

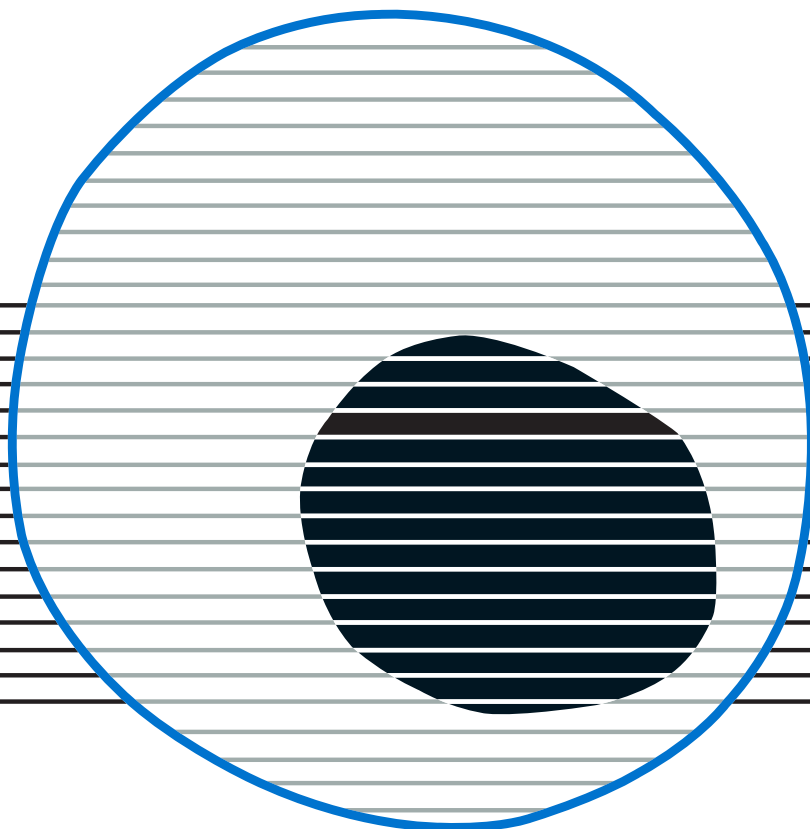
revisiones en

CÁNCER

XXIV SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

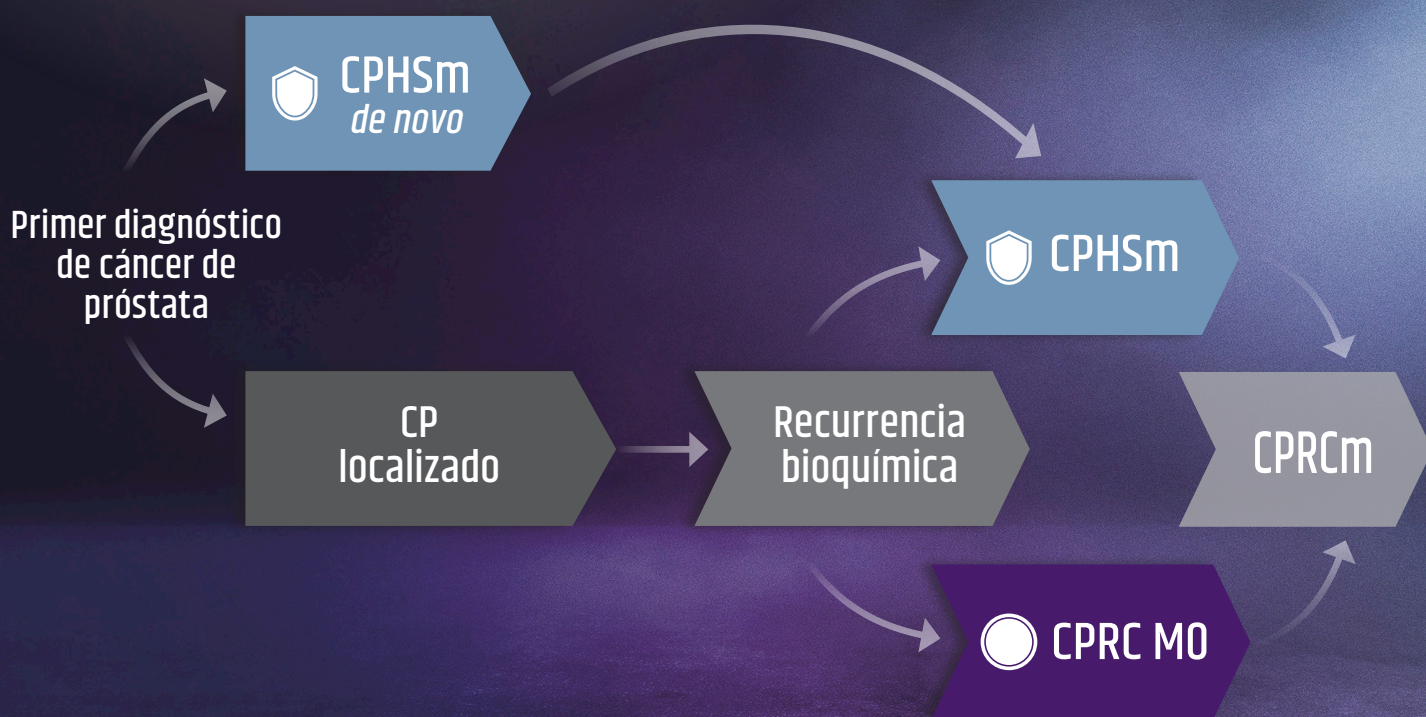
Tratamiento médico del cáncer en el año 2022

VOL. 36, SUPL. 1, 2022



Añade una opción más a tu secuencia terapéutica¹

DISPONIBLE EN 2 INDICACIONES[#]:



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

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

*Erleada[®] está indicado en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm) con alto riesgo de desarrollar metástasis⁴ y en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de deprivación androgénica (TDA).¹

[#]Son aquellos pacientes con un PSA-DT menor o igual a 10 meses.

CP: cáncer de próstata; **CPHSm:** cáncer de próstata hormonosensible metastásico; **CPRCm:** cáncer de próstata resistente a la castración metastásico; **CPRC MO:** cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico; **PSA-DT:** tiempo de duplicación del antígeno prostático específico; **TDA:** terapia de deprivación androgénica.

Referencias: 1. Ficha técnica de Erleada[®]. Disponible en: https://www.janssenmedicalcloud.es/es-es/services/product_glossary/erleada/ficha-tecnica?token=b1td18aa9ff8596b45b

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 2022. ARÁN EDICIONES, S.L.

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

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

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

Publicación bimestral.

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

Depósito Legal: M-19548-1987.

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

ARÁN EDICIONES, S. L.

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

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

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>



revisiones en

CÁNCER

SUMARIO

VOL. 36

SUPL. 1

Primera línea en cáncer renal avanzado: eficacia y manejo IO/TKI C. Suárez Rodríguez	1
TKI de segunda generación: selectividad en cáncer renal J. Á. Arranz Arija	3
Mantenimiento en 1L de CU: un nuevo estándar de tratamiento A. González del Alba	6
Nuevas dianas a corto plazo para el tratamiento del cáncer urotelial refractario a platino e inmunoterapia I. Durán Martínez	8
Análisis de subpoblaciones en el cáncer de próstata metastásico sensible a castración J. Puente Vázquez	11
La versatilidad de los antiandrógenos en la enfermedad metastásica hormonosensible y en la resistencia a la castración sin metástasis evidentes Á. Pinto Marín	13
Integración de la medicina de precisión en la secuencia terapéutica del cáncer de próstata avanzado E. Castro Marcos	14
El valor de la doble inmunoterapia y la supervivencia a largo plazo para el paciente con cáncer J. de Castro Carpeño	16
10 años de experiencia: retos y éxitos del tratamiento con la doble IO A. García Castaño	17

Una nueva realidad para los pacientes largos supervivientes. Avanzando hacia estadios tempranos de la enfermedad con la IO G. de Velasco Oria de Rueda e I. Márquez Rodas	19
ERBITAX en la práctica clínica del cáncer de cabeza y cuello S. Cabezas Camarero	21
Importancia del tratamiento en primera línea de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello A. Rueda Domínguez	24
Estrategias para optimizar el tratamiento en primera línea del carcinoma diferenciado de tiroides refractario a yodo radiactivo. Cuándo iniciar, importa Á. Segura Huerta y G. Suay Montagud	26
Experiencia en el manejo del paciente refractario a platino N. Basté Rotllan	28
Nuevo paradigma en el tratamiento del CPNM EGFRM / otras mutaciones de <i>driver</i> en estadios tempranos: perspectivas sobre el <i>testing</i> y la decisión del tratamiento adyuvante R. García Campelo y B. Alonso de Castro	33
Nuevos avances en la medicina de precisión para el tratamiento del cáncer de pulmón. Avances en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas con fusión positiva del gen <i>RET</i> V. Calvo de Juan	35
Nueva opción de 1L en CPNM avanzado ALK+ R. López Castro	37
Expandiendo las opciones de tratamiento para el cáncer de pulmón metastásico J. Remón Masip	39
Dando un paso más en PACIFIC: ¿qué respuestas nos están dando los datos en vida real? E. Carcereny Costa	41
Resolviendo retos en el tratamiento de 1L CPNM sin mutaciones <i>driver</i> : el valor de la inmunoterapia O. Higuera Gómez	43
Opciones en el tratamiento del paciente con CPNM avanzado o metastásico y mutación de EGFR en primera línea: ¿continúa el debate? E. Arriola Aperribay	45
Hablemos de los largos supervivientes en cáncer de pulmón microcítico-enfermedad extendida D. Isla Casado	46
Retos del abordaje del paciente con CPNM metastásico para garantizar la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida A. Calles Blanco	48
El valor de la inmunoterapia en los diferentes estadios de melanoma C. Aguado de la Rosa	50
El impacto de la inmunoterapia en primera línea en el cáncer de cabeza y cuello S. Cabezas Camarero	52
Oportunidades por maximizar en la 1L de CPNM sin mutaciones <i>driver</i> : pembrolizumab R. Reyes Cabanillas	55

Integrando los nuevos aprendizajes en el tratamiento del CCR metastásico en 2022 A. M. López Muñoz, B. Llorente Ayala, S. López Peraita	58
¿Podemos optimizar las expectativas del paciente con cáncer colorrectal metastásico en 3. ^a línea? C. Grávalos Castro	60
Papel del MSI-H en el cáncer colorrectal metastásico F. Rivera Herrero	66
Secuenciación en el tratamiento de pacientes con CCRm BRAF mutado E. Élez Fernández	68
Terapia con radioligandos: un paso hacia la medicina de precisión en las neoplasias neuroendocrinas N. Martínez Lago, C. Reboredo Rendo, S. Silva Díaz	70
Papel de la inmunoterapia en el cáncer de esófago M. Alsina Maqueda	72
Tratamiento con antiangiogénicos del cáncer gástrico A. Fernández Montes, M. Pérez Fojo, M. Á. Núñez Viejo, J. Pérez Abad, I. Tesouro Blanco, C.López Doldán	74
Incorporando la medicina de precisión en cáncer de páncreas T. Macarulla Mercadé	78
Redefiniendo la secuencia en el mantenimiento del COA: ¿cómo optimizamos el tratamiento? A. Santaballa Bertrán	80
Escenarios tras la progresión a iPARP M. Quindós Varela	81
Novedades terapéuticas en el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado o recurrente L. Manso Sánchez	84
Nuevo estándar de tratamiento en cáncer de endometrio avanzado con dMMR/MSI-H M. J. Rubio Pérez	86
Inhibidores de iCDK. Papel de la adyuvancia F. Moreno Antón	88
Anticuerpos conjugados en cáncer de mama avanzado S. Escrivá de Román	90
Evolución de la secuencia de tratamientos en el cáncer de mama metastásico HER2+ A. Fernández, N. Suárez, C. Guirao, Á. Rodríguez-Lescure	94
Avances de la inmunoterapia en cáncer de mama triple negativo en estadio avanzado B. Bermejo de las Heras	96
Nuevas vías de tratamiento del cáncer de mama triple negativo M. Ruiz Borrego	98
Avances terapéuticos en trombosis asociada a cáncer P. Pérez Segura	100
La inmunoterapia como tratamiento clave del paciente con melanoma en diferentes estadios J. L. Manzano Mozo, S. España Fernández, A. Martínez-Cardús.	101

Nuevas estrategias en el tratamiento de sarcomas de partes blandas N. Hindi Muñiz	105
El valor de la inmunoterapia en estadios tempranos para el paciente con melanoma E. Muñoz-Couselo	108
Explorando FGFR: nuevos biomarcadores en el enfoque tumor agnóstico J. García-Foncillas López	110

Primera línea en cáncer renal avanzado: eficacia y manejo IO/TKI

CRISTINA SUÁREZ RODRÍGUEZ

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

En los últimos 15 años se ha producido una revolución en el tratamiento del cáncer renal metastásico que se ha reflejado en un espectacular aumento en la supervivencia de nuestros pacientes.

Los dos grandes hitos que han propiciado dicho avance han sido, en primer lugar, el descubrimiento de la importancia de la vía de la angiogénesis y, en segundo lugar, el papel de la inmunoterapia.

La eficacia de la combinación de anti-PD1 o anti-PD-L1 con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se debe no solo a sus efectos aditivos sobre el crecimiento tumoral, sino también a su reprogramación del microambiente inmunosupresor en un microambiente inmunoestimulador.

Cinco estudios de fase III han investigado la eficacia de la combinación de inmunoterapia con anti-VEGF en primera línea de carcinoma renal de células claras avanzado o metastásico, tres de ellos positivos:

1. Estudio IMMOTION 151 (1). Comparó la eficacia de atezolizumab-bevacizumab frente a sunitinib (S). Los dos coobjetivos primarios fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) en la población PD-L1 positiva y la supervivencia global (SG) en la población por intención de tratar (ITT). La combinación demostró un aumento en SLP, pero no en SG, por lo que no se llegó a presentar para su aprobación.
2. Estudio JAVELIN 101 (2). Aleatorizó 442 pacientes a recibir axitinib + avelumab frente a sunitinib. Los dos objetivos primarios independientes fueron la SLP y la SG en la población PD-L1 positiva. La SLP en dicha población fue significativamente superior en el brazo de combinación (13,8 meses frente a 7 meses, HR = 0,62, $p < 0,0001$). Sin embargo, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas en SG.
3. Estudio KEYNOTE-426 (3,4). Se aleatorizaron 861 pacientes a recibir pembrolizumab + axitinib frente a sunitinib. Los dos objetivos principales fue-

ron la SLP y la SG en la población por intención de tratar.

Con un seguimiento de 42 meses, axitinib + pembrolizumab demostró un aumento en SG (mediana: 45,7 frente a 40,1 meses; HR: 0,73, $p < 0,001$) y en SLP (mediana: 15,7 frente a 11,1 meses; HR = 0,68, $p < 0,0001$). La tasa de respuestas fue del 57,5 % y del 48,5 % con la combinación y con sunitinib, respectivamente.

4. Estudio CHEKCMATE-9ER (5). En este estudio se aleatorizaron 651 pacientes a recibir nivolumab + cabozantinib frente a sunitinib. El objetivo principal fue la SLP en la ITT y un objetivo secundario, la SG en la ITT. El estudio demostró un aumento en SLP (mediana: 16,6 meses frente a 8,3 meses, HR = 0,51; $p < 0,001$) y en SG (HR = 0,60; $p = 0,001$) del brazo experimental frente a sunitinib. La tasa de respuestas para la combinación fue del 56 %.
5. Estudio CLEAR (6). El estudio CLEAR tiene un diseño algo distinto a los otros cuatro. En este caso los pacientes se aleatorizaron en 3 brazos de tratamiento: lenvatinib + pembrolizumab (L + P) frente a lenvatinib + everolimus (L + E) frente a sunitinib. El objetivo principal fue la SLP en la ITT del brazo de L + P frente a S y de L + E frente a S. La SG de L + P frente a S y de L + E frente a S en la ITT fue un objetivo secundario. Se incluyeron un total de 1069 pacientes. El estudio demostró un beneficio estadísticamente significativo en SLP de L + P frente a S (23,9 frente a 9,2 meses; HR = 0,39; $p < 0,001$) y de L + E frente a S (14,7 frente a 9,2 meses; HR = 0,65; $p < 0,001$). También se objetivó un beneficio estadísticamente significativo en SG al comparar L + P frente a S (HR = 0,66; $p = 0,005$), pero no al comparar L + E frente a S (HR = 1,15; $p = 0,30$). La tasa de respuestas de lenvatinib + pembrolizumab fue del 71 %.

Por lo tanto, disponemos de 3 estudios positivos con 3 combinaciones basadas en inmunoterapia + antiangiogénico (pembrolizumab + axitinib, nivolumab + cabo-

zantinib y pembrolizumab + lenvatinib) que han demostrado un aumento en supervivencia global en carcinoma renal avanzado o metastásico de células claras (Tabla I).

TABLA I
ESTUDIOS DE FASE III POSITIVOS EN PRIMERA LÍNEA DE CARCINOMA RENAL AVANZADO O METASTÁSICO DE CÉLULAS CLARAS

	<i>KEYNOTE-426 ITT</i> (n = 432 frente a n = 429)	<i>CheckMate 9ER ITT</i> (n = 323 frente a n = 328)	<i>CLEAR ITT</i> (n = 355 frente a n = 357)
mSG, meses	NR frente a 35,7	NR frente a NR	NR frente a NR
HR (IC)	0,68 (0,55-0,85)	0,60 (0,40-0,89)	0,66 (0,49-0,88)
p	< 0,001	0,001	0,005
mSLP, meses	15,4 frente a 11,1	16,6 frente a 8,3	23,9 frente a 9,2
HR (IC)	0,71 (0,60-0,84)	0,51 (0,41-0,64)	0,39 (0,32-0,49)
p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,001
TR, %	60 frente a 40	56 frente a 27	71 frente a 36
p	< 0,0001	< 0,0001	< 0,001
RC, %	9 frente a 3	8 frente a 5	16 frente a 4
PE, %	11,3 frente a 17,2	5,6 frente a 13,2	5,4 frente a 14,0
mDR, meses	23,5 frente a 15,9	20,2 frente a 11,5	25,8 frente a 14,6

mSG: mediana de supervivencia global; mSLP: mediana de supervivencia libre de progresión; TR: tasa de respuestas; RC: respuestas completas; PE: progresión de la enfermedad; mDR: mediana de duración de la respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

- Rini BI, Powles T, Atkins MB, Escudier B, McDermott DF, Suárez C, et al. Atezolizumab plus bevacizumab versus sunitinib in patients with previously untreated metastatic renal cell carcinoma (IMmotion151): a multicentre, open-label, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet* 2019;393(10189):2404-15. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30723-8
- Choueiri TK, Motzer RJ, Rini BI, Haanen J, Campbell MT, Venugopal B, et al. Updated efficacy results from the JAVELIN Renal 101 trial: first-line avelumab plus axitinib versus sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. *Ann Oncol* 2020;31(8):1030-9. DOI: 10.1016/j.annonc.2020.04.010
- Rini BI, Pilmack ER, Stus V, Gafanov R, Hawkins R, Nosov D, et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714
- Rini BI, Pilmack ER, Stus V, Waddell T, Gafanov R, Pouliot F, et al. Pembrolizumab (pembro) plus axitinib (axi) versus sunitinib as first-line therapy for advanced clear cell renal cell carcinoma (ccRCC): Results from 42-month follow-up of KEYNOTE-426. *J Clin Oncol* 221;39(Suppl.15):4500-4500. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4500
- Choueiri TK, Powles T, Burotto M, Escudier B, Bourlon MT, Zurawski B, et al. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):829-41. DOI: 10.1056/NEJMoa2026982
- Motzer RJ, Alekseev B, Rha S, Porta C, Eto M, Powles T, et al. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(14):1289-300. DOI: 10.1056/NEJMoa2035716

TKI de segunda generación: selectividad en cáncer renal

JOSÉ ÁNGEL ARRANZ ARIJA

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

El evento patogénico más común en el cáncer colorrectal (CCR) es la pérdida del brazo corto del cromosoma 3, donde reside el gen de Von Hippel-Lindau (*VHL*). Para que se produzca una expansión clonal definitiva se precisa la inactivación del segundo alelo de *VHL*, seguida o no de alteraciones en otros genes de remodelación de la cromatina situados cerca de *VHL* que codifican las proteínas reguladoras de la cromatina y de las histonas y funcionan como genes supresores de tumores (*PBRM1*, *BAP1* y *SETD2*), lo que provoca inestabilidad genómica y patrones de expresión génica anormales. La pérdida funcional de *VHL* conduce a un estado de pseudohipoxia debido al acumulo del factor inducible por hipoxia 1α ($HIF1\alpha$) y $HIF2\alpha$, con un aumento de la transcripción del factor de crecimiento endotelio vascular (VEGF), eritropoyetina, PDGF, transportador de glucosa tipo 1 (*GLUT1*) y $TGF\alpha$, que producen aumento de angiogénesis, transformación maligna, cambios metabólicos y proliferación celular. Además, la expresión de los genes de remodelación de la cromatina permite que las células cancerosas mantengan su actividad oncogénica. Existe heterogeneidad en las posibilidades evolutivas de las células dentro del mismo tumor, en las distintas localizaciones metastásicas y entre los diferentes pacientes que condicionan tanto el grado de dependencia de angiogénesis como la cantidad y la calidad de la respuesta inmunitaria antitumoral.

La clasificación del MSKCC permitió identificar a los pacientes con CCR metastásico de pronóstico favorable, intermedio o malo. En algunos pacientes asintomáticos de pronóstico favorable puede ofrecerse vigilancia activa, pero la mayoría precisa un tratamiento sistémico. El primer gran avance en el tratamiento del CCR se produjo con los inhibidores del receptor tirosina quinasa (ITK) del VEGF. En células normales y tumorales existen receptores tirosina quinasa (RTK) asociados a multitud de procesos celulares. En el tratamiento

del CCR nos interesa sobre todo la inhibición del RTK de VEGF, pero cada ITK inhibe también otros RTK de otros procesos, lo que origina diferencias entre ellos en eficacia y toxicidad.

La primera generación de ITK se desarrolló para tratamiento de primera línea del CCR metastásico (Tabla I). Sunitinib, sorafenib y pazopanib tienen un *kinoma* de amplio espectro, con actividad inhibitoria de *VEGFR1-3*, *PDGFR* beta, *KIT* y *FLT3* (RTK responsables de la angiogénesis, de la supervivencia celular y de la proliferación y de la metástasis, entre otros). Pazopanib es el inhibidor más potente de los tres sobre *VEGFR2* y también es más selectivo que sunitinib, aunque menos que sorafenib. Sunitinib y pazopanib demostraron una eficacia similar en el estudio de no inferioridad COMPARZ. Con una mediana de SLP de 8-11 meses y una mediana de SG en torno a 2 años, fueron el tratamiento estándar durante más de una década. No existen estudios de fase III de estos fármacos en combinación con inhibidores de los puntos de control inmunológico.

Los llamados ITK de segunda generación se desarrollaron con una mayor potencia y especificidad de diana contra VEGFR y, por tanto, menor toxicidad *off target*. Axitinib se aprobó como tratamiento de segunda línea después de un ITK tras obtener en el estudio de fase III AXIS una mediana de la SLP de 6,7 meses frente a 4,7 meses con sorafenib (HR: 0,66). Cabe destacar que se permitió una escalada de dosis en los pacientes sin toxicidad y que los efectos adversos más comunes fueron diarrea, hipertensión y astenia. Sin embargo, un estudio de fase III de primera línea frente a sorafenib fue negativo. Recientemente, la EMA ha aprobado la combinación de axitinib y pembrolizumab en primera línea al demostrar mayor respuesta, SLP y SG que sunitinib, pero no está financiada en España por el SNS, como tampoco lo está la combinación de avelumab y axitinib, que se asocia con mayor SLP que sunitinib.

TABLA I.
ESTUDIOS CON INHIBIDORES TIROSINA QUINASA COMO TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA DEL CARCINOMA DE CÉLULAS RENALES AVANZADO

	<i>Diseño y estudio</i>	<i>Control</i>	<i>Resultado</i>
2007 <i>Sunitinib</i>	FIII	INF α	\uparrow SLP
2007 Temsirolimus	FIII	INF α \pm T	\uparrow SLP, \uparrow SG (MP)
2009 Sorafenib	Brazo control de varios estudios		
2010 <i>Pazopanib</i>	FIII	Placebo	\uparrow SLP
	PISCES	Sunitinib	Preferido por pt
	FIII COMPARZ	Sunitinib	No inferior SLP
2012 <i>Tivozanib</i>	FIII TIVO-1	Sorafenib	\uparrow SLP ¿SG?
2013 Axitinib	FIII AGILE	Sorafenib	\uparrow SLP (p ns)
	FIIR	Titulación dosis	\uparrow RG, no \uparrow LP
2016 Cabozantinib	FIIR CABOSUN	Sunitinib	\uparrow SLP (PI, MP)

No se incluyen las combinaciones con inhibidores de puntos de control inmunológico porque se tratan en otra presentación.

Tivozanib es un fármaco inhibidor más potente de RTK, y el ITK también más selectivo y específico de VEGFR, con bloqueo débil de c-kit, y muy baja afinidad por otros RTK como PDGFR, RAF, etc. En el estudio TIVO-1 en primera línea frente a sorafenib obtuvo una mayor SLP, con una mediana de 11,9 meses (12,7 en la población sin tratamiento previo de citoquinas) frente a 9,1 meses con sorafenib (HR: 0,797, $p = 0,042$). Por tanto, fue el único que ha demostrado un incremento significativo de la SLP en comparación con otro ITK. Sin embargo, un 61 % de los pacientes que progresaron con sorafenib recibieron tivozanib y no al revés. Debido a este *crossover* unidireccional se produjo un desequilibrio llamativo en el tratamiento de segunda línea en ambos brazos y el análisis final de SG mostró una tendencia a una mayor supervivencia en el brazo de sorafenib, que se corrigió posteriormente tras el ajuste oportuno de los datos y permitió la aprobación del fármaco en primera línea. El estudio TIVO-3 en segunda o tercera línea tras ITK o inhibidor mTOR demostró una ventaja en SLP frente a sorafenib (5,6 meses frente a 3,9 meses, $p = 0-016$), pero esta indicación no tiene la aprobación de la EMA.

Posteriormente se desarrollaron otros ITK con mayor espectro de acción. Lenvatinib es un potente inhibidor de receptores VEGF, VEGFR1-3, PDGFR α , KIT y RET, pero también de FGFR1-4, que juega un papel importante en la angiogénesis tumoral en resistencia a ITK y tiene también efecto sobre la vía MAP quinasa y mTOR. En el estudio FIIR HOPE 205, tras una primera con ITK, la SLP de la combinación lenvatinib-everoli-

mus fue de 12,8 meses frente a 9 meses con lenvatinib y de 5,6 meses con everolimus, pero este resultado fue insuficiente para su aprobación por la EMA. Recientemente, la combinación lenvatinib-pembrolizumab ha demostrado superioridad frente a sunitinib en primera línea, por lo que tiene la aprobación de la EMA y en España está pendiente de financiación. Por último, cabozantinib es un potente ITK no solo del VEGFR2, sino también del MET y del AXL, dos quinastas sobreexpresadas en las células de CCR con resistencia adquirida a sunitinib. En el ensayo de fase III METEOR, cabozantinib fue superior a everolimus en segunda o tercera línea tras ITK, en SLP (mediana de 7,4 frente a 3,8 meses; HR: 0,58; $p < 0,001$), en SG (mediana de 21,4 frente a 16,5 meses; HR: 0,66; $p = 0,0003$) y en respuesta (17 % frente a 3 %). En el estudio FIIR CABOSUN, cabozantinib en primera línea obtuvo mayor SLP que sunitinib en pacientes de pronóstico intermedio o malo, y en el estudio CheckMate 9ER, la combinación de cabozantinib-nivolumab obtuvo mayor respuesta, SLP y SG que sunitinib en pacientes con CCR metastásico, por lo que también obtuvo la aprobación de la EMA y está pendiente de financiación en España. Al tener más espectro de inhibición de RTK, tanto lenvatinib como cabozantinib presentan más efectos secundarios que los ITK de segunda generación.

El modelo pronóstico del International Metastatic Database Consortium (IMDC) integra seis factores adversos y estratifica a los pacientes en grupos de pronóstico favorable, intermedio o malo cuando son tratados con ITK antiangiogénicos en primera o segunda línea.

Actualmente, sunitinib, pazopanib y tivozanib tienen indicación y financiación aprobadas en el SNS español como monoterapia de primera línea para el CCR metastásico, y cabozantinib tiene la indicación de la EMA como tratamiento de primera línea para pacientes adultos con riesgo intermedio o elevado, pero no está financiado por el SNS. En segunda línea, axitinib tiene iniciación y financiación después del fracaso de un tratamiento previo con sunitinib o citoquinas, y cabozantinib después del tratamiento con una terapia previa dirigida al VEGF.

Globalmente, la combinación de un ITK y un anti-PD1 es superior a sunitinib en la población global de pacientes con CCR metastásico, pero a fecha de enero de 2022 ninguna de ellas está financiada en España. Entre tanto, y a la luz de los resultados disponibles, parece razonable utilizar un ITK en monoterapia, al menos en algunos pacientes con CCR metastásico y pronóstico IMDC favorable, en pacientes con pronóstico IMDC intermedio o malo, la combinación de ipilimumab y nivolumab es superior. Necesitaremos factores predictores más potentes para identificar mejor qué pacientes necesitan solo un ITK, quiénes una combinación de ITK más inhibidores de puntos de control inmunológico y quiénes incluso solo inmunoterapia.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, Mainwaring PN, Rini BI, Donskov F, et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016
2. Choueiri TK, Hessel C, Halabi S. Cabozantinib versus sunitinib as initial therapy for metastatic renal cell carcinoma of intermediate or poor risk (Alliance A031203 CABOSUN randomised trial): Progression-free survival by independent review and overall survival update. *Eur J Cancer* 2018;94:115-25.
3. Choueiri TK, Powles T, Burotto M. Nivolumab plus Cabozantinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(9):829.
4. Heng DY, Xie W, Regan MM, Harshman LC, Bjarnason GA, Vaishampayan UN, et al. External validation and comparison with other models of the International Metastatic Renal-Cell Carcinoma Database Consortium prognostic model: a population-based study. *Lancet Oncol* 2013;14(2):141-8. DOI: 10.1016/S1470-2045(12)70559-4
5. Hutson TE, Lesovoy V, Al-Shukri S. Axitinib versus sorafenib as first-line therapy in patients with metastatic renal-cell carcinoma: a randomized open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(13):1287-94.
6. Limaverde-Sousa G, Sternberg C, Ferreira CG. Antiangiogenesis beyond VEGF inhibition: a journey from antiangiogenic single-target to broad-spectrum agents. *Cancer Treat Rev* 2014;40:548-57.
7. McTigue M, Murray BW, Chen JH, Deng YL, Solowiej J, Kania RS. Molecular conformations, interactions, and properties associated with drug efficiency and clinical performance among VEGFR TK inhibitors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2012;109(45):18281-9. DOI: 10.1073/pnas.1207759109
8. Motzer R, Alekseev B, Rha SY. Lenvatinib plus Pembrolizumab or Everolimus for Advanced Renal Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(14):1289.
9. Motzer RJ, Hutson TE, Cella D. Pazopanib versus sunitinib in metastatic renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2013;369(8):722-31.
10. Motzer RJ, Hutson TE, Glen H. Lenvatinib, everolimus, and the combination in patients with metastatic renal cell carcinoma: a randomised, phase 2, open-label, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2015;16(15):1473-82.
11. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31(30):3791-9.
12. Rini BI, Escudier B, Tomczak P. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. *Lancet* 2011;378(9807):1931-9.
13. Rini BI, Pal SK, Escudier BJ. Tivozanib versus sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma (TIVO-3): a phase 3, multicentre, randomised, controlled, open-label study. *Lancet Oncol* 2020;21(1):95-104.
14. Rini BI, Plimack ER, Stus V, Gafanov R. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1116-27.
15. Hutson T, Nosov D, Tomczak P, Bondarenko I, Lipatov ON, Sternberg CN, et al. Tivozanib vs sorafenib targeted therapy for advanced renal cell carcinoma: Final results of a phase III trial (901) and efficacy results of a 2nd line tivozanib extension study (902). *J Clin Oncol* 2015;33(Suppl.):4557-4557.

Mantenimiento en 1L de CU: un nuevo estándar de tratamiento

ARÁNZAZU GONZÁLEZ DEL ALBA

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

El carcinoma urotelial se localiza más frecuentemente en la vejiga urinaria (90 %), seguida de la pelvis renal (8 %), el uréter y la uretra (2 %). Es el cuarto tumor más frecuente en varones y el noveno más frecuente en mujeres en el mundo occidental. Entre los países europeos, España tiene una de las mayores tasas de incidencia y de mortalidad por cáncer de vejiga. Se estima que durante el último año en España se han diagnosticado 22 350 tumores uroteliales y habrán fallecido 5585 pacientes, lo que supone la sexta causa de muerte por enfermedad.

El carcinoma urotelial metastásico sin tratamiento se asocia con una supervivencia mediana de entre 3 y 6 meses. La introducción del cisplatino supuso una mejora de la supervivencia de los pacientes. A pesar de que la quimioterapia (QT) basada en cisplatino consigue altos porcentajes de respuesta global (RG), en torno al 60 %, la mayor parte de los pacientes presenta progresión de la enfermedad tras finalizar esta primera línea de tratamiento, con una mediana de intervalo libre de tratamiento desde el fin de la quimioterapia de primera línea de unos 3 meses. La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) con los diferentes esquemas de combinación no ha logrado superar los 9 meses y la mediana de supervivencia global (SG), los 15 meses. La probabilidad de supervivencia de estos pacientes a 5 años es de aproximadamente un 15 %. En pacientes *unfit* (no aptos para cisplatino por diferentes criterios, como una tasa de filtración glomerular inferior a 60 ml/min, mal estado funcional, hipoacusia moderada-severa, disfunción cardíaca o neuropatía periférica, entre otros), el esquema más recomendado ha sido la combinación de carboplatino y gemcitabina con peores resultados (la tasa de RG no supera el 50 %, la mediana de SLP es de unos 6 meses y la mediana de SG no supera los 9 meses, con una probabilidad de supervivencia a dos años del 18 %).

En el año 2017 dos inhibidores del *checkpoint* inmunológico, pembrolizumab y atezolizumab, recibieron

la aprobación de la FDA y de la EMA con base en dos estudios de fase II cuyo objetivo principal fue la tasa de RG, que fue del 24 % y del 23 %, respectivamente. La mediana de SG fue de 11,3 meses (9,7-13,1 meses) con pembrolizumab y de 15,9 meses (10,4-no estimable) con atezolizumab. El perfil de efectos secundarios con ambos fármacos fue manejable. Actualmente, atezolizumab y pembrolizumab constituyen una opción terapéutica de primera línea en pacientes no aptos para cisplatino en pacientes que expresan PD-L1.

Después de la primera línea, tan solo un 25-55 % de los pacientes podrán recibir tratamiento de segunda línea. Actualmente el tratamiento estándar tras progresión a una primera línea basada en platino consiste en el tratamiento con inhibidores de *checkpoint*, con tasas de RG en este escenario en torno al 20 % y medianas de SG de unos 10 meses desde el inicio de la segunda línea, resultados que deben mejorarse dada la rápida progresión de la enfermedad. En este sentido, se han evaluado diferentes estrategias de mantenimiento en distintos estudios, algunas de ellas sin conseguir mejoría (1,2). Destacamos aquí los estudios con mayor relevancia:

- El estudio MAJA comparó el tratamiento de mantenimiento con vinflunina (VFL) más el mejor tratamiento de soporte (BSC) frente a BSC solo en carcinoma urotelial avanzado que responde a la quimioterapia de primera línea. El análisis final demostró un beneficio de VFL como terapia de mantenimiento en pacientes con control de la enfermedad después del tratamiento de primera línea con CG, sin efectos adversos inesperados a largo plazo. El estudio no tuvo la potencia suficiente para demostrar una ventaja significativa en la SG (3).
- HCRN GU14-182 es un ensayo aleatorizado de fase II de mantenimiento con pembrolizumab frente a placebo en 200 pacientes que habían recibido 8 quimioterapias basadas en platino para el carcinoma

urotelial metastásico y que presentaban enfermedad estable o respuesta objetiva. El brazo experimental con pembrolizumab cada 3 semanas hasta 2 años ofreció una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia libre de progresión, con una mediana de 5,4 (IC 95 %: 3,6-9,2) frente a 3,2 (IC 95 %: 2,8-5,5) meses (*log rank*, $p = 0,038$) (4).

- El ensayo JAVELIN Bladder 100 (B9991001) es un estudio de fase III aleatorizado y abierto en el que 700 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado irreseccable o metastásico que habían recibido una primera línea de QT basada en platino (4-6 ciclos de regímenes con cisplatino o carboplatino más gemcitabina) y no habían progresado tras ella se aleatorizaron con una ratio 1:1 a recibir tratamiento de mantenimiento con avelumab 10 mg/kg iv cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad, intolerancia o el mejor tratamiento de soporte. El objetivo principal del estudio fue la SG medida desde la aleatorización, tanto en toda la cohorte de pacientes (población global) como entre pacientes con tumores PD-L1 positivos (población PD-L1 positiva) (5). Con una mediana de seguimiento de 19 meses, el tratamiento con avelumab de mantenimiento demostró un beneficio estadísticamente significativo en términos de SG tanto en la población global, con medianas de 21,4 (IC 95 %: 18,9-26,1) frente a 14,3 (12,9-17,9) meses (HR: 0,69; IC 95 %: 0,56-0,86; $p = 0,001$), como en aquellos pacientes con tumores PD-L1 positivos (HR: 0,56; $p < 0,001$).

Recientemente, en enero de 2021, con base en los resultados del estudio JAVELIN Bladder 100, la EMA ha aprobado el tratamiento de avelumab de mantenimiento

para aquellos pacientes que no experimentan progresión de la enfermedad tumoral tras un tratamiento de primera línea de QT basada en platino. También con base en dichos resultados, las versiones más recientes de las principales guías de práctica clínica (ESMO, NCCN, EAU y SEOM) contemplan el tratamiento con avelumab en mantenimiento como una opción terapéutica con el máximo nivel de evidencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grivas PD, Daignault S, Tagawa ST, Nanus DM, Stadler WM, Dreicer R, et al. Double-blind, randomized, Phase II trial of maintenance sunitinib versus placebo after response to chemotherapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 2014;120(5):692-701. DOI: 10.1002/cncr.28477
2. Powles T, Huddart RA, Elliott T, Sarker S-J, Ackerman C, Jones R, et al. Phase III, double-blind, randomized trial that compared maintenance lapatinib versus placebo after first-line chemotherapy in patients with human epidermal growth factor receptor 1/2-positive metastatic bladder cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(1):48-55. DOI: 10.1200/JCO.2015.66.3468
3. Bellmunt Molins J, García-Donas J, Valderrama BP, Virizueta Echaburu JA, Hernando-Polo S, Climent Durán MA, et al. Final overall survival analysis of the SOGUG Phase 2 MAJA study: maintenance vinflunine versus best supportive care after first-line chemotherapy in advanced urothelial carcinoma. *Clin Genitourin Cancer* 2020;18(6):452-60. DOI: 10.1016/j.clgc.2020.05.004
4. Galsky MD, Mortazavi A, Milowsky MI, George S, Gupta S, Fleming MT, et al. Randomized Double-Blind Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab Versus Placebo After First-Line Chemotherapy in Patients with Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(16):1797-806. DOI: 10.1200/JCO.19.03091
5. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13):1218-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788

Nuevas dianas a corto plazo para el tratamiento del cáncer urotelial refractario a platino e inmunoterapia

IGNACIO DURÁN MARTÍNEZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Instituto de Investigación Sanitaria Valdecilla (IDIVAL). Santander

INTRODUCCIÓN

Los tumores uroteliales representan un problema de salud pública de primera magnitud a nivel global por su incidencia y su morbimortalidad, con alrededor de 550 000 nuevos casos de cáncer de vejiga y aproximadamente 200 000 muertes como consecuencia de esta enfermedad a nivel mundial (1,2).

Se considera al cáncer urotelial una neoplasia quimiosensible y, de hecho, las combinaciones de quimioterapia basadas en platino proporcionan unas tasas de respuestas objetivas (TRO) del orden del 40-60 % y un control de la enfermedad que se aproxima al 80 % en las distintas series de pacientes tratados en primera línea (3). Sin embargo, a pesar de esta destacable quimiosensibilidad, la mayoría de los pacientes con cáncer urotelial avanzado (CUA), tras una respuesta inicial, termina progresando en la mayor parte de los casos en un plazo de entre 3 y 6 meses (4).

Durante décadas, los resultados de segundas líneas de tratamiento o ulteriores, tales como taxanos o vinflunina, fueron decepcionantes, con escaso o nulo impacto en la supervivencia global (SG) (5). Sin embargo, la reciente incorporación de la inmunoterapia, bien como tratamiento de rescate a la progresión (6-8) o bien como régimen de mantenimiento tras una respuesta satisfactoria a la quimioterapia de primera línea (9), ha introducido un cambio de paradigma, con beneficios prolongados en un subgrupo de pacientes con CUA y con un perfil de seguridad muy favorable en la mayor parte de las ocasiones. Esto ha llevado a la integración de esta estrategia en las principales guías de tratamiento del CUA (10).

El reto actual, por lo tanto, se traslada al manejo de los pacientes con CUA una vez que han progresado al tratamiento con quimioterapia basada en platino y a la inmunoterapia. En este ámbito se han desarrollado recientemente estudios clínicos con diferentes moléculas

con dianas específicas. Los fármacos más destacados son los denominados *anticuerpos conjugados con citotóxicos* (ADC) y los inhibidores del factor de crecimiento del fibroblasto (FGFR).

ANTICUERPOS CONJUGADOS CON CITOTÓXICOS

Esta familia de compuestos ha tenido un desarrollo importante en este contexto clínico, con resultados muy notables. Se trata de fármacos que constan de un anticuerpo con afinidad específica por una diana expresada en las células tumorales que, a su vez, lleva conectada al anticuerpo un citotóxico que se libera por distintos procesos enzimáticos intracelularmente, donde ejerce su actividad antitumoral.

El enfortumab vedotin (EV) es una de estas moléculas y la que actualmente tiene un recorrido más sólido en CUA. Se trata de un ADC que consta de un anticuerpo con especificidad para unirse a una proteína de adhesión celular altamente expresada en varios tumores, incluyendo el cáncer urotelial, denominada nectina-4 y que lleva conectado un citotóxico llamado *monometil auristatin E* (MMAE). El MMAE es un antimetabólico de origen animal muy potente que inhibe la división celular a través de su interferencia con la polimerización de la tubulina.

Estudios preclínicos con esta molécula han arrojado datos prometedores (11) que condujeron a un sólido desarrollo clínico a través de estudios de fase I (EV-101) y de fase II (EV-201) que mostraron de forma consistente tasas de respuesta objetiva (TRO) en CUA en el ámbito del 40-45 %, incluso en pacientes que habían recibido múltiples tratamientos previos y que presentaban rasgos de pobre pronóstico, como la presencia de metástasis viscerales. EV se asoció a un perfil de seguridad caracterizado por astenia, neurotoxicidad y toxicidad cutánea

como efectos secundarios más destacables (12,13). Estos resultados dieron lugar a la aprobación preliminar de este fármaco por la FDA en 2019. A continuación, se completó el estudio de fase III (EV 301), que comparó EV 1.25 mg/kg administrado los días 1,8 y 15 cada 28 frente a quimioterapia elegida por el investigador en unos 600 pacientes con CUA tras progresión a platino e inmunoterapia. El estudio resultó netamente positivo. Mostró unas diferencias clínicas y estadísticamente significativas a favor del brazo experimental, con una SG de 12,88 meses frente a 8,97 meses y una HR de 0,70. No hubo señales en el perfil de seguridad diferentes a las que se habían documentado en los estudios previos (14). Esto dio lugar en julio de 2021 a la aprobación definitiva por la FDA de EV para el tratamiento de pacientes con CUA que han progresado a quimioterapia basada en platino y un inhibidor de *checkpoint*.

Sin embargo, EV no es el único fármaco de esta familia que ha sido testado en CUA. Al menos, hasta cuatro ADC adicionales han tenido cierto desarrollo clínico en CUA. Estos incluyen sacituzimab govitecán (SaG), tisotumab vedotin, RC-48 y AGS15E, cuyas dianas respectivas son Trop-2, el factor tisular, HER2 y SLITRK (15,16). El SaG es el que está más avanzado en la clínica tras completar con éxito estudios de fase I y II cuyos resultados le permitieron recibir en agosto de 2020 la aprobación acelerada por la FDA en el mismo contexto que EV y que se ha visto recientemente refrendada en abril 2021. En el momento actual, un estudio de fase III (estudio TROPHY) está comparando SaG administrado los días 1 y 8 frente a quimioterapia elegida por investigador.

INHIBIDORES DE FGFR

Otra diana muy relevante en el contexto del CUA tras progresión a quimioterapia e inmunoterapia es el receptor FGFR. Diversos fármacos dirigidos a este receptor han demostrado una actividad notable, entre los que erdafitinib es el que tiene un desarrollo clínico más sólido hasta el momento.

Erdafitinib es un inhibidor de la actividad quinasa que se une de forma irreversible a los receptores FGFR 1-4 así como a RET, CSF1R, PDGFRA, PDGFRB, FLT4, KIT y VEGFR2 inhibiendo la fosforilación de FGFR y su señalización *down stream* en líneas celulares con alteraciones en FGFR, como mutaciones, amplificaciones y fusiones. Tras mostrar actividad en un estudio de fase I multitumor (17), se testó específicamente en una cohorte de unos 100 pacientes con CUA que habían progresado a tratamiento previo basado en platino y que tenían mutaciones o fusiones en el gen de FGFR. A pesar de ser una población de pacientes muy pretratada (hasta un 43 % había recibido 2 o más líneas previas) y que un 80 % presentaba metástasis viscera-

les, las TRO fueron del 40 % y la mediana de SG se aproximó a los 14 meses. Los efectos adversos más comunes fueron astenia, mucositis, alteraciones en el fósforo y diarreas (18). Un estudio de fase III aleatorizado que compara erdafitinib frente a quimioterapia en pacientes con CUA que han progresado a platino o inhibidores de *checkpoint* está en marcha y sus resultados serán críticos para definir el posicionamiento final de este fármaco (NCT 03390504).

Otros compuestos de esta familia están testándose en este contexto, bien como agentes únicos o como combinaciones en CUA, aunque todavía los resultados son preliminares e impiden cualquier conclusión.

En resumen, las nuevas dianas a corto plazo para los pacientes con CUA que han progresado a tratamiento basado en platino e inmunoterapia están representadas hoy en día por las dianas específicas de los ADC y por las mutaciones o fusiones en el gen FGFR.

Actualmente el ADC enfortumab vedotin es el fármaco con un mayor grado de evidencia científica en este contexto clínico, con base en los resultados de su estudio de fase III aleatorizado que lo compara con quimioterapia en pacientes con CUA que han progresado a platino e inhibidores de *checkpoint*.

El inhibidor de FGFR erdafitinib representa una alternativa válida en este contexto para pacientes con CUA que presenten mutaciones o fusiones en FGFR.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin* 2020;70(1):7-30. DOI: 10.3322/caac.21590
2. Ferlay J, Colombet M, Bray F. Cancer Incidence in Five Continents, CI5plus [Accessed January 2022].
3. Von der Maase H, Sengelov L, Roberts JT, Ricci S, Dogliotti L, Oliver T, et al. Long-term survival results of a randomized trial comparing gemcitabine plus cisplatin, with methotrexate, vinblastine, doxorubicin, plus cisplatin in patients with bladder cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:4602-8. DOI: 10.1016/S0022-5347(05)00370-8
4. Grivas PD, Daignault S, Tagawa ST, Nanus DM, Stadler WM, Dreicer R, et al. Double-blind, randomized, phase 2 trial of maintenance sunitinib versus placebo after response to chemotherapy in patients with advanced urothelial carcinoma. *Cancer* 2014;120(5):692-701. DOI: 10.1002/ncr.28477
5. Gómez de Liaño A, Durán I. The continuing role of chemotherapy in the management of advanced urothelial cancer. *Ther Adv Urol* 2018;10(12):455-80.
6. Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017;16:376(11):1015-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
7. Powles T, Durán I, van der Heijden MS, Loriot Y, Vogelzang NJ, de Giorgi U, et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2018;391(10122):748-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33297-X
8. Sternberg CN, Loriot Y, James N, Choy E, Castellano D, López-Ríos F, et al. Primary Results from SAUL, a Multinational Sin-

- gle-arm Safety Study of Atezolizumab Therapy for Locally Advanced or Metastatic Urothelial or Nonurothelial Carcinoma of the Urinary Tract. *Eur Urol* 2019;76(1):73-81. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.03.015
9. Powles T, Park SH, Voog E, Caserta C, Valderrama BP, Gurney H, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2020;383(13):1218-30. DOI: 10.1056/NEJMoa2002788
 10. EAU Guidelines. Ed. presented at the EAU Annual Congress Amsterdam 2020.
 11. Challita-Eid PM, Satpayev D, Yang P, An Z, Morrison K, Shostak Y, et al. Enfortumab Vedotin Antibody-Drug Conjugate Targeting Nectin-4 Is a Highly Potent Therapeutic Agent in Multiple Preclinical Cancer Models. *Cancer Res* 2016;76(10):3003-13. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1313
 12. Rosenberg J, Sridhar SS, Zhang J, Smith D, Ruether D, Flaig TW, et al. EV-101: A Phase I Study of Single-Agent Enfortumab Vedotin in Patients with Nectin-4-Positive Solid Tumors, Including Metastatic Urothelial Carcinoma. *J Clin Oncol* 2020;38(10):1041-9. DOI: 10.1200/JCO.19.02044.
 13. Yu EY, Petrylak DP, O'Donnell PH, Lee JL, van der Heijden MS, Loriot Y, et al. Enfortumab vedotin after PD-1 or PD-L1 inhibitors in cisplatin-ineligible patients with advanced urothelial carcinoma (EV201): a multicentre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):872-82. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00094-2
 14. Powles T, Rosenberg JE, Sonpavde GP, Loriot Y, Durán I, Lee JL, et al. Enfortumab Vedotin in Previously Treated Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(12):1125-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2035807
 15. Tagawa ST, Balar AV, Petrylak DP, Rezazadeh Kalebasty A, Loriot Y, Fléchon A, et al. TROPHY-U-01: A Phase II Open-Label Study of Sacituzumab Govitecan in Patients with Metastatic Urothelial Carcinoma Progressing After Platinum-Based Chemotherapy and Checkpoint Inhibitors. *J Clin Oncol* 2021;39(22):W2474-85. DOI: 10.1200/JCO.20.03489
 16. Vlachostergios PJ, Jakubowski CD, Niaz MJ, Lee A, Thomas C, Hackett AL, et al. Antibody-Drug Conjugates in Bladder Cancer. *Bladder Cancer* 2018;4(3):247-59. DOI: 10.3233/BLC-180169
 17. Bahleda R, Italiano A, Hierro C, Mita A, Cervantes A, Chan N, et al. Multicenter Phase I Study of Erdaftinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2019;25(16):4888-97. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-3334
 18. Loriot Y, Necchi A, Park SH, García-Donas J, Huddart R, Burgess E, et al. BLC2001 Study Group. Erdaftinib in Locally Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;381(4):338-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1817323

Análisis de subpoblaciones en el cáncer de próstata metastásico sensible a castración

JAVIER PUENTE VÁZQUEZ

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

El cáncer de próstata (CaP) representa el 13,5 % de todos los tumores diagnosticados en varones en el mundo, lo que le convierte en el tumor más frecuente del varón. Aunque la incidencia del CaP aumenta con la edad, cada vez se diagnostica en pacientes más jóvenes. En general, es más frecuente entre los hombres > 50 años y alrededor del 60 % de los casos se presenta en hombres > 65 años.

