

revisiones en

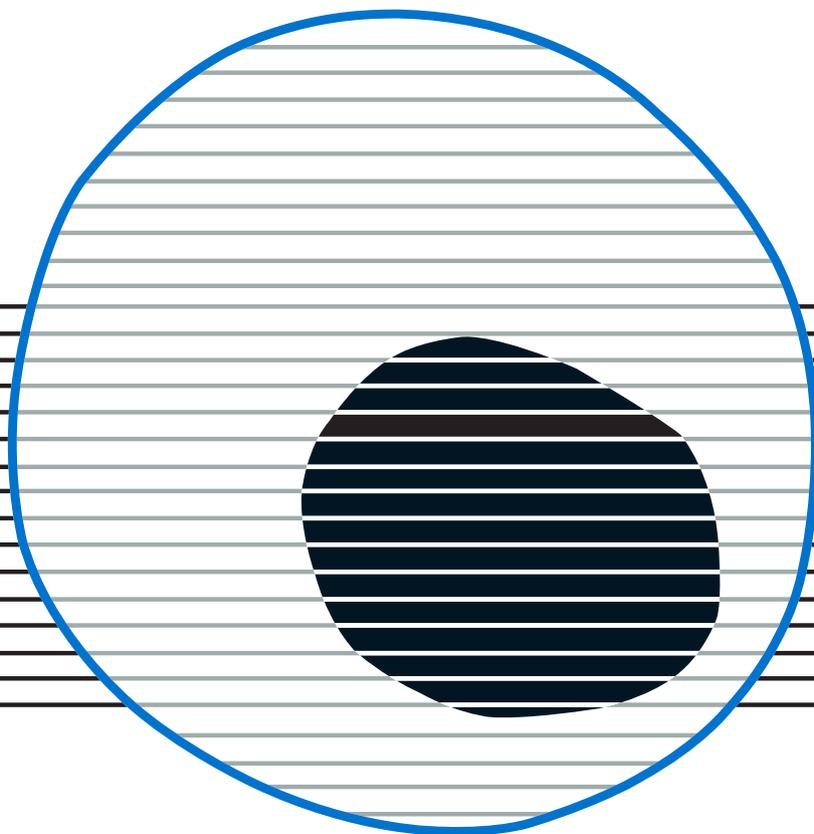
---

# CÁNCER

## XXVII SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

Tratamiento médico del cáncer en el año 2025

VOL. 39, SUPL. 1, 2025





revisiones en

---

# CÁNCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

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

© Copyright 2025. 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

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 90,00 € - Médicos Especialistas 160,00 € - Organismos y Empresas 200,00 €  
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.  
c/ Orense, 11, 4.ª planta - 28020 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

<https://www.revistarevisionesencancer.com>





revisiones en

---

# CÁNCER

---

## Sumario

---

Vol. 39

Supl.1

De los ensayos a la práctica clínica real: secuenciación de tratamiento en cáncer urotelial avanzado <i>Pablo Gajate Borau</i>	1
Todo lo que nos preguntamos en adyuvancia en cáncer de células renales <i>Silverio Ros Martínez</i>	3
CPHSm: factores a considerar a la hora de elegir entre las distintas opciones <i>Alejo Rodríguez-Vida</i>	5
Papel de los inhibidores de PARP en el manejo de la 1L del mCRPC <i>David Lorente Estellés</i>	8
Actualización del tratamiento sistémico de la recaída bioquímica tras cirugía y radioterapia <i>Ovidio Fernández Calvo, Ana Guedella López, Renata Carola Álvarez Llosa, David Arias Ron, Soledad Cameselle García, Paula Sampedro Domarco, Carme García Benito, Noelia García Cid, Jacobo Pérez Abab, Lidia Nuñel Varela, Paula González Vázquez, Jesús García Mata</i>	11
¿Existe un tratamiento común para los pacientes con la mutación BRAF+ en colon metastásico? <i>Eduardo Polo Marqués</i>	13
¿Existe un tratamiento común para los pacientes con la mutación BRAF+ en pulmón metastásico? <i>M.ª Carmen Areses Manrique, Soledad Cameselle García, Renata Álvarez Llosa, David Arias Ron, Paula Sampedro Domarco, Carme García Benito, Jacobo Pérez Abad, Ana Guedella López, Lidia Nuñel Varela, Iria Tesouro Blanco, María Regueiro Rodríguez, José Luis Firvida Pérez</i>	14

# Sumario

Vol. 39

Supl.1

Monoterapia con inhibidores del punto de control inmunológico frente a combinación con quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón y alta expresión de PD-L1 <i>Antonio Calles Blanco</i>	17
Fundamentos de la secuenciación de la tercera línea y sucesivas en cáncer colorrectal metastásico <i>Nuria Rodríguez Salas</i>	19
Papel del ADNct en cáncer colorrectal localizado. ¿Ha llegado el momento? <i>Jesús García-Foncillas López</i>	20
¿Es el cáncer colorrectal metastásico con MSI una nueva entidad clínica? <i>Pilar García Alfonso, Carmen Cobos Lama, Rocío Martín Lozano, Javier Soto Alsar</i>	22
El papel de los TKI en el tratamiento del hepatocarcinoma <i>Ana Fernández Montes, Lidia Nuñez Varela, Jacobo Pérez Abad, Ana Guedella López, Paula Sampedro Domarco, Soledad Cameselle García, David Arias Ron, Renata Álvarez Llosa, Carme García Benito, Iria Tesouro Blanco, María Regueiro Rodríguez</i>	25
Papel de la inmunoterapia en el adenocarcinoma esofagogástrico <i>Fernando Rivera</i>	28
¿Qué hacer a la progresión con iPARP en cáncer de ovario? <i>María Jesús Rubio</i>	31
Estrategia de tratamiento en pacientes con carcinoma de endometrio y con MMRd o con MMRp <i>Gloria Marquina Ospina</i>	33
Uso y desarrollo de ChatGPT: aplicaciones clínicas <i>Julio Mayol</i>	34
Nuevos datos de inmunoterapia en el tratamiento precoz de cáncer de mama <i>Begoña Bermejo de las Heras</i>	36
Oportunidades terapéuticas con SERD orales en el tratamiento del cáncer de mama con receptor hormonal positivo (HR+) <i>Vega Iranzo González-Cruz, Clara García González</i>	38
Manejo de metástasis cerebrales en cáncer de mama HER2+. A propósito de un caso clínico <i>Encarna González-Flores, Francisca Terrones, Aurora Soldado, Daniel Maroto</i>	41
Vitamina D en la práctica clínica oncológica <i>Juan Bayo Calero</i>	44

---

# Sumario

---

Vol. 39

Supl.1

Presente y futuro del tratamiento del glioblastoma. Visión del oncólogo <i>Noelia Vilariño</i>	46
El comité de tumores en el abordaje del cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado <i>Yolanda Escobar Álvarez</i>	48
Melanoma uveal <i>Enrique Espinosa Arranz</i>	50
Inteligencia artificial en el diseño de fármacos <i>Alberto Ocaña Fernández</i>	51
Situación de la terapia celular en tumores sólidos <i>Laura Angelats</i>	53



## De los ensayos a la práctica clínica real: secuenciación de tratamiento en cáncer urotelial avanzado

Pablo Gajate Borau

*Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

En los últimos años hemos experimentado un aumento en el número de los fármacos disponibles para el tratamiento del carcinoma urotelial, tanto para estadios localizados como avanzados. Como consecuencia, la supervivencia de estos pacientes en gran medida se ha visto incrementada.

Muchos de estos fármacos han mostrado su eficacia, en primer lugar, en pacientes con estadios avanzados sin alternativas terapéuticas posibles y, posteriormente, han ido adelantándose en la secuencia terapéutica e incluso se han posicionado en estadios localizados de la enfermedad en un contexto perioperatorio. Además, muchos de estos fármacos presentan un perfil de toxicidad muy diferente entre, sí lo que ha permitido combinar diferentes terapias.

Esto ha supuesto un cambio en el algoritmo terapéutico actual. Sin embargo, ante la avalancha de fármacos se abren varias cuestiones para las que todavía no disponemos de respuesta, como, por ejemplo, la secuencia terapéutica más adecuada, el beneficio de forma consecutiva de los diferentes avances o la toxicidad a largo plazo y cómo puede influir esta en los tratamientos subsiguientes.

Para poder resolver estas preguntas podemos apoyarnos en datos de práctica clínica real, que pueden ser retrospectivos, o incluso en ensayos clínicos observacionales prospectivos, con más validez metodológica y menos sesgos.

La inmunoterapia ha sido uno de los fármacos que mayor cambio ha tenido en el manejo del carcinoma urotelial diseminado. Inicialmente mostró su beneficio en pacientes que hubieran progresado a un tratamiento de quimioterapia. Sin embargo, su mayor impacto se observó gracias al ensayo clínico Javelin Bladder, en el que avelumab mostró un incremento en la supervivencia global como terapia de mantenimiento tras un beneficio en forma de respuesta o estabilización a un tratamiento previo basado en platino.

Desde la presentación de este estudio por primera vez en el congreso americano de 2020 hemos obtenido varias

actualizaciones que nos muestran resultados a largo plazo. En los últimos datos presentados con un seguimiento por encima de los 3 años se observa un incremento de más de 9 meses en la supervivencia global, que alcanza prácticamente los 30 meses (29,7 meses frente a 20,5 meses; HR: 0,77, 0,636-0,921). También merece la pena resaltar que esta mejoría se mantiene en todos los subgrupos de pacientes. Se han realizado múltiples subanálisis en función del número de ciclos recibidos, del tipo de tratamiento en primera línea (carboplatino frente a cisplatino) o de la respuesta obtenida (enfermedad estable frente a respuesta parcial frente a respuesta completa) y no se ha detectado ningún perfil de paciente que no se beneficie del tratamiento de mantenimiento con avelumab.

Por otro lado, se observó un subgrupo de largos respondedores al tratamiento con avelumab. Un tercio de los pacientes recibió al menos 12 meses de tratamiento, en los que se observó una supervivencia libre de progresión por encima de los 2 años (26,7 meses). No se detectó ninguna característica clínica diferencial capaz de identificar a este subgrupo de pacientes.

Múltiples estudios de vida real en diferentes países han confirmado los datos de avelumab en la práctica clínica. El estudio francés Avenance, con 595 pacientes incluidos, mostró una supervivencia libre de progresión de 5,7 meses y una supervivencia global de 21,3 meses. Recientemente también se han presentado datos de una serie española con más de 100 pacientes con cifras similares.

En los últimos años otros fármacos se han aprobado para el tratamiento del carcinoma urotelial metastásico tras progresión a quimioterapia, como el enfortumab vedotina o el erdafitinib. Sin embargo, se desconoce el efecto de estos fármacos tras la terapia con avelumab, ya que cuando se llevaron a cabo los ensayos clínicos el tratamiento de mantenimiento no estaba todavía disponible y la mayor parte de los pacientes recibe el tratamiento tras una segunda línea de inmunoterapia.

Gracias a los ensayos de práctica clínica real podemos hacernos a la idea del beneficio que podría conseguirse secuenciando, por ejemplo, un tratamiento de mantenimiento con avelumab tras una primera línea de quimioterapia basada en platino y una segunda línea con enfortumab vedotina. De hecho, el estudio Avenance analiza la supervivencia global de los pacientes tratados con avelumab de mantenimiento en función de la siguiente línea de tratamiento. En este subanálisis se observa cómo aquellos pacientes que reciben tratamiento con un

*antibody-drug conjugate* tras avelumab alcanzan una supervivencia global de 40,8 meses.

La evolución en el algoritmo terapéutico del carcinoma urotelial ha sido muy rápida en los últimos años. Han aparecido diferentes alternativas terapéuticas en los distintos escenarios. Los estudios de práctica clínica real pueden ayudarnos a ver la repercusión de estas terapias en nuestros pacientes y a dar respuesta a las preguntas que surjan tras la implantación de los nuevos tratamientos.

# Todo lo que nos preguntamos en adyuvancia en cáncer de células renales

Silverio Ros Martínez

*Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia*

## HISTORIA NATURAL DEL CARCINOMA RENAL DE CÉLULAS CLARAS (CRCC)

La historia natural del CRCC muestra que un porcentaje significativo (30 %) de los pacientes presenta metástasis en el momento del diagnóstico (M1). Además, un 20-30 % experimenta metástasis en uno o dos años tras la cirugía. La mayoría de las recurrencias ocurre en los tres primeros años.

## IDENTIFICACIÓN DE PACIENTES DE ALTO RIESGO

Existen varios marcadores pronósticos (UISS, SSIGN, Leibovich, Kattan, UCLA/UISS, MSKCC, Karakiewicz, GRANT y VENUSS) para determinar el riesgo de recurrencia. Estos marcadores incorporan factores como el estadio del tumor primario (T2-T4), los componentes sarcomatoides y el grado del tumor. Los estadios y los grados más altos se correlacionan con un mayor riesgo de recurrencia. Estas clasificaciones establecen una estratificación del riesgo de recaída para orientar las decisiones de tratamiento, pero su validación prospectiva ha mostrado una pérdida de valor pronóstico y no existía ninguna que se emplease de forma generalizada.

## OPCIONES DE TRATAMIENTO Y SU EFICACIA

Han sido varios los ensayos clínicos que han intentado demostrar un beneficio del tratamiento adyuvante en CRCC empleando diversos tipos de tratamientos, incluyendo IL-2/IFN e inhibidores de la tirosina cinasa (TKI), pero ninguno ha conseguido demostrar un beneficio significativo en la supervivencia global.

Únicamente el estudio KEYNOTE-564, cuyos resultados finales de supervivencia global se presentaron a principios de 2024, ha conseguido demostrar un aumento

significativo en SLP y SG en CRCC. Este ensayo evaluó pembrolizumab durante 12 meses administrado dentro de las 12 semanas siguientes de haber realizado la nefrectomía frente a placebo en pacientes con CRCC. Se empleó como clasificación pronóstica el TNM y se establecieron 3 grupos de riesgo (intermedio-alto, que incluía pacientes con pT2 G4 o con componente sarcomatoide; pT3: cualquier grado de diferenciación, que fue el grupo más numeroso del ensayo, y alto riesgo: pT4, cualquier grado o con afectación ganglionar y pacientes con enfermedad metastásica reseçada dentro de los 12 meses de haber realizado la nefrectomía). Pembrolizumab demostró, tras una mediana de seguimiento de más de 57 meses, una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en comparación con placebo y un aumento también significativo en supervivencia global, en torno a un 5 % (91,2 frente a 86 % a los 48 meses). Al menos se han publicado otros 3 ensayos clínicos en adyuvancia (Chekmate 914 con ipi + nivo, Immotion 010 con atezolizumab) o con una estrategia perioperatoria con nivolumab (Prosper) que no han conseguido los resultados conseguidos por el pembrolizumab, de forma que a día de hoy es la única estrategia que ha demostrado un impacto en SG en CRCC.

## MANEJO DE LA RECURRENCIA

A pesar del tratamiento adyuvante, hasta un 40 % de los pacientes que recibe tratamiento con pembrolizumab adyuvante presenta recaída durante el seguimiento. No existen estudios prospectivos que incluyan una población importante de pacientes que hayan recibido tratamiento adyuvante con inmunoterapia (IT), por lo que tenemos que manejar esta situación extrapolando los datos de ensayos en 2.ª línea y sucesivas en el escenario metastásico. En este sentido, es de capital importancia determinar la localización, la carga de enfermedad y, sobre todo, el momento de la recaída. Así, las recaídas durante o dentro

de los 3 meses tras haber finalizado el tratamiento adyuvante con IT se consideran una resistencia primaria a la IT y posiblemente el tratamiento basado en TKI sea la mejor estrategia, sin que las combinaciones de IT con TKI o el cambio a otra estrategia de inmunoterapia hayan demostrado ningún beneficio. La recurrencia tardía (> 12 meses tras el fin de la IT) puede indicar resistencia adquirida o secundaria, que requiere un enfoque terapéutico diferente, ya que a los 12 meses de haber finalizado la IT no queda receptor PD-1 ocupado por el fármaco, y en esta situación podría plantearse una estrategia de tratamiento similar a la que se hace en primera línea de enfermedad metastásica, optando por una combinación de IT en aquellos pacientes que se clasifican como intermedio o alto riesgo, según la clasificación de la IMDC, si se prioriza la posibilidad de supervivencia a largo plazo a costa de una menor tasa

de respuestas objetivas o si la situación requiere una combinación de IT con TKI para asegurar un menor porcentaje de progresiones en todo tipo de recaídas (de pronóstico bueno o intermedio-alto, según los factores pronósticos de la IMDC). Aquellas recurrencias que se producen entre los 3 y los 12 meses del fin de la IT suponen una situación de resistencia mixta, pero probablemente, y con los datos actuales, un tratamiento con TKI sea la opción más realista. No puede olvidarse la posibilidad de un tratamiento local en el caso de oligoprogresiones y reservar el tratamiento sistémico cuando la carga de enfermedad sea mayor.

En resumen, el tratamiento adyuvante durante un año con pembrolizumab en aquellos pacientes que reflejen la población incluida en el ensayo clínico Keynote 564 es el estándar de tratamiento hoy en día en pacientes con CRCC reseca-

# CPHSm: factores a considerar a la hora de elegir entre las distintas opciones

Alejo Rodríguez-Vida

Hospital del Mar. Parc de Salut Mar. Barcelona

## INTRODUCCIÓN

Durante muchas décadas, la terapia de privación androgénica (TDA) única 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 experimentan una progresión de la enfermedad en un plazo de 1 a 3 años y entran en una fase de resistencia a la castración (2). Después de demostrar su eficacia antitumoral en pacientes metastásicos en fase de resistencia a la castración, el uso de varios nuevos fármacos se ha investigado ampliamente en combinación con la TDA estándar en pacientes con CPHSm.

## OPCIONES ACTUALES PARA LA TERAPIA DE COMBINACIÓN EN DOBLETES

Hasta el momento, se han aprobado cuatro nuevos compuestos para la terapia combinada en forma de doblete junto con TDA para los pacientes con CPHSm: el taxano docetaxel, la abiraterona y los dos antiandrogénicos de segunda generación, enzalutamida y apalutamida.

### TDA más apalutamida: ensayo TITAN

Apalutamida es un antiandrogénico de nueva generación que funciona como un antagonista del RA (3). El ensayo aleatorizado de fase III TITAN evaluó el impacto de añadir el antiandrogénico de nueva generación apalutamida a la TDA en pacientes con CPHSm (4). En este ensayo, 1052 pacientes con CPHSm se asignaron aleatoriamente a TDA estándar más apalutamida de 240 mg al día o a TDA sola. Dicho estudio incluyó tanto pacientes de alto como de bajo volumen y de novo como metacrónicos, y permitía la administración previa de docetaxel, aunque

finalmente únicamente un 11 % de los pacientes lo recibieron. El estudio fue positivo para su objetivo primario al demostrar que la adición de apalutamida a la TDA resultó en un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia global en comparación con la TDA estándar (0,65; IC 95 %, 0,53-0,79;  $p < 0,0001$ ).

### TDA más enzalutamida: ensayos ENZAMET y ARCHES

Enzalutamida es también un antiandrogénico de nueva generación y comparte el mismo mecanismo de acción que apalutamida (3). Dos ensayos clínicos aleatorizados de fase III han evaluado el impacto de añadir el antiandrogénico de nueva generación enzalutamida a la TDA en pacientes con CPHSm. El ensayo ENZAMET comparó la combinación de TDA más enzalutamida de 160 mg/día a la TDA estándar junto con un antiandrogénico de primera generación (bicalutamida, nilutamida o flutamida) (5). El ensayo incluyó 1125 pacientes con CPHSm, tanto pacientes de alto como de bajo volumen, de novo como metacrónicos y permitía la administración previa o concomitante de docetaxel. 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;  $p = 0,002$ ). Estos resultados fueron posteriormente confirmados por el ensayo ARCHES (6). En este ensayo, 1150 pacientes con CPHSm fueron aleatorizados a TDA estándar más enzalutamida de 160 mg/día o a TDA sola. Dicho estudio incluyó tanto pacientes de alto como de bajo volumen, de novo como metacrónicos y permitía la administración previa de docetaxel. 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;  $p < 0,001$ ).

## OPCIONES ACTUALES PARA LA TERAPIA DE COMBINACIÓN EN TRIPLETES

Hasta el momento, se han aprobado dos nuevos compuestos para la terapia combinada en forma de triplete junto con TDA y docetaxel para los pacientes con CPHSm: el inhibidor del citocromo P17 abiraterona y el antiandrógeno de segunda generación, darolutamida.

### TDA más docetaxel y abiraterona: ensayo PEACE-1

El ensayo PEACE-1 fue un ensayo clínico de fase III factorial  $2 \times 2$  de cuatro ramas que comparó la adición de dos tratamientos experimentales: abiraterona-prednisona y radioterapia paliativa sobre el tumor prostático primario, ambas intervenciones juntas o por separado, junto con TDA estándar. Todos los participantes tenían enfermedad metastásica sincrónica o de novo (7) y se incluyeron pacientes con alto y bajo volumen de enfermedad metastásica. En la población global del ensayo, la adición de abiraterona-prednisona se asoció a una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión radiográfica (HR: 0,54; IC 99,9 %, 0,41-0,71;  $p < 0,0001$ ) y de la supervivencia global (HR: 0,82, IC 95,1 %, 0,69-0,98;  $p = 0,030$ ) en comparación con los pacientes que no recibieron abiraterona-prednisona.

### TDA más docetaxel y darolutamida: ensayo ARASENS

Darolutamida es también un antiandrógeno de nueva generación (3). Incluyó no solo pacientes con enfermedad metastásica sincrónica o de novo sino también pacientes recurrentes después de una terapia local (8). Se incluyeron pacientes con alto y bajo volumen de enfermedad metastásica. El ensayo reclutó a 1306 pacientes y se aleatorizaron a recibir tratamiento estándar con TDA más docetaxel o TDA, docetaxel y darolutamida. El estudio ARASENS fue positivo para su objetivo principal al demostrar que la adición de darolutamida al tratamiento estándar con TDA y docetaxel aumenta la supervivencia global de forma estadísticamente significativa (HR: 0,68; IC 95 %, 0,57-0,80;  $p < 0,001$ ).

## FACTORES A CONSIDERAR

Disponemos actualmente de un nivel de evidencia indiscutible para saber que añadir algún fármaco adicional, ya sea quimioterapia o un agente hormonal de nueva generación, tiene un impacto significativo en la supervivencia global y en el resto de objetivos clínicos relevantes para los pacientes con CPHSm. Estos datos apoyan

de forma rotunda abandonar el uso de la TDA sola como tratamiento de un paciente con CPHSm. Actualmente disponemos, por tanto, de 4 dobles de tratamiento para ofrecer a dichos pacientes TDA más docetaxel, TDA más abiraterona-prednisona, TDA más apalutamida y TDA más enzalutamida. El beneficio de añadir docetaxel se limitaría eminentemente a los pacientes con CPHSm de novo de alto volumen metastásico, mientras que las otras 3 opciones son activas tanto en pacientes de bajo como de alto volumen, e independientemente de la presentación de novo o recurrente de la enfermedad metastásica. Disponemos a su vez de 2 esquemas de tripletes para ofrecer a los pacientes con CPHSm: TDA más docetaxel y abiraterona-prednisona o TDA más docetaxel y darolutamida. De forma similar a lo mencionado con el doblete de docetaxel, el beneficio de añadir docetaxel al tratamiento con TDA en forma de triplete se limitaría eminentemente a los pacientes con CPHSm metastásicos de novo de alto volumen metastásico.

