

ASCO GU 2024

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

Comentamos las principales novedades en tumores genitourinarios (vejiga, renal, próstata, tumores germinales y adrenales) que se presentaron en el simposio internacional ASCO GU 2024 organizado por la Sociedad Americana de Oncología Clínica.

NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA y TRACTO URINARIO

Respecto a cáncer renal localizado, en concreto en cáncer renal subtipo células claras, la inmunoterapia se convierte en un nuevo estándar de tratamiento adyuvante. Los resultados del estudio Keynote-564, presentados por el Dr. Toni Choueiri (Dana Farber), demuestran beneficio en supervivencia después de nefrectomía radical en aquellos pacientes que cumplieran características de riesgo de recurrencia medio-alto tratados con pembrolizumab adyuvante comparado frente a placebo (observación). El fármaco demuestra una reducción del 38% del riesgo de muerte y mejoría en supervivencia libre de enfermedad, con unos efectos adversos esperables y manejables. El tratamiento adyuvante con pembrolizumab tras nefrectomía radical por tanto puede ser una opción adicional a tener en cuenta en pacientes con riesgo de recaída [Abstract LBA359].

Respecto al cáncer renal avanzado, tras 8 años de seguimiento, se confirma de nuevo que el tratamiento en primera línea basado en la combinación de inmunoterapia con nivolumab más ipilimumab (ensayo CheckMate-214), en pacientes que cumplen características de pronóstico intermedio-pobre, sigue siendo superior a sunitinib (terapia antiangiogénica). El investigador principal del ensayo, Dr. Nizar Tannir (MD Anderson), describe cómo la combinación sigue demostrando beneficio en supervivencia global, supervivencia libre de progresión, respuesta al tratamiento incluyendo el porcentaje de respuestas completas, y cómo la toxicidad es la conocida así como manejable [Abstract 363].



Por otro lado, se demuestra por primera vez que el nivolumab administrado inyectado de forma subcutánea (debajo de la piel) fue tan eficaz como el administrado por vía endovenosa. El ensayo CheckMate-67T compara ambas vías de administración en pacientes con cáncer renal avanzado. La inyección subcutánea dura en torno unos 5 minutos, los efectos adversos son comparables a los de la vía endovenosa, salvo más reacciones locales y transitorias. Este estudio de no inferioridad podría plantear un cambio futuro en la práctica clínica ya que podría reducir la carga de tratamiento para los pacientes y mejorar la eficiencia en el sistema de atención médica [Abstract LBA360].

En cuanto a líneas sucesivas de tratamiento en cáncer renal avanzado, el Dr. Powles (Barts Cancer Institute) presenta datos que recogen la experiencia de los pacientes con el fármaco belzutifan comparado con everolimus (ensayo LITESPARK-005). Este fármaco ha demostrado beneficio en supervivencia libre de progresión y en tasa de respuestas en el escenario de cáncer renal avanzado en pacientes que han progresado a tratamientos previos. Se recogieron cuestionarios de calidad de vida de los pacientes tratados con el fármaco comparado con everolimus. Así, de forma global, belzutifan tuvo menor percepción de deterioro en cuanto a síntomas como fatiga, disnea, insomnio, pérdida de apetito o diarrea. Beltuzifan causaba más anemia mientras que everolimus causaba más tos, rash cutáneo, mucositis o hiperglicemia.

Europa tiene una de las incidencias más altas de cáncer de vejiga del mundo. El cáncer urotelial comprende tumores en la vejiga urinaria como tumores del tracto urotelial de vías altas (uréter y pelvis renal).

En cuanto al tratamiento adyuvante basado en inmunoterapia en el carcinoma urotelial localmente avanzado (musculo invasivo) de vejiga, entra en escena un nuevo fármaco, además del ya conocido nivolumab (CheckMate-274). El estudio AMBASSADOR presentado por Dra. Apolo (NCI-USA) demuestra que pembrolizumab utilizado como tratamiento adyuvante tras cirugía radical en pacientes que han recibido previo tratamiento con quimioterapia y que tras dicha cirugía cumplen características de riesgo de recaída, aporta beneficio en supervivencia libre de enfermedad respecto a observación y seguimiento, siendo por tanto un nuevo tratamiento a considerar en este escenario.

