

revisiones en

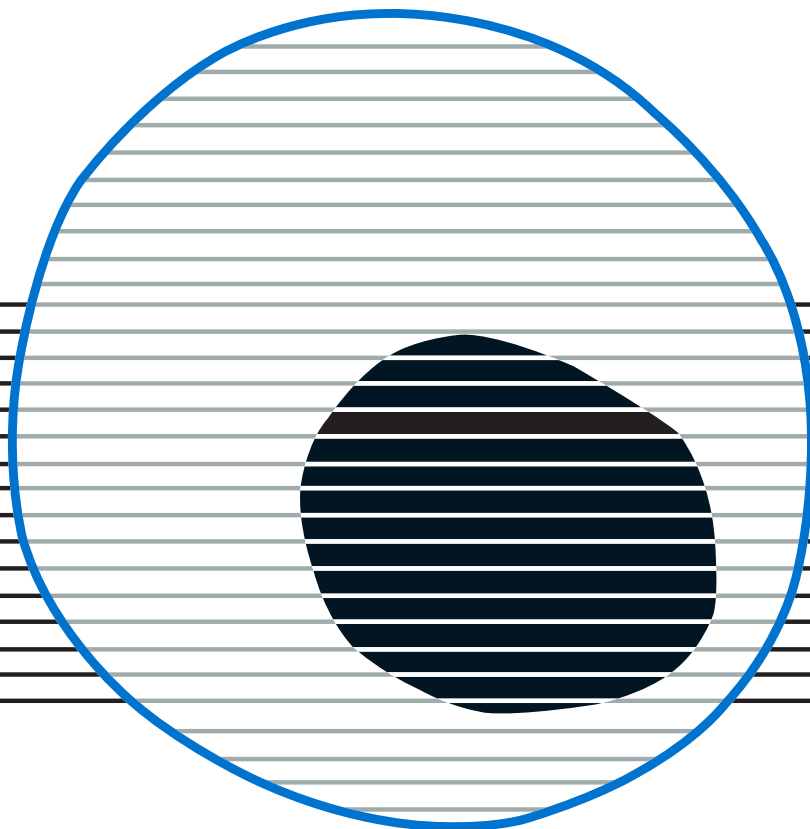
---

# CÁNCER

## XXI SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

Tratamiento médico del cáncer en el año 2019

VOL. 33, SUPL. 1, 2019



En CPRCm\*

vive+

CP-7036- Fecha revisión enero 2019

**53,6 meses<sup>1#</sup>**

**Mediana de Supervivencia Global**

**Grupo 1:** Pacientes con CPRCm en tratamiento con Zytiga<sup>®</sup> + prednisona asintomáticos/sin dolor (BPI-SF 0-1), PSA < 80 ng/mL y puntuación Gleason < 8<sup>1</sup>

ANÁLISIS POST-HOC DE ESTRATIFICACIÓN DE LOS DATOS DEL ANÁLISIS FINAL DEL ESTUDIO COU-AA-302<sup>1</sup>



**Zytiga<sup>®</sup>**  
acetato de abiraterona

**Tiempo para la vida**

# La mediana de SG fue 53,6 meses vs. 41,8 meses [HR: 0,61 (IC 95%; 0,43-0,87) p: 0,006] en el grupo 1 comparado con 31,2 meses vs. 28,4 meses [HR: 0,84 (IC 95%; 0,72-0,99) p: 0,03] en el grupo 2<sup>1</sup>.

\*Zytiga está indicado con prednisona en pacientes adultos con Cáncer de Próstata Resistente a la Castración metastásico asintomáticos o levemente sintomáticos tras progresión a TDAs en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada<sup>2</sup>.

1. Miller K, et al. The Phase 3 COU-AA-302 Study of Abiraterone Acetate Plus Prednisone in Men with Chemotherapy-naïve Metastatic Castration-resistant Prostate Cancer: Stratified Analysis Based on Pain, Prostate-specific Antigen, and Gleason Score. Eur Urol 2018; 74:17-23.

2. Ficha técnica de Zytiga<sup>®</sup>

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF 

revisiones en

# CÁNCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

Prof. E. Aranda (Córdoba)	Dr. E. Lizón Giner (Alicante)
Dr. F. Cabanillas (Houston, EE.UU.)	Dr. J. J. López López (Barcelona)
Dr. P. Correa (New Orleans, EE.UU.)	Dr. M. Markman (Nueva York, EE.UU.)
Dr. H. Cortés-Funes (Madrid)	Prof. A. Matilla (Málaga)
Prof. J. Cruz Hernández (Salamanca)	Dr. J. A. Moreno Nogueira (Sevilla)
Dr. A. Duque Amusco (Sevilla)	Dr. E. Murillo Capitán (Sevilla)
Prof. D. Espinós (Madrid)	Dr. S. Paulovsky (Buenos Aires, Argentina)
Prof. J. Estapé (Barcelona)	Dr. R. Pérez Carrión (Madrid)
Dr. J. M. Fernández Rañada (Madrid)	Dr. G. Pérez Manga (Madrid)
Prof. J. García-Conde Bru (Valencia)	Prof. R. Rosell Costa (Barcelona)
Prof. M. González Barón (Madrid)	Dr. A. Subías (Barcelona)
Dr. C. Herránz Fernández (Valencia)	Prof. T. Taguchi (Osaka, Japón)
Prof. G. N. Hortobagyi (Houston, EE.UU.)	Dr. J. Vicente Fernández (Madrid)
Prof. J. Klastersky (Bruselas, Bélgica)	Dr. P. Viladiú Quemada (Gerona)
Dr. E. Lanzós González (Madrid)	Dr. A. Villar Grimalt (Valencia)
Dr. E. Lasalvia (Montevideo, Uruguay)	Dr. J. Wils (Roermond, Holanda)
Dr. M. de Lena (Bari, Italia)	

© Copyright 2019. ARÁN EDICIONES, S.L.

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

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

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

Publicación autorizada por el Ministerio de Sanidad como Soporte Válido, Ref. SVP. Núm. 568. ISSN 0213-8573.  
Depósito Legal: M-19548-1987.

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

ARÁN EDICIONES, S. L.

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

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

Departamento Editorial: Telf. 91 782 00 35

<http://www.grupoaran.com>





revisiones en

# CÁNCER

## SUMARIO

**VOL. 33**

**SUPL. 1**

Sunitinib: estándar del tratamiento en cáncer renal 12 años después E. Esteban González, C. Álvarez, P. Solís, M. Izquierdo, S. Fernández, A. Castillo, M. Muñiz, P. Jiménez, A. Revuelta, C. Iglesias, D. Gómez, J. del Río, S. Valcárcel, J. L. García Llano	1
Cabozantinib, avanzando en la primera línea del carcinoma de células renales avanzado G. A. de Velasco Oria de Rueda	5
Objetivo del tratamiento del cáncer renal: supervivencia y calidad de vida de los pacientes C. Suárez Rodríguez	7
Tivozanib: ¿hace falta un nuevo TKI en 1L de CCR? J. Puente Vázquez	9
Posición actual y horizonte de pembrolizumab en el cáncer urotelial E. Grande Pulido	11
Atezolizumab como una realidad en la práctica clínica en carcinoma urotelial metastásico A. Gómez de Liaño	13
¿Dónde estamos hoy? J. Puente Vázquez	14
Enzalutamida: el valor de la experiencia en un nuevo horizonte E. Gallardo Díaz	16

¿Qué trae el futuro de enzalutamida? E. González Billalabeitia	20
Non metastatic castration-resistant prostate cancer A. Rodríguez-vida	22
Abiraterona en cáncer de próstata hormono-sensible metastásico Á. Pinto Marín	24
<i>Chemo-Continuum</i> , cabazitaxel tras docetaxel en la era de las terapias dirigidas N. Laínez Milagro	26
Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello R. Mesía Nin	29
Del ensayo clínico a la práctica clínica: Opdivo® en primera línea posplatino A. Rueda Domínguez	32
Manejo del paciente con cáncer de cabeza y cuello recidivado/metastásico sintomático Y. Escobar Álvarez	34
Lenvatinib en el tratamiento sistémico de primera línea en cáncer diferenciado de tiroides J. Capdevila Castellón	36
Estado del arte en primera línea de CPNM en pacientes sin mutaciones <i>driver</i> R. García Campelo, J. Mosquera Martínez, P. Cordeiro González	39
Perfiles de pacientes en primera línea de CPNM sin mutaciones <i>driver</i> : monoterapia frente a combinación J. A. Rodríguez-García, E. González-Rodríguez, D. Rodríguez-Abreu	41
¿Cuál es el beneficio clínico de las nuevas opciones de tratamiento en CPNM sin mutaciones <i>driver</i> ? ¿Qué dicen las guías? A. Calles Blanco	45
A favor de <i>sí hacer</i> secuenciación E. Felip Font	47
Actualización en terapias dirigidas en CPNM ALK+ B. Massutí Sureda, J. L. Martí-Ciriquian, N. Martínez-Banaclocha	48
Inhibidores ALK de primera generación: ¿siguen siendo útiles? J. Remon Masip	52
Otros ROS1, NTRK – Actualización en terapias dirigidas en CPNM ROS1/NTRK P. Garrido López	54
Datos de la vida real en España: la importancia de la secuenciación en el cáncer colorrectal metastásico C. Pericay Pijaume	56
Trifluridina/tipiracilo en práctica clínica: ¿qué hemos aprendido? A. Ruiz Casado	58
Panitumumab: 10 años y avanzando en el tratamiento del CCRm RAS WT E. González Flores	61
Cabozantinib, nuevo estándar de tratamiento del carcinoma hepatocelular C. Gómez Martín	64

Lenvatinib, una nueva primera línea en carcinoma hepatocelular: estudio REFLECT T. Macarulla Mercadé	66
Optimizando el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico F. Rivera Herrero, M. Salcedo Lambea, E. Martínez de Castro	68
Experiencia de vida real con NaI-IRI A. Cubillo Gracián	73
Tratamiento secuencial óptimo en cáncer de páncreas metastásico A. J. Muñoz Martín, G. Aguado Orihuela, G. Torres Pérez-Solero, P. García Alfonso	74
Importancia de la secuenciación de tratamientos en el abordaje del paciente con cáncer gástrico avanzado E. A. Martínez, J. Gallego Plazas	79
Desde la primera línea, buscando el mejor abordaje del paciente con cáncer gástrico metastásico P. García Alfonso	81
Inmunoterapia en tumores digestivos no colorrectales P. Jiménez-Fonseca	85
Estrategias de tratamiento en tumores neuroendocrinos: desde análogos de somatostatina hasta la terapia con radionúclidos T. Alonso Gordo	88
Tratamiento de las neoplasias neuroendocrinas con radionúclidos V. Alonso-Orduña	91
¿Qué elegir cuando se busca respuesta tras anti-EGFR? M. J. Safont Aguilera	95
Tratamiento de RAS mutados: más allá de la primera línea B. González Astorga	97
Del Velour al V aniversario, ¿qué hemos aprendido y qué nos queda por aprender? R. Dientsmann	98
Papel de los anti-PD1 en el abordaje de un paciente diagnosticado con melanoma I. Márquez Rodas	100
Un <i>sprint</i> hacia la innovación: cambio de paradigma en melanoma adyuvante y estrategias terapéuticas en melanoma avanzado M. T. Puértolas Hernández	101
Adyuvancia en melanoma: terapia dirigida con dabrafenib + trametinib en pacientes BRAF con mutación V600 A. Soria Rivas	103
Nuevas perspectivas en primera línea en sarcoma de partes blandas avanzado C. M. Valverde Morales	106
Datos de la vida real en el tratamiento de la ETV V. Pachón Olmos	109
Llamada a la acción en dolor irruptivo C. Beato Zambrano	111

Revisión de perfiles de pacientes para los cuales una combinación sin platino es la mejor opción E. M. Guerra Alía	112
La terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP en cáncer de ovario: un nuevo concepto para aumentar la supervivencia en la enfermedad recurrente A. Redondo Sánchez	115
Cáncer de mama TN: ¿qué aportará la inmunoterapia? M. Ruiz Borrego	118
Inhibidores de ciclina en primera línea: eficacia y seguridad de palbociclib A. Lluch Hernández	120
Valor clínico de la biopsia líquida de alta sensibilidad: <i>real word data experience</i> con OncoBEAM en CCRm A. Vivancos Prellezo	122
Perfil genómico completo para las necesidades de cada paciente P. Garrido López	123
El papel actual de la carga mutacional (TMB) como biomarcador predictivo de respuesta de inmunoterapia J. de Castro Carpeño	125
Papel de los biomarcadores en cáncer urotelial F. Rojo Todo	128
Carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) EGFRm+: identificación de los pacientes con mutación T790M E. Esteban, C. Álvarez, P. Solís, M. Izquierdo, S. Fernández, A. Castillo, M. Muñoz, P. Jiménez, A. Revuelta, C. Iglesias, D. Gómez, J. del Río, S. Valcárcel. I. Muñoz	130
Contribución de los biosimilares a la innovación terapéutica A. Carrato Mena	134
Revisión del desarrollo y resultados clínicos del biosimilar de trastuzumab A. Llombart Cussac	136
Cómo seleccionar un biosimilar para su incorporación en la práctica clínica C. A. Rodríguez Sánchez	138
Novedades en el estadio III de CPNM M. Majem Tarruella	141
Nuevos hitos en el abordaje del cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia, de tumores avanzados a estadios tempranos M. Provencio Pulla	143
Nuevos abordajes terapéuticos con la llegada de la inmunoterapia en carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico E. Esteban, C. Álvarez, P. Solís, M. Izquierdo, S. Fernández, A. Castillo, M. Muñoz, P. Jiménez, A. Revuelta, C. Iglesias, D. Gómez, J. del Río, S. Valcárcel, J. L. Fernández	144
Inmunoterapia: nuevo paradigma en el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico M. Dómine Gómez, I. Martínez Salas, M. Pedregal, V. Zenzola	149



## Sunitinib: estándar del tratamiento en cáncer renal 12 años después

E. ESTEBAN GONZÁLEZ, C. ÁLVAREZ, P. SOLÍS, M. IZQUIERDO, S. FERNÁNDEZ, A. CASTILLO, M. MUÑIZ, P. JIMÉNEZ, A. REVUELTA, C. IGLESIAS, D. GÓMEZ, J. DEL RÍO, S. VALCÁRCEL, J. L. GARCÍA LLANO

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

Desde hace ya más de 12 años, el tratamiento sistémico de los pacientes con carcinoma de riñón avanzado (CRA) ha estado sustentado en el empleo y desarrollo de la terapia antiangiogénica al haber demostrado una mejoría significativa en la supervivencia cuando se comparó a la inmunoterapia inespecífica con interferon-alfa. En primera línea, agentes tales como bevacizumab asociado a interferon-alfa, el pazopanib o sunitinib se han podido utilizar para pacientes considerados de favorable e intermedio pronóstico o un inhibidor de la vía m-TOR como el temsirolimus para aquellos de mal pronóstico siguiendo las guías terapéuticas y resultados de estudios pivotaes. Con esa estrategia, se conseguían medianas de supervivencia libre de progresión (SLP) y globales (SG) de entre 9-11 y 26-32 meses en los considerados de favorable e intermedio pronóstico o de 5,5 y 10,9 meses en los de mal pronóstico siguiendo la clasificación MSKCC basada en la era del tratamiento con interferón-alfa (Tabla I).

La decisión para elegir entre esos fármacos se ha basado sobre el grupo pronóstico correspondiente, en

los perfiles de toxicidad adaptado a las características de cada paciente o en la preferencia y experiencia del especialista. En ese sentido, Gore y cols. publicaron la experiencia con más de 4000 pacientes tratados con sunitinib en el mundo real, confirmando su efectividad y seguridad en una población no seleccionada incluyendo personas con edad avanzada, histologías no célula clara, o catalogadas de mal pronóstico, así como con metástasis cerebrales (1). Un paso adelante buscando la mejor forma de optimizar la utilización de sunitinib ha sido posible gracias a la experiencia adquirida flexibilizando el esquema terapéutico. De esa manera, el empleo de un esquema adaptado a cada paciente y en especial la administración de dos semanas de tratamiento seguido de una de descanso (esquema 2:1) manteniendo la dosis de 50 mg/día, ha supuesto una mejoría en el perfil de tolerancia-toxicidad, manteniendo e incluso mejorando, los resultados antitumorales para aquellos que no toleran el esquema de cuatro semanas seguido de dos de descanso (esquema 4:2) (2,3).

TABLA I

ESTUDIOS DE REGISTRO Y RESULTADOS DE TERAPIA ANTIANGIOGÉNICA EN CRA POR GRUPO PRONÓSTICO MSKCC

<i>Histología y grupo pronóstico</i>	<i>N.º Pts</i>	<i>ORR (%)</i>	<i>Mediana SLP (meses)</i>	<i>Mediana SG (meses)</i>	<i>Evidencia</i>
<i>Célula clara y favorable-intermedio pronóstico</i>					
Sunitinib frente a IFN- $\alpha$	750	47 frente a 12	11 frente a 5	26,4 frente a 21,8	I,A
Bevacizumab+ IFN- $\alpha$ frente a IFN- $\alpha$	649	31 frente a 12	10 frente a 5,5	23 frente a 21,3	I,A
Bevacizumab+ IFN- $\alpha$ frente a IFN- $\alpha$	732	25,5 frente a 13	8,4 frente a 4,5	18 frente a 17	
Pazopanib frente a placebo	233	32 frente a 4	11 frente a 2,8	22,9 frente a 20,5	
Pazopanib frente a Sunitinib	1110	33 frente a 29	8,4 frente a 9,5	28,4 frente a 29,3	I,A
<i>Predominante célula no clara y mal pronóstico</i>					
Temsirolimus frente a IFN- $\alpha$	626	8,6 frente a 4,8	5,5 frente a 3,1	10,9 frente a 7,3	I

Por otra parte, y desde el inicio del tratamiento con antiangiogénicos, los grupos pronóstico del MSKCC se han seguido manteniendo en los trabajos comparando los distintos agentes en investigación y aprobación. Sin embargo, los factores considerados independientes han variado al llevarse a cabo un análisis multivariante en un grupo de pacientes tratados en la era de la terapia antiangiogénica (la mayoría con sunitinib) (4). En concreto, la presencia de linfocitosis y trombocitosis han pasado a ser considerados por separado, como nuevos factores pronóstico adversos, desapareciendo la elevación de la LDH como variable independiente. En ese trabajo Heng y cols. demostraron como los pacientes sin ningún factor adverso y considerados de favorable pronóstico tenían una mediana de supervivencia de 37 meses (frente a los 20 meses en la época de interferón sin tratamiento antiangiogénico posible), en aquellos con presencia de 1-2 factores, la mediana era de 27 meses (frente a 10 en la anterior época) y los considerados de mal pronóstico por tener más de dos factores adversos seguían con unos sombríos resultados reflejado en una mediana de 8,8 meses (4-5 meses en la época de interferón). Esos factores y grupos pronóstico han sido además validados y utilizados en la práctica clínica actual con la denominación de IMDC (*International Metastatic Renal Cell Carcinoma Data Base Consortium*) (5).

En la línea de investigación terapéutica con agentes antiangiogénicos de nueva generación, destaca el cabozantinib por su característica añadida inhibitoria sobre c-MET y AXL, oncogenes relacionados con un peor pronóstico y resistencia adquirida. La eficacia de cabozantinib ha sido testada en primera línea en un grupo de 157 pacientes de intermedio y mal pronóstico utilizando la clasificación IMDC en un estudio abierto fase II con asignación aleatoria en el que se contaba con un grupo control tratado con sunitinib (6). Los resultados de cabozantinib en términos de SLP en el grupo de intermedio (mediana de 8,4 meses) y mal pronóstico (6,3 meses) pueden considerarse como esperanzadores frente a agentes o combinaciones actualmente considerados como estándares. Este fármaco con esas propiedades, supone una oportunidad para desarrollar estudios comparativos estratificados por posibles factores predictivos como la presencia de c-MET o AXL.

El papel destacado de la inmunoterapia modulada por inhibidores PD, PD-L1 y CTLA4 está irrumpiendo en la primera línea de tratamiento e investigación, cambiando los algoritmos terapéuticos actuales. Así, el estudio CheckMate 214 incluyó a casi 1100 pacientes con CRA predominio célula clara sin tratamiento previo, asignados al azar para recibir nivolumab e ipilimumab, seguidos de solo nivolumab como terapia de mantenimiento, frente a sunitinib como agente único brazo control, utilizando el esquema 4:2. La mayoría de los pacientes en cada uno de los grupos de tratamiento padecían una enfermedad de riesgo intermedio o malo (80% de los casos)

siguiendo la clasificación IMDC. Después de 18 meses desde el inicio del tratamiento, un 75% de los pacientes tratados con la combinación de inmunoterapia considerados de intermedio-mal pronóstico, todavía estaban vivos, en comparación con 60% de los tratados con sunitinib. Al cabo de una mediana de seguimiento de 25 meses, aún no se había alcanzado la mediana de SG para el grupo de la inmunoterapia frente a los 26 meses del tratado con sunitinib. Esta misma ventaja se observó en términos de respuestas objetivas (RO) (42% frente a 27%) y en que menos pacientes tratados con nivolumab e ipilimumab presentaron efectos secundarios graves, en comparación con los que recibieron sunitinib (46% frente a 63%) asociado a una mejor calidad de vida. No obstante, el grupo de inmunoterapia interrumpió con mayor frecuencia el tratamiento debido a los efectos secundarios (22% frente a 12%) registrándose ocho muertes probablemente relacionadas con el tratamiento frente a cuatro entre los tratados con sunitinib (7). De forma global, los resultados han llevado a que la FDA y EMA consideren a la combinación de ipilimumab y nivolumab como un nuevo estándar para pacientes con carcinoma de células renales avanzado considerados de intermedio-mal pronóstico.

Otros trabajos de investigación clínica en marcha y con resultados evaluando el papel de la inmunoterapia asociada o no a antiangiogénicos y comparados con sunitinib en primera línea han sido ya presentados. A inicios del 2018 fueron dados a conocer los primeros datos del estudio fase III IMmotion 151 evaluando la combinación de bevacizumab-atezolizumab, demostrando beneficio en la SLP con respecto a sunitinib como agente único en pacientes PD-L1 positivos, independiente del grupo pronóstico (8). Mas recientemente, en ESMO 2018, se presentaron los resultados del estudio Fase III JAVELIN-101 comparando avelumab + axitinib frente a sunitinib en pacientes con carcinoma renal de células claras. El objetivo primario del estudio fue la SLP en pacientes PD-L1 positivos, siendo superior la combinación con respecto a sunitinib (9).

Los tres estudios mencionados basados en inmunoterapia primera línea, coinciden en haber utilizado como brazo control al sunitinib con un esquema convencional 4:2 más tóxico, así como la clasificación pronóstica IMDC. En el estudio CheckMate 214 la ventaja observada de forma global fue en el grupo de intermedio y mal pronóstico, mientras que en el IMmotion 151 y JAVELIN 101 la ventaja lo fue en especial para los pacientes con expresión PD-L1 (tendencia también referida en el CheckMate 214). En todos ellos, hubo escasa o nula participación de pacientes con histología no célula clara o con afectación de SNC o un ECOG > 2.

Siguiendo esa línea de investigación, en el Hospital Universitario Central de Asturias, se llevó a cabo un estudio retrospectivo en una población de 162 pacientes con CRA tratados desde el año 2007 con sunitinib en primera línea y que no recibieron tratamiento inmunológico

en ningún momento. Se dispuso de muestra suficiente tumoral en un total de 65 casos para realizar el test PD-L1 IHC 22C3 pharmDx. De los pacientes valorados, el 95% fueron clasificados de intermedio-mal pronóstico y en global 24 (47%) presentaron algún porcentaje de sobre-expresión frente a 41 (63%) que fueron negativos. El análisis evidencia como la expresión de PD-L1 se asocia con peores resultados al utilizar sunitinib. Los pacientes con expresión presentaron una mediana de SLP de 12,6 frente a 16 meses en los que eran negativos, así como una SG de 24,6 frente a 42,2 respectivamente (10). Los resultados fueron independientes del grupo pronóstico, sugiriendo con ello que la determinación de PD-L1 podría ser una herramienta válida para distinguir los casos que se pueden beneficiar o no del tratamiento antiangiogénico de una forma más selectiva.

Datos más recientes publicados en base a un estudio retrospectivo revisando a 375 pacientes tratados en el estudio pivotal fase III comparativo entre interferón-alfa y sunitinib sugieren que la eficacia terapéutica de este último agente difiere aplicando la clasificación pronóstica IMDC. En esa revisión, la mediana de SLP y SG en pacientes tratados con sunitinib considerados de intermedio pronóstico con solo un factor adverso fue de 11,2 y 28,2 meses respectivamente frente a 8,5 y 16,3 meses para aquellos con dos factores adversos. Cuando se agrupan los casos en intermedio-mal pronóstico las medianas de SLP y SG alcanzadas con sunitinib pasan a ser de 9,7

y 20,3 meses respectivamente (11). Dicha información refuerza el valor terapéutico que aún ofrece el sunitinib como agente único en pacientes con un solo factor pronóstico adverso, pudiendo conducir a la confusión o mala interpretación la nueva tendencia a unificar a los casos de mal e intermedio pronóstico (Tabla II).

En resumen, en el momento actual se está asistiendo a un cambio en la terminología y la clasificación pronóstica del CRA, así como en la estrategia terapéutica indicada para cada grupo pronóstico en primera línea de tratamiento. La inclusión de la inmunoterapia basada en nivolumab+ipilimumab en pacientes considerados de intermedio-mal pronóstico como opción prioritaria forma parte ya del algoritmo terapéutico disponible. En este contexto, el papel de sunitinib después de doce años de experiencia, sigue estando presente como indicación no solo para pacientes considerados de favorable pronóstico subsidiarios de tratamiento activo sino también podría serlo para aquellos que cuentan con un solo factor pronóstico adverso, histologías no célula clara o localizaciones comprometidas como la afectación de SNC, situaciones en las que la inmunoterapia no cuenta con suficiente experiencia e información. Por otro lado, y en ausencia de factores predictivos claros, la evaluación y validación de la expresión de PD-L1 como valor pronóstico independiente podría facilitar la mejor selección de la población subsidiaria de un tratamiento basado en antiangiogénesis, inmuno o su combinación.

TABLA II  
RESULTADOS TERAPÉUTICOS SEGÚN GRUPOS PRONOSTICO IMDC

<i>Estudio</i>	<i>Grupo pronóstico IMDC</i>	<i>N.º Pts</i>	<i>RO (%)</i>	<i>Mediana SLP (meses)</i>	<i>Mediana SG (meses)</i>
Reevaluación Rini (11) Sunitinib					
	Favorable	134	58	16	NA
	Intermedio global	205	42	10,7	23
	1 factor	134	43	11,2	28
	2 factores	71	40	8,5	16
	Malo	34	17	2,5	5,1
	Intermedio-Malo	239	39	9,7	20,3
CheckMate 214 (7) IPI+NIVO frente a sunitinib					
	Intermedio-Malo	425 frente a 422	42 frente a 27	11,6 frente a 8,4	NA frente a 26
CABOSUN (6) Cabozantinib frente a Sunitinib					
	Intermedio-Malo	79 frente a 78	20 frente a 9	8,3 frente a 5,4	26,6 frente a 21,2

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gore ME, Szczylik C, Porta C, et al. Final results from the large sunitinib global expanded-access trial in metastatic renal cell carcinoma. *Br J Cancer* 2015;113:12-9.
2. Ezz El Din M. Sunitinib 4/2 Versus 2/1 Schedule for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Tertiary Care Hospital Experience. *Clin Genitourin Cancer* 2017;15(3):e455-e462.
3. Basappa NS, Lalani AKA, Li H, et al. Individualized treatment with sunitinib versus standard dosing with sunitinib or pazopanib in patients with metastatic renal cell carcinoma. Results from the Canadian Kidney Cancer informatiton system. *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 6S):abstract 468.
4. Heng DY, Xie W, Regan MM, 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;27:5794-9.
5. Ko JJ, Xie W, Kroeger N, et al. The International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium model as a prognostic tool in patients with metastatic renal cell carcinoma previously treated with First-line targeted therapy: a population-based study. *Lancet Oncol* 2015;16:293-300.
6. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib versus sunitinib as inicial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma of poor or in-termediate risk: the Alliance A031203 CABOSUN trial. *J Clin Oncol* 2017;35:591-7.
7. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus sunitinib in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378:1277-90.
8. Motzer RJ, Powles T, Atkins MB, et al. IMmotion151: A randomized phase III study of atezolizumab plus bevacizumab vs sunitinib in untreated metastatic renal cell carcinoma (mRCC). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl. 6):578.
9. Motzer RJ, Penkov K, Haanen JB, et al. JAVELIN Renal 101: a randomized, phase 3 study of avelumab + axitinib vs sunitinib as first-line treatment of advanced renal cell carcinoma (aRCC). Abstract LBA6\_PR presentado en ESMO 2018.
10. Iglesias C, Cereceda García RI, Rodríguez Arias L, et al. Prognostic role of PD-L1 expression in patients with advanced Renal Cell Carcinoma (RCC) treated with Sunitinib. Aceptado como póster presentación en ASCO-GU 2019. Abstract n.º 630; poster Board F20.
11. Rini BI, Hutson TE, Figlin RA, et al. Sunitinib in Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma: Clinical Outcome According to International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium Risk Group. *Clinical Genitourinary Cancer* 2018;16(4):298-304.

## Cabozantinib, avanzando en la primera línea del carcinoma de células renales avanzado

G. A. DE VELASCO ORIA DE RUEDA

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

CABOSUN (NCT01835158) (1) fue un estudio multicéntrico, aleatorizado (1:1), abierto, de cabozantinib versus sunitinib realizado en pacientes con CCR avanzado que no habían recibido terapia previa. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir CABOMETYX (n = 79) 60 mg por vía oral al día o sunitinib (n = 78) 50 mg por vía oral diariamente (4 semanas de tratamiento seguido de 2 semanas de descanso) hasta la progresión o toxicidad inaceptable. Todos los pacientes debían tener riesgo intermedio o pobre del IMDC (2).

La mayoría de los pacientes eran hombres (78%), con una mediana de edad de 63 años. Distribución de pacientes por Los grupos de riesgo IMDC fueron 81% intermedios (1-2 factores de riesgo) y 19% pobre pronóstico ( $\geq 3$  factores de riesgo). 36% de los pacientes tenía metástasis óseas; el 46% de los pacientes fueron ECOG 0, 41% ECOG 1 y 13% ECOG 2.

La principal medida de resultado de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) (Tabla I).

La duración media del tratamiento fue de 6,5 meses (rango 0,2-28,7) para pacientes que recibieron cabozantinib y 3,1 meses (rango 0,2-25,5) para los pacientes que recibieron sunitinib.

Las reacciones adversas de grado 3-4 más frecuentes ( $\geq 5\%$ ) en pacientes tratados con cabozantinib fueron hipertensión, diarrea, hiponatremia, hipofosfatemia, PPE, fatiga, aumento de ALT, disminución del apetito, estomatitis, dolor, hipotensión y síncope.

La mediana de la dosis diaria promedio fue de 50,3 mg para cabozantinib y de 44,7 mg para sunitinib.

La dosis se redujo en el 46% de los pacientes recibiendo cabozantinib y en el 35% de los pacientes que recibieron sunitinib.

La dosis se mantuvo en el 73% de los pacientes que recibieron cabozantinib y en el 71% de los pacientes que recibieron sunitinib.

21% de los pacientes que recibieron cabozantinib y 22% de los pacientes que recibieron sunitinib suspendieron el tratamiento debido a una reacción adversa (Tabla II).

TABLA I

	<i>Cabozantinib (n = 79)</i>	<i>Sunitinib (n = 78)</i>	<i>HR</i>
Supervivencia libre de progresión	8,6 (6,8, 14,0)	5,3 (3,0, 8,2)	0,48 (0,31, 0,74), p = 0,0008
Tasa de respuesta (%)	20% (12,0, 30,8)	9% (3,7, 17,6)	

TABLA II  
RESUMEN DE REACCIONES ADVERSAS (3)

	<i>Cabometyx (n = 78)</i> <i>Grado 3-4</i>	<i>Sunitinib (n = 72)</i> <i>Grado 3-4</i>
	<i>Porcentaje (%) de pacientes</i>	
<i>Pacientes con cualquier reacción adversa de grado 3-4</i>	68	65
<i>Desórdenes gastrointestinales</i>		
Diarrea	10	11
Estomatitis	5	6
Náusea	3	4
Vómito	1	3
Estreñimiento	1	0
<i>Desórdenes generales y condiciones administrativas del sitio</i>		
Fatiga	6	17
Dolor	5	0
<i>Metabolismo y trastorno de la nutrición</i>		
Hiponamtria	9	8
Hipofosfatemia	9	7
Disminución del apetito	5	1
Deshidratación	4	1
Hipocalcemia	3	0
Hipomagnesemia	3	0
Hipercalemia	1	3
<i>Trastornos cutáneos y subcutáneos de la piel</i>		
Eritrodisestesia palmo-plantar	8	4
Úlcera de piel	3	0
<i>Trastornos vasculares</i>		
Hipertensión	28	21

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Choueiri TK, Halabi S, Sanford BL, et al. Cabozantinib Versus Sunitinib As Initial Targeted Therapy for Patients With Metastatic Renal Cell Carcinoma of Poor or Intermediate Risk: The Alliance A031203 CABOSUN Trial. *J Clin Oncol* 2017; 35(6):591-7.
2. Heng DY, Xie W, Regan MM, 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(34): 5794-9.
3. Research C for DE and Approved Drugs - FDA grants regular approval to Cabometyx for first-line treatment of advanced renal cell carcinoma [cited 2019 Jan 1]. Available at: [www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm589842.htm](http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm589842.htm)

## Objetivo del tratamiento del cáncer renal: supervivencia y calidad de vida de los pacientes

C. SUÁREZ RODRÍGUEZ

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

¿Cuál debe ser nuestro objetivo en el tratamiento del cáncer renal metastásico (CCRm)?

Idealmente, diríamos que es la curación, pero un objetivo más realista debe ser aumentar la supervivencia con la mejor calidad de vida posible. Dicha calidad de vida dependerá del control de la enfermedad por parte del fármaco y del perfil de efectos adversos.

El estudio CheckMate-214 (1) es el único estudio fase III de primera línea que ha demostrado un aumento en supervivencia global (Aunque, recientemente se ha comunicado en una nota de prensa que el estudio KEYNOTE-426 demuestra un aumento de supervivencia de pembrolizumab+axitinib frente a sunitinib en primera línea, estamos pendientes de que se presenten los resultados). Dicho estudio aleatorizó 1:1, pacientes con CCRm a recibir tratamiento de primera línea con sunitinib o nivolumab (3 mg/kg) más ipilimumab (1 mg/kg) (N+I) cada 3 semanas por cuatro dosis, seguido de nivolumab cada 2 semanas de mantenimiento. Los 3 coobjetivos primarios fueron tasa de respuesta (TR), supervivencia global (SG) y supervivencia libre de progresión (SLP) en los pacientes de pronóstico intermedio y pobre del IMDC. Se incluyeron 1096, de los cuales el 61% (847) eran de riesgo intermedio / pobre.

La mediana de SG no se había alcanzado en el momento de la publicación en el brazo de combinación frente a 26.0 meses con sunitinib (HR = 0,63,  $p < 0,001$ ). Con una mediana de seguimiento de 25,2 meses la tasa de pacientes vivos a los 18 meses fue del 75% con N+I y 60% con sunitinib. Las tasas de respuestas fueron 42% y 27% ( $p < 0,0001$ ) en el brazo de N+I y sunitinib respectivamente. Se objetivaron respuestas completas en el 9% de los pacientes del grupo de inmunoterapia frente el 1% en la cohorte de sunitinib (Tabla I). El porcentaje de pacientes con respuesta mantenida más de 18 meses fue 13% y 4%, respectivamente (2).

Curiosamente, la tasa de respuestas en el grupo de buen pronóstico, que era un objetivo exploratorio, fue

mejor con sunitinib que con N+I (52% frente a 29%). En el subgrupo de pacientes con diferenciación sarcomatoide se observó una TR del 56,7% con 18,3% de pacientes presentando respuesta completa (3).

La mediana de SLP fue de 11,6 meses y 8,4 meses, respectivamente (HR = 0,82,  $p = 0,03$ , no estadísticamente significativo por el umbral previamente especificado de 0,009). La mediana de SLP en los pacientes con PDL1+ fue de 22,8 en el brazo de inmunoterapia vs 5.9 meses en el de sunitinib.

Los test de calidad de vida (4) de los 847 pacientes incluidos de pronóstico intermedio y pobre objetivaron una mejoría estadísticamente significativa a favor de N+I en el en el FKSI-19 (Functional Assessment Of Cancer Therapy (FACT)-Kidney Symptom Index 19) (Fig. 1) desde el basal ( $p < 0,05$ ).

El perfil de toxicidad de la combinación fue consistente con los resultados de estudios previos y fueron menos frecuentes en el brazo de combinación. Los efectos adversos (EA) más comunes de N+I fueron fatiga, prurito, diarrea, *rash* y náuseas. Los EA grados 3 y 5 ocurrieron

TABLA I

Resultados	n = 847	
	NIVO + IPI n = 425	SUN n = 422
Tasa de respuestas confirmada % (95% CI)	42 (37-47)	27 (22-31)
$p < 0,001$		
Mejor TR confirmada (%)		
RC	9	1
RP	32	25
EE	31	45
PE	20	17
No evaluable	8	12

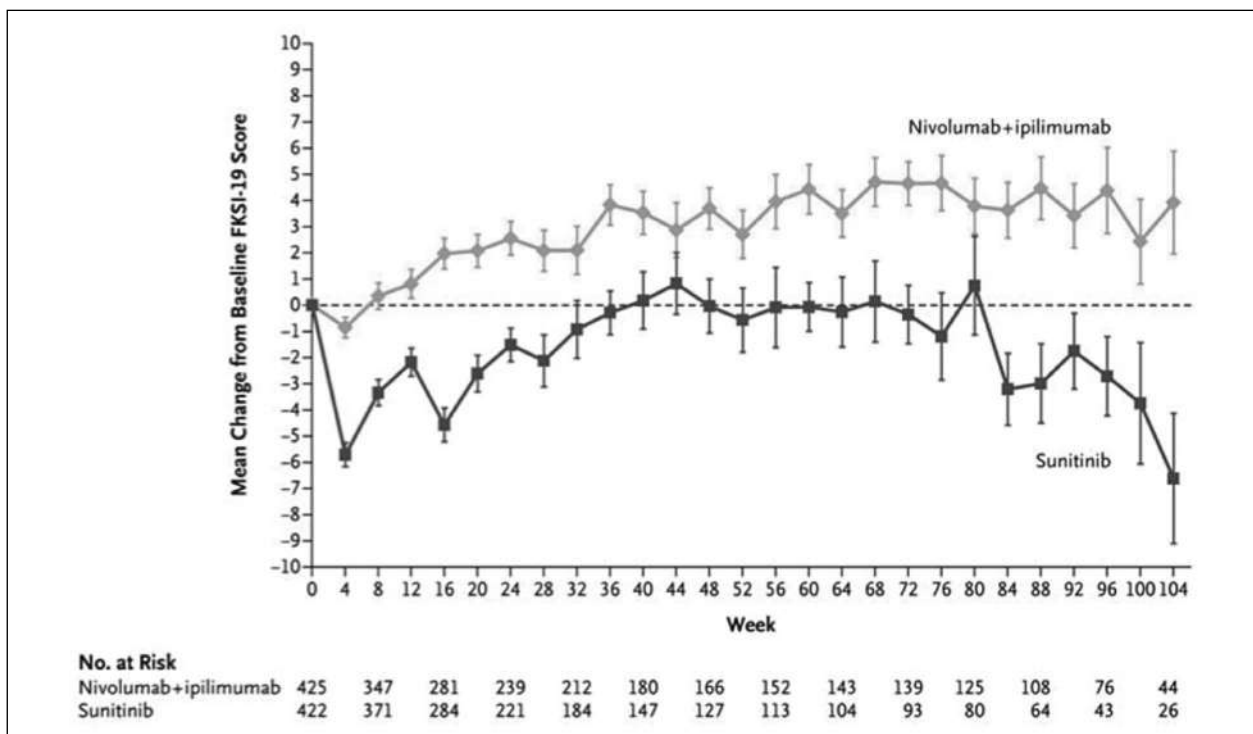


Fig. 1. Gráfica extraída de NEJM 2018.

en el 46% y 63% de N+I y sunitinib respectivamente (5). La mayoría de estos efectos en el brazo de N+I, excepto las endocrinopatías, se resolvieron en un período corto de tiempo (menos de 12 semanas).

Las respuestas con inmunoterapia pueden ser duraderas y así lo demuestran los resultados de seguimiento a largo plazo de estudios fase I-II de nivolumab en monoterapia (6). Con un seguimiento mínimo de 50 meses, se objetivó que un tercio de los pacientes seguían vivos a los 5 años. Este análisis, además demostró que la mayoría de los efectos adversos aparecen en los 6 primeros meses y eran muy raros más allá de los dos años.

Por lo tanto, nivolumab + ipilimumab aumenta la supervivencia con un perfil de efectos adversos favorable y una mejoría de la calidad de vida en los pacientes de pronóstico intermedio y pobre.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Motzer RJ, Tannir NM, McDermott DF, et al. Nivolumab plus Ipilimumab versus Sunitinib in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;378(14):1277-90.
2. Rini BI, Tannir NM, Escudier B, et al. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.8):viii303-viii331.
3. McDermott DF, Motzer RJ, Rini BI, et al. CheckMate 214 Retrospective Analyses of Nivolumab Plus Ipilimumab or Sunitinib in IMDC Intermediate/Poor-Risk Patients with Previously Untreated Advanced Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Features. Seventeenth International Kidney Cancer Symposium 2018.
4. Cella D, Grunwald V, Escudier B, et al. Quality of life in patients with advanced renal cell carcinoma in the randomized, open-label CheckMate 214 trial. *J Clin Oncol* 2018;36(15):3073-3073.
5. Tannir NM, Hammers HJ, Amin A, et al. *J Clin Oncol* 2018; 36(Suppl.6S):abstr 686.
6. McDermott DF, Motzer RJ, Atkins MB, et al. *J Clin Oncol* 2016; 34(Suppl.):abstr 4507.



## Tivozanib: ¿hace falta un nuevo TKI en 1L de CCR?

J. PUENTE VÁZQUEZ

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

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

Todo este conocimiento ha permitido la aparición de nuevos agentes antiangiogénicos, especialmente los inhibidores multiquinasas, que van dirigidos contra objetivos clave en la génesis y mantenimiento del cáncer renal (sunitinib, pazopanib, sorafenib, bevacizumab, axitinib). Desgraciadamente la mayoría de los pacientes tratados en primera línea con los agentes más habituales (sunitinib o pazopanib) progresarán tras un intervalo de tiempo de 9-11 meses, lo cual explica la necesidad de contar con nuevas estrategias terapéuticas que impacten en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes.

A pesar de su eficacia antitumoral, los VEGFR-TKI están limitados parcialmente por una baja tolerabilidad, lo que comúnmente conduce a interrupciones de tratamientos, reducción de dosis o, potencialmente, discontinuaciones de tratamiento. Estos eventos adversos suelen estar directamente relacionado con la inhibición de VEGFR (por ejemplo, hipertensión, sangrado), y otros, como el síndrome mano-pie, el prurito, diarrea, mielosupresión y cardiotoxicidad, por acción *off-target*. La frecuencia específica de estos eventos adversos está relacionada con el perfil de inhibición multiquinasas de los diferentes tratamientos. Los intentos de mejorar la especificidad de la inhibición de VEGFR han llevado al desarrollo y aprobación de los VEGFR-TKI de segunda generación, que son más específicos, más potentes y tener menos interacción fuera del objetivo, con el objetivo de mejorar la tolerabilidad mientras se mantiene o mejora de la eficacia antitumoral.

Dos de estos agentes han sido aprobados para su uso en pacientes con CCR avanzado: tivozanib y axitinib. En la Unión Europea (UE), tivozanib está indicado para el tratamiento de primera línea de pacientes adultos con CCR avanzado y para pacientes en progresión tras un tratamiento previo con citosinas. Tivozanib es un potente inhibidor selectivo de los tres VEGFR, 1, 2 y 3, con una vida media de alrededor de 5 días. Inhibe VEGFR 1, 2 y 3 en concentraciones picomolares pero con una interacción mucho menor con otras quinasas (como c-Kit, PDGF o Raf).

El programa de ensayo clínico de tivozanib incluyó un estudio fase III aleatorizado, multicéntrico, abierto, que comparó tivozanib con sorafenib en pacientes con CCR avanzado no previamente tratado.

En el momento de su desarrollo original, en el año 2013, la solicitud de nuevo medicamento (NDA) presentada para tivozanib fue rechazado por la FDA de los EE. UU. Sin embargo, en una nueva solicitud hecha a la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en 2016, se consideró que tivozanib había mostrado un perfil de riesgo/beneficio suficientemente favorable para que el Comité le otorgue una opinión positiva del CHMP y la aprobación por parte de la Comisión Europea en 2017.

Durante la presentación repasaremos el desarrollo clínico de tivozanib en cáncer renal, los resultados de los diferentes ensayos clínicos e intentaremos posicionarlo en el algoritmo de tratamiento de esta enfermedad.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Porta C, Levy A, Hawkins R, et al. Impact of adverse events, treatment modifications, and dose intensity on survival among patients with advanced renal cell carcinoma treated with first-line sunitinib: a medical chart review across ten centers in five European countries. *Cancer Med* 2014;3:1517-26.
2. Eskens FALM, de Jonge MJA, Bhargava P, et al. Biologic and clinical activity of tivozanib (AV-951, KRN-951), a selective

- inhibitor of VEGF receptor-1, -2, and -3 tyrosine kinases, in a 4-week-on, 2-week-off schedule in patients with advanced solid tumors. *Clin. Cancer Res* 2011;17:7156-63.
3. Wong HH, Eisen T. Tivozanib for the treatment of metastatic renal cancer. *Expert Rev. Anticancer Ther* 2013;13:649-60.
  4. Fotivda (tivozanib). Summary of Product Characteristics (SPC) [consultado 23 de noviembre 2017]. Available at: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/004131/WC500239033.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Product_Information/human/004131/WC500239033.pdf)
  5. Motzer RJ, Nosov D, Eisen T, et al. Tivozanib versus sorafenib as initial targeted therapy for patients with metastatic renal cell carcinoma: results from a phase III trial. *J Clin Oncol* 2013;31:3791-99.
  6. Molina AM, Hutson TE, Nosov D, et al. Efficacy of tivozanib treatment after sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: crossover of a phase 3 study. *Eur J Cancer Oxf Engl* 2018;94:87-94.

# Posición actual y horizonte de pembrolizumab en el cáncer urotelial

E. GRANDE PULIDO

*Servicio de Oncología Médica. MD Anderson Cancer Center. Madrid*

Pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal del tipo IgG4 dirigido contra el receptor de PD-1 (programmed cell death protein 1) que se encuentra aprobado según ficha técnica para su uso en pacientes con carcinoma urotelial avanzado o metastásico que han fracasado a una primera línea de quimioterapia o bien en primera línea de tratamiento en aquellos pacientes que no sean candidatos a recibir cisplatino y que tengan expresión de PD-L1 en el tumor (1).

La quimioterapia tradicional basada en cisplatino o carboplatino junto a gemcitabina ha sido referente en el tratamiento inicial de pacientes con cáncer urotelial desde hace más de 20 años. A pesar de inducir respuestas radiológicas significativas en hasta el 50% de los pacientes elegibles para recibir cisplatino, el problema de su uso deriva en que sólo un 10-20% de las mismas son duraderas y a costa de toxicidades elevadas. Dado el hecho de que la mayoría de los pacientes son diagnosticados cuando cuentan con más de 72 años, con comorbilidades que afectan a la función renal, pérdida auditiva, alteraciones cardíacas, neuropatías, etc., se cree que más del 40% de los pacientes serían inelegibles en la práctica diaria para recibir cisplatino, por lo que la eficacia de la quimioterapia se reduce aún más y la mediana de supervivencia global difícilmente alcanza los 9 meses (2).

Probablemente, debido a su asociación con el tabaco, el cáncer urotelial es, tras el melanoma y el cáncer de pulmón, el tumor sólido que presenta una mayor carga mutacional. Esta acumulación de mutaciones se cree que pudiera estar detrás de una mayor capacidad de presentación de antígenos tumorales al sistema inmune y, por tanto, una mayor posibilidad para conseguir su activación para que éste reconozca al tumor y se pueda actuar contra él (3). Del mismo modo, es frecuente encontrar una elevada infiltración de células del sistema inmune en el seno de los tumores uroteliales, sugiriendo un papel importante de este sistema inmune en el desarrollo y mantenimiento de estos tumores (4).

En el estudio de fase III denominado KEYNOTE-045, un total de 542 pacientes con carcinoma urotelial localmente avanzado o metastásico que habían recibido una línea previa de tratamiento basada en platino, fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab o una de estas tres quimioterapias frecuentemente utilizadas en segunda línea en la práctica habitual; vinflunina, docetaxel o paclitaxel. Comparado con el tratamiento de quimioterapia, pembrolizumab demostró ofrecer un aumento significativo en la supervivencia global (mediana de 10,3 frente a 7,4 meses; HR 0,73; IC 95% 0,59-0,91), una mayor tasa de respuestas radiológicas objetivas (21% frente a 11%), y una menor tasa de efectos adversos de grado 3 (16,5% frente a 50,2%) (5). No solo en términos de eficacia, sino que pembrolizumab logró mejorar el tiempo hasta el deterioro del paciente y la calidad de vida frente al tratamiento con la quimioterapia clásica (6).

De una manera similar, pembrolizumab demostró en el estudio KEYNOTE-052 ofrecer a los pacientes diagnosticados de un carcinoma urotelial metastásico en primera línea de tratamiento que no eran candidatos a recibir tratamiento con cisplatino una eficacia al menos comparable a la tradicionalmente aportada con regímenes de combinación con carboplatino. De hecho, de los 370 pacientes reclutados en este estudio en el que todos ellos recibieron pembrolizumab, 179 (49%) contaban con más de 75 años. La tasa de respuestas alcanzada fue del 29% según criterios RECIST con 8 respuestas completas. Tras 11,5 meses de seguimiento, aún no se había alcanzado la mediana de duración de la respuesta y en el al menos el 67% de los pacientes que alcanzaron una respuesta radiológica, ésta se mantenía tras 12 meses de tratamiento. La mediana de la supervivencia global en la población por intención de tratamiento fue de 11,5 meses y alcanzó los 18,5 meses en los pacientes con una expresión positiva de PD-L1 en el *score* combinado (CPS > 10) (7).

Más allá de la eficacia en pacientes metastásicos, pembrolizumab como agente único ha demostrado tener actividad como tratamiento neoadyuvante en el estudio PURE-01 en pacientes con enfermedad localizada músculo-invasiva y en el estudio KEYNOTE-057 en pacientes con enfermedad localizada no músculo-invasiva, pero de alto riesgo de recidiva (8,9).

El desarrollo de pembrolizumab no se detiene aquí en el contexto de los tumores uroteliales y ya hay en marcha varios estudios de fase III persiguiendo la aprobación en primera línea de la enfermedad metastásica en combinación con quimioterapia (KEYNOTE-361), en el contexto adyuvante (AMBASSADOR), neoadyuvante (KEYNOTE-866), y para pacientes con enfermedad no músculo-invasiva de alto riesgo de recidiva en combinación con *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG) (KEYNOTE-676).

#### BIBLIOGRAFÍA

- Gallacher D, Armoiry X, Auguste P, et al. Pembrolizumab for Previously Treated Advanced or Metastatic Urothelial Cancer: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *Pharmacoeconomics* 2018 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1007/s40273-018-0689-3
- Tripathi A, Plimack ER. Immunotherapy for Urothelial Carcinoma: Current Evidence and Future Directions. *Curr Urol Rep* 2018;19(12):109.
- Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 2013;500(7463): 415-21.
- Sharma P, Shen Y, Wen S, et al. CD8 tumor infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci (USA)* 2007;104(10):3967-72.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376(11):1015-26.
- Vaughn DJ, Bellmunt J, Fradet Y, et al. Health-Related Quality-of-Life Analysis From KEYNOTE-045: A Phase III Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy for Previously Treated Advanced Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36(16):1579-87.
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483-92.
- Necchi A, Anichini A, Raggi D, et al. Pembrolizumab as Neoadjuvant Therapy Before Radical Cystectomy in Patients with Muscle-Invasive Urothelial Bladder Carcinoma (PURE-01): An Open-Label, Single-Arm, Phase II Study. *J Clin Oncol* 2018;JCO1801148 [Epub ahead of print]. DOI: 10.1200/JCO.18.01148
- De Wit R, Kulkarni G, Uchio E, et al. Pembrolizumab for high-risk non-muscle invasive bladder cancer unresponsive to *Bacillus Calmette-Guerin*: results from an interim analysis of KEYNOTE-057. Oral presentation at the 2018 European Society for Medical Oncology Congress (#ESMO18), October 19-23, 2018. Munich (Germany).

# Atezolizumab como una realidad en la práctica clínica en carcinoma urotelial metastásico

A. GÓMEZ DE LIAÑO

*Servicio de Oncología Médica. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria*

En los últimos años, los inhibidores de puntos de control inmune han irrumpido en el escenario del carcinoma urotelial metastásico.

Atezolizumab, un inhibidor de PD-L1, ha sido aprobado en segunda línea tras fallo a platino, en base a un estudio fase III que si bien no cumplió su objetivo primario (aumento de supervivencia global en población PD-L1 positiva frente a quimioterapia), demostró una tasa de respuestas similar a quimioterapia, con una duración de respuesta más duradera y con un perfil de seguridad excelente; todo ello consistente con los datos previos del fármaco e indirectamente equiparable a la actividad de otras drogas similares.

Por otra parte, en base a un estudio fase 2, atezolizumab está aprobado en 1ª línea para pacientes no aptos a cisplatino. Recientemente, esta aprobación se ha visto restringida a pacientes con biomarcador positivo. En espera de datos de los estudios fases III, existe cierta preocupación sobre el empleo de inmunoterapia como agente único en esta población. A lo largo de la sesión, se revisarán los datos de atezolizumab en carcinoma urotelial, centrándonos en su aplicabilidad en la práctica real y se discutirán preguntas emergentes en este escenario, así como la posible selección de pacientes candidatos a este tratamiento.

## ¿Dónde estamos hoy?

J. PUENTE VÁZQUEZ

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

El cáncer de próstata (CaP) representa el 13,5% de todos los tumores diagnosticados en varones en el mundo, lo que le convierte en el tumor más frecuente del varón (Ryan CJ *et al.* 2013). Aunque la incidencia del CaP aumenta con la edad, cada vez se diagnostica en pacientes más jóvenes. En general, es más frecuente entre los hombres > 50 años y alrededor del 60% de los casos se presentan en hombres > 65 años de edad (Schiele *et al.* 2013).

La evidencia disponible sobre la epidemiología del CaP en España es incierta y está poco documentada a nivel poblacional (Virsedá *et al.* 2017). La Sociedad Española de Oncología Médica en su informe anual sobre Las Cifras del Cáncer en España 2018 que incluye los datos de la Red Española de Registro de Cáncer (REDECAN), así como la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer de la OMS (Proyecto GLOBOCAN), estima una incidencia total de 30076 casos nuevos/año, con una estimación de la prevalencia a 5 años de 101781 pacientes y 5752 fallecimientos/año por esta enfermedad.

A pesar de estas cifras, la mayor parte de los casos son diagnosticados en estadios tempranos donde la posibilidad de curación es elevada. Así, se estima que sólo en torno a un 5% de los pacientes se presentan en fase avanzada en el momento del diagnóstico. A éstos hay que sumar un 20-30% de pacientes que tras un diagnóstico de enfermedad localizada recaerán de forma sistémica. Cuando el CaP progresa tras la terapia local (valorado por la elevación del PSA), los pacientes pueden recibir TDA (Hong y Kim 2014). En ese momento, el tratamiento establecido para el CP avanzado pivota entorno a la anulación del eje andrógeno-receptor habiendo consistido tradicionalmente en la anulación de la producción de testosterona mediante la castración (farmacológica o quirúrgica). La castración tiene una alta eficacia en el control de la enfermedad diseminada que se estima en un 80%. No obstante, llega un momento en el que

la mayoría de los pacientes dejan de responder a la TDA y progresan a CPRC. Una proporción de ellos presentará CPRC sin metástasis detectables (CPRCnm) (Tombal 2012). Cuando aparecen metástasis, los pacientes progresan a CPRCm. En este último contexto, las diferentes opciones terapéuticas incluyen tratamientos que interfieren con el estímulo androgénico del crecimiento tumoral, inmunoterapia, radiofármacos y quimioterapia con taxanos entre otros. La elección entre una u otra alternativa suele estar condicionada por la situación clínica del paciente (sintomático vs con leves síntomas/asintomático), por la distribución de la enfermedad avanzada (metástasis óseas frente a metástasis viscerales) y por la dinámica del antígeno prostático específico [PSA] (tiempo de doblaje del PSA largo frente a corto).

Los pacientes con CPRCnm constituyen un subgrupo de pacientes con CaP localizado o localmente avanzado, cuyo cáncer ha evolucionado de tal manera que es resistente a la TDA tradicional; no obstante, el cáncer no está diseminado (metastatizado) o aparentemente no es claramente visible por métodos de imagen convencional. (Chandrasekar *et al.* 2015). La incidencia futura del CPRCnm también dependerá de la introducción de tecnologías de imagen avanzadas. La alta sensibilidad de estas nuevas herramientas de imagen permite una detección más temprana de la enfermedad metastásica y una intervención precoz, lo cual podría ir reduciendo la población de pacientes con CPRCnm (Anantharaman y Small 2017).

Estos pacientes presentan mayor riesgo de presentar metástasis, en comparación con otros pacientes con CaP localizado o localmente avanzado (Kirby, Hirst, and Crawford 2011). El 33% de todos los pacientes con CPRCnm desarrollan metástasis en los 2 años siguientes después de volverse resistentes a la castración (Kirby, Hirst y Crawford 2011), y más de la mitad en un periodo de 3 años (Moreira *et al.* 2016). En un estudio realizado

en hombres con CPRCnm, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) con metástasis óseas fue de 30 meses (Smith *et al.* 2005).

El PSADT es un factor predictor de aparición de metástasis, y dicha situación clínica, condiciona un incremento en la mortalidad cáncer específica. Un tiempo corto de duplicación del PSA (TD-PSA) es un factor predictivo para el riesgo de desarrollo de enfermedad metastásica, ya que la mediana de aparición de metástasis es inferior a un año en pacientes con PSADT menor a 3 meses (Howard *et al.* 2017). Además, aquellos pacientes con CPRCnm y un TD-PSA  $\leq 10$  meses mostraron una mediana de SG de 42,2 meses ( $\sim 3,5$  años) (Smith *et al.* 2013). Dicha circunstancia se acompaña de un deterioro de a CVRS. En un estudio observacional de pacientes con CPRCm: el 67,3% de los pacientes presentó dolor o molestia, el 58,1% presentó problemas para realizar sus

actividades habituales, el 53,1% presentó problemas de movilidad, el 37,7% presentó problemas de ansiedad/depresión y el 32,7% presentó problemas de autocuidado (Wolff, Tolle y Gedamke 2012).

Por todo ello, en comparación con el CPRCm, el CPRCnm tiene un pronóstico más favorable (Moreira *et al.* 2016; Smith *et al.* 2012). No obstante, se estima que al menos una tercera parte de los pacientes con CPRCnm acaba desarrollando metástasis en un periodo de 2 años (Smith *et al.* 2011; Smith *et al.* 2005) y más de la mitad en un periodo de 3 años (Moreira *et al.* 2016). Una vez que aparece, el CPRCm es fatal, con una mediana de supervivencia de aproximadamente 3 años (Hussain M *et al.* 2018). El retraso en el tiempo a la metástasis es clínicamente relevante y podría retrasar las complicaciones relacionadas con el cáncer y prolongar la supervivencia (Hussain M *et al.* 2018).

## Enzalutamida: el valor de la experiencia en un nuevo horizonte

E. GALLARDO DÍAZ

*Servicio de Oncología. Hospital Parc Taulí. Institut d'Investigació i Innovació Parc Taulí I3PT. Universitat Autònoma de Barcelona. Sabadell, Barcelona*

La situación de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico (CPRCnM) se refiere en general a los pacientes en progresión durante la privación androgénica indicada en la recidiva bioquímica tras un tratamiento local radical del tumor primario. Entre los pacientes con CPRCnM, la mediana de supervivencia libre de metástasis (SLM) óseas es de 25-30 meses (1). Sin embargo, la evolución de estos pacientes es muy heterogénea. El riesgo de aparición de metástasis se relaciona directamente con la velocidad de elevación del antígeno prostático específico (PSA), asociándose un mayor riesgo con un tiempo de duplicación del PSA (TD-PSA) inferior a 10 meses (2). Asimismo, el retraso de la aparición de metástasis en cáncer de próstata se ha correlacionado con la prevención de complicaciones y con la supervivencia global (SG) (3).

Por todo lo anterior, se ha completado tres estudios con diseño similar, comparando enzalutamida [ENZ] (PROSPER) (4), apalutamida [APA] (SPARTAN) (5) o darolutamida (ARAMIS) (6), fármacos de nueva generación que actúan contra el receptor androgénico, respecto a placebo en pacientes con CPRCnM con TD-PSA inferior a 10 meses, con objetivo principal de beneficio en la SLM. De los dos primeros ensayos se ha publicado resultados que cumplen el objetivo principal, mientras que del tercero se ha comunicado también el cumplimiento de dicho objetivo, sin haberse publicado aún los resultados (7).

El ensayo PROSPER enfrentó ENZ (160 mg al día) con placebo, con una ratio de aleatorización 2:1 entre ambos brazos (4). Como hemos mencionado, el objetivo principal fue la SLM mediante revisión centralizada (incluyendo la muerte por cualquier causa durante el periodo de tratamiento), con objetivos secundarios de interés como la SG, tiempo a la progresión del PSA, remisión del PSA, tiempo hasta el siguiente tratamiento antineoplásico, calidad de vida y seguridad. Se incluyó

1401 pacientes, 933 en el brazo experimental y 468 en el control. Entre las características demográficas de los pacientes, la mediana de edad fue de 74 años (rango 50-95) y la mediana del PSA entre 10 y 11 ng/mL, resultando destacable que el 77% de la población se incluyó con un TD-PSA inferior a 6 meses y que la mediana del TD-PSA fue de 3,7 meses.

En el ensayo PROSPER, en el momento del corte de datos, la mediana de SLM fue de 36,6 meses para ENZ y 14,7 meses para placebo, con una *hazard ratio* (HR) de 0,29 (IC 95%, 0,24-0,35,  $p < 0,001$ ) (Fig. 1). Es de destacar que el 59% de los casos de progresión afectaron localizaciones de partes blandas y que el beneficio de ENZ se mantuvo en el análisis de todos los subgrupos pre-especificados. Respecto a los objetivos secundarios, ENZ resultó superior a placebo en la tasa de remisiones del PSA, así como en el tiempo a la progresión del PSA y hasta el siguiente tratamiento (Tabla I). La mayor parte de los pacientes en el brazo de ENZ recibió posteriormente abiraterona (38%), así como ENZ en el brazo de placebo (36%). Por otra parte, la mediana de SG no se alcanzó en ninguno de los dos brazos, con un 12% de eventos y no hubo diferencias en los parámetros de deterioro de la calidad de vida.

Por lo que se refiere a los eventos adversos (EA), estos fueron discretamente superiores en el brazo de ENZ (88% frente a 77%), así como en los EA grados 3-4 (31% frente a 23%). La tasa de EA que condujo a la interrupción del tratamiento fue del 9% y 6% para ENZ y placebo. La fatiga fue el EA más frecuente con ENZ. Entre los EA de interés, estos también fueron más frecuentes en los pacientes con ENZ: hipertensión (12% frente a 5%), eventos cardiovasculares mayores (5% frente a 3%), trastornos mentales (5% frente a 2%) y caídas o fracturas no patológicas (17% frente a 8%). Tres pacientes con ENZ presentaron convulsiones, consideradas como EA severos y relacionadas con el tratamiento. Por otra parte,



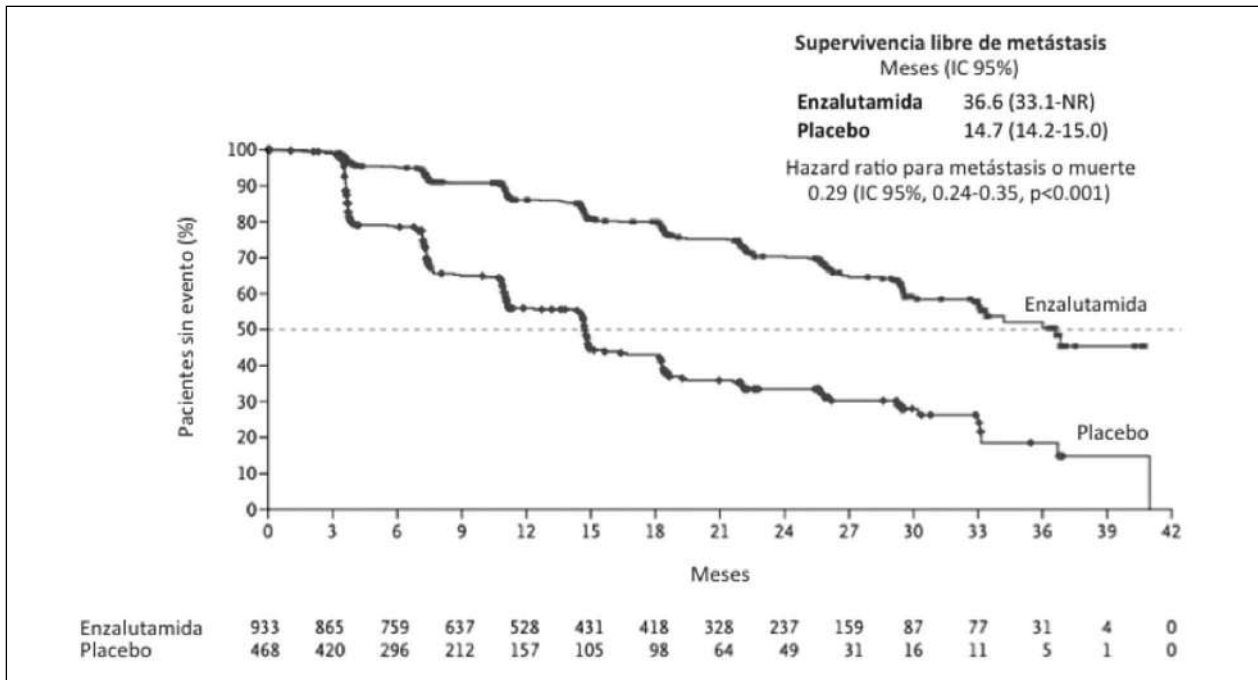


Fig. 1. Curvas de estimación de supervivencia libre de metástasis en PROSPER.

TABLA I  
OBJETIVOS DE EFICACIA DEL ENSAYO PROSPER

	Enzalutamida n = 933	Placebo n = 468	Hazard ratio (IC 95%)	Valor de p
<i>Objetivo principal</i>				
Supervivencia libre de metástasis, mediana en meses	36,6	14,7	0,29 (0,24-0,35)	< 0,001
Metástasis o muerte, n.º (%)	219 (23)	228 (49)		
Progresión radiológica, n.º (%)	187/219 (85)	224/228 (98)	-	-
Muerte, n.º (%)	32/219 (15)	4/228 (2)		
<i>Objetivos secundarios</i>				
Progresión de PSA				
Tiempo a progresión, mediana en meses	37,2	3,9	0,07 (0,05-0,08)	< 0,001
Pacientes en progresión, n.º (%)	208 (22)	324 (69)	-	-
Siguiete tratamiento antineoplásico				
Tiempo, mediana en meses	39,6	17,7	0,21 (0,17-0,26)	< 0,001
Pacientes con siguiete tratamiento, %	142 (15)	226 (48)	-	-
Supervivencia global				
Mediana, meses	NR	NR	0,80 (0,58-1,09)	0,15
Pacientes fallecidos, n.º (%)	103 (11)	62 (13)	-	-
Respuestas del PSA, n.º (%)				
	712 (76)	11 (2)	-	-
Deterioro de puntuación de FACT-P				
Mediana, meses	11,1	11,1	0,92 (0,79-1,08)	-
Pacientes con deterioro, n.º (%)	506 (54)	239 (51)	-	-

IC: intervalo de confianza; FACT-P: Functional Assessment of Cancer Therapy-Prostate.

las muertes sin progresión radiológica fueron más frecuentes en el brazo de ENZ, 32 (3%) frente a 4 (1%) con placebo.

Los resultados de eficacia del estudio SPARTAN resultaron equiparables a los del PROSPER: beneficio en SLM, con 40.5 frente a 16.2 meses para APA frente a placebo (HR 0,28; IC 95%, 0,23-0,35;  $p < 0,001$ ), además de un retraso en el tiempo hasta la progresión sintomática (HR 0,45; IC 95%, 0,32-0,63;  $p < 0,001$ ) (5). Sin embargo, existen algunas diferencias entre ENZ y APA en el perfil de seguridad. En SPARTAN, también se describió mayor frecuencia de EA en el brazo de APA frente a placebo (96,5% frente a 93,2%), así como de EA grados 3-4 (45,1% frente a 34,2%), con una tasa de EA que provocó la interrupción del tratamiento de 10,6% y 7%, respectivamente. También la fatiga fue el EA más frecuente con APA. Entre los EA de interés, resultaron

más frecuentes con APA frente a placebo: hipertensión (24,8% frente a 19,8%), trastornos mentales (5,1% frente a 3%), caídas (15,6% frente a 9%) y fracturas (11,7% frente a 6,5%), con dos casos comunicados de convulsiones. La incidencia de algunos EA fue más elevada en SPARTAN respecto a PROSPER, como hipertensión arterial (24,8% con APA frente a 12% con ENZ) y diarrea (20,3% con APA frente a 10% con ENZ) (Tabla II). Sin embargo, el *rash* cutáneo, no comunicado en PROSPER, es quizá el EA diferencial en SPARTAN con una incidencia del 23,8% con APA, con 5,2% de *rash* grados 3-4, y 5,5% y 0,3%, respectivamente, con placebo.

Los resultados de ambos estudios han llevado a la aprobación de ENZ y APA para la indicación de CPRC-nM, además de la recomendación de ambos fármacos en la guía de la NCCN con categoría 1, especialmente si el

TABLA II  
TOXICIDAD EN ENSAYOS PROSPER Y SPARTAN

	PROSPER				SPARTAN			
	Enzalutamida		Placebo		Apalutamida		Placebo	
	Total	Grados 3-4	Total	Grados 3-4	Total	Grados 3-4	Total	Grados 3-4
	<i>N.º de pacientes (%)</i>							
Total EA	808 (87)	292 (31)	360 (77)	109 (23)	775 (96,5)	362 (45,1)	371 (93,2)	136 (34,2)
EA severos	226 (24)	-	85 (18)	-	199 (24,8)	-	92 (23,1)	-
EA que ocasionan interrupción	87 (9)	-	28 (6)	-	85 (10,6)	-	28 (7,0)	-
EA relacionados con muerte	32 (3)	-	3 (1)	-	10 (1,2)	-	1 (0,3)	-
<i>Eventos adversos seleccionados</i>								
Fatiga	303 (33)	27 (3)	64 (14)	3 (1)	244 (30,4)	7 (0,9)	84 (21,1)	1 (0,3)
Hipertensión	111 (12)	43 (5)	24 (5)	10 (2)	199 (24,8)	115 (14,3)	79 (19,8)	47 (11,8)
Rash	-	-	-	-	191 (23,8)	42 (5,2)	22 (5,5)	1 (0,3)
Diarrea	91 (10)	3 (< 1)	45 (10)	2 (< 1)	163 (20,3)	8 (1,0)	60 (15,1)	2 (0,5)
Náuseas	106 (11)	3 (< 1)	40 (9)	0	145 (18,1)	0	63 (15,8)	0
Artralgias	78 (8)	1 (< 1)	32 (7)	1 (< 1)	128 (15,9)	0	30 (7,5)	0
Caídas	106 (11)	12 (1)	19 (4)	3 (1)	125 (15,6)	14 (1,7)	36 (9,0)	3 (0,8)
Fracturas	-	-	-	-	94 (11,7)	22 (2,7)	26 (6,5)	3 (0,8)
Vértigo	91 (10)	4 (< 1)	20 (4)	0	75 (9,3)	5 (0,6)	25 (6,3)	0
Pérdida de peso	55 (6)	2 (< 1)	7 (2)	0	129 (16,1)	9 (1,1)	25 (6,3)	1 (0,3)
Deterioro mental	48 (5)	1 (< 1)	9 (2)	0	41 (5,1)	0	12 (3,0)	0
Hipotiroidismo	-	-	-	-	65 (8,1)	0	8 (2,0)	0
Convulsiones	3 (< 1)	2 (< 1)	0	0	2 (0,2)	0	0	0
EA cardiovasculares mayores	48 (5)	34 (4)	13 (3)	8 (2)	-	-	-	-

EA: eventos adversos.

TD-PSA es inferior a 10 meses (8). No obstante, además del criterio del TD-PSA, se ha de considerar la selección de los pacientes debido al potencial riesgo de toxicidad y al coste que supone el tratamiento prolongado en este escenario.

El diseño de los ensayos en pacientes con CPRCnM incluyó la práctica de técnicas radiológicas convencionales (tomografía computerizada [TC], resonancia magnética [RM] y rastreo óseo isotópico), vigentes en la actualidad en la práctica asistencial en muchos centros, para descartar la presencia de metástasis. Sin embargo, la incorporación de nuevas técnicas de imagen funcional y molecular, como la RM multiparamétrica, el rastreo corporal mediante RM de difusión y la tomografía por emisión de positrones fusionada con TC con trazadores específicos (18-colina, fluoruro, PSMA), con mayor sensibilidad para la detección de focos neoplásicos, tanto a nivel locorregional como a distancia, con un uso cada vez más extendido, pueden obligar a replantear los escenarios de tratamiento del CPRC (9).

ENZ es, como hemos dicho, un inhibidor del receptor androgénico, que bloquea, por tanto, la activación de la vía de dicho receptor, clave en el desarrollo tumoral del cáncer de próstata en general y del CPRC. Los resultados de sendos ensayos pivotaes en el escenario de CPRC metastásico, AFFIRM (10) y PREVAIL (11), condujeron a la consideración de ENZ como estándar actual en el tratamiento de estos pacientes. La reciente aprobación de la indicación en CPRCnM, así como la amplia experiencia, tanto en diversos ensayos clínicos como en la práctica asistencial, permitirá ampliar el uso del fármaco a todo el espectro del CPRC (12).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Smith MR, Kabbinavar F, Saad F, et al. Natural history of rising serum prostate-specific antigen in men with castrate non-metastatic prostate cancer. *J Clin Oncol* 2005;23:2918-25.
2. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone metastasis-free survival in men with non metastatic castration-resistant prostate cancer: exploratory analyses by baseline prostate-specific antigen doubling time. *J Clin Oncol* 2013;31:3800-6.
3. Xie W, Regan MM, Buyse M, et al. Metastasis-free survival is a strong surrogate of overall survival in localized prostate cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:3097-104.
4. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with nonmetastatic, castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74.
5. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide treatment and metastasis-free survival in prostate cancer. *N Engl J Med* 2018; 378:1408-18.
6. Fizazi K, Shore N, Tammela T, et al. ARAMIS trial: efficacy and safety of ODM-201 in men with high-risk nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34(Suppl. 15):Abstr TPS5094. Available at: [http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15\\_suppl.TPS5094](http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.TPS5094).
7. <https://www.bayer.us/en/newsroom/press-releases/article/?id=123249> [consultado 31 de diciembre de 2018].
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Prostate Cancer [consultado 31 de diciembre de 2018]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/prostate\\_blocks.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/prostate_blocks.pdf).
9. Mateo J, Fizazi K, Gillessen S, et al. Managing nonmetastatic castration-resistant prostate cancer. *Eur Urol* 2018;pii:S0302-2838(18)30557-8.
10. Scher HI, Fizazi K, Saad F, et al. Increased survival with enzalutamide in prostate cancer after chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367(13):1187-97.
11. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371(5):424-33.
12. Zhao H, Freedland S. Enzalutamide treatment for the whole spectrum of CRPC. *Nat Rev Urol* 2018;15(11):663-5.

## ¿Qué trae el futuro de enzalutamida?

E. GONZÁLEZ BILLALABEITIA

*Servicio de Hematología y Oncología Médica. Hospital General Universitario Morales Meseguer. Murcia*

El cáncer de próstata (CaP) está entre las tres primeras causas de muerte por cáncer en varones. La deprivación androgénica es la base del tratamiento del CaP avanzado (1), aunque pese a este tratamiento, en un tiempo variable que oscila entre los 11-24 meses el tumor desarrolla resistencia a la castración y la mayoría de pacientes terminan falleciendo por progresión tumoral. El beneficio obtenido con la castración ha mejorado significativamente con la asociación de abiraterona, docetaxel y/o radioterapia del tumor primario (2). La enzalutamida es un inhibidor oral de nueva generación del receptor androgénico con un perfil de seguridad tolerable y que ha demostrado un impacto clínico significativo en situación de resistencia a la castración, aumentando la supervivencia en los pacientes metastásicos (3-5).