La cuestión más compleja de contestar es cómo decidimos qué tratamiento administramos de entre todas estas opciones terapéuticas para CPHSm. En primer lugar, hay que mencionar que ningún ensayo clínico aleatorizado de fase III ha comparado *head to head* estas diferentes opciones terapéuticas. Además, estos ensayos clínicos se han realizado en épocas no necesariamente contemporáneas, han incluido proporciones distintas de pacientes de diferentes subgrupos pronósticos y han utilizado diferentes opciones de tratamiento estándar. Por tanto, dichos ensayos clínicos no deberían compararse de forma directa y dichas comparaciones únicamente deberían hacerse con el objetivo de generar nuevas hipótesis. La selección de qué opción de tratamiento elegir para cada paciente dependerá, por tanto, de muchos factores, como, por ejemplo, el perfil de toxicidad de cada fármaco, las comorbilidades del paciente, su medicación habitual y su valoración oncogeriátrica, además de la experiencia previa del clínico y las preferencias de cada paciente.

## 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. DOI: 10.1016/j.ctarc.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. DOI: 10.1200/JCO.2005.03.4777
3. Davis ID. Combination therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: is three a crowd? *Ther Adv Med Oncol* 2022;14:17588359221086827. DOI: 10.1177/17588359221086827
4. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R, et al. Apalutamida for Metastatic, Castration-Sensitive

- Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1):13-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307
5. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1903835
  6. 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. DOI: 10.1200/JCO.22.00193.
  7. Fizazi K, Foulon S, Carles J, Roubaud G, McDermott R, Fléchon A, et al. Abiraterone plus prednisone added to androgen deprivation therapy and docetaxel in de novo metastatic castration-sensitive prostate cancer (PEACE-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study with a 2x2 factorial design. *Lancet* 2022;399(10336):1695-707. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00367-1
  8. Smith MR, Hussain M, Saad F, Fizazi K, Sternberg CN, Crawford ED, et al. Darolutamide and Survival in Metastatic, Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(12):1132-42. DOI: 10.1056/NEJMoa2119115

# Papel de los inhibidores de PARP en el manejo de la 1L del mCRPC

David Lorente Estellés

Consortio 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 encuentran en línea germinal. Las alteraciones en *BRCA*, tanto en línea germinal como somática, confieren un pronóstico adverso, tanto en enfermedad localizada como en la enfermedad resistente a la castración metastásica (1-3). La utilidad de las alteraciones de la reparación del ADN se basa en el principio de letalidad sintética, según el cual la inhibición de la proteína PARP (involucrada en la reparación de bases y la unión de extremos no homólogos) provoca la muerte celular selectiva en las células con defectos en la vía de recombinación homóloga por la acumulación de errores en la replicación (4).

Distintos ensayos clínicos han evaluado la actividad de diferentes inhibidores de PARP en monoterapia en pacientes con CPRCm. En el primero de ellos, el ensayo TOPARP, el tratamiento con olaparib de 400 mg cada 12 h tuvo una tasa de respuesta del 33 % en la población global, pero del 88 % en pacientes con alteraciones de la reparación del ADN (5). Al ensayo TOPARP le siguió 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) recibieron olaparib de 300 mg cada 12 horas o un segundo agente hormonal (enzalutamida/abiraterona). Olaparib demostró un beneficio significativo en supervivencia libre de progresión radiológica en pacientes y supervivencia global (mediana de 19,1 frente a 14,7 meses; HR = 0,69; IC 95 %, 0,50-0,97;  $p = 0,02$ ) en pacientes con alteraciones en *BRCA* o *ATM* (mediana de 7,4 frente a 3,6 meses; HR = 0,34; IC 95 %, 0,25-0,47;  $p < 0,001$ ), pero no en pacientes con otras alteraciones, con SLPr (4,8 frente a 3,3 meses; HR = 0,86) o SG (15,8 frente a 13,3 meses; HR = 0,95) (6,7). Análisis de biomarcadores de los ensayos TOPARP y PROFOUND determinaron que el beneficio se encontraba sobre todo en pacientes con alteraciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*, y era escaso en pacientes

con alteraciones en el gen *ATM* (8,9). 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 en 2020. En el ensayo de fase II TRITON-2 se incluyeron 193 pacientes con CPRCm en progresión tras 1-2 agentes hormonales y al menos una línea de quimioterapia. En la cohorte ( $n = 115$ ) de pacientes con alteraciones *BRCA* se observó una tasa de respuesta objetiva del 43,5 %, respuesta por PSA del 54,8 (10), mientras que 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 %) (11). En el ensayo de fase III aleatorizado TRITON-3, el tratamiento con rucaparib demostró beneficio en supervivencia libre de progresión frente al tratamiento a elección del investigador (segundo agente hormonal o quimioterapia) en pacientes con alteraciones de *BRCA*, pero no de *ATM* (12). Otros inhibidores de PARP también han demostrado una mayor tasa de respuesta en pacientes con alteraciones de *BRCA* que en aquellos con otras alteraciones de la recombinación homóloga. En el ensayo de fase II TALAPRO-1, la tasa de respuesta a talazoparib de 1 mg cada 24 horas fue mayor en pacientes con alteraciones *BRCA* (46 %) que en pacientes con alteraciones en *ATM* (12 %) u otras alteraciones (0 %). El tratamiento con niraparib de 300 mg cada 12 h se asoció a una tasa de respuesta objetiva de 34,2 % en pacientes con alteraciones de *BRCA* y del 10,6 % en pacientes con alteraciones HRR no *BRCA* ( $n = 81$ ) (13).

La combinación de iPARP con agentes hormonales (enzalutamida o abiraterona) ha demostrado una potencial sinergia en estudios preclínicos (14). Basado en un ensayo de fase II que demostró un beneficio en SLPr con la combinación de abiraterona + olaparib en pacientes con CPRCm posdocetaxel (15), en el ensayo de fase III PROPEL se aleatorizó a pacientes con CPRCm sin tratamiento previo a recibir la combinación de olaparib de 300 mg cada 12 horas + abiraterona de 1000 mg cada 24 horas

+ prednisona de 5 mg cada 12 horas frente a placebo + abiraterona de 1000 mg cada 24 h + prednisona de 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 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]). En el análisis final de supervivencia global, el beneficio observado en la población global no cumplió el límite preespecificado (42,1 frente a 34,7 meses; HR = 0,81 [IC 95 %, 0,67-1];  $p = 0,054$ ) de significación estadística (16).

En un segundo 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 biomarcador positivo (presencia de alteraciones de la recombinación homóloga) y una cohorte de pacientes biomarcador negativo, con un diseño estadístico específico para cada una de ellas. La cohorte biomarcador 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). En la cohorte 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];  $p = 0,0014$ ).

En el tercero de los ensayos de fase III que han evaluado la combinación de agentes hormonales e iPARP, el ensayo TALAPRO-2, se aleatorizó a pacientes con CPRCm a recibir la combinación de talazoparib de 0,5 mg cada 24 h y enzalutamida de 160 mg cada 24 h o placebo + enzalutamida 160 mg cada 24 h. Se realizó una evaluación prospectiva de alteraciones de la recombinación homóloga y se incluyó a pacientes en una cohorte no seleccionada (cohorte 1,  $n = 805$ ) y una cohorte únicamente con pacientes que presentaban alteraciones de la recombinación homóloga (cohorte 2,  $n = 230$ ). En la cohorte 1, el tratamiento con talazoparib + enzalutamida demostró un beneficio en SLPr en todos los pacientes (NR frente a 21,9 meses; HR = 0,63 [IC 95 %, 0,51-0,78]), pero también en los subgrupos de pacientes con (27,9 frente a 16,4 meses; HR = 0,46 [IC 95 %, 0,3-0,7],  $p = 0,003$ ) y sin (NA frente a 22,1 me-

ses; HR = 0,66 [IC 95 %, 0,49-0,91];  $p = 0,009$ ) alteraciones de la recombinación homóloga (17). En la cohorte 2 (exclusivamente pacientes con alteraciones HRR) se confirmó el beneficio en SLPr. Además, se observó beneficio en pacientes con alteraciones HRR no BRCA, como PALB2 (HR = 0,46 [0,12-1,87]) o CDK12 (HR = 0,38 [0,19-0,76]), ausente en pacientes con alteraciones en ATM (HR 0,9 [0,39-2,04]) (18). En un comunicado de prensa en octubre de 2024, se anunció un beneficio en la supervivencia global tanto en la cohorte 1 como la cohorte 2 del ensayo TALAPRO-2 (19), en este momento pendiente de su publicación.

Quedan pendientes varias cuestiones sobre el uso óptimo de estos fármacos. Es importante resaltar algunas diferencias en el diseño de los ensayos, 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 ensayos. El manejo óptimo (combinación frente a tratamiento secuencial) en pacientes con alteraciones en BRCA no se ha establecido, aunque los datos del ensayo de fase II BRCAAWAY sugieren que el tratamiento combinado podría ser superior a la secuencia. En pacientes con alteraciones HRR no BRCA se observó una significativa heterogeneidad de efecto, con beneficio en algunas alteraciones (CDK12, PALB2) y no en otras (ATM, CHEK2) en un análisis combinado de ensayos clínicos (20). Dado que la inmensa mayoría de pacientes había recibido únicamente ADT en monoterapia como tratamiento previo al CPRCm en los ensayos PROPEL, MAGNITUDE y TALAPRO-2, se desconoce si el efecto será similar tras tratamiento con agentes hormonales en CPHSm.

Por último, datos de ensayos clínicos de fase III con combinaciones iPARP + agentes hormonales en CPHSm, cuyos resultados se esperan en 2025, tienen el potencial de alterar el panorama de tratamiento de nuestros pacientes en el futuro cercano.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Castro E, Goh C, Olmos D, Saunders E, Leongamornlert D, Tymrakiewicz M, et al. Germline BRCA Mutations Are Associated With Higher Risk of Nodal Involvement, Distant Metastasis, and Poor Survival Outcomes in Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2013;31(14):1748-57. DOI: 10.1200/JCO.2012.43.1882
2. Castro E, Romero-Laorden N, Del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, et al. Prorrepair-B: A prospective cohort study of the impact of germline DNA repair mutations on the outcomes of patients with metastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(6):490-503.
3. Olmos D, Lorente D, Alameda D, Cattrini C, Romero-Laorden N, Lozano R, et al. Treatment patterns and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with and without somatic or germline alterations in homologous recombination repair genes. *Ann Oncol* 2024;35(5):485-72. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.01.011

4. Lord CJ, Ashworth A. PARP inhibitors: Synthetic lethality in the clinic. *Science* 2017;355(6330):1152-8. Doi: 10.1126/science.aam7344
5. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, Miranda S, Mossop H, Pérez-López R, et al. DNA-Repair Defects and Olaparib in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(18):1697-708.
6. De Bono J, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2020;382(22):2091-102.
7. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(24):2345-57.
8. Carreira S, Porta N, Arce-Gallego S, Seed G, Llop-Guevara A, Bianchini D, et al. Biomarkers associating with PARP inhibitor benefit in prostate cancer in the TOPARP-B trial. *Cancer Discov* 2021;11(11):2812-27.
9. Mateo J, De Bono JS, Fizazi K, Saad F, Shore N, Sandhu S, et al. Olaparib for the Treatment of Patients with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer and Alterations in BRCA1 and/or BRCA2 in the PROfound Trial. *J Clin Oncol* 2024;42(5):571-83.
10. Abida W, Patnaik A, Campbell D, Shapiro J, Bryce AH, McDermott R, et al. Rucaparib in Men with Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Harboring a BRCA1 or BRCA2 Gene Alteration. *J Clin Oncol* 2020;38(32):3763-72. DOI: 10.1200/JCO.20.01035
11. Abida W, Campbell D, Patnaik A, Shapiro JD, Sautois B, Vogelzang NJ, 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(11):2487-96.
12. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, Ostler P, McDermott R, Gingerich JR, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(8):719-32.
13. Smith MR, Scher HI, Sandhu S, Efstathiou E, Lara PN, Yu EY, 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;23(1):1-24.
14. Asim M, Tarish F, Zecchini HI, Sanjiv K, Gelali E, Massie CE, et al. Synthetic lethality between androgen receptor signalling and the PARP pathway in prostate cancer. *Nat Commun* 2017;8(1). DOI: 10.1038/s41467-017-00393-y
15. Clarke N, Wiechno P, Alekseev B, Sala N, Jones R, Kocak I, et al. Olaparib combined with abiraterone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):975-86. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30365-6
16. Saad F, Clarke NW, Oya M, Shore N, Procopio G, Guedes JD, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(10):1094-108.
17. Agarwal N, Azad AA, Carles J, Fay AP, Matsubara N, Heinrich D, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with first-line metastatic castration-resistant prostate cancer (TALAPRO-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10398):291-303.
18. Fizazi K, Azad AA, Matsubara N, Carles J, Fay AP, De Giorgi U, et al. First-line talazoparib with enzalutamide in HRR-deficient metastatic castration-resistant prostate cancer: the phase 3 TALAPRO-2 trial. *Nat Med* 2024;30(1):257-64.
19. Pfizer. Pfizer's Talzenna® in Combination with XTANDI® Prolongs Overall Survival in Phase 3 TALAPRO-2 Trial [cited 2024 Oct 10]. Available from: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizers-talzennar-combination-xtandir-prolongs-overall>
20. Fallah J, Xu J, Weinstock C, Gao X, Heiss BL, Maguire WF, et al. Efficacy of Poly(ADP-ribose) Polymerase Inhibitors by Individual Genes in Homologous Recombination Repair Gene-Mutated Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: A US Food and Drug Administration Pooled Analysis. *J Clin Oncol* 2024;42(14):1687-98. DOI: 10.1200/JCO.23.02105

# Actualización del tratamiento sistémico de la recaída bioquímica tras cirugía y radioterapia

Ovidio Fernández Calvo, Ana Guedella López, Renata Carola Álvarez Llosa, David Arias Ron, Soledad Cameselle García, Paula Sampedro Domarco, Carme García Benito, Noelia García Cid, Jacobo Pérez Abab, Lidia Nuñel Varela, Paula González Vázquez, Jesús García Mata

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

La recurrencia bioquímica es la elevación exclusiva del PSA tras un tratamiento radical (cirugía o radioterapia) y se define según el tipo de tratamiento previo realizado. Tras una prostatectomía radical, American Urological Association (AUA) la define como un incremento en el valor de PSA  $\geq 0,2$  ng/mL confirmada con una segunda determinación, mientras que tras radioterapia radical esta definición se basa en los criterios Phoneix (1). Para confirmar una recurrencia bioquímica exclusiva, deben realizarse pruebas de imagen convencionales (TC y gammagrafía ósea) con la intención de descartar enfermedad a distancia. Estas pruebas son las realizadas en los distintos ensayos clínicos que evalúan la actividad de tratamientos sistémicos. Sin embargo, en la práctica asistencial están implementándose *técnicas* diagnósticas de nueva generación que incrementan la sensibilidad y la especificidad en la detección de metástasis.

La terapia sistémica en pacientes con recurrencia bioquímica está indicada solamente cuando la terapia local de rescate no es una alternativa:

1. Pacientes que ya han recibido terapia local tras tratamiento definitivo inicial con recurrencia bioquímica posteriormente o:
2. Pacientes que no pueden recibir terapia local adicional (contraindicación para la cirugía o en los que no puede administrarse radioterapia adicional).

El tipo de terapia sistémica depende de la presencia de características de alto o bajo riesgo. No hay una definición única sobre las características de alto riesgo. Existen diferencias entre las distintas sociedades. Los principales factores de mal pronóstico fueron un tiempo de duplicación (PSA-DT) corto, grado ISUP alto, valor elevado de PSA, edad y comorbilidades (3).

Las guías ASCO definen a los pacientes con características de alto riesgo como (2):

1. Aquellos en los que se ha realizado una prostatectomía radical: tiempo de duplicación  $< 1$  año o un Gleason 8-10 o:
2. Pacientes tratados con radioterapia: intervalo hasta la recurrencia  $< 18$  meses o un Gleason de 8 a 10.

En algunos estudios, son los pacientes de alto riesgo, definidos en este caso como un alto ISUP y un tiempo de duplicación corto (inferior a 6 meses), los que parecen beneficiarse más de un tratamiento precoz con hormonoterapia, sobre todo si presentan una alta esperanza de vida (3).

Los datos acerca de la utilización de hormonoterapia (HT) en pacientes con recaída bioquímica tras un tratamiento radical son controvertidos. Fue positivo el único estudio aleatorizado de fase III (4), con una supervivencia global a 5 años del 86,4 % con el tratamiento diferido frente a 91,2 % con HT de forma inmediata (*log rank, p = 0,047*) y otros con resultados negativos.

Las guías EUA recomiendan el tratamiento precoz con HT en pacientes de alto riesgo de progresión definidos por un tiempo de duplicación corto (PSA-DT a la recaída  $< 6-12$  meses) o en el grupo ISUP de grado  $> 2/3$  y una expectativa de vida elevada (3).

Uno de los principales estudios que evalúa el tratamiento hormonal sistémico en esta situación, y que modifica la práctica asistencial, es el estudio Embark. Es un estudio de fase III aleatorizado en pacientes con adenocarcinoma de próstata que presentan una recaída bioquímica de alto riesgo, definida como un tiempo de duplicación  $\leq 9$  meses y un valor de PSA  $\geq 2$  ng/ml sobre el nadir tras radioterapia o  $\geq 1$  ng/ml tras prostatectomía radical con o sin tratamiento radioterápico posterior (5). Los pacientes se aleatorizaron 1:1:1 a recibir enzalutamida diaria y leuproli-da cada 12 meses (brazo de combinación), placebo

con leuprolida (brazo con leuprolida exclusivo) o enzalutamida en monoterapia. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de metástasis (MFS) en el brazo de combinación frente al brazo de tratamiento con leuprolida de forma exclusiva. La MFS en el brazo de monoterapia comparada con el brazo de leuprolida era un objetivo secundario. Se incluyeron un total de 1068 pacientes. Tras un seguimiento medio de 60,7 meses, la MFS a 5 años fue del 87,3 % (IC 95 %, 83,0-90,6) en el brazo de combinación, del 71,4 % (IC 95 %, 65,7-76,3) en el brazo de leuprolida exclusivo y del 80 % (IC 95 %, 75,0-84,1) en el brazo de monoterapia. La combinación de enzalutamida con leuprolida fue superior a leuprolida monoterapia en relación a MFS (HR = 0,42; IC 95 %, 0,30-0,61;  $p < 0,2$  ng/mL) tras 36 semanas de terapia. Este estudio evalúa la opción de la desescalada terapéutica. El tratamiento puede reiniciarse cuando el PSA se incrementaba a  $\geq 2,0$  ng/mL si el paciente había sido tratado con prostatectomía radical o  $\geq 5,0$  ng/mL con radioterapia previa.

Existen estudios con nuevos agentes hormonales de nueva generación. El estudio ARASTEP2, en reclutamiento, evalúa el papel de darolutamida en recurrencia de alto riesgo no metastásica mediante el uso de PSMA PET/CT. Tras prostatectomía radical, el estudio PRESTO (6) muestra que la utilización de ADT + apalutamida o ADT + abiraterona y apalutamida mejora la supervivencia libre de progresión por PSA frente a ADT exclusiva.

En pacientes con recurrencia bioquímica con características de bajo riesgo de recaída, una expectativa de vida inferior a 10 años o en los que no puede realizarse una terapia de rescate el seguimiento activo es una opción viable. Esto se debe a que, en pacientes no seleccionados con recaída, el tiempo medio hasta el desarrollo de metástasis es de 8 años y el tiempo desde su aparición hasta el fallecimiento del paciente, más de 5 años (3,7) (Tabla I).

Tabla I.

Recomendaciones tratamiento sistémico de rescate	Grado de recomendación
No ofrecer terapia de privación androgénica (TDA) en pacientes con PSA-DT > 12 meses	A
Ofrecer enzalutamida con o sin TDA en pacientes MO con recurrencia de alto riesgo, definida como un PSA-DT $\leq 9$ meses y un valor de PSA $\geq 2$ ng/ml sobre el nadir tras radioterapia o $\geq 1$ ng/ml tras prostatectomía radical con o sin Radioterapia posterior	A

Extraído de EUA Guidelines (3).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Roach M 3rd, Hanks G, Thames H Jr, et al. Defining biochemical failure following radiotherapy with or without hormonal therapy in men with clinically localized prostate cancer: recommendations of the RTOG-ASTRO Phoenix Consensus Conference. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2006;65(4):965.
2. Virgo KS, Rumble RB, de Wit R, et al. Initial Management of Noncastrate Advanced, Recurrent, or Metastatic Prostate Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39:1274.
3. EUA Guidelines. End presented at the EUA Annual Congress Paris 2024.
4. Duchesne GM, Woo HH, Bassett JK, et al. Timing of androgen-deprivation therapy in patients with prostate cancer with a rising PSA (TROG 03.06 and VCOG PR 01-03 [TOAD]): a randomised, multi-centre, non-blinded, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):727-37.
5. Freedland SJ, De Almeida Luz M, De Giorgi U, et al. Improved Outcomes with Enzalutamide in Biochemically Recurrent Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2023;389:1453-65.
6. Aggarwal R, Heller G, Hillman DW, et al. PRESTO: A Phase III, Open-Label Study of Intensification of Androgen Blockade in Patients with High-Risk Biochemically Relapsed Castration-Sensitive Prostate Cancer (AFT-19). *J Clin Oncol* 2024;42(10):1114-23.
7. Pound CR, Partin AW, Eisenberger MA, et al. Natural history of progression after PSA elevation following radical prostatectomy. *JAMA* 1999;281:1591.

## ¿Existe un tratamiento común para los pacientes con la mutación BRAF+ en colon metastásico?

Eduardo Polo Marqués

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza*

La mutación BRAF V600E se identifica en torno al 8-10 % de los pacientes con cáncer colorrectal avanzado. Se asocia con unas características clínicas y moleculares específicas y confiere un peor pronóstico a estos pacientes.

La inhibición de BRAF por sí sola no es eficaz dado el escape de la proliferación tumoral por otras vías. Debido a ello, son las terapias combinadas de inhibidores de BRAF, junto con inhibidores de MEK y anticuerpos anti-EGFR, las más desarrolladas.

Los primeros datos clínicos sólidos pertenecen al estudio ANCHOR en primera línea, un fase II de 95 pacientes tratados con encorafenib más binimetinib y cetuximab con buenos datos de respuestas (en torno al 47 %), pero con una mediana de PFS de 5,8 meses.

Posteriormente, el estudio BEACON aleatorizó en un fase III ambicioso a 665 pacientes BRAF mutados en 2.ª o en 3.ª línea a tres brazos de tratamiento: encorafenib más cetuximab (doblete), encorafenib más cetuximab más binimetinib (triplete) y brazo control y FOLFIRI + cetuximab. Resultados positivos de ambos brazos de tratamiento experimental frente a brazo control en cuanto a mPFS (4,5 frente a 1,5 meses triplete y 4,3 frente a 1,5 meses doblete) y mOS (9,3 meses doblete y triplete frente a 5,9 meses del brazo control). La tolerancia a los tratamientos fue satisfactoria. Las escasas diferencias objetivadas con la adición de binimetinib ha hecho que la gran mayoría de las agencias reguladoras hayan aprobado la combinación de encorafenib + cetuximab (doblete) como tratamiento estándar de segunda línea en estos pacientes con cáncer colorrectal avanzado BRAF mutado y el doblete esté referenciado como la mejor opción de tratamiento en guías clínicas europeas y americanas.

Conocemos datos iniciales ilusionantes del estudio BREAKWATER, que testa en primera línea la combinación con quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) más encorafenib y cetuximab frente a quimioterapia más antiangiogénicos, extraídos del estudio de seguridad inicial, con mPFS superiores a los 11 meses e importantes tasas de respuestas.

