

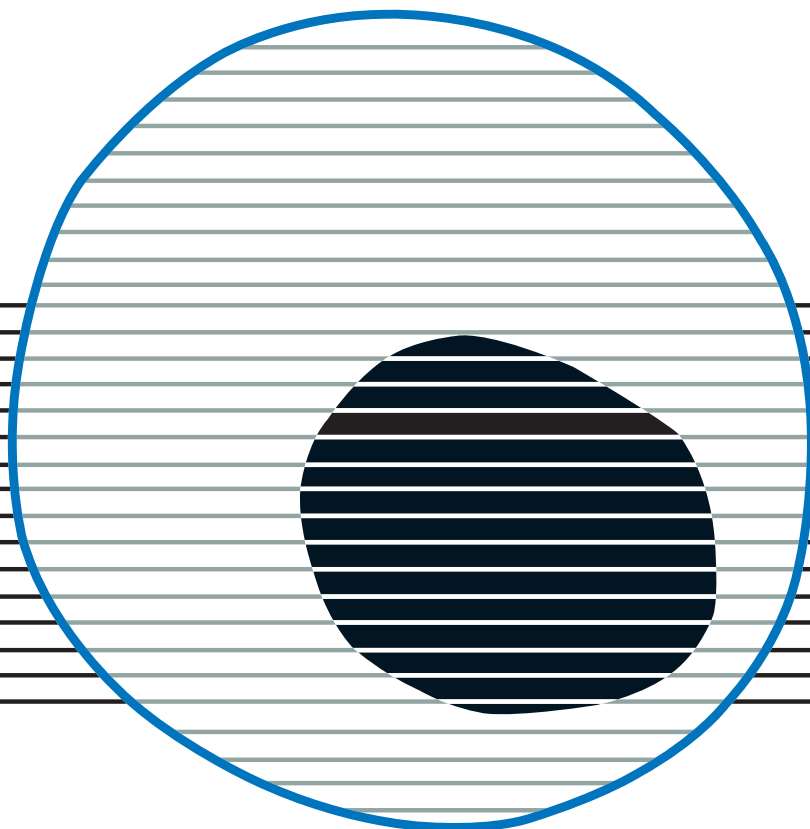
revisiones en

CÁNCER

XXVI SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

Tratamiento médico del cáncer en el año 2024

VOL. 38, SUPL. 1, 2024



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 2024. 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, 1º - 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

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

CÁNCER

Sumario

Vol. 38

Supl.1

Avanzando en el tratamiento del paciente con carcinoma urotelial localmente avanzado <i>Álvaro Pinto Marín</i>	1
Selección de pacientes de alto riesgo de recaída para tratamiento adyuvante del cáncer renal <i>Javier Molina Cerrillo</i>	2
Secuenciación de tratamientos en cáncer renal: qué hacer tras el fracaso a una combinación en primera línea <i>Javier Puente Vázquez</i>	5
Abordaje terapéutico del cáncer de próstata con radioligandos <i>José Ángel Arranz Arijá</i>	7
Nuevas oportunidades para pacientes con mutaciones EGFR clásicas <i>Manuel Cobo Dols</i>	9
Osimertinib como pilar de tratamiento en primera línea en pacientes con CPNM avanzado EGFR mutado. Dos estrategias terapéuticas: monoterapia y combinación <i>Ernest Nadal Alforja</i>	11
Durvalumab: últimos avances para los pacientes con cáncer de pulmón en estadios con intención curativa <i>Jesús Corral Jaime</i>	15
Tratamiento de tercera línea de cáncer colorrectal metastásico <i>Nieves Martínez Lago</i>	18

Sumario

Vol. 38

Supl.1

Papel del ctDNA en el cáncer colorrectal <i>Jesús García-Foncillas López</i>	21
Secuenciando el tratamiento de cáncer de páncreas metastásico tras gemcitabina <i>Rafael Álvarez Gallego</i>	24
Papel de la inmunoterapia en el carcinoma escamoso de esófago <i>Carles Pericay Pijaume</i>	27
Adenocarcinoma esofagogástrico, papel de la inmunoterapia <i>Mercedes Salgado, Renata Álvarez, David Arias-Ron, Soledad Cameselle, Paula Sampredo</i>	30
El papel de la inmunoterapia en tumores digestivos agnósticos MSI-H/dMMR <i>Nuria Rodríguez Salas</i>	32
El rol de las nuevas combinaciones en el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado <i>Gloria Marquina Ospina</i>	33
Tratamiento del cáncer de endometrio con dMMR. ¿Cuál es la mejor opción? <i>María Quindós Varela, Rocío Lesta Mellid, Julia Pérez Malillos</i>	34
CPNMm y PD-L1 < 1%, ¿estamos ofreciendo las mismas oportunidades a todos los pacientes en primera línea? <i>Antonio Calles Blanco</i>	36
¿Debemos tratar a todos los pacientes con melanoma en estadio II y riesgo de recurrencia? <i>Eva Muñoz-Couselo</i>	38
Incorporación de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de cuello uterino <i>Raúl Márquez Vázquez</i>	40
¿Tenemos evidencia suficiente para utilizar las plataformas genómicas en cáncer de mama en pacientes premenopáusicas? <i>Tomás Pascual Martínez</i>	42
Adherencia, elemento clave en adyuvancia-evidencia, elementos claves que la determinan <i>Yolanda Jerez Gilarranz</i>	44
Cáncer de mama triple negativo: inmunoterapia, ¿cuál y cuánto tiempo? <i>Begoña Bermejo de las Heras</i>	46

Sumario

Vol. 38

Supl.1

ADC: tratamiento de elección tras terapia hormonal <i>Rodrigo Sánchez-Bayona</i>	47
Trazando un nuevo camino en HER2-<i>low</i> <i>Elena Aguirre Ortega</i>	49
Retos más allá de la primera línea en CMTN avanzado <i>Fernando Moreno Antón, Alicia Escudero García, Beatriz González Fernández, Alfonso López de Sa</i>	52
Papel de la vitamina D en la prevención del cáncer <i>Juan Bayo Calero</i>	55
Vacunación en el paciente oncológico <i>Pablo Gajate Borau</i>	57
Largos supervivientes en primera línea en CCECC: un hito en esta patología <i>Almudena García Castaño</i>	59
El papel de los <i>TTF</i> en glioblastoma <i>Santiago Cabezas Camarero</i>	61
¿Qué aporta la inmunoterapia en el abordaje del melanoma adyuvante? <i>Eva Muñoz-Couselo</i>	63

Avanzando en el tratamiento del paciente con carcinoma urotelial localmente avanzado

Álvaro Pinto Marín

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

El tratamiento del carcinoma urotelial músculo invasivo (CUMI) localmente avanzado no metastásico, después de años, si no décadas, sin ninguna modificación significativa, ha experimentado cambios recientes en los últimos años. Actualmente, la aproximación estándar a estos pacientes es la administración de quimioterapia neoadyuvante basada en cisplatino, seguida de cistectomía radical. Este abordaje ha demostrado de forma consistente un beneficio significativo en términos de supervivencia global (1). Otras estrategias, como la administración de esta misma quimioterapia basada en cisplatino, pero de forma adyuvante, es decir, después de la cirugía, no ha alcanzado el mismo nivel de evidencia, debido sobre todo a que los estudios que han testado esta posibilidad han sido de pequeño tamaño, con esquemas de quimioterapia muy heterogéneos, y sin llegar a completar el reclutamiento predefinido; aun así, se puede considerar como una opción en pacientes que no han recibido quimioterapia neoadyuvante (2).

Sin embargo, carecemos de factores predictivos de respuesta que nos permitan seleccionar aquellos pacientes que realmente se van a beneficiar del tratamiento quimioterápico neoadyuvante, que son aquellos que presentan una respuesta patológica completa en la pieza de cistectomía, aproximadamente un 35-40 % de los casos. Por lo tanto, administramos un tratamiento con una toxicidad significativa, como es un esquema de quimioterapia basado en cisplatino, sin conocer realmente quién se beneficia de ello. Por otro lado, una proporción no desdénable de pacientes no van a ser candidatos a recibir este tipo de tratamiento (3), y en este caso el estándar era proceder directamente a cistectomía, sin ningún tratamiento sistémico añadido que ayude a reducir el riesgo de recaída y muerte por la neoplasia urotelial.

Este panorama ha cambiado con los resultados del ensayo Checkmate-274 (4), que testa el tratamiento adyuvante con nivolumab durante 1 año en pacientes con CUMI, bien aquellos con persistencia de tumor musculoinvasivo tras una quimioterapia neoadyuvante, o también en el caso de pacientes no candidatos a dicha quimioterapia, y que en la pieza de cistectomía presentaran un tumor de alto riesgo

(pT3-4 y/o N+). El tratamiento con nivolumab demostró un aumento estadísticamente significativo de la supervivencia libre de enfermedad (SLE), objetivo principal del ensayo, tanto en la población por intención de tratar (21 vs. 10,9 meses, HR 0,7, $p < 0,001$) como en la población PD-L1+ (NR vs. 10,8 meses, HR 0,53, $p < 0,001$). Con estos resultados, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha aprobado su uso en la población PD-L1+ como tratamiento adyuvante.

A pesar de que un ensayo de diseño similar con atezolizumab, el estudio IMvigor010, ha resultado negativo (5), disponemos de una nota de prensa en la que otro ensayo en el mismo escenario, pero con pembrolizumab, el estudio Ambassador, demuestra un beneficio en SLE y será presentado en ASCO-GU 2024, por lo que estos datos se incluirán así mismo en la presentación de Revisiones en Cáncer 2024. A esto se añade una gran cantidad de ensayos que están testando el papel de nuevas terapias, tanto inmunoterapia como *antibody-drug conjugates*, no solo como tratamiento adyuvante, sino dentro de un esquema perioperatorio, es decir, antes y después de la cirugía. Por todo lo anterior, es esperable que en los próximos años el manejo de este perfil de pacientes cambie de forma drástica respecto a lo que hemos venido haciendo desde hace décadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. ABC Meta-Analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48:202-6.
2. ABC Meta-Analysis Collaboratoris Group. Adjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data from randomized controlled trials. *Eur Urol* 2022;81:50-61.
3. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. Treatment of patients with metastatic urothelial cancer "unfit" for cisplatin-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2011;29:2432-8.
4. Bajorin DF, Witjes AJ, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384:2102-14.
5. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010): a multicentre, open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:525-37.

Selección de pacientes de alto riesgo de recaída para tratamiento adyuvante del cáncer renal

Javier Molina Cerrillo

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid

Los pacientes con cáncer renal localizado diagnosticados en estadios sin enfermedad metastásica pueden tener un riesgo de recaída de hasta el 35-40 % tras la nefrectomía, considerada la técnica de elección en el tratamiento inicial de estos pacientes (1). Por tanto, la necesidad de terapia adyuvante del cáncer renal es una realidad y una necesidad médica.

Con la irrupción en el panorama terapéutico del cáncer renal metastásico, primero de los TKI y posteriormente de la inmunoterapia, son múltiples los estudios en adyuvancia con estas moléculas con dispares resultados. El conocimiento de la población de los estudios, así como la individualización y la discusión con el paciente, siguen siendo claves a la hora de plantear un tratamiento adyuvante en este contexto.

Inicialmente debemos valorar el riesgo de recaída de los pacientes resecaados. Existen varios modelos pronósticos utilizados en cáncer renal localizado, entre los que destacan:

- UISS: ECOG PS, T clasificación, afectación ganglionar y grado. T1NOMOG1-2, ECOG PS 0: bajo riesgo, T3NOMOG2-4, ECOG PS > 1 O T4NOMO: alto riesgo, cualquier otro NOMO: intermedio riesgo (2).
- Leibovich: T clasificación (pT1a: 0, pT1b: 1, pT2:3, pT3-4: 4 puntos), afectación ganglionar (pNx/NO: 0, pN+: 2 puntos), tamaño (< 10 cm: 0, > 10 cm: 1 puntos), Grado (G1-2: 0, G3: 1, G4: 3 puntos) y necrosis tumoral (ausente: 0, presente: 1 puntos). Clasificando a los pacientes: 0-2 puntos: bajo riesgo; 3-5 puntos: riesgo intermedio; 6 o más puntos: alto riesgo (3).

TRATAMIENTO ADYUVANTE

Con respecto al tratamiento adyuvante, se han utilizado los mismos pilares fundamentales de los que disponemos para el tratamiento de la enfermedad avanzada. Por un lado,

los inhibidores tirosina-cinasa, disponibles desde hace más tiempo, fueron los primeros en testarse en este contexto.

Inhibidores de tirosina-cinasa

La angiogénesis juega un papel clave en el desarrollo y en la promoción del cáncer renal. Múltiples estudios se llevaron a cabo en el contexto adyuvante con TKI, que se resumen en la tabla I. El único positivo de ellos fue el estudio de fase III S-TRAC, estudio doble ciego que incluyó a 615 paciente con carcinoma renal con componente de células claras mayoritario de alto riesgo de la UISS pT3, pT4 y N1, independientemente del grado. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir sunitinib de 50 mg 4 semanas *on / 2 off* o placebo durante un año. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad; los objetivos secundarios fueron la supervivencia global, la seguridad y la calidad de vida (4).

La mediana de supervivencia libre de enfermedad que se alcanzó con sunitinib fue de 6,2 años frente a 4 del placebo, diferencia estadísticamente significativa, con una HR 0,74 (IC 95 %, 0,55-0,99; $p = 0,04$). En cuanto a la supervivencia global, no se alcanzó la mediana en ninguno de los grupos, pero no se encontraron diferencias significativas entre ellos: HR 0,92 (IC 95 %, 0,66-1,28; $p = 0,61$).

Debido a los datos positivos en supervivencia libre de enfermedad, pero sin impacto en supervivencia global, la EMA, al contrario que la FDA, no autorizó su uso en esta indicación.

Inmunoterapia

El perfil de toxicidad favorable, así como su eficacia ya probada en la enfermedad avanzada, han llevado al desarrollo de la inmunoterapia como terapia adyuvante del cáncer renal.

Tabla I.

Clinical trials	Number of patients	Patient characteristics	Treatment	Primary endpoint	Results
1. ASSURE (NCT00326898) Double-blind	1943	Clear cell or nonclear cell: - pT1b, G3-4 NO MO - pT2-4, GX NO MO - pTXGX and N+ vascular invasion	Placebo vs Sunitinib (50 mg → 37.5 mg 4 weeks on and 2 weeks off) vs Sorafenib (400 mg / 12 h) for 1 year	Disease free survival	Primary endpoint not met
2. S-TRAC (NCT00375674) Double-blind	615	Clear cell predominant: - T3N0/X MO, G ≥ 2, ECOG PS ≥ 1 - pTXGX N1-2 MO o T4N0/X MO GX and ECOG PS	Placebo vs Sunitinib (50 mg 4 weeks on y 2 weeks off) for 1 year	Disease free survival	Primary endpoint met
3. SORCE (NCT00492258) Open-label	1711	Clear cell or nonclear cell: - Leibovich intermediate or high risk (score 3-11)	Placebo for 3 years vs Sorafenib 400 mg / 12 h for 1 year then placebo for 2 years vs Sorafenib 400 mg / 12 h for 3 years	Disease free survival	Primary endpoint not met
4. PROTECT (NCT01235962) Double-blind	1538	Clear cell or clear cell predominant: - pT2, G3-4 NO - pT3-4, GX NO - pTXGX, N1	Pazopanib 800 mg / 24 h vs placebo for 1 year	Disease free survival	Primary endpoint not met
5. ATLAS (NCT01599754) Double-blind	724	Clear cell - ≥ pT2 and/or N+, GX - ECOG 0/1	Placebo vs Axitinib 5 mg / 12 h between 1 and 3 years	Disease free survival	Primary endpoint not met
6. ARISER (NCT00087022) Double-blind	864	Clear cell: - T3a-4 NO/NX MO - pTX N+ MO - T1b-T2 NO/NX MO G ≥ 3	Placebo vs Girentuximab (WX-G250) weekly for 24 weeks	Disease free survival Overall survival	Primary endpoint not met

Disponemos de tres estudios de fase III publicados actualmente en el estadio puramente adyuvante: IMmotion 010, con atezolizumab frente a placebo; CheckMate 914, con nivolumab + ipilimumab (está pendiente de comunicar el brazo de nivolumab monoterapia) frente a placebo, y KEYNOTE 564, con pembrolizumab frente a placebo, y 1 fase III en perioperatorio EC PROSPER con nivolumab.

Varios estudios están en marcha en este contexto, como el RAMPART o LITESPARK-022.

De todos ellos, el único estudio positivo en DFS y OS es el KN 564 en la actualidad. Existen importantes diferencias entre los estudios (que se reflejan en la tabla II) que hacen que no sean comparables entre sí por las diferentes características basales de los pacientes.

El estudio KN564 incluyó pacientes con carcinoma renal de células claras de intermedio-alto riesgo (pT2,NOMO

de grado IV o sarcomatoide; o pT3NOMO independiente del grado), alto riesgo (pT4 independiente de grado NOMO; N1 independiente de grado) o enfermedad M1 reseca sin evidencia de enfermedad antes de su participación en el estudio. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir pembrolizumab de 200 mg cada 3 semanas frente a placebo cada 3 semanas durante 1 año (5).

Tras una mediana de seguimiento de 30,1 meses, la supervivencia libre de enfermedad fue favorable de forma estadísticamente significativa para pembrolizumab frente al placebo. Las recaídas fueron menores: 21,7 % frente al 32,7 % de pembrolizumab frente al placebo, con una HR 0,63 (IC 95 %, 0,5-0,8; p < 0,0001). Respecto a la supervivencia global, tenemos datos de su impacto con respecto al placebo comunicados en una nota de prensa reciente.

Por todo ello, a día de hoy, en los pacientes con cáncer renal reseca de intermedio o de alto riesgo de recaída

Tabla II.

	KEYNOTE 564	IMMOTION 010	CHECKMATE 914
<i>n</i>	994	778	PART A 816
Population	pT2 G4/Sarcomatoid or pT3 any G 86.1 % pT4 anyG or TxN+ anyG 8.1 % M1 NED 5.8 % Sarcomatoid 10.5 %	T2G4 or T3a G3/4 65 % T3b/c or T4 any G or TxN+ any G 21 % M1 NED 14 % (Syn 3 %; Meta 12 %) Sarcomatoid: 9 vs 17 %	pT2a G3/4 or pT2b any G 15 % pT3 any G 78 % pT4 any G or pT any G N1 7 % M1 NED 0 % Sarcomatoid 5 %
Treatment arms	PEMBRO 200 mg q3w 1 year PLACEBO q3w 1 year	ATEZO 1200mg q3w x 16c or 1 year PLACEBO q3w X 16c or 1 year	NIVO 240mg q2w x 12 + IPI 1 mg/kg q6w x 4 PLACEBO q2w x 12 + PLACEBO q6w x 12
Primary endpoint	Inv DFS	Inv DFS in ITT population	BICR DFS
Follow up	30.1 months	44.7 months	37.0 months
Treatment duration	11.1 months	10.4 months	5.1 months
DFS	NR vs NR (HR 0.63)	572 vs 495 (HR0.93)	NR vs 50.7 (HR0.92)
OS	NR vs NR (HR 0.52)	NE vs NE (HR 0.97)	–
Toxicity G3/4	18.9 %	14 %	28 %
Treat. Discont. due AE	17.6 %	11.5 %	29 %

que cumplen criterios de KN564 debemos plantear el uso de pembrolizumab durante un año por su impacto en DFS y OS tras discutirlo con el paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cella D, Yount S, Brucker PS, Du H, Bukowski R, Vogelzang N, et al. Development and validation of a scale to measure disease-related symptoms of kidney cancer. *Value Health* 2007;10(4):285-93.
2. Zisman A, Pantuck AJ, Dorey F, et al. Improved prognostication of renal cell carcinoma using an integrated staging system. *J Clin Oncol* 2001;19:1649-57.
3. Leibovich BC, Blute ML, Cheville JC, et al. Prediction of progression after radical nephrectomy for patients with clear cell renal cell carcinoma. *Cancer* 2003;97:1663-71.
4. Ravaud A, Motzer RJ, Pandha HS, et al. Adjuvant Sunitinib in High-Risk Renal-Cell Carcinoma after Nephrectomy. *N Engl J Med* 2016;375(23):2246-54.
5. Choueiri TK, Tomczak P, Park SH, et al. Adjuvant Pembrolizumab after Nephrectomy in Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2021;385(8):683-94.

Secuenciación de tratamientos en cáncer renal: qué hacer tras el fracaso a una combinación en primera línea

Javier Puente Vázquez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

En los últimos años hemos asistido al desarrollo de nuevas combinaciones terapéuticas basadas en el uso de fármacos dirigidos a los puntos de control del sistema inmune con o sin antiangiogénicos que han cambiado la historia natural del cáncer renal avanzado. Los resultados de los ensayos clínicos CheckMate 214, KEYNOTE-426, CheckMate 9ER y CLEAR han modificado el panorama terapéutico de primera línea y, como consecuencia, las opciones disponibles en segundas y terceras líneas posteriores.

A pesar del éxito inicial logrado con estas combinaciones de fármacos en primera línea, algunos pacientes presentan resistencia, lo que da lugar a la necesidad de estrategias de secuenciación eficaces. Avances recientes en el conocimiento de la biología molecular del carcinoma de células renales han permitido identificar algunas vías de señalización que parecen jugar un papel relevante en la progresión de estos tumores. En este sentido, se sabe que las vías de regulación de los procesos de angiogénesis están alteradas en la mayoría de los tumores renales de origen familiar y en gran parte de los esporádicos.

Gracias a estos regímenes modernos, la supervivencia esperada de los pacientes tras el inicio del tratamiento del cáncer renal metastásico se aproxima a los 50 meses y los pacientes disponen de múltiples opciones eficaces en primera y en segunda línea. Sin embargo, en los ensayos clínicos de fase III, que condujeron a su aprobación por la FDA, las combinaciones IO/IO y TKI/IO se compararon con la monoterapia con sunitinib en lugar de con otros regímenes contemporáneos basados en IO, y no todos los estudios se diseñaron de forma universal para evaluar prospectivamente los resultados en terapias posteriores. Por lo tanto, no se conoce bien el impacto de la terapia inicial en los resultados de segunda línea y a largo plazo. En consecuencia, además del reto de seleccionar IO/IO frente a TKI/IO para el tratamiento de primera línea, entre los nuevos retos en este campo se incluyen la secuenciación terapéutica óptima y la identificación de criterios de valoración en ensayos clínicos

que sean factibles de obtener y que reflejen los resultados a largo plazo en el mundo real.

Además, los conocimientos sobre los parámetros pronósticos del tratamiento de segunda línea son limitados, aunque con el tiempo se han perfeccionado varios modelos pronósticos. Uno de los modelos más utilizados es la puntuación Motzer o modelo de riesgo del Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSKCC), desarrollado inicialmente en la era de las citocinas y validado en la terapia dirigida. De forma similar, el modelo del Consorcio Internacional (IMDC), propuesto por Heng et al., fue desarrollado y validado para pacientes que recibían tratamiento de primera línea con antiangiogénicos. Más recientemente, el modelo IMDC ha demostrado su valor pronóstico en pacientes que reciben inhibidores de puntos de control inmunitarios.

La secuenciación de tratamientos en cáncer renal tras el fracaso en primera línea implica estrategias con fármacos específicos. El uso de terapias dirigidas adicionales (como cabozantinib, axitinib o tivozanib), la llegada de nuevos fármacos dirigidos al factor inducible por la hipoxia (belzutifán), la participación en ensayos clínicos y un enfoque basado en la biología tumoral con pruebas genómicas pueden mejorar las opciones terapéuticas para los pacientes. La atención personalizada, la adaptabilidad en las decisiones y la continua investigación son claves en la gestión avanzada de esta enfermedad.

Durante la presentación repasaremos estos datos y los compararemos con otras alternativas terapéuticas que pueden ocupar el mismo lugar en el panorama terapéutico del cáncer renal avanzado.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Choueiri TK, Motzer RJ, Rini 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.

2. Choueiri TK, Powles T, Burotto M, et al. Nivolumab + cabozantinib vs sunitinib in first-line treatment for advanced renal cell carcinoma: First results from the randomized phase III CheckMate 9ER trial. ESMO Virtual Congress 2020.
3. Escudier B, Sharma P, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. CheckMate 025 Randomized Phase 3 Study: Outcomes by Key Baseline Factors and Prior Therapy for Nivolumab Versus Everolimus in Advanced Renal Cell Carcinoma. CheckMate 025 investigators. *Eur Urol* 2017;72(6):962-71.
4. Heng DY, Xie W, Regan MM, Warren MA, Golshayan AR, Sahi C, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: Results from a large, multicenter study. *J Clin Oncol* 2009;27:5794-99.
5. Lalani AA, McGregor BA, Albiges L, Choueri TK, Motzer R, Powles T, et al. Systemic Treatment of Metastatic Clear Cell Renal Cell Carcinoma in 2018: Current Paradigms, Use of Immunotherapy, and Future Directions. *Eur Urol* 2019;75(1):100-10.
6. Motzer RJ, Penkov K, Haanen J, Rini B, Albiges L, Campbell et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2019;380(12):1103-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
7. Rini BI, Plimack 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

Abordaje terapéutico del cáncer de próstata con radioligandos

José Ángel Arranz Arija

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

La radiación ionizante se compone de partículas con suficiente energía como para liberar un electrón de un átomo o molécula (ionización), que pueden originarse de forma natural (como la radiación solar o la desintegración radioactiva) o de forma artificial. Hay tres tipos de radiaciones ionizantes: partículas alfa (núcleos de helio), partículas beta (electrones o positrones) y rayos gamma (radiaciones electromagnéticas sin masa ni carga).

Los radiofármacos son medicamentos capaces de emitir radiaciones ionizantes. En medicina se ha acuñado el término "teragnosis" para referirse a las técnicas de medicina nuclear que utilizan isótopos radioactivos (radiofármacos) que se unen a receptores específicos en las membranas de las células tumorales. En una primera fase se utiliza un radiofármaco emisor gamma o beta+ unido a un ligando de un receptor tumoral y se genera una imagen diagnóstica como prueba de la existencia de dicho receptor. Posteriormente, se utiliza el mismo procedimiento con un radiofármaco emisor alfa o beta-, que tienen efecto letal sobre la célula tumoral. Afortunadamente, la célula tumoral del cáncer de próstata ofrece muchos potenciales receptores y canales en su membrana para este procedimiento, pero los más utilizados son el PSMA (antígeno prostático específico de membrana) como receptor, el galio 68 unido a gozetotida como radiofármaco diagnóstico y el lutecio 177 unido a un ligando llamado PSMA-617 como radiofármaco terapéutico. Recientemente se ha desarrollado también un radiofármaco basado en flúor 18 para el diagnóstico.

El radioligando más desarrollado en el tratamiento es el PSMA-617 marcado con lutecio 177, que se administra de forma i. v., tiene gran afinidad para la unión a PSMA en las células tumorales de origen prostático y su aclaramiento plasmático es rápido. Ya en el tejido, es un emisor β^- y γ con energía media de desintegración óptima (490 KeV) y donde es retenido de manera suficientemente prolongada en la célula como para desintegrarse y desencadenar su efecto citotóxico, pero con corto alcance (1-2,2 mm) y sin acumulación ni producción de energía excesiva. La pauta de tratamiento recomendada del lutecio 177 es de 7400 MBq por vía intravenosa cada 6 semanas (\pm 1 semana)

hasta un total de 6 dosis, a menos que haya progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Todos los datos de los que disponemos sobre la eficacia del lutecio 177 provienen del escenario del carcinoma de próstata resistente a castración (CPRC). Las primeras series de casos publicadas en 2016 mostraron una asociación del tratamiento con una reducción del PSA $> 50\%$, que alcanzó el 57% en un estudio prospectivo de fase II y del 66% en el estudio fase IIR TheraP frente al 37% en el brazo control con cabazitaxel. En el estudio FIIR EnzaP, en pacientes sin tratamiento previo con nuevos agentes hormonales o taxanos en CPRC (aunque podían haberlos recibido previamente), la combinación de enzalutamida y ^{177}Lu se asoció con una mayor supervivencia libre de progresión bioquímica (mediana de 13 frente a 7,8 meses, HR 0,43, $p < 0,001$).

Disponemos también de resultados de dos estudios aleatorizados de fase III. En el estudio VISION, en pacientes con CPRC tratados previamente con un nuevo agente hormonal y al menos un taxano, la combinación de ^{177}Lu fue superior en supervivencia libre de progresión radiológica (rPFS) y en supervivencia global (OS) al mejor tratamiento de apoyo o en una nueva línea hormonal (SOC), como se representa en la figura 1.

Este año se han presentado también los resultados del estudio PSMAfore. Se incluyeron pacientes con CPRC tras progresión a un nuevo agente hormonal, pero no quimioterapia para CPRC, que fueron asignados aleatoriamente a 6 ciclos de ^{177}Lu -PSMA-617 o cambio de nuevo agente hormonal, permitiéndose el *crossover* en caso de progresión. En el análisis primario (mediana de seguimiento, 7,3 meses; $n = 467$) se cumplió el objetivo principal de rPFS (HR 0,41; IC 95%: 0,29-0,56; $p < 0,0001$), pero no todavía el de OS, aunque los datos fueron aún inmaduros, y el análisis ajustado por el *crossover* mostró una tendencia favorable al lutecio 177.

Finalmente, debe recalarse que este es un campo en continua expansión. Por un lado, están llevando a cabo otros estudios con ^{177}Lu en CPRC, bien buscando un efecto

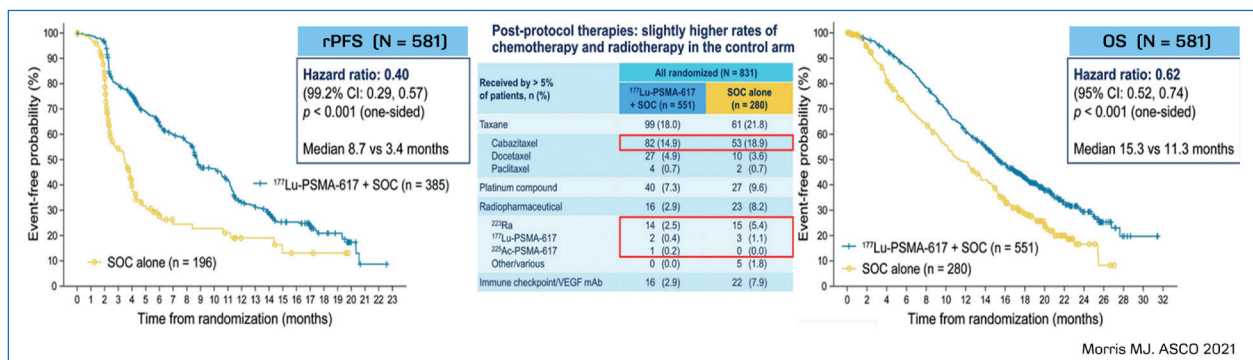


Fig. 1. Resultados del estudio VISION.

sinérgico con radioterapia, inmunoterapia, nuevos agentes hormonales o quimioterapia o bien unido a otros ligandos, como el anticuerpo monoclonal J591, e incluso en primera línea de enfermedad metastásica en combinación con ADT y un ARPI, como en el estudio PSMA-addition. Por otro lado, hay también estudios en marcha con otros agentes radiactivos como actinio o tecnecio. Por todo ello, es de esperar que el concepto de teragnosis se incorpore de forma definitiva en un futuro próximo al tratamiento del carcinoma prostático avanzado, e incluso a medio plazo también en estadios más precoces.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Ficha Técnica Locametz 25 microgramos. Equipo de reactivos para preparación radio farmacéutica. Disponible en:

https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221692001/FT_1221692001.html

2. Ficha Técnica Pluvicto 1000 Mbq/ML. Solución inyectable y para perfusión. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1221703001/FT_1221703001.html.
3. Hofman MS, Emmett L, Sandhu S, et al. [177Lu]Lu-PSMA-617 versus cabazitaxel in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (TheraP): a randomised, open-label, phase 2 trial. *Lancet* 2021;397(10276):797-804.
4. Hofman MS, Violet J, Hicks RJ, et al. [177Lu]-PSMA-617 radionuclide treatment in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (LuPSMA trial): a single-centre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:825-33.
5. Sartor O, Castellano D, Hermann K. Phase 3 trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 in taxane-naïve patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (PSMAfore). *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S1324-5.
6. Yadav MP, Ballal S, Bal C, et al. Efficacy and Safety of 177Lu-PSMA-617 Radioligand Therapy in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer Patients. *Clin Nucl Med* 2020;45:19-31.