La evidencia disponible sobre la epidemiología del CaP en España es incierta y está poco documentada a nivel poblacional. La Sociedad Española de Oncología Médica, en su informe anual *Las cifras del cáncer en España del año 2021*, que incluye los datos de la Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN), así como la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la OMS (Proyecto GLOBOCAN), estima una incidencia total de 35 764 casos nuevos al año, con una estimación de la prevalencia a 5 años de 122 025 pacientes y 5 798 fallecimientos cada año por esta enfermedad.

A pesar de estas cifras, la mayor parte de los casos se diagnostica en estadios tempranos, en los que la posibilidad de curación es elevada. Así, se estima que solo en torno a un 10 % de los pacientes se presenta en fase avanzada en el momento del diagnóstico. El cáncer de próstata hormonosensible (CPHS), también llamado cáncer de próstata sensible a la castración (CPSC), incluye a todas las presentaciones del cáncer de próstata, bien localizado o localmente avanzado, como aquellos que se diagnostican en estadio metastásico, que se denominan CPHSm *de novo* (o de nuevo diagnóstico), cuando la enfermedad debute con metástasis o CPHSm recurrente, o pretratado, cuando los pacientes progresen tras haber recibido una terapia local.

Dependiendo del número y de la extensión de las metástasis, el CPHSm puede tener mejor o peor pronóstico y ha dado lugar a diferentes definiciones en el contexto de ensayos clínicos. Así, el grupo SWOG utilizó

las definiciones de “enfermedad de alto volumen” (HVD) o “enfermedad de bajo volumen” (LVD) para evaluar docetaxel en CPHSm. Se diferencia una de otra por la presencia de metástasis viscerales (excluidas las metástasis en ganglios linfáticos) o cuatro o más metástasis óseas, al menos una de ellas fuera de la pelvis y de la columna vertebral (NCCN, 2019b). El CPHSm también puede clasificarse como “enfermedad de alto riesgo” o “enfermedad de bajo riesgo”, utilizados en el estudio LATITUDE. Los factores de alto riesgo asociados a un mal pronóstico según esta definición deben cumplir al menos dos de los siguientes tres factores: una puntuación Gleason ≥ 8 (en una escala de 2 a 10, donde las puntuaciones más altas indican una mayor agresividad de la enfermedad), presencia de al menos 3 lesiones óseas y presencia de metástasis viscerales medibles, excepto afectación de los ganglios linfáticos.

Durante décadas, el estándar de tratamiento en pacientes con CPHSm ha sido la terapia de deprivación androgénica (ADT). La ADT consigue respuestas en hasta el 95 % de los pacientes, pero no es curativa y la enfermedad progresa en la mayoría de los casos. Afortunadamente, la supervivencia global de los pacientes con CPHSm se ha incrementado notablemente en los últimos años gracias a la secuencia de las diferentes opciones terapéuticas que han demostrado beneficio. Numerosos ensayos controlados aleatorizados han evaluado o están evaluando la adición de otros fármacos a la ADT, pero no se dispone de biomarcadores predictivos ni de comparaciones directas entre las diferentes opciones terapéuticas.

Disponemos de estudios positivos con la adición de docetaxel, abiraterona, enzalutamida y apalutamida, pero por el momento no se dispone de comparaciones directas entre estas diferentes estrategias terapéuticas. En términos de eficacia, la mejora general en la SG es bastante similar entre los diferentes ensayos de fase III

y se ve afectada por la heterogeneidad de las poblaciones y por las características basales de los diferentes pacientes. El mecanismo de acción de los fármacos, la vía de administración, la duración del tratamiento, el impacto en la calidad de vida y el perfil de toxicidad son factores importantes a considerar al seleccionar una terapia para un paciente en particular, ya que son bastante diferentes entre las diversas estrategias. Durante la presentación, trataremos de dar luz a algunas diferencias entre las estrategias, intentando hacer un uso racional de estas opciones.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villiers A, Azad A, et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy with Enzalutamide or Placebo in Men with Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37(32): 2974-86. DOI: 10.1200/JCO.19.00799
2. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, de Santana Gomes AJP, Given R, et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381(1): 13-24. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307
3. 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
4. Fizazi K, Tran N, Fein L, Matsubara N, Rodríguez-Antolín A, Alekseev BY, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): Final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(5):686-700. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30082-8
5. Globocan 2018. Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018 [acceso: marzo de 2020]. Available from: <http://gco.iarc.fr>
6. Gravis G, Boher JM, Chen YH, Liu G, Fizazi K, Carducci MA, et al. Burden of Metastatic Castrate Naive Prostate Cancer Patients, to Identify Men More Likely to Benefit from Early Docetaxel: Further Analyses of CHAARTED and GETUGAFU15 Studies. *Eur Urol* 2018;73(6):847-55. DOI: 10.1016/j.euro.2018.02.001
7. James ND, de Bono JS, Spears MR, Clarke NW, Mason MD, Dearnaley DP, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med* 2017;377(4):338-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900
8. Kyriakopoulos CE, Chen YH, Carducci MA, Liu G, Jarrard DF, Hahn NM, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer: Long-Term Survival Analysis of the Randomized Phase III E3805 CHAARTED Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(11):1080-7. DOI: 10.1200/JCO.2017.75.3657
9. Rydzewska HM, Burdett S, Vale CL, Clarke NW, Fizazi K, Kheoh T, et al. Adding abiraterone to androgen deprivation therapy in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2017;84:88-101. DOI: 10.1016/j.ejca.2017.07.003
10. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide and overall survival in prostate cancer. *Eur Urol* 2021;79(1):150-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.08.011
11. Sociedad Española de Oncología Médica. Las cifras del cáncer en España 2021. Disponible en: <https://seom.org>
12. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, Liu G, Jarrard DF, Eisenberger M, et al. Chemohormonal Therapy in Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2015;373(8):737-46.

La versatilidad de los antiandrógenos en la enfermedad metastásica hormonossensible y en la resistencia a la castración sin metástasis evidentes

ÁLVARO PINTO MARÍN

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

El pilar fundamental del tratamiento sistémico del cáncer de próstata es la deprivación androgénica (TDA). Esta estrategia terapéutica se asocia con un porcentaje muy elevado de respuestas, que además suelen ser rápidas y duraderas. Sin embargo, en las últimas décadas, a pesar de que se han realizado múltiples ensayos clínicos en este escenario, no se había conseguido aumentar la eficacia de este enfoque terapéutico añadiendo algún otro fármaco al TDA y, por lo tanto, TDA en monoterapia era la aproximación estándar y estaban indicados otros tratamientos una vez se comprobara la progresión de la enfermedad a pesar de TDA.

Sin embargo, en los últimos años han surgido evidencias de que un tratamiento hormonal de máxima intensidad, asociando antiandrógenos de nueva generación al TDA, mejora los resultados en dos situaciones en las que apenas habían existido avances: el carcinoma de próstata metastásico hormono-sensible (CPHSm) y el carcinoma de próstata resistente a castración no metastásico (CPRCnm).

En CPHSm, la adición de un antiandrógeno de nueva generación al TDA aumenta la supervivencia global (SG) de los pacientes de una forma muy significativa en comparación con TDA en monoterapia, por lo que hoy en día esta indicación es un estándar. Tenemos evidencias tanto con apalutamida, a través del ensayo TITAN (1), como con enzalutamida, debido a los resultados de los ensayos ENZAMET (2) y ARCHES (3). También ha demostrado su eficacia en este escenario la adición de quimioterapia con docetaxel o de un inhibidor de biosíntesis de andrógenos, como es abiraterona, por lo que la elección del tratamiento vendrá determinada por las características del paciente, sus comorbilidades, la forma de presentación de la enfermedad y la experiencia previa del profesional sanitario.

En CPRCnm, es decir, cuando en un paciente bajo TDA, con testosterona en niveles de castración, se observaba una elevación de PSA sin que se detectara metástasis en las pruebas convencionales de imagen, hasta hace pocos años no había ninguna estrategia que hubiera

demostrado tener impacto en supervivencia. Recientemente, sin embargo, se ha demostrado que añadir un antiandrógeno de nueva generación aumenta la supervivencia libre de metástasis (MFS), la SG y no deteriora la calidad de vida de los pacientes, en aquellos casos con un tiempo de duplicación de PSA (PSA-DT) < 10 meses. Tenemos datos positivos con apalutamida (4), enzalutamida (5) y darolutamida (6) sin que exista comparación directa entre ellos, por lo que la elección del fármaco volverá a depender en buena parte del perfil de toxicidad y de las comorbilidades de cada paciente en concreto.

Todos estos datos confirman la eficacia de los antiandrógenos de nueva generación a lo largo de múltiples escenarios en el cáncer de próstata avanzado. Su incorporación a estadios cada vez más precoces ayudará a optimizar sus resultados en un espectro más amplio de pacientes y afectará a la secuenciación terapéutica del resto de agentes empleados en el tratamiento del cáncer de próstata.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chi KN, Agarwal N, Bjartell A, Chung BH, Pereira de Santana Gomes AJ, Given R et al. Apalutamide for metastatic, castration-sensitive, prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;381:13-24.
2. 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;381:121-31.
3. Armstrong AJ, Szmulewitz RZ, Petrylak DP, Holzbeierlein J, Villers A, Azad A, et al. ARCHES: a randomized, phase III study of androgen deprivation therapy with enzalutamide or placebo in men with metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2974-86.
4. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, Oudard S, Hadaschik BA, Graff JN, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1408-18.
5. Hussain M, Fizazi K, Saad F, Rathenborg P, Shore N, Ferreira U, et al. Enzalutamide in men with non-metastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74.
6. Fizazi K, Shore N, Tammela TL, Ulys A, Vjaters E, Polyakov S, et al. Darolutamide in nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2019;380:1235-46.

Integración de la medicina de precisión en la secuencia terapéutica del cáncer de próstata avanzado

ELENA CASTRO MARCOS

Servicio de Oncología Médica. Instituto de Investigación Biomédica de Málaga. Málaga

La terapia de deprivación androgénica (TDA) es la piedra angular del tratamiento del cáncer de próstata avanzado. Sin embargo, tras un periodo de tiempo variable, la enfermedad progresa, ya sea por la aparición de nuevos depósitos metastásicos como por la elevación del PSA, y se considera que es resistente a TDA o a castración. El cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CRPCm) se considera incurable, a pesar de que en la última década varios fármacos han demostrado prolongar la supervivencia de estos pacientes, que actualmente en España se estima en 33,2 meses (1). Docetaxel fue el primer fármaco en demostrar un impacto en la supervivencia del CRPCm (2,3), y desde su aprobación en 2004, otros seis agentes se han aprobado sobre la base de estudios clínicos aleatorizados. Se incluyen fármacos que afectan a la vía de activación del receptor de andrógenos, como abiraterona (4,5), enzalutamida (6,7), cabazitaxel, un agente quimioterápico inhibidor de los microtubulos (8)⁸, y los radionúclidos radio-223 (9) y lutecio-177-PSMA-617 (10), y en Estados Unidos, el agente inmunoterápico sipuleucel-T (11). La falta de biomarcadores predictivos de respuesta a estas terapias dificulta la selección del tratamiento más adecuado para cada paciente concreto a lo largo de la evolución de la enfermedad.

En los últimos años, varios estudios han descrito las alteraciones moleculares del cáncer de próstata avanzado y han identificado que la mayoría de los pacientes presenta alteraciones que son potenciales dianas terapéuticas. En la actualidad, múltiples agentes en desarrollo tienen como diana las vías más comúnmente alteradas en el cáncer de próstata. La vía de la reparación del ADN está alterada en una proporción significativa de pacientes con CRPCm, particularmente los mecanismos de reparación mediante recombinación homóloga (HR, por sus siglas en inglés). Se han descrito alteraciones en genes HR en el 28 % de los pacientes con cáncer de próstata avanzado (12),

entre los que *BRCA2* es el gen más frecuentemente alterado (8,7 %), seguido de *CDK12* (6,3 %), *ATM* (5,9 %), *CHEK2* (1,2 %) y *BRCA1* (1 %). Es importante destacar que, a diferencia de lo que sucede en otros tipos tumorales, el 50 % de las alteraciones en *BRCA1/2* identificadas en el tumor tienen un origen germinal (13,14). Algunas alteraciones en genes HR predicen respuesta al tratamiento con inhibidores de PARP, como han demostrado varios estudios de fase II con diversos agentes (15-20) en pacientes con CRPCm con alteraciones DDR que habían progresado al menos a 2 líneas de tratamiento previas. PROFOUND (21) es hasta la fecha el único estudio de fase III aleatorizado con un inhibidor de PARP en monoterapia. El estudio demostró que el tratamiento con olaparib mejora significativamente la supervivencia de los pacientes CRPCm con alteraciones en *BRCA1/2* comparado con el tratamiento con un segundo agente hormonal. En este estudio, el 70 % de los pacientes había recibido ya un tratamiento con taxanos en el momento de participar en el estudio.

Análisis exploratorios tanto del estudio PROFOUND como de series retrospectivas sugieren que los pacientes con alteraciones *BRCA2* que reciben inhibidores de PARP antes que un taxano tendrían mejores respuestas que los que reciben la secuencia inversa. Estos análisis sugieren que el tratamiento inicial con un taxano sería más beneficioso para los pacientes con alteraciones de ATM. A la espera de los resultados del estudio TRITON3, no disponemos de evidencia sobre la mejor secuencia taxano-PARP inhibidor una vez que la enfermedad ha progresado al tratamiento con un agente hormonal.

La caracterización molecular de los tumores es clave para seleccionar los pacientes que podrían beneficiarse de estos tratamientos, pero hacen falta más análisis que correlacionen el tipo de alteración identificada, con la respuesta a inhibidores de PARP, dado que esto puede guiarnos a la hora de diseñar la secuencia de tratamiento

para un paciente dado. Estudios recientes sugieren que los pacientes con deleciones homocigotas de *BRCA2* tienen un beneficio claro con estos agentes, mientras que las mutaciones *monoalélicas* podrían no sensibilizar el tumor a la inhibición de PARP y el tratamiento con un agente quimioterápico podría ser de elección en estos casos (15,22). De forma similar, los pacientes con pérdida de la expresión de ATM detectada por inmunohistoquímica podrían beneficiarse de olaparib, mientras que los que tienen mutaciones en el gen, pero mantienen la expresión de la proteína, no responderían.

Finalmente, aunque la respuesta a los inhibidores de PARP puede ser prolongada en algunos pacientes, la práctica totalidad de ellos desarrolla resistencia a estos agentes, y no está claro cuál pueda ser la mejor terapia subsiguiente. Análisis retrospectivos sugieren una pobre respuesta a cabazitaxel tras PARP (23), mientras algunas series han mostrado que estos pacientes podrían beneficiarse de quimioterapia basada en platinos, particularmente aquellos con deleción homocigota de *BRCA2* (24).

BIBLIOGRAFÍA

- Castro E, Romero-Laorden N, del Pozo A, Lozano R, Medina A, Puente J, et al. PROREPAIR-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;37:490-503. DOI: 10.1200/JCO.18.00358
- Tannock IF, de Wit R, Berry WR, Horti J, Pluzanska A, Chi KN, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12. DOI: 10.1056/NEJMoa040720
- Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, Lara PN Jr L, Jones JA, Taplin ME et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004; 351:1513-20. DOI: 10.1056/NEJMoa041318
- De Bono JS, Logothetis CJ, Molina A, Fizazi K, North S, Chu L, et al. Abiraterone and increased survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1995-2005. DOI: 10.1056/NEJMoa1014618.
- Ryan CJ, Smith MR, de Bono JS, Molina A, Logothetis CJ, de Souza P, et al. Abiraterone in metastatic prostate cancer without previous chemotherapy. *N Engl J Med* 2013;368:138-48. DOI: 10.1056/NEJMoa1209096
- Scher HI, Fizazi K, Saad F, Taplin ME, Sternberg CN, Miller K, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2021;367:1187-97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506
- Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, Loriot Y, Sternberg CN, Higano CS, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1405095
- De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, Hansen S, Machiels JP, Kocak I, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010;376:1147-54.
- Parker C, Nilsson S, Heinrich D, Helle SI, O'Sullivan JM, Fossa SD, et al. Alpha emitter radium-223 and survival in metastatic prostate cancer. *N Engl J Med* 2013;369:213-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1213755
- Sartor O, de Bono J, Chi KN, Fizazi K, Herrmann K, Rahbar K, et al. Lutetium-177-PSMA-617 for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2021;385:1091-103. DOI: 10.1056/NEJMoa2107322
- Kantoff PW, Higano CS, Shore ND, Berger ER, Small EJ, Penson DF, et al. Sipuleucel-T immunotherapy for castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2010;363:411-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1001294
- 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1911440
- Jonsson P, Bandlamudi C, Cheng ML, Srinivasan P, Chavan SS, Friedman ND, et al. Tumour lineage shapes BRCA-mediated phenotypes. *Nature* 2019;571:576-9. DOI: 10.1038/s41586-019-1382-1.
- Sokol ES, Pavlick D, Khiabani H, Frampton GM, Ross JS, Gregg JP, et al. Pan-Cancer Analysis of BRCA1 and BRCA2 Genomic Alterations and Their Association with Genomic Instability as Measured by Genome-Wide Loss of Heterozygosity. *JCO Precis Oncol* 2020;4:442-65. DOI: 10.1200/po.19.00345
- 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 2 TRITON2 study. *Clin Cancer Res* 2020;26(11):2487-96. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0394
- 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
- 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;373:1697-708. DOI: 10.1056/NEJMoa1506859
- Mateo J, Porta N, McGovern UB, Elliott T, Jones RJ, Syndikus I, et al. TOPARP-B: A phase II randomized trial of the poly(ADP)-ribose polymerase (PARP) inhibitor olaparib for metastatic castration resistant prostate cancers (mCRPC) with DNA damage repair (DDR) alterations. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.15):5005-5005. DOI: 10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.5005
- De Bono JS, Mehra N, Scagliotti GV, Castro E, Dorff T, Stirling A, et al. Talazoparib monotherapy in metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair alterations (TALAPRO-1): an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1250-64. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00376-4
- Smith MR, Sandhu SK, Kelly WK, Scher HI, Efstathiou E, Lara PN, et al. LBA50Pre-specified interim analysis of GALAHAD: A phase II study of niraparib in patients (pts) with metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) and biallelic DNA-repair gene defects (DRD). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl.5).
- 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. DOI: 10.1056/NEJMoa2022485
- 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. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-21-0007
- Aldea M, Lam L, Orillard E, Llacer Pérez C, Saint-Ghislain M, Gravis G, et al. Cabazitaxel activity in men with metastatic castration-resistant prostate cancer with and without DNA damage repair defects. *Eur J Cancer* 2021;159:87-97. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.09.029
- Mota JM, Barnett E, Nauseef JT, Nguyen B, Stopsack KH, Wibmer A, et al. Platinum-Based Chemotherapy in Metastatic Prostate Cancer With DNA Repair Gene Alterations. *JCO Precis Oncol* 2020;4:355-66. DOI: 10.1200/po.19.00346

El valor de la doble inmunoterapia y la supervivencia a largo plazo para el paciente con cáncer

JAVIER DE CASTRO CARPEÑO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

La inmunoterapia ha supuesto un gran avance en el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado en ausencia de mutaciones *driver* del tipo EGFR o ALK. La introducción de los anticuerpos inhibidores de los puntos de control inmunológico, como los que actúan en el eje PD1/PD-L1, ha demostrado en diversos estudios un beneficio significativo en respuesta antitumoral y supervivencia con respecto a la quimioterapia convencional tanto en el tratamiento de segunda línea como en el de primera.

En el 25-30 % de los pacientes cuyos tumores tienen alta expresión de PD-L1, la inmunoterapia sola con agentes como pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab consigue en los seguimientos más maduros un 30 % de supervivientes.

A pesar de estos impactantes resultados, un 30 % de pacientes no va a responder y puede fallecer en los primeros seis meses de tratamiento, por lo que se considera que la adición de la quimioterapia podría ser necesaria para un grupo de pacientes que puede tener un tumor de mayor agresividad.

En los pacientes con CPNM avanzado sin mutación de EGFR o ALK que tiene expresión baja de PD-L1 o está ausente, las opciones actuales de tratamiento se centran en la combinación de quimioterapia con pembrolizumab para ambas histologías, escamosa y no escamosa, o la combinación de quimioterapia con atezolizumab y bevacizumab en la no escamosa. A pesar de su eficacia, de nuevo un porcentaje de pacientes es el máximo beneficiado del tratamiento, con un tercio de supervivientes a largo plazo, mientras que un grupo de enfermos sigue sin obtener beneficio en los primeros meses de tratamiento o tiene un beneficio residual.

Por este motivo, siguiendo el modelo del tratamiento del melanoma, en CPNM avanzado se ha explorado la estrategia de la doble combinación, asociando a un agente anti-PD-1, nivolumab, otro anticuerpo dirigido contra el eje CTLA-4, ipilimumab. Un primer estudio, el Checkmate 227, demostró un beneficio potencial de esta doble

modulación de la inmunoterapia, pero de nuevo se observó ausencia inicial de beneficio de un grupo de pacientes y, algo muy relevante, menor valor predictivo de la expresión de PD-L1 (1).

Como un intento de mejorar la eficacia y de evitar la progresión inicial de los pacientes, se diseñó el estudio Checkmate 9LA, que exploró el beneficio de esta combinación de nivolumab e ipilimumab junto a solo dos ciclos de quimioterapia, empleada como tratamiento de inducción, frente a quimioterapia aislada (2). Con el objetivo primario de supervivencia global, estableciendo estratificación por tipo histológico, sexo y expresión de PD-L1, tras un seguimiento de 13,2 meses se demostró un beneficio en supervivencia en todos los grupos: 15,6 meses (IC 95 %, 13,9-20,0) en el grupo experimental frente a 10,9 meses (9,5-12,6) en el grupo control (HR: 0,66, IC 95 %: 0,55-0,80). El porcentaje de supervivientes a los 12 meses fue del 63 % (IC 95 %, 57,7-67,6) en el grupo con el tratamiento combinado frente al 47 % (41,6-51,9) en el grupo control. Además, esta eficacia se observó con independencia de la expresión de PD-L1, incluso en pacientes con expresión nula o baja de PD-L1, consiguiendo respuestas duraderas de calidad y reduciendo los efectos secundarios asociados a la quimioterapia. Dados estos resultados, la combinación ha sido recientemente autorizada para su empleo asistencial en un subgrupo de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim SW, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(21):2020-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1910231
2. Paz-Ares L, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung cancer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(2):198-211. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30641-0

10 años de experiencia: retos y éxitos del tratamiento con la doble IO

ALMUDENA GARCÍA CASTAÑO

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

La incorporación de la inmunoterapia como tratamiento del cáncer ha supuesto un punto de inflexión indiscutible que ha permitido tasas de supervivencia y de control de la enfermedad inimaginables hace 10 años. El doble bloqueo de los puntos de control inmune PD-1 y CTLA-4 con nivolumab e ipilimumab se ha empleado en el tratamiento del melanoma, del carcinoma de células renales y del cáncer de pulmón no microcítico, con eficacia demostrada en los diferentes ensayos clínicos (1-3).

La eficacia de la terapia combinada con nivolumab e ipilimumab se explica por la interacción de estos anticuerpos en diferentes moléculas de control inmunológico (4). Nivolumab inhibe el receptor PD-1, lo que provoca la activación de linfocitos T en el tumor, en los ganglios linfáticos y en los tejidos periféricos. Esto está relacionado con el hecho de que la molécula PD-L1 está presente en las células tumorales (en tumores primarios y metástasis), en las células presentadoras de antígenos que infiltran en el tumor y en la mayoría de las células normales (5). La función de la molécula CTLA-4 que se encuentra en la superficie de los linfocitos T es bastante diferente (6). Su estimulación juega un papel durante la inducción de la respuesta inmune en la etapa de presentación antigénica. CTLA-4 en lugar de CD28 (principal molécula coestimuladora) se une a las moléculas CD80 y CD86 en las células presentadoras de antígenos, lo que inhibe la proliferación y la activación de linfocitos T (7). Por otro lado, la alta expresión de CTLA-4 en linfocitos T también induce la proteína intracelular FoxP3, lo que provoca la transformación de estas células en linfocitos T reguladores inmunosupresores. Estas reacciones ocurren en mayor medida en los ganglios linfáticos (6,7).

De acuerdo con estas consideraciones, el efecto sinérgico de nivolumab e ipilimumab consiste en la mejora y en la reactivación de linfocitos T citotóxicos y colaboradores al bloquear una de las señales más poten-

tes que inhiben estas células (PD-1 y la interacción PD-L1) y favorecer la presentación antigénica a nivel de los ganglios linfáticos a través de la señal coestimuladora (conexiones CD28-CD80 y CD86). El mecanismo esquemático de la actividad de los más importantes puntos de control inmunológicos.

Nivolumab e ipilimumab fue la primera combinación de anti-PD-1 y anti-CTLA-4 en demostrar seguridad y beneficio en eficacia en melanoma metastásico (8). Los resultados a largo plazo del estudio CheckMate 067 (9) demostraron que nivolumab en monoterapia o en combinación con ipilimumab proporciona beneficio en tasa de respuestas, supervivencia libre de progresión y supervivencia global frente a ipilimumab. La tasa de supervivencia para la combinación de nivolumab e ipilimumab a 6,5 años fue del 57 %. En 2016, nivolumab e ipilimumab fueron aprobados por la FDA y la EMA para el tratamiento del melanoma irsecable o metastásico. Dicha combinación ha demostrado también beneficio en pacientes con cáncer renal, carcinoma no microcítico de pulmón y mesotelioma (11).

En el momento actual no se han identificado factores predictivos que ayuden a la selección de pacientes para tratar con las combinaciones de inmunoterapia, por lo que la selección de pacientes debería basarse en factores clínicos, como el *performance status*, la presencia de comorbilidades y la experiencia clínica. En un futuro la identificación de biomarcadores de respuesta a inmunoterapia y la identificación de nuevos puntos de control inmunitario guiarán las decisiones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kooshkaki O, Derakhshani A, Hosseinkhani N, Torabi M, Safaei S, Brunetti O, et al. Combination of ipilimumab and nivolumab in cancers: From clinical practice to ongoing clinical trials. *Int J Mol Sci* 2020;21:4427.

2. Seidel JA, Otsuka A, Kabashima K. Anti-PD-1 and Anti-CTLA-4 therapies in cancer: Mechanisms of action, efficacy, and limitations. *Front Oncol* 2018;8:1-14.
3. Wei SC, Anang NAS, Sharma R, Andrew MC, Reuben A, Levine JH, et al. Combination anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 checkpoint blockade utilizes cellular mechanisms partially distinct from monotherapies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2019;116:22699-709.
4. Curran MA, Montalvo W, Yagita H, Allison JP. PD-1 and CTLA-4 combination blockade expands infiltrating T cells and reduces regulatory T and myeloid cells within B16 melanoma tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010;107:4275-80.
5. Hayashi H, Nakagawa K. Combination therapy with PD-1 or PD-L1 inhibitors for cancer. *Int J Clin Oncol* 2020;25:818-30.
6. Parry RV, Chemnitz JM, Frauwirth KA, Lanfranco AR, Braunstein I, Kobayashi SV, et al. CTLA-4 and PD-1 receptors inhibit T-cell activation by distinct mechanisms. *Mol Cell Biol* 2005;25:9543-53.
7. Hui E, Cheung J, Zhu J, Su X, Taylor MJ, Wallweber HA, et al. T cell costimulatory receptor CD28 is a primary target for PD-1-mediated inhibition. *Science* 2017;355:1428-33.
8. Larkin J, Chiarion-Sileni V, González R, Grob JJ, Cowey CL, Lao CD, et al. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in previously untreated melanoma. *N Engl J Med* 2015;373(1):23-34.
9. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, González R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Long-Term Outcomes with Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients with Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2022;40(2):127-37.
10. Reck M, Schenker M, Lee KH, Provencio M, Nishio M, Lesniewski-Kmak K, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy as first-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with high tumour mutational burden: patient-reported outcomes results from the randomised, open-label, phase III CheckMate 227 trial. *Eur J Cancer* 2019;116:137-47.
11. Ficha técnica de Yervoy 5 mg/ml concentrado para solución para perfusión. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_es.pdf

Una nueva realidad para los pacientes largos supervivientes. Avanzando hacia estadios tempranos de la enfermedad con la IO

GUILLERMO DE VELASCO ORIA DE RUEDA

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

CARCINOMA UROTELIAL

El primero de los hitos de la inmunoterapia fue demostrar el aumento de la supervivencia en el carcinoma urotelial avanzado (1). Se han publicado varios estudios de la eficacia en la neoadyuvancia (2), incluso en el contexto del cáncer de vejiga no músculo invasivo (3), pero aún estamos a la espera de datos de estudios aleatorizados en marcha. El segundo hito más importante fue que, por primera vez, nivolumab demostró resultados positivos en supervivencia libre de recaída como tratamiento adyuvante en el carcinoma urotelial músculo invasivo de alto riesgo.

El ensayo multicéntrico, doble ciego, de fase III CheckMate 274 asignó aleatoriamente a 709 pacientes con cáncer urotelial con invasión muscular de alto riesgo para recibir nivolumab (240 mg cada 2 semanas) o placebo durante un máximo de un año. Los factores de estratificación incluyeron el estado de PD-L1 ($< 1\%$ o $\geq 1\%$), quimioterapia neoadyuvante previa basada en cisplatino y la afectación ganglionar. Los *endpoints* coprimarios del estudio eran la supervivencia libre de enfermedad en las poblaciones con intención de tratar y en la población con expresión PD-L1+ (4).

En la población con intención de tratar la supervivencia libre de enfermedad fue de 21 meses en los pacientes que recibieron nivolumab frente a los 10,9 meses para los asignados a placebo, una reducción del 30 % en la recurrencia o muerte a favor de nivolumab ($p < ,001$).

En la población con PD-L1 positivo ($\geq 1\%$), el beneficio de supervivencia libre de enfermedad con nivolumab fue aún más sólido, y los pacientes tratados con nivolumab no alcanzaron la mediana de supervivencia libre de enfermedad en comparación con los 10,8 meses con placebo, lo que representa una disminución del 47 % en el riesgo de recurrencia o muerte a favor de nivolumab ($p < 0,001$). La toxicidad fue ligeramente peor

en el brazo de nivolumab, con los eventos adversos más comunes de prurito, fatiga, diarrea y erupción cutánea, en general bien tolerada.

Nivolumab ha sido la primera inmunoterapia sistémica que demuestra una mejora estadística y clínicamente significativa en los resultados de control de enfermedad cuando se administra como terapia adyuvante.

Uno de las críticas más importantes es que todavía no existen datos de beneficio en supervivencia, aunque las primeras interpretaciones son positivas.

Por otro lado, hay que considerar que otro ensayo clínico de fase III en el mismo contexto fue negativo: el estudio IMvigor010, que comparó atezolizumab con la observación en una población con criterios muy similares (5). En ese estudio no se observó ningún beneficio en la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia general.

En un análisis molecular posterior, se correlacionó la expresión ctDNA con el pronóstico de los pacientes (ctDNA + peor pronóstico). Además, se demostró que los pacientes con ctDNA positivo que negativizaron durante el tratamiento con atezolizumab presentaron resultados realmente buenos.

PUNTOS CLAVES

CheckMate 274 mostró que la terapia adyuvante con nivolumab después de la cirugía radical mejoró la supervivencia sin enfermedad en el cáncer de vejiga con invasión muscular de alto riesgo, independientemente del estado de PD-L1. Esta es la primera inmunoterapia adyuvante que muestra un beneficio de supervivencia en este entorno.

La selección molecular puede ayudar en un futuro próximo a determinar los pacientes que mayor beneficio obtienen del tratamiento adyuvante.

BIBLIOGRAFÍA

- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, Fradet Y, Lee JL, Fong L, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2017; 376(11):1015-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1613683
- Powles T, Kockx M, Rodríguez-Vida A, Durán I, Crabb SJ, Van Der Heijden MS, et al. Publisher Correction: Clinical efficacy and biomarker analysis of neoadjuvant atezolizumab in operable urothelial carcinoma in the ABACUS trial. *Nat Med* 2020;26(6):983.
- Necchi A, Raggi D, Gallina A, Madison R, Coecchia M, Lucianò R, et al. Updated Results of PURE-01 with Preliminary Activity of Neoadjuvant Pembrolizumab in Patients with Muscle-invasive Bladder Carcinoma with Variant Histologies [citado 24 de enero de 2022]. *European Urology* 2020;77(4):439-46. DOI: 10.1016/j.eururo.2019.10.026
- Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, Schenker M, Valderrama BP, Tomita Y, et al. Adjuvant Nivolumab versus Placebo in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* [citado 6 de julio de 2021]. *N Engl J Med* 2021;384:2102-14. DOI: 10.1056/NEJMoa2034442
- Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, Albers P, Oudard S, Castellano D, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):525-37.

IVÁN MÁRQUEZ RODAS

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

Hasta finales de 2021, los pacientes con melanoma resecaado y con alto riesgo de recaída no disponían de alternativas financiadas eficaces para prevenir dichas recaídas. El interferón a altas dosis, hace años estándar, ha caído en desuso hasta la llegada de nuevas alternativas debido a su dudoso balance riesgo beneficio (1). Es por ello que muchos ensayos han usado el placebo como comparador.

En el contexto de los anti-PD1, que forman parte de la terapia estándar en melanoma metastásico, los resultados de los ensayos KN054 (2) y CM238 (3) posicionan a pembrolizumab y nivolumab, respectivamente, como terapias eficaces en disminución del riesgo de recaída.

Este beneficio es independiente del estado de *BRAF*. La tabla I resume sus resultados más actualizados.

Recientemente están dándose pasos a estadios aún más tempranos. El estudio KN716 ha demostrado en pacientes con melanoma de estadios IIB y C (que tienen un alto riesgo de recaída y no disponen de terapias aprobadas) que pembrolizumab es capaz de disminuir el riesgo de recaída con un HR de 0,61. El 85,8 % de los pacientes están a los 18 meses libres de recurrencia con pembrolizumab frente al 77 % en la rama placebo (4). Será necesario más seguimiento para ponderar adecuadamente el balance riesgo beneficio en estos pacientes.

TABLA I

<i>Ensayo</i>	<i>Experimental</i>	<i>Comparador</i>	<i>Estadios (AJCC7)</i>	<i>RFS</i>	<i>OS</i>	<i>REF</i>
KN054	Pembrolizumab	Placebo	IIIA-B-C	63,7 frente a 43,5 % (3 años)	NA	(2)
CM238	Nivolumab	Ipilimumab	IIIB-C-IV resecaado	50 frente a 39 % (5 años)	76 frente a 72 % (5 años)	(3)
KN054	Pembrolizumab	Placebo	IIB-C	85,8 frente a 77 % (18 meses)	NA	(4)

BIBLIOGRAFÍA

- Ives NJ, Suci S, Eggermont AMM, Kirkwood J, Lorigan P, Markovic SN, et al. Adjuvant interferon- α for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *Eur J Cancer Oxf Engl* 1990;2017;82:171-83.
- Eggermont AMM, Blank CU, Mandalà M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma (EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054): distant metastasis-free survival results from a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):643-54.
- Weber JS. Five-year outcomes with adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C or IV melanoma (CheckMate 238). *Soc Melanoma Res Congr* 2021.
- Luke J. Pembrolizumab (Pembro) Versus Placebo (PBO) After Complete Resection of High-Risk Stage II Melanoma: Updated Results From KEYNOTE-716. *Soc Melanoma Res Congr* 2021.

ERBITAX en la práctica clínica del cáncer de cabeza y cuello

SANTIAGO CABEZAS CAMARERO

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA

El carcinoma epidermoide de células escamosas de cabeza y cuello es el sexto cáncer en incidencia y el octavo en mortalidad. El 60 % se diagnostica en una fase localmente avanzada. Desafortunadamente, aproximadamente el 50 % de estos pacientes recaerán, ya como una enfermedad incurable, en los 3 años siguientes, a pesar de un tratamiento óptimo basado en cirugía, radioterapia y quimioterapia, según la indicación en cada caso. Este pobre pronóstico llevó a plantear la quimioterapia de inducción para intentar mejorar la supervivencia de estos pacientes. Si bien la quimioterapia de inducción basada en el esquema TPF ha demostrado mejorar el pronóstico de pacientes con carcinoma de laringe o de hipofaringe localmente avanzado, particularmente en enfermedad N2+, permitiendo preservar la función del órgano, muchos pacientes no son candidatos a este esquema terapéutico por edad o por comorbilidades (1,2). Por ello, y ante el creciente diagnóstico en pacientes ancianos y muy ancianos (> 80 años), se han realizado varios intentos de emplear la inducción para mejorar el pronóstico con una toxicidad manejable en pacientes frágiles (3-6).

El esquema semanal ERBITAX, que combina cetuximab (400 mg/m² [carga] y 250 mg/m² [siguientes]) y paclitaxel (80 mg/m²) administrado en inducción durante 8-12 semanas seguido de QT-RT concomitante con cetuximab, ha demostrado ser muy bien tolerado (toxicidad G3/4 11 %-40 %) en pacientes con CECC LA *unfit* para platino o para QT a dosis altas, lo que permite la mejoría funcional y del ECOG para así garantizar un mejor cumplimiento durante la fase de irradiación y asocia durante la inducción una alta tasa de respuestas objetivas (TRO) del 73-74 % y medianas de supervivencia libre de progresión (SLP) de 10-16 meses en esta población de especial mal pronóstico.

En la figura 1 se muestra un algoritmo de tratamiento orientativo para la enfermedad LA irreseccable o suscep-

tible de preservación de órgano, indicando el papel del esquema ERBITAX en este escenario.

ENFERMEDAD RECURRENTE/METASTÁSICA: PRIMERA LÍNEA

Hitt y cols. (7) publicaron en 2012 los resultados de un estudio en fase II no aleatorizado con este esquema en primera línea en un total de 46 pacientes y reportaron una TRO del 54 % y una mediana de SLP y de SG de 4,2 y 8,1 meses, respectivamente, en población *unfit* para platino. La toxicidad fue manejable. Los efectos adversos de G3/4 más comunes fueron el *rash* acneiforme (24 %), la astenia (17 %) y la neutropenia (13 %). Enokida y cols. (8), en una serie retrospectiva de 23 pacientes, reportaron una TRO del 52 % y una mediana de SLP y SG de 7,0 y 16,3 meses, respectivamente. La EMA y la AEMPS aprobaron el uso de pembrolizumab combinado o no con QT con el esquema PF en pacientes con enfermedad platino-sensible y un CPS ≥ 1 (9). Ante pacientes que requieran una respuesta rápida y que sean *unfit* para recibir PF, la monoterapia con pembrolizumab puede ser insuficiente, particularmente en aquellos con un CPS 1-19, por lo que una alternativa sería el tratamiento con un esquema activo en primera línea, como ERBITAX semanal (7,8). Otro escenario en el que ERBITAX sería una buena opción es en aquellos pacientes con un CPS < 1 *unfit* para recibir QT con el esquema EXTREME, ya que la inmunoterapia no se ha aprobado en este contexto (Fig. 2).

ENFERMEDAD RECURRENTE/METASTÁSICA: SEGUNDA LÍNEA Y SUCESIVAS

La EMA y la AEMPS aprobaron el uso de nivolumab (población total) y pembrolizumab (solo en TPS ≥ 50 %)

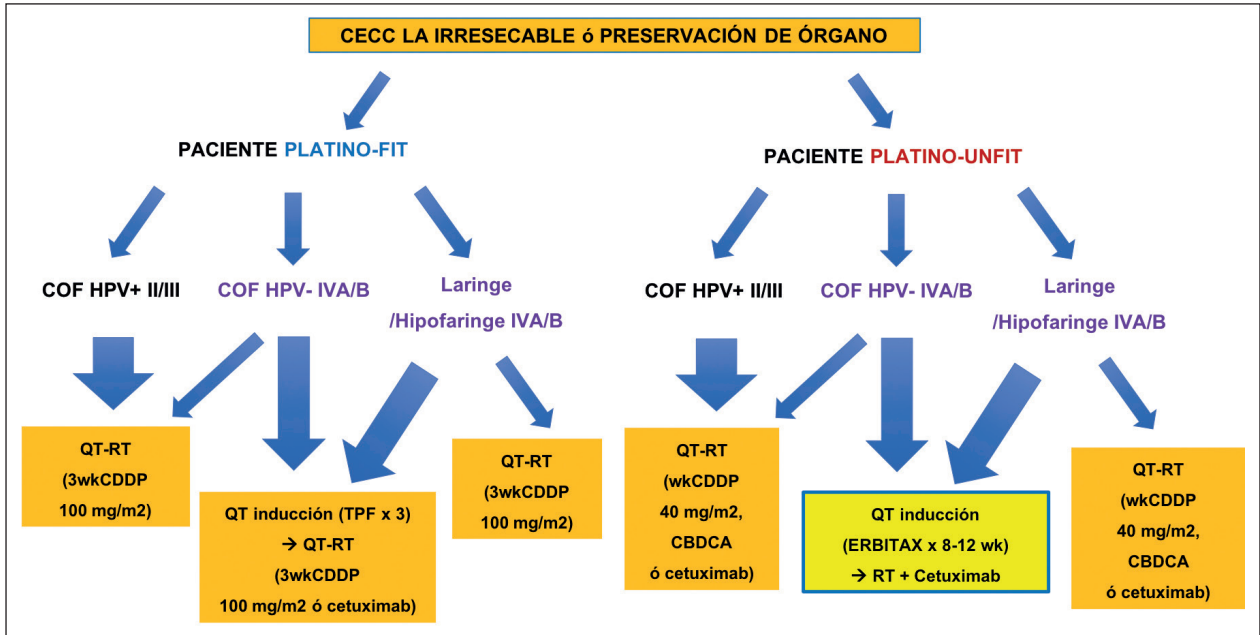


Fig. 1. Algoritmo de tratamiento para la enfermedad localmente avanzada irresecable o susceptible de preservación de órgano. CB-DCA: carboplatino; COF: carcinoma de orofaringe; ERBITAX: cetuximab y taxol semanales; HPV: virus del papiloma humano; QT: quimioterapia; QT-RT: quimiorradioterapia concomitante; TPF: docetaxel, cisplatino y 5-FU cada 21 días; wk: semanas; wkCDDP: cisplatino semanal; 3wkCDDP: cisplatino cada 3 semanas. *La estadificación empleada corresponde al TNM AJCC, 8.ª edición.

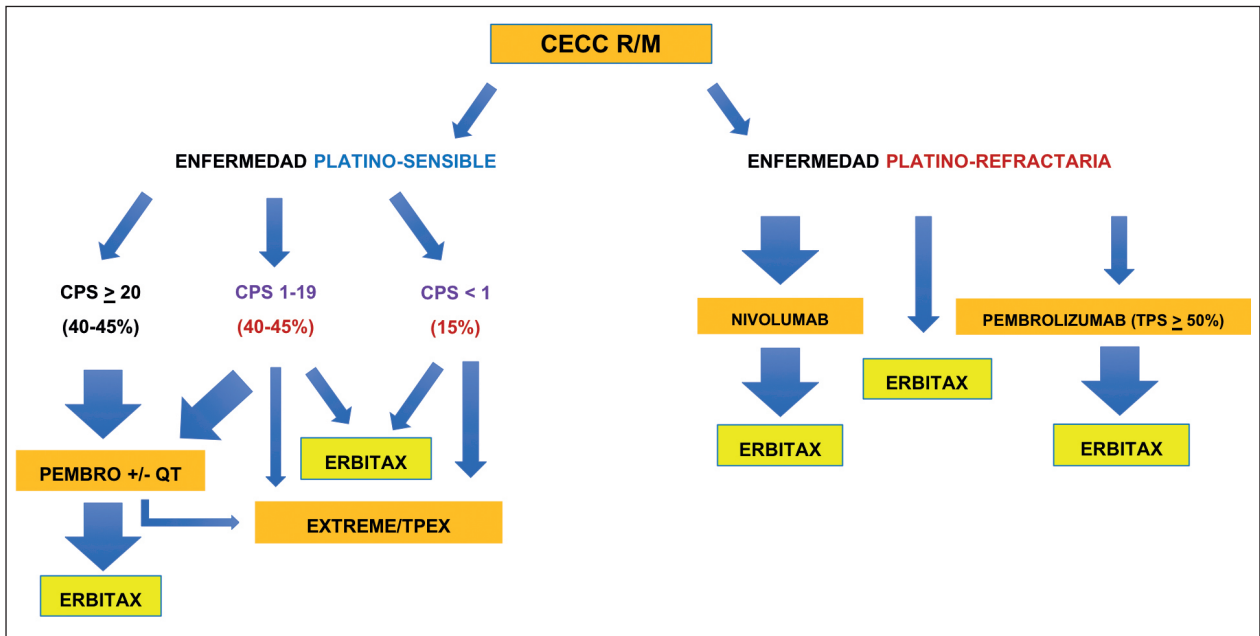


Fig. 2. Algoritmo de tratamiento para la enfermedad recurrente/metastásica. CECC: carcinoma epidermoide de cabeza y cuello; CPS: score positivo combinado; ERBITAX: cetuximab y taxol semanales; EXTREME: platino-5FU cada 21 días y cetuximab semanal; QT: quimioterapia; R/M: enfermedad recurrente/metastásica; TPEX: platino-docetaxel cada 21 días y cetuximab semanal; TPS: score positivo de PD-L1 en célula tumoral.

en segunda línea tras QT basada en platino y en primera línea en pacientes con enfermedad platino-refractaria (recaída en < 6 meses tras un tratamiento con platino con intención curativa) (10-12). No obstante, según los datos

de los estudios Checkmate-141 y Keynote-040, cerca de un 30 % de los pacientes del brazo de inmunoterapia fallecieron en los 4 primeros meses, por lo que existe un grupo importante de pacientes, principalmente aquellos

con gran volumen de enfermedad o en progresión rápida, en los que la opción de QT parece más recomendable para lograr una respuesta rápida (10,11). En estos casos, ERBITAX semanal es el esquema de elección, dadas su eficacia, su buena tolerancia y su amplia experiencia de uso en nuestro medio (7,8).

En aquellos pacientes tratados con inmunoterapia en primera línea platino-sensible con CPS \geq 1 (pembrolizumab) y en primera o en segunda línea platino-refractarias (nivolumab [independientemente de PDL1] y pembrolizumab [solo en TPS \geq 50 %]), se plantea la pregunta de qué hacer tras su progresión. Sin embargo, se dispone ya de datos que apoyan el empleo de QT tras la progresión a la inmunoterapia (Fig. 2). Un análisis *post hoc* del estudio Keynote-048 demostró que la PFS2 (medida desde la aleatorización hasta la progresión con la segunda línea) fue significativamente más larga en los pacientes tratados con pembrolizumab y un CPS \geq 20 y un CPS \geq 1, así como en los pacientes tratados con pembrolizumab + QT y CPS \geq 20, CPS \geq 1 y en la población total (13). Además, disponemos de datos retrospectivos que indican tasas de respuestas que oscilan entre el 25 % y el 56 % con la QT de rescate en segunda o sucesivas líneas tras la progresión a la inmunoterapia, así como datos de SG de entre 7,8 y 12 meses en esta población altamente pretratada que son claramente superiores a los datos históricos de la era preinmunoterapia (14-16). Es de destacar que cetuximab en monoterapia o cetuximab combinado con QT alcanzaron TRO de entre el 37 % y el 56 %, mientras que la TRO con QT sola fue del 25 % (14). En nuestra experiencia en el Hospital Clínico San Carlos, en una serie de 23 pacientes tratados con IO en primera o en segunda línea, la TRO a QT + cetuximab de rescate pos-IO, en la que la mayoría recibió ERBITAX (n = 17), la TRO alcanzó el 56,5 % y una mediana de SLP y de SG de 6 y 12 meses, respectivamente. La mediana de SG fue de 28 meses desde el inicio de la primera línea en toda la serie. Hay que resaltar que 14/23 pacientes recibieron al menos 2 líneas con inmunoterapia y el 43 % recibió más de 3 líneas consecutivas de tratamiento, lo que probablemente tuvo impacto en las cifras alcanzadas de SG (16).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Goria T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695-704.
2. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705-15.
3. Haddad RI, Massarelli E, Lee JJ, Lin HY, Hutcheson K, Lewis J, et al. Weekly paclitaxel, carboplatin, cetuximab, and cetuximab, docetaxel, cisplatin, and fluorouracil, followed by local therapy in previously untreated, locally advanced head and neck

- squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2019;30(3):471-7. DOI: 10.1093/annonc/mdy549
4. Enokida T, Ogawa T, Homma A, Okami K, Minami S, Nakano A, et al. A multicenter phase II trial of paclitaxel, carboplatin, and cetuximab followed by chemoradiotherapy in patients with unresectable locally advanced squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Med* 2020;9(5):1671-82.
5. Peinado Martín, P, Delgado Sillero I, Cabezas-Camarero S, et al. "ERBITAX" como tratamiento de inducción alternativo en cáncer escamoso de cabeza y cuello en pacientes "unfit" para platino. Congreso SEOM 2018.
6. Marín JA, Oliva Bernal M, Plana Serrahima M, Ferrer M, Vilaríño Quintela N, Vázquez S, et al. Paclitaxel in combination with anti-EGFR therapy as induction chemotherapy for patients unfit for cisplatin with locally advanced head and neck squamous cell carcinoma (LA-HNSCC). *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.8):viii372-9.
7. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernández JJ. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol* 2012;23(4):1016-22.
8. Enokida T, Okano S, Fujisawa T, Ueda Y, Uozumi S, Tahara M. Paclitaxel plus cetuximab as 1st line chemotherapy in platinum-based chemoradiotherapy-refractory patients with squamous cell carcinoma of the head and neck. *Front Oncol* 2018;8(AUG):1-7.
9. Burtneess B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915-28.
10. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
11. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393(10167):156-67.
12. Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. CheckMate 141: 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *Oncologist* 2018;23(9):1079-82.
13. Harrington KJ, Rischin D, Greil R, Soulières D, Tahara M, Castro G, et al. IKEYNOTE-048: Progression after the next line of therapy following pembrolizumab (P) or P plus chemotherapy (P+C) vs EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):6505-6505.
14. Saleh K, Daste A, Martin N, Pons-Tostivint E, Auperin A, Herrera-Gómez RG, et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 2019;121:123-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.026
15. Pestana RC, Becnel M, Rubin ML, Torman DK, Crespo J, Phan J, et al. Response rates and survival to systemic therapy after immune checkpoint inhibitor failure in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;101(October 2019):104523. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.104523
16. Cabezas-Camarero S, Cabrera-Martín MN, Merino-Menéndez S, Paz-Cabezas M, García-Barberán V, Saiz-Pardo Sanz M, et al. Safety and Efficacy of Cetuximab-Based Salvage Chemotherapy After Checkpoint Inhibitors in Head and Neck Cancer. *Oncologist* 2021;26(6):e1018-35.

Importancia del tratamiento en primera línea de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello

ANTONIO RUEDA DOMÍNGUEZ

Unidad de Gestión Clínica. Intercentros de Oncología Médica. Hospital Regional Universitario. Hospital Virgen de la Victoria. Málaga

El carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello (HNSCC) en el contexto recurrente o metastásico (R/M) tiene mal pronóstico. Hasta hace poco, el régimen EXTREME había sido el tratamiento estándar para los pacientes considerados sensibles al platino, con una mediana de supervivencia de 10,1 meses y una supervivencia a 4 años por debajo del 10 % (1). Para los pacientes tratados previamente con platino, las opciones eran pocas (tradicionalmente: taxanos, metotrexato o cetuximab), con una tasa de respuesta que variaba entre el 3 % y el 13 % y una mediana de supervivencia inferior a 6 meses (2).

Los HNSCC se caracterizan frecuentemente por un perfil tumoral inflamatorio, con infiltración linfocítica y una fuerte expresión de PD-L1 tanto en células tumorales como en el microambiente (TME) (3). En tales tumores, los linfocitos, particularmente los T colaboradores, inducen la secreción de interferón gamma, que estimula la expresión de PD-L1 en las células del TME, lo que protege las células tumorales de la acción de las células T citotóxicas. Los inhibidores de los puntos de control inmunológico (ICI) han cambiado el pronóstico de varios tumores sólidos metastásicos. Dado su perfil inflamatorio y la alta carga mutacional, el HNSCC es un buen candidato para los tratamientos con ICI.

