

## **ASCO 2023**

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

# **NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE VEJIGA y TRACTO URINARIO**

El cáncer urotelial, comprende a los tumores originados en la vejiga y vía urinaria. Hay diferentes escenarios de la enfermedad en los que se han presentado algunas novedades, que alguna de ellas puede cambiar la práctica clínica a corto plazo como es el caso de la enfermedad metastásica.

En la reunión anual de **ASCO de 2023**, el Dr. Yohann Loriot presentó los resultados del estudio de fase 3 **THOR**, que evalúa el erdafitinib frente a la quimioterapia en pacientes con cáncer urotelial avanzado o metastásico con alteraciones selectas del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos.(FGFR).

Las alteraciones de este receptor FGFR se observan en ~20% de los pacientes con cáncer urotelial metastásico. Erdafitinib es un inhibidor oral selectivo de dicho receptor, aprobado en Estados Unidos. THOR (NCT03390504) es un estudio de fase 3 evalúa si erdafitinib proporciona una ventaja de supervivencia frente a la quimioterapia en pacientes con cáncer urotelial metastásico que ha progresado tras 1 o 2 tratamientos previos, incluido inmunoterapia.

Los **resultados** fueron que Erdafitinib prolongó significativamente la supervivencia global, una supervivencia libre de progresión, además de una mayor respuesta de la enfermedad frente a la quimioterapia, en pacientes con carcinoma urotelial avanzado/metastásico que presentan alteraciones FGFR después de uno o dos tratamientos previos con quimioterapia y/o con inmunoterapia. El beneficio en la supervivencia apoya realizar la determinación de alteraciones en FGFR, en todos los pacientes con tumores uroteliales metastásicos.



Por último, hablaremos en esta fase de la enfermedad, de los resultados finales del estudio fase 2 (donde un nuevo tratamiento no se enfrenta con el tratamiento estándar actual) estudio **Norse**, comparaba Erdafitinib (ERDA) frente a ERDA más cetrelimab (ERDA+CET) para pacientes con carcinoma urotelial metastásico (CUM), que no habían recibido ningún tratamiento y tenían alteraciones del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFRa). Las conclusiones fueron que la combinación ERDA+CET demostró una actividad clínicamente significativa y fue bien tolerada en primera línea de tratamiento en pacientes que no pueden recibir quimioterapia con cisplatino.

El perfil de seguridad fue coherente con el perfil conocido para ERDA y CET sin toxicidad aditiva para la combinación.

Se presentaron **otros estudios** en escenarios diferentes de la enfermedad:

- Tratamiento de quimioterapia previa a la cirugía (neoadyuvante): Se comunicaron los resultados finales a 5 años del estudio **VESPER**, donde el esquema de tratamiento con quimioterapia con metotrexato, vinblastina, doxorubicina y cisplatino (dd-MVAC) por 6 ciclos mejora la supervivencia global (SG) en comparación con el esquema gemcitabina y cisplatino por 4 ciclos (5-year rate: 66% vs 57%, HR=0.71 (95% CI, 0.52-0.97) como terapia neoadyuvante para el cáncer de vejiga músculo-invasivo, pero con una mayor toxicidad, según una investigación presentada en la Reunión Anual de ASCO 2023.
- Respecto a la Cirugía: Se presentó los resultados del estudio **SWOG S1011**, un ensayo fase III para evaluar el beneficio de una resección de ganglios estándar frente a una resección más extensa realizada en el momento de la cistectomía radical para el cáncer muscular invasivo. Los autores concluyen que la resección ganglionar más extensa no ofrece un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad o la supervivencia global en comparación con los pacientes sometidos a una resección estándar. Además, se asoció a una mayor morbilidad y una mayor mortalidad perioperatoria.



## ASCO 2023

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

# NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA RENAL

En el Congreso Americano de Oncología (ASCO), celebrado en Chicago, durante los días 31 de mayo hasta 4 de Junio, no se han presentado estudios que aporten un cambio sustancial en el tratamiento del carcinoma renal. Se han presentado **nuevos datos en el tratamiento adyuvante, datos actualizados de la 1ª línea de tratamiento de la enfermedad metastásica y resultados de un estudio de 2ª línea de tratamiento.**

### ADYUVANCIA.

El cáncer de riñón no tiene ningún tratamiento aplicado tras una cirugía (adyuvancia) que haya demostrado un beneficio en supervivencia.

Pembrolizumab ha demostrado un beneficio, frente a observación, en tiempo a la recaída de la enfermedad, siendo un tratamiento aprobado en aquellos pacientes con alto riesgo de recidiva.