Existen múltiples ensayos clínicos en marcha, cuyos resultados se esperan en los próximos meses y que estudian el uso de enzalutamida en situación de sensibilidad a la castración. El estudio ARCHES (NCT02677896) (6) es un estudio fase 3 aleatorizado que compara la adición de enzalutamida a la deprivación androgénica en pacientes con cáncer de próstata metastásico que acaban de iniciar tratamiento con deprivación androgénica. Este estudio prevé incluir 1150 pacientes y tiene como objetivo primario la supervivencia libre de progresión radiográfica, incluyendo una revisión centralizada de las reevaluaciones. Entre los objetivos secundarios incluye la supervivencia global, el tiempo a la resistencia a la castración, tiempo al primer evento esquelético y el deterioro de la calidad de vida. El estudio ENZAMET (NCT02446405) (7) es un estudio promovido por la Universidad de Sídney que compara la adición de enzalutamida o antiandrogénico no esteroideo a la deprivación androgénica en pacientes metastásicos en primera línea. Ambos estudios permiten la inclusión de pacientes con tratamiento previo del tumor primario, cualquier volumen tumoral o que

hayan recibido docetaxel asociado a deprivación androgénica en primera línea de tratamiento. Este estudio tiene como objetivo primario la supervivencia global y entre los objetivos secundarios incluye la supervivencia libre de progresión y eventos adversos. Ambos estudios están estratificados por volumen tumoral y uso de docetaxel en primera línea de tratamiento. A continuación, se describen otros ensayos clínicos en marcha en este escenario: PEACE-1 (NCT01957436) estudia la adición de abiraterona y/o RT; TITAN (NCT02489318) evalúa la adición de apalutamida; ARASENS (NCT02799602) ensaya la adición de darolutamida (ODM-201; NCT02799602) y el estudio SWOG 1216 que evalúa la adición de TAK-700 frente a bicalutamida. En pacientes no metastásicos con recidiva bioquímica sensible al tratamiento hormonal destaca el estudio EMBARK (NCT02319837) (8) que aleatoriza más de 1800 pacientes a recibir enzalutamida, análogo LHRH con enzalutamida o análogo LHRH con placebo, y tiene como objetivo primario la supervivencia libre de metástasis.

El cáncer de próstata diseminado presenta un comportamiento clínico muy heterogéneo, con respuestas que oscilan entre varios años y menos de 6 meses. Es importante avanzar en el conocimiento molecular del cáncer de próstata e incorporar biomarcadores validados que permitan personalizar el tratamiento y seleccionar a los pacientes que obtienen el máximo beneficio e identificando nuevas dianas terapéuticas en los no respondedores. Es necesario un proceso riguroso de validación analítica y clínica de los biomarcadores que incluye el análisis retrospectivo de colecciones así como su validación en ensayos clínicos prospectivos. Las vías más prometedoras incluyen la presencia de ganancia y/o mutaciones en el receptor androgénico, mutaciones en P53, pérdida de PTEN y alteraciones en los genes de reparación del ADN (9).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Attard G, Parker C, Eeles RA, et al. Prostate cancer. *Lancet* 2016;387:70-82.
2. Sartor O, de Bono JS. Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:645-57.
3. Scher H, Fizazi K, Saad F, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med* 2012;367:1187-97.
4. Beer TM, Armstrong AJ, Rathkopf DE, et al. Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer before Chemotherapy. *N Engl J Med* 2014;371:424-33.
5. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74.
6. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02677896>
7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02446405>
8. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02319837>
9. González-Billalabeitia E, Conteduca V, Wetterskog D, et al. Circulating tumor DNA in advanced prostate cancer: transitioning from discovery to a clinically implemented test. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2018.

## Non metastatic castration-resistant prostate cancer

A. RODRÍGUEZ-VIDA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Parc de Salut. Barcelona*

Men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer (M0 CRPC) and a PSA doubling time (DT) of less than 10 months are at significant risk for developing metastatic disease and have short prostate cancer-specific survival. Bone metastases are a major cause of morbidity and mortality in prostate cancer. Importantly, there are no approved treatments for patients with M0 CRPC. These patients are usually treated with second hormonal manoeuvres such as adding bicalutamide or low dose steroids although these treatment options lack any evidence-based level. Therefore, prevention of metastases progression represents an important unmet medical need in these patients (Fig. 1).

Recently, two randomised phase III trials have revolutionized the management of the disease after showing a survival benefit in this setting for the first time in history. The first study, called SPARTAN, was a phase III placebo-controlled randomised international study of

third generation antiandrogen apalutamide plus androgen deprivation therapy (ADT) versus placebo plus ADT in patients with M0 CRPC and a PSA DT of less than 10 months. Primary end point was metastases-free survival (MFS). Secondary end points included time to metastasis, progression-free survival (PFS), time to symptomatic progression, overall survival (OS) and time to cytotoxic chemotherapy. 1207 patients were included. The study was positive for its primary endpoint after showing that apalutamide significantly decreases the risk of M1 or death by 72%, and delays the appearance of M1 in > 2 years in men with high-risk M0 CRPC. It was also associated with a significant improvement in time to symptomatic progression with a 55% reduction in the risk of symptomatic progression. Moreover, there was a trend towards a better OS with a 30% reduction of the risk of death (although the data still immature for assessing statistical significance) (Figs. 2 y 3).

The second study, called PROSPER, was a very similar phase III placebo-controlled randomised international study of second-generation antiandrogen enzalutamide plus ADT versus placebo plus ADT in patients with M0 CRPC and a PSA DT of less than 10 months. Primary end point was also MFS. Secondary end points included safety, time to PSA progression, OS and time to use of new anticancer therapy. 1401 patients were included. The study was also positive for its primary endpoint after showing that enzalutamide significantly decreases the risk of M1 or death by 71%, and delays the appearance of M1 in > 1.8 years in men with high-risk M0 CRPC. There was also a trend towards a better OS with a 20% reduction of the risk of death (although the data still immature for assessing statistical significance).

These are the first two randomised phases III trials to show a survival benefit for patients with M0 CRPC and represent practice-changing new standard of care options.

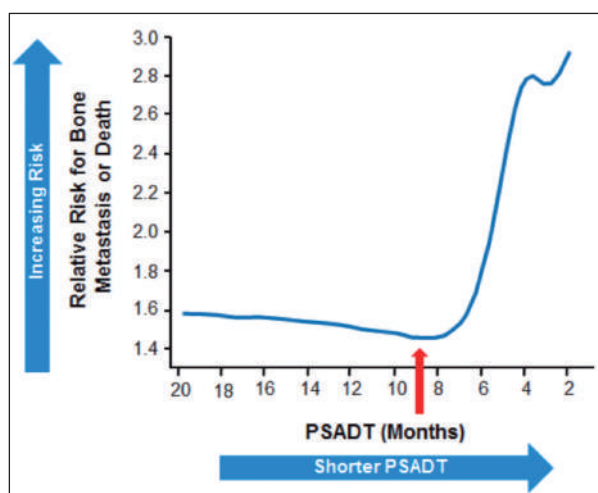


Fig. 1.

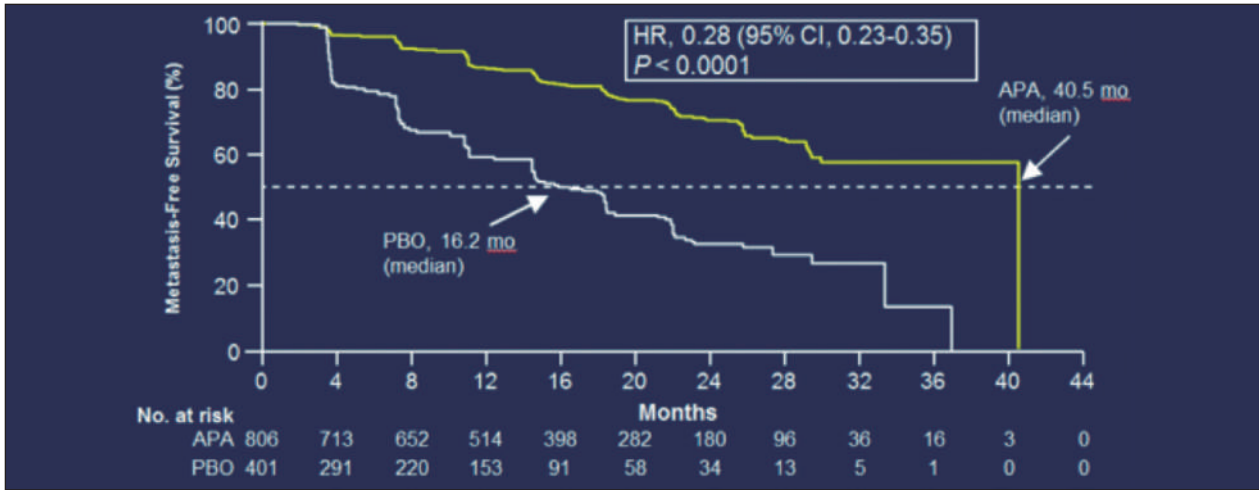


Fig. 2.

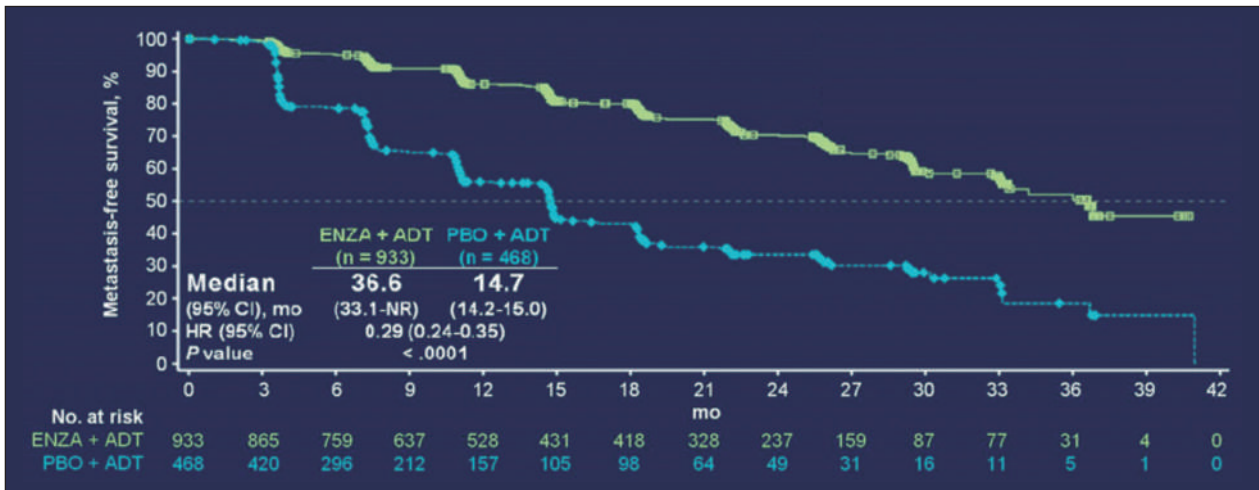


Fig. 3.

REFERENCES

1. Smith MR, Saad F, Oudard S, et al. Denosumab and bone-metastasis-free survival in men with castration-resistant prostate cancer: results of a phase 3, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2013;379:39-46.
2. Smith MR, Saad F, Chowdhury S, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(15):1408-18.
3. Hussain M, Fizazi K, Saad F, et al. Enzalutamide in men with non-metastatic castration-resistant prostate cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2465-74.

# Abiraterona en cáncer de próstata hormono-sensible metastásico

Á. PINTO MARÍN

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

Hasta el año 2015, el manejo de los pacientes diagnosticados de un carcinoma de próstata metastásico *hormone-naïve* (mHNPC) consistía básicamente en un tratamiento de deprivación androgénica (TDA). Los fármacos desarrollados en los últimos años en contexto de carcinoma de próstata metastásico resistente a castración (mCRPC) no habían demostrado hasta entonces un beneficio en la fase de mHNPC. En 2015, con la publicación del estudio CHAARTED (1), se confirmó el beneficio de añadir quimioterapia con docetaxel al TDA en estos pacientes con mHNPC.

En esta situación, la principal discusión pasó a ser a qué pacientes aplicar este tratamiento, ya que el beneficio parecía restringirse a los casos con alto volumen de enfermedad. Además, la toxicidad del tratamiento quimioterápico hacía que no todos los pacientes fueran susceptibles de recibirlo.

En el año 2017 se publican los resultados del estudio LATITUDE (2), un ensayo fase III aleatorizado que compara la administración de TDA con o sin abiraterona-prednisona en pacientes con mHNPC. Estos pacientes debían tener al menos 2 de estas 3 características de alto riesgo: Gleason 8 o superior, 3 o más metástasis óseas, o metástasis viscerales. El ensayo resulta positivo a favor del brazo de combinación de TDA con abiraterona-prednisona, con un beneficio en supervivencia global, supervivencia libre de progresión, tiempo hasta aparición de dolor, tiempo hasta evento esquelético y tiempo hasta progresión de PSA, entre otros objetivos del estudio.

Esta eficacia se confirma de forma paralela en el estudio STAMPEDE (3), nuevamente demostrando un impacto tanto en supervivencia global como en el resto de objetivos secundarios. Por lo tanto, la combinación de TDA con abiraterona-prednisona, a la luz de estos datos, se convierte en un nuevo estándar de tratamiento para estos pacientes.

No se disponen de estudios comparativos directos entre las que serían las dos opciones estándar, docetaxel

y abiraterona. Pero sí existe una comparación indirecta, dentro del estudio STAMPEDE (4), entre los pacientes que se aleatorizaron de forma contemporánea al brazo de docetaxel y al brazo de abiraterona. Sin observarse diferencias significativas en supervivencia global, la combinación con abiraterona, en comparación con docetaxel, parece presentar una supervivencia libre de progresión bioquímica y radiológica más prolongada en el tiempo. Otros análisis estadísticos realizados en este contexto arrojan resultados similares, sugiriendo una potencia superioridad de abiraterona sobre docetaxel en estos pacientes (5).

Por último, recientemente, en ESMO 2018, se ha realizado un análisis de los pacientes incluidos en el brazo de abiraterona del STAMPEDE, que muestra que el beneficio no sólo se restringe a los pacientes de alto riesgo definidos en el ensayo LATITUDE, sino que también parece extenderse a los que serían categorizados como de bajo riesgo (6).

Por todo ello, la combinación de TDA con abiraterona-prednisona se ha convertido en un nuevo estándar de tratamiento para pacientes con mHNPC. Su favorable perfil de toxicidad, su beneficio en calidad de vida, su eficacia en retrasar la aparición de eventos con impacto clínico (dolor, eventos óseos), y su aumento de supervivencia global, entre otros aspectos, sitúan a esta combinación como una opción preferencial en la mayoría de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sweeney CJ, Chen YH, Carducci M, et al. Chemohormonal therapy in metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2015;373:737-46.
2. Fizazi K, Tran N, Fein L, et al. Abiraterone plus prednisone in metastatic, castration-sensitive prostate cancer. *N Engl J Med* 2017;377:352-60.



3. James ND, de Bono JS, Spears MR, et al. Abiraterone for prostate cancer not previously treated with hormone therapy. *N Engl J Med* 2017;377:338-51.
4. Sydes MR, Spears MR, Mason MD, et al. Adding abiraterone or docetaxel to long-term hormone therapy for prostate cancer: directly randomised data from the STAMPEDE multi-arm, multi-stage platform protocol. *Ann Oncol* 2018;29:1235-48.
5. Feyerabend S, Saad F, Li T, et al. Survival benefit, disease progression, and quality of life outcomes of abiraterone acetate plus prednisone versus docetaxel in metastatic hormone-sensitive prostate cancer: a network meta-analysis. *Eur J Cancer* 2018;103:78-87.
6. Hoyle AP, Ali SA, James ND, et al. Effects of abiraterone acetate plus prednisone/prednisolone in high and low risk metastatic hormone-sensitive prostate cancer. *ESMO* 2018.

## Chemo-Continuum, cabazitaxel tras docetaxel en la era de las terapias dirigidas

N. LAÍNEZ MILAGRO

Servicio de Oncología Médica. Clínica Universidad de Navarra. Pamplona

### INTRODUCCIÓN

En los últimos años, han aparecido nuevas opciones para el tratamiento de los pacientes con cáncer de próstata con la aprobación de varios fármacos sobretodo en el escenario de la enfermedad resistente a la castración como son: abiraterona, enzalutamida, cabazitaxel, sipuleucel-T y radium-223. Todos estos agentes, han demostrado un beneficio en supervivencia en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración (CPRCm) en estudios fase III.

Pero a pesar de esta mejora en el pronóstico de nuestros pacientes, todavía tenemos muchos desafíos por delante ya que nos enfrentamos a una enfermedad muy heterogénea y no disponemos de biomarcadores que nos ayuden a elegir el mejor tratamiento para cada paciente en cada momento. Además, cada vez cobra más fuerza la

importancia de los tratamientos previos por la posibilidad de resistencias cruzadas, ya que, aunque sabemos que la supervivencia se correlaciona con el número de terapias, no conocemos cuál es la secuencia óptima.

Y en este escenario, ¿qué nos ofrece el tratamiento con quimioterapia?

### DOCETAXEL

Docetaxel es un taxano semisintético, que estimula el ensamblaje de los microtúbulos y estabiliza su formación inhibiendo su despolimerización provocando así la muerte celular. Tras demostrar resultados prometedores de actividad en estudios fase II en CPRCm, docetaxel fue valorado en dos estudios fase III estudio TAX 327 y estudio SWOG-9916 (1-3) (Tabla I). Los resultados de estos

TABLA I  
DOCETAXEL EN PRIMERA LÍNEA EN CPRCM

	<i>Objetivos</i>	<i>Docetaxel 75 mg/m<sup>2</sup> c3s + prednisona (n = 335)</i>	<i>Mitoxantrone 12mg/m<sup>2</sup> c3s + prednisona (n = 337)</i>	<i>HR</i>	<i>p</i>
TAX-327	Mediana SG (m)	18,9	16,5	0,76	0,009
	Respuesta tumoral	12%	7%		0,11
	Respuesta PSA	45%	32%		< 0,001
	Respuesta dolor	35%	22%		0,01
	<i>Objetivos</i>	<i>Docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> c3s + estramustina (n = 338)</i>	<i>Mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> c3s + prednisona (n = 336)</i>	<i>HR</i>	<i>p</i>
SWOG-9169	Mediana SG (m)	17,5	15,6	0.80	0,02
	Mediana SLP (m)	6,3	3,2		< 0,001
	Respuesta tumoral	17%	11%		0,30
	Respuesta PSA	50%	27%		< 0,001

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

dos estudios situaron a docetaxel como nuevo estándar en primera línea de tratamiento en pacientes con CPRCm.

## CABAZITAXEL

Cabazitaxel es un taxano de nueva generación, que al igual que docetaxel estimula el ensamblaje de los microtúbulos y estabiliza su formación inhibiendo su despolimerización. Así mismo, inhibe la señalización androgénica siendo quizás esta la razón por la que los taxanos, son los únicos agentes citotóxicos que han demostrado hasta la actualidad beneficio en SG en cáncer de próstata.

Dos ensayos clínicos fase I, evaluaron la seguridad y las propiedades farmacocinéticas de cabazitaxel en varios tumores sólidos y con los datos obtenidos, se tomó la decisión de iniciar directamente el estudio fase III multicéntrico, abierto y aleatorizado conocido como estudio TROPIC. Este estudio, compara la administración endovenosa de 25 mg/m<sup>2</sup> de cabazitaxel (n = 378) con mitoxantrone 12 mg/m<sup>2</sup> (n = 377); ambos agentes se administraban cada 21 días y en combinación con 10 mg de prednisona diarios (4). Casi la mitad de los pacientes incluidos presentaban dolor óseo y el 25% metástasis viscerales.

Tras una mediana de seguimiento de 12,5 meses se objetivó una mejora en la mediana de SG de 3,1 meses a favor de cabazitaxel con un HR de 0,7. Con una mediana de seguimiento de 25,5 meses, el 15,9% de los pacientes tratados con cabazitaxel, tienen una SG > 2 años comparado con el 8,2% de los pacientes tratados con mitoxantrone (Fig. 1). Un análisis por subgrupos, demostró que el beneficio en la supervivencia de cabazitaxel frente a mitoxantrone, se mantenía en aquellos pacientes que habían discontinuado el tratamiento con docetaxel por progresión de enfermedad. El descenso de PSA > 50% y los ratios de respuesta objetiva fueron superiores en el grupo de cabazitaxel 39,2% frente a 17,8% y 14,4% frente a 4,4%, respectivamente. La paliación usando PPI fue similar en ambos brazos.

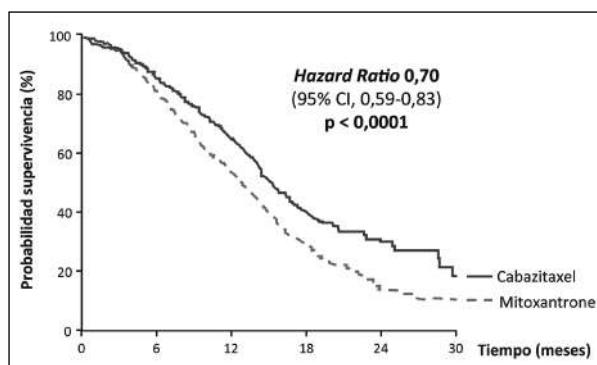


Fig. 1. SG Cabazitaxel estudio TROPIC.

¿CUÁNDO Y POR QUÉ HEMOS DE UTILIZAR CABAZITAXEL TRAS DOCETAXEL?

## RESISTENCIA A DOCETAXEL

A pesar del beneficio obtenido con docetaxel en primera línea, no todos los pacientes responden y aquellos que lo consiguen a la larga van a experimentar progresión de enfermedad debido al desarrollo de mecanismos de resistencia. Uno de los mecanismos propuestos de resistencia a docetaxel, es el llamado de multirresistencia a fármacos, debido a la sobreexpresión del gen MDR-1, que codifica una glicoproteína de membrana P-gp que actúa como una bomba extrayendo el fármaco del interior de la célula (5,6). Cabazitaxel tiene actividad antiproliferativa en líneas celulares resistentes a docetaxel que expresan MDR1 / P-glicoproteína, lo que sugiere que este mecanismo puede explicar parcialmente la actividad clínica de cabazitaxel después del fracaso de docetaxel.

## CUANDO SE HA ADMINISTRADO TRATAMIENTO CON ABIRATERONA O ENZALUTAMIDA EN 1.ª LÍNEA

Sabemos que en el cáncer de próstata metastásico la base del tratamiento se sustenta en la terapia de privación androgénica suprimiendo la señalización del receptor de andrógenos (AR). Sin embargo, las células tumorales, se acaban adaptando a esta privación androgénica mediante alteraciones que restablecen la señalización AR manteniendo su fenotipo de adenocarcinoma epitelial luminal, incluso cuando la producción de andrógenos es baja (7). Y, de hecho, el desarrollo de fármacos más efectivos contra el RA como abiraterona y enzalutamida nos permite seguir utilizando en ese momento un tratamiento hormonal efectivo. Pero durante este tratamiento surgen mecanismos de resistencia adicionales, de tal manera que un cuarto de estos tumores resistentes se reprograma y adquieren un conjunto de características neuroendocrinas, siendo en ese momento resistentes al tratamiento con enzalutamida o abiraterona y más susceptibles de recibir tratamiento QT.

Así en nuestra práctica clínica diaria, vemos cómo la secuenciación de hormonas produce unos resultados malos en comparación con los obtenidos tanto para abiraterona como enzalutamida en primera línea como en segunda línea tras docetaxel lo que parece indicar una resistencia cruzada entre ambas hormonas (8).

Sin embargo, cabazitaxel, sigue manteniendo su actividad antitumoral en CPRCm que ha progresado tras docetaxel y es resistente a abiraterona o enzalutamida (9)

Todavía necesitamos mayor evidencia para la comprensión de las potenciales resistencias cruzadas. Las alteraciones del AR, por ejemplo, ARV7, han demostrado asociación con resistencia a nuevos agentes dirigidos al AR, pero no a agentes quimioterápicos (10-12). Al Nakouzi *et al.* (9) mostraron que AR-V7 es un marcador

dinámico y que las conversiones de AR-V7 negativo a positivo ocurren en pacientes que reciben terapias dirigidas al AR, mientras que las reversiones de AR-V7 positivo a negativo parecen ocurrir solo con quimioterapias con taxano.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Tannock IF, de Wit R, Berry WR, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1502-12.
2. Petrylak DP, Tangen CM, Hussain MH, et al. Docetaxel and estramustine compared with mitoxantrone and prednisone for advanced refractory prostate cancer. *N Engl J Med* 2004;351:1513-20.
3. Berthold DR, Pond GR, Soban F, et al. Docetaxel plus prednisone or mitoxantrone plus prednisone for advanced prostate cancer: updated survival in the TAX 327 study. *J Clin Oncol* 2008;26:242-5.
4. De Bono JS, Oudard S, Ozguroglu M, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet*. 2010;376(9747):1147-54.
5. Seruga B, Ocana A, Tannock IF. Drug resistance in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2011;8:12-3.
6. Kawai K, Sakurai M, Sakai T, et al. Demonstration of MDR1 P-glycoprotein isoform expression in benign and malignant human prostate cells by isoform-specific monoclonal antibodies. *Cancer Lett* 2000;150:147-53.
7. Kelly K, Balk SP. Reprogramming to resist Prostate cancer cells alter identity to resist therapy. *Science* 2017;355(6320):29-30.
8. Karantanos T, Evans CP, Tombal B, et al. Understanding the mechanisms of androgen deprivation resistance in prostate cancer at the molecular level. *Eur Urol* 2015;67:470-9.
9. Al Nakouzi N, Le Moulec S, Albiges L, et al. Cabazitaxel remains active in patients progressing after docetaxel followed by novel androgen receptor pathway targeted therapies. *Eur Urol* 2014;66(4):e71-2.
10. Antonarakis ES, Lu C, Wang H, et al. AR-V7 and resistance to enzalutamide and abiraterone in prostate cancer. *N Engl J Med* 2014;371:1028-38.
11. Antonarakis ES, Lu C, Luber B, et al. Clinical significance of androgen receptor splice variant-7 mRNA detection in circulating tumor cells of men with metastatic castration-resistant prostate cancer treated with first- and second-line abiraterone and enzalutamide. *J Clin Oncol* 2017;35:2149-56.
12. Scher HI, Lu D, Schreiber NA, et al. Association of AR-V7 on circulating tumor cells as a treatment-specific biomarker with outcomes and survival in castration-resistant prostate cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:1441-9.

# Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de cabeza y cuello

R. MESÍA NIN

*Servicio de Oncología Médica. Instituto Catalán de Oncología (ICO). Badalona, Barcelona*

Los fármacos inmunoterápicos se están desarrollando con la finalidad de ayudar al sistema inmune a reconocer y eliminar a las células tumorales. Estos tratamientos se han introducido con fuerza en el tratamiento de varios tumores, probando un incremento de la supervivencia global y además de forma significativa la prevalencia de largos supervivientes. Por ejemplo, en el melanoma, el primer tumor tratado con inmunoterapia, la curva de seguimiento a 10 años alcanza un plató del 21% (1) y es probable que con diferente magnitud este hecho se replique en los otros tumores con especial sensibilidad a estos tratamientos como en el carcinoma escamoso de cabeza y cuello (CECC).

Los primeros resultados de eficacia en CECC se reportaron con el estudio fase 1b de pembrolizumab, Keynote 012, reportando en segunda y ulteriores líneas de tratamiento para la enfermedad recurrente/metastásica una tasa de respuesta del 18% (34/192; IC 95%, 13-24%). La mediana de duración de la respuesta no se había alcanzado (rango, 2+ a 30+ meses) y con una prometedora supervivencia global a 1 año del 38% (2).

El programa Raptors (estudios con los fármacos de Astra Zeneca: anti-PDL1 –durvalumab– y anti-CTLA4 –tremelilumab–) acaban de reportar sus primeros resultados en 2 grupos de población divididos por la positividad de PDL-1. El estudio Hawk (3) incluyó pacientes con positividad a PDL1 (punto de corte 25%) reportando similares tasas de respuesta: 16% (IC95%, 9,9% a 24,4%) y una mediana de supervivencia de 7,1 meses en segunda línea de tratamiento. Para pacientes PDL1 negativo (< 25%) el estudio Condor (4) no observó diferencias en tasas de respuesta entre durvalumab (9,2%) o la combinación durvalumab + tremelilumab (7,8%). Con un seguimiento corto, tremelilumab no parece aportar nada a la combinación con el anti-PDL1. Todo y ser un estudio fase 2 aleatorizado si se constató la inferioridad en tasa de respuesta y supervivencia de la rama de tremelilumab

en monoterapia (la mediana de supervivencia fue de 6 meses para durvalumab; 7,6 meses para la combinación y solo de 5,5 para tremelilumab en monoterapia).

Los dos estudios fase 3 en segunda línea de tratamiento (Checkmate 141 con nivolumab y Keynote 040 con pembrolizumab) (5-7) en población refractaria a platino aportan resultados muy parecidos, como puede apreciarse en la tabla I. Ambos aportan tasas de respuesta de alrededor del 15% y ambos demuestran la superioridad frente a la monoquimioterapia estándar de segunda línea de tratamiento, aportando una mediana de supervivencia de 7,7 meses para nivolumab (6) o 8,4 meses para pembrolizumab (7). El beneficio también es mayor en la población PDL1 positiva. Con el mayor seguimiento del estudio Checkmate 141 también observamos que la supervivencia a 2 años es de 17% (6).

En el tratamiento de primera línea, la inmunoterapia ha demostrado una mejora significativa en la supervivencia en comparación con el tratamiento estándar (esquema EXTREME) en unos grupos de pacientes. El Keynote-048 mostró una gran mejora de la supervivencia en el subgrupo con CPS  $\geq 20$  y también, pero algo menos, en el CPS  $> 1$  (8) (Tabla I). Los resultados obtenidos en la población con CPS  $< 1$  son desconocidos.

A pesar de los impresionantes resultados obtenidos con la inmunoterapia, una cantidad sustancial de pacientes no se benefician de este enfoque. Con el fin de seleccionar y secuenciar mejor los tratamientos, se han realizado crecientes esfuerzos para identificar potenciales biomarcadores. La expresión de PD-L1 parece estar correlacionada con la respuesta y la supervivencia a las terapias anti-PD1 / L-1 en RM-HNSCC. Los pacientes con PD-L1 positivo obtuvieron un mayor beneficio del nivolumab de segunda línea (5,6), el pembrolizumab en segunda línea (7) y el pembrolizumab en primera línea (8). Un análisis retrospectivo del ensayo KEYNOTE-012 encontró además que el perfil de expresión

TABLA I  
ENSAYOS CLÍNICOS FASE 3 CON INMUNOTERAPIA EN ENFERMEDAD RECURRENTE/METASTÁSICA

<i>Ensayo</i>	<i>n</i>	<i>Línea tratamiento</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>Subgrupo</i>	<i>Media SV</i>	<i>Largos SV</i>
CHECKMATE 141	361	≥2L	Nivolumab (n = 240)	Overall	7,7 m	SV-2a: 16,9%
				PDL1 TPS < 1%	6,5 m	SV-2a: 20,7%
				PDL1 TPS ≥ 1%	8,2 m	SV-2a: 18,5%
			IC* (n = 121)	Overall	5,1 m	SV-2a: 6%
				PDL1 TPS < 1%	5,5 m	NR
				PDL1 TPS ≥ 1%	4,7 m	NR
KEYNOTE 040	495	≥ 2L	Pembrolizumab (n = 247)	Overall	8,4 m	NR
				PDL1 CPS < 1%	NR	
				PDL1 CPS ≥ 1%	8,7 m	
			IC* (n = 248)	PDL1 CPS ≥ 50%	11,6 m	
				Overall	6,9 m	
				PDL1 CPS < 1%	NR	
				PDL1 CPS ≥ 1%	7,1 m	
				PDL1 CPS ≥ 50%	7,9 m	
KEYNOTE 048	882	1L	Pembrolizumab (n = 301)	Overall	NR	NR
				PDL1 CPS < 1%	NR	
				PDL1 CPS ≥ 1%	12,3 m	
			EXTREME (n = 300)	PDL1 CPS ≥ 20%	14,9 m	
				Overall	10,7 m	
				PDL1 CPS < 1%	NR	
				PDL1 CPS ≥ 1%	10,3 m	
				PDL1 CPS ≥ 20%	10,7 m	
				Overall	13 m	
			Pembrolizumab + PF (n = 281)	PDL1 CPS < 1%	NR	
				PDL1 CPS ≥ 1%	NR	
				PDL1 CPS ≥ 20%	NR	

\**Cetuximab, docetaxel O methotrexate.*

2L: segunda línea; 1L: primera línea; IC: Investigator's choice (elección investigador); PF: cisplatino/carboplatino y 5-fluorouracilo; SV: supervivencia; NR: no reportado; TPS: tumour proportion score; CPS: combined positive score.

de genes activados por células T (GEP) y la carga mutacional del tumor (TMB) se asociaron significativamente con la respuesta y la supervivencia libre de progresión (PFS) (9).

#### BIBLIOGRAFÍA

- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33(17):1889-94.
- Mehra R, Seiwert TY, Gupta S, et al. Efficacy and safety of pembrolizumab in recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Pooled analyses after long-term follow-up in KEYNOTE-012. *Br J Cancer* 2018;119(2):153-9.
- Zandberg DP, Algazi AP, Jimeno A, et al. Durvalumab for recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: Results from a single-arm, phase 2 study in patients with ≥25% tumor cell PD-L1 expression who have progressed on platinum-based chemotherapy. *Eur J cancer* (in press).
- Siu LL, Even C, Mesía R, et al. Safety and Efficacy of Durvalumab With or Without Tremelimumab in Patients With PD-L1–Low/Negative Recurrent or Metastatic HNSCC. The Phase 2 CONDOR Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.4628
- Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab for Recurrent Squamous-Cell Carcinoma of the Head and Neck. *N Engl J Med* 2016;375(19):1856-67.

6. Ferris RL, Blumenschein G, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018;81:45-51.
7. Cohen EW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018;393(10167). DOI: 10.1016/S0140-6736(18)31999-8.
8. Burtneß B, Harrington KJ, Greil R, et al. KEYNOTE-048: Phase 3 study of first-line pembrolizumab (P) for recurrent / metastatic head and neck squamous cell carcinoma (R/M HNSCC). Oral Present Abstr # LBA8-PR ESMO 2018.
9. Seiwert TY, Haddad R, Bauml J, et al. Abstract LB-339: Biomarkers predictive of response to pembrolizumab in head and neck cancer (HNSCC). *Cancer Res* 2018;78(Suppl.13): LP-LB-339.

## Del ensayo clínico a la práctica clínica: Opdivo® en primera línea posplatino

A. RUEDA DOMÍNGUEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Costa del Sol. Marbella, Málaga*

La quimioterapia de combinación basada en platino asociada a cetuximab sigue siendo el estándar de tratamiento para el carcinoma de cabeza y cuello recurrente/metastásico (R/M) atendiendo a los resultados del ensayo EXTREME que mostró que la adición de cetuximab a la quimioterapia con platino/5-fluorouracilo (5-FU) mejoró la supervivencia global (SG) de 7,1 a 10,1 meses (1). Desafortunadamente, la progresión de la enfermedad, que ocurre en casi todos los pacientes, rara vez responde a otras líneas de quimioterapia o terapia dirigida, destacando así la necesidad de nuevos abordajes de tratamiento (2). En la misma situación se encuentran los pacientes con enfermedad localmente avanzada que progresan en los primeros 6 meses tras la finalización del tratamiento con radioterapia concomitante con cisplatino.

Nivolumab es un anticuerpo monoclonal IgG4 completamente humano contra PD-1. En dos ensayos fase I en tumores sólidos avanzados, nivolumab mostró un efecto tumoral clínicamente significativo en cáncer de cabeza y cuello R/M con un buen perfil de seguridad. Esto condujo al diseño de un ensayo aleatorizado de fase III de nivolumab en cáncer de cabeza y cuello R/M platino refractario (CheckMate-141) (3,4). Trescientos sesenta y un pacientes fueron asignados en una proporción de 2:1 a nivolumab (a una dosis de 3 mg/kg de peso corporal una vez cada 2 semanas) o a la terapia elegida por el investigador (metotrexato, docetaxel o cetuximab). El 54,6% de los pacientes habían recibido, al menos, dos líneas previas de tratamiento sistémico. La expresión de PD-L1 fue evaluada por inmunohistoquímica y se puntuó en niveles de expresión preespecificados ( $\geq 1\%$ ,  $\geq 5\%$  y  $\geq 10\%$  en un mínimo de 100 células tumorales). La mediana de supervivencia global fue superior en el grupo de nivolumab (7,5 frente a 5,1 meses [HR = 0,70, p = 0,01]) y su valor absoluto fue más del doble en el primer año (36% frente a 16,6%). La

tasa de respuestas también fue superior con nivolumab (13,3% frente a 5,8%). La mediana de SLP fue similar en ambos grupos (2 frente a 2,3 meses). Sin embargo, la PFS fue mayor a los 6 meses para nivolumab (19,7% frente a 9,9%) basado en la separación tardía de las curvas que probablemente refleja la mayor duración de las respuestas en los pacientes que recibieron nivolumab. Respecto al perfil de seguridad, nivolumab fue mejor tolerado que la quimioterapia con una tasa de efectos adversos graves del 13,1% frente a 35,1%, respectivamente. Además, un análisis exploratorio demostró que nivolumab era superior en términos de calidad de vida (5). Todos los subgrupos de pacientes se beneficiaron del tratamiento con nivolumab pero el mayor beneficio se observó en los pacientes con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  de las células tumorales, en los pacientes que habían progresado en los primeros seis meses tras radioquimioterapia y en los pacientes que previamente no habían recibido cetuximab (6). Estos datos hacen de nivolumab el fármaco más activo en esta situación clínica y, por tanto, el tratamiento de referencia en los pacientes con carcinoma escamoso de cabeza y cuello R/M que han fallado a una terapia que contenga platino (2).

Hay muchos factores a considerar cuando se seleccionan candidatos para terapia con nivolumab en carcinoma de cabeza y cuello R/M. En esencia, los inhibidores del eje PD1/PD-L1 inducen cierto grado de autoinmunidad en el contexto del cáncer recurrente/metastásico. A pesar de la excelente tolerancia general, los posibles efectos secundarios inmunorelacionados (irAE) que van desde una inflamación tolerable como artritis y dermatitis hasta una neumonitis pulmonar potencialmente mortal son posibles secuelas que deben discutirse con los pacientes. La edad avanzada se ha asociado con la inmunosenescencia, pero los estudios retrospectivos no han mostrado diferencias significativas en cuanto a la eficacia o el perfil de seguridad



de nivolumab en la población anciana (7). Si bien los pacientes con enfermedades autoinmunes preexistentes se excluyeron de los ensayos clínicos, los estudios retrospectivos en pacientes con afecciones autoinmunes y melanoma han demostrado que los irAE son relativamente más frecuentes, pero leves y manejables, mientras que la tasa de respuestas clínicas parece similar a las observadas en los ensayos clínicos (8).

Por el contrario, no hay que olvidar que la mayoría de pacientes no se beneficia del tratamiento y que se ha descrito un patrón raro de hiperprogresión tumoral en pacientes con cáncer de cabeza y cuello sometidos a terapias anti-PD1-PDL1, especialmente en los casos con alta carga ganglionar cervical (9). Desafortunadamente, no disponemos en la actualidad de biomarcadores estandarizados en tejidos o sangre para predecir la respuesta con la terapia con nivolumab. Mientras, en ensayos con otros inhibidores de PD1, se ha sugerido que una mayor expresión de PD-L1 en el tumor se correlaciona con una mayor actividad antitumoral (10), incluso los pacientes sin expresión de PD-L1 pueden lograr una respuesta clínica. Además, problemas con la heterogeneidad de las muestras, y la falta de estandarización entre las técnicas de determinación de PD-L1 limitan la utilidad de la expresión de PD-L1 como biomarcador decisivo para seleccionar a los pacientes candidatos a nivolumab. Finalmente, aunque el estado del VPH en el cáncer orofaríngeo predice una mejor supervivencia, actualmente se desconoce el papel del VPH como biomarcador predictivo para la selección de pacientes candidatos a nivolumab.

Los estudios clínicos y traslacionales futuros ayudarán al desarrollo de criterios clínicos y biomoleculares para seleccionar a los candidatos más adecuados para el tratamiento con nivolumab (11).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Vermorken JB, Mesia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1116-27.
2. Argiris A, Harrington KJ, Tahara M, et al. Evidence-Based Treatment Options in Recurrent and/or Metastatic Squamous Cell Carcinoma of the Head and Neck. *Front Oncol* 2017;7:72. DOI: 10.3389/fonc.2017.00072
3. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab for recurrent squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2016;375:1856-67.
4. Ferris RL, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2-year long-term survival update of CheckMate 141 with analyses by tumor PD-L1 expression. *Oral Oncol* 2018;81:45-51.
5. Harrington KJ, Ferris RL, Blumenschein G, et al. Nivolumab versus standard, single-agent therapy of investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck (CheckMate 141): health-related quality-of-life results from a randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:1104-15.
6. Gillison ML, Blumenschein G Jr, Fayette J, et al. CheckMate 141: 1-year update and subgroup analysis of nivolumab as first-line therapy in patients with recurrent/metastatic head and neck cancer. *Oncologist* 2018;23:1079-82.
7. Elías R, Morales J, Rehman Y, et al. Immune checkpoint inhibitors in older adults. *Curr Oncol Rep* 2016;18:47. DOI: 10.1007/s11912-016-0534-9
8. Menzies AM, Johnson DB, Ramanujam S, et al. Anti-PD-1 therapy in patients with advanced melanoma and preexisting autoimmune disorders or major toxicity with ipilimumab. *Ann Oncol* 2017;28:368-76.
9. Saâda-Bouziid E, Defaucheux C, Karabajakian A, et al. Hyperprogression during anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with recurrent and/or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2017;28:1605-11.
10. Cohen EEW, Soulières D, Le Tourneau C, et al. Pembrolizumab versus methotrexate, docetaxel, or cetuximab for recurrent or metastatic head-and-neck squamous cell carcinoma (KEYNOTE-040): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet* 2018;(18):pii:S0140-6736(18)31999-8.
11. Wang D, Gilbert J, Kim YJ. Immunotherapy: who is eligible? *Otolaryngol Clin North Am* 2017;50:867-74.

## Manejo del paciente con cáncer de cabeza y cuello recidivado/metastásico sintomático

Y. ESCOBAR ÁLVAREZ

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

Aproximadamente  $\frac{1}{3}$  de los pacientes diagnosticados de un cáncer de cabeza y cuello (CCC) desarrollan metástasis a distancia durante su evolución, aunque solamente un 10% las presentan al debut de la enfermedad; por lo que respecta a las recaídas locorregionales, son más frecuentes, pues afectan al 50% de pacientes.

Esta alta frecuencia de recidiva/metástasis se acompaña de un cortejo sintomático, dependiendo de su localización y tamaño que puede deteriorar notablemente la calidad de vida del paciente. En general, las recaídas locorregionales, por las peculiaridades anatómicas y funcionales de la zona suelen ser más sintomáticas.

Los síntomas son variados, pero hay algunos predominantes como son el dolor, la disfagia/odinofagia y la pérdida de peso en relación con la desnutrición, sin olvidar otros como el sangrado, la dificultad respiratoria, la fiebre y la fetidez por sobreinfección tumoral, etc.

El dolor es un síntoma capital en el CCC, pues está presente en un 70-80% de los pacientes con tumores avanzados y tiene cierta complejidad terapéutica pues, aunque es básicamente nociceptivo somático causado por el tumor, tiene con alta frecuencia un componente neuropático derivado de la riqueza nerviosa de la zona y la posibilidad de su compresión o invasión.

En general, aparte de mixto, el dolor es moderado o intenso medido con EVA y suele requerir opioides desde el principio de su aparición, muchas veces combinados con adyuvantes para el componente neuropático, como antidepresivos y antimicociales.

Los opioides mayores son los más usados y las vías más cómodas para los pacientes, la transdérmica y las soluciones orales líquidas.

Corticoesteroides, relajantes musculares, antibióticos/antifúngicos, rehabilitación, radioterapia paliativa y técnicas del cuarto escalón de la escalera de la OMS deben ser considerados en el manejo del paciente con CCC y dolor.

El dolor irruptivo (DIO) está muy presente en estos pacientes, tanto en su forma idiopática como –más frecuente– en la incidental (volitivo o no). Su correcto manejo se debe hacer con fármacos adaptados a las características del DIO y, por ello, son los fentanilos transmucosos los más usados.

La disfagia/odinofagia en el CCC recidivado/metastásico es, por lo general, de causa directa tumoral; su consecuencia es el adelgazamiento por falta de ingesta que puede abocar al paciente a una desnutrición leve pero también a una caquexia.

La desnutrición se relaciona con un acortamiento de las probabilidades de supervivencia de los pacientes, por lo que es importante corregirla incluso en los estadios avanzados del tumor.

Dicha corrección pasa por una evaluación del estado nutritivo del paciente y un tratamiento adecuado a las circunstancias y al pronóstico vital, que va desde los meros consejos dietéticos hasta la nutrición enteral por sonda nasogástrica o PEG y la nutrición parenteral si es preciso o la prótesis esofágica.

Por supuesto, los pacientes con CCC recidivado/metastásico cuyo estado funcional lo permita reciben tratamiento específico antitumoral con intención paliativa y con dos objetivos principales: control de los síntomas (y la correspondiente mejora en la calidad de vida) y alargamiento de la supervivencia si es posible.

Para mejorar los síntomas es preciso conseguir respuestas objetivas que disminuyan el proceso de compresión o infiltración tumoral causantes de los mismos.

Cuando los síntomas son muy intensos y constituyen el mayor problema del paciente, se precisa una respuesta rápida y ésta se consigue mediante una radioterapia paliativa, capaz de controlar el dolor y el sangrado y con el uso de la quimioterapia de primera línea, que en el caso de esta patología es, hasta la fecha y con toda evidencia,

el esquema *extreme* para los pacientes que pueden recibir platino y tienen un ECOG de 0 y 1.

Este esquema muestra una tasa de R Globales del 36% y casi un 10% de R Completas y consigue, tras 3 meses de su aplicación, mejoría en todos los síntomas en los pacientes que responden. La posibilidad de mantener el cetuximab al terminar la quimioterapia hasta progresión o toxicidad intolerable añade un nuevo factor de control de la respuesta y de los síntomas con una toxicidad muy tolerable.

Por desgracia, muchos pacientes, por circunstancias de edad, comorbilidad o mal ECOG no pueden recibir cisplatin y tienen que ser tratados de otra forma en su primera línea de quimioterapia paliativa; aunque no avalado por la evidencia, pues no se ha hecho el estudio fase III de comparación directa, en la práctica clínica se usa la combinación de paclitaxel y cetuximab en pauta semanal (ERBITAX) a partir de los resultados de un estudio español en fase II que mostró unos excelentes resultados en respuesta (22% de R completas y 33% de R parciales) con una toxicidad manejable y la probabilidad de prolongar largo tiempo el tratamiento en pacientes respondedores.

La irrupción de la inmunoterapia como primera línea de tratamiento específico con intención paliativa va a ocurrir a partir de los resultados del estudio KEYNOTE-048, que muestran superioridad en cuanto a supervivencia global cuando se administra pembrolizumab respecto al uso del *extreme*; estos resultados abren una nueva vía de esperanza para los pacientes porque, aparte de los beneficios en supervivencia, la toxicidad es menor pero lo cierto es que el beneficio se manifiesta en grupos concretos de pacientes que expresan determinados valores de biomarcador PD-1 y, por otra parte, la tasa de respuestas, tanto globales como parciales, es menor que para el *extreme*, aunque son más duraderas.

En el caso de un paciente muy sintomático en el que se requiera respuesta objetiva y rápida, habrá que valorar cual es el esquema adecuado en su caso atendiendo a estos dos factores.

La otra probabilidad de indicación como primera línea es la asociación de pembrolizumab con *extreme*, también dentro del mismo estudio KEYNOTE 048; en este caso, la S global es superior para el brazo experimental y las respuestas son más duraderas, pero no hay ventaja en la toxicidad ni en la tasa de respuestas.

Respecto a la segunda línea de tratamiento paliativo, aquel que usaremos cuando la respuesta a la primera haya desaparecido, hasta ahora las opciones eran escasas.

Las monoterapias, sobre todo con metotrexato, muestran resultados decepcionantes en todos los valores.

En la práctica clínica, ante pacientes con un ECOG aceptable (0, 1 e incluso 2) cuando la primera línea se ha basado en el platino solemos usar erbitax. Los estudios respecto a sus resultados se basan en pequeños grupos y no permiten sacar conclusiones, pero es llamativa la tasa de respuestas de un 54%, sin diferencias entre pacientes sensibles o re-

fractarios al platino previo y con una toxicidad manejable. Es un hecho de la práctica clínica que este esquema produce respuestas rápidas y duraderas y es capaz de mejorar los síntomas nuevos o reaparecidos tras la progresión.

En la actualidad, este panorama de la segunda línea ha cambiado después del estudio CHECKMATE 141, un fase III que compara el anti PD-1 NIVOLUMAB con monoterapia a elegir por el investigador entre metotrexato, docetaxel o cetuximab.

Los resultados muestran que, aparte de los datos de supervivencia, superiores para la inmunoterapia, la tasa de respuestas también es superior (R Globales de 13,3% frente a 5,8%) y hay una mejoría de los síntomas a partir de la semana 9 de tratamiento que, en su mayor parte, se mantiene en la semana 15 y que con la monoquimioterapia no se produce.

La mediana de tiempo hasta la respuesta en ambos brazos es de 2 meses, lo cual es preocupante si los síntomas son muy llamativos y en rápida progresión.

Por lo tanto, en segunda línea de CCCR/M el nivolumab es el estándar cuando ha habido una progresión precoz al platino (6 meses o menos) y los resultados avalan la posibilidad no solamente de mejorar datos de supervivencia sino de controlar los síntomas de pacientes que, en esa fase de la enfermedad, suelen estar deteriorados clínicamente.

Ante un paciente con síntomas graves o de muy rápida evolución que comprometen su estado e, incluso, su vida, la elección tendrá en cuenta la velocidad de acción del esquema elegido y sus posibilidades de respuesta objetiva.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Licitra L, Karamouzis MV. Head & neck cancers. Essentials for clinicians. ESMO Press 2018.
2. Datema FR, Ferrier MB, Baatemburg de Jong RJ. Impact of severe malnutrition on short-term mortality and overall survival in head and neck cancer. Oral Oncology 2011;47(9):910-4.
3. Ledenboer QCP, Van der Schroeff MP, Pruyn JFA, et al. Survival of patients with palliative head and neck cancer. Head & Neck 2011;33(7):1021-6. DOI 10.1002/hed.21572
4. Messia R, Rivera F, Kanwecki S, et al. Quality of life of patients receiving platinum-based chemotherapy plus cetuximab first line for recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. Ann Oncol 21(10):1967-73. DOI: 10.1093/annonc/mdq077
5. Vermorken JB, Messia R, Rivera F, et al. Platinum-based chemotherapy plus cetuximab in head and neck cancer. N England J Med 2008; 359:1116-27.
6. Hitt R, Irigoyen A, Cortés Funes H, et al. Phase II study of the combination of cetuximab and weekly paclitaxel in the first-line treatment of patients with recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of head and neck. Ann Oncol 2012;23:1016-22.
7. Ferris RL, Blumeschein G Jr, Fayette J, et al. Nivolumab vs investigator's choice in recurrent or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck: 2 years long-term survival up data of Checkmate 141 with analyses by tumour PD-1 expression. Oral Oncology 2018;81:45-51.
8. Burtess B et al. KEYNOTE-48: Phase 3 Study of First-Line Pembrolizumab for Recurrent/Metastatic Head and neck Squamous Cell Carcinoma. ESMO Congress 2018.

# Lenvatinib en el tratamiento sistémico de primera línea en cáncer diferenciado de tiroides

J. CAPDEVILA CASTILLÓN

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

El cáncer de tiroides es la neoplasia más prevalente del sistema endocrino y su incidencia ha aumentado de forma sostenida en las últimas décadas. El cáncer diferenciado de tiroides (CDT) representa el 90-95% de todos los cánceres de tiroides e incluye de forma global tres subtipos histológicos: el papilar (80-85%), el folicular (10-15%) y el carcinoma de células de Hürtle (< 5%). El pronóstico es excelente para la mayoría de pacientes tratados con cirugía, tratamiento supresivo hormonal y tratamiento ablativo con yodo radiactivo, logrando tasas de supervivencia global a 5 años del 98%. Sin embargo, las tasas de recidiva local llegan al 20%, con un 10% de metástasis a distancia a los 10 años. La tendencia natural de la recidiva local es a la diseminación a distancia y a la resistencia progresiva al tratamiento con yodo radiactivo, suponiendo una mediana de supervivencia global de 3 años cuando se alcanza el estatus de refractariedad al yodo radiactivo (1).

Durante décadas, el único fármaco aprobado para el tratamiento del CDT refractario al radioyodo (CDT-R) ha sido la doxorubicina, que mostró un bajo porcentaje de respuestas radiológicas, sin impacto en supervivencia y un perfil de toxicidad desfavorable. El mejor conocimiento del perfil molecular del CDT ha permitido la identificación de potenciales dianas terapéuticas y ha abierto un amplio abanico de posibilidades para la terapia dirigida en esta patología. A grandes rasgos, en CDT se han descrito frecuentes alteraciones somáticas que afectan vías tan relevantes como la vía de las MAPK y la vía mTOR. Traslocaciones del protooncogén RET (RET/PTC) se han descrito hasta en el 50% de los papilares de tiroides y mutaciones en *BRAF* y *RAS* en el 60% (50% y 10%, respectivamente), y que raramente son concomitantes en el mismo tumor, y las mutaciones de *RAS* (40-50%) y traslocaciones *PAX8/PPAR $\gamma$*  (35%) constituyen las alteraciones moleculares predominantes en carcinoma folicular de tiroides. Además, la sobreexpresión de fac-

tores de crecimiento y sus receptores relacionados con el proceso de neoangiogénesis, como VEGFR y FGFR, se han relacionado con la agresividad del cáncer de tiroides y con un peor pronóstico (2).

La posibilidad de utilizar fármacos diana con capacidad inhibitoria de múltiples dianas en cáncer de tiroides ha supuesto un desarrollo masivo de inhibidores multiquinasa en esta patología, con las limitaciones obvias del reducido número de pacientes, que ha condicionado experiencias con la mayoría de fármacos a estudios clínicos fase II heterogéneos. Sin embargo, de forma constante, el uso de inhibidores multiquinasa con efecto antiangiogénico ha mostrado actividad relevante en CDT-R, reportando respuestas radiológicas por criterios RECIST (Fig. 1) entre el 10-50% en múltiples estudios clínicos fase II (3). La primera terapia dirigida en la historia que ha demostrado impacto en la supervivencia libre de progresión (SLP) en CRT-R ha sido sorafenib en el estudio clínico fase III DECISION, en el que demostró un incremento significativo en la mediana de SLP comparado con placebo de 5 meses (10,8 frente a 5,8 meses, HR: 0,59,  $p < 0,0001$ ). Asimismo, se observó reducción tumoral en el 74% de los pacientes, aunque esta reducción alcanzó los criterios de respuesta parcial por RECIST en el 12% (5).

Este efecto de reducciones *minor* con terapias dirigidas en tumores lentamente evolutivos es un efecto repetitivo en los distintos estudios clínicos en tumores endocrinos. Se observan discretas reducciones tumorales en la mayoría de pacientes, pero reducciones significativas de la carga tumoral se describen en un porcentaje reducido de pacientes. Este efecto, en pacientes con reducida carga tumoral, puede ser irrelevante si finalmente se consigue un incremento en supervivencia, pero para aquellos pacientes con elevada carga tumoral, con riesgo de complicaciones en caso de incremento del tamaño tumoral o en aquellos pacientes donde se plantea un rescate quirúrgico o una maniobra locorreional en caso

de respuesta, conseguir una respuesta radiológica rápida y máxima se convierte en una prioridad.

Lenvatinib es un inhibidor multiquinasa capaz de inhibir a nivel nanomolar los tres receptores del VEGF, los cuatro receptores del FGF, así como RET, c-KIT y PDGFRβ (4,6). En estudios fase II ha demostrado actividad en todas las histologías del cáncer de tiroides, incluyendo CDT-R, cáncer medular de tiroides y carcinoma anaplásico. En CDT-R, el estudio clínico SELECT, fase III aleatorizado controlado con placebo, lenvatinib demostró un incremento significativo de la mediana de SLP en 14,7 meses (18,3 frente a 3,6 meses, HR: 0,21,  $p < 0,0001$ ). Junto con el significativo aumento en SLP, lenvatinib ha sido el primer fármaco en demostrar en un estudio fase III aleatorizado una tasa de respuestas objetivas radiológicas por criterios RECIST tan elevada (65%) incluyendo 4 pacientes con respuesta completa radiológica (7). Como se puede observar en la figura 1, publicada en el apéndice de la publicación original, más del 95% de los pacientes tratados con lenvatinib consiguieron algún grado de reducción tumoral (respuesta *minor* + respuesta parcial o completa por RECIST) y estas respuestas se observaron de media a los 2 meses de iniciado el tratamiento con lenvatinib, y aunque la reducción más acentuada de la carga tumoral se observó en la primera evaluación tumoral, existe una reducción sostenida y más moderada del tamaño tumoral con el tratamiento continuo con lenvatinib observando una tendencia a la mejor SLP con la respuesta radiológica temprana ( $p = 0,06$ ) (8).

El estudio SELECT tenía un diseño de entrecruzamiento del brazo placebo al tratamiento con lenvatinib

en caso de progresión radiológica. Este hecho impidió que se observara un beneficio significativo en supervivencia global (HR: 0,73, 95% CI, 0,50-1,07,  $p = 0,10$ ) sugerido este beneficio tras la eliminación del sesgo del entrecruzamiento de brazos (modelo RPSFT, HR: 0,62, 95% CI 0,40-1,00,  $p = 0,05$ ). Los pacientes que recibieron lenvatinib tras la progresión a placebo obtuvieron una mediana de SLP de 10,1 meses y una tasa de respuestas objetivas del 52%, sugiriendo la necesidad de un tratamiento inicial precoz para evitar complicaciones y maximizar el beneficio del fármaco (Fig. 2).

En este sentido, la elección de la mejor opción de tratamiento en primera línea es primordial para garantizar la correcta evolución de los pacientes y existen datos que apoyan la utilización de lenvatinib en primera línea a falta de un estudio fase III comparativo entre inhibidores multiquinasa. Al dato previo comentado de menor SLP en pacientes tratados con lenvatinib tras progresión a placebo en el estudio SELECT, se añade el dato extraído del análisis utilizando el modelo RPSFT de la supervivencia global, donde los pacientes tratados con placebo alcanzan una supervivencia global de 19,1 meses, no alcanzándose aún la media en los pacientes tratados con lenvatinib ( $p = 0,005$ ). El hecho que el 12% de pacientes tratados con placebo de entrada no pudieran recibir lenvatinib a la progresión por rápido deterioro clínico refuerza la necesidad de ofrecer el tratamiento con mejores opciones de éxito en primera línea. Así mismo, el subgrupo de pacientes tratados con lenvatinib en segunda línea en el estudio SELECT (tras progresión a un inhibidor multiquinasa previo) obtuvieron una SLP de 15,1 meses, comparado con los 18,7 meses de los pacientes tratados en primera línea, confirmando

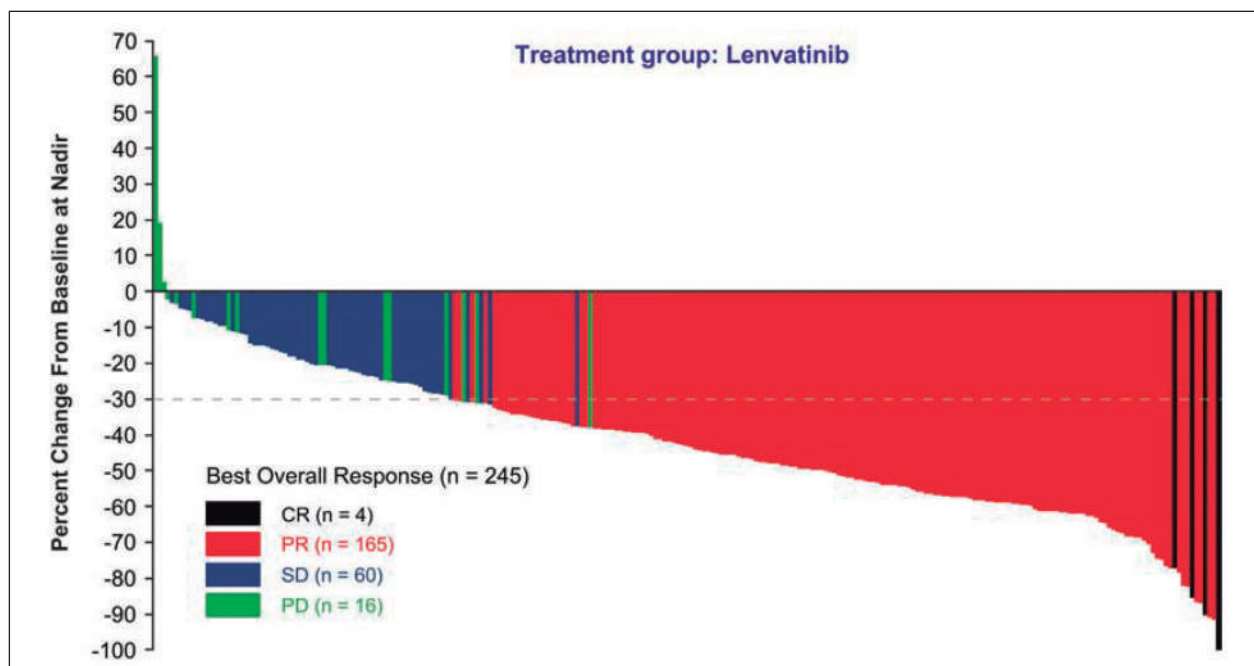


Fig. 1. Waterfall plot de respuesta radiológica por criterios RECIST v1.1 (7).

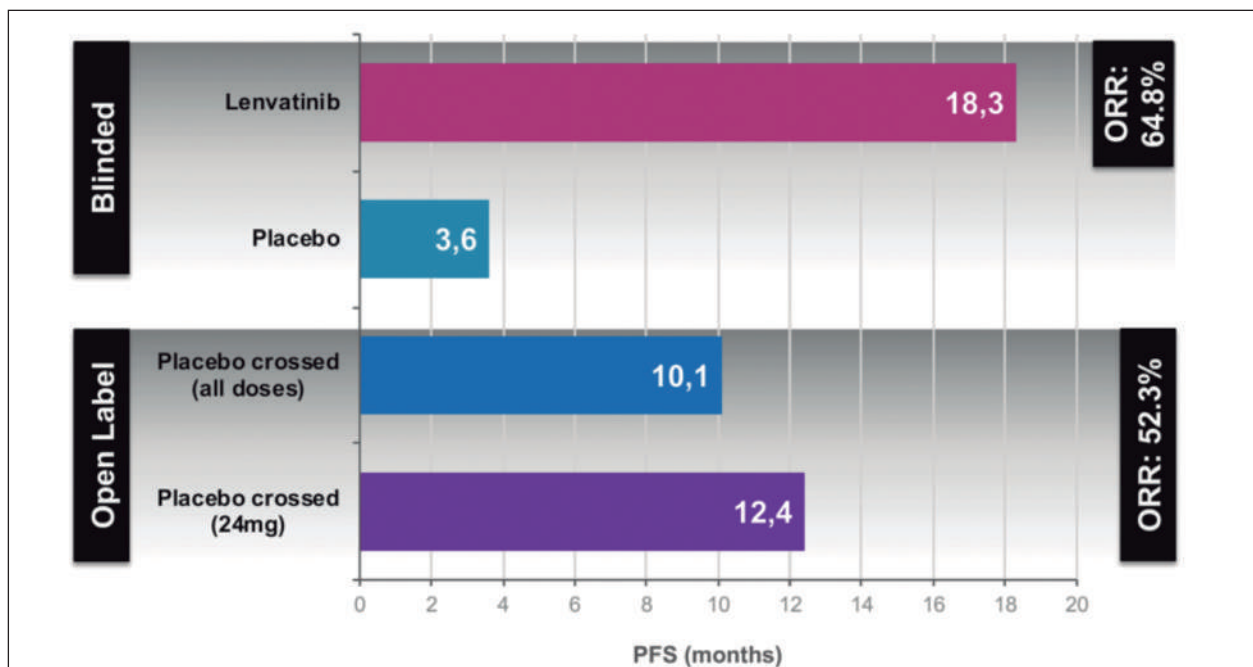


Fig. 2. Comparativa entre la supervivencia libre de progresión y las respuestas objetivas entre los pacientes tratados con lenvatinib durante la fase ciega del estudio SELECT y los pacientes que recibieron lenvatinib tras la progresión a placebo en la fase abierta del estudio (7).

los datos que sugieren que el uso precoz de lenvatinib aumenta la probabilidad de obtener mejores resultados en cuando a tasa de control de enfermedad, SLP y probablemente, supervivencia global sobretodo en los pacientes mayores de 65 años y en los que se obtiene una respuesta radiológica en los que la SLP es de 33,1 meses.

Por último, disponemos de datos de vida real con lenvatinib que sugieren unos datos similares a los obtenidos del estudio fase III, con una población de pacientes con mayores comorbilidades y de peor pronóstico, y en los que se obtienen mejores resultados si se utiliza lenvatinib en primera línea que en segunda o sucesivas, con un 17% más de respuestas parciales en primera línea y sin progresiones como mejor respuesta al tratamiento (8% en pacientes tratados en segunda línea) (9).

En resumen, el tratamiento del CDT-R ha cambiado significativamente en los últimos años, y hoy en día disponemos de terapias dirigidas capaces de cambiar la historia natural de la enfermedad refractaria. Sin embargo, la elección de la mejor opción de tratamiento en primera línea puede ser determinante en la evolución del paciente, evitando rápidas progresiones y complicaciones que pongan en riesgo su vida. En este sentido, los datos aportados por lenvatinib lo posicionan claramente en primera línea de tratamiento sistémico para la mayoría de pacientes, aumentando la probabilidad de respuestas radiológicas, incrementando la SLP y probablemente con mayor impacto en supervivencia global.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Durante C, Haddy N, Baudin E, et al. Long-term outcome of 444 patients with distant metastases from papillary and follicular thyroid carcinoma: benefits and limits of radioiodine therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(8):2892-9.
2. Bunone G, Vigneri P, Mariani L, et al. Expression of Angiogenesis Stimulators and Inhibitors in Human Thyroid Tumors and Correlation with Clinical Pathological Features. *Am J Pathol* 1999;155(6):1967-76.
3. Bible KC, Ryder M. Evolving molecularly targeted therapies for advanced-stage thyroid cancers. *Nat Rev Clin Oncol* 2016;13(7):403-16.
4. Yeung KT, Cohen EEW. Lenvatinib in Advanced, Radioactive Iodine-Refractory, Differentiated Thyroid Carcinoma. *Clin Can Research* 2015;21(24):5420-6.
5. Brose MS, Nutting CM, Jarzab B, et al. Sorafenib in radioactive iodine-refractory, locally advanced or metastatic differentiated thyroid cancer: a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet* 2014.
6. Stjepanovic N, Capdevila J. Multikinase inhibitors in the treatment of thyroid cancer: specific role of lenvatinib. *Biologics: Targets & Therapy* 2014;8:129-39.
7. Schlumberger M, Tahara M, Wirth LJ, et al. Lenvatinib versus placebo in radioiodine-refractory thyroid cancer. *N Engl J Med* 2015;372(7):621-30.
8. Robinson B, Schlumberger M, Wirth LJ, et al. Characterization of Tumor Size Changes Over Time From the Phase 3 Study of Lenvatinib in Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2016;101(11):4103-9.
9. Berdelou A, Borget I, Godbert Y, et al. Lenvatinib for the treatment of radioactive-refractory thyroid cancer in real-life practice. *Thyroid* 2017.

## Estado del arte en primera línea de CPNM en pacientes sin mutaciones *driver*

R. GARCÍA CAMPELO, J. MOSQUERA MARTÍNEZ, P. CORDEIRO GONZÁLEZ

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

Lung cancer is one of the main causes of cancer-related deaths worldwide. In the last decade, several improvements in non-small-cell lung cancer (NSCLC) therapy have been achieved, being one of the most relevant the development of novel targeted cancer therapies. Unfortunately, and although the number of potential genetic alterations that can be targeted is growing, still most of advanced NSCLC cannot benefit from this “personalized approach”.

The emergence of immune checkpoint inhibitors (ICI) for the treatment of cancer has led to major changes to the therapeutic landscape of lung cancer. Immune checkpoint inhibitors, such as nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, durvalumab or avelumab are being developed in different neoplasms and although numerous studies are ongoing, NSCLC is one of the most successful examples of how the ICI treatment has changed the natural course of the disease. In fact, a relevant number of positive phase III trials, with practice-changing potential in the first line setting have been presented in 2018. Thereby immune checkpoint blockade (ICI) have consolidated its major role in the treatment of NSCLC patients without genetic alterations and extended its use by showing impressive data on ICI combination therapies. The next step will be the implementation of novel predictive biomarkers for ICI therapy beyond PD-L1 expression, like tumor mutational burden (TMB) testing and others.

For standard therapy, there are strong data to support the practice of PD-L1 testing in the front-line advanced setting and the use of pembrolizumab as first-line therapy for those patients with  $\geq 50\%$  PD-L1 expression. For those patients with PD-L1 expression  $< 50\%$ , platinum doublets have been the standard of care, although recently published data have confirmed the role of ICI plus platinum combination in advanced SCC (squamous cell carcinoma) and non-SCC independently of PD-L1 expression levels. For those non-SCC, different phase

III trials, with different chemotherapy combinations have been presented (IMpower 150, IMpower 130, IMpower 132 and Keynote 189) bringing new options for the therapeutic choices in the first line setting. In the KEYNOTE-189, patients with metastatic non-SCC, PS 0-1, without sensitizing EGFR or ALK mutations, were randomized to receive pemetrexed and a platinum-based chemotherapy plus either 200mg of pembrolizumab or placebo every 3 weeks for 4 cycles, followed by pembrolizumab or placebo for up to a total of 35 cycles plus pemetrexed maintenance therapy. The mOS was not reached in the pembrolizumab/chemotherapy arm versus 11.3 months (95% CI, 8.7-15.1) in the chemotherapy arm (HR = 0,49;  $p < 0.001$ ). The OS benefit of pembrolizumab/chemotherapy was observed in all PD-L1 tumor subgroups. The IMpower150 study was designed to assess whether the quadruple therapy with the addition of atezolizumab to a backbone of carboplatin, paclitaxel, and bevacizumab (ABCP) is superior to the triple therapy with BCP alone. The study included also a third comparison arm investigating a chemotherapy backbone plus atezolizumab. For the first time this study included specific subgroups of patients with ALK translocations and activating EGFR mutations. In the complete intention to treat (ITT) population the median OS of ABCP treated patients was 19.8 months compared with 14.9 months in the BCP arm (HR = 0.76). According to subgroup analysis especially patients with genetic alterations or liver metastasis seemed to benefit from the ABCP combination therapy. Recently the combination of carboplatin or cisplatin with pemetrexed and atezolizumab has shown in the IMpower 132 to be superior to the chemotherapy doublet, with an improvement in mPFS from 5.2 to 7.6 months (HR 0.6;  $p < 0.001$ ).

For advanced squamous NSCLC novel therapeutic options are also of high medical need: two promising phase III studies (IMpower131 and KEYNOTE-407) have

been presented. In the IMpower 131, treatment-naïve patients with squamous NSCLC regardless of their level of PD-L1 expression the patients were randomized to receive carboplatin and paclitaxel plus atezolizumab (arm A), carboplatin and nab-paclitaxel plus atezolizumab (arm B) and carboplatin and nab-paclitaxel (arm C). The primary endpoints of the study were investigator-assessed PFS and OS. Data showed a doubling in PFS at 12 months from 12% in the control arm to 24.7% in the atezolizumab + carboplatin / nab-paclitaxel arm translating in a PFS of 6.3 months versus 5.6 months. The second combination of chemotherapy plus IO therapy trial was KEYNOTE-407 (carboplatin and paclitaxel / nabpaclitaxel ± pembrolizumab). In this study OS was significantly improved in the pembrolizumab containing arm: median OS of 15.9 months vs 11.3 months in the chemotherapy arm (HR = 0.64; p = 0.0008). In all predefined subgroups OS was superior in the pembrolizumab/chemotherapy arm. The magnitude of the survival benefit from pembrolizumab added to chemotherapy was similar among all PD-L1 subgroups. PFS also favored the combination of pembrolizumab/chemotherapy compared to chemotherapy (median PFS 6.4 vs. 4.8 months; HR 0.56, 95% CI [0.45, 0.70]; p < 0.0001). PFS was better with the addition of pembrolizumab in all three PD-L1 TPS categories.

Regarding new biomarker development and efficacy of ICI combination therapy, results from the Checkmate 227 study are also available. Patients with newly diagnosed advanced NSCLC were randomized based on PD-L1 expression. Those who had PD-L1 expression > 1% received nivolumab/ipilimumab, nivolumab monotherapy or chemotherapy; those with a PD-L1 expression < 1% received nivolumab/ipilimumab, nivolumab/chemotherapy or chemotherapy. In patients with high TMB, nivolumab/ipilimumab was associated with longer PFS than chemotherapy (HR 0.58; p < 0.001), and 1-year PFS of 42.6% versus 13.2%. However, for broad

clinical use TMB testing in the routine clinical setting has to be harmonize.

In conclusion, combination strategies of ICI have shown positive results in wild-type advanced and not previously treated NSCLC. These combination strategies are practice changing and will lead to adapted therapy guidelines in the near future. However, it is important to note that combination strategies with ICI increases toxicity, so more data integrating new predictive biomarkers are needed to improve the current results and patient selection.

#### RECOMMENDED REFERENCES

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375(19):1823-33.
2. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for first-line treatment of metastatic nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-301.
3. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Overall survival (OS) analysis of IMpower150, a randomized Ph3 study of atezolizumab (atezo) + chemotherapy (chemo) ± bevacizumab (bev) vs chemo + bev in 1L nonsquamous (NSQ) NSCLC. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.15):9002.
4. 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.
5. Papadimitrakopoulou V, Cobo M, Bordon R, et al. IMPOWER132: PFS and safety results with 1L atezolizumab + carboplatin/cisplatin + pemetrexed in stage IV non-squamous NSCLC. IASLC 19th World Conference on Lung Cancer 2018; abstr. OA05.07.
6. Paz-Ares LG, Luft A, Vicente D, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy for squamous non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;22;379(21):2040-51.
7. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. IMpower131: primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab, carboplatin, paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin nabpaclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl. 18):LBA9000.
8. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in lung cancer with a high tumor mutational burden. *N Engl J Med* 2018;378(22):2093-104.



# Perfiles de pacientes en primera línea de CPNM sin mutaciones *driver*: monoterapia frente a combinación

J. A. RODRÍGUEZ-GARCÍA, E. GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ, D. RODRÍGUEZ-ABREU

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Las Palmas de Gran Canaria

## INTRODUCCIÓN

Los avances en el cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) en estadios avanzados han cambiado el curso de la enfermedad en los últimos años y especialmente tras establecer la inmunoterapia como opción de primera línea en los pacientes PD-L1 fuertemente positivos. Los últimos ensayos fase 3 presentados en el 2018 han estudiado el valor añadido de combinar la inmunoterapia con la quimioterapia clásica.

## COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA CON INMUNOTERAPIA

En el tratamiento de primera línea tenemos evidencia suficiente de seis ensayos fase 3 que incluyen combinaciones de quimioterapia con inmunoterapia (Tabla I).

En histología no escamosa, con una mediana de seguimiento de 10,5 meses, el ensayo KEYNOTE 189 compara el estándar de platino y pemetrexed con o sin la adición de pembrolizumab independientemente de la expresión de PD-L1 (1). Aún no se ha alcanzado la mediana de supervivencia global (SG) en el brazo de la combinación con una *Hazard Ratio* (HR) de 0,49, mientras que en el brazo de sólo quimioterapia ésta es de 11,3 meses (IC 8,7-15,1). Ambos brazos presentaron un perfil de toxicidad similar con 67,2% de eventos grado 3 en el brazo de la combinación frente a 65,8% en el brazo de quimioterapia (Tabla II), aunque con una mayor incidencia de discontinuaciones de tratamiento en el brazo de combinación.

Por otro lado, se han presentado resultados de distintas combinaciones con el anti PD-L1 atezolizumab. En el IMpower 150 se compara distintas combinaciones de quimioterapia (carboplatino y paclitaxel) con bevacizumab y atezolizumab (CPBA) independientemente de la expresión de PD-L1. Las primeras

comparaciones entre el brazo de CPBA y el brazo de CPB muestran un aumento en la supervivencia libre de progresión (SLP) de 8,3 meses frente a 6,8 meses en el brazo de atezolizumab con una HR 0,62 (IC 0,52-0,74). En todos los subgrupos analizados existe un beneficio en SLP siendo este más evidente en aquellos pacientes que presentan una determinada subpoblación de linfocitos T efectoros infiltrantes de tumor y alta expresión de PD-L1. Con una mediana de seguimiento de 20 meses, la SG resultó mayor en el brazo de CPBA siendo de 19,2 meses comparado con 14,7 meses en el brazo de CPB con una HR de 0,78 (IC 0,64-0,96) (2). Entre las fortalezas de este estudio está el que se permitió la inclusión de pacientes con alteraciones del EGFR y ALK donde impresiona que la combinación de atezolizumab-bevacizumab aporta un beneficio no visto con anterioridad en estos subgrupos, de la misma manera que en la población con metástasis hepáticas, aunque se debe confirmar en estudios diseñados específicamente.