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

te a 10,7 meses. Sin embargo, para los pacientes con CPS > 1 y CPS > 20, la supervivencia global aumenta significativamente en el brazo de pembrolizumab, con medianas de 12,3 y 14,8 meses frente a 10,3 y 10,7 meses, respectivamente. La supervivencia a 2 años alcanza el 35,3 % para los pacientes con CPS > 20 en el grupo de pembrolizumab frente al 19,1 % en el grupo EXTREME. La tasa de respuesta a pembrolizumab sigue siendo moderada: 16,9 % (comparable a la TRO de los pacientes resistentes al platino) frente al 36 % para el grupo EXTREME. Sin embargo, las respuestas logradas en el grupo de pembrolizumab son muy persistentes, con una duración mediana de 22,6 meses, mientras que la duración mediana de las respuestas inducidas por quimioterapia más cetuximab es de 4,5 meses. Por el contrario, la tasa de progresión de la enfermedad es alta, del 40,5 % con pembrolizumab frente al 12,3 % en el brazo EXTREME, lo que explica el perfil peculiar de las curvas de SLP y tiene impacto en el perfil de supervivencia (exceso de muertes tempranas en el brazo de pembrolizumab). La curva está por debajo de la de quimioterapia durante los primeros ocho meses, momento en el que la cruza para permanecer constantemente por encima.

Los datos de supervivencia relacionados con los subgrupos de pacientes CPS < 1 y CPS en el rango 1-19 se publicaron en el informe de la EMA (7): hay actividad clínica de pembrolizumab para pacientes en el rango de CPS 1-19, con una TRO del 14,5 %, una mediana de supervivencia de 10,8 meses y una curva de supervivencia prácticamente idéntica a la curva de EXTREME. Los factores a favor de un tratamiento con pembrolizumab son entonces un perfil de toxicidad favorable y respuestas de larga duración. Por el contrario, la actividad de pembrolizumab para pacientes con CPS < 1 parece ser débil, con una tasa de respuesta del 4,5 % y una supervivencia mediana de 7,9 meses.

La combinación de pembrolizumab con platino/5FU (P + C) induce una mejora significativa de supervivencia global, con una mediana de 13,0 meses frente a 10,7 meses en el grupo por ITT. La gran ventaja de agregar quimioterapia a la inmunoterapia es un aumento de la tasa de respuesta al 35,6 % y una disminución de la tasa de progresión de la enfermedad al 17,1 %, lo que es particularmente importante para los pacientes que necesitan una respuesta terapéutica urgente. El exceso de muertes tempranas en la parte inicial de la curva de supervivencia con pembrolizumab se elimina en el brazo de P + C y después de 8 meses la curva P + C supera marcadamente a la curva de EXTREME. Sin embargo, la combinación P + C no parece ser sinérgica, como lo demuestra la tasa de respuesta (36,3 % en el grupo EXTREME) y una duración de la respuesta muy disminuida (mediana de 6,7 meses) en comparación con pembrolizumab solo (mediana de 22,6 meses).

Lo más importante del ensayo KN-048 es la supervivencia a largo plazo (8). La supervivencia global a 4 años para los pacientes que expresan PD-L1 (CPS > 1 y CPS > 20) se incrementa de 3 a 5 veces en los que reciben pembrolizumab (22 % frente a 8 % en los pacientes con CPS > 20). Además, entre el 30 y el 40 % de los respondedores a pembrolizumab y el 20 % de los respondedores a P + C mantienen la respuesta 4 años después sin necesidad de tratamiento posterior.

La mejora de los resultados para estos pacientes debe venir de la mano de un incremento en la tasa de respuesta. De hecho, obtener una respuesta es crucial por la presencia de masas que comprimen o que infiltran estructuras vitales ubicadas en el cuello (la vía aerodigestiva, la carótida, la tráquea y el haz vascular-nervioso), lo que requiere una reducción rápida de la enfermedad. Esta situación debe tenerse en cuenta especialmente en los pacientes con contraindicaciones a inmunoterapia o en pacientes con CPS < 1 (6). Para estos pacientes, el esquema TPEx puede ser el más conveniente. El ensayo de fase III TPExtreme comparó el esquema EXTREME (platino, 5FU y cetuximab) durante 6 ciclos con TPEx (platino, docetaxel y cetuximab) durante 4 ciclos, ambos seguidos de cetuximab de mantenimiento. El esquema TPEx no incrementó la supervivencia global, pero resultó más conveniente, menos tóxico y con mejor calidad de vida que EXTREME. El 64 % de los 245 pacientes del brazo TPEx recibieron tratamiento de segunda

línea, 40 (17 %) con ICI, alcanzando una mediana de supervivencia global de 21,9 meses durante 19,4 meses en los 41 pacientes que recibieron ICI tras progresar a EXTREME (9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Vermorken JB, Remenar E, Hitt R, Kawecki A, Rottey S, Knierim L, et al. Platinum-based chemotherapy (CT) plus cetuximab in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck cancer (R/M-SCCHN): 5-year follow-up data for the EXTREME trial. *J Clin Oncol* 2014;32(15 Suppl.1).
2. Machiels JPH, Haddad RI, Fayette J, Licitra LF, Tahara M, Vermorken JB, et al. Afatinib versus methotrexate as second-line treatment in patients with recurrent or metastatic squamous-cell carcinoma of the head and neck progressing on or after platinum-based therapy (LUX-Head & Neck 1): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(5):583-94. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70124-5
3. Ferris RL. Immunology and Immunotherapy of Head and Neck Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(29):3293-304. DOI: 10.1200/JCO.2015.61.1509
4. Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, Weiss J, Gluck I, Ede JP, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* 2018;119(2):153-9.
5. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas D, Licitra L, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-67. DOI: 10.1056/NEJMoa1602252
6. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro Jr G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): A randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)32591-7
7. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Public Assessment Report, Keytruda, October 2019. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
8. Greil R, Rischin A, Harrington K, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Long-Term outcomes from KEYNOTE-048: pembrolizumab alone or with chemotherapy versus EXTREME as first-line therapy for recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *ESMO* 2020.
9. Guigay J, Aupérin A, Fayette J, Saada-Bouزيد E, Lafond C, Taberna M, et al. Cetuximab, docetaxel, and cisplatin versus platinum, fluorouracil, and cetuximab as first-line treatment in patients with recurrent or metastatic head and neck squamous-cell carcinoma (GORTEC 2014-01 TPExtreme): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(4):463-75. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30755-5

Estrategias para optimizar el tratamiento en primera línea del carcinoma diferenciado de tiroides refractario a yodo radiactivo. Cuándo iniciar, importa

ÁNGEL SEGURA HUERTA, GUILLERMO SUAY MONTAGUD

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politènic La Fe. Valencia

El carcinoma diferenciado de tiroides ha visto un aumento en su incidencia en Europa en los últimos años (1). Con predominancia en mujeres, se cree que este aumento es consecuencia del uso de técnicas más novedosas y de una mejoría en el *screening*. Menos del 10 % de los pacientes presentan enfermedad metastásica tras el diagnóstico. Es más frecuente en subtipos histológicos más agresivos, que aparecen de forma más frecuente en los pulmones y en los huesos. Actualmente el tratamiento con inhibidores tirosina quinasa (lenvatinib y sorafenib) es el estándar en tumores diferenciados refractarios al yodo. En esta ponencia se plantea cómo y cuándo iniciar un tratamiento sistémico con inhibidores de tirosina quinasa.

Existen limitaciones importantes, como la ausencia de biomarcadores biológicos o genéticos predictores de la respuesta al tratamiento, por lo que debe seleccionarse al tipo de paciente en función de los datos clínicos y del desarrollo de la enfermedad (2).

Los criterios para el inicio del tratamiento se basan en los resumidos en la figura 1 (3). El primer elemento clave es la carga de enfermedad, teniendo en cuenta que en los casos oligometastásicos dichas lesiones pueden abordarse con técnicas locales. En situaciones con mayor número de metástasis debe valorarse la situación del paciente y de la evolución de la enfermedad. Puede plantearse una vigilancia activa en las situaciones en las que hay una progresión indolente, así como el inicio del tratamiento en el caso de que aparezcan síntomas o exista riesgo vital. En aquellos pacientes con una situación funcional muy deteriorada debería plantearse tratamiento sintomático exclusivo, independientemente del escenario.

Entrando en estos criterios, lo primero que hay que entender es el concepto *refractariedad al yodo*. Existen los siguientes escenarios de consenso (2): ausencia de captación por yodo radiactivo, discordancia en la captación de las lesiones y progresión en el primer año

tras un tratamiento adecuado de yodo radiactivo. Estas situaciones suelen acompañarse de una hipercaptación en el PET-¹⁸FDG.

El segundo concepto es definir la vigilancia activa: esta se basaría en un seguimiento cada 3-6 meses con una valoración clínica, estudios de imagen y pruebas analíticas. Durante este tiempo debe realizarse una supresión de TSH como único tratamiento, manteniendo las TSH por debajo de 0,1 mIU/L en pacientes con una respuesta incompleta al tratamiento y entre 0,1-0,5 mIU/L en pacientes con una respuesta bioquímica incompleta.

El tercer concepto es conocer los signos de alarma. Se consideraría una enfermedad sintomática de riesgo vital aquella que presente lesiones en órganos vitales (tracto respiratorio, grandes vasos, sistema nervioso central, etc.) o síntomas como estridor, dolor en el cuello, disfagia o disnea, hemoptisis, etc. Se consideraría una enfermedad rápidamente progresiva aquella que presente progresión por criterios RECIST, sumada a otros marcadores, como el tiempo de duplicación del volumen tumoral (TVDT) o el tiempo de duplicación de la tiroglobulina (TgDT).

Entrando en el detalle de estos últimos conceptos, Sabra MM y cols. publicaron un estudio (4) que estratificaba a los pacientes en función del TVDT de metástasis pulmonares. Objetivaron que aquellos con un TVDT medio de ≤ 1 año eran los que peor supervivencia presentaban. Si además se tenía en cuenta el tiempo hasta que las metástasis pulmonares presentaran un diámetro ≥ 1 cm, la supervivencia empeoraba de forma importante, particularmente en las que tardaban ≤ 1 año. Dados estos resultados, surgía el interrogante de si el inicio de inhibidores de tirosina quinasa como lenvatinib o sorafenib podían cambiar el curso de la enfermedad, por lo que el grupo de Sabra MM y cols. (5) realizó un estudio retrospectivo y demostró que el tratamiento sistémico prolongó

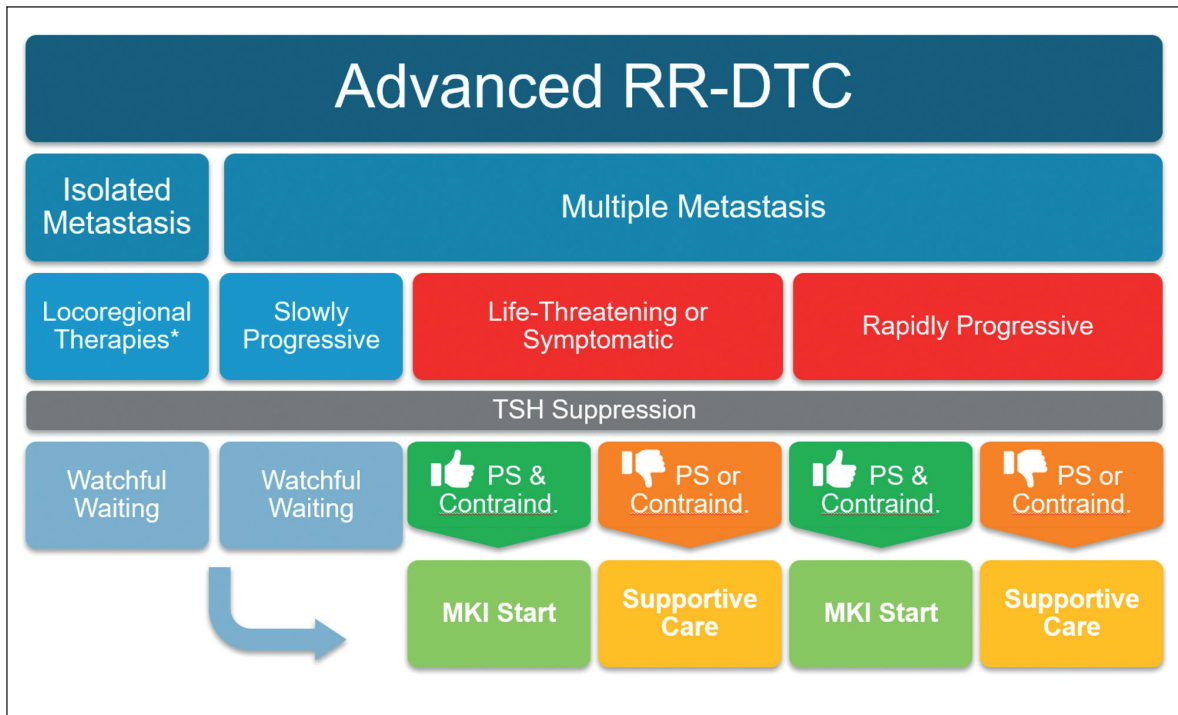


Fig. 1. Algoritmo de decisión para el inicio del tratamiento en el carcinoma diferenciado de tiroides refractario al yodo. Adaptado de: Jin Y, van Nostrand D, Cheng L, Liu M, Chen L. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;125:111-20. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.012

el TVDT en un 69 % en los 122 pacientes incluidos, con lo que confirmó que puede cambiarse el curso de la enfermedad.

Todos estos resultados motivaron la realización de un análisis *post hoc* (6) del ensayo de fase III SELECT. Se analizó el impacto del uso de lenvatinib frente a placebo en aquellos pacientes con metástasis pulmonares ≥ 1 cm. Los resultados mostraron que la mediana de supervivencia aumentó de forma estadísticamente significativa en los pacientes tratados con lenvatinib, que fue de 44,7 meses frente a 33,1 meses en el grupo placebo. Como principales debilidades del estudio cabe destacar que no se tuvo en cuenta el número de metástasis o el hecho de que los pacientes con enfermedad no medible no pudieron evaluarse de forma adecuada. No obstante, los datos de este estudio confirman que las metástasis pulmonares ≥ 1 cm presentaban un beneficio especialmente relevante en la mediana de supervivencia si comenzaban con lenvatinib.

En resumen, deben tenerse en cuenta múltiples factores para decidir cuándo iniciar el tratamiento sistémico en pacientes con carcinoma de tiroides diferenciado metastásico, entre los que se incluye la situación funcional del paciente, la carga y la evolución de la enfermedad. Existen parámetros que pueden guiar este proceso, como la TVDT y, particularmente, el tamaño de las metástasis pulmonares, entre las que destacan las que tienen un tamaño ≥ 1 cm.

BIBLIOGRAFÍA

- Filetti S, Durante C, Hartl D, Leboulleux S, Locati LD, Newbold K, Papotti MG, et al; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol* 2019;30(12):1856-83. DOI: 10.1093/annonc/mdz400. PMID: 31549998
- Capdevila J, Galofré JC, Grande E, Zafón Llopis C, Ramón y Cajal Asensio T, Navarro González E, et al. Consensus on the management of advanced radioactive iodine-refractory differentiated thyroid cancer on behalf of the Spanish Society of Endocrinology Thyroid Cancer Working Group (GTSEEN) and Spanish Rare Cancer Working Group (GETHI). *Clin Transl Oncol* 2017;19(3):279-87. DOI: 10.1007/s12094-016-1554-5
- Jin Y, Van Nostrand D, Cheng L, Liu M, Chen L. Radioiodine refractory differentiated thyroid cancer. *Crit Rev Oncol Hematol* 2018;125:111-20. DOI: 10.1016/j.critrevonc.2018.03.012
- Sabra MM, Sherman EJ, Tuttle RM. Tumor volume doubling time of pulmonary metastases predicts overall survival and can guide the initiation of multikinase inhibitor therapy in patients with metastatic, follicular cell-derived thyroid carcinoma. *Cancer* 2017;123(15):2955-64. DOI: 10.1002/cncr.30690
- Sabra MM, Sherman E, Tuttle RM. Prolongation of tumour volume doubling time (midDT) is associated with improvement in disease-specific survival in patients with rapidly progressive radioactive iodine refractory differentiated thyroid cancer selected for molecular targeted therapy. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2019;90(4):617-22. DOI: 10.1111/cen.13941
- Tahara M, Kiyota N, Hoff AO, Badiu C, Owonikoko TK, Dutcus CE, et al. Impact of lung metastases on overall survival in the phase 3 SELECT study of lenvatinib in patients with radioiodine-refractory differentiated thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2021;147:51-7. DOI: 10.1016/j.ejca.2020.12.032

Experiencia en el manejo del paciente refractario a platino

NEUS BASTÉ ROTLLAN

Hospital Clínic. Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Barcelona

INTRODUCCIÓN DE LOS CARCINOMAS ESCAMOSOS DE CABEZA Y CUELLO (CECC) (FIG. 1)

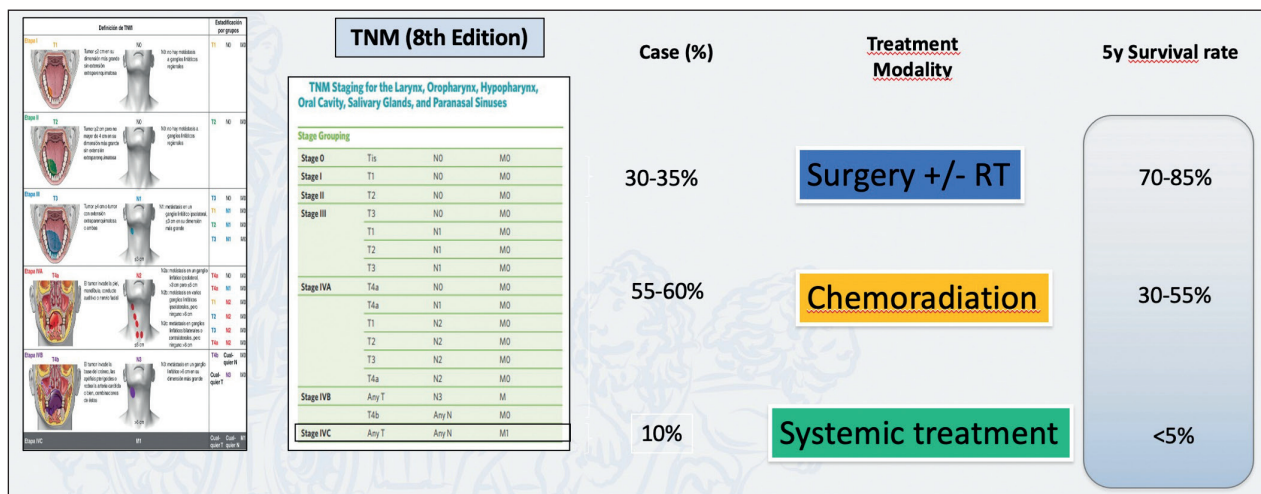


Fig. 1.

ESTRATEGIA TERAPÉUTICA DE LOS TUMORES DE CABEZA Y CUELLO (CECC)

La importancia de diferenciar el tratamiento local, del localmente avanzado del recurrente o metastásico, lo que tendrá impacto en el pronóstico y en la supervivencia (Fig. 2).

Antes de cualquier decisión terapéutica hay unos factores que hay que tener en cuenta, como el estado general del paciente (ECOG-PS), sus comorbilidades, sus deseos y preferencias terapéuticas, los tratamientos que haya recibido previamente y toxicidades (si existen) y la localización de la recurrencia o de la enfermedad metastásica, así como factores asociados al tumor (la expresión PD-L1 o el estado del virus del papiloma humano [VPH] en caso de que la localización sea la orofaringe).

A lo largo de la sesión nos centraremos principalmente en los pacientes afectados de CECC recurrente o metastásico que hayan progresado a primeras líneas de tratamiento según régimen de platinos, ya sean pacientes que hayan progresado a regímenes basados en platinos en combinación con cetuximab y 5-fluorouracilo (u otros compuestos) o pacientes que progresan a menos de 6 meses de la última dosis de platino en modalidad localmente avanzada (tras una adyuvancia con quimiorradioterapia [QRT] o bien tras un tratamiento concomitante de QRT radical).

Se revisarán los datos del estudio Checkmate 141 (datos actualizados y subanálisis del estudio) (Figs. 3-6).

Se revisarán los datos de los estudios KEYNOTE-012,055 y 040 (datos actualizados) (Fig. 7).

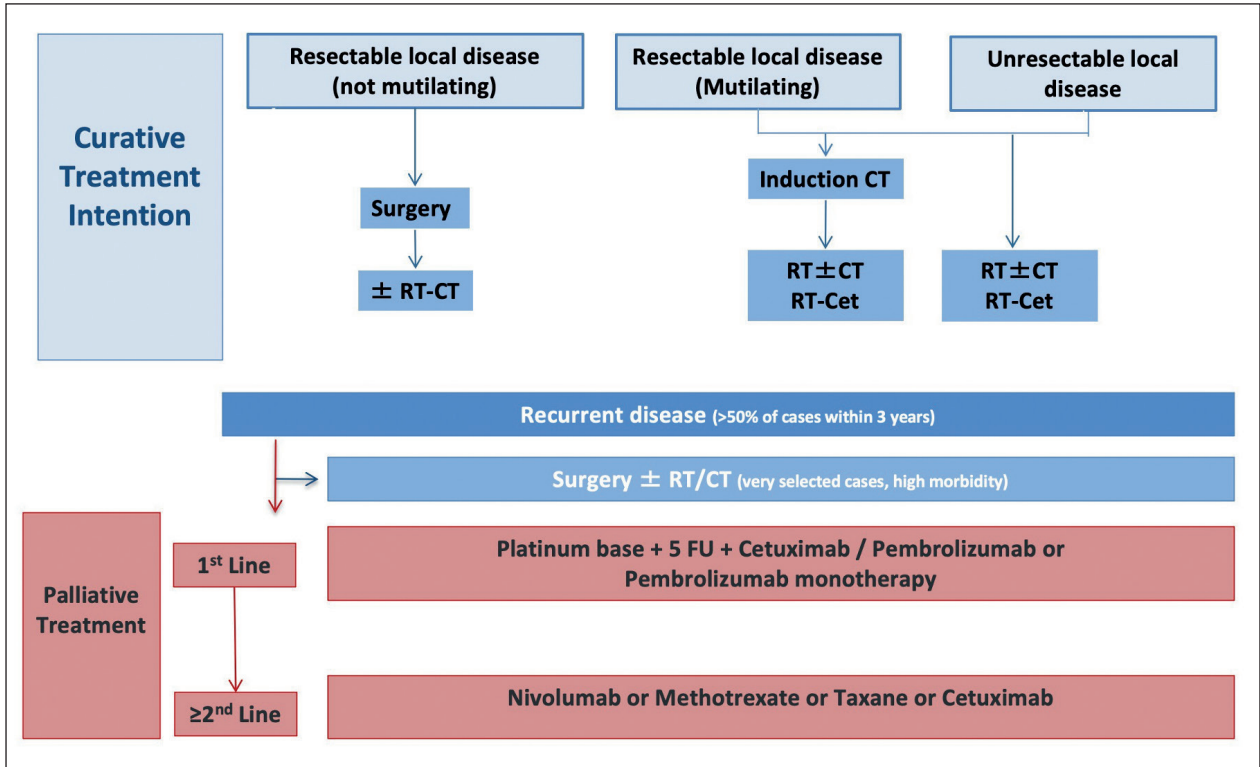


Fig. 2.

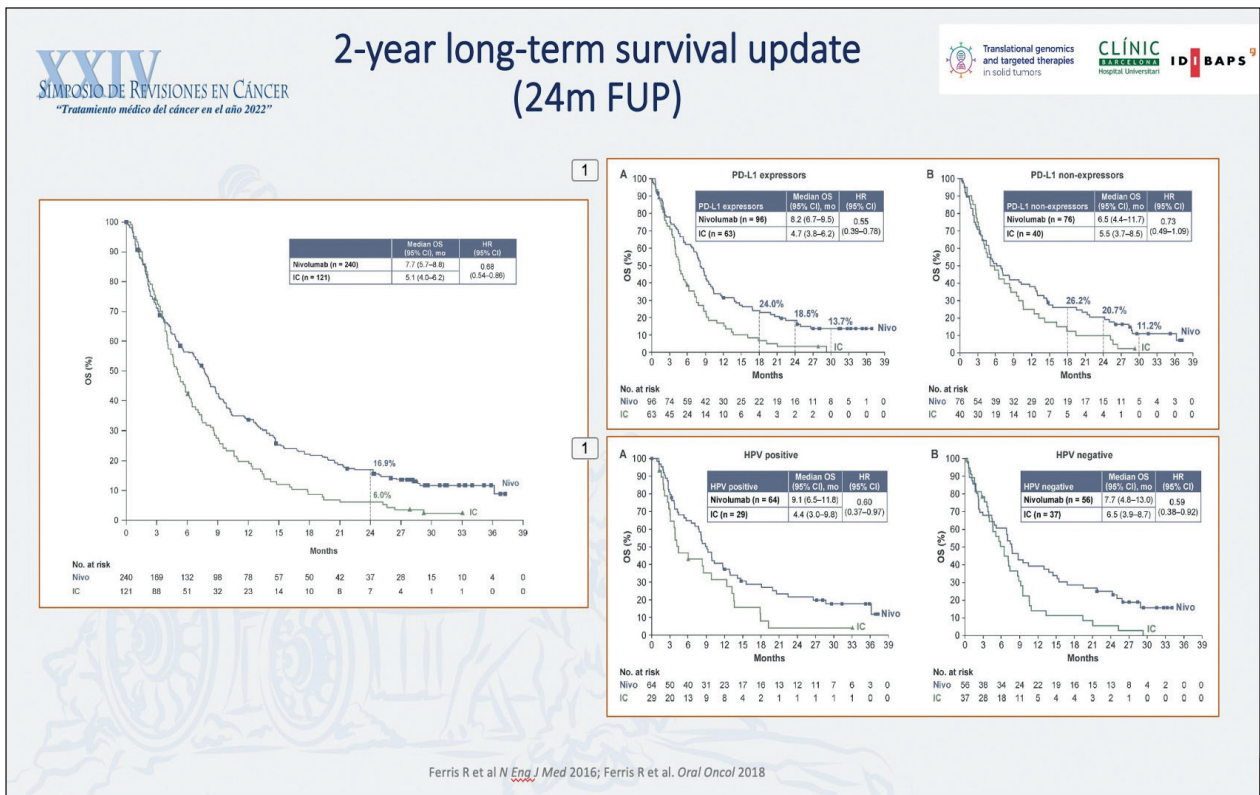


Fig. 3.

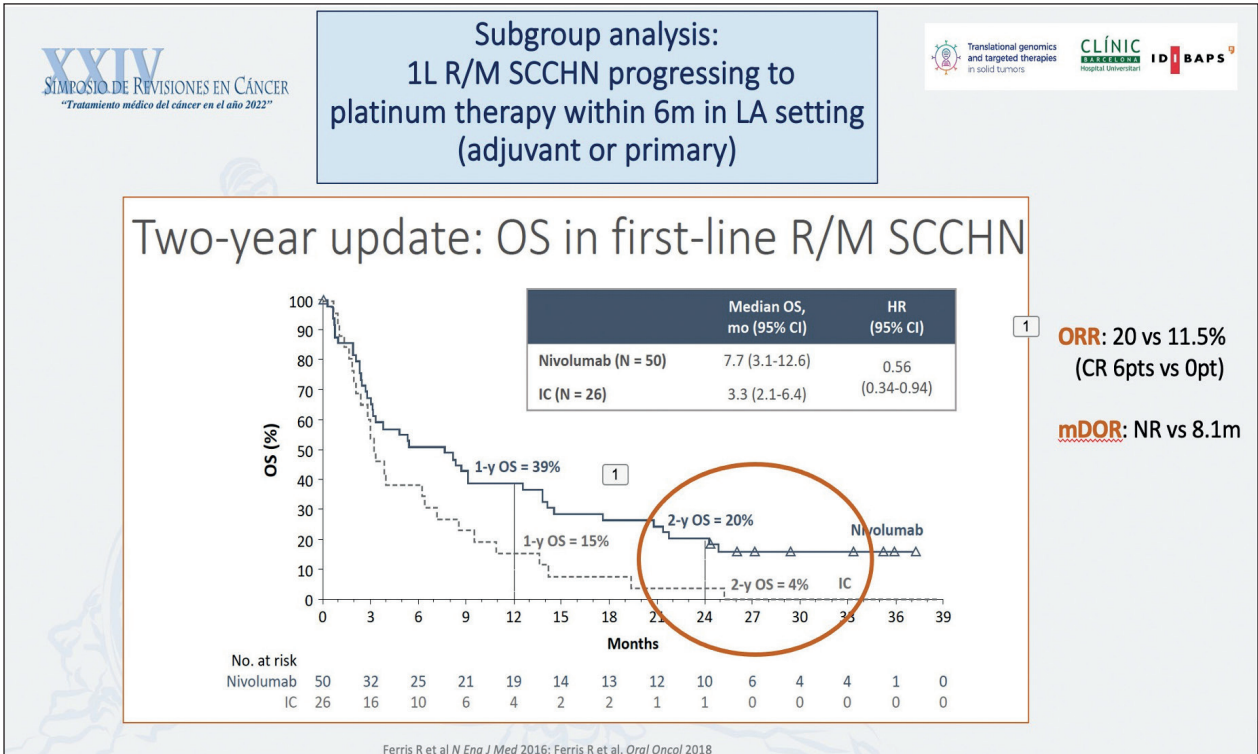


Fig. 4.

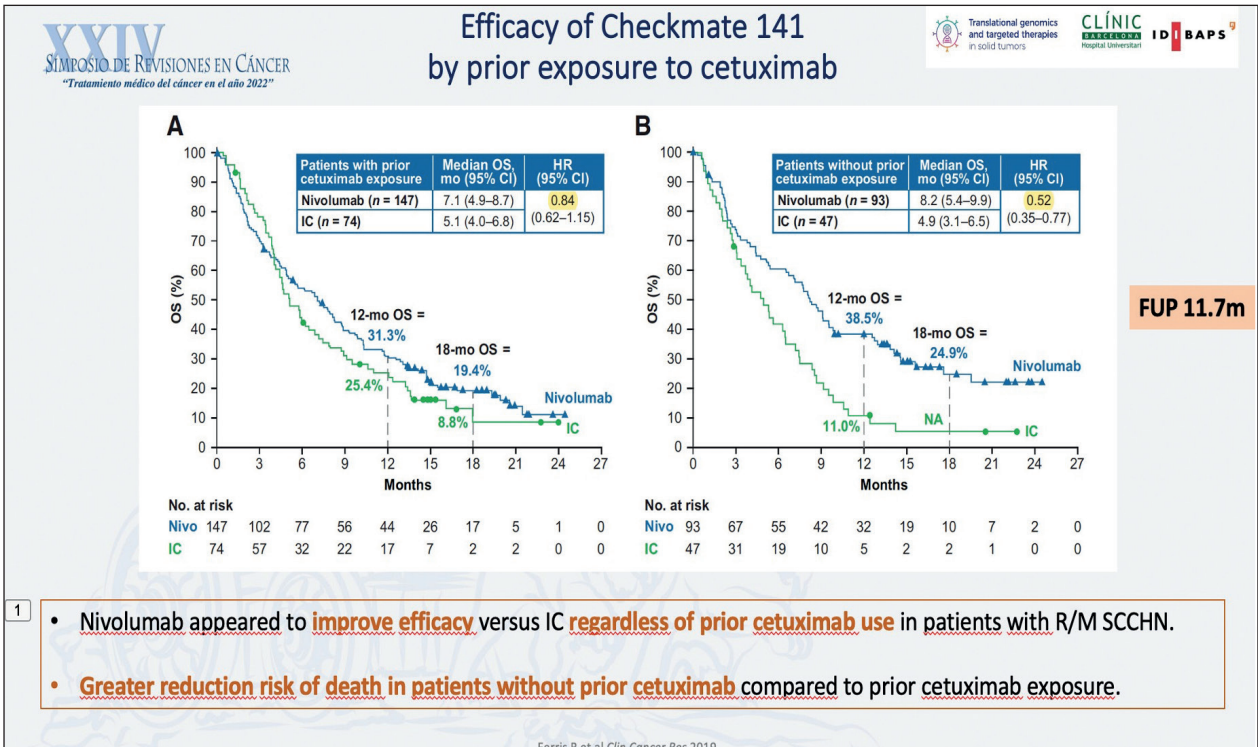


Fig. 5.

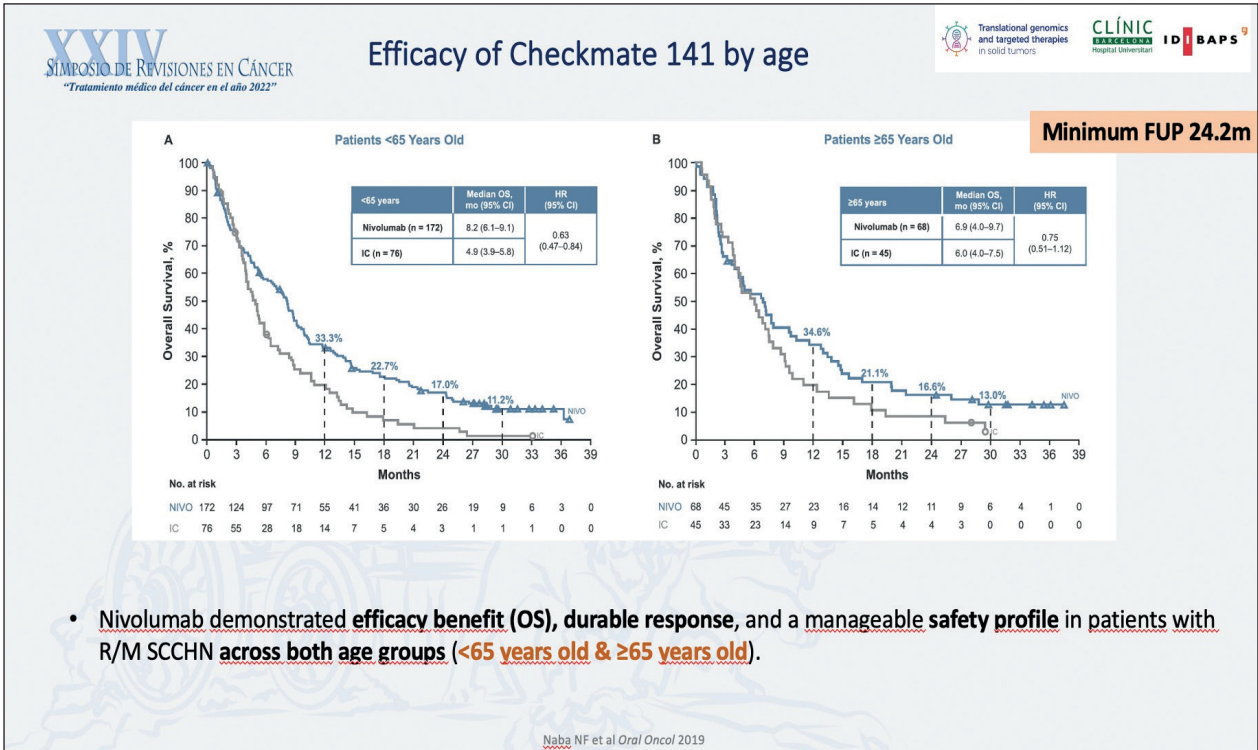


Fig. 6.

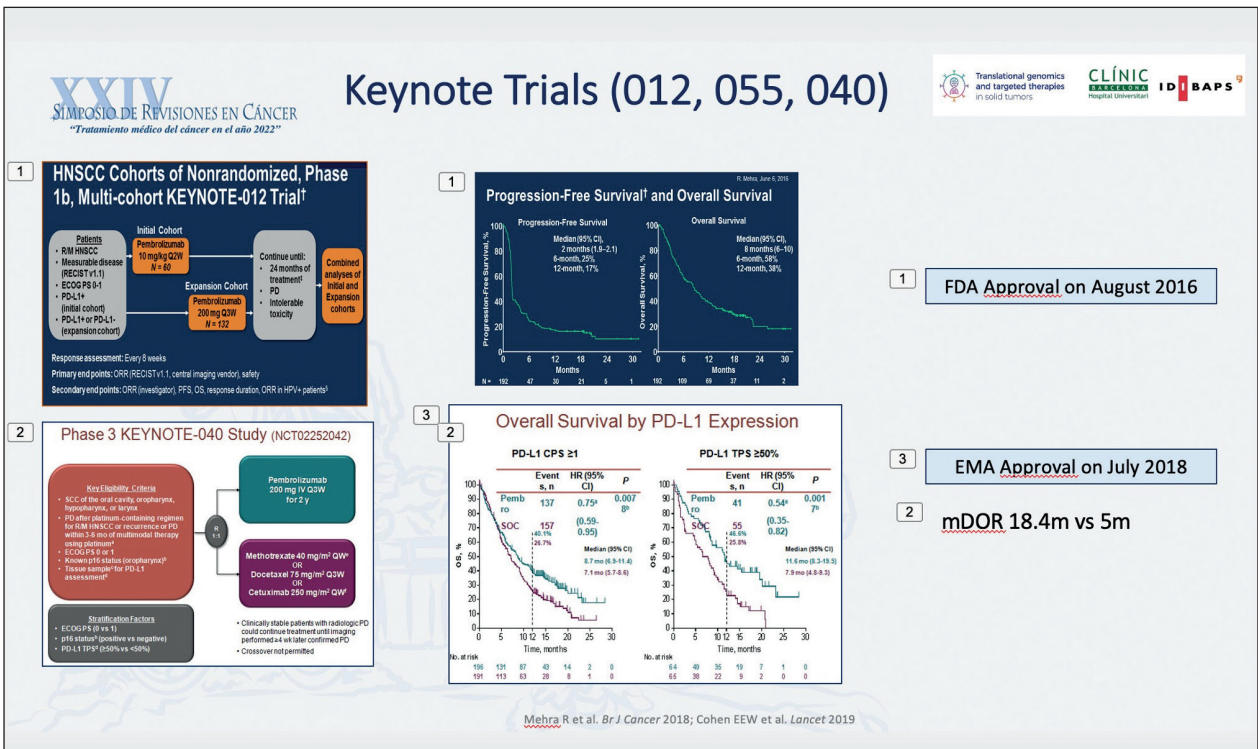


Fig. 7.

Se revisarán los datos del régimen ERBITAX y su aplicabilidad en diferentes secuencias de tratamiento, así como los tratamientos de quimioterapia en monoterapia empleados tras progresión a platinos.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Burtneß B et al. Lancet Oct 2019.
2. Chen DS et al. Immunity 2013;39(1):1-10.
3. Cohen EEW et al. Lancet 2019.
4. Colevas D et al. J Natl Compr Canc Netw 2015.
5. Dietz A et al. ASCO Meeting 2020.
6. Ferris et al. N Eng J Med 2016.
7. Ferris R et al. Clin Cancer Res 2019.
8. Ferris R et al. Oral Oncol 2018.
9. Forastiere et al. J Clin Oncol 1992;10:1245-51.
10. Gillison M et al. The Oncologist 2018.
11. Hanahan D et al. Cell 2011.
12. Hitt et al. Ann Oncol 2012.
13. Liverpool Head and Neck Oncology Group. Br J Cancer 1990;61(2):311-5.
14. Naba NF et al. Oral Oncol 2019.
15. Vermorken JB et al. N Engl J Med 2008;359:1116-27.

Nuevo paradigma en el tratamiento del CPNM EGFRM / otras mutaciones *driver* en estadios tempranos: perspectivas sobre el *testing* y la decisión del tratamiento adyuvante

ROSARIO GARCÍA CAMPELO, BEATRIZ ALONSO DE CASTRO

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

Lung cancer is the leading cause of cancer deaths worldwide (1). Non-small cell lung cancers (NSCLCs) account for about 85 % of all lung cancers, and patient outcomes for NSCLC are highly dependent on the stage of disease. Approximately 30 % of patients with NSCLC present with resectable disease at diagnosis, for which the current standard of care is surgery with curative intent (2,3). Despite early-stage curative intent, treatment failure and patient mortality as a result of distant recurrence remains high. Therefore, depending on the disease stage and findings during surgery, adjuvant treatment may be required. Standard of care for these patients is currently an adjuvant two-drug, cisplatin-based regimen, which results in a 4-5 % absolute survival improvement at 5 years for patients with early-stage disease (4,5).

In recent years, major therapeutic successes have been achieved with targeted therapies and immunotherapy in advanced NSCLC leading to an increase in the OS in this setting. Efforts are now being made to replicate these achievements in early-stage NSCLC with neoadjuvant and/or adjuvant therapy.

Adjuvant first generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors (EGFR-TKIs) have shown promising results in improving disease-free survival (DFS) in EGFR-mutated (EGFRm) stage I-III NSCLC patients (6-11) (Table I). In the recent ADAURA trial, adjuvant third generation EGFR-TKI osimertinib reduced the risk of disease recurrence or death by 80 % (HR 0.12; CI 99.12 %, 0.14-0.30; $p < 0.001$) compared to the control arm (stage IB-II-IA). Furthermore, adjuvant osimertinib achieved an 82 % reduction in the risk of CNS recurrence CNS compared to the control arm (HR 0.18; CI 95 %, 0.10-0.33; $p < 0.0001$; stage IB-III A). Based on ADAURA results, osimertinib has been approved by both the United States Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) as adjuvant therapy after complete tumour resection in patients with stage IB-III A NSCLC whose tumours have epidermal growth factor receptor (EGFR) exon 19 deletions or exon 21 L858R mutations (I, A; European Society for Medical Oncology-Magnitude of Clinical Benefit Scale [ESMO-MCBS] v 1.1 score: A) (12).

TABLE I

Study	Phase Sample size	Stage	EGFR mutation status	AdCT/ Percentage of patients receiving adCT	Treatment regimen	Primary endpoint	DFS in EGFR mutant	OS in EGFR mutant
RADIANT	Phase III 973 161 EGFR mut	IB-III A	EGFR+ by IHC and / or FISH; 161 EGFR mut	Optimal 52.9	Erlotinib vs. placebo for 2 y	DFS	46.4 vs. 28.5 m HR 0.61	NR
SELECT	Phase 2 100	IA-III A	EGFR mut	As per staging NR	Erlotinib for 2 y	2y DFS	2 years DFS 88 %	NR HR 0.16 p 0.0013

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)

Study	Phase Sample size	Stage	EGFR mutation status	AdCT/ Percentage of patients receiving adCT	Treatment regimen	Primary endpoint	DFS in EGFR mutant	OS in EGFR mutant
EVAN	Phase II 102	IIIA	EGFR mut	50	Platinum-VP 4 cy vs. Erlotinib 2 y	DFS	42.4 m vs. 21 m HR 0.27; p < 0.0001	NR
CTONG-1104 ADJUVANT	Phase III 222	II-IIIA	EGFR mut	50	Cisplatin + Vnb 4 cy vs. Gefitinib 2 y	DFS	28.7 vs. 18 m HR 0.60; p = 0.0054	75.5 m vs. 62.8 m HR 0.92 p = 0.00674
EVIDENCE	Phase III 322	II-IIIA	EGFR mut	50	Platinum-dB 4 cy vs. Icotinib 22 y	DFS	46.9 vs. 22.1 HR 0.36 p < 0.001	HR 0.91
IMPACT	Phase III 234	II-III	EGFR mut	50	Cisplatin-VNB 4 cy vs. Gefitinib 2 y	DFS	36 vs. 25.2 m hr 0.92 p 0.63	5yOS 78 % vs. 74.6 % HR 1.03, p 0.89

ADAURA trial has established the role for performing EGFR testing in early NSCLC, and also has opened the debate for a broad genomic profiling in this clinical scenario. Since this therapeutic strategy is being tested in other oncogenic-addicted tumors, results of other adjuvant TKI trials are eagerly awaited.

Although the routine use of adjuvant osimertinib in patients with completely resected stage IB to IIIA EGFR-mutant NSCLC is today recognized as a new standard of care, a better selection of patients would likely further improve the overall efficacy outcomes of osimertinib. The use of postoperative circulating tumor DNA to assess the presence of molecular residual disease could help to select patients who are most likely to obtain benefit.

REFERENCES

1. WHO. Cancer. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
2. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste, et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl.4):iv1-iv21.
3. Wozniak AJ, Gadgeel SM. Adjuvant therapy for resected non-small cell lung cancer. *Ther Adv Med Oncol* 2009;1(2): 109-18. DOI: 10.1177/1758834009338634
4. Pignon JP, Tribodet H, Scagliotti GV, Douillard JY, Shepherd FA, Stephens RJ, et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: A pooled analysis by the LACE collaborative group. *J Clin Oncol* 2008;26(21):3552-9. DOI: 10.1200/JCO.2007.13.9030
5. Kelly K, Altorki NK, Eberhardt WE, O'Brien ME, Spigel DR, Crinò L, et al. Adjuvant Erlotinib Versus Placebo in Patients

With Stage IB-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer (RADIANT): A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2015;33:4007-14.

6. Pennell NA, Neal JW, Chaft JE, Azzoli CG, Jänne PA, Govindan R, et al. SELECT: A Phase II Trial of Adjuvant Erlotinib in Patients with Resected Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(2):97-104. DOI: 10.1200/JCO.18.00131
7. Yue D, Xu S, Wang Q, Li X, Shen Y, Zhao H, et al. Erlotinib versus vinorelbine plus cisplatin as adjuvant therapy in Chinese patients with stage IIIA EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EVAN): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 2018;6(11):863-73. DOI: 10.1016/S2213-2600(18)30277-7
8. Zhong WZ, Wang Q, Mao WM, Xu ST, Wu L, Wei YC, et al. Gefitinib Versus Vinorelbine Plus Cisplatin as Adjuvant Treatment for Stage II-IIIA (N1-N2) EGFR-Mutant NSCLC: Final Overall Survival Analysis of CTONG1104 Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2021;39(7):713-22. DOI: 10.1200/JCO.20.01820
9. He J, Su C, Liang W, Xu S, Wu L, Fu X, et al. Icotinib versus chemotherapy as adjuvant treatment for stage II-IIIA EGFR-mutant non-small-cell lung cancer (EVIDENCE): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9(9):1021-9. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00134-X
10. Tada H, Mitsudomi T, Misumi T, Sugio K, Tsuboi M, Okamoto I, et al. Randomized Phase III Study of Gefitinib Versus Cisplatin Plus Vinorelbine for Patients with Resected Stage II-IIIA Non-Small-Cell Lung Cancer with EGFR Mutation (IMPACT). *J Clin Oncol* 2021;40(3):231-41. DOI: 10.1200/JCO.21.01729
11. Wu YL, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in resected EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383(18):1711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa2027071
12. Remon J, Soria JC, Peters S. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021;32(12):1637-42. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994

Nuevos avances en la medicina de precisión para el tratamiento del cáncer de pulmón. Avances en el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas con fusión positiva del gen *RET*

VIRGINIA CALVO DE JUAN

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

El cáncer de pulmón es uno de los principales problemas de salud pública en el mundo debido a su alta incidencia y mortalidad. Según una reciente publicación (1), en Estados Unidos el cáncer de pulmón es el segundo tumor más frecuentemente diagnosticado en hombres y en mujeres, con el 12 y el 13 % de todos los nuevos casos estimados, respectivamente. Sin embargo, es el primero en mortalidad: es responsable del 22 % de las muertes en ambos sexos. En España se estima que el número de cánceres de pulmón diagnosticado en 2021 alcance los 29 549, lo que supone el 18 % del total de muertes por cáncer (2).

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa hasta el 85 % de todos los cánceres de pulmón. En este subtipo histológico se han identificado múltiples alteraciones moleculares que han llevado al desarrollo de tratamientos dirigidos.

El protooncogén *RET* (*Rearranged during Transfection*) está localizado en el brazo largo del cromosoma 10 (*10q11.2*). Este gen codifica una proteína de la familia de los receptores de membrana tirosina quinasa (TK) que participa en la señalización en el interior de las células. Las alteraciones del *RET* desencadenan diferentes tumores, incluidos el CPCNP. Se observan reordenamientos de *RET* en el 1-2 % de los pacientes con dicho tumor (3) y dan lugar a proteínas de fusión que activan el dominio TK, que activa de forma constitutiva vías de señalización implicadas en la proliferación, el crecimiento, la diferenciación y la supervivencia celular. *KIF5B* es el *partner* de fusión más frecuente en el CPCNP (75 %) (4).

En el CPCNP, los reordenamientos de *RET* se han asociado con pacientes más jóvenes, no fumadores, diagnosticados de adenocarcinomas (aunque ocasionalmente también se han encontrado en escamosos) y con metástasis cerebrales al diagnóstico. Tradicionalmente, las fusiones de *RET* se consideran mutuamente excluyentes con otras alteraciones moleculares.

Los primeros inhibidores multiquinasa probados en pacientes con CPCNP con reordenamientos de *RET* fueron cabozantinib, vandetanib y lenvatinib (5). Más recientemente, dos inhibidores de *RET* selectivos han demostrado tasas de eficacia más altas y buena tolerancia: selpercatinib y pralsetinib.

Selpercatinib (Retsevmo) es un inhibidor del receptor tirosina quinasa *RET* que inhibe la forma nativa de *RET* y múltiples isoformas del gen *RET* mutadas, así como a *VEGFR1* y a *VEGFR3*. La eficacia de selpercatinib se evaluó en pacientes adultos con CPCNP avanzado con fusión positiva en el gen *RET*, con cáncer de tiroides avanzado con fusión del gen *RET* positiva y en pacientes adultos y adolescentes con cáncer medular de tiroides con mutación en *RET* que participaron en un estudio clínico de fase I-II, multicéntrico, abierto y de un solo brazo: el estudio LIBRETTO 001 (6). Este estudio incluyó dos partes: la fase I (escalado de la dosis) y la fase II (expansión de la dosis). De los pacientes con CPCNP con fusión del gen *RET* positiva previamente tratados con quimioterapia basada en platino e incluidos en el LIBRETTO-001, 218 pacientes tuvieron la oportunidad de ser evaluados por lo menos durante 6 meses y se consideraron elegibles para la evaluación de eficacia. La evaluación primaria de la eficacia se basó en los primeros 105 pacientes de los 218 pacientes incluidos. La mayoría de los pacientes tenía un CPCNP no escamoso y un paciente tenía un CPCNP escamoso. La edad media fue de 61 años (rango de 23 a 81 años). El 41,0 % de los pacientes eran hombres. El 52,4 % de los pacientes eran blancos, mientras que el 38,1 % eran asiáticos, el 4,8 % eran negros y el 3,8 %, hispanos/latinos; el 71,4 % nunca había fumado. La mayoría de los pacientes (98 %) tenía enfermedad metastásica en el momento del reclutamiento y el 80 % fueron diagnosticados en estadio IV. El estado funcional ECOG fue notificado como 0-1 (98,1 %) o 2 (1,9 %). El 100 % (n = 105) de los pacientes había

recibido tratamiento sistémico previo, con una mediana de 3 tratamientos (rango 1-15), y el 56,2 % (n = 59) había recibido 3 o más. Los tratamientos previos incluyeron terapia anti-PD-1/PD-L1 (55,2 %), inhibidor multiquinasa (47,6 %) y taxanos (35,2 %). El 49,2 % tuvo otro tratamiento sistémico. La mediana de duración del seguimiento fue de 15,67 meses para los primeros 105 pacientes y de 11,9 meses para los 218 pacientes con eficacia medible. La TRG fue de 63,8 % (IC 95 %: 53,9-73,0) en el grupo de análisis primario (n = 105) y de 56,9 % (IC 95 %: 50,0-63,6) en los pacientes elegibles para la evaluación de eficacia (n = 218). La mediana de duración de respuesta fue de 17,5 meses en ambos grupos. Los efectos adversos más frecuentes de grado 3 o superior fueron hipertensión, elevación de transaminasas, hiponatremia y linfopenia.