Con la confirmación de estos datos del BREAKWATER, la combinación de quimioterapia más encorafenib y cetuximab sería el tratamiento óptimo para estos pacientes, incorporando la terapia dirigida anti-BRAF a la primera línea de tratamiento.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Boccaccino A, Borelli B, Intini R. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib in patients with BRAF V600E-mutated metastatic colorectal cancer: real-life data from an Italian multi-center experience. *ESMO Open* 2022;7(3):100506. DOI: 10.1016/j.esmoop.2022.100506
2. Ciombor KK, Strickler JH, Bekaii-Saab TS, et al. BRAF-Mutated Advanced Colorectal Cancer: A Rapidly Changing Therapeutic Landscape. *J Clin Oncol* 2022;40(24):2706-15. DOI: 10.1200/JCO.21.02541
3. Kopetz S, Grothey A, Yaeger E, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Eng J Med* 2019;381:1632-43. DOI: 10.1056/NEJMoa1908075
4. Ros J, Rodríguez-Castells M, Saoudi N, et al. Treatment of BRAF-V600E mutant metastatic colorectal cancer: new insights and biomarkers. *Expert Rev Anticancer Ther* 2023;23(8):797-806. DOI: 10.1080/14737140.2023.2236794
5. Van Cutsem E, Taieb J, Yaeger R, et al. ANCHOR CRC: Results from a Single-Arm, Phase II Study of Encorafenib Plus Binimetinib and Cetuximab in Previously Untreated BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(14):2628-37. DOI: 10.1200/JCO.22.01693

# ¿Existe un tratamiento común para los pacientes con la mutación BRAF+ en pulmón metastásico?

M.<sup>a</sup> Carmen Areses Manrique, Soledad Cameselle García, Renata Álvarez Llosa, David Arias Ron, Paula Sampedro Domarco, Carme García Benito, Jacobo Pérez Abad, Ana Guedella López, Lidia Nuñel Varela, Iria Tesouro Blanco, María Regueiro Rodríguez, José Luis Firvida Pérez

*Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es el segundo cáncer más común en todo el mundo. Es la principal causa de muerte por cáncer y representa el 18 % de todas las muertes por cáncer (1).

Las mutaciones de BRAF se encuentran en el 3-5 % del cáncer no micrótico de pulmón (CNMP) avanzado, son más frecuentes en tipo histológico no escamoso y se clasifican comúnmente como mutaciones V600 y no V600. Las mutaciones BRAFV600 se han observado más en el género femenino, en no fumadores y en general tienen peor pronóstico; las mutaciones no V600 se observan más en el género masculino, en fumadores o exfumadores y tienen más propensión a la afectación del sistema nervioso central (SNC). La mutación BRAFV600E es la mutación más prevalente y representa aproximadamente entre el 30 y el 50 % de todas las mutaciones BRAF en el CPNM avanzado (2-4).

Las guías recomiendan que en todos los pacientes con CPNM no escamoso avanzado debe analizarse esta alteración molecular al diagnóstico (5,6). Los test moleculares recomendados y aprobados incluyen la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la secuenciación de próxima generación (NGS) (7).

## TRATAMIENTO

### Papel de la quimioterapia

Antes del desarrollo de la terapia dirigida para el CPNM avanzado con mutación BRAF, la quimioterapia basada en platino era el estándar de tratamiento (8). Estudios retrospectivos demostraron que los pacientes con CPNM avanzado con mutación BRAFV600E tienen una supervivencia libre de progresión (SLP) más corta con la quimioterapia basada en platino que aquellos con CPNM avanzado BRAFWT (9).

### Papel de la inmunoterapia

Los datos sobre la eficacia y la seguridad de la inmunoterapia en pacientes con CPNM con mutación BRAFV600E son limitados y la inmunoterapia no está aprobada específicamente para pacientes con esta mutación (10,11).

### Papel de la combinación de la quimioterapia con inmunoterapia

La combinación de quimioterapia con inmunoterapia está aprobada para el tratamiento de primera línea de pacientes con CPNM avanzado, pero no específicamente para pacientes con mutaciones BRAFV600E (12). Existen al menos 2 estudios retrospectivos en los que los pacientes con CPNM avanzado con mutación BRAFV600E que reciben en 1.<sup>a</sup> línea quimioterapia + inmunoterapia tienen una mejor SLP que los que reciben quimioterapia sola, lo que sugiere que puede ser una alternativa de tratamiento. Este beneficio de eficacia es menor en líneas posteriores (13,14).

### Inhibidores de BRAF y MEK en el CPNM avanzado

En varios ensayos se analizó la actividad de los inhibidores de BRAF en monoterapia en pacientes con CPNM con mutación BRAFV600. El tratamiento con vemurafenib demostró una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 37,5 % y una SLP de 12,9 meses en pacientes sin tratamiento previo y una TRO de 37,0-44,8 % y una SLP de 5,2-6,1 meses en pacientes tratados previamente, pero se produjeron eventos adversos (EA) graves en el 63 % de los pacientes, sobre todo la aparición de cáncer escamoso cutáneo (15 %) y queratoacantoma (15 %) (15,16).

La monoterapia con dabrafenib fue también eficaz en pacientes con CPNM avanzado con mutación BRAFV600E. En pacientes tratados previamente, la TOR fue del 33 %

y la SLP, de 5,5 meses. En este caso se produjeron EA de grado 3-4 en el 42 % de los pacientes y la pirexia fue el EA más común (36 %) (17).

La combinación de inhibidores de BRAF y MEK demostró una actividad antitumoral sinérgica con un perfil de seguridad manejable.

Un ensayo multicéntrico, no aleatorizado, abierto y de fase II evaluó dabrafenib más trametinib en pacientes con CPNM avanzado con mutación BRAFV600E. En el análisis inicial de datos, con una mediana de seguimiento de 15,9 meses, en aquellos pacientes sin tratamiento previo ( $n = 36$ ), la TRO fue del 64 % (IC 95 %, 46-79), la duración de la respuesta (DOR) fue de 10,4 meses (IC 95 %, 8,3-17,9), la SLP fue de 10,9 meses (IC 95 %, 7,0-16,6) y la supervivencia global (SG) fue de 24,6 meses (IC 95 %, 12,3-NR) . En el caso de los pacientes tratados previamente ( $n = 57$ ), los datos obtenidos fueron algo peores, con una TRO del 63,2 % (IC 95 %, 49,3-75,6), una DOR de 9,0 meses (IC 95 %, 6,9-18,3), una SLP de 9,7 meses (IC 95 %, 6,9-19,6) y una SG inmadura (16,17). En el análisis de seguimiento a los 5 años, la SLP y la SG fue de 10,8 meses (IC 95 %, 7,0-14,5) y de 17,3 meses (IC 95 %, 12,3-40,2) en aquellos pacientes sin tratamiento previo y de 10,2 meses (IC 95 %, 6,9-16,7) y 18,2 meses (IC 95 %, 14,3-28,6) en los pacientes que ya habían recibido tratamiento previamente. El EA más frecuente fue la pirexia (56 %) y los EA de grado 3-4 ocurrieron en el 66 % de los pacientes, pero la mayoría fueron manejables (18).

El ensayo PHAROS es un estudio de fase II abierto de un solo brazo en el que participaron 98 pacientes con CPNM avanzado con mutación BRAF V600E. En los pacientes que no habían recibido tratamiento previo ( $n = 59$ ), la TRO fue del 75 % y la SLP, por el momento, no se ha alcanzado (> 15,7 meses). En aquellos pacientes tratados previamente ( $n = 39$ ), en cambio, los resultados fueron algo menores: una TRO del 46 % y una SLP de 9,3 meses en pacientes tratados previamente. Se produjeron EA de grado 3 y 4 en el 38 % y el 3 % de todos los pacientes, respectivamente. Los EA notificados de cualquier grado con mayor frecuencia fueron náuseas, diarrea, fatiga y vómitos (19).

El ensayo ENCO-BRAF es otro estudio de fase II en marcha en el que se incluye una cohorte sin tratamiento previo y otra cohorte tratada previamente. En ESMO 2024 se presentaron los datos de los pacientes que no se habían tratado previamente con una TRO del 65 %, una SLP de 10,9 y, por el momento, no se ha alcanzado la SG.

Basándose en estos datos, la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos aprobaron la combinación de dabrafenib más trametinib y encorafenib + binimetinib para el tratamiento de pacientes con CPNM avanzado con mutación BRAFV600E en 1.ª línea.

El perfil de eventos adversos de encorafenib y binimetinib es distinto al de dabrafenib y trametinib, y estas diferencias deben tenerse en cuenta al elegir el régimen óptimo de terapia dirigida para pacientes con CPNM con mutación BRAF. La tasa de pirexia de cualquier grado con encorafenib y binimetinib fue del 22 %, y con dabrafenib y trametinib, del 64 %. Además, hubo numéricamente menos EA graves que llevaron a la discontinuación del tratamiento, interrupción o retraso de la dosis y reducción de la dosis en aquellos tratados con encorafenib y binimetinib (15 %, 44 % y 24 % de los pacientes, respectivamente) en comparación con dabrafenib y trametinib, tanto en pacientes tratados previamente (12 %, 61 % y 35 % de los pacientes, respectivamente) como en pacientes no tratados (22 %, 75 % y 39 %, respectivamente).

## CONCLUSIONES

La combinación de dabrafenib más trametinib y encorafenib más binimetinib es el estándar de tratamiento en 1.ª línea en pacientes con CPNM avanzado con mutación BRAFV600E. La combinación de encorafenib + binimetinib tiene un perfil de seguridad más favorable y SLP y SG algo mejores. De todas formas, es necesario realizar más ensayos clínicos en el futuro para explorar la secuenciación de la terapia y desarrollar nuevos fármacos para cuando aparezcan resistencias.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, 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. Cui G, Liu D, Li W, Fu X, Liang Y, Li Y, et al. A meta-analysis of the association between BRAF mutation and nonsmall cell lung cancer. *Medicine* 2017;96(14):e6552. DOI: 10.1097/MD.0000000000006552
3. Marchetti A, Felicioni L, Malatesta S, Sciarrotta MG, Guetti L, Chella A, et al. Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer harboring BRAF mutations. *J Clin Oncol* 2011;29(26):3574-9. DOI: 10.1200/JCO.2011.35.9638
4. Dagogo-Jack I, Martínez P, Yeap BY, Ambrogio C, Ferris LA, Lydon C, et al. Impact of BRAF mutation class on disease characteristics and clinical outcomes in BRAF-mutant lung cancer. *Clin Cancer Res* 2019;25(1):158-65. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2062
5. National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Non-Small Cell Lung Cancer V.5.2023©. National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2023 [accessed November 29, 2023].
6. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:339-57.
7. Sholl L, Cooper WA, Kerr K, Tan DSW, Tsao MS (eds.). IASLC Atlas of Molecular Testing for Targeted Therapy in Lung Cancer. International Association for the Study of Lung Cancer; 2023.

8. Johnson BE, Baik CS, Mazieres J, Groen HJM, Melosky B, Wolf J, et al. Clinical outcomes with dabrafenib plus trametinib in a clinical trial versus real-world standard of care in patients with BRAF-mutated advanced NSCLC. *JTO Clin Res Rep* 2022;3(5):100324. DOI: 10.1016/j.jtocrr.2022.100324
9. Cardarella S, Ogino A, Nishino M, Butaney M, Shen J, Lydon C, et al. Clinical, pathologic, and biologic features associated with BRAF mutations in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res* 2013;19:4532-40. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0657
10. Mazieres J, Drilon A, Lusque A, Mhanna L, Cortot AB, Mezquita L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with advanced lung cancer and oncogenic driver alterations: results from the IMMUNOTARGET registry. *Ann Oncol* 2019;30:1321-8. DOI: 10.1093/annonc/mdz167
11. Shields MD, Marín-Acevedo JA, Pellini B. Immunotherapy for advanced non-small cell lung cancer: a decade of progress. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2021;41:1-23. DOI: 10.1200/EDBK\_321483
12. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92. DOI: 10.1056/NEJMoa1801005
13. Wang H, Cheng L, Zhao C, Zhou F, Jiang T, Guo H, et al. Efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced non-small cell lung cancer harboring BRAF mutations. *Transl Lung Cancer Res* 2023;12:219-29. DOI: 10.21037/tlcr-22-613
14. Subbiah V, Gervais R, Riely G, Hollebecque A, Blay J-Y, Felip E, et al. Efficacy of vemurafenib in patients with non-small-cell lung cancer with BRAF V600 mutation: an open label, single-arm cohort of the histology-independent VE-BASKET study. *JCO Precis Oncol* 2019;3:PO18.00266. DOI: 10.1200/PO.18.00266
15. Mazieres J, Cropet C, Montané L, Barlesi F, Souquet PJ, Quantin X, et al. Vemurafenib in non-small-cell lung cancer patients with BRAFV600 and BRAFnonV600 mutations. *Ann Oncol* 2020;31(2):289-94. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.022
16. Planchard D, Kim TM, Mazieres J, Quoix E, Riely G, Barlesi F, et al. Dabrafenib in patients with BRAF(V600E)-positive advanced non-small-cell lung cancer: a single-arm, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:642-50. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00077-2
17. Planchard D, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1307-16.
18. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland Å, et al. Phase 2 study of dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF V600E-mutant metastatic NSCLC: updated 5-year survival rates and genomic analysis. *J Thorac Oncol* 2022;17:103-15.
19. Riely GJ, Ahn MJ, Felip E, Ramalingam SS, Smit EF, Tsao AS, et al. Encorafenib plus binimetinib in patients with BRAFV600-mutant non-small cell lung cancer: Phase II PHAROS study design. *Future Oncol* 2022;18(7):781-91. DOI: 10.2217/fo-2021-1250

# Monoterapia con inhibidores del punto de control inmunológico frente a combinación con quimioterapia en pacientes con cáncer de pulmón y alta expresión de PD-L1

Antonio Calles Blanco

Servicio de Oncología. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado o metastásico con alta expresión de PD-L1 (TPS > 50 %) representa aproximadamente un 30 % de los pacientes de nuevo diagnóstico, y en el que el uso de los inhibidores del punto de control inmunológico (ICI) han mostrado una eficacia significativa. Sin embargo, la elección entre monoterapia con ICI y la combinación con quimioterapia no se ha evaluado de manera prospectiva en ensayos clínicos y depende de factores como las características del paciente, la biología tumoral y la carga de la enfermedad o el acceso a las terapias disponibles en esta indicación.

## FÁRMACOS DISPONIBLES EN CPNM

Los principales ICI aprobados para el tratamiento de CPNM con alta expresión de PD-L1 incluyen:

- *Pembrolizumab*. Primera opción para monoterapia en pacientes sin mutaciones accionables, con datos robustos del estudio KEYNOTE-024. También aprobado en combinación con quimioterapia en KEYNOTE-189 y KEYNOTE-407. En España solo cuenta la monoterapia con resolución de financiación en esta indicación.
- *Atezolizumab*. Indicado para monoterapia y combinación con quimioterapia, respaldado por el IMpower110, IMpower150 e IPSOS. En España solo cuenta con resolución de financiación la monoterapia en esta indicación.
- *Nivolumab + ipilimumab*. Uso combinado de inhibidores PD-1 y CTLA-4, con beneficios en subgrupos específicos según el estudio CheckMate-227 y en combinación con quimioterapia en el estudio CheckMate-9LA. En España no cuenta con resolución de financiación en esta indicación.

- *Cemiplimab*. Eficaz como monoterapia y en combinación con quimioterapia en pacientes con alta expresión de PD-L1, basado en los estudios Empower-Lung01 y Empower-Lung03. En España cuenta con resolución de financiación; ambas opciones en esta indicación.
- *Tislelizumab*. Fármaco recientemente aprobado, con resultados favorables en combinación con quimioterapia en población asiática, basado en los estudios RATIONALE-304 y RATIONALE-307. En España solo cuenta con resolución de financiación la combinación con quimioterapia en esta indicación.

## EVIDENCIA CLÍNICA Y FACTORES ASOCIADOS A LA ELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

Un análisis reciente de la FDA y otros estudios han identificado características clínicas que influyen en la respuesta a los tratamientos:

1. Pacientes femeninos, no fumadores y con mutaciones accionables (EGFR y ALK): el beneficio es menor con la monoterapia que la combinación de ICI con quimioterapia.
2. Pacientes con tumores de biología agresiva (KEAP1 y STK11) podrían beneficiarse más de la combinación con quimioterapia.
3. Pacientes con carga tumoral elevada y metástasis sintomáticas o de riesgo: en estos casos, la combinación con quimioterapia proporciona más seguridad de respuesta que una monoterapia, lo que evita el riesgo de pérdida de oportunidad de tratamiento y deterioro clínico del paciente si no hay respuesta a la monoterapia.

## CONCLUSIONES

La monoterapia con ICI es eficaz en pacientes seleccionados con alta expresión de PD-L1. La combinación

**Tabla I.** Comparación de ICI aprobados en CPNM con alta expresión de PD-L1

Fármaco	Modo de uso	Estudios principales	Población	Financiación por SNS
Pembrolizumab	Monoterapia / combinación	KEYNOTE-024, KEYNOTE-189, KEYNOTE-407	Escamoso y no escamoso	Solo monoterapia
Atezolizumab	Monoterapia / combinación	IMpower110, IMpower 150, IPSOS	Escamoso y no escamoso	Solo monoterapia
Nivolumab + Ipilimumab	Monoterapia / combinación	CM-227, CM-9LA	Escamoso y no escamoso	No
Cemiplimab	Monoterapia / combinación	EMPOWER-Lung01, EMPOWER Lung03	Escamoso y no escamoso	Sí
Tislelizumab	Monoterapia / combinación	RATIONALE-304, RATIONALE-307	Escamoso y no escamoso	Solo combinación

con quimioterapia debe considerarse en casos de biología tumoral agresiva, carga tumoral elevada o necesidad de respuesta inmediata o en aquellos casos con menor beneficio esperado con la monoterapia, como mujeres, no fumadoras o en riesgo de albergar mutaciones accionables. El manejo debe ser individualizado, considerando las características del paciente y del tumor y los tratamientos disponibles (Tabla I).

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Akinboro O, Joseph Vallejo J, Nakajima EC, Ren Y, Mishra-Kalyani PS, Erin A. Larkins et al. Outcomes of anti-PD-(L)1 therapy with or without chemotherapy (chemo) for first-line (1L) treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with PD-L1 score  $\geq$  50 %: FDA pooled analysis. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16). Meeting Abstract: 2022 ASCO Annual Meeting I. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.16\_suppl.900
- Herbs R, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Eng J Med* 2020;383(14):1328-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1917346
- Lu S, Wang J, Yu Y, Yu X, Hu Y, Ai X, et al. Tislelizumab Plus Chemotherapy as First-Line Treatment for Locally Advanced or Metastatic Nonsquamous NSCLC (RATIONALE 304): A Randomized Phase 3 Trial. *J Thor Oncol* 2021;16(9):1512-22. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.05.005
- Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1606774
- Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, Bondarenko I, Özgüroğlu M, Gogishvili 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. *The Lancet* 2021;397(10274):592-604. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00228-2

# Fundamentos de la secuenciación de la tercera línea y sucesivas en cáncer colorrectal metastásico

Nuria Rodríguez Salas

Hospital Universitario La Paz. Madrid

Las recomendaciones de tratamiento en terceras o sucesivas líneas en cáncer colorrectal metastásico dependen de varios factores: fundamentalmente de las líneas de tratamiento recibidas previamente, de las características clínicas del paciente y de las características de la neoplasia

Así, encontramos casos en los que las características moleculares de la neoplasia nos permitan aplicar terapias dirigidas si estas no se han aplicado previamente:

- En el caso de neoplasias con defectos del sistema de reparación MMR (o neoplasias MSI), podremos plantear tratamientos de inmunoterapia con pembrolizumab basándonos en el ensayo Keynote-164 o con nivolumab basándonos en los resultados del ensayo ChekMate-142.
- Si tenemos una neoplasia con amplificación de Her2 podemos plantearnos diferentes opciones de terapia anti-Her2: trastuzumab + pertuzumab, ensayos TAPUR y Mypathway; trastuzumab + lapatinib, ensayo HERACLES ; trastuzumab - tucatinib, ensayo MOUNTANIEER, o trastuzumab + deruxtecán, ensayos DESTINY y DESTINY-CRCO2.
- Si la neoplasia presenta una mutación KRAS G12C, tenemos la opción de utilizar combinaciones dirigidas basadas en sotorasib + panitumumab, ensayo Codebreak 101 y Codebreak 300, o bien la combinación adagrasib-cetuximab, basada en el ensayo KRYSTAL-1.
- Para neoplasias con reordenamientos de NTRK tenemos la posibilidad de plantear tratamiento dirigido con entrectinib o larotrectinib.
- Para casos con fusiones de RET, el estudio Libretto-001 nos aporta evidencia para el uso de selpercatinib.
- Si existe una mutación en BRAF V600E, la evidencia del ensayo BEACON nos avalaría el uso de la combinación cetuximab-encorafenib, pero en el momento actual no ha obtenido la autorización de financiación por el SNS español.

Sin embargo, la mayoría de los casos no tienen las alteraciones moleculares descritas previamente y, en estos casos, ya sean RAS nativos o RAS mutados, disponemos de una combinación especialmente útil en tercera línea, que es la combinación de trifluridina-tipiracilo con bevacizumab. El estudio Sunlight nos ha mostrado el beneficio en supervivencia global, libre de progresión y mantenimiento en la calidad de vida de los pacientes en esta tercera línea de tratamiento.

En el caso no poder recibir la combinación con bevacizumab trifluridina-tipiracilo o regorafenib en monoterapia, basándonos en los resultados de los estudios Recourse y Correct, respectivamente, sería otra opción válida.

Ya en cuarta línea de tratamiento, acaba de autorizarse el uso de fruquintinib con base en los datos del ensayo Fresco-2, que muestran que, frente a placebo, este fármaco en pacientes politratados, inhibidor de VEGF 1,2 y 3, mejora la supervivencia global, la libre de enfermedad y la calidad de vida de los pacientes con un perfil de toxicidad manejable.

Finalmente, para casos seleccionados por biopsia líquida que demuestren que la neoplasia es RAS *wild-type*, podría plantearse el retratamiento con anti-EGFR ± quimioterapia.

Hay más opciones de futuro que están todavía bajo ensayo (combinaciones de inmunoterapia con botensilimab y balstilimab, inmunoconjugados como telisotuzumab adizutecán, inhibidores panRAS, etc.) que ampliarán el espectro de fármacos disponibles para nuestros pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Clinical Colorectal Cancer 2024;23(3):199-294.
2. Eng C, Yoshino T, Ruíz-García E, Mostafa N, Cann CG, O'Brian B, et al. Colorectal cancer. Lancet 2024;404(10449):294-310. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00360-X

# Papel del ADNct en cáncer colorrectal localizado. ¿Ha llegado el momento?

Jesús García-Foncillas López

*Departamento de Oncología. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid*

## INTRODUCCIÓN

El ADNct es un componente del ADNcf que se desprende de las células cancerosas a la sangre. Las técnicas de detección del ADNct se clasifican en dos: bien basadas en la PCR o bien en la NGS. Los métodos de NGS pueden seguir una aproximación dirigida o no dirigida en función de las características del tumor primario. Inicialmente, la tecnología de PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) se utilizó principalmente para la detección de ADNct, pero su método de extracción de ADNct no podía concentrar ADN de baja concentración y requería múltiples muestras, por lo que se aplicó principalmente en pacientes avanzados con alto contenido de ADN. Investigaciones recientes han demostrado que los sistemas magnéticos ofrecen una técnica prometedora para el análisis de ADNct en el cáncer en etapa temprana.