También ha resultado positivo el IMpower 132 en términos de SLP donde se compara el estándar en primera línea platino-pemetrexed con o sin la adición de atezolizumab, con una SLP de 7,6 meses en el brazo de Atezolizumab más quimioterapia y de 5,2 meses en el brazo de solo quimioterapia. Sin embargo, aunque el primer análisis intermedio muestra una mejora en la SG de 18,1 meses frente a 13,6 meses, esta no fue estadísticamente significativa (3).

En ESMO de 2018 se presentaron los resultados del IMpower 130 que compara la combinación de carboplatino y nab-paclitaxel con o sin atezolizumab observándose un beneficio estadísticamente significativo en SG (18,6 frente a 13,8 meses, HR 0,79) y en SLP (7 frente a 5,5 meses) excepto en aquellos subgrupos con metástasis hepáticas o que presentan alteración en EGFR o ALK (4), lo que reafirma el posible valor de la combinación

RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE CP TRATADOS CON COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA E INMUNOTERAPIA

Histología	Ensayo	N (Int frente a Control)	ORR (%)	Mediana SLP (meses)	HR SLP	Mediana SG (meses)	HR SG	PFS PD-L1 > 50%		SG PD-L1 > 50% HR
								HR	HR	
No escamoso	KN 189	410 frente a 206	47,6 frente a 18,9	8,8 frente a 4,9	0,52	NA frente a 11,3	0,49	0,36	0,42	
	ImP150*	400 frente a 400	63,5 frente a 48,0	8,3 frente a 6,8	0,59	19,2 frente a 14,7	0,78	0,48	0,70 (NS)	
	ImP 132	292 frente a 286	47 frente a 32	7,6 frente a 5,2	0,60	18,1 frente a 13,6	0,81 (NS)	0,46		
	ImP 130	451 frente a 228	49,2 frente a 31,9	7,0 frente a 5,5	0,64	18,6 frente a 13,8	0,79	0,51	0,84 (NS)	
Escamoso	KN 407	101 frente a 103	58,4 frente a 35	4,8 frente a 6,4	0,56	15,9 frente a 11,3	0,64	0,37	0,64 (NS)	
	ImP131*	343 frente a 340	59,4 frente a 51,3	6,3 frente a 5,6	0,71	14,0 frente a 13,9	0,96	0,44	0,56	
Todas histologías	Mystic <sup>‡</sup>	448	3,9 frente a 5,4	3,0 frente a 5,4 <sup>‡</sup>		16,3 frente a 11,9 frente a 12,9	0,76-0,85 (NS)			
	CM 227 <sup>†</sup>	139 frente a 160	45,3 frente a 26,9	7,2 frente a 5,4	0,58	23,0 frente a 16,0	0,77 (NS)			

SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global; HR: Hazard Ratio; NA: no alcanzado; NS: no significativo.

\*Brazo B frente a C; <sup>†</sup>Subgrupo TCM > 10p/Mb; <sup>‡</sup>Datos presentados para pacientes con PD-L1 > 25%, mediana PFS presentado para brazo durvalumab + tremelimumab frente a QT.

con bevacizumab en estos subgrupos de pacientes. En este caso se observó un aumento en la toxicidad con un 73,2% de efectos adversos grado 3-4 en el brazo de la combinación frente a 60,3%.

En cuanto a la histología escamosa, el estudio Key-Note 407 que compara el estándar en primera línea de carboplatino con paclitaxel o nabpaclitaxel con o sin pembrolizumab ha resultado positivo con un aumento en SG de 15,9 frente a 11,3 meses en todos los grupos sin observarse un aumento en la toxicidad grado 3-4, si bien hubo más discontinuaciones del tratamiento en el brazo de la combinación (13,3% frente a 6,4%) (5).

El IMpower 131, diseñado de forma muy similar al anterior, pero usando atezolizumab y carboplatino-nabpaclitaxel como brazo control, demostró un aumento en la SLP de 6,3 frente a 5,6 meses, independientemente de la expresión de PD-L1, con un mayor beneficio en aquellos con una mayor expresión. Sin embargo, este beneficio no se tradujo en una mayor SG, aunque estamos pendientes de resultados más maduros (6).

#### COMBINACIONES DE INMUNOTERAPIA CON INMUNOTERAPIA

Existen varios ensayos fase 3 en marcha y hasta la fecha dos presentados. El ensayo MYSTIC que compara la combinación de durvalumab (anti PD-L1) con o sin tremelimumab (anti-CTLA-4) con el estándar basado en platino ha resultado negativo, mediana de SG con durvalumab en monoterapia de 16.3 meses comparado con 129 con quimio en pacientes con expresión de PD-L1 > 25% no alcanzando la significación estadística (7).

Por otro lado, el Checkmate 227, es un estudio complejo con dos partes. En la primera parte se evaluó nivolumab más ipilimumab y nivolumab en monoterapia frente a quimioterapia en pacientes cuyos tumores son PD-L1 > 1%. En la segunda parte se evaluaron nivolumab más ipilimumab y nivolumab más quimioterapia frente a quimioterapia en pacientes cuyos tumores no expresan PD-L1. El estudio pretende valorar la carga mutacional (CMT) como posible biomarcador. Aproximadamente el 45% de los pacientes evaluables para CMT tenían tumores con una CMT alta ( $\geq 10$  mut/mb) (8). La SLP mejoró significativamente con la combinación frente a quimioterapia en pacientes con PD-L1 > 1% y alta CMT 7.2 frente a 5.4 (HR 0,58; CI 97,5%: 0,41 a 0,81) y PD-L1 < 1% y alta CMT 77 frente a 53 (HR 0,48; 95% CI: 0,27 al 0,85). Este beneficio fue independiente de la expresión de PD-L1 lo que posiciona a la carga mutacional como un posible biomarcador añadido a la hora de decidir el tratamiento óptimo para nuestros pacientes. No obstante, no hubo un aumento significativo de la SG, lo que unido a la complejidad del estudio pone en duda su utilidad en la práctica en la clínica diaria.

TABLA II  
RESUMEN TOXICIDAD EN ENSAYOS CLÍNICOS DE CP TRATADOS CON COMBINACIONES DE QUIMIOTERAPIA E INMUNOTERAPIA

Histología	Ensayo	Toxicidad, cualquier grado (%)	Toxicidad, Grado $\geq 3$ (%)	Discontinuación de algún componente del tratamiento (%)
No escamoso	KN 189	99,8 frente a 99,9	67,2 frente a 65,8	28,9 frente a 13,8
	IMp150*	94,4 frente a 95,4	58,5 frente a 50,0	33 frente a 16
	IMp 132	47 frente a 32	69 frente a 58,7	24 frente a 18
	IMp 130		73,2 frente a 60,3	26,4 frente a 22
Escamoso	KN 407	98,2 frente a 97,9	69,8 frente a 68,2	23,4 frente a 11,8
	IMp131*	59,4 frente a 51,3	6,3 frente a 5,6	30 frente a 17
Todas histologías	Mystic <sup>‡</sup>	-	14,6 frente a 22,1 frente a 33,8	-
	CM 227 <sup>†</sup>	75,2 frente a 64,2 frente a 80,7	31,2 frente a 18,9 frente a 36,1	17,4 frente a 11,5 frente a 8,9

\*Brazo B frente a C. <sup>†</sup>Nivo+Ipi frente a Nivo frente a quimioterapia. <sup>‡</sup>Datos presentados para pacientes con PD-L1 > 20%.

#### MONOTERAPIA FRENTE A COMBINACIÓN

El empleo de inmunoterapia tanto en monoterapia como combinada con quimioterapia ha demostrado ser una estrategia efectiva en primera línea de CPNCP. Dado que no existen estudios comparativos entre las dos estrategias, es necesario valorar subgrupos a la hora de definir qué pacientes se benefician más de cada una. Parece que cuando valoramos pacientes con cualquier expresión de PD-L1 (incluyendo, por tanto, todos los rangos de expresión), así como aquellos con expresión de PD-L1 < 50%, el uso de inmunoterapia en combinación resulta claramente más efectiva con respecto a la monoterapia con cualquiera de los fármacos disponibles (Tabla III). Sin embargo, si analizamos los subgrupos con PD-L1 > 50%, pembrolizumab ofrece datos similares en cuanto al

porcentaje de pacientes vivos al año tanto en monoterapia como combinada, con 73% con la combinación frente a 70% en monoterapia. Esta similitud no se extrapola de forma tan evidente a la PFS (HR 0,50 frente a 0,36) ni a la SG (HR 0,63 frente a 0,42). Estas características podrían justificar el uso de combinación en pacientes con PD-L1 > 50% y alta carga tumoral donde buscamos una respuesta rápida y efectiva. Por contra, la toxicidad resulta muy superior cuando se emplea en combinación (67,2% frente a 26%). Por tanto, si bien en pacientes con expresión PD-L1 < 50% está claro que la combinación resulta más efectiva, en pacientes con alta expresión la mayor toxicidad podría ser un factor a tener en cuenta a la hora de decidir, reservando quizás las combinaciones para aquellos pacientes con mejor situación basal o menor edad, capaces de tolerar un perfil más tóxico.

TABLA III  
COMPARACIÓN DE ENSAYOS CLÍNICOS DE INMUNOTERAPIA EN MONOTERAPIA Y EN COMBINACIÓN EN CPNCP EN PD-L1 > 50%

		SLP (HR)	SG (HR)	Toxicidad grado > 3 en brazo de inmunoterapia (%)
Monoterapia	KN 024	0,50	0,63	26,0
	KN 042	0,81	0,69	17,8
Combinaciones	KN 189	0,36	0,42	67,2
	ImP150*	0,48	0,70 (NS)	58,5
	ImP 132	0,46	-	69,0
	ImP 130	0,51	0,84 (NS)	73,2
	KN 407	0,37	0,64	69,8
	IMp 131	0,44	0,56	69,2

\*Brazo B frente a C.

En conclusión, actualmente estamos comenzando a definir factores que pueden ayudarnos a decidir a la hora de decidir la mejor estrategia de tratamiento de primera línea en CPNCP. La expresión de PD-L1 y la toxicidad parecen ser factores determinantes. Por otro lado, gracias al mayor conocimiento de la inmunología tumoral se empiezan a utilizar y buscar mejores biomarcadores que nos ayuden a seleccionar un tratamiento más personalizado, si bien es necesario estudios que los demuestren y nos permitan definir estrategias más efectivas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, et al., for the KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:2078-92.
2. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al., for the IMpower150 Study Group. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288-301.
3. The ASCO Post. IMpower 132: Atezolizumab in Combination with Pemetrexed and Platinum-Based Chemotherapy in Advanced Nonsquamous NSCLC. Updated: 14/9/2018.
4. Cappuzzo F, McCleod M, Hussein M, et al. IMpower130: Progression-free survival (PFS) and safety analysis from a randomised phase 3 study of carboplatin + nab-paclitaxel (CnP) with or without Atezolizumab. ESMO 2018 Congress. 22 October 2018.
5. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, et al., for the KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2040-205.
6. Jotte RM, et al. ASCO 2018. Abstract LBA9000. 22 January 2018.
7. Peters S, Antonia S, Goldberg SB, et al. MYSTIC: a global, phase 3 study of durvalumab (MEDI4736) plus tremelimumab combination therapy or durvalumab monotherapy versus platinum-based chemotherapy (CT) in the first-line treatment of patients (pts) with advanced stage IV NSCLC. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.10). DOI: 10.1093/annonc/mdy493
8. Hellmann MD, Ciuleanu TE, Pluzanski A, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Lung Cancer with a High Tumor Mutational Burden. *N Engl J Med* 2018;378:2093-104.

## ¿Cuál es el beneficio clínico de las nuevas opciones de tratamiento en CPNM sin mutaciones *driver*? ¿Qué dicen las guías?

A. CALLES BLANCO

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

La incorporación de los tratamientos de inmunoterapia con inhibidores de punto de control inmunológico a la primera línea de tratamiento ha incrementado la supervivencia de los pacientes con CPNM tanto para la histología escamosa como no escamosa. Este beneficio en supervivencia es variable según las diferentes estrategias de tratamiento y alcanza en algunos casos medianas de 30 meses de supervivencia global. Esto es especialmente relevante para pacientes con carcinoma escamoso de pulmón donde no se habían producido incrementos clínicamente significativos en supervivencia en décadas. En algunos casos la inmunoterapia tiene un perfil de toxicidades más favorables que la quimioterapia convencional, pero en otros casos el beneficio en supervivencia es a costa de una mayor toxicidad clínica, y también financiera. En términos generales, la inmunoterapia mejora la calidad de vida, el control sintomático y funcional y retrasa en el tiempo el deterioro clínico del paciente. Por estos motivos, es importante evaluar el impacto en beneficio clínico de las distintas opciones de inmunoterapia en CPNM.

Las opciones de tratamiento para el tratamiento del CPNM en primera línea de enfermedad avanzada/metastásica incluyen la monoterapia con pembrolizumab (anti-PD1), especialmente en pacientes cuyos tumores expresen PD-L1 > 50% de las células tumorales (Keynote-024, Keynote-042), o en combinación con quimioterapia tanto para histología escamosa (Keynote-407) y no escamosa (Keynote-189), variando la magnitud del beneficio en función de la expresión de PD-L1. Atezolizumab (anti-PDL1) asociado a distintas combinaciones de quimioterapia para histología escamosa (IMpower 131) o no escamosa (IMpower 132, IMpower 130) y asociada a bevacizumab y quimioterapia en histología no escamosa (IMpower 150). El doble bloqueo inmunológico anti-CTLA4 y anti-PD1/PDL1 ha demostra-

do resultados dispares hasta la fecha. Mientras que la combinación de nivolumab + ipilimumab en pacientes con tumores con alta carga mutacional (TMB  $\geq$  10 mut/Mb) incrementa las SLP frente a quimioterapia, y a la espera de resultados maduros de supervivencia global (CheckMate-227), la combinación de durvalumab + tremelimumab no ha conseguido incrementar ni la SLP ni la SG en pacientes cuyos tumores expresan PD-L1 > 25% (MYSTIC).

Las guías de práctica clínica de la ESMO y de la NCCN ya recogen estas recomendaciones de tratamiento en primera línea de tratamiento. Durante la presentación, se revisarán las condiciones de aprobación actuales de las agencias reguladoras FDA, EMA y AEMPS, así como las recomendaciones actuales de práctica clínica de las guías ESMO y NCCN, incluyendo la escala de magnitud de beneficio clínico ESMO-MBCS.

Para pacientes que ya hubieran iniciado quimioterapia y no hayan recibido inmunoterapia en primera línea de tratamiento sistémico, el tratamiento secuencial de segunda línea con nivolumab, pembrolizumab o atezolizumab ha conseguido demostrar un incremento en la supervivencia global comparada con docetaxel, con una reducción del riesgo de muerte del 25% en los distintos estudios. No existen estudios comparativos directos de eficacia y seguridad entre los distintos fármacos aprobados para recomendar ninguna de estas alternativas terapéuticas sobre otras y la evidencia que proviene de meta-análisis en red bayesianos no aportan resultados concluyentes.

En conclusión, se ha producido un cambio de paradigma en el tratamiento de CPNM avanzado/metastásico en pacientes sin mutaciones *driver*, pasando a ser considerada la inmunoterapia y no la quimioterapia el componente fundamental del tratamiento sistémico de primera línea para estos pacientes. La elección de

las distintas opciones de tratamiento de inmunoterapia, sola en monoterapia, en combinación con quimioterapia o en combinación con otra inmunoterapia, dependerán de factores clínicos, biomarcadores y acceso a los diferentes fármacos.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. ESMO Guidelines Committee; Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.4):iv192-iv37.
2. National Comprehensive Cancer Network. Non-Small Cell Lung Cancer (Version 2.2019) [accessed December 28, 2018]. Available at: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)

## A favor de *sí hacer* secuenciación

E. FELIP FONT

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

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

Osimertinib es un potente inhibidor irreversible oral, EGFR-TKI que es selectivo para las mutaciones de sensibilidad de EGFR y la mutación de resistencia T790M.

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

En el tratamiento de primera línea de pacientes con mutación de EGFR el estudio FLAURA compara erlotinib/gefitinib con osimertinib. Los pacientes que recibieron osimertinib mostraron una reducción de riesgo de progresión de la enfermedad o muerte, en comparación con los pacientes que recibieron erlotinib o gefitinib (HR: 0,46; IC del 95%: 0,37, 0,57;  $p < 0,0001$ ). La mediana de SLP fue de 18,9 meses entre los pacientes tratados con osimertinib y de 10,2 meses en el grupo de comparación. En la actualidad un aspecto de controversia en el manejo de los pacientes con mutación de EGFR es la mejor secuencia de tratamiento: osimertinib debería ser considerado el tratamiento de elección de primera línea o sería más óptimo iniciar tratamiento con un EGFR-TKI de primera/segunda generación y posteriormente tratamiento secuencial con osimertinib en pacientes con presencia de T790M.

# Actualización en terapias dirigidas en CPNM ALK+

B. MASSUTÍ SUREDA, J. L. MARTÍ-CIRIQUIAN, N. MARTÍNEZ-BANACLOCHA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Alicante. Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (Isabial). Alicante*

## INTRODUCCIÓN

Los reordenamientos genéticos son frecuentes en las neoplasias e incluyen inversiones cromosómicas, deleciones intersticiales, duplicaciones y translocaciones. Inicialmente observados como alteraciones citogenéticas /cariotípicas, pueden detectarse en el 17% de las neoplasias y en la mayoría de situaciones generan una situación de “adicción oncogénica”. Diversos reordenamientos genómicos generan la fusión de dos genes que codifican proteínas con capacidad oncogénica. Generalmente uno de los genes codifica una quinasa y la fusión mantiene la quinasa constitutivamente activada con aumento de su señalización intracelular (1). El creciente conocimiento genómico ha permitido identificar eventos moleculares que son determinantes en la patogénesis del cáncer y que han permitido el desarrollo de tratamientos específicamente dirigidos a estas alteraciones. Actualmente en el CPNM con histología no escamosa pueden identificarse alteraciones genómicas con potencial oncogénico en la mayor parte de casos si bien en la práctica clínica solamente alrededor del 25% de los casos pueden ser considerados para tratamientos dirigidos aprobados (2,3). La fusión en el cromosoma 2p entre los genes de las proteínas ALK y EMLA4 se encuentra en 3-5% de los CPNM no escamosos y constituye una diana terapéutica para Inhibidores de tirosina quinasa (TKI) específicos.

## DESARROLLO DE FÁRMACOS DIRIGIDOS A ALK

La capacidad de la fusión EMLA4-ALK para inducir la transformación neoplásica en el CPNM fue descubierta en 2007 en modelos animales (4). En 2010 se publicaron los primeros resultados del tratamiento de pacientes con CPNM avanzado ALK+ con un ITK específico, el crizotinib, que alcanzó una tasa de respuesta del 57% con

un 33% de enfermedad estable y una media de duración de respuesta de 6,4 m en 83 pacientes (5). En 2017 el EC PROFILE 1014 demostró que crizotinib como primera línea era superior a la QT citotóxica en términos de Respuesta (74% frente a 45%) Supervivencia libre de progresión (SLP) (mediana 10,9 frente a 7 m; HR 0,45) y calidad de vida (6).

Posteriormente se han desarrollado nuevos fármacos anti-ALK cuyos resultados en pacientes sin exposición a crizotinib o previamente tratados (Tablas I y II) que incluyen:

- a) *Alectinib* con 48% de repuesta en pacientes pretratados con Crizotinib (7) y 3 EE CC comparativos con superioridad frente a QT tras crizotinib (HR 0,15, mediana SLP 9,6 m frente a 1,4 m) (8); el J-ALEX en población asiática (HR SLP 0,34 con menor discontinuación por efectos secundarios) (9) y el ALEX (303 pacientes, mediana SLP a los 12 m 68,4 frente a 48,7%; HR para progresión o muerte 0,47 y tasa progresión en sistema nervioso central 12% frente a 45% con HR 0,12) (10).
- b) *Ceritinib* con eficacia en pacientes con metástasis cerebrales pretratados con Crizotinib y QT (38,6% respuesta con duración mediana 8,8 m) (11) y con superioridad frente a pemetrexed o docetaxel como 3.<sup>a</sup> línea terapéutica en pacientes previamente tratados con crizotinib y QT basada en platino (mediana SLP 5,4 m frente a 1,6 m con HR 0,49) (12). En 1.<sup>a</sup> línea de tratamiento frente a QT alcanza una mediana de 16,6 m frente a 8,1 m con HR 0,55 (13).
- c) *Brigatinib* inició su desarrollo en un EC Fase II no comparativo con dos niveles de dosis en 222 pacientes pretratados y con metástasis cerebrales en el 69% de la serie; la tasa de respuesta alcanzó 45 y 54% (42 y 67% respuesta en metástasis cerebrales) y la mediana de SLP 9,2 y 12,9 m (14). Recientemente un EC comparativo con crizotinib en



TABLA I  
ACTIVIDAD ALK-ITK EN PACIENTES SIN TRATAMIENTO PREVIO

Fármaco	Ensayo clínico	Tasa de respuesta	mPFS
Crizotinib	Fase I PROFILE 1001	60,8%	9,7
	Fase II PROFILE 1005	59,8%	8,1
Ceritinib	Fase I ASCEND-1	72%	18,4
	Fase II ASCEND-3	63%	11,1
Alectinib	Fase I/II AF-001JP	93,5%	NR
Brigatinib	Fase I/II	100%	34,2 m
Lorlatinib	Fase II	90%	NR
Ensartinib	Fase I/II	80% (FISH)- 92% NGS	26,2 m

TABLA II  
ACTIVIDAD DE ALK-ITK EN PACIENTES PRETRATADOS CON CRIZOTINIB

Fármaco	Ensayo clínico	Tasa de respuesta	Mediana SLP
Ceritinib	Fase I ASCEND-1	56%	6,9 m
	Fase II ASCEND-2	38,6%	5,7 m
	Fase III ASCEND-5	39,1%	5,4 m
Alectinib	Fase I/II AF-001JP	55%	NA
	Fase II NP28761	52%	8,2 m
	Fase II NP28673	50%	8,9 m
	Fase III ALUR	37,5%	9,6 m
Brigatinib	Fase I/II	55%	15,6 m
Lorlatinib	Fase I	42-46%	9,2-13,5 m
	Fase II	69%	No alcanzada
Ensartinib	Fase I/II	69%	9 m

1.<sup>a</sup> línea de tratamiento demuestra incremento en tasa de respuesta (71% frente a 60%) y prolongación de la SLP (67% frente a 43% a los 12 meses con HR 0,49) (15).

- d) *Lorlatinib*: en un estudio de 276 pacientes ALK+ que engloba diferentes cohortes con tratamientos previos ALK-ITKs ± QT, 112 de ellos tratados con más de 1 ALK-ITK en los que la tasa de respuesta alcanza el 38,7%; la respuesta en la enfermedad intracranial osciló entre 53,1 y 87% en las distintas cohortes (16).
- e) *Ensartinib*: en fases más iniciales de su desarrollo clínico con tasas de respuesta superiores al 80% sin tratamiento previo y del 69% en pacientes pretratados con ALK-ITKs; un EC aleatorizado frente a crizotinib se encuentra en curso.

#### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS DEL CPNM ALK+

La frecuencia de la fusión ALK en el CPNM se sitúa entre el 2-7% de los pacientes con CPNM avanzado. Las

características clínicas de los pacientes en relación a la población general con cáncer de pulmón muestran: mediana de edad más joven (50-60 años) y ausencia o menor exposición tabáquica. La histología predominante es Adenocarcinoma (43% al 56% patrón en anillo de sello, 56% patrón cribiforme, 52% histología acinar, 100% presentan TTF1 +). Se observa una mayor frecuencia de metastatización a distancia, especialmente de la afectación del sistema nervioso central que está presente en el 31-48% en su diagnóstico inicial pudiendo alcanzar el 71-80% de los casos en su evolución. El diagnóstico de la fusión ALK+ se estableció inicialmente mediante FISH, pero con posterioridad su determinación mediante técnicas de inmunohistoquímica muestra buena correlación y ha sido aceptada por las Agencias Reguladoras (17). El punto de rotura en el gen de ALK se sitúa en el exon 20 pero el punto de rotura en el gen de EML4 es variable por lo que se generan diferentes variantes de las proteínas de fusión cuya relevancia clínica no está todavía bien definida (18), aunque la variante 3 EML4-ALK v3 se asocia a una mayor incidencia de mutaciones de resistencia, especialmente G1202R (19). Asimismo, mediante NGS

se han identificado nuevas proteínas de fusión de ALK con otros genes (TFG, KIF5B, TPM4, MSN, etc.) y se han identificado mecanismos de resistencia en el 86% de los pacientes, incluyendo nuevos genes de fusión (*RET*, *NRG1*), variaciones en el número de copias (*PDGFRA*, *KIT*, *KDR*, *GNAS*, *NTRK1* y coexistencia de otras mutaciones en los dominios tirosina-quinasa (*EGFR*, *KRAS*, *NOTCH*, *NF1*, *IDH1*).

#### SECUENCIA TERAPÉUTICA

Los pacientes con CPNM ALK+ metastásico pueden alcanzar larga supervivencia, especialmente si pueden recibir sucesivos tratamientos dirigidos frente a ALK y también puede ser relevante la posibilidad de integrar tratamientos locales, especialmente SBRT en caso de progresión cerebral exclusiva, manteniendo el tratamiento sistémico. La actualización de los datos del seguimiento de los pacientes incluidos en el EC PROFILE 1014 muestra una mediana de supervivencia superior a 46 meses para ambos grupos, con una probabilidad de supervivencia a los 4 años de 56,6% para el tratamiento inicial con crizotinib y de 49,1% para los pacientes tratados en primera línea con quimioterapia; tras realizar ajustes para el *crossover* entre los grupos de tratamiento se evidencia una mejor supervivencia para el grupo tratado inicialmente con crizotinib con HR 0,346 (20). En un estudio retrospectivo realizado en Francia que revisa 318 pacientes que recibieron crizotinib en práctica asistencial se observa una mediana de supervivencia de 19,6 meses para los pacientes que no reciben tratamiento posterior, 28,2 meses en los pacientes que reciben tratamiento posterior sin ALK-ITK y alcanza los 89,6 meses en el grupo que recibieron sucesivos ALK-TKI (21).

El conocimiento de los mecanismos de resistencia y su dinámica puede definir la mejor secuencia de tratamientos y permitir en algunos casos el retratamiento con ALK-TKI administrados previamente si se observan alteraciones genómicas sensibles a fármacos administrados con anterioridad (22).

#### CONCLUSIONES

- La determinación de la fusión ALK debe realizarse en el momento del diagnóstico antes de establecer la indicación de la primera línea terapéutica en situación de CPNM avanzado/metastásico.
- La determinación de la fusión ALK debe llevarse a cabo en biopsia(citología) pacientes con histología no escamosa y no fumadores (o exfumadores) y también puede realizarse en pacientes con histología escamosa jóvenes y no fumadores. La secuencia de determinación debería ser: IHQ inicial y posterior FISH para confirmación.
- La realización de secuenciación ampliada/masiva puede realizarse en un contexto de investigación o indicarse individualizadamente en líneas posteriores de tratamiento (Fig. 1).
- La estadificación y seguimiento del CPNM ALK+ debe incluir estudio RM cerebral.
- En situación de CPNM ALK+ avanzado/metastásico la 1.ª línea terapéutica debe ser tratamiento con inhibidores de tirosina-quinasa de ALK.
- El tratamiento inicial con alectinib o brigatinib es superior al tratamiento con Crizotinib.
- El tratamiento de 2.ª línea con ceritinib, alectinib o brigatinib es superior a quimioterapia citotóxica tras progresión durante crizotinib.

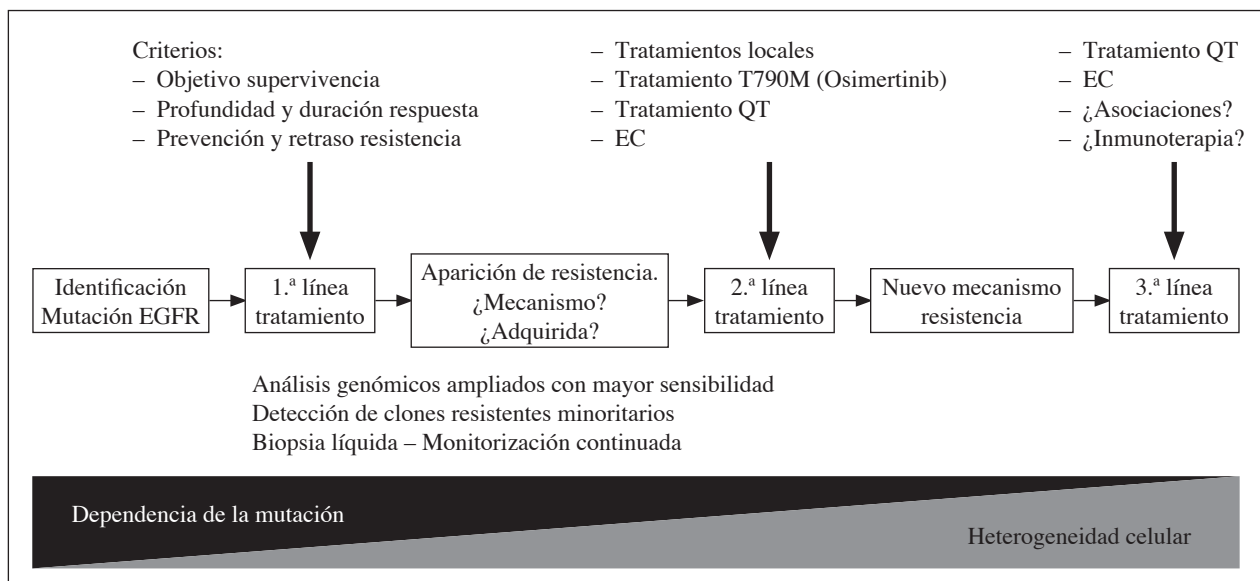


Fig. 1. Secuenciación terapéutica en cáncer de pulmón con mutación EGFR.

- Alectinib y brigatinib muestran alta eficacia en la prevención/tratamiento de la afectación del SNC por el CPNM ALK+.
- El retratamiento secuencial con anti-ALK parece ser un factor crítico para la obtención de larga supervivencia en el CPNM ALK+.
- La rebiopsia y estudios de secuenciación son recomendables para continuar la investigación en situación de progresión tras 1.ª línea de tratamiento anti-ALK y poder establecer una secuencia terapéutica adaptada a las alteraciones genómicas de cada paciente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schram AM, Chang MT, Jonsson P, et al. Fusions in solid tumours: diagnostic strategies, targeted therapy, and acquired resistance. *Nat Rev Clin Oncol* 2017;14:735-48. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.127
2. Hiley CT, Le Quesne J, Santis G, et al. Challenges in molecular testing in non-small-cell lung cancer patients with advanced disease. *The Lancet* 2016;388(10048):3-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)31340-X
3. Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl. 4): iv192-iv237.
4. Soda M, Choi YL, Enomoto M, et al. Identification of the transforming EML4-ALK fusion gene in non-small cell lung cancer. *Nature* 2007;448:561-6.
5. Kwak EL, Bang YJ, Camidge DR, et al. Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2010;363:1693-703.
6. Solomon BJ, Mok T, Kim DW. First-Line Crizotinib versus Chemotherapy in ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2014;371:2167-77.
7. Novello S, Mazières J, Oh IJ, et al. Alectinib versus chemotherapy in crizotinib pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann Oncol* 2018;28:1409-16.
8. Shaw AT, Gandhi L, Gadgeel S, et al. Alectinib in ALK-positive, crizotinib-resistant, non-small-cell lung cancer: a single-group, multicentre, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:234-42.
9. Hida T, Nokihara H, Kondo M, et al. Alectinib frente a Crizotinib in patients with ALK-positive non-small cell lung cancer: an open-label, randomized, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:29-39.
10. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-38.
11. Crino L, Ahn MJ, De Marinis F, et al. Multicenter phase II study of whole-body and intracranial activity with Ceritinib in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy and Crizotinib: Results from ASCEND-2. *J Clin Oncol* 2016;34:2866-73.
12. Shaw AT, Kim TM, Crino L, et al. Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3. *Lancet Oncol* 2017;18:874-86.
13. Soria JC, Tan DSW, Chiara R, et al. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet* 2017;389:917-29.
14. Kim DW, Tiseo M, Ahn MJ, et al. Brigatinib in Patients With Crizotinib-Refractory Anaplastic Lymphoma Kinase-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer: A Randomized, Multicenter Phase II Trial *J Clin Oncol* 2017;35:2490-8.
15. Camidge DR, Kim DW, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027-39.
16. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1654-67.
17. Pekar-Zlotin M, Hirsch FR, Soussan-Gutman L, et al. Fluorescence in situ hybridization, immunohistochemistry and Next-Generation Sequencing for detection of EML4-ALK rearrangement in lung cancer. *The Oncologist* 2015;20:316-22.
18. Sasaki T, Rodig SJ, Chirieac LR, et al. The biology and treatment of EML4-ALK non-small cell lung cancer. *Eur J Cancer* 2010;46:1773-80.
19. Lin JJ, Zhu VW, Yoda S, et al. Impact of EML4-ALK Variant on Resistance Mechanisms and Clinical Outcomes in ALK-Positive Lung Cancer *J Clin Oncol* 2018;36:1199-206.
20. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL et al. Final overall survival analysis from a study comparing first-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-mutation-positive non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2251-8.
21. Durisseaux M, Besse B, Cadranet J et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget* 2017; 8:21903-17.
22. Shaw AT, Friboulet L, Leshchiner I, et al. Resensitization to Crizotinib by the Lorlatinib ALK Resistance Mutation L1198F. *N Engl J Med* 2015;374:54-61.

## Inhibidores ALK de primera generación: ¿siguen siendo útiles?

J. REMON MASIP

*Servicio de Oncología Médica. Centro Integral Oncológico Clara Campal - HM CIOCC - Delfos. Barcelona*

Los pacientes con cáncer de pulmón *ALK*-traslocados corresponden a un 5% de todos los pacientes con adenocarcinoma de pulmón avanzado. El estudio fase III randomizado PROFILE 1014 estableció el rol de crizotinib (inhibidor de *ALK* de primera generación) como tratamiento de primera línea en pacientes *ALK*-translocado. El estudio randomizó 343 paciente a crizotinib (250 mg / 12 horas) o platino/pemetrexed hasta un máximo de 6 ciclos sin tratamiento de mantenimiento. Crizotinib aumentó de forma estadísticamente significativa las respuestas (RR, 74% frente a 45%) y la supervivencia libre de progresión (SLP, 10,9 frente a 7,0 meses; HR 0,45; 95% CI, 0,35-0,60;  $p < 0,001$ ) comparado con la quimioterapia, pero sin un beneficio en supervivencia global (SG, no alcanzada frente a 47,5 meses, HR 0,760; 95% CI, 0,548-1,053;  $p = 0,0978$ ) dado el 84% de *crossover* de la rama control a crizotinib. Cabe destacar que la SG alcanzada a los 4 años con crizotinib fue de 56.6% (1). Sin embargo, la introducción de los inhibidores de *ALK* de segunda generación como alectinib y brigatinib han cambiado el estándar de tratamiento en primera línea al demostrar en dos estudios fase III que estos fármacos aumentan de forma estadísticamente significativa la SLP comparado con crizotinib (alectinib en el estudio ALEX: 27,7 meses frente a 7,4 m (HR 0,35, 95% CI 0,22–0,56) en pacientes con metástasis cerebrales basales, y 34,8 meses con alectinib frente a 14,7 meses con crizotinib (HR 0,47, 95% CI 0,32-0,71) en pacientes sin metástasis cerebrales (2,3); mientras que brigatinib en el estudio ALTA-1L reportó una SLP: no alcanzada frente a 9,8 meses, 0,49 [95% CI, 0,33-0,74];  $p < 0,001$ ) (4). El incremento de la SLP con inhibidores de segunda generación comparado con crizotinib es debida a una mayor actividad de éstos a nivel del sistema nerviosos central (SNC), aportando una mayor respuesta intracraneal en pacientes con metástasis cerebrales basales y retrasando significativamente el riesgo de progresión en el siste-

ma nervioso central independientemente de la presencia previa o no de metástasis cerebrales o de si los pacientes habían recibido tratamiento previo con radioterapia (4,5). Estos resultados han motivado que alectinib se considere el nuevo estándar de tratamiento especialmente en pacientes con metástasis cerebrales. Sin embargo, hasta el momento actual no se ha reportado beneficio en supervivencia ni con alectinib ni con brigatinib dado que el seguimiento en ambos estudios fase III es corto y se desconoce si la SG a los 4 años con estos fármacos será igual o superior a la de crizotinib. Otro punto a tener en cuenta es que el estudio ALEX no permitía el *crossover* limitando la interpretación de los resultados en SG; mientras que sí era permitido en el estudio ALTA-1L con un 25% de *crossover* en el momento de presentarse los datos de SLP, y sin diferencias aparentes en SG, aunque los datos son inmaduros (2,4).

A pesar de la menor eficacia de crizotinib a nivel del SNC comparado con alectinib y brigatinib en los estudios fase III, diferentes series han demostrado que la SG en pacientes *ALK* positivos tratados inicialmente con crizotinib es de 86-89 meses (6,7) y que la presencia de metástasis cerebrales no es un factor pronóstico adverso (6) y que la posibilidad de realizar un tratamiento secuencial impacta en la SG (6,7). En el estudio PROFILE 1014 aquellos pacientes que iniciaron tratamiento con crizotinib ya la progresión recibieron otro fármaco anti-*ALK* tuvieron mejor SG que aquellos que no recibieron un tratamiento secuencial (8). La eficacia del tratamiento secuencial está influenciada por los mecanismos resistencia, siendo las mutaciones de *ALK* el principal mecanismo de resistencia. Sin embargo, el riesgo de desarrollar mutaciones de *ALK* es mayor y de mayor complejidad con inhibidores de segunda generación que con inhibidores de primera generación (9); de ahí que cualquier fármaco anti-*ALK* de segunda (ceritinib, alectinib, brigatinib) ó tercera generación (lorlatinib) es efectivo des-

pués de crizotinib, pero las posibilidades de tratamiento secuencial después de alectinib o brigatinib son escasas. En pacientes con tumores alectinib-refractarios, brigatinib (10) y ceritinib (11) obtienen una eficacia muy limitada con unas RR ~20% y una SLP de ~4 meses, mientras que lorlatinib ha reportado unas RR del 32%, SLP 5,5 meses y una actividad intracraneal del 55% (12), indicando que los inhibidores de tercera generación serían los óptimos después de alectinib o brigatinib. La limitación de la secuencialidad puede ser un punto limitante ya que la secuencialidad es el único factor asociado hasta el momento con el beneficio en SG y queda por definir si el uso del “mejor” fármaco primero impacta en SG.

Uno de los retos futuros es establecer qué subgrupos de pacientes pueden beneficiarse de los diferentes anti-ALK basándonos en los *partners* de fusión de ALK, ya que ha nivel preclínico se ha demostrado que aquellos tumores en que no se identifica el *partner* no responden a inhibidores de segunda o tercera generación, pero sí a los de primera generación. Otro reto es establecer si la secuencialidad después de iniciar con un inhibidor de segunda generación es posible y si esta estrategia claramente tiene un impacto en SG. Y finalmente, es cierto que los inhibidores de segunda generación retrasan el desarrollo de metástasis cerebrales, pero quizás sería importante establecer no sólo criterios radiológicos, si no conocer si estos fármacos retrasan las metástasis cerebrales sintomáticas y si retrasan el tratamiento específico y dirigido a estas metástasis (cirugía y radioterapia) comparado con crizotinib.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:2251-8. DOI:10.1200/JCO.2017.77.4794
- Peters S, Camidge DR, Shaw AT, et al. Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;377:829-38. DOI:10.1056/NEJMoa1704795
- Camidge DR, Peters S, Mok T, et al. Updated efficacy and safety data from the global phase III ALEX study of alectinib (ALC) vs crizotinib (CZ) in untreated advanced ALK+ NSCLC. *JCO* 2018;36(Suppl.15):9043-9043. DOI:10.1200/JCO.2018.36
- Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, et al. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2027-39. DOI:10.1056/NEJMoa1810171
- Gadgeel S, Peters S, Mok T, et al. Alectinib versus crizotinib in treatment-naïve anaplastic lymphoma kinase-positive (ALK+) non-small-cell lung cancer: CNS efficacy results from the ALEX study. *Ann Oncol* 2018;29:2214-22. DOI:10.1093/annonc/mdy405
- Pacheco JM, Gao D, Smith D, et al. Natural history and factors associated with overall survival in stage IV ALK rearranged non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol* 2018. DOI:10.1016/j.jtho.2018.12.014
- Duruiseaux M, Besse B, Cadranel J, et al. Overall survival with crizotinib and next-generation ALK inhibitors in ALK-positive non-small-cell lung cancer (IFCT-1302 CLINALK): a French nationwide cohort retrospective study. *Oncotarget* 2017;8:21903-17. DOI:10.18632/oncotarget.15746
- Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, et al. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib With Chemotherapy: Results From PROFILE 1014. *J Clin Oncol* 2018;36:2177-84. DOI:10.1200/JCO.2017.77.4794
- Gainor JF, Dardaei L, Yoda S, et al. Molecular Mechanisms of Resistance to First- and Second-Generation ALK Inhibitors in ALK-Rearranged Lung Cancer. *Cancer Discov* 2016;6:1118-33. DOI:10.1158/2159-8290.CD-16-0596
- Lin JJ, Zhu VW, Schoenfeld AJ, et al. Brigatinib in Patients With Alectinib-Refractory ALK-Positive NSCLC. *J Thorac Oncol* 2018;13:1530-8. DOI:10.1016/j.jtho.2018.06.005
- Hida T, Seto T, Horinouchi H, et al. Phase II study of ceritinib in alectinib-pretreated patients with anaplastic lymphoma kinase-rearranged metastatic non-small-cell lung cancer in Japan: ASCEND-9. *Cancer Sci* 2018;109:2863-72. DOI:10.1111/cas.13721
- Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1654-67. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30649-1

# Otros ROS1, NTRK – Actualización en terapias dirigidas en CPNM ROSI/NTRK

P. GARRIDO LÓPEZ

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

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón es un problema sanitario de gran relevancia a nivel mundial. A pesar de recientes avances terapéuticos que han obtenido un impacto importante en el tratamiento del cáncer de pulmón, la supervivencia a 5 años en todos los estadios aún es del 17,7%, y el cáncer de pulmón continúa siendo la principal causa de muerte por cáncer. En España es el segundo tumor más frecuente en hombres –después del cáncer de próstata– y el cuarto en mujeres; y es el de mayor mortalidad en nuestro país, suponiendo el 20,5% de las muertes por cáncer en la población general.

El cáncer de pulmón de célula no pequeña (CPNCP) representa más del 80% de casos de cáncer de pulmón y de ellos, cerca del 40% debuta con estadio IV. La identificación de alteraciones moleculares oncogénicas, como la mutación de EGFR y el reordenamiento de ALK supuso la primera revolución en el tratamiento de este subgrupo de pacientes, sustituyendo la quimioterapia convencional por terapias dirigidas más eficaces.

Los esfuerzos orientados al cribado molecular nos señalan que las alteraciones más frecuentes son mutaciones en KRAS y luego EGFR, si bien es posible identificar otras alteraciones como traslocaciones de ALK, ROS, RET, NTRK o mutaciones BRAF en una pequeña proporción de pacientes, a veces inferior al 1%.

## REORDENAMIENTO DEL GEN *ROS1*

ROS1 es un receptor tirosina quinasa de la familia de receptores de insulina, que está localizado en el cromosoma 6 y codifica la proteína ROS1 que tiene un alto grado de semejanza en aminoácidos con la proteína ALK (49% en el dominio quinasa y hasta el 77% en el lugar de unión a ATP). Clínicamente poco frecuente, es más

frecuente en pacientes jóvenes y en adenocarcinomas. La translocación conlleva una activación constitutiva de la quinasa, sensible a inhibidores tirosina quinasa, tanto *in vitro* como en pacientes. Crizotinib cuenta con indicación aprobada desde el año 2016, basándose en los resultados de 50 pacientes incluidos como cohorte de expansión en un estudio fase I con este fármaco.

En este estudio, usando las dosis habituales de 250 mg/12 h, se obtuvo una tasa de RO del 72%, una duración media de respuesta de 17,6 meses y una supervivencia libre de progresión de 19,2 meses. Por otra parte, el perfil de seguridad en este tipo de pacientes coincidió con el observado en pacientes con CPNCP avanzado ALK+. Otros fármacos como lorlatinib (que ya cuenta con la aprobación de la FDA) o entrectinib también han obtenido interesantes resultados en esta área.

## REORDENAMIENTO DEL GEN *NTRK*

La familia de receptores *TRK* comprende tres receptores de proteínas transmembrana codificados por los genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3*. Estos receptores se expresan en tejido neuronal humano y regulan la fuerza sináptica y la plasticidad en el sistema nervioso central. La alteración genética más frecuente en estos genes es la traslocación y puede encontrarse en distintos tipos de tumores, incluido cáncer de pulmón. En el momento actual hay varios ITK en estudio, destacando los resultados de entrectinib y larotrectinib. Los resultados integrados de eficacia de tres ensayos fase I/II utilizando entrectinib fueron presentados en el congreso de ESMO en 2018, demostrando una tasa de RO del 57,4% (RC 7,4%) en distintos tipos de tumores, con una duración media de 10,4 meses y una mediana de supervivencia de 20,9 meses. Por otro lado, en noviembre 2018, la FDA aprobó larotrectinib para pacientes con tumores sólidos

con una translocación NTRK sin presencia de mutación de resistencia. La aprobación está basada en los datos de tres ensayos LOXO-TRK-14001, SCOUT y NAVIGATE. La tasa de RO fue evaluada en 55 pacientes que tenían un total de 12 tipos de cánceres incluidos Tumores de glándulas salivales (22%), sarcomas de partes blandas (20%), fibrosarcoma (13%) y cáncer de tiroides (9%). La tasa de RO fue del 75% incluyendo 22% RC y una duración de respuesta de más de 6 meses en el 73% de los casos y de más de 12 meses en el 39% de los pacientes.

#### MUTACIÓN BRAF

BRAF pertenece al grupo de las serina-treonina quinasas, con un papel destacado en la activación de MEK a través de la vía MAP quinasa, fundamental en la patogénesis de múltiples tumores. Se estima una proporción en torno 2-4% de los pacientes, con una incidencia mayor en adenocarcinomas y en fumadores o exfumadores. La actividad de dabrafenib y posteriormente la actividad de la combinación de dabrafenib y trametinib ha sido analizada en diversos estudios, lo que llevó a la Comisión Europea de Productos Medicinales para Uso Humano (CHMP) a emitir una opinión positiva en marzo 2017, recomendando la aprobación de la combinación para el tratamiento del CPNM con la mutación V600. Sin embargo, en España no hay reembolso por lo que no es un tratamiento disponible a nivel asistencial en estos momentos. El estudio fase II abierto demostrando la actividad en pacientes pretratados fue publicado en 2016, demostrando una tasa de RO del 63% en 57 paciente politratados. La cohorte de primera línea (con 36 pacientes), alcanzó una tasa de RO del 64% siendo los efectos adverso más comunes pirexia 11%, elevación de transaminasas e hipertensión. La mediana de duración de respuesta fue 9 meses y el 47% requirieron ajuste de dosis.

#### REORDENAMIENTO DE RET

RET es un receptor TK que puede presentar translocación en un 1-2% de los CPCNP. Habitualmente el perfil

clínico de los pacientes portadores de esta translocación se caracteriza por ser jóvenes y no fumadores, tener histología de adenocarcinoma y no presentar ninguna de las otras alteraciones genéticas frecuentes.

Cabozantinib ha mostrado actividad en un estudio fase II en pacientes con tumores con fusión de RET, con 7 de 16 pacientes que respondieron con una mediana de supervivencia libre de progresión de 7 meses y una supervivencia global de 10 meses. Otros inhibidores como lenvatinib, lapatinib, vandetinib y ponatinib tienen estudios en marcha si bien los resultados más prometedores parecen los obtenidos por Blu-667 y por larotrectinib.

Sin duda, el futuro es prometedor, con muchas otras dinas en el horizonte (CMET, HER2, etc.) y, por ello, la personalización del tratamiento una realidad cada vez más cerca para todos nuestros pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Bergenthon K, Shaw A, Ou I, et al. ROS rearrangements define a unique molecular class of lung cancer. *J Clin Oncol* 2012; 30:863-70.
2. Shaw A, Ou I, Bang Y, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged NSCLC. *N Eng J Med* 2014;371:1963-71.
3. Shaw AT, Felip E, Bauer TM, et al. Lorlatinib in non-small-cell lung cancer with ALK or ROS1 rearrangement: an international, multicentre, open-label, single-arm first-in-man phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(12):1590-9.
4. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multitargeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib: Combined Results from Two Phase I Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov* 2017;7(4):400-9.
5. Scott LJ. Larotrectinib: First Global Approval. *Drugs* 2019. DOI: 10.1007/s40265-018-1044-x
6. Hong DS, Bauer TM, Lee JJ, et al. Larotrectinib in adult patients with solid tumours: a multicentre, open-label, phase I dose-escalation study. *Ann Oncol* 2019. DOI: 10.1093/annonc/mdy539
7. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(10):1307-16.
8. Planchard D, Besse B, Groen HJM, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(7):984-93.
9. Gautschi O, Milia J, Filleron T, et al. Targeting RET in patients with RET-rearranged lung cancers: results from the global, multicenter RET registry. *J Clin Oncol* 2017;35:1403-10.

# Datos de la vida real en España: la importancia de la secuenciación en el cáncer colorrectal metastásico

C. PERICAY PIJAUME

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Parc Taulí. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell, Barcelona*

## INTRODUCCIÓN

Cuando analizamos los resultados de los diferentes registros poblacionales de pacientes afectos de cáncer colorrectal metastásico (CCRm), objetivamos que del 100% de los pacientes a los que se administra quimioterapia de primera línea, alrededor del 50%-60% reciben quimioterapia de 2.<sup>a</sup> línea. Una tercera y una cuarta línea la reciben el 30% y el 10% respectivamente (1).

En este mismo análisis de series de pacientes, observamos que poder realizar el máximo número de líneas de tratamiento en nuestros pacientes, garantiza un aumento significativo de la supervivencia, pasando de supervivencias de 11,9 meses en los pacientes tratados con una única línea de quimioterapia, a supervivencias superiores a los 2 años en los pacientes tratados con 3 o más líneas (2).

En un esfuerzo por sumar las supervivencias libres de progresión (SLP) de los distintos estudios pivotaes en las sucesivas líneas de tratamiento, obtenemos una SLP en torno a 10 meses en la primera línea, una SLP de 6-7 meses en la segunda línea, una SLP de 3-4 meses en la tercera línea y pocos meses en líneas posteriores. Sumando todos estos intervalos de tiempo, llegamos a una media de supervivencia global alrededor de los 30 meses (3).

Aunque los datos de un aumento de la supervivencia de los pacientes al aumentar las posibilidades de tratamientos con sucesivas líneas son claros, no disponemos de cuál es la secuencia de tratamiento que nos permitiría conseguir los resultados esperados en todos los pacientes. Tenemos a nuestra disposición guías clínicas que aconsejan los tratamientos, pero sin poder establecer pautas concretas (4,5).

## SECUENCIACIÓN

Solo el estudio publicado por Tournigand en 2014 ha conseguido ser un estudio de secuenciación, que aportó

la base de quimioterapia secuencial que utilizamos en estos momentos para tratar a los pacientes con CCRm (6).

En el año 2019, existe suficiente evidencia para tratar a nuestros pacientes, en primera línea y en líneas sucesivas con quimioterapia asociada a un tratamiento biológico. Pero no disponemos de estudios que aporten datos sobre la secuencialidad de dichos tratamientos. Es por este motivo, que deberemos de utilizar datos inferidos de estudios utilizados para obtener otras conclusiones, pero que aportan información relevante sobre los distintos tratamientos administrados en diferentes líneas, a modo de tratamiento secuencial.

## ANTI-VEGF Y ANTI-EGFR DE PRIMERA LÍNEA

Administrar el mejor tratamiento en la primera línea debe de ser el objetivo. Diferentes estudios han demostrado la efectividad de asociar el anti-VEGF Bevacizumab a quimioterapia para conseguir aumentar la supervivencia global de los pacientes. Estudios de mantenimiento (estudio CAIRO-3) (7) o con triplete de quimioterapia (estudio TRIBE) (8) han demostrado la efectividad de los anti-VEGF en primera línea aumentando la supervivencia global.

Disponemos de estudios pivotaes de tratamiento con quimioterapia asociada a anti-EGFR, que han demostrado un aumento de la supervivencia global de los pacientes. Estudios de mantenimiento con cetuximab (MACRO-2) (9) o con panitumumab (SAPPHIRE [10]; Valentino [11]) y estudios con tripletes de quimioterapia con cetuximab (12) o con panitumumab (VOLFI) (13) han demostrado gran actividad en primera línea y aumento de la supervivencia global.

Pero cuando queremos determinar si la secuencia que se ha utilizado en estos estudios ha podido influir en el aumento de la supervivencia, no disponemos de datos robustos. Llegado este punto nos basamos en:



1. Estudios aleatorizados fase II que seleccionan pacientes para intentar demostrar hipótesis de secuencialidad.
2. Nos basamos en estudios aleatorizados fase III, en los que se estudia el seguimiento de parte de los pacientes iniciales y se describen los tratamientos realizados en segundas líneas y el posible impacto que pueden haber generado.
3. Utilizamos los metaanálisis de todos estos estudios que ayudan a tener datos más robustos.

En el primer grupo, disponemos de una serie de estudios, en los que a pacientes que han recibido tratamiento de primera línea con una combinación de quimioterapia y bevacizumab, se les aleatoriza a tratamiento con quimioterapia asociada a bevacizumab o anti-EGFR (SPIRITT [14]; PRODIGE-18 [15]; COMETS [16]). En todos ellos, existe un beneficio de la combinación secuencial bevacizumab de primera línea seguida de bevacizumab de segunda línea, frente a la administración de un anti-EGFR de segunda línea.

En este primer grupo disponemos también de estudios en que después de administrar quimioterapia asociada a un anti-EGFR de primera línea, se aleatorizan los pacientes a seguir con quimioterapia con ese mismo anti-EGFR (CAPRI-GOIM) (17). Los resultados favorecen a la continuación de biológico anti-EGFR en la segunda línea.

En el segundo grupo disponemos de análisis de los pacientes que reciben una segunda línea del estudio FIRE-3 (18); y del análisis de pacientes de los estudios PRIME y PEAK de forma conjunta (19). También en estos estudios, destaca que la administración en primera línea de una combinación de quimioterapia con anti-EGFR mejora los resultados de la segunda línea independientemente del fármaco utilizado en esta segunda línea.

Se ha realizado un metaanálisis (20) con diferentes estudios aleatorizados, concluyendo que la administración de una combinación de quimioterapia asociada a un fármaco anti-EGFR en primera línea, proporciona mejor supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad y tasa de respuestas, que asociar la quimioterapia a un fármaco anti-VEGF a esa primera línea. Pero no se han aportado datos de cómo afecta la secuencialidad a esta supervivencia. De todos modos, la presencia de mutación en los genes RAS (K-RAS y N-RAS) y la localización del tumor primario en el colon (localización derecha, desde ciego hasta ángulo esplénico; localización izquierda, desde ángulo esplénico hasta recto), obligan a ser

cautos a la hora de utilizar toda la información de que disponemos actualmente, ya que se ha obtenido de fragmentar los estudios y sin tener todos los datos completos de los pacientes de esos estudios.

Incluso con todos estos estudios y análisis de datos publicados que disponemos, no hay ningún estudio que permita definir de forma objetiva y significativa, cuál es la secuencia óptima para nuestros pacientes. En estos momentos está en marcha un estudio que puede aportar luz a la secuencialidad del tratamiento de los pacientes RAS *wild type* con localización izquierda (estudio CR-SEQUENCE, promovido por el grupo cooperativo español TTD).

En España se ha realizado el estudio RWD-1 ACROSS. El objetivo consistía en obtener datos de actividad a tratamientos y supervivencia de todos los pacientes que hubieran sido tratados como mínimo con un ciclo de quimioterapia para CCRm, desde 1/1/2011 hasta 31/12/2015. Con 804 pacientes reclutados, los datos obtenidos han sido similares a los que disponíamos de los estudios aleatorizados y metaanálisis. Pero además se ha podido determinar las mejores secuencias de tratamiento según mutaciones en RAS y localización tumoral. En estos momentos está en marcha el estudio RWD-2 ACROSS, que permitirá mejorar los resultados al disponer de una muestra mayor.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Abrams TA, et al. J Natl Cancer Inst 2014;106.
2. Hanna N, et al. J Clin Oncol 2014;32(Suppl.3):abstract 559.
3. Van Cutsem E. ESMO consensus guidelines for management of patients with mCRC. Ann Oncol 2016;1-37.
4. NCCN Guidelines Colon Cancer Version 2019;1.
5. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2016;27(8):1386-422.
6. Tournigand, et al. J Clin Oncol 2004;22:229-37.
7. Simkens LH, et al. Lancet 2015;385(9980):1843-52.
8. Loupakis, et al. N Engl J Med 2014.
9. Aranda E, et al. Eur J Cancer 2018;101:263-72.
10. SAPPHERE. ASCO 2018.
11. Valentino. ASCO 2018.
12. Saridaki Z, et al. Br J Cancer 2012;107(12):1932-7.
13. Geissler M, et al. ESMO 2018.
14. Hecht JR, et al. Clin Colorectal Cancer 2015.
15. Bennouna J, et al. ESMO 2017.
16. Cascino S, et al. EJC 2017.
17. Martinelli, et al. Poster at ESMO 2017. Poster no. 546p.
18. Modest DP, et al. ASCO 2017. Abstract No. 3525.
19. Siena S, et al. WCGC 2017; Abstract No. P-320.
20. Arnold D, et al. Ann Oncol 2017.

# Trifluridina/tipiracilo en práctica clínica: ¿qué hemos aprendido?

A. RUIZ CASADO

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid*

## ¿CÓMO SE LLAMA? ¿QUÉ ES?

Nombre comercial: Lonsurf<sup>®</sup>. Nombre genérico: trifluridina/tipiracilo. También se conoce como TAS-102.

Es una combinación de trifluridina (análogo de nucleósido basado en timidina) y tipiracilo (inhibidor de la fosforilasa de timidina) a una ratio molar 1:0.5. Trifluridina (FTD) es un antimetabolito uridínico como tegafur y 5FU y a diferencia de capecitabina que es un antimetabolito citidínico. Todos ellos son, por tanto, antimetabolitos de bases pirimidínicas. Tipiracilo mejora la biodisponibilidad de trifluridina (FTD). Esta combinación es la respuesta al fracaso de la administración de FTD intravenoso solo, que mostraba una eliminación rápida que determinó su falta de aplicabilidad.

## ¿CÓMO FUNCIONA?

Tipiracilo, evita la degradación de trifluridina y la activa a los metabolitos citotóxicos monofosfato y trifosfato. El monofosfato de trifluridina inhibe la timidilato sintetasa (TS), pero es un inhibidor débil de TS, por lo que se cree que esa inhibición no juega un papel muy importante en la actividad funcional de la molécula. El trifosfato de trifluridina, por su parte, se incorpora al ADN, y este parece ser el mecanismo esencial de Lonsurf<sup>®</sup>. Tipiracilo podría tener un papel adicional, ya que tiene efectos antiangiogénicos.

## ¿POR QUÉ ES ACTIVA UNA FLUOROPYRIMIDINA EN TERCERA LÍNEA –DESPUÉS DE HABER USADO 5FU–?

Ambos fármacos (5FU y Lonsurf<sup>®</sup>) inhiben la timidilato sintetasa y, con ello, la síntesis de nucleósidos y nucleótidos y ambos tienen el potencial de ser incorporados a los ácidos nucleicos. Pero mientras el principal meca-

nismo de acción de 5FU es la inhibición del metabolismo de los nucleósidos, el de Lonsurf<sup>®</sup> es la inducción de la disfunción del ADN a consecuencia de las roturas en las hebras del ADN por la incorporación al mismo del trifosfato de trifluridina (produce roturas del ADN).

El principal mecanismo de resistencia a 5FU es un descenso en la actividad OPRT (orotato fosforibosiltransferasa). Globalmente se puede concluir que TAS-102 puede vencer la resistencia a 5-FU porque el principal mecanismo de TAS-102 no está asociado ni con TS ni con OPRT. Además, la autofagia puede suponer un mecanismo de resistencia para 5FU pero no para FTD. Se ha sugerido que su actividad podría relacionarse con la expresión de timidina kinasa 1.

## ¿POR QUÉ SE ELIGE UN ESQUEMA TAN EXTRAÑO?

La dosis recomendada es 35 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día, los días 1 al 5 y días 8 al 12 de un ciclo de 28 días.

En modelos de xenoinjertos murinos, la incorporación al ADN fue mayor con la administración oral dos veces al día que con la infusión continua (IC) de FTD, si bien la inhibición de la TS fue mayor con la IC. Los ensayos fase I iniciales, utilizaron administración diaria, pero se vio mejor tolerancia cuando se administraba cinco días seguidos que 14 días seguidos.

## ¿ES ACTIVO?

El estudio RECURSE estudió la eficacia y seguridad de Lonsurf<sup>®</sup> en pacientes con cáncer colorrectal metastásico refractarios o intolerantes al tratamiento estándar. La supervivencia global de los pacientes, de los que un 60% habían recibido  $\geq 4$  líneas previas, mejoró hasta 7,1 meses con Lonsurf<sup>®</sup> frente a 5,3 meses en el brazo de placebo. Esa mejora se acompañó de forma consistente

de ventajas en SLP, control de la enfermedad y tiempo hasta el deterioro del ECOG-PS. Sin embargo, la tasa de respuestas fue solo del 1,6%.

Se ha publicado recientemente un metaanálisis con 1318 casos, confirmando las mejoras en SG (HR 0,70; 95% IC; 0,62-0,79) y SLP (HR 0,46; 95% IC; 0,40-0,52), manteniéndose los beneficios en paciente con mutación en KRAS. Los pacientes que inician el tratamiento más tarde de 18 meses tras el diagnóstico de enfermedad metastásica, tienen más beneficio en supervivencia.

¿ES SEGURO?

Es esencial tomar en consideración el escenario de línea tardía, para hacer la valoración de la toxicidad: en el brazo placebo los acontecimientos adversos  $\geq$  grado 3 ocurrieron en el 52%. En el brazo de tratamiento con Lonsurf® ocurrieron con mayor frecuencia (69%), siendo los más comunes mielotoxicidad (4% de neutropenia febril), emesis, fatiga y diarrea.

Es interesante señalar que no se describieron diferencias entre los brazos en estomatitis, anorexia, síndrome mano-pie e isquemia cardíaca, que se consideran típicos de las fluoropirimidinas. Es interesante saber que se puede administrar a pacientes con deficiencia de DPD. Hay que recordar que el paciente debe tener 1500 neutrófilos absolutos y  $>$  75000 plaquetas para recibir el tratamiento. Se deben hacer las reducciones de dosis aconsejadas (Tabla I).

#### MANEJO DE NÁUSEAS/VÓMITOS

Se considera un medicamento de potencial emetógeno moderado. Es un aspecto de especial interés, ya que las recomendaciones de profilaxis primaria no son óptimas para los citostáticos orales de administración durante varios días. Se aconseja el uso de anti-HT3 (ondansetron, granisetron, dolasetron, etc.) con adyuvantes del tipo lorazepam o inhibidor de bomba de protones. En caso de que persistan los síntomas se pueden utilizar corticoides.

TABLA I

Reducciones de dosis. Se reducirán 5 mg/m<sup>2</sup>:

- 1) En el caso de que la neutropenia grado 4 obligue a un retraso superior a una semana
- 2) En caso de neutropenia febril
- 3) En caso de trombopenia ( $<$  75000) que dure más de una semana
- 4) En caso de toxicidad no hematológica grado 3-4 (diferente de emesis o diarrea que se controle con medicación)

¿SE PUEDEN TRATAR PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA Y/O RENAL?

No se recomienda su uso con aclaramientos de creatinina  $<$  30 mL/min, ni con BT  $>$  1,5.

¿PODEMOS COMBINARLO?

En líneas celulares se ha combinado con oxaliplatino o SN-38, el metabolito activo de irinotecan, demostrando efectos sinérgicos en la inhibición del crecimiento. También se vio mayor actividad antitumoral al combinarlo con cetuximab, panitumumab o bevacizumab. Se ha publicado un fase I-II de TAS-102 con bevacizumab en pacientes japoneses y está en marcha un fase III en segunda línea (comparando frente a irinotecan-FP-bevacizumab).

¿SE PUEDE UTILIZAR TRAS REGORAFENIB?

Un 20% de los pacientes incluidos en el ensayo RE-COURSE, habían recibido regorafenib y parecían mantener el beneficio en el análisis por subgrupos. No se puede decir lo contrario ya que en el momento de hacer el ensayo CORRECT, Lonsurf® no estaba disponible, pero cada vez hay más evidencia del uso de Stivarga® tras Lonsurf® fuera de indicación, dada la limitada disponibilidad de otras opciones terapéuticas. No hay datos definitivos sobre la secuencia ideal.

#### ASOCIACIÓN ENTRE NEUTROPENIA Y SUPERVIVENCIA

Un análisis *post hoc* mostró una asociación entre el desarrollo de neutropenia y supervivencia. Los pacientes que desarrollaron neutropenia  $\geq$  3 tuvieron supervivencias globales y supervivencias libres de progresión más prolongadas. Por eso, se recomienda ser estrictos en las reducciones de dosis y se prefieren retrasos (que parecen no tener consecuencias negativas).

#### INFECCIONES

Las infecciones fueron más frecuentes en el brazo con Lonsurf® (5,6%) que en el brazo con placebo (1,9%). Fueron frecuentes las infecciones respiratorias, pero fueron infrecuentes las complicaciones graves del tipo *shock* séptico.

#### EFFECTO DE LA COMIDA

La concentración máxima de trifluridina se asocia con un mayor riesgo de mielosupresión y particularmente de neutropenia. La concentración máxima de trifluridina

se reduce en un 40% tras una comida alta en grasa y alta en calorías. Por eso se recomienda tomar Lonsurf una hora después de las comidas.

#### EDUCACIÓN DEL PACIENTE

Es especialmente importante que el paciente y su cuidador o familiares, tengan información escrita acerca de la posología, recomendaciones (comidas), qué hacer si olvidan una dosis, manejo de efectos adversos, así como de la forma de ponerse en contacto en caso de que estos ocurran. En cada visita hay que asegurar la adherencia al tratamiento, así como la monitorización de acontecimientos adversos.

#### CONCLUSIONES

Lonsurf® mejora la supervivencia en pacientes con cáncer de colon metastásico, muy pretratados y refractarios a 5FU, con poca toxicidad.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Chen D, Wu YS, Lin H, et al. Efficacy and safety of TAS-102 in refractory metastatic colorectal cancer: a meta-analysis. *Cancer Manag Res* 2018;28(10):2915-24.
2. Kuboki Y, Nishina T, Shinozaki E, et al. TAS-102 plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies (C-TASK FORCE) an investigator-initiated open-label, single-arm multicentre phase III study. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1172-81.
3. Lee JJ, Chu E. Adherence, dosing and managing toxicities with trifluridine/tipiracil (TAS-102). *Clin Colorectal Cancer* 2017;16(2):85-92.
4. Lenz HJ, Stintzing S, Loupakis F. TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev* 2015;41(9):777-83.
5. Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, et al. Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2015;372:1909-19.
6. Tanaka A, Sadahiro S, Suzuki T, et al. Retrospective study of regorafenib and trifluridine/tipiracil efficacy as a third line or later chemotherapy regimen for refractory metastatic colorectal cancer. *Oncology Letters* 2018;16(5):6589-97.
7. Yoshino T, Yamazaki K, Shinozaki E, et al. Relationship between thymidine kinase 1 expression and trifluridine/tipiracil therapy in refractory metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of 2 randomized clinical trials. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17(4):e719-32.

# Panitumumab: 10 años y avanzando en el tratamiento del CCRm RAS WT

E. GONZÁLEZ FLORES

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

## INTRODUCCIÓN

En la última década el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) ha experimentado profundos y positivos cambios, mejorando de forma importante la supervivencia de estos pacientes, en gran parte asociado a la personalización del tratamiento y a la disponibilidad de nuevos fármacos activos, así como a su adecuado uso en la estrategia de *continuum of care*.

Como recogen las actuales guías de práctica clínica es de vital importancia el conocimiento de aquellos factores moleculares que pueden ser utilizados como factores predictores de respuesta. Conocemos en el momento actual que las mutaciones de RAS representan un factor predictivo negativo de respuesta a terapia anti EGFR y su conocimiento es vital desde el diagnóstico del CCRm. Si bien el uso de BRAF como factor predictivo de respuesta a terapia anti EGFR es actualmente controvertido, se recomienda su determinación en la práctica clínica por su valor pronóstico claramente establecido y por su utilidad para la inclusión del paciente en ensayos clínicos.

Panitumumab es un anticuerpo monoclonal recombinante totalmente humano IgG2, que se une con gran afinidad y especificidad al EGFR humano. El EGFR es una glucoproteína transmembrana que pertenece a una subfamilia de receptores de las tirosinaquinasas de tipo I, potencia el crecimiento celular en tejidos epiteliales normales, incluidos la piel y los folículos pilosos, y se expresa en una variedad de células tumorales.

Panitumumab se une al dominio de fijación al ligando del EGFR e inhibe la autofosforilación del receptor inducida por todos los ligandos conocidos del EGFR. La unión del panitumumab al EGFR provoca la internalización del receptor, la inhibición del crecimiento celular, la inducción de la apoptosis y un descenso en la producción de interleuquina 8 y del factor de crecimiento del endotelio vascular.

Los genes *KRAS* y *NRAS* son miembros de la familia de oncogenes RAS. Los genes *KRAS* y *NRAS* codifican una pequeña proteína de unión a GTP implicada en la transducción de señales. Varios estímulos, incluido el del EGFR, activan el gen *KRAS* y *NRAS* que, a su vez, estimula otras proteínas intracelulares para favorecer la proliferación celular, la supervivencia celular y la angiogénesis.

En diversos tumores humanos se producen con frecuencia mutaciones activadoras de los genes RAS, que se han relacionado tanto con la oncogénesis como con la progresión tumoral.

En los últimos años panitumumab ha colaborado al aumento de la supervivencia global (SG) en CCRm tanto por su beneficio en líneas avanzadas de la enfermedad como por el beneficio aportado en primera y segunda línea en combinación con quimioterapia en población seleccionada desde el punto de vista clínico y molecular, además de su papel como terapia de conversión en pacientes con enfermedad hepática exclusiva inicialmente no reseccable. Los últimos datos investigan además cómo debe ser el mantenimiento con este fármaco en pacientes con respuesta inicial, así como su papel en combinación con triplete de quimioterapia.

## PANITUMUMAB EN MONOTERAPIA

En 2004 se realizó un ensayo multicéntrico internacional de Panitumumab vs mejor tratamiento de soporte en 463 pacientes con CCRm que expresaban EGFR y que habían progresado a regímenes con oxaliplatino e irinotecán demostrando beneficio en Supervivencia libre de progresión (SLP) a favor de panitumumab. En 2008 este es el primer estudio que evalúa de forma retrospectiva el papel de las mutaciones en el exón 2 de *KRAS* y su relación con el beneficio al tratamiento anti-EGFR,

en este caso panitumumab, demostrando que las mutaciones en el exón 2 de *KRAS* es un factor predictivo negativo de respuesta a panitumumab.

En este mismo escenario el estudio ASPECCT que incluyó 999 pacientes de los cuales 258 habían sido tratados previamente con bevacizumab demuestra la no inferioridad de panitumumab frente a cetuximab en pacientes previamente tratados. El perfil de seguridad de panitumumab fue similar al de cetuximab, particularmente a nivel de la toxicidad cutánea. Sin embargo, las reacciones de hipersensibilidad fueron más frecuentes con cetuximab (13% frente al 3%) y las alteraciones electrolíticas fueron más frecuentes con panitumumab, en especial la hipomagnesemia (29% frente al 19%). Recientemente se ha comunicado un análisis retrospectivo de este estudio que parece apoyar que panitumumab es superior a cetuximab en aquellos pacientes previamente tratados con bevacizumab.

#### PANITUMUMAB EN COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA (QT)

Entre 2008 y 2012 todos los estudios realizados con tratamiento anti-EGFR incluían como criterio de inclusión *KRAS* exón 2 no mutado. Posteriormente se puso de manifiesto el papel predictivo de respuesta de las mutaciones de *RAS* extendido (que incluyen mutaciones en exón3 y 4 de *KRAS* y mutaciones de *NRAS*).

#### PRIMERA LÍNEA

En 2013 se publican los resultados en primera línea del estudio PRIME: estudio pivotal de Panitumumab+ FOLF0x4 frente a Folfox4 en pacientes *RAS* WT que demostró un aumento significativo tanto de SG como de SLP y tasa de respuestas (TR), con una mediana de SG de 26 m frente a 20,2 m para Qt exclusiva.

En combinación con irinotecan no existen ensayos aleatorizados en primera línea si bien su uso está aprobado en basa a los resultados del estudio fase II de 154 pacientes tratados con la combinación de FOLFIRI + panitumumab, con 69 *RAS* no mutado, obteniendo un 59% de TR y 11,2 m de SLP.

El estudio PEAK es un estudio fase II aleatorizado que comparó FOLFOX más panitumumab o bevacizumab. Se observó un aumento significativo de la SLP y una tendencia a un beneficio en SG que no alcanzó la significación estadística.

#### SEGUNDA LÍNEA

Se evaluó la eficacia de panitumumab en segunda línea en combinación con FOLFIRI en un ensayo aleatorizado de 1186 pacientes con CCRm con la variable

principal de SG y SLP. El estudio se analizó prospectivamente según el estado de *KRAS* (exón 2). Se realizó un análisis retrospectivo predefinido de un subconjunto de 586 pacientes de los 597 pacientes con CCRm con *KRAS* no mutado (exón 2), para determinar mutaciones adicionales de *RAS* y *BRAF*. La incidencia de estas mutaciones *RAS* adicionales fue aproximadamente un 19%. El estudio demostró un beneficio significativo en SLP a favor del brazo de la combinación, aunque no en SG.

#### SELECCIÓN DE PACIENTES

##### LOCALIZACIÓN

Ante la evidencia creciente de la importancia de la localización del tumor primario tanto pronóstica como predictiva de respuesta, se han realizado análisis retrospectivos de los principales estudios comentados. Diferentes metaanálisis establecen un valor pronóstico negativo para los tumores localizados en el lado derecho, también observa una mayor eficacia significativa para los tumores izquierdos *RAS* nativos tratados con anti-EGFR; en los tumores derechos no está clara la mejor opción de tratamiento, bevacizumab presenta mayor SLP y SG, aunque los pacientes tratados con anti-EGFR presentan TR más elevadas.

En los pacientes con CCRm *RAS* WT incluidos en los estudios PRIME y PEAK, los pacientes con colon derecho tienen peor pronóstico que los de colon izquierdo. En los pacientes con colon izquierdo, el tratamiento con Panitumumab se asoció a mejor SG, SLP y TR mientras que en los pacientes con localización del tumor primario en lado derecho los datos disponibles son poco concluyentes respecto al carácter predictivo del tratamiento con panitumumab.

##### CITORREDUCCIÓN

Con los datos publicados hasta la fecha parece lógico seleccionar el esquema de tratamiento con mayor tasa de respuestas cuando nuestro objetivo es la citorreducción que en ocasiones va seguido de cirugía de metástasis cuando estas son limitadas a órgano fundamentalmente hepáticas.

Los datos publicados con panitumumab en este sentido proceden de análisis retrospectivos de los estudios fase III. La tasa de resección del estudio PRIME en población de pacientes limitada al hígado es de un 33%. En un metaanálisis recientemente publicado la tasa de respuestas favorece la combinación de anti-EGFR + Qt frente a Qt + bevacizumab.

Disponemos de datos del estudio fase II aleatorizado PLANET en población seleccionada con enfermedad limitada al hígado que demuestra una TR del 76% con una tasa de resección del 53%.

Por otro lado, los datos de respuesta temprana > 30% definida en la semana 8 (ETS  $\geq$  30%) son muy consistentes en todos los estudios de panitumumab en primera línea y los pacientes que alcanzan mayor ETS tienen mejores resultados en SLP y SG.

#### FUTURO

##### MANTENIMIENTO

Recientemente se presentó el estudio italiano VALENTINO, un estudio planteado para demostrar el beneficio de la quimioterapia de mantenimiento en pacientes con CCRm RAS WT, no resecable. Se trataba de un estudio fase 2 de no inferioridad. Los pacientes recibieron FOLFOX y panitumumab durante ocho ciclos y posteriormente fueron aleatorizados a recibir dos regímenes diferentes de mantenimiento: panitumumab solo o panitumumab más infusión de 5-FU/leucovorina. Fueron aleatorizados 229 pacientes. El estudio mostró un probable mayor beneficio del mantenimiento con quimioterapia más panitumumab, y podría ser una opción interesante para los pacientes que abandonan el oxaliplatin durante el tratamiento inicial.

##### TRIPLETES

En ASCO 2018 Se presentó el estudio VOLFI, un estudio muy interesante de quimioterapia con anti-EGFR, comparando FOLFOXIRI más panitumumab frente a FOLFOXIRI solo en pacientes con CCRm en primera línea, no resecables y RAS WT. Se trata de un ensayo fase 2 con 96 pacientes. Llama la atención la extraordinaria tasa de respuesta en el brazo de combinación (85,7% frente a 54,5%;  $p = 0,004$ ). Este beneficio resulta independiente de las mutaciones de BRAF y de la localización del tumor primario. Sin embargo, esta mejoría no se refleja en la SLP (9,7 frente a 10,1%; HR 0,92;  $p = 0,72$ ).

