

## **ASCO 2020**

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

Por primera vez, debido a la pandemia COVID-19, el congreso de la sociedad americana de oncología se desarrolló de forma virtual. De esta forma, como novedad, los trabajos se presentaron exclusivamente en formato electrónico.

## **NOVEDADES EN CÁNCER DE PRÓSTATA**

Uno de los aspectos más importantes en el abordaje del cáncer de próstata es la correcta determinación de la extensión de la enfermedad. Las técnicas convencionales, que son la tomografía computerizada (TC), la resonancia magnética (RM) convencional y la gammagrafía ósea poseen una sensibilidad limitada, con dificultad para detectar lesiones secundarias de la neoplasia. La tomografía por emisión de positrones asociada a TC (TEP/TC) utilizando trazadores intravenosos marcados radioactivamente mejora la calidad del diagnóstico de extensión. Dos trabajos de instituciones de Estados Unidos presentados en el congreso determinan que el uso de la TEP/TC con un trazador que reconoce una molécula específica del cáncer de próstata llamada antígeno prostático específico de membrana (PSMA) detecta más eficazmente la presencia de lesiones respecto a las técnicas convencionales en dos situaciones: en pacientes que van a someterse a una prostatectomía para detectar afectación de ganglios pélvicos<sup>1</sup>; y en pacientes con recidiva bioquímica, es decir, elevación del antígeno prostático específico (PSA) después del tratamiento local radical (estudio CONDOR)<sup>2</sup>.

El uso de trazadores marcados radioactivamente tiene aplicaciones diagnósticas y terapéuticas, en lo que se conoce como teranóstica. En este sentido, en un estudio de centros de Australia y Nueva Zelanda, se presentó los resultados de tratamiento con un radiofármaco llamado <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (LuPSMA) comparado con cabazitaxel, un agente de quimioterapia estándar en el cáncer de próstata, con mejor tasa de remisiones y supervivencia libre de progresión del PSA, así como menor toxicidad, a favor del LuPSMA<sup>3</sup>. Se trata de una nueva y prometedora opción de tratamiento, que habrá de continuar estudiándose.

Uno de los pilares del tratamiento del cáncer de próstata es la inhibición de la síntesis de andrógenos, actualmente basada en análogos o antagonistas de la hormona estimuladora de dicha síntesis, conocida como LHRH, siempre administrados mediante inyección subcutánea o intramuscular. Se presentó los resultados del estudio HERO, estudio multinacional en el que participaron varios centros españoles, que



comparó leuprolide, un análogo inyectado, con relugolix, un antagonista de LHRH administrado por vía oral en pacientes con cáncer de próstata avanzado<sup>4</sup>. Los resultados, también publicados en la revista New England Journal of Medicine, mostraron que relugolix fue no inferior a leuprolide, con mejor control del bloqueo de andrógenos y disminución de la incidencia de eventos adversos cardiovasculares, además de la comodidad de la administración oral del fármaco.

Otro de los objetivos en el abordaje del cáncer de próstata (y de la Medicina en general) es conseguir una Medicina de Precisión, es decir identificar las características individuales de cada paciente y cada enfermedad para permitir un diagnóstico y tratamiento específicos. En el Congreso se presentó diversos estudios de marcadores moleculares, sobre todo en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico, es decir que han presentado empeoramiento tras el tratamiento hormonal inicial, una situación con una elevada incidencia de alteraciones moleculares, así como de heterogeneidad de situaciones clínicas y bioquímicas. Existe una diversidad de marcadores con posible utilidad, entre los que se ha presentado resultados sobre células tumorales circulantes en sangre<sup>5</sup>, ADN tumoral circulante<sup>6</sup> o niveles de metilación génica<sup>7</sup>. El estudio PROREPAIR-A, liderado por el Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), ha confirmado el papel de las alteraciones de BRCA2 en el desarrollo del cáncer de próstata, así como otros genes involucrados .

Por último, se ha comunicado el beneficio en la supervivencia global de los tres estudios de agentes hormonales utilizados en el tratamiento del cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico, PROSPER<sup>9</sup>, SPARTAN<sup>10</sup> y ARAMIS<sup>11</sup>, con enzalutamida, apalutamida y darolutamida, respectivamente. El uso prolongado de estos agentes puede aumentar la incidencia de efectos secundarios, por lo que se habrá de valorar cuidadosamente su indicación.



## NOVEDADES EN CÁNCER UROTELIAL

En el entorno del cáncer urotelial, se han comunicado numerosos e interesantes resultados tanto en la enfermedad avanzada como en el escenario perioperatorio (previo a la cirugía o neoadyuvancia y posterior o adyuvancia).

