

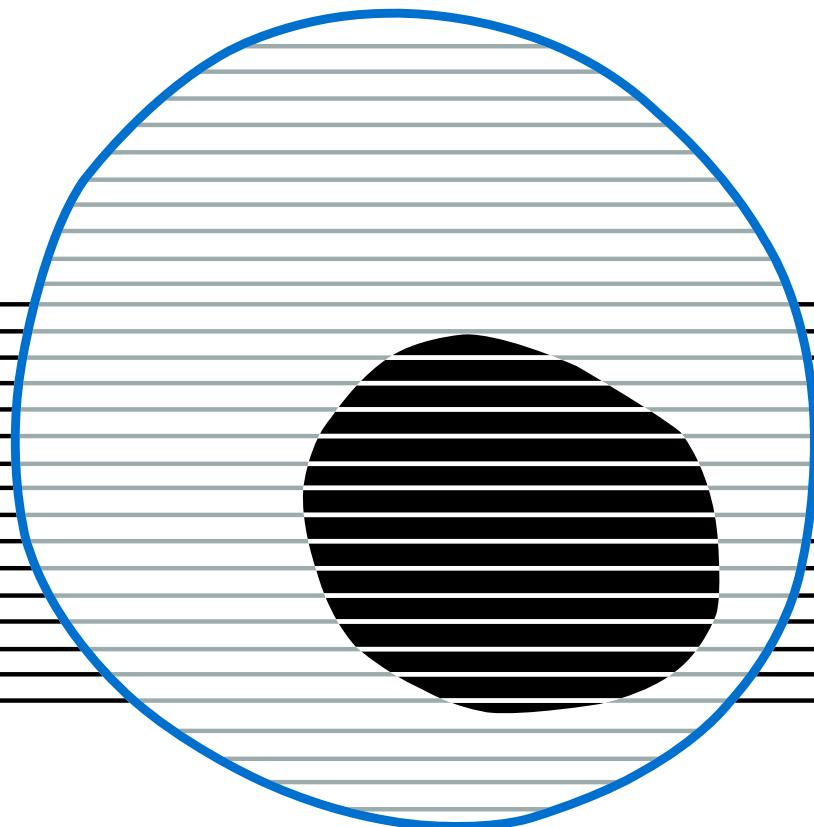
revisiones en

# CÁNCER

## XXVIII SIMPOSIO DE REVISIONES EN CÁNCER

Tratamiento médico del cáncer en el año 2026

VOL. 40, SUPL. 1, 2026



revisiōnes en

# CÁNCER

**Director:**

Prof. Dr. E. Díaz-Rubio (Madrid)

**Redactor Jefe:**

Dr. J. A. García Sáenz (Madrid)

**Consejo Editorial:**

- |  |  |
|--|--|
| Dr. D. Emilio Alba (Madrid)                      | Dr. D. Enrique Grande (Madrid)                     |
| Dr. D. Antonio Antón (Zaragoza)                  | Dr. D. Vicente Guillem (Valencia)                  |
| Dr. D. Enrique Aranda (Córdoba)                  | Dra. Dña. Dolores Isla (Zaragoza)                  |
| Dr. D. Manuel Benavides (Málaga)                 | Dr. D. Rafael López López (Santiago de Compostela) |
| Dra. Dña. Begoña de las Heras Bermejo (Valencia) | Dr. D. Guillermo López Vivanco (Bilbao)            |
| Dr. D. Carlos Camps (Valencia)                   | Dra. Dña. Ana Lluch (Valencia)                     |
| Dr. D. Alfredo Carrato (Madrid)                  | Dr. D. Salvador Martín Algarra (Pamplona)          |
| Dr. D. Javier Casinello (Guadalajara)            | Dr. D. Fernando Moreno (Madrid)                    |
| Dr. D. Manuel Codes (Sevilla)                    | Dr. D. Alberto Ocaña (Madrid)                      |
| Dr. D. Juan Jesús Cruz Hernández (Salamanca)     | Dr. D. Pedro Pérez Segura (Madrid)                 |
| Dr. D. Luis de la Cruz (Sevilla)                 | Dr. D. Javier Puente (Madrid)                      |
| Dr. D. Emilio Esteban (Oviedo)                   | Dr. D. Fernando Rivera (Santander)                 |
| Dra. Dña. Enriqueta Felip (Barcelona)            | Dr. D. Delvys Rodríguez Abreu (Las Palmas)         |
| Dr. D. Jaime Feliu (Madrid)                      | Dr. D. Álvaro Rodríguez Lescure (Alicante)         |
| Dr. D. Jesús García Foncillas (Madrid)           | Dr. D. Ramón Salazar (Barcelona)                   |

© Copyright 2026 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

Tarifa suscripción anual (6 núms./año)

MIR y Estudiantes 90,00 € - Médicos Especialistas 160,00 € - Organismos y Empresas 200,00 €  
(IVA incluido. Precios válidos solo para España)

ARÁN EDICIONES, S. L.

c/ Orense, 11, 4.<sup>º</sup> planta - 28020 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

<https://www.revistarevisionesencancer.com>



revisiones en

---

# CÁNCER

---

## Sumario

---

Vol. 40

Supl.1

### Sesión 1. Tumores urológicos

Estado del arte y nuevos avances en el cáncer de vejiga no músculo-invasivo <i>Félix Guerrero Ramos</i>	1
Actualizaciones en el tratamiento neoadyuvante de los pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo <i>María José Juan Fita</i>	3
Selección de pacientes para tratamiento adyuvante en cáncer de vejiga músculo-invasivo <i>Begoña Pérez-Valderrama</i>	6
Pembrolizumab + enfortumab vedotina: redefiniendo el tratamiento del cáncer de vejiga metastásico <i>Javier Puente Vázquez</i>	8
De los ensayos a los estudios de práctica clínica real: integración de la evidencia el cáncer urotelial avanzado <i>José Ángel Arranz Arija</i>	11

### Sesión 2. Cáncer de próstata

La revolución del tratamiento del mCRPC con inhibidores de iPARP <i>Joaquín Mateo Valderrama</i>	14
Cáncer de próstata. Nuevos datos en el manejo de paciente con enfermedad metastásica sensible a la castración <i>Álvaro Pinto Marín</i>	16

# Sumario

Vol. 40

Supl.1

## Sesión 3. Pulmón I: estadios metastásicos

Primera línea en EGFR

*Manuel Cobo Dols*

18

Progresión del CPNM avanzado con mutación de EGFR o fusión de ALK,  
¿cómo tratarla?

*Ernest Nadal Alforja*

21

## Sesión 4. Pulmón II: cáncer de pulmón microcítico

Tratamiento de primera línea del carcinoma microcítico de pulmón en enfermedad  
limitada (LS-SCLC)

*Antonio Calles Blanco*

24

Cáncer de pulmón microcítico. Alternativas en recaídas

*Margarita Majem*

26

Mesoteliomas: ¿cómo tratarlos?

*Enric Carcereny i Costa*

28

mRNA vaccine against COVID-19 and cancer immunotherapy

*Mariano Provencio Pulla*

30

## Sesión 5. Tumores digestivos: tratamiento del cáncer colorrectal metastásico

El ctADN en cáncer colorrectal localizado: ¿está listo para la clínica?

*Jesús García-Foncillas López*

31

El papel de la inmunoterapia en el cáncer colorrectal metastásico

*Encarnación González Flores*

34

Cáncer colorrectal localizado en población MSI/dMMR

*Pilar García Alfonso, Mónica Benavente de Luca, Javier Soto Alsar*

38

## Sesión 6. Tumores digestivos no colorrectales

Papel de la IO en tratamiento del colangiocarcinoma

*Teresa Macarulla Mercadé*

40

Tratamiento antídiana en tumores esófagogástricos: del estándar actual

a las nuevas estrategias terapéuticas

*Tania Fleitas Kanonnikoff*

41

Secuencia terapéutica en cáncer de páncreas y utilidad de la NGS

*Ana Fernández Montes, Paula Sampedro Domarco, Paula González Vázquez, Soledad*

*Cameselle García, Jacobo Pérez Abad, Lidia Nuñel Varela, Ana Guedella López,*

*Valentina María Espantoso Castro, Renata Álvarez Llosa, David Arias Ron,*

*Iria Tesouro Blanco, María Regueiro Rodríguez*

42

# Sumario

Vol. 40

Supl.1

¿Cuándo formar al paciente con cáncer en trombosis?

Andrés J. Muñoz Martín, Javier Soto Alsar, Laura Ortega Morán 45

Avances en el tratamiento del colangiocarcinoma, ¿qué valor aportan las terapias dirigidas?

Jorge Adeva Alfonso 48

## Sesión 7. Tumores ginecológicos

Cáncer de ovario. Nuevas opciones de tratamiento cuando el platino no es una opción

Andrés Redondo Sánchez 51

Cáncer de ovario. Opciones de tratamiento en pacientes HRP. Opciones de tratamiento a futuro

Antonio Casado, Gloria Marquina, Melody Marrero, César Gómez, Marcela Paz Berrios 62

Cáncer de cérvix avanzado: nuevas opciones de tratamiento tras progresión al estándar de primera línea

María Jesús Rubio Pérez 63

Cáncer de endometrio avanzado. ¿Qué hacer tras incorporar la inmunoterapia?

Ana de Juan Ferré, Zulema Arranz Urdiales, Raquel Jiménez López, María Isabel Svelti Pérez, María Isabel Domínguez Rullán, Lucía Alonso Buznego 64

## Sesión 8. Cáncer de mama I

Papel de los inhibidores de ciclina en el contexto adyuvante y ganglios negativos

Antonio Llombart Cussac 67

Nuevas estrategias en enfermedad precoz HER2 positiva

Vega Iranzo González-Cruz 69

## Sesión 9. Cáncer de mama II

Primera línea CMTN — Sacituzumab govitecán ¿nuevo estándar?

Sara López-Tarruella Cobo 73

Primera línea HER2[+]: ¿es TDx la mejor estrategia?

Fernando Moreno Antón, Alicia Escudero García, Alfonso López de Sa 75

Situaciones clínicas en cáncer de mama RH+/Her2-low

Asunción Juárez Marroquí 78

## Sesión 10. Cuidados continuos

Actualizaciones en terapia antitrombótica

Ignacio García Escobar 80

# Sumario

Vol. 40

Supl.1

Manejo de la mucositis <i>Carmen Beato Zambrano</i>	82
Vacunación en el ámbito oncológico <i>Fernando Henao Carrasco</i>	88
Inteligencia artificial en el cuidado del paciente oncológico <i>Miren Taberna Sanz</i>	90
<b>Sesión 11. Cáncer de cabeza y cuello y neurooncología</b>	
Cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado: redefiniendo el estándar terapéutico <i>Ricard Mesía Nin</i>	91
Terapias dirigidas contra dianas moleculares en el cáncer escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico <i>Antonio Rueda Domínguez</i>	93
Inmunoterapia en carcinoma nasofaríngeo <i>Alberto Carral Maseda</i>	95
TTFields (terapia electromagnética) en glioblastomas <i>Santiago Cabezas Camarero</i>	98
<b>Sesión 12. Cáncer de piel y nuevas oportunidades</b>	
Cáncer cutáneo no melanoma: papel de la inmunoterapia adyuvante <i>Carlos Aguado de la Rosa</i>	100

# Estado del arte y nuevos avances en el cáncer de vejiga no músculo-invasivo

Félix Guerrero Ramos

Servicio de Urología. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga representa uno de los mayores retos actuales en urooncología, tanto por su elevada incidencia como por su complejidad biológica y clínica. En particular, el cáncer vesical no músculo-invasivo (NMIBC) supone aproximadamente el 70-75 % de los nuevos diagnósticos y se caracteriza por una elevada tasa de recurrencia y un riesgo variable de progresión. Durante más de cuatro décadas, el manejo del NMIBC ha estado dominado por la resección transuretral de vejiga (RTU) seguida de terapias intravesicales, fundamentalmente bacilo de Calmette-Guérin (BCG) o quimioterapia. No obstante, la última década ha sido testigo de una profunda transformación del panorama terapéutico, impulsada por avances en inmunoterapia, terapias dirigidas, cirugía y biomarcadores.

## ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y GUÍAS CLÍNICAS

Las Guías de la Asociación Europea de Urología (EAU) han evolucionado de manera significativa en lo que respecta a la estratificación del riesgo de progresión. Desde 2021 se instauró una nueva clasificación basada en datos individuales de pacientes (a diferencia de la versión anterior que estaba basada en la opinión de un panel de expertos). Los pacientes incluidos presentaron tumores primarios y no fueron sometidos a tratamiento con BCG tras la RTU, lo que conlleva una sobreestimación del riesgo de progresión. Asimismo, el carcinoma *in situ* (CIS) está infrarepresentado, añadiendo otra limitación al sistema de 2021. Especialmente relevante ha sido la redefinición del riesgo intermedio; además, la identificación de pacientes muy alto riesgo ha adquirido un papel central con el objetivo de indicar tratamientos más intensificados desde el principio, incluyendo la cistectomía radical.

## BCG: DEL ESTÁNDAR HISTÓRICO A UN NUEVO ESCENARIO

Desde su introducción en 1976, la BCG intravesical ha demostrado reducir de forma significativa las tasas de recurrencia y progresión en pacientes con NMIBC de alto riesgo. Sin embargo, hasta un 40 % de los pacientes no responden adecuadamente o desarrollan toxicidad significativa. A ello se suman los problemas de desabastecimiento global de BCG, que han acelerado la búsqueda de alternativas eficaces. En pacientes BCG-naïve de alto riesgo, nuevas combinaciones inmunoterapéuticas y estrategias innovadoras están mostrando resultados prometedores, anticipando un cambio de paradigma en el tratamiento inicial. En este sentido, la administración sistémica de sasanlimab y durvalumab junto con BCG intravesical han demostrado superioridad sobre la BCG sola. Por otro lado, la adición de atezolizumab no demostró beneficio sobre el estándar actual.

## NMIBC BCG-NO RESPONDEDOR

El NMIBC que no responde a BCG constituye uno de los escenarios clínicos más complejos. Tradicionalmente, la cistectomía radical ha sido considerada el tratamiento estándar con mayor control oncológico. No obstante, el impacto funcional y en calidad de vida ha impulsado el desarrollo de terapias conservadoras. En los últimos años se han producido varias aprobaciones en Estados Unidos para CIS que no responde a BCG. En este sentido, las terapias intravesicais han desbancado a las sistémicas tanto por su eficacia incrementada como por un perfil de seguridad más favorable. Sigue habiendo numerosos ensayos clínicos en marcha con multitud de alternativas, con tasas de respuesta completa cada vez más elevadas y sostenidas en el tiempo.

## CIRUGÍA Y TRATAMIENTOS PERIOPERATORIOS

La cirugía continúa siendo un pilar esencial en el manejo del cáncer de vejiga. En este sentido, y tras décadas de escasa mejora en la RTU, la resección en bloque ha demostrado mejorar la calidad de la muestra histológica, así como una menor tasa de recurrencia. En enfermedad músculo invasiva localizada, la cistectomía radical sigue siendo el estándar. En este sentido, existen datos relevantes en nuevos abordajes perioperatorios y, en el futuro, los abordajes de preservación vesical se presentan como una de las maniobras más prometedoras en esta etapa de la enfermedad.

## BIOMARCADORES Y MEDICINA PERSONALIZADA

Uno de los avances más relevantes de los últimos años es la incorporación progresiva de biomarcadores en la toma de decisiones clínicas. En este sentido, la facilidad para obtener muestra de orina que está en contacto directo con el tumor ha impulsado la investigación en este campo. La implementación en la práctica clínica de los biomarcadores comenzó para el seguimiento de pacientes con NMIBC y evitar cistoscopias. Sin embargo, uno de los ámbitos donde más se están investigando actualmente es en la predicción de respuesta a BCG, tratamientos inmunoterápicos sistémicos y otras terapias intravesicales (tanto en el escenario BCG *naïve* como en el de no respondedor a BCG).

## CONCLUSIONES

El cáncer de vejiga es un campo en rápida evolución que integra múltiples disciplinas. Tras más de cuatro décadas de relativa estabilidad terapéutica, nuevas opciones están

transformando el manejo de la enfermedad. La colaboración multidisciplinar y la investigación translacional serán claves para optimizar los resultados oncológicos y la calidad de vida de nuestros pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Morales A, Eidinger D, Bruce AW. Intracavitary bacillus Calmette-Guérin in the treatment of superficial bladder tumors. *J Urol* 1976;116(2):180-3.
2. Lamm DL, Blumenstein BA, Crissman JD, Montie JE, Gottesman JE, Lowe BA, et al. Maintenance bacillus Calmette-Guérin immunotherapy for recurrent Ta, T1 and carcinoma in situ transitional cell carcinoma of the bladder: a randomized Southwest Oncology Group study. *J Urol* 2000;163(4):1124-9.
3. Malmström PU, Sylvester RJ, Crawford DE, Friedrich M, Krege S, Rintala E, et al. An individual patient data meta-analysis of the long-term outcome of randomized studies comparing intravesical mitomycin C versus bacillus Calmette-Guérin for non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol* 2009;56(2):247-56.
4. Sylvester RJ, Rodríguez O, Hernández V, Turturica D, Bauerová L, Bruins HM, et al. European Association of Urology (EAU) prognostic factor risk groups for non-muscle-invasive bladder cancer (NMIBC) incorporating the WHO 2004/2016 and WHO 1973 classification systems for grade: an update from the EAU NMIBC Guidelines Panel. *Eur Urol* 2021;79(4):480-8. DOI: 10.1016/j.eururo.2020.12.033
5. European Association of Urology. EAU Guidelines on Non-Muscle-Invasive Bladder Cancer (TaT1 and CIS). 2025 edition. Arnhem: EAU Guidelines Office; 2025.
6. Guerrero-Ramos F, Boormans JL, Daneshmand S, Gontero P, Kamat AM, Rouprêt M, et al. Novel delivery systems and pharmacotherapeutic approaches for the treatment of non-muscle-invasive bladder cancer. *Eur Urol Oncol* 2024;7(6):1267-79. DOI: 10.1016/j.euo.2024.05.012
7. Shore ND, Guerrero-Ramos F, Chamie K, Boorjian SA, Daneshmand S, et al. CREST: combination intravesical immunotherapy with BCG and systemic checkpoint inhibition for BCG-naïve high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Nat Med* 2025;31(4):612-21.
8. De Santis M, Guerrero-Ramos F, Powles T, Galsky MD, Flraig TW, et al. POTOMAC: perioperative durvalumab plus BCG in patients with high-risk non-muscle-invasive bladder cancer. *Lancet* 2025;405(10387):987-98.

# Actualizaciones en el tratamiento neoadyuvante de los pacientes con cáncer de vejiga músculo-invasivo

María José Juan Fita

*Instituto Valenciano de Oncología (IVO). València*

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma urotelial músculo-invasor de vejiga (MIBC) representa un desafío clínico significativo por su alta tasa de recidiva y mortalidad a pesar de terapias agresivas. El manejo estándar ha sido la cistectomía radical con terapia sistémica perioperatoria cuando es posible. En particular, la quimioterapia neoadyuvante (NAC) basada en cisplatino se consolidó como parte del tratamiento tras demostrarse que mejora la supervivencia global (SG) a largo plazo en aproximadamente un 5 % a 5 años. Sin embargo, muchos pacientes con MIBC son de edad avanzada y presentan comorbilidades asociadas que les impiden recibir cisplatino de forma segura. Además, incluso con los tratamientos actuales, el riesgo de recaída sistémica sigue siendo elevado, lo que motiva la búsqueda de estrategias neoadyuvantes más efectivas.

## EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL TRATAMIENTO NEOADYUVANTE

El interés por la terapia neoadyuvante en cáncer de vejiga surgió hace varias décadas al observarse que el 50 % de los pacientes metastatizaban a pesar de cirugía. Ensayos aleatorizados a finales de los años 80 y 90 investigaron el papel de añadir quimioterapia sistémica antes de la cirugía. Dos estudios emblemáticos fueron el ensayo SWOG 8710 (MVAC x3 ciclos antes de la cistectomía) y el ensayo MRC/EORTC (BA06 30894) con esquema CMV, cuyos resultados sugirieron una mejora en la SG con quimioterapia preoperatoria comparada con la cirugía sola (1,2). Posteriormente, un metaanálisis colaborativo (Advanced Bladder Cancer Meta-analysis, ABC), recopilando datos de ~3005 pacientes en 11 ensayos, confirmó en 2005 un beneficio significativo de la quimioterapia neoadyuvante basada en platino con una reducción del riesgo de muerte (HR = 0,86) equivalente a un aumento absoluto del 5 % en la supervivencia a 5 años

(aproximadamente 50 % vs. 45 % supervivencia) (3). Estos resultados proporcionaron la evidencia necesaria para establecer la quimioterapia neoadyuvante con cisplatino como parte del estándar de cuidado en MIBC. La duda que persistía era qué esquema de tratamiento sistémico conseguía mejores resultados.

A este respecto, se publicaron los resultados del ensayo fase III francés VESPER (GETUG-AFU V05) que comparó directamente ddMVAC vs. GC en el contexto perioperatorio, siendo el 88 % de la población pacientes que recibían tratamiento neoadyuvante (4). Los resultados iniciales mostraron que ddMVAC produjo mayor tasa de downstaging patológico y una tendencia no significativa a más respuestas completas que GC. Actualizaciones a 5 años indicaron que, en el subgrupo tratado en neoadyuvancia, ddMVAC mejoró la supervivencia global (66 % vs. 57 % de supervivientes a 5 años; HR = 0,71) en comparación con GC, aunque en la población global (incluyendo uso adyuvante) la ventaja en sobrevida no alcanzó significación estadística. En la práctica, ambos esquemas (GC o ddMVAC) se consideran opciones razonables en NAC según las guías actuales, valorando perfil del paciente y objetivos, toxicidad y experiencia en el manejo.

Posteriormente y con la irrupción de la inmunoterapia, varios estudios fase II (PURE-01, ABACUS, NABUCCO) han explorado inmunoterapia neoadyuvante en MIBC, especialmente en pacientes cisplatino no-aptos, alcanzando RC patológicas entre 31-46 %, este último con la combinación de nivolumab-ipilimumab (5). Aunque dichos estudios eran de un solo brazo, sembraron la posibilidad de investigar esta vía, por lo que se desarrollaron ensayos con quimioterapia-inmunoterapia alcanzando tasas de pT0 entre 34-57 % (ensayo AURA este último), con supervivencias libre de recaída al año de 66-67 %, mostrando señales prometedoras.

La confirmación definitiva ha llegado con el ensayo fase III más reciente NIAGARA (6). Este estudio evaluó agregar

durvalumab (anti-PD-L1) a la quimioterapia GC neoadyuvante y continuarlo en adyuvancia, comparado contra el manejo estándar (GC + cirugía). NIAGARA alcanzó su objetivo primario demostrando una mejora significativa en la supervivencia libre de eventos (SLE): a 24 meses, 67,8 % de pacientes libres de eventos en el grupo con inmunoterapia vs. 59,8 % en el grupo control ( $HR = 0,68; p < 0,001$ ) y mejoría significativamente estadística en SG a 2 años (82 % vs. 75 %;  $HR = 0,75; p = 0,01$ ) a favor de durvalumab. En cuanto a RCp, el reanálisis incluyendo 59 muestras omitidas en el primero, mostró diferencia de 37,3 % vs. 27,5 % ( $p = 0,0005$ , OR 1,60 (95 % CI, 1,23-2,08).