## ADNCT PARA LA DETECCIÓN TEMPRANA DEL CRC

El gen supresor de tumores *SEPT9* se ha investigado ampliamente en el CRC y es el primer método de prueba basado en sangre jamás informado. También se ha demostrado que el uso de diferentes algoritmos puede mejorar la sensibilidad y la especificidad de *SEPT9*. En un estudio de 104 pacientes con CRC y 130 pacientes con pólipos colorrectales, un panel de genes detectó la metilación de *SDC2* y *BCAT1* en muestras de plasma periférico utilizando PCR en tiempo real. El nivel de metilación de ADNct y una puntuación completa de *SDC2* y *BCTA1* en el grupo de CRC fueron significativamente más altos en relación con los del grupo de pólipos colorrectales (6,1 %, 4,4 % y 83,7 %, 82,7 %, respectivamente). Algunos autores utilizaron *SFRP2* para detectar el estado de metilación de *SFRP2* en 17 casos de tejidos cancerosos y tejidos adyacentes emparejados basándose en un ensayo cuantitativo específico de metilación

(PCR). Los resultados indicaron que el nivel de metilación de *SFRP2* en el 94,1 % (16/17) de los tejidos de CRC fue mayor en comparación con el de los tejidos adyacentes.

## ADNct EN EL SEGUIMIENTO EVALUACIÓN DEL TRATAMIENTO CRC

Un estudio prospectivo basado en el análisis de NGS mostró que el ADNct podría controlar la enfermedad residual mínima en 230 pacientes con cáncer de CRC en estadio II. Entre 178 pacientes que no recibieron quimioterapia adyuvante, se detectó ADNct en 11 pacientes (7,9 %) después de la cirugía. Cabe destacar que la tasa de recurrencia de los pacientes con ADNct positivo fue mayor que la de los pacientes con ADNct negativo después de un seguimiento medio de 27 meses. Otro estudio prospectivo de investigación de la detección de ADNct mediante ddPCR y una plataforma basada en espectrometría de masas mostró que el ADNct puede utilizarse como marcador de enfermedad residual mínima después del tratamiento del CRC. Algunos investigadores han estudiado el potencial del ADNct para diversos fines en pacientes con cáncer rectal localmente avanzado: predecir la respuesta a la quimioterapia neoadyuvante, controlar la carga tumoral y predecir las tasas de supervivencia.

## ADNct COMO MARCADOR PRONÓSTICO DEL CCR

En 2002, un pequeño estudio en Francia demostró que el ADNct puede ser un marcador pronóstico para los pacientes con CCR. Informaron de que el análisis del ADNct posoperatorio en pacientes con CCR puede ayudar a predecir la enfermedad residual mínima (MRD).

Algunos autores utilizaron la secuenciación paralela a gran escala para identificar mutaciones somáticas y la utilizaron como marcador del ADNct. Se descubrió que el ADNct podía detectarse en 14 de 45 pacientes con recurrencia después de la cirugía, pero no en pacientes sin recurrencia. Además, en 23 pacientes con metástasis hepática, la puntuación del ADNct a los 3 meses después de la cirugía podía predecir la recurrencia del cáncer. Estos hallazgos sugieren que la detección de ADNct posoperatorio proporciona evidencia de enfermedad residual mínima y puede guiar el manejo posoperatorio de pacientes con CCR. Se obtuvieron resultados similares en otro estudio multicéntrico prospectivo, que encontró que el ADNct positivo entre el tercer y el séptimo día después de la cirugía se asoció significativamente con el riesgo de recurrencia. Incluso después de tener en cuenta otros factores establecidos de riesgo, la presencia de ADNct sigue siendo el predictor más fuerte e independiente de la PFS en pacientes con CCR.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

---

1. Conca V, Ciraci P, Boccaccio C, et al. Waiting for the “liquid revolution” in the adjuvant treatment of colon cancer patients: a review of ongoing trials. *Cancer Treat Rev* 2024;126:102735. DOI: 10.1016/j.ctrv.2024.102735.
2. Cotan HT, Emilescu RA, Iaciu CI, et al. Prognostic and Predictive Determinants of Colorectal Cancer: A Comprehensive Review. *Cancers (Basel)* 2024;16(23):3928. DOI: 10.3390/cancers16233928.
3. Gottschalk Z, Cohen SA. Use of Circulating Tumor DNA to Guide Decision-making in Adjuvant Colon Cancer. *Curr Oncol Rep* 2024;26(8):959-66. DOI: 10.1007/s11912-024-01565-y
4. Krell M, Llera B, Brown ZJ. Circulating Tumor DNA and Management of Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2023;16(1):21. DOI: 10.3390/cancers16010021
5. Lişcu HD, Verga N, Atasiei DI, et al. Biomarkers in Colorectal Cancer: Actual and Future Perspectives. *Int J Mol Sci* 2024;25(21):11535. DOI: 10.3390/ijms252111535
6. Mannucci A, Goel A. Stool and blood biomarkers for colorectal cancer management: an update on screening and disease monitoring. *Mol Cancer* 2024;23(1):259. DOI: 10.1186/s12943-024-02174-w
7. Tao XY, Li QQ, Zeng Y. Clinical application of liquid biopsy in colorectal cancer: detection, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer* 2024;23(1):145. DOI: 10.1186/s12943-024-02063-2

# ¿Es el cáncer colorrectal metastásico con MSI una nueva entidad clínica?

Pilar García Alfonso, Carmen Cobos Lama, Rocío Martín Lozano, Javier Soto Alsar

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

## INTRODUCCIÓN

Dentro del cáncer colorrectal (CCR) se ha descrito el fenotipo hipermutado, caracterizado por la inestabilidad microsatelital alta (MSI-H). Está asociado con la inactivación de los genes de reparación de errores de apareamiento (MMR, por sus siglas en inglés). Esto conduce a una deficiencia en MMR (dMMR), lo que afecta a genes claves, como *MLH1*, *MSH2*, *MSH6* y *PMS2*, responsables de corregir errores en secuencias repetitivas cortas del ADN.

Los microsatélites, secuencias de 1 a 6 nucleótidos distribuidas a lo largo del genoma, son propensos a errores durante la replicación, lo que genera mutaciones frecuentes cuando el sistema MMR está deteriorado. Como resultado, los tumores dMMR/MSI-H presentan una tasa de mutación significativamente mayor en comparación con los tumores pMMR/MSS (con MMR funcional). En CCR, los tumores dMMR/MSI-H muestran entre 10 y 100 veces más mutaciones somáticas que los pMMR/MSS.

El fenotipo dMMR/MSI-H es pantumoral. Representa aproximadamente el 15 % de todos los casos de CCR, con presencia tanto en cánceres hereditarios (síndrome

de Lynch) como en CCR esporádico, en el que su origen principal es la metilación del promotor de *MLH1* (1).

Desde el punto de vista clínico y patológico, los CCR dMMR/MSI-H suelen presentarse en el lado derecho del colon, con morfología mucinosa y pobre diferenciación, además de una mayor incidencia de mutaciones en *BRAF*. Su frecuencia varía según el estadio: 20 % en estadio II, 12 % en estadio III y solo 4 % en estadio IV, lo que sugiere que este fenotipo está asociado a etapas más tempranas y mejor pronóstico. Este resultado se debe, probablemente, a la generación de altas cargas de neoantígenos, que promueven un microambiente tumoral inmunogénico (TME, por sus siglas en inglés).

Las técnicas de determinación estándar son la IHQ o la PCR (Fig. 1).

## IMPACTO PRONÓSTICO Y TERAPÉUTICO DEL FENOTIPO dMMR/MSI-H

Aunque los CCR dMMR/MSI-H localizados tienen un pronóstico favorable, en el contexto metastásico este fenoti-

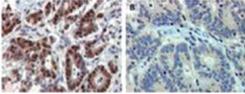
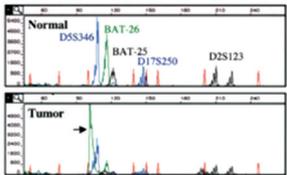
Tipo de análisis	Medición y clasificación
<p><b>Déficit de expresión de proteínas reparadoras (IHC)<sup>1</sup></b></p> 	<p><b>Immunohistoquímica (IHC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Anticuerpos que detectan la expresión de las proteínas <i>MLH1</i>, <i>MSH2</i>, <i>MSH6</i> y <i>PMS2</i></li> <li>• <i>Score</i> visual</li> <li>• Se denomina dMMR si pérdida de expresión de 1 o más proteínas</li> </ul>
<p><b>Inestabilidad de microsatélites (PCR)<sup>2-6</sup></b></p> <p>Presente      Ausente</p> 	<p><b>Reacción en cadena de la polimerasa (PCR)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2 paneles de referencia:                         <ul style="list-style-type: none"> <li>– <b>Bethesda:</b> BAT25 y BAT26 (mononucleótidos); D5S346, D2S123, D17S250 (dinucleótidos)</li> <li>– <b>Promeqa:</b> BAT25, BAT26, NR21, NR24, NR-27 (mononucleótidos)</li> </ul> </li> <li>• Se denomina MSI-H si existen al menos 2 marcadores inestables de los 5 microsatélites analizados (o ≥ 30 % de los marcadores si se usa un panel más grande)</li> </ul>

Fig. 1. Determinación de MSI/ dMMR.

po se ha identificado como un factor pronóstico negativo, en parte debido a la alta frecuencia de mutaciones BRAF V600E. Sin embargo, estos datos corresponden a estudios previos a la introducción de la inmunoterapia, que ha cambiado radicalmente la historia natural de este subtipo de CCR. Actualmente, los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) han emergido como el tratamiento estándar en esta población.

En 2015, Le y cols. demostraron que los casos con MSI-H respondían eficazmente al pembrolizumab (anti-PD1) en monoterapia (2). Posteriormente, el estudio CheckMate-142 (fase II) confirmó la eficacia de nivolumab, con una tasa de respuesta del 70 % en primera línea, incluyendo un 13 % de respuestas completas, todas duraderas (3).

El ensayo de fase III Keynote-177 consolidó la superioridad de la inmunoterapia sobre la quimioterapia en pacientes con MSI-H. Demostró una mejora significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) y en la calidad de vida, con una reducción de la toxicidad. La supervivencia global (SG) fue numéricamente mayor en el grupo tratado con pembrolizumab (mediana de 77,5 meses frente a 36,7 meses en el brazo de quimioterapia), aunque sin significación estadística debido al alto entrecruzamiento de tratamientos (hasta el 60 %) (4-6).

Más recientemente, los primeros resultados del ensayo CheckMate-8HW (fase III) han demostrado que la combinación de nivolumab (anti-PD1) + ipilimumab (anti-CTLA4) es superior a la quimioterapia en términos de SLP y SLP2 (tras terapia de segunda línea), con datos de SG aún en evaluación. Estos resultados son consistentes con los obtenidos en CheckMate-142 con la doble inmunoterapia (7,8).

A diferencia de los tumores dMMR/MSI-H, los CCR pMMR/MSS se han considerado históricamente tumores inmunológicamente excluidos, con una baja respuesta a la inmunoterapia. Sin embargo, alrededor del 10 % de los tumores pMMR/MSS presentan un perfil inmunogénico similar a los CRC dMMR/MSI-H.

El ensayo CCTG CO.26, que evaluó la combinación de durvalumab (anti-PD-L1) + tremelimumab (anti-CTLA-4) en CCR pMMR/MSS refractario, identificó que el 21 % de los pacientes con alta carga mutacional tumoral (TMB > 28 mutaciones/Mb) experimentaron beneficio clínico con la inmunoterapia.

Además, el análisis transcriptómico reveló que los CCR pMMR/MSS respondedores mostraban una abundancia de linfocitos citotóxicos similar a la observada en los CCR dMMR/MSI-H, lo que sugiere que un subconjunto de estos tumores podría presentar un fenotipo hipermutado intrínseco o inducido por la quimioterapia.

Por lo tanto, independientemente de los tumores MSI-H, otro subgrupo de CCR hipermutado incluye aquellos. Los CCR ultramutados se han identificado como un marcador agnóstico de respuesta a la inmunoterapia, mostrando resultados incluso más favorables que los tumores MSI-H. La caracterización precisa de estos tumores es clave para la estratificación de pacientes y la selección óptima del tratamiento inmunoterapéutico (9).

Otra línea de investigación con resultados muy alentadores es la utilización de inmunoterapia neoadyuvante en cánceres localmente avanzados de colon o de recto, que aparecen descritos en la tabla I. (10).

**Tabla I.** Ensayos clínicos clave de terapia neoadyuvante en cáncer colorrectal dMMR/MSI-H

Ensayo clínico	Intervenciones	Etapa	Duración del tratamiento	Número de pacientes	pCR (%)	MPR (%)
NICHE-1	Nivolumab + ipilimumab	Cáncer colorrectal estadio I-III	6 semanas	20	60 %	95 %
NICHE-2	Nivolumab + ipilimumab	Cáncer colorrectal localmente avanzado	6 semanas	111	68 %	95 %
NICHE-3	Nivolumab + relatlimab	Cáncer colorrectal localmente avanzado dMMR	4 semanas	19	79 %	89 %
PICC	Toripalimab ± COX-2	Cáncer colorrectal localmente avanzado	3 meses	17 frente a 17	88 % frente al 65 %	88 % frente al 65 %
MDACC	Pembrolizumab	Tumor sólido localmente avanzado	6 meses a 1 año	12	83 %	92,00 %

(Continúa en la página siguiente)

**Tabla I (cont).** Ensayos clínicos clave de terapia neoadyuvante en cáncer colorrectal dMMR/MSI-H

Ensayo clínico	Intervenciones	Etapa	Duración del tratamiento	Número de pacientes	pCR (%)	MPR (%)
NCT05890742	Sintilimab ± IBI310	Cáncer colorrectal MSI-H localmente avanzado y resecable	6 semanas	52 frente a 49	80 % frente al 47,7 %	-
NCT05116085	Tislelizumab	Cáncer colorrectal dMMR/MSI-H estadio II-III	10 semanas	33	18/29 (62,1 %)	26/29 (89,7 %)
MSKCC	Dostarlimab	Cáncer colorrectal localmente avanzado (LACRC)	6 meses	14	100 % (cCR)	-
SYSUCC	Sintilimab	Cáncer colorrectal localmente avanzado (LACRC)	6 meses	16	75 %	-

## CONCLUSIONES

1. La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del CRC dMMR/MSI-H. Se ha establecido como el nuevo estándar terapéutico en primera línea.
2. Los ensayos clínicos han demostrado consistentemente la superioridad de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) sobre la quimioterapia convencional en estos tumores.
3. Los tumores ultramutados (POLE/POLD1) representan un grupo con respuesta excepcional a la inmunoterapia, lo que refuerza la necesidad de biomarcadores para una selección personalizada del tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mulet-Margalef N, Linares J, Badia-Ramentol J, et al. Challenges and Therapeutic Opportunities in the dMMR/MSI-H Colorectal Cancer Landscape. *Cancers (Basel)* 2023;15(4):1022. DOI: 10.3390/cancers15041022
2. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *New England J Med* 2015;372(26):2509-20.
3. Lenz HJ, Van Cutsem E, Lonardi S, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol* 2022;40(2):161-70.
4. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomized, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2023;24(2):151-62.
5. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New Engl J Med* 2020;383(23):2207-18.
6. Shiu KK, Andre T, Jensen LH, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (mCRC): 5-year follow-up of the randomized phase 3 KEYNOTE-177 trial. *Ann Oncol* 2023;34(2):132-42.
7. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (mCRC): First results of the CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol* 2024;37(6):665-77.
8. Andre T, Elez E, Van Cutsem E, et al; CheckMate 8HW Investigators. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2024;391(21):2014-26. DOI: 10.1056/NEJMoa2402141
9. Ambrosini M, Rousseau B, Manca P, et al. Immune checkpoint inhibitors for POLE or POLD proofreading-deficient metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2024;35(7):643-55.
10. Zhang X, Wu T, Cai X, et al. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. *Front Immunol* 2022;13:795972. DOI: 10.3389/fimmu.2022.795972

# El papel de los TKI en el tratamiento del hepatocarcinoma

Ana Fernández Montes, Lidia Nuñel Varela, Jacobo Pérez Abad, Ana Guedella López, Paula Sampedro Domarco, Soledad Cameselle García, David Arias Ron, Renata Álvarez Llosa, Carme García Benito, Iria Tesouro Blanco, María Regueiro Rodríguez

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

## INTRODUCCIÓN

Los tumores de hígado y de vías biliares representan el sexto cáncer en incidencia a nivel mundial, con 866 136 casos diagnosticados en el año 2022, y el tercero en mortalidad, con 758 725 muertes ese mismo año (1).

En España, se estima que en 2024 se diagnostiquen 6856 casos nuevos y en el año 2022 se constataron 3480 fallecimientos por su causa (2).

## PAPEL DE LOS INHIBIDORES TKI EN ENFERMEDAD AVANZADA

La inmunoterapia (IO) basada en combinaciones de atezolizumab/bevacizumab, durvalumab/tremelimumab o bien nivolumab/ipilimumab demostró ser superior al tratamiento con TKI en primera línea de carcinoma hepatocelular (CHC) (3-5). Sin embargo, existe un subgrupo de pacientes que no es candidato a inmunoterapia como opción de tratamiento de primera línea. Este grupo incluye a aquellos con recurrencia postrasplante o con enfermedades autoinmunes activas o no controladas, en los que el uso de inmunoterapia podría exacerbar su condición subyacente.

Finalmente, los TKI juegan un papel en el tratamiento de segunda línea del CHC en el caso de documentarse una toxicidad inasumible a IO o bien en el caso de progresión.

## EVIDENCIA DE TKI EN PRIMERA LÍNEA (1.ª L)

Sorafenib, un TKI que inhibe la RAF cinasa y las vías intracelulares de VEGFR, fue el primer agente sistémico en demostrar un beneficio en la supervivencia global (SG) en el CHC en un ensayo controlado con placebo. El estudio SHARP incluyó a 602 pacientes con HCC no reseccable y cirrosis *child-pugh* de clase A asignados aleatoriamente

a sorafenib (400 mg dos veces al día) o placebo. Los resultados mostraron una mejora significativa en la SG (10,7 frente a 7,9 meses) y en el tiempo hasta la progresión radiológica (TTP; 5,5 frente a 2,8 meses). Aunque las tasas de respuesta objetiva (TRO) fueron bajas (2 % de respuestas parciales), el perfil de seguridad fue aceptable, con efectos adversos de grado 3/4 como diarrea (8 %) y reacción cutánea mano-pie (8 %). Un segundo estudio asiático constató los mismos hallazgos, con un beneficio en SG (6,5 frente a 4,2 meses) y en el TTP (2,8 frente a 1,4 meses), aunque con un beneficio absoluto menor en comparación con SHARP (6,7).

Lenvatinib, un inhibidor de VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, FGFR 1-4, PDGFR alfa, RET y KIT, demostró en el estudio REFLECT la no inferioridad frente a sorafenib en términos de supervivencia global (SG; 13,6 frente a 12,3 meses; HR = 0,92; IC 95 %, 0,79-1,06) y mostró ventajas adicionales: mayor tasa de respuesta objetiva (TRO; 24 % frente a 9 %) y un tiempo más prolongado hasta la progresión tumoral (SLP; 7,4 frente a 3,7 meses; HR = 0,66; IC 95 %, 0,57-0,77). Los efectos adversos incluyeron mayor hipertensión de grado 3/4 con lenvatinib (23 % frente a 14 %), mientras que sorafenib presentó más reacciones cutáneas mano-pie y alopecia (8).

## EVIDENCIA DE TKI EN SEGUNDA LÍNEA (2.ª L)

Los TKI regorafenib y cabozantinib han mostrado beneficios en CHC tras la progresión a una 1.ª L. Ambos están aprobados pero no financiados en nuestro medio.

Regorafenib es un TKI que inhibe múltiples vías angiogénicas, tumorales y del estroma. En el ensayo RESORCE, 573 pacientes con HCC avanzado previamente tratados con sorafenib y con función hepática *child-pugh* A se asignaron aleatoriamente a regorafenib (160 mg diarios, tres semanas sí y una no) o placebo. Regorafenib mostró un beneficio significativo en la SG (10,6 frente a

7,8 meses; HR = 0,63) y en el tiempo hasta la progresión (TTP). También logró tasas más altas de control de enfermedad (65 % frente a 36 %) y de respuesta objetiva (11 % frente a 4 %). Los efectos adversos más frecuentes de grado 3/4 fueron hipertensión (15 %), reacción cutánea mano-pie (13 %), fatiga (9 %) y diarrea (3 %) (9).

Cabozantinib es un TKI que inhibe c-MET y VEGFR y que demostró eficacia en el ensayo CELESTIAL, en el que 707 pacientes con HCC avanzado y cirrosis *child-pugh A* recibieron cabozantinib o placebo. En pacientes tratados previamente con sorafenib, cabozantinib mejoró la SG (10,2 frente a 8,0 meses) y fue particularmente efectivo en pacientes cuyo único tratamiento previo fue sorafenib (SG; 11,3 frente a 7,2 meses). Los efectos adversos de grado 3/4 más comunes fueron eritrodisestesia palmar-plantar (17 %), hipertensión (16 %), aumento de AST (12 %), fatiga (10 %) y diarrea (10 %) (10).

## PAPEL DE TKI EN ENFERMEDAD LOCALIZADA

El estudio LEAP-012 es un ensayo clínico de fase III que evaluó la combinación de lenvatinib y pembrolizumab junto con quimioembolización transarterial (TACE) en pacientes con CHC en estadio intermedio. Los resultados presentados en el Congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) en septiembre de 2024 mostraron que esta combinación mejoró significativamente la SLP en comparación con TACE solo. La mediana de SLP fue de 14,6 meses para el grupo que recibió lenvatinib, pembrolizumab y TACE en comparación con 10,0 meses para el grupo que recibió solo TACE (HR 0,66; IC 95 %, 0,51-0,84;  $p = 0,0002$ ). Aunque los datos de supervivencia global (SG) aún no son maduros, se observó una tendencia hacia una mejora en la SG con la combinación terapéutica. En cuanto a la seguridad, los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 a 5 fueron más frecuentes en el grupo de combinación (73,0 %) en comparación con el grupo de TACE solo (31,5 %). Sin embargo, estos eventos fueron manejables y consistentes con los perfiles de seguridad conocidos de lenvatinib, pembrolizumab y TACE (11).

## SUBGRUPOS ESPECÍFICOS

### Trasplante hepático

El trasplante hepático supone una opción curativa en el CHC, pero hay recurrencias del 10-16 % de los pacientes. Las recaídas más frecuentes son las localizadas a nivel pulmonar (43 %) (12).

En este contexto, el empleo de inmunoterapia se ha asociado en series pequeñas de casos, al ser un criterio de exclusión

en los ensayos clínicos, a tasas de rechazo del órganos del 41 % (11/23 renales, 4/11 hepáticos y 1/5 cardíacos), con una tasa de pérdida del injerto del 81 % (13).

La seguridad de sorafenib se ha establecido en el contexto postrasplante con dos estudios que reportan una supervivencia mediana de 12 meses (rango de 1,45-20,1 meses) (14,15). Además, un estudio multicéntrico retrospectivo demostró la seguridad de regorafenib como tratamiento de segunda línea en pacientes con recurrencia de carcinoma hepatocelular tras un trasplante hepático ortotópico (OLT) que toleraron previamente sorafenib, lo que respalda el enfoque terapéutico secuencial (16).

## Enfermedades autoinmunes

Algunos estudios han mostrado un riesgo significativamente mayor de eventos adversos relacionados con la inmunidad (irAE) en pacientes con enfermedades autoinmunes de base, con tasas de exacerbación o irAE que alcanzan el 75 %. Por ello los TKI se posicionan como una opción viable (17).

## CONCLUSIONES

Aunque la inmunoterapia ha demostrado ser superior en la primera línea de tratamiento del CHC avanzado, los TKI siguen siendo una opción crucial en casos en los que la inmunoterapia está contraindicada o no se tolera.

En la primera línea, los TKI como sorafenib y lenvatinib han demostrado beneficios significativos en la supervivencia global y en el tiempo hasta la progresión tumoral, aunque con diferencias en su perfil de efectos adversos.