Pralsetinib (Gavreto), también conocido como BLU-667, es un inhibidor potente y selectivo del receptor RET. Se estudió en pacientes con CPCNP avanzado con reordenamiento del gen RET positivo en el ensayo BLU-6671101 (ARROW) (7), un ensayo clínico de fase I-II multicéntrico, no aleatorizado, abierto, de varias cohortes. El estudio reclutó, en cohortes separadas, a pacientes con CPCNP avanzado con fusión RET positiva que habían progresado a quimioterapia basada en platino, así como a pacientes que habían progresado a terapias previas distintas de quimioterapia basada en platino o que no habían sido tratados previamente. 233 pacientes con CPCNP avanzado con reordenamiento del gen RET positivo fueron tratados con una dosis inicial de 400 mg por vía oral una vez al día, incluyendo a 75 pacientes previamente no tratados y a 136 pacientes tratados previamente con quimioterapia basada en platino. Las variables principales de eficacia fueron la TRG según RECIST v1.1 evaluadas por un comité de revisión central independiente ciego. Las variables secundarias de eficacia incluían la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervi-

encia global (SG). La TRG y la mediana de la DR para los 233 pacientes con CPCNP avanzado con fusión del gen RET positiva en la población de eficacia fue de 64,4 % (IC 95 %: 57,9-70,5) y de 22,3 meses (IC 95 %: 14,7-NA), respectivamente. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 17,1 meses (IC 95 %, 8,3-22,1), con una mediana de seguimiento de 14,7 meses. La mediana de SG no se alcanzó tras una mediana de seguimiento de 17,1 meses.

Actualmente están llevándose a cabo dos ensayos clínicos de fase III que comparan selpercatinib o pralsetinib con el tratamiento estándar de primera línea.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33. DOI: 10.3322/caac.21654
2. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2021.pdf
3. Lin C, Wang S, Xie W, Chang J, Gan Y. The RET fusion gene and its correlation with demographic and clinicopathological features of non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Biol Ther* 2015;16(7):1019-28.
4. Gautschi O, Milia J, Filleron T, Wolf J, Carbone DP, Owen D, et al. Targeting RET in patients with RET rearranged lung cancers: results from the global, multicenter RET registry. *J Clin Oncol* 2017;35(13):1403-10. DOI: 10.1200/JCO.2016.70.9352
5. Drilon A, Hu ZI, Lai GGY, Tan DSW. Targeting RET-driven cancers: lessons from evolving preclinical and clinical landscapes. *Nat Rev Clin Oncol* 2018;15(3):151-67. DOI: 10.1038/nrcinonc.2017.175
6. Drilon A, Oxnard GR, Tan DSW, Loong HHF, Johnson M, Gainor J, et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(9):813-24. DOI: 10.1056/NEJMoa2005653.
7. Gainor JF, Curigliano G, Kim D-W, Lee DH, Besse B, Baik CS, et al. Pralsetinib for RET fusion-positive non-small-cell lung cancer (ARROW): a multi-cohort, open-label, phase 1/2 study. *Lancet Oncol* 2021;22(7):959-69. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00247-3

Nueva opción de 1L en CPNM avanzado ALK+

RAFAEL LÓPEZ CASTRO

Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Valladolid

El cáncer de pulmón (CP) continúa siendo la enfermedad neoplásica con mayores índices de mortalidad a nivel mundial, por encima de 2 millones de fallecimientos anuales, con una tendencia que se espera ascendente en la próxima década (1). Se distinguen 2 grandes tipos: cáncer de pulmón de células pequeñas (CPCP) y de células no pequeñas (CPNM).

Pese a este dato, no todas las noticias respecto al CP son malas. Así, el avance en el conocimiento de la biología tumoral nos ha permitido diferenciar diferentes subtipos moleculares con tratamientos específicos que nos ha permitido tener un impacto positivo y significativo en el pronóstico de nuestros pacientes. Es el caso de la enfermedad con translocación ALK, que afecta al 3-5 % de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

Pese a este dato, no todas las noticias respecto al CP son malas. Así, el avance en el conocimiento de la biología tumoral nos ha permitido diferenciar diferentes subtipos moleculares con tratamientos específicos que nos ha permitido tener un impacto positivo y significativo en el pronóstico de nuestros pacientes. Es el caso de la enfermedad con translocación ALK, que afecta al 3-5 % de los pacientes con adenocarcinoma de pulmón.

Esta es una enfermedad bien definida desde hace más de una década, con escasa o nula relación con el tabaquismo, que afecta a pacientes más jóvenes y con una alta propensión a diseminarse, con alto tropismo hacia el sistema nervioso central (si en el CP en general nos los encontramos en el 10 % de pacientes al diagnóstico, en este subtipo puede ser hasta del 30 %, evolucionando hasta en el 70 % a lo largo del proceso de la enfermedad. Es el sitio más frecuente de recaída) (2).

El tratamiento con inhibidores de primera generación, como crizotinib, permitió mejorar los resultados previos con quimioterapia y llevar la mediana de supervivencia sin progresión (SLP) por encima de los 11 meses. El tratamiento secuencial con inhibidores ALK de sucesivas generaciones ha permitido expectativas de supervivencia prolongadas, con medianas próximas a los 5 años de vida, cifra que merma sensiblemente si no se continúa recibiendo tratamiento diana y solo se reciben líneas sucesivas con quimioterapia (3).

Pese a la eficacia de estos tratamientos, todos los pacientes acaban desarrollando invariablemente resistencia al fármaco. Los mecanismos más frecuentes de progresión son el desarrollo de mutaciones secundarias y los mecanismos de bypass, activando otras vías de señalización. Se hace prioritario, por tanto, la selección de fármacos para el tratamiento tanto en primera línea como en sucesivas.

El crizotinib, el primer tratamiento diana disponible en CPNM ALK+, demostró superioridad frente a la quimioterapia y se ha empleado como comparador de referencia para los ensayos clínicos con fármacos de segunda generación, como alectinib, brigatinib y ensartinib, así como para lorlatinib, de tercera generación.

En todos los casos hay una ventaja de supervivencia libre de progresión en estos fármacos de nueva generación frente a crizotinib, con unas SLP en torno a los 26-34 meses, con unas HR de alrededor de 0,50 frente al comparador en los de segunda generación y de 0,21 en el caso de lorlatinib (en este caso, la SLP todavía no se ha reportado) (4-7).

Estos tratamientos en general se toleran bien, pero tienen sus propios perfiles de toxicidad, que tienen que ser ponderados de cara a su selección en función de las características de los pacientes.

Alectinib es el fármaco de segunda generación que hemos tenido disponible hasta la fecha. Brigatinib ha sido recientemente autorizado por las autoridades sanitarias como opción de tratamiento financiada dentro del sistema nacional de salud (SNS) y que pretendemos valorar en esta revisión.

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. Yoshida T, Oya Y, Tanaka K, Shimizu J, Horio Y, Kuroda H, et al. Clinical impact of crizotinib on central nervous system progression in ALK-positive non-small lung cancer. *Lung Cancer* 2016;97:43-7. DOI: 10.1016/J.LUNGCAN.2016.04.006
 3. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(22):2251-8. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.4794
 4. Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(21):2018-29. DOI: 10.1056/nejmoa2027187
 5. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim D-W, et al. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naive advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol* 2020;31(8):1056-64. DOI: 10.1016/J.AN-NONC.2020.04.478
 6. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in Advanced ALK Inhibitor-Naive ALK-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: Second Interim Analysis of the Phase III ALTA-1L Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(31):3592-603. DOI: 10.1200/JCO.20.00505
 7. Horn L, Wang Z, Wu G, Poddubskaya E, Mok T, Reck M, et al. Ensartinib vs Crizotinib for Patients with Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small Cell Lung Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2021;7(11):1617-25. DOI: 10.1001/JAMAONCOL.2021.3523

Expandiendo las opciones de tratamiento para el cáncer de pulmón metastásico

JORDI REMÓN MASIP

Servicio de Oncología Médica. Hospital HM Nou Delfos. Barcelona

En el cáncer de pulmón avanzado de células no pequeñas (CPNCP) la introducción de la inmunoterapia y de la terapia dirigida en tumores con alteraciones oncogénicas tratables ha cambiado el pronóstico de estos pacientes en los últimos años (1). Para las terapias dirigidas, este ha sido impulsado fundamentalmente por una mayor comprensión de la biología de la enfermedad y por la identificación de múltiples alteraciones oncogénicas con el posterior desarrollo de terapias dirigidas. En consecuencia, el panorama terapéutico está volviéndose cada vez más complejo (2).

En el CPNCP con mutaciones comunes de *EGFR* y tumores *ALK* positivos, el tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa (TKI, *de tyrosin kinase inhibitors* en inglés) de nueva generación (como osimertinib para tumores *EGFR* y alectinib, brigatinib y lorlatinib en tumores *ALK*) (3-6) se ha establecido como el tratamien-

to estándar en la práctica habitual. Esta estrategia se ha adoptado porque estos TKI de nueva generación, comparados con los de primera generación, aportan de forma estadísticamente significativa una supervivencia libre de progresión (SLP) más prolongada (Tabla I) y una mayor eficacia intracraneal. Sin embargo, actualmente existen otras alteraciones con una prevalencia menor, pero para las que también se ha demostrado cómo el tratamiento dirigido tiene un impacto positivo en el pronóstico de estos pacientes, expandiendo las opciones de tratamiento para el CPNCP metastásico. En la tabla I se recogen los principales resultados de los tratamientos dirigidos para CPNCP avanzados con inserciones en el exón 20 de *EGFR*, fusiones de *ROS1*, mutaciones de *BRAF* V600E y de *MET* exón 14, fusiones de *RET* o *NTRK*, mutaciones de *HER2* y, más recientemente, las mutaciones de *KRAS* G12C (2).

TABLA I
EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS DIRIGIDOS EN CPNCP CON ALTERACIONES ONCOGÉNICAS

Alteración	Prevalencia	Estudio	Fármacos	n	RR (%)	PFS (m)
<i>EGFR</i>	15 %	FLAURA	Osimertinib frente a erlotinib/ gefitinib	556	80 frente a 76	18,9 frente a 10,2
<i>ALK</i>	5 %	ALEX	Alectinib frente a crizotinib	303	83 frente a 76	34,8 frente a 10,9
		ALTA-1L	Brigatinib frente a crizotinib	275	74 frente a 62	24,0 frente a 11,0
		CROWN	Lorlatinib frente a crizotinib	296	76 frente a 58	NR frente a 9,7
<i>EGFR</i> ex20ins	2 %	CHRYSALIS	Amivantamab pos-QT	81	40	8,3
		EXCLAIM	Mobocertinib pos-QT	114	28	7,3

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)
EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS DIRIGIDOS EN CPNCP CON ALTERACIONES ONCOGÉNICAS

<i>Alteración</i>	<i>Prevalencia</i>	<i>Estudio</i>	<i>Fármacos</i>	<i>n</i>	<i>RR (%)</i>	<i>PFS (m)</i>
<i>ROS1</i>	2 %	PROFILE	Crizotinib	53	72	19,3
		Agrupado	Entrectinib	161	67	15,7
<i>BRAF V600E</i>	1,7 %	Fase II-C	Dabrafenib + trametinib, 1. ^a línea	36	64	10,8
<i>MET</i> _{ex14}	2 %	VISION	Tepotinib (43 %, 1. ^a línea)	99	46	8,5
		GEOMETRY	<i>Capmatinib</i> , 1. ^a línea	28	68	12,4
<i>HER2 mut.</i>	3 %	DESTINY	<i>Trastuzumab</i> y <i>deruxtecán</i> pos- <i>QT</i>	91	55	8,2
<i>RET</i>	2 %	LIBRETTO	<i>Selpercatinib</i> , 1. ^a línea*	48	85	NR
		ARROW	Pralsetinib, 1. ^a línea	68	79	13
<i>NTRK</i>	< 1 %	Agrupado	Larotrectinib [†]	20	73	35,4
		Agrupado	Entrectinib [†]	13	75	14,9
<i>KRAS G12C</i>	15 %	CODE-BREAK	<i>Sotorasib</i> , pos- <i>QT</i>	126	37	6,8
		KRYSTAL	<i>Adagrasib</i>	78	45	NR

QT: quimioterapia; *NR*: no reportada. **Selpercatinib*, solo aprobado en 2.^a línea por la EMA. [†]Solo incluidos pacientes con CPNCP y *NTRK*-positivos. Los fármacos resaltados en cursivas no han sido aprobados por la EMA.

Las principales limitaciones para poder aplicar esta medicina de precisión en nuestra práctica habitual son dos: 1) tener acceso a las técnicas de secuenciación masiva en sangre o tejido que nos permitan identificar estas alteraciones, y 2) tener acceso a los tratamientos personalizados, no siempre aprobados por las autoridades sanitarias. Los retos futuros en el tratamiento dirigido en CPNCP pasan por evaluar si para todas las alteraciones oncogénicas el tratamiento de nueva generación debe ser el que usemos de entrada. Esta estrategia puede limitar la potencial secuencialidad terapéutica en estos tumores, que se ha relacionado con un impacto positivo en la supervivencia. También deberá valorarse el rol de las comutaciones que acompañan a las alteraciones oncogénicas *driver* y que pueden definir fenotipos tumorales de mayor agresividad que se beneficiarían de tratamientos combinados.

Finalmente, el rol del *clearance* del ADN tumoral circulante durante el tratamiento con TKI puede ayudar a definir los tumores que no están beneficiándose de forma precoz del tratamiento con TKI antes de la progresión radiológica. La aplicación de todo este conocimiento a estadios precoces del CPNCP puede cambiar el paradigma de tratamiento en esta enfermedad, como sucede ya actualmente en los CPNCP iniciales con mutación de *EGFR*.

BIBLIOGRAFÍA

- Howlander N, Forjaz G, Mooradian MJ, Meza R, Kong CY, Cronin KA, et al. The Effect of Advances in Lung-Cancer Treatment on Population Mortality. *N Engl J Med* 2020;383:640-9. DOI: 10.1056/NEJMoa1916623
- Tan AC, Tan DSW. Targeted Therapies for Lung Cancer Patients with Oncogenic Driver Molecular Alterations. *J Clin Oncol* 2022;JCO2101626. DOI: 10.1200/JCO.21.01626
- Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382:41-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim D-W, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-38. DOI: 10.1056/NEJMoa1704795
- Camidge DR, Kim HR, Ahn M-J, Yang JCH, Han J-Y, Hochmair MJ, et al. Brigatinib Versus Crizotinib in ALK Inhibitor-Naive Advanced ALK-Positive NSCLC: Final Results of Phase 3 ALTA-IL Trial. *J Thorac Oncol* 2021;16:2091-108. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.07.035
- Shaw AT, Bauer TM, de Marinis F, Felip E, Goto Y, Liu G, et al. First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020;383:2018-29. DOI: 10.1056/NEJMoa2027187

Dando un paso más en PACIFIC: ¿qué respuestas nos están dando los datos en vida real?

ENRIC CARCERENY COSTA

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

El cáncer de pulmón localmente avanzado representa el 35 % de los nuevos casos diagnosticados de carcinoma de pulmón de célula no pequeña (CPCNP) (1). En este grupo se incluyen aquellos tumores de estadio IIIA (T3N1M0 o T1-3N2M0) y IIIB (T4N0-3M0 o T1-4N3M0) que tradicionalmente se han considerado irresecables, pero subsidiarios de tratamiento con quimiorradioterapia (QTRT). Se caracterizan por grandes lesiones primarias o afectación amplia del mediastino (ipsilateral o contralateral) o de la región supraclavicular. En el tratamiento de estos tumores es especialmente importante tener en cuenta, además del control locorregional, el alto riesgo de recaídas a distancia por una posible diseminación micrometastásica, ya que el 50 % de las progresiones son a nivel metastásico (2), de modo que su abordaje debe ser siempre multidisciplinar.

En aquellos pacientes que presentan tumores de estadio IIIA con criterios de operabilidad, el tratamiento indicado es la quimioterapia (QT) o QTRT de inducción (o neoadyuvante) seguida de una reevaluación quirúrgica y de una resección en aquellos casos resecables tras el tratamiento.

En los pacientes con carcinoma no microcítico de pulmón de estadio III irresecable (sin derrame pleural al diagnóstico), el tratamiento considerado estándar hasta principios de los años noventa era la radioterapia (RDT) radical exclusiva, a pesar de las bajas tasas de supervivencia alcanzadas con dicho tratamiento (< 10 % a los 5 años) (3). Sin embargo, en los últimos 20 años la nueva evidencia disponible ha introducido cambios en el tratamiento del CPCNP localmente avanzado irresecable. Múltiples estudios clínicos (EC) han demostrado mejores resultados en términos de supervivencia con QTRT respecto a la RDT exclusiva, con un aumento de la supervivencia a los 2 años a un 20-30 % (3), a la vez que varios EC aleatorizados

han aportado mejores resultados con QTRT concomitante respecto al tratamiento secuencial en pacientes con buen estado general. En los últimos 5 años la adicción de tratamientos de inmunoterapia a la QTRT concomitante ha permitido aumentar la supervivencia en estos pacientes.

El estudio PACIFIC (4,5) es un estudio de fase III controlado con placebo en pacientes con CPCNP de estadio III irresecable sin progresión después de un tratamiento con QTRT. Los pacientes se aleatorizaban a recibir tratamiento con durvalumab 10 mg/kg cada 15 días durante 12 meses de tratamiento frente a placebo. Se aleatorizaron 709 pacientes en el estudio. En marzo de 2020, con una mediana de seguimiento de 34,2 meses (rango: 0,2-64,9), la actualización de la supervivencia global (SG) demostró una HR = 0,71, un IC 95 %: 0,57-0,88 y una supervivencia libre de progresión (SLP) con una HR = 0,55 y un IC 95 %: 0,44-0,67. La mediana de SG para durvalumab fue de 47,5 meses frente a 29,1 meses para el grupo placebo. La SG estimada a 4 años fue del 49,6 % frente al 36,3 % a favor de durvalumab, y la SLP a 4 años, de 35,3 % frente a 19,5 %, respectivamente.

Este estudio ha cambiado la supervivencia de los pacientes con enfermedad localmente avanzada y ha supuesto el nuevo estándar de tratamiento en esta enfermedad.

Sin embargo, los EC no dejan de ser espacios muy controlados en los que se ensayan nuevas estrategias terapéuticas y en los que, a menudo, no están bien representados los pacientes de la vida real que se tratarán con dichas estrategias. Por ello, es importante tener datos de vida real que confirmen los hallazgos encontrados en los estudios.

En la presentación se revisarán los datos del estudio PACIFIC y los datos de vida real que tenemos al respecto.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aupérin A, Le Péchoux C, Pignon JP, Koning C, Jeremic B, Clamon G, et al. Concomitant radio-chemotherapy based on platin compounds in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (CPCNP): a meta-analysis of individual data from 1764 patients. *Ann Oncol* 2006;17(3):473-83. DOI: 10.1093/annonc/mdj117
2. Dillman RO, Herndon J, Seagren SL, Eaton Jr WL, Green MR. Improved survival in stage III non-small-cell lung cancer: seven-year follow-up of cancer and leukemia group B (CALGB) 8433 trial. *J Natl Cancer Inst* 1996;88(17):1210-5. DOI: 10.1093/jnci/88.17.1210
3. Marino P, Preatoni A, Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIa and IIIb nonsmall cell lung cancer. A meta-analysis. *Cancer* 1995;76:593-601.
4. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379(24):2342-50.
5. Faivre-Finn C, Vicente D, Kurata T. Four-Year Survival With Durvalumab After Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-an Update From the PACIFIC Trial. *J Thorac Oncol* 2021;16(5):860-7.

Resolviendo retos en el tratamiento de 1L CPNMm sin mutaciones *driver*: el valor de la inmunoterapia

OLIVER HIGUERA GÓMEZ

Hospital Universitario La Paz. Madrid

El tratamiento de primera línea en pacientes con CPNM metastásico ha cambiado de una forma drástica en las últimas dos décadas. En gran parte ha sido por la introducción de la inmunoterapia, especialmente con el uso de anticuerpos (ICI) que actúan en el eje PD1/PDL-1 y CTLA-4, de tal forma que la mayoría de los pacientes que no presenta dianas moleculares va a recibir inmunoterapia en primera línea.

En los últimos años se han publicado numerosos estudios que han demostrado la eficacia en supervivencia y en tasa de respuesta de los ICI en primera línea, tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia ± antiangiogénicos o en combinación con ICI (Tablas I y II).

Sin embargo, aunque su uso es rutinario en la práctica clínica asistencial, existen muchas dudas y retos a los que debe enfrentarse el oncólogo en el tratamiento

de estos pacientes. El primero de ellos es decidir cuál es la mejor opción terapéutica para cada uno de los pacientes (1). A pesar de los numerosos biomarcadores investigados con el objetivo de identificar a aquellos pacientes que más se benefician de la inmunoterapia, la expresión mediante inmunohistoquímica de PD-L1 persiste como el marcador más relevante desde el punto de vista clínico (2). En pacientes altos expresores, con PDL1 > 50 %, la monoterapia con pembrolizumab, atezolizumab o cemiplimab se considera en tratamiento estándar, con independencia de la histología. Sin embargo, en algunos pacientes altos expresores, como aquellos que presentan una enfermedad agresiva con alta carga tumoral, la combinación de quimioterapia con inmunoterapia ± antiangiogénicos puede ser una mejor opción terapéutica al presentar mayor tasa, rapidez y profundidad

TABLA I
EFICACIA Y SEGURIDAD DE ICI EN CPNM EL 1L

Study / treatment	Efficacy			
	mOS (months)	HR/p	Grade 3-5 irAEs (%)	Any grade irAEs (%)
KEYNOTE-024 / pembrolizumab vs. platinum doublet	26.3 vs. 13.4	0.62/NR	31.2 vs. 53.3	34.4 vs. 5.3
EMPOWER-Lung1 / cemiplimab vs. platinum doublet	NR vs. 14.2	0.57/0.0002	28 vs. 39	17 vs. 2
IMpower110 / atezolizumab vs. platinum doublet	20.2 vs. 13.1	0.59/0.01	33.9 vs. 56.7	40.2 vs. 16.7
ChekMate-227 / nivolumab + ipilimumab vs. platinum doublet	17.1 vs. 14.9	0.79/0.007	33 vs. 36	77 vs. 82

HR: hazard ratio; irAE: immune-related adverse event; mOS: median overall survival; NR: not reached; NSCLC: non-small cell lung cancer.

TABLA II
EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA COMBINACIÓN DE QT + ICI EN CPNMM EL 1L

Study / treatment	Efficacy			
	mOS (months)	HR/p	Grade 3-5 irAEs (%)	Any grade irAEs (%)
KEYNOTE-189 / pembrolizumab + platinum doublet vs. platinum doublet (nonsquamous)	22 vs. 10.6	0.56/NR	71.2 vs. 66.8	27.2 vs. 12.9
KEYNOTE-407 / pembrolizumab + platinum doublet vs. platinum doublet (squamous)	17.1 vs. 11.6	0.71/NR	74.1 vs. 69.6	35.3 vs. 8.9
IMpower150 / atezolizumab + bevacizumab + platinum doublet vs. bevacizumab + platinum doublet	19.2 vs. 14.7	0.78/0.02	58.5 vs. 50	NR
IMpower130 / atezolizumab + platinum doublet vs. platinum doublet	18.6 vs. 13.9	0.79/0.033	75 vs. 61	45 vs. NR
ChekMate-9LA / nivolumab + ipilimumab + platinum doublet vs. platinum doublet	15.8 vs. 11	0.73/NR	48 vs. 38	NR

HR: hazard ratio; irAE: immune-related adverse event; mOS: median overall survival; NR: not reached; NSCLC: non-small cell lung cancer.

de respuesta (3). En pacientes con PDL1 de 1-49 %, el mejor tratamiento es la combinación de quimioterapia con inmunoterapia. En este subgrupo de pacientes, la combinación de ICI (ipilimumab-nivolumab) en esquemas libres de quimioterapia también es una opción válida, pues se obtiene un alto porcentaje de largos respondedores a largo plazo. En pacientes con PDL1 < 1 %, wal igual que en el subgrupo anterior, la combinación de quimioterapia + ICI es el tratamiento de elección (4).

Además del nivel de expresión de PDL1, la histología (adenocarcinoma/escamoso) es un factor determinante a la hora de elegir la mejor opción terapéutica. Otros factores, como el ECOG, la edad, el antecedente de enfermedad autoinmune, las infecciones virales crónicas o la presencia de alta carga tumoral con metástasis cerebrales o hepáticas, son factores a tener en cuenta en esta primera aproximación terapéutica.

Dado que el objetivo de la inmunoterapia es cronificar la enfermedad, un buen perfil de efectos secundarios y mantener la calidad de vida de los pacientes es algo crucial y pueden ser determinantes a la hora de elegir el mejor tratamiento en primera línea (5).

Sin embargo, existen muchos desafíos aún por resolver, como el tratamiento de distintos subgrupos de pacientes: ECOG 2, ancianos, metástasis cerebrales, enfermedades autoinmunes, VIH, VHC o VHB. Otro reto es determinar cuál es el papel de la inmunoterapia

en aquellos pacientes que han progresado a un tratamiento con ICI en líneas precoces.

En resumen, el abordaje terapéutico de la primera línea en pacientes sin *driver* sigue siendo un desafío y es necesario continuar investigando nuevas opciones terapéuticas y biomarcadores que permitan tratar de forma personalizada con inmunoterapia a cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Doroshow DB, Bhalla S, Beasley MB, Sholl LM, Kerr KM, Gn-jatic S, et al. PD-L1 as a biomarker of response to immune-checkpoint inhibitors. *Nat Rev Clin Oncol* 2021;18(6):345-62. DOI: 10.1038/s41571-021-00473-5
2. Reck M, Remon J, Hellmann MD. First-Line Immunotherapy for Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2022;JCO2101497. DOI: 10.1200/JCO.21.01497
3. Hanna NH, Schneider BJ, Temin S, Baker Jr S, Brahmer J, Ellis PM, et al. Therapy for Stage IV Non-Small-Cell Lung Cancer Without Driver Alterations: ASCO and OH (CCO) Joint Guideline Update. *J Clin Oncol* 2020;38(14):1608-32. DOI: 10.1200/JCO.19.03022
4. Remon J, Soria J-C, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer: an update of the ESMO Clinical Practice Guidelines focusing on diagnosis, staging, systemic and local therapy. *Ann Oncol* 2021;32(12):1637-42. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.08.1994
5. Martins F, Sofiya L, Sykiotis GP, Lamine F, Maillard M, Fraga M, et al. Adverse effects of immune-checkpoint inhibitors: epidemiology, management and surveillance. *Nat Rev Clin Oncol* 2019;16(9):563-80. DOI: 10.1038/s41571-019-0218-0

Opciones en el tratamiento del paciente con CPNM avanzado o metastásico y mutación de EGFR en primera línea: ¿continúa el debate?

EDURNE ARRIOLA APERRIBAY

Hospital del Mar. Barcelona

La terapia dirigida es el tratamiento de elección de primera línea en pacientes cuyos tumores presentan mutaciones de *EGFR* de sensibilidad. El ensayo FLAURA ha demostrado que osimertinib es superior a inhibidores de primera generación en el tratamiento de esta población y se ha establecido como tratamiento preferencial de primera línea. Sin embargo, a pesar de los buenos resultados de osimertinib, no todos los pacientes obtienen el mismo beneficio y todos acabarán finalmente progresando al tratamiento. Por eso,

se han evaluado diversas estrategias de combinación en primera línea con inhibidores de *EGFR*: la combinación con quimioterapia, con agentes antiangiogénicos y con inhibidores de Met. Los resultados de estas combinaciones con inhibidores de tercera generación están en evaluación. Asimismo, existen opciones terapéuticas dirigidas a la progresión de osimertinib con resultados prometedores que podrían influir en la selección de la mejor estrategia terapéutica (secuencia) para los pacientes con mutaciones de *EGFR*.

Hablemos de los largos supervivientes en cáncer de pulmón microcítico-enfermedad extendida

DOLORES ISLA CASADO

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

El cáncer de pulmón microcítico (CPM) supone un 15 % de todos los cánceres. Solo un tercio se diagnostica como enfermedad localizada. De momento su pronóstico sigue siendo pobre, con una supervivencia a 5 años solo del 5-7 %, sin que la revolución de la oncología de precisión haya tenido todavía un impacto significativo en este tumor.

Fruto de la investigación y de la mejor comprensión de la biología del CPM se han definido unos subtipos moleculares que se relacionan con reguladores transcripcionales claves (uno de los cuales es el subtipo inflamado) y, posiblemente, con diferentes vulnerabilidades a las distintas terapias, pendientes de su demostración.

Los grandes avances en los últimos años en CPM han venido de la mano sobre todo de la inmunoterapia, aunque también hay otras interesantes líneas de investigación en marcha con diferentes nuevos fármacos con distintos mecanismos de acción.

En cuanto a la inmunoterapia, están llevándose a cabo ensayos clínicos en CPM con inhibidores de los controles inmunes anti-PD1/PD-L1 y anti-CTLA4. En primera línea de tratamiento del CPM con enfermedad extendida se han conseguido resultados positivos en los ensayos de fase III CASPIAN e IMpower133 que han mejorado significativamente la supervivencia del esquema tradicional de platino + etopósido al asociar durvalumab o atezolizumab, respectivamente, convirtiéndose en el estándar de tratamiento. Ya disponemos de datos de más largos supervivientes, con un 17,6 % de pacientes vivos a 3 años para la combinación de quimioterapia con durvalumab en el ensayo CASPIAN (lo que supone triplicar la supervivencia de la quimioterapia sola), y un 22 % de pacientes vivos a 2 años para la combinación de quimioterapia con atezolizumab en el ensayo IMpower133. No se han identificado marcadores predictivos.

Otras estrategias que se encuentran en investigación analizan combinaciones de inhibidores de los controles inmunes con diferentes tipos de terapias dirigidas (inhibidores de PARP, antiangiogénicos, etc.), con otros agentes inmunomoduladores (por ejemplo, tiragolumab) u otros nuevos fármacos: el inhibidor de DLL3 biespecífico tarlatamab, reguladores epigenéticos como idamostat, inhibidores de ATR como berzosertib, lurbinectedina en combinación con irinotecán, irinotecán (liposomal), etc., pero los resultados de estos estudios todavía son preliminares o están pendientes.

El pronóstico del CPM con enfermedad extendida en primera línea ha cambiado con la incorporación de la inmunoterapia asociada a la quimioterapia tradicional, con un seguimiento ya significativo que permite identificar a un porcentaje de largos supervivientes, con lo que se ha convertido en el actual tratamiento estándar.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Dingemans AM, Fruh M, Ardizzoni A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al. Small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32:839-53.
2. Dómine M, Morán T, Isla D, Martí JL, Sullivan I, Provencio M, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer (SCLC) (2019). *Clin Trans Oncol* 2020;22(2):245-55. DOI: 10.1007/s12094-020-02295-w
3. Goldman J, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide alone in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(1):51-65. DOI: 10.1016/S1473-2045(20)30539-8
4. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, et al. Updated Overall Survival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated

- with Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol* 2021;39(6):619-30. DOI: 10.1200/JCO.20.01055
5. Paz-Ares L, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, Statsenko G, et al. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC (ES-SCLC): 3-year overall survival update from the Phase 3 CASPIAN study. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl.5):S1283-346. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.025
 6. Poirier J, George J, Owonikoko TK, Berns A, Brambilla E, Byers LA, et al. New approaches to small cell lung cancer therapy: from the laboratory to the clinic. *J Thorac Oncol* 2020;15(4):520-40.
 7. Remon J, Aldea M, Besse B, Planchard D, Reck M, Giaccone G, et al. Small cell lung cancer: a slightly less orphan disease after immunotherapy. *Ann Oncol* 2021;32(6):698-709. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.02.025
 8. Rudin C, Brambilla E, Faivre-Finn C, Sage J. Small-cell lung cancer. *Nat Rev Dis Primers* 2021 Jan 14;7(1):3. DOI: 10.1038/s41572-020-00235-0

Retos del abordaje del paciente con CPNM metastásico para garantizar la supervivencia a largo plazo y la calidad de vida

ANTONIO CALLES BLANCO

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

La inmunoterapia se ha integrado en el tratamiento de pacientes con cáncer de pulmón sin mutaciones accionables y ha supuesto una mejoría en la supervivencia y en la calidad de vida de estos pacientes. Los inhibidores de puntos de control inmunitarios que se dirigen a la PD-1, PD-L1 o CTLA-4 son una terapia habitual para el tratamiento de primera línea de los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) metastásicos.

Los factores que afectan a la elección del tratamiento de pacientes con CPNM sin mutaciones accionables incluyen, entre otros, el nivel de expresión de PD-L1, la extensión de la enfermedad y la histología. A los pacientes con una expresión de PD-L1 $\geq 50\%$ se les suele ofrecer monoterapia con el anticuerpo anti-PD-1 pembrolizumab. Para pacientes con expresión de PD-L1 $< 50\%$ o desconocida, la combinación de quimioterapia con doblete de platino y pembrolizumab es la combinación estándar. La elección de la quimioterapia, para quienes la reciben, está influenciada por la histología. Bevacizumab, en combinación con atezolizumab + carboplatino y paclitaxel, está aprobado para pacientes con histología no escamosa y sin contraindicaciones para antiangiogénicos y expresión de PD-L1 $< 50\%$. Más recientemente, también se ha aprobado el uso de dos ciclos de quimioterapia + la combinación de nivolumab e ipilimumab para pacientes con histología no escamosa y expresión de PD-L1 $< 50\%$. Hay otras opciones disponibles, pero no aprobadas actualmente para su uso a nivel nacional.

Existen largos supervivientes de cáncer de pulmón metastásico, independientemente de la elección del tratamiento con inmunoterapia utilizado en primera línea. Los datos provienen de la actualización del seguimiento de los ensayos clínicos en marcha y del análisis final de supervivencia de otros estudios.

Monoterapia con pembrolizumab en PD-L1 $\geq 50\%$ independientemente de la histología (KEYNOTE-024).

Los resultados a los cinco años de seguimiento demuestran una mejor mediana de supervivencia global (SG) con pembrolizumab (26,3 frente a 13,4 meses con quimioterapia; HR 0,62; IC 95 %: 0,48 a 0,81). La tasa de SG a 5 años en los que recibieron pembrolizumab frente a quimioterapia fue del 32 % frente al 16 %.

Pembrolizumab asociado a quimioterapia, histología no escamosa (KEYNOTE-186). Con un seguimiento más prolongado y una mediana de seguimiento de 31 meses, la mediana de SG fue de 22 meses en el grupo de pembrolizumab + pemetrexed-platino y de 10,6 meses en el grupo de placebo + pemetrexed-platino (HR 0,56; IC 95 %, 0,46-0,69. La tasa de SG a dos años en los que recibieron quimioterapia con o sin pembrolizumab fue del 46 % frente al 27 %, respectivamente, independientemente del estado de PD-L1. Hubo un 14 % de pacientes que completaron los 35 ciclos de tratamiento previsto (2 años), sin que se identificaran diferencias clínicas sustanciales con la población basal. Los pacientes tendían a tener expresión de PD-L1 $\geq 1\%$ (84 %) y a obtener respuestas parciales-completas (86 %).

Pembrolizumab asociado a quimioterapia, histología escamosa (KEYNOTE-407). Después de una mediana de seguimiento de 14,3 meses, pembrolizumab + quimioterapia siguió mostrando una mejoría clínicamente significativa en la SG con respecto a placebo + quimioterapia (mediana de 17,1 meses frente a 11,6 meses; HR 0,71, IC 95 %: 0,58-0,88). La tasa de SG a los dos años fue del 37,5 % en la rama de pembrolizumab + quimioterapia frente al 30,6 % de la rama de quimioterapia sola. Un 8 % de los pacientes completó los 35 ciclos (2 años) de tratamiento previsto.

Atezolizumab asociado a quimioterapia, histología no escamosa (IMpower-150). Con un mínimo de seguimiento de 32,4 meses, el beneficio de la SG se mantuvo con la cuádruple combinación de atezolizumab + bevacizumab + carboplatino + paclitaxel (ABCP) fren-

te a BCP (ITT-WT: 19,5 frente a 14,7 meses; HR 0,80; IC 95 %: 0,67-0,95). Aunque la rama de tratamiento con ACP fue numéricamente superior en SG, esta diferencia no fue estadísticamente significativa (ITT-WT: mediana de SG = 19,0 frente a 14,7 meses; HR 0,84; IC 95 %: 0,71-1,00). En la población ITT-WT, las tasas de SG a 2 años fueron del 42 % en el brazo ABCP frente al 32 % en el brazo BCP.

Nivolumab + ipilimumab con 2 ciclos de quimioterapia (CheckMate-9LA). En una actualización a los 2 años del estudio, y con una mediana de seguimiento de 30,7 meses, nivolumab + ipilimumab con quimioterapia continuó demostrando que prolongaba la SG en comparación con la quimioterapia, independientemente de la expresión de PD-L1 y de la histología. La mediana de SG fue de 15,8 frente a 11,0 meses (HR 0,72, IC 95 %: 0,61-0,86). La tasa de SG a 2 años fue del 38 % frente al 26 % en el brazo de nivolumab + ipilimumab con quimioterapia frente a quimioterapia, respectivamente. Es de destacar el beneficio en el subgrupo de pacientes con metástasis cerebrales y que, en un análisis *post hoc*, la interrupción del tratamiento por toxicidad no tuvo un impacto negativo en la supervivencia de los pacientes.

En resumen, la tasa de supervivencia a 2 años se sitúa en torno al 40 % para la mayoría de las opciones disponibles de inmunoterapia en primera línea de tratamiento para la enfermedad avanzada, independientemente del esquema utilizado en el momento actual. El reto es la identificación de biomarcadores y de factores clínicos asociados a larga supervivencia y la elección del esquema de tratamiento en función de estos factores. Estos factores incluyen la expresión de PD-L1, la TMB, alcanzar respuesta parcial/completa en los primeros 6 me-

ses, el estado inflamatorio sistémico y la composición del microambiente tumoral, del microbioma y del perfil genético del tumor, entre otros. Adaptar la intensidad del tratamiento y el régimen de monoterapia o combinación de inmunoterapia de manera personalizada es el gran reto en la inmunoterapia personalizada y de precisión.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thorac Oncol* 2020;15(10):1657-69. DOI: 10.1016/j.jtho.2020.06.015
2. Reck M, Ciuleanu TE, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Meznes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab with two cycles of chemotherapy versus chemotherapy alone (four cycles) in advanced non-small-cell lung cancer: CheckMate 9LA 2-year update. *ESMO Open* 2021;6(5):100273. DOI: 10.1016/j.esmoop.2021.100273
3. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *J Clin Oncol* 2021;39(21):2339-49. DOI: 10.1200/JCO.21.00174
4. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair MJ, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, et al. Pemetrexed plus platinum with or without pembrolizumab in patients with previously untreated metastatic nonsquamous NSCLC: protocol-specified final analysis from KEYNOTE-189. *Ann Oncol* 2021;32(7):881-95. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.04.008
5. Socinski MA, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, et al. IMpower150 Final Overall Survival Analyses for Atezolizumab Plus Bevacizumab and Chemotherapy in First-Line Metastatic Nonsquamous NSCLC. *J Thorac Oncol* 2021;16(11):1909-24. DOI: 10.1016/j.jtho.2021.07.009

El valor de la inmunoterapia en los diferentes estadios de melanoma

CARLOS AGUADO DE LA ROSA

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

Desde la irrupción de la inmunoterapia en el tratamiento del melanoma hemos sido testigos de sucesivos cambios en la práctica clínica. Desde la superioridad de ipilimumab frente a dacarbacina al posicionamiento de los anti-PD1 (pembrolizumab y nivolumab) como fármacos de elección en primera línea por sus mayores eficacia y seguridad frente a ipilimumab. Otro de los grandes hitos ha sido la posibilidad de convertir un subgrupo de pacientes (de alrededor del 20 %) que reciben ipilimumab en largos supervivientes (1).

En los últimos tiempos, algunas novedades han sido comunicadas o publicadas, lo que ha afectado tanto a la enfermedad localizada como a la metastásica.

En enfermedad metastásica, los pacientes largos supervivientes se han convertido en una realidad. Los resultados a 7 años del estudio Keynote 006 (KN 006) (2) nos muestran alrededor del 40 % de pacientes vivos con pembrolizumab en primera línea, junto a un 25 % sin presentar progresión. Por su parte, el estudio de fase III Checkmate 067 (CM 067) confirma estos resultados a largo plazo (3). En el seguimiento a 6,5 años, nivolumab reproduce un 40 % de pacientes vivos, mientras que en combinación con ipilimumab (N + I) mejora numéricamente este dato, con alrededor del 50 % de pacientes vivos.

Dentro del debate entre la mejor alternativa en primera línea (monoterapia con anti-PD1 frente a combinación N + I), algunos análisis apuntan a que cierto subgrupo de pacientes puede beneficiarse más de N + I: presencia de mutaciones de BRAF, LDH elevada o metástasis cerebrales. Dentro de este último grupo, estudios como el del grupo cooperativo australiano demuestran la superioridad de N + I en pacientes con metástasis cerebrales asintomáticas, con tasas del 50 % de pacientes vivos a 5 años (frente al 34 % con anti-PD1) (4).

Otra idea importante que nos ha aportado estos estudios es la posibilidad de mantener respuesta y conseguir

largas supervivencias pese a la interrupción del tratamiento. En este sentido, alcanzar una respuesta objetiva (sobre todo completa) durante el tratamiento garantiza una larga supervivencia en la mayoría de pacientes pese a la interrupción. En la misma línea, el estudio CM 067 nos muestra cómo la interrupción (generalmente por toxicidad) de la combinación de N + I no parece afectar a su eficacia a largo plazo: el 77 % de largos supervivientes no recibió otro tratamiento, con una media de intervalo libre de tratamiento de 27 meses.

Aunque todavía con resultados limitados por escasa población y seguimiento, hemos podido comprobar el efecto del retratamiento con pembrolizumab tras haber finalizado los 2 años del tratamiento. Alrededor de un 90 % consigue el control de la enfermedad, con un 56 % de respuestas objetivas.

El otro gran avance en melanoma ha sido la reciente aprobación (y financiación) del tratamiento adyuvante con pembrolizumab y nivolumab. El uso de ipilimumab adyuvante ya había demostrado un aumento significativo en supervivencia libre de recaída (SLR) y supervivencia global (SG) frente al placebo (con un incremento absoluto del 11 % de pacientes vivos a 5 años). Sin embargo, la elevada tasa de eventos adversos e interrupciones limitaron la aprobación y el uso en nuestro entorno.

Por otro lado, los estudios KN 054 (5) y CM 238 (6) han conseguido posicionar los fármacos anti-PD1 como la nueva opción de tratamiento adyuvante. Ambos estudios presentan varios puntos en común en su diseño: la inclusión de pacientes con estadiaje, según la séptima edición del sistema TNM, la obligación de linfadenectomía completa, 12 meses de duración de tratamiento y SLR como objetivo primario.

Por el contrario, como principales diferencias se encuentran: brazo comparador con placebo, inclusión de estadios IIIA (metástasis > 1 mm) y opción de *cross over* o retratamiento con pembrolizumab en KN 054,

mientras que el brazo comparador de nivolumab fue ipilimumab y se incluyeron estadios desde IIIB-C a IV resecado (CM 238).

Los resultados de ambos estudios fueron similares:

- Beneficio significativo en objetivo primario de SLR. Aproximadamente el 70 % no tuvo recaídas en el primer año, con un beneficio mantenido a 3,5 y 4 años (HR de 0,71 con nivolumab y de 0,59 con pembrolizumab).
- Beneficio independiente de la presencia de mutación de BRAF, PD-L1 o estadio SG sin diferencias significativas.
- Tasa de toxicidad e interrupciones similares (de alrededor del 10 %).

Pese a los claros resultados positivos de ambos estudios, todavía surgen algunas preguntas en su aplicación en la práctica clínica: ¿adyuvancia frente a tratamiento a la recaída? ¿Recomendación en estadios IIIA y posibles riesgos de infraestadificación sin completar linfadenectomía? ¿Mejor terapia en BRAF mutados? ¿Hay lugar para la combinación de N + I? ¿Duración del tratamiento? Etc.

Recientemente se han publicado los primeros resultados del estudio KN 716 de pembrolizumab adyuvante en estadios IIB-IIC, que ha alcanzado su objetivo primario de SLR frente a placebo (7).

También son prometedores los resultados de las nuevas combinaciones de inmunoterapia en la enfermedad avanzada, así como el posible papel de la neoadyuvancia en la localizada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled Analysis of Long-Term Survival Data From Phase II and Phase III Trials of Ipilimumab in Unresectable or Metastatic Melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94.
2. Robert C, Carlino MS, McNeil C, et al. 7-year follow up of KEYNOTE 006: Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced Melanoma. 18th International Congress of the Society for Melanoma Research; October 28-31, 2021.
3. Wolchok JD, Chiarion-Sileni V, González R, Grob JJ, Rutkowski P, Lao CD, et al. Long-Term Outcomes With Nivolumab Plus Ipilimumab or Nivolumab Alone Versus Ipilimumab in Patients With Advanced Melanoma. *J Clin Oncol* 2022;40(2):127-37.
4. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Five-year overall survival from the anti-PD1 brain collaboration (ABC Study): Randomized phase 2 study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):Meeting Abstract.2021 ASCO Annual Meeting
5. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results From the EORTC 1325-MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3925-36.
6. Ascierto PA, del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1465-77.
7. Luke J, Rutkowski P, Queirolo P, del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion Sileni V, et al. Pembrolizumab Versus Placebo After Complete Resection of High-risk Stage II Melanoma: Efficacy and Safety Results from the KEYNOTE-716 Double-blind Phase III Trial. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl.5):S1283-S1346. DOI: 10.106/annonc/annonc741

El impacto de la inmunoterapia en primera línea en el cáncer de cabeza y cuello

SANTIAGO CABEZAS CAMARERO

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

PRIMERA LÍNEA PLATINO-SENSIBLE

El carcinoma epidermoide de células escamosas de cabeza y cuello (CECC) ocupa el sexto lugar en incidencia y el octavo en mortalidad en España y a nivel mundial. Desafortunadamente, aproximadamente el 50 % de los pacientes diagnosticados en fase localmente avanzada recaerá en los 3 años siguientes, en general ya como una enfermedad incurable. Además, un 10 % de los CECC debutará en fase metastásica (1-3). Así pues, el manejo de la fase recurrente o metastásica (R/M) es uno de los escenarios a los que más frecuentemente deben enfrentarse los oncólogos de hoy en día.

En 2008 se publicaron los resultados del estudio EXTREME, que demostró la superioridad en supervivencia global (SG) del régimen Extreme (cetuximab semanal + platino-5FU [PF] cada 3 semanas [C3S]) frente a PF (SG: 10,1 frente a 7,4 m, HR: 0,80, IC 95 %, 0,64-0,99). Desde entonces, se estableció como el estándar en 1.ª línea para pacientes candidatos a recibir un esquema de poliquimioterapia trisemanal (4). Si bien solo respaldado por un estudio de fase II no aleatorizado, el esquema Erbitax (cetuximab + paclitaxel semanales) se convirtió, debido a sus datos de eficacia y buen perfil de toxicidad, en el estándar en la práctica en España y en otros países de nuestro entorno para pacientes *unfit* para recibir Extreme (5).

En 2019 se publicaron los resultados del estudio Keynote-048, un ensayo de fase III aleatorizado que comparó el anti-PD1 pembrolizumab (200 mg C3S) o pembrolizumab + platino-5FU (PF) C3S frente a un brazo control con el esquema Extreme (PF C3S + cetuximab semanal) (6). Al comparar pembrolizumab con Extreme, la mediana de SG en CPS ≥ 20 fue de 14,8 frente a 10,7 m (HR: 0,58, IC 95 %, 0,44-0,78) y en CPS ≥ 1 de 12,3 frente a 10,3 meses (HR: 0,74, IC 95 %, 0,61-0,90). Al comparar pembrolizumab + PF con Extreme,

la mediana de SG en CPS ≥ 20 fue de 14,7 frente a 11,0 meses (HR: 0,6, IC 95 %, 0,45-0,82) y en CPS ≥ 1 de 13,6 frente a 10,4 meses (HR: 0,65, IC 95 %, 0,53-0,80). Mientras que los pacientes tratados con pembrolizumab en monoterapia tuvieron una supervivencia libre de progresión (SLP) sensiblemente más corta que los tratados con Extreme, no hubo diferencias significativas en SLP entre pembrolizumab + PF frente a Extreme. La tasa de respuestas objetivas (TRO) en pacientes con CPS ≥ 20 alcanzó el 23,3 % y el 36,1 % para pembrolizumab frente a Extreme, respectivamente. Debe resaltarse que la mediana de duración de la respuesta (DR) fue muy superior en el brazo de pembrolizumab frente a Extreme (20,9 frente a 4,5 meses). En el mismo grupo de pacientes, al comparar pembrolizumab + PF frente a Extreme, la TRO fue similar entre los dos brazos (42,9 % frente a 38,2 %), con una DR de 7,1 frente a 4,2 meses. Entre pembrolizumab y Extreme la toxicidad de grados 3-5 ocurrió en el 16,7 % y el 69 % de los casos, respectivamente. Pembrolizumab + PF tuvo una incidencia de toxicidad de grados 3-5 similar a la de Extreme (71 % y 69 %), si bien el perfil fue algo diferente en el brazo de pembrolizumab al ser más frecuentes los efectos adversos inmunorrelacionados. Así pues, en pacientes con CPS ≥ 20 , la decisión de emplear pembrolizumab en monoterapia o pembrolizumab + PF dependerá de la necesidad o no de una respuesta rápida y de la edad, del ECOG y de las comorbilidades de los pacientes. Tras un análisis exploratorio de los pacientes con un CPS 1-19, se observó un beneficio claro en SG para el tratamiento con pembrolizumab + PF frente a Extreme, mientras que no hubo diferencias entre pembrolizumab frente a Extreme (7). Dada la mejor tolerancia de pembrolizumab, esta opción será preferible en pacientes con baja carga de enfermedad, edad avanzada y comorbilidades importantes. En pacientes con CPS < 1 el tratamiento con Extreme se comportó mejor

que en cualquiera de los brazos de inmunoterapia, por lo que estos pacientes deberán ser tratados con quimioterapia (7). Estos resultados llevaron a la EMA y la AEMPS a aprobar el uso de pembrolizumab ± PF en pacientes con enfermedad platino-sensible y un CPS ≥ 1 (8). En ESMO 2020 se actualizaron los datos de supervivencia tras una mediana de seguimiento de 45 meses y se observó un porcentaje notable de “largos supervivientes”, especialmente en el grupo con CPS ≥ 20 tratados con pembrolizumab frente a Extreme (SG a 4 años: 21,6 % frente a 8,0 %, HR 0,61, p = 0,00034) y tratados con pembrolizumab + PF frente a Extreme (SG a 4 años: 28,6 % frente a 6,6 %, HR: 0,62, p = 0,00082) (9). Por último, disponemos también de datos que sugieren un mejor comportamiento de la quimioterapia convencional tras la progresión a la inmunoterapia de 1.ª línea. Un análisis *post hoc* del estudio Keynote-048 demostró que la SLP2 (medida desde la aleatorización hasta la progresión con la 2.ª línea) fue significativamente más larga en los pacientes tratados con pembrolizumab y un CPS ≥ 20 y un CPS ≥ 1, así como en los pacientes tratados con pembrolizumab + PF y CPS ≥ 20, CPS ≥ 1 y en la población total (10).

En la tabla I se resumen los datos de eficacia y de seguridad en los pacientes tratados dentro del estudio Keynote-048.

PRIMERA LÍNEA PLATINO-REFRACTARIA

En el estudio de fase III Checkmate-141 se incluyeron a pacientes en 2.ª o 3.ª línea que hubieran progresado a una línea previa con platino y en 1.ª línea que hubieran

recaído en < 6 meses tras un tratamiento con intención curativa basado en platino para la enfermedad localizada. El estudio, que comparó nivolumab frente a una quimioterapia estándar (QTE) de elección por el investigador (cetuximab, metotrexate o docetaxel a dosis semanales), demostró la superioridad en SG de nivolumab frente al brazo de QTE independientemente del estatus de PD-L1 (SG: 7,5 frente a 5,1 meses, HR: 0,70, IC 95 %, 0,51-0,96). En un análisis *post hoc* limitado a los pacientes tratados en 1.ª línea (n = 78/361 [21,6 %]) la SG fue también favorable al brazo de nivolumab frente a QTE (7,7 frente a 3,3 m, HR: 0,56, IC 95 %, 0,33-0,95), con SG a 12 meses del 39,2 % frente al 15,4 %. La tasa de efectos adversos relacionados con el tratamiento (EART) de grado 3-4 fue del 27,5 % frente al 32 %, si bien el perfil fue diferente: principalmente se trataba de tipo inmunorrelacionados en el brazo de nivolumab (11).