En el contexto de la enfermedad avanzada, y entre los más relevantes, los del estudio JAVELIN Bladder 100. Se trata de un estudio fase III que compara la mejor terapia de soporte (MTS) más avelumab de mantenimiento frente a MTS después de una primera línea basada en quimioterapia con platino en cáncer urotelial avanzado. En una población de 700 pacientes con enfermedad que habían respondido a la quimioterapia en primera línea, Cuando avelumab se combinó con la MTS como mantenimiento, el tratamiento resultó en una mediana de supervivencia global de 21.4 meses en comparación con 14.3 meses para la mejor atención de apoyo sola. Los investigadores también examinaron la respuesta en el grupo de pacientes con tumores PD-L1 positivos. Avelumab más la MTS prolongó significativamente la supervivencia global en este grupo de pacientes, con una mediana de supervivencia global aún no establecida. Los eventos adversos moderados y graves ocurrieron en el 47.4% de los pacientes que recibieron avelumab más la mejor terapia de soporte frente al 25.2% en aquellos que recibieron la mejor atención de apoyo únicamente. Los eventos graves más comunes fueron infección del tracto urinario, anemia, hematuria, fatiga y dolor de espalda.

También se han presentado comunicaciones relevantes en el contexto de la adyuvancia. El estudio IMvigor 010 ofrece el análisis primario de un estudio aleatorizado fase III que compara atezolizumab adyuvante frente a observación en carcinoma urotelial músculo invasivo de alto riesgo. Los pacientes se aleatorizaron a recibir, tras la cistectomía, observación frente a atezolizumab trisemanal durante 16 ciclos. El objetivo primario era la supervivencia libre de enfermedad en la población general y el secundario la supervivencia global. El estudio no alcanzó su objetivo primario y tras 21.9 meses de seguimiento, no se alcanzó el objetivo secundario y no se observaron diferencias significativas en supervivencia entre ambos brazos de tratamiento. Los investigadores concluían que no hay evidencia para recomendar atezolizumab adyuvante en población no seleccionada por biomarcadores.



En cuanto a la neoadyuvancia, durante el congreso se han presentado resultados del ensayo Fase II DUTRENEO. Se trata de un ensayo prospectivo y aleatorizado que comparaba la combinación de durvalumab y tremelimumab frente a quimioterapia en pacientes con cáncer de vejiga músculo invasivo seleccionados prospectivamente por firma de inmunidad Interferón Gamma. Los autores probaron a través de este ensayo la hipótesis de que una medida de la inflamación tumoral podría predecir qué paciente se beneficiaría en mayor medida de la neoadyuvancia con inmunoterapia. Los pacientes se incluyeron en función de su “nivel de inflamación”. Aquellos con niveles bajos se trataron con quimioterapia clásica y los que presentaron un nivel alto se aleatorizaron a recibir quimioterapia o la combinación mencionada. La respuesta completa patológica fue el objetivo primario y la supervivencia lo fue secundario. Finalmente, la tasa de respuestas completas patológicas en pacientes tratados con la combinación fue del 34.8% y no se observó una ventaja clara en la selección del tumor basado en esta clasificación. También en el entorno neoadyuvante, se comunicaba un análisis intermedio de la cohorte no candidata a recibir cisplatino del ensayo Fase II GU14-188, con la combinación de gemcitabina y pembrolizumab en cáncer urotelial localmente avanzado. El objetivo primario (tasa de respuesta patológica músculo invasiva definida como  $\leq pT1N0$ ) se alcanzó en 52% de los pacientes y la respuesta completa patológica en 45.2% de los pacientes. La supervivencia global a 12 meses fue del 88.4%. Los autores hipotetizaron que esta combinación podría suponer una alternativa al esquema clásico cisplatino-gemcitabina.

Volviendo al contexto localmente avanzado y en la enfermedad metastásica, más allá de los comentados resultados del ensayo JAVELIN Bladder 100, se han presentando resultados a largo plazo del ensayo BLC2001 con el fármaco erdafitinib, ya aprobado por las agencias reguladoras americanas para pacientes con mutaciones en FGFR-2 y FGFR-3 en pacientes resistentes a platino. La tasa de respuesta se mantuvo en 40% y la duración de la misma en 6 meses, 1/3 de los respondedores tuvieron respuestas mayores al año.

Por último, en pacientes en segunda línea tras cisplatino, la combinación de cabozantinib más atezolizumab demostró actividad clínica en el ensayo COSMIC-021, y puso de relevancia la necesidad de comparar la inmunoterapia en monoterapia con las combinaciones en líneas sucesivas.