Nuevas oportunidades para pacientes con mutaciones EGFR clásicas

Manuel Cobo Dols

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

Mutations in the epidermal growth factor receptor (EGFR) gene are the most common actionable genomic alterations in non-small-cell lung cancer (NSCLC). Of EGFR mutations, 85-90 % are exon 19 deletions (Ex19del) and L858R substitution mutations. The current first-line standard of care in EGFR-mutated NSCLC is the third-generation EGFR tyrosine kinase inhibitor (TKI) osimertinib, which improved progression-free survival (PFS) and overall survival versus first-generation TKIs (1).

Osimertinib is the world's first third-generation targeted drug to be launched, which was developed by AstraZeneca in the United States. In November 2015, patients with NSCLC and T790M mutations were approved by the Food and Drug Administration (FDA) for use in previous EGFR TKI treatment progression. Rociletinib was developed by Wuhan Chemstar Biotechnology in China and showed to be not as effective as osimertinib, and the incidence of hyperglycemia (34 %) and ECG QTc prolongation (11 %) in third-grade adverse reactions were relatively high. Therefore, the FDA voted to postpone the approval of the drug and ultimately terminated its development in May 2016. Olmutinib was developed by Boehringer Ingelheim and Hammi Pharmaceuticals Co., Ltd. and was approved in May 2016 in South Korea for the treatment of patients with locally advanced or metastatic EGFR T790M mutation-positive NSCLC. Subsequently, due to limited efficacy and severe adverse reactions, development was discontinued. Osimertinib was approved for listing in China in March 2017 (2).

Naquotinib was developed by Astellas, a Japanese company. The development of naquotinib was also discontinued due to its general efficacy and high incidence of adverse reactions in the SOLAR trial in May 2017. In November 2018, the 2019 version of the National Comprehensive Cancer Network guidelines for NSCLC in the United States included osimertinib as the first-line treatment option for EGFR-positive patients. Almonertinib is a third-generation targeted drug developed by Jiangsu Hansoh Pharmaceutical Co., Ltd. It is the first independently developed

third-generation targeted drug in China. It was launched in March 2020 and is used for the second-line treatment of patients with EGFR-sensitive mutations and EGFR T790M mutations. Lazertinib was developed by Yuhan and Janssen Biotechnology and was approved as a second-line treatment for NSCLC in South Korea in January 2021. Nazartinib was developed by Novartis Pharmaceuticals and approved by the Korean Ministry of Drug and Food Safety in January 2021. Furmonertinib is an irreversible third-generation EGFR-TKI, independently developed by Shanghai Allist Pharmaceutical Company in China. Approved for marketing by NMPA in March 2021, it is used to treat patients with NSCLC who develop resistance after first or second-generation targeted drug therapy and have been found to have T790M mutations through genetic testing. In December 2021, the National Medical Products Administration (NMPA) approved almonertinib as the first-line treatment for patients with EGFR-mutated NSCLC. In June 2022, furmonertinib was approved as a first-line treatment. At present, the clinical trials of the fourth generation of targeted drugs have also achieved favorable results, and we look forward to the approval of the fourth generation of targeted drugs as soon as possible. In addition, there are various third-generation targeted drugs, including mavelertinib (PF-06747775), limertinib (ASK120067), befotertinib (D-0316), olafertinib (CK-101/RK518), keynatinib, SH-1028 and TAS-121, which are all under development and trial (2).

Despite initial efficacy, nearly all patients treated with osimertinib develop resistance. Mechanisms of resistance to osimertinib are diverse and polyclonal, with the most common being alterations in the MET gene (e.g. up to 51 % by fluorescence in situ hybridization), and EGFR pathways. Guidelines recommend platinum-based chemotherapy as the next line of therapy, with a historical median PFS of 4.4-5.5 months in patients with disease progression after TKI treatment (3).

Amivantamab, an EGFR-MET bispecific antibody with immune cell -directing activity, was approved for the treat-

ment of patients with EGFR exon 20 insertion mutations whose disease progressed on or after platinum-based chemotherapy. Amivantamab has multiple mechanisms of action, including ligand blocking, receptor degradation, and engagement of effector cells (natural killer cells, monocytes, and macrophages) via its optimized Fc domain (4).

In an open-label, dose-escalation and dose-expansion phase 1 trial, the potential for improved anti-tumor activity by combining amivantamab, an EGFR-MET bispecific antibody, with lazertinib, a third-generation EGFR TKI, was evaluated in patients with EGFR-mutant NSCLC whose disease progressed on third-generation TKI monotherapy but were chemotherapy naive (CHRYSALIS cohort E). The primary endpoints were safety and overall response rate, and key secondary endpoints included progression-free survival and overall survival. The safety profile of amivantamab and lazertinib was generally consistent with previous experience of each agent alone, with 4 % experiencing grade ≥ 3 events; no new safety signals were identified. In an exploratory cohort of 45 patients who were enrolled without biomarker selection, the primary endpoint of investigator-assessed overall response rate was 36 % (95 % confidence interval, 22-51). The median duration of response was 9.6 months, and the median progression-free survival was 4.9 months (5).

In Mariposa 2 trial, 657 patients with EGFR-mutated (exon 19 deletions or L858R) locally advanced or metastatic NSCLC after disease progression on osimertinib were randomized 2:2:1 to receive amivantamab-lazertinib-chemotherapy, chemotherapy, or amivantamab-chemotherapy. PFS was significantly longer for amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy versus chemotherapy [hazard ratio (HR) for disease progression or death 0.48 and 0.44, respectively; $P < 0.001$ for both; median of 6.3 and 8.3 versus 4.2 months, respectively]. Objective response rate was significantly higher for amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy versus chemotherapy (64 % and 63 % versus 36 %, respectively; $p < 0.001$ for both). Median intracranial PFS was 12.5 and 12.8 versus 8.3 months for amivantamab-chemotherapy and amivantamab-lazertinib-chemotherapy versus chemotherapy (HR for intracranial disease progression or death 0.55 and 0.58, respectively). Predominant adverse events (AEs) in the amivantamab-containing regimens were hematologic, EGFR-, and MET-related toxicities. Amivantamab-chemotherapy had lower rates of hematologic AEs than amivantamab-lazertinib-chemotherapy (6).

Finally, the phase 3 MARIPOSA trial (NCT04487080) amivantamab combined with lazertinib led to a reduced risk of disease progression or death by 30 % vs osimertinib alone when given as a first-line treatment for patients with advanced NSCLC harboring classical EGFR sensitizing mutations, presented a median follow-up of 22.0 months, the PFS was 23.7 months (95 % CI, 19.1-27.7) with the combination vs 16.6 months (95 % CI, 14.8-18.5) with osimertinib alone (HR, 0.70; 95 % CI, 0.58-0.85; $p < .001$). The 12- and 24-month PFS rates with the combination were 73 % and 48 %, respectively, vs 65 % and 34 % with osimertinib alone. Lazertinib monotherapy led to a median PFS of 18.5 m (95 % CI, 14.8-20.1). Moreover, the combination reduced the risk of extracranial progression or death by 32 % vs osimertinib alone. Median extracranial PFS was 27.5 months (95 % CI, 22.1-not evaluable [NE]) with the combination vs 18.5 months (95 % CI, 16.5-20.3) with osimertinib alone (HR, 0.68; 95 % CI, 0.56-0.83; $p < .001$). The 12- and 24-month extracranial PFS rates were 77 % and 53 % with the combination (7).

REFERENCES

1. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, et al. Non-Small Cell Lung Cancer, Version 3.2022, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2022;20(5):497-530.
2. Cheng Z, Cui H, Wang Y, Yang J, Lin C, Shi X, et al. The advance of the third generation EGFR TKI in the treatment of non-small cell lung cancer (Review). *Oncol Rep* 2024;51(1):16. DOI: 10.3892/or.2023.8675.
3. Passaro A, Jänne PA, Mok T, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nat Cancer* 2021;2(4):377-91.
4. Amivantamab plus Lazertinib Is Efficacious in Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancer Discov* 2023;13(12):OF14. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-RW2023-156
5. Cho BC, Kim DW, Spira AI, Gómez JE, Haura EB, Kim SW, et al. Amivantamab plus lazertinib in osimertinib-relapsed EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer: a phase 1 trial. *Nat Med* 2023;29(10):2577-85.
6. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol* 2024;35(1):77-90. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.117
7. Cho BC, Felip E, Spira AI, et al. Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from MARIPOSA, a phase III, global, randomized, controlled trial. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl 2):S1306. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.062

Osimertinib como pilar de tratamiento en primera línea en pacientes con CPNM avanzado EGFR mutado. Dos estrategias terapéuticas: monoterapia y combinación

Ernest Nadal Alforja

Servicio de Oncología Médica. Hospital Duran i Reynals. Institut Català d'Oncologia. IDIBELL. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores tirosina cinasa (TKI) de EGFR son el tratamiento estándar de 1.ª línea para los pacientes con carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutaciones activadoras localizadas entre el exón 18-21. Las mutaciones activadoras de EGFR están presentes hasta en un 10-15 % de los pacientes caucásicos con CPNM y se recomienda determinar el estatus mutacional de EGFR en todos los pacientes con CPNM no escamoso, independientemente de las características clínicas, y en los pacientes jóvenes o nunca fumadores con CPNM escamoso (1). La progresiva incorporación de la secuenciación masiva (NGS) a la práctica clínica debe asegurar la correcta cobertura del dominio tirosina cinasa de EGFR, ya que la no detección de esta alteración genómica tendría un potencial impacto negativo en la expectativa de supervivencia (2).

Las mutaciones oncogénicas de EGFR se localizan en el dominio tirosina cinasa de EGFR y se clasifican en las siguientes categorías:

- a. *Comunes (80-85 %):* deleciones del exón 19 (45 %) o mutación L858R en exón 21 (40 %) que suelen ser sensibles a TKI de EGFR.
- b. *No comunes (10-20 %):* mutaciones G719X en exón 18 (3 %), S768I en exón 20 (1 %), L861Q en exón 21 (1 %) y otras menos frecuentes (E709X en exón 18; deleciones exón 18; sustitución L747P/S en exón 19; inserciones-deleciones L747_A750>P en exón 19; L774X, R776X, V786M y Q787Q en exón 20; L858M, Del21, H870R, y L861P en exón 21). Estas se caracterizan por tener una sensibilidad variable a los TKI de EGFR.
- c. *Inserciones del exón 20 (10-12 %):* inserciones o duplicaciones de 3-21 pares de bases que se localizan en la posición 762 y 774 de EGFR. Estas mutaciones son resistentes a los TKI de EGFR

y se asocian a peor pronóstico respecto a las mutaciones comunes.

d. *Mutación T790M:* se trata de una sustitución en el exón 20 de EGFR y es el mecanismo de resistencia adquirida más frecuente que emerge durante el tratamiento con TKI de EGFR de 1.ª y 2.ª generación. Se puede detectar al diagnóstico de forma muy infrecuente y se han descrito casos de mutaciones T790M en la línea germinal.

OSIMERTINIB ES EL TRATAMIENTO ESTÁNDAR DE PRIMERA LÍNEA EN LOS PACIENTES CON MUTACIONES COMUNES DE EGFR CON CPNM DE ESTADIO IV

El tratamiento estándar en 1.ª línea para los pacientes con CPNM avanzado con mutaciones comunes de EGFR es osimertinib en base al estudio FLAURA (3,4). Este ensayo de fase III aleatorizado demostró la superioridad de osimertinib respecto a gefitinib o erlotinib en términos de SLP (18,9 vs. 10,2 meses; HR = 0,46, IC 95 % 0,37-0,57), pero también en términos de SG (38,6 vs. 31,8 meses; HR = 0,80, IC 95 % 0,64-100). Por otra parte, osimertinib se asoció con una tasa de efectos adversos grado \geq 3 ligeramente inferior (42 % vs. 47 %) respecto a los TKI de 1.ª generación.

Este estudio permitía la inclusión de pacientes con metástasis cerebrales, previamente tratadas o no, y destaca que la magnitud del beneficio en SLP fue consistente para este subgrupo de pacientes (HR = 0,47, IC 95 % 0,30-0,74). La mediana de SLP en sistema nervioso central fue superior con osimertinib comparado con los TKI de 1.ª generación (HR = 0,48; IC 95 % 0,26-0,86), considerando los pacientes con M1 cerebrales medibles y no medibles. En los pacientes con al menos una M1 cerebral medible, osimertinib se asoció a mayor tasa de respuesta intracraneal

que los TKI de 1.^a generación (91 % *versus* 68 %, respectivamente). Osimertinib también se asoció a una menor incidencia acumulada de metástasis cerebrales, a los 12 meses de tratamiento un 8 % de los pacientes tratados con osimertinib desarrollaron nuevas lesiones respecto a un 24 % de los pacientes tratados con gefitinib o erlotinib (5).

Osimertinib ha sido también estudiado en el contexto de la enfermedad potencialmente curable, tanto en pacientes tratados con cirugía radical y posterior quimioterapia adyuvante (ADAURA) o tras completar quimiorradioterapia (LAURA). En el estudio ADAURA se incluyeron 682 pacientes operados de un CPNM estadio IB-IIIa (7.^a edición TNM) que habían recibido o no quimioterapia adyuvante que fueron aleatorizados a recibir osimertinib o placebo durante 3 años (6). Osimertinib demostró un beneficio significativo no solo en términos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) (HR = 0,20; IC 99 % 0,14-0,30), sino también en SG (HR = 0,49; IC 95 % 0,34-0,70) en la población por intención de tratar (7). En base a este estudio, osimertinib ha ampliado su indicación a la población con CPNM operado estadio IB-IIIa con mutaciones comunes de EGFR que haya recibido o no quimioterapia adyuvante. En el estudio LAURA se incluyeron pacientes con CPNM en estadio III tratados con quimiorradioterapia concurrente o secuencial que eran aleatorizados a recibir osimertinib o placebo hasta la progresión o toxicidad inaceptable (8). Este estudio ha resultado positivo según nota de prensa, pero los resultados no han sido comunicados todavía.

COMBINACIÓN DE OSIMERTINIB CON OTROS FÁRMACOS EN PRIMERA LÍNEA

A pesar los avances en SLP, SG y en control de la enfermedad intracerebral obtenidos con osimertinib, la aparición de la resistencia al tratamiento limitará las opciones de alcanzar supervivencia muy a largo plazo y la mitad de los pacientes fallecerán antes de 3 años y medio (4). Por este motivo, se han investigado combinaciones de osimertinib con otros fármacos con el fin de retrasar la resistencia al tratamiento y mejorar la supervivencia. A continuación, revisaremos diferentes estrategias de combinación que han sido investigadas:

Combinación con quimioterapia basada en platino

La combinación de quimioterapia con el TKI de 1.^a generación de EGFR, gefitinib, se evaluó en dos estudios de fase III aleatorizados que demostraron un beneficio en términos de SLP y SG (9,10). Sin embargo, esta estrategia tuvo poca repercusión en la práctica clínica en los países en los que hubo acceso a osimertinib en 1.^a línea, debido al incremento de efectos adversos y a la mayor conveniencia de un tratamiento exclusivamente oral.

FLAURA2 es un ensayo fase III aleatorizado en que incluyeron 557 pacientes con CPNM avanzado con mutaciones comunes de EGFR que comparó la combinación de osimertinib más quimioterapia con carboplatino y pemetrexed *versus* osimertinib en monoterapia (11). En el estudio hubo mayor proporción de mujeres, nunca fumadores, pacientes asiáticos y portadores de la delección del exón 19. Hasta un 41 % de los pacientes presentaban M1 cerebrales a la entrada en el estudio. La combinación de osimertinib con quimioterapia se asoció a una mayor SLP respecto a osimertinib solo (HR = 0,62; IC 95 % 0,49-0,79), con una ganancia de 8,8 meses en la mediana de SLP. El seguimiento es aún corto y el estudio está inmaduro para el análisis de la SG. La combinación se asoció a una mayor tasa de efectos adversos de grado 3 o superior que la monoterapia (64 % *versus* 27 %, respectivamente), debido sobre todo a un aumento en la frecuencia de las toxicidades hematológicas relacionadas con la quimioterapia.

La magnitud del beneficio en términos de SLP fue mayor en el subgrupo de pacientes con M1 cerebrales (HR = 0,47; IC 95 % 0,33-0,66). Las características de los pacientes con M1 cerebrales fue comparable entre ambos brazos en cuanto al volumen de enfermedad intracerebral o la fracción de pacientes que había recibido radioterapia previa (12). La tasa de respuesta completa intracerebral fue superior con la combinación, tanto al considerar todos los pacientes evaluables como aquellos con enfermedad medible en SNC (59 % o 48 %, respectivamente) comparado con osimertinib en monoterapia (43 % o 16 %, respectivamente).

Combinación con antiangiogénicos

La combinación de bevacizumab con TKI de 1.^a generación de EGFR, fue evaluada en diversos ensayos clínicos en fase III aleatorizados que demostraron un beneficio en términos de SLP que no se tradujo en un aumento en la SG (13). En el estudio RELAY, que excluyó pacientes con metástasis cerebrales, la combinación de erlotinib y ramucirumab (un anticuerpo anti-VEGFR2) se asoció a una mejoría en la SLP (HR = 0,59, IC 95 % 0,46-0,76), aunque todavía no se han reportado los resultados de SG (14). La combinación de osimertinib con bevacizumab fue inicialmente evaluada en un ensayo de fase I/II que demostró que era una combinación segura y se observó una tasa de respuesta global del 80 % y una SLP de 19 meses, similar a la alcanzada con osimertinib en monoterapia en el estudio FLAURA (15).

En el ensayo fase II aleatorizado WJOG9717L se incluyeron 122 pacientes de Japón con CPNM en estadio IV con mutaciones comunes de EGFR que fueron aleatorizados a recibir osimertinib con bevacizumab *versus* osimertinib solo (16). No se observaron diferencias significativas en SLP (HR = 0,86; IC 95 % 0,70-1,06) y, en cambio, la com-

binación se asoció a una mayor tasa de efectos adversos de grado 3 o superior comparado con la monoterapia (56 % *versus* 48 %, respectivamente).

Otras combinaciones en primera línea (anticuerpos biespecíficos o anticuerpos conjugados con quimioterapia)

En el ensayo de fase III aleatorizado MARIPOSA se incluyeron pacientes con CPNM en estadio IV con mutaciones comunes de EGFR que fueron asignados con una ratio 2:2:1 a recibir amivantamab y lazertinib (n = 429), osimertinib (n = 429) o lazertinib (n = 216) con el objetivo de demostrar un beneficio en SLP de la combinación amivantamab y lazertinib (17). Amivantamab es un anticuerpo biespecífico dirigido contra EGFR y MET, que ha sido aprobado como 2.^a línea de tratamiento en pacientes con CPNM avanzado con inserciones del exón 20 de EGFR y lazertinib es un inhibidor tirosina cinasa de 3.^a generación de EGFR.

En el estudio MARIPOSA, la combinación amivantamab-lazertinib demostró superioridad en SLP respecto a osimertinib (HR = 0,70, IC 95 % 0,58-0,85), con una ganancia de 7,1 meses en la mediana de SLP. El estudio está inmaduro para el análisis de la SG. La combinación se asoció a una mayor tasa de efectos adversos de grado 3 o superior que la monoterapia (75 % *versus* 43 %, respectivamente) y a una mayor tasa de efectos adversos severos (49 % *vs.* 33 %, respectivamente). Se reportaron toxicidades de clase asociadas a amivantamab, debidas a la inhibición de EGFR y MET (rash cutáneo y dermatitis acneiforme, paroniquia, estomatitis, hipoalbuminemia o edemas periféricos) o a las reacciones infusionales que ocurrieron en un 63 % de los pacientes, siendo la mayoría de grado 1-2. La toxicidad de grado 4-5 fue baja y similar entre ambos brazos y la tasa de neumonitis fue muy baja en ambos brazos.

Actualmente, se están desarrollando ensayos clínicos que estudian la combinación de osimertinib con anticuerpos conjugados con quimioterapia (ADC) como 1.^a línea de tratamiento en pacientes con CPNM avanzado con mutación de EGFR: el ADC contra HER3, patritumab-deruxtecan, en combinación con osimertinib (NCT04676477). Otros ADC como datopotamab-deruxtecan o telisotuzumab-vedotin han sido combinados con osimertinib en población previamente tratada con osimertinib, pero todavía no han sido estudiados como tratamiento de 1.^a línea.

DISCUSIÓN SOBRE EL IMPACTO DE LOS ESTUDIOS DE COMBINACIÓN

Por el momento, el tratamiento de elección de 1.^a línea para los pacientes con CPNM en estadio IV con muta-

ciones comunes de EGFR sigue siendo osimertinib en nuestro contexto sanitario. Sin embargo, son necesarias nuevas estrategias terapéuticas, ya que solo un pequeño subgrupo de pacientes con CPNM y mutación de EGFR serán largos supervivientes. En este sentido, se han desarrollado estudios que plantean una intensificación del tratamiento al combinar un TKI de 3.^a generación con otros tratamientos como la quimioterapia convencional, los antiangiogénicos o nuevas terapias emergentes como los anticuerpos biespecíficos o ADC. Hasta el momento, las combinaciones más prometedoras en términos de SLP son la combinación osimertinib con quimioterapia basada en carboplatino y pemetrexed o la combinación amivantamab-lazertinib. Ambos estudios muestran un aumento en la SLP tras el primer tratamiento subsecuente (SLP2) con una separación de las curvas tardía a partir de los primeros 12 meses, mientras que no se consigue demostrar un aumento significativo en SG, ya que ambos estudios cuentan con un seguimiento limitado y están inmaduros para poder analizar esta variable. También hay que tener en cuenta que, tanto en el estudio FLAURA2 como en el MARIPOSA, el análisis de la SG era un objetivo secundario y, por tanto, ambos ensayos podrían tener un poder estadístico limitado para demostrar diferencias en SG. Sin embargo, la estrategia de intensificación del tratamiento implica un incremento de la toxicidad moderada-severa y la necesidad de administrar tratamiento endovenoso que podría tener un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes y supondrá un aumento de la frecuentación hospitalaria. Por el momento, ninguna de estas opciones está aprobada en nuestro contexto sanitario.

En este momento, hay cierto grado de controversia respecto a si el beneficio observado en términos de SLP o SLP2 con las estrategias de combinación sería suficiente para asumir un cambio en el estándar de tratamiento o si debemos esperar a los resultados de SG. Al tratarse de un tratamiento no curativo, no solo un incremento en la SG, sino también la preservación de la calidad de vida y el perfil de seguridad tendrán impacto en la planificación del tratamiento más adecuado para cada paciente, teniendo en cuenta también su estado funcional, sus preferencias y comorbilidades.

BIBLIOGRAFÍA

1. Isla D, Lozano MD, Paz-Ares P, et al. New update to the guidelines on testing predictive biomarkers in non-small-cell lung cancer: A National Consensus of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology. *Clin Transl Oncol* 2023 May;25(5):1252-67.
2. Kris MG, Johnson BE, Berry LD, et al. Using multiplexed assays of oncogenic drivers in lung cancers to select targeted drugs. *JAMA* 2014;311:1998-2006.
3. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, et al. Osimertinib in untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:113-25.

4. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382:41-50.
5. Reungwetwattana T, Nakagawa K, Chul Cho B, et al. CNS Response to Osimertinib versus standard epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in patients with untreated EGFR-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;33:3290-7.
6. Wu YL, Tsuboi M, He J, et al. Osimertinib in resected egfr-mutated non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2020;383:1711-23.
7. Tsuboi M, Herbst RS, John T, et al. Overall Survival with Osimertinib in Resected EGFR-Mutated NSCLC. *N Engl J Med* 2023;389:137-47.
8. Lu S, Casarini I, Kato T, et al. Osimertinib maintenance after definitive chemoradiation in patients with unresectable EGFR mutation positive stage III non-small-cell lung cancer: LAURA Trial in Progress. *Clin Lung Cancer* 2021 Jul;22(4):371-5.
9. Hosomi Y, Morita S, Sugawara A, et al. Gefitinib alone versus gefitinib plus chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated epidermal growth factor receptor: NEJ009 study. *J Clin Oncol* 2020;38(2):115-23.
10. Noronha V, Patil VJ, Joshi A, et al. Gefitinib versus gefitinib plus pemetrexed and carboplatin chemotherapy in EGFR-mutated lung cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38(2):124-36.
11. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, et al. Osimertinib with or without chemotherapy in EGFR-mutated advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2023;389:1935-48.
12. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, et al. CNS Efficacy of osimertinib with or without chemotherapy in epidermal growth factor receptor-mutated advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2023. DOI: 10.1200/JCO.2023.02.219
13. Saito H, Kurohara T, Furuya N, et al. NEJ026: Final overall survival analysis of bevacizumab plus erlotinib treatment for NSCLC patients harboring activating EGFR-mutations. *Lancet Oncol* 2019;20:625-35.
14. Nakagawa K, Garon EB, Seto T, et al. Ramucirumab plus erlotinib in patients with untreated, EGFR-mutated, advanced non-small-cell lung cancer (RELAY): A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20:1655-69.
15. Yu HA, Eschoenfeld AJ, Makhnin A, et al. Effect of osimertinib and bevacizumab on progression-free survival for patients with metastatic EGFR-mutant lung cancers: A Phase 1/2 Single-Group Open-Label Trial. *JAMA Oncol* 2020;6(7):1048-54.
16. Kenmotsu H, Wakuda K, Mori K, et al. Randomized Phase 2 study of osimertinib plus bevacizumab versus osimertinib for untreated patients with nonsquamous NSCLC harboring EGFR mutations: WJOG9717L Study. *J Thorac Oncol* 2022 Sep;17(9):1098-1108.
17. Cho BC, Felip E, Spira AI, et al. Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib as first-line treatment in patients with EGFR-mutated, advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Primary results from MARIPOSA, a phase III, global, randomized, controlled trial. *ESMO* 2023. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl 2):S1254-S1335.

Durvalumab: últimos avances para los pacientes con cáncer de pulmón en estadios con intención curativa

Jesús Corral Jaime

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Jerez. Jerez de la Frontera, Cádiz

El carcinoma no microcítico de pulmón (CNMP) en estadio III representa una enfermedad heterogénea en su presentación clínica y radiológica. Requiere siempre un abordaje multidisciplinar diagnóstico o terapéutico en el seno de un comité multidisciplinar, lo cual tiene un impacto directo en supervivencia.

Tras más de una década de múltiples intentos para mejorar la supervivencia de los pacientes en este escenario, durvalumab ha supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de los pacientes con CNMP (ambas histologías) de estadio III irresecable PD-L1 $\geq 1\%$ tras quimiorradioterapia concurrente radical de acuerdo a los datos del estudio PACIFIC (1), un ensayo clínico de fase III que comparó durvalumab de 10 mg/kg cada 2 semanas durante 12 meses frente a placebo y demostró un beneficio en sus dos objetivos primarios, supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG), con datos recientemente actualizados tras 5 años de seguimiento, presentando un beneficio en SLP de 16,9 frente a 5,6 meses (HR = 0,52) y en SG de 47,5 frente a 29,1 meses (HR = 0,72) (Fig. 1).

Este estudio ha demostrado también una reducción del riesgo de desarrollo de metástasis a distancia (36,5 frente a 17,7 meses, HR = 0,59), incluyendo el sistema nervioso

central (6,5 % frente a 11,8 %) y un aumento de la tasa de respuesta de durvalumab frente a placebo (29,8 % frente a 18,3 %), todo ello sin un aumento del riesgo de toxicidad secundaria (tasa de efectos adversos de grado 3 o mayor del 30,5 % frente al 26,1 %), incluyendo la neumonitis (2,6 %), lo que no supone un impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.

Estos datos han sido confirmados *a posteriori* en estudios que incluyen a pacientes no seleccionados (PACIFIC-R), así como en un análisis *post hoc* del estudio PACIFIC en población de edad avanzada (2,3).

Dado que no todos los pacientes con CNMP de estadio III irresecable son candidatos a tratamiento de quimiorradioterapia radical (ya sea por ECOG, comorbilidad, capacidad respiratoria, etc.), recientemente se han presentado los datos del estudio de fase II PACIFIC 6 (4), que demuestra preliminarmente que durvalumab es seguro (27 % de toxicidad de grado 3-4) y eficaz en tasa de respuesta (24 %), SLP (13,1 meses) y SG (39 meses) tras quimiorradioterapia secuencial, datos pendientes por confirmar en el estudio de fase III PACIFIC 5 (5), que compara la eficacia y la seguridad de durvalumab tras quimiorradioterapia concurrente o radical. Asimismo, está en marcha el estudio

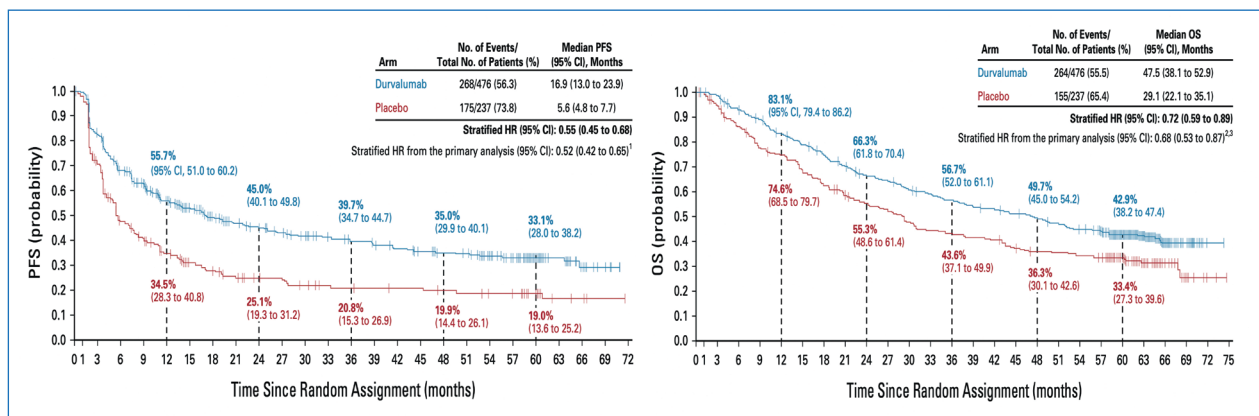


Fig. 1.

de fase II DUART (6), que testa la seguridad y la eficacia de durvalumab tras el tratamiento de radioterapia radical en pacientes no candidatos a quimioterapia.

Finalmente, sabemos que los pacientes con CNMP, independientemente del estadio al diagnóstico, portadores de la mutación de *EGFR*, no se benefician de la inmunoterapia y aumenta el riesgo de toxicidad, sobre todo pulmonar. De hecho, en el estudio PACIFIC se incluyeron un 6,1 % de pacientes con CNMP de estadio III *EGFR* mutado, y demostró la ausencia de beneficio en SG de durvalumab y un aumento del riesgo de neumonitis (11 %). Precisamente en este contexto clínico, acaba de cerrarse el estudio de fase III LAURA (7), cuyo objetivo principal será demostrar un beneficio en términos de SLP de osimertinib frente a placebo tras el tratamiento de quimiorradioterapia concurrente o secuencial en pacientes con CNMP de estadio III irresecable *EGFR* +.