En el estudio Keynote-040 se incluyó a pacientes en 2.ª o 3.ª línea que hubieran progresado a una línea previa con platino y a pacientes en 1.ª línea que hubieran recaído entre 3 y 6 meses tras un tratamiento con intención curativa basado en platino para la enfermedad localizada. En este estudio se incluyó un 14 % de pacientes platino-refractarios en 1.ª línea. El estudio comparó pembrolizumab frente a QTE de elección por el investigador (docetaxel a dosis trisemanal o cetuximab o metotrexate semanales). En este estudio se demostró la superioridad en SG para pembrolizumab en la población con TPS ≥ 50 (SG: 11,6 frente a 6,6 m, HR: 0,53, IC 95 %: 0,35-0,81, p = 0,0014), con una SG a 12 meses del 47 % frente al 25 %, respectivamente. No hubo diferencias entre los dos grupos en la población con TPS < 50 (HR: 0,93; IC 95 %: 0,73-1,17; p = 0,27) (12).

TABLA I
RESUMEN DE EFICACIA Y DE SEGURIDAD EN EL ESTUDIO KEYNOTE-048

KEYNOTE-048	CPS	TRO	SLP	SG	SLP2	Toxicidad G3-5*
Pembro frente a Extreme	≥ 20	23,3 % frente a 36,1 %	3,4 frente a 5,3 m (HR 0,99)	14,8 frente a 10,7 m (HR 0,58)	11,7 frente a 9,4 m	16,7 % frente a 69 %
	≥ 1	19,1 % frente a 35 %	3,2 frente a 5,0 m (HR 1,13)	12,3 frente a 10,3 (HR 0,74)	9,4 frente a 8,8 m	
Pembro + PF frente a Extreme	≥ 20	42,9 % frente a 38,2 %	5,8 frente a 5,3 m (HR 0,76)	14,7 frente a 11,0 m (HR 0,60)	11,3 frente a 9,7 m	71 % frente a 69 %
	≥ 1	36 % frente a 36 %	5,1 frente a 5,0 m (HR 0,84)	13,6 frente a 10,4 m (HR 0,65)	10,3 frente a 8,9 m	

CPS: score positivo combinado; G3-5: grados 3-5; Pembro: pembrolizumab; PF: platino-5FU; SLP: supervivencia libre de progresión; SLP2: supervivencia libre de progresión 2; TRO: tasa de respuestas objetivas. *Población total del estudio.

Estos datos llevaron a la EMA y a la AEMPS a aprobar el uso de nivolumab (población total) y pembrolizumab (solo en TPS \geq 50 %) en 1.ª línea en pacientes con enfermedad platino-refractaria (recaída en < 6 meses tras un tratamiento con platino con intención curativa) (8,13).

Además, disponemos de datos retrospectivos que indican mejores tasas de respuestas a la QTE tras la progresión a la inmunoterapia en la enfermedad primaria o secundariamente platino-refractaria, que sugieren que estos pacientes podrían beneficiarse de esta secuencia terapéutica (14-16).

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global Cancer Statistics 2018 : GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA* 2018;68(6):394-424.
2. Vermorken JB, Remenar E, Van Herpen C, Gorlia T, Mesia R, Degardin M, et al. Cisplatin, fluorouracil, and docetaxel in unresectable head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1695-704.
3. Posner MR, Herschock DM, Blajman CR, Mickiewicz E, Winquist E, Gorbounova V, et al. Cisplatin and fluorouracil alone or with docetaxel in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2007;357(17):1705-15.
4. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, Remenar E, Kaweckí A, Rottey S, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
5. Hitt R, Irigoyen A, Cortes-Funes H, Grau JJ, García-Sáenz JA, Cruz-Hernández JJ. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. *Ann Oncol* 2012;23(4):1016-22.
6. Burtness B, Harrington KJ, Greil R, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915-28.
7. Burtness B, Rischin D, Greil R, Soulières D, Tahara M, Castro G, et al. Efficacy of First-Line Pembrolizumab by PD-L1 Combined Positive Score < 1, 1-19, and \geq 20 in Recurrent and/or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: KEYNOTE-048 Subgroup Analysis. Present AACR 2020 Virtual Annu Meet II; June 22-24, 2020.
8. EMA. Pembrolizumab. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf
9. Greil R, Rischin D, Harrington KJ, Soulières D, Tahara M, de Castro G, et al. Long-term outcomes from KEYNOTE-048: Pembrolizumab (pembro) alone or with chemotherapy (pembro+C) frente a EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *Ann Oncol* 2020;31(Suppl.4):S599-S628. DOI: 10.1016/annonc/annonc277H
10. Harrington KJ, Danny R, Greil R, Soulières D, Tahara M, Castro G, et al. KEYNOTE-048: Progression after the next line of therapy following pembrolizumab (P) or P plus chemotherapy (P+C) frente a EXTREME (E) as first-line (1L) therapy for recurrent/metastatic (R/M) head and neck squamous cell carcinoma (HNSCC). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):6505-6505. DOI: 10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.6505
11. Gillison ML, Blumenschein G, Fayette J, Guigay J, Colevas AD, Licitra L, et al. CheckMate 141: 1-Year Update and Subgroup Analysis of Nivolumab as First-Line Therapy in Patients with Recurrent/Metastatic Head and Neck Cancer. *Oncologist* 2018;23(9):1079-82.
12. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, Dinis J, Licitra L, Ahn MJ, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;393(10167):156-67.
13. EMA. Nivolumab. Ficha técnica o resumen de las características del producto. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_es.pdf
14. Saleh K, Daste A, Martin N, Pons-Tostivint E, Auperin A, Herrera-Gómez RG, et al. Response to salvage chemotherapy after progression on immune checkpoint inhibitors in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Eur J Cancer* 2019;121:123-9. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.026
15. Pestana RC, Becnel M, Rubin ML, Torman DK, Crespo J, Phan J, et al. Response rates and survival to systemic therapy after immune checkpoint inhibitor failure in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2020;101:104523. DOI: 10.1016/j.oraloncology.2019.104523
16. Cabezas-Camarero S, Cabrera-Martín MN, Merino-Menéndez S, Paz-Cabezas M, García-Barberán V, Saiz-Pardo Sanz M, et al. Safety and Efficacy of Cetuximab-Based Salvage Chemotherapy After Checkpoint Inhibitors in Head and Neck Cancer. *Oncologist* 2021;26(6):e1018-35.

Oportunidades por maximizar en la 1L de CPNMm sin mutaciones *driver*: pembrolizumab

ROXANA REYES CABANILLAS

Hospital Clínic. Barcelona

En la última década, el tratamiento del cáncer de pulmón no microcítico metastásico (CPNMm) ha experimentado un progreso extraordinario. La introducción de la inmunoterapia, incluso en la primera línea, ha supuesto una auténtica revolución debido al importante beneficio sobre la supervivencia global (SG) a largo plazo.

Así lo demostró el ensayo KEYNOTE-024 en pacientes con PD-L1 $\geq 50\%$ y sin tratamiento previo, en el que todas las medidas de eficacia favorecieron a pembrolizumab frente a la quimioterapia. El beneficio en el objetivo primario y la supervivencia libre de progresión (SLP) (7,7 meses frente a 5,5 meses; HR 0,50, IC 95 %, 0,39-0,65) se tradujeron también en un incremento en la mediana de SG (26,3 meses frente a 14,3 meses; HR 0,62, IC 95 %, 0,48-0,81) (1). Cabe destacar que, tras un mayor seguimiento, la tasa de SG a 5 años con pembrolizumab fue casi el doble que con quimioterapia (32 % frente a 16 %, respectivamente), a pesar del elevado entrecruzamiento efectivo del 66 % (2) (Fig. 1).

Actualmente, pembrolizumab en monoterapia es el estándar de tratamiento en la primera línea del CPNMm sin mutaciones *driver* y con PD-L1 $\geq 50\%$ para las histologías no escamosa y escamosa.

Para aumentar las posibilidades de que una inmunoterapia funcione, además de intentar establecer biomarcadores pronósticos y criterios de selección para personalizar las distintas estrategias terapéuticas, están investigándose distintas asociaciones de tratamientos que puedan favorecer la respuesta.

Los resultados de eficacia del estudio KEYNOTE-189 (3) apoyan el uso de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia (platino-pemetrexed) como primera línea estándar para pacientes con carcinomas no escamosos de pulmón. Tras 4 años de seguimiento, los 410 pacientes que recibieron la triple terapia continuaron mostrando un beneficio clínicamente significativo en la supervivencia a largo plazo en comparación con los 206 pacientes que recibieron quimioterapia más placebo, con una tasa de SG

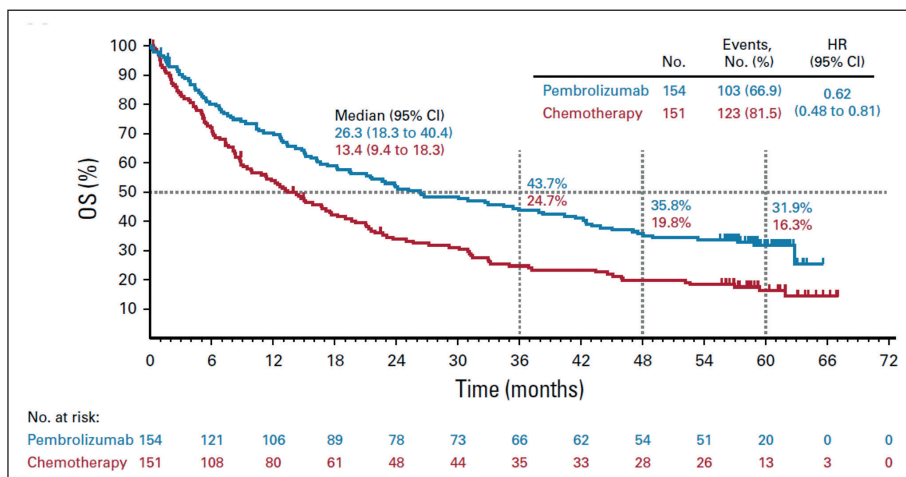


Fig. 1. Estudio KEYNOTE-024. Tasa de supervivencia global (SG) a 5 años de seguimiento.

del 31,3 % frente al 17,4 % a los 3 años (HR: 0,6, IC 95 %, 0,50-0,72), respectivamente (4). Estos resultados ocurrieron a pesar de que hubo un 56 % de entrecruzamiento (Fig. 2).

Cabe resaltar que el beneficio sobre la SG se observó en todos los subgrupos de expresión de PD-L1 (PD-L1 \geq 50 %, 27,7 meses frente a 10,1 meses [HR: 0,59, IC 95 %, 0,40- 0,86]; PD-L1, 1-49 %, 21,8 meses frente a 12,1 meses [HR: 0,66, IC 95 %, 0,46-0,96], y PD-L1 $<$ 1 %, 17,2 meses frente a 10,2 meses [HR 0,51, IC 95 %, 0,36-0,71]) (4).

Actualmente el uso de este esquema en España está restringido al grupo de pacientes con histología no escamosa y con PD-L1 $<$ 50 %.

En los pacientes con CPNMm de histología escamosa, el estudio de fase III KEYNOTE-407 demostró que la combinación de pembrolizumab con carboplatino junto con paclitaxel o nab-paclitaxel se asoció con una mejora significativa de la SG respecto a la quimioterapia sola

(17,2 meses frente a 11,6 meses; HR 0,71, IC 95 %, 0,59-0,86). El beneficio sobre la SG fue independiente de la expresión del PD-L1 (TPS $<$ 1 %, TPS 1-49 % y TPS \geq 50 %) (5).

Resultados actualizados a 3 años de seguimiento y en pacientes que completaron 35 ciclos de pembrolizumab se presentaron en 2021 en el Congreso Europeo de Cáncer de Pulmón (European Lung Cancer Congress, ELCC). La tasa de supervivencia global fue de 29,7 %, con pembrolizumab-quimioterapia frente al 18,2 % en el brazo control (6) (Fig. 3).

Además, el uso de la combinación de pembrolizumab con quimioterapia presentó una mejora de la calidad de vida de los pacientes respecto al basal en la semana 9 y en la semana 18 frente al tratamiento con quimioterapia (30 % frente a 25 % y 36 % frente a 28 %, respectivamente) (7).

La inmunoterapia en monoterapia (PD-L1 \geq 50 %) o en combinación (PD-L1 $<$ 50 %) es actualmente el estándar de tratamiento para la mayoría de pacientes con CPNMm.

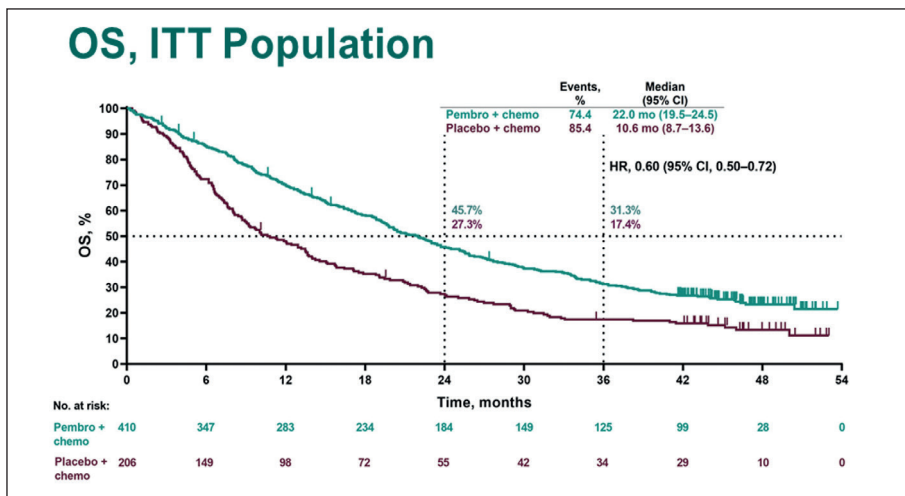


Fig. 2. Estudio KEYNOTE-189. Tasa de supervivencia global (SG) a 4 años de seguimiento.

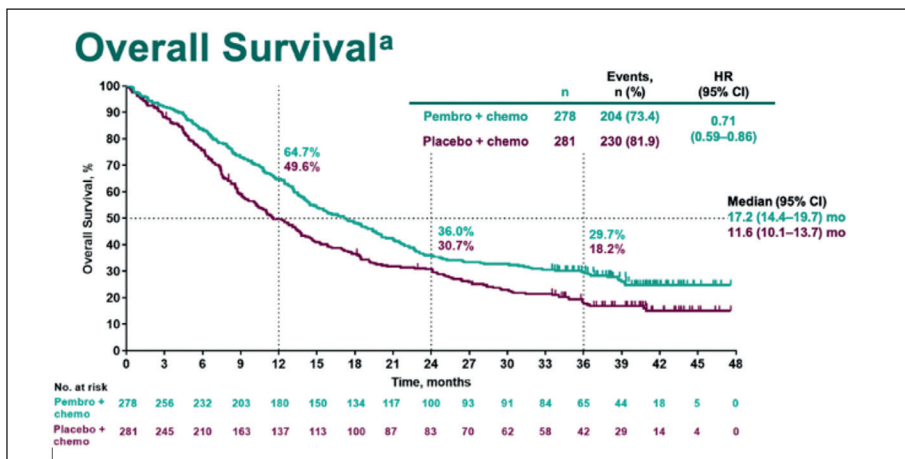


Fig. 3. Estudio KEYNOTE-407. Tasa de supervivencia global (SG) a 3 años de seguimiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Pembrolizumab vs. Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-74.
2. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csőszi T, Fülöp A, et al. Five-Year Outcomes With Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score \geq 50. *J Clin Oncol* 2021;39(21):2339-49.
3. Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair M, Gadgeel SM, Esteban E, Felip E, et al. Final analysis of KEYNOTE-189: Pemetrexed-platinum chemotherapy (chemo) with or without pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously untreated metastatic nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC). *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.15):9582-9582.
4. Gray J, Rodríguez-Abreu D, Powell SF, Hochmair M, Gadgeel SM, Esteban E, et al. Pembrolizumab + Pemetrexed-Platinum vs Pemetrexed-Platinum for Metastatic NSCLC: 4-Year Follow-up from KEYNOTE-189. *J Thor Oncol* 2021;16(3S).
5. Paz-Ares L, Vicente D, Tafreshi A, Robinson A, Soto Parra H, Mazières J, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Pembrolizumab Plus Chemotherapy in Patients With Metastatic Squamous NSCLC: Protocol-Specified Final Analysis of KEYNOTE-407. *J Thor Oncol* 2020;15(10):1657-69.
6. Robinson AG, Vicente D, Tafreshi A, et al. First-Line Pembrolizumab Plus Chemotherapy for Patients With Advanced Squamous NSCLC: 3-Year Follow-up From KEYNOTE-407. *European Lung Cancer Virtual Congress 2021 (25-27 March)*.
7. Mazieres J, Kowalski D, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Güntiç M, et al. Health-Related Quality of Life With Carboplatin-Paclitaxel or nab-Paclitaxel With or Without Pembrolizumab in Patients with Metastatic Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(3):271-80. DOI: 10.1200/JCO.19.01348

Integrando los nuevos aprendizajes en el tratamiento del CCR metastásico en 2022

ANA MARÍA LÓPEZ MUÑOZ, BEATRIZ LLORENTE AYALA, SANDRA LÓPEZ PERAITA

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Burgos. Burgos

El paradigma terapéutico del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) ha cambiado significativamente en los últimos años gracias a la disponibilidad de nuevos agentes terapéuticos, a los avances en las técnicas quirúrgicas y en las terapias locales, al enfoque multidisciplinar y, de manera especial, al mayor conocimiento de la biología y de la caracterización molecular de estos tumores. El CCR constituye una entidad heterogénea y establece la necesidad de identificar biomarcadores (BK) que permitan determinar una terapia dirigida para cada paciente. Asimismo, la variabilidad temporal y la espacial en la biología de estos tumores nos llevan a plantear no solo qué biomarcadores (BK) debemos determinar, sino en qué momento del curso evolutivo de la enfermedad y con qué técnica. En este sentido, el consenso nacional establecido por la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) considera esencial la determinación del estado mutacional RAS (KRAS y NRAS: codones 12 y 13 del exón 2; codones 59 y 61 del exón 3, y codones 117 y 146 del exón 4), BRAF (V600E) y MSI-H en todos los pacientes con CCRm, y opcionales la determinación de HER-2 y NTRK (1).

Pero el conocimiento del perfil molecular del CCR constituye solo uno de los pilares que hay que considerar en el establecimiento de la estrategia terapéutica. También es esencial el análisis de aspectos relacionados con el tumor (carga tumoral, resecabilidad y localización) y con el paciente (edad, comorbilidad, ECOG y preferencias). Con todo ello se establecen el objetivo y el algoritmo de tratamiento.

Con respecto a la primera línea de tratamiento, para aquellos pacientes frágiles que no se consideran candidatos para recibir terapia intensiva, las guías de consenso ESMO (2) contemplan como opciones terapéuticas: la asociación capecitabina-bevacizumab, dobles de quimioterapia (QT) con dosis reducidas o terapia

anti-EGFR en RAS *wild type*. Nuevos estudios se han desarrollado para este subgrupo de pacientes. Así, el estudio de fase II aleatorizado PANDA que compara FOLFOX-panitumumab frente a FULV-panitumumab 12 ciclos seguido de panitumumab de mantenimiento no advierte diferencias en la supervivencia libre de progresión (SLP), con mejor perfil de toxicidad para la rama sin oxaliplatino. Asimismo, se han presentado en ESMO-21 los resultados del estudio de fase III SOLTICE que compara en este escenario Tas-102/bevacizumab frente a capecitabina/bevacizumab, y aunque la combinación con TAS-102 no mostró superioridad en SLP, numéricamente las medianas son equiparables, con diferente perfil de toxicidad.

En los pacientes óptimos para terapia intensiva, la primera línea de tratamiento se sustenta en la mayoría de los casos en un doblete de QT (fluoropirimidina con oxaliplatino o irinotecán) asociada a terapia biológica, anti-EGFR (cetuximab o panitumumab, exclusivamente en población RAS/BRAF *wild type*) o anti-VEGF (bevacizumab). En el caso de la población RAS *wild type*, la localización tumoral y el objetivo del tratamiento serán decisivos en la elección del agente biológico (3). Con respecto al empleo de triplete de QT (FOLFOXIRI) + bevacizumab, datos de un reciente metaanálisis con 1697 pacientes de 5 estudios (TRIBE, TRIBE2, OLIVIA, CHARTA y STEAM) confirman su superioridad frente al doblete de QT + bevacizumab en SG (28,9 frente a 24,5 meses; HR = 0,81, $p < ,001$), con beneficios adicionales en SLP, tasa de respuesta y cirugía R0.

Para los pacientes MSI-H, pembrolizumab constituye en la actualidad la primera línea de elección tras su aprobación por la FDA en junio de 2020 y por la EMA en diciembre 2020 con base en los resultados del estudio de fase III KEYNOTE-177, que mostró su superioridad en SLP frente al doblete de QT (FOLFOX o FOLFIRI)

con o sin bevacizumab o cetuximab (16,5 meses frente a 8,2 meses, HR: 0,6, $p = 0,002$) (4).

Con respecto a los pacientes con mutación en BRAF (V600E), los resultados del estudio BEACON (5) llevaron a la aprobación por la EMA en junio 2020 de la combinación encorafenib-cetuximab tras progresión a una o dos líneas previas de tratamiento. En cuanto al empleo de la terapia dirigida sobre BRAF en la primera línea, se ha analizado la eficacia de la combinación encorafenib-cetuximab-binimetinib en el estudio de fase II ANCHOR, que ha mostrado una tasa de respuesta de un 47,8 %, pero con una SLP limitada a 5,8 meses. Asimismo, en primera línea está en marcha el estudio de fase III BREAKWATER, que compara la combinación cetuximab-encorafenib frente a cetuximab-encorafenib asociada a Folfox o Folfiri frente al doblete de quimioterapia \pm bevacizumab.

Otros biomarcadores de interés a determinar en la actualidad por su valor predictivo son las amplificaciones de HER2, que, además de su potencial capacidad para conferir resistencia a la terapia anti-EGFR, ha demostrado en distintos estudios de fase II la eficacia del doble bloqueo HER2 (trastuzumab-lapatinib, trastuzumab-pertuzumab y trastuzumab-tucatinib), así como la actividad de trastuzumab-deruxtecán (DESTINY-CRC01). Asimismo, la identificación de fusiones NTRK, especialmente enriquecidas en la población

MSI, RAS y BRAF *wild type*, cuenta en la actualidad con la aprobación de dos agentes de probada eficacia: larotrectinib y entrectinib.

BIBLIOGRAFÍA

1. García Alfonso P, García Carbonero R, García Foncillas J, Pérez-Segura P, Salazar R, Vera R, et al. Update of the recommendations for the determination of biomarkers in colorectal carcinoma: National Consensus of the Spanish Society of Medical Oncology and the Spanish Society of Pathology. *Clin Transl Oncol* 2020;22(11):1976-91. DOI: 10.1007/s12094-020-02357-z
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386-422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235
3. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, Peeters M, Lenz H-J, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017;28(8):1713-29. DOI: 10.1093/annonc/mdx175
4. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
5. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib plus Cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: updated survival results and subgroup analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol* 2021;39(4):273-84. DOI: 10.1200/JCO.20.02088

¿Podemos optimizar las expectativas del paciente con cáncer colorrectal metastásico en 3.^a línea?

CRISTINA GRÁVALOS CASTRO

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

INTRODUCCIÓN

A lo largo de su enfermedad, un 30-40 % de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) serán candidatos a recibir una tercera línea de tratamiento, que dependerá en gran parte de los fármacos administrados en las líneas previas, de la caracterización molecular del tumor y de los ensayos clínicos disponibles (1).

Siguiendo las recomendaciones de las guías internacionales, debería determinarse en el momento del diagnóstico de la enfermedad metastásica el estado mutacional de KRAS, NRAS y BRAF y la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI-H)-pérdida de expresión de proteínas reparadoras de ADN (dMMR). En la 3.^a línea, se recomienda estudiar también HER2, sobre todo en tumores RAS wild type y, si es posible, la fusión de los genes NTRK, ALK y ROS1.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN POBLACIÓN NO SELECCIONADA MOLECULARMENTE

Una opción de 3.^a línea, sin tener en cuenta el perfil molecular del tumor, es el retratamiento con agentes de quimioterapia: fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán, asociando o no antiangiogénicos. Más interesante, sin embargo, son los dos fármacos orales comercializados para esta indicación: la trifluridina-tipiracilo (TAS-102) y el regorafenib, que han demostrado actividad frente a placebo en sus estudios clínicos (EC) aleatorizados de fase III. En China, un tercer fármaco oral, el fruquintinib, ha sido aprobado con base en los resultados del EC de fase III FRESCO. La tabla I recoge los estudios de fase III realizados con TAS-102, regorafenib y fruquintinib.

TRIFLURIDINA-TIPIRACILO

La trifluridina-tipiracilo es una fluoropirimidina oral aprobada por la EMA en 2016 por los datos favorables de supervivencia del EC de fase III RE COURSE (2), que comparó TAS-102 (35 mg/m² cada 12 horas, D1-5 y D8-12 cada 28 días) frente a placebo. El estudio fase III TERRA (3), con un diseño similar, confirmó el beneficio en población asiática. La tolerancia no hematológica fue buena y los vómitos y la diarrea fueron poco frecuentes. Por otro lado, la neutropenia fue el acontecimiento adverso (AE) de grado (G) 3-4 más común (38 %), pero la incidencia de neutropenia febril fue solo del 4 %.

En un análisis post hoc, la neutropenia durante el primer y el segundo ciclo de TAS 102 se estableció como un factor predictivo de eficacia (4). A su vez, los pacientes con características de buen pronóstico, definidas como enfermedad indolente (tiempo desde el diagnóstico de las metástasis hasta la aleatorización de ≥ 18 meses) y baja carga tumoral (< 3 localizaciones metastásicas), obtuvieron mayor beneficio que los pacientes que no las presentaban (5).

En la optimización del tratamiento de 3.^a línea, es relevante establecer la eficacia de la combinación de TAS-102 con bevacizumab, que mostró una actividad prometedora en un estudio de fase II aleatorizado frente a TAS-102 monoterapia en CCRM refractario: una supervivencia libre de progresión mediana (SLPm) de 4,6 frente a 2,6 meses y una supervivencia global mediana (SGm) de 9,4 frente a 6,7 meses, respectivamente (6). El EC de fase III SUNLIGHT, actualmente en marcha, compara TAS-102 + bevacizumab (5 mg/kg d1 y D14) frente a TAS-102, exclusivamente de 3.^a línea, y concretará con mayor precisión el papel de esta terapia de combinación.

TABLA I
ESTUDIOS DE FASE III POSITIVOS DE TERAPIAS ORALES EN ≥ 3.ª LÍNEA EN POBLACIÓN SIN SELECCIÓN MOLECULAR

Estudio	Fase	n	Esquema	ORR	SLPm (m)	SGm (m)
RECOURSE	III	534	TAS-102	1,6 %	2,0	7,1
		266	Placebo	0,4 %	1,7	5,3
				p = 0,29	p < 0,001 0,48 (0,41-0,57)	p < 0,001 0,68 (0,58-0,81)
TERRA	III	271	TAS-102	1,1 %	2,9	7,8
		135	Placebo	0 %	1,7	7,1
				p = 0,55	< 0,001 0,43 (0,34-0,54)	< 0,035 0,79 (0,62-0,99)
CORRECT	III	505	Regorafenib	1 %	1,9	6,4
		255	Placebo	0,4 %	1,7	5,0
				p = 0,19	p = 0,0001 0,49 (0,42-0,58)	p = 0,0052 0,77 (0,64-0,94)
CONCUR	III	136	Regorafenib	4 %	3,2	8,8
		68	Placebo	0 %	1,7	6,3
				p = 0,05	p < 0,0001 0,31 (0,22-0,44)	p = 0,00016 0,55 (0,40-0,77)
FRESCO	III	278	Fruquintinib	4,7 %	3,7	9,3
		138	Placebo	0 %	1,8	6,6
				p = 0,01	p < 0,001 0,26 (0,21-0,34)	< 0,001 0,65 (0,51-0,83)

ORR: tasa de respuestas; SLPm: supervivencia libre de progresión mediana; SGm: supervivencia global mediana; m: meses.

INHIBIDORES TIROSINA QUINASA

Regorafenib

Regorafenib es un inhibidor multiquinasa oral, dirigido contra múltiples vías, incluida la angiogénesis (receptores de VEGF 1-3, TIE), la oncogénesis (KIT, RET, RAF1 y BRAF) y el microambiente tumoral (PDGFR y FGFR), que fue aprobado por la EMA en 2013 por el beneficio en SG demostrado en el EC de fase III CORRECT (7), que comparó regorafenib (160 mg/d durante 21 días cada 28 días) frente a placebo, y confirmados posteriormente en el EC asiático de fase III CONCUR (8), que tenía el mismo diseño, aunque con un número menor de pacientes. No se han identificado hasta la fecha biomarcadores predictivos de respuesta a regorafenib.

Los efectos secundarios más frecuentes fueron la reacción palmo-plantar, la hipertensión, la fatiga, la diarrea y las alteraciones de laboratorio, aunque la interrupción del regorafenib por toxicidad fue infrecuente. Otros estudios, como el CONSIGN y REBBECA, ampliaron la información sobre la tolerancia al regorafenib y se ha estudiado iniciar el primer ciclo a dosis más

bajas en los ensayos clínicos ReDOS y REARRANGE. Actualmente, se considera que puede iniciarse regorafenib a dosis de 120 mg/d o incluso 80 mg/d en el primer ciclo si las condiciones del paciente hacen aconsejable no administrar dosis plenas de entrada.

Fruquintinib

Fruquintinib es un inhibidor oral altamente selectivo de VEGFR 1-3 que ha demostrado beneficio en SG, SLP y tasa de respuestas (ORR) en el EC de fase III aleatorizado FRESCO (9), realizado en población china tratada con 2 o más líneas previas. Los principales efectos secundarios G3-4 fueron hipertensión (21 %), reacción palmo-plantar (10,8 %) y proteinuria (3 %). Para comprobar si fruquintinib a 5 mg/d durante 21 días cada 28 días es activo también en población occidental, más pretratada que la población china del FRESCO, está llevándose a cabo el EC defase III FRESCO-2, que compara fruquintinib frente a placebo en 522 pacientes (aleatorización 2:1). Su objetivo principal es la SG.

Otros TKI con actividad antiangiogénica

Lamentablemente, dos fármacos de esta clase no han conseguido demostrar eficacia frente a placebo en EC de fase III. Así ha ocurrido con anlotinib, TKI contra VEGFR2, FGFR-1 y PDFGR β en el estudio de fase III ALTER0703 (10) y con nintedanib, TKI contra VEGFR1-3, PDFGR $\alpha\beta$, FGFR1-3, RET y FLT3 en el estudio de fase III LUME-Colon 1 (11). Otros TKI, como apatinib, cabozantinib y famitinib, se han investigado en estudios de fase II y su valor en CCRm refractario deberá definirse en estudios de fase III.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN SUBTIPOS MOLECULARES ESPECÍFICOS

El CCRm es una enfermedad heterogénea. Aproximadamente el 45 % de los CCRm presentan mutación

(mt) en RAS (con o sin mutación de PIK3CA/PTEN), el 26 % son tumores RAS y BRAF wild type (wt), el 8 % son portadores de mutaciones en PI3KCA/PTEN y otro 8 % en BRAFV600E. Con una frecuencia menor, se encuentran mutaciones de BRAF no V600E (3-4 %), amplificación de HER2 (3-4 %), inestabilidad de microsatélites (3-4 %), amplificación de MET (1-2 %), mutaciones POLE (1-2 %), carga mutacional alta (1-2 %) y son raras las fusiones de genes (< 1 %) (12). Los resultados de los principales estudios por subtipos moleculares se detallan en la tabla II.

ANTICUERPOS ANTI-EGFR EN TUMORES RAS wt

La mayoría de los pacientes con tumores RAS wt habrán recibido anticuerpos monoclonales anti-EGFR en la 1.^a o en la 2.^a línea, pero debe recordarse que

TABLA II
ESTUDIOS DE FASE II Y DE FASE III EN ≥ 3 .^a LÍNEA CON CCRM CON SELECCIÓN MOLECULAR

Estudio	Fase	n	Selección molecular	Esquema	ORR	SLPm (m)	SGm (m)	
Cetuximab frente a BSC	III	230	KRAS wt	Cetuximab BSC	13 %	3,7	9,5	
					0 %	1,9	4,8	
						0,40		
						(0,30-054)		
Panitumumab frente a BSC	III	463	No inicialmente (datos de KRAS wt)	Panitumumab BSC	17 %	2,9	8,1	
		(57 % KRAS wt)				1,7	4,5	
CODEBREAK 100	II	62	KRAS ^{G12C} mt	Sotorasib	9,7 %	4,0	10,6	
CODEBREAK 101	I/II	27	KRAS ^{G12C} mt	Sotorasib + panitumumab	27 %	--	--	
KRYSTAL-1	I/II	46	KRAS ^{G12C} mt	Adagrasib	22 %	5,6	--	
		28		Adagrasib + cetuximab	43 %	--	--	
BEACON	III	224	BRAF ^{V600E} mt	Encorafénib + binimetinib + cetuximab	27 % (24 %)	4,5	9,3	
		220		Encorafénib + cetuximab	20 % (19 %)	4,3	9,3	
		221		Encorafénib + cetuximab	2 % (1 %)	1,5	5,9	
		(33 % 3. ^a línea)		Encorafénib + cetuximab FOLFIRI/irinotecán + cetuximab	(3. ^a línea)			

(Continúa en la página siguiente)

TABLA II (CONT.)
ESTUDIOS DE FASE II Y DE FASE III EN ≥ 3.ª LÍNEA CON CCRM CON SELECCIÓN MOLECULAR

<i>Estudio</i>	<i>Fase</i>	<i>n</i>	<i>Selección molecular</i>	<i>Esquema</i>	<i>ORR</i>	<i>SLPm (m)</i>	<i>SGm (m)</i>
<i>HERACLES</i>	II	27	RAS wt HER2+ IHQ3+ o IHQ2+/FISH+	Trastuzumab + lapatinib	30 %	4,7	10,0
<i>MYPATHWAY</i>	II	57	HER2+ amplificado	Trastuzumab + pertuzumab	32 %	2,9	11,5
<i>TRIUMPH</i>	II	30	HER2+ amplificado	Trastuzumab + pertuzumab	30 %	3,1 (ctDNA) 4,0 (tejido)	8,8 (ctDNA) 10,0 (tejido)
<i>MOUNTAINEER</i>	II	22 (previstos 117)	KRAS wt HER2+ amp o IHC3+ o IHQ2+/ FISH+	Trastuzumab + Tucatinib	55 %	6,2	17,3
<i>DESTINY CRC-01</i>	II	53	RAS/BRAF wt IHQ3+/2+ ISH+	Trastuzumab deruxtecán	45 %	6,9	--
<i>Cohorte A</i>		15	IHQ2+/ISH-		0 %	--	--
<i>Cohorte B</i>		18	IHQ1+		0 %	--	--
<i>Cohorte C</i>							
<i>NAVIGATE</i>	II	10	Fusión NTRK (7 MSI-H)	Larotrectinib	50 %	5,5	29,4

ORR: tasa de respuestas; SLPm: supervivencia libre de progresión mediana; SGm: supervivencia global mediana; m: meses; wt: nativo; mt: mutado; BSC: best supportive care.

el cetuximab (13) y el panitumumab (14) son superiores al mejor tratamiento de soporte (BSC) en pacientes con CCRm refractario KRAS nativo que no han sido tratados previamente con terapia anti-EGFR.

Por otro lado, el retratamiento con anti-EGFR es una práctica habitual, sobre todo para pacientes cuyos tumores han respondido o se han estabilizado con un régimen con cetuximab o panitumumab administrado anteriormente. La SLPm suele estar en torno a los 3-4,5 meses. La biopsia líquida de ctDNA para la selección de los pacientes que siguen teniendo enfermedad RAS wt es un área de investigación muy activa, aunque todavía no puede considerarse como estándar.

TERAPIAS PARA KRAS^{G12C} MUTADO

Un 3-4 % de los CCRM son portadores de mutaciones en KRAS^{G12C} que parecen asociarse a un peor pronóstico, aunque los datos son controvertidos (15). El sotorasib (AMG510) y el adagrasib (MRTX849)

son inhibidores orales selectivos que se unen de forma covalente a la proteína KRAS^{G12c} y que carecen de actividad contra otras mutaciones de KRAS, como G12D o G12V. Tanto sotorasib como adagrasib han conseguido resultados preliminares prometedores que justifican seguir investigándolos.

En la cohorte de CCRM refractario del EC de fase II CodeBreaK 100 (16) con sotorasib, se observó respuesta en 6 de 62 (9,7 %) pacientes, con una tasa de control de la enfermedad (DCR) del 82,3 %, una SLPm de 4,0 meses y una SGm de 10,6 meses. Aunque su actividad en monoterapia en CCRM es menor que en cáncer de pulmón no microcítico, es de interés su desarrollo en combinación con otros fármacos, como panitumumab. El estudio de fase Ib/II CodeBreak 101 (17) de sotorasib + panitumumab en CCRM KRAS^{G12C} mt mostró una ORR del 27 % y una DCR del 81 %.

En el estudio de fase I/II KRYSTAL-1 multicohorte, se evaluó adagrasib en tumores sólidos avanzados KRAS^{G12C} mt. La cohorte de CCRM recibió adagrasib de 600 mg BID en monoterapia o en combinación

con cetuximab. En el Congreso ESMO 2021 se presentaron los datos de adagrasib en monoterapia en 46 pacientes pretratados con una mediana de 3 líneas. La ORR fue del 22 %, la DCR del 87 %, la duración de respuesta (DOR) de 4,2 meses y una SLPm de 5,6 meses. Hasta julio de 2021, 32 pacientes habían recibido adagrasib + cetuximab. De los 28 pacientes evaluables para actividad clínica, la ORR fue del 43 % y la DCR del 100 % (18). El estudio de fase III KRYSTAL-10 (NCT04793958) está comparando en 2.^a línea de CCRm KRAS^{G12C} mutado la eficacia de MRTX849 en combinación con cetuximab frente a quimioterapia.

ENCORAFENIB Y CETUXIMAB EN TUMORES BRAF V600E MUTADO

Las mutaciones de BRAF están presentes en un 8-10 % de los CCRm. De ellas, la más frecuente es la mutación V600E, que confiere un pronóstico adverso (19). El EC de fase III BEACON (20) comparó encorafenib (inhibidor oral de BRAF) + binimetinib (inhibidor oral de MEK) + cetuximab (tripleto) frente a encorafenib + cetuximab (doblete) frente a la rama estándar de FOLFIRI/irinotecán + cetuximab en 2.^a o 3.^a línea de CCRm. El 33 % de los pacientes recibieron el tratamiento en 3.^a línea. Encorafenib + cetuximab (± binimetinib) fue superior a la quimioterapia control tanto en SG como en SLP. La ORR de todos los pacientes fue del 26,8 %, del 19,5 % y del 1,8 %, respectivamente, y fue muy similar en el subgrupo de pacientes con > 1 línea previa (24 %, 19 % y 1 %). También en el análisis por subgrupos de la SG y la SLP, los pacientes tratados con más de una línea previa se beneficiaban de manera muy similar a los que solo habían recibido una línea anterior.

TERAPIAS ANTI-HER2 EN TUMORES CON AMPLIFICACIÓN/SOBREEXPRESIÓN DE HER2

Se estima que el 3-4 % de los CCRm presentan amplificación-sobreexpresión de HER2. Cinco estudios de fase II han comunicado resultados: HERACLES (21), MYPATHWAY (22), TRIUMPH (23), MOUNTAINEER (24) y DESTINY CRC-01 (25). En todos ellos, el régimen terapéutico ha consistido en trastuzumab combinado con otro fármaco: lapatinib, pertuzumab, tucatinib o trastuzumab-deruxtecán. La selección de los pacientes muestra diferencias en cuanto al perfil molecular exigido para la inclusión (algunos requieren que el tumor sea RAS wt), en la forma de determinar la positividad de HER2 y en si se permite tratamientos anti-HER2 previos. A pesar de estas diferencias de diseño, la terapia de combinación anti-HER2 demuestra una actividad prometedora con ORR de 30-52 % y una SLPm de 2,9 a 8,1 meses, si bien el número de pacientes incluidos en estos estudios es pequeño.

El estudio MOUNTAINEER comunicará pronto sus datos de los 117 pacientes previstos. A su vez, el EC de fase II aleatorizado DESTINY CRC-02 está reclutando pacientes con tumores HER2+ (IHK 3+ o IHQ 2+/ISH+) que pueden haber recibido previamente tratamiento anti-HER2 e investiga dos dosis de trastuzumab deruxtecán. Otras terapias anti-HER2, como neratinib, pirotinib o poziotinib, se encuentran en fases más iniciales de investigación en CCRm.

GENES NTRK, ALK Y ROS1

Las alteraciones en estos genes son infrecuentes en CCRm. En concreto, las fusiones NTRK se presentan en < 2,5 % de los casos y están enriquecidas en el subgrupo de tumores del lado derecho, MSI-H y RAS/BRAF nativo. En el estudio de fase II NAVIGATE con larotrectinib, se objetivó una actividad preliminar interesante en los 10 pacientes incluidos (7 de ellos MSI-H) con CCRm: DCR: 100 %; DOR: 15.3 meses; SLPm: 5,5 meses y SGm, 29,4 meses (26). Larotrectinib y entrectinib tienen la aprobación agnóstica de la EMA y de la FDA para tumores con reordenamientos de NTRK. Las fusiones de ALK y de ROS1 son aún más raras (< 1 %).

INMUNOTERAPIA EN CCRM MSI-H / dMMR

Tras los resultados positivos del EC fase III KEYNOTE 177, que comparó en 1.^a línea pembrolizumab frente a quimioterapia, muchos pacientes con CCRm MSI-H/dMMR recibirán inmunoterapia antes de llegar a la 3.^a línea. Pero si no fuera así, los ensayos clínicos realizados apoyan la administración de pembrolizumab, nivolumab o nivolumab + ipilimumab, ya que consiguen las tasas de respuesta del 30-55 %, con respuestas y supervivencias prolongadas y un perfil de tolerancia favorable (27). Otras combinaciones de inmunoterapia también están estudiándose.

COMENTARIOS FINALES

Las estrategias terapéuticas en 3.^a línea y sucesivas son varias y están relacionadas con las dos líneas previas de tratamiento, así como con el perfil molecular del tumor. Con el fin de optimizar las expectativas con la 3.^a línea de CCRm, es necesario realizar una buena selección de los pacientes para identificar a los que más pueden beneficiarse de una terapia determinada y potenciar la investigación clínica, tanto para subgrupos específicos como para la población global de CCRm refractario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carlomagno C, De Stefano A, Rosanova M, de Falco S, Attademo L, Fiore G, et al. Multiple treatment lines and prognosis in metastatic colorectal cancer patients. *Cancer Metastasis Rev* 2018;38(1-2):307-13. DOI: 10.1007/s10555-018-9748-7
2. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, García-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Eng J Med* 2015;372(20):1909-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1414325
3. Xu J, Kim TW, Shen L, Sriuranpong V, Pan H, Xu R, et al. Results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase III of Trifluridine/Tipiracil (TAS-102) monotherapy in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer: The TERRA Study. *J Clin Oncol* 2018;36(4):350-8. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.3245
4. Yoshino T, Cleary JM, Van Cutsem E, Mayer RJ, Ohtsu A, Shinozaki E, et al. Neutropenia and survival outcomes in metastatic colorectal cancer patients treated with trifluridine/tipiracil in the RECURSE and J003 trials. *Ann Oncol* 2020;31(1):88-95. DOI: 10.1016/j.annonc.2019.10.005
5. Tabernero J, Argiles G, Sobrero A, Borg C, Ohtsu A, Mayer RJ, et al. Effect of trifluridine/tipiracil in patients treated in RECURSE by prognostic factors at baseline: An exploratory analysis. *ESMO Open* 2020;5(4):e000752. DOI: 10.1136/esmoopen-2020-000752
6. Pfeiffer P, Yilmaz M, Möller S, Zitnjak D, Krogh M, Petersen LN, et al. TAS-102 with or without bevacizumab in patients with chemorefractory metastatic colorectal cancer: an investigator-initiated, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(3):412-20. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30827-7
7. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): An international, multicentre, randomized, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303-12. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X
8. Li J, Qin S, Xu R, Yau TC, Ma B, Pan H, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(6):619-29. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7
9. Li J, Qin S, Xu RH, Shen L, Xu J, Bai Y, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: The FRESKO randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319(24):2486-96. DOI: 10.1001/jama.2018.7855
10. Chi Y, Shu Y, Ba Y, Bai Y, Qin B, Wang X, et al. Anlotinib monotherapy for refractory metastatic colorectal cancer: A double-blinded, placebo-controlled, randomized phase III Trial (ALTER0703). *Oncologist* 2021;26(10):e1693-703. DOI: 10.1002/onco.13857
11. Van Cutsem E, Yoshino T, Lenz H, Lonardi S, Falcone A, Limón ML, et al. Nintedanib for the treatment of patients with refractory metastatic colorectal cancer (LUME-Colon 1): A phase III, international, randomized, placebo-controlled study. *Ann Oncol* 2018;29(9):1955-63. DOI: 10.1093/annonc/mdy241
12. Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J. Molecular subtypes and the evolution of treatment decisions in metastatic colorectal cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:231-8. DOI: 10.1200/EDBK_200929
13. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, Karapetis CS, Zalberg JR, Tu D, Au H-J, et al. Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *N Eng J Med* 2007;357(20):2040-8. DOI: 10.1056/NEJMoa071834
14. Amado RG, Wolf M, Peeters M, Van Cutsem E, Siena S, Freeman DJ, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26(10):1626-34. DOI: 10.1200/JCO.2007.14.7116
15. Drosten M, Barbacid M. Targeting the MAPK pathway in KRAS-driven tumors. *Cancer Cell* 2020;37:543-50.
16. Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, Kim TW, Munster PN, Krauss JC, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRAS^{G12C} mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23(1):115-24. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00605-7
17. Fakih M, Falchook GS, Hong DS, Yaeger RD, Chan E, Mather O, et al. CodeBreak 101 subprotocol H: Phase Ib study evaluating combination of sotorasib (Soto), a KRASG12C inhibitor, and panitumumab (PMab), an EGFR inhibitor, in advanced KRAS p.G12C-mutated colorectal cancer (CRC). *Ann Oncol* 2021;32(Suppl.5):S530-82. DOI: 10.1016/annonc/annonc698
18. Weiss J, Yaeger RD, Johnson ML, Spira A, Klemptner SJ, Barve MA, et al. KRYSTAL-1: Adagrasib (MRTX849) as monotherapy or combined with cetuximab in patients with colorectal cancer harboring a KRASG12C mutation. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl.5):S1283-346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741.
19. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011;117(20):4623-32. DOI: 10.1002/cncr.26086
20. Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib plus Cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E- mutant metastatic colorectal cancer: Updated survival results and subgroup analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol* 2021;39(4):273-84. DOI: 10.1200/JCO.20.02088.
21. Sartore-Bianchi A, Trusolino I, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERA-CLES): A proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):738-46. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9
22. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): An updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019;20(4):518-30. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5
23. Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, Esaki T, Kato K, Komatsu Y, et al. Circulating tumor DNA-guided treatment with pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Nat Med* 2021;27(11):1899-903. DOI: 10.1038/s41591-021-01553-w
24. Strickler JH, Zemla T, Ou FS, Cercek A, Wu C, Sánchez FA, et al. Trastuzumab and tucatinib for the treatment of HER2 amplified metastatic colorectal cancer (mCRC): Initial results from the MOUNTAINEER trial. *Ann Oncol* 2019;30(Suppl.5):v200. DOI: 10.1093/annonc/mdz246.005
25. Siena S, di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):779-89. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00086-3
26. Boni V, Drilon A, Deeken J, Garralda E, Chung H, Kinoshita I, et al. Efficacy and safety of larotrectinib in patients with tropomyosin receptor kinase fusion-positive gastrointestinal cancer: An expanded dataset. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl.3):S214-5. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.053
27. Dai Y, Zhao W, Yue K, Dai X, Rong D, Wu F, et al. Perspectives on immunotherapy of metastatic colorectal cancer. *Frontiers Oncol* 2021;11:659964. DOI: 10.3389/fonc.2021.659964

Papel del MSI-H en el cáncer colorrectal metastásico

FERNANDO RIVERA HERRERO

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

MSI COMO BIOMARCADOR PREDICTOR DE EFICACIA DE INHIBIDORES DE ICP

La presencia de MSI identifica tumores con defectos en la reparación del ADN con gran número de mutaciones (tumores hipermutados) que se asocian con la expresión de gran número de epítomos que implican una importante inmunogenicidad de este subgrupo de tumores.

El fenotipo con MSI puede identificarse bien determinando la pérdida de expresión de proteínas reparadoras de ADN por IHQ (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) o bien por PCR, estudiando la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI). Más recientemente también podemos determinar este fenotipo a través de la NGS. Dado que el análisis de expresión de proteínas reparadoras por IHQ es mucho más sencillo y barato y que su correlación con la MSI por PCR y por NGS es adecuada, se realiza de rutina este análisis de IHQ. Se venía realizando ya desde hace muchos años con el fin de ayudar en la decisión del tratamiento adyuvante en los CCR de estadio II y de identificar posibles pacientes con síndrome de Lynch, aunque en la actualidad, y dada la eficacia de la inmunoterapia en diversos cánceres avanzados en este subgrupo de pacientes con MSI, su uso también está extendiéndose rápidamente en este contexto.

A la pérdida de expresión de proteínas reparadoras de ADN (o MSI) puede llegarse por dos vías: la vía germinal (el síndrome de Lynch no se asocia a mutaciones en BRAF) o la vía esporádica (por metilación del promotor y que sí se asocia en un 60 % de los casos a mutaciones en BRAF (1)). Globalmente, la MSI se presenta en aproximadamente el 15-20 % de los CCR de los estadios II, en el 10 % de los estadios III y en algo menos del 5 % de los pacientes con estadio IV. La MSI se da en aproximadamente el 15 % de los CCR esporádicos

y en la mayoría de los asociados a síndrome de Lynch. En enfermedad resecable existen numerosos estudios que sugieren que en estadios II y III la presencia de MSI confiere un mejor pronóstico y que también anuncia la ausencia de eficacia del tratamiento adyuvante con fluoropirimidinas, pero puede existir un beneficio con oxaliplatino. Sin embargo, en CCR metastásico la presencia de MSI se asocia a un peor pronóstico.

SEGUNDA LÍNEA Y POSTERIORES

Pembrolizumab

Los primeros resultados positivos con inhibidores de ICP en CCR se observaron con pembrolizumab (monoclonal anti PD-1) en un estudio de fase II, el KeyNote 016 (2), que incluyó 28 pacientes con CCRm refractario. Se incluyó una cohorte de pacientes con CCRm con MSI (10 pacientes) y otra con CCRm sin MSI (18 pacientes). Los dos objetivos principales eran la respuesta (*immune-related-RR*) y la *immune-related PFS* a 20 semanas. Se vio una actividad muy importante en la cohorte de pacientes con tumores con MSI (Ir-RR, 40 %; Ir-PFS, 20 s: 78 %; medianas de supervivencia y SLP no alcanzadas), y en cambio no se vio actividad en los pacientes con tumores sin MSI (Ir-RR, 0 %, Ir-PFS, 20 s: 11 %; medianas de supervivencia: 5 meses y SLP, 2,2 meses).

En el estudio de fase II KN 164, 124 pacientes con CCRm MSI/MMRD en segunda y cuarta líneas fueron tratados con pembrolizumab en monoterapia. Se observó una tasa de respuestas del 34 %, una SLP a los 36 meses del 33 % y una supervivencia a los 36 meses del 51 % (3). La eficacia fue independiente del número de líneas previas y del estado mutacional de Ras y de BRAF.