En cuanto a recientes novedades, una de las más destacadas es la incorporación de conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) al escenario neoadyuvante. Los ADC han mostrado eficacia en enfermedad metastásica (p. ej., enfortumab vedotina (EV) contra Nectin-4) y se están trasladando a etapas tempranas. Esto, unido a la necesidad de cubrir a la población cisplatino inelegible, considerada huérfana, sin opciones neoadyuvantes hasta la fecha y que directamente era intervenida, supuso que el ensayo fase III KEYNOTE-905/EV-303 haya resultado una revolución. Este estudio exploró en pacientes cisplatino-inelegibles la combinación de EV + pembrolizumab administrados antes de la cistectomía y continuados después, comparado contra la cirugía sola. Los resultados presentados en 2025 evidenciaron mejoras contundentes (7). La terapia con EV + pembrolizumab incrementó la RCP a 57 % (vs. apenas 8 % en el control), y redujo notablemente los eventos ( $HR = 0,40$  para SLE) con una reducción del riesgo de muerte de aproximadamente 50 % ( $HR \sim 0,50$ ) respecto a la cirugía. Asimismo, es destacable que alrededor de un 17 % de pacientes en el brazo control recibieron nivolumab adyuvante, manteniéndose, aun así, la ventaja de la combinación.

Adicionalmente, se están probando otros ADC en contexto perioperatorio: por ejemplo, disitamab vedotina (anti-HER2) junto a inmunoterapia y radioterapia en un enfoque de trimodalidad, con resultados iniciales que indican factibilidad y seguimiento de enfermedad mediante DNA tumoral circulante (ctDNA).

A la luz de los datos actuales, el campo del tratamiento neoadyuvante de vejiga se encuentra en un “momento decisivo” de rápida evolución a la que se irán incorporando resultados de otros estudios como el ensayo ENERGIZE (gemcitabina/cisplatino + nivolumab ± IDO inhibidor) o BLASST-2, que aclararán el aporte específico de la inmunoterapia neoadyuvante cuando se administra de forma “sandwich” (antes y después de la cirugía) en comparación a administrarla solo poscirugía. Un aspecto importante será discernir cuánto contribuye la parte neoadyuvante vs. adyuvante de estos esquemas combinados, en qué pacientes podríamos evitar un sobretratamiento

adyuvante y quiénes serían candidatos a preservar la vejiga. Es por ello que se precisa identificar biomarcadores que guíen la selección de opciones en estos pacientes.

En un intento por individualizar el tratamiento y la decisión de cirugía radical, la presencia de mutaciones en genes asociados a reparación del ADN (como ATM, RB1, FANCC, ERCC2, entre otros) se ha correlacionado con mayor probabilidad de respuesta patológica a quimioterapia cisplatino-básica. Sobre esta base se diseñó el ensayo RETAIN-1 y RETAIN-2, abriendo una luz en este sentido (8,9).

De la misma forma, el ctDNA y el DNAurinario se están convirtiendo en biomarcadores predictivos y pronósticos que pueden ser decisivos en la toma de decisión, así como la interpretación de la RMN de vejiga (10,11).

## CONCLUSIONES

El tratamiento neoadyuvante del cáncer de vejiga ha progresado extraordinariamente desde la simple quimioterapia empírica hacia un enfoque multimodal y personalizado. Históricamente, la quimioterapia con cisplatino antes de la cirugía demostró un beneficio modesto, pero claro en la supervivencia, estableciendo un estándar de cuidado. En los últimos años, hemos entrado en una nueva era marcada por la integración de la inmunoterapia e incluso novedosos anticuerpos conjugados.

Paralelamente, biomarcadores emergentes como el ctDNA están cambiando la forma de evaluar la enfermedad residual mínima, permitiendo vislumbrar tratamientos perioperatorios a la carta según el riesgo molecular de cada paciente. Esta convergencia de terapéuticas poderosas, biomarcadores precisos y estrategias dinámicas de tratamiento augura un “momento decisivo” en la atención del MIBC.

## BIBLIOGRAFÍA

- Grossman HB, Natale RB, Tangen CM, et al. Neoadjuvant chemotherapy plus cystectomy compared with cystectomy alone for locally advanced bladder cancer. *N Engl J Med* 2003;349(9):859-66.
- Griffiths G, Hall R, Sylvester R, et al. International phase III trial assessing neoadjuvant cisplatin, methotrexate, and vinblastine chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer: long-term results of the BA06 30894 trial. *J Clin Oncol* 2011;29(18):2171-7.
- Advanced Bladder Cancer Meta-analysis Collaboration. Neoadjuvant chemotherapy in invasive bladder cancer: Update of a systematic review and meta-analysis of individual patient data. *Eur Urol* 2005;48(2):202-6.
- Pfister C, Gravis G, Fléchon A, et al. Dose-dense methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin (dd-MVAC) versus gemcitabine

- and cisplatin (GC) as perioperative chemotherapy for nonmetastatic muscle-invasive bladder cancer: results of the GETUG-AFU V05 VESPER phase III trial. *J Clin Oncol* 2022;40(18):2013-22.
5. Rey-Cárdenas M, et al. Recent advances in neoadjuvant immunotherapy for urothelial bladder cancer: What to expect in the near future. *Cancer Treat Rev* 2021; 93:102142.
  6. Powles T, van der Heijden MS, Galsky MD, et al. Perioperative durvalumab plus neoadjuvant chemotherapy in operable muscle-invasive bladder cancer (NIAGARA). *N Engl J Med* 2024;391(19):1773-86.
  7. Vulsteke C, et al. Perioperative enfortumab vedotin plus pembrolizumab in cisplatin-ineligible MIBC: Phase 3 KEYNOTE-905 (EV-303). ESMO 2025 (Abstract LBA73).
  8. Geynisman DM, Plimack ER, Ghatalia P, et al. Risk-enabled therapy after neoadjuvant chemotherapy for muscle-invasive bladder cancer (RETAIN-1): a phase II trial. *J Clin Oncol* 2024;42(10):1092-103.
  9. Galsky MD, Necchi A, Shore ND, et al. Risk-adapted bladder-sparing treatment after neoadjuvant chemotherapy in muscle-invasive bladder cancer (RETAIN-2). *Nat Med* 2023;29(11):2825-34.
  10. Guerrero-Ramos F, et al. Emerging molecular and computational biomarkers in urothelial carcinoma. *J Pers Med* 2026;16(1):25.
  11. Galsky MD, Ballas L, Kamat, et al. Muscle-Invasive Bladder Cancer: A Watershed Moment. *J Clin Oncol* 2025;43(27):3041-51.

# Selección de pacientes para tratamiento adyuvante en cáncer de vejiga músculo-invasivo

Begoña Pérez-Valderrama

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

El tratamiento estándar del carcinoma de vejiga músculo invasivo (CVMI) consiste en la cistectomía radical + linfadenectomía bilateral (MIBC). A pesar de ello, hasta un 50 % de los pacientes fallecerán en los siguientes 5 años por aparición de enfermedad metastásica. El tratamiento sistémico perioperatorio con quimioterapia basada en cisplatino ha demostrado beneficio en supervivencia global en diferentes metaanálisis, tanto en contexto neoadyuvante como en el adyuvante. Sin embargo, un porcentaje elevado de pacientes no podrá recibir tratamiento con cisplatino por criterios clínicos y deterioro basal de la función renal, y un porcentaje elevado de pacientes tratados con regímenes de cisplatino previo a cistectomía radical no obtendrán respuesta completa patológica. En ambos grupos de pacientes, el riesgo de recaída es muy alto y son necesarias estrategias que reduzcan el riesgo de recaída tumoral y aumenten la supervivencia global. En este escenario, la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario ha sido evaluada como tratamiento adyuvante con el objetivo de reducir el riesgo de recaída y mejorar la supervivencia.

El estudio *CheckMate 274* es un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego, que comparó nivolumab frente a placebo en pacientes con carcinoma urotelial músculo invasivo de alto riesgo tras cirugía radical, con o sin quimioterapia neoadyuvante previa. Los pacientes recibieron nivolumab 240 mg cada 2 semanas durante un año. El estudio alcanzó sus objetivos primarios, demostrando una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad (DFS) tanto en la población global (HR 0,70) como en el subgrupo con PD-L1  $\geq 1\%$  (HR 0,55). El beneficio fue consistente independientemente del uso previo de quimioterapia

neoadyuvante y se observó también una mejora en la supervivencia libre de recurrencia fuera del tracto urotelial. Actualizaciones posteriores con mayor seguimiento han mostrado una señal favorable en supervivencia global, con un HR de 0,76 en la población ITT, consolidando a nivolumab como estándar de tratamiento adyuvante (1,2). Sin embargo, aún no disponemos de datos maduros de supervivencia global (SG). Nivolumab está aprobado por la EMA para el tratamiento del carcinoma urotelial de alto riesgo tras cirugía radical en aquellos tumores LD-L1 positivos.

El ensayo fase III *IMvigor010* evaluó atezolizumab durante 1 año frente a observación en pacientes con MIBC de alto riesgo tras cirugía radical, con un diseño idéntico al estudio previo. El estudio no alcanzó su objetivo primario de mejora en DFS en la población global (HR 0,89;  $p = 0,24$ ), ni se identificó un subgrupo definido por PD-L1 que se beneficiara claramente del tratamiento. Aunque el perfil de seguridad fue consistente con estudios previos, estos resultados no apoyan el uso rutinario de atezolizumab en el contexto adyuvante (3).

Por último, el estudio *AMBASSADOR* (Alliance A031501) es un ensayo académico fase III que comparó pembrolizumab adyuvante durante un año frente a observación en pacientes con carcinoma urotelial músculo invasivo de alto riesgo tras cirugía radical. El estudio demostró una mejora significativa en la DFS, con una mediana de 29,6 meses frente a 14,2 meses en el brazo de observación (HR 0,73). Estos resultados confirman el papel de la inmunoterapia adyuvante en este escenario, aunque los datos de SG aún son inmaduros también (4).

Ensayo	Fármaco	Población	HR DFS	HR OS
CheckMate 274	Nivolumab	ITT / PD-L1 $\geq 1\%$	0,70 / 0,55	0,76 (inmaduro)
IMvigor010	Atezolizumab	ITT	0,89 (NS)	—
AMBASSADOR	Pembrolizumab	ITT	0,73	Inmaduro

NS: no significativo.

Salvo por PD-L1 en caso del tratamiento adyuvante con nivolumab, actualmente no tenemos ningún biomarcador que nos permita seleccionar a los pacientes candidatos a tratamiento con inmunoterapia adyuvante. Por tanto, la indicación actual contempla el tratamiento con inmunoterapia adyuvante (pembrolizumab o nivolumab) en pacientes tratados con QT neoadyuvante previo a cistectomía radical que no alcanzan una respuesta completa patológica, o en pacientes que no son aptos para recibir cisplatino y son de alto riesgo (pT3-4 o pN+). En el caso de nivolumab adyuvante, los pacientes tienen que ser PD-L1 positivos.

La detección de enfermedad residual molecular mediante ADN tumoral circulante (ctDNA) ha emergido como un biomarcador pronóstico y potencialmente predictivo, permitiendo identificar a los pacientes con mayor riesgo de recaída y mayor probabilidad de beneficiarse de inmunoterapia adyuvante. Ya en estudio *IMvigor010* con atezolizumab adyuvante, los análisis exploratorios basados en ctDNA demostraron un marcado valor pronóstico y predictivo. La positividad de ctDNA tras la cirugía se asoció con un riesgo significativamente mayor de recaída y muerte. En el brazo de observación, los pacientes ctDNA positivos presentaron una SG claramente inferior frente a los ctDNA negativos (HR 6,3). De forma relevante, los pacientes ctDNA positivos tratados con atezolizumab mostraron un beneficio significativo en SG frente a observación (HR 0,59), independientemente del estado de PD-L1. Además, la dinámica del ctDNA durante el tratamiento fue clínicamente informativa: la eliminación o reducción significativa del ctDNA tras iniciar atezolizumab se asoció con una SG prolongada, apoyando el papel del ctDNA como biomarcador dinámico de respuesta (3,5).

El ensayo *IMvigor011* representa la primera validación prospectiva de una estrategia de tratamiento adyuvante guiada por ctDNA en MIBC. En este estudio fase III, los pacientes fueron monitorizados de forma seriada tras la cistectomía y sólo aquellos que desarrollaron positividad

de ctDNA fueron aleatorizados a recibir atezolizumab o placebo. El estudio demostró una mejora significativa tanto en supervivencia libre de enfermedad (SLE) como en SG en pacientes ctDNA positivos tratados con atezolizumab (DFS: HR 0,64; OS: HR 0,59). Por el contrario, los pacientes con ctDNA persistentemente negativo presentaron una excelente evolución sin tratamiento sistémico, con tasas de SLE superiores al 90 % al año, lo que apoyaría la omisión de inmunoterapia adyuvante en este subgrupo (6).

Otros estudios en la esfera perioperatoria han estudiado el valor predictor y pronóstico de este nuevo biomarcador, que abre la puerta a un abordaje personalizado en el tratamiento adyuvante del carcinoma uroelial músculo invasivo. Quedan muchas cuestiones pendientes de resolver, como confirmar en otros estudios el valor de este biomarcador, cuál es el verdadero valor predictivo del mismo, y si la biopsia líquida se podrá implantar en algún momento en nuestra práctica clínica habitual.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bajorin DF, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab versus placebo in muscle-invasive urothelial carcinoma. *N Engl J Med* 2021;384(22):2102-14.
2. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant nivolumab in high-risk muscle-invasive urothelial carcinoma: extended efficacy from CheckMate 274. *J Clin Onco*. 2024;43(1):15-21.
3. Bellmunt J, Hussain M, Gschwend JE, et al. Adjuvant atezolizumab versus observation in muscle-invasive urothelial carcinoma (IMvigor010). *Lancet Oncol* 2021;22(4):525-37.
4. Apolo AB, Kallman KV, Sonpavde G, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Observation in Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2025;392(1):45-55.
5. Powles T, Assaf ZJ, Degaonkar V, et al. Updated overall survival by circulating tumor DNA status from the phase 3 IMvigor010 trial. *Eur Urol* 2024;85(1):114-22.
6. Powles T, Kann AG, Castellano D, et al. ctDNA-guided adjuvant atezolizumab in muscle-invasive bladder cancer. *N Engl J Med* 2025;393(24):2395-408.

# Pembrolizumab + enfortumab vedotina: redefiniendo el tratamiento del cáncer de vejiga metastásico

Javier Puente Vázquez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El panorama del tratamiento para el carcinoma urotelial avanzado o metastásico ha experimentado una transformación histórica. Durante décadas, la quimioterapia basada en platino se mantuvo como el estándar de oro indiscutible, a pesar de ofrecer resultados de supervivencia a largo plazo limitados y ser inaccesible para casi la mitad de los pacientes debido a comorbilidades. No obstante, la llegada de la combinación de enfortumab vedotina (EV) y pembrolizumab ha establecido un nuevo paradigma, convirtiéndose en el tratamiento preferido de primera línea independientemente de la elegibilidad para el cisplatino.

La eficacia de este régimen reside en la sinergia de dos mecanismos de acción complementarios. El EV es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) dirigido contra la nectina-4, una proteína altamente expresada en el cáncer de vejiga, que libera el agente citotóxico monometil auristatina E (MMAE) directamente en las células tumorales, provocando la detención del ciclo celular y la apoptosis. Por su parte, el pembrolizumab es un inhibidor de PD-1 que reactiva la respuesta inmunitaria antitumoral. Estudios preclínicos han demostrado que el EV induce la muerte celular inmunogénica, lo que potencia la actividad del pembrolizumab al crear un entorno tumoral más favorable para el ataque del sistema inmunitario.

En pacientes específicamente no elegibles para cisplatino (debido a insuficiencia renal, neuropatía periférica, pérdida audiométrica o mal estado general), la cohorte K del estudio EV-103 ya había mostrado resultados prometedores. La combinación alcanzó una ORR del 64,5 %, con un 65,4 % de los respondedores manteniendo la respuesta a los 12 meses. Estos datos subrayan que la eficacia no depende de la capacidad del paciente para tolerar el platino.

El desarrollo clínico de esta combinación en la enfermedad metastásica culminó en el estudio fase III, global y aleatorizado, EV-302 (también conocido como KEYNOTE-A39). Este ensayo comparó la combinación frente a la quimioterapia convencional en 886 pacientes con

carcinoma urotelial no tratado previamente. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 1:1 a dos brazos de tratamiento: un brazo experimental (442 pacientes) recibiendo ciclos de 3 semanas de enfortumab vedotina (1,25 mg/kg por vía intravenosa los días 1 y 8) en combinación con pembrolizumab (200 mg por vía intravenosa el día 1); y un brazo control (quimioterapia, 444 pacientes), recibiendo ciclos de 3 semanas de gencitabina combinada con cisplatino o carboplatino, según su elegibilidad clínica para el platino. Un aspecto clave del estudio fue que no hubo preselección de pacientes basada en biomarcadores, como la expresión de nectina-4 o PD-L1, lo que permitió que los resultados fueran aplicables a una población general de pacientes con cáncer de vejiga avanzado.

El estudio se diseñó con dos objetivos primarios (*dual primary end points*) para evaluar la eficacia de la combinación frente al estándar tradicional; la supervivencia libre de progresión (PFS), evaluada mediante una revisión central independiente ciega (BICR) siguiendo los criterios RECIST v1.1; y la supervivencia global (OS), definida como el tiempo desde la aleatorización hasta la muerte por cualquier causa. Como objetivos secundarios, se incluyeron la tasa de respuesta objetiva (ORR) —que incluye respuestas completas y parciales—, la duración de la respuesta (DOR), el tiempo hasta la progresión del dolor y la seguridad general del régimen. Para garantizar que los grupos fueran comparables, la aleatorización se estratificó según tres factores críticos: elegibilidad para cisplatino, expresión de PD-L1 y la presencia o no de metástasis hepáticas. En cuanto a los pacientes no elegibles para cisplatino (aproximadamente la mitad de la población con cáncer de vejiga avanzado), los criterios utilizados para definirlos incluyeron una tasa de filtración glomerular de 30 a < 60 ml/min, pérdida de audición de grado ≥ 2, o un estado funcional ECOG de 2.

Al cierre de los datos para el análisis principal (agosto de 2023), la mediana de seguimiento para la superviven-

cia fue de 17,2 meses. En el grupo de la combinación, los pacientes recibieron una mediana de 12 ciclos de tratamiento, significativamente más que los 6 ciclos habituales en el grupo de quimioterapia, lo que refleja una mayor durabilidad del tratamiento antes de la progresión de la enfermedad. Los mismos datos fueron refrendados con un mayor seguimiento:

- *Supervivencia global (OS)*: la mediana de supervivencia se duplicó, alcanzando los 33,8 meses con la combinación frente a los 15,9 meses de la quimioterapia. Esto representa una reducción del 49 % en el riesgo de muerte (HR 0,51).
- *Supervivencia libre de progresión (PFS)*: se observó una mediana de 12,5 meses frente a 6,3 meses, reduciendo el riesgo de progresión o muerte en un 52 % (HR 0,48).
- *Tasa de respuesta*: la tasa de respuesta objetiva (ORR) fue del 67,5 %, destacando que un 29,1 % de los pacientes alcanzaron una respuesta completa, una cifra significativamente superior a los resultados históricos de la quimioterapia.

Un hallazgo crucial es que este beneficio fue consistente en todos los subgrupos, incluyendo pacientes con metástasis hepáticas, independientemente de su estado de PD-L1 o de si eran elegibles para recibir cisplatino.

A pesar de su notable eficacia, la combinación presenta un perfil de toxicidad distinto que exige una vigilancia proactiva y educación continua del paciente. En el estudio EV-302, los eventos adversos relacionados con el tratamiento de grado 3 o superior ocurrieron en el 55,9 % de los pacientes. Las toxicidades clave incluyen: reacciones cutáneas (se presentan en aproximadamente el 70 % de los pacientes). Aunque la mayoría son leves, pueden evolucionar a condiciones graves como el síndrome de Stevens-Johnson, la neuropatía periférica (es un efecto acumulativo asociado al EV que afecta al 67 % de los pacientes. Dado que su resolución puede ser lenta (mediana de 5,2 meses), la detección temprana y la reducción de dosis son esenciales para evitar un impacto permanente en la calidad de vida); la hiperglucemia (se manifiesta de forma temprana, con una mediana de aparición de 2 semanas. Se recomienda la monitorización estricta de la glucosa en sangre antes de cada dosis, especialmente en pacientes con antecedentes de diabetes o un IMC elevado); y la neumonitis (ocurre en el 10 % de los casos. Ante cualquier síntoma respiratorio nuevo [tos, disnea], se deben suspender ambos fármacos e iniciar corticoides de inmediato).

En conclusión, la combinación de pembrolizumab y enfortumab vedotina no solo ha superado el techo de eficacia impuesto por la quimioterapia durante décadas, sino que ha abierto una nueva era en la oncología urológica.

Tabla I

Categoría / parámetro	EV + pembrolizumab (n = 442/440)	Quimioterapia (n = 444/433)	Diferencia / estadística (HR)
Eficacia clínica			
Supervivencia global (OS)	33,8 meses	15,9 meses	0,48 (0,43-0,61)
Supervivencia libre de progresión (PFS)	12,5 meses	6,3 meses	0,48 (0,41-0,57)
Tasa de respuesta objetiva (ORR)	67,7 %	44,4 %	p < 0,001
Respuesta completa (CR)	29,1 %	12,5 %	
Duración de respuesta (DOR)	23,3	7,0 meses	
Seguridad (grado ≥ 3)			
Eventos adversos totales (grado ≥ 3)	57,3 %	69,5 %	Menor incidencia severa vs. quimioterapia
Anemia	3,4 %	31,4 %	Toxicidad predominante en quimioterapia
Neutropenia	4,8 %	30,0 %	Toxicidad predominante en quimioterapia
Erupción maculopapular	7,7 %	0 %	Toxicidad específica de EV + Pembro
Hiperglucemia	5,0 %	0 %	
Neuropatía sensorial periférica	3,6 %	0 %	

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. O'Donnell PH, Milowsky MI, Pretrylak D, et al. Enfortumab Vedotin With or Without Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Previously Untreated Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol* 2023;41:4107-17.
2. Powles T, Valderrama B P, Gupta S, et al. Enfortumab Vedotin and Pembrolizumab in Untreated Advanced Urothelial Cancer. *N Eng J Med Cancer* 2024;390:875-88.
3. Apolo A, Bellmunt J, Cordes L, et al. The clinical use of enfortumab vedotin and pembrolizumab in patients with advanced urothelial carcinoma: using clinical judgement over treatment criterio. *ESMO Open* 2024;9(9):103725.
4. Brower B, McCoy A, Ahmad H, et al. Managing potential adverse events during treatment with enfortumab vedotin + pembrolizumab in patients with advanced urothelial cancer. *Front Oncol* 2024;14:1326715.
5. Hussain S, Carr A, Crabb SJ, Dodhia V, et al. UK multidisciplinary recommendations on use of combination first-line enfortumab vedotin and pembrolizumab in advanced urothelial carcinoma. *Oncologist* 2025;30(10):oyaf220.

## De los ensayos a los estudios de práctica clínica real: integración de la evidencia el cáncer urotelial avanzado

José Ángel Arranz Arija

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

Históricamente, el carcinoma urotelial avanzado o metástásico se ha asociado con una probabilidad de supervivencia global (SG) a 5 años menor al 10 % (1). Con el tratamiento clásico estándar de 6 ciclos de quimioterapia basada en cisplatino se obtenía una respuesta objetiva del 49-66 % y una mediana de SG de 14-15 meses (2). En pacientes inelegibles para cisplatino ( $\approx$  40-50 % según los criterios de Galsky), el ensayo EORTC 30986 demostró que carboplatino-gemcitabina obtuvo una mediana de SG de 9,8-10,1 meses). Sin embargo, los avances en inmunoterapia y en el desarrollo de conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) han transformado el panorama terapéutico de la *primera línea del carcinoma urotelial metastásico*.