En la segunda línea, regorafenib y cabozantinib han mostrado mejoras en la supervivencia y en el control de la enfermedad tras progresión en pacientes tratados previamente con sorafenib.

Los resultados preliminares del estudio LEAP-012 sugieren que la combinación de lenvatinib, pembrolizumab y TACE podría establecer un nuevo estándar para pacientes con CHC en estadio intermedio, mejorando la supervivencia libre de progresión y posiblemente la supervivencia global.

Finalmente debemos considerar subgrupos específicos de pacientes. Así, en pacientes postrasplante, los TKI como sorafenib y regorafenib han mostrado seguridad y eficacia en el manejo de recurrencias y en pacientes con enfermedades autoinmunes. Los TKI representan una alternativa viable debido al alto riesgo de eventos adversos relacionados con la inmunidad asociados a la inmunoterapia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). Global Cancer Observatory. Globocan 2022. Disponible en: <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/11-liver-and-intrahepatic-bile-ducts-fact-sheet.pdf>
2. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España. Disponible en: [https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS\\_CIFRAS\\_2024.pdf](https://seom.org/images/publicaciones/informes-seom-de-evaluacion-de-farmacos/LAS_CIFRAS_2024.pdf)
3. Cheng AL, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Updated efficacy and safety data from IMbrave150: Atezolizumab plus bevacizumab vs. sorafenib for unresectable hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* 2022;76(4):862-73. DOI: 10.1016/j.jhep.2021.11.030
4. Sangro B, Chan SL, Kelley RK, Lau G, Kudo M, Sukeepaisarnjaroen W, et al. Four-year overall survival update from the phase III HIMALAYA study of tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2024;35(5):448-57.
5. Kudo M, Yau T, Decaens T, Sangro B, Qin S, Da Fonseca L, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs lenvatinib (LEN) or sorafenib (SOR) as first-line (1L) therapy for unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC): CheckMate 9DW expanded analyses. ASCO 2024. Abstract 520.
6. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, Blanc JF, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90.
7. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, Kim JS, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009;10(1):25-34.
8. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, Piscaglia F, 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.
9. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, Bodoky G, 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.
10. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54-63.
11. Llovet J, Finn RS, Ren Z, Guo Y, Han G, Lin H, et al. Transarterial chemoembolization (TACE) with or without lenvatinib (len) + pembrolizumab (pembro) for intermediate-stage hepatocellular carcinoma (HCC): Phase III LEAP-012 study. *Ann Oncol* 2024;35(Suppl.2):1-72. DOI: 10.1016/annonc/annonc1623
12. Sapisochin G, Goldaracena N, Astete S, Laurence JM, Davidson D, Rafael E, et al. Benefit of Treating Hepatocellular Carcinoma Recurrence after Liver Transplantation and Analysis of Prognostic Factors for Survival in a Large Euro-American Series. *Ann Surg Oncol* 2015;22(7):2286-94.
13. Abdel-Wahab N, Safa H, Abudayyeh A, Johnson DH, Trinh VA, Zobniw CM, et al. Checkpoint inhibitor therapy for cancer in solid organ transplantation recipients: an institutional experience and a systematic review of the literature. *J Immunother Cancer* 2019;7(1):106.
14. Weinmann A, Niederle IM, Koch S, Hoppe-Lotichius M, Heise M, Düber C, et al. Sorafenib for recurrence of hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Dig Liver Dis* 2012;44(5):432-7.
15. Mancuso A, Mazzola A, Cabibbo G, Perricone G, Enea M, Galvano A, et al. Survival of patients treated with sorafenib for hepatocellular carcinoma recurrence after liver transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis* 2015;47(4):324-30.
16. Iavarone M, Invernizzi F, Czauderna C, Sanduzzi-Zamparelli M, Bhoori S, Amaddeo G, et al. Preliminary experience on safety of regorafenib after sorafenib failure in recurrent hepatocellular carcinoma after liver transplantation. *Am J Transplant* 2019;19(11):3176-84.
17. Abdel-Wahab N, Shah M, López-Olivo MA, Suárez-Almazor ME. Use of Immune Checkpoint Inhibitors in the Treatment of Patients with Cancer and Preexisting Autoimmune Disease. *Ann Intern Med* 2018;169(2):133-4.

# Papel de la inmunoterapia en el adenocarcinoma esofagogástrico

Fernando Rivera

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

## INTRODUCCIÓN

Se incluirán en esta presentación el adenocarcinoma esofágico, de la unión esófago-gástrica (UEG) y del estómago.

La situación al diagnóstico y la supervivencia a 5 años solo con cirugía se esquematizan en la tabla I.

Con respecto a los adenocarcinomas esofagogástricos resecables, han venido considerándose, por un lado, los cánceres esofágicos, por otro, los gástricos y, por último, los de la unión esofagogástrica, a los que podían aplicarse los estándares de ambos.

En cambio, con los adenocarcinomas esofagogástricos avanzados (enfermedad localmente avanzada irresecable, recidivada o metastásica) suelen agruparse los adenocarcinomas del esófago distal, de la unión esófago-gástrica y del estómago.

## PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN EL ADENOCARCINOMA ESÓFAGICO (Y DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA) NO METASTÁSICO

En el 2020 se comunicaron los resultados del fase III KN-577, en el que nivolumab adyuvante mejoraba la SLE

en pacientes con cáncer esofágico resecable tras QT/RT (con resección completa, pero con enfermedad residual patológica en la pieza). Este beneficio se daba independientemente de la histología (epidermoide frente a adenocarcinoma), pero era más dudoso en los adenocarcinomas de la UEG que en los tumores del resto del esófago (1).

## PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN ADENOCARCINOMA GÁSTRICO (Y DE LA UNIÓN ESOFAGOGÁSTRICA) RESECABLE

El estudio de fase III asiático ATRACTION 05 exploró añadir nivolumab a la quimioterapia adyuvante; fue un estudio negativo (2).

Hay varios estudios de fase III que están explorando el papel de añadir inmunoterapia a la quimioterapia perioperatoria en adenocarcinomas esofagogástricos resecables. Se han comunicado ya los resultados del fase III KN-585 (3), que exploró el papel de añadir pembrolizumab en este contexto. En este estudio, pese a verse una mejoría significativa en las respuestas patológicas en el brazo experimental y pese a verse también una tendencia hacia una mejor SLE, dicha mejoría no alcanzó la significación estadística preplanificada, por lo que fue un estudio negativo. También se han comunicado los resultados preli-

Tabla I. Situación al diagnóstico y supervivencia a 5 años solo con cirugía\*

	Cáncer de esófago		Cáncer gástrico	
	Pacientes	Supervivencia a 5 años	Pacientes	Supervivencia a 5 años
Enfermedad precoz (T1-2 N0 M0)	10 %	70 %*	10 %	70 %*
Localmente avanzada resecable (T3-4, N+, M0)	50 %	30 %*	40 %	30 %*
Localmente avanzada irresecable	25 %	< 5 %	20 %	< 5 %
Metastásica (M1)	15 %	< 5 %	30 %	< 5 %

minares del F III MATTERHORN (4), que exploró el papel del durvalumab en este contexto, y de nuevo se ha visto mejor respuesta patológica en el brazo combinado, pero están pendientes los resultados de SLE y SV. También tenemos más respuestas patológicas y SLE y SV pendientes en el estudio DANTE (5), que estudia añadir atezolizumab en un fase II aleatorizado que ha explorado el papel del toripalimab (6) y en el fase III DRAGON-IV, en el que se explora añadir camrelizumab (7).

Es relevante investigar por separado la utilidad de la inmunoterapia en el subgrupo de pacientes con MSI. Este subgrupo constituye el 6-10 % de los adenocarcinomas gástricos resecables. No parece beneficiarse de la QT pre- ni perioperatoria; estos pacientes podrían beneficiarse más de un tratamiento con inmunoterapia. En este sentido se ha comunicado un fase II, el NEONIPIGA (8), en el que se trataron 32 pacientes con adenocarcinoma gástrico resecable MSI/MMRD con nivo-ipi preoperatoria, en el que se vio un 58 % de respuestas completas patológicas con una muy prometedora SLE y SV. Estos resultados no solo sugieren un posible papel de la inmunoterapia como tratamiento complementario a la cirugía en este subgrupo de pacientes, sino que también abren la puerta a investigar en este contexto la posible preservación del órgano.

## PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA EN EL ADENOCARCINOMA ESOFAGOGÁSTRICO AVANZADO

### Pembrolizumab

En primera línea tenemos los resultados positivos del fase III KN-859 (9). Este estudio aleatorizó a 1579 pacientes con adenocarcinoma gástrico HER2- a quimioterapia (CAPOx/FP) con placebo o con pembrolizumab y se observó un aumento estadísticamente significativo tanto en PFS como en OS. Esto se vio tanto en el global de los pacientes como si se analizaban solo los pacientes PD-L1 CPS > 1 o > 10, si bien los resultados parecían mejores en los pacientes con más CPS. La EMA ha aprobado pembrolizumab en este contexto en CPS > 1.

En primera línea de cáncer gástrico avanzado HER2+ se publicaron en el 2023 los resultados del fase III KN-811 (10). Se aleatorizaron 698 pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UEG HER2+ en primera línea a QT-trastuzumab-placebo frente a QT-trastuzumab-pembrolizumab. Se vio un aumento significativo en SLP y OS en el brazo con pembrolizumab, pero solo en los pacientes con CPS > 1, y tanto la FDA como la EMA han aprobado pembrolizumab en este subgrupo de pacientes.

### Nivolumab

En el 2020 se comunicaron los resultados positivos de dos grandes estudios de fase III en cáncer gástrico avanzado en primera línea con nivolumab combinado con quimioterapia. Uno de ellos, el CM-649 (11), comparó QT frente a QT + nivolumab frente a nivolumab-ipilimumab (nivo 1-ipi 3). Se comunicaron primero los resultados de la comparación entre las ramas de nivo-QT frente a placebo-QT: fue superior la SV en el subgrupo de pacientes (60 %) con PD-L1 CPS > 5 (objetivo principal del estudio). También se vio una SV superior con nivolumab en los pacientes con CPS > 1 y en el total de los pacientes (objetivos secundarios). Con base en estos resultados, la FDA aprobó nivo-QT en este contexto, independientemente de CPS, y la EMA y la AEMPS solo en los pacientes con CPS > 5. Posteriormente, en el 2021 se comunicaron los resultados negativos de la comparación entre la rama nivo-ipi frente a QT del CM 649.

El segundo estudio positivo con nivo es japonés, el ATTRACTION-04 (12), y comparó QT-nivo frente a QT-placebo. Encontró un aumento en la SLP con nivolumab, aunque no un aumento en SV.

Se han comunicado resultados también positivos añadiendo otros anti-PD-1 a la quimioterapia en primera línea de adenocarcinoma gástrico avanzado Her2-:

- *Sintilimab*. El fase III ORIENT-16 aleatorizó a 650 pacientes y vio un aumento estadísticamente significativo en SV en todos los pacientes, pero el beneficio parecía más claro en los pacientes PD-L1 CPS > 5 (13).
- *Tislelizumab*. El fase III RATIONALE 305, que aleatorizó a pacientes con adenocarcinoma gástrico avanzado HER2+ en primera línea a quimioterapia (CAPOX o PF) combinada con tislelizumab frente a placebo, ha comunicado los resultados preliminares en los 546 pacientes incluidos que eran PD-L1+. Se vio un aumento estadísticamente significativo en PFS y SV (14).

### Posibles biomarcadores para inhibidores de *immunocheckpoints* en CG

#### PD-L1

El valor predictivo de la expresión por IHQ de PD-L1 es muy discutido. En general se ha visto un mayor poder predictivo del marcador combinado (CPS), que considera la positividad tanto en células tumorales como en las no tumorales, y sí ha mostrado capacidad para seleccionar pacientes que se benefician más de anti-PD-1/PD-L1, si bien a menudo, aunque menor, también se observa un beneficio en los pacientes PD-L1-. Tampoco está claro cuál es el mejor punto de corte para CPS (> 1, > 5, > 10...). El otro

marcador utilizado, el que considera solo la positividad en células tumorales (TPS), en general no ha demostrado valor predictivo en adenocarcinomas esofagogástricos, aunque sí en los carcinomas epidermoides avanzados para nivolumab (CM-648). Por último, otro marcador usado en algunos estudios es el TAP, que, como el CPS, considera la positividad de PD-L1 tanto en células tumorales como en inmunes.

## MSI-H

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

## Otros

Está explorándose si también otros biomarcadores (EBV, carga mutacional, inmunomarcadores, etc.) pudiesen ayudar a seleccionar a los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021;384(13):1191.
- Terashima M, Kang Y-K, Kim Y-W, et al. ATTRACTION-5: A phase 3 study of nivolumab plus chemotherapy as postoperative adjuvant treatment for pathological stage III (pStage III) gastric or gastro-esophageal junction (G/GEJ) cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.16). DOI: 10.1200/JCO.2023.41.16\_suppl.4000
- Shitara K, Young Rha S, Wyrwicz LS, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. *The Lancet Oncol* 2024;25(2):212-24.
- Janjigian YY, Al-Batran S-E, Wainberg ZA, et al. Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Interim results of the global, phase III MATTERHORN study. *ESMO* 2023.
- Al-Batran S-E, Lorenzen S, Thuss-Patience P-C, et al. Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. *ASCO* 2022.
- Yuan S-Q, Nie R-C, Jin Y, et al. Perioperative toripalimab and chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-esophageal junction cancer: a randomized phase 2 trial. *Nature Medicine* 2024;30:552-9.
- Zhang X, Zhang C, Hou H, et al. Neoadjuvant PD-1 blockade plus chemotherapy versus chemotherapy alone in locally advanced stage II-III gastric cancer: A single-centre retrospective study. *Transl Oncol* 2023;31:101657.
- Andre T, Tougeron D, Piessen G, et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in patients (pacientes) with localized microsatellite instability-high (MSI)/mismatch repair deficient (dMMR) oeso-gastric adenocarcinoma (OGA): The GERCOR NEONIPIGA phase II study. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.4):244-244. DOI: 10.1200/JCO.2022.40.4\_suppl.244
- Rha SY, Wyrwicz LS, Yanez Weber PE, et al. Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Phase III KEYNOTE-859 study. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2023.01.006>
- Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *The Lancet* 2023;402(10418):2197-208.
- Shitara K, Janjigian YY, Moehler MH, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: first results of the checkMate 649 study. *Ann Oncol* 2020;31(Suppl.4):abstrLBA6.
- Chen L, Kang Y, Tanimoto M, et al. ATTRACTION-04 (ONO-4538-37): A Randomized, Multicenter, Phase 2/3 Study of Nivolumab (Nivo) Plus chemotherapy in Patients (Pts) with Previously Untreated Advanced or Recurrent Gastric (G) or Gastroesophageal Junction (GEJ) Cancer. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl.5): v209-68. DOI: 10.1093/annonc/mdx369
- J Xu, H Jeng, et al. Final Analysis Results of ORIENT-16: the Phase 3 Study of Sintilimab in Combination with Chemotherapy for the First-Line Treatment of Gastric Cancer American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting 2023 (Abstract CT078).
- Moehler MH, Kato K, Arkenau H-Y, et al. Rationale 305: Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy vs placebo plus chemotherapy as first-line treatment (1L) of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC). *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.4):286-286. DOI: 10.1200/JCO.2023.41.4\_suppl.286

## ¿Qué hacer a la progresión con iPARP en cáncer de ovario?

María Jesús Rubio

*Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba*

Los iPARP representan un nuevo estándar de atención en el tratamiento inicial del carcinoma epitelial de ovario avanzado. La mayoría de las pacientes ahora reciben un iPARP, solo o en combinación con bevacizumab, como parte de su terapia de mantenimiento de primera línea. Para las pacientes que progresan a esta terapia de mantenimiento han surgido inquietudes con respecto al tratamiento de la progresión posterior a iPARP, lo que resalta una necesidad no satisfecha para definir una estrategia de algoritmo válida.

Las guías clínicas ESMO proporcionan recomendaciones basadas en evidencia para la selección del tratamiento. En la enfermedad recurrente la recomendación de las guías condicionaba la decisión del tratamiento cuando usábamos platino en función de si la paciente estaba muy sintomática con bevacizumab; si no, recomendaban el uso de iPARP, pero además debemos de considerar otros factores:

- Relacionados con la paciente (su estado general, edad, comorbilidades, etc.).
- Relacionados con el tumor (histología, estatus BRCA, estatus HRD, etc.).
- Relacionados con el tratamiento previo (tipo de cirugía, tipo de tratamiento previo, toxicidad residual, etc.).
- Relacionados con la recaída (localización de la recaída, tipo de recaída, etc.).
- En la recaída pos-iPARP podemos encontrarnos con varios escenarios: oligoprogresión, progresión durante el tratamiento de iPARP o progresión tras finalizar el tratamiento iPARP.

La oligoprogresión se produce por resistencia de algunos clones del tumor a estos fármacos, por lo que un tratamiento local (cirugía o SBRT) podría retrasar o prevenir la extensión de estos clones resistentes, lo que aumenta la probabilidad de extender el beneficio terapéutico de la misma línea de tratamiento sin cambiarlo. Realmente solo tenemos datos de estudios retrospectivos en los que el empleo de técnicas locales permite casi un año de supervivencia libre de progresión sin cambiar línea de tratamiento.

Cuando las pacientes progresan durante el tratamiento de iPARP o tras finalizarlo en las que el platino es su mejor opción, podemos tener varios escenarios:

1. Que el paciente haya recibido iPARP en 1.<sup>a</sup> línea, por lo que deberíamos ofrecer una combinación con platino + bevacizumab seguida de una terapia de mantenimiento con bevacizumab con mejoría demostrada en ensayos clínicos, con independencia de cualquier biomarcador.
2. En el caso de pacientes que hayan recibido en 1.<sup>a</sup> línea bevacizumab, podemos ofrecer tras la respuesta a un tratamiento combinado con platino la terapia de mantenimiento con un iPARP basándonos en criterios moleculares.
3. Pero si la paciente ha recibido en 1.<sup>a</sup> línea de tratamiento la combinación de bevacizumab + iPARP, aunque con beneficio demostrado en ensayos clínicos, no tenemos disponible en nuestro medio el retratamiento con iPARP, sí podríamos plantear si no hay contraindicación el retratamiento con bevacizumab.

Ahora bien, en caso de que la paciente no sea candidata para recibir platino como mejor opción debemos realizar tratamiento con monoquimioterapia ± bevacizumab. Para estas pacientes disponemos actualmente de tratamientos dirigidos para aquellas que presentan alta expresión de folato con fármacos como mirvetuximab soravtansine con beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global en esta población de pacientes.

Por lo tanto, la combinación con platino sigue siendo hasta ahora el tratamiento estándar para recaída en la que el platino es la mejor opción.

En cuanto a las posibles opciones de tratamiento de mantenimiento para nuestras pacientes:

- BEV después de BEV: fuerte beneficio, pero la autorización regulatoria no lo regularizó y el estudio MITO16 no incluyó pacientes tratadas previamente con iPARP.

- iPARP después de iPARP: ensayo OREO (progresión durante iPARP): los resultados, a pesar de ser positivos, no son clínicamente relevantes después de iPARP, independientemente del grupo de tratamiento. Los datos retrospectivos de PAOLA alientan la reintroducción de iPARP después de iPARP para aquellos que progresaron después de la terapia de mantenimiento, aunque dado que son resultados de un análisis

retrospectivo, deberían ser validados en estudios prospectivos.

En un futuro cercano deberíamos introducir un parpiTFI (intervalo libre de tratamiento con iPARP) para ensayos clínicos que incluyan platino y explorar la reintroducción de iPARP para aquellas pacientes que no progresaron durante el mantenimiento con iPARP y desarrollar una alternativa para los pacientes que progresan durante iPARP.

## Estrategia de tratamiento en pacientes con carcinoma de endometrio y con MMRd o con MMRp

Gloria Marquina Ospina

*Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid*

En los últimos años, desde la publicación del Cancer Genome Atlas en cáncer de endometrio, hemos vivido el desarrollo de una nueva clasificación del cáncer de endometrio y nuevas terapias en esta patología. En esta ponencia re-

sumiremos las opciones terapéuticas actuales en las pacientes con deficiencia en los genes reparadores del ADN y aquellas que no tienen deficiencia en los genes reparadores del ADN. Repasaremos brevemente su futuro próximo.

# Uso y desarrollo de ChatGPT: aplicaciones clínicas

Julio Mayol

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

## INTRODUCCIÓN

La tecnología de ChatGPT ha surgido como uno de los avances más prometedores en el campo de la inteligencia artificial (IA) para su uso clínico. Basado en la arquitectura de modelos de lenguaje profundo, ChatGPT es capaz de procesar y de generar texto de manera coherente, lo que facilita la comunicación y la toma de decisiones en entornos sanitarios. Su entrenamiento a partir de grandes volúmenes de datos textuales le permite comprender consultas diversas, resumir información médica extensa y, potencialmente, ofrecer respuestas rápidas que apoyen la práctica clínica.

## DESARROLLO Y FUNDAMENTOS DE ChatGPT

- *Arquitectura de lenguaje profundo*: emplea redes neuronales de tipo Transformer, que destacan por su capacidad para manejar contextos amplios en la generación de texto.
- *Entrenamiento escalable*: cuanto mayor sea la cantidad y la variedad de los datos, mayor será la precisión y la adaptabilidad del modelo.
- *Aprendizaje contextual*: mediante ejemplos y retroalimentación, ChatGPT aprende a adaptar su estilo y contenido a distintas necesidades clínicas.

## APLICACIONES CLÍNICAS

### Apoyo en el diagnóstico inicial

- *Pretriaje virtual*: ChatGPT puede guiar a pacientes con síntomas comunes, ofreciendo orientación preliminar antes de la evaluación médica directa.
- *Identificación de factores de riesgo*: a través de preguntas dirigidas y del análisis de antecedentes médicos, contribuye a detectar señales de alarma de manera temprana.

### Mejora de la documentación clínica

- *Resumen de historiales médicos*: transforma rápidamente notas extensas en informes más concis-

os, lo que facilita la revisión y la reducción de la carga administrativa.

- *Elaboración de informes e interconsultas*: asiste en la redacción de documentos que requieren un formato específico, lo que agiliza la comunicación interdisciplinaria.

## Formación y educación médica

- *Herramienta de estudio*: ChatGPT puede proporcionar explicaciones de patologías, farmacología y protocolos clínicos a estudiantes y residentes.
- *Simulación de escenarios*: permite entrenar la capacidad de resolución de casos clínicos complejos con respuestas inmediatas y retroalimentación.

## Seguimiento y orientación al paciente

- *Recordatorios terapéuticos*: envía notificaciones personalizadas sobre horarios de medicación o citas de seguimiento.
- *Promoción de la adherencia*: ofrece mensajes motivacionales basados en las necesidades específicas de cada paciente.

## DESAFÍOS Y CONSIDERACIONES ÉTICAS Y LEGALES

- *Privacidad y seguridad de datos*: es esencial garantizar el cumplimiento de normativas de protección de datos (por ejemplo, GDPR y HIPAA) y salvaguardar la información sensible de los pacientes.
- *Sesgos y calidad de la información*: los modelos de lenguaje pueden heredar sesgos presentes en los datos de entrenamiento. Es crucial la supervisión clínica humana para validar la exactitud de las respuestas.
- *Limitaciones legales y éticas*: las recomendaciones generadas por ChatGPT deben considerarse como apoyo y no sustituir el criterio médico.
- *Actualización continua*: la medicina evoluciona rápidamente, por lo que el modelo requiere constantes revisiones y reentrenamientos con datos actualizados.

## CONCLUSIONES

---

ChatGPT y otras IA conversacionales ofrecen un amplio potencial para transformar la práctica clínica, la educación en salud y la relación médico-paciente. Sus aplicaciones

van desde el pretriaje virtual hasta la elaboración de informes médicos y la formación de nuevos profesionales, siempre bajo la supervisión de expertos. A pesar de sus múltiples beneficios, es fundamental abordar las implicaciones éticas, legales y técnicas para su adopción segura y efectiva.