Aunque durvalumab consigue que el 50 % de los pacientes con CNMP de estadio III irresecable PD-L1 positivos esté vivo a los 5 años, están testándose diferentes hipótesis con el objetivo de mejorar estos resultados. Mientras que la estrategia de incorporar durvalumab a la quimiorradioterapia concurrente seguido de durvalumab de mantenimiento (PACIFIC 2) recientemente ha comunicado a través de una nota de prensa resultados no negativos en SLP. Los datos de seguridad y de eficacia de la combinación de durvalumab con oleclumab (anti-CD73) o monalizumab (anti-NKG2A) como mantenimiento en el estudio COAST (8) son alentadores (tasa de respuesta, en torno al 30-35 % y mejoría de SLP a los 12 meses del 33,9 % al 62,6-72,7 %), lo que constituye el racional

para el estudio PACIFIC 9 y el PACIFIC 8 (en este caso, con la terapia anti-TIGIT domvanalimab) (Fig. 2).

Estamos viviendo grandes momentos en el tratamiento del CNMP. Uno de ellos es, sin duda, la reciente incorporación de la inmunoterapia como tratamiento de elección en el contexto del CNMP de estadio I-III resecable, ya sea en monoterapia tras quimioterapia en pacientes resecados o como combinación con quimioterapia como estrategia neoadyuvante. Precisamente la población con CNMP de estadio IIIAN2 y estadio IIIB incluida en estos estudios de neoadyuvancia ha puesto en evidencia la necesidad de una revisión o de una actualización de los criterios de resecabilidad tumoral.

Durvalumab obtiene en el análisis exploratorio del subgrupo de pacientes con CNMP IIIAN2 irresecable (9), incluido en el estudio PACIFIC, un beneficio de SLP (HR = 0,56 frente a HR = 0,78) y de SG (HR = 0,46 frente a HR = 0,62) frente a placebo. Asimismo, el estudio AEGEAN (10) demuestra el beneficio de combinar durvalumab con 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante basada en doblete de platino frente a placebo antes de la cirugía en pacientes con CNMP de estadio II-IIIB (N2) *EGFR* y *ALK* WT potencialmente resecable seguido de durvalumab frente a placebo de mantenimiento durante 12 meses en términos de supervivencia libre de evento (SLE) y respuesta completa patológica (PCR), 63,3 % frente a 52,4 % (HR = 0,68) y 17,2 % frente a 4,3 % ($p < 0,001$), respectivamente, independientemente del estadio y del nivel de expresión de *PD-L1*, todo ello sin aumento del riesgo de toxicidad (tasa equivalente de efectos adversos severos del 42,4-43,2 %) (Fig. 3).

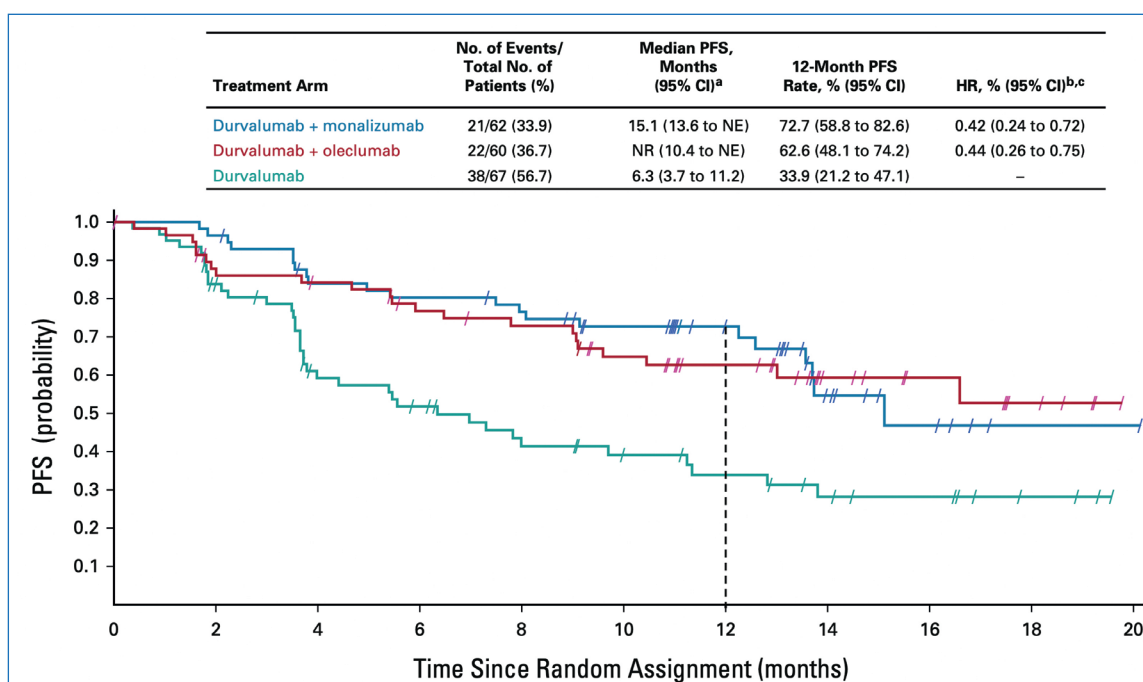


Fig. 2.

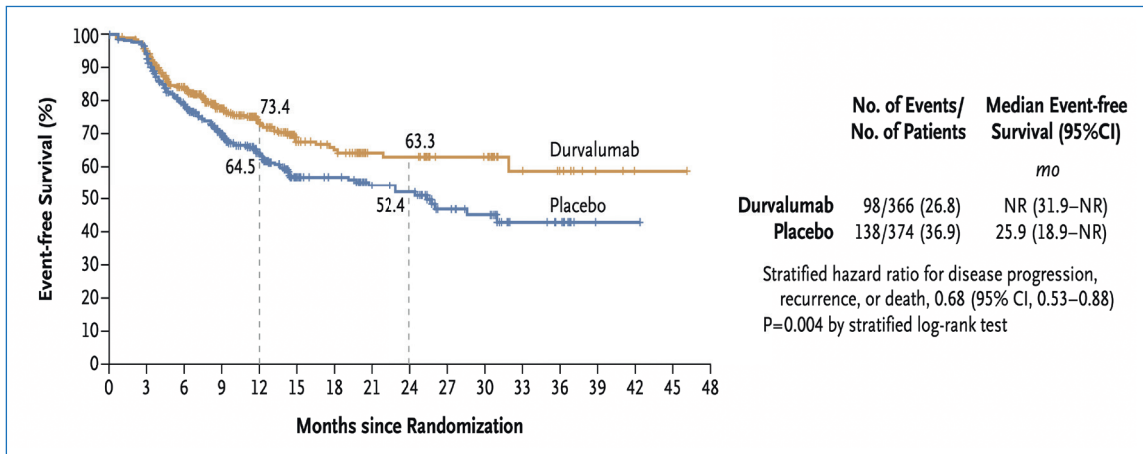


Fig. 3.

Para concluir, no todos los pacientes con CNMP de estadio precoz potencialmente resecable son candidatos a cirugía. En este escenario, el tratamiento de elección es la radioterapia esteroatáxica (SBRT); disponemos también de datos preliminares de la seguridad de durvalumab en combinación con SBRT frente a SBRT sola (11) en pacientes inoperables con CNMP de estadio I (ASTEROID) y está activo el estudio PACIFIC 4 (12) (en este caso incluyendo pacientes con CNMP de estadio I y II sin afectación ganglionar).

BIBLIOGRAFÍA

1. Spiegel DR, Faivre-Finn C, Gray JE, et al. Five-year survival outcomes from the PACIFIC trial: durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC. *J Clin Oncol* 2022;40:1301-11.
2. Girard N, Bar J, Garrido P, et al. Treatment characteristics and real-world progression free survival in patients with unresectable Stage III NSCLC who received durvalumab after chemoradiotherapy: findings from the PACIFIC-R study. *J Thorac Oncol* 2022;18(2):181-93.
3. Socinski MA, Ozguroglu M, Villegas A, et al. durvalumab after concurrent chemoradiotherapy in elderly patients with unresectable stage III NSCLC (PACIFIC). *Clin Lung Cancer* 2021;22(6):549-61.
4. Garassino MC, Faivre-Finn C, Mazieres J, et al. PACIFIC-6: a phase II study of durvalumab following sequential chemoradiotherapy in patients with stage III, unresectable NSCLC. ESMO 2023.
5. Wu YL, Wang L, Sendur MAN, et al. PACIFIC 5: Phase 3 study of durvalumab after either concurrent or sequential chemoradiotherapy in patients with stage III NSCLC. ESMO 2019.
6. Filippi AR, Dziadziuszko R, García Campelo R, et al. DUART: durvalumab after radiotherapy in patients with unresectable stage III NSCLC who are ineligible for Future Oncol 2021;17(34):4657-63.
7. Lu S, Casarini I, Kato T, et al. Osimertinib maintenance after definitive chemoradiotherapy in patients with unresectable EGFR mutation positive Stage III NSCLC. LAURA trial in progress. *Clin Lung Cancer* 2021;22(4):371-5.
8. Herbst R, Majem M, Barlesi F, et al. COAST: An open-label, phase 2, multidrug platform study of durvalumab alone or in combination with Orlitinib or Monalitinib in patients with unresectable, stage III NSCLC. *J Clin Oncol* 2022;40(29):3383-93.
9. Senan S, Ozguroglu M, Daniel D, et al. Outcomes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage IIIA-N2 NSCLC: an exploratory analysis from the PACIFIC trial. *ESMO Open* 2022;7(2):100410.
10. Heymach JV, Harpole D, Mitsudomi T, et al. Perioperative durvalumab for resectable NSCLC. *N Engl J Med* 2023;389(18):1672-84.
11. Hallqvist A, Koyi H, De Petris L, et al. Safety analysis of durvalumab following SBRT in early stage NSCLC patients: a first report of a randomized phase II trial (ASTEROID). IASLC 2021.
12. Robinson CG, Hu C, Machtay M, et al. PACIFIC 4: Phase 3 study of durvalumab following SBRT for unresectable stage I/II lymph node negative NSCLC. ASCO 2023.

Tratamiento de tercera línea de cáncer colorrectal metastásico

Nieves Martínez Lago

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol. Ferrol, A Coruña

En los pacientes con CCR metastásico (CCRm), la implementación de sucesivas líneas de tratamiento gracias a la incorporación de nuevas terapias y de estrategias terapéuticas, el denominado *continuum of care*, ha contribuido a aumentar significativamente su supervivencia, hasta superar la barrera de los 30 meses. Asimismo, ha aumentado progresivamente el porcentaje de pacientes candidatos a tercera línea o posteriores, hasta superar la barrera del 50 % en ensayos clínicos, como el TRIBE o el TRIBE-2, o del 65 % en el ensayo clínico PARADIGM, llevado a cabo en población RAS/BRAFwt.

En los últimos años hemos ido incorporando diversos fármacos al tratamiento del CCRm en tercera línea o posteriores incluyendo, fundamentalmente, los fármacos orales testados específicamente en CCRm refractario en población no seleccionada y las terapias dirigidas para subgrupos moleculares específicos.

En lo referente a los fármacos en población no seleccionada molecularmente contábamos, tradicionalmente, con trifluridina/tipiracilo (FTD/TPI) y regorafenib (REG); y más recientemente, con fruquintinib (FRU) y la combinación de FTD/TPI y bevacizumab (Tabla I).

El estudio de fase III CORRECT (1) ha evaluado la eficacia de REG frente a placebo en pacientes con CCRm refractario. REG se asoció a un beneficio modesto en términos de supervivencia global (6,4 frente a 5 meses, HR 0,77, $p = 0,0052$) y supervivencia libre de progresión (1,9 frente a 1,7 meses, HR 0,49, $p < 0,001$), con un incremento en la tasa de control de enfermedad (41 % frente a 15 %) y sin detrimento en calidad de vida. Las principales toxicidades de grado 3 o superior fueron EPP (17 %), astenia (10 %), diarrea (7 %), HTA (7 %) y *rash* (6 %).

El ensayo clínico de fase III RECURSE (2) ha evaluado la eficacia de FTD/TPI frente a placebo en pacientes con CCRm refractario. FTD/TPI se asoció a un beneficio en términos de supervivencia global (7,1 frente a 5,3 meses, HR 0,68, $p < 0,001$), supervivencia libre progresión (2 fren-

te a 1,7 meses, HR 0,48, $p < 0,001$), con incremento de la tasa de control de enfermedad (44 frente a 16 %) y prolongando el tiempo hasta el deterioro del estado general hasta un ECOG PS2 o superior (5,4 frente a 4 m, HR 0,66, $p < 0,01$). El perfil de toxicidad fue manejable y, fundamentalmente, hematológico. Como principales eventos adversos de grado 3 o superior presentó neutropenia (38 %) (febril [9 %]), anemia (18 %) y trombopenia (5 %).

Estos dos ensayos clínicos pivotales convirtieron a FTD/TPI y REG en dos estándares de tratamiento en CCRm refractario, con datos de eficacia similares y cuya elección se basaba en las características del paciente, en sus preferencias y en el perfil de toxicidad del fármaco.

Posteriormente, el ensayo clínico de fase III FRESCO-2 (3) ha evaluado la eficacia y la seguridad de FRU (un inhibidor tirosina cinasa frente a VEGFR 1, 2 y 3) frente a placebo en pacientes con CCRm refractario (incluyendo por primera vez fármacos anti-PD1 en tumores con inestabilidad de microsatélites, los inhibidores de BRAF en tumores BRAF V600mt con acceso a estos fármacos y que los pacientes hubiesen progresado o no hubiesen tolerado FTD/TPI o REG). Así, en el estudio FRESCO-2 nos encontramos ante una población muy pretratada, incluyendo un 73 % con 3 o más líneas previas, un 96 % con tratamiento antiangiogénico previo y un 52 % de pacientes que habían recibido FTD/TPI, un 8 % REG y un 39 % ambos fármacos. El tratamiento con FRU se asoció a un beneficio significativo en supervivencia global (7,4 frente a 4,8 meses; HR 0,662, $p < 0,0001$) y supervivencia libre de progresión (3,7 frente a 1,8 meses, HR 0,321, $p < 0,0001$), a un incremento de la tasa de control de enfermedad (56 % frente al 16 %, $p < 0,0001$) y a un perfil de toxicidad típico para un inhibidor tirosina cinasa antiangiogénico. Los eventos adversos de grado 3 o superior fueron hipertensión arterial (13 %), astenia (7,7 %), EPP (6,4 %), diarrea (3,5 %), sin impactar negativamente en la calidad de vida de los pacientes. Posteriormente, se han publicado los datos que respaldan la eficacia de FRU, independientemente del número de líneas previas (≤ 4 frente a > 4) o de los fármacos recibidos (incluyendo anti-VEGFR, anti-EGFR, FTD/TPI, REG o am-

Tabla I. Fármacos orales en CCRm en tercera línea o posteriores en población no seleccionada

	CORRECT		RECOURSE		FRESCO-2		SUNLIGHT	
Características de la población	100 %: ECOG PS0-1 73 %: 4.ª línea o posterior 80 %: anti-VEGF previo 0 %: FTD/TPI		100 %: ECOG PS0-1 60 %: 4.ª línea o posterior 100 %: anti-VEGF previo 17 %: REG		100 %: ECOG PS0-1 72 %: 4.ª línea o posterior 96 %: anti-VEGF previo 52 % FTD/TPI, 8 % REG, 39 % ambos		100 %: ECOG PS0-1 0 %: 4.ª línea o posterior 76 %: anti-VEGF	
Brazos del estudio	REG	PBO	FTD/TPI	PBO	FRU	PBO	FTD/TPI + BEV	FTD/TPI
SG (m)	6,4	5,0	7,1	5,3	7,4	4,8	10,8	7,5
HR (p)	HR 0,77 ($p = 0,0052$)		HR 0,68 ($p = 0,001$)		HR 0,662 ($p = 0,0001$)		HR 0,61 ($p = 0,001$)	
SLP (m)	1,9	1,7	2,0	1,7	3,7	1,8	5,6	2,4
HR (p)	HR 0,49 ($p = 0,0001$)		HR 0,48 ($p = 0,001$)		HR 0,321 ($p = 0,0001$)		HR 0,44 ($p = 0,001$)	
TRO (%)	1,0	0,4	1,6	0,4	1,5	0,0	6,3	0,9
TCE (%)	41	15	44	16	56	16	76,6	47
p	$p < 0,0001$		$p < 0,0001$		$p < 0,0001$		$p < 0,0001$	
Calidad de vida	Sin diferencias EORTC QLQ-C30 y EQ-5D		Prolonga el tiempo hasta el deterioro ECOG PS ≥ 2 (5,4 frente a 4 m, HR 0,66, $p < 0,01$)		Sin impacto negativo de FRU EORTC QLQ-C30 o EQ-5D-5L		Prolonga el tiempo hasta el deterioro de la salud global (8,5 frente a 4,7 m, HR 0,50, $p = 0,01$) ECOG \geq P52 (9,3 frente a 6,3 m, HR 0,54, $p < 0,001$)	
EAS \geq G3	EPP, 17 %; astenia, 10 %; diarrea, 7 %; HTA, 7 %; rash, 6 %		Neutropenia, 38 % (febril, 9 %); anemia, 18 %; trombopenia, 5 %		HTA, 13 %; astenia, 7,7 %; EPP, 6,4 %; diarrea, 3,5 %		Neutropenia, 43 %; anemia, 6 %; astenia, 4 %	

bos) (6), lo que convierte a FRU en una nueva alternativa terapéutica en CCRm refractario, incluyendo la progresión a FTD/TPI o REG.

Finalmente, el ensayo clínico de fase III SUNLIGHT (4) ha evaluado la eficacia FTD/TPI + bevacizumab (BEV) frente a FTD/TPI en monoterapia en pacientes con CCRm tras fallo a 2 regímenes de quimioterapia. La combinación de FTD/TPI + BEV se asoció a un beneficio significativo en supervivencia global (10,8 frente a 7,5 meses, HR 0,61, $p < 0,001$) y en supervivencia libre de progresión (5,6 frente a 2,4 meses, HR 0,44, $p < 0,001$), con un incremento en la tasa de respuestas objetivas (6,3 % frente a 0,9 %, $p = 0,004$) y, especialmente, en la tasa de control de enfermedad (76,6 frente a 47 %,

$p < 0,001$), prolongando el tiempo hasta el deterioro global de salud (8,5 frente a 4,7 m, HR 0,50, $p < 0,01$) y el deterioro hasta un ECOG $>$ PS2 (9,3 frente a 6,3 m, HR 0,54, $p < 0,001$). La combinación con FTD/TPI + BEV se asoció con un perfil de toxicidad tolerable. Como principales eventos adversos de grado 3 o superior presentó neutropenia (43 % frente a 32 %), anemia (6 % frente a 11 %) y astenia (4,1 % frente a 4,1 %). Posteriormente, se han publicado los datos que respaldan la eficacia de FTD/TPI + BEV, independientemente del tratamiento previo con BEV (en el 76 % de los pacientes) o de las líneas previas en las que el paciente ha recibido tratamiento antiangiogénico. Estos resultados han posicionado a la combinación de FTD/TPI y BEV como el nuevo estándar en tercera línea en CCRm.

Sin embargo, no podemos olvidarnos de que el CCRm es una enfermedad heterogénea, caracterizada por diversas alteraciones moleculares, como las mutaciones de KRAS (incluyendo KRAS G12c), NRAS o BRAF, el déficit de proteínas reparadoras o la inestabilidad de microsatélites, la amplificación de HER2, las fusiones de NTRK, etc. Diversos fármacos se han testado con resultados en tercera de CCRm con resultados prometedores. Los resultados del estudio CODEBREAK 300 fueron la principal novedad en 2023, un estudio de fase III que ha evaluado la eficacia y la seguridad de sotorasib (un inhibidor de KRAS G12c) y panitumumab frente al tratamiento estándar de tercera línea en CCR.

Estos y otros aspectos del tratamiento de tercera línea de CCRm serán analizados en profundidad próximamente en esta ponencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381(9863):303-12.
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 Engl J Med* 2015;372(20):1909-19.
3. 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 FRESCO Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018;319(24):2486-96.
4. Prager GW, Taieb J, Fakih M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, et al. Trifluridine-Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(18):1657-67.

Papel del ctDNA en el cáncer colorrectal

Jesús García-Foncillas López

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

INTRODUCCIÓN

La determinación de los ácidos nucleicos a nivel de sangre periférica ha permitido enriquecer la valoración terapéutica y pronóstica de los pacientes de cáncer desde el diagnóstico más precoz hasta el manejo de las situaciones más avanzadas, así como la monitorización de los distintos posibles tratamientos actualmente disponibles. En ese sentido, la incorporación del estudio del ctDNA en cáncer colorrectal ha revolucionado el planteamiento de estos pacientes. Vamos a revisar los aspectos más relevantes en los que estas nuevas herramientas están suponiendo un cambio y un avance indiscutible.

CRIBADO BASADO EN NUEVAS ALTERACIONES MOLECULARES

Recientemente, con el objetivo de conseguir mejores soluciones para el cribado del cáncer colorrectal, se han examinado aproximadamente 70 regiones promotoras metiladas como biomarcadores potenciales en sangre o heces para el cáncer colorrectal (CCR) y se han construido varios paneles de genes anormalmente metilados. SEPT9 es el marcador de ADN circulante libre más estudiado y revisado para la detección de CCR debido a su papel fundamental en la transición celular de adenoma a carcinoma. Según los resultados del estudio PRESEPT, la FDA aprobó Epi-proColon® en 2016, la primera prueba de detección de CCR en sangre para detectar SEPT9 metilado en cfDNA. Epi-proColon® 2.0, un ensayo rediseñado mejorado, mostró un 74 % de especificidad y un 96 % de sensibilidad en un metaanálisis que comparó pacientes con CCR con donantes sanos (10 486 personas, 3202 con CCR y 7284 controles). En otro metaanálisis que incluyó 2613 casos de CCR y 6030 controles, Epi proColon® 2.0 superó al test de sangre oculta en heces en individuos sintomáticos. Recientemente, Epi proColon® 2.0 también se ha evaluado para el diagnóstico de CCR en individuos menores de 50 años, y ha mostrado un 90,8 % de sensibilidad y un 96,3 % de especificidad en comparación con los contro-

les, aunque con un tamaño de muestra más pequeño (27 pacientes con CCR, 48 controles < 50 años y 39 controles ≥ 50 años). Otros ensayos comerciales de detección de CCR detectan la metilación de SEPT9 y SDC2 (prueba ColoDefense, con un 74 % de sensibilidad para CCR en estadio I, un 45 % de sensibilidad para adenomas avanzados y un 93 % de especificidad) o metilación de SFRP2 y SDC2 (prueba SpecColon, con 76,2 % de sensibilidad para CCR, 58,3 % de sensibilidad para adenomas avanzados y 87,9 % de especificidad).

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO POSOPERATORIO

En un estudio de cohorte realizado por Reinert et al., se detectó ctDNA en 108 de 122 muestras preoperatorias analizadas (88,5 %) y permaneció positivo en 10 de 94 (10,6 %) muestras posoperatorias. La presencia de ctDNA se asoció con una supervivencia libre de recaída (SLR) más corta en comparación con los pacientes con ctDNA negativo (HR 7,2; IC 95 %, 2,7-19,0; $p < 0,001$). Estos datos también están respaldados por un metaanálisis realizado por Faulkner et al. (37 estudios, 3002 pacientes), con ctDNA positivo asociado con una supervivencia libre de progresión (SSP) más corta (HR que varía entre 1,36 y 39,9).

Más recientemente, el estudio GALAXY, que monitorea el estado del ctDNA en pacientes con CCR en estadio II-IV después de una cirugía curativa, confirmó la positividad del ctDNA a las 4 semanas después de la cirugía como el factor pronóstico más importante asociado con la recurrencia en todos los estadios.

MODULACIÓN DE LA TERAPIA ADYUVANTE

El ensayo aleatorizado de fase II DYNAMIC-II evaluó si un enfoque guiado por ctDNA podría reducir el uso de TC adyuvante en el CCR en estadio II sin afectar el riesgo de

recurrencia. En el grupo guiado por ctDNA, menos pacientes recibieron TC adyuvante (15 % frente a 28 %) y las tasas de SSR a los 2 y 3 años fueron similares en los dos grupos (93,5 % frente al 92,4 % a los 2 años y 91,7 % frente al 92,4 % a los 3 años). En la actualización más reciente, la tasa de SSE a los 24 meses no fue significativamente diferente en los pacientes con enfermedad residual negativa que recibieron TC adyuvante (95 % frente a 92,5 %, HR 1,4, $p = 0,2$), mientras que los pacientes con enfermedad residual positiva mostraron un beneficio significativo (la SSE a 24 meses no alcanzado frente al 51,9 %, HR 0,4, $p < 0,0001$).

El ensayo PEGASUS se presentó recientemente en ESMO 2023: los pacientes con ctDNA positivo recibieron 3 meses de CAPOX adyuvante, mientras que los pacientes con ctDNA negativo recibieron 6 meses de capecitabina. La conversión del CtDNA se alcanzó en el 31 % de los pacientes que recibieron el doblete CT, incluso si la mayoría de ellos (73 %) experimentó una recurrencia de la enfermedad o una nueva positividad del ctDNA. Los pacientes con ctDNA positivo persistente recibieron tratamiento con FOLFIRI y el 48 % de ellos alcanzó ctDNA-negatividad y está libre de enfermedad en una mediana de seguimiento de 21,2 meses.

DETECCIÓN DE RECURRENCIA TEMPRANA

Henriksen et al. mostró que, entre 114 pacientes con CCR en estadio III sometidos a una evaluación longitudinal de ctDNA, el 88 % (21 de 24) de los pacientes con recaída dio positivo para ctDNA durante la vigilancia. El estado del ctDNA surgió como el único predictor significativo de RFS (HR 40,7, IC 95 % 11,6-143, $p < 0,001$) y fue detectable antes de la recurrencia radiológica en la mayoría de los casos. La detección de ctDNA dentro del año posterior al tratamiento adyuvante se asoció de forma independiente con la recurrencia también en el ensayo ASCOLT presentado recientemente, con una mediana de tiempo desde el primer ctDNA positivo hasta la positividad radiológica de 7,9 meses.

CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO

En un metaanálisis reciente, la presencia de ctDNA después de quimiorradioterapia se asoció con una peor supervivencia libre de recidiva (HR 9,16, IC 95 %, 5,48-15,32), supervivencia global (HR 8,49, IC 95 %, 2,20-32,72) y una respuesta patológica completa más baja (pCR) (OR 0,40; IC 95 %: 0,18-0,89). Otro estudio observacional de Grinspun et al. analizó muestras de plasma de 37 pacientes con carcinoma de recto localmente avanzado recogidas

durante la quimiorradioterapia. La evaluación de cfDNA después de la primera semana de terapia identificó pacientes con respuesta máxima y erradicación completa del cáncer, que tenían niveles de cfDNA significativamente más bajos en comparación con aquellos con enfermedad residual (8,6 frente a 57,7 copias/ml promedio, respectivamente; $p = 0,013$). Murahashi et al. analizaron prospectivamente muestras de plasma de 85 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado: se detectó ctDNA en el 57,6 % de las muestras al inicio del estudio y en el 22,3 % después de la quimio-radioterapia, y se encontró que un cambio en el ctDNA era un predictor independiente de pCR ($p = 0,0276$).

ENFERMEDAD METASTÁSICA. wt-RAS CCR

Los datos preliminares del estudio LIBImAb, presentado en ASCO 2023, revelaron que el análisis de ctDNA detectó mutaciones de RAS en el 9,5 % de los pacientes clasificados inicialmente como RAS-wt, según las pruebas de tejido. En el ensayo de fase III FIRE-4, el análisis de ctDNA mostró que el 13 % de los pacientes con RAS-wt en tejido tumoral albergaban una mutación RAS en biopsia líquida.

El ensayo CRICKET estudió la reexposición a cetuximab e irinotecán. Si bien el ensayo cumplió con su criterio de valoración principal de tasa de respuesta objetiva (TRO), el análisis de ctDNA al inicio de la nueva exposición reveló la presencia de mutación en RAS en casi la mitad de los pacientes. Curiosamente, en ninguno de los pacientes que logró una respuesta se detectó mutación de RAS en biopsia líquida. Los análisis de subgrupos revelaron una TRO significativamente mayor en pacientes que tenían un intervalo libre de EGFRi más largo y en aquellos que no desarrollaron mutaciones de RAS en la progresión de la enfermedad en primera línea.

El ensayo italiano CHRONOS es el único ensayo de fase II hasta la fecha que empleó el análisis de ctDNA como criterio de selección para los pacientes antes de la nueva exposición a EGFRi, utilizando panitumumab como agente único.

TERAPIA HER2 Y ANTI-HER2

Algunos autores han determinado el umbral de CNV para la biopsia líquida en función de la proporción de ctDNA en cada muestra de cfDNA, utilizando el MAF máximo en cada muestra como sustituto de la carga tumoral. Estos autores definieron como referencia de la amplificación de HER2 en el tejido un límite de CNV de $\geq 2,4$ copias para la biopsia líquida (derivado del percentil 50 de una cohorte

histórica de pacientes con CCR sometidos a análisis de cfADN). En este sentido, se realizó un análisis exploratorio ajustando el CNV de ERBB2 por el MAF máximo en pacientes del ensayo Destiny-CRC01 con trastuzumab deruxtecán.