##### PAPEL DE LA BIOPSIA LÍQUIDA

El futuro pasa por seguir investigando en el papel de la biopsia líquida tanto para la determinación inicial del estatus de RAS como su papel para predecir la resistencia al tratamiento y elegir el momento adecuado para el retratamiento con anti-EGFR. En este sentido tenemos ya datos preliminares de algunos estudios en marcha como

el estudio PERSEIDA y otros pendientes de resultados en la misma línea de investigación.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al. Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-34.
2. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010;28:4697-705 and appendix.
3. Douillard JY, Oliner KS, Siena S, et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013;369:1023-34.
4. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, et al. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2017;32:1179-90.
5. Karthaus M, Hofheinz RD, Mineur L, et al. Impact of tumour RAS/BRAF status in a first-line study of panitumumab + FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016;115(10):1215-22.
6. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a phase III study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:5469-79.
7. Carrato A, Abad A, Massuti B, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomised, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer* 2017;81:191-202.
8. Taieb J, Rivera F, Siena S, et al. Exploratory analyses assessing the impact of early tumour shrinkage and depth of response on survival outcomes in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer receiving treatment in three randomised panitumumab trials. *J Cancer Res Clin Oncol* 2018;144(2):321-35.
9. Heinemann V, Rivera F, O'Neil BH, et al. A study-level meta-analysis of efficacy data from head-to-head first-line trials of epidermal growth factor receptor inhibitors versus bevacizumab in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2016;67:11-20.
10. Boeckx N, Koukakis R, Op de Beeck K, et al. Primary tumor sidedness has an impact on prognosis and treatment outcome in metastatic colorectal cancer: results from two randomized first-line panitumumab studies. *Ann Oncol* 2017;28(8):1862-8.
11. Geissler M, Riera-Knorrenschild J, Tannapfel A, et al. mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer m(CRC): A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109). *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.15):3509-3509.
12. Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, et al. First-line FOLFOX plus panitumumab (Pan) followed by 5FU/LV plus Pan or single-agent Pan as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): The VALENTINO study. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl.15):3505-3505.

# Cabozantinib, nuevo estándar de tratamiento del carcinoma hepatocelular

C. GÓMEZ MARTÍN

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

Hasta el año 2008 los pacientes afectos de un carcinoma hepatocelular avanzado (CHC) no tenían una terapia sistémica eficaz y con impacto positivo en su supervivencia. El estudio SHARP demostró una clara superioridad en términos de supervivencia global (SG) y tiempo hasta la progresión (TPT) de sorafenib, un inhibidor de VEGFR, en comparación con placebo. En esta última década sorafenib ha sido el único estándar de tratamiento recomendado en primera línea para el tratamiento del CHC avanzado.

Esta situación ha cambiado en este mismo año con la aprobación por las agencias reguladoras americanas y europeas de Lenvatinib como nueva opción de tratamiento en primera línea, tras demostrar su no inferioridad en un ensayo de comparación directa con sorafenib.

Sin embargo, la inmensa mayoría de los pacientes tratados con sorafenib terminan presentando una progresión de su enfermedad y/o efectos secundarios relacionados con el fármaco que provocan su interrupción definitiva; siendo por ello indispensable la identificación de opciones eficaces de tratamiento sistémico de segunda línea.

Desde el éxito del estudio SHARP, varios ensayos con diversos fármacos anti-VEGFR (brivanib, linifanib, ramucirumab) fracasaron en su intento de identificar agentes eficaces en esta situación. Similares resultados negativos se obtuvieron con otras moléculas dirigidas frente a la vía mTOR (everolimus) o MET (tivantinib). Finalmente, en 2016, un inhibidor de la actividad tirosina quinasa asociada al receptor VEGFR-2, Regorafenib, demostró en un ensayo Fase III aleatorio, doble ciego, de grupos paralelos (RESORCE) un beneficio en términos de supervivencia global y en tiempo hasta la progresión como segunda línea de tratamiento frente a placebo en pacientes en progresión tras o intolerantes al sorafenib.

Aunque estructuralmente la molécula de cabozantinib es similar a la de regorafenib, su actividad inhibidora de la actividad quinasa es muy diferente. Cabozantinib

se identificó originalmente como un inhibidor dual de VEGFR-2 y c-MET, reconociéndose en el momento actual un potente efecto inhibidor de MET, AXL, RET, FLT3 y TIE-2.

El fundamento para el desarrollo del estudio CELESTIAL, fase III aleatorizado de cabozantinib frente a placebo en pacientes en progresión tras 1 o 2 líneas de tratamiento sistémico para el CHC fue un estudio de discontinuación fase II aleatorizado en el cual la mayoría de los sujetos (80%) había recibido una terapia sistémica previa y aproximadamente la mitad (51%) había recibido sorafenib previo. Después de 12 semanas, la tasa de control de la enfermedad fue del 66%; la mediana de SG desde la administración de la primera dosis de cabozantinib fue de 11,5 meses (IC 95%: 7,3-15,6) en la población global del estudio y 12,9 meses (IC 95%: 10-16,8) entre los sujetos tratados previamente con sorafenib.

El ensayo CELESTIAL presentaba un diseño convencional de fase III e incluía, al contrario que el ensayo RESOURCE con Regorafenib, pacientes intolerantes a Sorafenib en 1.ª línea; siendo los criterios de inclusión respecto al tratamiento previo: (a) haber recibido sorafenib, (b) progresión demostrada tras al menos 1 tratamiento sistémico para el CHC y (c) no haber recibido más de 2 líneas previas de tratamiento sistémico para el CHC avanzado.

Entre septiembre 2013 y septiembre 2017 se incluyeron en este ensayo 773 pacientes. El segundo análisis intermedio realizado en enero de 2016 ya demostró la superioridad de cabozantinib en términos de supervivencia global, principal objetivo del estudio.

El tratamiento con cabozantinib logró un incremento estadísticamente significativo en la supervivencia global (objetivo principal del estudio), alcanzando el grupo de tratamiento con cabozantinib los 10,2 meses (IC 95%: 9,1-12,0) frente a los 8,2 meses del grupo placebo



(IC 95%: 9,1-12,0). De manera coincidente, la supervivencia libre de progresión (SLP) como objetivo secundario del estudio el, también fue mejor en el grupo de cabozantinib (5,2 meses, IC del 95%: 4,0-5,5) que en el grupo de placebo (1,9 meses, IC del 95%: 1,9-1,9). La tolerancia al tratamiento fue la esperada siendo los eventos adversos de grado 3 o 4 más comunes en el grupo de cabozantinib; específicamente se describieron en este estudio eritrodiseptesia palmar-plantar (17%, frente a 0% con placebo), hipertensión (16% frente a 2%), elevación de AST (12% frente a 7. %), fatiga (10% frente a 4%) y diarrea (10% frente a 2%).

Tras la comunicación de estos resultados y la publicación definitiva de los mismos en 2018, cabozantinib ha sido aprobado en monoterapia por la EMA como tratamiento de 2.<sup>a</sup> línea en pacientes previamente tratados con sorafenib, siendo en una de las opciones terapéuticas disponibles en un futuro próximo para este subgrupo de pacientes de infausto pronóstico.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359:378-90.
2. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in rst-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73.
3. Bruix J, Qin S, Merle P, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:56-66.
4. Markowitz JN, Fancher KM. Cabozantinib: a multitargeted oral tyrosine kinase inhibitor. *Pharmacotherapy* 2018;38:357-69.
5. Kelley RK, Verslype C, Cohn AL, et al. Cabozantinib in hepatocellular carcinoma: results of a phase 2 placebo-controlled randomized discontinuation study. *Ann Oncol* 2017;28:528-34.
6. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med* 2018;379(1):54-63.
7. Abou-Alfa GKMT, Cheng AL. Cabozantinib (C) versus placebo (P) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (HCC) who have received prior sorafenib: results from the randomized phase III CELESTIAL trial. *J Clin Oncol* 2018;36:207.

# Lenvatinib, una nueva primera línea en carcinoma hepatocelular: estudio REFLECT

T. MACARULLA MERCADÉ

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

El hepatocarcinoma (HCC) es el sexto tumor más frecuente a nivel mundial, con 782000 nuevos casos anualmente, siendo la segunda causa de muerte por cáncer (1).

El HCC aparece mayoritariamente asociado a enfermedad crónica hepática subyacente en forma de cirrosis secundaria a infección por virus de la hepatitis B o C, alcoholismo, enfermedades de depósito hepáticas o esteatohepatitis de causa no alcohólica, fundamentalmente relacionada con diabetes y obesidad.

A pesar de las mejoras en el *screening*, y en el seguimiento de los pacientes con cirrosis, más de dos tercias partes de los pacientes afectos de un HCC siguen diagnosticándose en fases avanzadas. Estos pacientes presentan un pronóstico pobre con una mediana de supervivencia alrededor de un año (2).

Durante muchos años la única opción terapéutica para estos pacientes con un HCC avanzado era el sorafenib, un multiinhibidor de tirosina quinasa (VEGF, PDGF, c-Kit, B-Raf) (3) que demostró en el estudio SHARP una superioridad respecto al tratamiento de soporte, alcanzando su objetivo primario, que era la supervivencia (SG) (10,7 frente a 7,9 meses; HR 0,69; IC 95%, 0,55-0,87;  $p < 0,001$ ).

Recientemente la FDA y EMA han aprobado el uso de lenvatinib en primera línea de tratamiento de la enfermedad avanzada en base a un estudio fase III (Estudio REFLECT) comparando lenvatinib con sorafenib.

Lenvatinib es un multiinhibidor de tirosina quinasa (VEGFR, FGFR, PDGFR, RET, y KIT) (4). El estudio REFLECT es un estudio fase III con un diseño de no inferioridad, cuyo objetivo principal era demostrar la no inferioridad de lenvatinib comparado con sorafenib en la supervivencia global y secundariamente la superioridad del mismo en supervivencia global, libre de progresión y tasa de respuestas objetivas.

Se reclutaron 1492 pacientes de los cuales 954 fueron elegibles procedentes de 20 países. Se aleatorizaron 478 a lenvatinib y 476 a sorafenib.

El objetivo principal se consiguió de forma que la mediana de supervivencia con lenvatinib fue de 13,6 meses frente a 12,3 meses con sorafenib (HR 0,92; IC 95%, 0,79-1,06), con un rango superior del intervalo IC 95%  $< 1,08$ , establecido para determinar la no inferioridad de lenvatinib (Fig. 1).

La mediana de supervivencia libre de progresión fue superior con lenvatinib (7,6 meses frente a 3,7 meses; HR 0,66; IC 95%, 0,57-0,77,  $p < 0,0001$ ). Este beneficio de lenvatinib fue consistente en todos los grupos de pacientes predefinidos.

La tasa de respuestas objetivas por mRECIST fue superior para lenvatinib (24% frente a 9%,  $p < 0,0001$ ), así como el tiempo hasta la progresión (8,9 meses frente a 3,7 meses; HR 0,63; IC 95%, 0,53-0,73,  $p < 0,0001$ ). Ambos parámetros permanecieron superiores en un análisis realizado por un comité radiológico independiente sin conocimiento del tratamiento de cada paciente.

Los efectos adversos fundamentales fueron cualitativamente similares y correspondieron a los efectos adversos clase-específicos: hipertensión, diarrea, síndrome palmo-plantar, astenia, pérdida de apetito y peso, proteinuria, disfonía, náuseas y vómitos y *rash* cutáneo. Cuantitativamente, las diferencias más destacables lo fueron en el porcentaje de pacientes con hipertensión, que fue superior con lenvatinib (cualquier grado 42% frente a 30%, grado  $> 3$ : 23% frente a 14%), y en el porcentaje de pacientes con síndrome palmo-plantar, que fue superior con sorafenib (cualquier grado 52% frente a 27%, grado  $> 3$ : 11% frente a 3%).

En cuanto al análisis de calidad de vida, de forma global no se observaron cambios en la calidad de vida diferenciales entre ambos tratamientos.

Los resultados del estudio REFLECT apoyan el uso de lenvatinib como alternativa de un segundo fármaco en la primera línea de hepatocarcinoma avanzado ya que se mantiene la supervivencia global y se mejora en supervivencia libre de progresión y la tasa de respuestas.

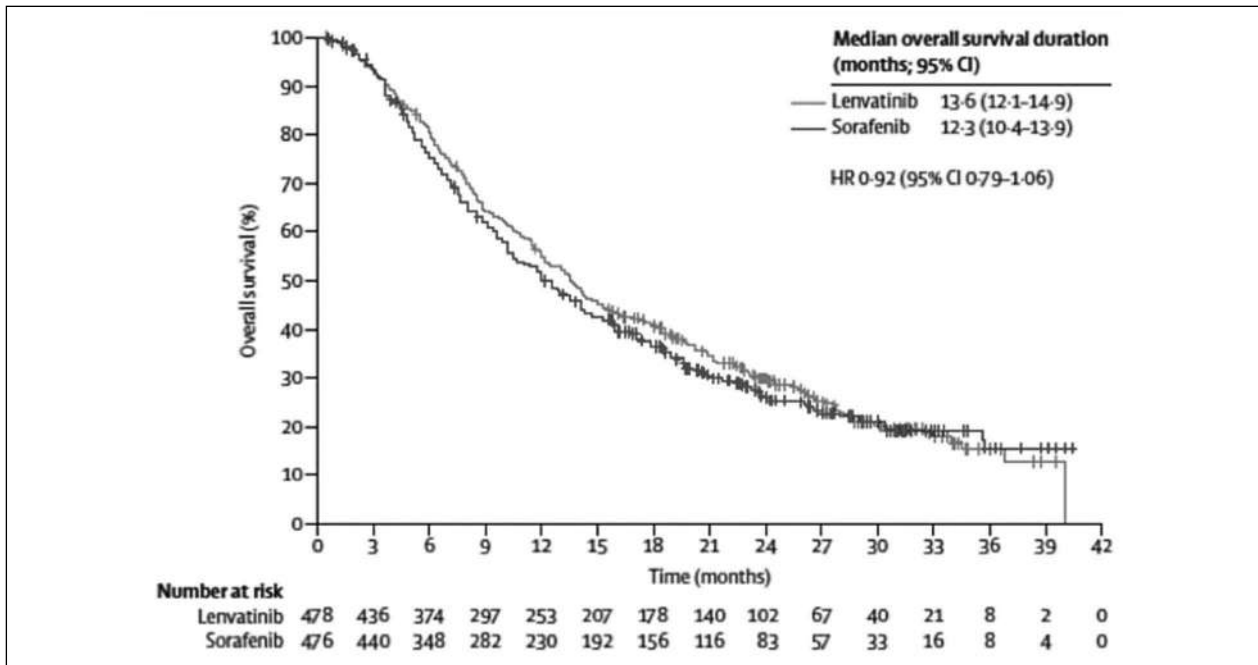


Fig. 1. Curva de supervivencia en el estudio REFLECT.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ray 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. Kim DY, Han KH. Epidemiology and surveillance of hepatocellular carcinoma. *Liver Cancer* 2012;1(1):2-14.
3. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4):378-90.
4. Kudo M, Finn RS, Qin S, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2018;391:1163-73.

# Optimizando el tratamiento del cáncer de páncreas metastásico

F. RIVERA HERRERO, M. SALCEDO LAMBEA, E. MARTÍNEZ DE CASTRO

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

## INTRODUCCIÓN

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

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

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

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

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

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

## TRATAMIENTOS QUE ACTÚAN SOBRE LA CÉLULA TUMORAL MADURA

### NUEVAS QUIMIOTERAPIAS

- Ya se mencionó previamente como la incorporación del naliri (irinotecán nanoliposomal) ha significado un avance en la segunda línea de tratamiento de estos pacientes.
- El TH-302 o evofosfamida es un agente alquilante que se activa en condiciones de hipoxia (la cual es más intensa en el tumor). Recientemente se comu-

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

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

#### INHIBIDORES DE PARP

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

#### INHIBIDORES DE RECEPTORES DE MEMBRANA

##### *Inhibidores de EGFR*

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

##### *Inhibidores de IGF1R*

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

El papel de MM-141 (un monoclonal frente a IGF1R y frente a HER-3) se exploró en un estudio F II aleatorizado en primera línea con resultados negativos.

#### ANTI-PSCA

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

#### TRATAMIENTOS QUE ACTÚAN SOBRE EL METABOLISMO CELULAR

##### *METABOLISMO DE LA ASPARAGINA*

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

Eryaspase es una formulación que encapsula L-asparaginasa en eritrocitos y en un estudio fase II aleatorizado que incluyó 140 pacientes, mostró un prometedor incremento en la SLP y en la supervivencia cuando se añadía a la quimioterapia en segunda línea de cáncer de páncreas avanzado (9). Los pacientes con expresión baja de ASNS (asparagina sintetasa) podrían ser los más beneficiados. Se está planificando un fase III.

##### *METABOLISMO MITOCONDRIAL*

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

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

#### TRATAMIENTOS EPIGENÉTICOS

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

#### TRATAMIENTOS QUE ACTÚAN SOBRE LAS CÉLULAS TUMORALES TRONCALES

*Inhibidores de Notch.* La vía de Notch la integran una serie de receptores (Notch-1, -2, -3 y -4) y de ligandos (DLL-1, -3 y -4; JAG-1 y -2) y juega un papel importante en la señalización intercelular, en la reno-

vacación, proliferación y diferenciación de las células tumorales troncales. La activación de Notch-2 y -3 ha sido descrita en numerosos tumores incluido el cáncer de páncreas.

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

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

#### TRATAMIENTOS QUE ACTÚAN SOBRE EL ESTROMA NO CELULAR

##### TRATAMIENTOS DIRIGIDOS CONTRA EL ÁCIDO HIALURÓNICO

*PEGPH20 (PEGylated Recombinant Human Hyaluronidase)*: el fase II aleatorizado, HALO-202 ha explorado el añadir PEGPH-20 a Gem-abraxane en primera línea de cáncer de páncreas metastásico. Se aleatorizaron 279 pts de los cuales 84 tenían expresión alta de ácido hialurónico y en este subgrupo se vio una tendencia hacia mejor SLP y supervivencia (14). Está en marcha el fase III HALO 301 que va a aleatorizar 420 pts con cáncer de páncreas metastásico con alta expresión de ácido hialurónico, en primera línea, a Gem-Abraxane-PEGPH20 frente a Gem-abraxane-placebo, siendo objetivos principales la SLP y la supervivencia.

##### INHIBIDORES DEL CTGF (CONNECTIVE TISSUE GROWTH FACTOR)

Pamrevlumab es un monoclonal anti CTGF cuyo papel añadido a gem-abraxane se está estudiando en un fase II aleatorizado en cáncer de páncreas localmente avanzado con interesantes resultados preliminares (15).

##### INHIBIDORES DE FAK (TIROSINA QUINASA PRESENTE EN LAS CÉLULAS TUMORALES Y EL ESTROMA QUE PRODUCE FIBROSIS DEL ESTROMA)

En estudios preclínicos se ha mostrado una actividad interesante de los inhibidores de FAK (defactinib, VS-4718) y un posible sinergismo con quimioterapia e inhibidores de inmunocheckpoints y se está explorando su papel en ensayos clínicos fase I y II.

#### TRATAMIENTOS QUE ACTÚAN SOBRE LAS CÉLULAS DEL ESTROMA

##### INMUNOTERAPIA

*Inhibidores de inmunocheckpoints*. En estos tumores los resultados con estos fármacos hasta el momento no han sido buenos. La excepción serían los cánceres pancreáticos con MSI (o MMR-D): en el estudio Fase II KeyNote 016 (16) que exploró la actividad de Pembrolizumab en 86 pacientes con otros tumores digestivos no colorrectales (6 de ellos eran pancreáticos), se vio una importante tasa de respuestas (74% globalmente y entre los pacientes respondedores estaban 5 de los 6 pacientes con cáncer de páncreas), siendo algunas de estas respuestas duraderas. La MSI es infrecuente en los pacientes con cáncer de páncreas (en torno al 1%) y podría ser más frecuente en los pocos pacientes que no tienen mutaciones en KRAS, pero los inhibidores de inmunocheckpoints podrían ser una opción muy activa en este subgrupo de pacientes.

*Agonistas de CD-40*. CD-40 actúa sobre las DC e incrementa la respuesta antitumoral de los linfocitos T. El papel de monoclonales agonistas de CD-40 en monoterapia o en combinación con quimioterapia se está explorando en cáncer de páncreas avanzado.

*Vacunas, linfocitos autólogos activados*. Se han realizado múltiples estudios fase I y II explorando el papel en cáncer de páncreas avanzado de diversas modalidades de inmunoterapia (vacunas, tratamientos con linfocitos autólogos activados...) con resultados a veces interesantes, pero no concluyentes. En un artículo recientemente publicado (17) en el que se agrupan 18 de estos estudios que incluyeron 527 pts se concluye que la actividad observada es prometedora y se debería estudiar en fases III adecuadamente diseñados.

Uno de los tratamientos inmunoterápicos más desarrollado en cáncer de páncreas es GVAX + CRS-207. GVAX es una vacuna elaborada con 2 líneas celulares de cáncer de páncreas (modificadas para que expresen GM-CSF) irradiadas y CRS-207 es otra vacuna elaborada con *Listeria monocytogenes* atenuada y manipulada para que exprese mesotelina. En un fase II aleatorizado en CP avanzado (18), la combinación de ambas produjo mejor Sv que GVAX sola y esta combinación se exploró en un estudio fase II aleatorizado, el estudio ECLIPSE, que comparó GVAX+CRS frente a CRS frente a QT y que recientemente ha comunicado sus resultados que han sido negativos (Sv mediana 3,8 m, 5,4 m y 4,6 m, respectivamente) (19). Sigue en marcha el estudio STELLAR que está explorando la combinación GVAX-CRS-nivolumab en cáncer de páncreas avanzado.

Algepantucel-L es una vacuna elaborada con dos líneas de cáncer de páncreas modificadas. Su papel como tratamiento complementario se ha explorado en dos estudios fase III: el IMPRESS en cáncer de páncreas resecable cuyos resultados ya se han comunicado y son

negativos (20) y el PILLAR en cáncer de páncreas *border line* cuyos resultados están pendientes.

#### TRATAMIENTOS DIRIGIDOS CONTRA LA INFLAMACIÓN PROTUMORAL

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

#### TRATAMIENTOS DIRIGIDOS FRENTE A JAK

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

#### TRATAMIENTOS FRENTE A CÉLULAS INFLAMATORIAS/ INMUNITARIAS PROTUMORALES INFILTRANTES DEL TUMOR

- *BTK* (*tirosina quinasa de Bruton*) está implicado en la activación de los fibroblastos del estroma que produce fibrosis y el reclutamiento de B regs (promotores de la progresión tumoral). Ibrutinib es un inhibidor de BTK que en modelos preclínicos disminuye la fibrosis y la progresión del cáncer de páncreas y su papel se está explorando en primera línea de cáncer de páncreas metastásico en combinación con gemcitabina/abraxane en un estudio fase III.

Inhibidores de IDO (enzima que active la capacidad supresora de las DC y de los Treg). Indoximod es un inhibidor de IDO que se exploró en primera línea en un estudio fase II en combinación con gem/abraxane siendo los resultados negativos (22).

#### INHIBIDORES DE STAT3/NFATC1

El papel de napabucasin en combinación con gem/abraxane se está explorando en un estudio fase III en primera línea en cáncer de páncreas avanzado.

#### INHIBIDORES DE CCL2/CCR2 O CSF-1R

CCL2/CCR2 y CSF-1R aumentan el reclutamiento de macrófagos (supresores de la inmunidad) en el tumor.

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

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

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Ferlay J, Partensky C, Bray F. More deaths from pancreatic cancer than breast cancer in the EU by 2017. *Acta Oncol* 2016; 55:1158-60.
2. Bailey P, Chang DK, Nones K, et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer. *Nature* 2016; 531(7592):47-52.
3. Vera R, Dotor E, Feliu J, et al. SEOM Clinical Guideline for the treatment of pancreatic cancer (2016). *Clin Transl Oncol* 2016; 18(12):1172-8.
4. 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.
5. Van Cutsem E, Lenz HJ, Furuse J, et al. Maestro: A randomized, double-blind phase III study of evofosfamide (Evo) in combination with gemcitabine (Gem) in previously untreated patients (pts) with metastatic or locally advanced unresectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). *J Clin Oncol* 2016;34(Suppl.15):4007-4007. DOI: 10.1200/JCO.2016.34.15\_suppl.4007
6. Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer* 2014;111(6):1132-8.
7. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007;25(15):1960-6
8. Wolpin BM, O'Reilly EM, Ko YJ, et al. Global, multicenter, randomized, phase II trial of gemcitabine and gemcitabine plus AGS-1C4D4 in patients with previously untreated, metastatic pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2013;24(7):1792-801.
9. Hammel P, Bachet J, Portales F, et al. A phase 2b of eriyaspase in combination with gemcitabine or FOLFOX as second-line therapy in patients with metastatic pancreatic adenocarcinoma. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl.5):v209-v268. DOI: 10.1093/annonc/mdx369
10. Alistar A, Morris BB, Desnoyer R, et al. Safety and tolerability of the first-in-class agent CPI-613 in combination with modified FOLFIRINOX in patients with metastatic pancreatic cancer: a single-centre, open-label, dose-escalation phase 1 trial. *Lancet Oncol* 2017;18:770-8.
11. Hessmann E, Johnsen SA, Siveke JT, et al. Epigenetic treatment of pancreatic cancer: is there a therapeutic perspective on the horizon? *Gut* 2017;66(1):168-79.
12. Cubillo A, Dean A, Muñoz A, et al. YOSEMITE: a 3 arm double-blind randomized phase II study of gemcitabine, paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension (Abraxane) and placebo (GAP) versus gemcitabine, abraxane and either 1 or 2 truncated courses of Demcizumab (GAD). *ESMO* 2017;Abst 2143.
13. O'Reilly EM, Sahai V, Bendell JC, et al. Results of a randomized phase II trial of an anti-notch 2/3, tarextumab (OMP-59R5, TRXT, anti-Notch2/3), in combination with nab-paclitaxel and gemcitabine (Nab-P+Gem) in patients (pts) with untreated metastatic pancreatic cancer (mPC). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl.4):279-279. DOI: 10.1200/JCO.2017.35
14. Hingorani SR, Zheng L, Bullock AJ, et al. HALO 202: Randomized Phase II Study of PEGPH20 Plus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine Versus Nab-Paclitaxel/Gemcitabine in Patients With Untreated, Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;JCO2017749564. DOI: 10.1200/JCO.2017.74.9564

15. Picozzi V, Pishvain MJ, Mody K, et al. Anti-CTGF human recombinant monoclonal antibody pamrevlumab increases resectability and resection rate when combined with gemcitabine/nab-paclitaxel in the treatment of locally advanced pancreatic cancer patients. ESMO 2017;Abst 1734PD.
16. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409-13. DOI: 10.1126/science.aan6733
17. Zhang B, Dong Y, Liu J, et al. Immunotherapy for patients with advanced pancreatic carcinoma: a promising treatment. *Oncotarget* 2017;8(4):5703-16.
18. Le DT, Wang-Gillam A, Picozzi V, et al. Safety and survival with GVAX pancreas prime and *Listeria Monocytogenes*-expressing mesothelin (CRS-207) boost vaccines for metastatic pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(12):1325-33.
19. Dung TL, Andrew HK, Wainberg ZA, et al. Results from a phase 2b, randomized, multicenter study of GVAX pancreas and CRS-207 compared to chemotherapy in adults with previously-treated metastatic pancreatic adenocarcinoma (ECLIPSE Study). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 4S):abstract 345.
20. NewLink Genetics Announces Results from Phase 3 IMPRESS Trial of Algenpantucel-L for Patients with Resected Pancreatic Cancer. New Link Genetics. [investors.linkp.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=969978](http://investors.linkp.com/releasedetail.cfm?ReleaseID=969978). Published May 9, 2016.
21. Hurwitz H, van Cutsem E, Bendell JC, et al. Two randomized, placebo-controlled phase 3 studies of ruxolitinib (Rux) + capecitabine (C) in patients (pts) with advanced/metastatic pancreatic cancer (mPC) after failure/intolerance of first-line chemotherapy: JANUS 1 (J1) and JANUS 2 (J2). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl. 4S):abstract 343.
22. Bahary N, Wang-Gillam A, Haraldsdottir S, et al. Phase 2 trial of the IDO pathway inhibitor indoximod plus gemcitabine / nab-paclitaxel for the treatment of patients with metastatic pancreas cancer. ASCO 2018, Abstract 4015.



# Experiencia de vida real con Nal-IRI

A. CUBILLO GRACIÁN

*Servicio de Oncología Médica. Centro Integral Oncológico Clara Campal-HM CIOCC. Madrid*

El poder disponer de una 2.<sup>a</sup> línea de tratamiento estándar (NalIri-5-FU) para los pacientes con carcinoma de páncreas metastásico ha supuesto un avance importante para el tratamiento de esta enfermedad. Cada vez es más importante el porcentaje de pacientes que presentan un buen estado general tras haber recibido una primera línea de tratamiento y esto ha abierto también las puertas a que un número creciente de pacientes puedan recibir tratamiento de 3.<sup>a</sup> línea.

El tratamiento con Nal-Iri-5-FU es, en general, bien tolerado, teniendo que afinar, especialmente, en el manejo de la posible toxicidad gastrointestinal en los tres primeros ciclos de tratamiento.

De esta manera se ha abierto la puerta al diseño de nuevos para el tratamiento de la enfermedad metastásico o incluso en el escenario del tratamiento neoadyuvante.

En HM-CIOCC desarrollamos en la actualidad tres ensayos que incluyen esta combinación.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Ko AH, Cubillo A, Kundranda M, et al. LBA29 CARRIE: A randomized, double-blind, placebo-controlled phase II study of istratumab (MM-141) plus nab-paclitaxel and gemcitabine versus nab-paclitaxel and gemcitabine in front-line metastatic pancreatic cancer. *Annals of Oncology* 2018;29(Suppl.8):mdy424.031. DOI: doi.org/10.1093/annonc/mdy424.031
2. Macarulla T, Carrato A, Díaz R, et al. Management and supportive treatment of frail patients with metastatic pancreatic cancer. *J Geriatr Oncol* 2018. DOI: 10.1016/j.jgo.2018.06.005 [Epub ahead of print].
3. Raymond E, Kulke M, Qin SK, et al. Efficacy and Safety of Sunitinib in Patients with Well-Differentiated Pancreatic Neuroendocrine Tumours. *Neuroendocrinology* 2018;107:237-45. DOI: 10.1159/000491999
4. Van Cutsem E, Hidalgo M, Canon JL, et al. Phase I/II trial of pimasertib plus gemcitabine in patients with metastatic pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2018;143(8):2053-64. DOI: 10.1002/ijc.31603 [Epub ahead of print].
5. Rodríguez-Pascual J, Cubillo A. Dynamic Biomarkers of Response to Antiangiogenic Therapies in Colorectal Cancer: A Review. *Curr Pharmacogenomics Person Med* 2017;15(2):81-5. DOI: 10.2174/1875692115666170815161754

# Tratamiento secuencial óptimo en cáncer de páncreas metastásico

A. J. MUÑOZ MARTÍN, G. AGUADO ORIHUELA, G. TORRES PÉREZ-SOLERO, P. GARCÍA ALFONSO

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

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es el tumor sólido con la menor supervivencia: se estima que tan solo el 8% alcanza la curación (1). Actualmente es la tercera causa de mortalidad por cáncer, tan solo superada por el cáncer de pulmón y EL colorrectal, y se espera que en la próxima década se posicione como la segunda causa de muerte por cáncer en los Estados Unidos (2). En los últimos años se ha observado un incremento significativo de su incidencia y es esperable que se mantenga esta tendencia en la próxima década. El impacto de la medicina de precisión y la inmunoterapia en el cáncer de páncreas ha sido limitado. Sin embargo, desde 2010 se han producido notables avances en el tratamiento sistémico que han modificado radicalmente el manejo de esta enfermedad y se ha consolidado un nuevo concepto clínico de “secuenciación terapéutica”.

## TRATAMIENTO SECUENCIAL

En primera línea dos ensayos clínicos en pacientes sin limitaciones al tratamiento con quimioterapia (3) han demostrado que los esquemas de combinación FOLFIRINOX (4) y gemcitabina + nabpaclitaxel (G-NABP) (5) mejoran significativamente los resultados de gemcitabina en monoterapia (6) en todos los objetivos de eficacia (supervivencia global [SG], supervivencia libre de progresión [SLP] y tasa de respuestas [TR]). La mediana de SG alcanzada con FOLFIRINOX fue mejor que la observada con G-NABP, y se asoció a una significativa mayor toxicidad tanto hematológica como no hematológica (Tabla I). Sin embargo, los estudios PRODIGE y MPACT no son comparables directamente, las poblaciones incluidas tenían características clínicas diferentes, con pacientes más jóvenes, con mejor *performance status*

y menos carga tumoral en el estudio PRODIGE. Además, el porcentaje de pacientes que recibió tratamiento de segunda línea, que se asocia a una mejor supervivencia, fue mayor en los pacientes que recibieron FOLFIRINOX. Recientemente diversos estudios han analizado ambos esquemas de poliquimioterapia en poblaciones de características comparables, y han sugerido un beneficio similar en supervivencia. Un análisis estadounidense de datos de vida real presentado en el congreso ASCO 2018 demuestra una mediana de supervivencia similar en población con ECOG PS  $\leq 1$  (FOLFIRINOX 14,1 meses y G-NABP 13,7 meses;  $p = 0,82$ ). Las ramas control de dos ensayos clínicos aleatorizados fase II recientemente comunicados con G-NABP y FOLFIRINOX, estudios YOSEMITE (7) y SWOG S1313 (8), respectivamente, alcanzaron medias de SG comparables en ambos esquemas (G-NABP no alcanzada y superior a 13,2 meses y FOLFIRINOX, 14,4 meses) y un perfil de toxicidad más favorable para G-NABP. A finales de 2018 se ha publicado el ensayo clínico FRAGANCE (9), que demuestra la eficacia y factibilidad de la combinación de G-NABP en pacientes con cáncer de páncreas avanzado con ECOG *performance status* 2. Los resultados del estudio FRAGANCE posicionan este esquema como una referencia y una alternativa al tratamiento de estos pacientes con gemcitabina en monoterapia, sobre todo en el subgrupo de pacientes con ECOG 2 debido a la carga tumoral. La propuesta actual de tratamiento de primera línea se recoge en la tabla II.

En segunda línea tres ensayos clínicos fase III han consolidado el papel de la quimioterapia: NAPOLI-1 (10), CONKO-003 (11) y PANCREOX (12). Se debe destacar que todos estos estudios se desarrollaron en un contexto de tratamiento de primera línea basado en combinaciones de gemcitabina o gemcitabina en monoterapia. Tras tratamiento con FOLFIRINOX, desafortunadamente no se dispone de evidencia procedente de ensayo

TABLA I  
ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS FASE III EN PRIMERA LÍNEA

	<i>PRODIGE 4 /ACCORD 11 (FOLFIRINOX)</i>	<i>MPACT (Gemcitabina + nabpaclitxel)</i>
Número de pacientes	342	861
Países	1 país (Francia)	11 países, 3 continentes, global
Centros	48	151
Objetivo primario del estudio	Supervivencia global	Supervivencia global
Potencia estadística	80%	90%
Revisión centralizada pruebas de imagen (respuesta y supervivencia libre de progresión)	No	Si
Tipo de pacientes	Cáncer de páncreas metastásico (no permitida QT adyuvante)	Cáncer de páncreas metastásico (permitida QT adyuvante)
Tratamiento	6 meses/12 ciclos	Hasta progresión
Edad (mediana, rango)	61 años (25-76)	63 años (27-86)
Pacientes ancianos mayores de 76 años	No (límite de edad 76 años)	Si (sin límite de edad)
ECOG performance status/índice de Karnofsky	0-1 ECOG 0 :37% ECOG 2: 1%	70-100 ECOG 0 :16% ECOG 2: 8%
Tumor en cabeza de páncreas	39%	43%
Stent biliar	16%	19%
Catéter port-a-cath	Sí	No
Número de horas de infusión en hospital de día al mes/ciclo	3 horas (3 infusiones de 1 hora)	8 horas (2 infusiones de 4 horas)
Mediana de localizaciones metastásicas	2	3
Ca19.9 elevado ≥ 59 × ULN	++ 42%	+++ 52%
Tasa de respuesta	31,6% por investigador	29% por investigador 23% revisión independiente
Supervivencia libre de progresión	6,4 meses	5,5 meses
Supervivencia global	11,1 meses	8,7 meses
Seguridad, eventos grado ≥ 3		
Neutropenia	46%	38%
Neutropenia febril	5%	3%
Uso de factores	43%	26%
Astenia	24%	17%
Vómitos	15%	3%
Diarrea	13%	6%
Neuropatía	9%	17%
Pacientes (%) que recibieron segunda línea	46%	38%

clínico aleatorizado fase III. En la tabla III se recogen las principales características y resultados de estos tres ensayos clínicos. En Europa nal-IRI + 5-FU/LV es el único tratamiento aprobado en segunda línea.

Actualmente no existe un tratamiento estándar de segunda línea y la elección del esquema de quimioterapia va a depender en gran medida del tratamiento previo recibido. Otros factores de notable importancia en la selec-

TABLA II  
PROPUESTA DE TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

FOLFIRINOX	Pacientes sanos o sin limitaciones al tratamiento con quimioterapia con ECOG PS 0-1
G-NABP	Pacientes sanos o sin limitaciones al tratamiento con quimioterapia con ECOG PS 0-1 Pacientes con ECOG PS 2 (carga tumoral)
Gemcitabina	Pacientes inadecuados con ECOG PS 2 (comorbilidad previa) no candidatos a quimioterapia de combinación

TABLA III  
ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS FASE III EN SEGUNDA LÍNEA

	<i>NAPOLI-1</i> ( <i>NALIR+5-FU</i> )	<i>CONKO-003</i> ( <i>OFF</i> )	<i>PANCREOX</i> ( <i>FOLFOX</i> )
Número de pacientes	417	168	108
Países	14 países, 4 continentes	1 país (Alemania)	1 país (Canadá)
Centros	76	16	12
Tipo de pacientes	Cáncer de páncreas metastásico	Cáncer avanzado, que incluía un grupo heterogéneo de pacientes con enfermedad metastásica y localmente avanzada (12%)	Cáncer avanzado, que incluía un grupo heterogéneo de pacientes con enfermedad metastásica y localmente avanzada (6,4%)
ECOG performance status	0-2	0-2	0-2
Raza	Múltiples etnias (blanca, asiática, etc.)	Blanca	No definido
Línea previa de tratamiento	Gemcitabina o combinación de gemcitabina	Gemcitabina en monoterapia	Gemcitabina o combinación de gemcitabina
Tiempo de inclusión	2011-2013	2004-2007	2010-2012
Objetivo primario del estudio	Supervivencia global	Supervivencia global	Supervivencia libre de progresión
Reevaluación mediante prueba de imagen	Cada 6 semanas	Cada 2 meses	6 y 12 semanas, y en presencia de signos clínicos de progresión de la enfermedad.
Línea de tratamiento	Segunda línea 56% Dos o más líneas 32%	Segunda línea 100%	Segunda línea 100%
Mediana de supervivencia global	6,1 m frente a 4,2 m HR = 0,67; p = 0,012	5,9 m frente a 3,3 m HR = 0,66; p = 0,010	6,1 m frente a 9,9 m HR = 1,78; p = 0,024
Mediana de supervivencia libre de progresión	3,1 m frente a 1,5 m HR = 0,56; p = 0,0001	2,9 m frente a 2,0 m HR = 0,68; p = 0,019	3,1 m frente a 2,9 m HR = 1,00; p = 0,989
Respuesta tumoral	16% frente a 1%; p < 0,0001	-	13,2% frente a 8,5%; p = 0,361

m: meses.

ción del tratamiento son *performance status*, la toxicidad residual, la edad y la comorbilidad; por supuesto, sin poder nunca olvidar la preferencia del paciente. La guía de la American Society of Clinical Oncology (ASCO), en

su actualización de 2018 (13), recomienda como tratamiento preferido de segunda línea la combinación de irinotecan liposomal (nal-IRI) + 5-FU en pacientes que hayan recibido tratamiento de primera línea con G-NABP,

que mantengan un buen ECOG *performance status* (0-1) y un favorable perfil de comorbilidad. La monoterapia con fluoropirimidinas puede ser una alternativa para pacientes que no cumplan estas condiciones. Para los pacientes que hubieran recibido FOLFIRINOX en primera línea en ausencia de ensayo clínico, la recomendación propuesta es G-NABP si mantiene un buen *performance status* y favorable perfil de comorbilidad, y, si no se cumplen estas condiciones, gemcitabina en monoterapia.

Los resultados de los diferentes ensayos clínicos en primera y segunda línea han originado la posibilidad de tratar a los pacientes con diferentes secuencias de tratamiento (Fig. 1). Por el momento no se dispone de datos procedentes de ensayos clínicos que comparen las diferentes secuencias terapéuticas. La secuencia de tratamiento de G-NABP seguida de nal-IRI + 5-FU se posiciona como una secuencia terapéutica de referencia en el manejo del cáncer de páncreas. Esta secuencia de tratamiento permite (Fig. 2):

- En primer lugar, es la secuencia que mayor evidencia tiene y permite tratar a los pacientes, tanto en primera como en segunda línea, con esquemas de quimioterapia basados en evidencia nivel 1.
- En segundo lugar, permite un intervalo libre de tratamiento sin fármaco neurotóxico (ausencia de neurotoxicidad de nal-IRI y 5-FU). La neurotoxicidad es una de las principales toxicidades limitantes tanto para los esquemas basados en G-NABP como esquemas basados platinos en el contexto de segunda línea.
- Y, por último, permite alargar la secuencia terapéutica a una tercera línea con un esquema potencialmente eficaz basado en la combinación de platino y fluoropirimidinas.

En cuanto a los biomarcadores en cáncer de páncreas avanzado, la guía ASCO 2018 (13) únicamente reco-

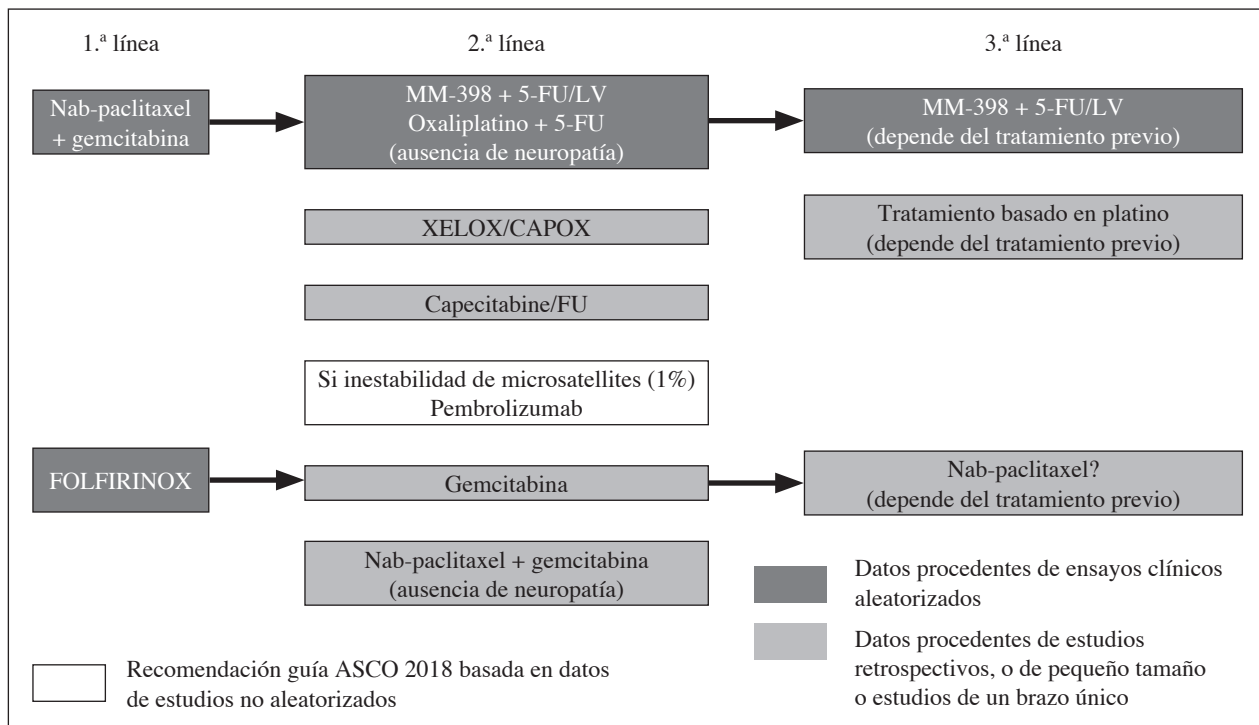


Fig. 1. Secuencias de tratamiento en cáncer de páncreas 2019.

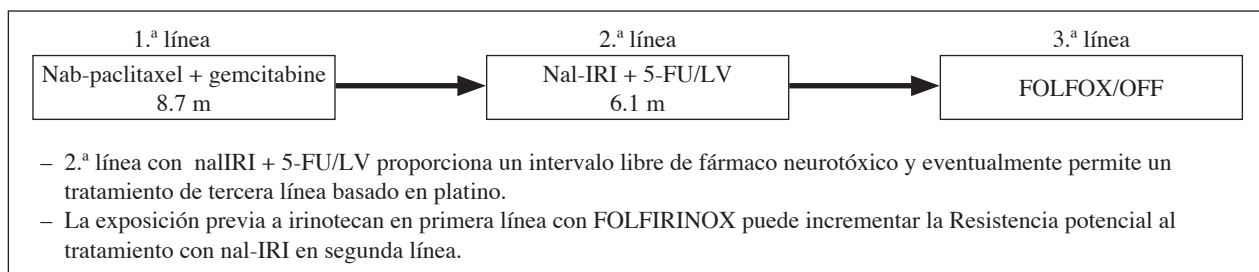


Fig. 2. Secuencia terapéutica basada en G-NABP y nal-IRI+5-FU.

mienda la realización de inestabilidad de microsatélites mediante inmunohistoquímica, PCR o NGS en un contexto de segunda línea. Aquellos pacientes con resultado positivo (se estima que en torno al 1% de todos los pacientes) serían candidatos a recibir tratamiento con pembrolizumab basado en dos estudios no aleatorizados (aprobación FDA) (14,15).

#### CONCLUSIONES

El tratamiento del cáncer de páncreas avanzado se debe considerar como *as continuum approach*.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2018. *CA Cancer J Clin* 2018;68:7-30.
2. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res* 2014;74:2913-21.
3. Hidalgo M, Álvarez R, Gallego J, et al. Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain. *Clin Transl Oncol* 2017;19:667-81.
4. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
5. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-703.
6. Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
7. Cubillo A, Dean A, Muñoz A, et al. A 3 arm double-blind randomized phase 2 study of gemcitabine, paclitaxel protein-bound particles for injectable suspension (Abraxane®) and placebo (GAP) versus gemcitabine, Abraxane® and either 1 or 2 truncated courses of demcizumab. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl. 5):abstract 620PD.
8. Ramanathan RK, McDonough S, Philip PA, et al. A phase IB/II randomized study of mFOLFIRINOX (mFFOX) + pegylated recombinant human hyaluronidase (PEGPH20) versus mFFOX alone in patients with good performance status metastatic pancreatic adenocarcinoma (mPC): SWOG S1313 (NCT #01959139). *J Clin Oncol* 2018;(Suppl. 4S):abstract 208.
9. Macarulla T, Pazo-Cid R, Guillén-Ponce C, et al. Phase I/II trial to evaluate the efficacy and safety of nanoparticle albumin-bound paclitaxel in combination with gemcitabine in patients with pancreatic cancer and an ECOG performance status of 2. *J Clin Oncol* 2018: JCO1800089.
10. 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.
11. Oettle H, Riess H, Stieler JM, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 2014;32:2423-9.
12. 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;34:3914-20.
13. Sohal DPS, Kennedy EB, Khorana A, et al. Metastatic pancreatic cancer: ASCO clinical practice guideline update. *J Clin Oncol* 2018;36:2545-56.
14. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015;372(26):2509-20.
15. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357(6349):409-13.

# Importancia de la secuenciación de tratamientos en el abordaje del paciente con cáncer gástrico avanzado

E. A. MARTÍNEZ, J. GALLEGO PLAZAS

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

En el mundo se diagnostican aproximadamente un millón de casos al año de cáncer gástrico, de los cuales 140000 acontecen en Europa. El 70% de los pacientes con cáncer gástrico presentará enfermedad avanzada en algún momento de la evolución de la enfermedad: un 40% por enfermedad metastásica al diagnóstico, el 10% por enfermedad localmente avanzada considerada irrecusable, y el 20% restante proveniente de pacientes con diagnóstico inicial de enfermedad localizada que presentan una recaída posterior (1). Considerando los aproximadamente 8500 casos de cáncer gástrico diagnosticados en España anualmente, se presume que alrededor de 6000 pacientes con cáncer gástrico avanzado serán tributarios de tratamiento paliativo cada año en nuestro país (2).

En el ámbito de la oncología médica, entendemos por secuenciar tratamientos el establecer una serie de tratamientos sucesivos de forma ordenada, enmarcándose estos dentro de un mismo contexto clínico, y estando asociados a un beneficio terapéutico para el paciente. El potencial beneficio de esta secuenciación en el cáncer gástrico avanzado se derivaría de alcanzar la máxima supervivencia con calidad de vida mediante la exposición al paciente a las estrategias terapéuticas disponibles, con demostrada seguridad y eficacia, oportunamente seleccionadas y ordenadas.

En los últimos años, afortunadamente, se han incrementado las expectativas de supervivencia para los pacientes con cáncer gástrico avanzado. El tratamiento quimioterápico en primera línea, a excepción de los pacientes con tumores que sobrepresan Her2 en los que el doblete de platino y fluoropirimidina asociado a trastuzumab es un estándar establecido desde 2010 (3), era objeto de controversia en base a la elección entre dobletes y tripletes de quimioterapia (4).

Actualmente la tendencia es al tratamiento quimioterápico en primera línea con doblete de quimioterapia basada en fluoropiridina y platino (1), habida cuenta del

beneficio demostrado del tratamiento quimioterápico en segunda línea (5). Este hecho es si cabe más patente ante los resultados del tratamiento en segunda línea con ramucirumab asociado a paclitaxel y en monoterapia frente a paclitaxel y placebo, respectivamente, en los que se observó un beneficio en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global sin impactar negativamente en la calidad de vida de los pacientes (6,7).

Recientemente las opciones de tratamiento de los pacientes con cáncer gástrico avanzado se han visto nuevamente incrementadas al demostrarse la superioridad, en términos de supervivencia global, del tratamiento con trifluridina/tipiracilo frente al mejor tratamiento de soporte en pacientes que al menos habían recibido dos líneas previas de tratamiento para cáncer gástrico avanzado y habían presentado progresión de la enfermedad (8).

Por otra parte, y fundamentalmente en el entorno asiático, la inmunoterapia ofrece resultados esperanzadores que podrían trasladarse en un futuro no lejano a nuestra práctica clínica. Nivolumab en tercera línea o sucesivas de tratamiento ha demostrado beneficio en supervivencia global frente a placebo en el estudio fase III ATTRACTION-2 (9), mientras que pembrolizumab también sugiere este beneficio en el estudio fase II KEYNOTE-059 (10). Lamentablemente estos esperanzadores resultados no han podido traducirse en el beneficio de la inmunoterapia en la segunda línea de tratamiento, al no demostrarse superior el tratamiento con pembrolizumab frente a paclitaxel en el estudio KEYNOTE-061 (11). La estandarización en la determinación de PD-L1 como biomarcador predictivo, la identificación de nuevos biomarcadores predictivos para la mayoría de pacientes con cáncer gástrico avanzado y estabilidad de microsatélites (firmas génicas, carga mutacional en tumor...), y el posible uso de tratamientos de combinación podrían ser estrategias con las que avanzar en este contexto.

Es de prever que mediante la adecuada secuenciación de las terapias antineoplásicas anteriormente comentadas (Fig. 1), enmarcadas en el abordaje multidisciplinar de la enfermedad, y sumadas al mejor

tratamiento de soporte, avancemos en la optimización de los resultados del tratamiento del cáncer gástrico avanzado justificados en términos de supervivencia y calidad de vida.

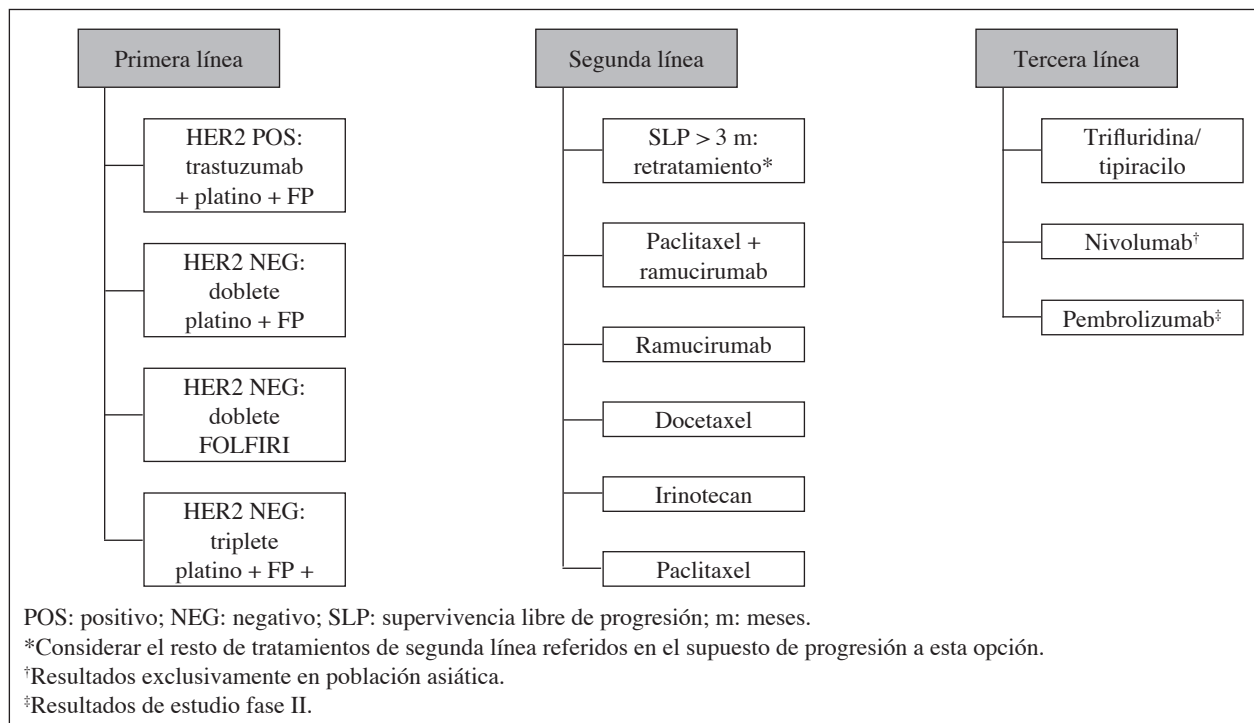


Fig. 1. Alternativas terapéuticas recomendadas, por orden de preferencia, en el tratamiento secuencial del cáncer gástrico avanzado.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Smyth EC, Verheij M, Allum W, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2016;27(Suppl.5):v38-v49.
- Las cifras del cáncer en España 2017. SEOM.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
- Carmona-Bayonas A, Jiménez-Fonseca P, Sánchez-Lorenzo MI, et al. On the Effect of Triplet or Doublet Chemotherapy in Advanced Gastric Cancer: Results From a National Cancer Registry. *J Natl Compr Can Netw* 2016;14(11):1379-88.
- Janowitz T, Thuss-Patience P, Parshall A, et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer* 2016;114(4):381-7.
- Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:1224-35.
- Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383:31-9.
- Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(11):1437-48.
- Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10111):2461-71.
- Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer. Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(5):e180013.
- Shitara K, Özgüroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392(10142):123-33.



# Desde la primera línea, buscando el mejor abordaje del paciente con cáncer gástrico metastásico

P. GARCÍA ALFONSO

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

## INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances realizados en el diagnóstico del cáncer gástrico (CG) más del 50% de los pacientes debutan con enfermedad localmente avanzada o metastásica inoperable. La quimioterapia es el tratamiento estándar del CG metastásico, ya que ha demostrado un incremento de la supervivencia y calidad de vida y una paliación de los síntomas. Los regímenes de quimioterapia aceptados incluyen diferentes combinaciones con dobles de platino, fluoropirimidinas, taxanos, irinotecan y antraciclinas. Los regímenes preferidos son la combinación de fluoropirimidina y platinos. Los estudios sugieren que oxaliplatino tiene una eficacia equivalente a cisplatino con mejor tolerancia y que la capecitabina ha demostrado ser similar o superior al 5FU. Se mantiene el debate sobre el uso de triplete frente a doblete, ya que la adición de adriamicina o docetaxel puede potencialmente mejorar los resultados, pero a costa de mayor toxicidad. La combinación de trastuzumab con el esquema cisplatino/FP mejoró la supervivencia global en aproximadamente 4,2 meses en pacientes con sobreexpresión de HER-2 (3+ por inmunohistoquímica)

El papel de la 2.<sup>a</sup> línea se ha considerado durante tiempo escasamente eficaz, dado el rápido deterioro de estos pacientes. En las series históricas recibían 2.<sup>a</sup> línea menos del 20% de los pacientes mientras que en los recientes estudios fase III el porcentaje de pacientes candidatos a 2.<sup>a</sup> línea es de un 40% en Europa y del 75% en Japón. Recientemente se ha modificado esta premisa en base a varios estudios que han demostrado el beneficio en supervivencia de la quimioterapia de 2.<sup>a</sup> línea respecto al tratamiento de soporte y a la posibilidad de un uso adecuado de agentes biológicos que aumentan el beneficio de estos pacientes.

## TRATAMIENTO DE 2.<sup>a</sup> LÍNEA

La selección del tratamiento de 2.<sup>a</sup> línea viene condicionada por el tratamiento de primera línea y por el PS del paciente (1).

### MONOTERAPIA FRENTE A BSC

Tres estudios han demostrado el beneficio de la monoterapia en 2.<sup>a</sup> línea. The German Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie trial comparó irinotecan cada 3 semanas frente a BSC en pacientes ECOG 0-2 que habían progresado a FP/Platino. El estudio fue finalizado prematuramente por bajo reclutamiento, pero en los 40 pacientes incluidos la mediana de supervivencia fue significativamente superior en la rama del irinotecan (4 frente a 2,4 meses, HR = 0,48, p = 0,023). Los taxanos fueron la primera generación de agentes que mostraron resultados prometedores. El estudio COUGAR-02, fase III aleatorizado examinó si la adición de docetaxel a dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas a un tratamiento sintomático activo podía afectar a la supervivencia y a la HRQoL. La mediana de supervivencia global tuvo un modesto pero significativo incremento favor del docetaxel (5,2 meses frente a 3,6 m, HR = 0,67, p = 0,01) y los efectos adversos fueron controlables. El docetaxel también mostró mejoría de dolor, náuseas, vómitos y medidas de HRQoL, incluyendo la disfagia y el dolor abdominal. Sin embargo, el estudio tiene un grado de selección ya que la mayoría de los pacientes tenían un buen PS (ECOG 0-1 83%).

Un estudio coreano intentó contestar cual es el citotóxico adecuado en 2.<sup>o</sup> línea. En este estudio 202 pacientes con ECOG PS 0-1 que habían fallado a 1 ó 2 líneas de quimioterapia fueron aleatorizados a un ratio 2:1 a qui-

miotterapia de rescate (docetaxel 60 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas o irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup> cada 2 s frente a BSC: La administración de QT resultó en una mejoría significativa de SG comparada con BSC (5,3 frente a 3,8 meses, HR = 0,657, p = 0,007), sin encontrar diferencias entre docetaxel e irinotecan (5,2 frente a 6,5 meses, p = 0,116). Los efectos secundarios fueron similares en ambas ramas. Un metaanálisis de estos estudios con 410 pacientes encuentra un beneficio en la mediana de OS de 2 meses para la quimioterapia de 2.<sup>a</sup> línea respecto al BSC con una reducción del riesgo de muerte del 37% (HR = 0,63, p < 0,0001). El beneficio del irinotecan y del docetaxel es similar en magnitud sin diferencias étnicas (2).

En Japón está autorizado el tratamiento con nab-paclitaxel en base los resultados positivos de un estudio fase II. Se ha realizado el ensayo fase III ABSOLUTE, de no inferioridad que compara nab-paclitaxel semanal con nab-paclitaxel cada 3 semanas y con paclitaxel semanal. La SG fue de 11,1 meses en el grupo que recibió nab-paclitaxel semanal y de 10,9 meses en el grupo control (paclitaxel semanal) HR 0,97 (IC 95% 0,76-1,23; p = 0,0085), demostrando la no inferioridad del nab-paclitaxel semanal en comparación con el paclitaxel semanal. Por el contrario, la SG del grupo que recibió nab-paclitaxel cada 3 semanas fue de 10,3 meses (HR 1,06; IC 95% 0,87-1,31; p = 0,062), no demostrando la no inferioridad de este grupo frente al control (3).

#### RAMUCIRUMAB: AGENTE ÚNICO FRENTE A COMBINACIÓN

A pesar de los resultados negativos de la angiogénesis en 1.<sup>a</sup> línea, esta resulta eficaz en 2.<sup>a</sup> línea. Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 totalmente humano que actúa sobre el VEGFR-2 y que ha demostrado un beneficio en la supervivencia en dos estudios pivotaes internacionales fase III doble ciego con placebo. En el

estudio REGARD 355 pacientes que habían progresado en 4 meses a una primera línea de FP/Platino o en los 6 meses de completar el tratamiento adyuvante con ECOG 0-1 fueron aleatorizados 2:1 a ramucirumab 8 mg/kg o placebo, cada 2 semanas. Los pacientes que recibieron ramucirumab tuvieron un incremento en supervivencia global (5,2 frente a 3,8 m HR = 0,776, p = 0,047) y en SLE (2,1 frente a 1,3 m, HR = 0,48, p < 0,0001), con una reducción en el riesgo de muerte del 22% comparado con placebo. Además, el control de la enfermedad fue significativamente superior en el brazo experimental (49% frente a 23%), aunque las tasas de respuestas objetivas fueron infrecuentes con ramucirumab. La eficacia fue comparable a la de la quimioterapia de 2.<sup>a</sup> línea con un perfil de toxicidad favorable (4).

En el estudio RAINBOW realizado en 2.<sup>a</sup> línea en 665 pacientes la adicción de ramucirumab al taxol semanal prolongó de forma significativa la mediana de SG (9,6 frente a 7,4 m, HR = 0,807, p = 0,017) y de SLE (4,4 frente a 2,9 m, HR = 0,635, p < 0,0001) cuando se comparó con paclitaxel en monoterapia. Obtuvo una disminución del riesgo de muerte de un 19% y un aumento de la tasa de respuestas en el brazo de la combinación (28% frente a 16%, p = 0,0001). Los pacientes asiáticos tuvieron peor beneficio que los no asiáticos (5).

El estudio de práctica clínica italiano con ramucirumab y su combinación con paclitaxel ha validado los resultados de los estudios. Con una mediana de seguimiento de 11 meses, la mediana de SLP fue de 4,3 meses (IC 95% 4,1-4,7) y la mediana de SG fue de 8,0 meses (IC 95% 7,09-8,9). La tasa de control de la enfermedad del 59,4% (6) (Tabla I).

En pacientes HER-2 + se ha ensayado otros anti-HER-2 como el trastuzumab emtansina (T-DM1), conjugado de trastuzumab con un inhibidor de microtúbulos denominado mertansina, en un ensayo clínico aleatorizado en fase II/III en cáncer gástrico en progre-

TABLA I  
ESTUDIOS FASE III CON RAMUCIRUMAB EN 2.<sup>a</sup> LÍNEA DE CG AVANZADO Y METASTÁSICO

	<i>Ramucirumab + paclitaxel (frente a placebo + paclitaxel)</i>	<i>Ramucirumab (frente a placebo)</i>
Número de pacientes	665	355
OS (meses)	9,6 (frente a 7,4) HR (IC 95%): 0,807 (0,678-0,962) p = 0,0169	5,2 (frente a 3,8) HR (IC 95%): 0,776 (0,603-0,998) p = 0,047
PFS (meses)	4,4 (frente a 2,9) HR (IC 95%): 0,635 (0,536-0,752) p < 0,001	2,1 (frente a 1,3) HR (IC 95%): 0,483 (0,376-0,620) p < 0,0001
ORR (CR + PR)	27,6% (frente a 16,1%) p < 0,0001	3,4% (frente a 2,6%) p = 0,7556
DCR (CR + PR + SD)	80% (frente a 63,6) p < 0,0001	48,7% (frente a 23,1%) p < 0,0001

sión a primera línea (estudio GATSBY). El estudio fue negativo ya que la SG no fue superior a la del taxano.

El papel del trastuzumab después de la progresión no ha sido analizado en un estudio fase III, pero hay experiencias comunicadas como la del grupo francés AGEO, con un análisis multicéntrico retrospectivo que incluyó a todos los pacientes CG avanzado HER2 positivo que recibieron quimioterapia de segunda línea con o sin trastuzumab después de la progresión a una quimioterapia basada en platino más trastuzumab. Los pacientes que continuaron con trastuzumab más allá de la progresión a primera línea obtuvieron una mediana de SLP y una SG significativamente mejores que el grupo que recibió quimioterapia sin trastuzumab (4,4 meses frente a 2,3 meses;  $p = 0,002$ ; 12,6 meses frente a 6,1 meses;  $p = 0,001$ ).

### TERCERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

Actualmente un alto porcentaje de pacientes sobre todo asiáticos reciben una 3.<sup>a</sup> línea de tratamiento. Algunos estudios fase II sugieren que la tasa de respuestas de 15-23% para los taxanos e irinotecan, pero el impacto en la calidad de vida y en la SG es desconocida. Es fundamental una adecuada selección de pacientes para evitar un deterioro de calidad de vida.

Recientemente el estudio TAGS de TAS-102 (trifluridina/tipiracil) frente a placebo en pacientes altamente tratados ha demostrado un beneficio para el TAS-102 en (SG) 5,7 m frente a 3,6 m placebo (HR 0,69; 95% IC, 0,56-0,85;  $p = 0,0003$ ) (7).

Apatinib, inhibidor de VEGFR-2 ha demostrado en un estudio fase III en China en pacientes con 2 ó más líneas de quimioterapia un beneficio en SG de 6,5 meses comparado con placebo (HR 0,709; 95% CI, 0,537-0,937,  $p = 0,0156$ ) (8).

Regorafenib es un inhibidor multiquinasa que ha mostrado una actividad prometedora en el estudio fase II INTEGRATE con una mediana de SLE de 2,6 meses comparada con 0,9 meses para placebo.

### INMUNOTERAPIA

Los subtipos histológicos más sensibles a la inmunoterapia son el VEB en los se expresan PD-L1 en un 50% de las células tumorales y los tumores MSI.

### PEMBROLIZUMAB

En el KEYNOTE-012, ensayo clínico fase I *basket*, los pacientes refractarios a tratamiento estándar (segunda línea o sucesivas) con expresión de PD-L1 > 1%, con pembrolizumab en monoterapia obtuvo tasa de respuesta del 22 % con una toxicidad manejable. La mediana

de SLP fue de 1,9 meses y la mediana de SG de 11,4 meses (IC95% 5,7-no alcanzada) (9). El estudio KEYNOTE-05954, fase II que incluye cáncer gástrico y UGE previamente tratados sin selección por PD-L1 que reciben pembrolizumab en monoterapia la tasa de respuestas fue cercana al 16 % (15,5 %; IC95% 10,1-22,4%) en pacientes PD-L1 positivos y del 6,4 % (IC 95%; 2,6-12,8 %) en pacientes PD-L1 negativos. En este caso hubo un 18% de reacciones adversas grados 3-5 con 2 discontinuaciones y 2 muertes tóxicas (10).

El ensayo fase III KEYNOTE-061 de pembrolizumab frente a paclitaxel en segunda línea tras el fracaso a platinos y fluoropirimidinas en el adenocarcinoma gástrico y de la UGE con PD-L1 positivo (> 1 %). No hubo diferencias en la supervivencia con una mediana de supervivencia de 9,1 meses para el pembrolizumab y 8,3 meses para el paclitaxel. (HR 0,82; 95% CI 0,66-1,03,  $p = 0,0421$ ) (11).

De manera singular este fármaco ha logrado su aprobación por la Food and Drugs Administration (FDA) americana para todas las neoplasias malignas con inestabilidad de microsatélites, incluido el cáncer gástrico, estando aún pendiente de aprobación por la European Medicines Agency (EMA).

### NIVOLUMAB

Ha demostrado eficacia en varios ensayos. El ATTRACTION-2 es un ensayo clínico fase III de nivolumab frente a placebo en pacientes asiáticos con cáncer gástrico avanzado previamente tratados. Nivolumab obtuvo un incremento significativo en supervivencia global de 5,32 meses frente a 4,14 m con placebo (HR 0,63; 95% CI; 0,50-0,78,  $p < 0,0001$ ). Este estudio ha logrado la aprobación del fármaco en Japón. Queda pendiente de estudios en población no asiática (12).

### AVELUMAB

Es un inhibidor de PD-L1 que ha demostrado actividad prometedora en diferentes estudios. El estudio en cáncer gástrico en 3.<sup>a</sup> línea ha comparado nivolumab frente a la quimioterapia elegida por el oncólogo sin encontrar el beneficio en mejoría de la SG (4,6 meses para el avelumab frente a 5,0 meses para la quimioterapia [HR 1,1; 95% CI 0,9-1,4;  $p = 0,81$ ]).

Hay numerosos estudios de inmunoterapia pendiente de resultados. La combinación de inmunoterapia con otros fármacos como bevacizumab puede potenciar la eficacia de la respuesta inmune.

### BIBLIOGRAFÍA

- Salati M, di Emidio K, Tarantino V, et al. ESMO Open 2017; 2:e000206. DOI: 10.1136/esmoopen-2017-000206 9

2. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, et al. Chemotherapy frente a supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer* 2016;114:381-7.
3. Shitara K, Takashima A, Fujitani K, et al. Nab-paclitaxel versus solvent-based paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric cancer (ABSOLUTE): an open-label, randomised, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017;2(4):277-87.
4. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2014;383(9911):31-9.
5. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(11):1224-35.
6. Di Bartolomeo M, Niger M, Tirino G, et al. Ramucirumab as second-line therapy in metastatic gastric cancer: real-world data from the RAMoss Study. *Target Oncol* 2018;13(2):227-34.
7. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2018;19(11):1437-48. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30739-3.
8. Li J, Qin S, Xu J, et al. Randomized, doubleblind, placebo-controlled phase III trial of apatinib in patients with chemotherapy-refractory advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *J Clin Oncol* 2016;34:1448-54.
9. Muro K, Chung HC, Shankaran V, et al. Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):717-26.
10. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of pembrolizumab monotherapy in patients with previously treated advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: phase 2 clinical KEYNOTE-059 trial. *JAMA Oncol* 2018 [Epub ahead of print].
11. Shitara K, Özgüroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018;392:123-33.
12. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390(10111):2461-71.
13. Bang YJ, Ruiz EY, Van Cutsem E, et al. Phase 3, Randomised trial of avelumab versus physician's choice of chemotherapy as third-line treatment for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: primary analysis of JAVELIN Gastric 300. *Ann Oncol* 2018;29(10):2052-60. DOI: 10.1093/annonc/mdy264

# Inmunoterapia en tumores digestivos no colorrectales

P. JIMÉNEZ-FONSECA

*Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo*

El cáncer gástrico avanzado es el tumor digestivo no colorrectal en el que se ha confirmado actividad de la inmunoterapia en estudios fase II y III en distintas líneas de tratamiento de la enfermedad avanzada.

Dentro de los 4 grupos de la clasificación TCGA (The Cancer Genome Atlas Research Network) el grupo 1, virus Epstein-Barr positivo (VEB+) y el 2, cánceres con inestabilidad de microsátelites (IMS), que suponen un 10 y un 20% de todos los tumores del estómago, cuentan con diferentes factores que los hace subsidiarios a beneficiarse de tratamientos inmunológicos. El grupo VEB+ suele asociarse con amplificación de PD-L1 y 2 y el subtipo IMS se caracteriza por metilaciones del promotor y alta carga mutacional.

En primera línea de tratamiento sistémico, están en marcha estudios fase II-III para evaluar el beneficio de la inmunoterapia tanto en monoterapia como en combinación con otros fármacos. De todos, el primer estudio fase II-III del que se han publicado los resultados de la fase II es el ATTRACTION-4 de nivolumab combinado con S-1 y oxaliplatino (SOX) o con capecitabina y oxaliplatino (CapeOX) (1). La tasa de respuestas (RR) fue 57,1% (IC95%, 34,0-78,2) con nivolumab + SOX y 76,5% (50,1-93,2) con nivolumab + CapeOX, la mediana de supervivencia global (SG) no se había alcanzado en ninguno de los grupos y las de supervivencia libre de progresión (SLP) fueron 9,7 meses (5,8-no alcanzada) y 10,6 meses (5,6-12,5), respectivamente. Nivolumab asociado con quimioterapia mostró un incremento de actividad de la quimioterapia sin incremento de la toxicidad grave lo que ha llevado a continuar con la fase III, segunda parte del estudio. También en primera línea están pendientes los resultados de los estudios fase III Keynote (KN) 062 con pembrolizumab frente a quimioterapia o a la asociación de ambos y JAVELIN Gastric 100 (NCT02625610) que compara el mantenimiento con avelumab frente a la continuación de la quimioterapia de 1 línea en pacientes

que no han progresado después de 12 semanas de quimioterapia con oxaliplatino y fluoropirimidina.

En segunda línea, el estudio fase III KN061 que comparaba pembrolizumab con paclitaxel ha sido negativo, SG 9,1 (IC 95%, 6,2-10,7) frente a 8,3 meses (IC 95%, 7,6-9,0), HR 0,82 (IC 95%, 0,66-1,03)  $p = 0,0421$  (2). Sin embargo, se confirmó la superioridad de pembrolizumab frente a paclitaxel en pacientes con ECOG 0 (análisis planificado), SG 12,3 frente a 9,3 meses, HR 0,69 (IC 95% 0,49-0,97) mientras que fue de 5,4 frente a 7,5 meses, HR 0,98 (IC 95%, 0,73-1,32) para pacientes con ECOG 1. Con una tendencia (análisis exploratorios no planificados) a una mayor SG en aquellos pacientes con un score combinado (CPS)  $\geq 10$  e IMS, 10,4 frente a 8,0 meses, HR 0,64 (IC 95%, 0,41-1,02) y no alcanzada frente a 8,1 meses, HR 0,42 (IC 95%, 0,13-1,31), respectivamente. La tasa de respuestas con pembrolizumab frente a paclitaxel en tumores con IMS fue 47% frente a 17% (2 de 12).

En tercera línea, el estudio fase III asiático ATTRACTION-2 comparó nivolumab 3 mg/kg iv cada 2 semanas frente a placebo (3) (Tabla I). La SLP fue 1,61 frente a 1,45 meses, HR 0,60 (IC 95%, 0,49-0,75)  $p < 0,0001$  y la SG 5,3 frente a 4,1 meses, HR 0,62 (IC 95%, 0,50-0,76)  $p < 0,0001$ , respectivamente. La RR de nivolumab fue 11%, con un beneficio clínico del 40% y el porcentaje de pacientes libres de progresión y vivos a 6 meses del 20,2% y 46,1%, respectivamente. El beneficio fue independiente de la expresión de PD-L1 con una SG para nivolumab frente a placebo en PD-L1  $< 1\%$  de 6,1 frente a 4,2 meses y en PD-L1  $\geq 1\%$  de 5,2 frente a 3,8 meses, respectivamente. La toxicidad grado 3-4 relacionada con el tratamiento fue del 10% con un 5% de estas de naturaleza inmune. Estos resultados llevaron a la aprobación de nivolumab por la agencia sanitaria japonesa el 22.09.2017, mismo día que se aprobó pembrolizumab en Estados Unidos, para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico o de la UGE localmente avanzado o metas-

TABLA I  
COMPARACIÓN DEL ESTUDIO KN059 DE PEMBROLIZUMAB Y ATTRACTION-02 DE NIVOLUMAB EN CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO REFRACTARIO

<i>Estudio</i>	<i>KN059 cohorte 1 (&gt; 2L)</i>	<i>ATTRACTION-2 (&gt; 2L)</i>
Fase	2	3
N.º pacientes	223	493
Tratamiento	Pembrolizumab iv 200 mg cada 3 sem	Nivolumab iv 3 mg/kg cada 2 sem frente a placebo
Población asiática	15,8%	100%
Cáncer de la UGE	51,4%	9%
Líneas previas		
2	51,7%	21%
3	29%	42%
> 3	19,5%	38%
PD-L1+	57,1%	12,3%
Respuesta (%)	11,6% (15,5- PDL1+, 6,4- PDL1-)	12%
Control (%)	27%	40%
SLP (meses)	2 (2,1- PD-L1+, 2- PD-L1-)	1,61
SG (meses)	5,6 (5,8- PD-L1+, 4,6- PD-L1-)	5,26 (5,2- PD-L1+, 6,1- PD-L1-)
Toxicidad grado 3-4	17,8%	10%

KN: keynote; L: línea; UGE: unión gastroesofágica; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global.

tásico en progresión a dos o más líneas de quimioterapia independientemente de la expresión de PD-L1.