## Nuevos datos de inmunoterapia en el tratamiento precoz de cáncer de mama

Begoña Bermejo de las Heras

*Hospital Clínic Universitari de València. València*

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 de menor supervivencia, con unas altas tasas precoces de recaída en los tres primeros años y con una gran heterogeneidad y ausencia de dianas terapéuticas.

Desde el punto de vista de la biología en la práctica clínica sigue siendo “un cajón de sastre” donde incluimos todos los cánceres de mama que carecen de sobreexpresión de receptores hormonales y de HER2, sin que la identificación de los diferentes subtipos por análisis de expresión génica se halla llevado ni al escenario de los ensayos clínicos y mucho menos a la práctica clínica, por lo que hasta hace pocos años carecíamos de estrategias de tratamiento más allá de la quimioterapia.

En los últimos años se ha incorporado la inmunoterapia a las estrategias de tratamiento de este subgrupo, inicialmente en la enfermedad avanzada y más recientemente a la enfermedad precoz, concretamente en el escenario neoadyuvante

En el caso de la enfermedad precoz la inmunoterapia es a día de hoy un estándar para las pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) TN con axila positiva o con tumores  $\geq 2$  cm. En estos años se han explorado diferentes estrategias de tratamiento de combinación de agentes quimioterápicos con terapias inmunes, pero en la actualidad solo una estrategia de tratamiento, la explorada en el EC KEYNOTE 522, ha demostrado no solo impacto en tasas de respuesta patológica (64,8 frente a 51,2 %), sino también en términos de beneficio en supervivencia (EFS: 85,5 % frente a 76,8 %; HR = 0,63; 0,48-0,82). Actualmente es el tratamiento de elección. Este beneficio se observa independientemente del estatus de PDL1. No se han identificado otros posibles biomarcadores como TMB, TIL, etc., que identifiquen el subgrupo de pacientes que más se

beneficia del tratamiento con pembrolizumab. Debido a los resultados positivos obtuvo la aprobación por parte de las agencias regulatorias (FDA y EMA).

Concretamente, el esquema de tratamiento incluye quimioterapia secuencial con una combinación inicial de taxanos y de platinos, seguida de antraciclinas, todo ello asociado a pembrolizumab (un total de 8 ciclos de tratamiento neoadyuvante) y continuando después de la cirugía con seis ciclos de pembrolizumab adyuvante en todas las pacientes.

Otras combinaciones que se han explorado en este escenario han sido con otros agentes inmunoterápicos, como durvalumab y atezolizumab.

El papel de durvalumab se evaluó en el estudio Gepar-Nuevo, un ensayo clínico (EC) de fase II cuyo objetivo principal fue la tasa de RPC (55,4 % frente a 44,2 %), con un resultado muy modesto, con un esquema de taxanos sin platinos seguido de antraciclinas y sin tratamiento adyuvante, pero con beneficios significativos en SLE (85,6 % frente a 77,2 %; HR = 0,48, 0,24-0,97).

Respecto a atezolizumab, diferentes ensayos de fase III, tanto de neoadyuvancia como de adyuvancia, han explorado el papel de este fármaco en el tratamiento de CMP TN; el EC NEOTRIP, con un esquema de tratamiento neoadyuvante de quimioterapia solo con taxanos y platinos sin antraciclinas, seguido de antraciclinas sin atezolizumab en adyuvancia, sin diferencias en términos de supervivencia ni en tasas de RPC. Tres ensayos más también de fase III exploran otras combinaciones de atezolizumab; uno de ellos, el IMPASSION 031, solo incluye atezolizumab en el escenario neoadyuvante con un esquema secuencial de taxano y platinos seguido de antraciclinas (similar al EC KEYNOTE 522), con importantes beneficios en tasas de RPC (57,8 frente a 41,1 %), si bien en este estudio el objetivo principal fue solo la tasa de RPC. El Impas- sion 030 evalúa un esquema puro de adyuvancia sin tra-

tamiento neoadyuvante sin que se observen diferencias en términos de supervivencia a favor de la combinación con atezolizumab. Esta estrategia ha sido muy discutida y pone de manifiesto el nulo papel de la inmunoterapia exclusivamente en adyuvancia ante probablemente la incapacidad de generar respuesta inmune sin la presencia de tumor. Recientemente, en diciembre del 2024 (SABCS 2024), se han comunicado y actualizado los resultados del GeparDouze, en el que se incluyen como objetivos coprimarios tanto la tasa de RPC (63 % frente a 57 %) como la supervivencia, sin que se observen beneficios significativos en las tasas de supervivencia (EFS: 85,2 % frente a 81,9 %; HR = 0,8; 0,62-1,03).

Por tanto, queda establecido como única estrategia de tratamiento neoadyuvante la combinación del EC KEYNOTE 522 con pembrolizumab como única IO, que ha demostrado beneficio no solo en RPC, sino también en EFS).

Pero aún quedan muchas cuestiones pendientes de resolver. Una de ellas es el valor del tratamiento adyuvante con pembrolizumab en pacientes que tras la neoadyuvancia alcanzan RPC y, sobre todo, cómo mejorar la supervivencia en aquellas pacientes que tras la combinación de QT y pembrolizumab no alcanzan dicha RPC. El papel de la capecitabina adyuvante en este escenario en combinación con pembrolizumab, así como el papel de olaparib en las pacientes BRCA mutadas tras los resultados del Olympiá en monoterapia.

Muchos son también los ensayos en marcha y cerrados ya la inclusión con estrategias de tratamiento que incluyen nuevos agentes como los anticuerpo conjugados (ADC) en monoterapia o en combinación con IO.

Pero posiblemente el mayor reto siga siendo la caracterización de este subgrupo de cáncer de mama. Hasta la fecha seguimos careciendo de dianas terapéuticas sobre las que actuar y de marcadores que nos ayuden a seleccionar qué pacientes se beneficiarían más de la combinación de QT y pembrolizumab o, mejor dicho, qué pacientes no necesitarían IO para alcanzar esa RPC, incluso en qué pacientes podríamos realizar una desescalada terapéutica de la quimioterapia. Queda, por tanto, mucho camino por recorrer en el tratamiento de este subgrupo, pero qué duda cabe de que la inmunoterapia ha supuesto una revolución y ha mejorado significativamente el pronóstico de estas pacientes.

La inmunoterapia también se ha explorado en el CMP de subtipo luminal con sobreexpresión de receptores hormonales en pacientes de alto riesgo. Dos EC de fase III,

el KEYNOTE 756 con pembrolizumab y el Checkmate-7FL con durvalumab, exploran el papel de la combinación de la IO con un esquema de quimioterapia secuencial, en ambos casos de taxanos y antraciclinas. Hasta la fecha solo se han comunicado los datos de las tasas de RPC (24,3 % frente a 15,6 % y 24,5 % frente a 13,8 %, respectivamente), en ambos casos con un beneficio mayor en las pacientes con PDL1+ y pacientes con RE < 10 %. A la espera de los resultados de supervivencia en este subgrupo de pacientes se abren aún más dudas respecto a la incorporación de la IO a nuestra práctica clínica; entre ellas, averiguar si la RPC tiene correlación con la SLE en lumbales, si proporciona beneficios adicionales a los tratamientos adyuvantes ya aprobados con inhibidores de ciclina (abemaciclib y ribociclib) y qué subgrupo podría beneficiarse realmente de la inmunoterapia.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Dugo M, Huang CS, Egle D, et al. The Immune-Related 27-Gene Signature DetermalO Predicts Response to Neoadjuvant Atezolizumab plus Chemotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2024;30(21):4900-9.
2. Gianni L, Huang CS, Egle D, et al. Pathologic complete response (pCR) to neoadjuvant treatment with or without atezolizumab in triple-negative, early high-risk and locally advanced breast cancer: NeoTRIP Michelangelo randomized study. *Ann Oncol* 2022;33(5):534-43.
3. Chiara Corti IS, Sammons S, Mittendorf EA, Tolane SM. Checkpoint inhibition for early-stage hormone receptor-positive breast cancer. *Opin Biol Ther* 2024;24(6):511-20.
4. Loibl S, Schneeweiss A, Huober J, et al. Neoadjuvant durvalumab improves survival in early triple-negative breast cancer independent of pathological complete response. *Ann Oncol* 2022;33(11):1149-58.
5. Loibl S, Untch M, Burchardi N, et al. A randomised phase II study investigating durvalumab in addition to an anthracycline taxane-based neoadjuvant therapy in early triple-negative breast cancer: clinical results and biomarker analysis of GeparNuevo study. *Ann Oncol* 2019;30(8):1279-88.
6. Mittendorf EA, Zhang H, Barrios CH, et al. Neoadjuvant atezolizumab in combination with sequential nab-paclitaxel and anthracycline-based chemotherapy versus placebo and chemotherapy in patients with early-stage triple-negative breast cancer (IMpassion031): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2020;396(10257):1090-100.
7. Schmid P, Cortes J, Pusztai L, et al. KEYNOTE-522 Investigators. Pembrolizumab for Early Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):556-67.
8. 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.
9. 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.
10. 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.

# Oportunidades terapéuticas con SERD orales en el tratamiento del cáncer de mama con receptor hormonal positivo (HR+)

Vega Iranzo González-Cruz<sup>1</sup>, Clara García González<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica. Consorci Hospital General Universitari de València. Departament de Medicina. Universitat de València. CIBERONC. València. <sup>2</sup>Servicio de Oncología Médica. Hospital General Requena. València

## INTRODUCCIÓN

A pesar de la definición clínica y biológica de hormonodependencia, hay que tener en cuenta que hasta un 40 % de las pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) presentarán resistencia primaria endocrina, lo que supone recaída durante los 2 primeros años de la hormonoterapia (HT) adyuvante o progresión durante los 6 primeros meses de la HT de primera línea para CMM, y que el 100 % de las pacientes que responde termina desarrollando resistencia secundaria, es decir, recaída tras los 2 primeros años o durante el primer año tras finalizar la HT adyuvante o progresión 6 meses después de haber comenzado la HT de primera línea para CMM.

En 2.<sup>a</sup> línea y sucesivas, tratando de agotar la hormonosensibilidad, en el algoritmo terapéutico actual puede optarse por nuevas líneas de tratamiento hormonal o por tratamiento biológico dirigido a mutaciones *driver* específicas como PI3KCA o ESR1 con aceptable perfil de toxicidad, aunque con resultados modestos, ya que, una vez consideradas hormonorrefractarias, las pacientes con CMM luminal están abocadas a recibir quimioterapia secuencial, con baja o moderada actividad clínica, y habitualmente asociada a una toxicidad significativa, y posteriormente a nuevos anticuerpos conjugados-fármaco (1,2).

Ahora bien, el conocimiento de la biología del receptor de estrógeno (RE) y de sus mecanismos de resistencia nos ha llevado a abrir líneas de investigación para prevenir la resistencia o revertir la sensibilidad del tratamiento endocrino. La pérdida o la alteración de la expresión del RE, la sobreexpresión o la activación de receptores de factores de crecimiento, o la activación de las vías de señalización de transducción, son posibles mecanismos definidos de resistencia. Existen ciertas alteraciones pronocogénicas implicadas en los mecanismos de resistencia de los iCDK4/6, como la activación de la vía FGFR, la activación de la vía PI3K/AKT/mTOR, la pérdida de expresión de RE

o receptor de progesterona (RP), la activación de mutaciones secundarias en ESR1 que aparecen exclusivamente en el dominio de unión al ligando (estradiol), por lo que el receptor estaría constitutivamente activado, mandando señales de transcripción independientemente del ligando; mayor actividad transcripcional de la vía AP-1 y/o EMT, supresión de la vía SMAD3 o mecanismos inmunes, como la inhibición de la proliferación de linfocitos T reguladores (T-reg) (inmunosupresores) (3,4).

## DEGRADADORES SELECTIVOS DEL RECEPTOR DE ESTRÓGENO (SERD)

Los degradadores selectivos del receptor de estrógeno (SERD) son antiestrógenos que funcionan creando un complejo proteico inestable, que induce la degradación de la proteína RE a través del proteasoma (5). Fulvestrant fue el primer SERD que se desarrolló y aprobó para el CMM RH+ (6). Actualmente están desarrollándose nuevos SERD biodisponibles por vía oral, capaces de reducir la expresión de la proteína RE $\alpha$  y bloquear la señalización de RE independiente y dependiente de estrógenos, lo que constituye una opción terapéutica interesante en el abordaje de la resistencia.

Amcenestrant, camizestrant, elacestrant e imlunestrant, entre otros, se encuentran actualmente en estudio dentro de ensayos clínicos tanto en la enfermedad metastásica como en el escenario precoz.

Elacestrant es el primer SERD oral que ha demostrado una mejora estadística y clínicamente significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con CMM HR+/HER2 negativo que han progresado a 1.<sup>a</sup>-2.<sup>a</sup> líneas de HT (al menos, 1 línea con ICDK4/6) y a 1 línea o ninguna de QT para enfermedad avanzada, en comparación con HT (fulvestrant, anastrozol, letrozol o exemesta-

no). Estos datos se muestran en el estudio EMERALD (7). Las pacientes que recibieron tratamiento con elacestrant presentaron una reducción del 30 % en el riesgo de progresión en la población total (mediana de SLP: 2,79 frente a 1,91, HR: 0,697), y es más, en pacientes con mutación ESR1 esta reducción del riesgo fue del 45 % (mediana de SLP: 3,78 frente a 1,87 meses, HR: 0,546). Por otra parte, la mayor duración de la terapia previa con ICDK4/6 se correlacionó con una SLP más prolongada con elacestrant, especialmente para pacientes portadoras de mutación ESR1. En estas pacientes, con  $\geq 18$  meses de ICDK4/6 previo, se alcanza una mediana de SLP de 8,6 frente a 2,1 meses. Con estos resultados, en enero de 2023 la FDA otorgó la aprobación de elacestrant para el tratamiento de pacientes con tumores de mama avanzados o metastásicos HR+/HER2 negativo que presentaban una mutación en ESR1 y habían experimentado progresión durante una terapia endocrina previa. Se convirtió en el primer SERD oral aprobado específicamente para el tratamiento de tumores con mutación en ESR1. Ofrece una nueva opción endocrina para el cáncer luminal avanzado que había progresado durante una terapia endocrina previa, incluyendo ICDK4/6. Unos meses más tarde, en septiembre de 2023, la EMA otorgó la aprobación de elacestrant, también con base en el estudio EMERALD, para el tratamiento de las mujeres posmenopáusicas y hombres con cáncer de mama avanzado o metastásico RE+/HER2 negativo que presenten mutaciones activadoras de ESR1 y que hayan progresado tras al menos una línea previa de terapia endocrina, incluido un ICDK4/6.

Amcenestrant demostró eficacia en combinación con palbociclib en CMM RH+ / HER2 negativo después de progresión a HT previa en el estudio AMEERA-1. Tras una mediana de seguimiento de 14,8 meses, se objetivó una tasa de respuesta objetiva (TRO) del 11 % y una mediana de SLP de 14,7 meses. A los 12 meses, un 59,4 % de las pacientes aún permanecía con la enfermedad controlada (8).

Recientemente, imlunestrant en combinación con abemaciclib en el ensayo EMBER-3 demostró un perfil de seguridad aceptable y una actividad prometedora en el mismo escenario de pacientes, independientemente del estado de la mutación de ESR1. Estos datos se comunicaron en el último congreso americano de San Antonio Breast Cancer Simposio y se publicaron en la revista NEJM el pasado mes de diciembre (9). EMBER-3 se trata de un ensayo abierto de fase III, con 874 pacientes con cáncer de mama avanzado HR+/HER2 negativo que habían progresado durante o después de la terapia con inhibidores de la aromatasa, administrada sola o con una ciclina. Los pacientes se asignaron en una proporción de 1:1:1 para recibir imlunestrant solo, monoterapia endocrina estándar o la combinación de imlunestrant + abemaciclib. La monoterapia con imlunestrant mejoró significativamente la SLP en comparación con la terapia endocrina

estándar, con una mediana de SLP de 5,5 meses frente a 3,8 meses y con una HR = 0,62. La combinación de imlunestrant y abemaciclib mejoró aún más la SLP a 9,4 meses, independientemente del estado de la mutación ESR1, con una HR = 0,57. Se observaron beneficios consistentes en todos los subgrupos, incluidos aquellos con metástasis viscerales previas, terapia con ICDK4/6 y mutaciones en la vía PI3KCA. De hecho, en pacientes con tratamiento previo con ICDK4/6, lo que suponía el 65 % de las 874 pacientes incluidas, la mediana de SLP fue de 9,1 meses, lo que se alinea con la población general de pacientes. Respecto a la toxicidad, la incidencia de eventos adversos de grado 3 o superior fue del 17,1 % con imlunestrant, del 20,7 % con el tratamiento estándar y del 48,6 % con imlunestrant + abemaciclib.

En el ensayo SERENA-2 (10) se objetivó beneficio en términos de SLP con camizestrant (dosis de 75 mg y 150 mg) frente a fulvestrant en la misma población (pacientes con CMM RH+/HER2- posmenopáusicas, que han progresado al menos a 1 línea de HT, 1 o menos línea de HT o QT sin fulvestrant o SERD oral en el escenario metastásico). En la población global, camizestrant redujo significativamente el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en un 42 % con 75 mg y en un 33 % con 150 mg en comparación con fulvestrant. Los pacientes tratados con 75 mg de camizestrant y 150 mg de camizestrant tuvieron una mediana de SLP de 7,2 meses y 7,7 meses, respectivamente, en comparación con 3,7 meses para los pacientes tratados con fulvestrant. Entre los pacientes con una mutación ESR1, camizestrant redujo el riesgo de progresión de enfermedad o muerte en un 67 % con la dosis de 75 mg (mediana de SLP de 6,3 frente a 2,2 meses) y en un 45 % con 150 mg (mediana de SLP de 9,2 frente a 2,2 meses). También se observó una reducción en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte en pacientes sin una mutación ESR1 detectable, con una reducción del riesgo del 22 % con la dosis de 75 mg y una reducción del riesgo del 24 % con la dosis de 150 mg (11,12).

## CONCLUSIONES

A día de hoy, en el CMM RH+/HER2 negativo, el estándar de tratamiento en primera línea es un ICDK4/6 en combinación con terapia endocrina, incluso en la enfermedad agresiva. La profundización en el conocimiento de la biología molecular y de los mecanismos implicados en la resistencia a estas terapias ha permitido desarrollar ampliamente el panorama del tratamiento en segundas líneas y sucesivas durante los últimos años. Y aunque es cierto que el panorama mutacional posterior a la progresión de ICDK4/6 es heterogéneo, contamos con nuevos fármacos cada vez más dirigidos a distintas dianas terapéuticas

que permiten alargar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de estas pacientes. Así, tras la progresión, es importante conocer la presencia de mutaciones como PI3K-CA o ESR1 para poder seleccionar el mejor tratamiento para nuestras pacientes con CMM HR+/HER2 negativo.

En definitiva, las terapias endocrinas novedosas, como los SERD orales, y concretamente elacestrant para pacientes mutadas en ESR1, se postula como la alternativa más eficaz a la monoterapia endocrina en 2.<sup>a</sup> línea, con muy buen perfil de toxicidad y seguridad para nuestras pacientes con cáncer de mama HR+ HER2 negativo. En los próximos años habrá que estar atentos a nuevos resultados de camizestrant, imlunestrant, giredestrant, etc., así como a sus combinaciones con ICDK4/6 o inhibidores de m-TOR y a su posible incorporación en la adyuvancia.

## BIBLIOGRAFÍA

- Burstein HJ, Somerfield MR, Barton DL, et al. Endocrine treatment and targeted therapy for hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39(35):3959-77. DOI: 10.1200/JCO.21.01392
- Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO Clinical Practice Guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(12):1475-95. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.019
- Dickler MN, Tolaney SM, Rugo HS, et al. MONARCH 1, A phase II study of abemaciclib, a CDK4 and CDK6 inhibitor, as a single agent, in patients with refractory HR+/HER2- metastatic breast cancer. *Clin Cancer Res* 2017;23(17):5218-24. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-17-0754
- Sledge GW Jr, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, ERBB2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: A randomized clinical trial: A randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020;6(1):116-24. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.4782
- Hernando C, Ortega-Morillo B, Tapia M, et al. Oral selective estrogen receptor degraders (SERDs) as a novel breast cancer therapy: Present and future from a clinical perspective. *Int J Mol Sci* 2021;22(15):7812. DOI: 10.3390/ijms22157812
- Di Leo A, Jerusalem G, Petruzelka L, et al. Results of the CONFIRM phase III trial comparing fulvestrant 250 mg with fulvestrant 500 mg in postmenopausal women with estrogen receptor-positive advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(30):4594-600. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.8415
- Bardia A, Neven P, Streich G, et al. Abstract GS2-02: Elacestrant, an oral selective estrogen receptor degrader (SERD), vs investigator's choice of endocrine monotherapy for ER+/HER2- advanced/metastatic breast cancer (mBC) following progression on prior endocrine and CDK4/6 inhibitor therapy: Results of EMERALD phase 3 trial. *Cancer Res* 2022;82(Suppl.4):GS2-02-GS2-02. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs21-gs2-02
- Chandrarapathy S, Linden HM, Neven P, et al. Abstract P1-17-11: Updated data from AMEERA-1: Phase 1/2 study of amcenestrant (SAR439859), an oral selective estrogen receptor (ER) degrader (SERD), combined with palbociclib in postmenopausal women with ER+/HER2- advanced breast cancer. *Cancer Res* 2022;82(Suppl.4):P1-17-11-P1-17-11. DOI: 10.1158/1538-7445.sabcs21-p1-17-11
- Jhaveri KL, Neven P, Casalnuovo ML, et al; EMBER-3 Study Group. Imlunestrant with or without Abemaciclib in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2024. DOI: 10.1056/NEJMoa2410858
- Oliveira M, Hamilton EP, Incurvati J, et al. Serena-1: Updated analyses from a phase 1 study (parts C/D) of the next-generation oral SERD camizestrant (AZD9833) in combination with palbociclib, in women with ER-positive, HER2-negative advanced breast cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):1032-1032. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16\_suppl.1032
- Serrano D, Lazzeroni M, Gandini S, et al. A randomized phase II presurgical trial of weekly low-dose tamoxifen versus raloxifene versus placebo in premenopausal women with estrogen receptor-positive breast cancer. *Breast Cancer Res* 2013;15(3):R47. DOI: 10.1186/bcr3439
- Damodaran S, Plourde PV, Moore HCF, et al. Open-label, phase 2, multicenter study of lasofoxifene (LAS) combined with abemaciclib (Abema) for treating pre- and postmenopausal women with locally advanced or metastatic ER+/HER2- breast cancer and an ESR1 mutation after progression on prior therapies. *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):1022-1022. DOI: 10.1200/jco.2022.40.16\_suppl.1022

# Manejo de metástasis cerebrales en cáncer de mama HER2+.

## A propósito de un caso clínico

Encarna González-Flores, Francisca Terrones, Aurora Soldado, Daniel Maroto

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

### INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama metastásico HER2-positivo metastásico (CMM HER2+) representa entre el 15 y el 20 % de los casos de cáncer de mama y se asocia con un alto riesgo de metástasis cerebrales (MC). Hasta un 50 % de las pacientes con enfermedad avanzada desarrollan MC durante la evolución de su enfermedad, con una incidencia del 8,9 % en el momento del diagnóstico metastásico y del 21,7 % en etapas posteriores. Además, hasta un 5 % de las pacientes presentan recaída exclusiva en el sistema nervioso central (SNC), especialmente tras tratamiento neoadyuvante.