El ensayo JAVELIN Bladder 100, publicado en 2020 y con seguimiento actualizado a más de 2 años, representó un punto de inflexión en el tratamiento del cáncer urotelial avanzado (5). Este ensayo fase III incluyó 700 pacientes con enfermedad localmente avanzada o metastásica sin progresión tras 4-6 ciclos de quimioterapia de primera línea basada en platino fueron aleatorizados 1:1 a recibir avelumab más cuidados de soporte (BSC) o BSC únicamente. Con una mediana de seguimiento de 38 meses, la mediana de SG fue de 21 meses vs. 14,3 meses (HR: 0,69;  $p = 0,0036$ ), con beneficio en todos los subgrupos analizados, incluyendo el tipo de quimioterapia recibida (cisplatino-gemcitabina vs. carboplatino-gemcitabina) y la respuesta a la quimioterapia inicial, y con buena tolerancia salvo por reacciones infusionales y efectos adversos inmunorelacionadas que respondieron bien al manejo clínico estándar (5). Desde entonces, la estrategia de quimioterapia seguida de mantenimiento con avelumab se consideró el nuevo estándar.

El ensayo fase III EV-302/KEYNOTE-A39 (NCT04223856), publicado en 2024, evaluó la combinación como tratamiento de primera línea, de enfortumab vedotin (EV), un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra la proteína de adhesión Nectin-4, más pembrolizumab (anti-PD-1) frente a quimioterapia basada en platino. El estudio de-

mostró una ventaja sin precedentes sobre la quimioterapia: mediana de SG 31,5 meses vs. 16,1, HR: 0,47;  $p < 0,00001$ ), con incremento también significativo de la SLP (12,5 meses vs. 6,3 meses, HR: 0,47;  $p < 0,00001$ ) y respuesta global (30,4 % vs. 14,5 %). La toxicidad más relevante fue neuropatía periférica, toxicidad cutánea, hiperglucemia, toxicidad ocular y alteraciones de la función hepática. Actualmente esta combinación es recomendada por muchos expertos como la primera opción en pacientes con enfermedad metastásica (6).

Finalmente, el estudio fase III Checkmate 901 (en pacientes elegibles para cisplatino), mostró superioridad de la combinación de cisplatino-gemcitabina con nivolumab frente a la quimioterapia sola, con una mediana de SG de 21,7 vs. 18,9 meses (HR 0,78,  $p = 0,02$ ) (7).

Estos tres estudios suponen un cambio sustancial en el tratamiento de primera línea, cambiando el viejo paradigma de que lo mejor para estos pacientes era siempre una quimioterapia basada en cisplatino, sin ninguna otra alternativa para mejorar la supervivencia, salvo recientemente, la administración de inmunoterapia de rescate tras fallo o progresión a quimioterapia. Sin embargo, a pesar del avance que suponen las nuevas estrategias de tratamiento, quedan bastantes aspectos por resolver.

En primer lugar, no sabe cuál de las tres estrategias es la mejor desde el punto de vista de la SG. Por varias razones, los tres estudios mencionados no son comparables entre sí ni completamente aplicables al contexto actual. Así, existen diferencias en la población de pacientes incluidos (respondedores a quimioterapia en el Javelin Bladder 100, solo elegibles para cisplatino en el CM901, y “all comers” en el EV-302), en la duración del tratamiento de inmunoterapia (2 años en el estudio de nivolumab o hasta progresión en los otros dos), y en la secuencia completa de tratamientos recibidos hasta la muerte o último contacto. Además, durante su realización aparecieron nuevos tratamientos de segunda línea con impacto demostrado en SG, como pembrolizumab (en pacientes sin avelumab previo), enfor-

tumab vedotin en monoterapia, o erdafitinib (en pacientes con alteraciones en FGFR3), estos dos últimos en progresión a una primera línea de quimioterapia y a una segunda de inmunoterapia con antiPDL1/PD1. Los pacientes de los estudios JAVELIN y CM901 no tuvieron acceso uniforme a estos tratamientos de segunda línea, entre otras cosas porque su disponibilidad fue posterior al cierre de los reclutamientos, mientras que los pacientes del estudio EV-302, sí pudieron recibir todos los tratamientos con impacto en SG, incluyendo cisplatino como tratamiento de rescate.

Por otro lado, los tres estudios han sido realizados en escenarios que ya casi pueden considerarse obsoletos, debido a los recientes resultados que consolidan el impacto en SG de un tratamiento de quimioterapia con platino o anticuerpos conjugados junto a inmunoterapia en el contexto perioperatorio. La generalización de estos tratamientos perioperatorios, hace que muchos de los pacientes que desarrollan metástasis no sean similares a los que entraron en los estudios pivotales arriba mencionados.

Finalmente, todo se complica aún más por una situación de retrasos e inequidades en el acceso a todas estas estrategias de innovación terapéutica en nuestro país, que dificulta aún más la elaboración de recomendaciones homogéneas de tratamiento.

En este sentido, los estudios de *real world evidence* (RWE) aportan una valiosísima información sobre las condiciones de uso de estas nuevas estrategias en la vida real (en escenarios diferentes a los de su desarrollo clínico), y sobre la toxicidad y efectividad de las mismas en estas circunstancias con pacientes no seleccionados como en los ensayos pivotales.

A modo de ejemplo, disponemos ya de bastantes datos de RWE del uso de avelumab de mantenimiento. La mayoría de estos estudios están recogidos en una revisión sistemática y metanálisis publicado recientemente, que sintetizó la evidencia de 45 estudios observacionales únicos que incluyeron más de 2600 pacientes tratados en práctica habitual. Sus resultados fueron concordantes con los del JAVELIN Bladder 100, con una mediana de SLP de 7 meses, una mediana de SG de 21,3 meses desde inicio de avelumab, con una probabilidad de SLP y SG a 12 meses del 39 % y 69 % respectivamente. Esta concordancia fue especialmente relevante en subgrupos de población más frágil, como pacientes de edad avanzada y aquellos con estado funcional comprometido. El análisis demostró que avelumab mantiene su eficacia incluso en pacientes típicamente excluidos de ensayos fase III, como aquellos con enfermedad visceral extensa, múltiples metástasis o comorbilidades significativas (8).

Entre los estudios individuales, destaca el estudio observational ambispectivo francés AVENANCE (9). Se regis-

traron 595 pacientes con una mediana de seguimiento de 26,3 meses en respuesta o estabilización tras quimioterapia. La población del estudio AVENANCE fue de mayor edad que la del estudio JB100 (mediana, 73 frente a 68 años), con mayor proporción de pacientes con ECOG PS ≥ 1 (68 % frente a 39 %), metástasis viscerales (85 % frente a 55 %), y con más pacientes tratados con carboplatino-gemcitabina (61 % frente a 42 %). También se trataron pacientes que no hubieran sido elegibles para el JB100, por ECOG ≥ 2 (9,3 %) o tratamiento de primera línea con ddMVAC (4,2 %), lo que representa mejor la práctica clínica habitual. La mediana de duración del tratamiento con avelumab fue de 5,6 meses, 125 pacientes seguían en tratamiento y un 55 % había recibido tratamiento de segunda línea. La mediana de SLP desde el inicio del tratamiento con avelumab fue de 5,7 meses y la de SG fue de 21,3 meses, pero alcanzó los 26,5 desde el inicio de la quimioterapia. En 55 pacientes que pudieron recibir enfortumab vedotin en segunda línea, la mediana de SG desde el inicio de la quimioterapia con platino alcanzó los 41,5 meses frente a 24,5 meses si volvían a recibir esquemas basados en platino. En análisis posteriores se ha informado de medianas de SG superiores a la global en pacientes con baja carga tumoral como enfermedad localmente avanzada o ganglionar. Otros estudios como los de los grupos españoles SOGUG (10) y GO NORTE (11), y un grupo portugués (12), han comunicado también resultados concordantes en nuestro entorno.

En conclusión, la decisión del tratamiento de primera línea en pacientes con carcinoma urotelial metastásico debe basarse en primer lugar en los datos de la evidencia científica y en las posibilidades de acceso, pero además adaptando estos dos factores a un escenario en continuo cambio para el que habitualmente no dispondremos de estudios específicos. En esta situación, los estudios de RWE van a ser definitivos para aportar datos que ayuden a la toma de decisiones.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Bellmunt J, Necchi A. Metastatic urothelial carcinoma: prognosis and therapeutic landscape. Eur Urol 2025;87(4):312-25. DOI: 10.1016/j.eururo.2024.08.019
2. von der Maase H, Hansen SW, Roberts JT, Dogliotti L, Oliver T, Moore MJ, ET AL. Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. J Clin Oncol 2000;18(17):3068-77. DOI: 10.1200/JCO.2000.18.17.3068
3. Galsky MD, Hahn NM, Rosenberg J, et al. A consensus definition of patients with metastatic urothelial carcinoma who are unfit for cisplatin-based chemotherapy. Lancet Oncol 2011;2(2):211-4. DOI: 10.1016/S1470-2045(10)70275-8
4. De Santis M, Bellmunt J, Mead G, et al. Randomized phase II/III trial assessing gemcitabine/carboplatin and methotrexate/carboplatin/vinblastine in patients with advanced urothelial cancer who are

- unfit for cisplatin-based chemotherapy: EORTC study 30986. *J Clin Oncol* 2010;30(2):191-9. DOI: 10.1200/JCO.2011.37.3571
5. Powles T, Park SH, Voog E, et al. Avelumab first-line maintenance for advanced urothelial carcinoma: results from the JAVELIN Bladder 100 trial after ≥2 years of follow-up. *J Clin Oncol* 2023;41(18):3289-301. DOI: 10.1200/JCO.22.01792
  6. Powles T, Csőzzi T, Özgürroğlu M, et al. Enfortumab vedotin plus pembrolizumab versus chemotherapy for advanced urothelial cancer. *NEJM* 2024;390(10):875-88. DOI: 10.1056/NEJMoa2312117
  7. van der Heijden MS, Sonpavde G, Powles T, et al. Nivolumab plus Gemcitabine-Cisplatin in Advanced Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2023;389(19):1778-89. DOI: 10.1056/NEJMoa2309863
  8. Expert consensus panel. Real-world avelumab first-line maintenance in advanced urothelial carcinoma: systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anticancer Ther* 2025;15(4):445-68. DOI: 10.1080/14796694.2025.2475734
  9. Barthélémy P, Thibault C, Fléchon A, et al. Real-world Study of Avelumab First-line Maintenance Treatment in Patients with Advanced Urothelial Carcinoma in France: Overall Results from the Non-interventional AVENANCE Study and Analysis of Outcomes by Second-line Treatment. *Eur Urol Oncol* 2025;8(2):407-16. DOI: 10.1016/j.euo.2024.09.014.
  10. Fernández O, Molina A, Anido-Herranz U, et al. Real-world data on avelumab in first-line maintenance therapy for advanced or metastatic urothelial carcinoma: the SOGUG-AVELUMAB RWD study. *Clin Transl Oncol* 2026;28(1):254-64. DOI: 10.1007/s12094-025-03978-y
  11. Sotelo M, Caballero E, GO NORTE Study Group. Real-world data (RWD) with avelumab in patients with advanced urothelial carcinoma from Northern Spain: the AVEBLADDER registry. *J Clin Oncol* 2024;42(16 Suppl):e16559. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.e16559
  12. Gonçalves L, Guedes H, Fortuna AR, et al. Avelumab Maintenance Therapy in Advanced Urothelial Carcinoma: Implications of Timing and Treatment Sequencing. *Cancers (Basel)* 2025;17(5):898. DOI: 10.3390/cancers17050898

# La revolución del tratamiento del mCRPC con inhibidores de PARP

Joaquin Mateo Valderrama

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

El cáncer de próstata metastásico representa una de las principales causas de mortalidad oncológica en varones a nivel mundial. La forma avanzada de la enfermedad, el cáncer de próstata metastásico resistente a la castración (CPRCm) se asocia a una esperanza de vida corta, a pesar de los avances significativos logrados con terapias dirigidas al eje del receptor androgénico, quimioterapia y radiofármacos.

Los tumores de próstata se caracterizan por una baja carga de mutaciones puntuales, y una alta frecuencia de variantes estructurales (deleciones, fusiones y mutaciones *frameshift*), patrón típico de tumores con alteraciones en la reparación del daño de doble cadena al ADN. Las formas metastásicas de la enfermedad presentan un enriquecimiento para alteraciones en genes involucrados en la reparación por recombinación homóloga del ADN. Aproximadamente un 10 % de pacientes con CRPCm tienen mutaciones en el gen *BRCA2*, y un 1-2 % en *BRCA1* y *PALB2*. Además, otro 10-15 % pacientes tienen alteraciones en genes relacionados con la reparación del ADN, como *ATM*, *CDK12*, *FANCA* o *CHEK2* (1).

El descubrimiento de la alta frecuencia de estas alteraciones ya sea como mutaciones germinales o de aparición somática en el tumor, proporcionó la justificación biológica para el desarrollo clínico de nuevas estrategias terapéuticas para CRPCm, entre las cuales están los inhibidores de la poli(ADP-ribosa) polimerasa (PARP). La base biológica del uso de inhibidores de PARP se fundamenta en el concepto de letalidad sintética (2). Las enzimas PARP desempeñan un papel clave en la reparación del daño del ADN, particularmente en la vía de reparación por escisión de bases y en la resolución de roturas de cadena simple. En tumores con defectos en la recombinación homóloga, la inhibición de PARP conduce a la acumulación de daño genómico y, en última instancia, a la muerte celular.

Los primeros estudios clínicos demostraron que los iPARP inducen respuestas clínicas relevantes en pacientes con CRPCm portadores de mutaciones en *BRCA1/2*, con reducciones significativas del PSA, respuestas radio-

lógicas objetivas y prolongación de la supervivencia libre de progresión (3,4). Estos hallazgos iniciales condujeron al desarrollo de ensayos fase III que llevaron a la aprobación de olaparib y rucaparib en 2020 (5,6). Los resultados de esos estudios confirmaron un beneficio clínico claro, particularmente en tumores con alteraciones en *BRCA2*, que son el subgrupo de pacientes más frecuente, y también los que experimentan respuestas más frecuentes y de mayor duración.

Más recientemente, la investigación clínica se ha centrado en expandir el beneficio de los inhibidores de PARP más allá de la monoterapia en líneas avanzadas. Varios ensayos clínicos han evaluado la combinación de inhibidores de PARP (olaparib, niraparib o talazoparib) con agentes contra la vía del receptor de andrógenos (abiraterona o enzalutamida), mostrando resultados positivos (7-9). Los pacientes con mutaciones en *BRCA2*, y en algunos otros genes HRR, presentan beneficio clínico al combinar un inhibidor de PARP y de AR, comparado con sólo el inhibidor de la vía de AR. En estos estudios también se ha sugerido cierto beneficio clínico, aunque de menor medida, para algunos pacientes que no presentan mutaciones en genes HRR. Se ha postulado, que la inhibición del receptor androgénico puede inducir un estado de "deficiencia funcional" en la reparación del ADN, aumentando la dependencia tumoral de PARP y potenciando la eficacia de la combinación, pero dicha hipótesis no se ha podido demostrar de forma fehaciente en modelos de laboratorio ni muestras de pacientes, por lo que hay mucha incertidumbre sobre cuál es el efecto real de la combinación en los tumores que no tienen mutaciones HRR. En la actualidad, estas combinaciones se están evaluando en fases más tempranas de la enfermedad, principalmente en poblaciones con mutaciones HRR, que son pacientes que suelen presentar un mal pronóstico con los tratamientos hormonales estándar (10).

No obstante, el uso clínico de iPARP en cáncer de próstata plantea importantes desafíos. La heterogeneidad biológica de las alteraciones en genes de reparación del ADN condiciona una variabilidad significativa en la magnitud

del beneficio terapéutico, subrayando la necesidad de una caracterización molecular precisa y de criterios claros de selección de pacientes. Asimismo, la aparición de resistencias adquiridas representa un reto emergente.

El perfil de tolerabilidad de estos fármacos se caracteriza por la toxicidad hematológica, sobre todo anemia, que suele aparecer en los primeros 2-4 meses de tratamiento y suele poderse manejar con reducciones de dosis y soporte transfusional. Además, la toxicidad gastrointestinal y la fatiga son frecuentes, aunque raramente severas. Ensayos recientes han identificado eventos infrecuentes pero relevantes a de riesgo tromboembólico. Los iPARP se asocian también a un aumento del riesgo de segundas neoplasias hematológicas ante tratamientos prolongados (varios años), por lo que, con la llegada de ensayos en fases más tempranas de la enfermedad, dichos riesgos adicionales se han de monitorizar.

Desde el punto de vista práctico, la aprobación de los inhibidores de PARP han hecho evidente la necesidad de implementar del testeo genómico sistemático en cáncer de próstata avanzado, ya sea a través de tejido tumoral como mediante biopsia líquida. Este enfoque no solo permite identificar a los pacientes candidatos a estas terapias, sino que también ha llevado a identificar muchos más portadores de mutaciones germinales, lo cual tiene importantes implicaciones familiares, pese a que muchos de estos pacientes quedaban fuera de los criterios "clásicos" en el campo del cáncer hereditario para recomendar testeo germinal.

En conclusión, el desarrollo de inhibidores de PARP y los biomarcadores predictivos asociados han transformado el manejo del cáncer de próstata metastásico, consolidando la medicina de precisión como un componente central del manejo de esta enfermedad. La evidencia actual respalda su uso en pacientes con alteraciones en genes de recombinación homóloga, especialmente *BRCA1/2*, y sugiere un papel creciente en combinación con terapias hormonales. Los esfuerzos futuros deben centrarse en

refinar la estratificación de pacientes, comprender y superar los mecanismos de resistencia, y definir de manera óptima su posicionamiento en el continuo terapéutico del cáncer de próstata. Asimismo, nuestro sistema sanitario ha de afrontar el reto de facilitar el acceso a testeo genómico siguiendo principios de equidad para poder maximizar el beneficio clínico para los pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Robinson D, Van Allen EM, Wu YM, et al. Integrative clinical genomics of advanced prostate cancer. *Cell* 2015;161(5):1215-28.
2. Farmer H, McCabe N, Lord C, et al. Targeting the DNA repair defect in BRCA mutant cells as a therapeutic strategy. *Nature* 2005;434:917-21.
3. Mateo J, Carreira S, Sandhu S, et al. *N Engl J Med* 2015;373:1697-708.
4. Mateo J, Porta N, Bianchini D, et al. Olaparib in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer with DNA repair gene aberrations (TOPARP-B): a multicentre, open-label, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2020;21(1):162-74.
5. Hussain M, Mateo J, Fizazi K, et al. Survival with Olaparib in Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(24):2345-57.
6. Fizazi K, Piulats JM, Reaume MN, et al. Rucaparib or Physician's Choice in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2023;388(8):719-32.
7. Saad F, Clarke NW, Oya M, et al. Olaparib plus abiraterone versus placebo plus abiraterone in metastatic castration-resistant prostate cancer (PROpel): final prespecified overall survival results of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023;24(10):1094-108. DOI: 10.1016/S1470-2045(23)00382-0. Epub 2023 Sep 12. Erratum in: *Lancet Oncol* 2024;25(5):e180.
8. Chi KN, Rathkopf D, Smith MR, et al. Niraparib and Abiraterone Acetate for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *J Clin Oncol* 2023;41(18):3339-51.
9. Agarwal N, Azad AA, Carles J, et al. Talazoparib plus enzalutamide in men with metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival results from the randomised, placebo-controlled, phase 3 TALAPRO-2 trial. *Lancet* 2025;406(10502):447-60.
10. Olmos D, Lorente D, Alameda D, et al. Treatment patterns and outcomes in metastatic castration-resistant prostate cancer patients with and without somatic or germline alterations in homologous recombination repair genes. *Ann Oncol* 2024;35(5):458-72. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.01.011.

## Cáncer de próstata. Nuevos datos en el manejo de paciente con enfermedad metastásica sensible a la castración

Álvaro Pinto Marín

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

El tratamiento sistémico del cáncer de próstata metastásico hormonosensible (CPHSm) se ha modificado de manera drástica en la última década. La evidencia acumulada en los ensayos clínicos llevados a cabo nos indica que para la inmensa mayoría de los pacientes el tratamiento estándar previo, basado únicamente en tratamiento de deprivación androgénica (TDA), se considera subóptimo, y este debe ser acompañado de un tratamiento hormonal oral con nuevos inhibidores de la vía del receptor de andrógenos (ARPI), como son abiraterona, apalutamida, darolutamida o enzalutamida. En algunos pacientes concretos se puede considerar intensificar el tratamiento añadiendo quimioterapia con docetaxel a esta combinación de TDA + ARPI; usualmente, esta estrategia se reserva para pacientes con mayor volumen de enfermedad, presentación clínica como enfermedad metastásica de *novo*, o con otros criterios clínico-patológicos de mayor agresividad (1).

Sin embargo, no disponíamos de biomarcadores validados que nos permitieran seleccionar pacientes para tratamientos concretos en la práctica clínica diaria, y esta decisión acerca de la intensificación de tratamiento se basa en análisis de subgrupos de los grandes ensayos pivotales y en factores fundamentalmente clínicos.

En la última edición del congreso de la Sociedad Europea de Oncología Médica, ESMO 2025, se han presentado tres grandes ensayos fase III que nos ofrecen nuevas opciones de tratamiento dirigido en la fase de CPHSm. El primero de ellos es el ensayo AMPLITUDE, que prueba la adición de niraparib a la combinación de TDA + abiraterona en pacientes CPHSm portadores de mutaciones en la vía de reparación del ADN (2). Este estudio confirma que incluir niraparib en el tratamiento de estos pacientes tiene un claro impacto beneficioso en términos de supervivencia libre de progresión radiológica (SLPr), tasa de respuestas (ORR) y calidad de vida (QoL), sin llegar

a tener todavía impacto en supervivencia global (SG) en este primer análisis publicado. Este beneficio parece más evidente en la subpoblación con alteraciones en BRCA.

Por otro lado, también se presentaron los resultados del ensayo CAPItello-281, que evalúa añadir capivasertib a TDA + abiraterona en pacientes con déficit de PTEN (3). Se observa un beneficio modesto en el brazo experimental en términos de SLPr y ORR, sin impacto en SG, y con una toxicidad grado 3-4 asociada a capivasertib no desdenable (rash, hiperglucemia y diarrea, entre otras).

Por último, también en ESMO 2025, se presentaron los datos del ensayo PSMAddition, combinando el tratamiento con lutecio-PSMA, un radioligando, junto a TDA + ARPI (4). Se vuelve a observar un impacto favorable en SLPr y ORR en el brazo que incorpora un nuevo agente, en este caso lutecio-PSMA, a la combinación estándar de TDA + ARPI, sin llegar tampoco a demostrar beneficio en SG.

En resumen, estos 3 estudios nos ofrecen diferentes formas de seleccionar pacientes para tratamiento dirigidos en la fase de CPHSm, bien a través de factores moleculares (AMPLITUDE, CAPItello), o bien a través de biomarcadores de imagen funcional (PSMAddition), todos ellos mejorando lo que ya obtenemos con el tratamiento con TDA + ARPI. Un mayor seguimiento y un eventual impacto en SG, junto con la factibilidad de realizar cada uno de los biomarcadores requeridos para estas diferentes opciones terapéuticas en práctica clínica, probablemente determinen en un futuro cercano si alguna de estas estrategias se posiciona como un claro estándar respecto a las demás, o si deberemos realizar toda la batería de biomarcadores a todos los pacientes y decidir en función de los resultados obtenidos. Lo que sí parece evidente es que la medicina de precisión está llegando al cáncer de próstata en fase de CPHSm.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fizazi K, Gillesen S. Updated treatment recommendations for prostate cancer from the ESMO Clinical Practice Guideline considering treatment intensification and use of novel systemic agents. Ann Oncol 2023;34:557-63.
2. Attard G, Agarwal N, Graff JN, Sandhu S, Efstathiou E, Ozguroglu M, et al. Niraparib and abiraterone acetate plus prednisone for HRR-deficient metastatic castration-sensitive prostate cancer: a randomized phase 3 trial. Nat Med 2025;31:4109-18.
3. Fizazi K, Clarke NW, De Santis M, Uemura H, Fay AP, Karadurmus N, et al. Capivasertib plus abiraterone in PTEN-deficient metastatic hormone-sensitive prostate cancer: CAPtello-281 phase III study. Ann Oncol 2026;37:53-68.
4. Tagawa ST, Sartor O, Piulats JM, Saad F, Fizazi K, Reid A, et al. Phase 3 trial of [177Lu]Lu-PSMA-617 combined with ADT + ARPI in patients with PSMA-positive metastatic hormone-sensitive prostate cancer (PSMAddition). Ann Oncol 2025;36(Suppl 2):1742-3.