Nivolumab (anti-PD-1) ± ipilimumab (anti-CTLA-4)

El fase II CheckMate 142 incluyó dos cohortes de pacientes con CCRm MSI/MMRD en segunda línea o posteriores y exploró la actividad de nivolumab tanto en monoterapia (74 pacientes) (4) como en combinación con ipilimumab (119 pacientes) (5). En la cohorte tratada con nivolumab se vio una tasa de respuestas del 34 %, una SLP a 1 año del 50 % y una supervivencia a 1 año del 73 %. En la cohorte de nivolumab-ipilimumab se vio una tasa de respuestas del 58 %, una SLP a 1 año 71 % y una supervivencia a 1 año del 85 %. La actividad en ambas cohortes fue independiente de la presencia o no de mutaciones en RAS y BRAF y de la presencia o no de síndrome de Lynch.

*PRIMERA LÍNEA**Nivolumab*

En otra cohorte del CM-142 se trataron 45 pacientes con CCRm MSI/MMRD en primera línea con nivolumab-ipilimumab. La tasa de respuestas fue del 69 %, la SLP a 2 años del 74 % y la supervivencia a 2 años del 79 % (6).

El fase III CM-8HW está comparando en primera línea de CCRm MSI/MMRD un brazo control con quimioterapia frente a dos brazos experimentales, uno con nivolumab y el otro, con nivolumab-ipilimumab.

Pembrolizumab

El fase III KN-177 (7,8) aleatorizó a 307 pacientes con CCRm MSI/MMRD en primera línea a un brazo control con quimioterapia frente a pembrolizumab. El objetivo principal eran la SLP y la supervivencia. Se observó un aumento significativo en la SLP (SLP a 2 años del 48 % frente al 19 %; HR: 0,6, p: 0,0002) y una tendencia que rozó la significación estadística preespecificada en supervivencia (supervivencia a 2 años del 78 % frente al 62 %; HR: 0,74, p: 0,03). Es importante destacar que el 60 % de los pacientes del brazo control recibieron inmunoterapia en líneas posteriores. Se vieron más respuestas en el brazo con pembrolizumab (43,8 % frente a 33,1 %) y estas respuestas fueron más duraderas. La calidad de vida también fue mejor en el brazo de pembrolizumab (9). Con estos datos, la FDA y la EMA han aprobado pembrolizumab en este contexto.

ATEZOLIZUMAB

El estudio de fase III COMMIT, actualmente en marcha, está comparando pacientes con CCRm MSI/MMRD en primera línea, FOLFOX-beva frente a atezolizumab y frente a atezolizumab-FOLFOX-beva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Chen D, Huang J-F, Liu K, Zhang L-Q, Yang Z, Chuai Z-R, et al. BRAFV600E Mutation and Its Association with Clinicopathological Features of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS ONE* 2014;9(3):e90607. DOI: 10.1371/journal.pone.0090607
2. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AE, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1500596
3. Le DT, Kim TW, Cutsem EV, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol* 2020;38(1):11-9. DOI: 10.1200/JCO.19.02107
4. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1182-91. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9
5. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz HJ, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(8):773-9. DOI: 10.1200/JCO.2017.76.9901
6. Lenz HJ, Lonardi S, Zagonel V, Cutsem EV, Limon ML, Wong KYM, et al. Nivolumab plus low-dose ipilimumab as first-line therapy in microsatellite instability-high/DNA mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: Clinical update. *J Clin Oncol* 2020;38(Suppl.4):11-11.
7. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al, KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
8. Andre T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol* 2021;39(Suppl.15):3500-3500.
9. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(5):665-77. DOI: 10.1016/S1470-2045(21)00064-4

Secuenciación en el tratamiento de pacientes con CCRm BRAF mutado

ELENA ÉLEZ FERNÁNDEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO).
Barcelona*

El cáncer colorrectal ya es uno de los tumores más frecuentemente diagnosticado en la población, con un particular incremento en pacientes menores de 50 años (1,2). En torno al 25 % de los pacientes debutará con la enfermedad diseminada y prácticamente el 50 % de los pacientes con estadios limitados acabará desarrollando enfermedad metastásica.

El conocimiento de la biología molecular de base, el desarrollo de terapias dirigidas con agentes antianangiogénicos o dirigidos, la señalización del receptor del factor de crecimiento antiepidérmico (EGFR) y BRAF, junto con la inmunoterapia y su combinación con la quimioterapia estándar, han mejorado el pronóstico de estos pacientes en términos tanto de supervivencia libre de progresión (SLP) como de supervivencia global (SG) en subpoblaciones específicas de CCRm. En este sentido, la vía RAS/RAF/MEK/ERK es crucial en el desarrollo del CCR. Las alteraciones de RAF de tipo B (BRAF) se encuentran en torno al 20 % de los pacientes con CCR de modo global y en aproximadamente el 12 % en la población metastásica. Son mutaciones impulsoras que conducen a la activación constitutiva de la quinasa BRAF y a la señalización sostenida de MAPK/ERK, lo que provoca un aumento de la proliferación y de la supervivencia celular y constituye un factor de mal pronóstico. De hecho, este tipo de tumores se asocia a una pobre diferenciación patológica, histología mucinosa y tumores primarios más avanzados. Tanto es así que en estos pacientes se ha descrito una mediana de supervivencia de aproximadamente entre 12 y 14 meses antes de la introducción de terapias dirigidas en comparación con los 21-25 meses para los pacientes con tumores BRAF nativo (3). Sin embargo, hasta hace poco no existía alternativa terapéutica específica para estos enfermos.

La baja frecuencia de esta mutación y el pobre pronóstico de estos pacientes han hecho que se trate de una

población de enfermos claramente infrarrepresentada en los ensayos clínicos regulatorios, lo que ha llevado a recomendaciones que posteriormente no se han confirmado como idóneas.

El ensayo TRIBE es un estudio aleatorizado y abierto en pacientes con CCRm irreseccable que comparó bevacizumab combinado con FOLFIRI o con FOLFOXIRI en primera línea de tratamiento. En un análisis de subgrupos, de los 28 pacientes con mutación BRAF-V600E la quimioterapia con triplete y bevacizumab resultó más activa que FOLFIRI más bevacizumab (SG de 19 frente a 10,7 meses y SLP de 7,5 frente a 5,5 meses en la combinación de triplete y doblete, respectivamente) (4). Sin embargo, esta magnitud de beneficio no se ha confirmado en el estudio posterior TRIBE 2, en el que se observó que el subgrupo con CCRm BRAF V600E mutado no se beneficia del enfoque intensivo (5). Asimismo, un metanálisis reciente de datos de pacientes individuales tratados con FOLFOXIRI-bevacizumab o dobletes más bevacizumab en CCRm en primera línea tampoco ha demostrado un mayor beneficio en términos de SG en este subgrupo de enfermos (HR: 1,11; IC: 95 %: 0,75 a 1,73) (6).

En la segunda línea de tratamiento, el ensayo clínico VELOUR: estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, evaluó la eficacia y la seguridad de aflibercept más FOLFIRI frente a placebo más FOLFIRI en pacientes con CCRm con progresión de la enfermedad al completar un régimen previo basado en oxaliplatino. El análisis de los 36 pacientes con CCRm BRAF V600E mostró una SG de 10,3 meses a favor de FOLFIRI aflibercept comparado con los 5,5 meses para la rama control (7). Este mismo fenómeno podemos observarlo con el ensayo clínico RAISE en el que se testaba ramucirumab combinado con FOLFIRI frente a FOLFIRI más placebo. En este caso se incluyeron un total de 41 pacientes con CCRm BRAF V600E mutado y se obtuvo una SG de 9

y de 4,2 meses, respectivamente (8). Sin embargo, es preciso destacar que no existen ensayos clínicos prospectivos que hayan evaluado específicamente la eficacia de estos agentes de forma específica en esta población de enfermos. Sin embargo, el beneficio de los antiangiogénicos en esta población debe considerarse con mucha cautela debido a que esta decisión se basaría en un análisis de subgrupos de estudios no dimensionados para encontrar diferencias en esta población de pacientes con una muy escasa representación.

El desarrollo de fármacos inhibidores de BRAF en combinación con anticuerpos anti-EGFR ha supuesto un cambio de paradigma (9). El ensayo clínico Beacon es un estudio de fase III abierto y aleatorizado dirigido a pacientes con CCRm BRAFV600E que hayan pasado un régimen previo de tratamiento y que compara las combinaciones encorafenib-cetuximab, encorafenib-cetuximab-binimetinib o quimioterapia basada en irinotecán-cetuximab (irinotecán-cetuximab o FOLFIRI-cetuximab a criterio del investigador) (10). El objetivo principal del estudio fue la SG y la tasa de respuesta global del triplete frente al control. La SG del doblete frente al control fue un objetivo secundario clave. La calidad de vida se evaluó como un objetivo secundario del estudio. El ensayo demostró superioridad en todos los términos de eficacia de las ramas experimentales frente al control, aunque sin diferencias en cuanto a doblete y triplete, motivo por el que a día de hoy la recomendación de tratamiento se basa en la combinación de encorafenib y cetuximab para esta población de pacientes.

Sin embargo, la evidencia sobre la optimización de la secuencia terapéutica sigue construyéndose. Conocer el valor de la combinación de terapia dirigida con quimioterapia en primera línea de tratamiento, el papel que juega la inmunoterapia en aquellos pacientes con coexistencia de inestabilidad de microsatélites, el modo más adecuado de revertir las resistencias y la mejor selección de pacientes empleando nueva tecnología de secuenciación en tejido y parafina constituyen preguntas de capital importancia que requieren contestarse.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_Espana_2021.pdf
2. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol* 2019;13(2):109-31. DOI: 10.1002/1878-0261.12417
3. Clarke CN, Kopetz ES. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: Clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *J Gastrointest Oncol* 2015;6(6):660-7.
4. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306-15.
5. Cremolini C, Antoniotti C, Rossini D, Lonardi S, Loupakis F, Pietrantonio F, et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicentre, open-label, phase 3, rand. *Lancet Oncol* 2020;21(4):497-507.
6. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2020 Aug 20;JCO2001225. DOI: 10.1200/JCO.20.01225
7. Wirapati P, Pomella V, Vandenbosch B, Kerr P, Maiello E, Grahame MJ, et al. Velour trial biomarkers update: Impact of RAS, BRAF, and sidedness on aflibercept activity. *J Clin Oncol* 2017;28(Suppl.3):III151-2. DOI: 10.1093/annonc/mdx302.004
8. Yoshino T, Portnoy DC, Obermannova R, Bodoky G, Prausová J, García-Carbonero R, et al. Biomarker analysis beyond angiogenesis: RAS/RAF mutation status, tumour sidedness, and second-line ramucirumab efficacy in patients with metastatic colorectal carcinoma from RAISE-a global phase III study. *Ann Oncol* 2019;30(1):124-31. DOI: 10.1093/annonc/mdy461
9. Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, Coffee EM, Nishino M, Cogdill AP, et al. EGFR-mediated reactivation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF-mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov* 2012;2(3):227-35.
10. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(17):1632-43.

Terapia con radioligandos: un paso hacia la medicina de precisión en las neoplasias neuroendocrinas

NIEVES MARTÍNEZ LAGO, CRISTINA REBOREDO RENDO, SOFÍA SILVA DÍAZ

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

Las neoplasias neuroendocrinas constituyen un grupo heterogéneo de tumores, originados en el sistema endocrino difuso y la cresta neural. Su incidencia ha aumentado significativamente en las últimas décadas hasta alcanzar los 6,98/100 000 habitantes en el año 2012.

La última década ha sido crucial para el manejo de las neoplasias neuroendocrinas. La caracterización molecular de estas neoplasias ha mejorado significativamente, gracias a la incorporación de nuevas técnicas diagnósticas a nuestra práctica clínica diaria como el ⁶⁸Galio-DOTATOC, caracterizado por una mayor sensibilidad y especificidad, especialmente para la estadificación inicial de un paciente, la localización de tumor primario y la selección de la terapia con radioligandos. Asimismo, la implementación de la última clasificación de OMS ha permitido optimizar la clasificación anatomopatológica de dichas neoplasias, con implicaciones terapéuticas y pronósticas. Finalmente, gracias a la incorporación a nuestro arsenal terapéutico de nuevas moléculas como análogos de somatostatina, agentes antidiana y antiangiogénicos, combinaciones de quimioterapia, así como la terapia con radioligandos, hemos asistido a una auténtica revolución en el tratamiento de dichos tumores.

El estudio NETTER-1 ha sido el primer ensayo clínico fase III randomizado que evaluó la eficacia y seguridad de la terapia con radioligandos (1). Se incluyeron pacientes con tumores neuroendocrinos bien diferenciados (Ki 67 \leq 20 %), de intestino medio, con expresión de receptores de somatostatina, en progresión a dosis estándar de análogos de somatostatina. Doscientos treinta y un pacientes fueron randomizados 1:1 a recibir ¹⁷⁷Lu-Dotatate 7.4 GBq + octeótrido 30 mg cada 8 semanas \times 4 ciclos seguido de octreótido 30 mg cada 4 semanas hasta progresión vs. octeótrido a altas dosis de 60 mg cada 4 semanas hasta progresión.

El tratamiento con ¹⁷⁷Lu-Dotatate se asoció a una supervivencia libre de progresión (PFS), su objetivo pri-

mario, significativamente más prolongada con una PFS a 20 meses del 65,2 % vs. 10,8 % y una mediana PFS no alcanzada vs. 8,4 meses (HR 0,21 [95 % CI 0,13-0,33]; $p < 0,001$). Asimismo, ¹⁷⁷Lu-Dotatate aumentó significativamente la tasa de respuestas objetivas (ORR): 18 % vs. 3 % ($p < 0,001$). El tratamiento fue bien tolerado, destacando como toxicidades grado 3-4 la presencia de neutropenia, trombopenia y linfopenia en el 1 %, 2 % y 9 %, respectivamente; así como el desarrollo de síndromes mielodisplásicos en el 2 % de los pacientes.

Además, el tratamiento con ¹⁷⁷Lu-Dotatate proporcionó un beneficio significativo en términos de calidad de vida, asociándose a un tiempo hasta deterioro de la calidad de vida más prolongado en diversos dominios como el estado de salud global, el funcionamiento físico y de roles, la astenia, el dolor, la diarrea, así como las preocupaciones relacionadas con la enfermedad y la imagen corporal (2).

Sin embargo, una de las limitaciones del estudio NETTER-1 era el hecho que incluía exclusivamente tumores de intestino medio. La evidencia disponible sobre la eficacia de ¹⁷⁷Lu-Dotatate en otras localizaciones (tumores gastroenteropancreáticos, pulmonares o de origen desconocido) procede de la serie ERASMUS MC (3), en el que analizaron los datos eficacia y seguridad de 443 pacientes daneses que recibieron al menos 600 mCi de ¹⁷⁷Lu-Dotatate antes de 2013. La ORR global fue del 39 % y la estabilización de enfermedad del 43 %. La mediana de PFS y OS fue de 29 y 63 meses, respectivamente. La toxicidad a largo plazo incluía el desarrollo de síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas en el 1,5 % y el 0,7 %.

Con base en estos resultados la terapia con radioligandos fue aprobada por las principales agencias reguladoras (EMA en 2017 y FDA en 2018) para el tratamiento de los tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos con expresión de receptores de somatostatina y se ha incorporado a las principales guías de práctica clínica.

Recientemente han sido publicados los datos finales de supervivencia global (OS) del estudio NETTER-1, tras alcanzarse los 5 años de seguimiento desde la inclusión del último paciente (4). El tratamiento con ¹⁷⁷Lu-Dotatate se asoció con una tendencia no significativa a una mayor OS: 48 vs. 36,3 meses (HR 0,84 [95% CI 0,60-1,17], p = 0,30). Durante el seguimiento a largo plazo (> 18 meses), el 36 % de los pacientes del brazo control recibieron tratamiento con radioligandos (fundamentalmente ¹⁷⁷Lu-Dotatate). No se evidenciaron nuevos eventos adversos graves relacionados con el tratamiento, reforzando así su perfil de seguridad.

Sin embargo, las opciones de tratamiento tras progresión a la terapia con radioligandos continúan siendo limitadas, por lo que ha surgido la posibilidad del retratamiento con radioligandos como una potencial estrategia terapéutica. En un metaanálisis (5) que ha evaluado los datos de 506 pacientes procedentes 13 estudios de retratamiento con ¹⁷⁷Lu-Dotatate y/o ⁹⁰Y-PRRT se ha evidenciado una PFS para el retratamiento con ¹⁷⁷Lu-Dotatate de 12,52 meses (IC 95% 9.82-15.22), siendo similar para los estudios de retratamiento con ¹⁷⁷Lu-Dotatate solo o en combinación con ⁹⁰Y-PRRT; una OS de 26,78 meses y una toxicidad grado 3-4 en el 5 %. Sin embargo, la heterogeneidad entre los distintos estudios, fundamentalmente retrospectivos, hacen que dichos datos deban interpretarse con cautela.

Todos los aspectos relevantes respecto a la terapia con radioligandos serán revisados en esta ponencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of ¹⁷⁷Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1607427
2. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, Kulke M, Bushnell D, Caplin M, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With ¹⁷⁷Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(25):wW2578-84.
3. Brabander T, van der Zwan WA, Teunissen JJM, Kam BLR, Felders RA, de Herder WW, et al. Long-Term Efficacy, Survival, and Safety of [¹⁷⁷Lu-DOTA0,Tyr3] octreotate in Patients with Gastroenteropancreatic and Bronchial Neuroendocrine Tumors. *Clin Cancer Res* 2017;23(16):4617-24.
4. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruzsniwski PB, Bodei L, Hendifar A, et al. ¹⁷⁷Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(12):1752-63.
5. Strosberg J, Leeuwenkamp O, Siddiqui MK. Peptide receptor radiotherapy re-treatment in patients with progressive neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Treat Rev* 2021;93:102141. Erratum in: *Cancer Treat Rev* 2021;97:102203.

Papel de la inmunoterapia en el cáncer de esófago

MARÍA ALSINA MAQUEDA

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario de Navarra. Pamplona

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago representa la 7.^a causa por cáncer y la 6.^a causa de muerte por cáncer. Existen dos subtipos histológicos bien diferenciados: el carcinoma escamoso (SCC) y el adenocarcinoma (AC). Aunque el SCC representa aproximadamente el 90 % de los casos a nivel mundial, la incidencia del AC está aumentando y de hecho es mayor que la del SCC en el primer mundo, probablemente precedido por el desarrollo económico y los cambios en la dieta. La sinergia entre un excesivo consumo de alcohol y el tabaco es el mayor factor de riesgo de SCC en Europa. Los factores de riesgo del AC, igual que los tumores de la unión gastroesofágica (UGE), incluyen la obesidad, el reflujo gastroesofágico y una dieta rica en grasas y pobre en fibra. En ambos casos existe una lesión inflamatoria como causa del cáncer, hecho que explicaría el beneficio de la inmunoterapia.

INMUNOTERAPIA ADYUVANTE

El estudio fase III CheckMate-577 evaluó el efecto del tratamiento adyuvante durante un año con el anticuerpo anti-PD1 nivolumab. El estudio incluyó pacientes afectos de cáncer de esófago (SCC y AC) y de UGE tratados con quimiorradioterapia neoadyuvante y posterior cirugía, con evidencia de respuesta patológica residual en la pieza quirúrgica (\geq ypT1 y/o \geq ypN1). El estudio demostró una mejoría de la supervivencia libre de enfermedad en aquellos pacientes tratados con nivolumab (22,4 meses) comparado con placebo (11,0 meses; *hazard ratio* [HR] 0,69; intervalo de confianza [IC] del 95 % 0,56-0,86; $p < 0,001$).

INMUNOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA

El SCC parece ser modestamente más sensible a la inmunoterapia que el AC, en base a los ensayos con los

anticuerpos anti-PD1 nivolumab y pembrolizumab. De todas formas, el efecto de la inmunoterapia es evidente en ambas histologías, en aquellos tumores con niveles de PD-L1 elevados.

PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

El estudio de fase III KEYNOTE-590 evaluó el papel de añadir pembrolizumab a una primera línea de tratamiento con cisplatino-5-FU. Se incluyeron tanto pacientes con SCC como con AC, aunque la mayoría (73 %) eran SCC. El mayor beneficio en supervivencia global (SG) se observó en pacientes con SCC y PD-L1 elevado (CPS \geq 10; HR 0,57; IC 95 % 0,43-0,75; $p < 0,0001$), aunque se demostró también beneficio en: a) todos los pacientes con CPS \geq 10 (HR 0,62; IC 95 % 0,49-0,78; $p < 0,0001$); b) todos los pacientes SCC independientemente de PD-L1 (HR 0,72; IC 95 % 0,60-0,88; $p = 0,0006$); y c) todos los pacientes randomizados (HR 0,73; IC 95 % 0,62-0,86; $p < 0,0001$). Un análisis *post hoc* sugiere que no existe beneficio en el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS < 10 .

El estudio fase III CheckMate-648 randomizó a pacientes con SCC a recibir: a) cisplatino-5-FU; b) nivolumab-cisplatino-5-FU; o c) nivolumab y el anticuerpo anti-CTLA ipilimumab. Los pacientes tratados con nivolumab-quimioterapia presentaron mejor SG comparado con los pacientes que solo recibieron quimioterapia. Este beneficio es mayor en aquellos pacientes con expresión de PD-L1 en célula tumoral ≥ 1 % (HR 0,54; IC 95 % 0,37-0,80; $p < 0,0001$). El tratamiento con nivolumab-ipilimumab también demostró mejoría en la SG al compararse con el tratamiento con solo quimioterapia, aunque sin impacto en la supervivencia libre de progresión y con una mayor mortalidad durante los primeros meses.

SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Para pacientes con SCC, el estudio fase III ATTRACTION-3 demostró el beneficio de una segunda línea de tratamiento con nivolumab en monoterapia. En este estudio, los pacientes se randomizaron a recibir nivolumab o quimioterapia basada en taxanos. Los pacientes que recibieron nivolumab mostraron una mayor SG (HR 0,77; IC 95 % 0,62-0,96; $p = 0,019$). El beneficio fue independiente de la expresión de PD-L1 sobre la célula tumoral (no se ha reportado si existen diferencias en cuanto a la expresión de PD-L1 por CPS).

Evaluando también la 2.^a línea de tratamiento, el estudio fase III KEYNOTE-181 randomizó pacientes afectados de SCC y AC a recibir pembrolizumab en monoterapia o quimioterapia (taxanos o irinotecán). Se objetivó un beneficio en la SG en aquellos pacientes con PD-L1 CPS ≥ 10 (HR 0,69; IC 95 % 0,52-0,93; $p = 0,0074$), y en los SCC (HR 0,78; IC 95 % 0,63-0,96; $p = 0,0095$).

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, Vignat J, Giovannucci EL, McGlynn KA, et al. Global Burden of 5 Major Types of Gastrointestinal Cancer. *Gastroenterology* 2020;159(1):335-49.
2. Chau I, Doki Y, Ajani JA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. *J Clin Oncol* 2021;39(18_suppl):abstract LBA4001.
3. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1506-17.
4. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021;384(13):1191-203.
5. Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2020;38(35):4138-48.
6. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021;398(10302):759-771.
7. 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.
8. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D. *Cancer epidemiology and prevention*. 4th ed. New York, NY: Oxford University Press; 2018.

Tratamiento con antiangiogénicos del cáncer gástrico

ANA FERNÁNDEZ MONTES, MORGANA PÉREZ FOJO, MIGUEL ÁNGEL NÚÑEZ VIEJO,
JACOBO PÉREZ ABAD, IRIA TESOURO BLANCO, CARMEN LÓPEZ DOLDÁN

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

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma gástrico y de la unión esofago-gástrica (UEG) representa el 5.º cáncer más frecuente a nivel mundial (4.º en hombres y 7.º en mujeres), y es la 3.ª causa de muerte por cáncer (1). En el año 2020 se diagnosticaron 1 089 103 casos en el mundo y se prevé que en España en el año 2021 se hayan diagnosticado 7313 casos (4506 en varones y 2807 en mujeres), representando el 9.º tumor en incidencia (2).

Por ello representa un importante problema de salud. El objetivo de esta publicación es revisar el lugar que ocupan los antiangiogénicos en el tratamiento del cáncer gástrico.

BASE BIOLÓGICA

Debemos diferenciar dos procesos, por un lado, la “vasculogénesis” que se refiere al proceso de génesis de vasos sanguíneos “de novo” sin vasos precursores que dará lugar al corazón y a la vasculatura primitiva dentro del embrión y, por otro lado, la “angiogénesis” (3). La angiogénesis es un proceso vital, envuelto en procesos fisiológicos que implican la cicatrización, pero que también emplean los diferentes tumores para “soportar” su crecimiento y diseminación, en definitiva, su supervivencia. Fue ya descrita en 1971 por Judah Folkman (4,5).

La familia del factor de crecimiento vascular (VEGF) está compuesta por cinco ligandos (factor de crecimiento placentario -PGF- y VEGF-A, -B, -C y -D) y tres receptores, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3, que están expresados en la superficie de las células endoteliales de los vasos sanguíneos y linfáticos. Dichos receptores tienen un dominio tirosín quinasa (TK) (6).

La interacción más importante que favorece el crecimiento tumoral a través de la angiogénesis deriva

de la interacción entre VEGF-A y el VEGFR-2, en donde se activa la dimerización y transfosforilación en el dominio TK induciendo la activación de enzimas y vías de señalización que conducen a la proliferación y supervivencia de las células endoteliales (7).

Sin embargo, VEGF-A está implicado en funciones no exclusivamente angiogénicas, sino que inhibe la respuesta inmune al actuar inhibiendo la maduración de células dendríticas, la inhibición de la apoptosis y favoreciendo la permeabilidad de los vasos tumorales, lo que dificulta el acceso de la quimioterapia a los tumores (8).

La sobreexpresión de VEGF en adenocarcinomas gástricos y de UEG se correlaciona con una mayor agresividad tumoral y peor pronóstico (9).

Por todo ello una de las líneas desarrolladas para frenar la progresión tumoral en adenocarcinomas gástricos ha sido el bloqueo de la angiogénesis a través de terapias dirigidas, bien en forma de anticuerpos monoclonales o bien a través de inhibidores tirosín quinasa (TKI).

PAPEL DE LOS ANTIANGIOGÉNICOS EN PRIMERA LÍNEA

El tratamiento estándar establecido para la primera línea del adenocarcinoma gástrico y UEG consiste en dobles de platino con fluoropirimidina con o sin la asociación de trastuzumab en función del estatus de expresión Her2, alcanzando medianas de supervivencia de 16 meses y 11 meses respectivamente (10).

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal, IgG1 dirigido frente al ligando VEGF-A. Su desarrollo en cáncer gástrico en primera línea englobó dos estudios fase III, AVAGAST y AVATAR sin alcanzar sus objetivos principales.

El estudio fase III AVAGAST comparó la adición de bevacizumab/placebo a fluoropirimidina y cisplatino en 774 pacientes, y demostró un beneficio en la supervivencia

libre de progresión (SLP) (6,7 meses vs. 5,3 meses, p: 0,0037) y en la tasa de respuestas (RR) (46,0 % vs. 37,4 %, p: 0,0315), sin demostrar un incremento en la supervivencia global (SG) (HR: 0,87; IC 95 % 0,73-1,03; 12,1 meses vs. 10,1 meses, p: 0,1002), objetivo principal del estudio (11). Sin embargo, se demostró impacto en supervivencia en población “panamericana” (HR: 0,63; IC 95 % 0,43-0,94). Un análisis exploratorio realizado *a posteriori* reflejó que con una menor frecuencia esta población recibe líneas terapéuticas sucesivas y que debutan en etapas más avanzadas (peor *performance estatus* -PS-, mayor tamaño del primario y presencia de metástasis hepáticas), favoreciendo por ello el beneficio de tratamiento en primera línea con bevacizumab al no verse impactado con la recepción de líneas sucesivas (12). En la misma línea el estudio AVATAR (n = 202 pacientes), realizado en China, tampoco demostró impacto ni en SG ni en SLP ni en RR con dicha combinación (13).

Ramucirumab es un anticuerpo IgG1 que bloquea la unión en el receptor, VEGFR-2, a los ligandos VEGF-A, -C, -D, y bloquea la activación de la vía de señalización comentada previamente. En primera línea fue investigado en el estudio fase III, RAINFALL. Evaluó en 645 pacientes el papel de asociar ramucirumab/placebo a una combinación de cisplatino y fluorouracilo, teniendo como objetivo principal la SLP evaluada por el investigador. La SLP evaluada por investigador se incrementó con respecto del grupo de placebo (HR: 0,753; IC 95 % CI 0,60-0,93, p: 0,0106; 5,7 meses vs. 5,4 meses), sin corroborarse dicho hallazgo en SLP en una revisión central y sin constatar un incremento en la SG (HR 0,96; IC 95 % 0,80-1,15, p: 0,6757; 11,2 meses vs. 10,7 meses) (14).

Por lo tanto, hasta la fecha no se ha documentado que la adición de un antiangiogénico impacte en el tratamiento del cáncer gástrico y de la UEG asociado a quimioterapia en primera línea.

PAPEL DE ANTIANGIOGÉNICOS EN SEGUNDA LÍNEA

Entre un 40-50 % de los pacientes en población occidental serán candidatos a recibir un tratamiento en segunda línea de cáncer gástrico y de la UEG. Se recomiendan citotóxicos como paclitaxel semanal, docetaxel e irinotecán al haber demostrado su eficacia en estudios fase III en términos de supervivencia global y calidad de vida (10).

Se ha evaluado ramucirumab en segunda línea de cáncer gástrico y UEG en dos estudios fase III, RAINBOW y REGARD, que lo establecen como uno de nuestros estándares en nuestra práctica clínica.

REGARD

El estudio fase III REGARD comparó ramucirumab frente a placebo en pacientes tratados en segunda línea

y demostró un impacto en SG frente a placebo (HR: 0,78; IC 95 % 0,60-1,0, p: 0,047; 5,2 meses vs. 3,8 meses) y en SLP (HR 0,48; IC 95 % 0,38-0,62, p: 0,0001; 2,1 meses vs. 1,3 meses) con una incidencia de efectos secundarios similar en ambos brazos. Uno de los hallazgos más destacables es en un análisis exploratorio el incremento al deterioro del PS a 2 o más superior para el brazo de ramucirumab (HR: 0,59; IC 95 % 0,41-0,83, p: 0,002; 5,1 meses vs. 2,4 meses) (15,16).

RAINBOW

El estudio fase III RAINBOW evaluó el papel de la combinación de paclitaxel/ramucirumab frente a paclitaxel, en 665 pacientes, y demostró un incremento de la SG para la combinación (HR 0,81; IC 95 % 0,68-0,96, p: 0,02; 9,6 meses vs. 7,4 meses) y de la SLP (HR 0,64; IC 95 % 0,54-0,75, p < 0,0001; 4,4 meses vs. 2,9 meses) y de nuevo demostró un mayor tiempo a deterioro del PS mayor o igual de 2 en el brazo de la combinación. Entre sus efectos secundarios hubo una mayor incidencia de neutropenias para la combinación que para la monoterapia (grado 3: 22 % vs. 16 % y grado 4: 19 % vs. 3 %), así como una mayor incidencia de hipertensión arterial grado 3 (14 % vs. 25 %) (17,18).

Tomados en conjunto los dos estudios previos ponen de manifiesto el papel de los antiangiogénicos en el tratamiento del cáncer gástrico en segunda línea.

RAMUCIRUMAB EN ESTUDIOS DE VIDA REAL

Diferentes estudios europeos han demostrado la reproductibilidad de los estudios RAINBOW y REGARD. Por un lado, el estudio RAMIS realizado en España demostró una SLP de 3,9 meses y una SG de 7,4 meses para la combinación, en pacientes de vida real, que no cumplían los criterios de inclusión de los ensayos clínicos. Las mismas conclusiones se extraen del estudio italiano RAMOSS (19,20).

RAMUCIRUMAB Y FOLFIRI

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

En este sentido se ha evaluado el papel de la combinación de FOLFIRI a ramucirumab en el estudio fase II

RAMIRIS randomizó a 111 pacientes a recibir paclitaxel/ramucirumab o FOLFIRI/ramucirumab, sin encontrar diferencias en la mediana de SG, 7,6 meses para paclitaxel ramucirumab y 6,8 meses para FOLFIRI/ramucirumab. Sin embargo, en aquellos pacientes que habían recibido docetaxel previamente sí que se encontraron diferencias en la SLP, siendo de 4,3 meses para FOLFIRI/ramucirumab y de 2 meses para paclitaxel y ramucirumab (HR 0;49, p: 0,008) sin diferencias en la mediana de SG (7,5 meses para FOLFIRI/ramucirumab y 6.4 meses para paclitaxel/ramucirumab (HR 0,71, p: 0,25). Este hallazgo exploratorio ha llevado al desarrollo de un fase III en este sentido con objeto de definir cuál es la mejor secuencia tras la recepción previa de un taxano (21).

PAPEL DE ANTIANGIOTICOS EN TERCERA LÍNEA Y SUCEVAS

Apatinib es un inhibidor tirosin quinasa (TKI) que se une al VEGFR-2, y fue estudiado en un estudio fase III (n = 267) frente a placebo en población China en progresión a dos o más líneas de tratamiento. Incrementó la SG en el brazo de apatinib comparado con placebo (HR 0,70; IC 95 % 0,53-0,93; p: 0,0156; 6,5 meses vs. 4,7 meses) y la SLP (HR 0,44; IC 95 %, 0,33-0,59; p < 0,001; 2,6 meses vs. 1,8 meses), siendo sus efectos secundarios más frecuentes el síndrome de mano-pie, la proteinuria y la hipertensión (22).

FUTURO

Recientemente la inmunoterapia se ha posicionado de la mano de nivolumab, anticuerpo anti-PD1, en combinación en el tratamiento de primera línea del adenocarcinoma esofagogástrico, en el subgrupo CPS \geq 5 (23).

Sin embargo, conocemos que un porcentaje de pacientes presenta resistencia primaria a tratamientos inmunoterápicos derivado de un microambiente supresor, encontrándose implicado en dicho mecanismo el VEGF como se ha expuesto anteriormente. Por ello la terapia antiangiogénica podría normalizar dicho microambiente y revertir dicha resistencia primaria. Es por ello que el futuro del tratamiento antiangiogénico en cáncer gástrico viene de la mano de combinaciones con inmunoterapia.

Disponemos aún de poca evidencia en este sentido. Se han comunicado resultados prometedores de diferentes estudios fase I/II.

Recientemente se han publicado los resultados de la combinación de nivolumab y ramucirumab en el tratamiento de segunda línea (n = 44 pacientes) con una RR del 37,2 %, una SLP mediana de 5,1 meses y una SG mediana de 13,1 meses (24).

Por otro lado, lenvatinib es un TKI que bloquea VEGFR-1-3. Se han publicado los resultados del estudio fase II que valoró como tratamiento de primera o segunda línea la combinación de pembrolizumab (anticuerpo anti-PD1) con lenvatinib en 29 pacientes chinos tratados en primera o segunda línea de cáncer gástrico avanzado, traduciendo una RR del 69 %, apreciando como toxicidades más relevantes la trombopenia, la hipertensión y la proteinuria (25).

Estos hallazgos se han reproducido recientemente al comunicarse los resultados de la cohorte de gástrico del estudio LEAP 005, que evaluó también el papel de la adición de lenvatinib a pembrolizumab en pacientes tratados en tercera línea o sucesivas. Se incluyeron 31 pacientes, con una RR, objetivo principal del estudio del 10 % y un control de enfermedad del 48 % (26).

CONCLUSIONES

Contextualizando todo lo expuesto el papel presente del tratamiento de los fármacos antiangiogénicos en adenocarcinoma gástrico y de la UEG se encuentra en la segunda línea y viene de la mano de ramucirumab bien en monoterapia o en combinación con paclitaxel.

Probablemente la combinación futura venga de la asociación de diferentes antiangiogénicos con inmunoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424. DOI: 10.3322/caac.21492. Erratum in: *CA Cancer J Clin* 2020;70(4):313.
2. SEOM. Las cifras del cáncer en España 2021. Disponible en: https://seom.org/images/Cifras_del_cancer_en_España_2021.pdf
3. Patan S. Vasculogenesis and angiogenesis. *Cancer Treat Res* 2004;117:3-32. DOI: 10.1007/978-1-4419-8871-3_1
4. Folkman J. Role of angiogenesis in tumor growth and metastasis. *Semin Oncol* 2002;29(6 Suppl 16):15-8. DOI: 10.1053/sonc.2002.37263
5. Folkman J. Tumor angiogenesis: therapeutic implications. *N Engl J Med* 1971;285(21):1182-6. DOI: 10.1056/NEJM197111182852108
6. Veikkola T, Karkkainen M, Claesson-Welsh L, Alitalo K. Regulation of angiogenesis via vascular endothelial growth factor receptors. *Cancer Res* 2000;60(2):203-12.
7. Carmeliet P. VEGF as a key mediator of angiogenesis in cancer. *Oncology* 2005;69 (Suppl 3):4-10. DOI: 10.1159/000088478
8. Lapeyre-Prost A, Terme M, Pernot S, Pointet AL, Voron T, Tartour E, et al. Immunomodulatory Activity of VEGF in Cancer. *Int Rev Cell Mol Biol*. 2017;330:295-342. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2016.09.007
9. Lieto E, Ferraraccio F, Orditura M, Castellano P, Mura AL, Pinto M, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) and epidermal growth factor receptor (EGFR) is an independent prognostic indicator of worse outcome in gastric cancer patients. *Ann Surg Oncol* 2008;15(1):69-79. DOI: 10.1245/s10434-007-9596-0

10. Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clin Transl Oncol* 2020;22(2):236-44. DOI: 10.1007/s12094-019-02259-9
11. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3968-76. DOI: 10.1200/JCO.2011.36.2236
12. Sawaki A, Yamada Y, Yamaguchi K, Nishina T, Doi T, Satoh T, et al. Regional differences in advanced gastric cancer: exploratory analyses of the AVAGAST placebo arm. *Gastric Cancer* 2018;21(3):429-38. DOI: 10.1007/s10120-017-0773-y
13. Shen L, Li J, Xu J, Pan H, Dai G, Qin S, et al. Bevacizumab plus capecitabine and cisplatin in Chinese patients with inoperable locally advanced or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: randomized, double-blind, phase III study (AVATAR study). *Gastric Cancer* 2015;18(1):168-76. DOI: 10.1007/s10120-014-0351-5
14. Fuchs CS, Shitara K, Di Bartolomeo M, Lonardi S, Al-Batran SE, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(3):420-35. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30791-5
15. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5
16. Chau I, Passalacqua R, Zalberg JR, Fuchs CS, Liepa AM, Hsu Y, et al. Tolerability and quality-of-life (QoL) results from the phase 3 REGARD study: Ramucirumab versus placebo in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma. *Eur J Cancer* 2013;49:S615.
17. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224-35. DOI: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6
18. Al-Batran S-E, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, Hironaka S, et al. Quality-of-life and performance status results from the phase III RAINBOW study of ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2016;27:673-9.
19. Longo F, Jorge M, Yaya R, Montes AF, Lago NM, Brozos E, et al. Real-life use of ramucirumab in gastric cancer in Spain: the RAMIS study. *Future Oncol*. 2021;17(14):1777-91. WDOI: 10.2217/fon-2020-1216
20. Di Bartolomeo M, Niger M, Tirino G, Petrillo A, Berenato R, Laterza MM, et al. Ramucirumab as Second-Line Therapy in Metastatic Gastric Cancer: Real-World Data from the RAMoss Study. *Target Oncol* 2018;13:227-34. DOI: 10.1007/s11523-018-0562-5
21. Lorenzen S, Thuss-Patience PC, Pauligk C, Goekkurt E, Ettrich TJ, Lordick F, et al. FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab as second-line therapy for patients with advanced or metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with or without prior docetaxel: Results from the phase II RAMIRIS Study of the AIO. *J Clin Oncol* 2020;38:4514.
22. Li J, Qin S, Xu J, Xiong J, Wu C, Bai Y, et al. Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Apatinib in Patients With Chemotherapy-Refractory Advanced or Metastatic Adenocarcinoma of the Stomach or Gastroesophageal Junction. *J Clin Oncol* 2016;34(13):1448-54. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.5995
23. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2021;398(10294):27-40. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2
24. Nakajima TE, Kadowaki S, Minashi K, Nishina T, Yamataka T, Hayashi Y, et al. Multicenter Phase I/II Study of Nivolumab Combined with Paclitaxel Plus Ramucirumab as Second-line Treatment in Patients with Advanced Gastric Cancer. *Clin Cancer Res* 2021;27(4):1029-36. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-3559
25. Kawazoe A, Fukuoka S, Nakamura Y, Kuboki Y, Wakabayashi M, Nomura S, et al. Lenvatinib plus pembrolizumab in patients with advanced gastric cancer in the first-line or second-line setting (EPOC1706): an open-label, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(8):1057-65. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30271-0
26. Chung HC, Zarnie Lwin Z, Gomez-Roca C, et al. LEAP-005: A phase II multicohort study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated selected solid tumors: Results from the gastric cancer cohort. *J Clin Oncol* 2021;39 (Suppl 3):abstr 230. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.230

Incorporando la medicina de precisión en cáncer de páncreas

TERESA MACARULLA MERCADÉ

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

El cáncer de páncreas sigue siendo uno de los tumores con menos avances en supervivencia en los últimos años. Desgraciadamente las cifras de incidencia y mortalidad siguen estando demasiado cerca la una de la otra (1).

En los últimos años el mejor conocimiento de este tumor ha permitido identificar las principales alteraciones moleculares que promueven el inicio y posteriormente la progresión de este tumor (2). El análisis del TCGA describía las mutaciones en *KRAS*, en *TP53*, en *CDKN2A* y en *SMAD4* como las más frecuentemente alteradas en el cáncer de páncreas. Además, todas estas alteraciones tienen en común que no se pueden bloquear farmacológicamente a día de hoy. Ello hace que actualmente el tratamiento del cáncer de páncreas siga dependiendo de la quimioterapia, con pocas opciones más allá de la primera línea de tratamiento con gemcitabina y nab-paclitaxel o folfirinox.

Entre un 5-7 % de los adenocarcinomas de páncreas no van a presentar mutación en *KRAS*, y estos tumores van a ser molecularmente distintos al resto, por presentar una proporción superior de alteraciones que sí podemos bloquear farmacológicamente (3).

También tenemos datos del impacto que pueden tener los tratamientos personalizados en tumores con alteraciones sí *targeteables*. Un grupo americano ha publicado su experiencia analizando 677 tumores de páncreas, de los cuales 27 % tenían una alteración *targeteable*. Un 24 % de estos tumores se trataron con un tratamiento dirigido. Este grupo presentaba una supervivencia superior a los pacientes que no recibían terapia dirigida (HR 0.42) (4).

Algunos ejemplos de alteraciones que pueden tratarse con tratamiento dirigido son las fusiones en *RET*, en *NRG1* o en *TREK*, especialmente frecuentes en los pacientes con tumores *KRAS* no mutados.

Respecto a la mutación de *KRAS*, en los últimos años se ha realizado un importante esfuerzo para poder bloquear esta vía. Este año en el congreso americano de tumores digestivos (ASCO GI) se han presentado datos prometedores de pacientes portadores de la mutación en *KRAS G12C* que fueron tratados con adagrasib, un inhibidor selectivo, covalente e irreversible de *KRAS G12C*. Desafortunadamente solo un 1-2 % de los pacientes con cáncer de páncreas presentan esta mutación (5) (Fig. 1). Siguen las investigaciones para poder bloquear la vía de *KRAS* en el cáncer de páncreas.

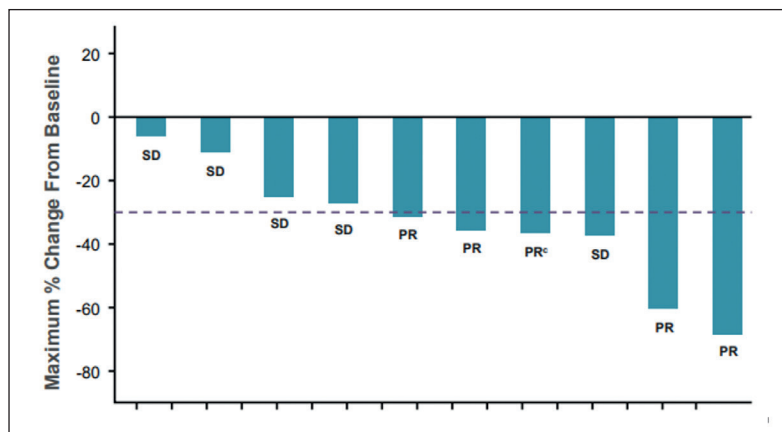


Fig. 1. Respuestas reportadas en pacientes afectados de un adenocarcinoma de páncreas portadores de la mutación *KRAS G12C* y tratados con adagrasib ($n = 10$) (5).

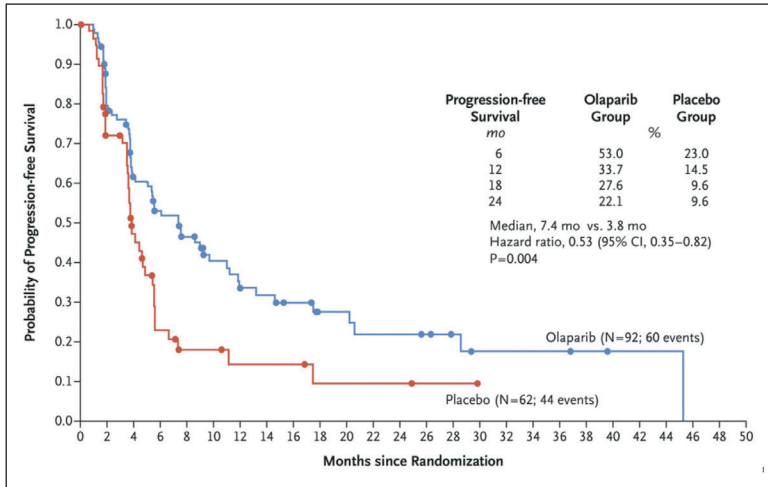


Fig. 2. Supervivencia libre de progresión en los pacientes incluidos en el estudio POLO (6).

El grupo de alteraciones de los genes de reparación del ADN también supone una alteración importante en cáncer de páncreas. Diferentes estudios demuestran que los pacientes portadores de mutaciones en los genes de reparación del ADN presentan más beneficio del tratamiento con quimioterapia basada en platino que los no mutados. Así mismo, el estudio polo demostró el beneficio del tratamiento con olaparib (un inhibidor del PARP) como tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes portadores de una mutación germinal de *BRCA 1 o 2* y sin progresión tras un tratamiento de inducción con quimioterapia basada en platino (6) (Fig. 2). Esta estrategia ha sido ya aprobada por las principales agencias regulatorias y supone un nuevo estándar de tratamiento para este grupo de pacientes.

En conclusión, a pesar de que el adenocarcinoma de páncreas sigue siendo un tumor con un pronóstico infausto, en los últimos años se han publicado datos que nos identifican grupos de pacientes con alteraciones moleculares que pueden ser tratados con terapia dirigida con resultados prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel, et al. CA Cancer J Clin 2022.
2. Aguirre A. Cancer Cell 2017.
3. Lowery MA, O'Reilly EM. Clin Cancer Res 2017.
4. Pishvaian M, et al. Lancet Oncology 2020.
5. Bekaii-Saab T, et al. Presented in 2022 ASCO GI Meeting.
6. Golan T. New Engl J Med 2019.

Redefiniendo la secuencia en el mantenimiento del COA: ¿cómo optimizamos el tratamiento?

ANA SANTABALLA BERTRÁN

Sección de Cáncer de Mama y Tumores Ginecológicos. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari i Politècnic La Fe. Valencia

Hasta hace una década el tratamiento del cáncer de ovario avanzado (COA) se sustentaba en dos pilares fundamentales: la cirugía de citorreducción y la quimioterapia basada en platino. La introducción en la última década de las terapias dirigidas, fundamentalmente antiangiogénicos e inhibidores de PARP, ha supuesto un importante avance en la mejora de la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global, lo que ha convertido el CO avanzado en una enfermedad crónica.

El tratamiento con terapias dirigidas en CO retrasa la progresión de la enfermedad y prolonga el intervalo entre las diferentes líneas de quimioterapia, pero siempre en el contexto del tratamiento de mantenimiento. Conceptualmente, un tratamiento de mantenimiento ideal debe tener un perfil de toxicidad manejable, así como no tener impacto en la eficacia de las sucesivas líneas de tratamiento.

La aprobación de antiangiogénicos e IPARP con base en su eficacia, tanto en primera como en segunda línea de tratamiento del COA, ha supuesto, indudablemente,

un cambio de paradigma. Sin embargo, también plantea algunos interrogantes que se trasladan ya a la práctica clínica. En cuanto al tratamiento en sí con terapias dirigidas se nos plantean muchos interrogantes: ¿secuencia de terapias dirigidas o combinación? Si secuencia, ¿cuál es la mejor secuencia? Si combinación, ¿qué haremos después? En cuanto a la selección de pacientes, ¿qué factores debemos considerar? ¿Qué papel tienen los biomarcadores en la decisión?

A lo largo de esta presentación, analizaremos la evidencia científica acerca del tratamiento de mantenimiento con terapias dirigidas en primera y segunda línea intentando encontrar la respuesta a estas preguntas y nos centraremos en los factores a considerar en la elección de la secuencia, que son, en nuestra opinión, el estatus de BRCA/HRD, PS de la paciente, el inicio del tratamiento neoadyuvante o de la cirugía de entrada, el volumen de la enfermedad residual tras la cirugía, la respuesta al platino y, cómo no, las opciones de tratamiento en segunda línea en función del tratamiento utilizado en la primera.

Escenarios tras la progresión a iPARP

MARÍA QUINDÓS VARELA

Hospital Universitario de A Coruña. A Coruña

El cáncer epitelial de ovario es una enfermedad heterogénea. Se clasifica en cinco subtipos histológicos principales, en los que el más frecuente es el carcinoma seroso de alto grado. Cada subtipo presenta alteraciones moleculares diferentes y este mejor conocimiento de la biología molecular ha permitido el estudio y el desarrollo de nuevas terapias dirigidas, como los inhibidores de la poli ADP ribosa polimerasa (PARP) (1).

La incorporación de los inhibidores de PARP (iPARP) como tratamiento de mantenimiento en el cáncer de ovario avanzado (COA) tras respuesta a doblete de platino inicialmente en recaída (olaparib, niraparib y rucaparib), y más recientemente en primera línea (olaparib, niraparib y olaparib-bevacizumab), ha supuesto un cambio de paradigma en el abordaje del cáncer de ovario al lograr mejorar la supervivencia libre de progresión (SLP) (2). Este beneficio es de mayor magnitud en pacientes con mutación BRCA 1/2 somática o en línea germinal (BRCAm), pero también han demostrado beneficio significativo en las pacientes sin mutación de BRCA (BRCAwt), especialmente en las que presentan deficiencia de recombinación homóloga (HRD). Desafortunadamente, al igual que con la quimioterapia con platino, la mayoría de pacientes adquirirán resistencia al tratamiento con iPARP. No tenemos un estándar de tratamiento en este escenario, por lo que surge la necesidad de investigar, comprender y validar clínicamente los mecanismos de resistencia a iPARP para determinar la mejor estrategia de tratamiento posprogresión a iPARP (3). Los principales mecanismos descritos hasta la fecha se relacionan con la restauración de la reparación de la recombinación homóloga y la estabilización de las horquillas de replicación. Los fármacos que se muestran prometedores para superar estos mecanismos de resistencia incluyen los inhibidores de ATR, CHK1, WEE1 y RAD51 (RI-1) y están investigándose en combinación con iPARP (4).

Nos planteamos diversas preguntas tras la progresión a iPARP que van a marcar los diferentes escenarios:

1. *¿Qué factores tenemos en cuenta para la elección del tratamiento a la recaída?*

La histología y las características moleculares del tumor, el estatus de BRCA y HRD, el intervalo libre de tratamiento a platino (ILT_p), la respuesta obtenida al tratamiento, el estado general, las comorbilidades y las preferencias del paciente, las toxicidades acumuladas, el número de líneas previas y el tipo de recurrencia (síntomas, carga tumoral, etc.) (2).

