

ASCO 2022

Simposio organizado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)

NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE VEJIGA

El cáncer urotelial, que comprende la mayoría de los tumores originados en la vejiga de la orina, es una de las neoplasias objeto de una más activa investigación clínica. Es muy significativo que varios de los discursos de los estudios presentados en este congreso ASCO relacionados con el cáncer de vejiga fueron optimistas en cuanto al futuro, tanto por la evolución de ensayos ya en marcha como por la introducción constante de nuevas moléculas en nuevos ensayos. Hay tres escenarios en los que se han presentado algunas novedades, que aún no cambian la práctica clínica pero que sin duda pueden ser un primer paso para que la cambien en un futuro.

Novedades en el carcinoma superficial de vejiga o no músculo invasivo.

Los tumores de urotelio los podemos clasificar en dos grandes grupos: los tumores superficiales o no músculo invasivos, que a su vez clasificamos en grupos pronóstico basados en el grado nuclear y categoría T o presencia de carcinoma in situ (CIS), y el carcinoma infiltrante o músculo invasivo. El objetivo en el primero es que continúe como superficial, es decir, que no se haga invasivo, y prevenir las recaídas; mientras que en el segundo el objetivo es evitar que metastatice y, por tanto, se haga incurable.

El tratamiento del carcinoma de vejiga superficial o no músculo invasivo si es de alto grado o CIS, consiste en la resección del tumor y un tratamiento complementario con BCG, tratamiento que no ha cambiado en los últimos 30 años. La BCG actúa generando una respuesta inmune a nivel intravesical, provocando un efecto inflamatorio que ayuda a controlar la enfermedad localmente. En los pacientes que no responden o son refractarios a BCG, las opciones terapéuticas son limitadas. Si no puede controlarse el carcinoma no músculo invasivo, dado el riesgo de evolución a un cáncer músculo invasivo, estaría indicada la cistectomía. Por tanto, los pacientes a los que no les funciona un tratamiento con BCG representan una necesidad médica no cubierta, ya que no disponemos de tratamientos eficaces.



En EEUU está aprobado PEMBROLIZUMAB, que administrado de forma sistémica en pacientes refractarios a BCG, consigue evitar en un 20% de pacientes y a partir de un estudio fase II, la cistectomía. Pembrolizumab no está aprobado aun en nuestro medio con esta indicación. En ASCO2022 se han presentado varios estudios de fase inicial que buscan mejorar los resultados que proporciona pembrolizumab. Entre ellos, destacan los resultados con IL15R, un fármaco que puede usarse intravesical para mantener la respuesta inmunitaria iniciada con BCG, usándose en combinación, y con el que se mostró hasta un 40% de conservación vesical a un año, superior aparentemente a la serie de pembrolizumab y cumpliendo el objetivo que los expertos consideran como mínimo deseable de respuesta para la aprobación de un fármaco como tratamiento de la recaída del tumor superficial, que es de 30%.

Novedades en el tratamiento del carcinoma de vejiga musculo invasivo.

La actividad de investigación clínica ha sido intensa en los últimos 10 años, comenzando a ver novedades terapéuticas, tanto en la enfermedad localizada como en la enfermedad metastásica.

- **Enfermedad localizada y evaluación de respuesta.**

El TAC es la exploración principal para descartar metástasis y evaluar respuesta a los tratamientos en uro-oncología. Además, pueden realizarse cistoscopias para evaluar la respuesta local. Hay una búsqueda intensa de nuevos métodos diagnósticos que permitan mejorar la capacidad diagnóstica y predictiva de un TAC. La tecnología actual permite cuantificar la presencia de DNA circulante del tumor en el plasma: si este DNA circulante se detecta antes que la recaída por TAC nos podría permitir introducir tratamientos eficaces precozmente, o si disminuye de acuerdo a la respuesta al tratamiento, podría ser útil en la monitorización del tratamiento.