INMUNOTERAPIA

En el ensayo de fase II AVETUX, se estudió la combinación de FOLFOX con cetuximab y avelumab como tratamiento de primera línea en pacientes con CCRm MSS RAS/BRAF-wt. Los análisis traslacionales revelaron una caída temprana en los niveles de ctDNA dentro de las primeras cuatro semanas de tratamiento, lo que reflejaba una alta tasa de respuesta tumoral. La clonalidad y la diversidad de las células mononucleares sanguíneas y de los linfocitos infiltrantes de tumores después de tres ciclos de terapia se asociaron con una mejor respuesta a la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Abedizadeh R, Majidi F, Khorasani HR, Abedi H, Sabour D. Colorectal cancer: a comprehensive review of carcinogenesis, diagnosis, and novel strategies for classified treatments. *Cancer Metastasis Rev* 2023.
2. Bonilla CE, Montenegro P, O'Connor JM, et al. Ibero-American Consensus Review and Incorporation of New Biomarkers for Clinical Practice in Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2023;15(17).
3. Botezatu IV, Kondratova VN, Stroganova AM, Dranko SL, Lichtenstein AV. Aberrant methylation scanning by quantitative DNA melting analysis with hybridization probes as exemplified by liquid biopsy of SEPT9 and HIST1H4F in colorectal cancer. *Clin Chim Acta* 2023;551:117591.
4. Chang L, Zhang X, He L, et al. Prognostic Value of ctDNA Detection in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer Undergoing Neoadjuvant Chemoradiotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Oncologist* 2023;28(12):e1198-208.
5. Ciardiello D, Napolitano S, Famiglietti V, et al. Pretreatment Plasma Circulating Tumor DNA RAS/BRAF Mutational Status in Refractory Metastatic Colorectal Cancer Patients Who Are Candidates for Anti-EGFR Rechallenge Therapy: A Pooled Analysis of the CAVE and VELO Clinical Trials. *Cancers (Basel)* 2023;15(7).
6. Debattista J, Grech L, Scerri C, Grech G. Copy Number Variations as Determinants of Colorectal Tumor Progression in Liquid Biopsies. *Int J Mol Sci* 2023;24(2).
7. D'Onofrio R, Caputo F, Prampolini F, et al. CtDNA-guided rechallenge with anti-EGFR therapy in RASwt metastatic colorectal cancer: Evidence from clinical practice. *Tumori* 2023;109(4):387-93.
8. Faulkner LG, Howells LM, Pepper C, Shaw JA, Thomas AL. The utility of ctDNA in detecting minimal residual disease following curative surgery in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer* 2023;128(2):297-309.
9. Giuliani J, Mantoan B, Candela MV, et al. The screening with the liquid biopsy for the rechallenge with anti-epidermal growth factor receptor antibodies in metastatic colorectal cancer: A perspective based on pharmacological costs. *Recenti Prog Med* 2023;114(9):563-4.
10. Lee DW, Lim Y, Kim HP, et al. Circulating Tumor DNA Dynamics and Treatment Outcome of Regorafenib in Metastatic Colorectal Cancer. *Cancer Res Treat* 2023;55(3):927-38.
11. Li H, Lu S, Zhou Z, Zhu X, Shao Y. Role of Circulating Tumor DNA in Colorectal Cancer. *Methods Mol Biol* 2023;2695:227-36.
12. Loft M, To YH, Gibbs P, Tie J. Clinical application of circulating tumour DNA in colorectal cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8(9):837-52.
13. Martini G, Ciardiello D, Napolitano S, et al. Efficacy and safety of a biomarker-driven cetuximab-based treatment regimen over 3 treatment lines in mCRC patients with RAS/BRAF wild type tumors at start of first line: The CAPRI 2 GOIM trial. *Front Oncol* 2023;13:1069370.
14. Mirza S, Bhadresha K, Mughal MJ, et al. Liquid biopsy approaches and immunotherapy in colorectal cancer for precision medicine: Are we there yet? *Front Oncol* 2022;12:1023565.
15. Najafi S, Majidpoor J, Mortezaee K. Liquid biopsy in colorectal cancer. *Clin Chim Acta* 2023;553:117674.
16. Napolitano S, Ciardiello D, De Falco V, et al. Panitumumab plus trifluridine/tipiracil as anti-EGFR rechallenge therapy in patients with refractory RAS wild-type metastatic colorectal cancer: Overall survival and subgroup analysis of the randomized phase II VELO trial. *Int J Cancer* 2023;153(8):1520-8.
17. Napolitano S, De Falco V, Martini G, et al. Panitumumab Plus Trifluridine-Tipiracil as Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Rechallenge Therapy for Refractory RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2023;9(7):966-70.
18. Nicolazzo C, Magri V, Marino L, et al. Genomic landscape and survival analysis of ctDNA "neo-RAS wild-type" patients with originally RAS mutant metastatic colorectal cancer. *Front Oncol* 2023;13:1160673.
19. Ruiz-Bañobre J, Goel A. Liquid Biopsy Assessment of Molecular Residual Disease in Localized Colorectal Cancer: Is It Ready for Prime Time? *JAMA Oncol* 2023;9(6):763-64.
20. Shi YJ, Dong YH, Mei ZB, Wang H. Value of ctDNA methylation biomarkers in diagnosis of colorectal tumors. *Epigenomics* 2023;15(18):891-3.
21. Solar Vasconcelos JP, Boutin M, Loree JM. Circulating tumor DNA in early-stage colon cancer: ready for prime time or needing refinement? *Ther Adv Med Oncol* 2022;14:17588359221143975.
22. Torresan S, de Scordilli M, Bortolot M, et al. Liquid biopsy in colorectal cancer: onward and upward. *Crit Rev Oncol Hematol* 2023;104:242.
23. Vidal J, Fernández-Rodríguez MC, Casadevall D, et al. Liquid Biopsy Detects Early Molecular Response and Predicts Benefit to First-Line Chemotherapy plus Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: PLATFORM-B Study. *Clin Cancer Res* 2023;29(2):379-88.
24. Wullaert L, van Rees JM, Martens JWM, et al. Circulating Tumor DNA as Biomarker for Colorectal Liver Metastases: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Cells* 2023;12(21).
25. Yao S, Han Y, Yang M, Jin K, Lan H. Integration of liquid biopsy and immunotherapy: opening a new era in colorectal cancer treatment. *Front Immunol* 2023;14:1292861.
26. Yoshikawa A, Nakamura Y. Molecular Basis of HER2-Targeted Therapy for HER2-Positive Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2022;15(1).

Secuenciando el tratamiento de cáncer de páncreas metastásico tras gemcitabina

Rafael Álvarez Gallego

Centro Integral Oncológico Clara Campal. HM Sanchinarro. Madrid

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer de páncreas metastásico con buena situación funcional, y sin opción de ensayo clínico, se divide a día de hoy en folfirinox y esquemas basados en gemcitabina, fundamentalmente gemcitabina más nabpaclitaxel. La decisión entre un tratamiento y otro se basa en los siguientes criterios (entre otros): edad del paciente, preferencia del oncólogo y del paciente, comorbilidades previas del paciente, presencia de mutaciones germinales (sobre todo, BRCA), rapidez de acceso a vía central (*port-a-cath* o PICC) y, en los últimos años, en las opciones de segunda y de tercera línea tras la progresión de la enfermedad.

Aproximadamente, hasta la década de 2010 las opciones de tratamiento de segunda línea eran inexistentes y la mayor parte de los pacientes solo eran candidatos a tratamiento con terapia paliativa de apoyo, con una mediana de supervivencia reducida (en torno a 6 meses). Progresivamente, en el año 2015 se comenzó a constatar que el aumento del uso de terapias de segunda línea estaba produciendo un incremento de la mediana de supervivencia de los pacientes desde los 6 meses hasta los 8-9 meses en un metaanálisis de los pequeños estudios previos (1).

La evidencia de que el tratamiento de segunda línea era superior a placebo se obtuvo tras la publicación del estudio del grupo alemán CONKO (2). En este estudio de fase III, publicado en el año 2011 y cerrado de forma prematura por bajo reclutamiento debido a la baja aceptación de pacientes y médicos de la rama placebo, se llegó a asignar aleatoriamente a 46 pacientes a recibir tratamiento con OFF o mejor terapia de apoyo tras una primera línea de tratamiento con gemcitabina. La mediana de supervivencia de la rama OFF fue de 4,82 meses frente a 2,3 meses de la terapia de apoyo ($p = 0,008$). Es preciso recordar en este punto que el esquema de tratamiento con OFF consiste en el tratamien-

to con ácido folínico (dosis de 200 mg/m²) seguido de la infusión en 24 horas de 5-FU (dosis de 2 g/m²) los días 1, 8, 15 y 22 y oxaliplatino (dosis de 85 mg/m²) los días 8 y 22 durante un ciclo de 6 semanas de tratamiento.

En esa misma línea se publicaron los datos de un subanálisis no planificado del estudio MPACT con respecto a la supervivencia global de los 344 pacientes que recibieron segunda línea de tratamiento tras progresión al tratamiento del estudio. La mayor parte de los pacientes (248) recibió tratamiento basado en 5FU (en el que se incluyen 5FU en monoterapia, folfox, OFF e incluso folfirinox). La mediana de supervivencia desde la entrada en el estudio en primera línea fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron tratamiento con la combinación de gem-nabpaclitaxel en primera línea frente a los pacientes que recibieron gemcitabina en monoterapia (12,8 frente a 9,9 meses, $p = 0,015$; HR 0,78). No obstante, en ambas ramas de tratamiento existió un aumento de la mediana de supervivencia superior a tres meses sobre la mediana de estudio a favor de los pacientes que recibieron segunda línea de tratamiento.

TERAPIAS DE SEGUNDA LÍNEA BASADAS EN OXALIPLATINO

La principal evidencia del tratamiento con segunda línea con quimioterapia basada en oxaliplatino provienen de los siguientes estudios de fase III:

- Estudio CONKO-003: publicado el año 2014 (3). En este estudio se asignó aleatoriamente a 168 pacientes tras progresión a una primera línea basada en gemcitabina en monoterapia a recibir tratamiento con esquema FF (5FU/LV) o tratamiento con esquema OFF (4 semanas de cada 6 en cualquiera de los brazos). El objetivo principal fue la supervivencia global y no se incluyeron pa-

cientes con índice de Karnofski por debajo de 70. Tras una mediana de seguimiento de 54,1 meses, el estudio fue positivo para el objetivo primario. La rama de tratamiento con OFF encontró una mediana de supervivencia de 5,9 meses frente a 3,3 meses de la rama FF ($p = 0,01$; HR 0,66). Como objetivo secundario se encuentra el tiempo a la progresión, que también fue significativamente mayor ($p = 0,019$; HR 0,68) en la rama de OFF (2,9 meses) frente a la rama FF (2 meses). En cuanto a toxicidades, la rama de OFF presentó mayor tasa de neurotoxicidad de grado I y II, que afectó al 38,2 % de los pacientes.

- Estudio PANCREOX (4). Estudio canadiense publicado en el año 2016. Este estudio se cerró de forma prematura al llegar a 108 pacientes por bajo reclutamiento. Se incluyeron pacientes con enfermedad metastásica o localmente avanzada tras progresión a una primera línea basada en gemcitabina y con ECOG 0-2. El objetivo primario del estudio fue PFS con objetivos secundarios de OS y ORR. Los pacientes se asignaron aleatoriamente a recibir un tratamiento con mFOLFOX6 o 5FU/LV (400 mg/m² bolus + 2400 mg/m² i. c. 46 h) cada 6 semanas. El estudio fue negativo para el objetivo primario, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 3,1 meses en la rama de folfox frente a 2,9 meses en la rama de 5FU/LV ($p = 0,989$; HR: 1). De forma no esperada, y como objetivo secundario, la supervivencia global fue significativamente peor para la rama de mFOLFOX frente a la rama 5FU (6,1 meses frente a 9,9 meses, $p = 0,024$; HR: 1,78). Posibles explicaciones para estas diferencias en supervivencia son: el aumento de toxicidad de grado 3/4 de la rama mFOLFOX6 (del 63 % frente al 11 % en el brazo de 5FU/LV), el desequilibrio de los pacientes con ECOG2 en las dos ramas del estudio y el cruce de tratamiento de los pacientes con la rama de 5FU a la progresión.

Sin embargo, existe evidencia indirecta del beneficio del esquema de mFOLFOX. Por ejemplo, el estudio de fase II SWOGS1115 (5), que comparó la adición de selumetinib y MK-266 a mFOLFOX frente a mFOLFOX, fue un estudio negativo, dado que la adición de la combinación de los fármacos en investigación no aumentó la supervivencia global y la mediana de supervivencia global de la rama mFOLFOX fue de 6,6 meses (similar a la del estudio PANCREOX y a la del estudio CONKO-003).

NAPOLI-1 (6). En este estudio se asignaron aleatoriamente 417 pacientes en tres ramas: tratamiento con irinotecán nanoliposomal, con 5FU/leucovorina o con ambos fármacos. El objetivo primario fue la supervivencia global. La mediana de la SLP (3,1 meses frente a 1,5 meses; CRI, 0,56; IC 95 %, 0,41-0,75; $p < 0,001$) fue significativamente mayor en los pacientes que recibieron irinotecán nanoliposomal con 5-FU/leucovorin en comparación con los pacientes que no recibieron irinotecán. En cuanto a los datos de supervivencia global (6,2 frente a 4,2 meses; HR, 0,75; $p = 0,042$), fueron significativamente mayores en los pacientes que recibieron irinotecán nanoliposomal con 5-FU/leucovorina en comparación con los pacientes que recibieron 5-FU/leucovorina sin irinotecán. Las toxicidades de grado 3 o 4 que se produjeron con mayor frecuencia con este régimen fueron neutropenia (27 %), fatiga (14 %), diarrea (13 %) y vómitos (11 %). La inyección liposomal de irinotecán, combinada con 5FU/leucovorina, fue el tratamiento más eficaz. La FDA y la EMA la aprobaron posteriormente para su uso como opción de tratamiento posterior a la terapia basada en gemcitabina en pacientes con enfermedad metastásica. Se recomienda tanto en guías ESMO (categoría IB) como NCCN (categoría I) como la opción con más evidencia tras progresión a una primera línea de quimioterapia basada en gemcitabina.

OTRAS OPCIONES DE TRATAMIENTO

Otras opciones de tratamiento con quimioterapia posterior en pacientes con buen estado funcional tras progresión no disponen de estudios de fase III.

En un ensayo de fase II (7) se observó una eficacia y una seguridad comparables en pacientes tratados con regímenes de mFOLFOX ($n = 30$) y mFOLFIRI-3 ($n = 21$) cuya enfermedad había fracasado al tratamiento previo con gemcitabina. La SG fue de 14,9 y 16,6 semanas, respectivamente.

El estudio GISCAD (8), multicéntrico de fase II y de enfermedad localmente avanzada o metastásica, evaluó el régimen FOLFIRI-2 en pacientes tratados previamente con gemcitabina con o sin terapias basadas en platino. La SG fue de 5 meses y la toxicidad fue manejable. Los pacientes experimentaron neutropenia de grado 3-4 (20 %) y diarrea (12 %).

TERAPIA DE SEGUNDA LÍNEA BASADA EN IRINOTECÁN PEGILADO

El estudio de fase III con mayor número de pacientes realizado en segunda línea de cáncer de páncreas fue el estudio

OPCIONES DE TRATAMIENTO NO QUIMIOTERÁPICO Y FUTURO

Aunque no frecuente, existen opciones de tratamiento guiadas por alteraciones moleculares en cánceres de páncreas:

- Tumores con inestabilidad de microsatélites:
 - Pembrolizumab. Estudio de fase II en pacientes con 12 tumores avanzados dMMR diferentes, incluido el de páncreas, con 6 pacientes con cáncer de páncreas, con una ORR en el 62 % de los pacientes (2 tuvieron respuesta completa y 3, enfermedad progresiva). Estudio de fase II KEYNOTE-158 (9). Se obtuvieron resultados similares. Entre 27 tipos de tumores no colorrectales, incluido el de cáncer de páncreas, con una mediana de seguimiento de 13,4 meses, se notificó una ORR del 34,3 % (IC 95 %: 28,3-40,8 %), una mediana de SLP de 4,1 meses (IC 95%: 2,4-4,9 meses) y una mediana de SG de 23,5 meses.
- Fusiones NTRK. Existen pocos datos de eficacia con larotrectinib y entrectinib en cáncer de páncreas debido a su escasa frecuencia, pero podría llegar a ser una opción terapéutica en los pacientes afectados de la fusión.
- Mutaciones de KRAS G12C. Sotorasib (10) y adagrasib (11) están actualmente bajo investigación en paciente con cáncer de páncreas con mutaciones e KRAS G12C pretratados con al menos una línea de tratamiento. Sotorasib presenta datos de mediana de SG de 6,9 meses y de SLP de 4 meses y adagrasib, datos de tasa de respuesta del 33,3 %, mediana de SLP de 5,4 meses y SG de 8 meses en cáncer de páncreas. Ambos son estudios con una muestra reducida de pacientes y a día de hoy el estudio de fase III está en marcha.

CONCLUSIÓN

En pacientes con cáncer de páncreas en progresión a tratamiento de primera línea basada en gemcitabina y con estado funcional que permita el tratamiento, en ausencia de opciones en ensayo clínico y de opciones de tratamien-

to guiado, la opción terapéutica con más evidencia es la combinación de irinotecán pegilado/5FU. Otras opciones que pueden plantearse son esquemas con oxaliplatino.

BIBLIOGRAFÍA

1. Nagrial AM, Chin VT, Sjoquist KM, et al. Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and synthesis of all clinical trials. *CROH* 2015;96:483-97.
2. Pelzer, U, Swaner I, Stieler J, et al. Best supportive care (BSC) versus Oxaliplatino, folinic acid and 5-fluorouracil (OFF) plus BSC in patients for second-line advanced pancreatic cancer: A phase III- study from the German CONKO-study group. *Eur J Cancer* 2011;47(11).
3. Oettle H, Riess H, Stieler JM, Heil G, Swaner I, Seraphin J, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32(23):2423-9.
4. Gill S, Ko YJ, Cripps C, et al. PANCREOX: a randomized phase III study of 5-fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol* 2016;34(32):3914-20. DOI: 10.1200/JCO.2016.68.5776
5. Chung V, McDonough S, Philip PA, et al. Effect of selumetinib and MK-2206 vs oxaliplatin and fluorouracil in patients with metastatic pancreatic cancer after prior therapy: SWOG S1115 study randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2017;3:516-22.
6. Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387:545-57.
7. Yoo C, Hwang JY, Kim JE, et al. A randomised phase II study of modified FOLFIRI.3 vs modified FOLFOX as second-line therapy in patients with gemcitabine-refractory advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2009;101:1658-63.
8. Zaniboni A, Aitini E, Barni S, et al. FOLFIRI as second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: a GISCAD multicenter phase II study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2012;69:1641-5.
9. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in patients with noncolorrectal high Microsatellite Instability/Mismatch repair-deficient cancer: Results from the Phase II Keynote-158 study. *J Clin Oncol* 2020;38:1-10.
10. Strickler JH, Satake H, George TJ, et al. Sotorasib in KRAS pG12C-Mutated Advanced Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2023;338:33-43.
11. Bekaii-Saab TS, Yaeger R, Spira AI, et al. Adagrasib in advanced solid tumors harboring a KRAS^{G12C} Mutation. *J Clin Oncol* 2023;41(25):4097-106.

Papel de la inmunoterapia en el carcinoma escamoso de esófago

Carles Pericay Pijaume

Hospital Universitari Mútua de Terrassa. Terrassa, Tarragona

El cáncer de esófago es la 8.^a causa de cáncer en incidencia y la 6.^a causa de mortalidad por cáncer. La supervivencia a 5 años es menor del 5 % (1).

El tratamiento del cáncer de esófago se basa en la cirugía de resección de los tumores que no son metastásicos. Aun así, la supervivencia media está alrededor de los 15 meses a 18 meses, con una supervivencia a 5 años entre el 20 % y el 25 % (2).

Debido a la presencia de micrometástasis no detectadas en el estudio de extensión previo a la cirugía y en la propia cirugía, las recidivas son frecuentes y la necesidad de tratamientos adyuvantes a la cirugía se considera de vital importancia. De todos modos, aunque se han probado tratamientos preoperatorios y posoperatorios, estos últimos han demostrado ser difíciles de administrar debido a la alta morbilidad y mortalidad de la cirugía de esófago.

Por lo dicho anteriormente, los estudios principales que han aumentado la supervivencia de los pacientes afectados de un cáncer de esófago no diseminado han sido neoadyuvantes, con el objetivo de reducir la enfermedad para conseguir una resección R0 con la posterior reducción de las recidivas de enfermedad y el consiguiente aumento de la supervivencia.

Los primeros estudios aleatorizados que se realizaron en los años setenta y ochenta del siglo pasado compararon añadir la radioterapia preoperatoria a la cirugía. Los resultados dispares de cada estudio fueron analizados en un metanálisis que determinó una reducción del riesgo de muerte del 11 % y un aumento de la supervivencia del 4 % a 5 años en los tumores de esófago de histología escamosa.

Debido a la alta proporción de pacientes que presentaban metástasis a distancia, durante y posterior a la cirugía que debía ser curativa, se valoró la necesidad de administrar quimioterapia a los pacientes que debían ser operados. En distintos metanálisis se han analizado los resultados conjuntos de 10 estudios aleatorizados, llegando a la con-

clusión de que la quimioterapia preoperatoria sola no es útil para mejorar la supervivencia de los pacientes con histología de tumor escamoso de esófago (HR = 0,92, 95 % CI: 0,81-1,04, $p = 0,18$) (3).

Con los resultados que se iban derivando de los estudios aleatorizados en que se utilizaba una única vía terapéutica (radioterapia o quimioterapia), desde 1986 y hasta finales de la primera década de 2000, se pusieron en marcha estudios que combinaban la quimioterapia y la radioterapia de forma preoperatoria. Quizás el estudio que ha sido más trascendente de este modo terapéutico ha sido el estudio CROSS (4), pero en los distintos metanálisis realizados con más de 12 estudios aleatorizados, se ha demostrado un beneficio significativo de la quimiorradioterapia preoperatoria para los tumores de esófago con histología escamosa (HR 0,80 (95 % CI: 0,68-0,93, $p = 0,004$)) (5).

La publicación de los resultados actualizados del estudio CROSS en 2015 (6) confirmó el beneficio del tratamiento de quimiorradioterapia preoperatorio en los tumores de esófago, tanto adenocarcinomas (43,2 meses vs. 27,1 meses) como escamosos (81,6 meses vs. 21,1 meses).

El esquema de tratamiento utilizado en el estudio CROSS se ha posicionado como el esquema estándar de tratamiento de quimiorradioterapia preoperatorio (carboplatino y paclitaxel semanal durante 5 semanas concomitante con radioterapia (41,4 Gy en 23 fracciones de 1,8 Gy)). Pero a pesar de un 29 % de respuestas completas, sigue habiendo un porcentaje de recaídas locorregionales (14 %) y carcinomatosis peritoneales (4 %) (7).

En este contexto, la posibilidad de administrar un tratamiento adyuvante sigue siendo necesaria y de vital importancia. Actualmente disponemos de los resultados del estudio ChekMate 577 (8). Se trata de un estudio fase III que aleatorizaba pacientes con tumores de esófago o unión gastroesofágica, tratados con un esquema de quimioterapia + radioterapia preoperatoria, seguido de cirugía radical y que persistiera enfermedad en la pieza quirúrgica (ypT1-4 y/o ypN1-2).

Los pacientes fueron aleatorizados a recibir nivolumab durante 1 año vs. placebo de forma posoperatoria (inicio entre 4 y 16 semanas de la cirugía). El objetivo principal era la supervivencia libre de enfermedad (SLE). Las principales características basales de los pacientes fueron una edad de 62 años con 85 % varones y 81 % de raza caucásica frente a 16 % de raza asiática. Un 29 % tenían histología de células escamosas de esófago. Solo el 17 % presentaba determinación de PD-L1 positiva. La SLE fue de 22,4 meses en los pacientes tratados con nivolumab durante 11,0 meses en el grupo placebo (HR 0,69; IC 96,4 %: 0,56-0,86; $p < 0,001$). En el análisis *forest plot*, la administración de nivolumab fue factor pronóstico de mayor actividad en todos los factores analizados. A destacar que la histología de células escamosas, presentó una SLE de 20,7 meses en los pacientes tratados con nivolumab vs. 11,0 meses en el grupo placebo. Los pacientes con histología de adenocarcinoma presentaron una SLE de 19,4 meses. La supervivencia libre de enfermedad a distancia fue de 28,3 meses vs. 17,6 meses para nivolumab vs. placebo (HR 0,74). La toxicidad de grado 3/4 relacionada con la administración de nivolumab fue de 13 % vs. 6 % para los pacientes tratados con placebo. Las principales toxicidades fueron endocrinas, hepáticas, gastrointestinales, renales, pulmonares y cutáneas, siempre menores del 1 %. Los resultados del estudio ChekMate 577 han llevado a la aprobación de nivolumab como terapia adyuvante para los tumores de esófago tratados con quimiorradioterapia preoperatoria y enfermedad residual en la cirugía para los pacientes con histología de células escamosas (y también adenocarcinoma).

Los pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago que progresan tras un tratamiento radical o son diagnosticados de enfermedad metastásica presentan una esperanza de vida que ronda los 12 meses. Es necesario mejorar los tratamientos administrados en primera línea. En este contexto, disponemos de tres estudios que consiguen el objetivo de aumentar la supervivencia al añadir un tratamiento de inmunoterapia a la quimioterapia de primera línea.

El estudio KEYNOTE 590 (9) es un estudio de fase III que aleatorizaba pacientes con cáncer de esófago o de la unión esofagogástrica Siewert I, metastásicos o irresecables, con histología de células escamosas o adenocarcinoma. Los pacientes recibían quimioterapia con cisplatino y 5-fluorouracilo en infusión continua y se asociaba a pembrolizumab vs. placebo. El objetivo principal era la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP). La edad media fue de 62 años con varones en un 82 % y el 53 % de los pacientes de raza asiática. El 73 % de los pacientes presentaban una histología de células escamosas. El 50 % de los tumores presentaban positividad para PD-L1 CPS ≥ 10 . La SG del estudio fue de 12,4 meses

para los pacientes tratados con pembrolizumab vs. 9,8 meses para los que fueron tratados con placebo. Los pacientes con histología de células escamosas presentaron una SG de 12,6 meses y con una determinación de PD-L1 ≥ 10 de 13,9 meses, cuando se asoció pembrolizumab a la quimioterapia vs. 9,8 meses y 8,8 meses a los que recibieron placebo. La SLP para todos los pacientes, los pacientes con histología de células escamosas y con células escamosas PD-L1 CPS ≥ 10 , fue de 6,3 meses, 6,3 meses y 7,5 meses para los pacientes tratados con pembrolizumab vs. 5,8 meses, 5,8 meses y 5,5 meses para los pacientes tratados con placebo. Los resultados del análisis *forest plot* demostraron beneficio de añadir pembrolizumab a la quimioterapia en todos los grupos determinados. Las respuestas obtenidas en los pacientes tratados con pembrolizumab fueron del 45 % por un 29,3 % para los tratados con quimioterapia más placebo. La toxicidad de grado 3/4 fue similar en ambos grupos, con diferencia en la toxicidad inmunomediada (7 % vs. 2,2 % para pembrolizumab vs. placebo).

En segundo lugar, tenemos el estudio ChekMate 648 (10), un estudio de fase III de tratamiento de pacientes con tumores de esófago de células escamosas metastásicos o no resecables. Los pacientes se aleatorizaban a tratarse con quimioterapia más nivolumab, ipilimumab más nivolumab o quimioterapia sola. El objetivo principal era la SLP y la SG en pacientes con PD-L1 ≥ 1 %. Dentro de las características basales de los pacientes, la edad media fue de 64 años, con el 80 % de pacientes varones y el 70 % de pacientes de raza asiática. El 49 % de los tumores tenían PD-L1 ≥ 1 %. La SG y la SLP para los grupos de quimioterapia + nivolumab, ipilimumab + nivolumab y quimioterapia sola fue de 15,0 meses, 13,1 meses y 9,1 meses y de 6,8 meses, 4,0 meses y 4,4 meses, respectivamente. Las respuestas fueron a su vez de 53 %, 35 % y 20 %. Se observó mayor tasa de eventos adversos de grados 3/4 en los pacientes tratados con quimioterapia y nivolumab (49 %) que en los tratados con ipilimumab y nivolumab (33 %) o quimioterapia sola (36 %).

El estudio ChekMate 648 ha permitido la aprobación de la asociación de quimioterapia y nivolumab en los pacientes con tumores metastásicos o irresecables de esófago con células escamosas con una determinación de PD-L1 ≥ 1 %. El estudio KEYNOTE 590 ha permitido la aprobación de la asociación de quimioterapia y pembrolizumab en tumores metastásicos o irresecables de esófago (escamoso y adenocarcinoma) con una determinación de PD-L1 CPS ≥ 10 (11).

Tenemos otros estudios aleatorizados en primera línea que han incorporado la inmunoterapia al tratamiento de quimioterapia, pero se han desarrollado con población enteramente asiática, por lo que de momento no se han extrapolado los datos a la población caucásica.

Estudios como ESCORT-1 con camrelizumab (12) o JUPITER-06 con toripalimab (13) son algunos de los estudios publicados.

Como conclusión, podemos afirmar que la irrupción de la inmunoterapia en el tratamiento del carcinoma de esófago de células escamosas ha permitido aumentar la supervivencia de los pacientes, tanto en el ámbito de la adyuvancia como en el contexto de la enfermedad metastásica. Actualmente hay múltiples estudios en marcha que deberán consolidar más, si cabe, el efecto beneficioso de la inmunoterapia en los tumores escamosos de esófago.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71:209-49.
2. Posner MC, Minsky BD, Ilson DH. Cancer of the esophagus. In: DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA, editors. *DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology*. 10th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015. p. 574-612.
3. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: An updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681-92.
4. Van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-84.
5. Lv J, Cao XF, Zhu B, et al. Effect of neoadjuvant chemoradiotherapy on prognosis and surgery for esophageal carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009;15:4962-8.
6. Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Ten-Year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol* 2021;39:1995-2004.
7. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol* 2014;32:385-91.
8. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med* 2021;384:1191-203.
9. Sun JM, Shen L, Manish, 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;398:759-71.
10. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022;386:449-62.
11. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl 5):v50-v57.
12. Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of Camrelizumab vs placebo added to chemotherapy on survival and progression-free survival in patients with advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma. The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2021;14; 326(10):916-25.
13. Wang ZX, Cui C, Yao J, et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naive, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell* 2022;14;40(3):277-288.e3.

Adenocarcinoma esofagogástrico, papel de la inmunoterapia

Mercedes Salgado, Renata Álvarez, David Arias-Ron, Soledad Cameselle, Paula Sampedro

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

En los últimos años, resultados de ensayos clínicos de fase III han posicionado el uso de la inmunoterapia (IO) en el tratamiento de los adenocarcinomas esofagogástricos (AEG). La integración de los inhibidores de los puntos de control inmunológico, anti-PD1 más quimioterapia (QT), suponen un avance significativo en primera línea de enfermedad avanzada. La presencia de alta inestabilidad de microsatélites o de deficiencia en el sistema de proteínas reparadoras (MSIh / dMMR) confiere un subgrupo de especial beneficio, al igual que la expresión de PD-L1, evaluada por el score combinado CPS. El beneficio clínico es superior a mayor expresión. Las agencias reguladoras determinan diferentes aprobaciones según el punto de corte establecido.

El estudio de fase III CheckMate 649 (1) asignó aleatoriamente a pacientes con AEG no tratado, irreseccable, sin expresión HER2, a recibir nivolumab más QT (CAPOX o FOLFOX), solo QT o nivolumab e ipilimumab. Los objetivos primarios de evaluación del beneficio de añadir nivolumab a QT frente a solo QT fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes cuya expresión de PD-L1 por CPS fuese de 5 o superior. De forma significativa, nivolumab/QT incrementó la SG (HR 0,70; IC 98,4 %: 0,59-0,86; $p < 0,0001$) y la SLP (HR 0,68; IC 98 %: 0,56-0,81; $p < 0,0001$) frente a QT sola en pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 . En los pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 y en la población total del estudio se evidencia también un beneficio significativo en SG y en SLP frente a QT, pero de menor magnitud. La comparación del tratamiento con nivolumab / ipilimumab frente a QT no mostró diferencias significativas en SG ni para los pacientes con PD-L1 CPS ≥ 5 ni para la población global (2).

El beneficio en primera línea de la adicción de pembrolizumab a QT (cisplatino + 5FU IC / CAPOX) en el AEG, irreseccable o metastásico y HER2 negativo, frente a QT sola se testó en el estudio de fase III KEYNOTE-859 (3). Los pacientes se estratificaron según la región geográfica, el estado de PD-L1 y el esquema de QT decidido por el investigador.

El criterio de valoración principal fue la SG en la población por intención de tratar (ITT) y en las poblaciones con PD-

L1 CPS ≥ 1 y con PD-L1 CPS ≥ 10 . El beneficio alcanzado en SG al añadir pembrolizumab a la QT fue consistente en las tres poblaciones seleccionadas, con mediana de SG de 12,9 m frente a 11,5 m ($p < 0,0001$), en la población ITT, de 13,0 m frente a 11,4 meses, $p < 0,0001$, si PD-L1 CPS ≥ 1 y de 15,7 m frente a 11,8 m, $p < 0,0001$, cuando PD-L1 CPS ≥ 10 , lo que confirma una mayor magnitud de beneficio a mayor expresión de PD-L1.

Los datos finales del estudio RATIONALE 305 (4), presentados en ESMO de 2023, confirman de nuevo en un estudio de fase III que añadir un anti-PD1, tislelizumab, a QT (cisplatino + 5FU IC / CAPOX) en el AEG, irreseccable o metastásico y HER2 negativo, frente a QT sola, incrementa de forma significativa la SG en la población por ITT, la mediana de SG, de 15 m frente a 12,9 m (HR 0,80; $p < 0,0011$, con un mayor beneficio si la expresión de PD-L1, evaluado por la positividad del área tumoral (TAP), era ≥ 5 , con una mediana de SG de 16,4 m frente a 12,8 m (HR 0,71).