En tumores refractarios el estudio fase II KN059 con pembrolizumab confirmó una mayor tasa de respuestas a pembrolizumab en cánceres PD-L1+ (15,5%) que en los negativos (6,4%) (4) (Tabla I). En este estudio tan solo un 4% de los tumores mostraron IMS y en estos la tasa de respuestas fue del 57% (IC 95%, 18,4%-90,1%) frente al 9% en los estables, MSS (4). La SLP fue 2 (IC 95%, 2,0-2,1) meses y la SG 5,6 (IC 95%, 4,3-6,9) meses con un porcentaje de pacientes libres de progresión y vivos a 6 meses del 14,6% y 45,7%, respectivamente. La toxicidad grado 3-5 fue del 16% con un 5% de estas, todas ellas grado 3, de naturaleza inmune. Una firma de 18 genes asociados con células T (CCL5, CD27, CD274 [PD-L1], CD-276 [B7-H3], CD8A, CMKLR1, CXCL9,

CXCR6, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-E, IDO1, LAG3, NKG7, PDCD1LG2[PD-L2], PSMB10, STAT1, TGIT) fue capaz de predecir mayor tasa de respuestas ( $p = 0,014$ ), incremento en la SLP ( $p = 0,002$ ) y de la expresión PD-L1 ( $p < 0,001$ ) (4). Estos resultados llevaron a la aprobación de pembrolizumab por la agencia sanitaria americana el 22.09.2017 para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico o de la UGE localmente avanzado o metastásico con una expresión de Pd-L1  $\geq 1$  en progresión a dos o más líneas de quimioterapia que incluyan fluoropirimidinas y platino y, si procede, anti-HER2.

El estudio fase III JAVELIN Gastric 300 (NCT02625623) en tercera línea comparó avelumab con quimioterapia sin encontrar beneficio.

Los principales estudios fase II y III en marcha con pembrolizumab y nivolumab se recogen en las tablas II y III.

TABLA II  
ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA DE PEMBROLIZUMAB EN CÁNCER GÁSTRICO

<i>Estudio</i>	<i>Fase</i>	<i>Línea</i>	<i>Tratamiento</i>
NCT02689284	2	2. <sup>a</sup> L HER2+	P + Margetuximab
NCT02830594	2	> 2 L	P + Radioterapia
NCT02563548	2	> 2 L	P+ PEGPH20
NCT0312254	2	> 2 L	P + CRS-207
NCT02954536 (USA)	3	1. <sup>a</sup> L	Cisplatino + capecitabina + trastuzumab $\pm$ P
NCT02901301 (Corea)	3	1. <sup>a</sup> L	Cisplatino + capecitabina + trastuzumab $\pm$ P
Keynote 585	3	Perioperatorio	Cisplatino + fluoropirimidina $\pm$ P*

\*P: 3 ciclos preoperatorios y 14 posoperatorios.

L: línea; P: pembrolizumab.

TABLA III  
ENSAYOS CLÍNICOS EN MARCHA DE NIVOLUMAB EN CÁNCER GÁSTRICO

<i>Estudio</i>	<i>Fase</i>	<i>Tratamiento</i>	<i>N</i>	<i>Objetivo 1</i>	<i>Objetivo 2</i>
CM649 (1L)	3	XELOX/FOLFOX XELOX/FOLFOX + Nivo XELOX/FOLFOX + Nivo + Ipi	870	SG en PDL1+	SG todos SLP todos y PDL1+
ATTRACTION-4 (ONO37) (1L)	2/3	SOX/ CAPOX SOX/ CAPOX + Nivo	650	SLP; SG	RO
FRACTION-GC (NCT02935634)	2	Nivo + relatlimab (anti-LAG3) Nivo + ipilimumab	300	RO; SLP	Toxicidad
ATTRACTION-5 (ONO38) (Adyuvancia)	3	S1/ CAPOX S1/ CAPOX + Nivo	700	SLR	SG
CM358 (CA209-358/ NCT02488759)	1-2	Nivo + ipilimumab	*	Seguridad y actividad	SLP, SG

\*Cánceres asociados o no con infección viral: ano, cérvix, estómago VEB+, cabeza y cuello VPH+, Merkel, nasofaringe, pene, vagina y vulva.

CM: CheckMate; L: línea; Nivo: nivolumab; SOX: S1 y oxaliplatin; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; SLR: supervivencia libre de recaída.

BIBLIOGRAFÍA

- Boku N, Ryu MH, Kato K, Chung HC, Minashi K, Lee KW, et al. Safety and efficacy of nivolumab in combination with S-1/capecitabine plus oxaliplatin in patients with previously untreated, unresectable, advanced, or recurrent gastric/gastroesophageal junction cancer: interim results of a randomized, phase 2 trial (ATTRACTION-4). *Ann Oncol.* 2018 Dec 19. doi: 10.1093/annonc/mdy540. [Epub ahead of print]
- Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392(10142):123-133.
- Kang YK, Boku N, Satoh T, Ryu MH, Chao Y, Kato K, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;390(10111):2461-71.
- Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):e180013. Servicio de Oncología Médica

## Estrategias de tratamiento en tumores neuroendocrinos: desde análogos de somatostatina hasta la terapia con radionúclidos

T. ALONSO GORDOA

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

Los tumores neuroendocrinos (TNE) constituyen un grupo heterogéneo de tumores con una incidencia cada vez mayor gracias a los avances en las técnicas diagnósticas, que están permitiendo una mejor caracterización de los mismos; todo ello permitiendo una mejor orientación terapéutica para cada uno de los pacientes que lo padecen (1). Hoy en día podemos clasificar los TNE de acuerdo a diferentes características: el origen del tumor primario, la pertenencia a un síndrome hereditario, la funcionalidad o el grado histológico. Los TNE pueden desarrollarse prácticamente en cualquier localización, variando la incidencia de aparición en función de la localización y la franja etaria. Los TNE pulmonares constituyen el grupo en los que más se ha incrementado la incidencia seguido del intestino delgado y recto en los últimos años. Otros TNE que presentan una menor incidencia son los de origen gástrico y pancreático y, por último, colon, ciego y apéndice. Aunque la mayoría de los TNE son esporádicos, hay algunos que sí que surgen en el contexto de un síndrome hereditario entre los que destacan: síndrome MEN1, síndrome MEN2, neurofibromatosis tipo 1, esclerosis tuberosa o síndrome de Von Hippel-Lindau. Además, los TNE pueden diferenciarse en función de si la célula tumoral no secreta péptidos con funciones biológicas conocidas o si por el contrario sí que produce péptidos activos, que conducirán al desarrollo de sintomatología relacionada. Estos últimos se denominan TNE funcionantes y su diagnóstico suele realizarse en relación a la sintomatología derivada de la hiperproducción hormonal. Este grupo de pacientes constituyen en torno al 20% del total de TNE diagnosticados (2). Desde el punto de vista histológico los TNE se clasifican en tres grupos subdivididos en tres grados de diferenciación (G1-3), Ki67 (Ki67 0-100%) e índice mitótico en 10 CGA (0 - > 20). Con estos datos, los TNE se clasifican en 3 grandes grupos (Grado 1 y Ki67 < 3%, Grado 2 y Ki67 3-20%, Grado 3 y Ki67 > 20%). Sin embargo, en la última clasificación de la Organiza-

ción Mundial de la Salud (OMS) 2017, se incluyeron dos subgrupos dentro del grado 3 para diferenciar aquellos tipos tumorales considerados histológicamente como bien diferenciados, pero con un Ki67 > 20% frente a los carcinomas neuroendocrinos pobremente diferenciados con un Ki67 > 20%. Los últimos datos del SEER describen que, en números absolutos, sobre todo se ha incrementado el diagnóstico de la enfermedad localizada en los grados 1 y 2, frente a los grados 3, donde más de un 50% de pacientes siguen siendo diagnosticados en fases avanzadas (1).

En los últimos años, los pacientes con TNE han visto incrementadas de forma significativa sus opciones de tratamiento con un impacto en su supervivencia. Los primeros datos prometedores vinieron de la mano de los análogos de somatostatina (ASS) que demostraron incremento, tanto en el control de síntomas como en el control del crecimiento tumoral. Su mecanismo de acción es complejo, actuando fundamentalmente sobre la supervivencia celular, angiogénesis e inmunomodulación. El primer ASS aprobado fue octreotide LAR a dosis de 20-30 mg cada 28 días en base a los datos del estudio PROMID que incluía 85 pacientes con TNE bien diferenciado G1 (con Ki67 ≤ 2% en el 95% de pacientes) de origen en intestino medio funcionantes (3). El estudio se interrumpió tras el análisis interino por el beneficio en el tiempo hasta la progresión tumoral siendo de 14,3 meses para la rama experimental frente a 6,0 meses en la rama de placebo (HR 0,34; p < 0,001). Posteriormente, otro ASS, Lanreotide autogel, a la dosis de 120 mg cada 28 días es aprobado en base a los datos del estudio CLARINET (4). Dicho estudio incluyó 204 pacientes con tumores no funcionantes, con un mayor grado histológico (22% grado 2) junto Ki67 < 10% y una mayor infiltración tumoral hepática, siendo ≥ 25% en el 33% de pacientes. El objetivo primario de supervivencia libre de progresión (SLP) se cumplió tras demostrar una reducción del 53% en el riesgo de progresión (HR 0,47; p < 0,001).



Por otro lado, el IFN demostró un efecto antitumoral con datos de control de la enfermedad del 50-60% y de la respuesta sintomática del 40-70%, sin embargo, dado la importante toxicidad de dicho tratamiento y la aparición de los nuevos fármacos activos su uso se ha visto limitado en los últimos años.

Nuevos fármacos que actúan sobre puntos de control del sistema inmune, como antiPD1/PDL-1 o antiCTLA-4, se encuentran en fase de desarrollo, demostrando actividad en ensayos clínicos fase I (MK 158) y actualmente siendo evaluados en ensayos clínicos fase II (DUNE) en marcha.

El arsenal terapéutico de los pacientes con TNE se ha ampliado a las dianas terapéuticas con el programa de desarrollo RADIANT en el que se ha evaluado el beneficio de everolimus tanto en pacientes con TNE bien diferenciados y clínica de síndrome carcinoide (RADIANT-2) (5), en TNE de origen pancreático (RADIANT-3) (6) y en TNE no funcionantes y de otros orígenes como el pulmonar (RADIANT-4) (7). Por otro lado, el papel de los antiangiogénicos también ha sido evaluado en base a los datos iniciales de sunitinib en un ensayo clínico fase II con dos cohortes de pacientes con TNE pancreáticos e intestinales y, cuya aprobación llegaría de la mano de un ensayo clínico fase III en TNE pancreáticos que demostró beneficio en SLP (8). Otros fármacos antiangiogénicos cuya afinidad por otros RTK como cMET o FGFR, que confieren resistencia a la acción antitumoral a través de VEGFR, también están obteniendo resultados prometedores como cabozantinib en el ensayo clínico fase II donde tanto en la cohorte de TNE pancreáticos como gastrointestinales se alcanzaba una tasa de respuesta del 15% (9) o lenvatinib en el ensayo clínico fase II TALENT que consigue una tasa de respuestas del 40,4% en la cohorte de TNE pancreáticos y de 18,5% en la cohorte de TNE gastrointestinales (10).

En los pacientes con síndrome carcinoide refractario al tratamiento óptimo con ASS, situación descrita hasta en el 70% de pacientes tras 36 meses de tratamiento con ASS incluyendo, además, un 15% de pacientes que no van a responder al tratamiento inicial con ASS, se ha desarrollado una nueva estrategia terapéutica (11). La misma consiste en bloquear la actividad de la enzima triptófano hidroxilasa (TPH) que está implicada en la liberación de serotonina, responsable de los síntomas relacionados con el síndrome carcinoide. Telotristat etiprate es un inhibidor periférico de TPH que ha demostrado su eficacia en el ensayo clínico fase III TELESTAR (12). Se incluyeron 135 pacientes aleatorizados a recibir telotristat etiprate a la dosis de 500 mg, 250 mg o placebo 3 veces al día. El objetivo primario del estudio que evalúa la reducción en el número de deposiciones diarias durante las primeras 12 semanas se alcanza con las dos dosis del tratamiento experimental.

Finalmente, el tratamiento con PRRT (*peptide receptor radionuclide therapy*), una estrategia terapéutica

basada en la conjugación de moléculas que transportan partículas radiactivas. Estos se unen a receptores específicos expresados por el tumor, como son los receptores de somatostatina en el caso de los TNE. En definitiva, es la combinación de una herramienta diagnóstica que ayuda a definir una potencial herramienta terapéutica. Tras numerosas series retrospectivas de pacientes evaluando el papel del tratamiento con PRRT en TNE, el ensayo clínico NETTER-1 es el primer ensayo clínico fase III que evalúa el tratamiento con <sup>177</sup>Lu-Dotatate en esta población. El estudio NETTER 1 incluyó 230 pacientes aleatorizados para recibir <sup>177</sup>Lu-dotatate frente a un incremento de la dosis de octreotide LAR 60 mg cada 4 semanas (13). El objetivo primario del estudio de SLP fue presentado en el congreso ESMO 2015 y demostró un beneficio significativo de <sup>177</sup>Lu-Dotatate, cuya mediana SLP no fue alcanzada frente a octreotide LAR 60 mg cuya mediana SLP fue de 8,4 meses (HR 0,209; p < 0,001). En una publicación reciente de 2018, se presentaron los datos de calidad de vida de ambos brazos y en el análisis se observó un mayor tiempo hasta el deterioro clínico en varios aspectos analizados como la astenia, el dolor, la diarrea o la actividad física, social, emocional o cognitiva en los pacientes en el grupo de tratamiento de Lutecio (14). Los principales efectos adversos identificados en este estudio fueron trastornos gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal o diarrea), astenia o fatiga y alteraciones hematológicas en las 3 series sanguíneas.

La investigación en esta estrategia terapéutica continúa avanzando para intentar incrementar la evidencia científica sobre la actividad de los PRRT en TNE de diferentes orígenes, obtener datos de actividad y seguridad a largo plazo, definir potenciales marcadores de respuesta, definir el mejor esquema o protocolo terapéutico, así como incrementar la sensibilidad del tumor a este tratamiento. Nuevos enfoques terapéuticos están dirigidos a investigar el papel de los antagonistas de somatostatina, otros conjugados..., que esperemos consigan mejorar los datos de tasa de respuestas, duración de la respuesta, supervivencia y seguridad.

En conclusión, múltiples estrategias terapéuticas están siendo evaluadas actualmente para el tratamiento de pacientes con TNE con el receptor de somatostatina como piedra angular, aunque también otros fármacos van a permitir ampliar el arsenal terapéutico que, en definitiva, prolonguen la vida de nuestros pacientes.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Sackstein PE, O'Neil DS, Neugut AI, et al. Epidemiologic trends in neuroendocrine tumors: An examination of incidence rates and survival of specific patient subgroups over the past 20 years. *Semin Oncol* 2018;45(4):249-58.
2. Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumour diagnosis: a population-based study. *Lancet Oncol* 2017;18(4):525-34.

3. Rinke A, Muller HH, Schade-Brittinger C, et al. Placebo-Controlled, Double-Blind, Prospective, Randomized Study on the Effect of Octreotide LAR in the Control of Tumor Growth in Patients with Metastatic Neuroendocrine Midgut Tumors: A Report From the PROMID Study Group. *J Clin Oncol* 2009; 27(28):4656-63.
4. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, et al. Lanreotide in metastatic enteropancreatic neuroendocrine tumors. *N Engl J Med* 2014; 371(3):224-33.
5. Pavel ME, Baudin E, Öberg KE, et al. Efficacy of everolimus plus octreotide LAR in patients with advanced neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome: final overall survival from the randomized, placebo-controlled phase 3 RADIANT-2 study. *Ann Oncol* 2017;28(7):1569-75.
6. Yao JC, Pavel M, Lombard-Bohas C, et al. Everolimus for the Treatment of Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors: Overall Survival and Circulating Biomarkers from the Randomized, Phase III RADIANT-3 Study. *J Clin Oncol* 2016;34(32): 3906-13.
7. Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2016;387(10022): 968-77.
8. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *New Engl J Med* 2011;364(6):501-13.
9. Masab M, Saif MW. Telotristat ethyl: proof of principle and the first oral agent in the management of well-differentiated metastatic neuroendocrine tumor and carcinoid syndrome diarrhea. *Cancer Chemother Pharmacol* 2017;80(6):1055-62.
10. Chan JA, Faris JE, Murphy JE, et al. Phase II trial of cabozantinib in patient with carcinoid and pancreatic neuroendocrine tumors (Pnet). *J Clin Oncol* 2017(Suppl.228).
11. Capdevila J, Fazio N, López C, et al. Efficacy of lenvatinib patients with advanced pancreatic (panNETs) and gastrointestinal (giNETs) WHO grade 1/2 (G1/G2) neuroendocrine tumors: results of the international phase II TALENT trial (GETNE 1509). Oral Presentation at ESMO 2018.
12. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, et al. Telotristat Ethyl, a Tryptophan Hydroxylase Inhibitor for the Treatment of Carcinoid Syndrome. *J Clin Oncol* 2017;35(1):14-23.
13. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125-35.
14. Strosberg J, Wolin E, Chasen B, et al. Health-Related Quality of Life in Patients with Progressive Midgut Neuroendocrine Tumors Treated With <sup>177</sup>Lu-Dotatate in the Phase III NETTER-1 Trial. *J Clin Oncol* 2018;36(25):2578-84.

# Tratamiento de las neoplasias neuroendocrinas con radionúclidos

V. ALONSO-ORDUÑA

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

Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) se caracterizan por la capacidad de sintetizar, almacenar y secretar una variedad de neuroaminas y péptidos. La mayoría de NEN se originan en el tracto gastroenteropancreático y en el aparato respiratorio, y su incidencia se ha incrementado en las últimas décadas. Las NEN son biológica y clínicamente heterogéneas; el patrón de diseminación metastásica, la secreción hormonal y la tasa de supervivencia varían significativamente entre tumores de diferentes orígenes.

La cirugía es el único tratamiento curativo en la enfermedad localizada; sin embargo, más del 40% de los pacientes tienen metástasis al diagnóstico, siendo subsidiarios de tratamiento sistémico, entre los que se encuentran análogos de somatostatina, terapias dirigidas, combinaciones de quimioterapia, tratamiento con radionúclidos, etc.).

El tratamiento con radionúclidos (PRRT), usado desde la década de los 90, es una forma de radioterapia sistémica que permite el reparto dirigido de radionúclidos a células tumorales que expresan elevados niveles de receptores de somatostatina (SSTR). Las NEN de bajo grado o grado

intermedio expresan con frecuencia SSTR. Cuando el análogo radiomarcado se une al SSTR, éste es internalizado y los productos de degradación son almacenados en los lisosomas, permitiendo el reparto y mantenimiento de la radioactividad dentro del tumor. El análogo de somatostatina radiomarcado consta de un isótopo radioactivo, una molécula transportadora (derivado del octreotido) y un quelante que los une y estabiliza el complejo. Tres isótopos han sido conjugados con los análogos ( $^{111}\text{In}$ ,  $^{90}\text{Y}$  y  $^{177}\text{Lu}$ ), cada uno con diferentes características físicas (Tabla I).

El tratamiento con PRRT es la única alternativa de tratamiento para las NEN con un claro biomarcador predictivo: la expresión de SSTR. Se ha observado un incremento de la tasa de respuestas en aquellos pacientes con mayor captación de la gammagrafía de SSTR (hasta 60% en pacientes con captación Krenning 4) y en el PET-TC con  $^{68}\text{Ga}$  (SUV > 16 sensibilidad 95% especificidad 65%, respectivamente). La actividad de PRRT también se ve influenciada por la localización del tumor primario (NEN pancreáticas mejor respuesta) y la carga tumoral (lesiones más voluminosas y mayor carga tumoral hepática menor posibilidades de respuesta).

TABLA I  
CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LOS RADIONÚCLIDOS

Radionúclido	Emisión	Energía máxima (MeV)	Penetración (mm)	Vida media	Comentarios
$^{111}\text{In}$	Auger/Gamma	0,61	0,5	2,8 días	Puede ser usado para imagen y tratamiento
$^{90}\text{Y}$	Beta	2,27	11	2,67 días	Partículas emitidas mayores que el tamaño celular, por lo que puede afectar a tejidos sanos adyacentes
$^{177}\text{Lu}$	Beta/Gamma	0,49	2	6,68 días	Menor profundidad y menor energía beta que $^{90}\text{Y}$ , La emisión gamma puede ser utilizada para dosimetría y monitorización respuesta

La dosis administrada de PRRT es fraccionada en ciclos secuenciales, habitualmente entre 4-6 administrados de forma sistémica cada 6-9 semanas. Para la administración de tratamiento con PRRT se requiere un buen estado general (ECOG 0-1), una función renal adecuada (aclaramiento de creatinina > 50-60 ml/min), captación en gammagrafía de SSTR ( $\geq 2$  escala Krenning) y adecuada función medular y hepática.

Los estudios iniciales de PRRT usaron octreotido marcado con  $^{111}\text{In}$ . Aunque se consiguió mejoría sintomática en algunos pacientes, las respuestas objetivas fueron raras, probablemente debido a la escasa penetración del isótopo en los tejidos. Los estudios subsiguientes usaron análogos radiomarcados de siguiente generación, como  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC y  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE, consiguiendo mejores resultados terapéuticos (Tabla II).

Varios estudios con  $^{90}\text{Y}$  han sido publicados con resultados dispares, dado que los criterios de inclusión, las características de los pacientes, los criterios en la evaluación de la respuesta y la dosificación en la administración del isótopo fueron diferentes. Globalmente la tasa de respuestas en los pacientes tratados con  $^{90}\text{Y}$ -DOTATOC varía 4-38% y la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) 16-29 meses.

En los últimos años  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE es el radionúclido más utilizado, porque ha demostrado similar eficacia

a  $^{90}\text{Y}$  con un mejor perfil de toxicidad. Los estudios con  $^{177}\text{Lu}$  también muestran gran heterogeneidad en lo referente a las características de los pacientes. Globalmente las tasas de respuestas oscilan 18-44% con una mediana de supervivencia global (SG) de 33-46 meses y mejoría en la calidad de vida. Recientemente ha sido publicado el único estudio Fase III randomizado (NETTER-1) en NEN de origen intestinal; incluyó 229 pacientes en progresión a tratamiento con octreotido, que fueron aleatorizados a recibir tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE (200 mCi)  $\times$  4 ciclos frente a dosis altas de octreotide (60 mg/28 días). Con una mediana de seguimiento de 14 meses, el tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$  produce una reducción del riesgo de progresión (objetivo 1º) del 79% (HR 0,21), con una mediana de SLP de 8,4 meses para el brazo de Octreotide sin que se hubiera alcanzado en el brazo de tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ , y con un incremento de la tasa de respuestas del 18% frente a 3%. Este aumento de la tasa de respuestas llama la atención en una población caracterizada por una marcada resistencia a los tratamientos sistémicos, y se compara de forma muy favorable con otras opciones de tratamiento en esta población, lo que ha llevado a la aprobación por FDA y EMA del tratamiento con  $^{177}\text{Lu}$  en pacientes con NEN de origen gastroenteropancreático.

Menos datos se han publicado del tratamiento con PRRT en NEN de origen pulmonar. Cabe destacar

TABLA II

## EFICACIA Y SUPERVIVENCIA PRRT EN NEN

	<i>N.º</i> <i>pacientes</i>	<i>Tipo Tumor</i>	<i>RC</i> <i>(%)</i>	<i>RP</i> <i>(%)</i>	<i>EE</i> <i>(%)</i>	<i>PR</i> <i>(%)</i>	<i>Criterios</i> <i>Respuesta</i>	<i>Mediana</i> <i>SLP (meses)</i>	<i>Mediana</i> <i>SG (meses)</i>
<i>[<sup>90</sup>Y-DOTA0,Tyr3]</i>									
<i>Octreotide</i>									
Waldherr	41	GEP/Bronquial NEN	2	22	49	15	WHO		
Valkema	58	GEP NEN	0	9	62	29	SWOG	29	37
Forrer	116	NEN Metastásicos	4	23	62	11	WHO		
Imhof	1109	SSTR +	0,6	34,1	5,2	60,1	RECIST		
Bushnell	90	GEP/Bronquial NEN	0	4	70	17	SWOG	16	27
<i>[<sup>90</sup>Y-DOTA0,Tyr3]</i>									
<i>Octreotate</i>									
Cwikla	60	GEP NEN	0	23	77	5	RECIST	17	22
<i>[<sup>177</sup>Lu-DOTA0,Tyr3]</i>									
<i>Octreotate</i>									
Kwekkeboom	310	GEP NEN	2	28	51	20	SWOG	33	46
Bodei	51	SSTR+	2	27	26	18	RECIST		
Ezziddin	68	pNET	0	60	24	15	SWOG	34	53
Strosberg (NETTER1)	116	Midgut NET	1	17	66	4	RECIST	NA	NA

*RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; EE: enfermedad estable; PR: progresión; SLP: supervivencia libre de progresión; SG: supervivencia global. GEP: gastroenteropancreático; NEN: neoplasia neuroendocrina; SSTR: receptores de somatostatina; pNET: neoplasia neuroendocrina pancreática.*

la menor densidad de SSTR en estos tumores, especialmente en carcinoides atípicos. Las tasas de respuesta en estos estudios se encuentran alrededor del 15% y la mediana de SLP 19-31 meses y de SG 49 meses.

*Perfil de seguridad.* El tratamiento con PRRT generalmente es bien tolerado. Los efectos secundarios agudos incluyen náuseas y vómitos, atribuibles a la infusión de aminoácidos concomitante. En algunos casos puede aparecer astenia o dolor abdominal. La mielosupresión, causada directamente por la irradiación de la medula ósea, aparece entre las 4-6 semanas de la infusión, de intensidad moderada y reversible (10-13% toxicidad hematológica grado 3-4). En pacientes con alta carga tumoral hepática es mayor el riesgo de hepatotoxicidad.

Los efectos secundarios a largo plazo incluyen la toxicidad renal y la toxicidad medular tardía (leucemias o síndromes mielodisplásicos). Por su reabsorción en el túbulo proximal, los radionúclidos se acumulan en el intersticio renal induciendo inflamación y fibrosis que lleva al daño renal. La administración de infusiones de aminoácidos disminuye la captación renal del isótopo hasta en un 40%. A pesar de la protección renal, se estima una reducción del filtrado glomerular entre un 4%-7%/año. La presencia de factores preexistentes nefrotóxicos como la diabetes o la hipertensión se asocian a mayor probabilidad de deterioro de la función renal, aunque se trata de una toxicidad poco frecuente (1,5% grado 3-4). La aparición de leucemia o síndrome mielodisplásico en pacientes tratados con PRRT alcanza un 2%. Los factores predisponentes son edad > 70 años, presencia de metástasis óseas, citopenias al inicio del tratamiento, mayor número de líneas de tratamiento, tratamiento previo con agentes alquilantes y la administración de radioterapia previa.

*Retratamiento.* Existen pocos datos de retratamiento con PRRT de pequeñas series retrospectivas, la mayoría de pacientes tratados previamente con  $^{90}\text{Y}$ . La serie más amplia incluye 168 pacientes que reciben retratamiento con  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE y 13 pacientes que reciben 2 retratamientos. La dosis acumulada de radiación fue de 44,4 y 59,2 GBq respectivamente. La tasa de respuestas fue del 15,5% y 38,5% y la de control de enfermedad del 75% y 92%. La mediana de SLP fue de 14,4 y 14,2 meses y la mediana de SG para todo el grupo de retratamiento fue de 80 meses. No se observó incremento de la toxicidad aguda ni a largo plazo para el grupo de retratamiento.

*Tratamiento de combinación.* Varias combinaciones de radionúclidos y quimioterapia o agentes diana han sido exploradas en los últimos años. Algunos estudios han evaluado la combinación de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE con Capecitabina o 5-Fluorouracilo como radiosensibilizador, con resultados prometedores (tasa respuestas 24%) y sin incremento de la toxicidad. Resultados más llamativos se han conseguido con la combinación de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE con capecitabina y temozolamida;

varios estudios preliminares presentan tasas de respuesta 50-80% con medianas de SLP de 31-48 meses y perfil de toxicidad muy favorable. En un estudio fase I de la combinación de  $^{177}\text{Lu}$ -DOTATATE y everolimus que incluyó 16 pacientes, la dosis máxima tolerada de Everolimus fue de 7,5 mg/día, con una tasa de respuestas del 44%. Sin embargo, estos datos son preliminares, y se desconoce si la combinación de radionúclidos con alguno de estos tratamientos presenta mejores resultados que el tratamiento secuencial.

Dado el diferente rango de penetración de  $^{177}\text{Lu}$  y  $^{90}\text{Y}$ , y la diferente capacidad de control de lesiones pequeñas y grandes, ambos isótopos se han combinado en pequeños estudios fase II, bien de forma alternante o en combinación, consiguiendo tasas de respuesta del 42% y medianas de SLP de 25 meses. Si bien se necesitaría de un estudio randomizado prospectivo para probar definitivamente la ventaja en supervivencia de la combinación.

*Futuro.* Dada la alta tasa de respuestas objetivas con el tratamiento con PRRT, parece prometedor como tratamiento neoadyuvante, en pacientes con enfermedad inoperable localmente avanzada, fundamentalmente en NEN pancreáticos o con enfermedad oligometastásica.

Otros radioisótopos emisores alfa, como el  $^{213}\text{Bi}$ , que tiene un escaso rango de penetración (50-100  $\mu\text{m}$ ) y una tasa de transferencia de energía lineal alta que pueden producir mayor daño del DNA se encuentran en desarrollo. En un estudio piloto con 7 pacientes en progresión tras tratamiento con  $^{90}\text{Y}$  o  $^{177}\text{Lu}$  fueron tratados con  $^{213}\text{Bi}$ -DOTATOC de forma sistémica o intraarterial, consiguiendo respuestas duraderas en todos los pacientes, con menor toxicidad hematológica que los emisores beta. La combinación de alfa y beta-emisores puede ser una buena estrategia para tratar localizaciones metastásicas de diferentes tamaños.

La administración de radioisótopos con antagonista de los SSTR puede considerarse una estrategia de futuro. Los antagonistas ocupan más lugares de unión al receptor y muestran una menor tasa de disociación que los agonistas. Los isótopos asociados a antagonistas, como  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-BASS y  $^{177}\text{Lu}$ -DOTA-JR11 han mostrado mayor captación tumoral, tiempo más prolongado de retención en el tumor y menor retención de radioactividad en los tejidos sanos.

Dado que la PRRT induce una gran cantidad de roturas de ADN, la inhibición de los mecanismos dedicados a reparar el ADN puede incrementar su eficacia. Así, la combinación de PRRT con inhibidores de PARP-1 como olaparib han mostrado actuar de forma sinérgica en líneas celulares de TNE.

Tras la administración de PRRT se induce una respuesta inmune antitumoral sostenida, por lo que la combinación o el tratamiento secuencial con inmunoterapia puede ser de interés.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, et al. Phase III trial of <sup>177</sup>Lu-DOTATATE for midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017;376(2):125-35.
2. Bodei L, Kidd M, Paganelli G, et al. Long-term tolerability of PRRT in 807 patients with neuroendocrine tumors: the value and limitations of clinical factors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2015;42(1):5-19.
3. Hirmas N, Jadaan R, Al-Ibraheem A. Peptide receptor radionuclide therapy and the treatment of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors: Current findings and future perspectives. *Nucl Med Mol Imaging* 2018;52(3):190-9.
4. Kesavan M, Turner JH. Myelotoxicity of peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors: a decade of experience. *Cancer Biotherm Radiopharm* 2016;31(6):189-98.
5. Kratochwil C, Giesel FL, Bruchersteifer F, et al. <sup>213</sup>Bi-DOTATOC receptor-targeted alpha-radionuclide therapy induces remission in neuroendocrine tumors refractory to beta radiation: a first-in-human experience. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41(11):2106-19.
6. Wild D, Fani M, Fischer R, et al. Comparison of somatostatin receptor agonist and antagonist for peptide receptor radionuclide therapy: a pilot study. *J Nucl Med* 2014;55(8):1248-52.
7. Brabander T, Teunissen JJM, Van Eijck CHJ, et al. Peptide receptor radionuclide therapy of neuroendocrine tumors. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2016;30(1):103-14.
8. Bodei L, Kwekkeboom DJ, Kidd M, et al. Radiolabeled somatostatin Analogue therapy of Gastroenteropancreatic cancer. *Sem Nucl med* 2016;46:225-38.
9. Van der Zwan WA, Brabander T, Kam BLR, et al. Salvage peptide receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTA0, Tyr3 octreotate in patients with bronchial and gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; [Epub ahead of print]

## ¿Qué elegir cuando se busca respuesta tras anti-EGFR?

M. J. SAFONT AGUILERA

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

El cáncer colorrectal (CCR) continúa siendo un problema de salud pública de primera magnitud. Aproximadamente el 20% de los pacientes presentan enfermedad metastásica al diagnóstico y una proporción significativa de los tratados con intención curativa experimentarán una recurrencia de la enfermedad que desarrollará metástasis principalmente en el hígado y los pulmones.

El tratamiento de primera línea del CCR metastásico (mCCR) incluye un régimen de quimioterapia basado en fluoropirimidinas, combinado con oxaliplatino o irinotecán, con un cruce al régimen alternativo a la progresión. Posteriormente se han asociado terapias biológicas dirigidas contra el factor de crecimiento epidérmico (cetuximab y panitumumab) en los pacientes RAS nativo e inhibidores de la angiogénesis (bevacizumab, aflibercept o ramucirumab) a estas combinaciones (1). A pesar de los avances logrados con la introducción de los nuevos fármacos y la optimización de los tratamientos, la tasa de supervivencia a cinco años sigue siendo inferior al 15% para los pacientes con enfermedad avanzada sin posibilidad de tratamiento de rescate.

De cara a seleccionar el tratamiento más adecuado para nuestros pacientes debemos tener en cuenta el estado general del paciente, el objetivo del tratamiento y las características del tumor (1). Aunque el fin último del tratamiento es el aumento de la supervivencia global (SG), existen circunstancias en las que necesitamos obtener una alta tasa de respuesta (TR) principalmente tumores con amplia carga tumoral o de comportamiento más agresivo y pacientes con buen estado general en los que el objetivo sea el rescate quirúrgico, dada la correlación entre TR y probabilidad de rescate quirúrgico con intención radical. Aunque en la mayoría de las ocasiones, el rescate de la enfermedad metastásica se asocia con la primera línea de tratamiento, siempre que exista enfermedad oligometastásica con posibilidad de rescate radical debemos intentarlo, puesto que podemos aumentar

la supervivencia e incluso en casos muy seleccionados conseguir la curación.

El tratamiento de elección de primera línea en los pacientes con CCRm RAS wt es la combinación de un doblete de quimioterapia (FOLFOX/FOLFIRI) con un inhibidor del EGFR. Aunque los datos más recientes asocian el beneficio en términos de supervivencia con inhibidores del EGFR a los tumores localizados en el colon izquierdo, también se contempla su uso en los tumores derechos cuando el objetivo es la tasa de respuesta (2). A la progresión la alternativa sería cambiar al doblete de quimioterapia no utilizado inicialmente y asociar, en ausencia de contraindicaciones, un antiangiogénico. Disponemos de 2 antiangiogénicos aprobados en España en 2.ª línea de CCRm bevacizumab y aflibercept. Ambos han demostrado beneficio en SG, aunque nunca han sido comparados entre sí y tampoco hay ningún estudio randomizado realizado específicamente en pacientes que hubieran recibido previamente inhibidores del EGFR, estando estos pacientes poco representados en los estudios de segunda línea con ambos fármacos.

Bevacizumab, es un anticuerpo monoclonal frente a VEGF-A. La inhibición de la interacción VEGF-A con su receptor celular, el receptor 2 de VEGF (VEGFR2) causa tanto una inhibición de la vascularización tumoral como una “normalización” de la vascularización tumoral. Aflibercept es una proteína de fusión recombinante soluble, constituida por porciones del dominio extracelular de los receptores del VEGF 1 y 2 unido con la fracción fija de una IgG1 humana (3). Esta composición permite que se una a todas las isoformas de VEGF-A, así como a VEGF-B y al factor de crecimiento placentario (PlGF) con una mayor afinidad que sus receptores nativos, por lo que teóricamente podría ser más eficaz tras tratamiento con bevacizumab al poder actuar frente a posibles mecanismos alternativos de adaptación de la angiogénesis.

En relación a la eficacia, el estudio aleatorizado fase III ECOG E3200 en pacientes que progresaron a un régimen

de primera línea sin bevacizumab demostró que la adición de bevacizumab a FOLFOX de segunda línea mejoró la mediana de SG (4). En el ensayo TML (ML18147), los pacientes con CCRm que progresaron a regímenes que contenían bevacizumab recibieron tratamiento de segunda línea consistente en un régimen de quimioterapia diferente con o sin bevacizumab obtuvieron un beneficio en SG de 11,2 meses frente a 9,8 meses, HR: 0,81 (IC del 95%, 0,69-0,94,  $p=0,0062$ ) (5). La eficacia de aflibercept se evaluó en el ensayo fase III VELOUR, que analizó el efecto de agregar aflibercept a FOLFIRI en pacientes con mCRC previamente tratados con oxaliplatino, incluidos pacientes que habían recibido bevacizumab previamente. Los resultados del estudio mostraron que la adición de aflibercept a FOLFIRI mejoró significativamente la TR, la SG (13,5 meses frente a 12,6 meses) y la SLP frente a FOLFIRI más placebo (6). Este es el único estudio con antiangiogénicos en 2.ª línea de CCRm en el que se observa un aumento significativo en la TR; 19,8% con aflibercept más FOLFIRI en comparación con el 11,1% con placebo más FOLFIRI.

Se dispone de información limitada sobre seguridad y eficacia con respecto a los pacientes que reciben aflibercept después de un régimen anterior con un agente anti-EGFR (17-22). Recientemente se ha comunicado en ESMO 2018 los resultados de un estudio español que analiza retrospectivamente la eficacia y la seguridad de aflibercept como tratamiento de segunda línea en combinación con FOLFIRI en pacientes con CCRm tras progresión a FOLFOX y un fármaco anti-EGFR en la vida diaria. El objetivo principal fue analizar la eficacia de aflibercept en términos de supervivencia libre de progresión. Se incluyeron 120 pacientes observándose una mediana de SLP de 6,9 meses, una TR del 33% y una mediana de SG de 14,5 meses. Los datos de eficacia,

incluyendo tasa de respuestas, así como los de toxicidad fueron superponibles a los del estudio VELOUR.

A pesar de la poca evidencia publicada, los datos de los estudios pivotaes, así como los de práctica clínica, apoyan el uso de aflibercept tras primera línea con anti-EGFR en pacientes con buen PS en los que el objetivo sea la tasa de respuesta.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-422.
2. Yoshino T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2018;29(1):44-70.
3. Chu QS. Aflibercept (AVE0005): an alternative strategy for inhibiting tumour angiogenesis by vascular endothelial growth factors. *Expert Opin Biol Ther* 2009;9:263-71.
4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
5. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37.
6. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-506.
7. Mata E, González-Flores E, Juez Martel I, et al. In the pathway to response: is aflibercept an optimal treatment for RAS wt mCRC patients after progression to 1st line containing anti-EGFR? *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.8):viii150-viii204. DOI: 10.1093/annonc/mdy281



# Tratamiento de RAS mutados: más allá de la primera línea

B. GONZÁLEZ ASTORGA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Granada. Granada*

El incremento en SG obtenido en los estudios de primera línea en pacientes con CCRm se debe, en parte, a los tratamientos recibidos en segunda línea y posteriores. El porcentaje de pacientes que reciben segunda línea alcanza incluso el 85%-90% en estudios observacionales (ARIES) (1).

La elección del tratamiento de 2.ª línea en los pacientes con CCRm se basa en función del perfil del paciente, del perfil del tumor y del tratamiento recibido en 1.ª línea.

En los pacientes RAS mutado el tratamiento con anti-EGFR tanto en primera como en líneas sucesivas no ofrece beneficio, e incluso puede tener un efecto deletéreo.

En segunda línea disponemos de varios estudios fase III que exploran el papel del tratamiento antiangiogénico con diferentes fármacos: aflibercept (VELOUR) (2), bevacizumab (TML [3], E3200 [4]) y ramucirumab (RAISE) (5). La población incluida en cada uno de estos estudios es diferente al igual que el tratamiento recibido en primera línea y, por tanto, a tener en cuenta a la hora de decidir el mejor tratamiento para cada paciente.

El ensayo clínico VELOUR (2), estudio aleatorizado para comparar aflibercept + FOLFIRI frente a placebo + FOLFIRI en 1226 pacientes con CCRm estratificados en función del uso previo de bevacizumab y de su performance status (PS), muestra la mayor eficacia de aflibercept en todos los parámetros de eficacia evaluados: supervivencia global (13,5 meses frente a 12,06 meses; HR = 0,817; p = 0,0032), tasa de respuesta y supervivencia libre de progresión. Es más, las curvas de supervivencia global para ambas ramas de tratamiento se separan progresivamente a lo largo del estudio, lo que sugiere que el tiempo incrementa el beneficio obtenido de la combinación de aflibercept + FOLFIRI. En los subestudios realizados *post hoc* también se ha observado que el beneficio es independiente del intervalo libre de progresión a la 1.ª línea y del estatus mutacional de RAS.

Carecemos de biomarcadores predictores de respuesta al tratamiento antiangiogénico, así que la selección de pacientes debe basarse en criterios clínicos. Se han reportado pacientes largos tratados (6) y pacientes con un mejor pronóstico con el esquema aflibercept + FOLFIRI, que son aquellos con PS0 o con PS1 y  $\leq 2$  localizaciones metastásicas, en los que la supervivencia media se eleva a 16 meses frente a 13 meses en el grupo placebo (7).

No disponemos actualmente de estudios fase III aleatorizados que comparen los diferentes tratamientos biológicos disponibles en el escenario de la segunda línea.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bendell JC, Bekaii-Saab TS, Cohn AL, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with metastatic colorectal cancer initially treated with FOLFOX-bevacizumab or FOLFIRI-bevacizumab: results from ARIES, a bevacizumab observational cohort study. *Oncologist* 2012;17(12):1486-95.
2. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012;30:3499-506.
3. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:29-37.
4. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539-44.
5. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015;16:499-508.
6. Pericay C, et al. Presented at WCGICI 2016.
7. Chau I, Joulain F, Iqbal SU, et al. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer* 2014;14:605.

## Del Velour al V aniversario, ¿qué hemos aprendido y qué nos queda por aprender?

R. DIENTSMANN

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

Aflibercept is a recombinant fusion protein which blocks the activation of vascular endothelial growth factor (VEGF) receptors and the proliferation of endothelial cells, acting as a soluble decoy receptor that binds to VEGF-A with higher affinity than its native receptors, as well as placental growth factor (PLGF) and VEGF-B. The use of aflibercept was studied in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study Velour, in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who had previously been treated with an oxaliplatin-based treatment with or without prior bevacizumab. Aflibercept (n = 612) was compared with placebo (n = 614), both in combination with FOLFIRI (fluorouracil, leucovorin and irinotecan). Benefits of adding aflibercept to FOLFIRI were observed in both median progression-free survival (PFS, 6.90 vs 4.67 months; HR = 0.758; 95% CI = 0.661-0.869;  $p < 0.0001$ ) and median overall survival (OS; primary endpoint; 13.50 vs 12.06 months; HR = 0.817; 95% CI = 0.713-0.937;  $p = 0.0032$ ) compared to control arm (Van Cutsem et al., 2012). Notably the Kaplan-Meier survival curves continue to separate past the median time point suggesting that the use of aflibercept may be responsible for a sustained survival advantage. Aflibercept plus FOLFIRI also led to improved response rate (RR) compared to chemotherapy alone (19.8% vs 11.1%;  $p < 0.0001$ ). Subgroup analysis showed that aflibercept efficacy was independent of previous bevacizumab treatment. The frequency of adverse events was higher in the aflibercept arm compared with the placebo arm, reflecting the toxicity profile of anti-VEGF agents in combination with chemotherapy.

Unlike bevacizumab (monoclonal antibody against VEGF-A), for which also first-line clinical trials showed positive results, the addition of aflibercept to FOLFOX (fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin) in previously untreated mCRC did not improve RR or PFS compared to chemotherapy alone (Pericay et al., 2012). The reason

for this difference is not fully understandable, although the different angiogenetic microenvironment across different treatment lines may explain a different efficacy profile for different anti-angiogenic therapies.

The lack of head to head comparison between consolidated options in the second-line treatment of mCRC such as bevacizumab, aflibercept and ramucirumab makes the selection in the clinical practice challenging, particularly when the patient has already received an anti-angiogenic-based combination up-front. Pre-clinical and clinical data demonstrated that tumor angiogenesis is a continuously evolving process and therefore the biological determinants that are significant during first-line may lose their role in favor of different ones such as PLGF across subsequent lines of treatment (Kopetz et al., 2010). The use of a different tumor angiogenesis inhibitor, targeting different pathways, such as aflibercept may be then preferable after a primary exposure to bevacizumab. Unfortunately, at the moment the clinical demonstrations of these biological assumptions are missing and therefore the decision is once again almost entirely clinical and based on previous response, previous toxicity profile and patients' preference.

Clinical benefit and cost-effectiveness of aflibercept in second-line mCRC has been demonstrated in different studies. Aflibercept reached medium score (grade 3) for Velour in the ESMO magnitude of clinical benefit scale, whereas bevacizumab and ramucirumab had lower scores (grade 2 and 1) (Giuliani et al., 2018). In real-world studies, aflibercept combined with FOLFIRI was well tolerated when administered as second-line treatment for patients with mCRC, did not affect quality of life and showed similar rates of treatment-emergent adverse events as those observed in the Velour trial (Ivanova et al., 2017; Pastorino et al., 2018). No new safety signals were identified. Combining pharmacological costs of drugs with the measure of efficacy represented

by the PFS, aflibercept in combination with FOLFIRI is a cost-effective second-line treatment for patients with mCRC (Giuliani et al., 2018).

A major challenge in using antiangiogenic agents remains identification and validation of molecular and cellular biomarkers of response. RAS mutations are validated biomarkers of response to anti-EGFR monoclonal antibodies in mCRC, but have no impact on antiangiogenic therapy selection. In a biomarker exploratory analysis of the Velour trial including 482 patients, investigators found a trend for a differential OS effect across RAS mutation groups (HR = 0.70 in RAS wild-type vs. HR = 0.93 in RAS mutant; interaction  $p = 0.13$ ) (Wirapati et al., 2017). Interestingly, BRAF mutants (which are all RAS wild type) show a trend for better outcome with aflibercept (HR = 0.48 in BRAF mutant vs. HR = 0.84; interaction  $p = 0.08$ ). Sidedness did not affect efficacy (HR = 0.83 for left vs. HR = 0.83 for right). There was also no

differential OS benefit across consensus molecular subtype groups. Of note, in the ML18147 study with second-line bevacizumab in mCRC, an exploratory subgroup analysis according to KRAS mutational status showed that KRAS wild type patients had an improved OS with the use of bevacizumab and chemotherapy, whereas this was not evident in KRAS mutant patients, but the interaction test was not significant ( $p = 0.12$ ) (Kubicka et al., 2013). In summary, the value of RAS mutations for angiogenic therapy selection remains unclear.

It would be desirable that all future trials include an accurate planning of the biological other than clinical design in order to assess the true impact of different antiangiogenic agents according to the evolving landscape of tumor angiogenesis. Only prospective validation of retrospective observations represents in fact the key to an evolution of our capability to select the appropriate treatment for the appropriate patient.

# Papel de los anti-PD1 en el abordaje de un paciente diagnosticado con melanoma

I. MÁRQUEZ RODAS

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

En caso de elegir inmunoterapia en pacientes con melanoma metastásico, los anti-PD-1 nivolumab y pembrolizumab, de forma indistinta, e independientemente del estado de BRAF, son la terapia de elección y alrededor de la cual pivotan los ensayos clínicos de combinación.

Ambos anti PD-1 arrojan unas cifras de supervivencia global similares en sus ensayos pivotales, con una mediana de 37 meses para nivolumab, con 46% de pacientes vivos a los 4 años (1) y una mediana de 33 meses con 42% de pacientes vivos a los 4 años para pembrolizumab (2) long-term data for pts who completed 2 y pembro, and data for second course. Methods: Eligible pts (N = 834. Este último estudio, el KEYNOTE 006, nos indica una posibilidad, contemplada en su propio protocolo, de poder parar el tratamiento tras 2 años en pacientes respondedores, estando cerca del 96% de pacientes que alcanzaron respuesta completa libres de progresión y sin tratamiento con una mediana de seguimiento de cerca de 21 meses, siendo estas cifras del 91,3% para pacientes con respuesta parcial (2) long-term data for pts who completed 2 y pembro, and data for second course. Methods: Eligible pts (N = 834

Mejorar estas cifras, sobre todo para pacientes refractarios a priori, o conseguir que los pacientes que no respondan se tornen sensibles a los anti PD-1, es materia de intensa investigación en distintas estrategias de combinación. Así, la combinación de ipilimumab y nivolumab, si bien el estudio no estaba diseñado para la comparación directa de esta combinación con nivolumab, aún no ha alcanzado a 4 años la mediana de supervivencia global, estando el 53% de paciente vivos a los 4 años (1). Esta combinación es la única hasta la fecha aprobada, y en nuestro entorno actualmente cuenta con la aprobación para su uso en melanoma uveal y en melanoma con metástasis cerebrales, gracias al estudio del GEM1402 (3)

en melanoma uveal y a los estudios ABC (4) y CHECK-MATE 204 (5) en metástasis cerebrales, los cuales arrojan cifras de respuestas objetivas y duración de las mismas (si bien no en contexto comparativo) suficientemente sólidas para justificar su uso en estos dos contextos clínicos no representados en los ensayos pivotales.

Por último, otra combinación que ha superado la fase III, pembrolizumab y el inhibidor de IDO epacadostat no ha demostrado, por desgracia, mejorar los resultados de pembrolizumab en monoterapia (6).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(11):1480-92.
2. Long GV, Schachter J, Ribas A, et al. 4-year survival and outcomes after cessation of pembrolizumab (pembro) after 2-years in patients (pts) with ipilimumab (ipi)-naive advanced melanoma in KEYNOTE-006. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl. 15):9503-9503.
3. Piulats Rodríguez JM, de la Cruz Merino L, Espinosa E, et al. 1247PD Phase II multicenter, single arm, open label study of nivolumab in combination with ipilimumab in untreated patients with metastatic uveal melanoma (GEM1402.NCT02626962). *Ann Oncol* 2018;29(Suppl.8):mdy289.003-mdy289.003.
4. Long GV, Atkinson V, Lo S, et al. Combination nivolumab and ipilimumab or nivolumab alone in melanoma brain metastases: a multicentre randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19(5):672-81.
5. Tawbi HA, Forsyth PA, Algazi A, et al. Combined Nivolumab and Ipilimumab in Melanoma Metastatic to the Brain. *N Engl J Med* 2018;379(8):722-30.
6. Long GV, Dummer R, Hamid O, et al. Epacadostat (E) plus pembrolizumab (P) versus pembrolizumab alone in patients (pts) with unresectable or metastatic melanoma: Results of the phase 3 ECHO-301/KEYNOTE-252 study. *J Clin Oncol* 2018;36(Suppl. 15):108-108.

## Un *sprint* hacia la innovación: cambio de paradigma en melanoma adyuvante y estrategias terapéuticas en melanoma avanzado

M. T. PUÉRTOLAS HERNÁNDEZ

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

El tratamiento quirúrgico en los melanomas malignos en estadio precoz puede ser curativo en muchos casos. Sin embargo, existe un grupo de pacientes en los que el riesgo de recurrencia es mayor, como serían los pacientes con estadio IIB, IIC y III.

Actualmente, el único tratamiento adyuvante aprobado para el melanoma de alto riesgo en España es el interferón a altas dosis, en base a los resultados del ensayo clínico ECOG EST 1684. Se incluyeron 287 pacientes estadios IIB, IIC y III resecaados y se aleatorizaron a recibir interferón a altas dosis u observación. Con una mediana de seguimiento de 6,9 años la mediana de supervivencia libre de recaída (SLR) fue de 1,72 años para el grupo de interferón frente a 0,98 años para el grupo de observación (HR: 0,61;  $p = 0,0023$ ). La supervivencia global (SG) también fue favorable al grupo de interferón (3,82 años frente a 2,78 años; HR: 0,67;  $p = 0,0237$ ). Sin embargo, este esquema resultó ser muy tóxico, con un 67% toxicidades graves y 2 muertes por toxicidad hepática. Entre las toxicidades destaca un cuadro pseudogripal, astenia, mielosupresión, hepatotoxicidad, toxicidad neurológica y síntomas de depresión/ansiedad.

En los últimos años se han publicado varios metaanálisis, en los que se aprecia una pérdida de eficacia del interferón a lo largo del tiempo tanto en términos de SLR como de SG, aunque parece ser que los melanomas ulcerados podrían beneficiarse de este tratamiento.

En el año 2015 se publicó el estudio de la EORTC 18071, en el que se incluyeron 951 pacientes con melanoma estadio III resecaado y se aleatorizaron a recibir ipilimumab 10 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis o placebo, seguido de ipilimumab 10 mg/kg o placebo cada 3 meses durante 3 años. El objetivo principal fue la SLR, que fue superior para el brazo de ipilimumab, 40,8% a 5 años frente a 30,3% para placebo (HR: 0,76; IC 95%, 0,64-0,89). La SG también fue favorable para el grupo de ipilimumab: 65,4% de SG a 5 años en el grupo de ipi-

limumab frente al 54,4% para el grupo de placebo (HR: 0,72; IC 95%, 0,58-0,88,  $p = 0,001$ ). Este beneficio fue independiente del uso de las terapias sistémicas administradas a la progresión. Sin embargo, la toxicidad fue el principal escollo que mostró este tratamiento, ya que se describió un 54,1% de toxicidades grado 3-4 que en un elevado porcentaje de casos obligaron a discontinuar el tratamiento. Además, se produjeron 5 muertes tóxicas. Los acontecimientos adversos (AA) inmunorrelacionados más frecuentes fueron dermatológicos, gastrointestinales, endocrinológicos y hepáticos (grado 3 o mayor 4,2%, 16,8%, 7,8% y 10,9%, respectivamente).

Con el fin de intentar disminuir la toxicidad del ipilimumab, se llevó a cabo otro estudio fase III el E-1609, en el que se comparaba el tratamiento con ipilimumab a 10 mg/kg frente a ipilimumab 3 mg/kg frente a interferón a altas dosis durante 1 año. Se incluyeron 1673 pacientes con melanoma estadio IIB, IIC, M1a o M1b resecaado. En ASCO de 2017 se comunicaron los datos de análisis exploratorio no planificado, con una mediana de seguimiento de 3,1 años. La toxicidad fue menor en el brazo de ipilimumab 3 mg/kg que en el de 10 mg/kg (AA grado 3-4 de 36,6% frente a 56,5%) y no hubo diferencias en la SLR (42,5% y 42,6%, respectivamente). Sin embargo, desconocemos cuales fueron los resultados del brazo de interferón a altas dosis, ya que no se comunicaron.

Al igual que en la enfermedad metastásica el nivolumab ha mostrado ser superior a ipilimumab en adyuvancia. En el ensayo Checkmate 238, en el que se incluyeron 906 pacientes con melanoma estadio IIB, IIC o IV resecaado, se aleatorizaron a recibir nivolumab 3 mg/kg cada 3 semanas durante 1 año o ipilimumab 10 mg/kg cada 3 semanas por 4 dosis y luego 10 mg/kg cada 12 semanas hasta completar 1 año. Se permitió la inclusión de pacientes con melanomas acrales y mucosos, pero no melanomas oculares. El 42% de los pacientes tenía la mutación de BRAF. El objetivo principal fue la SLR, favorable al brazo de nivolumab.

lumab (63% frente a 50% a los 2 años, HR: 0,66; IC 95%, 0,54-0,81). Además, el beneficio se apreció en la mayor parte de los subgrupos preespecificados, incluyendo estadio III frente a IV, la presencia o ausencia de ulceración, afectación ganglionar microscópica frente a macroscópica, la expresión de PD-L1  $\geq 5\%$  frente a  $< 5\%$  y del estado mutacional de BRAF. Tanto la toxicidad grado 3-4 (25,4% frente a 55,2%) como la discontinuación del tratamiento por AAs (3,5% frente al 30%) fueron menos frecuentes con nivolumab que con ipilimumab.

La eficacia de pembrolizumab en el melanoma adyuvante se demostró en el ensayo fase III KEYNOTE-054. Se incluyeron 1019 pacientes con melanoma estadio III resecado a recibir pembrolizumab 200 mg cada 3 semanas por 18 dosis o placebo. Los pacientes randomizados al brazo de placebo a la progresión se podrán tratar con pembrolizumab, por lo que se podrá valorar si es preferible realizar adyuvancia o esperar a la progresión para tratar al paciente. En AACR (American Association for Cancer Research) de 2018 se presentaron los resultados iniciales con una mediana de seguimiento de 15 meses. La SLR fue mayor en el grupo tratado con pembrolizumab (71,4% frente a 53,2%; HR: 0,57, IC 98,4% 0,43-0,74). La expresión de PD-L1 no fue predictor de SLR. Los AA graves grado 3-5 fueron mayores en el grupo de pembrolizumab (14,7% frente a 3,4% en el grupo de placebo).

De esta forma, nivolumab y pembrolizumab se han posicionado como la primera opción de tratamiento adyuvante en el melanoma de alto riesgo, con una mayor eficacia que ipilimumab y menor toxicidad.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon Alfa-2b Adjuvant Therapy of High-Risk Resected Cutaneous Melanoma: The Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
2. Ives NJ, Suci S, Eggermont A, et al. International Melanoma Meta-Analysis Collaborative Group (IMMCG). Adjuvant interferon- $\alpha$  for the treatment of high-risk melanoma: An individual patient data meta-analysis. *EJC* 2017;82:171-83.
3. Eggermont A, Chiarion-Sileni V, Grob J, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016;375:1845-55.
4. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, et al. Preliminary Safety and Efficacy of the Ipilimumab Arms in U.S Intergroup E1609: A Phase III of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) vs. High-Dose Interferon  $\alpha$ -2b for Resected High-Risk Melanoma. Presented at ASCO 2017.
5. Weber J, Mandala M, del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377:1824-35.
6. Eggermont A, Blank C, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378:1789-801.

# Adyuvancia en melanoma: terapia dirigida con dabrafenib + trametinib en pacientes BRAF con mutación V600E

A. SORIA RIVAS

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

## INTRODUCCIÓN

La incidencia del melanoma cutáneo ha aumentado en los últimos 20 años, presentando una frecuencia de 22,8 por cada 100000 habitantes/año en Estados Unidos (1). Se trata de un tumor con un pronóstico excelente, con una supervivencia global al 5 años del 91,8%, gracias a que la mayoría de casos (84%) se diagnostican precozmente, en estadios I y II en los que la cirugía resulta curativa.

El pronóstico se ensombrece en tumores estadio III, aquellos con afectación ganglionar o lesiones satélites cutáneas, en los que, pese a la cirugía completa, la supervivencia global a 5 años desciende al 77% (2). En el año 1996, se publicó el ensayo de la EORTC 1684 (3), en el que se utilizaba dosis altas de interferón alfa 2b durante un año como tratamiento adyuvante para melanomas de alto riesgo, estadios IIB-III. El interferón demostró una reducción significativa del riesgo de recaída y muerte por melanoma, convirtiéndolo en el tratamiento estándar adyuvante. Un seguimiento más prolongado, así como varios metaanálisis, observaron que el beneficio en supervivencia global a largo plazo era marginal.

Los avances acontecidos en el conocimiento de la patología molecular del melanoma, así como la inmunoterapia como tratamiento para el cáncer, han producido una revolución en el tratamiento del melanoma metastásico. Estos avances han modificado la supervivencia de los enfermos metastásicos, y actualmente se han incorporado al escenario de la adyuvancia, reduciendo de un modo sustancial el riesgo de recaída de los melanomas de alto riesgo.

En el año 2016, el ipilimumab, un anticuerpo anti-CTLA-4, demostró una disminución significativa en el riesgo de recaída y de muerte de un 11% en melanomas estadio III (4), cuando se utilizaba a dosis altas, y durante 3 años. Su elevada toxicidad con la aparición de aisladas

muerdes tóxicas, ha provocado un uso cuestionado en Estados Unidos y la no aprobación por la Agencia Europea del Medicamento.

Posteriormente, tanto pembrolizumab como nivolumab (5,6), ambos anticuerpos anti PD-1, han demostrado una reducción significativa del riesgo de recaída en estadios III. Nivolumab frente a ipilimumab, redujo significativamente de 63% a un 50% el riesgo de recaída a 2 años. Pembrolizumab, cuyo diseño fue frente a placebo, ha comunicado una reducción significativa del riesgo de recaída de un 71,4% frente a 53,2% a 18 meses. Pese a ser datos aún inmaduros, ambos fármacos han sido aprobados tanto por la Food and Drug Administration (FDA) como por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como tratamiento adyuvante para melanomas estadio III.

## TERAPIA DIRIGIDA

En el año 2002 (7) se describe por primera vez la aparición de una mutación *missense* somática de la proteína BRAF en el 66% de los melanomas. Esta proteína forma parte de la cascada de señalización intracelular de RAS RAF MEK ERK MAP quinasa, responsable de las señales de proliferación celular. Estas mutaciones se encuentran en el dominio de la tirosina-quinasa, y la mayoría, aproximadamente un 80% consisten en una única sustitución de un ácido glutámico por una valina en la posición V599E, lo que les confiere una actividad constitutiva tirosina-quinasa independiente de estímulos, lo que la convierte en una mutación oncogénica driver para las células de melanoma.

Aproximadamente 10 años después se produjo el desarrollo de varias pequeñas moléculas, inhibidoras de tirosina-quinasa, como el vemurafenib (8) o el dabrafenib (9), que fueron capaces de demostrar que eran superiores en tasa de respuesta, tiempo a la progresión y supervi-

vencia global a la quimioterapia estándar en enfermos que portaban la mutación V600E en el melanoma. Las respuestas eran rápidas y ocurrían en cerca del 50% de enfermos, pero al cabo de 6-7 meses, los tumores volvían a progresar.

Diferentes mecanismos se encontraron como mecanismos de resistencia, la mayoría dependientes de la reactivación de la vía de BRAF a nivel de la activación de MEK, bien a través de otras tirosina-quinasa intracelulares, o bypass a la vía hechos por RAS. Esto dio pie a la combinación de los inhibidores de BRAF con nuevos inhibidores de MEK (dabrafenib-trametinib o la combinación de vemurafenib con cobimetinib) (10-12), que superaron en tasa de respuestas (69%), supervivencia global (aprox. 25 meses) y supervivencia libre de progresión (aprox. 12 meses) a las monoterapias con inhibidores de BRAF; sin aumentar de un modo sustancial la toxicidad, incluso disminuyendo la toxicidad cutánea asociada a los inhibidores de BRAF.

#### EL PAPEL DE LA TERAPIA DIRIGIDA EN LA ADYUVANCIA

Para comprobar el posible efecto preventivo en la recaída de los melanomas de alto riesgo con mutaciones e BRAF, se diseñó el ensayo COMBI-AD (13). Se trató de un ensayo clínico fase 3, doble ciego, que enfrentó un año de tratamiento con dabrafenib 150 mg cada 12 horas + trametinib 2 mg al día, durante un año, a placebo durante un año, en enfermos estadio IIIA-IIIB-IIIC. Para su inclusión los pacientes precisaban haber recibido una cirugía completa, que incluía la resección del primario con su ampliación de márgenes, la biopsia selectiva de ganglio centinela, y en caso de ser positiva con al menos 1 mm, una linfadenectomía correcta con suficiente número de ganglios resecados. Se precisaba la determinación de la mutación de BRAF que podía ser una mutación V600E o V600K. El tratamiento debía iniciarse en las siguientes 12 semanas a la cirugía. El objetivo principal del estudio fue la supervivencia libre de recaída.

Se aleatorizaron un total de 870 enfermos, que se estratificaron en base al tipo de mutación que presentaban y al estadio por TNM. Destacar de los enfermos incluidos que el 91% de los pacientes tenían mutaciones V600E, y que se incluyeron un 19% de estadio IIIA, 39% de estadio IIIB y 49% de estadio IIIC, con un 88% de pacientes sin enfermedad cutánea in tránsito.

En el análisis primario, con una mediana de seguimiento de 34 meses (dabrafenib + trametinib) y 33 meses (placebo), la RFS estimada a 3 años fue de 58% en el brazo de terapia de combinación frente a 39% en el brazo de placebo (HR 0,47; p = 0,001). Un análisis intermedio de la supervivencia global (SG) demostró una mejoría en el brazo de terapia de combinación, con una Supervivencia global a los 3 años de 86% versus 77%

en el grupo de placebo (HR: 0,57; IC del 95%, 0,42 a 0,79; p = 0,0006), pero esta mejora no cruzó el umbral de significación del análisis provisional preespecificado de p = 0,000019. El dabrafenib adyuvante más trametinib también redujo el riesgo de recaída metastásica o muerte a distancia (HR: 0,51; p = 0,001) y no se asoció con nuevas toxicidades en comparación con las observadas en el contexto del melanoma metastásico.

En una publicación más reciente en el *Journal of Clinical Oncology* en 2018 (14), con una mediana de seguimiento de 44 meses (dabrafenib más trametinib) y 42 meses (placebo), las tasas de RFS a 3 y 4 años fueron del 59% (IC 95%, 55% a 64%) y 54% (IC 95%, 49% a 59%) en el brazo de dabrafenib + trametinib y 40% (IC 95%, 35% a 45%) y 38% (IC 95%, 34% a 44%) en el brazo placebo, respectivamente (HR, 0,49 ; IC del 95%, 0,40 a 0,59). También fue superior la supervivencia libre de metástasis a distancia en el brazo de dabrafenib más trametinib (HR, 0,53; IC del 95%, 0,42 a 0,67). La tasa de curación estimada fue del 54% (IC 95%, 49% a 59%) en el brazo de dabrafenib más trametinib, en comparación con el 37% (IC 95%, 32% a 42%) en el brazo de placebo. Este beneficio se observó en todos los subgrupos analizados.

Con estos datos, la combinación de dabrafenib más trametinib ha sido aprobada tanto por la FDA como por la EMA como terapia adyuvante para pacientes con melanoma BRAF V600E / K-mutante en estadio III completamente resecado.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Seer.cancer.gov. 2018 (National Cancer Institute).
2. Gershenwald JE, Scolyer RA, Hess KR, et al. Melanoma Staging: Evidence-Based Changes in the American Joint Committee on Cancer Eighth Edition Cancer Staging Manual. *Ca Cancer J Clin* 2017;67(6):472-92.
3. Kirkwood JM, Strawderman MH, Ernstoff MS, et al. Interferon alfa-2b adjuvant therapy of high-risk resected cutaneous melanoma: the Eastern Cooperative Oncology Group Trial EST 1684. *J Clin Oncol* 1996;14(1):7-17.
4. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med* 2016;375(19):1845-55.
5. Weber J, Mandala M, del Vecchio M, et al. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1824-35.
6. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med* 2018;378(19):1789-801.
7. Davies H, Bignell GR, Cox C, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature* 2002;417(6892):949-54.
8. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, et al. Improved survival with vemurafenib in melanoma with BRAF V600E mutation. *N Engl J Med* 2011;364(26):2507-16.
9. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet* 2012;380(9839):358-65.



10. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H, et al. Combined BRAF and MEK inhibition versus BRAF inhibition alone in melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1877-88.
11. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med* 2015;372(1):30-9.
12. Larkin J, Ascierto PA, Dreno B, et al. Combined vemurafenib and cobimetinib in BRAF-mutated melanoma. *N Engl J Med* 2014;371(20):1867-76.
13. Long GV, Hauschild A, Santinami M, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med* 2017;377(19):1813-23.
14. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol* 2018: JCO1801219.

# Nuevas perspectivas en primera línea en sarcoma de partes blandas avanzado

C. M. VALVERDE MORALES

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

## INTRODUCCIÓN

En la actualidad, con un manejo adecuado en centros de experiencia, el control local en los pacientes con sarcomas de partes de blandas puede conseguirse en un 80-90% de los casos. Sin embargo, aproximadamente la mitad de los pacientes con sarcomas de alto grado desarrollarán metástasis y fallecerán como consecuencia de ello, por lo que hay un amplio margen de mejora.

Una vez que un paciente presenta enfermedad metastásica y se han descartado los tratamientos locales como metastasectomías o radioterapia, es importante enfocar de manera individualizada los objetivos y la estrategia de tratamiento. Además de tener en cuenta factores del paciente, el subtipo histológico juega un papel relevante a la hora de diseñar la estrategia terapéutica y en los últimos años han surgido novedades importantes en diferentes áreas:

## TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PRIMERA LÍNEA EN SARCOMAS DE PARTES BLANDAS

Doxorrubicina e ifosfamida son de los fármacos más activos en este contexto. La asociación de ambas demostró en un estudio aleatorizado un aumento de la tasa de respuesta, supervivencia libre de progresión (PFS) y la toxicidad, pero no una mejoría estadísticamente significativa de la supervivencia global (OS) (1). Por tanto, el tratamiento más reconocido como estándar es la doxorubicina en monoterapia, pudiendo justificarse la combinación en los casos en que obtener una respuesta para la mejora de síntomas o resecabilidad, sea importante.

Así, la doxorubicina ha sido el brazo control en la mayoría de los estudios modernos de primera línea, sin haber conseguido ser superado por otras opciones como docetaxel-gemcitabina (estudio GeDDiS) o trabectedina

en pacientes no seleccionados (estudios TRUST NCT01189253 y GEIS 20 NCT01104298). Como novedad más relevante, cabe destacar el estudio fase II de la combinación de doxorubicina y olaratumab (anti PDGFR) frente a doxorubicina, demostrando una moderada mejora en la PFS para la combinación, así como un aumento de la OS sin precedentes (26,5 frente a 14,7 meses) (2) (Fig. 1). Ello ha conllevado su aprobación por la FDA y EMEA, la primera en este contexto en las últimas cuatro décadas. Dicho estudio fase II y su aplicación clínica en el mundo real, no están exentos de críticas y preguntas sin resolver, por lo que los resultados del fase III son ansiosamente esperados en 2019.

## TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PRIMERA LÍNEA EN SARCOMA DE EWING

Si bien el sarcoma de Ewing es mucho más frecuente como primario óseo, también existe un porcentaje no despreciable de pacientes con sarcoma de Ewing extraesquelético. Afecta principalmente a niños, adolescentes y adultos jóvenes, aproximadamente hasta la tercera década de la vida (pico de incidencia entre los 10 y 20 años). El sarcoma de Ewing es una enfermedad sistémica puesto que, a pesar de que sólo un 25% de los pacientes tienen metástasis evidentes al diagnóstico, el 80-90% de los pacientes con enfermedad aparentemente localizada fallecían cuando eran tratados únicamente de manera local. El tratamiento multidisciplinar de cirugía, radioterapia y quimioterapia ha conducido a una notable mejoría en el pronóstico, consiguiendo una supervivencia de alrededor del 60-70% en la mayoría de las series para los pacientes con enfermedad localizada y 20-40% para los pacientes metastásicos. Para el tratamiento sistémico inicial existen distintos esquemas, todos basados en el uso de vincristina, adriamicina y ciclofosfamida,

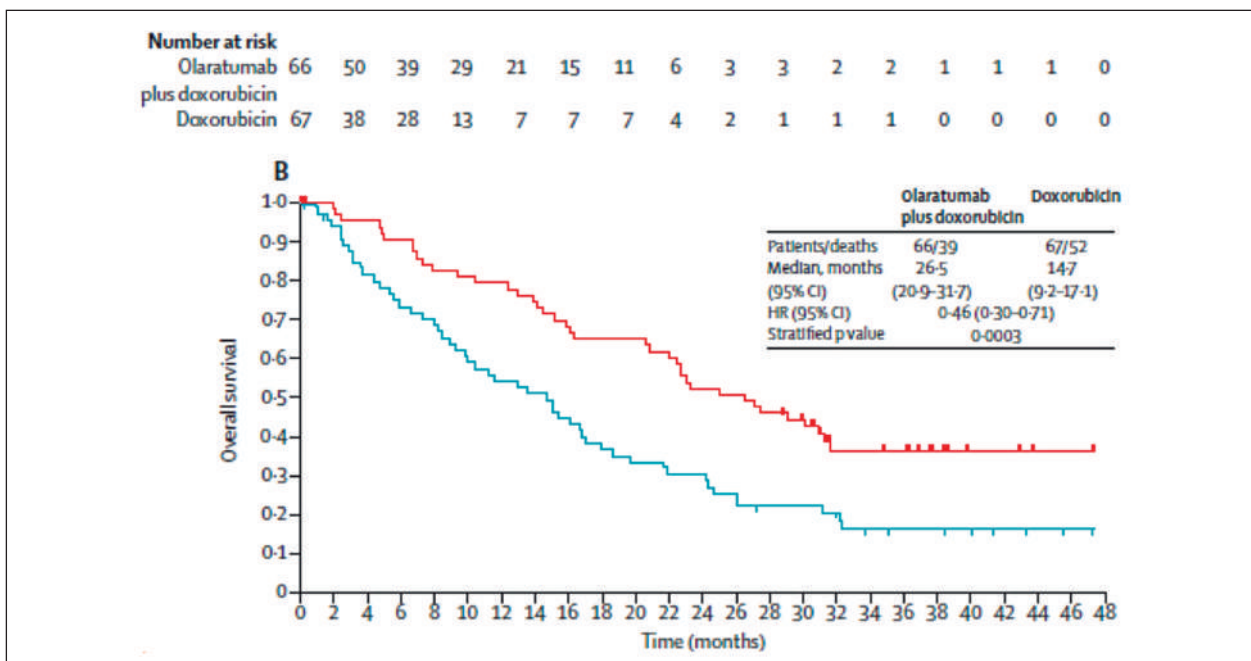


Fig. 1. First line.

con mayor o menor intensidad y densidad de dosis (3,4). Dicho tratamiento era seguido del tratamiento local más adecuado y un tratamiento de consolidación sistémico. La principal novedad, justamente se ha producido en el periodo de consolidación. Según los resultados del estudio EuroEwing 99, los pacientes con enfermedad localizada de pobre pronóstico (> 10% celularidad viable tras quimioterapia neoadyuvante o volumen > 200 cc) se benefician de recibir tratamiento de consolidación con melfalán-busulfán a altas dosis con autotransplante de progenitores hematopoyéticos (5). En dicho estudio se objetivó un beneficio tanto en supervivencia libre de eventos (HR = 0,64; 95% CI, 0,43 a 0,95; p = 0,026), a 8 años: 60,7% frente a 47,1%) como en supervivencia global (HR = 0,63; 95% CI, 0 a 41 a 0,95; p = 0,028), a 8 años: 64,5% frente a 55,6%) del tratamiento con altas dosis frente al tratamiento con 7 ciclos de VAI a dosis estándar respectivamente. Debido a la importante toxicidad hematológica y no hematológica asociada, se restringe a pacientes < 50 años. Este hecho también ha influido en el diseño de los estudios en marcha en este contexto como EuroEwing 2012 (Fig. 2).

TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PRIMERA LÍNEA EN RABDOMIOSARCOMA

El rhabdomiosarcoma (RMS) es el sarcoma de partes blandas más frecuente en niños y adolescentes, con una incidencia de 4,5 casos por millón de habitantes por debajo de los 20 años de edad. Su tratamiento ha

evolucionado en gran medida en las últimas décadas, con tratamientos multimodales intensivos adaptados al riesgo, principalmente desarrollados por grupos cooperativos internacionales, consiguiendo tasas de curación por encima del 70%. Es imprescindible adaptar el tratamiento al riesgo para minimizar efectos secundarios sin comprometer resultados en pacientes de bajo riesgo e de intensificar la terapia en pacientes de mayor riesgo para mejorar los resultados (6). Como principal novedad, según los resultados del EpSSG (European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group) es el mantenimiento (7). En dicho estudio, los pacientes con RMS alveolar N0 o RMS embrionario con resección incompleta o en localizaciones desfavorables o N1 que habían alcanzado respuesta completa tras el tratamiento estándar (9 ciclos de IVA, cirugía ± radioterapia) eran aleatorizados a interrumpir el tratamiento frente a tratamiento de mantenimiento con 6 ciclos de una pauta metronómica de vinorelbina semanal y ciclofosfamida oral. Con una mediana de seguimiento de 5 años, la supervivencia libre de eventos a 3 años fue de 78,4% frente a 72,3 (p = 0,061) y la supervivencia global 87,3% frente a 77,4 (p = 0,011) para los pacientes tratados con mantenimiento frente al grupo control.

En resumen, en estos últimos años hemos asistido a cambios en el manejo inicial de los pacientes con enfermedad avanzada en diversos contextos, que son de especial relevancia en cuanto a que tienen impacto en la supervivencia global de determinados grupos, en especial los de mayor riesgo en el caso de sarcoma de Ewing o rhabdomiosarcoma.