Uno de los estudios presentados en ASCO 2022 analizó el papel del ctDNA en la evaluación de la respuesta de los pacientes con cáncer de vejiga localizado tratados con una quimioterapia neoadyuvante. Empleando un panel génico, los autores pudieron contabilizar el DNA circulante y evaluar su correlación con la respuesta al tratamiento. La conclusión, pendiente de confirmación, es que la disminución del ctDNA permite estimar qué pacientes tienen una mayor probabilidad de responder, y en más profundidad, a una quimioterapia neoadyuvante.

- **Enfermedad Metastásica.**

La quimioterapia basada en cisplatino sigue siendo el tratamiento estándar de primera línea en el carcinoma de urotelio metastásico, tratamiento que ha sido el estándar desde la publicación de los primeros estudios con quimioterapia en los años 80. En la última década se ha introducido la inmunoterapia en el tratamiento de segunda línea, en el tratamiento de mantenimiento tras quimioterapia y finalmente, en el tratamiento



AUTORES:

Dr. José Pablo Maroto Rey

Oncólogo Médico
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Dra. María Isabel Gallegos Sancho

Oncóloga Médica
Complejo Asistencial de Segovia

adyuvante en pacientes seleccionados. Sin embargo, urgen nuevos tratamientos con terapias dirigidas a dianas moleculares y seleccionadas por biomarcadores, tal y como se han desarrollado en otros tumores.

Entre los últimos fármacos introducidos en el tratamiento del carcinoma de urotelio figura el ENFORTUMAB VEDOTIN, un fármaco que forma parte de un nuevo grupo denominado ADC, anticuerpos dirigidos contra un blanco y que actúan de transportador de una molécula antitumoral: constituirían lo que podríamos llamar un fármaco inteligente: el anticuerpo transporta una quimioterapia y la deposita exactamente sobre la célula que presenta el antígeno, de esta forma lesionando en menor medida a las células no tumorales. En ASCO 2022 se han actualizado los datos del ensayo pivotal con Enfortumab, el EV-301, en que se confirma su eficacia en tercera línea en pacientes con cáncer de urotelio metastásico, prolongando la supervivencia respecto a la rama control con quimioterapia de segunda línea. Pero además, en ASCO 2022 se comunicaron resultados con nuevas moléculas dirigidas, en este caso tomando como blanco el receptor de crecimiento epidérmico o HER2, el anticuerpo dirigido se uniría al receptor y la célula incorporaría la carga que generalmente es una quimioterapia, con resultados preliminares positivos, por tanto abriendo la puerta a una nueva diana en esta neoplasia.



NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA RENAL

No se han presentado estudios que impliquen un cambio en la dinámica de tratamiento del carcinoma renal. Se han presentado datos actualizados en el tratamiento adyuvante y la introducción de nuevos fármacos en la enfermedad metastásica.

Adyuvancia.

Se ha presentado una actualización de los datos de adyuvancia de tratamiento con pembrolizumab. El cáncer de riñón no tiene ningún tratamiento adyuvante que haya demostrado un beneficio en supervivencia cuando aplicado tras una cirugía. Pembrolizumab, en un ensayo fase III, ensayo KEYNOTE-564, ha demostrado un beneficio en tiempo a recaída sin que se haya demostrado aún un beneficio en supervivencia, quizá por falta de seguimiento. En la última ASCO se presentó la última actualización, confirmando el beneficio en supervivencia libre de recaída y en el tiempo a un nuevo tratamiento sistémico. Pembrolizumab no está aprobado en España como tratamiento adyuvante de momento, pendiente de resultados más definitivos del ensayo realizado.

Enfermedad metastásica.