A diferencia de los estudios previos en KEYNOTE-811 (5), se incluyeron pacientes con AEG, irreseccable o metastásico, y HER2 positivo. Este estudio de fase III asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir QT con platino y fluoropirimidina y trastuzumab con o sin pembrolizumab, estratificando según la región geográfica, el estado de PD-L1 y el esquema de QT. Se establece un objetivo primario dual, SLP y SG en población por ITT. Con un seguimiento medio en torno a los 38 m, en el tercer análisis interino la mediana de SLP para el brazo experimental con pembrolizumab fue de 10 m frente a 8,1 m en la rama placebo, HR 0,73 (IC 95 %: 0,61-0,87). En el análisis de subgrupos preespecificado este beneficio en SLP se ciñe a los pacientes con PD-L1 CPS ≥ 1 , que fueron el 85 % de la muestra. La mediana de SG fue de 20 m frente a 16,8 m en la rama placebo (HR 0,84; IC 95 %: 0,70-1,01); no alcanza los criterios preespecificados para significación, pero al tratarse de un análisis interino habrá que esperar a los resultados del análisis final.

En todos estos estudios se confirma un incremento de respuesta en las ramas experimentales, que incluyen la IO,

con un perfil de toxicidad que es el esperado para este abordaje terapéutico, sin aparición de nuevas señales que afecten a la seguridad.

En enfermedad localizada, y en un contexto adyuvante, el estudio CheckMate 577 (6) demostró un incremento significativo en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) con nivolumab frente a placebo en pacientes con tumores esofágicos o de la unión esofagogástrica y enfermedad residual tras ser intervenidos después de un tratamiento con radio-QT neoadyuvante. En este estudio de fase III el 71 % de los pacientes incluidos eran adenocarcinomas, y en este subgrupo concreto, la mediana de SLE fue de 19,4 m para nivolumab frente a 11,1 m con placebo (HR 0,75; IC 95 %: 0,59-0,96).

Recientemente se han comunicado resultados de estudios que abordan un entorno terapéutico perioperatorio en AEG resecables, como el KEYNOTE-585 (7), que añade pembrolizumab a la quimioterapia basada principalmente en cisplatino y FU y solo un 20 % de pacientes tratados con FLOT, o el estudio MATTERHORN (8), en el que se evalúa el beneficio de añadir durvalumab al esquema FLOT. En ambos estudios se muestra que un abordaje IO/QT es seguro y no compromete la tasa de resecciones, con incrementos en las tasas patológicas completas de respuesta (pRC), que en el KEYNOTE-585 son del 12,9 % para la rama experimental y del 2 % para el comparador de QT ($p < 0,0001$), sin que se traduzca en un incremento significativo en la supervivencia libre de eventos ni de SG en este estudio.

En el estudio MATTERHORN los pacientes asignados a durvalumab/FLOT obtuvieron un 19 % de pRC frente al 7 % en la rama FLOT ($p < 0,00001$). Los resultados de eficacia están aún pendientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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.
2. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature* 2022;603(7903):942-8.
3. Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al.; KEYNOTE-859 investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(11):1181-95.
4. Xu R, Oh D, Kato K, Arkenau T, Tabernero J, Cruz-Correa M, et al. LBA80-Tislelizumab (TIS) plus chemotherapy (Chemo) vs placebo (PBO) plus chemo as first-line (1L) treatment of advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GC/GEJC): Final analysis results of the RATIONALE-305 study. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S1254-335.
5. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al; KEYNOTE-811 Investigators. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2023;402(10418):2197-208.
6. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al; CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021;384(13):1191-203.
7. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, Oshima T, Karaseva N, Osipovet M, et al. LBA74-Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: The phase III KEYNOTE-585 study. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S1254-335.
8. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA, Van Cutsem E, Molena D, Muro K, et al. LBA73- Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Interim results of the global, phase III MATTERHORN study. *Ann Oncol* 2023;34(Suppl.2):S1315-6.

El papel de la inmunoterapia en tumores digestivos agnósticos MSI-H/dMMR

Nuria Rodríguez Salas

Hospital Universitario La Paz. Madrid

La importancia de la identificación las alteraciones en el sistema de reparación de los errores de apareamiento del ADN (mismatch repair system), tanto si su origen es germinal como somático, está revolucionando el panorama terapéutico de los tumores, independientemente de su lugar anatómico / histológico de origen (agnóstico).

Estas neoplasias dMMR (también denominadas MSI-H) se caracterizan por presentar una carga mutacional muy

extensa, de forma que expresan multitud de neoantígenos tumorales, por lo que son especialmente sensibles a la desinhibición del sistema inmune mediante el uso terapéuticos de los inhibidores del *checkpoint*, que actúan de forma independiente del origen del tumor.

Se presentarán los datos más relevantes de los estudios recientes de inmunoterapia en tumores digestivos agnósticos, que han motivado un cambio de paradigma en su tratamiento.

El rol de las nuevas combinaciones en el tratamiento del cáncer de endometrio avanzado

Gloria Marquina Ospina

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El cáncer de endometrio avanzado, incluyendo los carcinosarcomas, está experimentando cambios sustanciales en su tratamiento en los últimos años que vale la pena que el oncólogo médico tenga en cuenta para una adecuada aproximación terapéutica a la paciente. En esta ponencia revisaremos los últimos datos disponibles.

Tratamiento del cáncer de endometrio con dMMR. ¿Cuál es la mejor opción?

María Quindós Varela, Rocío Lesta Mellid, Julia Pérez Malillos

Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña. A Coruña

El cáncer de endometrio (CE) es la segunda neoplasia ginecológica maligna más común a nivel mundial y la primera en países desarrollados. Es el cuarto tumor más frecuente en mujeres en España, con una estimación de 7171 nuevos casos en el año 2023. Su incidencia y su mortalidad están aumentando. Se prevé que en 2040 sea el tercer cáncer más prevalente y la cuarta causa de muerte por cáncer entre las mujeres. La supervivencia de las mujeres con cáncer de útero no ha mejorado en las últimas cuatro décadas, a diferencia de otros tumores sólidos (1).

La mayoría de los pacientes se diagnostica en estadios tempranos y presenta una supervivencia global (SG) a 5 años del 80-85 %; en cambio, la SG a 5 años para los estadios IVA y IVB es solo del 17 % y del 15 %, respectivamente (2).

Hasta la fecha, el carboplatino más paclitaxel es la quimioterapia estándar para el tratamiento de primera línea del CE avanzado o recurrente; sin embargo, los resultados a largo plazo siguen siendo malos, con una mediana de supervivencia global inferior a 3 años (3).

En 2013, The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network publicó un análisis genómico integrado de 373 EC. Los análisis identificaron cuatro categorías con implicaciones pronósticas y terapéuticas del CE:

1. POLE/ultramutado (7 %), con mutaciones somáticas inactivadoras en la exonucleasa POLE y una carga mutacional muy elevada. Tienen un pronóstico excelente.
2. Inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H)/hipermutado (28 %), caracterizados por CE endometrioides o carcinomas indiferenciados con deficiencia MMR (mismatch repair)/IMS-H. Tienen un pronóstico intermedio.
3. Tipo seroso / número de copias alto (26 %) (*copy number high*). Principalmente serosos, con una tasa de mutación baja, mutaciones TP53 (95 %) y un pronóstico desfavorable.

4. Número bajo de copias (*copy number low*) / microsatélite estable (39 %) y baja carga mutacional. En este grupo intermedio, la expresión del receptor de estrógenos y el grado histológico influyen en el pronóstico (4,5).

La integración de la clasificación molecular en el diagnóstico y en el estadiaje histológico ha llevado a un cambio en el paradigma del tratamiento del cáncer de endometrio.

Los tumores con dMMR/ MSI-H representan entre el 25 y el 30 % de los cánceres de endometrio. La mayor expresión de PD-1 y sus ligandos (PD-L1 y PD-L2), junto con una elevada carga mutacional tumoral asociada a los tumores dMMR-MSI-H, los hacen potencialmente susceptibles de tratamiento con anti-PD-1 y anti-PD-L1 (6).

La monoterapia con dostarlimab (GARNET) y pembrolizumab (KEYNOTE 158), inhibidores de punto de control inmune (anti-PD-1), ha demostrado su eficacia como segunda línea de tratamiento y más allá en pacientes con CE dMMR/IMS-H, con un tasa de respuestas globales del 45-50 % mantenidas en el tiempo. Estos resultados han propiciado su aprobación por agencias reguladoras (EMA y FDA) para pacientes con CE irreseccable o metastásico dMMR/MSI-H que hayan progresado durante o tras un tratamiento basado en platino y no sean subsidiarios de cirugía o RDT. Pembrolizumab en combinación con lenvatinib ha demostrado eficacia en CE, independientemente de MMR (7).

Recientemente se han comunicado los resultados de cuatro estudios de fase III en pacientes con CE avanzado o recurrente que incorporan la inmunoterapia al tratamiento de primera línea, los estudios RUBY, NRG-GY018, DUO-E y AtTEnd, en los que añadir al tratamiento con carboplatino / paclitaxel (CP), dostarlimab (RUBY), pembrolizumab (NRG- GY018), durvalumab (DUO-E) o atezolizumab (AT-TEND) mejora la supervivencia libre de progresión (SLP) y, probablemente, la SG (pendientes de un mayor segui-

miento) en comparación con el tratamiento estándar de CP. Este beneficio es más llamativo en aquellas pacientes con un CE dMMR/MSI-H.

1. En el estudio RUBY parte 1 la combinación de carboplatino-paclitaxel y dostarlimab y mantenimiento posterior hasta 3 años obtiene, con una mediana de seguimiento de 24,8 meses en población dMMR ($n = 118$), una mSLP no alcanzada frente a 7,7 meses para CP, con una HR 0,28 (0,16-0,50); 55,9 % *maturity*. En el análisis por subgrupos preespecificado la SG en dMMR mediana SG no alcanzada, HR 0,30 (0,13-0,70), con tendencia clínicamente significativa del beneficio de añadir dostarlimab a CT en SG (8).
Estos datos han propiciado la aprobación de dostarlimab en combinación con CP para el tratamiento con CE dMMR/MSI-H avanzado de nuevo diagnóstico o en recaída por la FDA y la opinión positiva del CHMP para la aprobación por la EMA.
2. En el estudio NRG-GY018 la combinación de CP y pembrolizumab con mantenimiento posterior hasta 2 años obtiene, con una mediana de seguimiento de 12 meses en la cohorte dMMR ($n = 225$), beneficio clínica y estadísticamente significativo en SLP HR: 0,3 (0,19-0,48); 37,7 % *maturity* (9).
3. En el estudio DUO-E, la combinación de CP y durvalumab (anti-PDL-1), con mantenimiento posterior hasta progresión, obtiene en la población dMMR ($n = 143$) en el análisis preespecificado por subgrupos un beneficio significativo en SLP (HR 0,42 [0,22-0,80]) similar a la SLP obtenida en el brazo durvalumab + olaparib (HR 0,41 [0,21-0,75]), lo que sugiere que en población dMMR no aporta beneficio añadir olaparib a durvalumab (10).
4. En el AtTEnd, la combinación de CP y de atezolizumab con mantenimiento posterior hasta progresión obtiene, con una mediana de seguimiento de 26,2 meses en población dMMR ($n = 125$), un beneficio en SLP (HR 0,36 [0,23-0,57]; $p = 0,0005$),

y en el análisis preespecificado por subgrupos en dMMR en SG (HR 0,41 [0,22-0,76]) (11).

Podemos plantearnos, dados el racional y los resultados de los estudios: en población dMMR, ¿será suficiente monoterapia con ICI? Y en el futuro, ¿trasladaremos la inmunoterapia en población dMMR a la adyuvancia?

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Wagle NS, Jemal A. Cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin* 2023;73:17-48.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
3. Miller DS, Filiaci VL, Mannel RS, 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.
4. Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, et al. Cancer Genome Atlas Research Network.
5. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, et al; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;162(2):383-94. DOI: 10.1002/ijgo.14923. Erratum in: *Int J Gynaecol Obstet*. 2023.
6. Dudley JC, Lin M-T, Le DT, Eshleman JR. Microsatellite instability as a biomarker for PD-1 blockade. *Clin Cancer Res* 2016;22: 813-20.
7. Oaknin A, Bosse TJ, Creutzberg CL, et al; ESMO Guidelines Committee. Endometrial cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(9):860-77.
8. Mirza MR, Chase DM, Slomovitz BM, et al; RUBY Investigators. Dostarlimab for Primary Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2216334
9. Eskander RN, Sill MW, Beffa L, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Endometrial Cancer. *N Engl J Med* 2023. DOI: 10.1056/NEJMoa2302312
10. Westin SN, Moore K, Chon HS, et al. Durvalumab Plus Carboplatin/Paclitaxel Followed by Maintenance Durvalumab With or Without Olaparib as First-Line Treatment for Advanced Endometrial Cancer: The Phase III DUO-E Trial. *J Clin Oncol* 2023;JCO2302132. DOI: 10.1200/JCO.23.02132
11. Colombo N, Harano K, Hudson E, et al. Phase III double-blind randomized placebo controlled trial of atezolizumab in combination with carboplatin and paclitaxel in women with advanced/recurrent endometrial carcinoma. *Ann Onc* 2023;34(S2):S1277. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.034

CPNMm y PD-L1 < 1 %, ¿estamos ofreciendo las mismas oportunidades a todos los pacientes en primera línea?

Antonio Calles Blanco

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

El cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) representa aproximadamente el 85 % de todos los casos de cáncer de pulmón, y el pronóstico para los pacientes con CPCNP avanzado/metastásico sigue siendo limitado (1). La quimioterapia basada en platino ha sido durante mucho tiempo el tratamiento de primera línea de elección para los pacientes con CPCNP avanzado que no tienen mutaciones activadoras. El bloqueo de puntos de control inmunológico ha llevado a un cambio de paradigma en el panorama del tratamiento del CPCNP, haciendo posible la supervivencia a largo plazo (2).

Hasta ahora, se ha demostrado que varias opciones efectivas de tratamiento sistémico de primera línea son eficaces en el CPCNP avanzado. La expresión del ligando de muerte programada (PD-L1) en las células tumorales o inmunitarias surgió como el primer biomarcador predictivo potencial para la sensibilidad al bloqueo inmunológico y la estratificación de pacientes (3). Para los pacientes con CPCNP y expresión de PD-L1 en ≥ 50 % de las células tumorales, el pembrolizumab confiere una supervivencia libre de progresión (SLP) y una supervivencia global (SG) superiores en comparación con la quimioterapia con platino en la primera línea (4). Para la expresión de PD-L1 del 1 al 49 %, se ha demostrado que la inhibición del receptor de muerte programada 1 (PD-1) o PD-L1 es comparable a la quimioterapia, pero su uso asociado a quimioterapia mejora los resultados de la quimioterapia sola (5,6). En cambio, para los pacientes con expresión negativa de PD-L1, no se ha definido una estrategia terapéutica óptima definitiva. Lo más importante es que este grupo representa aproximadamente un 30-50 % de toda la población de pacientes con CPCNP (7). La falta de ensayos controlados aleatorios (ECA) comparativos directos entre quimioterapia, fármacos antiangiogénicos e inmunoterapias deja incertidumbre sobre el tratamiento de primera línea óptimo para pacientes con CPCNP avanzado y expresión negativa de PD-L1.

La presentación tiene como objetivo explorar el tratamiento terapéutico óptimo del CPCNP avanzado con expresión negativa de PD-L1.

La combinación de quimioterapia basada en platino (ChT) junto con el bloqueo de la proteína 1 de muerte celular programada (PD-1) / PD-L1 es el enfoque de tratamiento más común para un paciente con diagnóstico reciente de cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) en estadio IV con expresión de PD-L1 por debajo del 1 %. Esto incluye ChT basada en platino más pembrolizumab (carcinoma de células no pequeñas no escamoso y carcinoma de células escamosas) (8,9).

En el estudio KEYNOTE-189 ($n = 616$) (8) los pacientes fueron asignados por azar a recibir pemetrexed y platino más pembrolizumab o un placebo, seguido de terapia de mantenimiento con pemetrexed-pembrolizumab o pemetrexed-placebo. En el análisis final, con un seguimiento mediano de 31 meses (rango 26,5-38,8 meses), la supervivencia global (SG) mejoró sustancialmente con pembrolizumab (HR 0,56, IC del 95 % 0,46-0,69], con una mediana de SG de 22,0 meses frente a 10,6 meses. Hubo un aumento en supervivencia en comparación con la quimioterapia en cada una de las estratas de expresión de PD-L1, incluyendo el estrato PD-L1 < 1 % o negativo. Según los resultados de KEYNOTE-189, se debe considerar la combinación de pembrolizumab con pemetrexed y quimioterapia a base de platino como una opción de tratamiento estándar en el carcinoma de células no pequeñas no escamoso metastásico.

En el ensayo clínico KEYNOTE-407 ($n = 559$) (9), los pacientes fueron asignados por azar a recibir carboplatino-(nab)-paclitaxel más pembrolizumab o un placebo, seguido de mantenimiento con pembrolizumab o un placebo. En el análisis final, con un seguimiento mediano de 14 meses, las combinaciones de ChT más pembrolizumab mejoraron la supervivencia global: mediana de SG de 17,1 meses frente a 11,6 meses (HR 0,71, IC del 95 % 0,58-0,88). El beneficio en la SG se mantuvo en general en los diferentes estratos de expresión de PD-L1, aunque la significación estadística disminuyó los subgrupos con menor expresión. Los resultados de KEYNOTE-407 posicionan la combinación de pembrolizumab más carboplatino

y (nab)-paclitaxel como la elección estándar en pacientes con CPCNP metastásico de tipo escamoso, independientemente de la expresión de PD-L1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, et al. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin* 2021;71(1):7-33.
2. Herbst RS, Morgensztern D, Boshoff C. The biology and management of non-small cell lung cancer. *Nature* 2018;553(7689):446-54.
3. Brody R, Zhang Y, Ballas M, et al. PD-L1 expression in advanced NSCLC: Insights into risk stratification and treatment selection from a systematic literature review. *Lung Cancer* 2017;112:200-15.
4. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.
5. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): A randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2019;393(10183):1819-30.
6. Xu Y, Wan B, Chen X, et al. The association of PD-L1 expression with the efficacy of anti-PD-1/PD-L1 immunotherapy and survival of non-small cell lung cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Transl Lung Cancer Res* 2019;8(4):413-28.
7. Dietel M, Savelov N, Salanova R, et al. Real-World prevalence of programmed death ligand 1 expression in locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer: The Global, Multicenter EXPRESS Study. *Lung Cancer* 2019;134:174-9.
8. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy in metastatic non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
9. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-51.

¿Debemos tratar a todos los pacientes con melanoma en estadio II y riesgo de recurrencia?

Eva Muñoz-Couselo

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La incidencia del melanoma está aumentando a nivel mundial, y en España, en 2022, se registraron aproximadamente 16 casos de melanoma cutáneo por cada 100 000 personas al año, siendo más del 50 % de los casos pacientes menores de 65 años. Además, en España, en 2020, se estimó que hubo 2,3 defunciones por cada 100 000 personas al año a causa del melanoma. Por tanto, es fundamental la identificación temprana de esta enfermedad en estadios iniciales, y la prevención primaria a través de la limitación de la exposición al sol y el uso de fotoprotectores solares para reducir la mortalidad.

INCIDENCIA, MORTALIDAD Y RECURRENCIA DEL MELANOMA DE ESTADIOS IIB Y IIC

Un grupo de pacientes que merece una atención especial en el contexto del melanoma son aquellos en el estadio IIB/C con ganglios linfáticos negativos. Aunque este estadio implica una menor invasión en comparación con estadios posteriores, existe una paradoja de bajo riesgo que podría llevar a una suposición equivocada. Se podría pensar erróneamente que, dado su estadio más bajo, estos pacientes tienen un menor riesgo de recurrencia y, por lo tanto, una menor mortalidad (lo que se conoce como *low risk paradox*). Sin embargo, esta creencia está lejos de ser precisa en el caso de los pacientes en estadio IIB/IIC.

Para comprender la magnitud de este grupo de pacientes, se estima que aproximadamente el 7 % de todos los casos de melanoma diagnosticados pertenecen a los estadios IIB/IIC, incidencia en estos estadios es similar a la que se observa en el momento del diagnóstico en los estadios III. Para los estadios IIB/C, el riesgo de recurrencia a los 5 años es de aproximadamente el 35 % para el estadio IIB y el 45 % para el estadio IIC, y la tasa de mortalidad específica por melanoma del 13 % en el estadio IIB y del 18 % en estadios IIC.

Esto subraya la importancia de abordar este grupo de pacientes y la necesidad de estrategias de tratamiento efectivas para reducir su riesgo de recurrencia y mejorar su pronóstico.

BENEFICIO CLÍNICO DEL TRATAMIENTO ADYUVANTE PARA MELANOMA ESTADIOS IIB Y IIC

El beneficio clínico del tratamiento adyuvante con anti-PD-1 para el melanoma en estadios IIB y IIC puede evaluarse considerando los tres objetivos de un tratamiento adyuvante: prolongar el tiempo hasta la recurrencia local, extender el tiempo de hasta la aparición de metástasis a distancia y aumentar la supervivencia. Esto permite a los pacientes vivir sin enfermedad durante períodos más largos, reducir la morbilidad y aumentar significativamente las posibilidades de curación.

Reducir el riesgo de recurrencia tanto local como a distancia

Es importante tener en cuenta que la primera recurrencia de un melanoma localizado puede manifestarse tanto a nivel local como a distancia. La recurrencia a distancia tiene un impacto significativo en la supervivencia del paciente, conlleva un mayor riesgo de complicaciones y requiere un tratamiento sistémico de por vida, lo que afecta directamente la calidad de vida del paciente. En el contexto de la enfermedad metastásica, tanto nivolumab como pembrolizumab han demostrado un beneficio, con tasas de respuesta que oscilan entre el 30 y el 40 %, y una tasa de supervivencia global a 5 años en torno al 38 %.

Reducir las complicaciones a largo plazo

La recurrencia, especialmente a nivel regional y a distancia, representa un problema clínico de gran relevancia para los pacientes, ya que puede dar lugar a consecuencias físicas

y morbilidad, además de causar un impacto psicológico significativo. Por tanto, es de vital importancia minimizar el riesgo de que ocurran este tipo de eventos. Con un seguimiento más prolongado de los pacientes en estadio II que reciben tratamiento con anti-PD-1, se evidencia que el beneficio alcanzado con el tratamiento adyuvante en estadios IIB/IIC se maximiza a medida que pasa más tiempo desde la administración del tratamiento. Esto resalta la importancia del beneficio absoluto de recibir un tratamiento adyuvante en estadios iniciales para prevenir recaídas de la enfermedad.

Mejorar la calidad de vida el paciente

La reducción del riesgo relativo de recaída con fármacos anti-PD-1 como agente único en melanoma de alto riesgo, abarcando los estadios de II a IV resecaos (IIB, IIC, IIIA > 1 mm, IIIB, IIIC, IIID, IV resecaos), es globalmente del 45 % para los estadios III-IV resecaos y del 38 % para los estadios IIB-IIC. Es importante destacar que los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior ocurren en aproximadamente el 12-15 % de los pacientes. A su vez, la evaluación de datos de calidad de vida provenientes de ensayos clínicos muestra que la recurrencia de la enfermedad tiene un impacto significativamente mayor en el deterioro de la calidad de vida del paciente en comparación con los posibles efectos secundarios de los diversos tratamientos. Por lo tanto, retrasar y prevenir la recurrencia del melanoma en pacientes en estadios iniciales es lo que realmente marca la diferencia y preserva la calidad de vida de los pacientes.

Mejorar la supervivencia del paciente

Aunque se ha demostrado que la inmunoterapia anti-PD-1 tiene beneficios en la supervivencia global (SG) en pacientes con melanoma irresecao o metastásico, la evidencia de SG en el contexto adyuvante es limitada.

El ensayo CheckMate 238 no encontró una diferencia estadísticamente significativa en la SG entre el nivolumab adyuvante e ipilimumab en pacientes con resección. Sin embargo, en un estadio anterior del estudio, los pacientes con estadio III que recibieron ipilimumab adyuvante mostraron un claro beneficio en SG en comparación con aquellos que recibieron placebo. Es importante destacar que el beneficio del tratamiento con anti-PD-1 en SG es real, aunque no se pudo demostrar un beneficio adicional en comparación con el ipilimumab, en parte debido al *crossover* de los pacientes a diferentes tratamientos después de la progresión en el estudio CheckMate-238. A pesar de que los datos de SG para los ensayos en pacientes en estadios IIB y IIC (CheckMate 76K, KEYNOTE 716) todavía son limitados, la reducción del riesgo de recurrencia ob-

servada con la inmunoterapia adyuvante anti-PD-1, que incluye una menor recurrencia regional y a distancia, sugiere un potencial beneficio a largo plazo para el paciente. La recurrencia de la enfermedad implica un mal pronóstico y un mayor riesgo de mortalidad, lo que sugiere que podría servir como un marcador sustituto para la SG con la inmunoterapia adyuvante, como se ha demostrado en estudios previos que evaluaron el IFN α adyuvante e ipilimumab en pacientes con melanoma resecao.

Valoración fármaco-económica

Al considerar a quiénes se debe ofrecer tratamiento adyuvante, es útil conocer el concepto de Number Needed to Treat (NNT) para prevenir la recurrencia. En el caso del interferón alfa adyuvante, el NNT fue de 13:1 para la supervivencia libre de recaídas (tasa de supervivencia a 10 años del 30 %, HR 0,89). El consenso de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) considera que un tratamiento es adecuado para ser administrado como tratamiento adyuvante si, al evaluar el riesgo de recurrencia (RFS), se logra un NNT menor de 10, y dicho valor se cumple al evaluar la recurrencia en estadios IIB y IIC.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB- C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2020 Nov;21(11):1465-77. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30494-0
2. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus placebo in resected stage III melanoma. *N Engl J Med* 2018 May 10;378(19):1789-801.
3. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged survival in stage III melanoma with ipilimumab adjuvant therapy. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1845-55.
4. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III melanoma: Updated results from the EORTC 1325- MG/KEYNOTE-054 Trial. *J Clin Oncol* 2020 Nov 20;38(33):3925-36.
5. Jeffrey E, Gershenwald JE, Scolyer RA, 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.
6. Kirkwood JM, del Vecchio M, Weber J, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. *Nat Med*. 2023 Nov;29(11):2835-43. DOI: 10.1038/s41591-023-02583-2. Epub: 2023 Oct 16. Erratum in: *Nat Med*. 2023 Nov 3; PMID: 37845511; PMCID: PMC10667090.
7. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996 Jan;14(1):7-17.
8. Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): A randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2022 Apr 30;399(10336):1718-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1. Epub: 2022 Apr 1. PMID: 35367007.

Incorporación de la inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de cuello uterino

Raúl Márquez Vázquez

MD Anderson Cancer Center Madrid. Madrid

El cáncer de cuello uterino (CC) es una de las formas de cáncer más prevenibles y tratables, como lo demuestra la reducción del 65 % en las tasas de incidencia de CC de 2012 a 2019 en mujeres de entre 20 y 24 años, que fueron las primeras en recibir la vacuna contra el virus del papiloma humano (VPH). Sin embargo, los resultados de supervivencia y las tasas de incidencia se ven muy afectados por las variables de renta y de educación según el país, especialmente para el histología escamosa relacionada con el VPH, lo que subraya las disparidades existentes en la salud mundial (1).

El CC recurrente-metastásico (R/M) se ha considerado tradicionalmente una enfermedad incurable que requiere quimioterapia paliativa. Un avance significativo en la definición de la terapia óptima para este contexto se dio en 2009, cuando se demostró que la terapia con dobletes de platino-taxano es el tratamiento básico para el CC, aunque la tasa de respuesta (RR) era del 36 % y la mediana de supervivencia global (MSO), de 12,87 meses (IC 95 %, 10,02 a 16,76 meses) (2).

Unos años más tarde, dada la evidencia de angiogénesis tumoral mediada por el VPH, a través del aumento de los niveles de la proteína HIF-1 α y la regulación positiva del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), se probó el anticuerpo monoclonal anti-VEGF (bevacizumab) en combinación con quimioterapia basada en platino, lo que demostró un aumento de la supervivencia general (SG: 17,0 frente a 13,3 meses; HR 0,71; IC 98 %: 0,54-0,95; $p=0,004$) y mayor RR (48 % frente a 36 %, $p=0,008$). La SG final a los 20,8 meses de seguimiento, publicada en 2017, confirmó el beneficio de supervivencia clínicamente significativa y estadísticamente significativa entre los pacientes con CC tratados con bevacizumab además de la quimioterapia estándar basada en platino (3).

En el ensayo de fase Ib KEYNOTE 028, pembrolizumab demostró por primera vez una actividad clínica significativa en pacientes con CC R/M (4), mostrando una TRO

del 17 % y una mediana de duración de la respuesta (mDoR) de 5,4 meses en los tumores que expresan PD-L1. El ensayo de fase II KEYNOTE 158, en el que se inscribieron pacientes independientemente del estado de PD-L1, confirmó además la actividad antitumoral solo en el subgrupo de PD-L1, con una TRO del 17,1 % (IC 95 %: 9,7-27 %) en el subgrupo positivo para PD-L1 y una TRO del 14,3 % (IC 95 %: 8-22,8 %) en la cohorte general de CC (tumores positivos y negativos para PD-L1) (5). Sobre la base de estos resultados, la FDA otorgó la aprobación acelerada de pembrolizumab como tratamiento de segunda línea para el CC con PDL-1 (CPS) ≥ 1 en junio de 2018 y marcó un punto de inflexión en el manejo del CC con la introducción de la inmunoterapia en el arsenal de tratamiento del CC.

En el fase III EMPOWER-Cervical 1/GOG-3016/ENGOT-cx9 se investigó el anticuerpo anti-PD-1 cemiplimab como agente único en comparación con la quimioterapia estándar en pacientes con CC R/M tratados previamente. El cemiplimab mostró una actividad clínica prometedora (ORR: 16,4 %, IC 95 %: 12,5-21,1) y respuestas duraderas (mDoR: 16,4 meses, IC 95 %: 12,4 a no alcanzada [NR]), junto con una mOS más alta en comparación con la quimioterapia (mOS de 12 meses frente a 8,5 meses; CRI 0,69, IC 95 %: 0,56-0,84), lo que llevó a la terminación temprana del ensayo debido al beneficio significativo, y lo que es aún más importante, el cemiplimab muestra su actividad antitumoral independientemente del estado de PD-L1, la histología del tumor, el estado funcional y el número de líneas previas, lo que demuestra una actividad ampliada en comparación con el pembrolizumab (6).

El uso del anti PD-1 pembrolizumab en combinación con base de platino con o sin bevacizumab demostró ser una estrategia de tratamiento clínicamente significativa para prolongar las tasas de supervivencia de los pacientes con CC R/M que no han recibido quimioterapia / primera línea, según los datos notables de supervivencia libre de progresión (PFS) y SG notificados en el ensayo aleato-

rizado de fase III KEYNOTE-826 que cambió la práctica (7). Específicamente, se observó una TRO sin precedentes del 65,9 % (IC 95 %: 60,3-71,2) con la adición de pembrolizumab a la quimioterapia estándar basada en platino, con una mDoR de 18,0 meses. Además, la mediana de SSP (SSPm) mejoró significativamente en el grupo experimental en comparación con el tratamiento estándar (10,4 frente a 8,2 meses; HR 0,65, 0,53-0,79, $p < 0,001$) y mOS (24,4 frente a 16,5 meses; HR 0,67, 0,54-0,84, $p < 0,001$). A pesar de un claro beneficio clínico y de la significación estadística en todos los subgrupos, tanto en términos de SSP como de SG, que se observó en el estudio KEYNOTE826, pembrolizumab en combinación con el tratamiento estándar de primera línea (quimioterapia basada en platino ± bevacizumab) recibió de la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) y de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) la aprobación exclusivamente para pacientes con una expresión tumoral significativa de PD-L1, definida como CPS ≥ 1 , por lo que se justifica una mayor investigación.