## Primera línea en EGFR

Manuel Cobo Dols

Servicio de Oncología Médica. Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

### INTRODUCCIÓN

Las mutaciones del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se presentan en el 10-15 % de los adenocarcinomas de pulmón, con mayor frecuencia en personas que nunca han fumado, mujeres y pacientes más jóvenes (1). Osimertinib, un inhibidor de la tirosina quinasa (ITC) del EGFR de tercera generación, ha demostrado una eficacia superior a la de los ITC de generaciones anteriores y una mayor actividad en metástasis el sistema nervioso central (SNC) en el tratamiento de primera línea del cáncer de pulmón de células no pequeñas (CPCNP) avanzado con mutación del EGFR (2). La resistencia a osimertinib se desarrolla eventualmente a través de diferentes mecanismos, siendo los más comunes las mutaciones secundarias del EGFR y la amplificación de MET o ERBB2 (3).

En los últimos años, se han comparado nuevas combinaciones terapéuticas con diferentes agentes anti-EGFR y la adición de quimioterapia con osimertinib en ensayos controlados aleatorizados (ECA), con resultados positivos (4,5). Los datos de los ensayos clínicos han demostrado un beneficio en supervivencia global para las nuevas estrategias de tratamiento que son la combinación de osimertinib y quimioterapia basada en carboplatino y pemetrexed, así como la combinación de amivantamab y lazertinib. Diferentes estudios han evaluado de forma conjunta los datos agrupados de estos dos estudios. El ensayo MARIPOSA comparó amivantamab (anticuerpo biespecífico EGFR-MET)-lazertinib (EGFR-TKI de tercera generación) o lazertinib con osimertinib, reclutando a 1375 pacientes (amivantamab-lazertinib: 429, osimertinib: 429, lazertinib: 216). El ensayo FLAURA2 comparó osimertinib más quimioterapia basada en platino con osimertinib, reclutando a 557 pacientes (osimertinib-quimioterapia: 279, osimertinib: 278). En ambos ECA, el grupo experimental presentó mayor eficacia que osimertinib, con perfiles de seguridad diferentes. Cuando se analizan las características de los pacientes, son comparables con algunas diferencias en la mediana de edad (ligeramente mayor en MARIPOSA), en la distribución

del grupo étnico (mayor porcentaje de pacientes asiáticos y menor tasa de pacientes blancos en FLAURA2), en la distribución del ECOG PS (mayor porcentaje de ECOG PS 0 en FLAURA2) y en el número de pacientes con metástasis hepáticas (mayor en el grupo control de FLAURA 2).

Con un total de 1415 pacientes en el análisis de supervivencia (279 y 278 en el grupo experimental y de control de FLAURA2, respectivamente, y 429 en cada grupo de MARIPOSA), en la población por intención de tratar (ITT), se observó una diferencia significativa en la supervivencia libre de progresión (SLP) entre los grupos experimentales, a favor de FLAURA2 (cociente de riesgos [HR] 0,79,  $p = 0,044$ ). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia global (SG) en la misma población. Se evaluó la SSP en subgrupos definidos por la presencia de metástasis en el SNC o hepáticas, y por mutaciones en EGFR y TP53: en los grupos experimentales, se observó una diferencia estadísticamente significativa a favor de FLAURA2 en pacientes con metástasis en el SNC (HR: 0,63;  $p = 0,008$ ), sin metástasis hepáticas (HR: 0,73;  $p = 0,017$ ) y con mutación L858R (HR: 0,68;  $p = 0,024$ ). No se observaron diferencias significativas en los demás subgrupos. En el subgrupo definido por el estado de TP53, se observó una diferencia estadísticamente significativa en la SSP entre los grupos control. Se evaluó la supervivencia libre de progresión (SLPc) intracraneal (SLPc) en pacientes con metástasis en el SNC al inicio del estudio, encontrando una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos experimentales a favor de FLAURA2 (HR 0,52,  $p = 0,002$ ).

El análisis de seguridad incluyó a 1400 pacientes (grupos experimentales: 697, grupo control: 703). Los EA con  $G \geq 3$  reportados en al menos el 10 % de los pacientes fueron neutropenia, anemia, exantema cutáneo y paroniquia. En MARIPOSA, hubo 47 y 15 pacientes con cualquier evento de tromboembolia venosa con  $G \geq 3$  en los grupos experimental y control, respectivamente. No se incluyeron estos eventos en el análisis de seguridad ya que, individualmente, afectaron a menos del 10 % de los pacientes. Todos

los EA incluidos en el análisis fueron más frecuentes en los grupos experimentales combinados que en los grupos control (OR) para exantema cutáneo: 22,09; OR para paroniquia: 17,44; OR para neutropenia: 19,46; OR para anemia: 9,43). Cuando se Comparó la tasa de los EA más comunes entre los brazos experimentales de los diferentes estudios: la tasa de anemia y neutropenia ( $G \geq 3$ ) fue significativamente mayor con la quimioterapia con osimertinib, mientras que la tasa de paroniquia y erupción cutánea ( $G \geq 3$ ) fue significativamente menor (OR: 6,30; 137,31; 0,06 y 0,02, respectivamente).

Tanto amivantamab-lazertinib como osimertinib-quimioterapia presentan mayor eficacia que osimertinib, con diferentes perfiles de seguridad, pero no existe una comparación directa entre ambos regímenes. Mediante la reconstrucción de la densidad de pacientes (DPI), no se observaron diferencias significativas en la SG en la población ITT, a pesar de una SSP más prolongada en la cohorte FLAURA2. Este hallazgo podría atribuirse a diferentes factores, como la disponibilidad y la eficacia de otros tratamientos anticancerígenos. En el estudio MARIPOSA, un porcentaje ligeramente mayor de pacientes que progresaron y suspendieron el tratamiento de primera línea recibieron un primer tratamiento anticancerígeno posterior (74 % frente al 69 % en FLAURA2); entre ellos, un mayor porcentaje recibió un agente anti-EGFR (39 % frente al 13 % en FLAURA2). La mediana de tiempo reportada hasta la progresión al tratamiento de segunda línea (mPFS2) fue mayor en el grupo experimental MARIPOSA (42,9 meses frente a 33,9 meses en FLAURA2) (8,10). Se encontró una diferencia significativa en la PFS a favor de FLAURA2 en pacientes con metástasis en el SNC, sin metástasis hepáticas, con mutación L858R.

El programa de evaluación cerebral difirió entre MARIPOSA y FLAURA2, ya que los pacientes sin metástasis basales en el SNC solo se sometieron a una evaluación cerebral sistemática en MARIPOSA (4,5). Este factor podría haber contribuido a la ventaja en la PFS del grupo FLAURA2, no confirmada en la SG. En cuanto al análisis de pacientes con metástasis en el SNC, no hubo diferencias en la evaluación tumoral entre los estudios. Además, la quimioterapia con osimertinib presenta una marcada actividad intracranal (11). Los pacientes con la mutación L858R se benefician menos de las terapias anti-EGFR (12), incluyendo osimertinib y amivantamab-lazertinib (4,13). La quimioterapia del régimen FLAURA2 podría contribuir a su mayor eficacia en este grupo. De igual manera, la combinación de amivantamab y quimioterapia en el ensayo MARIPOSA-2 fue igualmente efectiva independientemente de la mutación del EGFR (14).

Tanto amivantamab-lazertinib como osimertinib-quimioterapia se asocian con una mayor tasa de EA con  $G \geq 3$  (75 % frente al 43 % en MARIPOSA, 64 % frente

al 27 % en FLAURA2), lo que expone a los pacientes a un mayor riesgo clínicamente significativo de toxicidades graves. Las diferencias entre los regímenes específicos reflejan las diversas clases de fármacos utilizados: los EA hematológicos y gastrointestinales fueron más frecuentes con el régimen FLAURA2 que contenía quimioterapia, mientras que los EA relacionados con la inhibición del EGFR fueron más frecuentes con amivantamab-lazertinib.

Además, el perfil de seguridad de amivantamab-lazertinib incluye EA específicos, como reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y tromboembolia venosa (TEV). Estos no se incluyeron en el análisis de seguridad debido a la menor frecuencia de eventos con  $G \geq 3$ . Además, los eventos de TEV se notificaron individualmente y no alcanzaron el umbral del 10 % requerido para su inclusión en el análisis. Más del 60 % de los pacientes tratados con amivantamab-lazertinib experimentaron una RRI de cualquier grado, con un 6 % de  $G \geq 3$  RRI. Casi el 40 % presentó un evento de TEV de cualquier grado, de los cuales el 11 % de  $G \geq 3$  (4). Por lo tanto, se recomienda la anticoagulación profiláctica durante los primeros 4 meses de tratamiento con amivantamab (15).

Además, las preocupaciones de seguridad, junto con el programa de infusión y las precauciones, imponen la administración del régimen MARIPOSA con amivantamab intravenoso a pacientes hospitalizados (16). Estos factores podrían influir negativamente en la preferencia tanto de los pacientes como de los médicos. Sin embargo, estas cuestiones se han abordado en diferentes ensayos. En el estudio PALOMA-3, el amivantamab subcutáneo fue igual de eficaz que la formulación intravenosa, con mejor tolerabilidad y menor incidencia de RRI y TEV (15); en el estudio SKIPPirr, la profilaxis con esteroides redujo significativamente las RRI del amivantamab intravenoso (17); en el ensayo COCOON, el tratamiento dermatológico profiláctico redujo significativamente la tasa de EA cutáneos (18). La mayor carga de toxicidad tanto de la quimioterapia con osimertinib como de amivantamab-lazertinib en comparación con la monoterapia con osimertinib, así como sus distintos perfiles de seguridad con EA peculiares, deben tenerse en cuenta al elegir el mejor tratamiento para los pacientes en la práctica clínica.

Las diferencias en los programas de evaluación cerebral entre los estudios hacen necesaria una mayor cautela en la interpretación de los resultados. La mayor tasa de pacientes con ECOG PS 0 y la menor mediana de edad podrían introducir un sesgo a favor del régimen FLAURA2. Para el análisis de eficacia, evaluamos tanto la SG como la SSP solo en la población ITT. El beneficio observado en la SSP, un criterio de valoración indirecto, no se traducirá necesariamente en una SG más prolongada, como ocurrió en la población ITT.

## CONCLUSIÓN

La eficacia de la quimioterapia con amivantamab-lazertinib y osimertinib es comparable en la población por intención de tratar (ITT). Los pacientes con metástasis cerebrales, sin metástasis hepáticas o con la mutación EGFR L858R podrían beneficiarse más de la quimioterapia con osimertinib, basándose únicamente en los datos de SSP. Este es un análisis indirecto; por lo tanto, sus resultados no son definitivos, sino que generan hipótesis. Además de la eficacia, se deben considerar otros factores al seleccionar el mejor tratamiento para los pacientes, como el perfil de seguridad, las instalaciones del centro y la experiencia.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hendriks LE, Kerr KM, Menis J, Mok TS, Nestle U, Passaro A, et al; ESMO Guidelines Committee. Oncogene-addicted metastatic non-small-cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. Ann Oncol 2023;34(4):339-57. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.12.009
2. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al; FLAURA Investigators. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2020;382(1):41-50. DOI: 10.1056/NEJMoa1913662
3. Passaro A, Jänne PA, Mok T, Peters S. Overcoming therapy resistance in EGFR-mutant lung cancer. *Nat Cancer* 2021;2(4):377-91. DOI: 10.1038/s43018-021-00195-8.
4. Cho BC, Lu S, Felip E, Spira AI, Girard N, Lee JS, et al; MARIPOSA Investigators. Amivantamab plus Lazertinib in Previously Untreated EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2024;391(16):1486-98. DOI: 10.1056/NEJMoa2403614
5. Planchard D, Jänne PA, Cheng Y, Yang JC, Yanagitani N, Kim SW, Sugawara S, Yu Y, Fan Y, Geater SL, Laktionov K, Lee CK, Valdiviezo N, Ahmed S, Maurel JM, Andrasina I, Goldman J, Ghiorghiu D, Rukazenkov Y, Todd A, Kobayashi K; FLAURA2 Investigators. Osimertinib with or without Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med*. 2023 Nov 23;389(21):1935-1948. DOI: 10.1056/NEJMoa2306434
6. automeris-io/WebPlotDigitizer, 2025. Available from: <https://learn.github.com/skills> (accessed March 24, 2025).
7. Liu N, Zhou Y, Lee JJ. IPDfromKM: reconstruct individual patient data from published Kaplan-Meier survival curves. *BMC Med Res Methodol* 2021;21(1):111. DOI: 10.1186/s12874-021-01308-8
8. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, Yang JC, Liu Y, Valdiviezo N, et al; FLAURA2 Investigators. Survival with Osimertinib plus Chemotherapy in EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2026;394(1):27-38. DOI: 10.1056/NEJMoa2510308
9. Felip E, Cho BC, Gutiérrez V, Alip A, Besse B, Lu S, et al. Amivantamab plus lazertinib vs osimertinib in first-line EGFR-mutant advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) with biomarkers of high-risk disease: a secondary analysis from the phase 3 MARIPOSA study. *J Clin Oncol* 2024;42:8504. DOI: 10.1200/JCO.2024.42.16\_suppl.8504
10. Yang JC, Lu S, Hayashi H, Felip E, Spira AI, Girard N, et al; MARIPOSA Investigators. Overall Survival with Amivantamab-Lazertinib in EGFR -Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med* 2025;393(17):1681-93. DOI: 10.1056/NEJMoa2503001
11. Jänne PA, Planchard D, Kobayashi K, Cheng Y, Lee CK, Valdiviezo N, et al. CNS Efficacy of Osimertinib With or Without Chemotherapy in Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol* 2024;42(7):808-20. DOI: 10.1200/JCO.23.02219
12. Zhang Y, Sheng J, Kang S, Fang W, Yan Y, Hu Z, et al. Patients with exon 19 deletion were associated with longer progression-free survival compared to those with L858R mutation after first-line EGFR-TKIs for advanced non-small cell lung cancer: a meta-analysis. *PLoS One* 2014;9(9):e107161. DOI: 10.1371/journal.pone.0107161
13. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al; FLAURA Investigators. Osimertinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med* 2018;378(2):113-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1713137
14. Passaro A, Wang J, Wang Y, Lee SH, Melosky B, Shih JY, et al; MARIPOSA-2 Investigators. Amivantamab plus chemotherapy with and without lazertinib in EGFR-mutant advanced NSCLC after disease progression on osimertinib: primary results from the phase III MARIPOSA-2 study. *Ann Oncol* 2024;35(1):77-90. DOI: 10.1016/j.annonc.2023.10.117
15. Leigh NB, Akamatsu H, Lim SM, Cheng Y, Minchom AR, Marmarelis ME, et al; PALOMA-3 Investigators. Subcutaneous Versus Intravenous Amivantamab, Both in Combination With Lazertinib, in Refractory Epidermal Growth Factor Receptor-Mutated Non-Small Cell Lung Cancer: Primary Results From the Phase III PALOMA-3 Study. *J Clin Oncol* 2024;42(30):3593-605. DOI: 10.1200/JCO.24.01001
16. European Medicine Agency, Rybrevant | European Medicines Agency (EMA), 2022. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rybrevant> (accessed March 24, 2025).
17. Paz-Ares LG, Spira AI, Han JY, Shih JY, Mascaux C, Basu Roy U, et al. Preventing infusion-related reactions with intravenous amivantamab: Updated results from SKIPPirr, a phase II study. *Ann Oncol* 2024;35:S812. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.08.1326
18. Cho BC, Li W, Spira AI, Sauder M, Feldman J, Bozorgmehr F, et al. Enhanced Versus Standard Dermatologic Management With Amivantamab-Lazertinib in EGFR-Mutated Advanced NSCLC: The COCOON Global Randomized Controlled Trial. *J Thorac Oncol* 2025;20(10):1517-30. DOI: 10.1016/j.jtho.2025.07.117

# Progresión del CPNM avanzado con mutación de EGFR o fusión de ALK, ¿cómo tratarla?

Ernest Nadal Alforja

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia (ICO). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

## TRATAMIENTO DE 1.<sup>a</sup> LÍNEA Y ACTITUD ANTE LA PROGRESIÓN

Durante los últimos años, osimertinib ha sido la 1.<sup>a</sup> línea estándar de tratamiento para los pacientes con cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) avanzado con mutaciones activadoras de EGFR. La intensificación del tratamiento de 1.<sup>a</sup> línea (osimertinib + quimioterapia o amivantamab + lazertinib) ha pasado a ser un nuevo estándar osimertinib, ya que ha demostrado una mejoría de la supervivencia global y libre de progresión respecto a la monoterapia con osimertinib (1). En el contexto del CPNM ALK translocado disponemos de varios inhibidores tirosina quinasa (TKI) de ALK aprobados en primera línea como alectinib, brigatinib y lorlatinib. Lorlatinib ha alcanzado una supervivencia libre de progresión (SLP) a 5 años nunca vista antes en CPNM avanzado (2).

Sin embargo, la progresión a la terapia dirigida es inevitable en el contexto de la enfermedad avanzada y constituye un punto de inflexión en la historia natural del CPNM *driver* positivo. En este contexto, la caracterización histopatológica y molecular de la progresión adquiere un papel central, ya que los mecanismos de resistencia son heterogéneos y pueden ser clínicamente accionables en una proporción elevada de casos.

Siempre que sea factible, se recomienda realizar una nueva biopsia tumoral en el momento de la progresión para esclarecer los mecanismos de resistencia adquirida, incluyendo alteraciones en el mismo gen *driver*, la activación de otras vías de señalización de escape y la transformación histológica. La biopsia líquida es una alternativa menos invasiva, aunque presenta limitaciones, especialmente para detectar amplificaciones y fusiones génicas o la misma transformación histológica, por lo que los resultados negativos deben interpretarse con cautela (3).

## PATRONES DE PROGRESIÓN

1. *Oligoprogresión*: cuando la enfermedad progresiona en una localización única intracerebral o sistémica, el tratamiento local ablativo basado en radioterapia estereotáctica o cirugía, puede permitir la continuación del TKI y retrasar el inicio de una nueva línea sistémica. Esta estrategia, apoyada por datos retrospectivos y pequeños estudios prospectivos, resulta particularmente atractiva en pacientes con buen control sistémico y progresión localizada.
2. *Transformación histológica*: este fenómeno de transformación de adenocarcinoma a carcinoma escamoso o carcinoma neuroendocrino de célula pequeña es infrecuente, pero probablemente está infradiagnosticado. Se ha asociado a la presencia de comutaciones en *TP53* y *RB1*. En estos casos, el tratamiento debe basarse en quimioterapia adaptada a la histología y la continuación de los TKI es controvertida.
3. *Ausencia de alteraciones accionables o de información molecular a la progresión*.
  - *Quimioterapia basada en platino sola o en combinación con antiangiogénicos*: la quimioterapia basada en platino ha sido el tratamiento estándar tras la progresión a osimertinib o lorlatinib en monoterapia, pero este tratamiento está siendo superado por otras opciones terapéuticas como quimioterapia + amivantamab u algunos ADC dirigidos a TROP2 en CPNM EGFR mutado. La combinación de amivantamab con quimioterapia en el estudio MARIPOSA-2 demostró una mejora en la PFS respecto a quimioterapia sola en contexto de progresión a EGFR TKI, aunque se asoció a un aumento de la toxicidad (4). Esta opción ha sido aprobada por FDA y EMA, pero no está disponible dentro del SNS. La continuación del TKI

durante la quimioterapia ha sido controvertida, pero en el estudio COMPEL, osimertinib en combinación con quimioterapia, mejoró la PFS y de la OS respecto a la quimioterapia sola (5).

- *ADC dirigidos a TROP2:* datopotamab deruxtecan (Dato-DXd) en pacientes con mutación de EGFR previamente tratados con osimertinib (u otros EGFR TKI) y quimioterapia basada en platino alcanzó una tasa de respuesta del 43 % y una mediana de PFS de 5,8 meses. En el estudio ORCHARD, la combinación de osimertinib + Dato-Dxd tras progresión a osimertinib mostró una tasa de respuesta de 36 % y una mediana de PFS de 11,7 meses. Otro ADC anti-TROP2, sacituzumab tirumotecán (sat-TMT) demostró superioridad en términos de PFS respecto a quimioterapia (8,3 vs. 4,3 meses) en población china resistente a EGFR TKI en el estudio OptiTROP-Lung04 (6).
- *ADC dirigidos a HER3:* se ha descrito que a la progresión de EGFR TKI suele aumentar la expresión de HER3 y en este contexto, se han evaluado varios ADC anti-HER3 como patritumab deruxtecan que demostró un incremento muy modesto en PFS sin beneficio en supervivencia global. Existe ADC biespecíficos dirigidos a EGFR y HER3, como icalantamab brengitecan (Iza-Bren) que demostró una tasa de respuesta del 67,5 % y una mediana de PFS de 5,6 meses en pacientes en progresión a EGFR TKI.
- *Inmunoterapia en combinación con quimioterapia:* la inmunoterapia en monoterapia o en combinación con quimioterapia tiene escasa eficacia en el CPNM EGFR-mutado con resistencia a TKI de EGFR o ALK. En este contexto, la triple combinación de inmunoterapia + antiangiogénico + quimioterapia podría ofrecer mejores resultados. En un análisis exploratorio del subgrupo EGFR-mutado pretratado con TKI del ensayo IMpower150, la combinación atezolizumab + bevacizumab + carboplatino/paclitaxel (ABCP) mejoró la PFS frente a bevacizumab + quimioterapia, aunque sin beneficio claro en OS (7). Otros ensayos fase III (ATTLAS y ORIENT-31) también mostraron que añadir un inmunoterapia y bevacizumab (o biosimilar) a quimioterapia mejora la tasa de respuesta o PFS frente a quimioterapia sola en enfermedad EGFR-mutada resistente a TKI.

Otra estrategia emergente se basa en anticuerpos biespecíficos como ivonescimab dirigidos a PD-1 y VEGF-A. En el ensayo fase III HARMONI-A se observó que la combinación de quimioterapia + ivonescimab fue superior a la quimioterapia sola en términos de PFS (7,1 vs. 4,8 meses; HR = 0,46) en población China que ha progre-

sado a EGFR TKI (8). La OS está aún inmadura, pero se observa una tendencia favorable. Existe otros anticuerpos biespecíficos dirigidos a puntos de control inmune que se están investigando en este contexto.