Quizá uno de los fármacos actualmente con más resonancia y posibles implicaciones terapéuticas en un futuro es BELZUTIFAN. Este fármaco es un inhibidor de HIF2, siendo HIF el factor inhibible por la hipoxia y uno de los factores relacionados con el desarrollo de carcinomas renales esporádicos y sobre todo dentro de la enfermedad genética de VON HIPPEL LINDAU. Sabemos que las neoplasias renales son dependientes de la vía del factor de crecimiento vascular. De hecho, muchos de los fármacos que utilizamos en la práctica clínica actúan bloqueando la actividad de VEGF o factor de crecimiento vascular. Sin embargo, la actividad del receptor de VEGF y de VEGF depende en última instancia de HIF. Por tanto, parece que el bloqueo de HIF podría aumentar la actividad proporcionada por los inhibidores clásicos de VEGF que también inhiben HIF, pero de una forma indirecta. Jonas et al presentaron los resultados actualizados de una serie de pacientes diagnosticados con la enfermedad hereditaria de Von Hippel Lindau, enfermedad en que como consecuencia de una mutación en el gen de Von Hippel Lindau se produce una sobreexpresión de HIF. Los resultados a largo plazo reafirman la eficacia de la inhibición de HIF en esta enfermedad y, por tanto, de su posible eficacia en el cáncer renal diseminado, pendiente de los ensayos fase III actualmente reclutando en segunda línea.



AUTORES:

Dr. José Pablo Maroto Rey

Oncólogo Médico

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

Dra. María Isabel Gallegos Sancho

Oncóloga Médica

Complejo Asistencial de Segovia

CONCLUSIONES.

ASCO 2022 ha sido un congreso de transición, mostrando las líneas de investigación actualmente en marcha en cáncer renal y urotelial, pero sin comunicarse ningún resultado que cambie a día de hoy la práctica médica. El tratamiento anti diana y la inmunoterapia siguen siendo claves en la investigación futura en estas neoplasias. La buena noticia es el gran número de ensayos y líneas de investigación activas, siendo cuestión de tiempo obtener resultados prácticos de las mismas.



ASCO 2022

Simposio organizado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO)

NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA

En este congreso 2022, los datos presentados van en línea de reforzar y analizar el beneficio de algunos tratamientos que ya se había comunicado previamente. En este sentido, los datos más destacados se han producido en el cáncer avanzado o metastásico.

Es interesante repasar que el cáncer de próstata depende de las hormonas masculinas para su crecimiento y desarrollo, fundamentalmente de la testosterona, y que en una primera etapa la mayoría de los tumores responden a terapias que inhiben estas hormonas (lo denominamos cáncer hormonosensible), por lo que los tratamientos se dirigen a frenar la producción de dichas hormonas masculinas o evitar que las mismas se unan a los receptores sobre las que actúan (receptores de andrógenos). Según progresa el cáncer de próstata los tumores son capaces de depender menos de estas hormonas, el tratamiento hormonal de privación androgénica deja de ser tan activo (hablamos de cáncer resistente a la castración).

Dada la relevancia clínica, comenzamos con el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, donde nos han presentado varios análisis del **Estudio VISION**:

- En dicho estudio se evaluaba el papel de un tratamiento novedoso el lutecio-177-PSMA-617, que forma parte de los llamados radionúclidos , se trata de un radiofármaco que se dirige contra una proteína llamada PSMA (antígeno de membrana específicos de próstata), esta proteína se encuentra expresada en un porcentaje muy elevado en las células cancerosas prostáticas. El fármaco Lutecio-177-PSMA-617 se une a esas células tumorales que expresan PSMA, liberando partículas radiactivas induciendo la muerte de las mismas. Este tratamiento había demostrado eficacia en pacientes donde habían fracasado tratamientos previos tanto hormonales como de quimioterapia.