Muy recientemente se han comunicado los datos del estudio KEYNOTE-A18: un estudio de fase III, aleatorizado y doble ciego, que evaluó pembrolizumab y radioterapia de haz externo + QT concurrente seguido de QT + radioterapia concurrente en comparación con placebo + QT + radioterapia concurrente como tratamiento en pacientes recién diagnosticadas con cáncer cervical localmente avanzado de alto riesgo. Se mostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP de un 30 % (HR = 0,70, IC 95 %, 0,55-0,89; $p = 0,0020$) en comparación con la QT + radioterapia tras una mediana de seguimiento de 17,9 meses. La tasa de SLP a los 24 meses fue significativamente mayor en las pacientes que recibieron pembrolizumab,

con un 67,8 %, frente a las que recibieron QT + radioterapia, del 57,3 %. Los datos de SG no alcanzaron significación estadística en el momento del análisis intermedio debido a un número limitado de eventos, de 103 en total en ambos grupos (8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Cohen CM, Wentzensen N, Castle PE, Schiffman M, Zuna R, Arend RC, et al. Racial and Ethnic Disparities in Cervical Cancer Incidence, Survival, and Mortality by Histologic Subtype. *J Clin Oncol* 2023;41(5):1059-68.
2. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III trial of four cisplatin-containing doublet combinations in stage IVB, recurrent, or persistent cervical carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol* 2009;27(28):4649-55.
3. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240) *Lancet* 2017;390(10103):1654-63.
4. Frenel JS, Le Tourneau C, O'Neil B, et al. Safety and efficacy of pembrolizumab in advanced, programmed death ligand 1-positive cervical cancer: results from the phase Ib KEYNOTE-028 Trial. *J Clin Oncol* 2017;35(36):4035-41.
5. Chung HC, Delord JP, Peters R, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab treatment of advanced cervical cancer: updated results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Gynecologic Oncol* 2020;162:S27. DOI: 10.1016/S0090-8258(21)00696-X
6. Tewari KS, Monk BJ, Vergote I, et al. Survival with cemiplimab in recurrent cervical cancer. *N Engl J Med* 2022;386(6):544-55.
7. Colombo N, Dubot C, Lorusso D, et al. Pembrolizumab for persistent, recurrent, or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2021;385(20):1856-67.
8. ENGOT-cx11/KEYNOTE-A18: A phase III, randomized, double-blind study of pembrolizumab with chemoradiotherapy in patients with high-risk locally advanced cervical cancer. ESMO 2023.

¿Tenemos evidencia suficiente para utilizar las plataformas genómicas en cáncer de mama en pacientes premenopáusicas?

Tomás Pascual Martínez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona

La edad joven se asocia con resultados inferiores de supervivencia en pacientes con cáncer de mama en etapa temprana, en particular en mujeres con tumores de tipo luminal A (1). Frecuentemente se recomienda quimioterapia adyuvante para estas mujeres y los análisis de expresión génica se utilizan rutinariamente para guiar este tratamiento.

En esta ponencia presentaremos los datos de los ensayos prospectivos de Oncotype DX (TAILORx y RxPONDER) y MammaPrint (MINDACT) y los datos retrospectivos a partir del estudio SOFT de la plataforma Prosigna.

El ensayo TAILORx reclutó a 9719 mujeres con cáncer de mama HR-positivo, HER2-negativo y sin afectación ganglionar. Aproximadamente el 30 % de estas pacientes tenía 50 años o menos y el 30 % eran pacientes premenopáusicas (2,3). Se utilizó Oncotype DX para estratificar a las pacientes según el riesgo de recurrencia (RS, por sus siglas en inglés). Aquellas con un RS de 0 a 10 fueron tratadas solo con terapia endocrina adyuvante y tuvieron excelentes resultados en la enfermedad, independientemente de su edad (2). Las mujeres con un RS intermedio de 11 a 25 se asignaron aleatoriamente al azar a recibir solo hormonoterapia (HT) o quimioterapia adyuvante seguida de HT. Aunque los resultados generales mostraron que la HT no era inferior a la quimioterapia-HT, un análisis exploratorio demostró que el beneficio de la quimioterapia variaba según la edad: se observó una interacción significativa entre la quimioterapia, el estado menopáusico o la edad (≤ 50 frente a > 50) y el RS.

A los 9 años, las mujeres de ≤ 50 años con un RS de 16 a 20 tuvieron un riesgo de recurrencia a distancia un 1,6 % menor con la adición de quimioterapia. Este beneficio aumentó a un 6,5 % en mujeres con un RS de 21 a 25 (3). Se definieron dos grupos de riesgo clínico, alto y bajo, según el grado del tumor y el tamaño. Para las mujeres de 50 años o menos, la adición de quimioterapia se asoció con una tasa más baja de recurrencia a distancia entre aquellas

con un RS de 21 a 25, independientemente del grupo de riesgo clínico, y entre aquellas con un RS de 16 a 20 que estaban en alto riesgo clínico (4). Es destacable que las mujeres con alto riesgo clínico y un RS de 26 o más tuvieron un riesgo de recurrencia a distancia de aproximadamente el 15 %, a pesar de recibir quimioterapia adyuvante.

El ensayo RxPONDER tenía como objetivo evaluar el papel de Oncotype DX al proporcionar información pronóstica y predecir el beneficio de la quimioterapia para 5083 mujeres con cáncer de mama HR-positivo, HER2-negativo y entre 1 y 3 ganglios linfáticos positivos (5). Las pacientes con un RS de 0 a 25 se asignaron aleatoriamente al azar a recibir HT o quimioterapia-HT. De estas pacientes, el 24,0 % tenía 49 años o menos, y el 33,2 % estaba en premenopausia. Se observó una interacción significativa entre el beneficio de la quimioterapia y el estado menopáusico. Las mujeres posmenopáusicas no mostraron una diferencia significativa en la supervivencia libre de enfermedad invasiva con la adición de quimioterapia. Sin embargo, las mujeres premenopáusicas que recibieron quimioterapia tuvieron una mejora del 4,9 % y del 3,3 % en la supervivencia libre de enfermedad invasiva y libre de recaída a distancia a los 5 años, respectivamente. El beneficio de la quimioterapia se observó en todos los rangos de RS, pero el beneficio relativo no aumentó con valores más altos de RS, lo que sugiere que un RS más alto no predice el beneficio de la quimioterapia en esta población. En un informe actualizado, el beneficio de la quimioterapia para la supervivencia libre de recaída a distancia a los 6,1 años de seguimiento había disminuido al 2,5 % (6).

TAILORx y RxPONDER no se diseñaron para evaluar el papel de la supresión de la función ovárica inducida por la quimioterapia. Aunque la interacción con la edad y el estado menopáusico señala la importancia clínica de la supresión de la función ovárica (SFO), también es posible que otros factores biológicos, potencialmente susceptibles al efecto citotóxico de la quimioterapia, influyan en el pronóstico en mujeres jóvenes. Es importante destacar

que las mujeres de 40 años o menos representaron menos del 5 % de la población en ambos estudios.

MammaPrint se evaluó en el estudio MINDACT, que incluyó a 6693 pacientes con cáncer de mama (80 % HR-positivo, HER2-negativo) que tenían de 0 a 3 ganglios linfáticos positivos (7). Las pacientes con riesgo genómico y clínico discordantes se asignaron aleatoriamente a terapia endocrina o quimioterapia-HT. Los pacientes con alto riesgo clínico y bajo riesgo genómico experimentaron resultados muy positivos solo con terapia endocrina, con una tasa de supervivencia libre de metástasis a distancia a 5 años del 95,1 %. Sin embargo, un análisis exploratorio mostró que las mujeres en este grupo que tenían 50 años o menos experimentaron un beneficio del 5 % en la supervivencia libre de metástasis a distancia con la adición de quimioterapia (93,6 % frente a 88,6 %) (8). Estos resultados no respaldan la omisión de quimioterapia para mujeres más jóvenes con puntuaciones genómicas de bajo riesgo, según MammaPrint.

El ensayo SOFT en pacientes premenopáusicas con cáncer de mama reveló que agregar supresión de la función ovárica (SFO) a la terapia endocrina adyuvante con tamoxifeno (T+SFO) o exemestano (E+SFO) reduce el riesgo de recurrencia en comparación con el tamoxifeno adyuvante solo. Recientemente se publicaron los datos del análisis traslacional de Prosigna en este estudio (9). Se analizaron 1084 (35,5 %) muestras tumorales de las 3047 pacientes que participaron en el ensayo. Las características de los pacientes en esta cohorte fueron similares a la población completa del ensayo SOFT: el 28,5 % presentaba menos de 40 años; el 32,5 %, con entre 1 y 3 ganglios afectados y el 50 % había recibido quimio adyuvante. La distribución de subtipos difirió significativamente entre mujeres premenopáusicas muy jóvenes (< 40) y jóvenes, mostrando menos tumores luminales A y más tumores luminales B y no luminales en las muy jóvenes ($p < 0,001$). La distribución del riesgo de recurrencia (ROR, de sus siglas en inglés) también fue significativamente diferente: en pacientes sin afectación ganglionar, hubo significativamente más puntajes ROR-altos entre las mujeres muy jóvenes en comparación con las jóvenes (36 % frente al 14 %, $p < 0,001$). PAM50 ROR fue pronóstico, pero no fue predictivo del beneficio del uso de SFO en pacientes premenopáusicas.

Según estos estudios, las recientes directrices de biomarcadores de ASCO para quimioterapia adyuvante y endocrina en cáncer de mama en estadio temprano respaldaron el uso de Oncotype DX para orientar el uso de quimioterapia adyuvante en mujeres premenopáusicas o de 50 años o menos con cáncer de mama HR-positivo,

HER2-negativo y sin ganglios linfáticos afectados. Sin embargo, las directrices no respaldan su uso en mujeres con enfermedad de ganglios linfáticos afectados. El panel de expertos en directrices de ASCO también desaconseja el uso de MammaPrint en mujeres de 50 años o menos con alto riesgo clínico (10). Aunque los datos disponibles no respaldan el uso de firmas genómicas para seleccionar la omisión de quimioterapia en mujeres más jóvenes o premenopáusicas con cáncer de mama con ganglios linfáticos afectados, los análisis son de naturaleza pronóstica y el beneficio de la quimioterapia para la población asignada al azar fue modesto. Por lo tanto, la omisión de quimioterapia aún puede considerarse, dependiendo de las características del paciente y del tumor. Estudios adicionales, como el BR009 de NRG Oncology, están actualmente planificados para abordar el beneficio relativo de la quimioterapia en pacientes sometidas a supresión de la función ovárica y que reciben un inhibidor de aromatasa.

BIBLIOGRAFÍA

1. Partridge AH, Hughes ME, Warner ET, et al. Subtype-dependent relationship between young age at diagnosis and breast cancer survival. *J Clin Oncol* 2016;34(27):3308-14.
2. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Prospective validation of a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2015;373(21):2005-14.
3. Sparano JA, Gray RJ, Makower DF, et al. Adjuvant chemotherapy guided by a 21-gene expression assay in breast cancer. *N Engl J Med* 2018;379(2):111-21.
4. Sparano JA, Gray RJ, Ravdin PM, et al. Clinical and Genomic Risk to Guide the Use of Adjuvant Therapy for Breast Cancer. *N Engl J Med* 2019;380(25):2395-405.
5. Kalinsky K, Barlow WE, Gralow JR, et al. 21-gene assay to inform chemotherapy benefit in node-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2021;385(25):2336-47.
6. Kalinsky KM, Barlow WE, Gralow JR, et al. Updated results from a phase 3 randomized clinical trial in participants (pts) with 1-3 positive lymph nodes (LN), hormone receptor-positive (HR+) and HER2-negative (HER2-) breast cancer (BC) with recurrence score (RS) ≤ 25 randomized to endocrine therapy (ET) +/- chemotherapy (CT): SWOG S1007 (RxPONDER). *Cancer Res* 2022;82:4s(suppl; abstr GS2-07).
7. Cardoso F, Van't Veer LJ, Bogaerts J, et al. 70-gene signature as an aid to treatment decisions in early-stage breast cancer. *N Engl J Med* 2016;375(8):717-29.
8. Piccart M, van't Veer LJ, Poncet C, et al. 70-gene signature as an aid for treatment decisions in early breast cancer: Updated results of the phase III randomised MINDACT trial with an exploratory analysis by age. *Lancet Oncol* 2021;22(4):476-88.
9. Brown LC, Luen SJ, Molania R, et al. Evaluation of PAM50 intrinsic subtypes and risk of recurrence (ROR) scores in premenopausal women with early-stage HR+ breast cancer: A secondary analysis of the SOFT trial. *J Clin Oncol* 2023;41 (Suppl.16):504-504.
10. Andre F, Ismaila N, Allison KH, et al. Biomarkers for adjuvant endocrine and chemotherapy in early-stage breast cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2022;JCO2200069.

Adherencia, elemento clave en adyuvancia-evidencia, elementos claves que la determinan

Yolanda Jerez Gilarranz

Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid

El cáncer de mama precoz es una enfermedad potencialmente curable y en la que es fundamental seleccionar el tratamiento óptimo para cada paciente con el objetivo de obtener el mayor beneficio posible.

El tratamiento adyuvante llevado a cabo tras intervención local, y en ocasiones terapia sistémica previa, conlleva un mantenimiento terapéutico prolongado en pacientes con la necesidad y el deseo de retomar su actividad diaria basal, sus metas personales y profesionales, etc., después de un periodo intensamente estresante. Es por ello que cobra especial interés ofrecer un tratamiento tolerable, así como hacer comprender a la paciente su importancia.

En torno al 80 % de los estadios precoces cuentan con la indicación de un tratamiento adyuvante basado en terapia hormonal, castración química asociada e incluso la adición de inhibidores de CDK ciclinas o iPARP a la hormonoterapia. Los nuevos avances en la investigación del cáncer de mama han permitido una mayor individualización terapéutica, una desescalada en aquellas pacientes clasificadas como de bajo riesgo, pero también una escalada en aquellas otras con alto riesgo de recidiva. Esto ha permitido obtener un beneficio en supervivencia libre de enfermedad, incluso en supervivencia global en algunas ocasiones, pero con inevitables consecuencias, a expensas del incremento de la toxicidad, mayor número de visitas hospitalarias o una extensión en el tiempo del tratamiento adyuvante.

La adherencia a la medicación es fundamental para poder aportar el beneficio esperado, pero la toxicidad asociada, así como la alteración en la calidad de vida en las pacientes, hace que no siempre se consiga una adecuada asiduidad terapéutica, lo que conlleva un importante impacto sobre la respuesta esperable. Se ha demostrado que un abandono precoz del tratamiento hormonal adyuvante tiene como consecuencia un mayor riesgo de recurrencia, mayores costes médicos y menor calidad de vida debida a la progresión de la enfermedad; incluso podría tener impacto sobre la supervivencia. Según la literatura, la adhe-

rencia el primer año de tratamiento se encuentra en torno al 87 %, que desciende al 79 % al tercero y al 50 % al quinto. Por todo ello, se trata de un importante problema sobre el que debe trabajarse con la intención de favorecer una mejor tolerancia terapéutica a nuestras pacientes y favorecer la constancia, así como concienciarlas sobre la importancia de su adecuado cumplimiento (1).

El tratamiento hormonal con tamoxifeno presenta efectos secundarios, como sofocos, sequedad vaginal, disfunción sexual y dispareunia, alteraciones del estado de ánimo, aumento de peso, incremento del riesgo de hiperplasia endometrial, pólipos y, en menor frecuencia, cáncer de endometrio; a su vez, aumenta el riesgo de trombosis. Con los inhibidores de la aromatasas destacan las artralgias, el dolor en las articulaciones y osteoporosis, así como aumento de peso, insomnio, etc. La indicación de extensión hormonal prolonga estos efectos secundarios, incrementando, a su vez, el riesgo de padecerlos. La adición de análogos de la LHRH se asocia con un incremento en la sintomatología asociados a la aparición de una menopausia inducida. Por otra parte, la combinación de hormonoterapia con inhibidores de CDK ciclinas añade a dicha sintomatología toxicidades hematológicas, digestivas o hepáticas, entre otras, lo que conlleva un mayor riesgo de abandono terapéutico. El porcentaje de abandonos terapéuticos de iCDK adyuvante en los principales ensayos clínicos (incluida la interrupción por toxicidad) fue del 28 % con abemaciclib (MONARCHE) (2), del 42 % y del 20 % con palbociclib (PALLAS [3] y Penelope B [4]) y del 35,5 % con ribociclib (NATALEE [5]). Los inhibidores de iPARP en adyuvancia también conllevan un incremento en toxicidad que puede provocar una menor adherencia al tratamiento. Existe un 25 % de pacientes que no completó tratamiento en estudio OLYMPIA (6).

Como se ha comentado previamente, la interrupción temprana del tratamiento se ha relacionado con un incremento en el número de recidivas y una disminución de la supervivencia libre de recaída, contando con datos menos sólidos en relación con la supervivencia (7). Por todo ello, el mejor

conocimiento de las causas de abandono terapéutico y el trabajo para intentar evitarlas son de vital importancia. Sabemos que un mayor conocimiento sobre la enfermedad y los beneficios del tratamiento, así como el adecuado conocimiento de los posibles efectos secundarios esperables, de las opciones de paliarlos y la confianza médico-paciente, son aspectos importantes que podrían favorecer una adecuada asiduidad terapéutica. Se han valorado otras opciones, como la posibilidad de controles telefónicos recordatorios, mensajes de texto, realización de diarios, etc. (8).

Es fundamental continuar trabajando en la individualización terapéutica de nuestros pacientes, minimizando el sobretratamiento y las posibles complicaciones asociadas, así como la mejor tolerancia, especialmente en aquellos casos en los que es necesario intensificar los esquemas terapéuticos, lo que suele conllevar un incremento de efectos secundarios y una peor tolerancia, lo que incrementa, de este modo, la posibilidad de abandono (9).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rosso R, D'Alonzo M, Bounous VE, et al. Adherence to Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer Patients. *Current Oncology* 2023;30(2):1461-72. DOI: 10.3390/curroncol30020112
2. Harbeck N, Rastogi P, Martin M, et al. Adjuvant Abemaciclib Combined with Endocrine Therapy for High-Risk Early Breast Cancer: Updated Efficacy and Ki-67 Analysis from the monarchE Study. *Ann Oncol* 2021;32(12):1571-81. DOI: 10.1016/jannonc.202109.015
3. Mayer EL, Dueck AC, Martín M, et al. Palbociclib with Adjuvant Endocrine Therapy in Early Breast Cancer (PALLAS): Interim Analysis of a Multicentre, Open-Label, Randomised, Phase 3 Study. *The Lancet. Oncology* 2021;22(2):212-22. DOI: 10.1016/S1473-0645(20)30642-2
4. Loibl S, Marmé F, Martín M, et al. Palbociclib for Residual High-Risk Invasive HR-Positive and HER2-Negative Early Breast Cancer-The Penelope-B Trial. *J Clin Oncol* 2021;39(14):1518-30. DOI: 10.1200/JCO.2020.03639
5. Slamon DJ, Fasching PA, Hurvitz S, et al. Ribociclib and Endocrine Therapy as Adjuvant Treatment in Patients with HR+/HER2- Early Breast Cancer: Primary Results from the Phase III NATALEE Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl.17):LBA500-LBA500. DOI: 10.1200/JCO.2023.4117_suppl.LBA500
6. Tutt ANJ, Garber JE, Kaufman B, et al. Adjuvant Olaparib for Patients with BRCA1- or BRCA2-Mutated Breast Cancer. *New Engl J Med* 2021;384(25):2394-405. DOI: 10.1056/NEJMoa2105215
7. Hershman DL, Shao T, Kushi LH, et al. Early Discontinuation and Non-Adherence to Adjuvant Hormonal Therapy Are Associated with Increased Mortality in Women with Breast Cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2011;126(2):529-37. DOI: 10.1007/s10549-010-1132-4
8. Pusztai L, Taylor R, Mougalian SS, et al. Text Messaging to Increase Compliance with Adjuvant Endocrine Therapy in Breast Cancer. *Cancer Cell* 2020;38(3):323-25. DOI: 10.1016/j.ccell.2020.08.006
9. Green SMC, French DP, Graham CD, et al. Supporting Adjuvant Endocrine Therapy Adherence in Women with Breast Cancer: The Development of a Complex Behavioural Intervention Using Intervention Mapping Guided by the Multiphase Optimisation Strategy. *BMC Health Services Research*

Cáncer de mama triple negativo: inmunoterapia, ¿cuál y cuánto tiempo?

Begoña Bermejo de las Heras

Hospital Clínico Universitario de Valencia. València

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama triple negativo es el subtipo de cáncer de mama menos frecuente y con un peor pronóstico, no solo por su mayor agresividad biológica, sino también por la ausencia de dianas terapéuticas.

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

En el ámbito de la enfermedad avanzada la indicación de inmunoterapia es para las pacientes TN con CMM con sobreexpresión de PDL1 en 1.ª línea de tratamiento para la enfermedad avanzada. En la actualidad hay dos fármacos aprobados en esta indicación: atezolizumab en combinación con nabpacitaxel en paciente con sobreexpresión de PDL1, según el test dx VENTANA con AC SP142 IC $\geq 1\%$, y el otro agente inmunoterápico aprobado es pembrolizumab para aquellas pacientes con PDL1+, según test dx DE DAKO con 22C3 con CPS ≥ 10 en combinación con nabpacliaxel, paclitaxel o carboplatino-gemcitabina

La duración del tratamiento en ambos casos es hasta progresión de enfermedad o toxicidad inaceptable.

En el caso de la enfermedad precoz la inmunoterapia es a día de hoy un estándar para las pacientes con CM precoz

TN con axila positivo o con tumores ≥ 2 cm. Concretamente, el esquema de tratamiento incluye el tratamiento de quimioterapia con un esquema secuencial de taxanos y platinos seguido de antraciclina en combinación con pembrolizumab; un total de 8 ciclos de tratamiento, independientemente de la expresión de PDL1, seguido tras la cirugía de 6 ciclos de pembrolizumab adyuvante.

CUESTIONES PENDIENTES DE RESOLVER A DÍA DE HOY

En la enfermedad precoz el valor del tratamiento adyuvante en pacientes que tras la neoadyuvancia alcanzan RPC y cómo mejorar la supervivencia en aquellas pacientes que tras la combinación de QT y pembrolizumab no alcanzan dicha RPC.

En el caso de la enfermedad avanzada nos surgen muchas cuestiones a resolver: determinar el mejor esquema de quimioterapia para la combinación y si, como ocurre en otros tumores, en pacientes largas respondedoras podría reintroducirse para la inmunoterapia y la progresión. ¿Qué hacer con aquellas pacientes que han recibido pembrolizumab en la neoadyuvancia a la progresión? ¿Retratar con inmunoterapia si PDL1+? ¿Con atezolizumab? ¿Cuánto tiempo a la progresión tras fin de la adyuvancia, > de 12 meses? Y si no recibieron adyuvancia y si suspendimos la inmunoterapia por toxicidad...

ADC: tratamiento de elección tras terapia hormonal

Rodrigo Sánchez-Bayona

Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

En el cáncer de mama RH+/HER2- avanzado se han explorado ADC dirigidos frente a HER2, Trop-2 y HER3 con resultados muy prometedores.

Trastuzumab deruxtecán (T-DXd) es un anticuerpo monoclonal dirigido a HER2 conjugado con el inhibidor de la topoisomerasa I (DXd). Además del CMM HER2+, en el que ha demostrado resultados sin precedentes, ha mostrado también una eficacia muy significativa en CMM con baja expresión de HER2 (HER2-*low*). El cáncer de mama HER2-*low* se define como una puntuación inmunohistoquímica de 1+ o 2+ sin amplificación en la hibridación in situ (ISH); representa alrededor del 45-55 % de todos los cánceres de mama (1).

En el ensayo de fase III DESTINY-Breast04 se incluyeron 557 pacientes con CMM HER2-*low* confirmado centralmente (88,7 % RE+) (57,6 % HER2 1+ y 42,4 % HER2 2+) aleatorizados 2:1 para recibir TDXd o quimioterapia a elección del investigador. Todos los pacientes habían recibido una o dos líneas de quimioterapia previa y el 70 %, un inhibidor de CDK 4/6 previo. En la actualización de supervivencia presentada en SABCS2023, la mediana de PFS fue de 8,8 meses para el grupo de TDXd y de 4,2 meses para el grupo de TPC (HR 0,36; IC 95 %: 0,29-0,45). Después de una mediana de seguimiento de 32,0 meses, la mediana de OS fue de 22,9 meses para los 373 pacientes tratados con TDXd y de 16,8 meses para los 184 pacientes del brazo comparador (HR 0,69; IC 95 %: 0,55-0,86). Uno de los efectos secundarios más relevantes es la enfermedad pulmonar intersticial, que se produjo en el 12,1 % de los pacientes tratados en este ensayo, tres de ellos (0,8 %) mortales (2).

El antígeno 2 de la superficie celular del trofoblasto (Trop-2) se expresa en gran medida en todos los subtipos de cáncer de mama y se asocia con crecimiento tumoral y un peor pronóstico. Sacituzumab govitecán es un ADC anti-Trop-2 con SN-38 (metabolito activo del inhibidor de la topoisomerasa I). El fármaco ya demostró una gran actividad en pacientes con cáncer de mama triple negativo muy pretratadas.

El ensayo de fase III TROPICS-02 incluyó pacientes muy pretratadas (al menos dos líneas previas de quimioterapia y el 100 % con inhibidor CDK4/6 previo) y asignó aleatoriamente a recibir sacituzumab govitecán frente a quimioterapia a elección del investigador. El tratamiento con sacituzumab govitecán se asoció con una reducción estadísticamente significativa del 34 % en el riesgo de progresión de la enfermedad o de muerte (mediana de PFS de 5,5 meses frente a 4,0 meses con quimioterapia, HR 0,66; IC 95 %: 0,53-0,83). A pesar de los escasos 1,5 meses de beneficio absoluto a favor de sacituzumab govitecán en SLP, el estudio ha demostrado un beneficio en SG a favor de sacituzumab govitecán (mediana de 14,4 meses frente a 11,2 meses, HR 0,79) (3).

Un segundo ADC dirigido frente a Trop-2 (datopotamab deruxtecán, Dato-DXd) se enfrentó en el ensayo de fase III TROPION-Beast01 a quimioterapia a elección del investigador en 732 pacientes con CMM ER+/HER2- que hubieran recibido una o dos líneas previas de quimioterapia. El 80 % de las pacientes incluidas recibieron inhibidor CDK4/6 previo. El ensayo cumplió su objetivo primario, con una PFS significativamente superior con Dato-DXd frente a la quimioterapia (6,9 meses frente a 4,9 meses; HR 0,63; IC 95 % 0,52-0,76). La OS mostraba una tendencia a favor del Dato-DXd (HR 0,84; IC 95 %: 0,62-1,14), aunque los datos son todavía inmaduros. Los resultados sobre el perfil de seguridad de Dato-DXd mostraron solo 2 casos de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis de grado ≥ 3 y una incidencia del 21 % de eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado ≥ 3 en comparación con quimioterapia (45 %) (4).

Por último, patritumab deruxtecán (HER3-DXd, U3-1402) es un nuevo ADC dirigido contra HER3 (expresado en el 30-50 % de los cánceres de mama) compuesto por un anticuerpo monoclonal IgG1 completamente humano (patritumab). Dos cohortes de expansión de dosis de un ensayo de fase I reclutaron pacientes con CMM RH+/HER2- con alta expresión de HER3 (definido como > 75 % de expresión) y HER3 bajo (definido como expresión del 25-75 %), según lo determinado por IHC en muestras

de archivo o pretratamiento. La cohorte ER+/HER2- incluyó a 113 pacientes que habían recibido una mediana de 6 líneas (2-13) de tratamiento previo. La tasa de respuesta fue de alrededor del 30 %, con una mediana de PFS de 7,4 meses (5). Un hallazgo importante de este ensayo es que la expresión IHC de HER3 cambia con el tiempo, entre las biopsias de archivo y las previas al tratamiento, pero esto no parece influir en la actividad clínica. Aún no se ha determinado cuál es el mejor método y el momento adecuado para evaluar el estado de expresión de HER3.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tarantino P, Hamilton E, Tolaney SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol*. 2020;38(17):1951-62.
2. Modi S, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study. ESMO Congress 2023, Abstract 3760
3. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al. Primary results from TROPiCS-02: A randomized phase 3 study of sacituzumab govitecan (SG) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (Pts) with hormone receptor-positive/HER2-negative (HR+/HER2-) advanced breast cancer. *JCO* 2022;40(Suppl.17):LBA1001-LBA1001.
4. Bardia A, et al. Datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) vs chemotherapy in previously-treated inoperable or metastatic hormone receptor-positive, HER2-negative (HR+/HER2-) breast cancer (BC): Primary results from the randomised phase III TROPION-Breast01 trial. ESMO Congress 2023, Abstract LBA11.
5. Krop IE, Masuda N, Mukohara T, Takahashi S, Nakayama T, Inoue K, et al. Results from the phase 1/2 study of patritumab deruxtecan, a HER3-directed antibody-drug conjugate (ADC), in patients with HER3-expressing metastatic breast cancer (MBC). *JCO* 2022;40(Suppl.16):1002-1002.

Trazando un nuevo camino en HER2-low

Elena Aguirre Ortega

Hospital Quirón Salud Zaragoza

Tradicionalmente el cáncer de mama (CM) se ha clasificado de forma dicotómica con base en los resultados de HER2 como positivo o negativo para seleccionar a las pacientes candidatas a tratamiento dirigido con terapias anti-HER2 (en caso de ser positivo). Sin embargo, aproximadamente la mitad de los CM históricamente categorizados como HER2 negativos tienen baja expresión de HER2. Estos casos se definen como aquellos CM con un resultado por inmunohistoquímica (IHC) de 1+ o 2+ con ISH negativo (sin amplificación del gen).

Actualmente disponemos de suficiente evidencia retrospectiva que sugiere que este tipo de CM con bajo nivel de expresión de HER2 (al que nos referiremos en adelante como "HER2-low") no representa un subtipo distinto desde una perspectiva biológica. Sin embargo, actualmente constituye un elemento esencial como biomarcador para guiar la selección del tratamiento y su introducción ha llevado a reconsiderar la clasificación clásica binaria del estatus de HER2.

El estudio DESTINY-Breast04 ha demostrado el beneficio de tratar a pacientes con CM metastásico (CMM) HER2-low con el anticuerpo conjugado de fármaco (ADC) trastuzumab deruxtecán (1).

Trastuzumab deruxtecán está formado por un anticuerpo IgG1 humanizado dirigido a HER2 con la misma secuencia de aminoácidos que trastuzumab. El anticuerpo está unido a deruxtecán, un inhibidor de la topoisomerasa I, mediante un enlazador escindible formado por tetrapéptidos. Aproximadamente 8 moléculas de deruxtecán están unidas a cada molécula de anticuerpo. La función del anticuerpo es unirse a HER2, expresado en la superficie de ciertas células tumorales. Después de unirse, el complejo trastuzumab deruxtecán se somete a internalización y escisión del enlazador intracelular. Al liberarse, el deruxtecán origina la muerte celular. Además, presenta una alta permeabilidad a las membranas celulares, lo que facilita su diseminación en el microambiente tumoral y el alcance de células tumorales vecinas, independientemente del nivel de expresión de HER2, a diferencia de otros citotóxicos, efecto conocido como bystander killing effect (2).