## NOVEDADES EN CÁNCER DE RIÑÓN

También en cáncer renal se han comunicado interesantes avances. Entre los más importantes, la actualización del ensayo Keynote-426, que testaba la combinación de pembrolizumab y axitinib frente a sunitinib como tratamiento de referencia en la primera línea. Se trata de una actualización de la supervivencia tras una mediana de seguimiento de 23 meses, sin incidencias en cuanto a seguridad, y en la que la relación del doblete con la supervivencia global fue significativa en el grupo pronóstico IMDC intermedio y pobre y numéricamente mejor en el subgrupo de buen pronóstico. También se ofrecieron datos sobre la relación entre la profundidad de la respuesta y la supervivencia, pareciendo ambas asociadas. También en el entorno de pacientes no previamente tratados, se comunicaron resultados del ensayo fase II HCRN GU 16-260. Este estudio evaluaba la respuesta a nivolumab en monoterapia en pacientes sin tratamiento previo y de identificar la respuesta de rescate a la progresión a nivolumab con la combinación de nivolumab e ipilimumab. La tasa de respuestas a la monoterapia fue del 32% con un 13% de respuestas al rescate con el doblete. No se identificaron RC.

## NOVEDADES EN CÁNCER DE TESTÍCULO

El cáncer de testículo acontece prácticamente en exclusiva en hombres jóvenes, con una elevada tasa de curación de la enfermedad. Las indicaciones terapéuticas están claramente establecidas desde hace unos años, con algunas alternativas de tratamiento en determinadas situaciones. En el Congreso se comunicó los resultados tras 13 años de seguimiento del estudio alemán de tratamiento adyuvante (tras la cirugía) en pacientes con estadio localizado (estadio I) de cáncer testicular, comparando 1 ciclo de quimioterapia con la linfadenectomía (extirpación de ganglios linfáticos)retroperitoneal<sup>12</sup>. El seguimiento confirma el beneficio de la quimioterapia respecto a la cirugía, manteniendo la indicación en este grupo de pacientes.



Referencias Bibliográficas

1. Hope TA, et al. Accuracy of 68Ga-PSMA-11 for pelvic nodal metastasis detection prior to radical prostatectomy and pelvic lymph node dissection: A multicenter prospective phase III imaging study. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5502). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.5502.
2. Morris MJ, et al. Impact of PSMA-targeted imaging with 18F-DCFPyL-PET/CT on clinical management of patients (pts) with biochemically recurrent (BCR) prostate cancer (PCa): Results from a phase III, prospective, multicenter study (CONDOR). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5501). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.5501.
3. Hofman MS, et al. TheraP: A randomised phase II trial of <sup>177</sup>Lu-PSMA-617 (LuPSMA) theranostic versus cabazitaxel in metastatic castration resistant prostate cancer (mCRPC) progressing after docetaxel: Initial results (ANZUP protocol 1603). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5500). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.5500.
4. Shore ND, et al. HERO phase III trial: Results comparing relugolix, an oral GnRH receptor antagonist, versus leuprolide acetate for advanced prostate cancer. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5602). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.5602.
5. Goldkorn A, et al. Baseline circulating tumor cell (CTC) count as a prognostic marker of PSA response and progression in metastatic castrate sensitive prostate cancer (mCSPC): Results from SWOG S1216, a phase III randomized trial of androgen deprivation plus orteronel (cyp17 inhibitor) or bicalutamide. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5506). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.5506.
6. Goodall J, et al. Circulating tumor DNA (ctDNA) dynamics associate with treatment response and radiological progression-free survival (rPFS): Analyses from a randomized phase II trial in metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5508). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.5508.
7. Small EJ, et al. The comprehensive methylation landscape of metastatic castration-resistant prostate cancer (mCRPC) identifies new phenotypic subtypes: Results from the West Coast Prostate Cancer Dream Team (WCDT). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5507). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.5507.
8. Lozano R, et al. PROREPAIR-A: Clinical and molecular characterization study of prostate cancer (PC) patients with and without previously known germline *BRCA1/2* mutations. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5511). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.5511.
9. Sternberg CN, et al. Final overall survival (OS) from PROSPER: A phase III, randomized, double-blind, placebo (PBO)-controlled study of enzalutamide (ENZA) in men with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5515). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.5515.
10. Small EJ, et al. Final survival results from SPARTAN, a phase III study of apalutamide (APA) versus placebo (PBO) in patients (pts) with nonmetastatic castration-resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5516). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.5516.
11. Fizazi K, et al. Overall survival (OS) results of phase III ARAMIS study of darolutamide (DARO) added to androgen deprivation therapy (ADT) for nonmetastatic castration resistant prostate cancer (nmCRPC). *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5514). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.5514.
12. Hiester A, et al. Late toxicities and recurrences in patients with clinical stage I nonseminomatous germ cell tumor after one cycle of adjuvant BEP versus primary retroperitoneal lymph node dissection: A 13-years follow-up analysis of a phase III trial cohort. *J Clin Oncol* 38: 2020 (suppl; abstr 5512). DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.5512.



**GRACIAS A LA COLABORACIÓN DE:**