- Se ha presentado un análisis del papel del PET con Galio-PSMA-11 (que es la prueba que se debe realizar para valorar si se tiene la expresión de dicha proteína) como herramienta pronóstica para ver el resultado clínico del tratamiento con Lutecio. La conclusión es que tener un valor alto de captación del PET se asoció con mejores resultados clínicos con el tratamiento de Lutecio. Estos resultados respaldan el uso del PET con Galio-PSMA-11 para seleccionar aquellos pacientes candidatos a beneficiarse de esta terapia.
- También se ha analizado el efecto de este tratamiento en función de los tratamientos previamente recibidos. Todos los pacientes debían haber recibido al menos una terapia antiandrogénica y una quimioterapia previa, pudiendo haber recibido más tratamientos anteriormente al Lutecio, el análisis concluye que todos los pacientes se beneficiaron del tratamiento con Lutecio independientemente de los tratamientos que hubieran recibido.

El otro estudio destacado que evalúa el tratamiento con Lutecio, es el **Estudio TheraP**, donde se comparó con el tratamiento estándar de quimioterapia llamado Cabazitaxel tras fracaso a la quimioterapia de primera línea con docetaxel. Se han presentado los datos de supervivencia global, concluyendo que no existen diferencias, y por lo tanto Lutecio es una opción adecuada para los pacientes con cáncer de próstata resistente que progresan a docetaxel, con mejores tasas de respuesta, menos efectos adversos y similar supervivencia.

En el **cáncer de próstata metastásico hormonosensible**, los pacientes deben recibir además de la terapia de privación androgénica, tratamientos hormonales de nueva generación, o bien quimioterapia, o ambos tratamientos de inicio en algunos pacientes de alto riesgo, dado el beneficio que sabemos existe en supervivencia.

- En esta línea se han presentado los resultados de una **nueva molécula hormonal llamada SHR3680** asociada a la terapia de privación androgénica en pacientes con cáncer hormonosensible de gran volumen, demostrándose en este análisis una reducción del riesgo de progresión de su enfermedad o muerte. En base a estos resultados se ha solicitado la aprobación de este fármaco, que se sumaría al arsenal de opciones que disponemos en este mismo contexto.



- Se han comunicado también los datos actualizados de Supervivencia Global del **estudio ENZAMET**, donde se confirma que añadir Enzalutamida (un antiandrógeno de nueva generación ya conocido) a la terapia de privación mejora la supervivencia de los pacientes con una disminución del riesgo de muerte en torno a un 30%. Dicho beneficio fue mayor en pacientes con menor volumen de enfermedad.
- Por último comunicar un **trabajo que evalúa criterios clínicos para valoración intermedia** como posible subrogado de la supervivencia global de los enfermos. Se obtuvieron datos de más de 8000 pacientes tratados en diferentes ensayos clínicos donde se comparaban tratamientos de privación androgénica asociada a nuevos tratamientos hormonales o a quimioterapia, obteniendo que la supervivencia libre de progresión radiológica o de progresión clínica, (es decir el tiempo desde que el paciente es aleatorizado en un ensayo clínico hasta que la enfermedad progresa por pruebas de imagen, o empeora clínicamente o muere por cualquier causa) pueden utilizarse como criterio sustituto de la supervivencia global en los ensayos clínicos. Esto es muy importante porque el poder utilizar estos criterios en los ensayos clínicos con nuevos fármacos nos podría permitir tener datos en menor tiempo, dado que obtener datos de la supervivencia global necesita más seguimiento y poder obtener aprobaciones de fármacos en menor tiempo en un futuro.

CONCLUSIONES:

1. Se refuerza el valor y eficacia del tratamiento con los llamados radionúclidos como es el caso de Lutecio-PSMA en el contexto del cáncer de próstata resistente a la castración. EL uso del PET con Galio-PSMA-11 nos permitirá seleccionar aquellos pacientes candidatos a beneficiarse de esta terapia. Esta terapia sin duda va a suponer un cambio en nuestra práctica clínica.
2. Se refuerza el papel de asociar nuevas terapias a la terapia de privación androgénica clásica como ya sabemos, siguen llegando nuevas moléculas hormonales en este escenario. Es muy importante definir aquellos pacientes que además de la doble terapia hormonal necesitan la quimioterapia de inicio por presentar enfermedad de mayor riesgo.