En el estudio de fase III DESTINY-Breast04 (NCT03734029) se incluyeron 557 pacientes con CMM HER2-low (494 RH+ y 63 TN) que habían sido tratadas previamente con 1 o 2 líneas previas de quimioterapia en el entorno metastásico. Las pacientes con enfermedad RH+ debían haber recibido al menos 1 línea de terapia endocrina. Las pacientes fueron asignadas 2:1 a recibir T-DXd (5,4 mg/kg i. v. cada 3 semanas) o el tratamiento escogido por el investigador (TCP), a elegir entre capecitabina, eribulina, gemcitabina, paclitaxel o nab-paclitaxel, aunque la mayor parte recibió eribulina (51 %). Las pacientes se estratificaron según el estado de HER2, el número de líneas previas de quimioterapia y el estado del receptor hormonal.

El objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión (SLP), según un comité independiente en la población con expresión de receptores hormonales. Las características demográficas de las pacientes incluidas eran representativas de la población habitual de cáncer de mama metastásico (CMM) y estaban equilibradas en ambos brazos de tratamiento. Hay que destacar que el estudio permitió la inclusión de pacientes con enfermedad cerebral (alrededor del 5 %), siempre que no fueran consideradas activas, y que la mayor parte de las pacientes expresaban receptores hormonales (11 % triples negativas), de acuerdo a la incidencia y a la epidemiología de la enfermedad.

Los primeros datos de eficacia se comunicaron en ASCO 2022 y se publicaron inmediatamente en el New England Journal of Medicine (1). En ese momento se comunicaron datos finales de SLP por un comité independiente: se observó una separación muy precoz de las curvas y unas diferencias estadísticamente significativas, con una mediana de SLP de 10,1 meses para T-DXd frente a 5,4 meses para TCP, con una reducción de la probabilidad de progresión del 49 % (HR 0,51; IC 95 %, 0,40-0,64; $p < 0,001$). Dados los datos positivos en el grupo de RH+ se evaluó la SLP en la cohorte completa (análisis jerárquico). En la población completa T-DXd demostró superioridad frente a TCP en términos de SLP, con una mediana de 9,9 frente a 5,1 meses, con un HR de 0,50 (IC 95 %, 0,40-0,63; $p < 0,001$). Trastuzumab deruxtecán demostró además frente a TCP una mayor tasa

de respuestas (52,6 frente a 16,3 %) y una mayor tasa de beneficio clínico (88,0 % frente a 66,3 %) (Fig. 1).

En el momento de este análisis ya se habían alcanzado diferencias estadísticamente significativas en términos de supervivencia global (SG). Estos datos de SG fueron actualizados en ESMO 2023, con el análisis final (3). En este último análisis, con una mediana de seguimiento de 32 meses, la mediana de SG fue consistente con los resultados del análisis primario: mostró una reducción del 31 % en el riesgo de muerte para

los pacientes que recibieron T-DXd en comparación con aquellos que recibieron TPC. En la cohorte RH+, la mediana de SG fue de 23,9 frente a 17,6 meses para las pacientes tratadas con T-DXd frente a TCP, respectivamente, con un HR de 0,69 (IC 95 %, 0,55-0,87). La tasa de supervivencia a los 2 años fue del 49 % para T-DXd y del 35,1 % para TPC y a los 3 años del 26,5 % frente al 16,9 %. Asimismo, para la cohorte global de pacientes los datos son prácticamente superponibles. El beneficio de SG fue consistente para todos los subgrupos (Fig. 2).

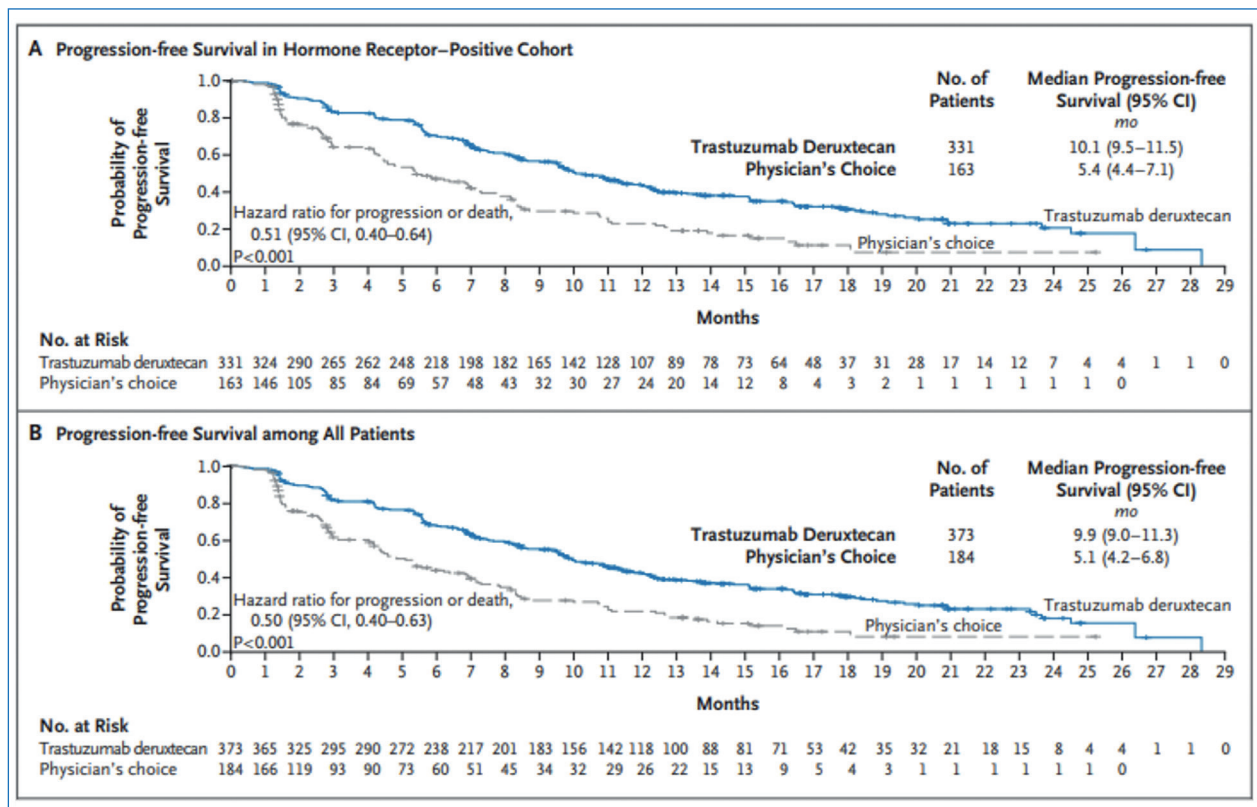


Fig. 1. Diferencias en SLP en el estudio DB-04.

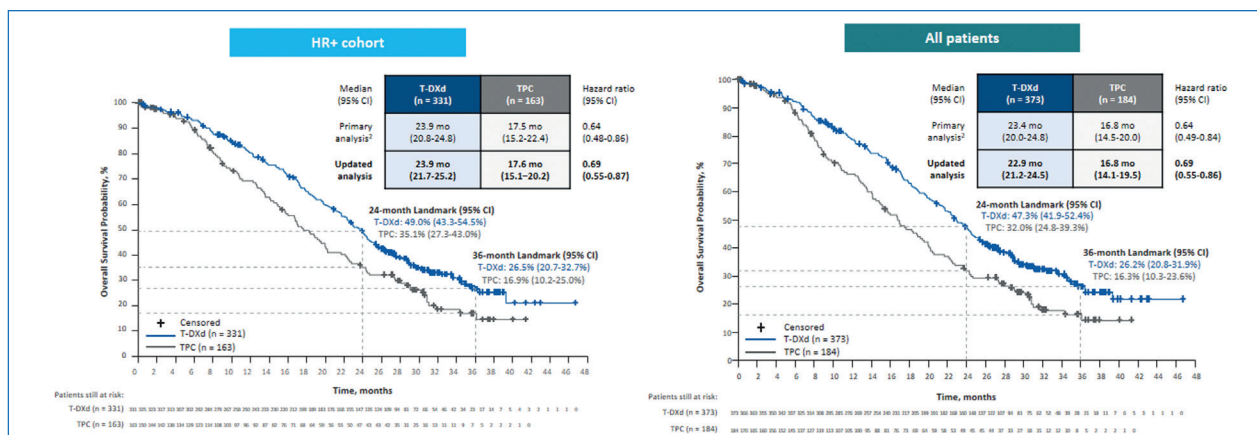


Fig. 2. Diferencias en SG en el estudio DB-04.

Con respecto a la seguridad, la mayor parte de los eventos adversos (EA) para T-DXd (náuseas, fatiga y aumento de las transaminasas) son asumibles y fácilmente manejables. Con respecto a los EA de especial interés para T-DXd, se incluye la neumonitis y la disfunción ventricular izquierda / insuficiencia cardíaca. Se han comunicado 45 pacientes (12,1 %) con neumonitis relacionada con el fármaco, 8 de las cuales (2,2 %) fueron al menos G3. Desde el análisis primario no hay nuevos casos de neumonitis relacionados con el fármaco. 18 pacientes (4,9 %) tuvieron una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de cualquier grado y 2 pacientes (0,5 %) tuvieron insuficiencia cardíaca de cualquier grado en el grupo de T-DXd.

Con base en los resultados de este estudio, agencias reguladoras han aprobado trastuzumab deruxtecán para el tratamiento de pacientes con CMM HER2-*low*.

La identificación de HER2 tiene algunos problemas en la práctica clínica en el contexto de la atención al paciente con CMM. En primer lugar, la expresión de HER2 puede cambiar bajo la presión terapéutica, por lo que se hace imperativo biopsiar en varias ocasiones al paciente. Por otra parte, existe una discrepancia demostrada interobservadores. Finalmente, la expresión de HER2 puede ser heterogénea en el mismo tumor (heterogeneidad tumoral) y en diferentes localizaciones de la metástasis. Hay que reflexionar sobre la posibilidad de que, probablemente,

HER-2-low no parece un buen biomarcador en sí mismo, puesto que se han comunicado datos de eficacia con trastuzumab deruxtecán incluso en pacientes con HER2-0 (4).

A lo largo de la charla valoraremos más detenidamente los datos de eficacia, el desarrollo futuro del fármaco, los datos en el contexto de situaciones especiales (enfermedad en SNC, enfermedad en receptores hormonales negativos, combinaciones en estudio, etc.) y el posicionamiento en guías clínicas (5,6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Modi S, Jacot W, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. *N Engl J Med* 2022;387:9-20.
2. Giugliano F, Corti C, Tarantino P, et al. Bystander effect of antibody-drug conjugates: fact or fiction? *Curr Oncol Rep* 2022;24:809-17.
3. Modi S, et al. Presented at: European Society for Medical Oncology 2023; October 20-24, 2023; Madrid, Spain. Presentation 376Q.
4. Mosele, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial; *Nature Medicine* 2023;29:2110-20.
5. Gennari A, André F, Barrios CH, et al. ESMO clinical practice guideline for the diagnosis, staging and treatment of patients with metastatic breast cancer. *Ann Oncol* 2021;32:1475-95.
6. García-Sáenz JA, Blancas I, Echavarría I, Hinojo C, Margeli M, Moreno F, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (2022). *Clin Transl Oncol* 2023;25(9):2665-78. DOI: 10.1007/s12094-023-03203-8. Erratum in: *Clin Transl Oncol* 2023.

Retos más allá de la primera línea en CMTN avanzado

Fernando Moreno Antón, Alicia Escudero García, Beatriz González Fernández, Alfonso López de Sa

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer de mama avanzado triple negativo (CMTN) debería ser individualizado en función de factores relacionados con la enfermedad (intervalo libre de recaída, tratamientos previos y respuestas a los mismos, carga tumoral y localización de las metástasis, expresión de PD-L1 y mutaciones germinales de *BRCA*) y la paciente (preferencia, edad biológica, comorbilidades y situación funcional).

La selección del tratamiento en segunda y sucesivas de CMTN es especialmente compleja dado que la mayoría de las pacientes han recibido los fármacos más activos (taxanos, antraciclinas, derivados del platino), así como inmunoterapia bien en etapas iniciales o en primera línea de tratamiento. Las alternativas de tratamiento actualmente disponibles y otras en desarrollo clínico incluyen la quimioterapia convencional, inhibidores de PARP, anticuerpos conjugados con quimioterapia y terapias dirigidas.

QUIMIOTERAPIA CONVENCIONAL

En pacientes pretratados con antraciclinas y taxanos los datos más sólidos se obtienen con capecitabina y mesilato de eribulina. En el estudio EMBRACE el tratamiento con mesilato de eribulina ha demostrado un incremento en SG (13,1 frente a 10,6 meses; HR 0,81, $p = 0,041$) en una población muy pretratada comparado con la quimioterapia a elección del investigador (mayoritariamente vinorelbina, gemcitabina, capecitabina) (1). Posteriormente, en un estudio de fase III que comparaba eribulina con capecitabina tras progresión a antraciclinas y taxanos no se observaron diferencias significativas en SLP (4,1 frente a 4,2 meses; HR, $p = 0,30$) ni en SG (15,9 frente a 14,5 meses, HR 0,88, $p = 0,056$) (2). Tanto en el análisis por subgrupos de este último estudio como en el análisis conjunto de estos dos estudios de fase III se observó un beneficio significativo en SG de eribulina sobre capecitabina en CMTN (HR: 0,74; IC 95 %: 0,60-0,92, $p = 0,006$) (3).

No obstante, otras alternativas válidas en segunda y sucesivas líneas de tratamiento son la administración de vinorelbina, gemcitabina y derivados del platino en caso de no haberlos recibido previamente.

INHIBIDORES DE PARP

Las mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2* están presentes en aproximadamente un 20 % de las pacientes con CMTN. Los genes *BRCA* codifican proteínas que reparan el daño en la doble hélice de ADN. De este modo, las células portadoras de mutación en *BRCA* tienen alteración en la maquinaria de reparación del daño en el ADN y dependen de la enzima PARP para la reparación del daño ocasionado. Los inhibidores de PARP bloquean la reparación del daño en el ADN e inducen la acumulación de daño en el ADN que no puede ser reparado conduciendo a la muerte celular mediante un fenómeno conocido como letalidad sintética (4).

Los inhibidores de PARP con un desarrollo más amplio en CMTN con mutación de *BRCA* son olaparib y talazoparib.

El estudio de fase III OLYMPIAD incluyó a 302 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 negativo y mutación germinal de *BRCA* tratadas con ≤ 2 líneas previas que se asignaron aleatoriamente a recibir olaparib frente a quimioterapia a elección del investigador (capecitabina, eribulina o vinorelbina). El tratamiento con olaparib alcanzó una mejoría en SLP frente a la quimioterapia (7 frente a 4,2 meses; HR 0,58, $p < 0,001$) así como en porcentaje de respuestas (59,9 % frente a 28,8 %). Este beneficio no se tradujo en una mejoría en SG (19,3 frente a 18,1 meses; HR 0,9, $p = 0,51$) (5).

EMBRACA es un estudio de fase III aleatorizado que incluyó a 431 pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 negativo y mutación germinal de *BRCA* tratadas con ≤ 3 líneas previas que se asignaron aleatoriamente 2:1 a recibir talazoparib o quimioterapia a elección del investiga-

dor (capecitabina, vinorelbina, eribulina o gemcitabina). La mediana de SLP fue mayor para las pacientes tratadas con talazoparib (8,6 frente a 5,6 meses; HR 0,54, $p < 0,001$), así como el porcentaje de respuestas (62,6 % frente a 27,2 %). No obstante, no se alcanzó una mejoría en la SG de las pacientes (19,3 frente a 19,5 meses; HR 0,848; $p = 0,17$) (6).

ANTICUERPOS CONJUGADOS CON FÁRMACOS

Trop-2 es una glicoproteína de membrana expresada en la mayoría de los tumores triple negativos. Sacituzumab-govitecán es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a Trop-2 para la liberación selectiva del metabolito activo de irinotecán SN-38. En el estudio de fase III ASCENT, sacituzumab-govitecán se compara con quimioterapia a elección del investigador (eribulina, vinorelbina, gemcitabina o capecitabina) en 529 pacientes con CMTN previamente expuestas al menos a dos líneas de tratamiento previo para enfermedad avanzada. El tratamiento con sacituzumab-govitecán se asoció con un incremento en el porcentaje de respuestas (35 % frente a 5 %, $p < 0,0001$) y a una mejoría tanto en SLP (5,6 frente a 1,7 meses; HR 0,41, $p < 0,0001$) como en SG (12,1 frente a 6,7 meses; HR 0,41, $p < 0,0001$). Los efectos adversos de grado ≥ 3 en los brazos de sacituzumab-govitecán y quimioterapia fueron neutropenia (46 % frente a 27 %, respectivamente), diarrea (10 % frente a < 1 %), anemia (8 % frente a 5 %) y neutropenia febril (5 % frente a 2 %) (7).

Trastuzumab deruxtecán está formado por un anticuerpo frente a HER2 asociado a un inhibidor de topoisomerasa I. A diferencia de otras terapias dirigidas frente a HER2, presenta el efecto conocido como *bystander*, que permite ejercer su acción citotóxica sobre células con débil expresión de HER2 (1+ y 2+, ISH negativo). En el estudio DESTINY Breast 04, 557 pacientes con cáncer de mama HER2 negativo que habían progresado a 1 o 2 líneas previas de quimioterapia se asignaron aleatoriamente 2:1 a recibir trastuzumab deruxtecán o quimioterapia a elección del investigador. El tratamiento con trastuzumab deruxtecán se asoció con una mejoría en SLP (10,1 frente a 5,1 meses; HR 0,51; $p < 0,001$), así como en SG (23,9 frente a 17,5 meses; HR 0,64; $p = 0,003$), tanto en la población global como en el subgrupo de tumores RH+. Aunque el porcentaje de pacientes con CMTN era pequeño ($n = 58$) y los resultados son exploratorios, se mantiene el mismo beneficio en esta cohorte (SLP: 8,5 frente a 2,9 meses; HR 0,46; SG: 18,2 frente a 8,3 meses, HR 0,48). Los efectos adversos graves (SAE) ocurrieron en el 27,8 % de las pacientes tratadas con trastuzumab deruxtecán frente al 25 % en el brazo de quimioterapia. La incidencia de efectos adversos de grado ≥ 3 fue de 52,6 % y de 67,4 %,

respectivamente. Los efectos adversos motivaron la interrupción del tratamiento en el 16,2 % de las pacientes tratadas con trastuzumab deruxtecán y en el 8,1 % de las pacientes tratadas con quimioterapia. La causa más frecuente de interrupción con trastuzumab deruxtecán fue la enfermedad pulmonar intersticial, que fue del 12,1 %, de grado 5 en el 0,8 % (8).

Utilizando el mismo citotóxico, pero en este caso asociado a un anticuerpo frente a HER3, patritumab deruxtecán se ha evaluado en un estudio multicohorte en pacientes con cáncer de mama que incluyó a 53 pacientes con CMTN y alta expresión de HER3. Mostró una actividad interesante (22,6 % de respuestas objetivas y mediana de SLP de 5,5 meses) (9).

Datopotamab deruxtecán es un anticuerpo frente a Trop-2 conjugado con deruxtecán. En el estudio TROPION-Pan-Tumor01 se incluyeron 44 pacientes con CMTN intensamente pretratadas. Demostró una actividad prometedora (34 % de respuestas objetivas y 77 % de control de enfermedad), lo que ha llevado al desarrollo del fármaco en estudios aleatorizados actualmente en marcha (10).

OTRAS TERAPIAS DIRIGIDAS EN DESARROLLO

Existen nuevas estrategias de tratamiento en investigación que, no obstante, no deben utilizarse de momento fuera de ensayos clínicos, entre las que destacan los antiandrógenos y los inhibidores de la vía PI3K-AKT.

Antiandrógenos

El subtipo LAR de la clasificación de Lehmann, a pesar de la negatividad de expresión del receptor de estrógenos y de la progesterona, tiene un perfil de expresión génica similar a los tumores luminales. De hecho, la mayoría ellos se clasifican mediante PAM50 como luminales A o luminales B, lo que sugiere un origen luminal del subtipo LAR. La expresión del receptor androgénico (RA) en este subtipo, la respuesta proliferativa a andrógenos y la inhibición del crecimiento con antiandrógenos en modelos preclínicos sugieren que el receptor androgénico sería una diana terapéutica en el subtipo LAR similar a lo que ocurre en el cáncer de próstata (11).

En un estudio de fase II, el antiandrógeno no esteroideo bicalutamida se testó en 28 pacientes con CMTN y expresión del RA > 10 %. Se obtuvo un beneficio clínico a 6 meses del 19 % (IC 95 %, 7-39) y una mediana de SLP de 12 semanas (IC 95 %, 11-22). La combinación de acetato de abiraterona y de prednisona en pacientes con CMTN y expresión del RA > 10 % consigue un porcentaje de beneficio clínico a 6 meses del 20 % (IC 95 %, 7,7-38,6)

y una mediana de SLP de 2,8 meses. El inhibidor del RA bicalutamida se ha estudiado en 118 pacientes con expresión del RA de cualquier intensidad, alcanzando un porcentaje de beneficio clínico a 16 semanas del 33 % (IC 95 %, 25-43) en la población evaluable, con una mediana de SLP de 3,3 meses (IC 95 %, 1,9-4,1). En pacientes con expresión del RA ≥ 10 % o < 10 %, la mediana de SLP fue de 14,7 y de 8,1 semanas, respectivamente. Estos resultados sugieren que el bloqueo de la activación del RA puede ser de utilidad en esta población de pacientes, que debe ser confirmada en ensayos clínicos aleatorizados antes de incorporarla a la práctica habitual (12).

Inhibidores de la vía PI3K/AKT

La vía PI3K/AKT está frecuentemente implicada en el CMTN mediante la presencia de mutaciones activadoras de PIK3CA o AKT, así como mediante la pérdida de PTEN. Ipatasertib es un inhibidor selectivo de AKT que se ha evaluado en el estudio de fase III IPATunity130. Un total de 255 pacientes se asignaron aleatoriamente 2:1 a recibir ipatasertib + paclitaxel frente a paclitaxel + placebo. La mediana de SLP fue de 7,4 meses para el brazo con ipatasertib y de 6,1 meses para el brazo con placebo (HR 1,03; IC 95 %, 0,71-1,45), sin que se observara mejoría en el porcentaje de respuestas ni beneficio clínico (14).

El estudio PAKT es un estudio de fase II aleatorizado con el inhibidor de AKT capivasertib que incluyó a 140 pacientes con CMTN asignadas aleatoriamente a recibir paclitaxel con capivasertib o placebo. El objetivo principal del estudio fue evaluar la SLP en la población general; los objetivos secundarios, el análisis de SG y de la SLP en el subgrupo de pacientes con alteraciones en PIK3CA/AKT/PTEN. La adición de capivasertib aumentó la mediana de SLP de 4,2 a 5,9 meses (HR 0,74, $p = 0,06$) y de SG de 12,6 a 19,1 meses (HR 0,61, $p = 0,04$) en la población general. En las pacientes con alteraciones en PIK3CA/AKT/PTEN, la mediana de SLP fue de 3,7 meses y de 9,3 meses en los brazos de placebo y capivasertib, respectivamente (HR 0,30, $p = 0,01$) (14). El estudio de fase III CAPItello 290 actualmente en marcha espera confirmar los resultados observados en el estudio de fase II.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cortes J, O'Shaughnessy J, Loesch D, Blum JL, Vahdat LT, Petrakova K, et al. Eribulin monotherapy versus treatment of physician's choice in patients with metastatic breast cancer (EMBRACE): a phase 3 open-label randomised study. *Lancet* 2011;377(9769):914-23.
2. Kaufman PA, Awada A, Twelves C, Yelle L, Pérez EA, Velikova G, et al. Phase III open-label randomized study of eribulin mesylate versus capecitabine in patients with locally advanced or metastatic breast cancer previously treated with an anthracycline and a taxane. *J Clin Oncol* 2015;33(6):594-601.
3. Twelves C, Cortes J, Vahdat L, Olivo M, He Y, Kaufman PA, et al. Efficacy of eribulin in women with metastatic breast cancer: a pooled analysis of two phase 3 studies. *Breast Cancer Res Treat* 2014;148(3):553-61.
4. Garber HR, Litton JK. Integrating poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) inhibitors in the treatment of early breast cancer. *Curr Opin Oncol* 2019;31(3):247-55.
5. Robson M, Im SA, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2017;377(6):523-33.
6. Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee KH, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med* 2018;379(8):753-63.
7. Bardia A, Hurvitz SA, Tolanev SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2021;384(16):1529-41.
8. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2022;387(1):9-20.
9. Krop IE, Masuda N, Mukohara T, Takahashi S, Nakayama T, Inoue K, et al. Results from the phase 1/2 study of patritumab deruxtecan, a HER3-directed antibody-drug conjugate (ADC), in patients with HER3-expressing metastatic breast cancer (MBC). *J Clin Oncol* 2022;40(Suppl.16):1002-1002.
10. Krop I, Juric D, T Shimizu, et al. Datopotamab deruxtecan in advanced/metastatic HER2 negative breast cancer: Triple negative breast cancer results from the phase 1 TROPION-PanTumor01 study. *SABCS 2021 Abstract GS1-05*.
11. Niemeier LA, Dabbs DJ, Beriwal S, Striebel JM, Bhargava R. Androgen receptor in breast cancer: expression in estrogen receptor-positive tumors and in estrogen receptor-negative tumors with apocrine differentiation. *Mod Pathol* 2010;23(2):205-12.
12. Malhotra MK, Emens LA. The evolving management of metastatic triple negative breast cancer. *Semin Oncol* 2020;47(4):229-37.
13. Dent D, Kim S, Oliveira M, et al. Double-blind placebo-controlled randomized phase III trial evaluating first-line ipatasertib combined with paclitaxel for -PIK3CA/AKT1/PTEN-altered locally advanced unresectable or metastatic triple-negative breast cancer: Primary results from IPATunity130 Cohort A. *SABCS 2020 Abstract GS3-04*.
14. Schmid P, Abraham J, Chan S, Wheatley D, Brunt AM, Nemsadze G, et al. Capivasertib Plus Paclitaxel Versus Placebo Plus Paclitaxel As First-Line Therapy for Metastatic Triple-Negative Breast Cancer: The PAKT Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(5):423-33.

Papel de la vitamina D en la prevención del cáncer

Juan Bayo Calero

Hospital Universitario Juan Ramón Jiménez. Huelva

La vitamina D supone una fuente de interés científico en los últimos años. Dada su trascendencia y funcionamiento fisiológico se considera como una hormona. A su función sobre el metabolismo mineral y óseo, habría que añadir el papel relevante a nivel extraesquelético. Interviene en la consecución de un sistema inmune competente, una adecuada función cerebral, como inmunomodulador, en mejorar diversas enfermedades autoinmunes o en la prevención de eventos cardiovasculares. La vitamina D es una prohormona esteroidea que parte del 7-dehidrocolesterol que, a nivel cutáneo, por efecto de los rayos UVB, se convierte en colecalfiferol (vitamina D₃), que es un metabolito inerte. Esta sustancia también puede obtenerse de la dieta cuando es rica en alimentos como los huevos, el pescado o los lácteos. La vitamina D₃ sufre una doble hidroxilación, primero hepática y luego renal, para dar el metabolito activo, que es el calcitriol (1,25-hidroxivitamina D). El déficit de esta vitamina es muy prevalente: afecta al 40 % de la población menor de 65 años y a más del 80 % de los mayores de 65 años, lo que conlleva un problema de salud pública (1).

La relación de la vitamina D con el cáncer es controvertida. Está descrita su función antiproliferativa mediante la inhibición del ciclo celular, así como sus características como inhibidor de la angiogénesis e inductor de la apoptosis y su poder para disminuir la inflamación, la invasión y la metástasis (2), lo que ha generado un creciente interés como un posible agente terapéutico en combinación con terapias dirigidas. Se han publicado un gran número de estudios sin que hasta el momento se haya aclarado esta relación; los metaanálisis no son concluyentes. En realidad, la mayoría de estudios no demuestra que un déficit de vitamina D se vincule a un aumento en la incidencia de distintos tipos de casos. Incluso hay estudios que relacionan los niveles elevados con el aumento del cáncer de páncreas. Sin embargo, existe otro grupo de artículos que sugieren que esta deficiencia se relaciona con aumento de la incidencia de cáncer de mama (3), de colon o de próstata. En nuestra unidad hemos realizado un estudio que demuestra unos niveles basales de vitamina D menores en el grupo de cáncer de mama luminal con respecto a la población nor-

mal. La relación con el cáncer de colon es más consistente que con el resto de tumores (4).

En cuanto a la prevención primaria mediante la adición de suplementos de vitamina D, la cuestión mediante estudios aleatorios bien planificados está poco explorada. Un metaanálisis de 14 ensayos aleatorios demostró que la vitamina D₃ no redujo la mortalidad por cáncer, sin embargo, un análisis de subgrupos reveló que la vitamina D₃ administrada diariamente, a diferencia de la suplementación en bolo, redujo la mortalidad por cáncer en un 12 % (5,6). Por otra parte, el ensayo de vitamina D y omega-3 (VITAL) fue un ensayo factorial 2 x 2, aleatorizado, controlado con placebo, vitamina D₃ diaria y ácidos grasos marinos omega-3 en la prevención primaria del cáncer y las enfermedades cardiovasculares entre 25 871 hombres y mujeres estadounidenses ≥ 50 años. La mediana de duración del tratamiento fue de 5,3 años. La vitamina D no redujo significativamente el criterio de valoración principal de incidencia total de cáncer invasivo, pero sí obtuvo una reducción de la mortalidad total por cáncer (7). Los consensos mundiales respecto a la prevención aún no incluyen la toma de suplementos de vitamina D como prevención primaria, excepto en la prevención del cáncer de colon, en la que cuenta con evidencia limitada (8).

BIBLIOGRAFÍA

1. Varsavsky M, Rozas Moreno P, Becerra Fernández A, et al; en representación del Grupo de Trabajo de Osteoporosis y Metabolismo Mineral de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Recommended vitamin D levels in the general population. *Endocrinol Diabetes Nutr* 2017;64(Suppl.1):7-14. DOI: 10.1016/j.endinu.2016.11002
2. Bouillon R, Marcocci C, Carmeliet G, et al. Skeletal and Extraskeletal Actions of Vitamin D: Current Evidence and Outstanding Questions. *Endocr Rev* 2019;40(4):1109-51. DOI: 10.1210/er.2018-00126
3. Zhao Z, Cai W, Xing J, Zhao C. Lower vitamin D levels and VDR variants are risk factors for breast cancer: an updated meta-analysis. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* 2023;42(1):17-37. DOI: 10.1080/15257770.2022.2107217
4. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating Vitamin D and Colorectal Cancer Risk: An International Pooling Project of 17 Cohorts. *J Natl Cancer Inst* 2019;111:158.

5. Kuznia S, Zhu A, Akutsu T, et al. Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res Rev* 2023;87:101923. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101923
6. Manson JE, Neale RE, Scragg R, et al. Efficacy of vitamin D3 supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res Rev* 2023;87:101923. DOI: 10.1016/j.arr.2023.101923
7. Manson JE, Bassuk SS, Buring JE; VITAL Research Group. Principal results of the VITamin D and OmegA-3 Trial (VITAL) and updated meta-analyses of relevant vitamin D trials. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2020;198:105522. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.105522
8. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention World Cancer Reports. Edited by Wild CP, Weiderpass E, Stewart BW; 2020.