2. *¿Es el platino el tratamiento más adecuado tras progresión a iPARP?*

En el estudio SOLO-2, que evaluó olaparib frente a placebo como terapia de mantenimiento en población con recidiva platino-sensible y mutación de BRCA, se llevó a cabo un análisis *post hoc* de subgrupos, presentado por Frenel en ESMO 2020, para ver la eficacia de la quimioterapia posterior tras mantenimiento con olaparib o placebo. La eficacia de la quimioterapia posterior (particularmente la quimioterapia basada en platino) parece ser menor en pacientes que recibieron mantenimiento con olaparib en comparación con placebo, lo que sugiere existencia de resistencia cruzada. Es importante destacar que algunos de los mecanismos de resistencia al platino y a PARPi son similares (3). También estudios retrospectivos de vida real, como MITO (5) e ICOs (6), han mostrado bajos porcentajes de respuesta a platino tras progresión a iPARP, sobre todo en recaídas con ILT_p < 12 meses. Esto no debe cuestionar el beneficio del mantenimiento con iPARP tanto en primera línea como en la recaída, dados los resultados de los ensayos de fase III pivotaes comunicados, en los que también mejoran los resultados de los *endpoints* de beneficio a largo plazo (SLP2 y TSST).

3. *¿Tiene cabida en el tratamiento del COA la combinación trabectedina-doxorrubicina liposomal pegilada (DLP) tras iPARP?*

Puede considerarse en pacientes que hayan recibido varias líneas basadas en platino, además de bevacizumab e iPARP, y que recaigan con un ILTp de entre 6 y 12 meses, así como en pacientes que han presentado reacción de hipersensibilidad a platino y toxicidades residuales.

La justificación para usar trabectedina + DLP proviene de los resultados del estudio aleatorizado de fase III OVA-301, en el que se incluyeron 672 pacientes con COA en recaída que recibieron trabectedina + DLP frente a monoterapia con DLP. Los resultados en el subgrupo de pacientes con ILTp entre 6 y 12 meses (n = 224) fueron especialmente prometedores, ya que la mediana de supervivencia global (SG) fue de 22,4 meses con la combinación frente a 16,4 meses con monoterapia con DLP (HR: 0,64; IC 95 %: 0,47-0,86, p = 0,0027). Es importante destacar que los pacientes que recibieron platino en la línea posterior mostraron una ventaja en supervivencia de 9 meses (27,7 frente a 18,7 meses; HR: 0,58; IC 95 %: 0,37-0,901; p = 0,0153) (7).

Estos resultados llevaron al diseño del estudio Inovatyon, un ensayo aleatorizado de fase III que comparó trabectedina + PLD frente a doblete de platino (carboplatino-DLP) en pacientes que recaen entre los 6 y los 12 meses a una o dos líneas previas basadas en platino. Si bien el estudio no cumplió el objetivo primario (SG similar en ambos brazos: trabectedina/PLD: 21,5 meses frente a carboplatino/PLD: 21,3 meses; HR: 1,10, IC 95 %, 0,92-1,32); p = 0,284), los pacientes que más se beneficiaron de trabectedina + PLD fueron precisamente aquellos que habían recibido 2 líneas previas y para los que la línea posterior había sido una terapia basada en platino (8). La trabectedina muestra actividad en tumores con mutación en BRCA. Esto se ha descrito en varios estudios preclínicos y se ha confirmado en un análisis exploratorio de subgrupos del estudio OVA-301 (n = 264), en el que los pacientes con mutación BRCA 1 (n = 41) fueron los que más se beneficiaron de la combinación de trabectedina + DLP (9). Además, los resultados

del estudio aleatorizado de fase III OVC-3006, en el que participaron pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible al platino que recibían tratamiento en tercera línea con trabectedina + DLP frente a monoterapia con DLP, también han demostrado un beneficio clínicamente relevante con la combinación en las pacientes con mutación en BRCA (10).

4. *¿El retratamiento con iPARP tras respuesta a platino es una opción razonable?*

El estudio OReO, presentado en ESMO 2021, demostró beneficios estadísticamente significativos en supervivencia libre de progresión con el retratamiento de olaparib frente a placebo. Es un estudio de fase IIIb, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, que incluía a pacientes con cáncer de ovario epitelial avanzado no mucinosos pretratadas con iPARP (cualquier iPARP, incluido olaparib), que estaban en respuesta completa o parcial a su tratamiento más reciente basado en platino, se aleatorizaban 2:1 a olaparib frente a placebo hasta progresión o toxicidad. El beneficio en SLP es independiente del biomarcador (BRCAmut, BRCAwt, HRD o HRP); en BRCAmut (n = 112), 4,3 meses frente a 2,8 meses, respectivamente, HR 0,57; p = 0,022; y en BRCAwt (n = 108), 5,3 meses frente a 2,8 meses, respectivamente, HR 0,43, p = 0,002. Cabe destacar que en este estudio un 93 % de las pacientes en la cohorte BRCAm y un 86 % en la cohorte sin mutación en BRCA habían recibido al menos tres líneas previas de cualquier quimioterapia, un 40-45 % de las pacientes fueron resistentes a olaparib y un 10 % de las pacientes en la cohorte BRCAm y un 14 % en la BRCA *wild type* logró un beneficio prolongado y clínicamente relevante con el retratamiento con olaparib (11).

5. *¿Qué nuevas estrategias de combinación están estudiándose para revertir resistencias a iPARP?*

Las estrategias más prometedoras para revertir resistencias tras progresión a iPARP son la combinación de iPARP con inhibidores de WEE1 (adavosertib ± olaparib) y con inhibidores de ATR (cerlasertib + olaparib).

La tabla I nos muestra ensayos clínicos prometedores en marcha de combinaciones con iPARP (4).

TABLA I
ENSAYOS CLÍNICOS DE COMBINACIONES DE FÁRMACOS EN DESARROLLO A LA PROGRESIÓN A iPARP Y PLATINO PARA INTENTAR REVERTIR RESISTENCIAS EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

Estudio	Diana	Tratamiento	Población	Fase
NCT03579316	WEE-1/PARP	Adavosertib + olaparib o adavosertiv monoterapia	Cáncer de ovario recurrente con progresión a previo tratamiento con IPARP	II, RTC

(Continúa en la página siguiente)

TABLA I (CONT.)
 ENSAYOS CLÍNICOS DE COMBINACIONES DE FÁRMACOS EN DESARROLLO A LA PROGRESIÓN A iPARP Y PLATINO
 PARA INTENTAR REVERTIR RESISTENCIAS EN CÁNCER DE OVARIO AVANZADO

Estudio	Diana	Tratamiento	Población	Fase
DUETTE NCT04239014	ATR / PARP	Ceralasertib + olaparib, olaparib o placebo	Cáncer de ovario recaída platino sensible, con resistencia adquirida previa a IPARP	II, RTC
NCT02502266	Angiogénesis / PARP	Ceralasertib + olaparib o quimioterapia	Cáncer de ovario resistente o refractario a platino	III, RTC
NCT03924245	HDAC / PARP	Entinostat + olaparib	Cáncer de ovario resistente y refractario a platino	I/II
NCT03057145	CHK1 / PARP	Preasertib + olaparib	Tumores sólidos avanzados	I

ATR: ataxia telangiectasia and Rad3-related protein; PARP: poly (ADP-ribose) polymerase; HDAC: histone deacetylases; CHK1: checkpoint kinase 1; RTC: clinical trial randomized.

Tabla adaptada de McMullen M et al. Cancers 2020.

BIBLIOGRAFÍA

- Lheureux S, Braunstein M, Oza AM. Epithelial ovarian cancer: Evolution of management in the era of precision medicine. CA Cancer J Clin 2019;69(4):280-304. DOI: 10.3322/caac.21559
- Colombo N, Sessa C, du Bois A, Ledermann J, McCluggage WG, McNeish I, et al. ESMO-ESGO consensus conference recommendations on ovarian cancer: pathology and molecular biology, early and advanced stages, borderline tumours and recurrent disease. Ann Oncol 2019;30(5):672-705.
- Lee EK, Matulonis UA. PARP Inhibitor Resistance Mechanisms and Implications for Post-Progression Combination Therapies. Cancers (Basel) 2020;12(8):2054. DOI: 10.3390/cancers12082054
- McMullen M, Karakasis K, Madariaga A, Oza AM. Overcoming Platinum and PARP-Inhibitor Resistance in Ovarian Cancer. Cancers (Basel) 2020;12(6):1607. DOI: 10.3390/cancers12061607
- Cecere SC, Giannone G, Salutari V, Arenare L, Lorusso D, Ronzino G, et al. Olaparib as maintenance therapy in patients with BRCA1-2 mutated recurrent platinum sensitive ovarian cancer: Real world data and post progression outcome. Gynecol Oncol 2020;156(1):38e44. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.10.023
- Poveda A, Marth C. Platinum or nonplatinum in recurrent ovarian cancer: that is the question. Future Oncol 2017;13(23s):11-6.
- Colombo N, Gadducci A, Sehouli J, Biagioli E, Nyvang GB, Rikner S, et al. INOVATYON study: Randomized phase III international study comparing trabectedin/PLD followed by platinum at progression vs carboplatin/PLD in patients with recurrent ovarian cancer progressing within 6-12 months after last platinum line. Ann Oncol 2020;31(4):S1142-215.
- Monk BJ, Ghatage P, Parekh T, Henitz E, Knoblauch R, Matos-Pita AS, et al. Effect of BRCA1 and XPG mutations on treatment response to trabectedin and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced ovarian cancer: exploratory analysis of the phase 3 OVA-301 study. Ann Oncol 2015;26(5):914-20. DOI: 10.1093/annonc/mdv071
- Monk BJ, Herzog TJ, Wang G, Triantos S, Maul S, Knoblauch R, et al. A phase 3 randomized, open-label, multicenter trial for safety and efficacy of combined trabectedin and pegylated liposomal doxorubicin therapy for recurrent ovarian cancer. Gynecol Oncol 2020;156(3):535-44. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.12.043
- Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G, Asselain B, Marmé F, Lindemann K, et al. LBA33 Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial. LBA33. Ann Oncol 2021;32(Suppl.5):S1283-346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741
- Pujade-Lauraine E, Selle F, Scambia G et al. LBA33 Maintenance olaparib rechallenge in patients (pts) with ovarian carcinoma (OC) previously treated with a PARP inhibitor (PARPi): Phase IIIb OReO/ENGOT Ov-38 trial. LBA33. Ann. Oncol. 2021, 32 (Suppl. 5), S1283–S1346.

Novedades terapéuticas en el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado o recurrente

LUIS MANSO SÁNCHEZ

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

El cáncer de endometrio (CE) es una neoplasia maligna del revestimiento epitelial del útero, con una incidencia y una mortalidad asociadas a la enfermedad crecientes en todo el mundo (1). El CE comprende distintos subtipos histológicos y fenotipos moleculares. Históricamente, se clasificó como de tipo I (asociación con estimulación de estrógenos; comúnmente formado por células de bajo grado, tiene un pronóstico favorable) o de tipo II (independiente de estrógenos, formado por células de alto grado y con un pronóstico desfavorable). Los CE de tipo I se componen principalmente de adenocarcinomas endometrioides de grado I o de grado II, mientras que los CE de tipo II incluyen adenocarcinomas endometrioides de grado III, carcinomas serosos de células claras, carcinomas indiferenciados y carcinosarcomas.

La mayoría de los casos ocurre entre los 65 y los 75 años de edad (2). La disparidad racial y las diferencias socioeconómicas y geográficas son determinantes importantes de la incidencia y de la mortalidad de la CE. Aunque el 67 % de los pacientes presenta enfermedad en estadio temprano, con una supervivencia global (SG) a 5 años del 81 %, la SG a 5 años para los estadios IVA y IVB es solo del 17 % y del 15 %, respectivamente (3).

Aunque el esfuerzo del Atlas del Genoma del Cáncer (TCGA) ha mejorado sustancialmente nuestra comprensión de la heterogeneidad biológica del CE, el uso óptimo de la clasificación molecular relacionada con la estadificación quirúrgica, la terapia adyuvante y el seguimiento no han sido claramente definidos.

Cuatro subgrupos moleculares de CE se han definido en el TCGA (4) en función de la carga de mutación y de las alteraciones del número de copias con claras implicaciones pronósticas (Fig. 1).

La mayoría de las mujeres con CE metastásico, excepto aquellas con tumores de bajo grado y bajo volumen (confinadas a la pelvis y tratadas con radioterapia),

recibirá quimioterapia. La quimioterapia de primera línea para el CE metastásico se basa en platino. El estudio GOG-209 confirmó la no inferioridad de carboplatino-paclitaxel en comparación con el régimen TAP, más tóxico (cisplatino-doxorrubicina-paclitaxel), con una SG de ~15 meses (5). El beneficio de la quimioterapia de segunda línea es discutible, con unas tasas de respuesta < 20 % y una supervivencia libre de progresión (SSP) de alrededor de 4 meses (6). Ningún tratamiento ha sido globalmente aceptado como estándar para el cáncer de endometrio avanzado o recurrente después del fracaso de la quimioterapia basada en platino (7).

Lenvatinib es un inhibidor tirosina quinasa de los receptores 1 a 3 del factor de crecimiento endotelial vascular, de los receptores 1 a 4 del factor de crecimiento de fibroblastos y del receptor α del factor de crecimiento derivado de plaquetas, RET y KIT, con una eficacia limitada como tratamiento de segunda línea para el CE recurrente (respuesta objetiva del 14,3 %; IC 95 %, 8,8-21,4) (8).

El KEYNOTE-775/Study 309 incluyó a pacientes con CE avanzado o recurrente que habían recibido al menos un régimen previo basado en platino y encontró una mejora significativa en la SG, la SLP y la ORR con lenvatinib y pembrolizumab en comparación con el tratamiento de elección del médico, independientemente del estado de MMR (mismatch repair). Para toda la población, la mediana de SG fue de 18,3 frente a 11,4 meses, la mediana de SLP fue de 7,2 frente a 3,8 meses y las ORR fueron de 31,9 % frente a 14,7 % a favor de lenvatinib y de pembrolizumab (9). Con base en estos datos, la terapia combinada de lenvatinib y pembrolizumab ha sido aprobada por la FDA para el tratamiento de pacientes con CE avanzado que no es MSI-H o MMRd y que tienen progresión de la enfermedad después de una terapia sistémica previa en cualquier entorno y por la EMA para el tratamiento de mujeres

adultas con cáncer de endometrio (CE) avanzado o recurrente en progresión o después de que hayan recibido un tratamiento previo con terapia con platino en cualquier fase y que no son aptas para un tratamiento

curativo mediante cirugía o radiación (10). Además, están realizándose grandes ensayos aleatorios que exploran esta y otras combinaciones de tratamientos novedosos.

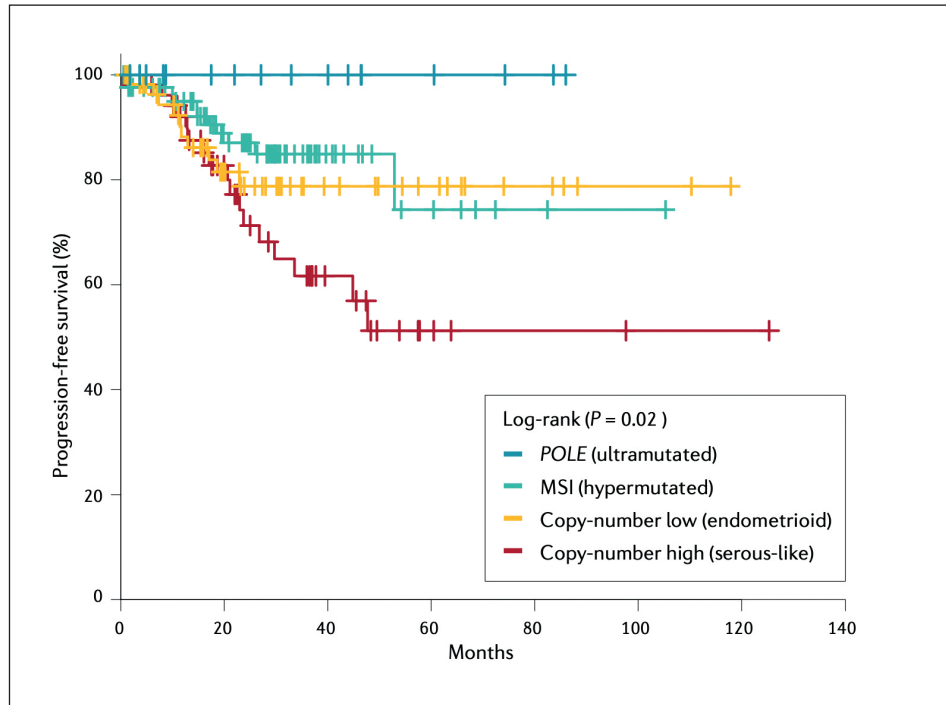


Fig. 1 Supervivencia en función del subtipo molecular.

BIBLIOGRAFÍA

1. Henley SJ, Ward EM, Scott S, Ma J, Anderson RN, Firth AU, et al. Annual report to the nation on the status of cancer, part I: national cancer statistics. *Cancer* 2020;126(10):2225-49. DOI: 10.1002/cncr.32802
2. Morice P, Leary A, Creutzberg C, Abu-Rustum N, Darai E. Endometrial cancer. *Lancet* 2016;387:1094-108.
3. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
4. Cancer Genome Atlas Research Network Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497:67-73.
5. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and paclitaxel for advanced endometrial cancer: final overall survival and adverse event analysis of a phase III trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38:3841-50.
6. Fleming GF. Second-line therapy for endometrial cancer: the need for better options. *J Clin Oncol* 2015;33:3535-40.
7. Concin N, Matias-Guiu X, Vergote I, Cibula D, Mirza MR, Marnitz S, et al. ESGO/ESTRO/ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):12-39. DOI: 10.1136/ijgc-2020-002230
8. Vergote I, Powell MA, Teneriello MG, Miller DS, García AA, Mikheeva ON, et al. Second-line lenvatinib in patients with recurrent endometrial cancer. *Gynecol Oncol* 2020;156(3):575-82. DOI: 10.1016/j.ygyno.2019.12.039
9. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Study 309–KEYNOTE-775 Investigators. Lenvatinib plus Pembrolizumab for Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2022. DOI: 10.1056/NEJMoa2108330
10. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lenvima-epar-product-information_es.pdf

Nuevo estándar de tratamiento en cáncer de endometrio avanzado con dMMR/MSI-H

MARÍA JESÚS RUBIO PÉREZ

Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

El cáncer de endometrio es la segunda neoplasia maligna ginecológica más común a nivel mundial, la primera en países desarrollados (1). En España supone la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres, con 6804 nuevos casos en 2020. Aunque la mayoría se diagnostica en estadios iniciales con bajo riesgo de recaída, una proporción importante de pacientes recaerá. Tenemos que saber que el 30 % de los cánceres de endometrio son dMMR/MSI-H, y de estos, del 13 al 30 % recaen. Por estas razones, las estrategias de inmunoterapia en monoterapia o en combinación con otras dianas terapéuticas se presentan como un enfoque prometedor para las pacientes que sufren esta enfermedad.

El tratamiento estándar de primera línea para cáncer de endometrio, enfermedad avanzada, es carboplatino + paclitaxel cada 21 días (2). Sin embargo, no existe un tratamiento estándar para aquellas pacientes que progresan tras una primera línea de tratamiento, por lo que existe una gran necesidad médica no cubierta para estas pacientes.

En la actualidad, y gracias a la integración de la clasificación molecular del atlas del genoma en el diagnóstico histológico, estamos asistiendo a un cambio en el paradigma de tratamiento en el cáncer de endometrio.

Los tumores endometriales se clasificaron a nivel molecular en cuatro grupos con diferentes pronósticos: grupo ultramutado, con tasas de mutación inusualmente altas (POLE), el grupo hipermutado de tumores MSI-H, el grupo con menor frecuencia de mutación (copy number low) y el grupo de cánceres principalmente serosos con una tasa de mutación baja (3). Dos de estos subtipos (POLE y MSI-H) tienen mutación tumoral alta. Estos a menudo se caracterizan por altos TIL y alta expresión de moléculas de punto de control inmunitario, lo que crea un escenario ideal para el uso de tratamientos de inmunoterapia.

Se han desarrollado estudios en cáncer de endometrio con fármacos, como pembrolizumab, dostarlimab, durvalumab y avelumab, en los que se selecciona a las pacientes por un biomarcador que es pronóstico y predictivo de respuesta a estos fármacos, como es dMMR/MSI-H, con respuestas globales de entre el 27 y el 57 %.

El estudio KEYNOTE 158 de fase II administró 200 mg de pembrolizumab cada 21 días hasta la progresión o la toxicidad. Incluyó a 49 pacientes con dMMR y presentó en este grupo de población un rango de respuestas globales del 57 % (4).

El estudio que más pacientes ha incluido en esta población (dMMR) fue el GARNET, con 104 pacientes. Es un estudio de fase I que administra dostarlimab a dosis de 500 mg cada 3 semanas durante 4 ciclos seguidos de 1000 mg cada 6 semanas, hasta progresión o toxicidad, con un rango de respuestas globales del 44,7 %, una importante duración de la respuesta en aquellas pacientes que responden y un perfil de toxicidad muy favorable (5). Estos resultados han permitido que agencias sanitarias como la EMA den su aprobación para el uso de dostarlimab en pacientes que progresan a una primera línea con platino y presentan dMMR/MSI-H.

Hasta la llegada de dostarlimab, en las pacientes que progresaban a la primera línea no existía ningún tratamiento específico recomendado en las guías de consenso. Las opciones de tratamiento sistémico utilizadas en segunda línea eran doxorubicina liposomal, paclitaxel, oxaliplatino, docetaxel y bevacizumab, con tasas de respuesta entre el 7 y el 14 % y una mediana de supervivencia global de entre 6 y 11 meses, pero ninguno de estos fármacos está aprobado en Europa como tratamiento estándar en segunda línea de cáncer de endometrio.

Por lo tanto, dostarlimab es el tratamiento estándar de segunda línea para pacientes con cáncer de endometrio dMMR/MSI-H que hayan progresado a una primera línea con platino.

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.
2. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, Cohn DE, Matsumoto T, Tewari KS, et al. Carboplatin and Paclitaxel for Advanced Endometrial Cancer: Final Overall Survival and Adverse Event Analysis of a Phase III Trial (NRG Oncology/GOG0209). *J Clin Oncol* 2020;38(33):3841-50.
3. Cancer Genome Atlas Research Network, Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, Shen H, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67-73. DOI: 10.1038/nature12113
4. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesús-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38(1):1-10.
5. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Clinical Activity and Safety of the Anti-Programmed Death 1 Monoclonal Antibody Dostarlimab for Patients With Recurrent or Advanced Mismatch Repair-Deficient Endometrial Cancer: A Nonrandomized Phase 1 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(11):1-7.

Inhibidores de iCDK. Papel de la adyuvancia

FERNANDO MORENO ANTÓN

Hospital Universitario Clínico San Carlos. Madrid

Aunque las pacientes diagnosticadas de cáncer de mama precoz con receptores hormonales positivos y HER2 negativo presentan el mejor pronóstico entre todos los subtipos de cáncer de mama, un porcentaje relevante experimenta finalmente una recaída de la enfermedad.

Entre las estrategias para mejorar este pronóstico se encuentran la prolongación del tratamiento endocrino, el desarrollo de nuevos tratamientos hormonales y la incorporación de terapias dirigidas. Dentro de estas últimas, los inhibidores de CDK 4/6 son los que han despertado mayor interés, fundamentalmente tras los resultados observados en pacientes con enfermedad avanzada.

Los tres inhibidores de aromatasa (palbociclib, ribociclib y abemaciclib) se han evaluado en ensayos clínicos de adyuvancia con diferentes diseños en cuanto a selección de las pacientes y duración del tratamiento.

En el estudio MONARCH-E, 5637 pacientes con mama precoz fueron aleatorizadas a recibir tratamiento hormonal adyuvante estándar solo o en combinación con abemaciclib durante 2 años. Se incluyeron pacientes con alto riesgo anatómico (≥ 4 ganglios positivos o 1-3 ganglios positivos si el tumor era mayor de 5 cm), así como con alto riesgo anatómico y biológico (1-3 ganglios positivos con tumor de grado 3 o Ki 67 ≥ 20 % según evaluación central). En el segundo análisis intermedio planificado, la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEi) a los dos años fue del 92,2 % para las pacientes tratadas con abemaciclib frente al 88,7 % para aquellas tratadas solo con terapia hormonal (HR 0,75) (1). Recientemente, en ESMO 2021, se han presentado datos actualizados con un seguimiento más prolongado en los que se acentúa la magnitud de beneficio. Se ha observado una SLEi a 3 años del 88,8 % para el brazo de abemaciclib frente al 83,4 % para el brazo de terapia endocrina (HR 0.69) (2).

El estudio PALLAS incluyó 5760 pacientes con cáncer de mama HR+ HER2- de estadios II y II que fueron aleatorizadas a recibir solo tratamiento hormonal o en combinación con dos años de palbociclib. En el segundo análisis intermedio, con una mediana de seguimiento de 23,7 meses, la adición de dos años de palbociclib no mejoró la SLEi frente al tratamiento hormonal solo (88,2 % frente a 88,5 %, HR 0,93), por lo que se recomendó la interrupción del estudio (3).

El estudio PENELOPE-B es un ensayo de fase III, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó pacientes con cáncer de mama RH+ HER2- con enfermedad residual tras un tratamiento neoadyuvante basado en taxanos y con criterios de alto riesgo de recaída (CPS-EG score de 3 o de 2 si existía afectación ganglionar post-neoadyuvancia). Las pacientes fueron aleatorizadas a recibir 13 ciclos de palbociclib o placebo en combinación con tratamiento hormonal estándar. Tras una mediana de seguimiento de 42,8 meses, el tratamiento con palbociclib no mejoró la SLEi a 3 años frente al tratamiento endocrino más placebo (81,2 % frente a 77,7 %; HR 0,93) (4).

Las razones que justifican las diferencias en los resultados entre estos dos estudios y el ensayo MONARCH-E no están claras. Aunque globalmente la población incluida en el estudio PALLAS era de menor riesgo, tampoco se observa un beneficio al restringir el análisis a las pacientes de mayor riesgo definidas como afectación de ≥ 4 ganglios o 1-3 ganglios con tamaño mayor de 5 cm o de grado 3, que suponen un 58,7 % del total de pacientes del estudio. Adicionalmente, el estudio PENELOPE-B incluyó pacientes de alto riesgo sin que se observara un beneficio con la adición de palbociclib al tratamiento hormonal. El porcentaje de interrupciones y de reducciones de dosis, así como de interrupciones debidas a efectos adversos, fue elevado en el estudio PALLAS, lo que pudo limitar la eficacia

del tratamiento adyuvante con palbociclib. Sin embargo, recientemente se ha publicado el análisis final del estudio sin que se haya observado beneficio en el grupo de pacientes que completaron el tratamiento con palbociclib según el protocolo (5). Otra posible explicación a los resultados discordantes de los estudios se encuentra en las diferencias entre los fármacos. A nivel preclínico, la inhibición continua de CDK 4 y 6 por abemaciclib conduce a un mayor grado de senescencia y de apoptosis celular del observado con palbociclib, lo que sugiere que la administración de dosis continuas puede ser más eficaz que las dosis intermitentes en el entorno adyuvante, a diferencia de lo observado en la enfermedad avanzada, en la que ambos fármacos han mostrado una actividad similar en términos de supervivencia libre de progresión (6).

Finalmente, el estudio NATALEE evalúa la administración de ribociclib durante un tiempo más prolongado (3 años) en una población que presenta un riesgo intermedio comparado con los estudios PALLAS y MONARCH-E, lo que permite la inclusión de tumores de estadio II de alto riesgo (N0 con grado 2-3 o Ki-67 ≥ 20 %, así como N1) y de estadio III (7). Hace menos de un año finalizó el reclutamiento de las más de 5000 pacientes aleatorizadas. Los resultados del estudio están pendientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Johnston SRD, Harbeck N, Hegg R, Toi M, Martín M, Shao ZM, et al. Abemaciclib combined with endocrine therapy for the adjuvant treatment of HR1, HER22, node-positive, high-risk, early breast cancer (monarchE). *J Clin Oncol* 2020;38(34):3987-98. DOI: 10.1200/JCO.20.02514
2. O'Shaughnessy J, Rastogi P, Harbeck N, Toi M, Hegg R, Sohn J, et al. Adjuvant abemaciclib combined with endocrine therapy (ET): Updated results from monarchE. *Ann Oncol* 2021;32(12):1646-9. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.09.012
3. Mayer EL, Dueck AC, Martín M, Rubovszky G, Burstein HJ, Bellet-Ezquerria M, et al. Palbociclib with adjuvant endocrine therapy in early breast cancer (PALLAS): interim analysis of a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2021;22(2):212-22. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30642-2
4. Loibl S, Marmé F, Martín M, Untch M, Bonnefoi H, Kim SB, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1518-30. DOI: 10.1200/JCO.20.03639
5. Gnani M, Dueck AC, Frantal S, Martín M, Burstein HJ, Greil R, et al. Adjuvant Palbociclib for Early Breast Cancer: The PALLAS Trial Results (ABCSG-42/AFT-05/BIG-14-03). *J Clin Oncol* 2022;40(3):282-93. DOI: 10.1200/JCO.21.02554
6. Torres-Guzmán R, Calsina B, Hermoso A, Baquero C, Álvarez B, Amat J, et al. Preclinical characterization of abemaciclib in hormone receptor positive breast cancer. *Oncotarget* 2017;8:69493-507. DOI: 10.18632/oncotarget.17778
7. Slamon DJ, Fasching PA, Patel R, Verma S, Hurvitz SA, Chia SKL, et al. NATALEE: Phase III study of ribociclib and endocrine therapy as adjuvant treatment in HR positive, HER2 negative early breast cancer. *J Clin Oncol* 2019;37(Suppl.15):abstr TPS597.

Anticuerpos conjugados en cáncer de mama avanzado

SANTIAGO ESCRIVÁ DE ROMANÍ

Unidad de Cáncer de Mama. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama metastásico sigue siendo una enfermedad incurable en la mayoría de los casos en la actualidad. Progresivamente se han desarrollado distintos tratamientos para los principales subtipos de cáncer de mama que han permitido mejorar el pronóstico y la supervivencia. Uno de los retos frente a las terapias antineoplásicas es maximizar el perfil de eficacia tratando de minimizar los efectos secundarios. Los anticuerpos conjugados (ADC: *antibody-drug conjugates*, en inglés) tratan conseguir este objetivo utilizando dianas específicas de los tumores para de una manera más selectiva hacer llegar los quimioterápicos a las células tumorales.

Los ADC constan de 4 componentes principales (Fig. 1 [1]):

1. Necesitan un antígeno diana tumoral lo más específico posible.
2. Anticuerpo que reconozca selectiva y eficazmente al antígeno.
3. Una carga (*payload*) con efecto antitumoral, habitualmente se trata de agentes de quimioterapia muy potentes. Cada ADC puede tener diferente ratio de moléculas de carga por anticuerpo (DAR: *drug-to-antibody ratio*).
4. Un enlace (*linker*) que conecte la carga al anticuerpo que idealmente solo se escinda en la célula tumoral o en el microambiente del tumor.

En general, una vez el ADC se une mediante el anticuerpo al antígeno específico (Fig. 1 [2]), este es internalizado y se libera la carga dentro de la célula tumoral. El proceso de escisión de la carga puede ser diferente según las propiedades de cada ADC. Podría ocurrir por la degradación proteolítica del ADC completo dentro de la célula en el lisosoma como es el caso de trastuzumab emtansina (T-DM1). Otro mecanismo es por escisión selectiva del enlace por condiciones intra o extracelulares

específicas como degradación mediada por proteosoma o pH bajo, como es el caso de trastuzumab deruxtecán (T-DXd) o sacituzumab govitecán (Fig. 1 [3]). La carga desencadena la muerte de la célula tumoral a través del daño del ADN, como inhibidores de la topoisomerasa I (p. ej. SN-38 y exatecán), o a través de disrupción de microtúbulos como emtansina (Fig. 1 [4]). Además, hay quimioterápicos asociados al ADC como SN-38 y exatecán, que tienen la propiedad de ser permeables a la membrana celular pudiéndola cruzar y, por tanto, ejercen un efecto citotóxico en células tumorales vecinas conocido como *bystander effect* (efecto espectador). Este efecto puede provocar la muerte de células tumorales vecinas, independientemente de los niveles de expresión del antígeno diana (Fig. 1 [5]).

ADC CONTRA HER2

La diana más importante utilizada por los ADC en cáncer de mama es HER2 y es el subtipo tumoral en el que hay más ADC aprobados por las agencias reguladoras, trastuzumab emtansina (T-DM1) y más recientemente trastuzumab deruxtecán. Hay otros ADC en desarrollo clínico como trastuzumab duocarmacina (SYD-985), ARX-788 y disitamab vedotin (RC48).

TRASTUZUMAB EMTANSINA

T-DM1 es un ADC compuesto por el anticuerpo monoclonal humanizado trastuzumab, conjugado a través de un enlace de tioéter no escindible a DM1, un derivado de la toxina maitansinoide muy potente que inhibe la polimerización de tubulina y causa la muerte de células en proliferación. T-DM1 tiene un ratio de fármaco por anticuerpo (DAR) de 3,5.

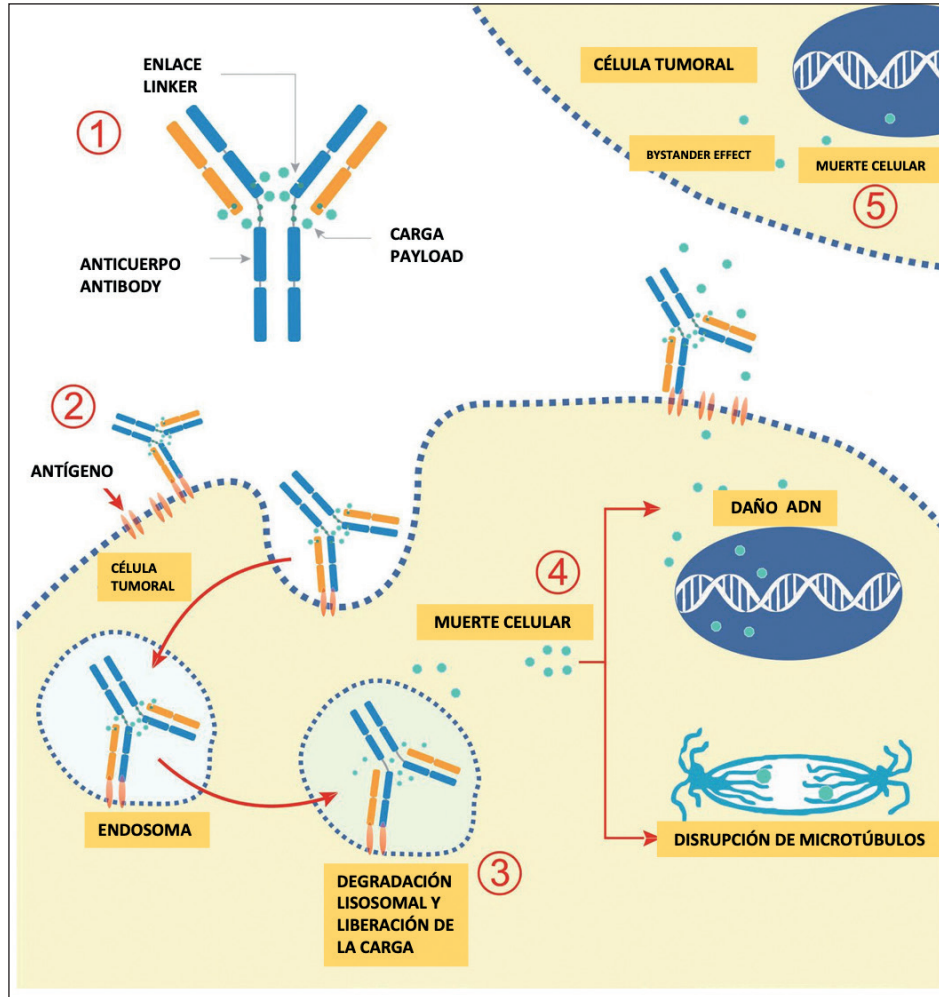


Fig. 1. (Adaptada de cita 1).

T-DM1 fue el primer ADC en recibir la aprobación de la FDA en 2013, basándose en los resultados del ensayo pivotal EMILIA que demostró una mejor supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en pacientes tratados con T-DM1 en comparación con pacientes tratados con lapatinib y capecitabina, posicionándolo como estándar en segunda línea para pacientes en progresión a taxanos y trastuzumab (2).

Más recientemente, el estudio KATHERINE estableció T-DM1 como estándar de tratamiento adyuvante para pacientes con enfermedad HER2 positiva tratada con terapia neoadyuvante basada en trastuzumab que presentan enfermedad residual en el momento de la cirugía (3).

La toxicidad asociada más frecuente es la trombocitopenia, aumento de enzimas hepáticas y neuropatía periférica con la exposición prolongada.

TRASTUZUMAB DERUXTECÁN

Trastuzumab deruxtecán (DS-8201 o T-Dxd) es un ADC compuesto por un anticuerpo monoclonal an-

ti-HER2 humanizado con la misma secuencia de aminoácidos que trastuzumab y una enlace basado en un tetrapéptido escindible acoplado a un potente inhibidor de la topoisomerasa I: un derivado del exatecano. T-Dxd tiene un DAR alto: ocho moléculas del derivado de exatecán por anticuerpo monoclonal, que permite altas concentraciones de carga en la célula tumoral.

Es importante destacar que, aunque es estable en el plasma, el enlace sufre escisión selectiva por catepsinas lisosomales que son más abundantes en las células tumorales. Además, al ser la carga permeable a la membrana puede cruzarla y ejercer su efecto citotóxico en células tumorales adyacentes independientemente de los niveles de expresión de HER2 (*bystander effect*).

T-Dxd ha mostrado importantes datos de eficacia desde los primeros ensayos de fase I en pacientes que habían recibido una mediana de siete tratamientos previos (4). La tasa de respuestas objetivas fue del 59,5 % con un tiempo medio de respuesta de 1,6 meses. La mediana de SLP fue de 22,1 meses y no se había alcanzado la mediana OS. Los efectos adversos más frecuentes

fueron gastrointestinales y hematológicos. Cabe destacar que hubo 20 casos (17 %) de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis con dos muertes relacionadas.

El ensayo fase II DESTINY-Breast01 evaluó T-DXd en pacientes previamente tratadas con T-DM1 con una mediana de seis líneas de tratamiento (5). La tasa de respuestas fue del 60,9 %, con una mediana de duración de la respuesta de 14,8 meses. La mediana de SLP fue de 16,4 meses. Los efectos adversos más frecuentes fueron hematológicos y gastrointestinales. Se reportaron casos de neumonitis de las cuales 13,6 % fueron grado 1 o 2, 10,9 % grado 3 o 4 y grado 5 un 2,2 %. En un análisis actualizado del estudio, la mediana de SLP fue de 19,4 meses (6).

En ESMO 2021 se comunicaron los resultados del ensayo fase III DESTINY-Breast03 comparando T-DXd con T-DM1 (7). Se incluyeron 524 pacientes. La HR para la SLP fue 0,2840 ($p = 7,8 \times 10^{-22}$), no se había alcanzado la mediana de SLP para T-DXd frente a T-DM1 (6,8 meses). Las tasas estimadas de SG a los 12 meses fueron del 94,1 % para T-DXd y del 85,9 % para T-DM1 (HR: 0,5546; $p = 0,007172$ no estadísticamente significativa). Se observaron tasas similares de efectos adversos. Se reportó neumonitis en el 10,5 % de los pacientes con T-DXd sin eventos grado 4/5.

Hay otros ensayos en marcha que lo comparan con capecitabina y lapatinib o trastuzumab, también en primera línea en comparación con taxano y doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab e incluso en enfermedad temprana (enfermedad residual posneoadyuvancia y neoadyuvancia).

Entre el 40 y el 50 % de las pacientes con cáncer de mama tienen tumores con expresión baja de HER2 (IHC 1 + o 2 + sin amplificación de HER2). En el fase I (4) se incluyó una cohorte de expansión de cáncer de mama con baja expresión de HER con una mediana de 7,5 líneas previas. Hubo una tasa de respuesta del 37,0 %, la mediana de SLP fue 11,1 meses y la mediana de SG fue de 29,4 meses. Estos resultados prometedores han motivado estudios fase III actualmente en marcha en esta población comparando T-DXd con el tratamiento de elección del investigador.

TRASTUZUMAB DUOCARMAZINA

Trastuzumab duocarmazina (SYD985) es un ADC compuesto por un anticuerpo monoclonal con la misma secuencia de aminoácidos de trastuzumab, unida covalentemente a un enlace que contiene duocarmicina, un agente alquilante del ADN que daña tanto células en división o no, provocando la muerte celular. Este ADC tiene una DAR de 2,8:1. Una vez internalizado el ADC, el enlace se escinde en el lisosoma por proteasas que liberan la duocarmicina. Hay proteasas como la cathepsina

B que también lo pueden activar extracelularmente permitiendo también “bystander effect” no mediado por HER2. En el ensayo fase I mostró actividad tanto en población HER2 positiva como con baja expresividad de HER2 con tasas de respuesta de 33 % en HER2 positivo. Los efectos secundarios más destacables fueron oculares, conjuntivitis (31 %) y ojo seco (31 %), siendo grado 3 en el 7 % de los pacientes (8).

En ESMO 2021 se comunicaron los datos del ensayo fase III TULIP comparando este ADC con el tratamiento de elección del investigador asociado a terapia anti-HER2 (TPC). Se incluyeron 437 pacientes aleatorizados 2:1 a SYD985 o TPC. La mediana de tratamientos previos fue de 4. La mediana de SLP fue de 7,0 meses para SYD985 y de 4,9 meses para TPC (HR 0,64; $p = 0,002$). La HR para SG fue de 0,83 (no significativa). No se observaron diferencias significativas en tasa de respuesta. Los eventos adversos más frecuentes para SYD985 fueron conjuntivitis (38,2 %), queratitis (38,2 %) y fatiga (33,3 %). Se notificó 7,6 % neumonitis incluidos dos eventos de grado 5 (9).

ADC CONTRA OTRAS PROTEÍNAS

SACITUZUMAB GOVITECÁN

Sacituzumab govitecán es un ADC compuesto por un anticuerpo monoclonal anti-Trop-2 y un enlace escindible acoplado al citotóxico SN-38, un metabolito activo del inhibidor de la topoisomerasa I irinotecán. Trop-2 es un transductor de señal de calcio sobreexpresado en muchos cánceres epiteliales, incluyendo cáncer de mama, e implicado en la promoción de celular proliferación, supervivencia e invasión. Tiene un DAR alto de 7,6 moléculas de SN-38 por anticuerpo monoclonal. Tras la unión a Trop-2, se internaliza y se transporta intracelularmente a los lisosomas donde SN-38 se libera del enlace por hidrólisis a pH bajo. La escisión también ocurre extracelularmente en el microambiente tumoral. SN-38 es una molécula permeable a la membrana por lo que también hay *bystander effect*.

Este ADC mostró en el ensayo fase I/II IMMU-132-01 una interesante tasa de respuestas de 33,3 % y una SLP de 5,5 meses en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo (10). En el estudio fase III ASCENT se comparó sacituzumab govitecán con quimioterapia de elección del investigador (capecitabina, eribulina, vinorelbina o gemcitabina) en pacientes que habían progresado al menos a dos líneas previas de tratamiento. La SLP fue estadísticamente mejor con este ADC siendo de 5,6 meses comparado con 1,7 meses (HR 0,41). También mejoró significativamente la SG (12,1 vs. 6,7 meses con HR 0,48) y la tasa de respuestas 35% vs 5%. Los efectos adversos más frecuentes fueron neutropenia y diarrea (11).

Este ADC se está estudiando también en la población de receptores hormonales positivos en el ensayo fase III TROPICS-02 comparado con quimioterapia de elección el investigador basándose en los prometedores resultados del IMMU-132-01 (SLP 6,8 meses con 31 % de tasa de respuestas) (10).

Hay otros ADC en desarrollo como ladiratumumab vedotin que utiliza un anticuerpo contra LIV-1 con un agente antimicrotúbulo (MMAE). Otro ejemplo de ADC es patritumumab-govitecán que está compuesto por un anticuerpo anti-HER3 ligado a inhibidor de topoisomerasa I. Buscando una mayor eficacia, también se están estudiando combinaciones de estos ADC con otros compuestos como inhibidores de tirosín quinasa o anticuerpos anti-PD-L1.

En conclusión, los ADC son una familia de fármacos antineoplásicos en desarrollo que están suponiendo un importante avance en el tratamiento del cáncer de mama metastásico y también en enfermedad temprana como es el caso de T-DM1 en la enfermedad residual posneoadyuvancia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Barroso-Sousa R, Tolane SM. Clinical Development of New Antibody-Drug Conjugates in Breast Cancer: To Infinity and Beyond. *BioDrugs* 2021;35(2):159-74.
2. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91.
3. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(7):617-28.
4. Tamura K, Tsurutani J, Takahashi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201a) in patients with advanced HER2-positive breast cancer previously treated with trastuzumab emtansine: a dose expansion, phase 1 study. *Lancet Oncol*. 2019;20(6):816-26.
5. Modi S, Saura C, Yamashita T, Iwata H, Krop IE, Redfern C, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2020;382(7):610-21.
6. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al. Updated results from DESTINY-breast01, a phase 2 trial of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in HER2 positive metastatic breast cancer [abstract]. 2020 San Antonio Breast Cancer Symposium; Poster PD3-06.
7. Cortés J, Kim S, Chung W, Im S, Park YH, Hegg R, et al. LBA1 - Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. *Ann Oncol* 2021;32(suppl_5): S1283-S1346. ESMO 2021. LBA1. DOI: 10.1016/annonc/annonc741
8. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, Thistlethwaite F, Lord S, Moreno V, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol* 2019;20(8):1124-35.
9. Saura Manich C, O'Shaughnessy J, Aftimos PG, van den Tweel E, Oosterholt M, Escrivá-de-Romaní SI, et al. LBA15 - Primary outcome of the phase III SYD985.002/TULIP trial comparing [vic-]trastuzumab duocarmazine to physician's choice treatment in patients with pre-treated HER2-positive locally advanced or metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(suppl_5): S1283-S1346. ESMO 2021. LBA15. DOI: 10.1016/annonc/annonc741.
10. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolane SM, Isakoff SJ, Diamond JR, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in refractory metastatic triple-negative breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):741-51.
11. Bardia A, Hurvitz SA, Tolane SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al.; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384(16):1529-41.

Evolución de la secuencia de tratamientos en el cáncer de mama metastásico HER2+

ASIA FERNÁNDEZ, NOELIA SUÁREZ, CARLOS GUIRAO, ÁLVARO RODRÍGUEZ-LESCURE

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

La enfermedad HER2+ representa el paradigma del tratamiento dirigido en cáncer avanzado desde un punto de vista histórico, más allá del tratamiento del linfoma no Hodgkin con rituximab y del GIST con imatinib. En este sentido, la adición de trastuzumab al esquema de quimioterapia ordinaria supuso un antes y un después, desde el momento en el que por primera vez, más allá de la quimioterapia en todas sus versiones, se disponía de una innovación terapéutica con impacto en la supervivencia global de las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+. El estudio pivotal del Dr. Dennis Slamon (1) sentó la base para la escalada histórica a la que hemos asistido durante los últimos años y fijó la primera referencia a batir en este escenario. Con un impacto discreto sobre la SLP (7,4 vs. 4,6 meses; $p < 0,001$) y una mayor tasa de respuestas (50 % vs. 32 %), por primera vez se objetivó de forma significativa un impacto sobre la supervivencia global (SG) clínicamente significativo (de 20 a 25 meses). Las líneas sucesivas se convirtieron en distintas combinaciones de quimioterapia con trastuzumab, más allá de la irrupción del primer inhibidor de tirosín quinasa del dominio intracelular de *c-erb-B2*, el lapatinib, que se ubicó como opción de segunda línea en combinación con capecitabina (2), aunque con un impacto menos contundente en términos de eficacia respecto al trastuzumab.

El conocimiento de la biología de la vía de señalización de la familia HER2 reveló la importancia de la heterodimerización HER2-HER3 en la transducción de señal y pronto apareció pertuzumab como un nuevo anticuerpo anti-HER2 que, actuando sobre otro epítipo del dominio extracelular, era capaz de incrementar sinérgicamente la actividad antitumoral del trastuzumab promoviendo el bloqueo de la formación de los heterodímeros. El doblete de anticuerpos, de nuevo en combinación con quimioterapia (taxanos), sentó otro hito para la primera línea de tratamiento, con los datos del ensayo Cleopatra, que dis-

pararon la SG hasta límites no imaginados hasta aquel momento (3,4): las pacientes en primera línea, tratadas con el doble bloqueo HER2 en combinación con taxano (y con mantenimiento del bloqueo ulterior), obtuvieron una ganancia en SG nunca vista –superior a un año– en el grupo experimental, superando los 56 meses: mediana de 56,5 meses (IC 95 %, 49,3-no alcanzado) en las pacientes tratadas con trastuzumab + pertuzumab frente a los 40,8 meses (IC 95 %, 35,8-48,3) del grupo tratado con trastuzumab + placebo de pertuzumab [HR: 0,68; IC 95 % 0,56-0,84; $p < 0,001$).

Un paso más, de nuevo de la mano de la biotecnología, lo marcó el desarrollo del primer inmunocombinador, el TDM-1, molécula innovadora fruto del acoplamiento al trastuzumab de una molécula de quimioterapia, la maytansina, mediante un *linker*. Este concepto, tan ansiado, generó la realidad de la quimioterapia dirigida, guiada por un anticuerpo anti-HER2 hacia la misma célula tumoral, actualizando la antigua estrategia militar del caballo de Troya. No desplazó a la primera línea de quimioterapia con trastuzumab en el ensayo Marianne, pero se consolidó como segunda línea de referencia frente a la combinación de capecitabina + lapatinib o a la terapia de elección del investigador en los ensayos EMILIA (5) y TH3RESA (6) respectivamente, de nuevo con impacto significativo sobre la SG, sentando un nuevo hito evolutivo en la historia de la enfermedad metastásica HER2+: más de 14 meses de mediana en SG en el estudio EMILIA: 30,9 meses vs. 25,1 meses; HR: 0,68; IC 95 %: 0,55-0,85; $p < 0,001$).

Así las cosas, líneas sucesivas diversas, en combinaciones incluso sin quimioterapia (lapatinib + trastuzumab, por ejemplo) han marcado la evolución de la enfermedad, hasta la irrupción de dos innovaciones esenciales y recientes:

- Por un lado, un nuevo inhibidor de tirosín quinasa, el tucatinib, irrumpe con un diseño estratégico,

práctico y arriesgado, centrado en pacientes con enfermedad en SNC, uno de los caballos de batalla de la enfermedad HER2+, olvidado durante muchos años y relegado de los EECC pivotaes: el HER2CLIMB establece el valor de la combinación de tucatinib + capecitabina + trastuzumab en la 3.ª línea y sucesivas frente a capecitabina + trastuzumab + placebo, en pacientes expuestas a trastuzumab y TD-M1, incluyendo un porcentaje significativo (47,5 %) de pacientes con metástasis en SNC en el diseño del estudio. El estudio demostró un impacto en SG de gran relevancia clínica (5,5 meses: 19,2 vs. 24,7; HR: 0,73; 0,59-0,9; p 0,004), también en la población con metástasis en SNC.

- Por otro, irrumpen un nuevo inmunocombinado con actividad insólita en un fase II en enésima línea (EC Destiny Breast-01), el trastuzumab-deruxtecán, que desplaza al TDM-1 de la mismísima 2.ª línea, con datos impactantes en curvas de SLP nunca vistas en cáncer de mama, en el EC DESTINY Breast-03 (8): HR: 0,28 (IC 0,23-0,37); p $7,28 \times 10^{-22}$, con una SLP a 12 meses de 75 % vs. 34 %. A falta aún de madurez suficiente, el estudio apunta a un beneficio claro sobre la SG y, desde septiembre de 2021 es el nuevo e indiscutible estándar a batir en la 2.ª línea, con datos que confirman también su actividad en pacientes con metástasis en SNC.