## PRESENCIA DE ALTERACIONES ACCIONABLES A LA PROGRESIÓN

- *Mutaciones secundarias en EGFR (C797S, G724S o L718Q/V):* los inhibidores de EGFR de 4.<sup>a</sup> generación consisten en los inhibidores alostéricos de EGFR (EAI045, JBJ-04-125-02 y JBJ-09-063) que se unen fuera del bolsillo de unión al ATP y estabilizan la conformación inactiva del dominio quinasa e inhibidores competitivos con ATP diseñados (BLU-945, BBT-176, silevertinib). Los inhibidores competitivos como BLU-945 y BBT-176 demostraron un buen perfil de tolerabilidad, pero una eficacia clínica modesta. En contraste, silevertinib (BDTX-1535) ha mostrado una eficacia preliminar prometedora, con respuestas objetivas en pacientes con mutaciones de resistencia a osimertinib.
- *Mutaciones secundarias en ALK:* nuevos ALK TKI de 4.<sup>a</sup> generación como neladalkib (NVL-655) ha demostrado una elevada actividad contra múltiples mutaciones de resistencia que se han descrito en este contexto (G1202R, I1171N, G1202R/L1196M, etc.). En el estudio fase I/II ALKOVE-1, neladalkib fue bien tolerado a la dosis recomendada de 150 mg/día y mostró respuestas duraderas en una población intensamente pretratada, incluyendo pacientes con progresión a lorlatinib y con mutaciones de resistencia simples o compuestas, además de actividad intracranial.
- *Resistencia mediada por activación de otras vías de señalización*
  - *Amplificación de MET:* Es uno de los mecanismos de resistencia adquirida a los inhibidores de EGFR más frecuentes (7-15 %), pero los MET TKI en monoterapia son poco eficaces en este contexto. En cambio, la combinación de un MET TKI, savolitinib o tepotinib, con osimertinib en pacientes con amplificación o sobre-expresión de MET ha demostrado una eficacia prometedora con una tasa de respuesta del 50-56 % y una mediana de PFS de unos 5-6-6,9 meses. Otra estrategia terapéutica en este contexto son los anticuerpos conjugados con droga (ADC) dirigidos a MET han demostrado una eficacia prometedora tanto en combinación (telisotuzumab-vedotin + osimertinib) o en monoterapia (telisotuzumab adizutecan; Temab-A). Alcanzan-

- do una TR del 50-63 % y una mediana de PFS de 7,4-11 meses (3).
- **Amplificación de HER2:** Este mecanismo se detecta en un 2 % de los pacientes que progresan a osimertinib, mientras que la sobreexpresión de HER2 se observa en aproximadamente en un 13 % de los pacientes. Entre los ADC dirigidos a HER2 destaca trastuzumab-deruxtecan (T-Dxd) que demostró una eficacia prometedora en pacientes que han progresado a EGFR TKI y presentan sobreexpresión de HER2 con una tasa de respuesta del 34-68 % y una mediana de PFS 6,7-8,2 meses (3).
  - **Fusiones génicas de receptores tirosina quinasa (ALK, RET, FGFR3) en CPNM EGFR mutado:** series clínicas sugieren que la doble inhibición de la fusión adquirida y de EGFR con combinaciones de TKI parece segura y puede ser eficaz en este contexto clínico. En el caso de la fusión de RET como resistencia a osimertinib, la combinación de osimertinib + selpercatinib alcanzó una tasa de respuesta del 50 % con una duración del tratamiento de 8 meses (3).
  - **Mutaciones adquiridas en otros oncogenes (KRAS, BRAF, etc.):** las mutaciones de KRAS o BRAF a la progresión a EGFR o ALK TKI llevan una reactivación de la vía de MAPK/ERK o PI3K/AKT. Estas mutaciones se asocian generalmente a mal pronóstico y se necesitan nuevas estrategias terapéuticas para abordar estos mecanismos de resistencia (3).

## ¿CÓMO REPERCUTIRÁ EL NUEVO TRATAMIENTO DE 1.<sup>a</sup> LÍNEA EN CPNM EGFR MUTADO RESPECTO A LAS OPCIONES TERAPÉUTICAS DE 2.<sup>a</sup> LÍNEA?

Los datos disponibles sobre los mecanismos de resistencia dentro de los estudios FLAURA2 y MARIPOSA todavía son limitados y se basan exclusivamente en biopsia líquida en el momento de la progresión. En el estudio FLAURA2, los pacientes que recibieron osimertinib + quimioterapia presentaron una menor incidencia de mutaciones secundarias en EGFR como C797S (4 % vs. 12 %) y de amplificación de MET (9 % vs. 14 %), comparado con la monoterapia con osimertinib. Además, se observó un aumento de la fracción de pacientes en los que no se identificó un mecanismo de resistencia (75 % vs. 49 %). En el estudio MARIPOSA, los pacientes que recibieron amivantamab + lazertinib presentaron una menor

incidencia de amplificación de MET (4 % vs. 14 %) y de mutaciones secundarias en EGFR como C797S, L718X y G724X (1 % vs. 8 %).

Aún no disponemos de datos sólidos sobre las estrategias de tratamientos de rescate tras la progresión a osimertinib en combinación con quimioterapia o a amivantamab más lazertinib. En el ensayo FLAURA2, hasta un tercio de los pacientes del brazo de combinación (que ya habían recibido quimioterapia) fueron tratados nuevamente con quimioterapia basada en platino en el momento de la progresión, aunque disponemos de una evidencia limitada que respalde el retratamiento en este contexto. Otra opción que podría considerarse es la combinación de quimioterapia + amivantamab, aunque en el estudio MARIPOSA-2 no se incluyeron pacientes previamente expuestos a quimioterapia.

En el contexto de progresión a amivantamab-lazertinib, la quimioterapia fue el tratamiento que se administró hasta en el 56 % de los pacientes del brazo experimental. Desconocemos cuál podría ser el papel de los ADC dirigidos a TROP2 o de los anticuerpos biespecíficos anti-PD1 x VEGF en combinación con quimioterapia en este contexto.

Por tanto, disponemos de un repertorio de tratamientos bien dirigidos contra una alteración genómica emergente durante la progresión o bien agnósticos del mecanismo molecular subyacente a la progresión que probablemente van a contribuir a ampliar el horizonte de supervivencia de los pacientes con CPNM EGFR/ALK+. Actualmente, coexisten dos abordajes que son complementarios: uno más personalizado, basado en el perfil genómico asociado a la resistencia, y otro más agnóstico del mecanismo subyacente (ADC, biespecíficos + quimioterapia). Necesitamos más estudios entrados en establecer cuál sería la secuencia más efectiva en este contexto clínico.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Hendriks, et al. Ann Oncol 2025;36(19):1227-31.
2. Solomon, et al. J Clin Oncol 2024 Oct 10;42(29):3400-9.
3. Zhao et al. Nat Rev Clin Oncol 2026; 23: 63-83.
4. Passaro et al. Ann Oncol 2024;35(1):77-90.
5. Peled et al. ESMO Open 2025;10(10):105807.
6. Fang et al. N Engl J Med 2026;394(1):13-26.
7. Reck et al. Lancet Respir Med 2019;7(5):387-401.
8. HARMONI-A Study Investigators et al. JAMA 2024;332(7):561-70.

# Tratamiento de primera línea del carcinoma microcítico de pulmón en enfermedad limitada (LS-SCLC)

Antonio Calles Blanco

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

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma microcítico de pulmón en estadio limitado (LS-SCLC) representa aproximadamente un 30-35 % de los casos al diagnóstico y constituye una entidad potencialmente curable mediante un abordaje multimodal y altamente coordinado. A pesar de las elevadas tasas iniciales de respuesta, el riesgo de recaída sistémica y cerebral continúa siendo elevado, lo que ha impulsado la optimización progresiva de la quimiorradioterapia concurrente (cCRT), el papel de la irradiación craneal profiláctica (PCI) y, más recientemente, la incorporación de inmunoterapia y nuevas estrategias de consolidación.

## RECOMENDACIONES ACTUALES DE GUÍAS (ESMO)

Las guías ESMO continúan recomendando como estándar de primera línea para LS-SCLC la *quimioterapia basada en platino y etopósido administrada de forma concurrente con radioterapia torácica*, con intención curativa. Se recomienda iniciar la radioterapia precozmente, idealmente durante el primer o segundo ciclo de quimioterapia, dado el beneficio demostrado en control locorregional y supervivencia. El esquema de quimioterapia estándar consiste en cisplatino-etopósido, reservando carboplatino para pacientes con contraindicación al cisplatino.

En pacientes que alcanzan respuesta completa o parcial tras cCRT y mantienen un buen estado funcional, la PCI sigue siendo una opción recomendada para reducir la incidencia de metástasis cerebrales, si bien su indicación debe individualizarse en función de edad, comorbilidades y acceso a seguimiento activo con RM cerebral.

## RADIOTERAPIA TORÁCICA: HIPERFRACCIONAMIENTO

El fraccionamiento óptimo de la radioterapia torácica ha sido objeto de debate durante décadas. El ensayo fase III *CONVERT* comparó directamente el fraccionamiento convencional de *radioterapia una vez al día (QD)* hasta 66 Gy con un esquema hiperfraccionado clásico de 45 Gy en 30 fracciones dos veces al día (*BID*), ambos administrados de forma concurrente con cisplatino-etopósido. *CONVERT* no demostró superioridad del esquema QD en supervivencia global, con resultados prácticamente superponibles entre ambos brazos y un perfil de toxicidad similar.

Más recientemente, se han explorado *estrategias de intensificación de dosis* mediante hiperfraccionamiento o escalado de dosis. En el estudio fase III de origen Chino de Yu y cols., dosis altas de radioterapia hiperfraccionada (54 Gy) mejoraron la supervivencia global frente al hiperfraccionamiento estándar de 45 Gy (60,7 meses frente a 39,5 meses; HR 0,55,  $p = 0,03$ ). De igual manera, el estudio fase II randomizado escandinavo, mejoró la supervivencia global con hiperfraccionamiento dos veces al día hasta 60 Gy en 40 fracciones frente a 45 Gy en 30 fracciones, sin incrementar de forma inaceptable la toxicidad esofágica y pulmonar.

## IRRADIACIÓN CRANEALE PROFILÁCTICA Y ESTUDIO MAVERICK

La PCI ha demostrado históricamente reducir de forma significativa la incidencia de metástasis cerebrales y mejorar la supervivencia en pacientes con LS-SCLC que responden al tratamiento inicial. No obstante, el impacto neurocognitivo, especialmente en pacientes de edad avanzada, ha generado controversia.

En este contexto, estudios contemporáneos como SWOG S1827/MAVERICK están evaluando estrategias alternativas basadas en *vigilancia estrecha con RM cerebral seriada* frente a PCI, con el objetivo de identificar subgrupos de pacientes en los que pueda omitirse de forma segura. Aunque los resultados definitivos aún no están disponibles, este enfoque refleja una tendencia hacia una mayor personalización del tratamiento cerebral en LS-SCLC.

## INMUNOTERAPIA EN ENFERMEDAD LIMITADA: ESTUDIOS ADRIATIC Y NRG/ALLIANCE-LU005

La incorporación de inmunoterapia ha supuesto un cambio paradigmático en el SCLC extenso, y su papel en enfermedad limitada ha sido recientementeclarificado.

El ensayo fase III NRG/Alliance-LU005 evaluó la adición de atezolizumab de forma concurrente a la cCRT estándar, seguido de mantenimiento con atezolizumab. Este estudio no demostró beneficio en supervivencia global ni supervivencia libre de progresión, lo que sugiere que la administración simultánea de inmunoterapia con quimiorradiación no mejora los resultados y puede interferir con la eficacia del tratamiento locorregional, al igual que ha ocurrido en cáncer de pulmón no microcítico (estudios PACIFIC-2 y CheckMate-73L).

En contraste, el ensayo fase III ADRIATIC ha supuesto un hito en LS-SCLC. Este estudio evaluó *durvalumab como tratamiento de consolidación tras completar la cCRT* en pacientes sin progresión. Durvalumab demostró una mejoría significativa tanto en supervivencia global (55,9 meses vs. 33,4 meses, HR 0,73,  $p = 0,01$ ), como en supervivencia libre de progresión frente a placebo (16,6 meses vs. 9,2 meses, HR 0,76,  $p = 0,02$ ), estableciendo por primera vez un beneficio claro en esta población. El beneficio fue demostrado independiente del platino utilizado, fraccionamiento de radioterapia o PCI previa. Estos resultados posicionan a durvalumab de consolidación como un nuevo estándar terapéutico tras cCRT en pacientes elegibles, subrayando la importancia del *timing* de la inmunoterapia. Los datos de la rama con tremelimumab están pendientes.

## NUEVAS ESTRATEGIAS DE CONSOLIDACIÓN: TARLATAMAB Y ADC

Más allá de la inmunoterapia anti-PD-L1, se están explorando estrategias innovadoras de consolidación en LS-SCLC. *Tarlatamab*, un anticuerpo biespecífico (BiTE) dirigido contra DLL3 y CD3, ha mostrado actividad clínicamente relevante en SCLC recurrente y se encuentra en evaluación en escenarios más precoces, incluida la con-

solidación tras cCRT en enfermedad limitada. El estudio DeLLphi-306 (NCT06117774) evalúa tarlatamab frente a placebo tras quimiorradioterapia radical en LS-SCLC.

Asimismo, varios *antibody-drug conjugates (ADC)* dirigidos contra dianas como DLL3 u otras proteínas sobreexpresadas en SCLC (como B7-H3) se encuentran en desarrollo clínico. Su posible incorporación en estrategias de consolidación o mantenimiento podría redefinir el manejo futuro del LS-SCLC, aunque actualmente su uso debe considerarse estrictamente investigacional.

## CONCLUSIÓN

El tratamiento de primera línea del LS-SCLC se basa en una estrategia multimodal coordinada con *quimiorradioterapia concurrente precoz*, radioterapia torácica optimizada y consideración de PCI. El ensayo ADRIATIC marca un punto de inflexión al establecer la *inmunoterapia de consolidación con durvalumab* como nuevo estándar tras cCRT, mientras que los resultados negativos de NRG/Alliance-LU005 subrayan la importancia del momento de administración de la inmunoterapia. Paralelamente, la investigación en escalado de dosis de radioterapia, optimización de la PCI y nuevas terapias dirigidas como tarlatamab y ADC anticipa una era de mayor personalización terapéutica en una enfermedad históricamente huérfana de avances.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Dingemans A-MC, Früh M, Ardizzone A, Besse B, Faivre-Finn C, Hendriks LE, et al; on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Ann Oncol 2021;32(7):839-53.
2. Faivre-Finn C, Snee M, Ashcroft L, Appel W, Barlesi F, Bhatnagar A, et al; CONVERT Study Team. Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. Lancet Oncol 2017;18(8):1116-25.
3. Yu J, Jiang L, Zhao L, Yang X, Wang X, Yang D, et al; Trial Management Group. High-dose hyperfractionated simultaneous integrated boost radiotherapy versus standard-dose radiotherapy for limited-stage small-cell lung cancer in China: a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Respir Med 2024;12(10):799-809.
4. Grønberg BH, Killingberg KT, Fløtten Ø, Bjaanaæs MM, Brustugun OT, Madebo T, et al. High-Dose Versus Standard-Dose Twice-Daily Thoracic Radiotherapy in Limited-Stage SCLC: Final Survival Data, Long-Term Toxicity, and Relapse Patterns in a Randomized, Open-Label, Phase II Trial. J Thorac Oncol 2025;20(8):1108-19.
5. Higgins K, et al. Concurrent Chemoradiation ± Atezolizumab (atezo) in Limited-Stage Small Cell Lung Cancer (LS-SCLC): Results of NRG Oncology/Alliance LU005. International Journal of Radiation Oncology, Biology, Physics, 2024;120(2):S2.
6. Cheng Y, Spigel DR, Cho BC, Laktionov KK, Fang J, Chen Y, et al; ADRIATIC Investigators. Durvalumab after Chemoradiotherapy in Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med 2024;391(14):1313-27.

## Cáncer de pulmón microcítico. Alternativas en recaídas

Margarita Majem

Servicio de Oncología Médica. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

El cáncer de pulmón microcítico (CPM) en estadio extendido se caracteriza por una alta tasa de respuesta inicial al tratamiento de primera línea con quimioterapia basada en platino asociada a inmunoterapia, con tasas de respuesta del 60-70 %. Sin embargo, estas respuestas son de corta duración, con una mediana  $\leq 5$  meses y prácticamente todos los pacientes progresan. Tras la recaída, la supervivencia global sin tratamiento se sitúa entorno a 3-4 meses, y solo entre un 30-50 % de los pacientes reciben una segunda línea, lo que subraya el mal pronóstico de esta enfermedad.

La selección del tratamiento en recaída debe realizarse de forma individualizada, teniendo en cuenta múltiples factores clínicos, entre ellos el estado funcional (ECOG), el intervalo libre de tratamiento o de quimioterapia, las comorbilidades, las preferencias del paciente y la disponibilidad de tratamientos y/o ensayos clínicos. Tradicionalmente, las recaídas se han clasificado como sensibles (recurrencia  $\geq 3$ -6 meses tras finalizar la quimioterapia inicial) o resistentes/refractarias (recurrencia  $< 3$  meses), aunque este concepto presenta limitaciones en la era actual de la quimioinmunoterapia.

En pacientes con enfermedad sensible, se puede considerar retratamiento con un esquema de platino-etopósido, especialmente si la recaída ocurre tras un intervalo  $\geq 6$  meses y en ausencia de alternativas terapéuticas más eficaces.

Durante años, las opciones con mayor respaldo por la literatura y guías internacionales incluyen:

- *Topotecán* (oral o intravenoso) ha sido históricamente el único agente con aprobación por la FDA para segunda línea en CPM y recomendado por las sociedades científicas. La pauta habitual es 1,5 mg/m<sup>2</sup> IV días 1-5 cada 21 días, o 2,3 mg/m<sup>2</sup> oral días 1-5 cada 21 días, con una eficacia modesta y una toxicidad hematológica relevante.
- *Lurbinectedina*, un inhibidor selectivo de la transcripción, ha demostrado actividad clínica significativa en pacientes con CPM en recaída, con un perfil

de toxicidad más favorable que la quimioterapia convencional, consolidándose como una opción estándar en segunda línea en pacientes con buen estado general. Además, datos recientes del estudio IMforte han sugerido un posible beneficio de lurbinectedina como tratamiento de mantenimiento tras la inducción con quimioterapia más atezolizumab, reforzando su papel en el manejo global de la enfermedad (1).

- El uso de *inmunoterapia* (pembrolizumab, nivolumab, ipilimumab) en segunda línea ha sido evaluado en varios estudios. Sin embargo, las indicaciones en CPM fueron retiradas en EE. UU. debido a la ausencia de beneficio clínico relevante.

El tarlatamab es el primer anticuerpo biespecífico tipo T-cell engager dirigido contra DLL3 (*delta-like ligand 3*), una diana altamente expresada en el CPCM. Actualmente, constituye una de las opciones más relevantes en segunda línea tras progresión a quimioterapia basada en platino.

En el ensayo fase III DeLLphi-304, tarlatamab demostró una supervivencia global significativamente superior y un perfil de seguridad más favorable en frente a quimioterapia estándar (topotecán, lurbinectedina, amrubicina) en pacientes con CPM previamente tratados, incluyendo subgrupos con enfermedad resistente y metástasis cerebrales. La mediana de supervivencia global fue de 13,6 meses con tarlatamab frente a 8,3 meses con quimioterapia, y la incidencia de eventos adversos grado  $\geq 3$  fue inferior con tarlatamab (54 % vs. 80 %) (2).

Estudios previos fase I y II ya habían mostrado tasas de respuesta objetiva de hasta el 40 %, con respuestas duraderas y una mediana de supervivencia libre de progresión cercana a 5 meses. Los efectos adversos más frecuentes incluyen el síndrome de liberación de citocinas, generalmente de bajo grado y manejable, así como toxicidad neurológica leve.

En base a estos resultados, tarlatamab ha sido aprobado por la FDA como tratamiento de segunda línea en CPCM extensivo tras progresión a platino, y actualmente se con-

sidera el nuevo estándar terapéutico en este escenario, superando a la quimioterapia convencional y a la lurbinectedina en términos de eficacia y tolerabilidad. Ensayos clínicos en curso evalúan su uso en combinación con inhibidores de PD-L1 y en líneas más tempranas, aunque la evidencia actual respalda su utilización como monoterapia en segunda línea (3-5).

Otros tratamientos en desarrollo, incluyen los *antibody-drug conjugates* (ADC). El ifinatamab deruxtecan (DS-7300a), un ADC dirigido contra B7-H3 (CD276), ha mostrado tasas de respuesta y duración de respuesta prometedoras en pacientes con CPCM refractario. También sacituzumab govitecan, dirigido frente a TROP-2, han mostrado actividad en estudios iniciales en CPCM, aunque actualmente su aprobación por la FDA se limita al cáncer de mama (6).

Asimismo, se están desarrollando nuevos agentes dirigidos contra DLL3, como obrixtamig (BI 764532), un T-cell engager IgG-like anti-DLL3/CD3. En estudios fase I, obrixtamig ha mostrado tasas de respuesta objetiva del 23-28 %, con una duración media de respuesta de 8,5 meses y un perfil de seguridad manejable en pacientes con CPCM y otros tumores neuroendocrinos pretratados (7).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Trigo J, Subbiah V, Besse B, et al. Lurbinectedin as Second-Line Treatment for Patients With Small-Cell Lung Cancer: A Single-Arm, Open-Label, Phase 2 Basket Trial. *Lancet Oncol* 2020;21(5):645-54. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30068-1
2. Mountzios G, Sun L, Cho BC, et al. Tarlatamab in Small-Cell Lung Cancer after Platinum-Based Chemotherapy. *NEJM* 2025;393(4):349-61. DOI: 10.1056/NEJMoa2502099
3. Ahn MJ, Cho BC, Felip E, et al. Tarlatamab for Patients with Previously Treated Small-Cell Lung Cancer. *NEJM* 2023;389(22):2063-75. DOI: 10.1056/NEJMoa2307980
4. Paz-Ares L, Champiat S, Lai WV, et al. Tarlatamab, a First-in-Class DLL3-Targeted Bispecific T-Cell Engager, in Recurrent Small-Cell Lung Cancer: An Open-Label, Phase I Study. *J Clin Oncol* 2023;41(16):2893-903. DOI: 10.1200/JCO.22.02823
5. Paulson KG, Lau SCM, Ahn MJ, et al. Safety and Activity of Tarlatamab in Combination With a PD-L1 Inhibitor as First-Line Maintenance Therapy After Chemo-Immunotherapy in Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer (DeLLphi-303): A Multicentre, Non-Randomised, Phase 1b Study. *Lancet Oncol* 2025;26(10):1300-11. DOI: 10.1016/S1470-2045(25)00480-2
6. Chen X, Zhou C. Antibody-Drug Conjugates in Lung Cancer: Current Landscape and Future Perspectives. *Curr Opin Oncol* 2025. Epub ahead of print. DOI: 10.1097/CCO.0000000000001200
7. Wermke M, Gambardella V, Kuboki Y, et al. Phase I Dose-Escalation Results for the Delta-Like Ligand 3/Cd3 IgG-Like T-Cell Engager Obrixtamig (BI 764532) in Patients With Delta-Like Ligand 3+ Small Cell Lung Cancer or Neuroendocrine Carcinomas. *J Clin Oncol* 2025;43(27):3021-31. DOI: 10.1200/JCO-25-00363

# Mesoteliomas: ¿cómo tratarlos?

Enric Carcereny i Costa

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Badalona, Barcelona

## INTRODUCCIÓN

El mesotelioma pleural maligno (MPM) es una neoplasia de difícil manejo, cuya incidencia relacionada con la exposición ocupacional al asbestos y mal pronóstico (1). La mediana de supervivencia global históricamente se situaba entre 9 y 12 meses con tratamiento de soporte, y hasta 12-18 meses con quimioterapia estándar (2). El abordaje terapéutico del MPM ha sido tradicionalmente multimodal, combinando cirugía, quimioterapia y radioterapia en pacientes seleccionados, aunque la evidencia de alta calidad para estas estrategias ha sido limitada (3). En los últimos años, la incorporación de la inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento de primera línea, estableciendo un nuevo estándar de tratamiento basado en ensayos clínicos aleatorizados (1).