Respecto al tratamiento en primera línea en cáncer urotelial avanzado, el ensayo EV-302 presentado ya en el congreso ESMO 2023 por Dr. Powles, confirma que la combinación de enfortumab-vedotina más pembrolizumab es el nuevo estándar en primera línea en base a los resultados de beneficio en supervivencia comparado la terapia basada en cisplatino-gemcitabina, duplicando el tiempo de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. En el congreso ASCO GU2024, se actualizan estos datos y se demuestra que este beneficio es independiente del biomarcador de respuesta a inmunoterapia (PD-L1) y de la elegibilidad para cisplatino.



Por otro lado, en carcinoma urotelial metastásico hasta un 20% de los pacientes pueden tener alteraciones en genes como FGFR2/3 (receptor del factor de crecimiento de fibroblastos), más predominantemente si el tumor se encuentra en el tracto urinario superior. El congreso ESMO 2023 presentó resultados del ensayo THOR donde se investigaba la eficacia de erdafitinib (dirigido a mutaciones en FGFR) comparado con quimioterapia, en pacientes con carcinoma urotelial avanzado y que no habían respondido a 1 o 2 líneas de tratamiento previas y demostrando beneficio en supervivencia global. En ASCO GU24, se analizan dos bases de datos con este tipo de pacientes para intentar demostrar si es mejor utilizar este fármaco después o antes de probar enfortumab vedotina. No hay diferencias en cuanto a la secuencia óptima de tratamiento en términos de supervivencia.

En el escenario de enfermedad avanzada numerosos fármacos y combinaciones están en investigación. Resultados preliminares prometedores para anticuerpos monoclonales conjugados como es el datopotamab-deruxtecan, con tasas de respuesta y de reducción de volumen tumoral destacables. En un escenario similar, resultados también esperanzadores para livmoniplimab más budigalimab.

Destacar por último que están también en camino novedades en la neoadyuvancia (tratamiento previo a cirugía) de carcinoma urotelial localizado, como es el caso del fármaco APL-1202 (fármaco oral que actúa como antiangiogénico) junto con tislelizumab (inmunoterapia), con resultados prometedores en tasa de respuestas completas patológicas (39%).

Por otro lado, aquellos pacientes con carcinoma urotelial no musculo invasivo en los que se realiza resección transuretral del tumor y que presentan características de alto de riesgo de recaída, el tratamiento estándar es completar tratamiento con instilaciones intravesicales de bacilo de Calmette-Guerin (BCG). El ensayo Keynote-676 añade al BCG, el tratamiento con pembrolizumab endovenoso y demuestra ser una combinación segura y que puede potencialmente aumentar la actividad antitumoral del bacilo.



ASCO GU 2024

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

NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA

Si hablamos de cáncer de próstata con metástasis tenemos que hablar de dos escenarios: hormono-sensibilidad, en el que el tumor todavía responde al tratamiento de supresión androgénica o de testosterona (agonistas y antagonistas de la GnRH); y hormo-resistencia o resistente a la castración, en el que el tumor progresa a pesar de haber suprimido correctamente la testosterona.