El manejo de las MC en CMM HER2+ constituye un reto clínico debido a la limitada penetración de la barrera hematoencefálica (BHE) por parte de los tratamientos sistémicos convencionales y a la toxicidad acumulativa de las opciones locales, como la radioterapia holocraneal.

La *Guía ESMO* en este escenario diferencia entre lesiones cerebrales estables (previamente tratadas sin evidencia de progresión) y lesiones activas, que incluyen las no tratadas localmente o previamente tratadas que muestran progresión. Recomienda tratamiento locorregional para lesiones activas cuando estas son tratables (en general, < 10 lesiones, aunque esto está sujeto a la experiencia del equipo multidisciplinar) y RT holocraneal (WBRT) en lesiones no candidatas a estrategia locorregional y de mal pronóstico. Si la intervención local no está indicada, la guía recomienda tratamiento sistémico con tucatinib + capecitabina + trastuzumab como opción preferida o trastuzumab deruxtecán (TDX). En lesiones estables se recomienda como opción preferida TDXd.

### CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente de 36 años, diagnosticada en septiembre de 2018 de un carcinoma ductal

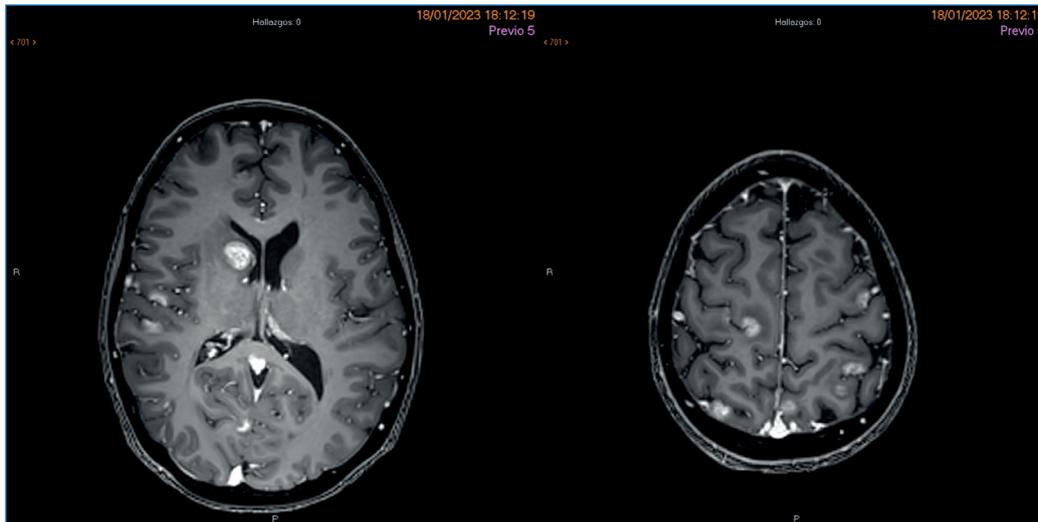
infiltrante multicéntrico pT1aNOMO de alto grado, RH negativo, HER2+, sometida a mastectomía con reconstrucción inmediata, biopsia del ganglio centinela y seguimiento posterior.

En julio de 2021, la paciente presentó una recaída axilar ipsilateral. Tras linfadenectomía, se confirmó la presencia de metástasis ganglionares en 3 de los 13 ganglios linfáticos, con características biológicas similares a la enfermedad inicial. Recibió quimioterapia adyuvante basada en doxorrubicina, ciclofosfamida y docetaxel con terapia anti-HER2 con trastuzumab y pertuzumab, completada en octubre de 2022. Además, se administró radioterapia dirigida al lecho axilar.

En diciembre de 2022, la paciente desarrolló síntomas neurológicos, como inestabilidad en la marcha y alteraciones visuales. Los estudios de imagen, incluyendo tomografía computarizada (TAC) y resonancia magnética (RM) de cráneo, revelaron más de 50 lesiones intracraneales, localizadas tanto en regiones supratentoriales como infratentoriales, clasificadas como metástasis cerebrales activas. En el PET-TAC no se evidencian metástasis extracerebrales. Se administró radioterapia holocraneal junto con dexametasona a altas dosis, aunque el control de la enfermedad fue limitado. En enero de 2023 la paciente fue incluida en el ensayo DESTINY-Breast12 para recibir tratamiento con T-DXd (Fig. 1).

### ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS

La opción de tratamiento con tucatinib + trastuzumab + capecitabina se basa en los resultados del estudio HER2CLIMB: ensayo clínico de fase II/III que evalúa la eficacia de esta combinación en pacientes con CMM HER2+ con y sin MC (incluyó en el diseño un 47 % de pacientes con MC, tanto estables como activas, con un subgrupo específico de pacientes con metástasis en progresión después de terapia local). El estudio muestra un incremento significativo



**Fig. 1.** Imágenes diagnósticas de metástasis cerebrales.

en supervivencia libre de progresión (PFS) y en supervivencia global (OS) para pacientes con MC tanto activas como estables en comparación con el grupo control: mediana de PFS: 7,6 meses en el grupo de tucatinib frente a 5,4 meses en el grupo control y mediana de OS de 21,9 meses para el grupo de tucatinib frente a 17,4 meses en el grupo control. La tasa de respuesta intracraneal (CNS-ORR), del 47,3 % en pacientes con MC activas tratadas con tucatinib. Entre los eventos adversos manejables, los más comunes fueron diarrea, fatiga y elevación de transaminasas.

T-DXd ha demostrado altas tasas de CNS-ORR (45,2-73,3 %) en diferentes cohortes analizadas con beneficio significativo de hasta 18,5 meses en PFS a nivel del SNC (CNS-PFS). En un *pooled* análisis exploratorio (DESTINY-Breast 01, 02 y 03) se evidencian tasas de respuestas intracraneales del 45 % y la CNS-PFS de 12 y 18 m MC estables y activas, respectivamente.

Estos datos han sido confirmados con los recientes resultados publicados del estudio DESTINY-Breast12.

## DESTINY-Breast12: DISEÑO Y RESULTADOS

El ensayo DESTINY-Breast12 es un estudio multicéntrico, abierto y de un solo brazo, que incluyó 504 pacientes con CMM HER2+, divididas en dos cohortes principales: pacientes con MC ( $n = 263$ ) y pacientes sin MC ( $n = 241$ ). Dentro de la cohorte con MC, se diferenciaron las MC tratadas y estables ( $n = 157$ ) de las MC activas ( $n = 106$ ), que incluían lesiones no tratadas o previamente tratadas con progresión.

El objetivo primario del estudio fue evaluar la PFS en pacientes con MC y la tasa de respuesta objetiva (ORR) en pacientes sin MC. Los objetivos secundarios incluyeron la CNS-PFS, la duración de la respuesta (DoR), OS y la seguridad.

En la cohorte con MC, el 61,6 % de las pacientes no progresaron tras 12 meses de tratamiento, con una mediana de PFS global de 17,3 meses. La CNS-PFS que reflejó específicamente el control intracraneal mostró que el 58,9 % de las pacientes permanecían sin progresión a los 12 meses. La CNS-ORR fue del 71,7 % en pacientes con enfermedad medible en el SNC: del 79,2 % en MC estables y del 62,3 % en MC activas.

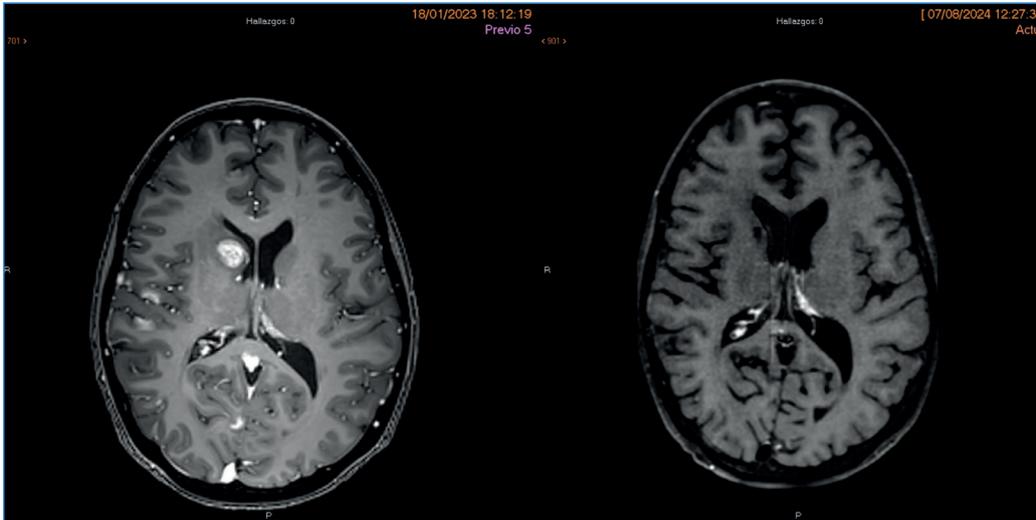
En términos de OS, el 90,3 % de las pacientes con MC seguían vivas a los 12 meses. El perfil de seguridad fue consistente con estudios previos. Destacaron la neutropenia (16,3 %) y la fatiga (8,7 %) como los eventos adversos de grado  $\geq 3$  más comunes. La neumonitis intersticial, un evento adverso de especial interés, refuerza la importancia del seguimiento y de la monitorización proactivos.

En la cohorte sin MC, la ORR fue del 62,7 %, con un PFS a 12 meses del 72,1 %, lo que confirma la eficacia sistémica de T-DXd, incluso en ausencia de afectación cerebral.

## EVOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Tras dos ciclos de T-DXd, la paciente mostró una reducción significativa de las lesiones intracraneales en la RM, alcanzando una respuesta parcial (RP). A los 12 ciclos, se documentó una respuesta completa (RC), con desaparición de todas las lesiones visibles y persistencia de cambios glióticos residuales. La paciente se mantuvo clínicamente asintomática durante todo el tratamiento, con ECOG 0 y sin necesidad de reducción de dosis.

Actualmente, la paciente lleva 24 meses libres de progresión intracraneal, sin toxicidades significativas y con calidad de vida preservada (Fig. 2).



**Fig. 2.**  
Evolución pre-  
y postratamiento  
de MC.

## DISCUSIÓN

Los resultados de DESTINY-Breast12 demuestran que T-DXd tiene una actividad intracraneal significativa en pacientes con CMM HER2+ y MC, tanto activas como estables. La CNS-ORR del 71,7 % y la PFS intracraneal de 17,3 meses destacan frente a opciones previas, lo que posiciona a T-DXd como una terapia de referencia para pacientes con afectación cerebral.

Este caso clínico ilustra cómo T-DXd puede ofrecer un control prolongado de la enfermedad en pacientes jóvenes con alta carga metastásica intracraneal, preservando la calidad de vida. Además, subraya la importancia de incluir a pacientes con MC en ensayos clínicos para continuar mejorando los resultados en este subgrupo históricamente desatendido.

## CONCLUSIONES

1. Evidencia robusta: DESTINY-Breast12 confirma la eficacia de T-DXd en pacientes con CMM HER2+ y MC, especialmente en lesiones activas.
2. Impacto clínico: T-DXd proporciona un control intracraneal duradero, mejorando significativamente la supervivencia y la calidad de vida.

3. Perspectivas futuras: la actualización de las guías clínicas posicionando a T-DXd como el fármaco de elección en segunda línea, independientemente de la presencia de metástasis cerebrales, podría transformar el manejo de las MC en CMM HER2+, lo que ofrece esperanza a un subgrupo de pacientes con necesidades no cubiertas.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. André F, Park YH, Kim S-B, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10390):1773-85. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0
2. Bartsch R, Berghoff AS, Furner J, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med* 2022;28:1840-7. DOI: 10.1038/s41591-022-01935-8
3. Hurvitz SA, Hegg R, Chung W-P, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10371):105-17. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02420-5
4. Lin NU, et al. Presented at ESMO Meeting 2024.
5. Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:610-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1914510
6. Harbeck N, et al. *Nat Med* 2024.

# Vitamina D en la práctica clínica oncológica

Juan Bayo Calero

*Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva*

La vitamina D (VD) supone una fuente creciente de interés científico en el área de la oncología. Dentro de sus múltiples funciones extraesqueléticas, destaca su poder anticarcinógeno.

Está descrita su función antiproliferativa mediante la inhibición del ciclo celular, así como sus características como inhibidor de la angiogénesis y como inductor de la apoptosis, así como su poder para disminuir la inflamación, la invasión y la metástasis (1), lo que ha generado un creciente interés como un posible agente terapéutico en combinación con terapias dirigidas. No obstante, la relación de la VD con el cáncer es controvertida, ya que los resultados de los estudios observacionales, aleatorizados y de sus metaanálisis ofrecen resultados contradictorios, en parte debido a sesgos o a la variabilidad en sus diseños.

En general podría establecerse que la existencia de déficit de VD se asocia a un aumento en la incidencia del cáncer, especialmente de mama, colon o próstata; la relación con el cáncer de colon es más consistente que con el resto de tumores (2).

En cuanto a la prevención primaria mediante la adición de suplementos de VD, no ha podido demostrarse que se obtenga un descenso en la incidencia del cáncer, aunque sí hay una tendencia clara a disminuir la mortalidad, lo que podría indicar la existencia de un efecto terapéutico (3-5). Por lo tanto, el déficit de VD es un factor de riesgo para cáncer, sin que la quimioprofilaxis de este suplemento aún haya demostrado eficacia.

Teniendo en cuenta que reduce la mortalidad por cáncer, especialmente avanzado, conviene estudiar su eficacia terapéutica combinada con el tratamiento oncológico estándar. En este caso nuevamente carecemos de una evidencia definitiva. Un metaanálisis de 5 ensayos realizados en 815 pacientes con carcinoma colorectal (CCR) con suplementación de VD reflejó un descenso de mortalidad del 30 % en el grupo suplementado (HR = 0,70; IC 95 %, 0,48-0,93) (6). En otro metaanálisis de 5 estudios aleatorizados que incluyeron

a 2628 pacientes con CCR de estadio III se demostró que el déficit de VD fue un factor pronóstico adverso al obtenerse un incremento del 38 % y del 13 % en muerte y recurrencia, respectivamente (7). También se ha demostrado que la suplementación mejora la calidad de vida de los pacientes oncológicos y el control de efectos adversos, como la neuropatía periférica o la afectación musculoesquelética de los inhibidores de la aromatasa (8,9).

Aunque la bibliografía sugiere el potencial antitumoral de la VD, no hay suficientes estudios relevantes que aclaren esta cuestión. Por lo tanto, las distintas guías no lo incluyen como agente terapéutico. NCCN acepta el uso de suplementos, pero siempre que haya un déficit previo y como tratamiento de apoyo. La guía ESMO sobre salud ósea recomienda el uso de suplementos de VD en caso de tratamiento con bifosfonatos o con terapia endocrina que suponga una pérdida ósea acelerada (10).

En espera de estudios concluyentes, nuestra recomendación consistiría en que, para la práctica clínica diaria, sería aconsejable determinar los niveles de 25OH-colecalciferol en la mayoría de los pacientes, especialmente en pacientes con cáncer de mama o CCR y en pacientes con tumores avanzados. Por debajo de niveles de 20 ng/ml, debería iniciarse suplementación, preferiblemente con calcifediol en cápsulas quincenales o mensuales, hasta alcanzar unos niveles óptimos (30-50 ng/ml), tal como se indica en varias guías, siempre que sea compatible con el tratamiento oncológico específico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019;40(4):1109-51. DOI: 10.1210/er.2018-00126
2. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2019; 111:158.
3. Kuznia S, Zhu A, Akutsu T, et al. Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient

- data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res Rev* 2023;87:101923. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101923
4. Manson JE, Neale RE, Scragg R, et al. Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res Rev* 2023;87:101923. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101923
  5. Zhang Y, Fang F, Tang JJ, et al. Association between vitamin D supplementation and mortality: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2019;366. DOI: 10.1136/bmj.l4673
  6. Vaughan-Shaw PG, Buijs LF, Blackmur JP, et al. The effect of vitamin D supplementation on survival in patients with colorectal cancer: systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Br J Cancer* 2020;123(11):1705-12. DOI: 10.1038/s41416-020-01060-8
  7. Ottaiano A, Facchini S, Santorsola M, et al. Circulating Vitamin D Level and Its Impact on Mortality and Recurrence in Stage III Colorectal Cancer Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancers* 2023;15:3012. DOI: 10.3390/cancers15113012
  8. Perinandika T, Rudiman R, Purnama A. The Effect of Vitamin D Supplementation on Quality of Life in Stage II-III Colorectal Cancer Patients Undergoing Adjuvant Chemotherapy: A Single-Blind, Randomized Controlled Trial. *J Gastrointest Cancer* 2024;56(1):22. DOI: 10.1007/s12029-024-01142-3
  9. Montagnese C, Porciello G, Vitale S, et al. Quality of Life in Women Diagnosed with Breast Cancer after a 12-Month Treatment of Lifestyle Modifications. *Nutrients* 2020;13(1):136. DOI: 10.3390/nu13010136
  10. Coleman R, Hadji P, Body JJ, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: [clinicalguidelines@esmo.org](mailto:clinicalguidelines@esmo.org). Bone health in cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2020;31(12):1650-63. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.07.019

# Presente y futuro del tratamiento del glioblastoma. Visión del oncólogo

Noelia Vilariño

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

El glioblastoma (GB) es el tumor cerebral primario más frecuente y agresivo de la población adulta y está asociado a una importante morbilidad. La incidencia es de 3-4 casos por cada 100 000 personas al año. La mediana de supervivencia global (SG) en el conjunto de los pacientes se estima en torno a 8 meses (1).

La nueva clasificación de la OMS de 2021 establece el diagnóstico de GB considerando características histológicas y moleculares. Lo define como aquel tumor glial difuso del adulto, IDH *wild type* que presente microproliferación vascular o necrosis o bien cualquiera de las siguientes alteraciones moleculares: mutación del promotor de TERT, la amplificación de EGFR o la ganancia del cromosoma 7 concomitante a la pérdida del cromosoma 10 (+7/-10) (2). La metilación del promotor de MGMT es, además de un factor pronóstico positivo, un fuerte factor predictivo de respuesta al tratamiento con agentes alquilantes y su evaluación es recomendable también al diagnóstico.

El tratamiento del GB requiere de una aproximación multidisciplinar, idealmente en el contexto de un comité (Fig. 1). En el GB de nuevo diagnóstico, el tratamiento se basa en la resección quirúrgica amplia seguida de radioterapia (RDT) concomitante con temozolomida (TMZ) y TMZ adyuvante durante 6 ciclos (protocolo STUPP) (3). Con este tratamiento, la mediana de SG se estima en 14-16 meses. En pacientes < 70 años con buen *performance status* (PS), el esquema de fraccionamiento de RDT estándar es de 60 Gy en 30 fracciones (3), mientras que en pacientes ≥ 70 años con comorbilidad el esquema de hipofraccionamiento de 40 Gy en 15 fracciones es el más comúnmente utilizado (4). Un estudio de fase III estableció la no inferioridad de TMZ sola con relación a la RDT estándar en población ≥ 65 años. Lo interesante de este estudio fue que se estableció el rol de la metilación de MGMT como factor predictivo de respuesta a TMZ, con una supervivencia libre de progresión (SLP) en población con la metilación de 8,4 meses con TMZ frente a 4,6 meses con RDT, mientras que en pacientes no metilados

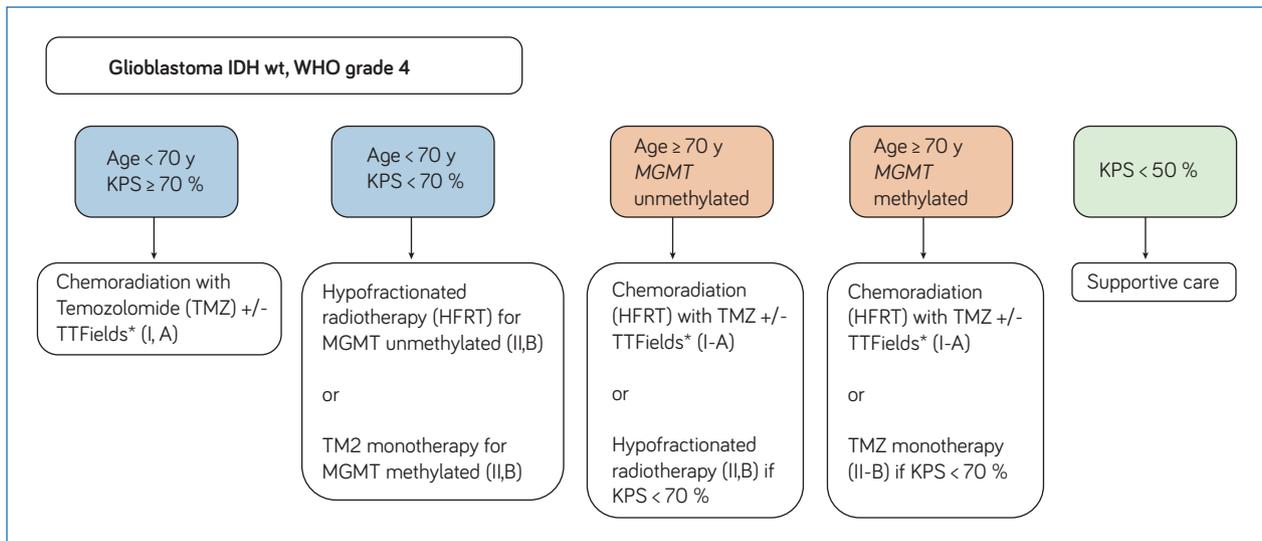


Fig. 1. Algoritmo de manejo en GB de nuevo diagnóstico. Modificado desde Guías SEOM-GEINO de manejo de los gliomas de alto grado en los adultos.

la SLP fue mayor en el brazo de RDT (5). La eficacia de los *Tumor treatment fields* (TTFields) en GB de nuevo diagnóstico se basa en los resultados de un estudio de fase III en el que la adicción de los TTFields a la TMZ adyuvante dentro del protocolo STUPP supuso un aumento de la SG (15,6 meses frente a 20,5 meses en las ramas estándar y experimental, respectivamente) (6). A pesar de este aumento de 5 meses en la SG, la implementación de este dispositivo médico en nuestro país ha sido baja.

Para la recaída, lamentablemente inevitable en este tumor, no existe un tratamiento estándar. La decisión del tratamiento debe ser individualizada dentro de un comité multidisciplinar teniendo en cuenta los tratamientos previos recibidos, el intervalo de tiempo a la recaída, la edad, el PS, la necesidad o no de corticoides y las comorbilidades del paciente, así como sus preferencias, además de las características moleculares del tumor. La lomustina es el tratamiento quimioterápico más aceptado en la recaída y se ha utilizado como “estándar” en la mayoría de estudios en este contexto. Sin embargo, el beneficio reportado con este fármaco es muy modesto, con una tasa de SLP a los 6 meses del 20 %. El retratamiento con TMZ se considera una opción válida para aquellos pacientes que recaen, con un intervalo libre de progresión de > 4-6 meses, especialmente en pacientes con metilación de MGMT. En cuanto a los agentes antiangiogénicos, el bevacizumab, aunque no ha demostrado beneficio en SG en varios estudios de fase II y III, tiene un uso en la práctica clínica asistencial gracias a su capacidad para el alivio de la sintomatología asociada al edema en pacientes con tumores con importante efecto de masa. Por su parte, regorafenib se evaluó en un estudio de fase II en comparación con lomustina con un beneficio en SG y la eficacia de este fármaco está evaluándose en otros estudios de fase III. En relación con la terapia dirigida, la mayoría de GB no presenta alteraciones moleculares tratables. Sin embargo, los GB con mutación en BRAF V600E (el 3 % de la población global adulta, pero hasta el 50 % de los GB epitelioides) podrían beneficiarse de la utilización de tratamiento dirigido. En este sentido, un estudio de fase II que evaluaba la combinación de dabrafenib y trametinib demostró una tasa de respuestas del 33 % en pacientes con gliomas de alto grado (ESCAT 1B) (7). Para aquellos GB portadores de fusión en NTRK, datos preliminares con los inhibidores de NTRK han demostrado resultados esperanzadores, pero son datos disponibles en un número muy limitado de pacientes, por lo que su uso, actualmente, se recomienda en el contexto de un ensayo clínico (8).