## OPCIONES DE TRATAMIENTO

### Cirugía

El papel de la cirugía en el mesotelioma pleural maligno (MPM) ha sido históricamente controvertido y se ha reservado tradicionalmente a pacientes cuidadosamente seleccionados, con enfermedad localizada, buen estado funcional y ausencia de comorbilidades significativas (3). Dos son los principales procedimientos quirúrgicos utilizados: la pleuroneumonectomía extrapleural (EPP) y la pleurectomía/decorticación (P/D). La EPP implica la resección en bloque del pulmón, la pleura parietal y visceral, el pericardio y el diafragma, mientras que la P/D es una técnica de preservación pulmonar que consiste en la resección de la pleura afectada con decorticación del pulmón subyacente (3). En los últimos años, la P/D ha sido preferida frente a la EPP debido a su menor morbilidad perioperatoria, sin aparente detrimiento de los resultados oncológicos (3). Estudios retrospectivos han sugerido que la cirugía citorreductora máxima, como parte de un abordaje multimodal, podría asociarse a un beneficio en supervivencia en pacientes altamente seleccionados; sin embargo, la

ausencia de ensayos aleatorizados robustos ha limitado la solidez de estas recomendaciones (5). Las indicaciones quirúrgicas han incluido típicamente estadios I-III, histología epitelioide, ausencia de afectación ganglionar mediastínica extensa y un estado funcional ECOG 0-1 (3).

En este contexto, el ensayo MARS 2 ha supuesto un cambio relevante en la visión del papel de la cirugía en el MPM. MARS 2 es un estudio fase III, multicéntrico y aleatorizado, que evaluó el impacto de la pleurectomía decorcitante extendida (EPD) asociada a quimioterapia frente a quimioterapia sola en pacientes con MPM resecable (6). Tras dos ciclos iniciales de quimioterapia, 335 pacientes fueron aleatorizados. Con un seguimiento mediano de 22,4 meses, la supervivencia global fue inferior en el grupo tratado con cirugía (19,3 frente a 24,8 meses), con una diferencia negativa en la supervivencia media restringida a 2 años. Además, el grupo quirúrgico presentó una mayor incidencia de eventos adversos graves, especialmente complicaciones cardíacas, respiratorias e infecciosas, sin observarse beneficio en supervivencia frente a la quimioterapia sola (6).

### Quimioterapia

Durante más de 15 años, la combinación de cisplatino o carboplatino con pemetrexed constituyó el estándar de tratamiento de primera línea para el MPM (1). El estudio pivotal de Vogelzang y cols. demostró que la adición de pemetrexed al cisplatino mejoraba la supervivencia global de 9,3 a 12,1 meses ( $p = 0,020$ ) y la tasa de respuesta del 16,7 % al 41,3 % (2). La suplementación con ácido fólico y vitamina B12 es esencial para reducir la toxicidad hematológica y gastrointestinal (2). El mantenimiento con pemetrexed no ha demostrado un aumento de eficacia en el MPM.

En segunda línea, las opciones históricamente han sido limitadas. El ensayo CONFIRM demostró un beneficio modesto pero estadísticamente significativo de nivolumab sobre placebo en pacientes pretratados, con una media-

na de supervivencia global de 9,2 *versus* 6,6 meses (HR 0,72,  $p = 0,018$ ) (1). Sin embargo, la tasa de respuesta objetiva fue baja (aproximadamente 6 %), reflejando la resistencia intrínseca del MPM a monoterapias (1).

### Inmunoterapia

La inmunoterapia ha emergido como el avance más significativo en el tratamiento del MPM en las últimas dos décadas. El ensayo CheckMate 743, un estudio de fase III aleatorizado, comparó la combinación de nivolumab (anti-PD-1) más ipilimumab (anti-CTLA-4) *versus* quimioterapia estándar con platino-pemetrexed en pacientes con MPM no resecable de primera línea (7). Los resultados demostraron una mejoría significativa en la supervivencia global con inmunoterapia combinada: mediana de 18,1 meses *versus* 14,1 meses con quimioterapia (HR 0,74,  $p = 0,002$ ).

Notablemente, el beneficio fue más pronunciado en pacientes con histología no epitelioide (sarcomatoide o bifásica), un subgrupo históricamente con peor pronóstico y menor respuesta a quimioterapia. Este hallazgo ha posicionado la inmunoterapia dual como el tratamiento de elección en primera línea para la mayoría de los pacientes con MPM avanzado (4). El perfil de toxicidad de la inmunoterapia combinada incluye eventos adversos inmuno-relacionados que requieren monitorización estrecha y manejo con corticosteroides cuando es necesario (1).

### CONCLUSIONES

El tratamiento del mesotelioma pleural maligno ha evolucionado significativamente con la incorporación de la inmunoterapia al arsenal terapéutico, y la evidencia de la futilidad de la cirugía. La combinación de nivolumab e ipilimumab representa actualmente el estándar de atención en primera línea para pacientes con MPM no resecable, basado en evidencia de nivel I del ensayo Check-Mate 743 (1). Este régimen ofrece ventajas particulares en pacientes con histología no epitelioide, un subgrupo tradicionalmente de mal pronóstico (1).

La quimioterapia con platino-pemetrexed mantiene su papel en pacientes que no son candidatos a inmunoterapia o en contextos donde esta no está disponible (2). La cirugía citorreductora, preferentemente mediante pleurectomía/decorticación, puede ser una opción en pacientes altamente seleccionados dentro de estrategias multimodales, aunque sin evidencia de calidad (3).

Los desafíos futuros incluyen la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta a inmunoterapia, el desarrollo de estrategias de combinación más efectivas, y la optimización de secuencias terapéuticas (4). La investigación activa en terapias dirigidas, vacunas tumorales y nuevas combinaciones de inmunoterapia prometen continuar mejorando los resultados en esta enfermedad históricamente devastadora (4). La evaluación multidisciplinaria en centros con experiencia en MPM es fundamental para optimizar la selección de pacientes y las estrategias de tratamiento individualizadas.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Davis A, Ke H, Kao S, Pavlakis N. An Update on Emerging Therapeutic Options for Malignant Pleural Mesothelioma. Lung Cancer (Auckl) 2022;13:1-12. DOI: 10.2147/LCTTS288535
2. de Gooijer CJ, Baas P, Burgers JA. Current chemotherapy strategies in malignant pleural mesothelioma. Transl Lung Cancer Res 2018;7(5):574-83. DOI: 10.21037/tlcr.2018.04.10
3. Gooijer CJ, Borm FJ, Scherpereel A, Baas P. Current chemotherapy strategies in malignant pleural mesothelioma. Transl Lung Cancer Res 2018;7(5):574-83. DOI: 10.21037/TLCR.2018.04.10
4. Berzenji L, Van Schil P, Carp L. Multimodality treatment of malignant pleural mesothelioma. F1000Res. 2018;7:F1000 Faculty Rev-1681. DOI: 10.12688/F1000RESEARCH.157961
5. Tsao AS, Lindwasser OW, Adjei AA, et al. New Era for Malignant Pleural Mesothelioma: Updates on Therapeutic Options. J Clin Oncol 2022;40(6):681-92. DOI: 10.1200/JCO.21.01
6. Lim E, Waller D, Lau K, Steele J, Pope A, Ali C, et al; MARS 2 Investigators. Extended pleurectomy decortication and chemotherapy versus chemotherapy alone for pleural mesothelioma (MARS 2): a phase 3 randomised controlled trial. Lancet Respir Med 2024;12(6):457-66. DOI: 10.1016/S2213-2600(24)00119-X
7. Peters S, Scherpereel A, Cornelissen R, Oulkhouir Y, Greillier L, Kaplan MA, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab versus chemotherapy in patients with unresectable malignant pleural mesothelioma: 3-year outcomes from CheckMate 743. Ann Oncol 2022;33(5):488-99. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.01.074

# MRNA vaccine against COVID-19 and cancer immunotherapy

Mariano Provencio Pulla

*Department of Medical Oncology. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid*

This presentation explores the interaction between SARS-CoV-2 mRNA vaccines and immune checkpoint inhibitors (ICIs) in cancer treatment. While ICIs have revolutionized oncology, most patients do not respond adequately. Emerging clinical and preclinical evidence suggests that COVID-19 mRNA vaccines can sensitize tumors to ICIs and improve outcomes.

Initial case reports describe patients with refractory malignancies who showed clinical benefit after receiving mRNA COVID-19 vaccines while on immunotherapy. These observations are supported by a large retrospective cohort study (Grippin et al., *Nature*, 2025) including patients with melanoma, non-small cell lung cancer (NSCLC), and other tumor types. Vaccination within 100 days of ICI initiation was associated with significantly improved overall and 3-year survival. This effect was consistent across tumor types and vaccine platforms and was not observed with influenza or pneumococcal vaccines.

Mechanistic studies demonstrate that mRNA vaccines activate innate immunity through a strong type I interferon (IFN) response. This leads to enhanced antigen presentation by antigen-presenting cells, expansion of tumor-reactive CD8<sup>+</sup> T cells, increased tumor infiltration by activated T cells, and IFN-driven PD-L1 upregulation in tumors. Together, these effects create a more favorable immune microenvironment for ICI efficacy.

Human data confirm that COVID-19 mRNA vaccines induce a transient surge in IFN $\alpha$  and broad innate and adaptive immune activation. Clinically, vaccinated patients show increased tumor PD-L1 expression and improved outcomes across multiple cancer histologies.

Overall, the data support a synergistic effect between SARS-CoV-2 mRNA vaccines and immunotherapy. Ongoing and future studies, including GECP data in NSCLC, aim to further define the clinical relevance of this interaction and its potential therapeutic implications.

# El ctADN en cáncer colorrectal localizado: ¿está listo para la clínica?

Jesús García-Foncillas López

Centro Integral de Cáncer. Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid

## INTRODUCCIÓN

La biopsia líquida, basada principalmente en la detección de ADN tumoral circulante (ctDNA), ha transformado el paradigma del tratamiento del cáncer de colon en estadios tempranos. Su aplicación principal radica en la detección de la *enfermedad residual mínima (MRD)* tras la cirugía con intención curativa. La evidencia actual confirma que el ctDNA es el factor pronóstico más potente en los estadios II y III, superando a los factores clínico-patológicos tradicionales (TNM, invasión linfovascular, grado tumoral). Este documento analiza cómo la biopsia líquida permite la *escalada o desescalada terapéutica personalizada* y su impacto en la supervivencia.

## FUNDAMENTOS BIOLÓGICOS Y TÉCNICOS

El ctDNA se refiere a fragmentos de ADN liberados por las células tumorales a la circulación mediante procesos de apoptosis, necrosis o secreción activa. En los estadios I-III, la carga tumoral es baja, lo que exige tecnologías de ultra-alta sensibilidad.

## ENFOQUES METODOLÓGICOS

Existen dos estrategias predominantes en la práctica clínica actual:

1. *Enfoque informado por el tumor (Tumor-Informed):* se secuencia el tejido del tumor primario para identificar mutaciones somáticas específicas del paciente y luego se diseñan paneles personalizados (p. ej., *Signatera, Next Personal*). Es el método con mayor sensibilidad para la detección de MRD.
2. *Enfoque independiente del tumor (Tumor-Agnostic):* utiliza paneles genómicos fijos y marcadores de me-

tilación o fragmentómica. Su ventaja es la rapidez al no requerir tejido previo, aunque históricamente con menor sensibilidad en estadios tempranos.

## APLICACIONES CLÍNICAS POR ESTADIO

### Estadio I

Aunque el riesgo de recurrencia en el estadio I es inferior al 10 %, la biopsia líquida está empezando a utilizarse en casos seleccionados de tumores T2 o aquellos con características histológicas de agresividad. No obstante, la tasa de liberación de ctDNA (*shedding*) en estadio I es extremadamente baja, lo que limita su valor predictivo negativo.

### Estadio II: la revolución de la selección de adyuvancia

El estadio II ha sido el mayor beneficiado. Tradicionalmente, la decisión de administrar quimioterapia adyuvante se basaba en criterios de "alto riesgo" (T4, perforación, obstrucción, menos de 12 ganglios analizados).

- *Pacientes ctDNA+:* tienen un riesgo de recaída cercano al 80-100 % si no reciben tratamiento.
- *Pacientes ctDNA-:* tienen un pronóstico excelente (riesgo de recaída < 10 %), lo que permite evitar la toxicidad de la quimioterapia incluso en presencia de factores de riesgo clínicos tradicionales.

### Estadio III

En este estadio, la quimioterapia es el estándar de cuidado. Sin embargo, la biopsia líquida se utiliza para:

- *Monitorear la respuesta:* la persistencia de ctDNA tras la adyuvancia indica una resistencia al tratamiento y una recaída inminente.
- *Duración del tratamiento:* decidir entre 3 o 6 meses de tratamiento basado en la cinética del ctDNA (estrategia evaluada en ensayos como *PEGASUS*).

## EVIDENCIA CLÍNICA CLAVE

En la tabla I, se resumen los estudios que han definido la práctica clínica:

Tabla I.

Estudio	Población	Hallazgo principal
DYNAMIC	Estadio II	El uso de ctDNA para guiar la adyuvancia redujo el uso de quimioterapia en un 50 % sin comprometer la supervivencia libre de recurrencia (RFS)
GALAXY	Estadio I-III	Los pacientes ctDNA+ poscirugía se beneficiaron significativamente de la adyuvancia, mientras que los ctDNA- no mostraron beneficio claro de añadir quimioterapia
VICTORI	Resectables	Utilizando ensayos de ultra-sensibilidad, se detectó recurrencia con una mediana de 198 días de antelación respecto a la tomografía computarizada (TC)
PEGASUS	Estadio II-III	Demostró que cambiar el régimen de quimioterapia (escalada a FOLFIRI) en pacientes que permanecen ctDNA+ puede negativizar el biomarcador y mejorar el pronóstico

## IMPLEMENTACIÓN EN LA VIGILANCIA POSOPERATORIA

La biopsia líquida está redefiniendo el seguimiento. La capacidad de detectar la recaída molecular antes que la radiológica (lead time) ofrece una “ventana de oportunidad” para intervenciones quirúrgicas tempranas en enfermedad oligometastásica.

- *Periodicidad recomendada:* primer análisis a las 4-6 semanas poscirugía (ventana de MRD). Posteriormente, cada 3-6 meses durante los primeros 3 años.
- *Valor del lead time:* estudios confirman que el ctDNA puede anticipar la recaída macroscópica hasta en 14 meses, permitiendo un manejo proactivo.

## PROTOCOLOS DE ESCALADA TERAPÉUTICA EN ESTADIO III (MRD+)

- El objetivo en el estadio III es doble: eliminar los restos microscópicos que la cirugía no pudo resear y prevenir la quimiorresistencia. La presencia de ctDNA tras la cirugía (ventana de 4-8 semanas) identifica a un grupo de *ultra-alto riesgo*.

## ESCALADA DE RÉGIMEN QUIMIOTERÁPICO (CAMBIO DE CITOTÓXICO)

Para pacientes que iniciaron un esquema estándar (CAPOX o FOLFOX) y mantienen niveles detectables de ctDNA o cuya cinética de ctDNA no desciende tras los primeros ciclos:

- *Transición a FOLFIRI/mFOLFOXIRI:* basado en los datos del ensayo PEGASUS, si un paciente es ctDNA+ tras la cirugía, la introducción de irinotecán (en combinación con 5-FU y oxaliplatino si el estado funcional lo permite) busca superar la resistencia intrínseca a los esquemas convencionales.
- *Justificación:* el ctDNA positivo posquirúrgico sugiere una carga tumoral que requiere un ataque poliquimioterápico más agresivo que el estándar de 3 meses de CAPOX (estudio IDEA).

## ESCALADA BASADA EN BIOMARCADORES ESPECÍFICOS

El hallazgo de ctDNA+ en estadio III obliga a realizar un reperfilado molecular profundo (si no se hizo en el tumor primario) para dirigir la escalada:

- A. *Población RAS/BRAF wild-type.*
  - *Protocolo:* Adición de anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) al régimen de quimioterapia.
  - *Evidencia:* aunque históricamente los anti-EGFR no funcionaron en la adyuvancia no seleccionada, estudios recientes demuestran que en el entorno de *enfermedad residual mínima (MRD)* —donde la carga celular es mínima— el bloqueo del receptor de crecimiento epidérmico es significativamente más eficaz para erradicar clones persistentes.
- B. *Población con inestabilidad de microsatélites (MSI-H/dMMR).*
  - *Protocolo:* sustitución o adición de inhibidores de checkpoint (ICIs) como pembrolizumab o la combinación nivolumab/ipilimumab.
  - *Contexto:* el ensayo ATOMIC ha validado que para pacientes estadio III dMMR, la inmunoterapia combinada con FOLFOX es superior a la quimioterapia sola, especialmente si hay persistencia de ctDNA.

## ALGORITMO DE DECISIÓN CLÍNICA (Tabla II)

Tabla II

Escenario clínico	Acción de escalada recomendada
ctDNA+ poscirugía (MRD basal)	Intensificación a mFOLFOXIRI (triplete) o extensión de duración a 6 meses completos de tratamiento

(Continúa en la página siguiente)

Tabla II (Cont.)

Escenario clínico	Acción de escalada recomendada
ctDNA+ después de 3 meses de CAPOX/FOLFOX	No detener el tratamiento; rotar a <i>FOLFIRI</i> (segunda línea molecular) para intentar negativizar el biomarcador
ctDNA- que se vuelve positivo en el seguimiento	Realizar PET-CT de alta sensibilidad. Si es negativo (recaída molecular), iniciar tratamiento sistémico de rescate antes de que la lesión sea visible por imagen

## ENSAYOS CLÍNICOS QUE DEFINEN ESTOS PROTOCOLOS

1. *Ensayo ALTAIR (CIRCULATE-Japan)*: específicamente diseñado para pacientes que se vuelven ctDNA positivos durante la vigilancia. Evalúa la eficacia de *trifluridina/tipiracilo* para frenar la progresión macroscópica.
2. *Ensayo IMPROVE-IT*: investiga si la intensificación del tratamiento en pacientes estadio III ctDNA+ logra una mayor tasa de supervivencia libre de enfermedad (DFS) comparado con el estándar de tratamiento actual.
3. *Ensayo CIRCULATE-US*: en marcha para definir si los pacientes ctDNA+ deben recibir esquemas de quimioterapia más intensos desde el primer día posoperatorio.

## EL CONCEPTO DE “CONVERSIÓN MOLECULAR”

Un objetivo clave de los protocolos de escalada es la *clasificación del ctDNA* (pasar de detectable a indetectable).

- Se ha observado que aquellos pacientes que logran una “conversión molecular” (negativización) tras la escalada terapéutica tienen una supervivencia a 3 años superior al 85 %, comparado con menos del 20 % en aquellos que permanecen ctDNA positivos a pesar del tratamiento intensificado.

## LIMITACIONES Y RETOS ACTUALES

1. *Falsos negativos*: el bajo *shedding* en tumores mucinosos o recurrencias exclusivamente peritoneales/pulmonares puede dar lugar a falsos negativos.
2. *Hematopoyesis clonal de potencial indeterminado (CHIP)*: puede generar falsos positivos en ensayos *tumor-agnostic* al detectar mutaciones en leucocitos que no provienen del tumor de colon.
3. *Coste-efectividad*: aunque el costo ha disminuido, la implementación universal requiere una evaluación del ahorro en quimioterapias innecesarias frente al costo del testeo recurrente.

## CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

El uso del ctDNA en el cáncer de colon estadios I-III ya no es experimental; es una herramienta de precisión que permite:

- Identificar con precisión a los pacientes que realmente necesitan quimioterapia adyuvante.
- Evitar sobretratamientos y toxicidades innecesarias en pacientes con curación biológica confirmada.
- Actuar de manera precoz ante la recurrencia molecular.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Tie J, et al. Circulating Tumor DNA Analysis Guiding Adjuvant Therapy in Stage II Colon Cancer. NEJM 2022;386(24):2261-72.
2. Titmuss E, et al. A liquid biopsy-based assay could detect recurrence prior to imaging in patients with resectable colorectal cancer (VICTORI Study). Presented at AACR Annual Meeting. Chicago, IL; 2025.
3. Varkalaite G, et al. Navigating the Landscape of Liquid Biopsy in Colorectal Cancer: Current Insights and Future Directions. Int J Mol Sci 2026;26(15):7619.
4. Kotani D, et al. Molecular residual disease and efficacy of adjuvant chemotherapy in patients with colorectal cancer (GALAXY study, CIRCULATE-Japan). Nat Med 2022;28(11):2301-10.
5. Puccini J, et al. Impact of ctDNA-guided therapy on clinical outcomes in Stage III Colon Cancer: Final results of the PEGASUS trial. ESMO Congress 2025.

# El papel de la inmunoterapia en el cáncer colorrectal metastásico

Encarnación González Flores

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

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es una neoplasia molecularmente heterogénea cuya interacción con el sistema inmunitario ha cobrado un papel central en la era de la medicina de precisión. El desarrollo de los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) ha supuesto un cambio de paradigma terapéutico, especialmente en el subgrupo de pacientes con tumores caracterizados por inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiencia del sistema de reparación de errores del ADN (dMMR). Estos avances se sustentan en una comprensión cada vez más profunda de la inmunobiología tumoral y de los mecanismos de escape inmunológico.

Desde el punto de vista inmunológico, el CCR puede dividirse en dos grandes entidades biológicas: tumores MSI-H/dMMR y tumores con estabilidad de microsatélites (MSS). Ambas entidades presentan diferentes características clínicas y moleculares: los tumores MSI-H representan el 5 % de los CCR metastásicos (mCCR), suelen ser esporádicos o asociados a síndrome de Lynch, mayor prevalencia de localización proximal, peor pronóstico y menos quimiosensibilidad respecto a MSS, mayor frecuencia de mutaciones de Braf y presentan una elevada carga mutacional tumoral (TMB). El carácter hipermutado del grupo MSI lo hace responsable de la inmunogenicidad del CCR y por tanto de la mayor sensibilidad al tratamiento con ICI. En contraste, los CCR MSS representan el 95 % de los mCCR, suelen ser esporádicos o asociados a FAP, mayor prevalencia de localización distal, mayor frecuencia de mutaciones de kras, muestran baja inmunogenicidad, escasa infiltración de linfocitos T citotóxicos y no clara eficacia a ICI.

La determinación del estado MSI/dMMR constituye un biomarcador predictivo esencial para la indicación de inmunoterapia en CCRm. El sistema MMR, compuesto principalmente por las proteínas MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2, es responsable de la corrección de errores durante

la replicación del ADN. Su alteración conduce a acumulación de mutaciones y activación de vías inmunes. En la práctica clínica, la evaluación se realiza mediante inmunohistoquímica y análisis de microsatélites por PCR, con alta concordancia entre ambas técnicas. La secuenciación masiva de nueva generación (NGS) permite una caracterización más integral, integrando MSI, TMB y alteraciones moleculares concomitantes, reduciendo errores de clasificación.

## EVIDENCIA CLÍNICA DE LA INMUNOTERAPIA EN CCRm MSI-H/dMMR

La eficacia clínica de la inmunoterapia en el CCR metastásico MSI-H/dMMR ha sido demostrada de forma robusta en múltiples ensayos clínicos fase II y III.

Tras los primeros estudios que demostraban la eficacia de pembrolizumab en pacientes

MSI incluyendo CCR, se comunican los resultados del estudio Keynote 164 y CheckMate 142 (CM 142)

En líneas avanzadas de tratamiento, el estudio KEYNOTE-164 evalúa pembrolizumab en pacientes con CCRm MSI-H/dMMR previamente tratados: se comunica el análisis final en ESMO 2021 con una mediana de seguimiento en torno a 5 años, destacar con la OR fue de 32-34 % y más del 90 % de los pacientes tenían una DR > 2 años. La mOS para la cohorte menos politratada, cohorte B fue de casi 4 años. De forma paralela, se comunican los resultados del estudio CM 142: un ensayo fase II muticohorte, no randomizado, con diferentes brazos de combinaciones basadas en Nivolumab (MSI), tanto para aquellos pretratados como en primera línea. En Asco 2022 se presentan los resultados tras una mediana de seguimiento de 70 meses, demuestra en segunda línea en el caso de nivolumab en monoterapia, respuestas du-

raderas en un 30 % y tras una mediana de seguimiento de más de 5 años (70 meses) la mOS es de 44 meses independientemente del estado mutacional de ras, Braf, PDL1. Una de las principales causas de discontinuación del tratamiento fue alcanzar la máxima respuesta. Surge el concepto de MBC: máximo beneficio clínico: 15 % suspenden tratamiento por haber alcanzado el máximo beneficio clínico. En este análisis el 60 % de los pacientes vivos libres de tratamiento.