Otro estudio importante en este escenario, ha sido el ensayo **CheckMate 914**, donde nivolumab más ipilimumab (NIVO+IPI) adyuvante no mejoró la supervivencia libre de enfermedad (SLE) frente a placebo (PBO) en pacientes (pts) con carcinoma de células renales (CCR) localizado con alto riesgo de recaída tras nefrectomía (Motzer RJ, et al. Lancet 2023). En este congreso, se han presentado los resultados de un análisis de subgrupos, donde los autores concluyen que el grado tumoral y las características sarcomatoides podrían influir en los resultados con NIVO+IPI adyuvante y que la exposición limitada a NIVO+IPI ( $\leq 6$  ciclos) así como la interrupción por efectos adversos de bajo grado pueden haber contribuido a la falta de beneficio en los resultados.

### ENFERMEDAD METASTÁSICA.

**1ª LÍNEA DE TRATAMIENTO:** El tratamiento de los pacientes que padecen cáncer renal con metástasis y un pronóstico intermedio y malo, actualmente consiste en una combinación de dos tratamientos de inmunoterapia (ipilimumab + nivolumab, financiado en España) o en la combinación de un medicamento de inmunoterapia junto fármacos vía oral, que bloquean la formación del vaso sanguíneo por tanto el crecimiento tumoral llamados inhibidores de tirosinkinasa (TKI).



Estas últimas combinaciones de inmunoterapia (IO) + inhibidores de tirosinkinasa (TKI) pueden ser: axitinib + pembrolizumab, cabozantinib + nivolumab, o lenvatinib + pembrolizumab, pendientes de financiación en España.

En este congreso se presentaron los resultados actualizados a largo plazo de estos estudios de tratamiento de 1ª Línea, decir, primer tratamiento en pacientes que acaban de ser diagnosticados:

Estudio **KEYNOTE 426**: Tras 5 años de seguimiento, Pembrolizumab más axitinib siguen demostrando una mejor supervivencia global, supervivencia libre de progresión y número de respuestas frente a sunitinib en pacientes con cáncer renal de células claras con metástasis no tratados previamente y no se observaron nuevas datos de efectos secundarios.

Estudio **CLEAR**: La combinación de lenvatinib más pembrolizumab sigue siendo superior a sunitinib (TKI) en cuanto a resultados clínicos como tratamiento de primera línea para el carcinoma de células renales avanzado tras 4 años de seguimiento, sin que se hayan detectado nuevos datos de seguridad.

Por tanto, los datos de seguimiento a largo plazo de ambos estudios reafirman la indicación en la práctica clínica actual de la combinación (“combo”) inmunoterapia/TKI de primera línea de tratamiento para pacientes con riesgo bajo/intermedio/malo de IMDC, aunque el beneficio en bajo riesgo pudiera ser menos evidente.

**2ª LÍNEA DE TRATAMIENTO**: Los esquemas basados en Inmunoterapia son el tratamiento de referencia de primera línea para el cáncer renal metastásico de células claras. Las opciones de tratamiento tras la progresión de la enfermedad a la inmunoterapia son agentes Inhibidores de TirosinKinasa (TKIs), como cabozantinib (cabo). Pues bien, el estudio CONTACT-03 evaluó la combinación Inmunoterapia (atezolizumab) + cabozantinib frente a cabozantinib solo en pacientes con cáncer renal metastásico que progresaron durante o tras un tratamiento inicial con Inmunoterapia.

En este congreso, se han presentado los resultados actualizados de 2ª línea, es decir, del tratamiento que se administra tras progresar a una primera opción de medicamentos:

**CONTACT 03**: Los autores concluyen, que la adición de atezolizumab a cabozantinib no mejoró los resultados clínicos en comparación con el tratamiento con cabozantinib solo. También se observaron mayores toxicidades en el brazo combinado.

### **TRATAMIENTO DE CÁNCER RENAL NO CÉLULAS CLARAS**

El cáncer renal de células claras es el más frecuente, pero no es el único. También existe, cáncer papilar, cáncer cromóforo, fundamentalmente, por lo que al ser menos frecuentes, es más difícil reclutar pacientes.



En este congreso se han presentado resultados interesantes acerca del tratamiento de estos tumores. Destacaremos :

- Estudio de fase 2 **KEYNOTE-B61**: Tratamiento de primera línea con lenvatinib (TKI) + pembrolizumab (inmunoterapia) en carcinomas de células renales no claras: Resultados nos aporta una tasa de respuesta de casi el 50%, manteniendo el perfil de seguridad.
- El Dr. Labaki informó sobre la eficacia de los regímenes basados en inmunoterapia (IO) de primera línea (1L) en pacientes con carcinoma sarcomatoide y/o rabdoide (S/R) metastásico de células renales no claras (CCRnc). Se trata de la mayor serie de pacientes con cáncer renal no células claras con diferenciación Sarcomatoide/Rabdoide. Al igual que en el cáncer renal de células claras sarcomatoide, los regímenes basados en inmunoterapia superan a las terapias dirigidas en el CCRnc S/R 75% de reducción del riesgo de muerte (HR 0,25).
- También se presentaron los datos de un **estudio fase II, de cabozantinib(Cabo) con nivolumab (Nivo) e ipilimumab (Ipi) en carcinoma renal avanzado no células claras**. Los autores concluyen que esta terapia triple parece tener una actividad clínicamente significativa en un subgrupo de pacientes con cáncer renal no células claras. Sin embargo, el beneficio puede estar limitado por la toxicidad y la capacidad de recibir la dosis completa de la terapia.