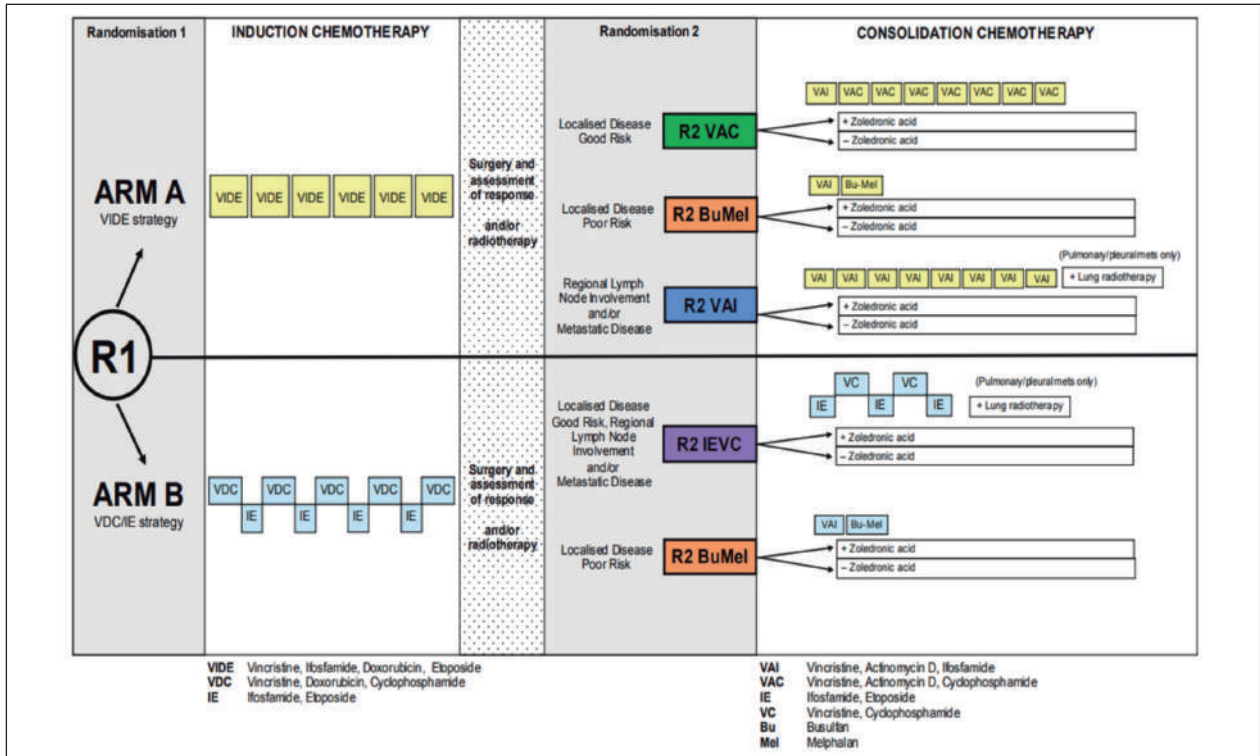


Fig. 2. EUROEWING 2012.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Glabbeke M, van Oosterom AT, Oosterhuis JW, et al. Prognostic factors for the outcome of chemotherapy in advanced soft tissue sarcoma: an analysis of 2,185 patients treated with anthracycline-containing first-line regimens—a European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group Study. *J Clin Oncol* 1999;17(1):150-7.
2. Tap W, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. *The Lancet* 2016;388(10043):488-97.
3. Grier HE, Krailo MD, Tarbell NJ, et al. Addition of ifosfamide and etoposide to standard chemotherapy for Ewing's sarcoma and primitive neuroectodermal tumor of bone. *N Engl J Med* 2003;348(8):694.
4. Juergens C, Weston C, Lewis I, et al. Safety assessment of intensive induction with vincristine, ifosfamide, doxorubicin, and etoposide (VIDE) in the treatment of Ewing tumors in the EURO-E.W.I.N.G. 99 clinical trial. *Pediatr Blood Cancer* 2006;47(1):22-9.
5. Whelan J, Le Deley MC, Dirksen U, et al. High-Dose Chemotherapy and Blood Autologous Stem-Cell Rescue Compared With Standard Chemotherapy in Localized High-Risk Ewing Sarcoma: Results of Euro-E.W.I.N.G.99 and Ewing-2008. *J Clin Oncol* 2018;36(31):3110-9. DOI: 10.1200/JCO.2018.78.2516
6. Crist W, Gehan EA, Ragab AH, et al. The Third Intergroup Rhabdomyosarcoma Study. *J Clin Oncol* 1995;13(3):610.
7. Bisogno G, De Salvo GL, Bergeron C, et al. Maintenance low-dose chemotherapy in patients with high-risk (HR) rhabdomyosarcoma (RMS): A report from the European Paediatric Soft Tissue Sarcoma Study Group (EpSSG). *J Clin Oncol* 2018;36(18). DOI: 10.1200/JCO.2018.36.18

## Datos de la vida real en el tratamiento de la ETV

V. PACHÓN OLMOS

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

La irrupción de los resultados de los estudios de los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) en el tratamiento y profilaxis de los eventos tromboembólicos venosos (ETV) en el paciente oncológico está obligando a una revisión en profundidad de la práctica clínica y, por ende, a una previsible actualización de las guías nacionales (SEOM) e internacionales (ESMO, NCCN, ASCO, ISTH). Estas guías se nutren de evidencia procedente de ensayos clínicos, siendo en este caso, dos ensayos sobre el tratamiento de ETV con edoxabán (1) y rivaroxabán (2), los responsables de que los ACOD puedan empezar a considerarse como una opción terapéutica. Pero cada vez más hay que tener en cuenta otra fuente de conocimiento, como son los datos de la vida real (RWD), que pueden compensar las debilidades de los ensayos clínicos y generar hipótesis de trabajo. En este sentido, en el campo de ETV destacaría dos grandes fuentes de información RWD: los registros y los estudios observacionales.

En el campo de los registros no podemos sino destacar la importancia del registro informatizado de la enfermedad tromboembólica (RIETE), proyecto que nació en España en 2001 con carácter prospectivo multicéntrico con el fin de incluir ETV consecutivos y que, a partir del 2006, trascendió nuestras fronteras. De RIETE hemos obtenido datos en pacientes oncológicos, siendo los siguientes unos pocos ejemplos:

- En determinadas histologías:
  - Cáncer de páncreas (3): de 10961 pacientes con cáncer y ETV, 497 presentaban cáncer de páncreas (394 metastásico). El estudio concluyó que estos últimos pacientes presentaban un riesgo 2,1 veces mayor de ETV que los pacientes metastásicos de otras histologías (31,65 eventos por 100 pacientes-año (95% IC, 21,03-45,74) frente a 14,70 (95% IC, 13,09-16,45);  $p < 0,001$ ).

- Glioblastoma (4): de 11883 pacientes con cáncer y ETV, se registraron 72 pacientes con glioblastoma, concluyendo que la tasa de recurrencias y sangrados mayores era similar pero mayor la de hematomas extracraneales ( $p < 0,01$ ), aun recibiendo una dosis menor a la recomendada de heparina y por periodos más cortos de tiempo, con respecto a otras histologías.
- En relación con las escalas predictoras de recurrencia de ETV como el *score* modificado de Ottawa (5), concluyendo su escasa sensibilidad, especificidad y VPP en 11123 pacientes con cáncer y ETV.

Tampoco debemos pasar por alto una iniciativa que nació en 2017: Observational epidemiological study of cancer-associated thrombosis: Registry of Thrombosis & Neoplasia of SEOM (TESEO Study). Se trata de un estudio epidemiológico fundamentalmente prospectivo multicéntrico con el objetivo de registrar eventos tromboembólicos arteriales y venosos de cualquier localización en pacientes desde el mes previo al diagnóstico de cáncer. Tras una escasa andadura de meses, en enero del 2019 260 pacientes han sido registrados. La expectativa es recabar información sobre el tratamiento en RWD de ETV habituales o excepcionales por localización (visceral, asociadas a catéter), comportamiento (incidental o sintomático), comorbilidad (trombocitopenia, insuficiencia renal, riesgo de sangrado) o relación con tratamientos quimioterápicos, terapias dirigidas, inmunoterapia.

Como ya hemos mencionado, otra fuente de información son los estudios observacionales, entre los que destacaría aquellos que se han centrado en características moleculares y su relación con mayor riesgo tromboembólico, puesto que pueden ayudar a individualizar la tromboprofilaxis (Tabla I).

TABLA I

<i>Molecular</i>	<i>n</i>	<i>ETV (%)</i>	<i>HR (p)</i>
NSCLC ALK+* (6-8)	55/43 (cohorte validación) 241 193	42/28 30 22,3	
NSCLC ROS1+* (8)	95	34,7	
Gliomas podoplanina <sup>†</sup> (9)	213	6,7 (-)/14,6 (+)/17,8 (++)/25,7 (+++)	5.71 (1.52-21.36) (p = 0,010) (+++/-)
Gliomas IDH1 (10)	213	2,4 (mut)/17 (wt)	0,11 (0,01-0,80) (p = 0,029) (mut/wt)
CCR kras mut (11)	172	32,3	2,21 (1,08-4,53) (mut/wt)

\*Inclúan trombosis venosas y arteriales. <sup>†</sup>Expresión podoplanina: -/+/++/+++

En resumen, tanto los registros como los estudios observacionales son herramientas muy útiles para generar hipótesis, especialmente teniendo en cuenta que la documentación de ETV suele ser bastante deficitaria en los ensayos clínicos, y sobre todo para avanzar en la individualización del riesgo trombótico y por tanto en adecuar la profilaxis y tratamiento, con las antiguas o nuevas herramientas terapéuticas.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al. Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the Treatment of Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7): 615-24.
2. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, et al. Comparison of an Oral Factor Xa Inhibitor With Low Molecular Weight Heparin in Patients With Cancer With Venous Thromboembolism: Results of a Randomized Trial (SELECT-D). *J Clin Oncol* 2018;36:2017-23.
3. Frere C, Trujillo-Santos J, Font C, et al; RIETE Investigators. Clinical Course of Venous Thromboembolism in Patients with Pancreatic Cancer: Insights from the RIETE Registry. *Thromb Haemost* 2018;118:1119-22.
4. Portillo J, de la Rocha IV, Font L, et al; RIETE Investigators. Venous thromboembolism in patients with glioblastoma multiforme: Findings of the RIETE registry. *Thromb Res* 2015; 136:1199-203.
5. Alatri A, Mazzolai L, Font C, et al. Low discriminating power of the modified Ottawa VTE risk score in a cohort of patients with cancer from the RIETE registry. *Thromb Haemost* 2017; 117:1630-6.
6. Zer A, Moskovitz M, Hwang DM, et al. ALK-Rearranged Non-Small-Cell Lung Cancer Is Associated With a High Rate of Venous Thromboembolism. *Clin Lung Cancer* 2017;18:156-61.
7. Zugazagoitia J, Biosca M, Oliveira J, et al. Incidence, predictors and prognostic significance of thromboembolic disease in patients with advanced ALK-rearranged non-small cell lung cancer. *Eur Respir J* 2018;51(5).
8. Ng TL, Smith DE, Mushtaq R, et al. ROS1 gene rearrangements are asociate with an elevated risk of peri-diagnosis thromboembolic events. *J Thorac Oncol* 2018;pii:S1556-0864(18)33509-3.
9. Riedl J, Preusser M, Nazari PM, et al. Podoplanin expression in primary brain tumors induces platelet aggregation and increases risk of venous thromboembolism. *Blood* 2017;129:1831-9.
10. Mir Seyed Nazari P, Riedl J, Preusser M, et al. Combination of isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation and podoplanin expression in brain tumors identifies patients at high or low risk of venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2018;16:1121-7.
11. Ades S, Kumar S, Alam M, et al. Tumor oncogene (KRAS) status and risk of venous thrombosis in patients with metastatic colorectal cancer. *J Thromb Haemost* 2015;13:998-1003.

## Llamada a la acción en dolor irruptivo

C. BEATO ZAMBRANO

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Nisa Sevilla Aljarafe. Aljarafe, Sevilla*

Presentamos el caso de un varón de 60 años y diagnóstico de adenocarcinoma de pulmón metastásico, a partir del cual revisamos la definición y las dificultades en el diagnóstico y el tratamiento del dolor irruptivo.

Es bien conocido que dolor y supervivencia en cáncer están firmemente ligados. De un lado, el dolor crónico afecta hasta al 33% de los pacientes supervivientes. De otro, la evidencia muestra que el tratamiento de soporte añadido al tratamiento activo, mejora la supervivencia de los pacientes enfermos.

Este escenario convierte en fundamental, y urgente, la integración del tratamiento del dolor en particular y de soporte en general en nuestra práctica clínica general, y de hecho, las guías clínicas, así empiezan a recogerlo.

En este contexto, el dolor irruptivo es uno de los grandes desconocidos. La definición clásica lo refiere

como aquel que supone una exacerbación del dolor de rápida aparición, corta duración y de moderada a elevada intensidad, que sufre el paciente cuando este presenta un dolor basal estabilizado y controlado con opioides.

Sin embargo, expertos de diversos ámbitos han sugerido que esta definición merece ser matizada, dado que a menudo el dolor irruptivo se presenta en ausencia de dolor basal y en otras ocasiones, el dolor basal no precisa necesariamente del uso de opioides.

Además, muchos aspectos de su tratamiento continúan siendo controvertidos, la necesidad o no de titulación, o la indicación de fentanilo vs morfina oral, son buenos ejemplos de ello.

En nuestra presentación, revisaremos estos conceptos y la literatura reciente relacionada.

# Revisión de perfiles de pacientes para los cuales una combinación sin platino es la mejor opción

E. M. GUERRA ALÍA

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

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de ovario es a nivel global el séptimo cáncer más frecuente en mujeres y supone la quinta causa de muerte por cáncer en la mujer (1,2).

En líneas generales, el abordaje terapéutico habitual actual incluye citorreducción óptima (en casos seleccionados quimioterapia neoadyuvante previa a la cirugía) seguida de quimioterapia adyuvante basada en platino (3). Sin embargo, a pesar de la alta proporción de pacientes que responden satisfactoriamente a esta primera línea de quimioterapia basada en platino, apenas un 15% alcanzará la curación y la mayoría presentarán recidiva en los 2-5 años siguientes (4).

Para clasificar a las pacientes en recaída y establecer subgrupos para la estratificación en los ensayos clínicos, el quinto consenso internacional celebrado en Tokio (5th Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer Intergroup: Recurrent Disease) (5) ha determinado que deben considerarse los siguientes factores para orientar las opciones terapéuticas en recaída:

1. Intervalo libre de tratamiento (ILT), debiéndose considerar el intervalo libre de platino (ILTp), el intervalo libre de agente no platino (ILTnp) y el intervalo libre de agente biológico (ILTb).
2. Estatus de la mutación en BRCA.
3. Subtipo histológico.
4. Tipo/número de líneas previas de quimioterapia.
5. Los resultados de la primera cirugía.
6. Presencia y tipo de síntomas en la recaída.

Actualmente, para la recaída platino sensible (ILTp > 6 meses) disponemos de varias opciones terapéuticas:

- Carboplatino en combinación.
- Carboplatino en combinación seguido de inhibidor de Parp de mantenimiento.

- Carboplatino en combinación + bevacizumab.
- Combinación no platino: trabectedina (Yondelis®)-DLP (Caelyx®).

Actualmente, ¿cuáles son los factores más importantes que influyen en la toma de decisiones terapéuticas en la recaída?

## INTERVALO LIBRE DE PLATINO

Hasta la fecha, el ILTp permanece como la herramienta más útil para ayudar en la selección de la terapia posterior y predecir la respuesta.

Son diversos los estudios que han demostrado el valor predictivo del ILTp. El Dr. Markman (6) objetivó que la duración de una respuesta previa a un tratamiento con platino es altamente predictiva de una segunda respuesta a un retratamiento con platino, estando los porcentajes de respuesta en torno a un 30% en recaídas en menos de 12 meses y pasando a un 55-75% en aquellas que ocurren tras 12-18 meses del último platino. El Dr. Pujade (7), cuando analiza a cerca de 600 pacientes incluidas en ensayos clínicos en recaída, encuentra que únicamente el intervalo libre de tratamiento y la respuesta al platino previo, permanecen como factores predictivos de respuesta a una terapia posterior con platino y tienen una asociación altamente significativa con la supervivencia libre de progresión. Y establece como punto de corte los 12 meses. Aquellas pacientes con un intervalo libre de platino de 12 a 18 meses, experimentan la mayor magnitud del beneficio en cuanto a porcentajes de respuesta, tiempo a la progresión y supervivencia global.

La autorización de trabectedina en combinación con DLP en el tratamiento del cáncer ovario recidivante sensible al platino se basó en un ensayo clínico fase III (estudio OVA-301) en el cual las pacientes con cáncer



de ovario recurrente sensible a platino (ILTp  $\geq$  6 meses) que recibieron Trabectedina + DLP presentaron mayor SLP que aquellas que recibieron DLP en monoterapia (9,2 meses frente a 7,5 meses, respectivamente  $p = 0,0170$ ) (8), siendo la diferencia entre ambos tratamientos aún mayor en el subgrupo de pacientes con cáncer de ovario parcialmente sensible al platino (ILTp 6-12 meses) (SLP 7,4 meses trabectedina + DLP frente a 5,5 meses DLP sola) (9).

Más allá de estos datos, el estudio OVA - 301 también analizó qué ocurría cuando las pacientes con un ILTp de entre 6 y 12 meses eran tratadas con trabectedina + DLP y recibían una línea de quimioterapia subsiguiente basada en platino. En este caso, el platino subsiguiente parecía ser más eficaz, pues las pacientes que habían recibido la combinación en lugar de la monoterapia vivían casi 9 meses más tras la administración del platino subsiguiente (18,6 meses para la combinación frente a 9,9 meses para DLP monoterapia;  $p = 0,0513$ ) (10). Esta observación clínica podría explicarse con los estudios *in vitro* e *in vivo* que apoyan la hipótesis del efecto secuencia del tratamiento, ya que la exposición repetida a trabectedina seleccionaría en el tumor las poblaciones celulares con un sistema de reparación NER deficiente y éstas son, a su vez, más sensibles a compuestos con platino (11).

El estudio INNOVATYON, con el reclutamiento cerrado, en el que las pacientes con recaída platino-sensible son aleatorizadas a recibir carboplatino-DLP frente a trabectedina-DLP, nos acabará de aclarar si prologar el intervalo libre de platino tiene impacto en la supervivencia global.

#### ESTATUS MUTACIÓN BRCA

La incidencia de la mutación germinal de BRCA en pacientes con cáncer de ovario se sitúa entre el 13-14%, llegando al 22,6% en el subtipo seroso de alto grado. Así mismo, en las pacientes con dicha mutación, se objetiva mayor porcentaje de respuesta a platino, que se extiende más allá de la segunda línea (12).

Actualmente, los inhibidores de Parp se han autorizado como tratamiento de mantenimiento para las pacientes con cáncer de ovario con recaída platino sensible que consiguen una respuesta a una quimioterapia basada en platino y con la mayor magnitud del beneficio en pacientes mutadas en BRCA (13,14). Sin embargo, ¿tenemos datos de la actividad de otros agentes en pacientes mutadas? Y en ese caso, ¿podríamos utilizar el inhibidor de Parp al objetivarse una respuesta? En un subanálisis del estudio OVA 301, cuando se analizan las pacientes con mutación en BRCA-1, se objetivan mayores porcentajes de respuesta con la combinación Yondelis®-Caelyx® que en pacientes *wild type* (15). El estudio OLATRA, actualmente en fase de reclutamiento, tratará de establecer

el papel de olaparib como tratamiento de mantenimiento tras tratamiento con Trabectedina-DLP, esquema sin platino, en pacientes con mutación en BRCA y que obtienen una respuesta.

#### TIPO Y NÚMERO DE LÍNEA PREVIAS

Este factor es decisivo para considerar las toxicidades residuales que presenta la paciente, las toxicidades limitantes que podemos esperar con un futuro tratamiento y así mismo considerar las preferencias de la paciente a la hora de seleccionar la nueva opción terapéutica.

Una de las principales toxicidades que debemos considerar es la aparición de una reacción de hipersensibilidad a carboplatino. La incidencia descrita en algunas series es de menos del 1% durante los ciclos 1 a 5, llegando al 6,5% en ciclo 6, al 27% en ciclo 7 o superior y siendo del 44% en tercera línea de retratamiento (16). La mitad de las reacciones observadas son moderadas a severas, por lo que se impone la necesidad de realizar un protocolo de desensibilización que requiere soporte en UVI, coordinación con servicio de alergología y equipo entrenado por no estar exento de riesgos, con el consiguiente consumo de recursos y tiempo (17). Aun así, las tasas de éxito de estos protocolos de desensibilización llegan hasta el 70%, por lo que deberían reservarse cuando las expectativas del retratamiento con platino sean altas. Otras toxicidades limitantes del uso del platino, son la neurotoxicidad, presente en hasta 20% de las pacientes tras tratamiento con carboplatino + paclitaxel y que limita la calidad de vida, la mielosupresión, acumulativa y dosis-limitante y otras toxicidades como la toxicidad renal y la ototoxicidad (18).

Los estudios realizados en práctica real confirman que trabectedina + DLP confiere beneficios clínicos significativos a los pacientes con cáncer de ovario recurrente, parcialmente sensibles a platino, comparables a los observados en poblaciones seleccionadas de ensayos clínicos u otros estudios de vida real, mantiene la actividad antitumoral cuando se administra como tercera o cuarta línea de quimioterapia y presenta un perfil de seguridad manejable (19).

Por lo tanto, el esquema trabectedina-DLP, debe considerarse cuando la respuesta estimada al platino no sea la adecuada, optimizando la secuencia óptima de tratamiento con el racional del mecanismo de acción y cuando las toxicidades residuales secundarias al platino estén presentes, favoreciendo un periodo de lavado y evitando toxicidades acumulativas. El estudio Innovatyon nos confirmará la hipótesis del aumento del intervalo libre de platino y su relación con la supervivencia y el estudio OLATRA, los beneficios del uso de olaparib tras trabectedina-PLD con actividad aumentada en pacientes con mutación en BRCA.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9-29.
2. Reid BM, Permuth JB, Sellers TA. Epidemiology of ovarian cancer: a review. *Cancer Biol Med* 2017;14(1):9-32.
3. Gabra H. Introduction to managing patients with recurrent ovarian cancer. *EJC* 2014;12(2):2-6.
4. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3107-14.
5. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer Inter-Group: recurrent disease. *Ann Oncol* 2017;28(4):727-32.
6. Markman M, Markman J, Webster K, et al. Duration of response to second-line, platinum-based chemotherapy for ovarian cancer: implications for patient management and clinical trial design. *J Clin Oncol* 2004;22:3120-5.
7. Pujade-Lauraine E, et al. Predicting the Effectiveness of Chemotherapy (Cx) in Patients with Recurrent Ovarian Cancer (ROC): A GINECO Study. *Prom Am Soc Clin Oncol* 2002;21: Abstract 829.
8. Monk BJ, Herzog TJ, Kaye SB, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal Doxorubicin in recurrent ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2010;28(19):3107-14.
9. Poveda A, Vergote I, Tjulandin S, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer: outcomes in the partially platinum-sensitive (platinum-free interval 6-12 months) subpopulation of OVA-301 phase III randomized trial. *Ann Oncol* 2011;22(1):39-48.
10. Kaye SB, Colombo N, Monk BJ, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in relapsed ovarian cancer delays third-line chemotherapy and prolongs the platinum-free interval. *Ann Oncol* 2011;22:49-54.
11. Poveda A, Ray-Coquard I, Romero I, et al. Emerging treatment strategies in recurrent platinum-sensitive ovarian cancer: Focus on Trabectedin. *Cancer Treatment Review* 2014;40:366-75.
12. Alsop K, Fereday S, Meldrum C, et al. BRCA Mutation frequency and patterns of treatment response in BRCA mutation-positive women with ovarian cancer: A report from the Australian Ovarian Cancer study group. *JCO* 2012;30(21):2654-63.
13. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017;18(9):1274-84.
14. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(22):2154-64.
15. Monk BJ, Ghatage P, Parekh T, et al. Effect of BRCA1 and XPG mutations on treatment response to trabectedin and pegylated liposomal doxorubicin in patients with advanced ovarian cancer: exploratory analysis of the phase 3 OVA-301 study. *Ann Oncol* 2015;26(5):914-20.
16. Makrilia N, Syrigou E, Kaklamanos I, et al. Hypersensitivity reactions associated with platinum antineoplastic agents: a systematic review. *Met Based Drugs* 2010;pii: 207084.
17. Castells MC, Tennant NM, Sloane DE, et al. Hypersensitivity reactions to chemotherapy: outcomes and safety of rapid desensitization in 413 cases. *J Allergy Clin Immunol* 2008;122:574-80.
18. Fotopoulou C. Limitations to the use of carboplatin-based therapy in advanced ovarian cancer. *EJC Suppl* 2014;12(2):13-6.
19. Nicoletto MO, Baldoni A, Casarin A, et al. Trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin:retrospective analysis in heavily pretreated platinum-sensitive ovarian cancer *Tumori* 2015; 101(5):506-10.

# La terapia de mantenimiento con inhibidores de PARP en cáncer de ovario: un nuevo concepto para aumentar la supervivencia en la enfermedad recurrente

A. REDONDO SÁNCHEZ

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

El cáncer de ovario engloba diversos subtipos histológicos, de los que el carcinoma seroso de alto grado (*High Grade Serous Carcinoma: HGSC*) es con diferencia el más frecuente. Cada uno de estos subtipos se asocia a alteraciones moleculares diferentes.

Centrándonos en el HGSC, el 20% de los mismos se asocia a mutaciones germinales y/o somáticas en alguno de los genes BRCA. La mutación en BRCA confiere a los tumores una deficiencia en el mecanismo de reparación del ADN llamado recombinación homóloga, y supone un factor pronóstico favorable y predictivo de respuesta a platino (y a otros quimioterápicos como adrimicina y trabectedina) y a inhibidores de PARP (iPARP).

Además de ese 20% de mutaciones, en la publicación del TCGA se describieron otras alteraciones moleculares en un 30% adicional de HGSC que también se asociaban a un déficit de recombinación homóloga (*Homologous Recombination Deficiency: HRD*), por lo que en total aproximadamente un 50% de los HGSC tendrían HRD, que a priori podrían ser los candidatos ideales para ser tratados con iPARP. Actualmente existen dos plataformas genómicas para identificar la presencia de HRD, una denominada Test MyChoice de Myriad Genetics, y otra denominada Test LOH de Foundation Medicine.

El desarrollo de los iPARP en la recaída se ha centrado fundamentalmente en el mantenimiento tras una respuesta a una terapia con platino, aunque también se han desarrollado estudios como monoterapia de entrada. En esta revisión, nos centraremos en los primeros.

Un primer ensayo fase II aleatorizado, llamado Study 19, realizado en pacientes con y sin mutación en BRCA mostró que el tratamiento de mantenimiento con olaparib incrementaba la SLP de manera significativa. Posteriormente se han publicado resultados tres grandes ensayos fase III que han explorado el mantenimiento con diferentes iPARP en cáncer de ovario:

SOLO-2 (olaparib), NOVA (niraparib) y ARIEL-3 (rucaparib). El primero de ellos se realizó exclusivamente en pacientes con mutación en BRCA, mientras que los otros dos incluyeron pacientes con y sin mutación. Los tres estudios fueron positivos, demostrándose que el mantenimiento con iPARP mejoraba la supervivencia libre de progresión (SLP) de manera estadísticamente significativa. En las pacientes con mutación en BRCA las diferencias fueron clínicamente muy relevantes, de manera que la mediana de SLP se incrementaba desde 5-5,5 meses en el brazo control hasta 16,6-21 meses en las que fueron tratadas con iPARP, con HR de 0,23-0,30 (Fig. 1).

Los estudios NOVA y ARIEL-3 mostraron que en las pacientes sin mutación en BRCA el mantenimiento con iPARP también conseguía incrementar la SLP de manera significativa, aunque clínicamente menos relevante que en las pacientes mutadas. Uno de los objetivos de estos dos estudios era ver si los test de HRD podían ser los biomarcadores para la selección de pacientes candidatas a iPARP, pero ambos estudios fueron también positivos para pacientes sin HRD (Fig. 2).

Los datos de supervivencia global aún no están maduros en ninguno de los estudios, pero sí fueron significativas las diferencias de parámetros de beneficio a largo plazo (como el tiempo al primer tratamiento subsiguiente o la PFS2). Además, se han comunicado subanálisis de los estudios NOVA y Study 19, que han mostrado que entre un 10% y un 20% de las pacientes podrían estar libres de progresión más de 4 años, independientemente del status de BRCA y HRD (Fig. 3).

La toxicidad más frecuente de los iPARP es astenia, náuseas y anemia. También se puede producir neutropenia y trombopenia, esta última más frecuente con niraparib, mientras que con rucaparib hay que vigilar una posible toxicidad hepática (transaminitis).

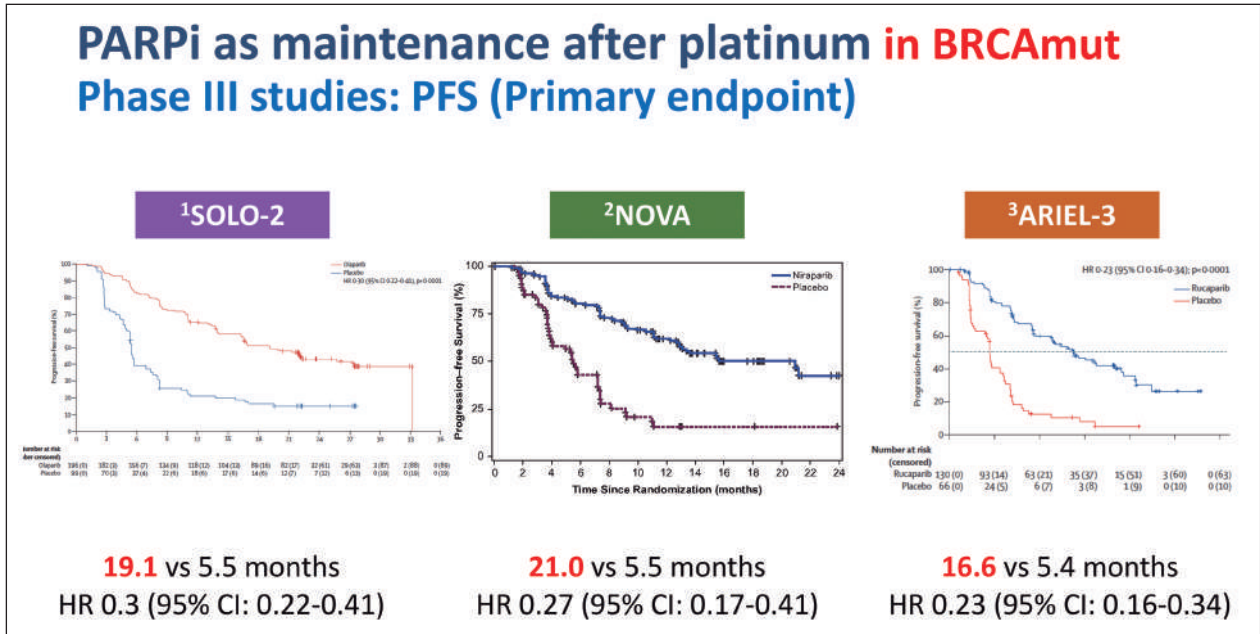


Fig. 1.

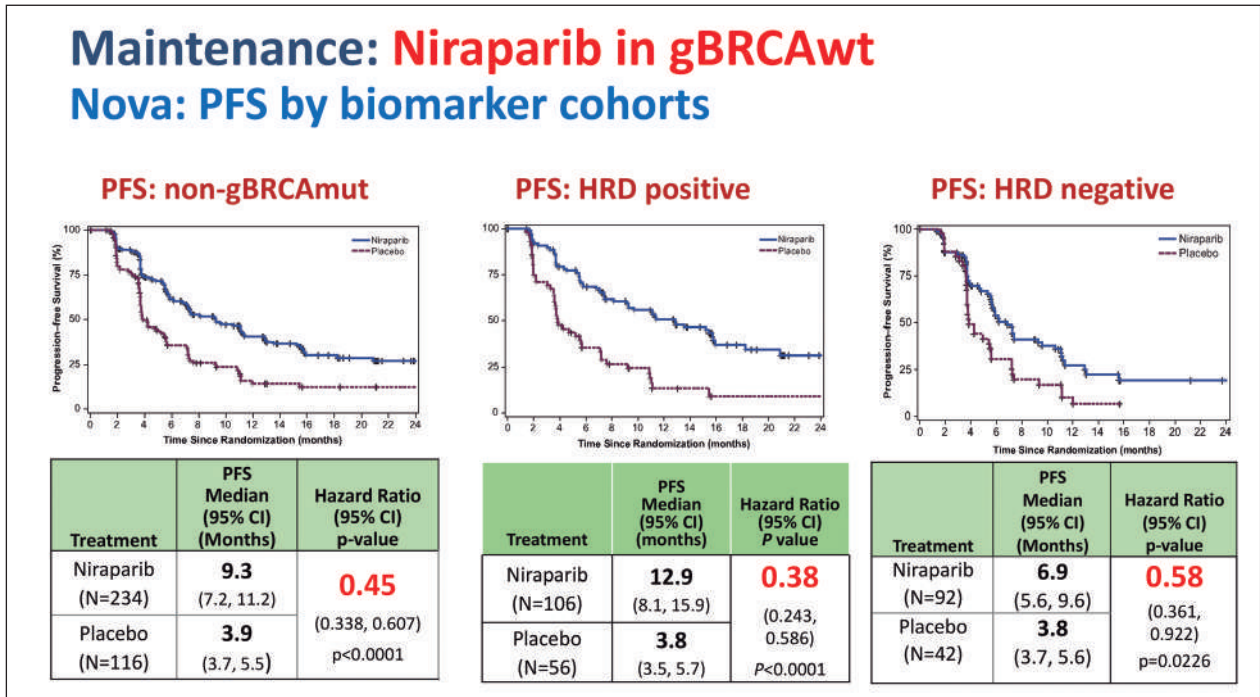


Fig. 2.

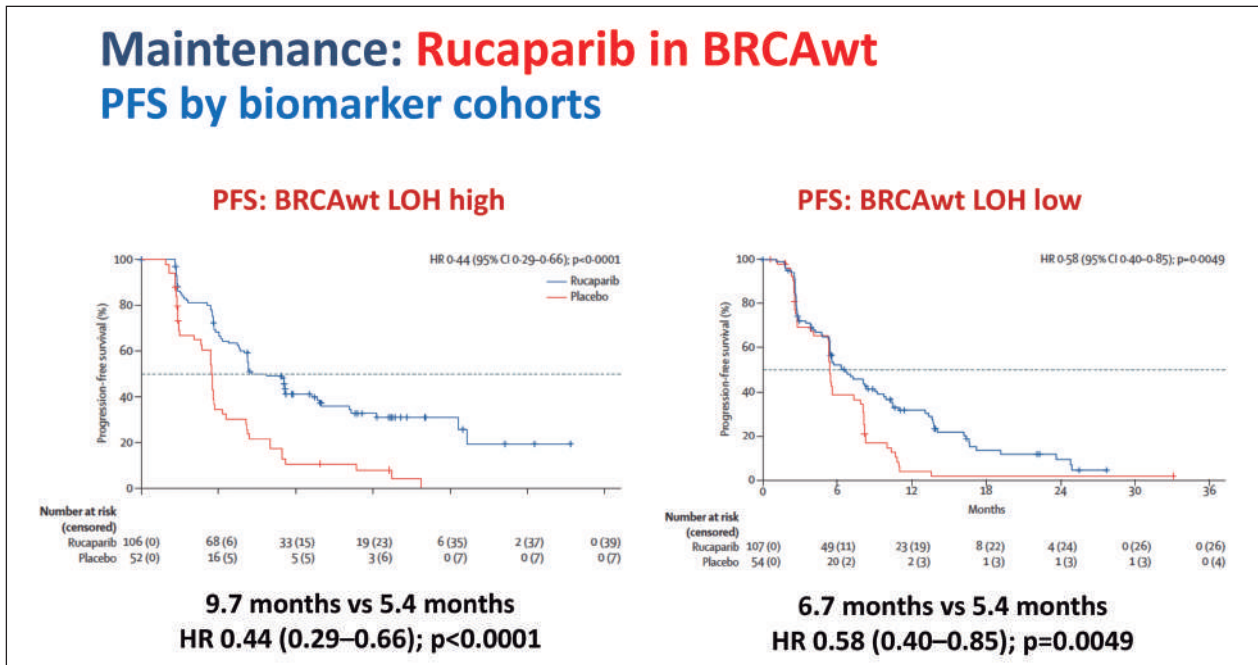


Fig. 3.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. Nature 2011.
2. Ledermann J, Harter P, Gourley C, et al. Olaparib maintenance therapy in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer. N Engl J Med 2012;366:1382-92.
3. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med 2016;375:2154-64.
4. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2017;18(9):1274-84.
5. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2017;390(10106):1949-61.

## Cáncer de mama TN: ¿qué aportará la inmunoterapia?

M. RUIZ BORREGO

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

El cáncer de mama triple negativo es uno de los fenotipos de la enfermedad que se define por la falta de expresión inmunohistoquímica de receptores de estrógeno y progesterona y HER-2 en la membrana de la célula tumoral. En el tiempo de la Oncología de Precisión podemos considerar esta definición al menos como poco exacta; efectivamente sabemos que bajo esta definición se engloban diferentes entidades con posibilidades terapéuticas diferentes (1,2); en efecto existe por ejemplo un grupo de pacientes que expresan receptores de andrógenos en un extremo y en el otro un grupo con características mesenquimales y subtipo más primitivo en una escala de diferenciación. De manera general ha existido ciertos avances en la identificación de ciertos fármacos citotóxicos y en determinados momentos del tratamiento de pacientes con cáncer de mama triple negativo, como nab-paclitaxel, capecitabina, sales de platino y eribulina; también hemos asistido a la irrupción de algunos anticuerpos frente a moléculas expresadas en la célula triple negativa (3), así como a la identificación de otras vías que podrían ser dianas específicas para estas pacientes como la apoptosis y la vía *hedg-hog* (4), pero, sin duda, y tenemos que excluir las pacientes con mutación BRCA que constituyen un grupo aparte, el avance más interesante producido para el tratamiento de estas paciente ha sido la llegada de la inmunoterapia.

La inmunoterapia ya sabemos que está asentada como un tratamiento consolidado en neoplasia como el melanoma, tumores renales o cáncer de pulmón no microcítico; el desarrollo más tardío para el cáncer de mama se debe a las características biológicas esenciales de la

enfermedad, muchas de ellas desconocidas, pero en cualquier caso la falta de una terapia diana específica para este fenotipo ha hecho más fácil enfocar a la inmunoterapia como una posible terapia de precisión para el cáncer de mama triple negativo. Además, entre los diferentes subtipos englobados dentro de este gran y heterogéneo grupo existe uno con alta expresión génica de respuesta inmune e infiltración linfocitaria.

El inicio del desarrollo de la inmunoterapia en cáncer de mama triple negativo es reciente, y se ha basado sobre todo en el uso de fármacos anti-PD-1 o anti-PDL-1 en monoterapia o en combinación con quimioterapia (Tabla I), pero sin duda el hecho más relevante y reciente relacionado con la inmunoterapia en cáncer de mama triple negativo es la publicación del estudio IMpassion130 (5), usando atezolizumab, un agente anti-PDL1 y nab-paclitaxel, en primera línea de enfermedad avanzada, el uso de ambos fármacos incrementa la Supervivencia Libre de Progresión, en cuanto a la Supervivencia Global el grupo de mujeres tratado con nab-paclitaxel y atezolizumab con expresión de PD-L1 consigue una mediana de supervivencia de 25 meses, con una diferencia de casi 10 meses frente a las pacientes tratadas con nab-paclitaxel en monoterapia (Fig. 1).

Solo estos datos nos hacen ser optimistas en el papel que tendrá la inmunoterapia en el cáncer de mama triple negativo, y ya están en marcha estudios en enfermedad precoz, pero queda abierto el debate sobre la correcta selección de pacientes para ensayos de inmunoterapia que pertenecen a un fenotipo que es muy heterogéneo.

TABLA I

KEYNOTE-012 Nanda et al.	Fase 1b Tumores PDL-1 positivos	n: 32 Cohorte TN	Pembrolizumab ORR 18,5% CBR 44,4%	2016
Emens LA et al.	Fase 1 Estratificación por expresión PDL-1	n: 116 Cohorte TN	Atezolizumab ORR 24%	2018
JAVELIN Dirix LY et al.	Fase 1 Tumores sólidos estratificación por PDL-1	n: 58 TN	Avelumab ORR 22,2 %	2018
Adams S et al.	Fase 1b	N: 33 TN ORR:39,4%	Atezolizumab y nab-paclitaxel	2018
Tolaney et al.	Fase 1/2	N:167	Eribulina y pembrolizumab	Ensayo activo ClinicalTrials.gov

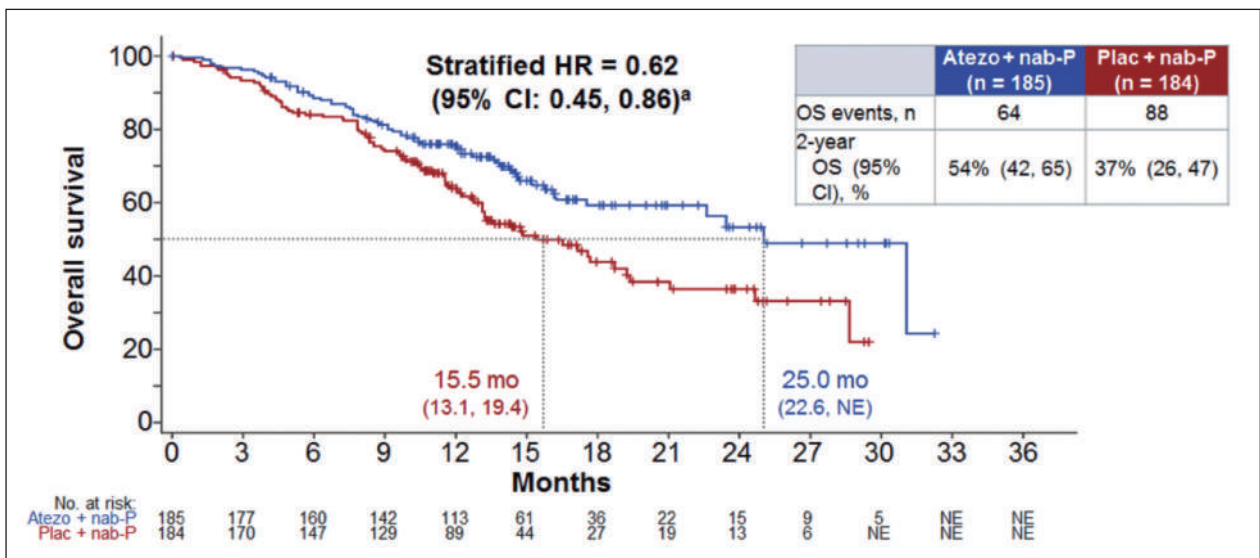


Fig. 1.

BIBLIOGRAFÍA

- Metzger-Filho O, Tutt A, de Azambuja E, et al. Dissecting the Heterogeneity of Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2012;30:1879-87.
- Lehmann BD, Jovanović B, Chen X, et al. Refinement of Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes: Implications for Neoadjuvant Chemotherapy Selection. *PLoS One* 2016; 11(6):e0157368.
- Bardia A, Mayer IA, Diamond JR, et al. Efficacy and Safety of Anti-Trop-2 Antibody Drug Conjugate Sacituzumab Govitecan (IMMU-132) in Heavily Pretreated Patients with Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35:2141-8.
- Ruiz-Borrego M, Jiménez B, Antolín S, et al. A phase Ib study of sonidegib (LDE225), an oral small molecule inhibitor of smoothened or Hedgehog pathway, in combination with docetaxel in triple negative advanced breast cancer patients: GELCAM/2012-12 (EDALINE) study. *Invest New Drugs* 2018. DOI: 10.1007/s10637-018-0614-9.
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med* 2018;29;379(22):2108-21.

# Inhibidores de ciclina en primera línea: eficacia y seguridad de palbociclib

A. LLUCH HERNÁNDEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer es el mayor problema de salud pública en el mundo en la actualidad (1). En términos de incidencia, el cáncer de mama es el más frecuente en mujeres. En el año 2012 se diagnosticaron 1,67 millones de casos en todo el mundo, con una tasa de incidencia variable entre países. En Europa la incidencia es mayor en los países más occidentales, ocupando España una posición intermedia (84,9 casos / 100000 mujeres). En cuanto a mortalidad, el cáncer de mama es la causa más común de muerte por cáncer en mujeres en los países desarrollados (2,3).

Aproximadamente el 20%-30% de las pacientes con cáncer de mama localizado desarrollarán cáncer de mama metastásico (CMM) y alrededor de un 5% de los nuevos diagnósticos se realizan ya con una enfermedad avanzada. La mediana de supervivencia después del diagnóstico de CMM es de aproximadamente 2 a 5 años, dependiendo del fenotipo tumoral.

En la mayor parte de las pacientes, el CMM es incurable. Por lo tanto, el objetivo de la terapia es prolongar la vida y mejorar o preservar la calidad de vida, a costa de una toxicidad mínima (4).

La expresión en las células tumorales de una serie de biomarcadores influirá en el pronóstico de la enfermedad y condicionará el tratamiento de la misma. En base a esto los tumores pueden clasificarse en 4 grupos: Luminales (cuando los receptores hormonales (RH) son positivos), HER2 positivo (cuando existe sobreexpresión del receptor de membrana HER2), RH positivo y HER2 positivo, y triple negativo (RH y HER2 negativos), representando un 60-65%, 20-25%, 10-12% y 10-15% del total respectivamente (5).

## CMM LUMINAL (RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS, HER2 NEGATIVO)

El CMM que expresa RH positivos y HER2 negativo es el fenotipo de CMM más común, y se asocia con un mejor pronóstico. El tratamiento de elección en la mayor parte de las pacientes es la terapia endocrina (TE).

En los últimos años han aparecido nuevos tratamientos asociados a las terapias endocrinas clásicas que consiguen aumentar la supervivencia libre de progresión (SLP). Uno de estos nuevos tratamientos es el palbociclib.

Palbociclib es un inhibidor altamente selectivo y reversible de las quinasas dependientes de ciclina (CDK) 4 y 6. La ciclina D1 y las CDK 4/6 son factores en los que confluyen múltiples vías de señalización que conducen a la proliferación celular. A través de la inhibición de CDK4/6, palbociclib reduce la proliferación celular mediante el bloqueo de la progresión de la célula de la fase G1 a la fase S del ciclo celular.

Palbociclib se ha estudiado en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico principalmente en mujeres post-menopáusicas tanto en primera como en segunda línea, aunque también ha sido ensayado en mujeres premenopáusicas en segunda línea en el estudio PALOMA-3 (6) (fase III).

Los estudios PALOMA-2 (7) (fase III) y PALOMA-1 (8) (fase II) usaron letrozol como comparador, que era uno de los tratamientos recomendados en pacientes posmenopáusicas que no habían sido previamente tratadas para la enfermedad avanzada. En el estudio PALOMA-3 se usó fulvestrant a altas dosis.

El ensayo pivotal PALOMA-3 es un estudio doble ciego y controlado con placebo. Se diseñó mediante aleatorización en proporción 2:1 para recibir palbociclib más



fulvestrant o placebo más fulvestrant. La aleatorización se estratificó de acuerdo con la presencia o ausencia de metástasis visceral, estado menopáusico en el estudio de entrada (postmenopáusicas versus premenopáusicas o perimenopáusicas) y sensibilidad a la terapia endocrina previa.

El ensayo pivotal PALOMA-2 es un estudio doble ciego y controlado con placebo. Se diseñó mediante aleatorización para recibir palbociclib más letrozol o placebo más letrozol en proporción 2:1. La aleatorización se estratificó según el lugar de la enfermedad (visceral o no visceral), intervalo libre de enfermedad desde el final del tratamiento adyuvante o neoadyuvante hasta la recurrencia de la enfermedad y el estado con respecto al tratamiento antineoplásico previo. En el ensayo PALOMA-2 se permitió el tratamiento previo adyuvante o neo-adyuvante con un inhibidor de la aromatasa no esteroidea, a menos que hubiera recurrencia de la enfermedad mientras la paciente recibía la terapia o dentro de los 12 meses después de completar el tratamiento.

Se considera que la magnitud del efecto en los ensayos PALOMA-2 y PALOMA-3 es de relevancia clínica, con 10,3 y 6,6 meses de mejoría en la mediana de la SLP y un HR de 0,58 y 0,50, respectivamente. Tal y como se había demostrado previamente en el fase II (PALOMA-2) (Fig. 1).

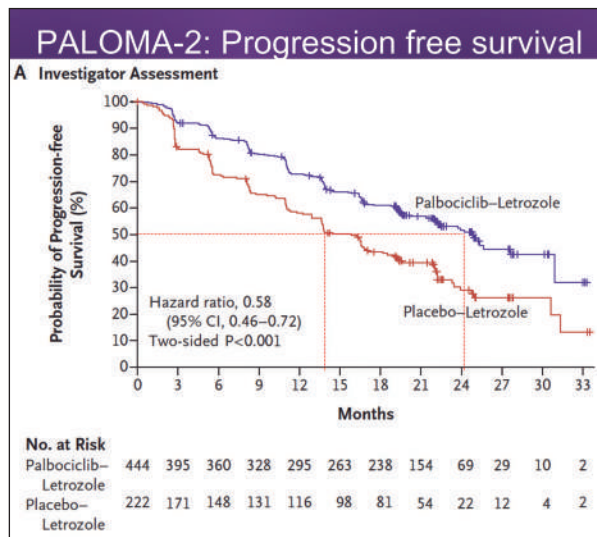


Fig. 1. Ensayo clínico PALOMA-2. Supervivencia libre de progresión.

En los ensayos clínicos aleatorizados se produjeron reducciones o modificaciones de la dosis debido a alguna reacción adversa (RA) en el 34,4% de los pacientes tratados con palbociclib, independientemente de la combinación, y se produjo una interrupción permanente debido a alguna RA en el 4,1 % de los pacientes tratados con palbociclib. Por lo que, en líneas generales el palbociclib se considera un fármaco seguro sin graves efectos secundarios. Los eventos adversos pueden ser manejados con la práctica clínica habitual, aunque sí es probable que el régimen combinado requiera controles más frecuentes al inicio del tratamiento.

En cuanto a los indicadores de calidad de vida, el fármaco ha obtenido resultados similares o incluso superiores en algunos aspectos a la terapia habitual.

Por todo ello, en septiembre de 2016, palbociclib, (Ibrance<sup>®</sup>) recibió la opinión positiva de la European Medicines Agency (EMA) para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico ER positivo, HER2 negativo.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64(1):9-29.
2. Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403.
3. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136(5):E359-86.
4. Cardoso F, Kataja V, Tjan-Heijnen V. *ESMO Handbook. Breast Cancer Essentials for Clinicians*. European Society for Medical Oncology; 2017.
5. Perou CM, Sørlie T, Eisen MB, et al. Molecular portraits of human breast tumours. *Nature* 2000;406(6797):747-52.
6. Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016;17(4):425-39.
7. Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and Letrozole in Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med* 2016;375(20):1925-36.
8. Finn RS, Crown JP, Lang I, et al. The cyclindependent kinase 4/6 inhibitor palbociclib in combination with letrozole versus letrozole alone as first-line treatment of oestrogen receptor-positive, HER2-negative, advanced breast cancer (PALOMA-1/TRIO-18): a randomised phase 2 study. *Lancet Oncol* 2015;16(1):25-35.

## Valor clínico de la biopsia líquida de alta sensibilidad: *real word data experience* con OncoBEAM en CCRm

A. VIVANCOS PRELLEZO

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

Despite major advances in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC), the survival rate remains very poor. We have explored the prognostic value of *RAS* mutant allele fraction (MAF) in plasma in mCRC. Forty-seven plasma samples from 37 *RAS*-mutated patients with non-resectable metastases were tested for *RAS* in circulating tumor DNA (ctDNA) using BEAMing before first and/or second-line treatment. *RAS* MAF was correlated with several clinical parameters (number of metastatic sites, hepatic volume, carcinoembryonic antigen, CA19-9 levels, primary site location and treatment line) and clinical outcome (PFS and OS). An independent cohort from the CAPRI-GOIM trial was assessed for clinical outcome based on plasma baseline MAF. *RAS* MAF analysis at baseline revealed a significant correlation with longer OS (HR = 3.514;  $p = 0.00066$ ). Patients

with lower MAF also showed a tendency to longer PFS, although not statistically significant. Multivariate analysis showed *RAS* MAFs as an independent prognostic factor in both OS (HR = 2.73;  $p = 0.006$ ) and first-line PFS (HR = 3.74;  $p = 0.049$ ). Best response to treatment in patients with higher MAF was progression disease ( $p = 0.007$ ). The CAPRI-GOIM group showed statistically significant better OS (HR = 3.84; 95% CI 1.5 - 9.6;  $p = 0.004$ ) and PFS (HR = 2.5; 95% CI 1.07-5.62;  $p = 0.033$ ) in patients showing low MAFs at baseline. These data provide solid evidence of the prognostic value of *RAS* MAFs for mCRC survival. This minimally invasive analysis helps estimate patients' life expectancy, representing an important decision-making tool in first-line treatment. Indeed, further analyses in other disease settings and treatment types are merited.

# Perfil genómico completo para las necesidades de cada paciente

P. GARRIDO LÓPEZ

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

El cáncer es un paradigma de enfermedad compleja, heterogénea y dinámica, en el que confluyen múltiples interacciones en el medio ambiente genético y vías biológicas. Su incidencia continuará incrementándose en los próximos años, así como su prevalencia debido a la mejoría en las opciones terapéuticas en muchos tipos de tumores. El genotipado tumoral ha permitido descubrir que el cáncer es una enfermedad heterogénea y descubrir terapias personalizadas contra alteraciones genómicas específicas como las alteraciones en *EGFR*, *ALK*, *ROS1*, *HER2*, *KIT* and *BRAF* que han revolucionado el tratamiento del cáncer de pulmón no célula pequeña, mama, gástrico, GIST y el melanoma por poner los ejemplos más paradigmáticos. Aunque existen diferentes técnicas para poder realizar el genotipado tumoral, la *next generation sequencing* (NGS) parece la opción mas razonable y coste efectiva si van a determinarse múltiples alteraciones moleculares potencialmente tratables en una sola muestra tumoral. A los retos antes mencionados, se suma en el caso de NGS la importancia clave de la colaboración multidisciplinaria entre los clínicos, patólogos, biólogos moleculares e incluso bio-informáticos conformando los llamados *molecular boards*.

En el marco de colaboración entre las Sociedades Españolas de Oncología Médica (SEOM) y Patología (SEAP) en el año 2013 se envió una encuesta a todos los servicios de oncología médica y anatomía patológica preguntando sobre disponibilidad de los diferentes biomarcadores que en ese momento estaban asociados a la indicación de un tratamiento aprobado. Sus conclusiones dejaron claro que había importantes inequidades en el acceso (hasta un 20% de pacientes no tenía acceso a alguna de las determinaciones) así como en tiempos de respuesta y controles de calidad que eran muy diversos o desconocidos. Los datos de esa encuesta, el número y la complejidad creciente de las determinaciones (tipo

de técnicas utilizados, estandarización, escasez de tejido, necesidad de múltiples determinaciones en muestras escasas, infraestructura, personal cualificado, etc.), los distintos tiempos y modelos de implantación de cada biomarcador en cada uno de los hospitales, etc., llevaron a ambas SSCC a principios de 2014 a tomar la decisión de trabajar en una plataforma conjunta de biomarcadores en todo el territorio nacional con los objetivos de velar por la calidad, la homogeneidad y la equidad en el acceso.

Para llevarlo a cabo se constituyeron distintos grupos de trabajo y se convocaron muchas reuniones involucrando a las administraciones sanitarias, la industria farmacéutica, distintas empresas proveedoras y asesoría jurídica.

El objetivo era plantear un trabajo cooperativo en red contemplando tres modelos de centros: los que no realizan determinaciones moleculares y por tanto envían las muestras a un centro de “referencia” (habitualmente designado por la industria farmacéutica que es quien provee de fondos para realizar las determinaciones a la mayoría de centros), los que hacen sus propias determinaciones (muchas veces también sufragados por la industria farmacéutica) y los que, además, actúan realizando determinaciones como servicio a terceros.

Esta iniciativa, que finalmente no pudo financiarse, sigue representando un modelo de trabajo conjunto con un enorme valor añadido. Por un lado, la información conjuntamente generada permite velar por la calidad y la equidad en el acceso a las determinaciones, pero también estimar de una forma muy certera el total de pacientes que hay en nuestro país con cada una de estas alteraciones, lo que tiene un indudable valor para las autoridades sanitarias en cuanto a planificación estratégica de recursos dado que es en esta área donde más fármacos nuevos se están identificando. Por otro lado, conocer el volumen de actividad de los centros y verificar la calidad y tiem-

po de las determinaciones, permite también implementar de una forma racional las nuevas tecnologías de NGS en tejido y en plasma. Por último, la incorporación de nuevos biomarcadores en los mismos o en otros tumores no requeriría de la selección de centros diagnósticos por

parte de la industria farmacéutica y podría implementarse de una forma rápida y homogénea. Por último, la base de datos generaría información útil para todos, favoreciendo iniciativas formativas, de calidad y de investigación relacionada con resultados en salud.

# El papel actual de la carga mutacional (TMB) como biomarcador predictivo de respuesta de inmunoterapia

J. DE CASTRO CARPEÑO

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

La expresión de PD-L1, testada por inmunohistoquímica en el bloque tumoral, es el único biomarcador disponible que ha demostrado un valor predictivo de la respuesta a la inmunoterapia en pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado. La expresión elevada de PD-L1 se relaciona con una mejor respuesta al tratamiento con un alto valor predictivo positivo, pero con un valor predictivo negativo bajo (1). Es decir, aquellos pacientes con alta expresión de PD-L1 presentan mejor respuesta al tratamiento, mientras que pacientes con PD-L1 negativo pueden ser también respondedores a pesar de que su tasa de respuesta sea menor en los estudios (2,3). A pesar de su uso, la estandarización de los diferentes métodos de detección de la expresión de PD-L1 aún es limitada en la práctica clínica diaria, pudiendo existir discordancias en resultados según la metodología empleada (4). Además, hay que tener en cuenta que la disponibilidad de los bloques de tumor en estadios avanzados es limitada y la citología es la única muestra disponible en el 20-30% de los casos (5).

Teniendo en cuenta que la indicación terapéutica de algunos de estos fármacos viene determinada por la expresión de PD-L1, habría pacientes que todavía no se benefician de estos tratamientos y otros que no lo recibirían cuando podrían beneficiarse de los mismos, por lo que es crítico continuar investigando en biomarcadores de respuesta a la inmunoterapia. Por otra parte, debido a la complejidad del sistema inmunológico, la investigación del estado inmunológico del paciente y no solo del estado del tumor, podría identificar también biomarcadores inmunes que permitan un mayor conocimiento y una mejor selección de pacientes respondedores a inmunoterapia. De entre todos estos nuevos biomarcadores, la carga mutacional es uno de los biomarcadores que está demostrando mayor potencial.

Investigadores del Memorial Sloan Kettering Cancer Center publicaron en 2015 que la respuesta a pembrolizumab

podría venir determinada por la carga mutacional presente en el tumor (Tumor Mutation Burden, TMB, por sus siglas en inglés). Básicamente, se denomina carga mutacional a la medida del número de mutaciones somáticas, inserciones o deleciones que se dan en una muestra tumoral en regiones codificantes. La TMB se produce por múltiples causas, incluyendo, entre ellas, la exposición a agentes mutagénicos como los carcinógenos del tabaco o la luz ultravioleta, por mutaciones en *POLE* y *POLD1* o por la inestabilidad de microsatélites. En este estudio se analizaron por secuenciación masiva (NGS) el exoma de varios tipos de tumores sólidos (incluyendo muestras de CPNM) y concluyeron que los pacientes con una alta TMB ( $\geq 302$  mut/exoma) presentaban un mayor beneficio clínico a pembrolizumab (6). Esta relación se basaría en que una alta carga mutacional se relacionaría con un incremento de neoantígenos, los cuales serán reconocidos por las células T como un elemento ajeno promoviendo de esta forma una mayor respuesta del sistema inmunológico frente al tumor.

En un análisis retrospectivo de los ensayos clínicos BIRCH, FIR y POPLAR que empleaban atezolizumab en diferentes líneas de tratamiento en CPNM, se analizaron la TMB con un panel de 315 genes (panel F1 de FoundationOne). Para los ensayos BIRCH y FIR, con atezolizumab en primera línea, se definió un punto de corte de  $>13.5$  mut/megabase (Mb) para seleccionar los pacientes con mejor beneficio clínico. Para la segunda línea, el punto de corte se estableció en  $>17.1$  mut/Mb. En el estudio POPLAR, con pacientes que tenían el atezolizumab en segunda o posteriores líneas de tratamiento, el mejor punto de corte para definir a los pacientes respondedores fue  $>15.8$  mut/MB (7).

El ensayo clínico CheckMate 026 no demostró que nivolumab en primera línea en pacientes con estadio IV de CPNM con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  estuviera asociado con una mejor supervivencia libre de progresión frente

a la quimioterapia. En un subanálisis retrospectivo del ensayo, se observó que una alta TMB identificaría aquellos pacientes respondedores a terapia mejor de lo que lo hace el PD-L1. En este caso, se analizó el exoma de los tumores y se establecieron tres grupos en función de la carga mutacional: TMB baja de 0 a < 100 mut/exoma, TMB media de 100 a 242 mut/exoma y TMB alta con  $\geq 243$  mut/exoma. Además, este subanálisis concluyó que el nivel de TMB y la expresión de PD-L1 no aparecen asociados y que la supervivencia libre de progresión es mayor en aquellos pacientes con alta TMB independientemente del estado de PD-L1. Además, pacientes con alta TMB y expresión de PD-L1 > 50% obtuvieron el mejor beneficio a nivolumab comparados con aquellos que presentaban uno o ninguno de estos factores (8).

En el ensayo CheckMate 032 se analizó la eficacia de nivolumab en monoterapia o la combinación nivolumab e ipilimumab en el cáncer de pulmón microcítico. Al igual que en CheckMate 026, se empleó el exoma completo para el análisis de TMB. Aquellos pacientes con alta TMB ( $\geq 248$  mut/exoma) presentaron mejor supervivencia libre de progresión y supervivencia global que los que tenían baja TMB (0 a < 143 mut/exoma), tanto con nivolumab en monoterapia como con la combinación, obteniendo mejor beneficio clínico la combinación de ambos fármacos (9).

Recientemente se han publicado los datos del CheckMate 227 donde la combinación nivolumab e ipilimumab como tratamiento de primera línea del CPNM en histología escamosa y no-escamosa han mostrado también utilidad en CPNM en pacientes con  $\geq 10$  mut/Mb, utilizando un panel de 324 genes (panel CDx de FoundationOne). Sin embargo, en sus resultados de supervivencia global (objetivo secundario) presentados recientemente en pacientes con alta TMB, no se ha alcanzado significación estadística (HR: 0,79; IC: 0,56-1,10) y no muestra diferencias en el beneficio entre los brazos de tratamiento hasta los 7 meses.

Un análisis retrospectivo de los ensayos OAK y OPPLAR con atezolizumab mostró por primera vez que la TMB puede ser medida en ADN tumoral circulante (TMBtc) y que está asociada con una mejor SLP. En este estudio, la TMBtc identificaba una población respondedora a terapia con > 16 mut, independientemente del estado de PD-L1 (10). TMBtc sería especialmente útil en el 30% de pacientes con CPNM que no tienen tejido suficiente para la determinación de pruebas moleculares, pero son necesarios más estudios que validen estos resultados.

Inicialmente, los estudios que evaluaban el TMB se llevaban a cabo mediante la secuenciación del exoma completo. Posteriormente, otros estudios han mostrado que el uso de paneles dirigidos es suficiente para evaluar la TMB (11), haciendo así posible su implementación en la práctica clínica diaria. Las técnicas de NGS posibilitan la identificación simultánea de varias alteraciones

del ADN (sustituciones, indels, reordenamientos y alteración del número de copias) y además pueden evaluar la TMB. Esto permitiría por tanto tener al mismo tiempo datos de TMB y de alteraciones como EGFR o ALK partiendo de una sola muestra (12,13).

Actualmente existen varias plataformas comerciales que permiten detectar alteraciones moleculares y al mismo tiempo calcular la TMB sobre un panel predeterminado de genes. El panel CDx FoundationOne con 324 genes (Foundation Medicine, aprobado por la FDA el 30 de noviembre del 2017), el panel de 468 genes MSK-IMPACT (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, aprobado por la FDA el 15 de noviembre de 2017), el panel de 170 genes TruSight Tumor 170 (Illumina) y el panel OncoPrint Tumor Mutation Load Assay de 1.7 Mb de tamaño (ThermoFisher). El uso de diferentes plataformas y tecnologías hace que no sea posible establecer un punto de corte común en términos de TMB que defina una mejor respuesta al tratamiento. Además, el precio elevado de estas plataformas comerciales disponibles no permite que esta tecnología pueda ser implantada a corto plazo en el Sistema Nacional de Salud.

Por lo tanto, teniendo en cuenta el elevado coste de las plataformas comerciales junto con que los datos disponibles sobre la utilidad de la TMB como biomarcador provienen de datos retrospectivos de ensayos clínicos con poblaciones muy seleccionadas y que en la práctica clínica diaria ya existen inmunoterápicos disponibles en el Sistema Nacional de Salud, el principal reto actual se centra en la evaluación prospectiva de la TMB que pueda validar los datos obtenidos sobre la utilidad de la TMB como biomarcador con datos de vida real.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sharma P, Hu-Lieskovan S, Wargo JA, et al. Primary, adaptive, and acquired resistance to cancer immunotherapy. *Cell* 2017; 168:707-23.
2. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2443-54.
3. Aguiar PN, Mello RA, Hall P, et al. PD-L1 expression as a predictive biomarker in advanced non-small-cell lung cancer. Updated survival data. *Immunotherapy* 2017;9:499-506.
4. Grigg C, Rizvi NA. PD-L1 biomarker testing for non-small cell lung cancer. Truth or fiction? *JITC* 2016;4:48. DOI: 10.1186/s40425-016-0153-x
5. Lim C, Tsao MS, Le LW, et al. Biomarker testing and time to treatment decision in patients with advanced nonsmall-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;26:1415-21.
6. Rizvi NA, Hellmann MD, Snyder A, et al. Cancer immunology. Mutational landscape determines sensitivity to PD-1 blockade in non-small cell lung cancer. *Science (New York)* 2015;348:124-8.
7. Kowanzet M, Zou W, Shames D, et al. OA20.01 - Tumor Mutation Burden (TMB) is Associated with Improved Efficacy of Atezolizumab in 1L and 2L+ NSCLC Patients. *World Conference on Lung Cancer* 2016. DOI: 10.1016/j.jtho.2016.11.343
8. Peters S, Creelan B, Hellmann MD, et al. Abstract CT082: Impact of tumor mutation burden on the efficacy of first-line nivolumab in stage iv or recurrent non-small cell lung cancer: An exploratory analysis of CheckMate 026. *AACR Annual Meeting*

- 2017; April 1-5, 2017; Washington, DC. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2017-CT082
9. Rizvi N, et al. Impact of Tumor Mutation Burden on the Efficacy of Nivolumab or Nivolumab + Ipilimumab in Small Cell Lung Cancer: An Exploratory Analysis of CheckMate 032. 18th World Conference on Lung Cancer. Yokohama (Japan) 2017. abstract OA 07.03a.
  10. Gandara DR, et al. Blood-based biomarkers for cancer immunotherapy: Tumor mutational burden in blood (bTMB) is associated with improved atezolizumab (atezo) efficacy in 2L+ NS-CLC (POPLAR and OAK). ESMO 2017 Congress. Ann Oncol 2017;28(Suppl.5): v460-v496.
  11. Campesato LF, Barroso-Sousa R, Jiménez L, et al. Comprehensive cancer-gene panels can be used to estimate mutational load and predict clinical benefit to PD-1 blockade in clinical practice. *Oncotarget* 2015;6:34221-7.
  12. Johnson DB, Frampton GM, Rioth MJ, et al. Targeted Next Generation Sequencing Identifies Markers of Response to PD-1 Blockade. *Cancer Immunology Research* 2016;4: 959-67.
  13. Goodman AM, Kato S, Bazhenova L, et al. Tumor Mutational Burden as an Independent Predictor of Response to Immunotherapy in Diverse Cancers. *Molecular cancer therapeutics* 2017; 16:2598-608.

## Papel de los biomarcadores en cáncer urotelial

F. ROJO TODO

*Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Madrid*

Dada la modesta tasa de respuesta de los fármacos inmunomoduladores en cáncer urotelial metastásico es necesario identificar biomarcadores predictivos de beneficio a estos tratamientos.

Los ensayos IMvigor 210 y KEYNOTE-045 en población con cáncer urotelial en progresión a platinos han estudiado el papel de PD-L1 como biomarcador. El estudio IMvigor 210 en pacientes localmente avanzados o metastásicos refractarios a platino demostró una tasa de respuestas del 15%, mientras que en la población PD-L1 fue del 26%, definiendo esta población sobre al menos el 10% de celularidad inmune en el estroma con expresión del marcador, ensayado con el anticuerpo SP142. Estas diferencias fueron confirmadas en el ensayo IMvigor 211, con una respuesta en población PD-L1 positiva del 23% frente al 13% en pacientes no seleccionados, aunque no hubo un impacto en supervivencia global en función de los niveles de expresión. A pesar de estos resultados en cierta manera contradictorios, atezolizumab ha conseguido la aprobación en este escenario clínico. En el ensayo KEYNOTE-045 la expresión de PD-L1 con el anticuerpo 22C3 se determinó en un score combinado (Combined Positive Score, CPS) como el porcentaje de células tumorales e inmunes con expresión de PD-L1 sobre el total de células tumorales y un punto de corte de  $CPS \geq 10\%$ . La tasa de respuesta a pembrolizumab en estos pacientes fue del 22%, independiente del nivel de PD-L1. Otros estudios han explorado el papel de PD-L1 en esta población. El ensayo CheckMate 275 con nivolumab demostró una tasa de respuesta en población PD-L1 positiva, definida con el anticuerpo 28-8, del 28% frente al 16% en pacientes PD-L1 negativos. En los estudios con durvalumab, la tasa de respuesta en pacientes PD-L1 positivos identificados con el anticuerpo SP263 sobre al menos el 25% del tumor (células tumorales o células inmunes) alcanzaron una respuesta en el 18% de los casos frente al 5% en los negativos. Por último, los datos con

avelumab sobre la expresión de pD-L1 determinada con el anticuerpo 73-10 encuentran diferencias en respuesta entre el 54% y el 4%.

Entre el 30 y el 50% de los pacientes con carcinoma urotelial avanzado no son candidatos al tratamiento con platinos. En el estudio IMvigor 210, el 28% de los pacientes PD-L1 positivos tuvieron respuesta frente al 20% de los negativos, mientras que en el ensayo KEYNOTE-052, las tasas de respuesta fueron del 51% en pacientes con un  $CPS \geq 10\%$  frente al 23% de los negativos, llevando a la aprobación de pembrolizumab en este escenario sobre la selección por PD-L1.

Las diferencias en el método de inmunohistoquímica empleado, en la definición de la población positiva, midiendo o no la celularidad inmune en la determinación, y en las propias poblaciones de pacientes dificultan enormemente obtener conclusiones claras. Como ejemplo, las prevalencias de población positiva para PD-L1 en cada estudio oscilan entre el 51% para durvalumab y el 16% para avelumab.

Existen otros potenciales biomarcadores predictivos en cáncer urotelial, como la carga mutacional (Tumor Mutational Burden, TMB), la inestabilidad de microsatélites, firmas de expresión génica, los subtipos intrínsecos o la medida de los linfocitos infiltrantes tumorales (Tumor Infiltration Lymphocytes, TIL). La TMB ha resultado asociarse con mayor probabilidad de beneficio en el ensayo IMvigor 210. Aquellos pacientes con tumores por encima del cuartil superior de alteraciones tuvieron una mayor supervivencia global que los de baja carga mutacional, de forma independiente a otros biomarcadores. También en el estudio Checkmate 275 una alta TMB se relacionó con mejor supervivencia libre de progresión o tasa de respuestas. Los tumores asociados a un fenotipo de inestabilidad de microsatélites (MSI) también se benefician de la inmunoterapia. De hecho, pembrolizumab ha conseguido la aprobación por FDA para cualquier



histología asociada a esta alteración, resultando ser el primer biomarcador agnóstico reconocido. Diferentes firmas de expresión génica, en general incluyendo el interferón gamma entre sus genes, han demostrado también capacidad predictiva. Una firma de 8 genes desarrollada inicialmente en melanoma ha demostrado asociarse con el beneficio en estudios retrospectivos con pembrolizumab en población inelegible para platino. También firmas inmunes sobre tecnología *nanostriping* parecen ser prometedoras. Los subtipos intrínsecos en carcinoma urotelial también sugieren que los tumores luminales cluster II se benefician más de atezolizumab en estudios retrospectivos. Por último, la presencia de TIL, especialmente células CD8, en otros tumores también se ha asociado con mayor probabilidad de beneficio a la inmunoterapia. También en análisis retrospectivos, la infiltración por TIL o la clonalidad en este infiltrado se ha correlacionado con la respuesta al tratamiento en términos de supervivencia libre de progresión, con diferencias notables en la evolución.

#### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Rosenberg JE, Hoffman-Censits J, Powles T, et al. Atezolizumab in patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma who have progressed following treatment with platinum-based chemotherapy: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2016;387:1909-20.
- Powles T, Loriot Y, Duran I. IMvigor211: a phase III randomized study examining atezolizumab vs. chemotherapy for platinum-treated advanced urothelial carcinoma. 2nd Special Conference EACR AACR SIC 2017.
- Powles T, O'Donnell PH, Massard C, et al. Efficacy and safety of durvalumab in locally advanced or metastatic urothelial carcinoma: updated results from a phase 1/2 open-label study. *JAMA Oncology* 2017;3:e172411.
- Balar AV, Galsky MD, Rosenberg JE, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *Lancet* 2017;389:67-76.
- Balar AV, Castellano D, O'Donnell PH, et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017;18(11):1483-92.
- Hansen AR, Siu LL. Pd-1 testing in cancer: challenges in companion diagnostic development. *JAMA Oncol* 2016;2:15-6.
- Galsky AS, Saci A, PM Szabo, et al. Impact of tumor mutational burden on nivolumab efficacy in second-line urothelial carcinoma patients: exploratory analysis of the phase II checkmate 275 study. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl.5):mdx371.003.
- Pal SK, Agarwal N, Choueiri TK, et al. Comparison of tumor mutational burden (TMB) in relevant molecular subsets of metastatic urothelial cancer (MUC). *Ann Oncol* 2017;28(Suppl.5):mdx371.004.
- Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch- Repair Deficiency. *New Engl J Med* 2015;372(26):2509-20.
- Ayers M, Luceford J, Nebozhyn M, et al. IFN- $\gamma$ -related mRNA profile predicts clinical response to PD-1 blockade. *J Clin Invest* 2017;127:2930-40.
- O'Donnell PH, Grivas P, Balar AV, et al. Biomarker findings and mature clinical results from KEYNOTE-052: first-line pembrolizumab (pembro) in cisplatin-ineligible advanced urothelial cancer (UC). *J Clin Oncol* 2017;35(Suppl):abstr 4502.
- Sharma P, Shen Y, Wen S, et al. CD8 tumor-infiltrating lymphocytes are predictive of survival in muscle-invasive urothelial carcinoma. *Proc Natl Acad Sci* 2007;104:3967-72.
- Bellmunt J, de Wit R, Vaughn DJ, et al. Pembrolizumab as second-line therapy for advanced urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2017;376:1015-26.

## Carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) EGFRm+: identificación de los pacientes con mutación T790M

E. ESTEBAN, C. ÁLVAREZ, P. SOLÍS, M. IZQUIERDO, S. FERNÁNDEZ, A. CASTILLO, M. MUÑIZ,  
P. JIMÉNEZ, A. REVUELTA, C. IGLESIAS, D. GÓMEZ, J. DEL RÍO, S. VALCÁRCEL. I. MUÑIZ

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

El carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) sigue ostentando el liderazgo como la patología tumoral con mayor mortalidad en el mundo a pesar de los avances conseguidos en el conocimiento molecular y las diversas estrategias terapéuticas basadas en el desarrollo de agentes antitumorales dirigidos a dianas mutacionales. En términos generales, la alteración molecular más frecuentemente observada en este tumor es el estado mutacional del gen que codifica el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) presente en el 50 al 10% de los pacientes con CPNM, dependiendo de la población asiática o caucásica estudiada (1,2). En esa población seleccionada por mutación presente, diversos agentes inhibidores tirosina-quinasa (ITK) de primera y segunda generación han demostrado ser superiores a la quimioterapia convencional en términos de respuestas objetivas (RO), supervivencia y calidad de vida tales como gefitinib, erlotinib, afatinib o dacomitinib (3,4). Mas reciente, un agente de tercera generación como el AZD9291 (osimertinib) ha demostrado ser superior a la quimioterapia convencional en pacientes previamente tratados con ITK y que habían desarrollado resistencia mutacional T790M (5). Dicha mutación consiste en un cambio en el nucleótido 2.369 exon 20, llevando a la sustitución del aminoácido metionina por treonina en la posición 790. Dicha mutación está raramente presente de novo en pacientes con CPNM avanzado, pero llega hasta más del 50% de los casos con resistencia adquirida a ITK (6).

Más recientemente, este mismo agente osimertinib ha demostrado ser superior en términos de supervivencia libre de progresión (SLP; mediana 18,9 frente a 10,2 meses) (HR = 0,46; CI 95%, 0,37, 0,57;  $p < 0,0001$ ), así como tener mejor tolerancia respecto a agentes de primera generación como gefitinib o erlotinib cuando fueron comparados en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM albergando mutaciones específicas (Exon 19 o delección L858R) (7).