En primera línea de tratamiento, el ensayo fase III KEYNOTE-177 supuso un cambio de paradigma al demostrar la superioridad de pembrolizumab (PEM) frente a la quimioterapia (QT) estándar basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino o irinotecán. PEM mostró una mejora significativa de la supervivencia libre de progresión (mediana de 16,5 meses vs. 8,2 meses, con una tasa de SLP a 36 y 60 meses del 42,7 % y 34 %), la tasa de respuestas objetivas (TRO) fue del 45,8 % con un 17,6 % de respuestas completas, la mediana de duración de la respuesta fue de 75,4 meses para PEM vs. 10,6 meses para el brazo de QT; asimismo, PEM se asoció a una tendencia, no estadísticamente significativa, de mejoría en SG: mediana de 77,5 meses; hay que tener en cuenta que en el brazo de QT, el 37 % cruzaron a PEM dentro del protocolo y el 25,3 % recibieron anti-PD1/PDL1 fuera del protocolo, resultando en una tasa de crossover efectivo del 62 %. Se observó una reducción relevante de la toxicidad grado ≥ 3, además de una mejor preservación de la calidad de vida. Estos resultados consolidaron la inmunoterapia anti-PD-1 como estándar de tratamiento en primera línea para pacientes con CCRm MSI-H/dMMR.

El doble bloqueo inmunológico ha emergido como una estrategia para maximizar la activación inmune. Este doble bloqueo tiene una base racional: Estos anticuerpos, a través de mecanismos diferentes pero complementarios, restauran la respuesta inmunitaria frente al cáncer. A grandes rasgos se actúa sobre dos puntos clave del ciclo inmunidad-cáncer, con el consiguiente posible aumento de eficacia de la doble IT: en los ganglios linfáticos, anti-CTLA-4 promueve la activación de los LT, aumentando su capacidad de reconocimiento de neoantígenos y en el microambiente tumoral, anti-PD-L1 desbloquea los LT efectores, restaurando su capacidad para atacar y destruir las células tumorales. En el estudio CheckMate 142, la combinación de nivolumab e ipilimumab alcanzó tasas de respuesta objetiva del 60-70 %, con respuestas profundas y sostenidas en el tiempo, incluso en pacientes con alta carga tumoral o características clínicas desfavorables. Los datos de seguimiento a largo plazo mostraron supervivencias libres de progresión y globales no alcanzadas en un porcentaje significativo de pacientes. Más recientemente, el ensayo CheckMate 8HW aleatoriza a 353 pacientes a recibir nivolumab en monoterapia, 354 pacientes nivolumab más ipilimumab

y 132 pacientes a QT a criterio del investigador con/ sin biológicos. De ellos en los brazos de inmunoterapia, en primera línea (57 %), segunda línea (19 %) y más de 1 línea previa (24 %); con un doble objetivo primario: PFS de NIVO+ IP vs. QT en primera línea y PFS de NIVO+IPI vs. NIVO en todas las líneas. Destacar que se realizó confirmación centralizada de status de MSI (85 %). Máxima duración del tratamiento con inmunoterapia preestablecida de 2 años. Como características de los pacientes se trataba de una población enriquecida de mut Braf y colon derecho. En un 20 % no se conocía status de ras (similar a KN 177). El ensayo de fase 3 CheckMate 8HW cumplió con sus objetivos primarios duales de SLP NIVO + IPI frente a QT en el entorno de primera línea (1L) ( $HR\ 0,21;\ p < 0,0001$ ) y frente a NIVO en todas las líneas ( $HR\ 0,62;\ p = 0,0003$ ) en pacientes con mCCR de MSI-H/dMMR confirmado centralmente. En ESMO de 2025 se presentan los resultados tras una mediana de seguimiento de 55 meses. Para los pacientes con mCRC con MSI-H/dMMR confirmada centralmente, la SLP mejoró con 1L NIVO + IPI ( $n = 171$ ) frente a NIVO ( $n = 170$ ), con una reducción del 31 % en el riesgo de progresión o muerte (la TRO fue mayor con 1L NIVO + IPI (73 %). En este análisis final de SLP, la SG fue más prolongada con NIVO + IPI frente a NIVO (CRI 0,61 [IC 95 % 0,45-0,83]) y la SLP y la ORR continuaron mostrando beneficios para NIVO + IPI frente a NIVO en todas las líneas. La incidencia de EA relacionados con el tratamiento de grado 3-4 en todos los pacientes aleatorizados fue del 24 % con 1L NIVO + IPI frente al 17 % con 1L NIVO; Estos resultados posicionan el doble bloqueo como una opción terapéutica de gran relevancia en el abordaje inicial del CCRm MSI-H/dMMR.

En ASCO GI 2026 se presentan los resultados del estudio COMMIT: es un ensayo clínico fase III, aleatorizado y multicéntrico, diseñado para evaluar si la combinación de QT bevacizumab y atezolizumab mejora los resultados frente a atezolizumab en monoterapia en pacientes con mCRC MSI-H en primera línea. El estudio comparó atezolizumab en monoterapia frente a la combinación de FOLFOX bevacizumab y atezolizumab. Tras los resultados del estudio KEYNOTE-177, el brazo con FOLFOX/bevacizumab sin inmunoterapia fue cerrado, y el ensayo se modificó para incluir un total planificado de 120 pacientes, con una potencia estadística del 80 % para detectar una reducción del riesgo del 40 % en supervivencia libre de progresión. Entre noviembre de 2017 y marzo de 2025 se incluyeron 102 pacientes. El seguimiento mediano fue de 3,5 años y se registraron 45 eventos de progresión o muerte, lo que correspondió al 65 % de la información requerida para el análisis primario. El análisis interino preespecificado demostró una mejora estadísticamente significativa en PFS a favor del tratamiento combinado. La mediana de PFS fue de 24,5 meses en el brazo FOLFOX/bevacizumab/atezolizumab frente a 5,3 meses en el brazo

de atezolizumab en monoterapia. El hazard ratio para progresión o muerte fue de 0,439 (IC 95 %: 0,23-0,84;  $p = 0,0103$ ), lo que representa una reducción relativa del riesgo del 56 %. Con base en estos resultados, se recomendó el cierre del estudio por beneficio en el objetivo primario. En cuanto a la supervivencia global (OS), no se observaron diferencias significativas entre ambos brazos en el momento del análisis interino. El hazard ratio fue de 1,04 (IC 95 %: 0,47-2,28;  $p = 0,90$ ). La tasa de supervivencia global a 24 meses fue idéntica en ambos grupos, del 67 %. El tratamiento combinado mostró una mayor profundidad de respuesta tumoral. La tasa de respuesta completa fue del 36,1 % en el brazo FOLFOX/bevacizumab/atezolizumab frente al 18,9 % con atezolizumab en monoterapia. En términos de seguridad, el régimen combinado se asoció a una mayor incidencia de toxicidades grado 3-4, especialmente diarrea, neutropenia, hipertensión e infecciones. Se registraron cinco eventos adversos grado 5 en total: uno en el brazo de atezolizumab en monoterapia (progresión de la enfermedad) y cuatro en el brazo combinado (un caso por progresión, dos muertes súbitas tras los ciclos 16 y 18, y una hemorragia hepática tras hepatectomía derecha extendida realizada después del ciclo 12). En conclusión, el estudio COMMIT demuestra que la combinación de FOLFOX, bevacizumab y atezolizumab produce una mejora clínicamente y estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión, así como mayores tasas de respuesta completa y una menor proporción de progresión primaria, en comparación con atezolizumab en monoterapia en pacientes con mCRC dMMR/MSI-H en primera línea. Sin embargo, este beneficio no se ha traducido en una mejora de la supervivencia global hasta el momento y se acompaña de una mayor toxicidad, lo que subraya la necesidad de identificar subgrupos de pacientes que realmente requieran intensificación terapéutica más allá de la inmunoterapia en monoterapia.

En conjunto, la evidencia clínica disponible respalda el uso de la inmunoterapia como pilar fundamental en el tratamiento del CCRm MSI-H/dMMR, tanto en monoterapia como en combinación, destacando la necesidad de una selección individualizada del tratamiento en función de las características clínicas, moleculares y del perfil de toxicidad esperado.

## CUESTIONES SIN RESOLVER

Uno de los aspectos no resueltos es la duración óptima de la inmunoterapia. Datos de seguimiento prolongado sugieren que un subgrupo de pacientes puede mantener respuestas sostenidas tras la suspensión del tratamiento, lo que plantea la posibilidad de estrategias de desescalada terapéutica. Sin embargo, la falta de biomarcadores

dinámicos validados limita la individualización de esta decisión. La mayoría de los datos al respecto proceden de otros tumores como melanoma. En CCR ya tenemos datos como el estudio *NIPICOL*: en este estudio los pacientes son tratados de forma prefijada solo con 1 año de tratamiento de combinación. Si lo comparamos con los datos del CM 142 que se trataban hasta progresión, vemos que no hay diferencias ni en PFS ni en OS. Disponemos de datos de otro estudio retrospectivo publicado en 2024 en el que se establecen dos comparaciones: por un lado, comparan los pacientes tratados de forma predeterminada con solo 1 año frente a los tratados más de 1 año. En este caso no se ven diferencias significativas, pero a los 2 años, la curva de los pacientes tratados solo 1 año cae por lo que solo se recomienda tratamiento de 1 año en aquellos pacientes con RC; por otro lado, se comparan 2 años frente a > 2 años. En este caso no se observan diferencias significativas y se recomienda tratamiento de 2 años al igual que los recientes estudios KN 177 y CM8HW.

Otra de las cuestiones sin resolver es *la resistencia primaria y mecanismos de escape a inmunoterapia*: aproximadamente un 10-15 % de los pacientes con CCRm MSIH/dMMR presentan resistencia primaria a los ICI. Entre las causas se incluyen errores diagnósticos, pseudoprogresión y heterogeneidad tumoral con respuestas disociadas. A nivel molecular, se han descrito mecanismos de escape inmunológico como alteraciones en la señalización del interferón gamma (mutaciones en JAK1/JAK2), activación de vías oncogénicas inmunoevasivas (MAPK, WNT/β-catenina) y defectos en la presentación antigénica (pérdida de función de B2M y reducción de MHC-I).

Hasta la fecha, no se ha validado ningún *biomarcador de sensibilidad/resistencia a inmunoterapia* en el cáncer colorrectal MSI-H/dMMR, pese a que los diferentes estudios han explorado diversos factores potencialmente implicados con el beneficio a la misma: más allá del MSI/dMMR, el TMB, la expresión génica inmune, la microbiota intestinal y el ctDNA emergen como herramientas para predicción de respuesta y monitorización dinámica. El ctDNA permite detección precoz de resistencia, evaluación de respuesta molecular y apoyo en decisiones de duración del tratamiento.

*Más allá de MSI*: en CCR MSS, la inmunoterapia en monoterapia no ha demostrado eficacia clínica significativa. Las estrategias actuales se centran en combinaciones racionales con quimioterapia, agentes antiangiogénicos o terapias dirigidas, con el objetivo de remodelar el microambiente tumoral y revertir la inmunorresistencia. Aunque los resultados preliminares son prometedores, estas aproximaciones siguen siendo experimentales.

## CONCLUSIONES

La inmunoterapia representa un pilar fundamental en el tratamiento del CCRm MSIH/dMMR. La correcta identificación de biomarcadores, la optimización de la duración del tratamiento y la superación de la resistencia primaria constituyen los principales retos actuales. En CCR MSS, las combinaciones terapéuticas basadas en inmunomodulación abren nuevas vías de investigación que podrían ampliar el beneficio clínico de la inmunoterapia en el futuro.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Overman MJ, et al. J Clin Oncol 2018; 36:773-9.
2. André T. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2022;42:1-9.
3. Le DT, et al. Presented at ESMO 2021.
4. Overman MJ, et al. Poster presentation at ASCO; June 3-7, 2022; Abstract 3510.
5. Diaz Jr LA, et al. Lancet Oncol 2022;23(5):659-70.
6. Lenz, et al. J Clin Oncol 2025;43:3501.
7. Rocha Lima, et al. ASCO GI 2026.
8. André T, et al. Lancet 2025.
9. Depotte, et al. ESMO 2024.
10. Normanno N, et al. Explor Target Antitumor Ther 2024.
11. Motta, et al. J Clin Transl Res 2021;7(4):511-22.
12. Baraibar I, et al. Cancers 2021.

# Cáncer colorrectal localizado en población MSI/dMMR

Pilar García Alfonso, Mónica Benavente de Luca, Javier Soto Alsar

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

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o déficit en los mecanismos de reparación de errores de apareamiento (dMMR) constituye un subtipo biológico bien definido, con implicaciones pronósticas y terapéuticas relevantes. Aproximadamente un 10-15 % de los cánceres colorrectales localizados presentan este perfil molecular, caracterizado por una elevada carga mutacional, intensa infiltración linfocitaria y una marcada sensibilidad a la inmunoterapia (1). En los últimos años, este conocimiento ha impulsado un cambio de paradigma en el manejo del cáncer de colon localizado dMMR/MSI-H, desplazando progresivamente a la quimioterapia citotóxica clásica en favor de estrategias basadas en inhibidores de puntos de control inmunitario (ICL).

## INMUNOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER DE COLON dMMR/MSI-H

La evidencia más sólida a favor de la inmunoterapia neoadyuvante procede del programa NICHE. En el estudio NICHE-2, la combinación corta de anti-PD-1 y anti-CTLA-4 administrada antes de la cirugía en pacientes con cáncer de colon dMMR localmente avanzado logró tasas extraordinariamente altas de respuesta patológica mayor y respuesta patológica completa, cercanas al 95 % y 67 %, respectivamente, con una toxicidad limitada y sin retrasos quirúrgicos relevantes (2). Resultados concordantes se han observado en estudios posteriores como NICHE-3 y en series prospectivas y retrospectivas, que confirman la robustez de la respuesta inmunológica en este contexto.

Estudios adicionales han reforzado estos hallazgos. En una cohorte de pacientes con cáncer colorrectal no metástasis dMMR/MSI-H tratados con inmunoterapia neoadyuvante, Shen y cols. comunicaron tasas de respuesta patológica completa del 63,9 % y de respuesta patológica mayor del 80,3 % (4). Asimismo, Hu y cols. mostraron que, tras un seguimiento medio de casi 15 meses, todos los pacientes permanecían vivos y libres de enfermedad (3).

En conjunto, estos resultados sugieren que la inmunoterapia neoadyuvante puede inducir respuestas profundas y duraderas, con un perfil de toxicidad favorable frente a la quimioterapia convencional.

No obstante, persisten interrogantes relevantes. Existe un riesgo potencial de sobretratamiento en tumores de bajo riesgo, y la evidencia actual apunta a que los tumores clínicamente más avanzados, especialmente los estadios cT4, son los que más claramente se benefician de la inmunoterapia neoadyuvante (2,5).

## TRATAMIENTO ADYUVANTE EN CÁNCER DE COLON ESTADIO III dMMR/MSI-H

El papel de la inmunoterapia también se ha extendido al contexto adyuvante. En el estudio presentado por Sincrope y cols. en ASCO 2025, la adición de atezolizumab a mFOLFOX6 en pacientes con cáncer de colon estadio III dMMR demostró una reducción relativa del 50 % en el riesgo de recaída o muerte en comparación con mFOLFOX6 en monoterapia, con una mejora absoluta aproximada del 10 % en la supervivencia libre de enfermedad a 3 años (6). Aunque los datos de supervivencia global aún no son maduros, estos resultados posicionan a la combinación de quimioterapia e inmunoterapia como un nuevo estándar terapéutico en este subgrupo de pacientes.

Desde el punto de vista de seguridad, el perfil de toxicidad fue consistente con el conocido para ambos tratamientos, con un incremento manejable de neutropenia no febril y sin diferencias clínicamente relevantes en eventos adversos immunomedidos graves (6).

## PRESERVACIÓN DE ÓRGANO Y MANEJO NO QUIRÚRGICO

La elevada eficacia de la inmunoterapia ha abierto la posibilidad de estrategias de preservación de órgano. Estudios recientes en tumores MSI-H del tracto gastrointestinal han

demostrado que un porcentaje significativo de pacientes puede alcanzar respuestas clínicas completas sostenidas tras tratamiento con anti-PD-1, permitiendo explorar el manejo no quirúrgico en escenarios seleccionados (7-9). Sin embargo, en el cáncer de colon, esta aproximación continúa siendo investigacional y debe limitarse a situaciones muy concretas, como pacientes de edad avanzada, con alto riesgo quirúrgico o tumores no obstructivos.

La implementación de estas estrategias requiere programas de seguimiento intensivo y una cuidadosa evaluación de la calidad de vida, las preferencias del paciente y el impacto coste-efectividad, aspectos aún pendientes de validación prospectiva (7-9).

## CONSIDERACIONES FUTURAS

Los inhibidores de puntos de control inmunitario han transformado de forma radical el manejo de los tumores gastrointestinales MSI-H. En el cáncer de colon localizado dMMR, la immunoterapia neoadyuvante ofrece tasas de curación potencial cercanas al 100 % con una toxicidad inferior a la quimioterapia, mientras que en el escenario adyuvante se consolida como un nuevo estándar en estadio III (2,6). No obstante, persiste incertidumbre sobre la estrategia óptima en el cáncer de colon no metastásico, especialmente en lo relativo al papel del tratamiento perioperatorio frente al adyuvante exclusivo.

En este contexto, la biopsia líquida emerge como una herramienta prometedora para la evaluación dinámica de la respuesta y la detección de enfermedad mínima residual,

con potencial para optimizar la duración del tratamiento y evitar el sobretratamiento. Ensayos prospectivos más amplios, con objetivos clínicamente relevantes y seguimiento a largo plazo, serán esenciales para definir con precisión el papel definitivo de la immunoterapia en el cáncer de colon dMMR/MSI-H.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Versluis JM, Long GV, Blank CU. Learning from clinical trials of neoadjuvant immunotherapy. *Nat Med* 2020;26:475-84.
2. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colon cancer (NICHE-2). *N Engl J Med* 2024;390:123-35.
3. Hu H, Kang L, Zhang J, et al. Neoadjuvant immunotherapy in patients with mismatch repair-deficient colorectal cancer. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2021;6:418-26.
4. Shen X, Zhao B, Wang Y, et al. Efficacy of neoadjuvant immunotherapy in non-metastatic dMMR/MSI-H colorectal cancer. *eClinicalMedicine* 2025;70:102456.
5. Zhou J, Wang C, Lin G, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibitors in mismatch repair-deficient colorectal cancer: a systematic review. *Front Oncol* 2023;13:1182345.
6. Sinicrope FA, Mahoney MR, Yothers G, et al. Atezolizumab plus mFOLFOX6 versus mFOLFOX6 alone as adjuvant therapy for stage III mismatch repair-deficient colon cancer. *J Clin Oncol* 2025;43(Suppl):Abstract ASCO.
7. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. Nonoperative management of mismatch repair-deficient rectal cancer after neoadjuvant immunotherapy. *N Engl J Med* 2025;392:123-34.
8. Ludford K, Cohen R, Svrcek M, et al. Pathological responses following immune checkpoint blockade in localized mismatch repair-deficient gastrointestinal cancers. *J Clin Oncol* 2023;41:1235-45.
9. La Pelusa M, Rosati G, De Luca E, et al. Organ preservation strategies in MSI-H gastrointestinal cancers treated with immunotherapy. *Nat Commun* 2025;16:4567.

## Papel de la IO en tratamiento del colangiocarcinoma

Teresa Macarulla Mercadé

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínic Barcelona. Barcelona

Los tumores de la vía biliar son un grupo de heterogéneo de tumores que incluye el colangiocarcinoma (según la localización se divide en colangiocarcinoma intrahepático, colangiocarcinoma hilar y colangiocarcinoma extrahepático), y el tumor de la vesícula biliar.

Desafortunadamente el pronóstico de estos tumores sigue siendo pobre, y la mayoría de pacientes se diagnostican con enfermedad avanzada no candidata a cirugía, siendo el tratamiento sistémico la única opción de tratamiento paliativo.

Cisplatino y gemcitabina se establecieron como el tratamiento estándar para esta enfermedad, tras demostrar su superioridad respecto a gemcitabina sola en el estudio ABC-02 (1).

En los últimos años dos estudios han permitido cambiar el tratamiento de primera línea en esta enfermedad, estableciendo la combinación de cisplatino y gemcitabina con inmunoterapia el nuevo estándar de tratamiento en enfermedad avanzada.

El estudio TOPAZ-1 (2) fue el primero que demostró la eficacia de la inmunoterapia. Este estudio incluyó 685 enfermos con tumores de la vía biliar avanzada, y los pacientes se randomizaron a ser tratados con cisplatino, gemcitabina y durvalumab por 6 meses y luego continuar con durvalumab de mantenimiento o a seguir la misma estrategia con placebo. El estudio fue positivo para supervivencia global (12,8 meses versus 11,5 meses, HR 0,80,

$p = 0,021$ ) que era el objetivo principal del estudio, y para los otros objetivos de eficacia.

El estudio KEYNOTE 966 (3) presentó los resultados un año más tarde, con un diseño similar al estudio TOPAZ-1, pero sin parar la gemcitabina a los 6 meses. Mil pacientes se randomizaron a ser tratados con cisplatino, gemcitabina y pembrolizumab o bien la misma combinación con placebo. El estudio fue positivo en su objetivo primario, demostrando una superior supervivencia en el grupo tratado con pembrolizumab (12,7 meses versus 10,9 meses, HR 0,83,  $p = 0,003$ ). El estudio, no obstante, no consiguió demostrar diferencias en supervivencia libre de progresión o en tasa de respuestas.

Ambos estudios presentaron un perfil de seguridad esperable y manejable.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010;362:1273-81.
2. Oh D-Y, Ruth He A, Qin S, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evidence* 2022;1(8).
3. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401:1853-65.

# Tratamiento antidiana en tumores esófagogástricos: del estándar actual a las nuevas estrategias terapéuticas

Tania Fleitas Kanonnikoff

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario de Valencia. INCLIVA. Valencia

Los tumores esófagogástricos continúan planteando retos clínicos relevantes, entre los que destacan la dificultad para el diagnóstico precoz y la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas eficaces frente a la quimiorresistencia. En los últimos años, los avances en la caracterización molecular han permitido una mejora progresiva de los resultados clínicos, con la incorporación de terapias dirigidas e inmunoterapia, inicialmente en enfermedad avanzada y, de forma más reciente, también en el entorno perioperatorio.

En la enfermedad avanzada o irresecable, la selección terapéutica se basa en biomarcadores predictivos clave como la expresión de PDL1, la sobreexpresión de HER2 (ERBB2) y la expresión de claudina 18.2 (CLDN18.2). La adición de inmunoterapia a la quimioterapia ha demostrado un beneficio significativo en supervivencia para tumores PDL1 positivos, mientras que trastuzumab y zolbetuximab se han consolidado como terapias dirigidas eficaces

en subgrupos molecularmente definidos. En paralelo, en estadios resecables o potencialmente curables, la incorporación de la inmunoterapia en combinación con la quimioterapia perioperatoria ha mejorado la supervivencia y reducido el riesgo de recaídas de los pacientes en este contexto.

Nuevos fármacos, como los anticuerpos conjugados y los anticuerpos biespecíficos, muestran actividad clínica prometedora y abren nuevas oportunidades terapéuticas en distintas líneas de tratamiento planteando el reto de equilibrar el beneficio clínico con la toxicidad.