Vacunación en el paciente oncológico

Pablo Gajate Borau

Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Las infecciones son uno de los mayores problemas asociados al tratamiento de los pacientes oncológicos, que pueden ser motivo de ingreso, de falta de adherencia a los tratamientos o incluso de su fallecimiento. Además, se consideran un “grupo de riesgo”, ya que tienen una mayor probabilidad de sufrir estas enfermedades y una mayor predisposición a padecer complicaciones asociadas. La vacunación de pacientes inmunodeprimidos es uno de los mecanismos para evitar el desarrollo y el agravamiento de alguna de estas infecciones. En este sentido, es importante seguir las recomendaciones de vacunación para pacientes oncológicos.

Se recomienda la vacunación de aquellos pacientes con tratamientos inmunosupresores, como quimioterapia (1). Además, un tumor activo conlleva un estado de inmunosupresión, ya que produce un cambio tanto en la funcionalidad como en la composición de las células del sistema inmune (2). Una enfermedad neoplásica produce una alteración en la hematopoyesis habitual, lo que favorece la aparición de formas inmaduras. Además, se observa un aumento de las poblaciones celulares inmunosupresoras, como células mieloides supresoras, linfocitos T reguladores en contraste con el descenso de células dendríticas o linfocitos T efectoras. Por otro lado, muchos de nuestros pacientes reciben otros tratamientos que no se consideran inmunosupresores. Por ejemplo, actualmente la inmunoterapia se ha establecido como un tratamiento estándar en muchos de los tumores sólidos. Los estudios que evalúan la vacunación en pacientes oncológicos con esta terapia muestran una mejor respuesta celular con una mayor

seroconversión y sin una mayor incidencia de efectos adversos inmunorrelacionados (3,4).

Respecto a las vacunas recomendadas en los pacientes oncológicos, lo primero que hay que tener en cuenta es que están contraindicadas las vacunas con virus vivos atenuados en personas inmunodeprimidas. Este tipo de vacunas tienen riesgo de replicación viral e infección durante el tratamiento. Por el contrario, las vacunas inactivadas son seguras en pacientes con tratamiento activo, aunque su eficacia durante este es controvertida. En general, se recomienda que el paciente oncológico siga el calendario de vacunación habitual y como grupo de riesgo se añaden las vacunas estacionales frente a la gripe, a la COVID, al neumococo y al herpes-zóster (Tabla I).

Una de las dudas más recurrente es el momento de administración de la vacuna respecto al tratamiento oncológico. Siempre que sea posible se recomienda la vacunación antes del inicio del tratamiento, al menos 2 semanas antes en el caso de las vacunas inactivadas y al menos 4 semanas si se trata de vacunas de virus vivos atenuados. Otra alternativa sería esperar a completar el tratamiento en el caso de adyuvancias o de terapias limitadas en el tiempo (1). En este caso, la recomendación es esperar al menos 3 meses si los pacientes han recibido un tratamiento de quimioterapia o entre 6 y 12 meses si han recibido terapia anti-CD20 (1). Sin embargo, es frecuente que pacientes que se encuentran en tratamiento activo tengan indicación de vacunación. En este caso no existe una recomendación clara sobre el mejor momento para administrar la vacuna durante el ciclo. La eficacia de la vacuna puede verse

Tabla I. Recomendaciones de vacunación para el paciente oncológico

Vacuna	Tipo	Intervalo de dosis
Gripe	Vacuna inactivada	Estacional
SARS-CoV-2	Vacuna inactivada	2 dosis separadas 4 semanas con refuerzo estacional
Neumococo	Vacuna inactivada	2 dosis separadas 8 semanas
Herpes zóster	Vacuna inactivada	2 dosis con una ventana de 1 a 6 meses para la segunda dosis

comprometida en pacientes con tratamiento activo, por lo que elegir el mejor momento a lo largo del ciclo ha sido motivo de estudio. Los diferentes estudios publicados presentan datos contradictorios. Alguno de ellos muestra un beneficio de la vacunación en los primeros días del ciclo frente a otros estudios que no muestran diferencias entre los distintos momentos (5,6).

Como resumen, podemos decir que debería vacunarse al paciente oncológico con tratamiento activo inmunosupresor. Está contraindicada la administración de vacunas con virus vivos atenuados. Se recomienda la adherencia al calendario de vacunación general añadiendo las vacunas estacionales de la gripe y del SARS-CoV-2, así como las vacunas contra el neumococo y el herpes-zóster. Siempre que sea posible se realizará la vacunación antes del inicio del tratamiento oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. SEOMS. Disponible en: https://seom.org/images/Posicionamiento_SEOM_Vacunas_para_oncologos.pdf
2. Hiam-Galvez KJ, Allen BM, Spitzer MH. Systemic immunity in cancer. *Nat Rev Cancer* 2021;21(6):345-59.
3. Keam B, Kang CK, Jun KI, et al. Immunogenicity of Influenza Vaccination in Patients with Cancer Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Clin Infect Dis* 2020;71(2):422-5.
4. Lopez-Olivo MA, Valerio V, Karpes Matusevich AR, et al. Safety and Efficacy of Influenza Vaccination in Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. Systematic Review with Meta-Analysis. *Vaccines (Basel)* 2022;10(8):1195.
5. Meerveld-Eggink A, de Weerd O, van der Velden AMT, et al. Response to influenza virus vaccination during chemotherapy in patients with breast cancer. *Ann Oncol* 2011;22(9):2031-5. DOI: 10.1093/annonc/mdq728
6. Keam B, Kim MK, Choi Y, et al. Optimal timing of influenza vaccination during 3-week cytotoxic chemotherapy cycles. *Cancer* 2017;123(5):841-8. DOI: 10.1002/cncr.30468

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

Almudena García Castaño

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

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

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

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

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

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

Pembrolizumab en combinación con platino y 5-fluorouracilo tiene la aprobación de la FDA para su uso como terapia de primera línea en todos los pacientes con R/M CCECC, independientemente de la expresión de PD-L1, pero la aprobación de la Agencia Europea de Medicamentos es solo para su uso en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 (CPS \geq 1) (19,20).

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394-424.
2. Marur S, D'Souza G, Westra WH, et al. HPV-associated head and neck cancer: a virus-related cancer epidemic. *Lancet Oncol* 2010;11(8):781-9.
3. Sturgis EM, Ang KK. The epidemic of HPV-associated oropharyngeal cancer is here: is it time to change our treatment paradigms? *J Natl Compr Canc Netw* 2011;9(6):665-73.
4. Ang KK, Harris J, Wheeler R, et al. Human papillomavirus and survival of patients with oropharyngeal cancer. *N Engl J Med* 2010;363(1):24-35.
5. O'Sullivan B, Huang SH, Su J, et al. Development and validation of a staging system for HPV-related oropharyngeal cancer by the International Collaboration on Oropharyngeal cancer Network for Staging (ICON-S): a multicentre cohort study. *Lancet Oncol* 2016;17(4):440-51.
6. Pignon JP, le Maître A, Maillard E, et al. Meta-analysis of chemotherapy in head and neck cancer (MACH-NC): an update on 93 randomised trials and 17,346 patients. *Radiother Oncol* 2009;92(1):4-14.
7. Chang JH, Wu CC, Yuan KS, et al. Locoregionally recurrent head and neck squamous cell carcinoma: incidence, survival, prognostic factors, and treatment outcomes. *Oncotarget* 2017;8(33):55600-12.
8. Leon X, Hitt R, Constenla M, et al. A retrospective analysis of the outcome of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck refractory to a platinum-based chemotherapy. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2005;17(6):418-24.
9. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359(11):1116-27.
10. Stewart JS, Cohen EE, Licitra L, et al. Phase III study of gefitinib compared with intravenous methotrexate for recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck (corrected). *J Clin Oncol* 2009;27(11):1864-71.
11. Specenier P, Rasschaert M, Vroman P, et al. Weekly docetaxel in patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Am J Clin Oncol* 2011;34(5):472-7.
12. Chung CH, Parker JS, Karaca G, et al. Molecular classification of head and neck squamous cell carcinomas using patterns of gene expression. *Cancer Cell* 2004;5(5):489-500.
13. Walter V, Yin X, Wilkerson MD, et al. Molecular subtypes in head and neck cancer exhibit distinct patterns of chromosomal gain and loss of canonical cancer genes. *PLoS One* 2013;8(2):e56823.
14. Lawrence MS, Sougnez C, Lichtenstein L, et al. Comprehensive genomic characterization of head and neck squamous cell carcinomas. *Nature* 2015;517(7536):576-82.
15. Mandal R, Şenbabaoglu Y, Desrichard A, et al. The head and neck cancer immune landscape and its immunotherapeutic implications. *JCI Insight* 2016;1(17):e89829.
16. Seiwert TY, Burtneß B, Mehra R, et al. Safety and clinical activity of pembrolizumab for treatment of recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-012): an open-label, multicentre, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):956-65.
17. Ferris RL, Blumenschein G Jr., Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67.
18. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. Pembrolizumab alone or with chemotherapy versus cetuximab with chemotherapy for recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (KEYNOTE-048): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2019;394(10212):1915-28.
19. (FDA) FaDA. FDA approves pembrolizumab for first-line treatment of head and neck squamous cell carcinoma. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-approves-pembrolizumab-first-line-treatment-head-and-neck-squamous-cell-carcinoma> [Accessed: Jun 2021].
20. Agency EM. Keytruda (cited May 2021). Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/keytruda>
21. European Medicines Agency. Public Assessment Report, Keytruda 2019 Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variationreport/keytruda-h-c-3820-ii-0065-epar-assessment-report-variation_en.pdf2021
22. Harrington KJ, Burtneß B, Greil R, et al. Pembrolizumab With or Without Chemotherapy in Recurrent or Metastatic Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Updated Results of the Phase III KEYNOTE-048 Study. *Clin Oncol* 2022;11:JC02102508

El papel de los *TTFields* en glioblastoma

Santiago Cabezas Camarero

Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Los gliomas son los tumores malignos primarios del sistema nervioso central (SNC) más comunes, y el glioblastoma (GB) es el tipo más frecuente y mortal. La mediana de supervivencia global (SG) en pacientes con GB cae por debajo de quince meses, a pesar de una resección tumoral máxima segura seguida de radioterapia con temozolomida (TMZ) concurrente y adyuvante (1,2). En los últimos años, las mejoras en el conocimiento de la biología molecular de los gliomas han llevado al establecimiento de subtipos moleculares claramente diferenciados (3). La quinta edición de la clasificación de tumores del SNC de la Organización Mundial de la Salud (OMS), publicada en 2021, subraya la importancia del perfil molecular para una denominación adecuada, estableciendo que los GB son todos aquellos gliomas *IDH-wildtype*, independientemente del grado histológico (4). A pesar de estos avances, no ha habido cambios de impacto en la terapia sistémica para los pacientes con GB en los últimos 15 años. Los *Tumor Treating Fields* (*TTFields*) son una terapia no farmacológica consistente en la aplicación de campos eléctricos alternantes con frecuencia intermedia (100-300 kHz) que alteran la localización y la orientación de moléculas y orgánulas celulares, lo que conduce a la inhibición de la mitosis, al estrés y a la muerte de las células cancerosas (5,6). Optune es el dispositivo que genera los *TTFields* a través de varios apósitos que se colocan sobre el cuero cabelludo, conectados a una batería portátil. En el estudio de fase III EF-14 se asignó aleatoriamente (2:1) a 695 pacientes con GB de nuevo diagnóstico a recibir *TTFields* + TMZ frente a TMZ sola iniciados tras la fase de tratamiento concomitante estándar con radioterapia (RT) y TMZ. El tratamiento con *TTFields* se mantuvo hasta progresión o toxicidad inaceptable. La supervivencia libre de progresión (SLP), el objetivo primario del estudio, fue significativamente más larga en el brazo experimental (6,7 frente a 4,0 meses, HR 0,63 (0,52-0,76), $p < 0,001$). La supervivencia global (SG), objetivo secundario del estudio, fue de 20,9 meses en el brazo experimental, frente a 16 meses (HR 0,63, 0,53-0,76, $p < 0,001$), con tasas de SG a los 2, 3 y 5 años del 43 %, 26 % y 13 % (frente al 31 %, 16 % y 5 % en el brazo control) y un beneficio en todos los subgrupos a favor

del brazo experimental (7). La SG fue también mayor en los pacientes que mantuvieron el tratamiento con *TTFields* en combinación con la 2.ª línea de tratamiento tras la progresión (12 frente a 10,8 meses, HR 0,75, 0,59-0,94, $p = 0,038$) (8). Por otra parte, el cumplimiento del tiempo de tratamiento se reveló como un factor clave para su eficacia, de tal manera que un tiempo de uso ≥ 75 % se demostró como un predictor independiente de SG. Los pacientes con un cumplimiento ≥ 90 % fueron los que alcanzaron una mayor SG (24,9 frente a 16,03, HR 0,522, $p = 0,0007$) (9). El tratamiento se toleró bien, sin que se observaran diferencias en toxicidad, excepto en la reacción cutánea local, que ocurrió de forma leve-moderada en el 52 % y severa en el 2 %. Además, la buena tolerancia se ha confirmado con datos poscomercialización en una serie de 11 029 pacientes. La irritación cutánea local se reportó en el 34 % de los pacientes. Existen guías ya publicadas para su manejo óptimo (10,11). Las guías NCCN desde 2018 y un consenso SNO-EANO publicado en 2020 recomiendan el tratamiento con *TTFields* en los pacientes con GB de nuevo diagnóstico, que se inicie durante la fase de mantenimiento con temozolomida (12,13). El estudio TRIDENT está actualmente evaluando el tratamiento con *TTFields* en pacientes con GB de nuevo diagnóstico, iniciándolo desde la fase concomitante con RT + TMZ (NCT04471844).

BIBLIOGRAFÍA

1. Ostrom QT, Patil N, Cioffi G, et al. CBTRUS Statistical Report: Primary Brain and Other Central Nervous System Tumors Diagnosed in the United States in 2013-2017. *Neuro Oncol* 2020;22:iv1-96.
2. Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352:987-96.
3. Eckel-Passow JE, Lachance DH, Molinaro AM, et al. Glioma Groups Based on 1p/19q, IDH, and TERT Promoter Mutations in Tumors. *N Engl J Med* 2015;372:2499-508.
4. Louis DN, Perry A, Wesseling P, et al. The 2021 WHO Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Neuro Oncol* 2021;23:1231-51.
5. Kirson ED, Gurvich Z, Shneiderman R, et al. Disruption of cancer cell replication by alternating electric fields. *Cancer Res* 2004;64(9):3288-95.

6. Giladi M, Schneiderman RS, Voloshin T, et al. Mitotic Spindle Disruption by Alternating Electric Fields Leads to Improper Chromosome Segregation and Mitotic Catastrophe in Cancer Cells. *Sci Rep* 2015;5:18046
7. Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields Plus Maintenance Temozolomide vs Maintenance Temozolomide Alone on Survival in Patients With Glioblastoma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(23):2306-16
8. Kesari S, Tran D, Read W, et al. ACTR-55: Tumor treating fields with second line treatment compared to second line treatment alone in patients at first recurrence of glioblastoma – A post hoc analysis of the EF-14 phase 3 clinical trial. *Neuro-Oncol* 2017;19(Suppl6):vi13:Abstract ACTR-55.
9. Shi W, Blumenthal DT, Oberheim Bush NA, et al. Global post-marketing safety surveillance of Tumor Treating Fields (TTFields) in patients with high-grade glioma in clinical practice. *J Neurooncol* 2020;148(3):489-500.
10. Toms SA, Kim CY, Nicholas G, et al. Increased compliance with tumor treating fields therapy is prognostic for improved survival in the treatment of glioblastoma: a subgroup analysis of the EF-14 phase III trial. *J Neurooncol* 2019;141(2):467-73.
11. Lacouture ME, Anadkat MJ, Ballo MT, et al. Prevention and Management of Dermatologic Adverse Events Associated With Tumor Treating Fields in Patients With Glioblastoma. *Front Oncol* 2020;10:1045.
12. Central Nervous System Cancers. Version 12023 – March 24, 2023 National Comprehensive Cancer Network® (NCCN®) (consultado: 3/1/2024). Disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines/guidelines-detail?category=1&id=1425>.
13. Wen PY, Weller M, Quant Lee E, et al. Glioblastoma in adults: a Society for Neuro-Oncology (SNO) and European Society of Neuro-Oncology (EANO)

¿Qué aporta la inmunoterapia en el abordaje del melanoma adyuvante?

Eva Muñoz-Couselo

Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona

INTRODUCCIÓN

La incidencia del melanoma cutáneo ha aumentado en los últimos 20 años (1), especialmente en estadios iniciales. Presenta una supervivencia global a 5 años del 91,8 % si el diagnóstico se presenta en estadios I/II; en 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), mostrando un beneficio en supervivencia global a largo plazo muy marginal, y un perfil de toxicidad desfavorable.

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

INMUNOTERAPIA EN EL CONTEXTO ADYUVANTE

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

Posteriormente, dos anticuerpos anti PD-1, nivolumab y pembrolizumab (5-7) han demostrado una reducción significativa del riesgo de recaída en estadios III. El ensayo fase III CheckMate 238 aleatorizó pacientes en es-

tadio IIB-III C y IV resecaados a recibir nivolumab vs. ipilimumab como tratamiento adyuvante durante 1 año. Se aleatorizaron un total de 906 pacientes y, con una mediana de seguimiento de 60 meses, la supervivencia libre de recurrencia a 5 años fue del 50 % (IC del 95 %: 46 ± 8 - 56 ± 3) en el grupo de nivolumab y del 39 % (36 ± 4 - 45 ± 9) en el grupo de ipilimumab (HR 0,71 (95 % CI 0,60-0,86); $p = 0,0003$). A día de hoy aún no se han detectado diferencias estadísticamente significativas en SG entre ambos agentes si bien se objetiva un claro beneficio en ambos brazos, siendo nivolumab 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 grado 3-4: 14 % nivolumab vs. 43 % ipilimumab), y sin aparición de efectos adversos tardíos con un seguimiento prolongado.

El ensayo de fase III EORTC-1325/Keynote 054 (78), incluyó pacientes con estadio III (IIIA-III C resecaados) y se aleatorizaron a recibir pembrolizumab ($n = 514$) flat dose 200 mg i.v.) vs. placebo ($n = 505$) durante un año de tratamiento. Este ensayo asumió en su diseño, el placebo como comparador válido dada la falta de uniformidad en la utilización del interferón alfa 2b como tratamiento adyuvante. Este ensayo además incluyó en su diseño una segunda parte en la que los pacientes que presentaban recaída más allá de los 6 meses de tratamiento podrían ser retratados con pembrolizumab hasta progresión o completar 2 años de tratamiento. Pembrolizumab ha demostrado prolongar la supervivencia libre de progresión respecto a placebo (tasa de RFS a 5 años 55 % pembrolizumab vs. 38 % placebo; HR: 0,56; 95 % CI: 0,47-0,68). El perfil de seguridad es también favorable, presentando eventos adversos de grado 3-4 del 14,5 % con pembrolizumab vs. 3,4 % con placebo.

Por otro lado, el papel de la adyuvancia en estadios más precoces de alto riesgo (estadios IIB-II C) ha precisado de la realización de ensayos clínicos específicos para poder demostrar el beneficio de la adyuvancia en este contexto.

En el ensayo Keynote-716, pacientes con estadio IIB/IIC se han aleatorizado a recibir pembrolizumab vs. placebo durante 1 año. Dicho estudio ha mostrado una diferencia estadísticamente significativa en la supervivencia libre de recaída de 90,5 % en el brazo de pembrolizumab vs. 83,1 % en el brazo placebo a los 12 meses de seguimiento (HR 0,65 [0,46-0,92] $p=0,00658$) (9). El ensayo de fase III, doble ciego CheckMate 76K evaluó a 790 pacientes con melanoma resecao en estadio IIB/C aleatorizados 2:1 (estratificados por categoría de tumor) a nivolumab 480 mg o placebo cada 4 semanas durante 12 meses. El criterio de valoración principal fue la supervivencia libre de recurrencia (SLR) evaluada por el investigador. Los criterios de valoración secundarios incluyeron la supervivencia libre de metástasis a distancia (DMFS) y la seguridad. A los 7,8 meses de seguimiento mínimo, nivolumab mejoró significativamente la SSR *versus* placebo (cociente de riesgo HR = 0,42; IC 95 %: 0,30-0,59; $p < 0,0001$), con una SSR a 12 meses de 89,0 % *versus* 79,4 % y beneficio observado en todos los subgrupos; La DMFS también mejoró (HR = 0,47; IC 95 %: 0,30-0,72). Se produjeron eventos adversos de grado 3/4 relacionados con el tratamiento en el 10,3 % (nivolumab) y el 2,3 % (placebo) de los pacientes. Se produjo una muerte relacionada con el tratamiento (0,2 %) con nivolumab. Nivolumab es un tratamiento adyuvante eficaz y generalmente bien tolerado en pacientes con melanoma resecao en estadio IIB/C (10).

Estos esperanzadores resultados para estadios IIB-IIC han llevado a la aprobación tanto por la FDA como por la EMA de pembrolizumab y nivolumab para pacientes diagnosticados en estos estadios, siendo a día de hoy el tratamiento estándar en este contexto, así como en los pacientes afectados de estadio III o IV resecaos.

TERAPIA DIRIGIDA EN EL CONTEXTO ADYUVANTE

La terapia dirigida también ha sido testada en pacientes afectados de estadio III en melanoma adyuvante. El ensayo fase III COMBI-AD aleatorizó pacientes con estadio III a recibir la combinación de dabrafenib + trametinib (D+T) vs. placebo (PBO). A los 5 años, las tasas de DMFS fueron mayores para los pacientes con enfermedad en estadios IIIB-D del AJCC-8 que recibieron tratamiento adyuvante

con D + T frente a PBO. Las tasas de DMFS a 5 años también favorecieron a D + T frente a PBO en subgrupos de pacientes con afectación microscópica o macroscópica de los ganglios linfáticos y aquellos con o sin ulceración del tumor primario metástasis en tránsito (11).

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 previo a 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 (12,13) ha cuestionado el papel de la linfadenectomía completa tras la biopsia selectiva de ganglio centinela (BSGC), dado que, pese a diferentes limitaciones de estos estudios, en conjunto observan 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 de en torno a un 35 % de linfedema crónico, junto con la ausencia de beneficio en supervivencia global, está llevando al abandono de la linfadenectomía electiva, lo que genera desconocimiento sobre el impacto real de la adyuvancia en un escenario en el que no se había estudiado previamente su uso.

Finalmente, se están valorando combinaciones de inmunoterapia para aumentar el beneficio de la adyuvancia. Por el momento, se han comunicado datos de la combinación de nivolumab-*ipilimumab* frente a nivolumab en el escenario adyuvante para estadios IIIB-IV resecaos (CheckMate-915) (14), no objetivándose un aumento en la supervivencia libre de recurrencia de la combinación frente a la monoterapia con nivolumab, y estamos pendientes de la presentación de los primeros datos del estudio RELATIVITY-098 de la combinación de nivolumab + *relatlimab* (15), y hay a día de hoy varios ensayos clínicos en marcha explorando nuevas opciones terapéuticas para los pacientes afectados de melanoma en estadios iniciales (16,17) (Tabla I).

Tabla I. Nuevas opciones de tratamiento para melanoma adyuvante

	RELATIVITY-098 (NCT05002569)	NCT05608291	MK-7684A-010/ KEYVIBE-010 (NCT05665595)	V940-001 (NCT05933577)	COLUMBUS-AD (NCT05270044)
Fase	3	3	3	3	3

(Continúa en la página siguiente)

Tabla I (cont). Nuevas opciones de tratamiento para melanoma adyuvante

	RELATIVITY-098 (NCT05002569)	NCT05608291	MK-7684A-010/ KEYVIBE-010 (NCT05665595)	V940-001 (NCT05933577)	COLUMBUS-AD (NCT05270044)
Brazos de tratamiento	NIVO + RELA <i>frente a NIVO</i>	Cemiplimab + fianlimab <i>frente a</i> PEMBRO	PEMBRO + vibostolimab <i>frente a</i> PEMBRO	PEMBRO + V940 (mRNA-4157) <i>frente a</i> PEMBRO	ENCO + BINI <i>frente a</i> PBO
Población del estudio					BRAF <i>mutated</i>
Estadio IIB	X	X	✓ (clinical or path)	✓	✓
Estadio IIC	X	✓	✓ (clinical or path)	✓	✓
Estadio IIIA	✓ (> 1 mm tumor en LN)	✓	✓	✓	X
Estadio IIIB/C/D	✓	✓	✓	✓	X
Estadio IV	✓	✓	✓	✓	X
Objetivo primario	RFS	RFS	RFS	RFS	RFS

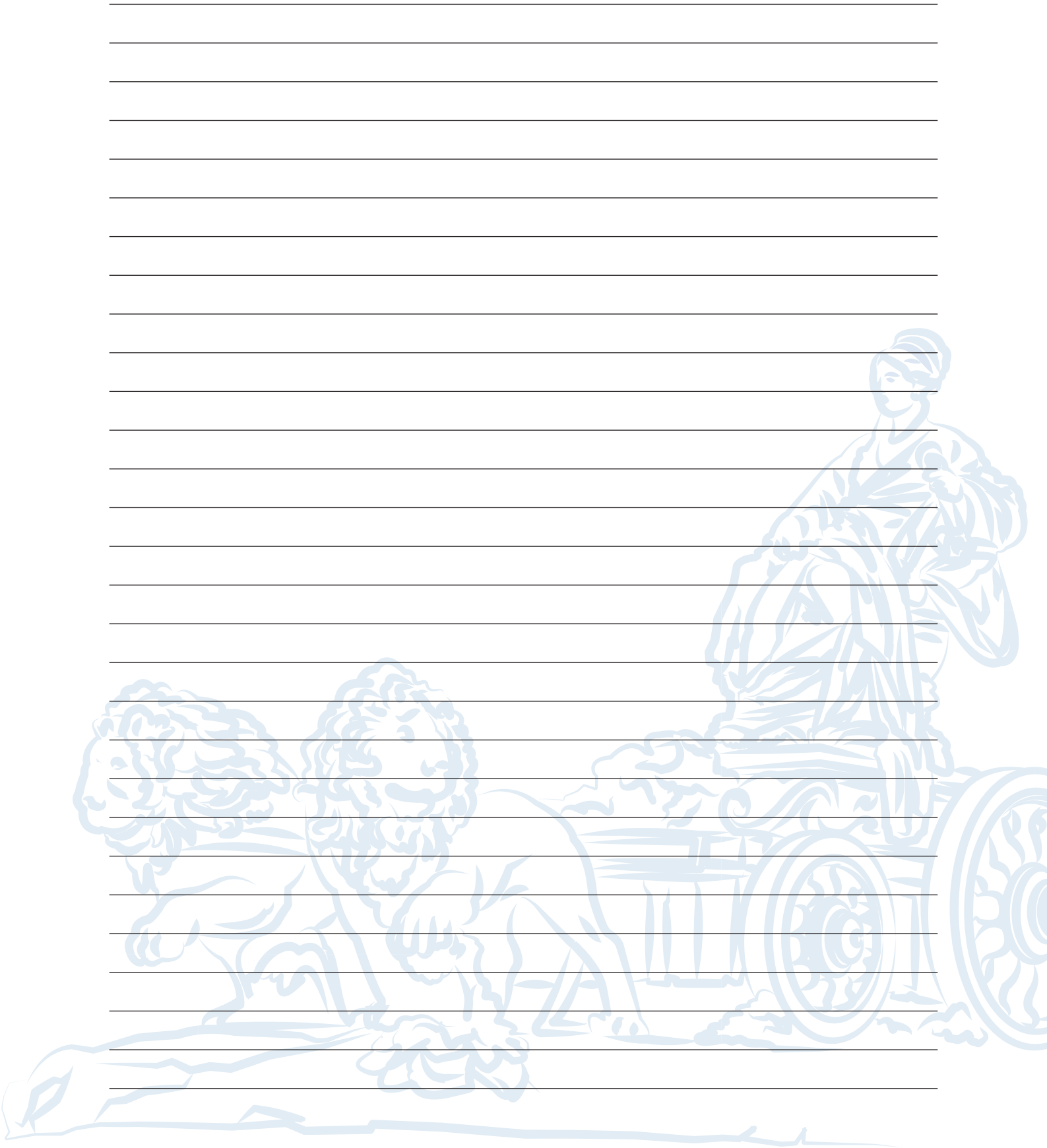
BIBLIOGRAFÍA

- National Cancer Institute; 2018. Available from: <https://seer.cancer.gov/>
- Jeffrey E, Gershenwald, JE, Scolyer RA, et al. Melanoma staging: Evidence-based changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. CA Cancer J Clin. 2017 Nov;67(6):472-92.
- Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. J Clin Oncol. 1996 Jan;14(1):7-17.
- Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. N Engl J Med. 2016 Nov 10;375(19):1845-55.
- Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. N Engl J Med. 2017 Nov 9;377(19):1824-35.
- Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB- C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2020 Nov;21(11):1465-77. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30494-0
- Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. N Engl J Med. 2018 May 10;378(19):1789-801.
- Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Longer follow-up confirms recurrence-free survival benefit of adjuvant pembrolizumab in high-risk stage III Melanoma: Updated results from the EORTC 1325- MG/KEYNOTE-054 Trial. J Clin Oncol. 2020 Nov 20;38(33):3925-36.
- Luke JJ, Rutkowski P, Queirolo P, et al; KEYNOTE-716 Investigators. Pembrolizumab versus placebo as adjuvant therapy in completely resected stage IIB or IIC melanoma (KEYNOTE-716): A randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet. 2022 Apr 30;399(10336):1718-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)00562-1. Epub: 2022 Apr 1. PMID: 35367007.
- Kirkwood JM, Del Vecchio M, et al. Adjuvant nivolumab in resected stage IIB/C melanoma: primary results from the randomized, phase 3 CheckMate 76K trial. Nat Med. 2023 Nov;29(11):2835-43. DOI: 10.1038/s41591-023-02583-2. Epub: 2023 Oct 16. Erratum in: Nat Med 2023 Nov;3. PMID: 37845511; PMCID: PMC10667090.
- Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-year analysis of adjuvant dabrafenib plus trametinib in stage III melanoma. N Engl J Med 2020 Sep 17;383(12):1139-48.
- Faries MB, Thompson JF, Cochran AJ, et al. Completion Dissection or Observation for Sentinel-Node Metastasis in Melanoma. N Engl J Med 2017;376: 2211-22.
- Leiter UJ, Stadler R, Mauch C, et al. Complete lymph node dissection versus no dissection in patients with sentinel lymph node biopsy positive melanoma (DeCOG-SLT): A multicentre, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol 2016;17(6):757-67.
- Weber JS, Schadendorf D, Del Vecchio M, et al. Adjuvant Therapy of Nivolumab Combined With Ipilimumab Versus Nivolumab Alone in Patients With Resected Stage IIIB-D or Stage IV Melanoma (CheckMate 915). J Clin Oncol. 2022 Sep 26;JCO2200533. DOI: 10.1200/JCO22.00533. PMID: 36162037.
- Ascierto P, Tarhini A, Melo A, et al. RELATIVITY-098: a phase 3, randomized, double-blind study of adjuvant nivolumab plus relatlimab fixed-dose combination versus nivolumab after complete resection of stage III-IV melanoma. SMR; 2022. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05002569> (Accessed: August 1, 2023).
- Panella TJ, et al. Poster presentation at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2-6, 2023; Chicago, IL. Abstract TPS9598. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05665595> (Accessed August 1, 2023)
- Van Akkooi ACJ, et al. Poster presentation at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) Annual Meeting; June 2-6, 2023; Chicago, IL. Abstract TPS9601. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05933577> 5 (Accessed August 1, 2023).

NOTAS



NOTAS



NOTAS





Nuestra ambición es transformar hoy el mañana del paciente con cáncer

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