Osimertinib es un agente con biodisponibilidad oral que se une de una forma irreversible al dominio tirosina-quinasa del EGFR en el codon 797 (C797), ocasionando una inhibición potente y selectiva del receptor (8). En estudios preclínicos dos de sus metabolitos tales como el AZ5104 y AZ7550 tienen también actividad antitumoral. Con respecto al osimertinib, el AZ5104 ha demostrado ser más potente inhibidor sobre la delección del exon 19 y la mutación T790M e incluso sobre el EGFR nativo (9). Esas propiedades moleculares y farmacológicas, pueden explicar la superioridad sobre gefitinib y erlotinib, e incluso su actividad en pacientes que no presentan mutación (7).

En la actualidad, osimertinib cuenta con indicación para su utilización en pacientes con CPNM avanzado que presentan mutación T790M previamente tratados con ITK (Estudios AURA) y también en primera línea en presencia de mutaciones específicas en el gen EGFR (Exon 19 o delección L858R) (Estudio FLAURA) (5,7). Los procedimientos para la identificación de pacientes subsidiarios de ser tratados con este fármaco varían dependiendo de la indicación para la primera o subsiguientes líneas de tratamiento, así como de las recomendaciones dadas por las guías terapéuticas y agencias reguladoras.

La indicación en segunda línea de tratamiento tras el fallo a ITK está sustentada en la determinación y presencia de mutación T790M tanto en plasma (biopsia líquida) como en tejido tumoral. Diversos estudios han coincidido en describir una sensibilidad del 60% en la detección de T790M+ en plasma, ello significa un 10-20% por debajo de la sensibilidad en la detección en plasma de mutaciones específicas en el gen EGFR (Exon 19 o delección L858R) (10). En esa línea de investigación, en un análisis *post hoc* del estudio AURA se demostró que tanto el porcentaje de RO como la mediana de SLP conseguido con osimertinib fueron similares en los pacientes con T790M+ determinado tanto en ADN tumoral circulante

en plasma (ADNtcp) como en tejido tumoral (RO: 63% frente a 62%; SLP: 9,7 frente a 9,7 meses) apoyando la utilidad clínica para la determinación de EGFR T790M+ por ese método como alternativa a la biopsia repetida en tejido tumoral (11). Esos datos han sido además la base para que la FDA halla aceptado la prueba para permitir utilizar osimertinib en este grupo de pacientes evitando así que más de la mitad de los pacientes deban ser sometidos a un procedimiento invasivo como la rebiopsia tumoral. No obstante, un dato a tener en cuenta en el análisis *post hoc* llevado a cabo en el estudio AURA radica en la constatación de que pacientes con T790M negativo en ADNtcp tuvieron un 46% de RO así como una mediana de SLP de 8,2 meses. Esa información da a entender un bajo valor predictivo negativo de la prueba o porcentaje elevado de falsos negativos en la determinación en ADNtcp. En esos casos se hace obligatorio plantear la re-biopsia tumoral para confirmar la ausencia de mutación de resistencia T790M de una forma más definitiva (11).

Estudios más recientes sugieren como una herramienta dinámica y no traumática la monitorización de ADNtcp para detectar de forma precoz la presencia de resistencias adquiridas a osimertinib (12). Evaluando ese procedimiento en el estudio AURA los pacientes con ADNtcp indetectable tenían una SLP por RECIST (19,6 frente a 13,1 meses) así como mayor duración del tratamiento (25,2 frente a 18,2 meses) respecto a aquellos con ADNtcp detectable. Información adicional sugiere la posibilidad de hallar en plasma mutaciones adquiridas relacionadas con resistencia a osimertinib tales como, MEK 1, KRAS, PIK3CA, JAK2 y en especial EGFR C797S o amplificaciones de MET, EGFR y KRAS o inserción HER2 exon 20 (12).

De igual manera, basándose en el estudio fase III FLAURA (previamente comentado) llevado a cabo en primera línea de tratamiento en pacientes con CPNM avanzado con EGFR mutado (Ex19 delección o L858R mutación) comparando osimertinib frente a gefitinib y erlotinib (brazo control) se han dado a conocer los resultados de un objetivo secundario exploratorio analizando la utilidad de la determinación de las mutaciones de EGFR en ADNtcp. Para ello, se dispusieron de 556 muestras

de tejido para comparar con muestras en plasma (cobas® EGFR Mutation Test, Roche Molecular Systems). En 359 casos (65%) el resultado en plasma fue positivo para detectar alguna mutación frente a 124 (22%) que fueron negativos y 73 perdidas (13%). En el estudio se describe una sensibilidad (positivo) del 79% y una especificidad (negativo) del 99% para la detección de la delección del 19 así como del 68% y 99% en la mutación L858R, respectivamente. En los pacientes con presencia de mutación tanto en tejido (HR 0,46; 95% CI, 0,37, 0,57;  $p < 0,0001$ ) como en plasma (HR 0,44; 95% CI, 0,34, 0,57;  $p < 0,0001$ ) hubo similares resultados confirmando la ventaja en la mediana de SLP a favor de osimertinib con respecto al brazo control. Cuando se analizan los resultados en la mediana de SLP de los 124 casos con determinación negativa en ADNtcp se confirma su bajo valor predictivo negativo, manteniéndose la ventaja a favor de osimertinib frente al brazo control (mediana de 23 frente a 15 meses; HR 0,48; 95% CI, 0,28, 0,80;  $p = 0,0047$ ). En el análisis de las RO también se confirma el valor predictivo de la determinación plasmática con presencia de mutación, pero el bajo valor predictivo negativo, dado que los pacientes con mutación en ADNtcp tuvieron un 86% de RO frente al 78% de los que no la tenían. Esos datos apoyan la utilidad clínica de la determinación de las mutaciones EGFR en ADNtcp cuando son positivas también para seleccionar a pacientes a ser tratados con osimertinib en primera línea, no siendo definitivo su valor cuando es negativa (14).

En resumen, las agencias reguladoras y guías terapéuticas coinciden en aceptar la indicación de osimertinib en base a la determinación positiva de T790M bien en ADNtcp o en tejido tumoral tras fallo a un ITK, teniendo en cuenta que la re-biopsia en tejido tumoral debería plantearse obligatoriamente en caso de haber sido negativa en el primero de los procedimientos. Sin embargo, se sigue exigiendo la determinación aún en tejido tumoral de la delección Ex19 o la mutación L858R para su indicación en primera línea de tratamiento. Se desconoce hasta ahora, el porcentaje de pacientes con presencia de inicio de T790M+ tanto en tejido como en plasma, información no referida en los datos aportados por el estudio FLAURA (Figs. 1 y 2).

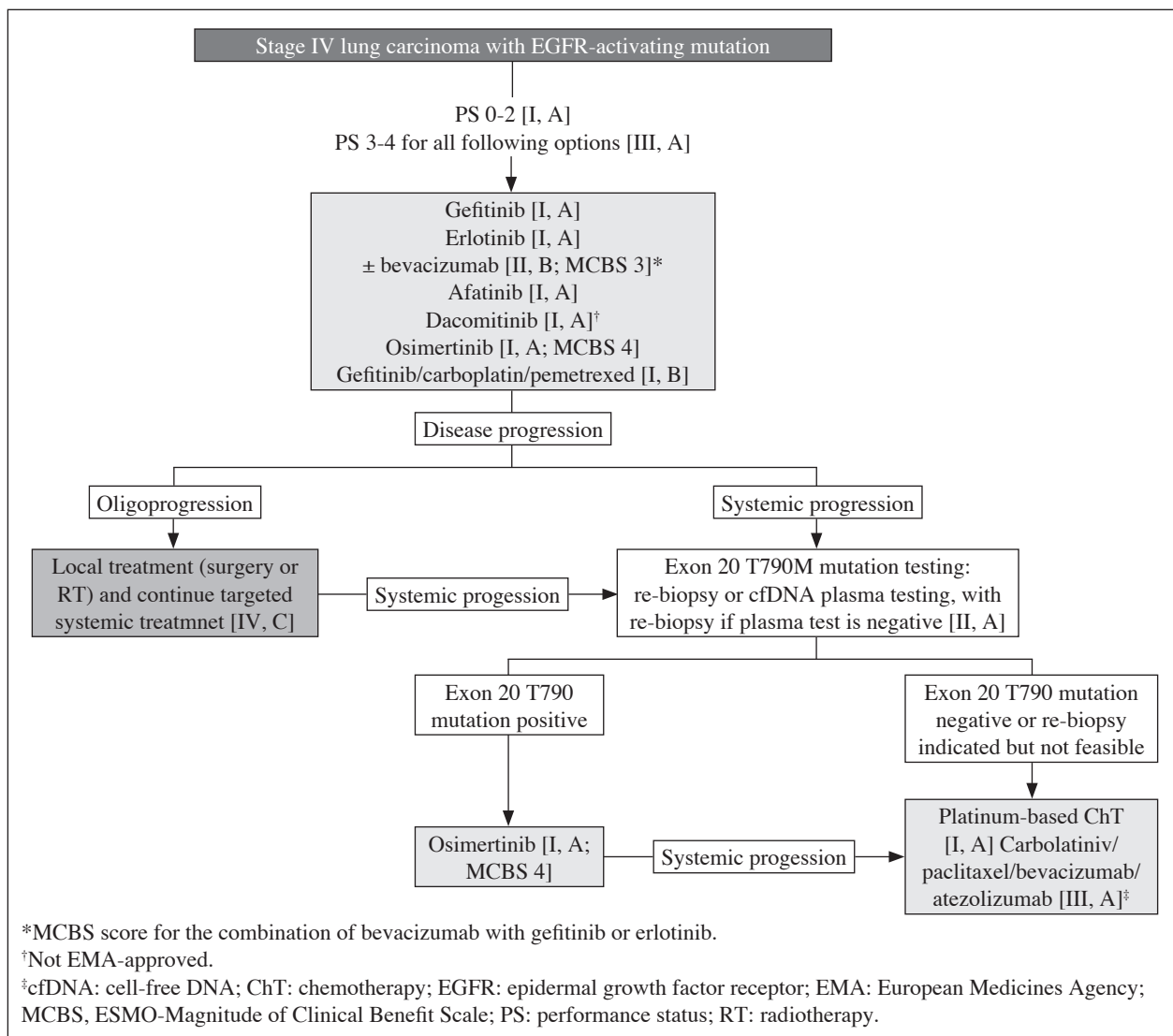


Fig. 1. Recomendaciones ESMO CPNM avanzado (3).

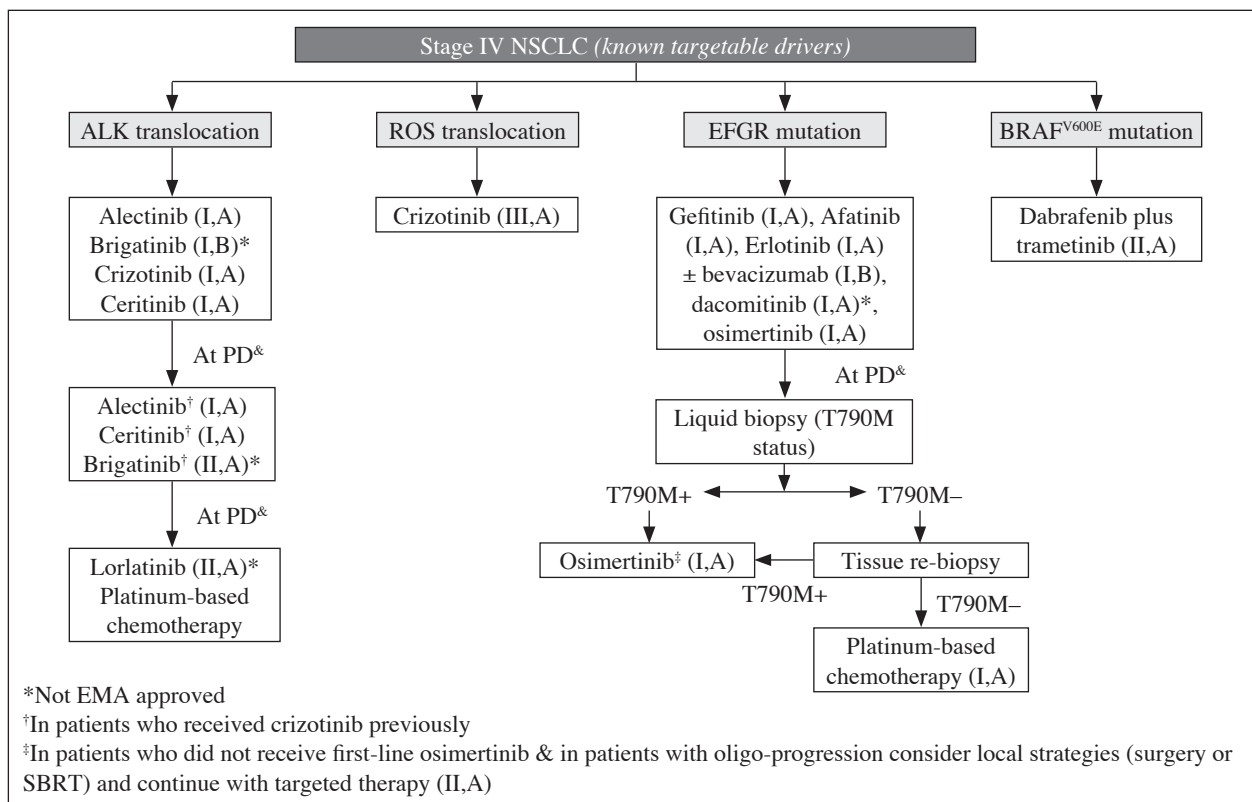


Fig. 2. Recomendaciones SEOM CPNM avanzado (4).

BIBLIOGRAFÍA

- Shi Y, Au JS, Thongprasert. A prospective, molecular epidemiology study of EGFR mutations in Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer of adenocarcinoma histology (PIONEER). *J Thorac Oncol* 2014;9:154-62.
- Hirsch FR, Suda K, Wiens J, et al. New and emerging targeted treatments in advanced non-small-cell lung cancer. *Lancet* 2016;388:1012-24.
- Planchard D, Popat S, Kerr K, et al. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2018;29(Suppl. 4):iv192-iv237.
- Majem M, Juan O, Insa A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of non-small cell lung cancer (2018). *Clinical and Translational Oncology*. DOI: 10.1007/s12094-018-1978-1.
- Mok TS, Wu YL, Ahn MJ, et al. Osimertinib or Platinum-Pemetrexed in EGFR T790M-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:629-40.
- Balak MN, Gong Y, Riely GJ, et al. Novel D761Y and Common Secondary T790M Mutations in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutant Lung Adenocarcinomas with Acquired Resistance to Kinase Inhibitors. *Clin Cancer Res* 2006;12(21): 6495-501.
- 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.
- Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov* 2014;4:1046-61.
- Lamb YN, Scott LJ. Osimertinib: A Review in T790M. Positive Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Target Oncol* 2017;12:555-62.
- Sacher AG, Paweletz C, Dahlberg SE, et al. Prospective Validation of Rapid Plasma Genotyping for the Detection of EGFR and KRAS Mutations in Advanced Lung Cancer. *JAMA Oncol* 2016;2:1014-22.
- Oxnard GR, Thress KS, Alden RS, et al. Association between Plasma Genotyping and Outcomes of Treatment With Osimertinib (AZD9291) in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2016;34:3375-82.
- Chen K, Zhou F, Shen W, et al. Novel Mutations on EGFR Leu792 Potentially Correlate to Acquired Resistance to Osimertinib in Advanced NSCLC. *J Thorac Oncol* 2017;12:e65-8.
- Ramalingam SS, Yang JC, Lee CK, et al. Osimertinib As First-Line Treatment of EGFR Mutation-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:841-9.
- Gray J, Okamoto I, Sriuranpong V, et al. Osimertinib vs SoC EGFR-TKI as First-Line Treatment in Patients with EGFRm Advanced NSCLC (FLAURA): Plasma ctDNA Analysis. *J Thoracic Oncology* 2017;12(11):S1754-S5.

# Contribución de los biosimilares a la innovación terapéutica

A. CARRATO MENA

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

Los fármacos biológicos, derivados de un organismo vivo, forman parte del tratamiento del cáncer personalizado. Han conseguido incrementos significativos de la eficacia de los tratamientos antineoplásicos que ha resultado en una mayor supervivencia de nuestros pacientes. En un 20% de fármacos biológicos innovadores se tomaron medidas regulatorias por seguridad (1). Los anticuerpos monoclonales murinos, quiméricos o humanizados, agentes dirigidos a dianas específicas, citoquinas, factores de crecimiento hematopoyéticos, etc. se han incorporado definitivamente a nuestro arsenal terapéutico (2). El 90% de los fármacos biotecnológicos, en España, se dispensan en los hospitales y son responsables de más del 50% del gasto farmacéutico. Una vez vencida la patente de dichos fármacos innovadores, se ha iniciado el desarrollo de medicamentos biosimilares y su legislación regulatoria. Europa va por delante de Estados Unidos en el desarrollo de biosimilares.

Son proteínas de alto peso molecular con estructura compleja e inestable y riesgo de inmunogenicidad. No tienen ninguna similitud con los denominados genéricos, que son moléculas mucho más pequeñas, parecidas al fármaco original, y obtenidas por síntesis química. Su tiempo de desarrollo y costes de producción por fármaco, son muy distintos: los genéricos requieren unos 3 años y de 1-1,5 millones de euros, y los biosimilares precisan de 6 a 9 años de desarrollo y un presupuesto de 50-100 millones de euros. Los costes asociados a la investigación, desarrollo y fabricación de los biosimilares son mayores que los de síntesis química, debido a su mayor complejidad y duración y los requerimientos de ensayos clínicos por las agencias reguladoras, que condicionan un precio más elevado.

Pequeñas diferencias en el proceso de producción y purificación de un fármaco biológico pueden influir en las características del producto final. Un biosimilar es un fármaco muy parecido, pero no idéntico a la molé-

cula original. Tanto los fabricantes de los medicamentos originales como los de biosimilares, han modernizado su proceso de producción acorde con la tecnología más actualizada.

Los biosimilares precisan de una autorización centralizada por las agencias regulatorias europeas (EMA) y norteamericanas (FDA), que exigen un programa de ensayos clínicos fase I y III, controlado y adecuadamente dimensionado, en el que se demuestre la seguridad y la equivalencia terapéutica del biosimilar con el fármaco de referencia, para cada una de las indicaciones del mismo. Una vez demostrada la equivalencia en la principal indicación, se puede hacer una extrapolación al resto de indicaciones (3). Es un aspecto que inquieta a los clínicos cuando existan dudas fundamentadas de que el mecanismo de acción no sea el mismo para las diferentes indicaciones. La eficacia en cada indicación debería demostrarse fehacientemente. Es deseable que los resultados de dichos ensayos clínicos sean publicados en revistas biomédicas de prestigio, que utilicen la revisión por pares. Y que el laboratorio farmacéutico que los elabore, esté sometido a auditorías por las autoridades sanitarias competentes que certifiquen la calidad del proceso, así como la eficacia y la seguridad del biosimilar. El comité de productos medicinales para uso humano (CHMP) de la EMA, ha valorado positivamente la utilización de 15 principios activos en 52 biosimilares.

Además de la indicación, son relevantes las características del producto, su eficacia, seguridad e inmunogenicidad, así como la trazabilidad y farmacovigilancia, necesaria para registrar los efectos no identificados durante su desarrollo clínico, que pueden suceder en pacientes con diferentes características genéticas y metabólicas, inmunogenicidad, efectos adversos, etc. Es conocido el caso de la aplasia eritrocitaria pura inducida por anticuerpos, en algunos pacientes tratados con tipo determinado de eritropoyetina, en la que se sustituyó la albúmina

por polisorbato 80 y glicina (4). La posible inducción de inmunogenicidad generalmente no tiene relevancia clínica, pero puede ocasionar trastornos autoinmunes o disminución de la eficacia de la molécula. Con respecto a la trazabilidad, desde la Agencia Española del Medicamento del Ministerio de Sanidad y Consumo (MSC) se ha cursado un plan de farmacovigilancia en el que cuando se recibe una nota con posibles reacciones adversas, se debe identificar el fármaco por el nombre completo, junto con su marca comercial, número de lote y nombre del laboratorio titular. Todo ello para garantizar continuamente la calidad, eficacia y seguridad de los biosimilares y que puedan ser utilizados en las mismas indicaciones de las moléculas originales.

Son fármacos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico, los contemplados en la Orden SCO/2874/2007 de 28 de septiembre del MSC, que hace expresa mención a los medicamentos biológicos, entre los que se encuentran los biotecnológicos. Valorar si son intercambiables los biosimilares por las moléculas originales, es un debate que puede tener lugar en las Comisiones de Farmacia de los Hospitales, donde tienen que estar plenamente representadas todas las partes implicadas, médicos, farmacéuticos y administración.

El parámetro coste/eficacia se verá impactado con su introducción. Desde 2009 a 2016 el Sistema Nacional de Salud (SNS) ha ahorrado unos 478 millones de euros gracias a la entrada de los biosimilares en el mercado. Un montante que se multiplicará por cuatro en el periodo que va de 2017 a 2020, teniendo en cuenta tanto los productos que ya están en el mercado como los próximos lanzamientos; más de 2400 millones de euros en poco más de una década (Regina Múzquiz). Los biosimilares introducen competencia en el mercado y ocasionan una reducción de los precios en los fármacos innovadores que permiten una sostenibilidad financiera y la incorporación de nuevos fármacos para el tratamiento más eficaz del cáncer.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Giezen TJ, Mantel-Teeuwisse AK, Straus SM, et al. Safety-related regulatory actions for biologicals approved in the United States and in the European Union. *JAMA* 2008;300:1887-96.
2. Biotechnology medicines in development. Report 2008. Available at: <http://www.phrma.org/files/Biotech%202008.pdf>
3. European Medicines Agency (EMA). Guideline on Similar Biological Medicinal Products Containing Biotechnology-Derived Proteins as Active Substance. Non-Clinical and Clinical Issues. EMA/CHMP/BWP/42832/2005
4. Schellekens H, Jiskoot W. Eprex-associated pure red cell aplasia and leucocytes. *Nat Biotechnol* 2006;24(6):613-4.

# Revisión del desarrollo y resultados clínicos del biosimilar de trastuzumab

A. LLOMBART CUSSAC

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitari Arnau Vilanova. Valencia*

El cáncer de mama permanece como la principal causa de cáncer y también de muerte en las mujeres menores de 70 años en España. A pesar de un patrón de incidencia creciente, la mortalidad ha disminuido en relación principalmente al diagnóstico precoz y las mejoras en los tratamientos, así como en el acceso universal.

Uno de los principales avances en el tratamiento del cáncer de mama ha sido el desarrollo de anticuerpos monoclonales humanizados (mAb); siendo trastuzumab (anticuerpo frente al receptor HER2) el agente que provocó un cambio radical en el manejo de esta enfermedad.

Trastuzumab se aprobó por primera vez como tratamiento para pacientes con enfermedad avanzada y sobreexpresión de HER2 en el año 2000 por la Agencia Europea del Medicamento (EMA), comercializándose en España en 2001 aun cuando un acceso expandido ya había sido puesto en marcha por la compañía original desde finales de 1999. Desde 2011 la indicación de trastuzumab se amplió a estadios iniciales HER2-positivo a resultas de los impresionantes beneficios obtenidos en todos los estudios tanto en el escenario de adyuvancia como de neoadyuvancia.

Las terapias basadas en trastuzumab se consideran el tratamiento estándar en pacientes con cáncer de mama HER2[+] tanto en estadios tempranos como avanzados; sin embargo, estudios observacionales de real-World data (RWD) sugieren que entre el 12% y el 54% de las pacientes diagnosticadas en amplias regiones del mundo, incluyendo Estados Unidos, Europa o China no recibieron trastuzumab o ninguna otra alternativa anti-HER2 como tratamiento de primera línea de enfermedad avanzada. Las ratios en pacientes con enfermedad precoz son similares. La principal razón que limita el acceso al tratamiento con trastuzumab es la financiación de los tratamientos (7).

La Agencia Europea fue la primera en generar unos procedimientos seguros de aprobación de biosimilares

que aseguren entre otros la seguridad y trazabilidad de estos fármacos. De hecho, este proceso fue luego replicado por otras agencias reguladoras como la FDA y permiten contrastar el grado de esfuerzo en garantizar la calidad y seguridad de estos compuestos.

La aprobación por parte de la UE de un biosimilar implica pruebas comparativas exhaustivas entre el biosimilar enviado y la referencia médica para demostrar la biosimilaridad general. Estos “estudios de comparabilidad” representan la piedra angular de un desarrollo biosimilar e involucran pruebas comparativas directas diseñadas para investigar si existen diferencias clínicamente significativas entre el biosimilar y el medicamento de referencia en términos de eficacia, seguridad y potencia.

El proceso completo se organiza en tres etapas, que comprenden estudios comparativos de calidad, estudios comparativos preclínicos y en último término estudios clínicos comparativos (Fig. 1). La extensión y la naturaleza de los datos requeridos en cada paso dependen de los resultados obtenidos en los pasos anteriores, de modo que cualquier diferencia en la eficiencia clínica se excluye. De hecho, a diferencia de un compuesto innovador, la robustez de los datos de los biosimilares se sustenta en los pasos iniciales (equivalencia preclínica) y los datos clínicos solo pretenden garantizar la ausencia de diferencias groseras.

Permitiendo un mayor uso de la terapia anti-HER2, la patente europea para trastuzumab expiró en 2014. A fecha de hoy cinco biosimilares del trastuzumab de referencia han sido ya autorizados en Europa y cuatro están ya disponibles en el mercado español. Además, otras compañías están en el proceso de aprobación o de reclutamiento en estudios clínicos de nuevos biosimilares del trastuzumab.

Un hecho que consolida la solidez y viabilidad de los biosimilares y en concreto de trastuzumab es la importante implicación de laboratorios volcados en la innova-



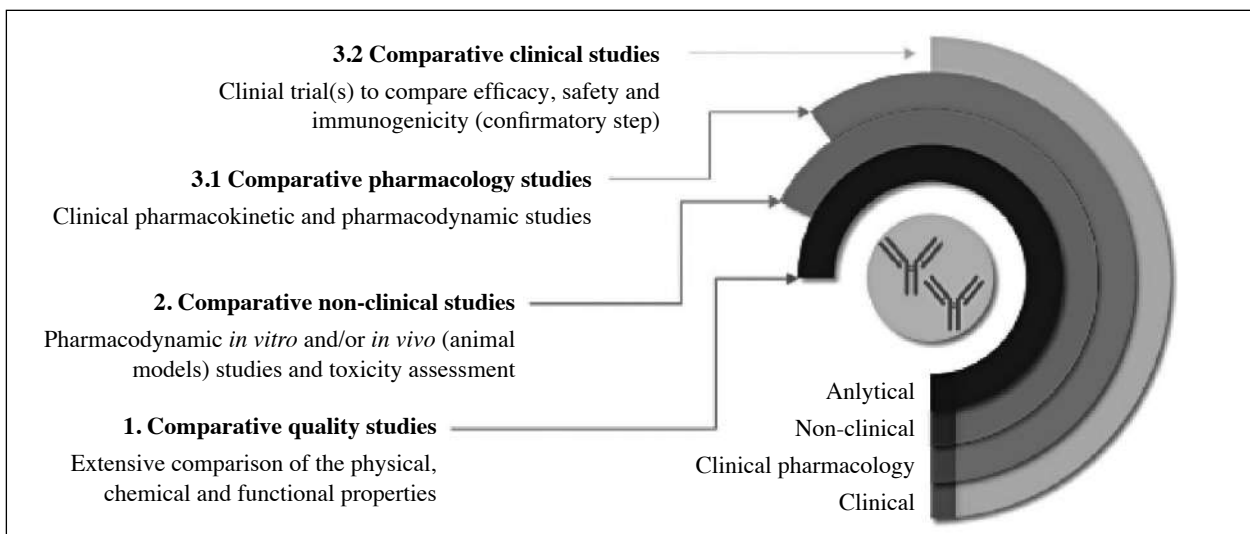


Fig. 1.

ción en oncología como Amgen, MSD, Pfizer o Novartis. Los datos aportados por los distintos biosimilares de trastuzumab tanto en las fases preclínicas como en los ensayos clínicos demuestran una equivalencia terapéutica fuera de dudas. La introducción de estos fármacos supone un nuevo reto clínico. El aspecto innovador no reposa en la clínica sino en la garantía de una mayor accesibilidad para los pacientes en países o estructuras

sanitarias con recursos limitados. Obviamente en España el acceso a este fármaco ha estado garantizado en todas las indicaciones aprobadas y la gestión- negociación con el original como sus biosimilares deben ir encaminados a redirigir los recursos a invertir en otras necesidades sanitarias y particularmente a garantizar la accesibilidad a terapias o procedimientos diagnósticos innovadores en oncología.

## Cómo seleccionar un biosimilar para su incorporación en la práctica clínica

C. A. RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca-IBSAL. Salamanca*

La llegada de biosimilares de anticuerpos monoclonales al campo del tratamiento de tumores sólidos en Oncología constituye una oportunidad que contribuye a la sostenibilidad, en un contexto de acelerada incorporación de importantes innovaciones terapéuticas en el tratamiento del cáncer. Los biosimilares, de hecho, brindan la oportunidad de conseguir un equilibrio entre la innovación y la sostenibilidad, y en este sentido son bienvenidos por la sociedad científica y todos los profesionales dedicados al tratamiento del cáncer de mama. Al margen de los aspectos técnicos y regulatorios de las agencias correspondientes, la publicación de posicionamientos sobre biosimilares de anticuerpos monoclonales que han llevado a cabo tanto la SEOM como ESMO constituyen documentos clave a la hora de ayudar al oncólogo médico en su labor –conjunta con las unidades de gestión y los servicios de farmacia– de decidir cual es el mejor procedimiento de incorporación de los biosimilares a la práctica clínica (1,2).

La peculiaridad de los biosimilares de anticuerpos monoclonales, como es, por ejemplo, el trastuzumab para el tratamiento del cáncer de mama, radica en que se trata de moléculas considerablemente diferentes a otros biosimilares ya en uso, menos complejos, y con los que se cuenta con mucha más experiencia de uso en oncología, como pueden ser las eritropoyetinas o los factores estimulantes de colonias. Se trata, por tanto, de moléculas mucho más complejas, y, sobre todo, como ocurre con el mencionado biosimilar de trastuzumab, que, en muchos casos, cuentan con numerosos mecanismos de acción, que cuenta con diferentes poblaciones diana –adyuvancia, neoadyuvancia y enfermedad avanzada– y con diferentes objetivos terapéuticos o *end points* en función del escenario clínico considerado –respuesta completa patológica, respuesta objetiva, supervivencia global, supervivencia libre de enfermedad–.

No es viable, ni es necesario realizar múltiples estudios fase III para cada uno de los posibles escenarios.

El desarrollo de un biosimilar se sustenta esencialmente en la realización de estudios de comparabilidad biológica en los cuales se muestre su similitud con el biológico de referencia, se garantice su seguridad y se evalúen aspectos relacionados con su inmunogenicidad. Finalmente, al menos, un estudio fase III será necesario para finalizar el desarrollo del mismo (3).

Es preciso, pues, desarrollar un biosimilar en los escenarios más reproducibles y fiables que permitan demostrar la equivalencia terapéutica frente al biológico de referencia, una vez se haya probado su equivalencia desde el punto de vista farmacocinético y otros parámetros en las fases preclínicas y en la fase I.

En el caso del cáncer de mama HER2 positivo, y del desarrollo de trastuzumab, hay distintos escenarios en los que es posible realizar ensayos fase III para establecer la similitud, de biosimilares de trastuzumab con el biológico de referencia (Fig. 1). Uno de ellos es el de la enfermedad metastásica, que, aunque técnicamente válido, no siempre es considerado el escenario ideal, dado que se trata de una población heterogénea, incluyendo el potencial sesgo derivado de los cambios de la enfermedad a lo largo del tiempo (ej.: uso biopsias del diagnóstico inicial con cambios en la expresión de HER2 en la recaída). Se trata, además, de pacientes más inmunocomprometidas que aquellas con enfermedad precoz, lo que puede influir en aspectos relacionados con la inmunogenicidad del fármaco.

La enfermedad precoz, y en particular el tratamiento neoadyuvante, puede considerarse un escenario más apropiado. Se cuenta con pacientes mucho más homogéneas, con un tumor recientemente biopsiado, y se dispone de un *endpoint* alcanzable en un tiempo corto: la respuesta completa patológica.

Una propuesta, a la hora de considerar adecuada la incorporación de un biosimilar a la práctica clínica podría ser la realización de un listado de puntos fundamentales,

**¿Cuál es la Población más apropiada para establecer la similitud de biosimilares de Trastuzumab en Ca. de Mama?**

	ENFERMEDAD METASTÁSICA	NEOADYUVANCIA / ADYUVANCIA
<b>PK</b>	(-) Afectada por el estado del paciente y la extensión del tumor	(+) Población Homogénea en buen estado general
<b>Eficacia/Seguridad</b>	(-) Población Heterogénea que afecta al resultado final. Necesita control y estratificación por múltiples factores (uso previo de QT/AcMo, evolución del status...). Difícil selección de grupo homogéneo	(+) Características base del paciente que permite seleccionar una población homogénea no afectada por factores externos
<b>Inmunogenicidad</b>	(-) Pacientes inmuno-comprometidos con un sistema inmune afectado por su estado y por la quimioterapia concomitante que recibe	(+) Sistema inmune parcialmente deteriorado durante los ciclos de quimioterapia, pero podría recuperar su estado normal tras ese período

Fig. 1.

algo así como una lista de verificaciones o *checklist* (Fig. 2) (4,5):

1. Que el biosimilar disponga de estudios de comparabilidad cualitativa y biológica, estudios adecuados de farmacodinámica, farmacocinética e inmunogenicidad en voluntarios sanos al inicio del desarrollo. En nuestro medio esto es incuestionable puesto que son requisitos que exige la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) (3).
2. Que la fase clínica se realice en una población sensible, como, por ejemplo, pacientes con cáncer de mama en estados precoces con neoadyuvancia. Siendo la enfermedad metastásica un escenario también aceptable, es deseable que al menos un estudio se haya realizado en este grupo de pacientes, lo que aporta solidez a la información disponible.
3. Que el *endpoint* utilizado sea el más adecuado: si se trata de neoadyuvancia en cáncer de mama HER2+ es recomendable que sea la respuesta completa patológica.
4. Que la fase clínica, aparte del objetivo primario, cuente con objetivos secundarios a medio y a largo plazo que proporcionen información acerca de otros parámetros importantes como son la supervivencia libre de la enfermedad o supervivencia global.

5. Por último, que haya datos sólidos sobre toxicidad, que se demuestre que no hay diferencias en cuanto a seguridad entre el biosimilar y el fármaco de referencia y también que se disponga de buenos datos de inmunogenicidad, es decir, que no se generan anticuerpos neutralizantes diferentes con el fármaco original y el biosimilar.
6. Y una vez que el producto esté comercializado, debe garantizarse la trazabilidad y farmacovigilancia adecuadas, para la obtención de datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

Hasta el momento hay datos de cinco biosimilares de trastuzumab que cuentan con ensayos clínicos, cuatro de ellos ya comercializados o a punto de hacerlo en nuestro medio (6-11). Los cuatro cuentan con estudios en neoadyuvancia cuyo objetivo primario es la pCR (en uno de los casos, objetivo secundario). Todos ellos son estudios aleatorizados de no inferioridad en los que el objetivo es alcanzar una tasa de respuesta completa patológica que no se desvíe de unos límites preestablecidos en cuanto al parámetro de eficacia; normalmente estos límites están en el  $\pm 13-15\%$ . En todos los estudios se ha conseguido dicho objetivo.

Mención aparte, y lejos del objetivo de este resumen es la toma de decisiones en lo que se refiere a la *extrapolación e intercambiabilidad* de los fármacos biosimilares. En este sentido es de gran utilidad la consulta de los posicionamientos de las sociedades científicas (1,2).



Fig. 2.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica. Posicionamiento SEOM sobre Biosimilares [consultado 7-10-2018]. Disponible: [https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento\\_sobre\\_biosimilares\\_mayo\\_2018.pdf](https://www.seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Posicionamiento_sobre_biosimilares_mayo_2018.pdf)
2. Taberero J, Vyas M, Giuliani R, et al. Biosimilars: a position paper of the European Society for Medical Oncology, with particular reference to oncology prescribers. *ESMO Open* 2016;1:e000142. DOI:10.1136/esmoopen-2016-000142
3. European Medicines Agency. Guideline on Similar Biological Medicinal Products [consultado 7-10-2018]. Disponible en: [www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2014/10/WC500176768.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2014/10/WC500176768.pdf). Publicado: 23-10-2014
4. Rodríguez CA. Biosimilares en oncología: ¿oportunidad o amenaza? [consultado 7-10-2018]. Disponible en: [https://www.forodebateoncologia.net/wp-content/uploads/2018/07/30Sábado\\_Mesa2Biosilimares\\_1.Rodriguez.pdf](https://www.forodebateoncologia.net/wp-content/uploads/2018/07/30Sábado_Mesa2Biosilimares_1.Rodriguez.pdf)
5. Rodríguez CA. Conceptos clave en biosimilares. Posicionamiento de las Sociedades Científicas [consultado 7-10-18]. Disponible: [http://www.acllo.es/wp-content/uploads/salamanca\\_2018/ponencias/CesarRodriguez.pdf](http://www.acllo.es/wp-content/uploads/salamanca_2018/ponencias/CesarRodriguez.pdf)
6. Pivot X, Bondarenko I, Nowecki Z, et al. Phase III, Randomized, Double-Blind Study Comparing the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of SB3 (Trastuzumab Biosimilar) and Reference Trastuzumab in Patients Treated With Neoadjuvant Therapy for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Positive Early Breast Cancer. *J Clin Oncol* 2018;36:1-7.
7. Stebbing J, Baranau Y, Baryash V, et al. CT-P6 compared with reference trastuzumab for HER2-positive breast cancer: a randomized, double-blind, active-controlled, phase 3 equivalence trial. *Lancet Oncol* 2017;S1470-2045(17)30434-5. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/>
8. Von Minckwitz G, Colleoni M, Kolberg HC, et al. Efficacy and safety of ABP 980 compared with reference trastuzumab in women with HER2-positive early breast cancer (LILAC study): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2018. DOI: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30241-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30241-9)
9. Von Minckwitz G, Zhang N, Santi P, et al. Biosimilar ABP 980 in patients with early breast cancer: results of single switch from trastuzumab to ABP 980. Poster presented at: San Antonio Breast Cancer Symposium 2017. San Antonio TX.
10. Lammers PE, Dank M, Masetti R, et al. Neoadjuvant PF-05280014 (a potential trastuzumab biosimilar) versus trastuzumab for operable HER2+ breast cancer. *British J Can* 2018;119:266-73. DOI: 10.1038/s41416-018-0147-1
11. Rugo HS, Barve A, Waller CF, et al. Effect of a Proposed Trastuzumab Biosimilar Compared With Trastuzumab on Overall Response Rate in Patients With ERBB2 (HER2)-Positive Metastatic Breast Cancer. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;317:37-47.

## Novedades en el estadio III de CPNM

M. MAJEM TARRUELLA

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

Aproximadamente un 20-30% de los pacientes con CPNM se diagnostican es estadio III, es decir con enfermedad localmente avanzada no subsidiarias de tratamiento quirúrgico. El tratamiento estándar en este contexto consiste la asociación de radioterapia y quimioterapia basada en un doblete con platino. Sin embargo, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes que han recibido quimiorradioterapia es escasa (aproximadamente 8 meses), y solo el 15% de los pacientes estarán vivos a los 5 años. En los últimos años se han desarrollado muchos ensayos clínicos basados en cambio de dosis de radioterapia, añadir nuevos quimioterápicos, o bien implementar fármacos contra nuevas dianas terapéuticas bien de forma concomitante, o bien como terapia de mantenimiento tras la finalización de la quimiorradioterapia. Sin embargo, lamentablemente, no se ha conseguido mejorar los resultados de SLP ni de supervivencia global (SG).

Recientemente la administración del fármaco anti-PDL1 durvalumab como tratamiento de consolidación durante un año en pacientes con CPNM estadio III irreseccable tratados con QT-RT radical y que no han presentado progresión de la enfermedad se ha establecido como un nuevo estándar.

Ello se basa en los resultados de un ensayo clínico fase III, el estudio PACIFIC, en el que los pacientes con CPNM estadio III irreseccables que habían sido tratados con quimioterapia y radioterapia concomitante y no habían progresado se aleatorizaban a recibir durvalumab de consolidación o placebo durante 1 año. El tratamiento con durvalumab demostró un beneficio en términos de SLP (17,2 meses frente a 5,6 meses, respectivamente; HR, 0,51; 95% CI, 0,41-0,63) y la supervivencia global, con una supervivencia a 2 años del 66,3% (95% CI, 61,7-70,4) en la rama de tratamiento con durvalumab al 55,6% (95% CI, 48,9-61,8) en la rama placebo (HR, 0,68; 99,73% CI, 0,47-0,997;  $p = 0,0025$ ) (Figs. 1 y 2). El beneficio fue consistente en todos los subgrupos preespecificados. El tratamiento fue bien tolerado: el 15,4% de los pacientes discontinuó el tratamiento por toxicidad, siendo de grado 3-4 en el 30,5% de los pacientes tratados con durvalumab y del 26% en el grupo placebo. La Agencia Europea del Medicamento ha aprobado durvalumab como tratamiento de consolidación en pacientes con CPNM localmente avanzado o irreseccable, con expresión de PD-L1  $\geq 1\%$  de las células tumorales, y cuya enfermedad no haya presentado progresión tras la quimiorradioterapia basada en platino en base a un análisis *post hoc* no planificado.

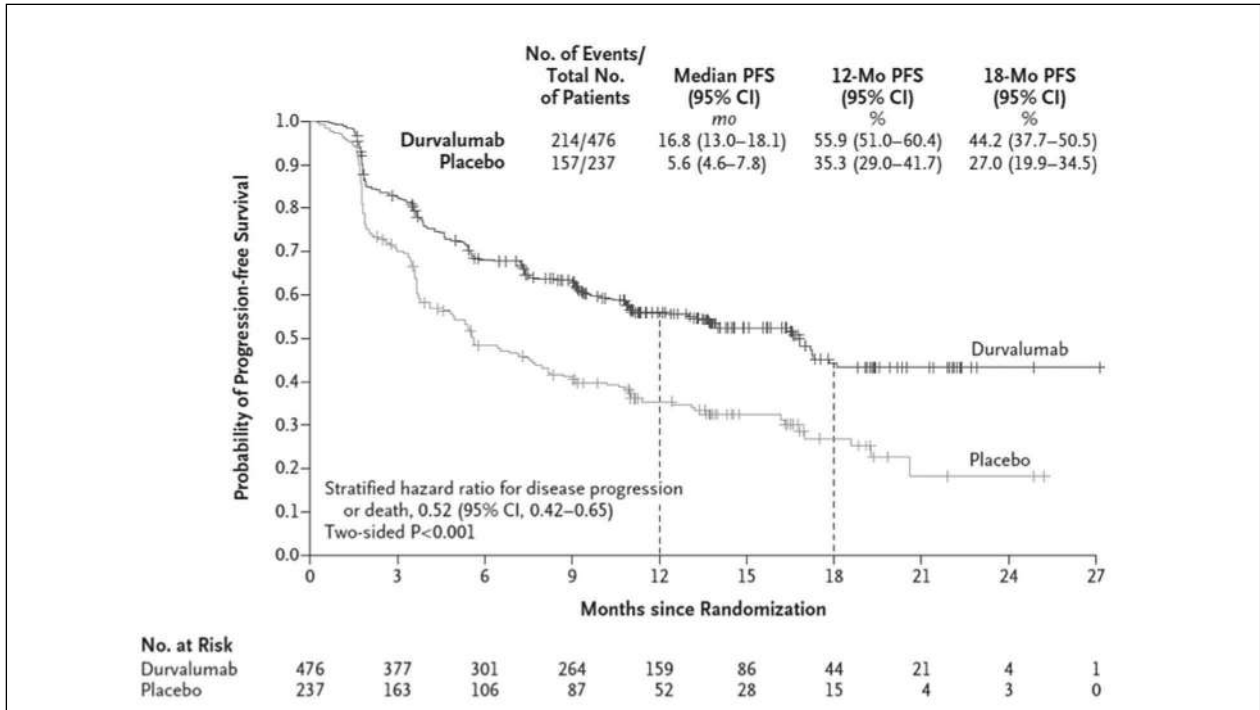


Fig. 1. Ensayo PACIFIC. Supervivencia libre de progresión.

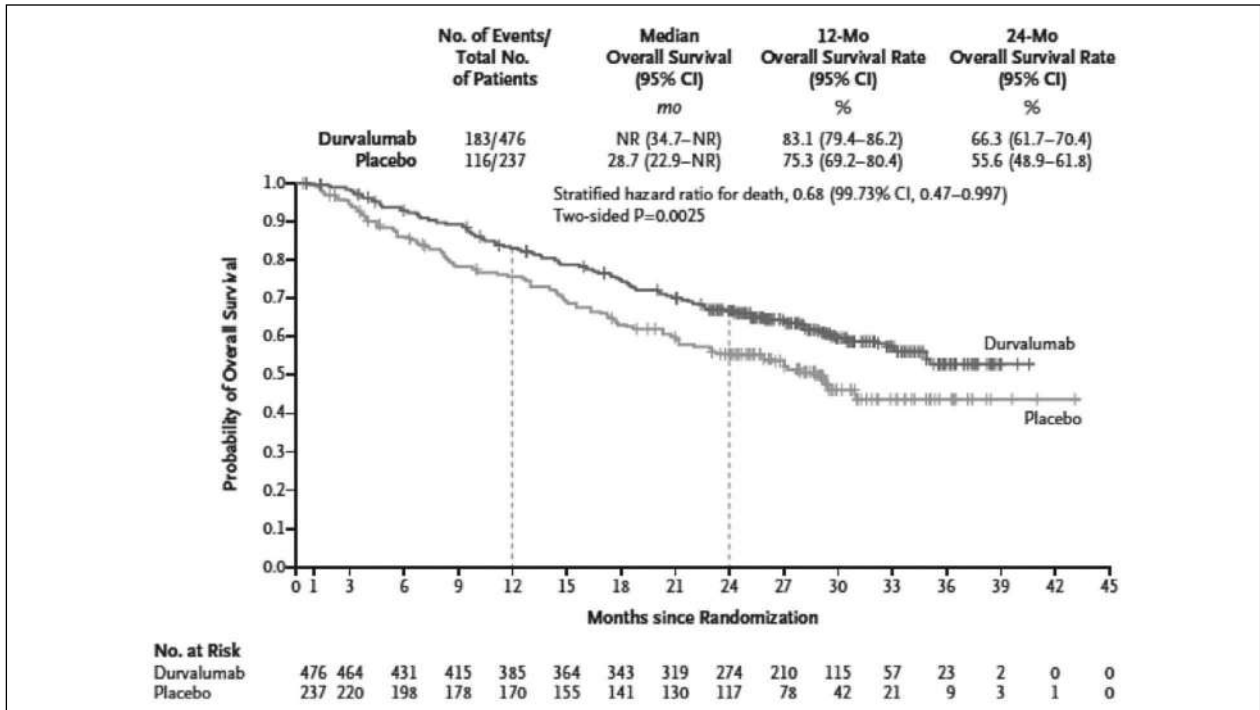


Fig. 2. Ensayo PACIFIC. Supervivencia global.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *New England J Med* 2017;377:1919-29.
2. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med* 2018;379:2342-50.

# Nuevos hitos en el abordaje del cáncer de pulmón no microcítico con inmunoterapia, de tumores avanzados a estadios tempranos

M. PROVENCIO PULLA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid*

Lung cancer is the primary cause of cancer mortality in western countries. Approximately 80% of lung cancers are non-small-cell lung cancer (NSCLC).

In Spain occur about 18,800 new cases per year and has been responsible for 19,513 deaths in 2006, twice the mortality of colon cancer (the most common tumor in absolute terms in Spain) and NSCLC accounts for 85% of newly diagnosed cases. Most patients are diagnosed with unresectable disease and around 40% advanced disease. The cure is unlikely in patients with NSCLC and locally advanced stage who are not surgical candidates, with a 3-year survival rate of 27% in those patients receiving chemotherapy and concomitant radiotherapy. On the contrary, in localized stages (stage I, II, IIIA) with surgical resection and cytostatic therapy, a survival of 5 years of 51% is achieved and those with an absolute benefit in survival at 5 years of 5.4%, especially in patients with good performance status (PS).

At diagnosis, at least 40% of patients are diagnosed at an advanced stage and a third locally advanced disease (stage III). In the past, radiation therapy was considered standard therapy for patients with stage IIIA and IIIB, but presented poor survival with poor local control and early development of distant disease. Patients with inoperable stage III treated with chest radiation therapy alone, had a median survival of 11.9 months, survival at 2 years of 10-20% and 3 years 5-10%.

Patients with stage IIIA disease with clinically evident N2 nodal spread have an overall 5-year survival rate of only 10%-15%, although this falls to 2%-5% in those with bulky mediastinal N2 involvement. The surgical management of stage IIIA NSCLC remains highly controversial and most patients with stage IIIB disease are generally considered inoperable. The aims of therapy in stage III NSCLC are to increase both locoregional and

systemic control of the disease. As a matter of fact, it is reported that at least 80% of patients treated with local modalities alone will have micrometastases and will relapse. Strategies that have been investigated include induction chemotherapy, concomitant chemoradiotherapy, intensified radiotherapy and adjuvant treatment. Since distant metastases remain the major site of failure, it is likely that more effective cytotoxic or other anti-tumor agents will be required further to improve current levels of response and survival. Meta-analysis has suggested that cisplatin-based induction chemotherapy prior to surgery reduces risk of death by 13 % and increased absolute 5-year survival rates by 5%. Neoadjuvant therapy has theoretical advantages: in vivo assessment of response to chemotherapy helps identify patients who will potentially benefit from adjuvant chemotherapy, early treatment of micrometastatic disease, reduction in drug resistance by early exposure to treatment and downstaging with improved resectability. Potential disadvantages include: delay in local therapy secondary to toxicity, risk progression in chemo resistant patients and pre-operative complications.

An emerging hallmark of cancer is immunoevasion-the cancer cell's ability to avoid destruction by the immune system.

The immune response and the use of strategies to up-regulate surface proteins, including programmed death 1 (PD-1), is a new approach for the treatment of tumors. PD-L1 overexpression has been observed in 40% - 50% of all NSCLC tumors, on the set of all stages and histologies. Targeted therapy to PD-1 receptor and to PD-L1 ligands is intended to inhibit their intervention and is an attractive therapeutic option in the locally advanced NSCLC stage, which can reactivate the host immune responses and allow good long-term control of the tumor.

## Nuevos abordajes terapéuticos con la llegada de la inmunoterapia en carcinoma de pulmón no microcítico (CPNM) metastásico

E. ESTEBAN, C. ÁLVAREZ, P. SOLÍS, M. IZQUIERDO, S. FERNÁNDEZ, A. CASTILLO, M. MUÑIZ,  
P. JIMÉNEZ, A. REVUELTA, C. IGLESIAS, D. GÓMEZ, J. DEL RÍO, S. VALCÁRCEL, J. L. FERNÁNDEZ

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Central de Asturias (HUCA). Oviedo*

El carcinoma de pulmón sigue ostentando el liderazgo como la patología tumoral con mayor mortalidad en el mundo. La OMS clasifica este tumor en dos grandes grupos basados en su histología, tratamiento y pronóstico: Carcinoma de Pulmón No Microcítico (CPNM) y Microcítico (CPN). El CPNM da lugar a más del 85% de todos los casos e incluye a su vez al carcinoma no-escamoso (adenocarcinoma, carcinoma de células grandes y otros tipos) y el carcinoma escamoso (epidermoide) con un significado pronóstico y predictivo distinto (1). De forma cronológica, el tratamiento sistémico basado en agentes citotóxicos y en especial en combinaciones de platino de tercera generación, fue el primero en demostrar mejoría en la supervivencia y calidad de vida en pacientes con CPNM avanzado, con medianas de supervivencia global (SG) de 10-16 meses, dependiendo del tipo de histología y tratamiento de mantenimiento (2). En las dos últimas décadas las opciones de tratamiento en el CPNM han mejorado y progresado en las perspectivas pronosticas, en particular en un subgrupo de pacientes que muestran unas características genéticas mutacionales (*drivers*) responsables de su origen y subsidiario de un tratamiento específico basado en el receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), translocación EML4-ALK o ROS-1. De forma global, dicha población no seleccionada representa entre el 1-10% de los pacientes, alcanzando medianas de SG superiores a los 24 meses con su tratamiento específico o de precisión (3). Mas recientemente, la inmunoterapia moduladora basada en anticuerpos monoclonales dirigidos contra antígenos quiméricos del receptor de las células linfocitarias citotóxicas T que controlan la muerte celular programada 1 (PD-1) o su ligando 1 (PD-L1) *checkpoints*, se han consolidado como una opción integrada en el algoritmo terapéutico de este tumor, tanto en segunda como en primera línea de tratamiento, valido para una gran parte de los pacientes con impacto significativo en su supervivencia y calidad de vida (4).

En los pacientes con CPNM metastásico tratados previamente con quimioterapia basada en platino, nivolumab y atezolizumab, ambos como agentes únicos anti-PD1 y anti-PD-L1 respectivamente, deben de ser considerados como el tratamiento de elección al haber demostrado mejorar la SG (mediana de 9-13 meses dependiendo del tipo histológico) y calidad de vida con menor toxicidad respecto a docetaxel (6 a 9 meses) independientemente del tipo histológico o expresión de PD-L1 y estar aprobados por las agencias reguladoras. Este mismo papel lo tiene acreditado pembrolizumab aunque limitado para aquellos casos con PD-L1 expresado en tejido tumoral en al menos el 1% (usando Dako 22C3 PD-L1) (Tabla I).

En primera línea de tratamiento, en base a los resultados de los estudios y las opciones de tratamiento disponibles, la elección más adecuada para cada paciente requiere tener en cuenta variables tales como factores predictivos, toxicidad y calidad de vida en una situación no curativa. En ese sentido, uno de los factores que afectan la elección en pacientes con CPNM nativos para mutaciones *drivers*, incluye la determinación de la expresión de PD-L1, además de la histología. Los pacientes con una determinación  $\geq 50\%$  deben ser tratados con un agente único inmunológico como el anticuerpo monoclonar anti-PD-1 pembrolizumab. En los casos con esa misma determinación, pero con una rápida progresión de la enfermedad o extensión de la enfermedad importante, podría considerarse la combinación de quimioterapia convencional basada en platino asociada a pembrolizumab. Esa misma elección debe ser considerada como estándar para aquellos pacientes con una determinación de PD-L1  $< 50\%$ , negativa o no posible de realizar. Dichas consideraciones están sustentadas en los datos aportados por los siguientes estudios analizados.

En paciente con CPNM no escamoso, nativos para mutaciones *drivers*, no seleccionados por expresión



TABLA I  
ESTUDIOS DE REGISTRO DE INMUNOTERAPIA EN PACIENTES PREVIAMENTE TRATADOS CON PLATINO

	<i>CheckMate 017</i> <i>Nivolumab vs docetaxel</i>	<i>CheckMate 057</i> <i>Nivolumab vs docetaxel</i>	<i>Keynote-010</i> <i>Pembrolizumab (2 mg/kg or 10 mg/kg) vs docetaxel</i>	<i>OAK</i> <i>Atezolizumab vs docetaxel</i>
Phase of study	III	III	II/III	III
PD-L1 selected	No	No	Yes (TPS ≥ 1%)	No
Study size, n	272 (135 vs 137)	582 (292 vs 290)	1,033 (344 vs 346 vs 343)	1,225 (425 vs 425)
Histology	Squamous	Non-squamous	All-comers	All-comers
Line of therapy, %				
2L	100	88	69	75
3L	0	11	20	25
> 3L	0	< 1	9	0
Other/unknown	0	0	< 1	0
Subsequent CIT (immunotherapy arm vs chemo arm), %	< 1 vs 2	1 vs 2	0,6 vs 1,7 vs 13,1	4,5 vs 17,2
Crossover from chemo arm to study immunotherapy, %	4	6	Not permitted	Not permitted
Median OS, months	9,2 vs 6,0	12,2 vs 9,5	10,4 vs 12,7 vs 8,5	13,8 vs 9,6
HR vs docetaxel (p value)	0,62 (p = 0,0004)	0,75 (p < 0,001)	2 mg/kg: 0,71 (p = 0,0008) 10 mg/kg: 0,61 (p < 0,0001)	0,73 (p = 0,0003)

de PD-L1, la asociación de pembrolizumab (200 µg intravenosos cada 21 días) a la combinación de platino y pemetrexed ha demostrado mejorar los resultados conseguidos con esa misma quimioterapia sola. En el trabajo fase III KEYNOTW-189 llevado a cabo en 616 pacientes en primera línea, la asociación de pembrolizumab a la quimioterapia mejoró la SG a los 12 meses con respecto a solo quimioterapia como uno de sus objetivos principales (69 frente a 49%; HR 0,49; 95% CI 0,38-0,64) independientemente de la determinación de PD-L1 (< 1% - 62 frente a 52%; HR 0,59; 95% CI, 0,38-0,92) (1 a 49% - 72 frente a 51%; HR 0,55; 95% CI, 0,34-0,90) (≥ 50% - 73 frente a 48%; HR 0,42, 95% CI, 0,26-0,68). La media de supervivencia libre de progresión (SLP) como otro de los objetivos primarios del estudio fue también mejorado con la asociación de pembrolizumab (8,8 frente a 4,9 meses; HR 0,52; 95% CI; 0,43-0,64). También hubo incremento en el porcentaje de respuestas objetivas (OR) con la asociación de pembrolizumab (48 frente a 19%) sin que esas ventajas tuviesen repercusión en el perfil de toxicidad registrado (≥ grado 3: 67% con la asociación de pembrolizumab frente a 66%). Dato a destacar en este estudio ha sido el que se permitió el cruce de tratamiento a pembrolizumab como segunda línea en el caso de progresión a la primera con quimioterapia convencional sin que ello tuviese repercusión en la ven-

taja terapéutica registrada (5). Similares resultados han sido descritos en el estudio fase II con asignación aleatoria KEYNOTE-021 e idéntico diseño, pero incluyendo a solo 123 pacientes (6).

En el CPNM escamoso, el estudio fase III KEYNOTE-407 llevado a cabo en 559 pacientes en primera línea nativos para mutaciones drivers, no seleccionados por PD-L1, la asociación de pembrolizumab (200 µg intravenosos cada 21 días) a la combinación estándar de carboplatino con paclitaxel o nab-paclitaxel ha demostrado mejorar la SG (mediana 15,9 11,3 meses; HR 0,64; 95% CI 0,49-0,85) y SLP (mediana, 6,4 frente a 4,8 meses; HR 0,56; 95% CI, 0,45-0,70) con respecto a solo quimioterapia, independientemente de los valores negativos o positivos en la determinación de PD-L1. En la valoración de las RO también hubo una ventaja con la asociación de pembrolizumab (58% frente a 38%) sin que hubiese un incremento en el porcentaje de toxicidades (≥ grade 3; 70% frente a 68%) (7).

En el CPNM independiente del subgrupo histológico, el estudio fase III KEYNOT-042 llevado a cabo en 1275 pacientes en primera línea de tratamiento nativos para mutaciones drivers con ≥ 1 % PD-L1 expresión, pembrolizumab como agente único (200 µg intravenosos cada 21 días) fue comparado con una combinación convencional de quimioterapia basada en platino dependiente

del tipo de histología. En él, no se permitía cruce de tratamiento con pembrolizumab a la progresión, siendo los resultados beneficiosos a pembrolizumab como agente único en términos de SG (mediana de 17 frente a 12 meses; HR 0,81; 95% CI, 0,71-0,93). Dicha ventaja esta sustentada por el beneficio predominante del grupo con una expresión PD-L1 de  $\geq 50\%$  (599 pacientes) en los que la mediana de SG fue de 20 meses frente a 12 meses con quimioterapia (HR 0,69; 95% CI, 0,56-0,85). Por el contrario, el beneficio desaparece en el grupo con expresión entre 1 y 49% (13,4 frente a 12,1 meses; HR 0,92; 95% CI, 0,77-1,11) (8). Esos resultados van en la línea de lo descrito en el estudio fase III KEYNOTE 024 llevado a cabo en el mismo tipo de pacientes pero que debían cumplir el criterio de tener  $\geq 50\%$  de expresión PD-L1 (305 incluidos en total). En base a los resultados de este último estudio, pembrolizumab ha conseguido la aprobación como agente único (200  $\mu\text{g}$  cada 21 días) en este exclusivo tipo de pacientes al demostrar mejores resultados que la quimioterapia convencional, con una mediana de SLP como objetivo primario de 10,3 meses frente a 6 meses con la quimioterapia convencional (HR 0,50; 95% CI, 0,37-0,68). Las RO descritas fueron de 45 frente a 28%, con una mediana de SG con pembrolizumab de 30 frente a 14,2 con quimioterapia (HR 0,63; 95% CI, 0,47-0,86) (9). En ambos estudios (KEYNOTE 024 y 042), pembrolizumab como agente único demostró una menor toxicidad con respecto al grupo de quimioterapia ( $\geq$  grado III; 27 frente a 53%) incluyendo neumonitis severa (2,6%).

Hasta el momento no existen estudios comparativos entre pembrolizumab como agente único frente a su asociación con quimioterapia, manteniéndose la incógnita si la combinación es superior en pacientes con alta expresión de PD-L1. Deducciones indirectas en este grupo de pacientes desde los resultados del KEYNOTE 189 y 024 sugieren una eficacia similar para la combinación frente a pembrolizumab como agente único (70% de pacientes vivos a los 12 meses).

Otras opciones en investigación y aún sin aprobación por parte de las agencias reguladoras, aunque con resultados publicados en primera línea de tratamiento, incluyen a varios agentes inmunomoduladores, destacando entre ellos el anticuerpo monoclonar anti-PD-1 nivolumab asociado o no con ipilimumab (anticuerpo anti-CTLA-4), así como el atezolizumab como anticuerpo monoclonal anti-PD-L1.

Nivolumab como agente único en primera línea ha sido comparado frente a la quimioterapia convencional en el estudio fase III CheckMate 026 incluyendo 541 pacientes con CPNM y PD-L1 positivo ( $> 5\%$ ). Los resultados han sido negativos tanto en su objetivo primario de SLP (HR 1,15; 95% CI, 0,91-1,45) como SG (HR 1,02; 95% CI, 0,80-1,30) (10). A su vez, en este mismo tipo de población el estudio múltiple fase III CheckMate 227 está comparando frente a la quimioterapia con-

convencional con platino, la combinación de nivolumab + ipilimumab o bien nivolumab como agente único (solo para PD-L1  $\geq 1\%$ ) o nivolumab + quimioterapia (PD-L1  $< 1\%$ ). Los resultados preliminares presentados con nivolumab + ipilimumab frente a quimioterapia en pacientes con carga mutacional (TMB)  $> 10$  (299 de 679 pacientes evaluables) demuestran una mediana de SLP superior a favor de la inmunoterapia (7,2 frente a 5,4 meses; HR 0,58; 95% CI, 0,41-0,81). Las RO también favorecen a la asociación de nivolumab + ipilimumab (45 frente a 27%). El beneficio visto fue independiente de la determinación de PD-L1 dando a entender o sugiriendo una mejor selección predictiva del TMB para esta combinación como alternativa a la quimioterapia. De igual manera, los resultados de 363 pacientes tratados con quimioterapia sola frente a quimioterapia + nivolumab han demostrado ventaja con este último esquema, pero exclusivamente en aquellos pacientes con TMB alto ( $\geq 10$  mutaciones  $\times$  megabase) con una mediana de SLP de 5,6 frente a 4,7 meses en el grupo de quimioterapia sola (HR 0,74; 95% CI, 0,58-0,94) (11).

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 que está siendo investigado también en primera línea de tratamiento en el CPNM avanzado con resultados favorables, tanto en histología escamosa como no escamosa. En el estudio fase III IMpower 150 llevado a cabo en 1200 pacientes con histología no escamosa sin selección de población por PD-L1, se comparó la combinación de carboplatino + paclitaxel sola frente a su asociación con atezolizumab (ACP) o con atezolizumab + bevacizumab (ABCP) o bevacizumab (BCP). Una de las características de este trabajo fue que no permitían cruzamiento, pero sí la inclusión de pacientes EGFR o ALK positivos previamente tratados con agentes diana. En el análisis de 692 pacientes EGFR/ALK nativos, aquellos tratados con ABCP tuvieron una mejor SLP (mediana de 8,3 frente a 6,8 meses; HR 0,62; 95% CI, 0,52-0,74) y SG (19,2 frente a 14,7 meses; HR 0,78; 95% CI, 0,64-0,96) con respecto al grupo tratado con BCP. Destacable el hecho de que ese beneficio también se observó en pacientes incluidos que eran EGFR o ALK positivos y que habían sido previamente tratados (14% de la población estudiada) (12). Mas recientemente se han dado a conocer resultados del estudio fase III IMpower 132 incluyendo a 578 pacientes con CPNM no escamoso nativos para EGFR o ALK, comparando la combinación de platino + pemetrexed asociada o no a Atezolizumab  $\times$  4-6 ciclos seguido en caso de no progresión por un mantenimiento de pemetrexed + atezolizumab o pemetrexed. Los datos preliminares presentados muestran una ventaja en SLP (mediana de 7,6 frente a 5,2 meses; HR 0,60; 95% CI: 0,49- 0,72) y SG (18 frente a 13 meses; HR 0,81; 95% CI: 0,64-1,03,  $p = 0,07$ ) a favor de la asociación con atezolizumab (13). En histología escamosa, el estudio fase III IMpower 131 incluyó a 683 pacientes en primera línea no seleccionados por PD-L1 comparando la combi-

nación de carboplatino y nab-paclitaxel sola o asociada a atezolizumab. En los resultados preliminares presentados, la incorporación de atezolizumab ha mostrado una ventaja en SLP (mediana de 6,3 frente a 5,6 meses; HR 0,7; 95% CI; 0,60-0,85) con la mayor ventaja para el grupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 ( $\geq 50\%$ ). En términos de SG no hubo ventaja en el grupo de atezolizumab de forma global (14 frente a 13,9 meses), pero sí en los que tenían alta expresión de PD-L1 (23,6 frente a 14,1 meses; HR 0,56; 95% CI, 0,32-0,99) y peor en PD-L1 bajo (12,4 frente a 16,6 meses; HR 1,34; 95% CI, 0,95-1,90) (14) (Fig. 1).

En resumen, con la incorporación en primera línea de la inmunoterapia basada en los inhibidores *checkpoint* se ha conseguido un nuevo hito en la mejora y perspectivas de supervivencia y calidad de vida de los pacientes con

CPNM metastásico sin mutaciones drivers. En base a los resultados de los estudios analizados y la aprobación de agencias reguladoras, pembrolizumab como agente único debe considerarse el tratamiento de elección en los casos con expresión de PD-L1  $\geq 50\%$  independientemente del subgrupo histológico. Para aquellos con una expresión menor, negativa o no posible de realizar, la asociación de pembrolizumab a la quimioterapia convencional con esquemas de platino y su mantenimiento debe ser considerado también el tratamiento de elección independientemente del subgrupo histológico. Existen datos a favor de valorar pembrolizumab con una opción de estrategia terapéutica como agente único para pacientes con algún porcentaje de expresión de PD-L1 aunque por debajo del 50%, no subsidiarios de quimioterapia convencional con platino.

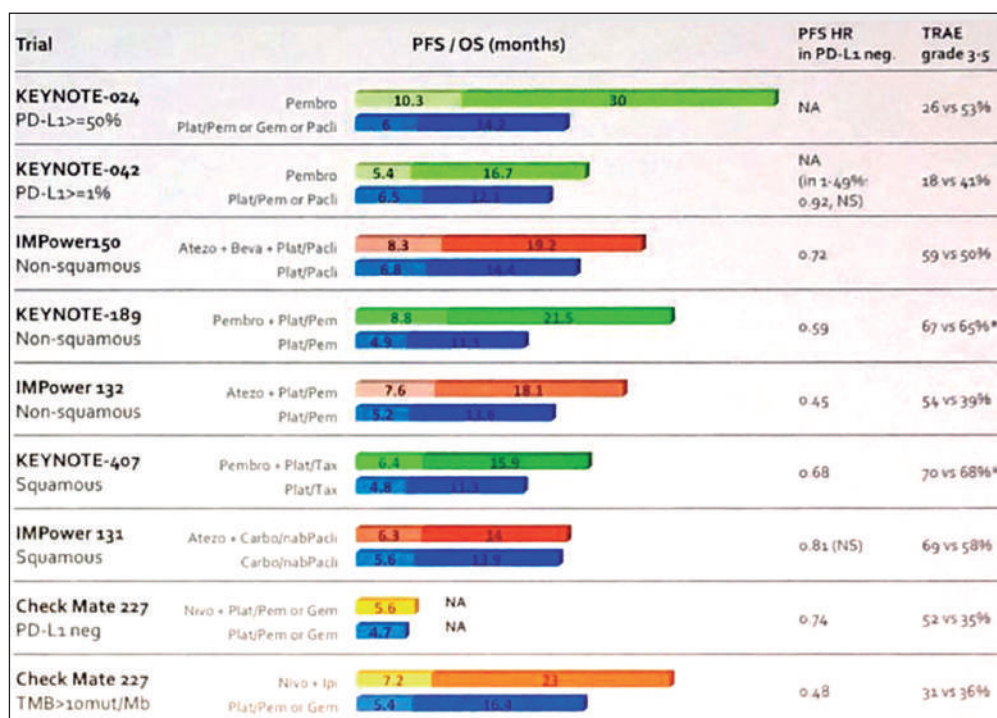


Fig. 1. Ensayo PACIFIC. Supervivencia libre de progresión.

#### BIBLIOGRAFÍA

- Travis WD. World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. International Association for the Study of Lung Cancer. International Academy of Pathology. Pathology and genetics of tumours of the lung, pleura, thymus, and heart. Lyon: IARC Press; 2004.
- Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* 1995;311(7010):899-909.
- Chan BA, Hughes BG. Targeted therapy for non-small cell lung cancer: current standards and the promise of the future. *Transl Lung Cancer Res* 2015;4(1):36-54. DOI: doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2014.05.01.
- Brahmer JR, Pardoll DM. Immune checkpoint inhibitors: making immunotherapy a reality for the treatment of lung cancer. *Cancer Immunology Research* 2013;1:85-91.
- 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.
- Langer CJ, Gadgeel SM, Borghaei H, et al. Carboplatin and pemetrexed with or without pembrolizumab for advanced, non-squamous non-small-cell lung cancer: a randomised, phase 2 cohort of the open-label KEYNOTE-021 study. *Lancet Oncol* 2016;17:1497.
- 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.

8. Lopes G, Wu YL, Kudaba I, et al. Pembrolizumab (pembro) versus platinum-based chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced/metastatic NSCLC with a PD-L1 tumor proportion score (TPS)  $\geq 1\%$ : Open-label, phase 3 KEYNOTE-042 study. *J Clin Oncol* 2018;36S:ASCO#LBA4.
9. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823.
10. Carbone DP, Reck M, Paz-Ares L, et al. First-Line Nivolumab in Stage IV or Recurrent Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2017;376:2415.
11. Borghaei H, Hellman MD, Paz-Ares LG, et al. Nivolumab (Nivo) + platinum-doublet chemotherapy (Chemo) vs chemo as first-line (1L) treatment (Tx) for advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with  $<1\%$  tumor PD-L1 expression: Results from CheckMate 227. *J Clin Oncol* 2018;36S:ASCO #9001.
12. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med* 2018;378:2288.
13. Barlesi F, Nishio M, Cobo M, et al. Imponer 132: Atezolizumab in combinatio with pemetrexed and platinum-base chemotherapy in advanced Nonsquamous, ESMO 2018 Congress. *Ann Oncol* 2018;29(Suppl. 4):iv192-iv237.
14. Jotte RM, Cappuzzo F, Vynnychenko I, et al. IMpower131: Primary PFS and safety analysis of a randomized phase III study of atezolizumab + carboplatin + paclitaxel or nab-paclitaxel vs carboplatin + nab-paclitaxel as 1L therapy in advanced squamous NSCLC. *J Clin Oncol* 2018;36S:ASCO #LBA9000.

# Inmunoterapia: nuevo paradigma en el tratamiento del cáncer de pulmón microcítico

M. DÓMINE GÓMEZ, I. MARTÍNEZ SALAS, M. PEDREGAL, V. ZENZOLA

*Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Instituto de Investigación Sanitaria de la Fundación Jiménez Díaz (IIS-FJD). Oncohealth Institute. Madrid*

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de pulmón microcítico (CPM) constituye aproximadamente el 15% de todos los tipos de cáncer de pulmón. En Estados Unidos es responsable de 150 000 muertes/año, 40 000 en Europa y > 3000 en España. La mayoría de los pacientes se diagnostican como enfermedad extendida (EE), solo un tercio de los pacientes permanecen en enfermedad limitada (EL).

La supervivencia sin tratamiento es de 2 meses en la EE y 4 meses en la EL. La supervivencia en las últimas tres décadas prácticamente no se ha modificado, según los datos del registro de la SEER, permaneciendo la mediana de supervivencia global (mSG) en 7 meses. La supervivencia global (SG) a los 5 años solo ha aumentado del 4,9% en la década de 1982 a 1992 al 6,4% en la década de 2003 a 2012.

El tratamiento estándar del CPM no ha cambiado en las dos últimas décadas (1). Con los tratamientos actuales se puede obtener en la EL una respuesta completa (RC) del 60%, una mSG de 15-20 meses, una SG a los 2 años del 40% y a los 5 años del 10-20%. Para la EE, la tasa de RC es del 20%, con una mSG de 8-10 meses, una supervivencia a los 2 años del 10-20% y una supervivencia a los 5 años del 1-2%.

En el tratamiento del CPM están emergiendo nuevas estrategias de tratamiento basadas en el conocimiento de las alteraciones moleculares y en el uso de nuevos biomarcadores. De todas ellas, la que más se ha desarrollado a nivel clínico es la inmunoterapia.

## INMUNOTERAPIA EN CPM

El CPM aparece casi exclusivamente en pacientes fumadores y es una de las neoplasias que presentan más carga mutacional (*tumor mutation burden* [TMB]), gene-

rando un mayor número de neoantígenos, y siendo, por tanto, una de las más se podrían beneficiar del tratamiento con inmunoterapia. Sin embargo, los resultados de estos estudios son discordantes y esto puede ser debido a que el CPM presenta un fenotipo inmunosupresor como son la disminución de antígenos de presentación como HLA, B2M y TAP-1, reducción de receptores implicados en la muerte celular, así como aumento de células inmunosupresoras Tregs (*T regulatory cells*). Con respecto al posible valor del biomarcador PD-L1, la expresión en células tumorales es inferior a otros tumores, aproximadamente del 16%, y en algunos estudios su expresión no se correlaciona con los resultados

## INMUNOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA

En pacientes no tratados previamente existen una serie de estudios, tanto en la EL como en la EE. De algunos de estos estudios ya se conocen los resultados y otros están con reclutamiento abierto (Tabla I).

## INMUNOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA EN LA ENFERMEDAD LIMITADA

En la EL, todos los estudios están abiertos y no disponemos de resultados.

El ensayo STIMULI, que es un estudio fase II aleatorizado que compara la combinación nivolumab + ipilimumab con observación tras concluir el tratamiento con quimioterapia + radioterapia concurrente y el estudio fase III ADRIATIC que compara durvalumab + tremelimumab frente a durvalumab frente a placebo tras concluir el tratamiento con quimio-radioterapia concurrente

Otra aproximación es la combinación de inmunoterapia con radioterapia. La radioterapia ha mostrado

TABLA I  
ENSAYOS CON INMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN NO TRATADOS PREVIAMENTE

Ensayo	Esquema de tratamiento	Fase	Pacientes (n)	RG %	mSLP (meses)	mSG (meses)
<i>Enfermedad limitada</i>						
STIMULI	Nivolumab-ipilimumab Observación	II (en marcha)				
ADRIATIC	Durvalumab + tremelimumab Durvalumab Placebo	III (en marcha)	750			
NCT02402920	Platino-etopósido + RT ± pembrolizumab	I (en marcha)	80			
<i>Enfermedad extendida</i>						
CA 184-156 Reck, JCO 2016	Platino-etopósido + ipilimumab Platino-etopósido + placebo	III	1132	62 62	4,6 4,4 HR 0,85 p = 0,0161	11 10,9 HR 0,94 p = 0,3775
IMpower 133 Horn, NEJM 2018	Carboplatino-etopósido + atezolizumab Carboplatino-etopósido + placebo	I/III	201 202	60.2 64.4	5,2 4,3 HR 0,70 p = 0,017	12,3 1 0,3 HR 0,7 p = 0,0069
CASPIAN	Platino-etopósido + durvalumab + tremelimumab Platino-etopósido + durvalumab Platino-etopósido	III	795			
KEYNOTE-604	Platino-etopósido + pembrolizumab Platino-etopósido + placebo	III	430			
REACTION	Platino-etopósido + pembrolizumab Platino-etopósido	II (en marcha)	118			
NCT03041311	Carboplatino-etopósido + atezolizumab + trilaciclib Carboplatino-etopósido + atezolizumab	II (en marcha)	105			
<i>Mantenimiento</i>						
Gadgeel, J Thor Oncol 2018	Pembrolizumab	II	45		4,7	9,4
CheckMate 451	Nivolumab Nivolumab + ipilimumab Placebo	III <sup>†</sup> Estudio negativo	810			

\*Reclutamiento cerrado.

<sup>†</sup>Estudio negativo para SG. Nota de prensa.

ser inmunogénica y en teoría puede estimular a las células cancerosas para mejorar la respuesta a la inmunoterapia. Actualmente existen una serie de estudios abiertos con la combinación de inmunoterapia con radioterapia, como el estudio fase I con pembrolizumab más radioterapia (NCT02042920).