Es en este último escenario en el que se han presentado dos estudios importantes. El primero de ellos es el estudio *BRCAAway*, un estudio que comparó el uso de abiraterona con prednisona, olaparib o la combinación de ambos, en pacientes con mutaciones en BRCA1, BRCA2 o ATM en línea germinal o somática. Se permitía el *cross-over* entre los 2 primeros grupos (cambiar de tratamiento cuando el tumor empeora). Con aproximadamente 20 pacientes por grupo, la supervivencia libre de progresión (tiempo desde que se inicia el tratamiento hasta que se objetiva un empeoramiento de la enfermedad) en cada brazo fue: 8,4 meses para abiraterona - prednisona, 14 meses para olaparib, y 39 meses para la combinación de ambos. También se objetivó una mayor tasa de respuesta del PSA para la combinación frente a las monoterapias. El segundo estudio es el *CONTACT-2*, que evaluó la eficacia de atezolizumab (inmunoterapia) en combinación con cabozantinib (inhibidor de la angiogénesis) frente a la secuenciación hormonal en pacientes con afectación visceral. El uso de la combinación mejoró los resultados en supervivencia libre de progresión, incluyendo los pacientes con metástasis hepáticas, los que habían recibido previamente quimioterapia con docetaxel y en aquellos con metástasis óseas. Aunque los datos aun eran inmaduros, se observó una tendencia positiva en supervivencia global (tiempo desde que se inicia el tratamiento hasta que se produce la muerte).



También se presentaron datos con radioterapia. El primer estudio fue el *GETUG 18* comparó el uso de una dosis de 80 Gy frente a 70 Gy, ambas en combinación con bloqueo hormonal (terapia de privación androgénica) durante 3 años. Se incluyeron pacientes con adenocarcinoma de próstata de alto riesgo (cT3-T4 o PSA \geq 20 ng/ml o puntuación de Gleason \geq 8-10) sin afectación de ganglios linfáticos. El objetivo principal es la supervivencia libre de progresión clínica o bioquímica a los 5 años. Se incluyeron 505 pacientes, 268 con un Gleason \geq 8 y PSA medio de 13,8 ng/ml. El 62,3% de los pacientes tenían un cT3. La supervivencia libre de progresión bioquímica mejoró significativamente en el grupo de RT con dosis de 80 Gy en comparación con el grupo de RT convencional con 70 Gy. También se observó una diferencia en supervivencia global a favor de la intensificación de dosis. Respecto a las toxicidades tardías, no hubo diferencias significativas entre los dos brazos. El segundo estudio con radioterapia fue el *FORMULA-509* que presentó datos de calidad de vida. Este estudio demostró que para pacientes con un PSA $>$ 0,5 ng/ml después de una prostatectomía radical que recibieron radiación de rescate y 6 meses de tratamiento con agonista de GnRH, la adición de abiraterona y apalutamida mejoró la supervivencia libre de metástasis en comparación con la bicalutamida. Se emplearon tres cuestionarios: EPIC-26, PROMIS Fatigue, y Saint Louis University Mental Status Exam (SLUMS). Los autores llegaron a la conclusión que la adición de abiraterona/apalutamida no solo mejoró los resultados oncológicos, sino que no causaron una diferencia detectable en la función hormonal, la fatiga o el estado mental en comparación con la bicalutamida.



ASCO GU 2024

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

NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA ADRENAL

El carcinoma adrenal es un tumor maligno poco frecuente con mal pronóstico y pocas opciones de tratamiento. Se presentaron los datos del estudio *CABATEN*, un estudio fase II que incluyó pacientes con tumores endocrinos y neuroendocrinos avanzados y refractarios. Uno de los grupos fue con pacientes con tumores adrenales que habían progresado a una primera línea con quimioterapia y/o mitotano. Se administró atezolizumab más cabozantinib. El objetivo principal fue evaluar la tasa de respuesta objetiva (% de pacientes que tienen mejoría por pruebas de imagen). Se incluyeron 24 pacientes. La mayoría de los pacientes habían recibido ≥ 2 líneas previas de terapia sistémica. La interrupción del tratamiento se debió principalmente a la progresión de la enfermedad. La tasa de respuestas fue del 8,3%. Se observó una tasa de efectos secundarios al tratamiento grado ≥ 3 en el 20,8% de los pacientes, siendo las más frecuentes la hipertensión y el aumento de las transaminasas. Con estos resultados podemos concluir que esta combinación tiene una baja actividad en este tipo de tumores.