Estos veinte años de historia apasionante del cáncer de mama metastásico HER2+ son un ejemplo de la optimización de los tratamientos dirigidos en cáncer, gracias al conocimiento de la biología tumoral y de la investigación de moléculas innovadoras, eficaces con biomarcadores sólidos.

Claramente, estas innovaciones abren ya nuevos escenarios investigacionales dirigidos a cambiar las referencias terapéuticas más sólidas de esta apasionante historia de supervivencia y calidad de vida para las pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+. Por otro lado, inmunoterapia, anticuerpos bispecíficos

y el cada vez el más atendido cáncer de mama triple positivo dibujan otras líneas de avance actuales, objeto de innumerables programas de ensayo clínico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of Chemotherapy plus a Monoclonal Antibody against HER2 for Metastatic Breast Cancer That Overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001;344:783-92. DOI: 10.1056/NEJM200103153441101
2. Geyer CE, Forster J, Lindquist D, Chan S, Romieu CG, Pienkowski T, et al. Lapatinib plus capecitabine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2006;355(26):2733-43. DOI: 10.1056/NEJMoa064320. Erratum in: *N Engl J Med* 2007;356(14):1487
3. Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al. Pertuzumab plus Trastuzumab plus Docetaxel for Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med* 2012;366:109-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1113216
4. Swain S, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. *New Eng J Med* 2015;372(8):724-34. DOI: 10.1056/NEJMoa1413513
5. Verma S, Miles D, Gianni L, Krop IE, Welslau M, Baselga J, et al.; EMILIA Study Group. Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2012;367(19):1783-91. DOI: 10.1056/NEJMoa1209124
6. Krop IE, Kim SB, Martin AG, LoRusso PM, Ferrero JM, Badovinac-Crnjevic T, et al. Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice in patients with previously treated HER2-positive metastatic breast cancer (TH3RESA): final overall survival results from a randomised open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(6):743-54. DOI: 10.1016/S1473-0245(17)30313-3
7. Murthy RK, Loi S, Okines A, Paplomata E, Hamilton E, Hurvitz SA, et al. Tucatinib, Trastuzumab, and Capecitabine for HER2-Positive Metastatic Breast. *N Engl J Med* 2020;382(7):597-609. DOI: 10.1056/NEJMoa1914609
8. Cortés J, Kim S, Chung W, Im S, Park YH, Hegg R, et al. Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) vs trastuzumab emtansine (T-DM1) in patients (Pts) with HER2+ metastatic breast cancer (mBC): Results of the randomized phase III DESTINY-Breast03 study. ESMO Presidential symposium 1. *Ann Oncol* 2021;32W(suppl_5): S1283-S1346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741

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

BEGOÑA BERMEJO DE LAS HERAS

Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia

El cáncer de mama avanzado triple negativo sigue siendo uno de los principales retos en el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama avanzado, tanto por la mayor agresividad y menor supervivencia que presenta este subgrupo como por su heterogeneidad y ausencia de dianas terapéuticas. Afortunadamente, en los últimos años se han producido grandes avances en este campo, no solo en el conocimiento de su biología, sino también con la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas, entre las que destaca la inmunoterapia.

Hemos tenido resultados de grandes estudios, como el Impassion 130 y el KEYNOTE-355, que han posicionado a la inmunoterapia como el tratamiento estándar en primera línea de la enfermedad avanzada TN para pacientes PDL1 positivo y que han establecido por primera vez un biomarcador que nos permite identificar dentro de los triple negativos al subgrupo de pacientes que en la enfermedad avanzada obtienen un beneficio de esta nueva estrategia terapéutica.

El estudio Impassion 130 es un estudio aleatorizado de fase III que explora el papel de añadir atezolizumab al tratamiento quimioterápico de primera línea con nabpaclitaxel. Este estudio demuestra un impacto en supervivencia global de una magnitud significativa en la población PDL1+. No demuestra impacto en la población por ITT, pero el beneficio en supervivencia global en la población PDL1+ no solo es significativo, sino que, además, dicho beneficio se mantiene en el tiempo. Tras la aprobación por la EMA, las principales guías clínicas europeas lo reconocen como el tratamiento de elección en primera línea de enfermedad avanzada en la población TN PDL1+ (SP142).

Se ha realizado otro estudio, el Impassion 131, que evalúa la eficacia de la combinación de atezolizumab,

en este caso en combinación con paclitaxel. En este estudio, sin embargo, no se observa beneficio en supervivencia, por lo que en la actualidad el tratamiento quimioterápico de combinación con atezolizumab es el nabpaclitaxel. El otro gran estudio que confirma el papel de la inmunoterapia en el tratamiento de las pacientes con CMM TN en primera línea es el estudio KEYNOTE-355. Es un estudio aleatorizado de fase III que evalúa el beneficio de la combinación de pembrolizumab con tres esquemas posibles de quimioterapia: nabpaclitaxel, paclitaxel y la combinación de carboplatino-gemcitabina. En este estudio vuelve a confirmarse el beneficio en supervivencia global de manera significativa en la población PDL1+ (CPS \geq 10), con una magnitud similar a la observada en el estudio Impassion 130. En este estudio se confirma, además, el beneficio en las tres ramas de quimioterapia, lo que ofrece la opción de combinación con cualquiera de los tres esquemas de quimioterapia empleados en el estudio. También ha obtenido la aprobación por parte de las agencias regulatorias (FDA y EMA).

Sin embargo, son muchas aún las cuestiones pendientes de resolver en relación a la inmunoterapia; cuestiones relacionadas con el diagnóstico: ¿qué test utilizar de inicio para seleccionar el tratamiento inmune? ¿Hacen falta realizar los dos test (SP 142 y CPS) de inicio? ¿Los realizamos de manera simultánea o secuencial? Aspectos relacionados con el *partner* de quimioterapia de combinación con la inmunoterapia, así como con la duración del tratamiento inmune, sobre todo en las largas respondedoras. ¿Puede interrumpirse, como en otros tumores?

En la actualidad son muchos los estudios que exploran cómo amplificar la respuesta inmune. ¿Con dobles de inmunoterapia? ¿Asociarla a inmunoconjugados? Se abre así un gran debate en este campo con muchos retos

en investigación que esperamos que consigan mejorar el pronóstico y las supervivencia de las pacientes con cáncer de mama TN metastásico.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im SA, Md Yusof M, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *Lancet* 2020;396(10265):1817-28. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9
2. Heeke AL, Tan AR. Checkpoint inhibitor therapy for metastatic triple-negative breast cancer. *Cancer Metastasis Rev* 2021;40(2):537-47. DOI: 10.1007/s10555-021-09972-4
3. Miles D, Gligorov J, André F, Cameron D, Schneeweiss A, Barrios C, et al. Primary results from IMpassion131, a double-blind, placebo-controlled, randomised phase III trial of first-line paclitaxel with or without atezolizumab for unresectable locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32(8):994-1004. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.05.801
4. Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;379(22):2108-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615

Nuevas vías de tratamiento del cáncer de mama triple negativo

MANUEL RUIZ BORREGO

Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

El subtipo de cáncer de mama triple negativo se define por la falta de expresión de receptores de estrógeno y de progesterona y del factor de crecimiento epidérmico 2 (HER2). Supone alrededor de un 15-20 % de la totalidad de los cánceres de mama (1). Las características especiales del subtipo son la presentación de manera proporcional en mujeres más jóvenes, su relación con el cáncer de mama hereditario y, de manera general, un peor pronóstico que el resto de subtipos de cáncer de mama.

Aunque de manera general se ha usado este criterio grosero para definir esta patología, es cierto que en este subtipo están presentes distintas entidades patológicas que deberían definirse correctamente para plantear los ensayos clínicos y la terapia convencional de una manera más adecuada. Esta diversidad engloba desde tumores con mutación BRCA (situación con elevada frecuencia en este fenotipo) hasta tumores de perfil luminal.

Las vías de señalización de esta neoplasia son múltiples (2): vía Notch, vía *hedgehog*, PARP, m-TOR, EGFR y un amplio etcétera, pero en general es un tumor sensible a la quimioterapia citotóxica (3), por lo que esta permanece como un tratamiento habitual en estadios precoces y en enfermedad avanzada. Se han identificado determinados citotóxicos especialmente eficaces en distintas situaciones.

Por otra parte, ha sido el subtipo triple negativo la puerta de entrada de la inmunoterapia en cáncer de mama (4) en estudios tanto en monoterapia como en combinación con quimioterapia en diferentes situaciones (neoadyuvancia o enfermedad metastásica) y con diferentes resultados.

En cualquier caso, es imprescindible subdividir este fenotipo en diferentes entidades con diferentes pronósticos y posibles diferentes tratamientos. Esta diferencia la encontramos utilizando tecnología genómico-molecular, que nos permite dividir en diferentes subtipos intrínsecos el gran cajón de sastre “cáncer de mama triple negativo” (5).

La identificación de un subtipo HER2 *low* (6) en cáncer de mama ha abierto la posibilidad de un tratamiento dirigido con un anticuerpo monoclonal conjugado (trastuzumab-deruxtecán) (6) para pacientes diagnosticadas como “triple negativas” por los criterios anatomopatológicos tradicionales, pero que expresan receptores HER2 en su superficie celular.

Ha sido sin duda la entrada en escena de sacituzumab-govitecán un paso adelante en el tratamiento realmente dirigido de las pacientes con cáncer de mama triple negativo (7). Se trata de un anticuerpo monoclonal dirigido contra el antígeno Trop-2 que está conjugado con un metabolito activo de la topoisomerasa 1.

Trop-2 es una glicoproteína transmembrana que se expresa ampliamente en multitud de tumores (8), está implicada en multitud de vías de señalización intracelular y tiene un papel en multitud de procesos biológicos, como la embriogénesis. En el cáncer de mama triple negativo ha demostrado su eficacia en pacientes muy pretratadas; además, la sobreexpresión de Trop-2 podría estar relacionada con un peor pronóstico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Yin L, Duan JJ, Bian XW, Yu SC. Triple-negative breast cancer molecular subtyping and treatment progress. *Breast Cancer Res* 2020;22(1):61.
2. Medina MA, Oza G, Sharma A, Arriaga LG, Hernández Hernández JM, Rotello VM, et al. Triple-Negative Breast Cancer: A Review of Conventional and Advanced Therapeutic Strategies. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(6):2078. DOI: 10.3390/ijerph17062078
3. Won KA, Spruck CH. Triple-negative breast cancer therapy: Current and future perspectives (Review). *Int J Oncol* 2020;57(6):1245-61. DOI: 10.3892/ijo.2020.5135
4. Keenan TE, Tolaney SM. Role of Immunotherapy in Triple-Negative Breast Cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2020;18(4):479-89.
5. Garrido-Castro AC, Lin NU, Polyak K. Insights into molecular classifications of triple-negative breast cancer: improving patient

- selection for treatment. *Cancer Discov* 2019;9(2):176-98. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-1177
6. Modi S, Park H, Murthy RK, Iwata H, Tamura K, Tsurutani J, et al. Antitumor Activity and Safety of Trastuzumab deruxtecan in Patients with HER2-Low-Expressing Advanced Breast Cancer: Results from a Phase Ib Study. *J Clin Oncol* 2020;38(17):1887-96. DOI: 10.1200/JCO.19.02318
 7. Bardia A, Mayer IA, Vahdat LT, Tolaney SM, Isakoff SJ, Diamond JR, et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(8):741-51. DOI: 10.1056/NEJMoa1814213
 8. Shvartsur A, Bonavida B. Trop2 and its overexpression in cancers: regulation and clinical/therapeutic implications. *Genes Cancer* 2015;6(3-4):84-105.

Avances terapéuticos en trombosis asociada a cáncer

PEDRO PÉREZ SEGURA

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

La trombosis en el paciente con cáncer es uno de los problemas más frecuentes y que más morbimortalidad produce en nuestros enfermos. Los pacientes que desarrollan eventos tromboticos tienen más riesgo de re-trombosis, más riesgo de sangrado y mayor mortalidad. Además, conocemos qué factores aumentan el riesgo de producirlos y tenemos escalas que nos permiten cuantificarlo.

A lo largo de los últimos años ha quedado demostrado el papel que juegan las heparinas de bajo peso molecular tanto en la profilaxis como en el tratamiento de cualquier tipo de evento trombotico. Se trata del es-

tandar de tratamiento para todas las instituciones y las sociedades dedicadas a la trombosis.

Sin embargo, en los últimos años hemos asistido al desarrollo de nuevos anticoagulantes en medicina, y la oncología no se ha quedado fuera. Fármacos como rivaroxabán, apixabán, gabigatrán, etc., están siendo valorados para conocer qué papel juegan en el tratamiento y en la profilaxis de estos eventos.

En esta sesión analizaremos los últimos avances en el campo de la trombosis en cáncer y, específicamente, el momento de desarrollo en el que se encuentran estos nuevos anticoagulantes.

La inmunoterapia como tratamiento clave del paciente con melanoma en diferentes estadios

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

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

INTRODUCCIÓN

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

Si nos centramos en el tema de la revisión, viene reforzado por la incorporación de dos anticuerpos monoclonales inhibidores del punto de control, anti-CTL-4 (1) y anti-PD-1 (2), o su combinación, así como la incorporación de los anti-LAG3 (3) en enfermedad avanzada. Como comentaremos en el presente capítulo, la inmunoterapia en melanoma avanzado ha mostrado su eficacia a largo plazo, con presencia de largos supervivientes.

Con estos resultados en enfermedad avanzada, se ha evaluado su uso en estadios tempranos, estadios III y IV resecaos, demostrando un beneficio significativo en supervivencia libre de progresión. Ha sido tal el beneficio en régimen de adyuvancia que se ha investigado su aplicación en estadios IIB-C, mostrando un beneficio, pero con resultados inmaduros por su escaso seguimiento (4).

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

Tanto CTLA-4 como PD-1 son receptores proteicos coinhibidores que se expresan en la superficie de los linfocitos. Su principal función es fisiológica, el mantenimiento de su propia tolerancia, así como limitar la propia respuesta inflamatoria en los tejidos sanos. Sus propios ligandos, B7 y PD-L1-2, se expresan en las células tumorales o en otras células inmunes y sirven para restaurar la funcionalidad de los linfocitos T.

En 2010 se presentaron los primeros resultados del estudio aleatorizado de fase III que, con 676 pacientes

con enfermedad diseminada refractaria a múltiples líneas de tratamiento, comparaba 3:1:1 a ipilimumab con vacuna peptídica glicoproteica (gp100), ipilimumab solo o gp100 solo (5). Ipilimumab, una inmunoglobulina anti-CTLA-4 de tipo G1, se administraba cada tres semanas a dosis de 3 mg/kg por un total de 4 dosis. La mediana de supervivencia para la combinación de ipilimumab con gp100 e ipilimumab en monoterapia fue de 10 y 10,1 meses, respectivamente, y de 6,4 meses para la vacuna gp100 en monoterapia, alcanzando una significación estadística y sin que hubiera diferencia de supervivencia entre los brazos con ipilimumab. La tasa de respuesta con ipilimumab fue del 11 %, con estabilizaciones del 28 %. La toxicidad inmunomediada G3-4 fue del orden del 15 % (colitis, 25-32 % de los brazos con ipilimumab). Con estos datos en 2011, la FDA aprobó el uso de ipilimumab en melanoma avanzado.

Un posterior estudio de fase III, con 502 pacientes nativos de tratamiento para enfermedad avanzada, comparó 1:1 la combinación de ipilimumab a dosis de 10 mg/kg con DTIC frente a DTIC (6). Aunque la supervivencia era más prolongada con la combinación (11,2 meses), no se observaron grandes diferencias con los datos de ipilimumab en población pretratada. En cuanto a la toxicidad G3-4, era más frecuente con la combinación (56,3 % de los casos): predominaba la toxicidad hepática como la más frecuente (20-30 %). Dadas las diferentes dosis de ipilimumab administradas en los estudios pivotaes, se presentaron los datos de un aleatorizado de fase III con más de 700 pacientes que mostraron un incremento de supervivencia de 15,5 meses con las dosis de 10 mg/kg frente a 11,5 meses con las dosis de 3 mg/kg, pero a costa de un significativo aumento de la toxicidad a altas dosis de ipilimumab, por lo que en práctica clínica se usan las dosis bajas (7).

Para concluir este apartado, y como mensaje del uso de ipilimumab, se ha publicado un análisis agrupado

con más de 1800 pacientes de 12 estudios tratados con ipilimumab en el que se demuestran unas tasas de supervivencia a los 3 años del 22 %, con un aplanamiento de la curva que reafirma la duración de la respuesta y, por tanto, la presencia de largos supervivientes (8).

La incorporación de los anti-PD-1 en la práctica clínica está basada en los estudios pivotaes, Keynote 006 para pembrolizumab y Checkmate-037/066 para nivolumab.

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

La aprobación en 2014 de nivolumab viene derivada de un primer estudio de fase III (Checkmate-037) que aleatorizó a 405 pacientes para comparar la eficacia de nivolumab frente al mejor esquema de quimioterapia elegido por el investigador en primera línea de tratamiento para enfermedad avanzada. Se mostró una mejor tasa de respuestas (31,7 % frente 10,6 %), mediana PFS (4,5 frente 4,1 meses) y mediana SG (15,7 frente 14,4 meses) de nivolumab. La ausencia de diferencias en supervivencia podría explicarse por el cruce de pacientes en el brazo de la quimioterapia (41 %) que recibieron inmunoterapia (10). El segundo fase III, Checkmate-066, comparaba en 418 nativos de tratamiento nivolumab frente a placebo. La mediana de PFS fue de 5,1 meses con nivolumab frente 2,2 meses con DTIC. La tasa de respuestas fue del 40 % con nivolumab frente al 14 % con DTIC (11). Con un seguimiento de 36 meses, la mediana de SG fue de 37,5 meses con nivolumab frente a 11 meses con DTIC, alcanzando una significación estadística (HR: 0,46)

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

Teniendo en cuenta la actividad de ICI en monoterapia, el paso siguiente era su combinación, que viene definida en el estudio Checkmate-067, de fase III, que aleatorizó a 945 pacientes con melanoma avanzado nativos de tratamiento 1:1:1 a nivolumab, ipilimumab

o a su combinación. El estudio está diseñado para comparar la combinación frente a ipilimumab, pero no para comparar la combinación frente a nivolumab. La mediana de SLP favorece la combinación frente a ipilimumab (11,5 frente 2,9 meses, HR: 0,42) y a nivolumab frente a ipilimumab (6,9 frente 2,9 meses, HR: 0,57) con significación estadística. La tasa de respuestas fue del 57,6 % con la combinación, 43,7 % con nivolumab y del 19 % con ipilimumab. Con un seguimiento de 6 años y medio, la mediana de SG de la combinación es del 49 % (72 meses), del 42 % (37 meses) con nivolumab y del 23 % (20 meses) con ipilimumab. Aunque la asociación de nivolumab e ipilimumab es más activa en términos descriptivos, se ve limitada por su perfil de toxicidad, en el que un 59 % de los pacientes presenta toxicidad G3-4, por lo que urge identificar marcadores predictivos para identificar los pacientes que más pueden beneficiarse de su uso (12).

Recientemente se han publicado los datos de una nueva combinación de nivolumab, con un anti-LAG-3 relatlimab (13). El estudio, Relativity-047, es un estudio de fase II-III con más de 700 pacientes en el que se aleatorizan los pacientes a la combinación de nivolumab con relatlimab cada cuatro semanas frente a nivolumab con un objetivo principal, que es la supervivencia libre de progresión. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 10,1 meses para la combinación frente a 4,6 meses con nivolumab. La combinación demostró un buen perfil de seguridad, con toxicidades de grado III-IV del 19 % frente al 10 % con la monoterapia. No disponemos de datos de supervivencia global ni de tasa de respuestas al tratarse de un estudio con un diseño jerarquizado en el que se precisa más seguimiento para poder tener los eventos necesarios para el análisis de estos datos.

Como reflexión personal a la hora del uso de ICI, los estudios aleatorizados han demostrado que el uso de inhibidores de PD-1 es superior a ipilimumab en primera línea de tratamiento, tanto en términos de eficacia como de seguridad y con independencia del estado BRAF. Al no disponer de estudios comparativos entre anti-PD-1, la preferencia se basa en el esquema que quieras usar y en las opciones existentes en cada institución, así como en la propia preferencia del oncólogo.

Si uno se plantea el uso de la doble combinación de nivolumab e ipilimumab, ha de conocer los datos del estudio Checkmate 067, en el que la doble combinación muestra una superior supervivencia global, más de 70 meses frente a 37 meses con nivolumab, mantenida más allá de los 6,5 años. Los datos son muy robustos en pacientes con BRAF mutado, LDH elevada o enfermedad visceral (M1c). También debemos sopesar la frecuencia y la severidad de los efectos adversos, que pueden condicionar el uso de la biterapia, con un 59 % de toxicidades G3-4.

Elegir el mejor tratamiento entre inmunoterapia y terapias dirigidas con el fin de obtener largos supervi-

vientes conlleva una gran dificultad. De forma global, tenemos largos supervivientes con los dos tipos de tratamiento, sobre todo en pacientes de buen pronóstico (LDH normal y poco volumen tumoral) (14). Normalmente, cuando atendemos a valores absolutos de supervivencia global, nos fijamos en la meseta de la curva de supervivencia, pero realmente esta viene condicionada por las segundas líneas. Así, en el análisis conjunto del COMBI-V y D, de los 161 pacientes que estaban vivos a los 5 años, un 45 % había recibido segundas líneas y la inmunoterapia fue el tratamiento de elección en el 78 % de los casos (14); y si comparamos con el Checkmate 067, de los 281 pacientes vivos que llevaban tratamientos con nivolumab, el 21 % había recibido tratamientos ulteriores (12), por lo que parece más idóneo seguir la cola de curva de la SLP, que no se ve afectada por otros factores que generan confusión.

Respecto al concepto de curación, podría venir definido por la población que alcanza la meseta de la curva de SG después de 3-4 años, aunque esto va a depender del tratamiento, de si permaneces con él o no. Por ejemplo, en el estudio 067 no era mandatorio parar el tratamiento, por lo que un 13 % de los pacientes que permanecían vivos a los 5 años mantenían tratamiento con regímenes con nivolumab (12). Por el contrario, el acumulado de pacientes del COMBI-V/D a los 5 años, un 43 % de los pacientes que permanecían vivos mantenían el tratamiento. En este sentido, cuando hablamos de curación, asociamos la idea de alcanzar la respuesta completa. Datos retrospectivos, tanto de estudios aleatorizados como no controlados tratados con anti-PD-1, muestran que los pacientes que alcanzaron la respuesta completa y pararon el tratamiento la mantienen de forma duradera, con datos de probabilidad de fallo del tratamiento del 27 % después de la obtención de la mejor respuesta (9,15). Por el contrario, los pacientes que alcanzaron respuesta completa con el uso de terapias dirigidas y dejaron el tratamiento en un 50 % de los casos presentan recurrencias a los 6 meses de su abandono (16).

En este análisis de la mejor secuencia, se presentaron datos el pasado ESMO 2021 del estudio SECOMBIT, un estudio de fase II con 230 pacientes nativos de tratamiento que se aleatorizan a tres brazos: uno, con la combinación de encorafenib y binimetinib que se inician a la progresión nivolumab-ipilimumab; otro, con la combinación de nivolumab e ipilimumab, haciendo la progresión a la terapia dirigida, y un tercer brazo con un esquema sándwich en el que hacen 8 semanas de inducción con la terapia dirigida y continúan con ipi y nivolumab hasta la progresión, momento en el que se cambia al mismo esquema de terapia dirigida expuesto previamente. Con una mediana de seguimiento de 32 meses, la supervivencia global a 3 años es superior en los brazos de la combinación de inmunoterapia y en el esquema sándwich respecto al inicio de la terapia dirigida: 62 %, 60 % y 54 %, respectivamente (17).

TRATAMIENTO DEL MELANOMA LOCALIZADO CON INMUNOTERAPIA

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

Al igual que el melanoma ha sufrido grandes cambios en su forma de tratar, la estadificación del melanoma ha sido recientemente modificada con los resultados de los estudios MSLT2, que concluyen que no es necesaria la linfadenectomía completa electiva en caso de tener un ganglio centinela positivo, dado que no incrementa la supervivencia global. Esta solo se reserva en casos de enfermedad macroscópica ganglionar (18,19).

Ipilimumab fue el primer ICI evaluado en un estudio de fase III, que reclutó a 951 pacientes de alto riesgo para la comparación a dosis alta de ipilimumab frente a un brazo control con placebo. Ipilimumab mostró un beneficio en SLP (26 frente 17 meses, HR: 0,75) y en SG a los 5 años (65 frente 54 %, HR: 0,72) (20). Datos recientemente presentados con 7 años de seguimiento muestran un beneficio de 8,7 % en SG con ipilimumab. La limitación de su uso está bien definida por una toxicidad G3-4 del 54 %, con 6 muertes relacionadas (1,2 %). Ha sido aprobada por la FDA, pero no por la agencia europea (EMA).

La incorporación de anti-PD-1 viene de la inclusión de pembrolizumab (Keynote 054) y de nivolumab (Checkmate-238).

El estudio Keynote 054 aleatoriza en un fase III a 1019 pacientes de alto riesgo (IIIA-C), 1:1, a pembrolizumab frente a placebo. Datos actualizados en ESMO 2020, con 3,5 años de seguimiento, muestran un beneficio en SLP con pembrolizumab frente a placebo (59,8 frente a 41,4 %, HR: 0,59), con una reducción significativa en la aparición de metástasis (24,9 frente a 39,5 %, HR: 0,57) y en recurrencias locales (14 frente a 19 %, HR: 0,73). Su beneficio se mantiene, con independencia del estado de PD-L1 y de BRAF (21).

El estudio Checkmate 238 aleatoriza a más de 900 pacientes con melanoma de alto riesgo (IIIB-C) y resecaos (IV), 1:1, a nivolumab frente a ipilimumab. Datos recientemente presentados en ESMO 2020 muestran un beneficio de nivolumab en supervivencia libre de recaída a 4 años (52,4 frente a 24,1 meses, HR: 0,71) y en supervivencia libre de aparición de metástasis frente a ipilimumab (22). Se mantiene el beneficio con independencia del estado de PDL-1 y BRAF.

Con estos resultados tan prometedores, se ha investigado la adyuvancia en estadios más precoces (IIB-C). El estudio Keynote-716 analiza en 976 pacientes con estadio IIB-C el uso de pembrolizumab frente a placebo durante 1 año. El pasado ESMO se presentaron datos

de supervivencia libre de progresión a los 12 meses, que fueron del 90 % con pembrolizumab frente al 83 % con placebo (HR: 0,65, p: 0,0065) (23).

CONCLUSIONES

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Wei SC, Duffy CR, Allison JP. Fundamental mechanisms of immune check-point blockade therapy. *Cancer Discovery* 2018;8:1069-86.
2. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: The next generation. *Cell* 2011;144:646-74.
3. Carlino MS, Larkin J, Long GV. Immune checkpoint inhibitors in melanoma. *Lancet* 2021;(10304):1002-14.
4. Thomas D, Bello DM. Adjuvant immunotherapy for melanoma. *J Sur Oncol* 2021;123(3):789-97.
5. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2010;363(8):711-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1003466
6. Robert C, Thomas L, Bodarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517-26. DOI: 10.1056/NEJMoa1104621
7. Ascierto PA, del Vecchio M, Robert C, Mackiewicz A, Chiarion-Sileni V, Arance A, et al. Ipilimumab 10 mg/kg versus ipilimumab 3mg/kg in patients with unresectable or metastatic melanoma: a randomized, doubled-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2017;18(5):611-22. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30231-0
8. Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or in metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94. DOI: 10.1200/JCO.2014.56.2736
9. Robert C, Schachter J, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus Ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2015;372(26):2521-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1503093
10. Weber JD, D'Angelo SP, Minor D, Hodi FS, Gutzmer R, Neyns B, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced melanoma who progressed after anti-CTLA4 treatment (Checkmate 037): a randomized, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015;16(4):375-84. DOI: 10.1016/S1470-2045(15)70076-8
11. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med* 2015;372(4):320-30. DOI: 10.1056/NEJMoa1412082
12. Larkin J, Chiarion-Sileni V, González R, Grob J-J, Rutkowski P, Lao CD, et al. Five-years survival with combined nivolumab and ipilimumab in advanced melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:1535-46. DOI: 10.1056/NEJMoa1910836
13. Tawbi HA, Schadendorf D, Lipson EJ, Ascierto PA, Matamala L, Castillo E, et al. Relatlimab and nivolumab versus nivolumab in untreated advanced melanoma. *N Engl J Med* 2022;386:24-34.
14. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-years outcomes with dabrafenib plus trametinib in metastatic melanoma. *N Engl J Med* 2019;381:626-36. DOI: 10.1056/NEJMoa1904059
15. Bestof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, Goldman DA, Panageas KS, Hayes SA, et al. Long-term outcomes and responses to retreatment in patients with melanoma treated with PD-1 blockade. *J Clin Oncol* 2020;38(15):1655-63. DOI: 10.1200/JCO.19.01464
16. Carlino MS, Vanella V, Girgis C, Giannarelli D, Guminski A, Festino L, et al. Cessation of targeted therapy after a complete response in BRAF-mutant advanced melanoma: a case series. *Br J Cancer* 2016;115(11):1280-4. DOI: 10.1038/bjc.2016.321
17. Ascierto P, Mandala M, Ferrucci PF, Rutkovski P, Guidoboni M, Arance A, et al. ESMO 2021. Oral presentation. Abstr LBA; 1997.
18. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma staging: evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. *CA Cancer J Clin* 2017;67(6):472-92. DOI: 10.3322/caac.21409
19. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion dissection or observation for sentinel-node metastasis in melanoma. *N Engl J Med* 2017;376(23):2211-22. DOI: 10.1056/NEJMoa1613210
20. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged survival stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med* 2016;375(19):1845-55. DOI: 10.1056/NEJMoa1611299
21. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018;378(19):1789-801. DOI: 10.1056/NEJMoa1802357
22. Weber J, Mandala M, del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage III and IV melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824-35. DOI: 10.1056/NEJMoa1709030
23. Luke JJ, Rutkovski P, Queirolo P, del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion-Sileni V, et al. ESMO 2021. oral presentation.

Nuevas estrategias en el tratamiento de sarcomas de partes blandas

NADIA HINDI MUÑIZ

Departamento de Oncología. Unidad de Sarcomas. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid

Los sarcomas de partes blandas (SPB) constituyen una infrecuente y heterogénea familia de más de 70 entidades diferentes que representa tan solo el 1-2 % del total de las neoplasias malignas del adulto.

La investigación en sarcomas ha evolucionado en los últimos años desde una aproximación generalista (tratamiento similar de todos los subtipos) a un tratamiento mucho más individualizado. Además, se han desarrollado estrategias enfocadas a una mejor selección de los pacientes, a una optimización de la combinación de herramientas ya disponibles y al desarrollo de nuevos tratamientos basados en el mejor conocimiento de las bases moleculares de cada una de las diferentes entidades que constituyen este conjunto de enfermedades.

ENFERMEDAD LOCALIZADA

El tratamiento perioperatorio con quimioterapia (QT) neoadyuvante con 3 ciclos de dosis plenas de epirrubicina e ifosfamida (EI) es el estándar de tratamiento, añadido a la cirugía amplia y a la radioterapia (RT), en la enfermedad localizada de alto riesgo en extremidad y pared de tronco. Los resultados del estudio ISG-10-01 (GEIS 25) mostraron una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia global a 5 años (0,76 frente a 0,66, $p = 0,018$) a favor de EI frente a QT dirigida según el subtipo histológico en pacientes con SPB localizados de alto riesgo. Una de las lecciones adicionales de este estudio es la importancia en la correcta selección de los pacientes, ya que solo aquellos pacientes con verdadero alto riesgo (riesgo de muerte por sarcoma > 40 % estimado con nomograma) tuvieron un beneficio de la QT neoadyuvante (HR: 1,91; IC 95 %, 1,00-3,66;

$p = 005$) (1). Esta información ha sido implementada en la última edición de las guías de práctica clínica de ESMO de tratamiento de SPB (2). Está pendiente de dilucidar si el tratamiento con 3 ciclos de trabectedina podría representar una alternativa al estándar de EI en pacientes con liposarcoma mixoide de alto grado. En este escenario, trabectedina puede combinarse de manera segura y activa con RT, como ha mostrado el estudio GEIS 37 (TRASTS) en su cohorte B (liposarcoma mixoide localizado) (3). En el contexto de sarcomas retroperitoneales resecables, la cirugía pseudocompartimental es el tratamiento estándar. Varios estudios en los últimos años exploran la eficacia de complementar la cirugía con algún tratamiento preoperatorio. El estudio de la EORTC STRASS no fue capaz de demostrar una ventaja de la adición de RT preoperatoria en sarcomas retroperitoneales en general. Sin embargo, en el análisis por subgrupos sí se observó una mejoría en el control local tras RT neoadyuvante en liposarcomas de bajo grado. Por ello, la opción de una RT preoperatoria puede considerarse en esta población de pacientes con liposarcomas retroperitoneales de bajo grado (4). Dos cohortes del estudio GEIS 37 (cohortes C y D) exploran la eficacia de la combinación de trabectedina y de RT en el contexto de sarcomas retroperitoneales de alto y de bajo grado, respectivamente. Además, el estudio STRASS-2 está actualmente testando la eficacia de QT neoadyuvante en liposarcoma o leiomiomas de alto grado resecables.

ENFERMEDAD AVANZADA

Los esquemas basados en antraciclinas siguen siendo el estándar de tratamiento de primera línea de enfermedad avanzada en SPB. En la última década, diversos

estudios han fracasado a la hora de demostrar la superioridad de una combinación frente a doxorubicina en monoterapia. Una de las posibles causas de la negatividad de esos estudios es su desarrollo en el contexto de SPB no seleccionados. En el pasado congreso anual de la ESMO se presentaron los resultados del estudio LMS-04, de fase III, desarrollado por el grupo francés, en el que se comparó el tratamiento con doxorubicina en monoterapia frente a la combinación de doxorubicina con trabectedina en pacientes con leiomiomas avanzados no previamente tratados.

El estudio fue positivo y demostró unos mejores resultados para la combinación en términos de supervivencia libre de enfermedad (12,2 frente a 6,2 meses, HR: 0,41; IC 95 %, 0,29-0,58, $p < 0,0001$) y una tendencia a una mejor supervivencia global (30,5 frente a 24,1 meses, HR: 0,73; IC 95 %, 0,49-1,12) tras una mediana de seguimiento de 37 meses (5). La tasa de respuestas de la combinación casi triplicó las respuestas de doxorubicina en monoterapia (37 % frente a 13 %), si bien en cierto que la combinación resultó más tóxica, sobre todo a nivel hematológico. Esta combinación podría representar una opción de tratamiento de primera línea, sobre todo para pacientes en las que alcanzar una reducción dimensional pudiera tener un impacto, por ejemplo, en un mejor control de los síntomas o en posibilidades de rescate quirúrgico. De confirmarse la ventaja de supervivencia global, constituiría el nuevo estándar de tratamiento en primera línea en pacientes con leiomioma avanzado.

Las opciones de obtener respuestas dimensionales en segundas líneas en SPB es menor del 10 % con los fármacos actualmente aprobados. La combinación de herramientas terapéuticas en este escenario podría incrementar estas opciones. En este sentido, el estudio de fase I/II TRASTS (GEIS 37) mostró que la combinación de trabectedina y RT en pacientes con SPB pretratados era activa, conseguía respuestas objetivas en el 60 % de los pacientes y prolongaba el control de la enfermedad, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 9,9 meses (IC 95 %, 7-12,7) (6). Esta es una atractiva combinación en el escenario avanzado, sobre todo en pacientes en los que se precise una respuesta objetiva.

El mayor conocimiento sobre las bases moleculares de determinados subtipos histológicos ha llevado en los últimos años al desarrollo de diversos ensayos clínicos con terapias dirigidas, como los inhibidores de MDM2 en liposarcoma o en sarcomas de la íntima, los inhibidores de EZH2 en sarcomas con déficit de INI, los inhibidores de MEK en hemangioendotelio- ma, los inhibidores de PARP en sarcomas con déficits de mecanismos de reparación del ADN, etc. Los principales resultados de estos estudios se recogen en la tabla I.

TABLA I
TERAPIAS DIRIGIDAS EN DESARROLLO EN SUBTIPOS HISTOLÓGICOS CONCRETOS

Subtipo histológico	Fármaco	Tipo de estudio	n	tasa de respuestas	SLP (meses)	SG (meses)	Referencia
Liposarcoma	Selinexor (Inh de XPO1)	Fase III	285	2,7	2,83	9,99	Gounder, CTOS 2020
Liposarcoma	Milamedetan (Inh MDM2)	Fase I	53	0-9 %	6,3-8	NR	Gounder, EJC 2020
Liposarcoma	Ribociclib + everolimus	Fase II	21	10 %	16 semanas	NR	Von Mehren, ASCO 2021
Sarcoma íntimal	Milamedetan (inh MDM2)	Fase II	11	20 %	3,7	12,2	Kojima, ESMO 2021
Hemangioendotelio- ma epitelioide	Trametinib (inh MEK)	Fase II	43	7 %	8,21	14,9	Schuetze, ASCO 2021
Sarcoma epitelioide	Tazemetostat (inz EZH2)	Fase II	62	15 %	5,5	19	Gounder, Lancet Oncol 2020
Sarcoma epitelioide	MAK683 (inhibidor EZH2)	Fase I/II	14	14,3 %	NR	NR	Bahleda, ESMO 2021
Leiomiomasarcoma	Temozolomida + olaparib	Fase II	22	27 %	6,9	NA	Ingham, ASCO 2021

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; NR: no reportado; NA: no alcanzada.

Por último, la inmunoterapia es también una estrategia de interés en determinados subtipos de sarcomas, aunque aún carecemos de biomarcadores predictivos fiables. Hay datos de actividad de los inhibidores de PD-1 en algunos subtipos, como sarcoma alveolar de partes blandas, angiosarcoma, sarcoma pleomórfico indiferenciado, condrosarcoma *desdiferenciado* (7-9), etc. La terapia celular con linfocitos modificados contra antígenos específicos tumorales, como NY-ESO-1 o MAGE-A4, ha mostrado interesantes datos de actividad en sarcoma sinovial y liposarcoma mixoide y podría constituir una futura nueva opción terapéutica en estos pacientes (10).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gronchi A, Palmerini E, Quagliuolo V, Martín Broto J, López Pousa a, Grignani G, et al. Neoadjuvant Chemotherapy in High-Risk Soft Tissue Sarcomas: Final Results of a Randomized Trial From Italian (ISG), Spanish (GEIS), French (FSG), and Polish (PSG) Sarcoma Groups. *J Clin Oncol* 2020;38(19):2178-86. DOI: 10.1200/JCO.19.03289
2. Gronchi A, Miah AB, Dei Tos AP, Abecassis N, Bajpai J, Bauer S, et al. Soft tissue and visceral sarcomas: ESMO-EURACAN-GENTURIS Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2021;32(11):1348-65. DOI: 10.1016/j.annonc.2021.07.006
3. Gronchi A, Hindi N, Cruz J, Blay J-Y, López-Pousa A, Italiano A, et al. Trabectedin and Radiotherapy in Soft Tissue Sarcoma (TRASTS): Results of a Phase I Study in Myxoid Liposarcoma from Spanish (GEIS), Italian (ISG), French (FSG) Sarcoma Groups. *EclinicalMedicine* 2019;9:35-43. DOI: 10.1016/j.eclim.2019.03.007
4. Bonvalot S, Gronchi A, Le Péchoux C, Swallow CJ, Strauss D, Meeus P, et al. Preoperative radiotherapy plus surgery versus surgery alone for patients with primary retroperitoneal sarcoma (EORTC-62092: STRASS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(10):1366-77. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30446-0
5. Pautier F, Chabaud S, Chevreau CM, Italiano A, Perrin C, Isambert N, et al. Results of the randomized, placebo (PL)-controlled phase II study evaluating the efficacy and safety of regorafenib (REGO) in patients (pts) with relapsed advanced or metastatic chordoma, on behalf of the French Sarcoma Group (FSG) and Unicancer. *Ann Oncol* 2021;32(Suppl.5):S1283-346. DOI: 10.1016/annonc/annonc741
6. Martín-Broto J, Hindi N, López-Pousa A, Peinado-Serrano J, Álvarez R, Álvarez-González A, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Combined Trabectedin and Low-Dose Radiotherapy for Patients with Metastatic Soft-Tissue Sarcomas: A Nonrandomized Phase 1/2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(4):535-41. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.6584
7. Tawbi HA, Burgess M, Bolejack V, Van Tine BA, Schuetz SM, Hu J, et al. Pembrolizumab in advanced soft-tissue sarcoma and bone sarcoma (SARC028): a multicentre, two-cohort, single-arm, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1493-501. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30624-1
8. Wilky BA, Trucco MM, Subhawong TK, Florou V, Park W, Kwon D, et al. Axitinib plus pembrolizumab in patients with advanced sarcomas including alveolar soft-part sarcoma: a single-centre, single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(6):837-48. DOI: 10.1016/S1470-2045(19)30153-6
9. Martín-Broto J, Hindi N, Grignani G, Martínez-Trufero J, Redondo A, Valverde C, et al. Nivolumab and sunitinib combination in advanced soft tissue sarcomas: a multicenter, single-arm, phase Ib/II trial. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e001561. DOI: 10.1136/jitc-2020-001561
10. D'Angelo SP, Melchiori L, Merchant MS, Bernstein D, Glod J, Kaplan R, et al. Antitumor Activity Associated with Prolonged Persistence of Adoptively Transferred NY-ESO-1⁶²⁵⁹ T Cells in Synovial Sarcoma. *Cancer Discov* 2018;8(8):944-57. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-17-1417

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

EVA MUÑOZ-COUSELO

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

INTRODUCCIÓN

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

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

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

INMUNOTERAPIA

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

Posteriormente, dos anticuerpos anti-PD-1, nivolumab y pembrolizumab (5-7), han demostrado una reducción significativa del riesgo de recaída en estadios III. El ensa-

yo de fase III Checkmate 238 incluía pacientes en estadios IIB-III y IV resecaados para recibir de forma aleatoria nivolumab o ipilimumab como tratamiento adyuvante durante 1 año. El estudio incluyó un total de 906 pacientes, con una mediana de seguimiento de 50 meses. La supervivencia libre de recurrencia a 4 años fue del 51 % (IC 95 %; 46 ± 8 - 56 ± 3) en el grupo de nivolumab y del 41 % (36 ± 4 - 45 ± 9) en el grupo de ipilimumab (HR 0,71 (IC 95 %, 0,60-0,86); $p = 0,0003$). A día de hoy aún no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en SG entre ambos agentes, aunque se objetiva un claro beneficio en ambos brazos. Nivolumab es el segundo agente inmunoterápico tras ipilimumab en demostrar beneficio en SG en el contexto adyuvante. Por otra parte, nivolumab ha demostrado tener un perfil de tolerabilidad mucho más favorable que ipilimumab (eventos adversos de grados 3-4: 14 % con nivolumab frente al 43 % de ipilimumab) y sin aparición de efectos adversos tardíos con un seguimiento prolongado.

El ensayo de fase III EORTC-1325/Keynote 054 (7,8) incluyó pacientes con estadio III (IIIA-IIIC resecaados) y se aleatorizaron a recibir pembrolizumab ($n = 514$) *flat dose* 200 mg iv) frente a placebo ($n = 505$) durante un año de tratamiento. Este ensayo asumió en su diseño el placebo como comparador válido dada la falta de uniformidad en la utilización del interferón alfa 2b como tratamiento adyuvante. Este ensayo, además, incluyó en su diseño una segunda parte en la que los pacientes que presentaban una recaída más allá de los 6 meses de tratamiento podrían ser retratados con pembrolizumab hasta progresión o completar 2 años de tratamiento. Pembrolizumab ha demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión respecto a placebo (una tasa de RFS a 3 años del 63,7 % con pembrolizumab frente al 44,1 % con placebo; HR 0,56; IC 95 %, 0,47-0,68). El perfil de seguridad es también favorable. Presenta eventos adversos G 3-4 del 14,5 % con pembrolizumab y del 3,4 % con placebo.

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

FUTURO DE LA ADYUVANCIA

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

Por otro lado, el papel de la adyuvancia en estadios más precoces de alto riesgo (estadios IIB-IIC) ha precisado la realización de un ensayo clínico específico para poder demostrar el beneficio de la adyuvancia en este contexto. En el ensayo Keynote-716 (11), se han aleatorizado pacientes con estadio IIB/IIC para recibir pembrolizumab o placebo durante 1 año. Dicho estudio ha mostrado sus primeros resultados en ESMO 2021 y han demostrado una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de recaída del 90,5 % en el brazo de pembrolizumab frente al 83,1 % en el brazo placebo a los 12 meses de seguimiento (HR 0,65; 0,46-0,92, p 0,00658). Si bien será necesario un seguimiento más prolongado, estos resultados preliminares son esperanzadores.

Finalmente, están valorándose combinaciones de inmunoterapia para aumentar el beneficio de la adyuvancia. Por el momento, se han comunicado los primeros datos de la combinación de nivolumab-ipilimumab frente a nivolumab en el escenario adyuvante para estadios IIIB-IV

resecaados (CheckMate-915) (12) en el congreso AACR 2021. No se ha objetivado un aumento en la supervivencia libre de recurrencia de la combinación frente a la monoterapia con nivolumab.

BIBLIOGRAFÍA

1. Seer.cancer.gov. 2018 (National Cancer Institute).
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, Sondak VK, Long GV, Ross MI, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *Ca Cancer J Clin* 2017;67(6):472-92.
3. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, Smith TJ, Borden EC, Blum RH. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17. DOI: 10.1200/JCO.1996.14.1.7
4. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016;375(19):1845-55.
5. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Lance Cowey C, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824-35.
6. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB- C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(11):1465-77. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30494-0
7. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378(19):1789-801. DOI: 10.1056/NEJMoa1802357
8. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson VG, Dalle S, et al. Longer Follow-Up Confirms Recurrence-Free Survival Benefit of Adjuvant Pembrolizumab in High-Risk Stage III Melanoma: Updated Results from the EORTC 1325- MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(33):3925-36. DOI: 10.1200/JCO.20.02110
9. Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, Andtbacka RH, Mozzillo N, Zager JS, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. *N Engl J Med* 2017;376:2211-22.
10. Leiter U, Stadler R, Mauch C, Hohenberger W, Brockmeyer N, Berking C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):757-67. DOI: 10.1016/S1470-2045(16)00141-8
11. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, del Vecchio M, Mackiewicz J, Chiarion Sileni V, et al. Pembrolizumab vs. Placebo after complete resection of high-risk stage II melanoma: Efficacy and safety results from the Keynote 716 double blind Phase III trial. ESMO Congress 2021.
12. Long GV, Schaddendorf D, del Vecchio M, Larkin J, Atkinson V, Schenker M, et al. Adjuvant therapy with nivolumab combined with ipilimumab vs nivolumab alone in patients with resected stage IIIB-D/IV melanoma (CheckMate 915). AACR Annual Meeting 2021; April 10-15, 2021 and May 17-21, 2021; Philadelphia, PA.

Explorando FGFR: nuevos biomarcadores en el enfoque tumor agnóstico

JESÚS GARCÍA-FONCILLAS LÓPEZ

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

La oncología de precisión se basa en la identificación de las alteraciones moleculares, las responsables de la iniciación y del crecimiento del tumor, como potenciales dianas para fármacos inhibidores específicos. El desarrollo de inhibidores de FGFR representa un ejemplo de la rápida evolución en el campo de la oncología dirigida, con varios inhibidores frente al dominio tirosina quinasa del FGFR. Las alteraciones moleculares activadoras de FGFR (principalmente mutaciones de FGFR3 y fusiones de FGFR2) se han detectado en varios tipos de tumores, especialmente carcinomas uroteliales y colangiocarcinomas intrahepáticos.

El FGFR1 se amplifica con frecuencia en el cáncer de pulmón escamoso de células no pequeñas (NSCLC, 20-25 %) y el cáncer de mama (15 %), pero muta en el 18 % de los gliomas de línea media. El FGFR2 se activa principalmente por fusiones de genes en los colangiocarcinomas intrahepáticos (15 %), pero por mutaciones en el 10 % de los tumores endometriales. FGFR3 se ve afectado por mutaciones en carcinomas uroteliales (hasta un 20 % en el contexto metastásico).

Las fusiones de genes (principalmente *FGFR3-TACC3*) están presentes en glioblastomas (3 %), así como en el cáncer de vejiga.

En el armamento terapéutico destacan erdafitinib (JNJ-42756493), infigratinib (BGJ398), pemigatinib (INCB054828), rogaratinib (BAY1163877), derazatinib (ARQ 087), futibatinib (TAS-120), LY2874455, AZD4547, debio-1347 y fisogatinib (BLU-554).

Los ensayos clínicos muestran con infigratinib una tasa de respuesta objetiva (ORR) del 25 % y una mediana de SLP de 3,7 meses, y con pemigatinib, una tasa de respuesta objetiva del 21 %, una mediana de SLP de 4,1 meses y en casos con alteración de FGFR3. Se han constatado resultados similares con rogaratinib en pacientes con alta expresión de ARNm de FGFR1-3.

Los ensayos de fase II de AZD4547 se han dirigido a tumores con anomalías en el gen *FGFR* (NSCLC, estómago, mama, etc.). La tasa de respuesta objetiva se cifró en torno al 10 %, en la misma línea que en la cohorte de NSCLC escamoso con amplificación de FGFR1 incluidos en la fase I de infigratinib.

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

CPHSm
YA DISPONIBLE
2 INDICACIONES[#]

CPRC M0
PSA-DT ≤10 meses

FICHA
TÉCNICA



TITAN



SPARTAN

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

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

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

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

CPHSm: cáncer de próstata hormonosensible metastásico; **CPRC M0**: cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico; **HR**: hazard ratio; **IC**: intervalo de confianza; **IPCW**: *inverse probability of censoring weighted*; **ITT**: intención de tratar; **NA**: no alcanzada; **OS**: supervivencia global; **PSA**: antígeno prostático específico; **PSA-DT**: tiempo de duplicación del antígeno prostático específico; **TDA**: terapia de privación androgénica.

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

²Erleada[®] está indicado en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRC-nm) con alto riesgo de desarrollar metástasis³ y en hombres adultos para el tratamiento del cáncer de próstata hormonosensible metastásico (CPHSm) en combinación con tratamiento de privación androgénica (TDA).³

³Son aquellos pacientes con un PSA-DT menor o igual a 10 meses.

⁴Con el método de ajuste por *crossover* IPCW los resultados de OS de Erleada[®] + TDA vs. placebo + TDA son: mediana NA vs. 39,8 meses (HR 0,52; IC 95%: 0,42-0,64; p <0,0001). Los resultados de OS en la población por ITT de Erleada[®] + TDA vs. placebo + TDA son: mediana NA vs. 52,2 meses (HR 0,65; IC 95%: 0,53-0,79; p <0,0001).⁴

⁵Mediana de OS de 73,9 meses con Erleada[®] + TDA vs. 59,9 meses con placebo + TDA (HR 0,78; IC 95%: 0,64-0,96; p=0,016). 6 años según el siguiente cálculo: 6 años = 1 año x 12 meses x 6 = 72 meses; 73,9 meses >6 años.⁵

Referencias: 1. Chi KN, *et al.* Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;81(1):13-24. 2. Smith MR, *et al.* Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408-18. 3. Ficha técnica de Erleada[®]. 4. Chi KN, *et al.* Apalutamide in Patients With Metastatic Castration-Sensitive Prostate Cancer: Final Survival Analysis of the Randomized, Double-Blind, Phase III TITAN Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(20):2294-2303. 5. Smith MR, *et al.* Apalutamide and Overall Survival in Prostate Cancer. *Eur Urol* 2021 Jan;79(1):150-158.