#### INMUNOTERAPIA EN PRIMERA LÍNEA EN LA ENFERMEDAD EXTENDIDA

Los primeros estudios se realizaron con ipilimumab (anti-CTLA-4). Un estudio fase III comparó platino-etopósido + ipilimumab frente a platino-etopósido + placebo.

bo, no encontrándose diferencias significativas en la RG, la mSG ni la mSLP.

Con respecto a los estudios en los que se utilizan anti-PD-1 o anti-PD-L1, existen tres estudios fase III pivotaes.

El estudio IMpower 133 (2) ha comparado carboplatino-etoposido + atezolizumab frente a carboplatino-etoposido + placebo. Sus resultados se han publicado en septiembre de 2018 y muestran un aumento significativo en sus dos objetivos primarios: SG y SLP. Por tanto, es el primer estudio que ha mostrado un aumento significativo en SG en pacientes con EE. Otro estudio fase III CASPIAN compara durvalumab + tremelimumab + platino-etoposido frente a durvalumab + platino-etoposido frente a platino-etoposido. El tercer estudio pivotal es el fase III KEYNOTE-640, que compara platino-etoposido más pembrolizumab con platino-etoposido. Estos 2 últimos estudios han completado el reclutamiento.

Otros estudios en primera línea son el estudio fase II aleatorizado (KEYNOTE-068 REACTION) que compara cisplatino o carboplatino-etoposido ± pembrolizumab.

Otro ensayo estudia la estrategia previamente indicada de aprovechar la inmunogenicidad que puede inducir la radioterapia, en esta ocasión en la EE: el estudio fase I/II MCC-18914, en el que se administra platino-etoposido seguido de radioterapia torácica ± nivolumab-ipilimumab.

Inhibidores de CDK4/6 como el trilaciclib ha sido estudiado en combinación con platino-etoposido en pacientes con enfermedad extendida mostrando una disminución de la mielopreservación (neutrófilos, glóbulos rojos y linfocitos) y favoreciendo un fenotipo inmune contra el CPM al preservar células B circulantes, Cels T CD8 + y aumentando la ratio de células Cd8+/células Treg (3). Actualmente se está realizando el NCT03041311, un estudio fase II en el que se compara trilaciclib (inhibidor de CDK4/6) + carboplatino-etoposido + atezolizumab frente a carboplatino-etoposido + atezolizumab.

#### INMUNOTERAPIA EN LA ENFERMEDAD EXTENDIDA (MANTENIMIENTO)

El único ensayo publicado (4) en esta estrategia utilizó pembrolizumab como tratamiento de mantenimiento tras 4-6 ciclos de platino-etoposido. Los resultados fueron decepcionantes, con una RG del 8,9 %, mSLP de 1,4 meses y mSG de 9,4 meses. En pacientes con PD-L1 + en el estroma se observaba un mayor beneficio (mSLP 5,5, mSG 10,1 frente a 1,3 y 7,2, 3 meses en PD-L1-1).

Otro estudio de mantenimiento es el estudio fase III CheckMate 451 en pacientes con EE, que compara nivolumab frente a nivolumab-ipilimumab frente a placebo tras completar el tratamiento de primera línea con esquemas basado en platino. BMS ha comunicado el 26 de noviembre de 2018 que este estudio ha sido negativo no alcanzando el objetivo primario de SG.

Recientemente se han estudiado nuevos coestimuladores, como los agonistas de TLR9, que estimulan la respuesta

inmune al estimular las células dendríticas plasmocitoides. Estos fármacos, como el lefitolimod, pueden ser un buen candidato para combinarlo con anti PD1/PD-L1- (5).

#### INMUNOTERAPIA EN LAS RECAÍDAS

En segunda línea se han realizado varios estudios en monoterapia con nivolumab, pembrolizumab y atezolizumab.

El estudio fase III CheckMate 331 ha comparado nivolumab frente a topotecán o amrubicina en pacientes con EL o EE recidivados tras quimioterapia basada en platino. El estudio ha mostrado resultados negativos en su objetivo primario que era SG.

Respecto a pembrolizumab, el estudio fase I KEYNOTE-028 (6) era un ensayo multicohorte en tumores sólidos avanzados PD-L1+. La cohorte de CPM mostró unas respuestas del 33,3%, con una duración de la respuesta de 19,4 meses y una mSLP de 9,7 meses. El estudio KEYNOTE-158, un estudio fase II multicohorte, mostró una RG del 18,7% (PD-L1+: 36%, PD-L1-: 6%) con una mSLP de 2 meses (PD-L1+: 2,1, PD-L1-: 1,9 meses) y una SM de 8,7 meses (PD-L1+: 14,9, PD-L1-: 5,9 meses). La SG al año fue del 53,1% en PD-L1+ y del 30,7% en PD-L1-. Estos datos son muy prometedores, fundamentalmente en pacientes PD-L1+.

Atezolizumab también se ha estudiado en segunda línea en un estudio fase II aleatorizado (IFCT-1603) que comparaba atezolizumab frente a quimioterapia (topotecán o carboplatino-etoposido). Este estudio mostró una eficacia inferior para atezolizumab comparado con la quimioterapia (RG 2,3 frente a 10%, mSLP 1,4 frente a 4,3 meses, HR = 2,26; p = 0,004). La mSG fue 11,4 frente a 9,4; HR = 0,84; p = 0,6.

La combinación de nivolumab más ipilimumab ha sido investigada en el ensayo fase I-II CheckMate 032 (7), un estudio multicohorte. En la cohorte de CPM se incluyeron pacientes que habían recibido uno o más esquemas previos. En la última actualización del estudio con 401 pacientes en el que había dos cohortes, una no aleatorizada y otra aleatorizada. En la cohorte no aleatorizada había 2 ramas (nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas o nivolumab 1 mg/kg + ipilimumab 3 mg/kg cada 3 semanas seguido de nivolumab 3 mg/kg cada 2 semanas hasta progresión o toxicidad inaceptable). La cohorte aleatorizada comparaba ambas ramas de tratamiento. Los datos agrupados de ambas cohortes mostraron unas RG del 22% para la combinación y del 11% para nivolumab. Las respuestas eran independientes de la expresión de PD-L1. Con respecto a los datos de supervivencia, en el momento actual solo disponemos de los datos de la cohorte no aleatorizada, que es la que lleva más seguimiento. La mSG para nivolumab-ipilimumab fue de 7,8 meses, con una supervivencia al año del 40% y a los 2 años del 26%. Para nivolumab se observó una mSG de 4,1 meses, con una supervivencia al año del 27% y a los 2 años del 14%. En este ensayo se realizó un análisis retrospectivo de la TMB, para nivolumab-ipilimumab los pacientes

con alta TMB mostraron unos datos de supervivencia excelentes, con una mSG de 22 meses y una supervivencia al año del 62,4%. Estos resultados no se habían observado previamente en CPM. Para nivolumab el beneficio fue inferior, observándose una mSG de 5,4 meses y una supervivencia al año del 35,2%. Por tanto, la alta TMB podría identificar a los pacientes que podrían beneficiarse de manera muy importante de la combinación nivolumab-ipilimumab, aunque el uso de la TMB como biomarcador debe validarse en estudios prospectivos. Con respecto a la toxicidad, la combinación presentaba más toxicidad inmunorrelacionada, aunque a estas dosis no superaba el 10%. Este estudio ha hecho que la FDA aprobase el uso de nivolumab en pacientes pretratados y que la guía de la NCCN incluya la com-

binación nivolumab-ipilimumab como una de las opciones de tratamiento que podrían utilizarse como tratamiento de pacientes que progresan, aunque el nivel de evidencia es de categoría 2a y también sirvió para que la FDA aprobase el uso de nivolumab en pacientes pretratados.

La combinación durvalumab + tremelimumab ha mostrado una eficacia baja con unas RG del 9,5%, mSLP 1,4 meses y mSG de 6 meses.

Otros ensayos en marcha incluyen las combinaciones de pembrolizumab-paclitaxel, pembrolizumab-irinotecan y nivolumab ± BMS-986012 (anti gangliosido fucosyl GM-1).

La tabla II muestra los estudios en pacientes pretratados.

TABLA II  
ENSAYOS CON INMUNOTERAPIA EN PACIENTES CON CARCINOMA MICROCÍTICO DE PULMÓN EN RECAÍDAS

<i>Ensayo</i>	<i>Esquema de tratamiento</i>	<i>Fase</i>	<i>Pacientes (n)</i>	<i>RG (%)</i>	<i>mSLP (meses) / SLP 1 año</i>	<i>mSG (meses) / SG 1 año</i>
CheckMate 331	Nivolumab Topotecán o amrubicina	III* Estudio negativo	480			
KEYNOTE-028 Ott, JCO 2017	Pembrolizumab	Ib	24	33,3	1,9 m	9,7 m / 37,7%
KEYNOTE-158 Chung, ASCO 2018	Pembrolizumab	II	107	18,75 PD-L1+: 36 PD-L1: 6	2 m / 16,8% 2,1 m / 28,5% 2,9 m / 8,2%	14,9 m / 53,1% 5,9 m / 30,7%
AFT-17	Pembrolizumab Topotecán	II (en marcha)	97			
IFCT-1603 Pujol ESMO 2018	Atezolizumab Topotecán o carboplatino-etopósido	IIr	43	2,3 9,5	1,4 m 4,2 m	11,1 m 9,4 m
CheckMate 032 Antonia, Lancet Oncol 2016	Nivolumab  Nivolumab 1 mg/kg-ipilimumab 3 mg/kg Nivolumab 3 mg/kg-ipilimumab 1 mg/kg	I/II	216 98 61 54	10 23 19	1,4 2,6 1,4	4,4 / 33% 7,7 / 43% 6 / 35%
BALTIC Bodarenko ESMO 2018	Durvalumab + tremelimumab	II	20	9,5	1,9	6 m
MISP-MK3475	Pembrolizumab + paclitaxel	II (en marcha)				
PembroPlus	Pembrolizumab + irinotecán	I/II (en marcha)				
CA001-030	BMS-986012 ± nivolumab	I/II (en marcha)				

\*Estudio negativo para SG. Nota de prensa.  
BMS-986012: anti-(ganglioside) fucosyl GM-1.



## CONCLUSIONES

El tratamiento del CPM no ha cambiado durante décadas; el tratamiento estándar sigue siendo el uso de quimioterapia con la combinación de un platino más etopósido asociado a radioterapia torácica y PCI en respondedores. El mayor conocimiento de la biología molecular está permitiendo el diseño de nuevas estrategias que están mostrando resultados prometedores, siendo la inmunoterapia la estrategia con más desarrollo actualmente, aunque todavía quedan preguntas por responder, como si hay que utilizarla en monoterapia o en combinación, la duración y la elección de mejores biomarcadores predictivos.

En primera línea, la combinación carboplatino-etopósido más atezolizumab ha mostrado por primera vez el beneficio de la inmunoterapia en un estudio fase III. La estrategia de mantenimiento ha mostrado resultados negativos tanto con pembrolizumab como con la combinación nivolumab-ipilimumab. En pacientes pretratados los datos de monoterapia han mostrado resultados inferiores a las expectativas. La combinación nivolumab + ipilimumab ha mostrado resultados prometedores sobre todo en pacientes con alta TMB, aunque son necesarios estudios prospectivos. Estamos pendientes de los resultados de los ensayos clínicos en enfermedad limitada, de otros estudios pivotaes en enfermedad extendida en primera línea y de los estudios con coestimuladores de la inmunidad como los inhibidores de cdK4/cdk6. Sin embargo, los avances en la inmunoterapia en CPM ya son una realidad con la aceptación de una revisión prioritaria para una nueva solicitud de Licencia Biológica

suplementaria (sBLA) por parte de la FDA que busca la aprobación acelerada de la combinación carboplatino-etopósido-atézolizumab como tratamiento de primera línea en la enfermedad extendida y de Nivolumab en pacientes pretratados. Asimismo, la combinación nivolumab-ipilimumab está recomendada por las guías NCCN para segunda o tercera línea (nivel de recomendación 2a).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dómine Gómez M, Morán Bueno T, Artal Cortés A, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of small-cell lung cancer 2013. *Clin Transl Oncol* 2013;15(12):985-90.
2. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, et al. First-Line Atezolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2220-9.
3. Dragnev K, Owonikoko T, Csozsi T, et al. Trilaciclib (T) decreases multi-lineage myelosuppression in extensive-stage small cell lung cancer (ES-SCLC) patients receiving 1st line chemotherapy. *Esmo* 2018:#1666PD.
4. Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ, et al. Phase II Study of Maintenance Pembrolizumab in Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer (SCLC). *J Thorac Oncol* 2018;13:1393-9.
5. Thomas M, Ponce-Aix S, Navarro A, et al. Immunotherapeutic maintenance treatment with toll-like receptor 9 agonist lefitolimod in patients with extensive-stage small-cell lung cancer: results from the exploratory, controlled, randomized, international phase II IMPULSE study. *Ann Oncol* 2018;29:2076-84.
6. Ott PA, Elez E, Hiret S, et al. Pembrolizumab in Patients with Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer: Results From the Phase Ib KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35:3823-9.
7. Antonia SJ, López-Martín JA, Bendell J, et al. Tumor mutational burden and efficacy of nivolumab monotherapy and in combination with ipilimumab in small-cell lung cancer. *Cancer Cell* 2018;33(5):853-61.







**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO.** ZTIGA 500 mg comprimidos recubiertos con película. **2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA.** Cada comprimido recubierto con película contiene 500 mg de acetato de abiraterona. Excipientes: **acetato cloruro.** Cada comprimido recubierto con película contiene 253,2 mg de lactosa y 13,5 mg de sodio. Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1. **3. FORMA FARMACÉUTICA.** Comprimido recubierto con película. Comprimidos recubiertos con película, blancos, de forma ovalada, 7,0 mm de longitud por 10 mm de anchura, grabados con "AA" en una cara y "500" en la otra cara. **4. DATOS CLÍNICOS. 4.1. Indicaciones terapéuticas.** ZTIGA está indicado en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento en hombres adultos del cáncer de próstata hormono sensible metastásico. ZTIGA está indicado en combinación con prednisona o prednisolona para el tratamiento en hombres adultos que son sintomáticos o asintomáticos tras el fracaso del tratamiento de deprivación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún cuantitativa iniciada (ver sección 5.1). - el tratamiento del CPrM en hombres adultos que ya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel. **4.2. Posología y forma de administración.** Este medicamento debe ser prescrito por un profesional sanitario aducido. **Posología.** La dosis recomendada es de 1.000 mg (dos comprimidos de 500 mg) en una sola dosis diaria que no se debe tomar con alimentos ("Forma de administración" más adelante). La toma de los comprimidos con alimentos aumenta la exposición sistémica a abiraterona (ver secciones 4.5 y 5.2). **Posología de prednisona o prednisolona.** En el CPrM, ZTIGA se utiliza con 5 mg de prednisona o prednisolona al día. En el CRPM, ZTIGA se utiliza con 10 mg de prednisona o prednisolona al día. Se debe mantener la coadministración con un analgésico de la familia de los opiáceos (por ejemplo morfina) durante el tratamiento en los pacientes no sometidos a castración quirúrgica. **Monitorización recomendada.** Se debe medir las concentraciones séricas de transaminasas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Una vez que se debe monitorizar la presión arterial, el peso sérico y la retención de líquidos. Sin embargo, se debe monitorizar a los pacientes con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva cada 2 semanas durante los primeros tres meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes (ver sección 4.4). En los pacientes con hipotensión preexistente e a aquellos que desarrollan hipotensión durante el tratamiento con ZTIGA, se debe considerar mantener el nivel de potasio del paciente  $\geq 4,0$  mmol/L. En cuanto a los pacientes que presentan trombocitopenia de Grado  $\geq 3$ , incluyendo hipotrombocitopenia, anemia y otras toxicidades no relacionadas con las mineralocorticoides, se debe suspender el tratamiento y establecer un control médico apropiado. El tratamiento con ZTIGA no se debe reanudar hasta que los síntomas de la toxicidad se hayan resuelto a Grado 1 o a la situación basal. Si se observa uno dos días de ZTIGA, prednisona o prednisolona, se debe reanudar el tratamiento al día siguiente con las dosis habituales. **Hepatotoxicidad.** En pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento (elevación de la alanina aminotransferasa [ALT] o elevación de la aspartato aminotransferasa [AST] más de 5 veces por encima del límite superior de la normalidad [LSN]), se debe suspender el tratamiento inmediatamente (ver sección 4.4). Una vez que los niveles de la función hepática vuelvan a los valores basales, el tratamiento podrá reanudar con una dosis reducida de 500 mg (un comprimido) una vez al día. En los pacientes que reanuden el tratamiento, se debe monitorizar las transaminasas séricas como mínimo una vez cada dos semanas durante tres meses, y posteriormente, una vez al mes. Si la hepatotoxicidad reaparece con la dosis reducida de 500 mg al día, se debe interrumpir el tratamiento. Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave [ALT o AST > 20 veces por encima del LSN] en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes. **Insuficiencia cardíaca.** No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con insuficiencia cardíaca leve preexistente. Clase A de Child-Pugh. La insuficiencia cardíaca moderada (Clase B de Child-Pugh), ha mostrado que aumenta la exposición sistémica a abiraterona aproximadamente cuatro veces después de una dosis única oral de 1.000 mg de acetato de abiraterona (ver sección 5.2). No hay datos clínicos de seguridad ni eficacia de dosis múltiples de acetato de abiraterona administrado a pacientes con insuficiencia cardíaca moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C). No se pueden predecir efectos de dosis. Se debe evaluar con precaución el uso de ZTIGA en pacientes con insuficiencia cardíaca moderada, en los cuales el beneficio debe superarse el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 5.2). ZTIGA no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2). **Insuficiencia renal.** No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 5.2). Sin embargo, no existe experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave, por lo que se recomienda precaución en estos pacientes (ver sección 4.4). **Población pediátrica.** El uso de ZTIGA en la población pediátrica no es relevante. **Forma de administración.** ZTIGA se administra por vía oral. Los comprimidos se deben tomar por la mañana dos horas después de las comidas y no ingerir ningún alimento hasta por lo menos una hora después. Los pacientes se deben evitar tomar los tras los días siguientes. **4.3. Contraindicaciones.** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1. - Mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver sección 4.6). - Insuficiencia hepática grave (Clase C de Child-Pugh (ver secciones 4.2, 4.4 y 5.2)). **4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo.** Hipertensión, hipotensión, retención de líquidos e insuficiencia cardíaca por exceso de mineralocorticoides. ZTIGA puede causar hipertensión, hipotensión y retención de líquidos (ver sección 4.8) como consecuencia del aumento de las concentraciones de mineralocorticoides resultantes de la inhibición del CYP17 (ver sección 5.1). La administración simultánea de un corticosteroide suprime el efecto de la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), reduciendo con ello la incidencia y la gravedad de estas reacciones adversas. Este medicamento se debe administrar con precaución a pacientes con enfermedades subyacentes que puedan verse agravadas por elevaciones de la presión arterial, hipotensión (p. ej., pacientes tratados con glucocorticoides) o retención de líquidos (p. ej., pacientes con insuficiencia cardíaca, angina de pecho grave o inestable, infarto de miocardio reciente o anterior ventricular y pacientes con insuficiencia renal grave). ZTIGA se debe utilizar con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad cardiovascular. Los ensayos Fase III realizados con ZTIGA evaluaron a pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínica significativa evidenciada por infarto de miocardio, o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses, angina grave o inestable, insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la New York Heart Association (NYHA) (estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II o III (estudios 301 y 302) o fracaso de eyección ventricular <50%. En los estudios 301 y 302, se evaluó a los pacientes con fibrilación auricular u otros arritmias cardíacas con necesidad de tratamiento médico. No se ha establecido la seguridad en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <50% o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA (en el estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II o III de la NYHA (en los estudios 301 y 302) (ver secciones 4.8 y 5.1). Antes de tratar a un paciente con un riesgo significativo de insuficiencia cardíaca congestiva (p. ej., historia de insuficiencia cardíaca, hipertensión no controlada, o episodios cardíacos tales como cardiopatía isquémica), se debe considerar la obtención de una evaluación de la función cardíaca (p. ej., electrocardiograma). Antes del tratamiento con ZTIGA, se debe tratar la insuficiencia cardíaca y optimizar la función cardíaca. Se debe corregir la hipertensión, la hipotensión y la retención de líquidos. Durante el tratamiento, se debe monitorizar la presión arterial, la retención, la retención de líquidos (aumento de peso, edema periférico) o otros signos y síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva cada dos semanas durante 3 meses, posteriormente una vez al mes y se deben corregir las anomalías. Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que experimentan hipotensión asociada al tratamiento con ZTIGA. Se debe evaluar la función cardíaca como está clínicamente indicada, establecer un manejo adecuado y considerar suspender este tratamiento si hay un descenso clinicamente significativo en la función cardíaca (ver sección 4.2). **Hepatotoxicidad e insuficiencia hepática.** En ensayos clínicos controlados se observaron importantes elevaciones de las enzimas hepáticas que obligaron a suspender el tratamiento o a modificar la dosis (ver sección 4.8). Se debe medir las concentraciones de transaminasas séricas antes de iniciar el tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento y posteriormente una vez al mes. Si aparecen síntomas o signos clínicos indicativos de hepatotoxicidad, se debe medir inmediatamente las transaminasas séricas. Si en cualquier momento los ALT o el AST aumentan más de 5 veces por encima del LSN, se debe interrumpir inmediatamente el tratamiento y monitorizar muy estrechamente la función hepática. Una vez que los niveles de la función hepática vuelvan al valor basal del paciente, se podrá reanudar el tratamiento a dosis reducidas (ver sección 4.2). Si los pacientes desarrollan hepatotoxicidad grave [ALT o AST > 20 veces por encima del LSN] en cualquier momento durante el tratamiento, se debe suspender el mismo y no se debe reanudar en estos pacientes. Los pacientes con hepatitis virales activas o sintomáticas fueron excluidos de los ensayos clínicos; en consecuencia, no existen datos que respalden el uso de ZTIGA en esta población. No hay datos sobre la seguridad ni eficacia clínica de dosis múltiples de acetato de abiraterona cuando se administra a pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Clase B o C de Child-Pugh). Se debe evaluar con precaución el uso de ZTIGA en pacientes con insuficiencia hepática moderada, en los cuales el beneficio debe superarse el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 5.2). ZTIGA no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática moderada (ver secciones 4.2, 4.3 y 5.2). Durante la comercialización se han notificado casos raros de insuficiencia hepática aguda y hepatitis fulminante, algunos con desenlace mortal (ver sección 4.8). **Reacción de los corticosteroides y respuesta a pruebas de estrés.** Se recomienda precaución y monitorizar la insuficiencia adrenocortical en los pacientes de riesgo de prednisona o prednisolona. Se debe mantener el tratamiento con ZTIGA después de retirar los corticosteroides; se debe continuar en los pacientes la administración de síntesis por exceso de mineralocorticoides (ver más arriba). En los pacientes tratados con prednisona o prednisolona que se ven sometidos a un estrés de la habitual, puede estar indicado un aumento de la dosis de corticosteroides antes, durante y después de la situación estresante. **Densidad ósea.** En los hombres con cáncer de próstata metastásico avanzado la densidad ósea puede estar reducida. El uso de ZTIGA en combinación con un glucocorticoide puede aumentar este efecto. **Uso preado de ketoconazol.** En pacientes previamente tratados con ketoconazol para cáncer de próstata se pueden observar menos tasas de respuesta. **Hiperlipidemia.** El uso de glucocorticoides puede aumentar la hiperlipidemia, por lo que se debe medir con frecuencia la glucemia en pacientes diabéticos. **Uso con quimioterapia.** No se ha establecido la seguridad ni la eficacia del uso concomitante de ZTIGA con quimioterapia citotóxica (ver sección 5.1). **Inhibición a las enzimas CYP.** Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria o adquirida, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento. Este medicamento también contiene menos de 1,18 mmol (27 mg) de sodio por dosis de dos comprimidos, lo que deberá tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio. **Riesgos renales.** En hombres con cáncer de próstata metastásico puede aparecer anemia y disfunción renal incluyendo a aquellos en tratamiento con ZTIGA. Efectos sobre el músculo esquelético. Se han notificado casos de miopatía en pacientes tratados con ZTIGA. Algunos pacientes tuvieron rabdomiólisis con insuficiencia renal. La mayoría de los casos se desarrollaron en el primer mes de tratamiento y se recuperaron tras la retirada del tratamiento con ZTIGA. Se recomienda precaución en los pacientes tratados simultáneamente con medicamentos asociados con casos de miopatía/rabdomiólisis. **Interacciones con otros medicamentos.** Debido al riesgo de disminución de la exposición a abiraterona, durante el tratamiento se deben evitar los inductores potentes del CYP3A4 o menos que no sea alternativo terapéutico (ver sección 4.5). **4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción.** Efecto de los alimentos sobre acetato de abiraterona. La administración con alimentos aumenta significativamente la absorción del acetato de abiraterona. No se ha establecido la eficacia y la seguridad cuando se administra con alimentos; por lo tanto, este medicamento no se debe tomar con alimentos (ver secciones 4.2 y 5.2). **Interacciones con otros medicamentos.** Posibilidad de que otros medicamentos afecten a la exposición de abiraterona. En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos; se administró un inductor potente del CYP3A4, 600 mg una vez al día durante 6 días seguidos de una única dosis de acetato de abiraterona de 1.000 mg. El AUC<sub>0-12h</sub> plasmático media de abiraterona se redujo un 55%. Se recomienda evitar el uso de inductores potentes del CYP3A4 (p. ej., fenitina, carbamazepina, rifamicina, rifampicina, fenofibrato, fenofibrato de San Juan [*Hyphanth perfluorantol*]) durante el tratamiento o menos que no sea alternativo terapéutico. En un estudio clínico de interacción farmacocinética en sujetos sanos, la co-administración con ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3A4, no tuvo un efecto clínico significativo en la farmacocinética de abiraterona. **Posibilidad de que afecte a la exposición de otros medicamentos.** Abiraterona es un inhibidor de las enzimas hepáticas metabolizadoras CYP2D6 y CYP2C8. En un estudio realizado para evaluar los efectos del acetato de abiraterona (administrado conjuntamente con prednisona) en una sola dosis de dexametasona, un sustrato del CYP2D6, la exposición sistémica (AUC) de dexametasona aumentó en aproximadamente 2,9 veces. El AUC<sub>0-12h</sub> del dexametasona y metabolito activo de dexametasona, aumentó aproximadamente un 33%. Se recomienda precaución cuando se administra conjuntamente con medicamentos activos o metabolizados por el CYP2D6, en especial medicamentos con un índice terapéutico estrecho. Se debe considerar la reducción de la dosis de medicamentos con un índice terapéutico estrecho que son metabolizados por el CYP2D6. Algunos ejemplos de medicamentos metabolizados por el CYP2D6 son metoprolol, propranolol, desipramina, venlafaxina, haloperidol, risperidona, propofol, fenitina, codeína, oxycodona y tramadol (estos tres últimos medicamentos requieren el CYP2D6 para formar sus metabolitos analgésicos activos). En un estudio de interacción CYP2D6 farmacocinético en sujetos sanos, el AUC<sub>0-12h</sub> de propafenolón aumentó un 46% y el AUC de *m*-H-H-H, los metabolitos activos de propafenolón, disminuyeron un 10% cuando un coadministrado propafenolón se administró conjuntamente con una dosis única de 1.000 mg de acetato de abiraterona. Aunque estos resultados indican que no se espera un aumento clinicamente significativo en la exposición cuando se combina ZTIGA con medicamentos que se eliminan principalmente por el CYP2D6, cuando se utilizan conjuntamente, se debe

monitorizar a los pacientes para detectar signos de toxicidad relacionados con un sustrato del CYP2C8 con un índice terapéutico estrecho. *In vivo*, los metabolitos principales sustrato de abiraterona y *m*-H-H-H de sustrato de abiraterona demuestran que inhiben la absorción hepática del transportador (OATP1B) y como consecuencia este puede aumentar las concentraciones de medicamentos eliminados por el OATP1B. No hay datos clínicos disponibles para confirmar la interacción basada en el transportador. **Uso con medicamentos que prolongan el intervalo QT.** Debido a que el tratamiento de prednisona puede prolongar el intervalo QT, se recomienda precaución cuando se administra ZTIGA con medicamentos que prolongan el intervalo QT o medicamentos capaces de influir, también, sobre los canales de potasio tales como antiarrítmicos de clase IA (p. ej., quinidina, disipramina) o de clase III (p. ej., amiodarona, sotalol, dofetilid, ibutilid, metoprolol, moxiflaxazina, ampicilinas, etc.). Uso con Espironolactona. Espironolactona es el receptor androgénico y puede elevar los niveles del antígeno prostático específico (PSA). No está recomendado el uso de ZTIGA (ver sección 5.1). **4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia.** **Embarazo.** No hay datos disponibles sobre el uso de ZTIGA en mujeres embarazadas, por lo que no se debe utilizar este medicamento en mujeres en edad fértil. **Anticoncepción en hombres y mujeres.** Se desconoce si la abiraterona o sus metabolitos están presentes en el semen. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer embarazada, debe utilizar un preservativo. Si el paciente mantiene relaciones sexuales con una mujer en edad fértil, debe utilizar preservativo conjuntamente con otro método anticonceptivo eficaz. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). **Embarazo.** ZTIGA no se debe utilizar en mujeres y está contraindicado en mujeres embarazadas o que puedan estarlo (ver secciones 4.3 y 5.3). **Lactancia.** ZTIGA no está indicado en mujeres; la abiraterona afecta a la lactancia de ratos macho y hembra, por estos efectos deben tenerse totalmente excluidas (ver sección 5.3). **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.** La influencia de ZTIGA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas no es ni insignificante. **4.8. Reacciones adversas.** **Resumen del perfil de seguridad.** En un análisis de las reacciones adversas en el conjunto de ensayos Fase III de ZTIGA, las reacciones adversas que se observaron en  $\geq 10\%$  de los pacientes fueron edema periférico, hipotensión, hipotensión, infección urinaria, y elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa. Otras reacciones adversas importantes incluyen: trastornos cardíacos, hepatotoxicidad, hipotensión y niveles elevados de ZTIGA puede causar hipertensión, hipotensión y retención de líquidos como consecuencia farmacodinámica de su mecanismo de acción. En los ensayos Fase III, las reacciones adversas reportadas a los mineralocorticoides se observaron con más frecuencia en los pacientes tratados con acetato de abiraterona que en los que recibieron placebo: hipotensión 18% frente al 9%, hipertensión 22% frente al 16% y retención de líquidos (edema periférico) 23% frente al 17%, respectivamente. En los pacientes tratados con acetato de abiraterona, se observó hipertensión Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 4.0) en el 8% y el 2% de los pacientes, hipertensión arterial Grado 3 y 4 de CTCAE (versión 4.0) en el 8% y el 5% de los pacientes, y retención de líquidos (edema periférico) Grados 3 y 4 en el 1% y el 1% de los pacientes, respectivamente. Las reacciones a los mineralocorticoides generalmente se controlaron bien con tratamiento médico. El uso simultáneo de un corticosteroide redujo la incidencia y la intensidad de estas reacciones adversas (ver sección 4.4). **Tabla de reacciones adversas.** En los estudios de pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico que estaban tomando un analgésico de la LHRX, que se habían sometido a una orquiectomía, se administró ZTIGA a una dosis de 1.000 mg diarios en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas (5 a 10 mg al día, dependiendo de la indicación). Las reacciones adversas observadas en ensayos clínicos y durante la experiencia postcomercialización se enumeran a continuación en orden de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen de la siguiente manera: muy frecuentes ( $\geq 1/100$ ), frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/10000$  a  $< 1/1000$ ), raras ( $\geq 1/100000$  a  $< 1/10000$ ), muy raras ( $> 1/1000000$  o no conocido) (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia.

Tabla 1. Reacciones adversas identificadas en ensayos clínicos y postcomercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa y frecuencia
<b>Infecciones e infecciones</b>	muy frecuentes: infección urinaria frecuentes: sepsis
<b>Trastornos endocrinos</b>	poco frecuentes: insuficiencia adrenal
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	muy frecuentes: hipotensión frecuentes: hiperglicemia
<b>Trastornos cardíacos</b>	frecuentes: insuficiencia cardíaca, angina de pecho, fibrilación auricular, taquicardia poco frecuentes: otros arritmias no conocidas, infarto de miocardio, prolongación del intervalo QT (ver secciones 4.4 y 4.5)
<b>Trastornos vasculares</b>	muy frecuentes: hipertensión
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	raras: disnea dispareja*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	muy frecuentes: diarrea frecuentes: dispepsia
<b>Trastornos hepato biliares</b>	muy frecuentes: elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa** raras: hepatitis fulminante, insuficiencia hepática aguda
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	frecuentes: exantema
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	poco frecuentes: miopatía, rabdomiólisis
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	frecuentes: hematuria
<b>Trastornos genitales y alteraciones en el lugar de administración</b>	muy frecuentes: edema periférico
<b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b>	frecuentes: fracturas**

\* La insuficiencia cardíaca incluye insuficiencia cardíaca congestiva, disfunción ventricular izquierda y disminución de la fracción de eyección. \*\* Fracturas incluyen osteoporosis y todos los fracturas excepto las fracturas por caídas. \*\* Notificaciones espontáneas procedentes de la experiencia postcomercialización. \* Elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa incluye elevación de la ALT, elevación de la AST y disfunción hepática.

En pacientes tratados con acetato de abiraterona se observaron las siguientes reacciones adversas Grado 3 de CTCAE (versión 4.0): hipotensión 5%; infecciones urinarias 2%; elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa 4%; hipertensión 6%; fracturas 2%; edema periférico; insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular, un 1% en cada caso. En  $< 1\%$  de los pacientes se observó hiperglicemia Grado 3 de CTCAE (versión 4.0) y angina de pecho. En  $< 1\%$  de los pacientes se observó infección urinaria, elevación de la alanina aminotransferasa y/o elevación de la aspartato aminotransferasa, hipotensión, insuficiencia cardíaca, fibrilación auricular y fracturas Grado 4 de CTCAE (versión 4.0). Se observó una mayor incidencia de hipertensión e hipotensión en la población hormonosensible (estudio 301). Se notificó hipertensión en 36,7% de los pacientes en la población hormonosensible (estudio 301) en comparación con 11,8% y 20,2% en los estudios 301 y 302, respectivamente. Se observó hipotensión en 20,4% de los pacientes en la población hormonosensible (estudio 301) en comparación con 19,2% y 14,9% en el 301 y 302, respectivamente. La incidencia y la gravedad de los efectos adversos fue mayor en el subgrupo de pacientes con un estado funcional basal ECOG de 2 y también en los pacientes de edad avanzada ( $\geq 75$  años). **Descripción de algunas reacciones adversas.** Reacciones cardiovasculares. En los ensayos Fase III se evaluó a los pacientes con hipertensión no controlada, cardiopatía clínica significativa manifiesta por infarto de miocardio o episodios trombóticos arteriales en los últimos 6 meses; angina grave o inestable, o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA (estudio 301) o insuficiencia cardíaca de Clase II o III (estudios 301 y 302) o fracaso de eyección ventricular <50%. Todos los pacientes incluidos en el estudio (tanto los que recibieron principio activo como placebo) recibieron simultáneamente tratamiento de deprivación de andrógenos, predominantemente con el uso de andrógenos de la LHRX, que se les asoció a diabetes, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y muerte cardíaca súbita. La incidencia de reacciones adversas cardiovasculares en los estudios de fase III en los pacientes tratados con acetato de abiraterona frente a los tratados con placebo fue: fibrilación auricular 2,6% frente al 2,0%, taquicardia, 1,9% frente al 1,0%, angina de pecho, 1,7% frente al 0,8%, insuficiencia cardíaca 0,7% frente al 0,2% y arritmia 0,7% frente al 0,5%. **Hepatotoxicidad.** Se ha notificado hepatotoxicidad en elevación de ALT, AST y bilirrubina total en pacientes tratados con ZTIGA. En los ensayos clínicos Fase III se notificó hepatotoxicidad de Grados 3 y 4 (p. ej., un incremento de ALT o AST  $> 5 \times$  LSN o incremento de bilirrubina  $> 1,5 \times$  LSN) en aproximadamente el 6% de los pacientes que recibieron acetato de abiraterona, generalmente en los 3 meses siguientes al inicio del tratamiento. En el ensayo 301, se observó hepatotoxicidad de Grado 3 o 4 en el 8,4% de los pacientes tratados con ZTIGA. Diez pacientes tratados con ZTIGA suspendieron el tratamiento por hepatotoxicidad, dos presentaron hepatotoxicidad de Grado 2, seis tuvieron hepatotoxicidad de Grado 3 y dos presentaron elevación de 4. Ningún paciente falleció por hepatotoxicidad en el estudio 301. En los ensayos clínicos Fase III, los pacientes con valores basales ya elevados de ALT o AST tuvieron más probabilidades de presentar elevaciones en los niveles de función hepática que los que empezaron el estudio con valores normales. Cuando los niveles de ALT o AST se elevaron  $> 5 \times$  LSN, o la bilirrubina se elevó  $> 3 \times$  LSN, se suspendió el tratamiento con acetato de abiraterona. En dos casos se produjeron importantes incrementos en los niveles de función hepática (ver sección 4.4). Estos dos pacientes con función hepática basal normal y elevaciones de la ALT o la AST de 15 a 40 x LSN y elevaciones de la bilirrubina de 2 a 6 x LSN. Tras la retirada del tratamiento, se normalizaron los resultados de los niveles de la función hepática de ambos pacientes y en un paciente se pudo reanudar el tratamiento sin que reaparecieron las elevaciones. En el estudio 302, se observaron elevaciones de la ALT o la AST de Grado 3 o 4 en 35 (6,5%) pacientes tratados con acetato de abiraterona. Las elevaciones de los aminotransferasas se resolvieron en todos los pacientes excepto en 3 casos (2 pacientes con nuevas metastasis hepáticas múltiples y 1 paciente con elevación de la AST alrededor de 3 semanas después de la última dosis de acetato de abiraterona). En los ensayos clínicos Fase III se notificaron suspensiones del tratamiento debido a aumentos de la ALT y la AST o función hepática anormal en el 1,1% de los pacientes tratados con acetato de abiraterona y en el 0,6% de los pacientes con placebo, no se notificaron muertes por episodios de hepatotoxicidad. En los ensayos clínicos, el riesgo de hepatotoxicidad disminuyó al reducir el uso de los pacientes con hepatitis basal o anomalías sistémicas basales de los niveles de función hepática. En el ensayo 301, se excluyeron los pacientes con valores basales de ALT y AST  $> 2,5 \times$  LSN, bilirrubina  $> 1,5 \times$  LSN o aquellos con hepatitis virales activas o sintomáticas o enfermedad hepática crónica, así como trastornos hematológicos secundarios a disfunción hepática. En el ensayo 302, se excluyeron los pacientes con valores basales de ALT y AST  $\geq 2,5 \times$  LSN en ausencia de metastasis hepáticas o  $> 5 \times$  LSN en presencia de metastasis hepáticas. No pudieron participar los pacientes con metastasis hepáticas y se excluyeron a los que tenían valores basales de ALT y AST  $\geq 2,5 \times$  LSN. Los resultados anormales en los niveles de función hepática obtenidos en pacientes que participaron en ensayos clínicos recibieron una respuesta cuantitativa, consistente en la interrupción del tratamiento y su resolución únicamente cuando los niveles de la función hepática se normalizaron y retornaron a los valores basales del paciente (ver sección 4.2). El tratamiento no se reanuda en pacientes con elevaciones de la ALT o la AST  $> 20 \times$  LSN. No se ha establecido la seguridad de la reanudación del tratamiento en dichos pacientes. Se desconoce el mecanismo de hepatotoxicidad. **Monitorización de sospechas de reacciones adversas.** Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su notificación. Ello permite una revisión confirmada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar los sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>. **4.9. Sobredosis.** La administración de sobredosis con ZTIGA en humanos es limitada. No existe ningún antídoto específico. En caso de sobredosis, se debe interrumpir la administración y adoptar medidas de apoyo general, incluyendo la monitorización de arritmias, hipotensión y signos y síntomas debidos a la retención de líquidos. Se debe evaluar también la función hepática. **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS 5.1. Propiedades farmacodinámicas.** Grupo farmacológico: Tratamiento androgénico, antagonistas de hormonas y andrógenos, inhibidores del biosíntesis de andrógenos. Mecanismo de acción: El acetato de abiraterona (ZTIGA) se convierte in vivo a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de los andrógenos. En concreto, abiraterona es un inhibidor selectivo de la enzima 17 $\alpha$ -hidroxilasa/C17,20-lyasa (CYP17). La expresión de esta enzima es necesaria para la biosíntesis de andrógenos

en los tejidos testiculares, suprarrenales y tejidos prostáticos tumorales. El CYP17 cataliza la conversión de pregnenolona y progesterona a los precursores de la testosterona, DHEA y androstendiona, respectivamente, por 17 $\alpha$ -hidroxilación y ruptura del enlace C17,20. La inhibición del CYP17 produce también un aumento de la producción de mineralocorticoides por los glándulas suprarrenales (ver sección 4.4). El corrimiento de preásta sensible a los andrógenos responde al tratamiento que reduce los niveles de andrógenos. Los tratamientos de deprivación de andrógenos, como el tratamiento con andrógenos de la LHRX o la orquiectomía, disminuyen la producción de andrógenos en los testículos, pero no afectan a la producción de andrógenos en las glándulas suprarrenales o en el tumor. El tratamiento con ZTIGA reduce la testosterona sérica hasta niveles indetectables (utilizando análisis comerciales) cuando se administra conjuntamente con andrógenos de la LHRX o la orquiectomía. **Efectos farmacodinámicos.** ZTIGA reduce la concentración sérica de testosterona y otros andrógenos hasta niveles inferiores a los logrados con solo andrógenos de la LHRX o con orquiectomía. Esto es consecuencia de la inhibición selectiva de la enzima CYP17 necesaria para la biosíntesis de andrógenos. El PSA actúa como un biomarcador para pacientes con cáncer de próstata. En un estudio clínico fase III en los pacientes en los que habían fracasado la quimioterapia previa con taumox, el 38% de los pacientes tratados con acetato de abiraterona, frente al 10% de los que recibieron placebo, registraron una reducción de al menos el 50% respecto a los valores basales de PSA. **Fitotoxicidad y seguridad.** La eficacia quedó demostrada en tres ensayos clínicos Fase III multicéntricos, aleatorizados y controlados con placebo (estudios 301, 302 y 301), realizados en pacientes con CPrM y CRPM. En el estudio 301 se incluyeron pacientes que habían sido diagnosticados recientemente en los 3 meses anteriores a la aleatorización de CPrM y en los tres meses siguientes de alto riesgo. El uso de prednisona de alto riesgo se definió como la presencia de al menos 2 de los siguientes 3 factores de riesgo: (1) puntuación de Gleason  $\geq 8$ ; (2) presencia de 3 o más lesiones en glándulas; (3) presencia de metastasis visuales (excepto enfermedad de ganglios linfáticos) medibles. En el grupo activo, ZTIGA se administró a una dosis de 1.000 mg al día en combinación con una dosis baja de prednisona de 5 mg una vez al día y además de DDA (opioide de LHRX o orquiectomía), que era el estándar de tratamiento. Los pacientes del grupo control recibieron una dosis baja de ZTIGA y de prednisona. El estudio 302 incluyó a pacientes que no habían recibido cirugía; mientras que el estudio 301 incluyó pacientes que habían recibido previamente docetaxel. Los pacientes estaban recibiendo un analgésico de la LHRX o se habían sometido previamente a una orquiectomía. En el grupo de tratamiento activo se administró ZTIGA a dosis de 1.000 mg al día en combinación con prednisona o prednisolona a dosis bajas, 5 mg dos veces al día. Los pacientes del grupo control recibieron placebo y prednisona o prednisolona a dosis bajas, 5 mg dos veces al día. Los cambios en la concentración sérica de PSA de forma independiente, no siempre predicen un beneficio clínico. Por lo tanto, en todos los estudios se recomendó que los pacientes siguieran tomando los tratamientos en estudio hasta que se cumplieron los criterios de suspensión que se especifican más adelante para cada estudio. En todos los ensayos, el uso de espironolactona en estudio permitió, ya que espironolactona se une al receptor androgénico y puede elevar los niveles de PSA. **Estudio 301 (pacientes con PSA de nuevo diagnóstico de alto riesgo).** En el estudio 301 ( $n = 1199$ ), el mediano de edad de los pacientes incluidos era de 67 años. El número de pacientes tratados con ZTIGA por grupo racial de 832 Caucasianos (69,4%), 246 hispanos (20,3%), negros o afroamericanos 25 (2,1%), otro 80 (6,7%) no concibió no notificado 13 (1,1%), e indios americanos o nativos de Alaska 3 (0,3%). El estado funcional ECOG era de 0 a I en el 97% de los pacientes. Se incluyó a los pacientes con metastasis cerebral conocida, hipertensión no controlada, cardiopatía significativa o insuficiencia cardíaca de Clase III o IV de la NYHA. Los pacientes fueron tratados con tratamiento farmacológico previo, radioterapia, o cirugía para el cáncer de próstata metastásico fueron excluidos con la excepción de tratamiento con TDA de hasta 3 meses e 1 ciclo de radioterapia paliativa o tratamiento quimioterápico para tratar síntomas debidos de la enfermedad metastásica. Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLRP). La media de la puntuación basal del dolor, determinada con la escala Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) era de 2,0 en ambos grupos, de tratamiento y placebo. Además de los co-objetivos primarios de eficacia, también se evaluó el beneficio utilizando el tiempo hasta la aparición de eventos secundarios graves (ESG), el tiempo hasta el momento del dolor, y el tiempo hasta la irradicación del PSA. El tratamiento se mantuvo hasta la progresión de la enfermedad, la retirada del consentimiento, la aparición de toxicidad intolerable o la muerte. La supervivencia libre de progresión radiológica se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la aparición de progresión radiológica o hasta la muerte por cualquier causa. La progresión radiológica incluía la progresión demostrada por gammagrafía ósea (según los criterios PCWG2 modificados) o la progresión de las lesiones de tejidos blandos por T o RM (contorno o los criterios RECIST 1.1). Se observó una diferencia significativa en el SLRP entre los grupos (ver Tabla 2 y Figura 1).

Tabla 2. Supervivencia libre de progresión radiológica - Análisis estratificado: Población por intención de tratar (estudio PCR301)

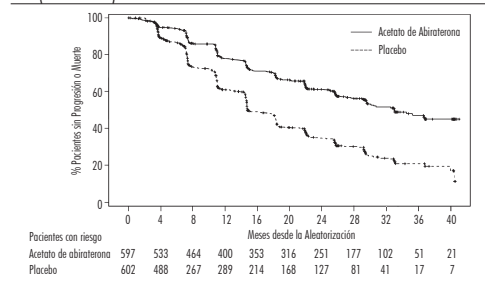
	AA-P	Placebo
Sujetos aleatorizados	597	602
Acontecimiento	239 (40,0%)	354 (58,8%)
Censurados	358 (60,0%)	248 (41,2%)

Tiempo hasta el Acontecimiento (meses)  
Mediano (IC del 95%)  
Intervalo (0,0+; 41,0+)  
14,78 (14,69; 18,27)  
(0,0+; 40,6+)

Valor  $p^{\dagger}$   
Hazard ratio (IC del 95%)  
0,466 (0,394; 0,550)

AA-P = observación censurada, IE = no estimado. La progresión radiológica y la muerte se tienen en cuenta en la definición del acontecimiento de SG. AA-P = sujetos que recibieron acetato de abiraterona y prednisona. \* El valor  $p$  se obtiene de un prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo con la puntuación de estado funcional basal ECOG (0 a 2) y de la defecación visceral (ausencia o presencia). † El hazard ratio se obtuvo de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Un hazard ratio  $< 1$  favorece a AA-P.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Libre de progresión radiológica: Población por intención de tratar (estudio PCR301)



Se observó una mejora estadísticamente significativa en la SG a favor de AA-P más TDA con una reducción del 38% del riesgo de muerte en comparación con placebo más TDA (HR = 0,621; IC del 95%: 0,509; 0,756;  $p < 0,0001$ ), que cruzaba el límite predefinido por la SG en el análisis intermedio (IC de 0,010 (ver Tabla 3 y Figura 2)).

Tabla 3. Supervivencia global - Análisis estratificado: Población por intención de tratar (estudio PCR301)

	AA-P	Placebo
Sujetos aleatorizados	597	602
Acontecimiento	169 (28,3%)	237 (39,4%)
Censurados	428 (71,7%)	365 (60,6%)

Supervivencia global (meses)  
Mediano (IC del 95%)  
Intervalo (0,1; 43,5+)  
34,73 (33,05; NE)  
(1,4+; 43,5+)

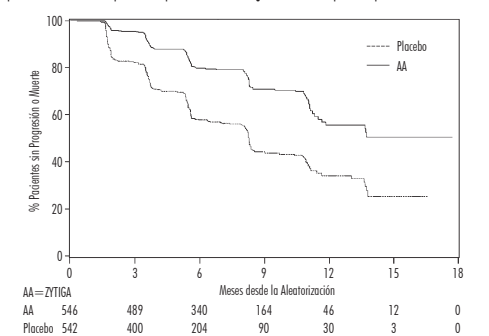
Valor  $p^{\dagger}$   
Hazard ratio (IC del 95%)  
0,621 (0,509; 0,756)

Los análisis de subgrupos favorecieron de forma consistente el tratamiento con ZYTIGA. El efecto del tratamiento con AA-P sobre la SLPr y la SG en los subgrupos predefinidos fue favorable y consistente con la población global del estudio, excepto en el subgrupo con una puntuación ECOG de 2, en el que no se observó beneficio claro un beneficio, si bien el reduciendo tamaño de muestra (n = 40) limita la obtención de conclusiones significativas. Además de las mejoras observadas en supervivencia global y SLPr, se demostró un beneficio con el tratamiento con ZYTIGA frente a placebo en todos los objetivos secundarios definidos prospectivamente, como se muestra a continuación: **Tiempo hasta la aparición de eventos esqueléticos óseos (EEO):** Hubo una reducción del 30% en el riesgo de eventos esqueléticos óseos (HR = 0,703; IC del 95% [0,539; 0,916], p = 0,006). La mediana del tiempo hasta la aparición de eventos esqueléticos óseos no se alcanzó en los grupos de estudio con ZYTIGA o placebo. **Tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios PWGZ:** La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 33,2 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y de 7,4 meses en los tratados con placebo (HR = 0,299; IC del 95% [0,255; 0,352], p < 0,0001). **Tiempo hasta el siguiente tratamiento:** La mediana del tiempo hasta el siguiente tratamiento en el momento del análisis intermedio no se alcanzó en los pacientes tratados con ZYTIGA y fue de 21,6 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,415; IC del 95% [0,349; 0,497], p < 0,0001). **Tiempo hasta el inicio de la quimioterapia:** La mediana del tiempo hasta el inicio de la quimioterapia no se alcanzó en los pacientes tratados con ZYTIGA y fue de 38,9 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,443; IC del 95% [0,349; 0,561], p < 0,0001). **Tiempo hasta la progresión del dolor:** La mediana del tiempo hasta la progresión del dolor no se alcanzó en los pacientes tratados con ZYTIGA y fue de 16,6 meses en los que recibieron placebo (HR = 0,695; IC del 95% [0,583; 0,829], p < 0,0001). La mayoría de los objetivos exploratorios fueron a favor del tratamiento con acetato de abiraterona y prednisona (AA-P) con respecto al placebo. **Estudio 302 (pacientes que no habían recibido quimioterapia):** El estudio 302 incluyó a pacientes que no habían recibido quimioterapia que eran asintomáticos o levemente sintomáticos y en los cuales la quimioterapia no estaba aún clínicamente indicada. Se consideró asintomática una puntuación de 0-1 en la escala de dolor Brief Pain Inventory-Short Form (BPI-SF) del peor dolor en los últimos 24 horas, y se consideró levemente sintomática una puntuación de 2-3. En el estudio 302 (n=1.088) la mediana de edad de los pacientes incluidos era de 71 años en el grupo tratado con ZYTIGA más prednisona o prednisona y de 70 años en el grupo tratado con placebo más prednisona o prednisona. El número de pacientes tratados con ZYTIGA por grupo racial era 520 de raza caucásica (95,4%), 15 de raza negra (2,8%), 4 asiáticos (0,7%) y 6 de otras razas (1,1%). El estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) era de 0 en el 74% de los pacientes y del 1 en el 24% de los pacientes de ambos grupos. El 50% de los pacientes tenían solo metástasis óseas, otro 31% de los pacientes presentaban metástasis óseas y tejidos blandos o ganglios linfáticos y el 19% de los pacientes tenía únicamente metástasis de tejidos blandos o ganglios linfáticos. Se excluyó a los pacientes con metástasis viscerales. Los co-objetivos primarios de eficacia fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr). Además de los co-objetivos primarios, también se determinó el beneficio en base al tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico, el tiempo hasta el comienzo de quimioterapia clínica, el tiempo hasta el deterioro de la puntuación funcional ECOG en  $\geq 1$  punto y el tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios del Prostate Cancer Working Group-2 (PCWG2). Los tratamientos en estudio se suspendieron cuando se produjo progresión clínica inequívoca. Los tratamientos también se podían suspender a criterio del investigador en el momento de progresión radiológica confirmada. La supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr) se evaluó mediante el uso de estudios de imagen sucesivos, definidos por los criterios PCWG2 (para las lesiones óseas) y los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST) modificados (para las lesiones de tejidos blandos). El análisis de la SLPr se realizó mediante revisión centralizada de la determinación de progresión radiológica. En el momento del análisis previo de la SLPr había 401 eventos, 150 (28%) de los pacientes tratados con ZYTIGA y 251 (46%) de los tratados con placebo mostraban evidencia radiológica de progresión o habían fallecido. Se observó una diferencia significativa en la SLPr entre los grupos de tratamiento (ver tabla 4 y Figura 3).

Tabla 4. Estudio 302. Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	150 (28%)	251 (46%)
Mediana de SLPr en meses (IC del 95%)	No alcanzada (11,46; NE)	8,3 (8,02; 8,54)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,425 (0,347; 0,522)	
NE=No estimado. *El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 ó 1). **Un hazard ratio <1 favorece a ZYTIGA.		

Figura 3. Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

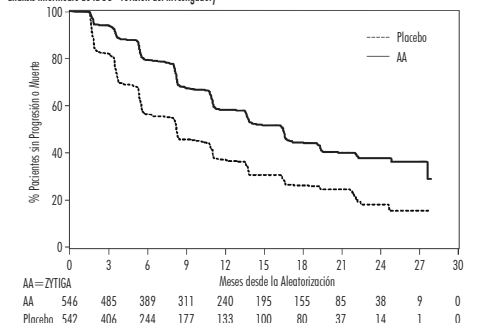


No obstante, se continuó con la recolección de datos de los sujetos hasta la fecha del segundo análisis intermedio de la supervivencia global (SG). En la Tabla 5 y en la Figura 4 se presenta la revisión radiológica de la SLPr por el investigador realizado como un análisis de sensibilidad de seguimiento. Seiscientos siete (607) sujetos mostraron progresión radiológica o habían fallecido: 271 (50%) en el grupo de acetato de abiraterona y 336 (62%) en el grupo placebo. El tratamiento con acetato de abiraterona disminuyó el riesgo de progresión radiológica o de muerte en un 47% en comparación con el placebo (HR=0,530; IC del 95% [0,451; 0,623], p<0,0001). La mediana de la SLPr fue de 16,5 meses en el grupo de acetato de abiraterona y de 8,3 meses en el grupo placebo.

Tabla 5. Estudio 302. Supervivencia libre de progresión radiológica de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG-revisión del investigador)

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr)		
Progresión o muerte	271 (50%)	336 (62%)
Mediana de SLPr en meses (IC del 95%)	16,5 (13,80; 16,79)	8,3 (8,05; 9,43)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,530 (0,451; 0,623)	
*El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 ó 1). **Un hazard ratio <1 favorece a ZYTIGA.		

Figura 4. Curvas de Kaplan Meier de la supervivencia libre de progresión radiológica en los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa (En el segundo análisis intermedio de la SG-revisión del investigador)



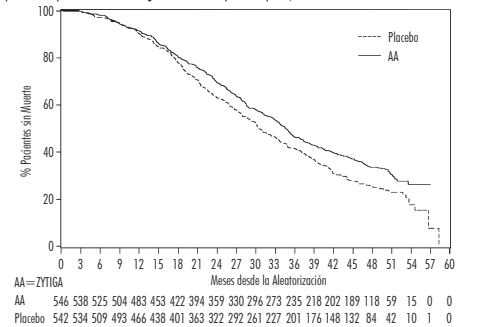
Se llevó a cabo el análisis intermedio (AI) planificado de la SG tras observarse 333 muertes. Se procedió a la apertura del doble ciego del estudio debido a la magnitud del beneficio clínico observado y a los pacientes del grupo placebo se les ofreció el tratamiento con ZYTIGA. La supervivencia global fue más prolongada con ZYTIGA que con el placebo, con una reducción del riesgo de muerte del 25% (HR = 0,752; IC del 95% [0,606; 0,934], p=0,0077), pero la SG aún no presentaba madurez y los resultados intermedios no alcanzaron los límites pre-especificados para la significación estadística (ver tabla 6). Después de este AI se siguió realizando seguimiento de la supervivencia. Se llevó a cabo el análisis final planificado de la SG tras observarse 741 muertes (mediana de seguimiento de 49 meses). El 65% (354 de 546) de los pacientes tratados con ZYTIGA, en comparación con el 71% (387 de 542) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. Se

demostró un beneficio estadísticamente significativo en la SG a favor del grupo tratado con ZYTIGA con una reducción del riesgo de muerte del 19,4% (HR=0,806; IC del 95% [0,697; 0,931], p=0,0053) una mejora en la mediana de la SG de 4,4 meses (ZYTIGA 34,7 meses, placebo 30,3 meses) (ver Tabla 6 y Figura 5). Eso mismo se demostró a pesar que el 44% de los pacientes en el grupo placebo recibieron ZYTIGA como terapia posterior.

Tabla 6. Estudio 302. Supervivencia global de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	ZYTIGA (N=546)	Placebo (N=542)
Análisis intermedio de la supervivencia		
Muertes (%)	147 (27%)	186 (34%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	No alcanzada (NE, NE)	27,2 (25,95; NE)
Valor p*	0,0097	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,752 (0,606; 0,934)	
Análisis final de la supervivencia		
Muertes	354 (65%)	387 (71%)
Mediana de la supervivencia global en meses (IC del 95%)	34,7 (32,7; 36,8)	30,3 (28,7; 33,3)
Valor p*	0,0033	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,806 (0,697; 0,931)	
NE=No Estimado. *El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada de acuerdo a la puntuación ECOG basal (0 ó 1). **Un hazard ratio <1 favorece a ZYTIGA.		

Figura 5. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa, análisis final



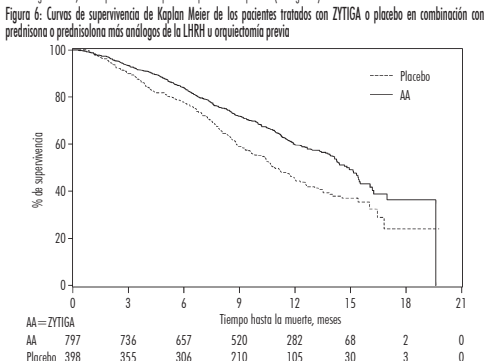
Además de las mejoras observadas en supervivencia global y SLPr, se demostró un beneficio con el tratamiento con ZYTIGA frente a placebo en todos los objetivos secundarios, como se muestra a continuación. Tiempo hasta la progresión del PSA basado en los criterios PCWG2. La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 11,1 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y de 5,6 meses en los tratados con placebo (HR = 0,488; IC del 95% [0,420; 0,568], p < 0,0001). El tiempo hasta la progresión del PSA fue de aproximadamente el doble con el tratamiento con ZYTIGA (HR=0,488). La proporción de sujetos con una respuesta confirmada del PSA fue mayor en el grupo de ZYTIGA que en el grupo placebo (42% frente al 24%; p < 0,0001). En los sujetos con enfermedad de tejidos blandos metastásica, se observaron cifras significativamente mayores de respuestas tumorales completas y parciales con el tratamiento con ZYTIGA. Tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor oncológico. La mediana del tiempo hasta el uso de opiáceos para el dolor asociado al cáncer de próstata en el momento del análisis final fue de 33,4 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y fue de 23,4 meses en los que recibieron placebo (HR=0,721; IC del 95% [0,614; 0,844], p < 0,0001). Tiempo hasta el comienzo de quimioterapia clínica. La mediana del tiempo hasta el comienzo de quimioterapia clínica fue de 25,2 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y de 16,8 meses en los tratados con placebo (HR = 0,500; IC del 95% [0,407; 0,619], p < 0,0001). Tiempo hasta el deterioro de la valoración funcional del ECOG en  $\geq 1$  punto. La mediana del tiempo hasta el deterioro de la valoración funcional del ECOG en  $\geq 1$  punto fue de 12,3 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y de 10,9 meses en los que recibieron placebo (HR=0,821; IC del 95% [0,714; 0,943], p = 0,0053). Los siguientes criterios de valoración demostraron una supervivencia estadísticamente significativa a favor del tratamiento con ZYTIGA. Respuesta objetiva. La respuesta objetiva se definió como la proporción de sujetos con enfermedad medible que logran una respuesta completa o parcial según los criterios RECIST (el tamaño basal de los ganglios linfáticos debía ser  $\geq 2$  cm para que se considerase una lesión diana). La proporción de sujetos con enfermedad medible basal que lograron una respuesta objetiva fue del 36% en el grupo de ZYTIGA y del 16% en el grupo placebo (p < 0,0001). Dolor. El tratamiento con ZYTIGA redujo significativamente el riesgo de progresión de la intensidad medible del dolor en un 10% en comparación con el placebo (p=0,0490). La mediana del tiempo hasta la progresión fue de 26,7 meses en el grupo de ZYTIGA y de 18,4 meses en el grupo placebo. Tiempo hasta el empeoramiento de la escala FACT-P (Puntuación Total): el tratamiento con ZYTIGA disminuyó el riesgo de empeoramiento de la FACT-P (Puntuación Total) en un 22% en comparación con el placebo (p=0,0228). La mediana del tiempo hasta el empeoramiento de la FACT-P (Puntuación Total) fue de 12,7 meses en el grupo de ZYTIGA y de 8,3 meses en el grupo placebo. Estudio 301 (pacientes que habían recibido quimioterapia previa). En el estudio 301 participaron pacientes que habían recibido doxetaxel previamente. No fue necesario que los pacientes mostraran progresión de la enfermedad durante el tratamiento con doxetaxel, ya que la toxicidad debida a esta quimioterapia podía haber conllevado a la suspensión del tratamiento. Se mantuvo a los pacientes con los tratamientos en estudio hasta la progresión del PSA (aumento confirmado del 25% con respecto al valor basal/mínimo del paciente) conjuntamente con progresión radiológica y progresión sintomática a clínica según definición del protocolo. En este ensayo se incluyó a los pacientes que ya habían recibido tratamiento previo con ketoconazol para el cáncer de próstata. La variable principal de eficacia fue la supervivencia global. La mediana de edad de los pacientes seleccionados fue de 69 años (intervalo de 39-95). El número de pacientes tratados con ZYTIGA por distribución de raza fue 733 caucásicos (93,2%), 28 de raza negra (5,5%), 11 asiáticos (1,4%) y 14 de otras razas (1,8%). El 11% de los pacientes seleccionados obtuvieron una valoración del estado funcional del ECOG de 2 o 3. Los 70% presentaron signos radiológicos de progresión de la enfermedad con o sin progresión del PSA. El 70% habían recibido una quimioterapia clínica previa y 30% habían recibido dos. El 11% de los pacientes tratados con ZYTIGA presentaban metástasis hepáticas. En un análisis previo realizado después de observar 552 fallecimientos, el 42% (333 de 797) de los pacientes tratados con ZYTIGA, en comparación con el 55% (219 de 398) de los pacientes tratados con placebo, habían fallecido. En los pacientes tratados con ZYTIGA se observó un mayor beneficio estadísticamente significativo de la mediana de la supervivencia global (ver Tabla 7).

Tabla 7. Supervivencia global de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa

	ZYTIGA (N=797)	Placebo (N=398)
Análisis Principal de la Supervivencia		
Muertes (%)	333 (42%)	219 (55%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	14,8 (14,1; 15,4)	10,9 (10,2; 12,0)
Valor p*	<0,0001	
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,646 (0,543; 0,768)	
Análisis Actualizado de la Supervivencia		
Muertes (%)	501 (63%)	274 (69%)
Mediana de la supervivencia (meses) (IC del 95%)	15,8 (14,8; 17,0)	11,2 (10,4; 13,1)
Hazard ratio** (IC del 95%)	0,740 (0,638; 0,859)	
*El valor p se deriva de una prueba de rangos logarítmicos estratificada según el índice del estado funcional ECOG (0-1 vs 2), la valoración del dolor (asente vs presente), el número de esquemas previos de quimioterapia (1 vs 2) y el tipo de progresión de la enfermedad (PSA solo vs radiológica). **El hazard ratio se deriva de un modelo proporcional estratificado de riesgos. Hazard ratio <1 favorece a ZYTIGA.		

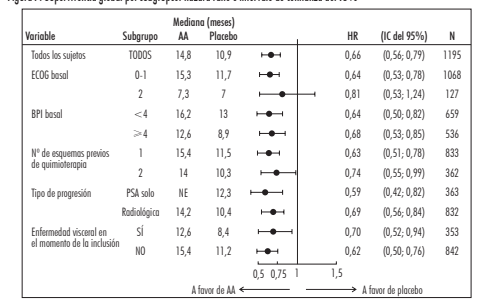
En todos los puntos temporales evaluados después de los primeros meses de tratamiento, una mayor proporción de los pacientes tratados con ZYTIGA seguían vivos, en comparación con los pacientes que recibieron placebo (ver Figura 6).

Figura 6. Curvas de supervivencia de Kaplan Meier de los pacientes tratados con ZYTIGA o placebo en combinación con prednisona o prednisona más análogos de la LHRH u orquiectomía previa



Los análisis de supervivencia por subgrupos revelaron un efecto beneficioso consistente en la supervivencia con el tratamiento con ZYTIGA (ver Figura 7).

Figura 7. Supervivencia global por subgrupos; hazard ratio e intervalo de confianza del 95%



AA=ZYTIGA; BPI=Cuestionario de dolor abreviado; IC=Intervalo de Confianza; ECOG=Valoración del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group; HR=hazard ratio; NE=no evaluable

Además de la mejoría observada en la supervivencia global, todos los criterios de valoración secundarios del estudio favorecieron a ZYTIGA y fueron estadísticamente significativos después de realizar los ajustes necesarios para los distintos análisis tal y como se describe a continuación: Los pacientes tratados con ZYTIGA obtuvieron una tasa de respuesta del PSA total significativamente mayor (definida como una reducción  $\geq 30\%$  con respecto al valor basal), en comparación con los que recibieron placebo, 30% frente al 10%, p < 0,0001. La mediana del tiempo hasta la progresión del PSA fue de 10,2 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y de 6,6 meses en los pacientes tratados con placebo (HR=0,506; IC del 95% [0,462; 0,728], p < 0,0001). La mediana de la supervivencia libre de progresión radiológica fue de 5,6 meses en los pacientes tratados con ZYTIGA y de 3,6 meses en los pacientes que recibieron placebo (HR=0,673; IC del 95% [0,505; 0,776], p < 0,0001). Dolor. La proporción de pacientes con alivio del dolor se definió como una reducción de al menos un 30% en la puntuación al valor basal de la puntuación BPI-SF de la intensidad del dolor sentido en los últimos 24 horas, sin un aumento de la puntuación del uso de analgésicos observado en dos evaluaciones consecutivas separadas por un intervalo de 4 semanas. En el análisis del alivio del dolor se incluyó únicamente a pacientes con una puntuación del dolor basal  $\geq 4$  y con al menos otra puntuación del dolor alivado de 0 a la basal (N=512). Un menor porcentaje de pacientes tratados con ZYTIGA presentaron progresión del dolor en comparación con los pacientes tratados con placebo al cabo de 6 meses (22% frente al 28%), 12 meses (30% frente al 38%) y 18 meses (35% frente al 46%). La progresión del dolor se definió como un aumento con respecto al valor basal  $\geq 30\%$  en la puntuación BPI-SF de la intensidad del peor dolor sentido en los últimos 24 horas sin una disminución de la puntuación de uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas, o un aumento  $\geq 30\%$  en la puntuación de uso de analgésicos observado en dos visitas consecutivas. El tiempo hasta la progresión del dolor en el percentil 25 fue de 7,4 meses en el grupo de ZYTIGA y de 4,7 meses en el grupo placebo. Acetaminofén. Un menor porcentaje de pacientes del grupo de ZYTIGA presentaron acetaminofén relacionado con el dolor en comparación con el grupo placebo a los 6 meses (10% frente al 28%), 12 meses (30% frente al 40%) y 18 meses (35% frente al 49%). El tiempo transcurrido hasta el primer acetaminofén óseo en el percentil 25 fue el doble en el grupo de ZYTIGA que en el grupo placebo, con 9,9 meses frente a 4,9 meses. Un acetaminofén óseo se definió como una fractura patológica, compresión medular, radiografía patológica ósea o cirugía ósea. Radiación hepática. La Agencia Europea del Medicamento ha admitido el inicio de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con ZYTIGA en los diferentes grupos de la población pediátrica en el cáncer de próstata avanzado. Ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica. 5.2. Propiedades farmacológicas. Tras la administración de acetato de abiraterona, se ha estudiado la farmacocinética de abiraterona y del acetato de abiraterona en sujetos sanos, pacientes con cáncer de próstata avanzado metastásico y sujetos sin cáncer con insuficiencia hepática o renal. El acetato de abiraterona se convierte rápidamente in vivo a abiraterona, un inhibidor de la biosíntesis de andrógenos (ver sección 5.1). Absorción. Tras la administración oral de acetato de abiraterona en ayunas, se tarda aproximadamente 2 horas en alcanzar la concentración plasmática máxima de abiraterona. La administración de acetato de abiraterona con alimentos, en comparación con la administración en ayunas, aumentó hasta en 10 veces (AUC) hasta en 17 veces (C<sub>max</sub>) la exposición sistémica media de abiraterona, dependiendo del contenido gástrico de la comida. Si se considera la variación normal en el contenido y la composición de las comidas, la administración de ZYTIGA con las comidas puede lograr exposiciones muy variables. Por lo tanto, ZYTIGA no se debe tomar con alimentos. Se debe tomar al menos dos horas después de las comidas y no se debe ingerir ningún alimento por lo menos hasta una hora después de su administración. Los comprimidos se deben tragar enteros con agua (ver sección 4.2). Distribución. La unión a proteínas plasmáticas de "abiraterona en el plasma humano es del 99,9%. El volumen aparente de distribución es de aproximadamente 5,630 l, lo que indica que la abiraterona se distribuye ampliamente a los tejidos periféricos. Biotransformación. Tras la administración oral de acetato de "abiraterona en ayunas, el acetato de abiraterona se hidroliza a abiraterona, que experimenta un metabolismo que incluye sulfatación, hidroxilación y oxidación principalmente en el hígado. La mayor parte de la radioactividad circulante (aproximadamente el 92%) se excretó en forma de metabolitos de abiraterona. De los 15 metabolitos detectados, 2 metabolitos principales; el sulfato de abiraterona y el N-óxido de sulfato de abiraterona, representan cada uno de ellos aproximadamente el 43% de la radioactividad total. Eliminación. La semivida media de abiraterona en el plasma es de aproximadamente 15 horas, según los datos obtenidos en sujetos sanos. Tras la administración oral de 1.000 mg de acetato de "abiraterona, aproximadamente el 88% de la dosis radiactiva se recupera en las heces y el 5% aproximadamente en la orina. Los principales compuestos presentes en las heces son acetato de abiraterona inalterado y abiraterona (aproximadamente el 55% y el 22% de la dosis administrada, respectivamente). Inestabilidad hepática. La farmacocinética del acetato de abiraterona se ha evaluado en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve a moderada (Clases A y B de Child-Pugh, respectivamente) y en sujetos control sanos. La exposición sistémica y la abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg aumentó en aproximadamente un 11% y un 240% en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve y moderada, respectivamente. La semivida media de la abiraterona se prolongó en aproximadamente 18 horas en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (pacientes 18) en comparación con insuficiencia hepática normal. En otro ensayo, se evaluó la farmacocinética de abiraterona en pacientes (n=8) con insuficiencia hepática preexistente grave (Clase C de Child-Pugh) y en sujetos control sanos con función hepática normal. El AUC a la abiraterona aumentó en aproximadamente un 600% y la fracción libre del medicamento aumentó en un 80% en los pacientes con insuficiencia hepática grave en comparación con los sujetos con función hepática normal. No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática preexistente leve. Se debe evitar con precaución el uso de acetato de abiraterona en pacientes con insuficiencia hepática moderada en los cuales el beneficio debe superarse cuidadosamente el posible riesgo (ver secciones 4.2 y 4.4). Aclarato de abiraterona no se debe utilizar en pacientes con insuficiencia hepática grave (ver secciones 4.2, 4.3 y 4.4). En los pacientes que desarrollan hepatotoxicidad durante el tratamiento, es posible que haya que interrumpir el mismo y ajustar la dosis (ver secciones 4.2 y 4.4). Insuficiencia renal. Se comparó la farmacocinética del acetato de abiraterona en pacientes con enfermedad renal crónica terminal en tratamiento estable con hemodilísis con sustratos control pareados que tenían una función renal normal. La exposición sistémica a la abiraterona después de una dosis oral única de 1.000 mg no aumentó en sujetos con enfermedad renal crónica en diálisis. La administración en pacientes con insuficiencia renal, incluso grave, no precisa una reducción de la dosis (ver sección 4.2). Sin embargo, no hay experiencia clínica en pacientes con cáncer de próstata e insuficiencia renal grave. Se recomienda precaución en estos pacientes. 5.3. Datos preclínicos sobre seguridad. En todos los estudios de toxicidad en animales, las concentraciones de testosterona circulante se redujeron de forma significativa. Como resultado, se observó una reducción del peso de los órganos y cambios morfológicos e histopatológicos en los órganos reproductores, las glándulas suprarrenales, la hipófisis y las glándulas mamarias. Todos los cambios fueron tanto o parcialmente reversibles. Los cambios en los órganos reproductores y los órganos sensibles a los andrógenos son compatibles con la farmacología de abiraterona. Todos los cambios hormonales relacionados con el tratamiento fueron reversibles o remitieron tras un período de recuperación de 4 semanas. En estudios de fertilidad in ratos macho y hembra, el acetato de abiraterona redujo la fertilidad, lo que fue totalmente reversible en 4 y 16 semanas tras la suspensión del acetato de abiraterona. En un estudio de toxicidad por el desarrollo en la rat, acetato de abiraterona afectó al embarazo, incluyendo una disminución del peso fetal y de la supervivencia. Se observaron efectos en los genitales externos, si bien acetato de abiraterona no fue teratogénico. En estos estudios de toxicidad por la fertilidad y desarrollo realizados en ratos, todos los efectos adversos relacionados con la actividad farmacológica de abiraterona. Además de los cambios en los órganos reproductores observados en todos los estudios toxicológicos realizados en animales, los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y potencial carcinogénico. Acetato de abiraterona no fue carcinogénico en un estudio de 6 meses en ratos transgénico (Tg.mst2R). En un estudio de carcinogénesis de 24 meses en ratos, acetato de abiraterona aumentó la incidencia de neoplasias de célula intersticial de testículo. Este hallazgo se considera relacionado con la acción farmacológica de abiraterona y específico de ratos. Acetato de abiraterona no fue carcinogénico en ratos hembras. El principio activo, abiraterona, muestra un riesgo medio/bajo para el medio acuático, especialmente para los peces. 6. DATOS FARMACOCINÉTICOS. 6.1. Lista de excipientes. Núcleo del comprimido: Celulosa microcristalina (silicificada), Croscarmellose sódica, Hipromelosa 2910 (15 mPa.s), Lactosa monohidrato. Esqueleto de magnesio. Sílice coloidal anhidra. Lauril sulf

EN CPRCm\*

# 7 AÑOS JUNTOS



C A M B I A N D O  
L A V I D A  
D E M Á S D E  
**440.000**  
P A C I E N T E S  
E N T O D O E L M U N D O

**vive+**

\*Zytiga<sup>®</sup> está indicado con prednisona para el tratamiento del cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) en hombres adultos que sean asintomáticos o levemente sintomáticos tras el fracaso del tratamiento de privación de andrógenos en los cuales la quimioterapia no está aún clínicamente indicada<sup>1</sup> (Aprobado en Diciembre 2012)<sup>2</sup> y el tratamiento del CPRCm en hombres adultos cuya enfermedad ha progresado durante o tras un régimen de quimioterapia basado en docetaxel<sup>1</sup> (Aprobado en Septiembre 2011)<sup>2</sup>.

1. Ficha técnica Zytiga<sup>®</sup>. 2. European Commission, public health, community register of medicinal products. Disponible en: <http://ec.europa.eu/health/documents/communityregister/html/h714.htm> Último acceso enero 2019.



Por *más*

## Victorias en Cáncer

Cada paciente con cáncer afrontará su propio y único camino.

Juntos, contigo, estamos comprometidos a ayudarte a redefinir ese camino.

En Janssen Oncology, dedicamos nuestro esfuerzo a investigar y proporcionar las soluciones más innovadoras para ayudar a los pacientes y profesionales sanitarios a lograr *más Victorias en Cáncer*.

janssen  Oncology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF *Johnson & Johnson*