En relación a los nuevos tratamientos, la inmunoterapia basada en los inhibidores del punto de control inmune no ha demostrado eficacia en el tratamiento del GB *de novo* ni a la recaída. Hoy en día existe una importante investigación con otras modalidades de inmunoterapia que incluyen, entre otras, vacunas dendríticas, virus oncolíticos y células CAR-T. También se investigan nuevas modalidades de tratamiento de RDT (9).

El futuro de esta enfermedad, desde mi punto de vista, debería ir enfocado hacia un correcto diagnóstico histológico y molecular de estos pacientes. Además, un mejor conocimiento del microambiente tumoral y de su relación con el sistema inmune permitirá definir mejor potenciales estrategias de combinación de nuevas modalidades de inmunoterapia. Por otra parte, es muy importante fomentar la inclusión de estos pacientes en ensayos clínicos y el desarrollo de estudios *window-of opportunity* que permitan evaluar de forma precisa la capacidad de liberación y de mecanismo de acción de los potenciales nuevos fármacos.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, Waite K, Kruchko C, Barnholtz-Sloan JS. CBTRUS statistical report: Primary brain and other central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol* 2020;22(Suppl.1):iV1-96.
- Louis DN, Perry A, Wesseling P, Brat DJ, Cree IA, Figarella-Branger D, et al. The 2021 WHO classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23(8):1231.
- Stupp R, Mason WP, Van den Bent MJ, Weller M, Fisher B, Taphoorn MJB, et al. Radiotherapy plus Concomitant and Adjuvant Temozolomide for Glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-96.
- Perry JR, Laperriere N, O'Callaghan CJ, Brandes AA, Menten J, Phillips C, et al. Short-course radiation plus temozolomide in elderly patients with glioblastoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1027.
- Wick W, Platten M, Meisner C, Felsberg J, Tabatabai G, Simon M, et al. Temozolomide chemotherapy alone versus radiotherapy alone for malignant astrocytoma in the elderly: the NOA-08 randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2012;13(7):707.
- Stupp R, Taillibert S, Kanner A, Read W, Steinberg D, Lhermitte B, 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.
- Wen PY, Stein A, Van den Bent M, De Greve J, Wick A, De Vos FYFL, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutant low-grade and high-grade glioma (ROAR): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2, basket trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):53.
- Capper D, Reifenberger G, French PJ, Schweizer L, Weller M, Touat M, et al. EANO guideline on rational molecular testing of gliomas, glioneuronal, and neuronal tumors in adults for targeted therapy selection. *Neuro Oncol* 2023;25(5):813-26.
- Kotecha R, Odia Y, Khosla AA, Ahluwalia MS. Key Clinical Principles in the Management of Glioblastoma. *JCO Oncol Pract* 2023;19(4):180-9.

# El comité de tumores en el abordaje del cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado

Yolanda Escobar Álvarez

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

El tratamiento actual del cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado (CCCLA) se hace con intención radical, pero es agresivo, complejo y requiere la intervención de múltiples médicos especialistas y de otros profesionales que deben actuar de forma coordinada.

A pesar de los avances terapéuticos, que han propiciado un aumento de las curaciones de estos tumores, los pacientes experimentan con frecuencia sensación de falta de coordinación entre los profesionales y de retrasos terapéuticos, lo que les genera un importante malestar. A ello hay que añadir la gran carga de síntomas asociados al CCCLA causada por el propio tumor, pero también por los tratamientos recibidos, y que van desde la alteración del esquema corporal por las deformidades físicas hasta las dificultades para funciones esenciales, como el habla, la alimentación y la respiración de los pacientes.

La respuesta a la indispensable necesidad de comunicación entre todos los profesionales involucrados tiene lugar con la aparición y desarrollo del Comité de Tumores Multidisciplinar (CTM).

Este es un concepto que surgió en los años ochenta del siglo pasado, cuando la asociación de la radioterapia con la quimioterapia o la cirugía mostró un aumento de la supervivencia en los pacientes con CCCLA, así como la posibilidad de preservación del órgano, pero también, como contrapartida, un incremento notable de toxicidad aguda y tardía.

Los CTM surgieron como comisiones abiertas, preferiblemente con reuniones físicas (aunque también pueden ser virtuales), que deben tener una sede, una periodicidad y un horario, así como unos miembros fijos, pertenecientes a los principales servicios médicos implicados en el tratamiento de la patología.

Un CTM tiene como misión la valoración de los casos clínicos que se presenten para establecer un criterio de actuación

basado en la evidencia científica, pero siempre adaptado a las condiciones clínicas y psicosociales de cada paciente. Igualmente, son competencia de dicho CTM:

- La valoración de posibles cambios en el enfoque terapéutico por la aparición de datos no conocidos previamente.
- La elaboración de protocolos (de diagnóstico y de tratamiento).
- La comunicación y la evaluación de resultados.
- La crítica y el establecimiento de posibles vías de mejora.
- El desarrollo de líneas de investigación multidisciplinar y la comunicación de estudios en marcha por parte de los servicios participantes para buscar colaboración y reclutamiento.
- Impartir docencia a los residentes (MIR).

Los miembros totales de un CTM estándar de cáncer de cabeza y cuello son variables en número y composición. Dependen de la disponibilidad del centro, pero hay algunos esenciales, sin los que dicho comité resultaría inoperante: cirujano (ORL, maxilofacial y cirujano plástico en algunos casos), oncólogo médico, oncólogo radioterápico y radiólogo especializado en el área. Este equipo básico indispensable necesita ser completado con un anatomopatólogo y un nutricionista. De forma ideal, un odontólogo y un rehabilitador de voz y deglución también deberían estar presentes debido a su importante papel en la recuperación funcional de los pacientes. Además, la presencia de una enfermera es la mejor forma de facilitar que el itinerario del paciente sea el correcto y suceda en los tiempos y en las formas adecuadas. En una situación muy completa, se contaría con la incorporación de un fisioterapeuta, un oncopsicólogo y un trabajador social.

Observando este conjunto de profesionales que deben coordinarse, es fácil deducir que su integración como equipo no es fácil de conseguir en una estructura hospitalaria rígida, con servicios independientes, cada uno con su estructura interna y su propia organización.

Por ello, la evolución ideal de los CTM son las unidades funcionales, estructuras que integran al equipo multidisciplinar y que, por ello, son capaces de agilizar, de coordinar y de disminuir los posibles retrasos en los tiempos de diagnóstico y de tratamiento a todos los niveles.

Sea cual sea la complejidad del CTM, la ventaja de su existencia está demostrada en CCCLA en estudios que evidencian la superioridad en supervivencia a los 5 años del tratamiento para aquellos pacientes que se tratan en centros donde son operativos. Entre los diversos factores que pueden influir en este resultado está el hecho de que la valoración en un CTM cambia la decisión de un médico individual hasta en el 24 % de los casos de CCC presentados tras la valoración conjunta.

Las sociedades científicas y los grupos cooperativos no son ajenos a esta cuestión y recomiendan, en todas sus publicaciones para el manejo del CCCLA, la presencia de equipos multidisciplinarios con objetivos

tanto de aumento de la supervivencia como de disminución de las toxicidades/secuelas y aumento de la calidad de vida de los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

---

1. Beeram M, Kennedy A, Hales N. Barriers to Comprehensive Multidisciplinary Head and Neck Care in a Community Oncology Practice (2021). ASCO Educational Book.
2. Cruz Hernández JJ, Arrazubi Arrula V, Escobar Álvarez Y, et al. Indicators to evaluate quality of care in head and neck cancer in Spain. *Clin Trans Oncol* 2024;26;1089-97. DOI: 10.1007/s12094-023-03298z
3. Friedland PL, Bozic B, Dewar J, et al. *Br J Cancer* 2011;104:1246-8. DOI: 10.1038/bjc.2011.92
4. Iglesias Docampo LC, Arrazubi Arrula V, Basté Rotllan N, et al. SEOM clinical guideline for the treatment of head and neck cancer (2017). *Clin Transl Oncol* 2018;20:75-83. DOI: 10.1007/s2094-017-1776-1
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guideline) Head and Neck Cancers Version 3.2024. February 29, 2024.
6. Taberna M, Gil Moncayo f, Jané-Salas E, et al. The Multidisciplinary Team (MDT) Approach and Quality of Care. *Front Oncol* 2020;10:art 85.
7. Wheless SA. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2010;143(5):650-4.

## Melanoma uveal

Enrique Espinosa Arranz

*Hospital Universitario La Paz. Madrid*

El melanoma es un tumor poco frecuente. En nuestro medio, la incidencia anual de melanoma uveal ronda los dos casos por millón de habitantes. No presenta mutaciones en BRAF o NRAS, pero sí en GNAQ, GNA11 o, con menor frecuencia, CYSL. Además, la mutación en BAP1 confiere un pronóstico desfavorable.

Los melanomas uveales suelen diagnosticarse cuando están localizados y se tratan con braquiterapia o con cirugía. A pesar de que el tratamiento local elimine el tumor primario, el pronóstico del melanoma uveal es malo. Prácticamente la mitad de los pacientes recae. El lugar predilecto de diseminación es el hígado, aunque también pueden verse lesiones en los pulmones, los huesos y la piel.

Cuando la diseminación se produce exclusivamente en el hígado, puede plantearse un tratamiento dirigido a este órgano. Un estudio señala al melfalán percutáneo como la mejor opción en este contexto.

En cuanto a los tratamientos sistémicos, la quimioterapia clásica (dacarbacina, taxano y platino) y la inmunoterapia con un solo fármaco (ipilimumab, anti-PD1) producen respuestas anecdóticas y se asocian a supervivencias in-

feriores a 10 meses. Dos ensayos en fase II analizaron la combinación de nivolumab e ipilimumab: las tasas de respuesta fueron del 11 % y del 19 %, respectivamente, y en ambos casos la mediana de supervivencia global estuvo en torno a un año. Estos dos trabajos contribuyeron a que la inmunoterapia con nivolumab más ipilimumab se considere hoy en día un tratamiento estándar para el melanoma uveal.

La contribución más significativa en el campo ha venido de la mano de un fármaco biespecífico, el tebentafusp. Esta molécula se liga, por una parte, a la proteína gp100, presentada por el sistema de histocompatibilidad mayor, y, por otra parte, al receptor del linfocito T. Es necesario que el paciente tenga el HLA-A\*02:01, que está presente aproximadamente en el 40 % de la población. En un ensayo de fase III se comparó el tebentafusp con otros fármacos elegidos por el investigador, mayoritariamente pembrolizumab. La mediana de supervivencia global favoreció al tebentafusp: 21 meses frente a 17.

Actualmente está investigándose la combinación de darovasertib (inhibidor de PKC) y crizotinib (inhibidor de MET) después de que un ensayo en fase I/II mostrara un 45 % de respuestas objetivas en primera línea.

# Inteligencia artificial en el diseño de fármacos

Alberto Ocaña Fernández

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

## INTRODUCCIÓN

El primer paso para evaluar si una proteína puede ser inhibida por un compuesto es evaluar su *drugabilidad* (*druggability* en inglés). *Druggability* se refiere a la probabilidad de que una diana terapéutica pueda ser modulada por una molécula pequeña o un fármaco biológico. Los modelos de inteligencia artificial (IA), en particular los algoritmos supervisados de aprendizaje automático (*machine learning*, ML), pueden entrenarse con conjuntos de datos para diferenciar entre dianas terapéuticas conocidas como *druggable* y *no druggable*. Estas características pueden incluir propiedades estructurales de la proteína, su función, proteínas de interacción y su papel en las vías de la enfermedad.

El diseño de medicamentos basado en la estructura (*structure-based drug design*, SBDD) depende en gran medida del conocimiento de la estructura tridimensional de una proteína para diseñar moléculas que puedan unirse de manera efectiva a la diana terapéutica. Hasta hace poco, la predicción de la *druggability* estaba limitada por la disponibilidad de estructuras proteicas determinadas experimentalmente mediante cristalografía de rayos X o microscopía crioelectrónica (*cryogenic electron microscopy*, cryo-EM). Iniciativas recientes como AlphaFold han revolucionado las ciencias de la salud al predecir más de 200 millones de estructuras proteicas disponibles en la base de datos AlphaFold (AlphaFold DataBase, AlphaFold DB). Este número supera con creces el de estructuras proteicas resueltas experimentalmente en el Banco de Datos de Proteínas (Protein Data Bank, PDB). La revolución en la predicción estructural impulsada por algoritmos de IA ha avanzado enormemente las estrategias de SBDD. Estas herramientas ahora aprovechan las capacidades de AlphaFold para descubrir sitios de unión, características estructurales claves y superficies de interacción proteica en dianas terapéuticas, lo que permite campañas de diseño de fármacos más eficientes. En los últimos años se han desarrollado modelos de redes

neuronales a diversas escalas, como estructura tridimensional (3D), interacciones atómicas o superficies proteicas, para identificar posibles sitios de unión en dianas terapéuticas. Estos avances permiten explorar regiones novedosas dentro de proteínas complejas y abren nuevas oportunidades para el descubrimiento de medicamentos.

## DESCUBRIMIENTO DE FÁRMACOS CON INTELIGENCIA ARTIFICIAL

Tradicionalmente, el diseño asistido por computadora (*computer-aided drug design*, CADD) implica enfoques computacionales para predecir la interacción de los fármacos con las dianas terapéuticas.

## ENFOQUES DE HIT-TO-LEAD

### IA en el cribado virtual

El cribado virtual es un paso crucial en el descubrimiento de fármacos, en el que grandes bibliotecas químicas se analizan computacionalmente para identificar compuestos con alta probabilidad de interactuar con una diana terapéutica específica. Para el cribado virtual basado en estructura (*structure-based virtual screening*, SBVS) se utiliza la estructura 3D de la diana terapéutica para predecir cómo diferentes compuestos se unirán al bolsillo seleccionado. Este método requiere un conocimiento detallado del sitio de unión de la diana terapéutica. Tradicionalmente, las simulaciones de acoplamiento (*docking*) implicaban generar múltiples poses de una molécula y calcular sus puntuaciones de energía de unión.

Los modelos de ML se han utilizado durante décadas en estrategias de cribado virtual basadas en ligandos (*ligand-based virtual screening*, LBVS), donde las propiedades (o descriptores) de ligandos conocidos para una diana terapéutica dada se utilizan para explorar nuevos candi-

datos mediante modelos predictivos conocidos como *relaciones cuantitativas estructura-actividad* (*Quantitative Structure-Activity Relationships*, QSAR). Sin embargo, la revolución de la IA en el descubrimiento de fármacos aplicada a QSAR es relativamente reciente, beneficiándose de nuevas representaciones moleculares y arquitecturas de aprendizaje profundo (*deep learning*, DL). Como resultado, el llamado QSAR profundo permite un cribado más eficiente de bibliotecas de compuestos ultragrandes, que puede combinarse con técnicas de cribado virtual, como el modelado farmacofórico o el acoplamiento molecular. Este último se ha utilizado ampliamente en estrategias de SBVS, que dependen del conocimiento de la estructura 3D de la proteína diana terapéutica y de los compuestos para identificar moléculas inhibitoras potenciales. En este campo, los modelos de IA han mejorado los métodos de clasificación, el descubrimiento de bolsillos de unión y las funciones de puntuación para evaluar la afinidad de unión ligando-proteína.

Están invirtiéndose muchos esfuerzos en el desarrollo de nuevas funciones de IA que puedan usarse en la optimización de *leads*, la predicción de efectos de toxicidad y las propiedades de absorción, distribución, metabolismo y excreción (*ADME properties*, ADME), e incluso los modelos QSAR.

## DISEÑO DE FÁRMACOS DE NOVO CON IA

---

Una de las aplicaciones más transformadoras de la IA en el descubrimiento de fármacos es el diseño de fármacos *de novo*, en el que los modelos de IA se utilizan para generar estructuras moleculares completamente nuevas que nunca se han sintetizado antes. Como se mencionó, los métodos tradicionales de descubrimiento de fármacos dependen de bibliotecas químicas existentes, pero la IA permite la creación de compuestos novedosos optimizados para propiedades biológicas específicas. El enfoque de aprendizaje por refuerzo (*reinforcement learning*, RL) se utiliza en el diseño de fármacos de novo, lo que ayuda a mejorar iterativamente el diseño de moléculas al recibir retroalimentación sobre el éxito de cada iteración para cumplir con criterios específicos, como afinidad de unión, estabilidad o pose. Los modelos generativos, incluidas las redes adversarias generativas (*generative adversarial networks*, GAN) y los *autoencoders* variacionales (*variational autoencoders*, VAE), se utilizan para crear nuevas estructuras químicas aprendiendo de datos existentes. Estos modelos son particularmente útiles para expandir las bibliotecas químicas con el objetivo de crear nuevos espacios químicos. Sin embargo, las principales limitaciones son que las moléculas recién creadas podrían no ser estables, sintetizables o biológicamente activas.

## Situación de la terapia celular en tumores sólidos

Laura Angelats

Hospital Clínic Barcelona. Barcelona

La terapia con células adoptivas (ACT) abarca varias estrategias con células inmunitarias, principalmente linfocitos T. Estas estrategias incluyen los linfocitos infiltrantes de tumor (TIL), las células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) y las células T transducidas con receptor de células T (TCR). Estas técnicas han surgido como enfoques prometedores para pacientes con tumores sólidos avanzados.

Múltiples ensayos clínicos de fase I/II han demostrado la eficacia de la terapia con TIL en melanoma avanzado, logrando tasas de respuesta objetiva de aproximadamente un 40-50 %, con una proporción notable de respuestas completas sostenidas (1-3). El ensayo C-144-01, un estudio multicéntrico, prospectivo y de un solo brazo de fase II, evaluó el producto estandarizado de TIL llamado lifileucel (Amtagvi, Iovance Biotherapeutics, Inc.) en 153 pacientes con tratamientos previos (mediana de tres líneas), todos ellos tratados previamente con terapia anti-PD1 (4). El ensayo reportó una tasa de respuesta global del 31,4 %, incluyendo 8 respuestas completas. La mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó con un seguimiento medio de 27,6 meses. El 41,7 % de las respuestas se mantuvo durante 18 meses o más. La supervivencia libre de progresión (PFS) fue de 4,1 meses, mientras que la supervivencia global (OS) mediana fue de 13,9 meses. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o 4 más comunes fueron trombocitopenia (76,9 %), anemia (50 %) y neutropenia febril (41,7 %), asociados predominantemente con el régimen de linfodepleción.

En 2022 se publicó el primer ensayo multicéntrico, abierto, de fase III, aleatorizado, que comparó la terapia con TIL con el anticuerpo anti-CTLA4 (ipilimumab) en melanoma avanzado. Este estudio destacó la superioridad de la terapia TIL en una población en la que el 86 % había recibido previamente terapia anti-PD1 en el contexto adyuvante o metastásico. El ensayo mostró tasas de respuesta objetiva del 49 % con la terapia TIL frente al 21 % con ipilimumab, incluidas tasas de respuesta completa del 17 % y el 6 %, respectivamente (5).

La mediana de PFS fue de 7,2 meses para la terapia TIL en comparación con 3,1 meses para ipilimumab ( $p < 0,001$ ) y la mediana de OS fue de 25,8 meses frente a 18,9 meses. En febrero de 2024, basándose en esta evidencia acumulada y en el ensayo C-144-01, la FDA de los Estados Unidos aprobó la terapia TIL autóloga (lifileucel) para el tratamiento de pacientes con melanoma irreseccable y metastásico que habían progresado tras recibir inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) y terapias dirigidas en caso de mutación BRAF.

Aunque la evidencia en otros tumores es menos extensa y proviene principalmente de ensayos de fases I/II, se han observado respuestas sostenidas en pacientes con melanoma uveal (6), cáncer de pulmón de células no pequeñas (NSCLC) (7), cáncer de cuello uterino (8), carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (8) y cáncer de mama (9).

Un hito clave que llevó a la aprobación por parte de la FDA de la primera terapia basada en TCR para el sarcoma sinovial fue el ensayo clínico SPEARHEAD-1 (10). Este estudio de fase II evaluó la eficacia y la seguridad de afamitresgene autoleucel en pacientes con sarcoma sinovial avanzado o liposarcoma mixoide de células redondas. Los resultados fueron prometedores, con una tasa de respuesta objetiva del 37 % en la población general, alcanzando un 39 % en sarcoma sinovial y un 25 % en liposarcoma mixoide de células redondas.

Además, durante la sesión, realizaremos una breve revisión de los datos más destacados de los estudios clínicos sobre terapias CAR-T en tumores sólidos y analizaremos el papel del Hospital Clínic en el desarrollo y la aplicación de estas innovadoras estrategias terapéuticas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Rosenberg SA, Yang JC, Sherry RM, et al. Durable complete responses in heavily pretreated patients with metastatic melanoma using T-cell transfer immunotherapy. Clin Cancer Res 2011;17:4550-7. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-11-0116

2. Dudley ME, Wunderlich JR, Yang JC, et al. Adoptive Cell Transfer Therapy Following Non-Myeloablative but Lymphodepleting Chemotherapy for the Treatment of Patients with Refractory Metastatic Melanoma. *JCO* 2005;23:2346-57. DOI: 10.1200/JCO.2005.00.240
3. Sarnaik AA, Hamid O, Khushalani N, et al. Lifileucel, a Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy, in Metastatic Melanoma. *JCO* 2021;39:2656-66. DOI: 10.1200/JCO.21.00612
4. Chesney J, Lewis KD, Kluger H, et al. Efficacy and safety of lifileucel, a one-time autologous tumor-infiltrating lymphocyte (TIL) cell therapy, in patients with advanced melanoma after progression on immune checkpoint inhibitors and targeted therapies: pooled analysis of consecutive cohorts of the C-144-01 study. *J Immunother Cancer* 2022;10:e005755. DOI: 10.1136/jitc-2022-005755
5. Rohaan MW, Borch TH, Van den Berg JH, et al. Tumor-Infiltrating Lymphocyte Therapy or Ipilimumab in Advanced Melanoma. *N Engl J Med* 2022;387:2113-25. DOI: 10.1056/NEJMoa2210233
6. Chandran SS, Somerville RPT, Yang JC, et al. Treatment of metastatic uveal melanoma with adoptive transfer of tumour-infiltrating lymphocytes: a single-centre, two-stage, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18:792-802. DOI: 10.1016/S1473-2045(17)30251-6
7. Creelan BC, Wang C, Teer JK, et al. Tumor-infiltrating lymphocyte treatment for anti-PD-1-resistant metastatic lung cancer: a phase 1 trial. *Nat Med* 2021;27(8):1410-8. DOI: 10.1038/s41591-021-01462-y
8. Stevanović S, Helman SR, Wunderlich JR, et al. A Phase II Study of Tumor-infiltrating Lymphocyte Therapy for Human Papillomavirus-associated Epithelial Cancers. *Clin Cancer Res* 2019;25:1486-93. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-2722
9. Zacharakis N, Huq LM, Seitter SJ, et al. Breast Cancers Are Immunogenic: Immunologic Analyses and a Phase II Pilot Clinical Trial Using Mutation-Reactive Autologous Lymphocytes. *JCO* 2022;40:1741-54. DOI: 10.1200/JCO.21.02170
10. D'Angelo SP, Araujo DM, Abdul Razak AR, et al. Afamitresgene autoleucel for advanced synovial sarcoma and myxoid round cell liposarcoma (SPEARHEAD-1): an international, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2024;403(10435):1460-71. DOI: 10.1016/S0140-6736(24)00319-2