## ASCO 2023

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

# NOVEDADES EN EL TRATAMIENTO DEL CARCINOMA DE PRÓSTATA

En ASCO 2023, las principales comunicaciones se refieren a cáncer de próstata metastásico. En esta situación de la enfermedad, tendríamos que diferenciar entre cáncer de próstata metastásico hormonosensible (que responden a tratamiento hormonal) y resistente a la castración (resistente a tratamiento hormonal). Todos ellos son tratados inicialmente con terapia de deprivación androgénica (TDA), tratamiento que la mayoría de los pacientes deberá mantener indefinidamente.

En el caso de cáncer de próstata metastásico hormonosensible de nuevo diagnóstico con bajo volumen de enfermedad, destaca el **estudio PEACE-1**, que ha demostrado que al añadir radioterapia prostática a la TDA + Abiraterona (inhibidor de la producción de andrógenos) + Prednisona con o sin quimioterapia basada en Docetaxel se aumentaba el tiempo hasta el empeoramiento radiológico y hasta la resistencia a la castración, y disminuía o retrasaba los eventos adversos genitourinarios, a costa de una mínima toxicidad. Resultados similares se han obtenido con el tratamiento sistémico en los **estudios ARASENS** (con Darolutamida) y **ENZADA** (con Enzalutamida), lo que haría que el triplete o cuatriplete (TDA + antiandrógeno + RT +/- Docetaxel) se convierta en el nuevo estándar de tratamiento en hombres con cáncer de próstata hormonosensible metastásico de nuevo diagnóstico con bajo volumen de enfermedad.

En una pequeña proporción de pacientes con cáncer de próstata podemos identificar alteraciones en genes que participan en la vía de reparación homóloga del ADN (genes HRR). A este respecto, el estudio **TALAPRO-2** incluyó a pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración diagnosticados de novo con o sin alteraciones en los genes HRR, y los trató con Talazoparib (un inhibidor de PARP) y Enzalutamida (un inhibidor del receptor de andrógenos) o con Enzalutamida solamente. En la población de pacientes con alteraciones en dichos genes, la combinación de ambos fármacos mejora el tiempo hasta la progresión radiológica, con un mayor beneficio en el subgrupo de pacientes con mutación en los genes BRCA1/2. Además, también retrasa la progresión de PSA y el inicio de quimioterapia, mejora la tasa de respuesta y



**AUTORES:**

**Dr. Manuel González Moya**

Oncólogo Médico  
Oncoavance-Hospitales QuironSalud Sevilla

**Dra. Eva María Fernández Parra**

Oncóloga Médica  
H.U. Nuestra Señora de Valme, Sevilla

prolonga el tiempo hasta el deterioro clínico. Sin embargo, la toxicidad fue mayor con la combinación de los dos fármacos, fundamentalmente anemia, aunque fácilmente manejable con cuidados de soporte o reducción de dosis.

De forma clásica, cuando los pacientes con cáncer de próstata metastásico son resistentes a la castración y ya han recibido quimioterapia con Docetaxel y antiandrógenos de nueva generación, no suelen ser tratados con otro antiandrógeno, pero se han publicado los resultados del **estudio HC-1119-04** en el que se han tratado con Deutenzalutamida (derivado de la Enzalutamida) o placebo a pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración que previamente habían recibido Abiraterona y/o Docetaxel, y se ha observado una mejoría significativa del tiempo hasta la progresión radiológica, sin aumento significativo de la toxicidad salvo la anemia y la hipertensión arterial, lo que convierte a la Deutenzalutamida en una posible opción terapéutica adicional.

Por último, es bien conocida la actividad de Enzalutamida en cáncer de próstata metastásico, pero también presenta frecuentemente efectos adversos a nivel de sistema nervioso central como alteración de la memoria, amnesia, alteración de la atención y síndrome de piernas inquietas, lo que puede afectar a la calidad de vida de los pacientes. Una dosis inferior a la estándar (120 mg vs 160 mg) en pacientes frágiles se asoció a mejor puntuación en los cuestionarios de calidad de vida sin diferencias en la respuesta del PSA, por lo que se podría plantear esta estrategia de reducción de dosis en pacientes seleccionados.