Esta ponencia ofrece una actualización del manejo de los tumores esófagogástricos guiado por biomarcadores, desde el actual estándar terapéutico hasta las nuevas estrategias en desarrollo, con un enfoque crítico y práctico basado en la evidencia disponible.

# Secuencia terapéutica en cáncer de páncreas y utilidad de la NGS

Ana Fernández Montes, Paula Sampedro Domarco, Paula González Vázquez, Soledad Cameselle García, Jacobo Pérez Abad, Lidia Nuñel Varela, Ana Guedella López, Valentina María Espantoso Castro, Renata Álvarez Llosa, David Arias Ron, Iria Tesouro Blanco, María Regueiro Rodríguez

Servicio de Oncología Médica. Complexo Hospitalario Universitario de Ourense. Ourense

## RESUMEN

El adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP) continúa siendo una de las neoplasias con peor pronóstico, en gran parte por el diagnóstico tardío y por una biología marcada por la heterogeneidad tumoral y la resistencia a los diferentes tratamientos. En la última década, la intensificación de la quimioterapia (FOLFIRINOX/mFOLFIRINOX o combinaciones con gencitabina con nab-paclitaxel) ha mejorado la supervivencia en pacientes seleccionados, y recientemente el esquema NALIRIFOX (irinotecán liposomal, oxaliplatino, 5-fluorouracilo y ácido folínico) se ha incorporado como otra opción de primera línea. Aun así, las diferencias entre estos esquemas son modestas y la elección debe individualizarse por el estado funcional, comorbilidades, carga tumoral, objetivos del paciente y perfil de la toxicidad esperada. Un segundo reto clínico es la secuencia a emplear en el tratamiento. La evidencia apoya el uso de irinotecán nanoliposomal con 5-fluorouracilo en segunda línea tras regímenes basados en gencitabina con mayor evidencia y el empleo de esquemas con gencitabina tras el empleo de FOLFIRINOX o mFOLFIRINOX. En paralelo, emerge el concepto de mantenimiento: la desescalada tras inducción con FOLFIRINOX puede preservar el control tumoral en pacientes respondedores sin menoscabar la supervivencia, y el mantenimiento con olaparib es un estándar en portadores de una mutación en línea germinal en BRCA tras respuesta a platino, sin embargo esta opción carece de financiación en nuestro medio. Finalmente, la integración de la biología (subtipos clásicos y basales) y de la medicina de precisión —incluyendo perfiles moleculares ampliados y la identificación de subgrupos KRAS/RAS *wild-type*— permite seleccionar terapias dirigidas en casos minoritarios.

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de páncreas ocupa el 12.<sup>º</sup> lugar en incidencia y el 6.<sup>º</sup> en mortalidad. En España, según el

informe SEOM/REDECAN, “Las cifras del cáncer en España 2025”, se estimó una incidencia de 10 338 nuevos casos de cáncer de páncreas en 2025. En cuanto a mortalidad en el año 2023 se registraron 8140 fallecimientos en total, con 4204 muertes en varones y 3936 en mujeres, situándose entre las principales causas de muerte por cáncer en nuestro país (1).

## TRATAMIENTO SISTÉMICO DE PRIMERA LÍNEA

La gencitabina se consolidó como estándar histórico tras demostrar un beneficio clínico y mejora modesta de supervivencia frente a 5-fluorouracilo (2). FOLFIRINOX supuso un cambio de paradigma en pacientes seleccionados (ECOG 0-1), con un incremento de la supervivencia global y las respuestas objetivas, a costa de una mayor toxicidad hematológica y gastrointestinal. De forma paralela, gencitabina con nab-paclitaxel mostró también una mejora de la supervivencia con un perfil de toxicidad diferente, y se consolidó como alternativa habitual cuando FOLFIRINOX no es apropiado por edad, comorbilidad, estado funcional o por la toxicidad esperada (3,4).

Más recientemente, el régimen NALIRIFOX (irinotecán nanoliposomal, oxaliplatino, 5-fluorouracilo y folínico) ha demostrado una superioridad frente a gencitabina/nab-paclitaxel en primera línea en población ECOG 0-1, convirtiéndose en una opción a su vez en primera línea (5).

Aunque no existen comparaciones directas entre FOLFIRINOX y NALIRIFOX diferentes metaanálisis contemporáneos sugieren que ambos esquemas intensivos figuran entre las opciones con mayor eficacia para pacientes aptos, y que la elección debe equilibrar la magnitud de beneficio, el perfil de toxicidad, la logística (administración, bombas de infusión) y las preferencias del paciente (6,7) (Tabla I).

**Tabla I.** Ensayos pivotales y opciones habituales de primera línea en ADP metastásico (resumen)

Régimen / ensayo	Población clave	Eficacia (orientativa)	Toxicidades destacables	Comentarios prácticos
FOLFIRINOX	ECOG 0-1; mADP	Mejora SG vs. gemcitabina	Neutropenia, diarrea, neuropatía, astenia	Opción intensiva; desescalada o mantenimiento
Gemcitabina + nab-paclitaxel	mADP	Mejora SG vs. gemcitabina	Neuropatía, mielosupresión	Alternativa frecuente si no candidato a FOLFIRINOX
NALIRIFOX (NAPOLI 3)	ECOG 0-1; mADP	Mejora SG vs.. Gem/nab-P	Diarrea, mielosupresión, neuropatía (oxaliplatino)	Nueva opción intensiva; sopor-te y profilaxis clave

ADP: adenocarcinoma ductal de páncreas; mADP: enfermedad metastásica; SG: supervivencia global (3-5).

## SECUENCIACIÓN TERAPÉUTICA Y TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

La mayoría de los pacientes progresan tras una primera línea basada en gemcitabina por lo que la planificación de secuencia es esencial desde el inicio. Tras esquemas basados en gemcitabina, la combinación de irinotecán nanoliposomal con 5-fluorouracilo y folínico (NAPOLI-1) constituye un estándar de segunda línea, con beneficio de supervivencia frente a fluorouracilo (8).

En pacientes que han recibido previamente irinotecán (p. ej., FOLFIRINOX o NALIRIFOX), la estrategia de rescate suele apoyarse en gemcitabina (con o sin nab-paclitaxel) si no se utilizó antes, o en combinaciones con oxaliplatin o si la neuropatía lo permite. La evidencia comparativa directa es limitada, y nuestra decisión debe incorporar toxicidad acumulada, comorbilidades y el estado funcional.

Ensayos como SEQUENCE exploran esquemas secuenciales predefinidos (nab-paclitaxel/gemcitabina seguido de mFOLFOX6), sugiriendo que la exposición programada a distintos agentes podría mejorar resultados en determinados subgrupos, aunque a costa de mayor toxicidad, sin embargo el nivel de evidencia procede de un estudio fase II (9).

## ESTRATEGIAS DE MANTENIMIENTO Y DESESCALADA

El mantenimiento busca prolongar el control tumoral con menor toxicidad una vez alcanzada respuesta o estabilización tras una fase de inducción. En ausencia de biomarcadores, la desescalada tras FOLFIRINOX se ha evaluado en ensayos como PRODIGE 35-PANOPTIMOX, demostrando no menoscabar la desescalada de dosis la eficacia a pesar de encontrarnos ante un estudio fase II randomizado (10).

En presencia de un biomarcador predictivo, el paradigma cambia: el ensayo POLO estableció olaparib como mantenimiento en pacientes con ADP metastásico y con una mutación germinal en BRCA1/2 que no progresaron tras

al menos 16 semanas de quimioterapia basada en platino, con una mejora significativa de la supervivencia libre de progresión, sin embargo carece de financiación en nuestro medio (11).

## ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA Y PAPEL DE TERAPIAS LOCALES

La definición de oligometástasis en ADP es heterogénea, pero refleja un subtipo de cáncer potencialmente abordable con estrategias combinadas. El ensayo EXTEND evaluó la adición de terapia dirigida a metástasis (radioterapia/ablación según localización) adicional a un tratamiento sistémico, aportando evidencia para considerar abordajes locales en pacientes muy seleccionados y dentro de equipos multidisciplinares, a pesar de que la evidencia procede de estudios fase II (12).

## MEDICINA DE PRECISIÓN

Aunque la mayoría de los pacientes presentan una mutación en KRAS, existe un subgrupo RAS/KRAS *wild-type* con alteraciones accionables (p. ej., fusiones de cinasas, BRAF, HER2, MSI-H/dMMR) (13).

Los programas de perfilado como *Know Your Tumor* han mostrado de forma consistente que los pacientes que reciben tratamientos emparejados a alteraciones moleculares pueden alcanzar supervivencias superiores respecto a estrategias no emparejadas, si bien con limitaciones inherentes a diseños no aleatorizados (sesgo de selección, acceso a fármacos). Estos datos apoyan la integración precoz de la NGS y comités moleculares, especialmente en pacientes con enfermedad controlada y con un buen estado funcional (14,15).

En el extremo opuesto nos encontramos con el ADP con mutaciones KRAS específicas (p. ej., KRAS G12C) en el que empiezan a desarrollarse diferentes estrategias dirigidas (16).

## CONCLUSIONES

El manejo del ADP avanzado ha evolucionado hacia una medicina más secuencial y personalizada: la incorporación de NALIRIFOX amplía el arsenal de primera línea, el mantenimiento (con o sin biomarcador) permite mantener el control con una menor toxicidad, y la medicina de precisión, especialmente en tumores RAS/KRAS *wild-type* o con alteraciones de reparación del ADN, ofrece nuevas oportunidades de beneficio clínico en subgrupos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM); Red Española de Registros de Cáncer (REDECAN). Las cifras del cáncer en España 2025 [Internet]. Madrid: SEOM; 2025 [citado 13 ene 2026]. Disponible en: <https://seom.org/prensa/el-cancer-en-cifras>
2. 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(6):2403-13.
3. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1011923
4. 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(18):1691-703. DOI: 10.1056/NEJMoa1304369
5. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naïve patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;402(10409):1272-1281. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01366-1
6. Mastrandri L, Chiaravalli M, Spring A, et al. Comparison of first-line chemotherapy regimens in unresectable locally advanced or metastatic pancreatic cancer: a systematic review and Bayesian network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2024;25(12):1655-65. DOI: 10.1016/S1470-2045(24)00511-4
7. Nichetti F, Rota S, Ambrosini P, et al. NALIRIFOX, FOLFIRINOX, and gemcitabine with nab-paclitaxel as first-line chemotherapy for metastatic pancreatic cancer: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Netw Open* 2024;7(1):e2350756. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.50756
8. 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 (NAPO-LI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2016;387(10018):545-57. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)00986-1
9. Carrato A, Pazo-Cid R, Macarulla T, et al. Nab-Paclitaxel plus Gemcitabine and FOLFOX in Metastatic Pancreatic Cancer. *NEJM Evid* 2024;3(2):EVIDoaa2300144. DOI: 10.1056/EVIDoaa2300144
10. Dahan L, Williet N, Le Malicot K, et al. FOLFIRINOX de-escalation in advanced pancreatic cancer: a randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMO). *J Clin Oncol* 2021;39(29):3242-50. DOI: 10.1200/JCO.21.00192
11. Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA-mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2019;381(4):317-27. DOI: 10.1056/NEJMoa1903387
12. Ludmin EB, Palta M, Willett CG, et al. Addition of Metastasis-Directed Therapy to Systemic Therapy for Oligometastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma (EXTEND): A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol* 2024;42(32):3795-805. DOI: 10.1200/JCO.24.00081
13. Ben-Ammar I, Desai A, Pishvaian MJ, et al. Precision medicine for KRAS wild-type pancreatic adenocarcinomas. *Eur J Cancer* 2024;197:113497. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.113497
14. Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: results from the Know Your Tumor initiative. *Clin Cancer Res* 2018;24(20):5018-27. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-18-0762
15. Pishvaian MJ, Brody JR, Witkiewicz AK, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving a matched therapy based on molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol* 2020;21(4):508-18. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30074-7
16. Keane F, et al. Characterizing the clinicogenomic landscape and outcomes of KRAS G12C-mutated pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Natl Cancer Inst* 2024;116(9):1429-38. DOI: 10.1093/jnci/djae077

## ¿Cuándo formar al paciente con cáncer en trombosis?

Andrés J. Muñoz Martín, Javier Soto Alsar, Laura Ortega Morán

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Universidad Complutense de Madrid.  
Madrid

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) se ha convertido en una de las principales complicaciones a lo largo de la evolución del paciente con cáncer, superando en incidencia a la neutropenia febril como se ha podido observar en diferentes ensayos clínicos de cáncer de páncreas recientemente (1-4). Si nos preguntamos cuándo formar al paciente con cáncer en trombosis, la respuesta es clara y rotunda: desde el momento del diagnóstico. En el estudio observacional, prospectivo ONCO-THROMB12-01 se pudo demostrar que la mayoría de los eventos ( $> 60\%$ ) ocurren en los primeros 3-6 meses tras el diagnóstico, con un porcentaje significativo al momento del diagnóstico del cáncer o incluso siendo la primera manifestación de la enfermedad tumoral (ETV motivo del diagnóstico de la neoplasia) (5). La ETV en el paciente con cáncer tiene múltiples implicaciones como se ha demostrado a lo largo de las últimas décadas. En primer lugar, tiene un impacto notable en supervivencia global y supervivencia libre de progresión independientemente de edad, sexo, ECOG *performance status*, histología, tipo de tumor o estadio (5,6), sugiriendo una biología tumoral desfavorable y más agresiva. También se ha asociado a un detrimiento significativo en calidad de vida (7), sin olvidar el impacto en los costes sanitarios tanto en el medio ambulatorio como hospitalario (8) y en la suspensión de tratamientos oncológicos eficaces. En los últimos 30 años la incidencia de ETV se ha triplicado en Europa occidental, con una incidencia anual en todos los pacientes con cáncer del 1% en la década de los 90 al 3,4-3,7% (datos de nuestro país) (9,10). Las causas de este incremento son diversas, se asocia con una mejora de los métodos de detección (TAC helicoidal, etc.), aumento de la supervivencia de los pacientes con cáncer (a mayor supervivencia mayor riesgo, más "exposición"), aumento del uso de terapias trombóticas (fármacos, cirugías, catéteres venosos centrales, etc.), y por supuesto un aumento de la concienciación de los profesionales de la salud que tratan a los pacientes con cáncer (mayor formación y educación, aparición de guías clínicas y consensos). Este incremento del riesgo de ETV se extiende a largo plazo, incluso como se ha podido observar recientemente en los pacientes

curados o largos supervivientes, persistiendo este riesgo incrementado hasta 5 años después del diagnóstico (11). Por el contrario, ese impacto en supervivencia se diluye en los pacientes al final de la vida en un contexto estrechamente paliativo, con pronóstico oncológico menor de 3 meses (12), en donde la tromboprofilaxis y el manejo agresivo de la enfermedad no parece tener ningún papel.

De forma paralela, hemos mejorado nuestro conocimiento acerca de esta enfermedad, definiendo mejor los factores de riesgo implicados y el riesgo de padecer esta complicación. A los clásicos factores de riesgo clínicos e histológicos (histología adenocarcinoma y grado histológico pobemente diferenciado), se han añadido factores moleculares dependientes del paciente y del tumor. La genética del paciente es un factor de riesgo esencial, al mismo nivel que el tipo de tumor y estadio, y debería ser incluida en los modelos predictivos de riesgo de ETV en pacientes con cáncer (13). De forma similar, las alteraciones moleculares del tumor son potentes "drivers" de trombosis en la población oncológica. Entre ellas, destacan los reordenamientos en ALK y ROS-1 en cáncer de pulmón no microcítico, o las mutaciones en BRAF o STK11 (14). Aunque el impacto en ETV de las alteraciones moleculares puede ser distinto dependiendo el tumor, como ocurre con las mutaciones en IDH, que son protectoras de trombosis en gliomas y neutras en los tumores biliares. Aún existe una notable necesidad de mejorar el conocimiento del perfil molecular del cáncer en relación con el riesgo de trombosis, como por ejemplo aclarar el papel de las mutaciones de KRAS en el riesgo de ETV en diferentes tipos de tumor (páncreas, pulmón o colon) o los subtipos moleculares (páncreas, colon). Recientemente se ha propuesto una nueva clasificación del riesgo de ETV de los diferentes tipos de tumores basado en un análisis desarrollado con inteligencia artificial. Se han reclasificado diversos tumores, otorgando muy alto riesgo al colangiocarcinoma y cáncer de vesícula biliar (al mismo nivel que el cáncer de páncreas o gástrico), alto riesgo a los sarcomas de partes blandas y riesgo intermedio al cáncer colorrectal. Al igual que somos capaces

de identificar mejor el riesgo de ETV, también somos capaces de identificar el muy bajo riesgo de padecer este tipo de eventos. Esto nos sugiere que debemos estratificar el paciente, no sólo para proponer terapia anticoagulante profiláctica, sino también a la hora de proporcionar una información adecuada basada en el riesgo, y evitar la sobreinformación que puede llegar a ocasionar un temor innecesario al paciente. Otros de los factores de riesgo de ETV que hemos definido mejor, es el riesgo de ETV de los diversos fármacos antitumorales, con especial relevancia a los incorporados recientemente a la práctica clínica, como es la inmunoterapia y la terapia dirigida. El riesgo de ETV de la quimioterapia sigue siendo bien conocido, con el cisplatino a la cabeza como el fármaco de mayor riesgo, pero sin olvidar que el riesgo varía de forma notable entre las diferentes familias de citostáticos, o incluso dentro de la misma familia (cisplatino riesgo mucho más elevado de ETV que oxaliplatino). La inmunoterapia parece asociarse a un incremento del riesgo significativo de eventos tromboembólicos arteriales (metaanálisis positivo [15]), sin embargo el riesgo de eventos venosos es más controvertido, aunque la evidencia más reciente sugiere una asociación clara entre inmunoterapia y ETV (9), sobre todo con la combinación de distintos inhibidores del punto de control e ipilimumab (16).

A nivel asistencial también ha habido cambios notables. Una de las preguntas indispensables en la práctica clínica asistencial que debemos incorporar actualmente a nuestra anamnesis son los antecedentes familiares y personales de trombosis, que asocian un riesgo muy elevado de padecer ETV en los estudios más recientes, incluso influye en el contexto de riesgo de recurrencia trombótica (10).

En la trombosis asociada a cáncer en 2026, ha cobrado especial importancia el riesgo de sangrado asociado a la terapia anticoagulante. Con la expansión de la terapia anticoagulante, tanto en el campo de la profilaxis como del tratamiento (tratamiento extendido más allá de 6 meses en pacientes con persistencia de factores de riesgo como cáncer activo o mantenimiento de la terapia antitumoral), el sangrado se ha convertido en una complicación clínica al menos igual de relevante que el riesgo de recurrencia trombótica, con incidencias observadas en grandes estudios observacionales y registros superiores a las de la recurrencia trombótica (17). Se han propuesto los primeros modelos predictivos de riesgo de sangrado (CAT-BLEED, BCAT y PREDICT-IA), aunque sólo ha sido validado externamente el modelo PREDICT-IA, desarrollado también mediante inteligencia artificial (procesamiento del lenguaje natural y *machine learning*). Se han propuesto diversos factores de riesgo de sangrado como el estadio, deterioro de la función renal, edad, tipo de tumor, tumor primario no resecado o la leucocitosis, y hemos sido capaces de diferenciar el riesgo de los tumores digestivos, siendo superior el ries-

go de sangrado en los superiores (esofagogástricos) en comparación con los inferiores (colorrectales). En cuanto a la reducción del riesgo de sangrado, 2 grandes ensayos clínicos (EVE [18] y APICAT [19]) han demostrado que el tratamiento extendido con apixabán a dosis profilácticas de 2,5 mg/12 horas más allá de 6 meses ofrece una ventaja en seguridad (riesgo de sangrado) manteniendo la eficacia (mismo riesgo de recurrencia) que la terapia habitual con apixabán a dosis plenas de 5 mg/12 horas. Diversos ensayos clínicos están en marcha con nuevos fármacos anticoagulantes (inhibidores del factor XI), siendo una de las ventajas de esta nueva familia el potencial menor riesgo de complicaciones hemorrágicas. Los primeros resultados han sido desalentadores con la parada de los dos primeros ensayos clínicos fase III con abelacimab (ASTER y MAGNOLIA) por menor eficacia y pobre reclutamiento.

En resumen, es obligación de los especialistas implicados en el manejo de los pacientes con cáncer informar del riesgo de trombosis al diagnóstico de la enfermedad. La información no debe ser homogénea e igual para todos los pacientes, se debe estratificar el riesgo de padecer esta complicación y proporcionar una información personalizada, apropiada para cada paciente. En los pacientes que reciben terapia anticoagulante también deben ser entrenados en la evaluación y riesgo de sangrado.

## BIBLIOGRAFÍA

- Von Hoff DD, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369(18):1691-703.
- Conroy T, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364(19):1817-25.
- Pelzer U, et al. Efficacy of Prophylactic Low-Molecular Weight Heparin for Ambulatory Patients With Advanced Pancreatic Cancer: Outcomes From the CONKO-004 Trial. *J Clin Oncol* 2015;33(18):2028-34.
- Maraveyas A, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. *Eur J Cancer* 2012;48(9):1283-92.
- Lobato-Delgado B, et al. Cancer-associated venous thromboembolism and its impact on survival in the ONCOTHROMB12-01 cohort study. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2025;60:101754.
- Frere C, et al. Incidence of Venous Thromboembolism in Patients With Newly Diagnosed Pancreatic Cancer and Factors Associated With Outcomes. *Gastroenterology* 2020;158(5):1346-1358.e4.
- Marin-Barrera L, et al. A Case-Control Analysis of the Impact of Venous Thromboembolic Disease on Quality of Life of Patients with Cancer: Quality of Life in Cancer (Qca) Study. *Cancers (Basel)* 2019;12(1):75.
- Lyman GH, et al. Morbidity, mortality and costs associated with venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Thromb Res* 2018;164 Suppl 1:S112-S118.
- Mulder FI, et al. Venous thromboembolism in cancer patients: a population-based cohort study. *Blood* 2021;137(14):1959-69.
- Muñoz AJ, et al. Development of a predictive model of venous thromboembolism recurrence in anticoagulated cancer patients using machine learning. *Thromb Res* 2023;228:181-8.

11. Strongman H, et al. Medium and long-term risks of specific cardiovascular diseases in survivors of 20 adult cancers: a population-based cohort study using multiple linked UK electronic health records databases. *Lancet* 2019;394(10203):1041-54.
12. White C, et al. Prevalence, symptom burden, and natural history of deep vein thrombosis in people with advanced cancer in specialist palliative care units (HIDDen): a prospective longitudinal observational study. *Lancet Haematol* 2019;6(2):e79-e88.
13. Muñoz A, et al. A Clinical-Genetic Risk Score for Predicting Cancer-Associated Venous Thromboembolism: A Development and Validation Study Involving Two Independent Prospective Cohorts. *J Clin Oncol* 2023;41(16):2911-25.
14. Dunbar A, et al. Genomic profiling identifies somatic mutations predicting thromboembolic risk in patients with solid tumors. *Blood* 2021;137(15):2103-13.
15. Ma Z, et al. Risk of Thromboembolic Events in Cancer Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Thromb Haemost* 2022;122(10):1757-66.
16. Lin J, et al. Thromboembolic events associated with immune checkpoint inhibitors in cancer patients: A Bayesian network meta-analysis. *Thromb Res* 2025;246:109243.
17. Weitz JI, et al. Cancer associated thrombosis in everyday practice: perspectives from GARFIELD-VTE. *J Thromb Thrombolysis* 2020;50(2):267-277. DOI: 10.1007/s11239-020-02180-x
18. McBane RD 2nd, et al. Extending venous thromboembolism secondary prevention with apixaban in cancer patients. The EVE trial. *J Thromb Haemost* 2024;22(6):1704-14.
19. Mahé I, et al. Extended Reduced-Dose Apixaban for Cancer-Associated Venous Thromboembolism. *N Engl J Med* 2025;392(14):1363-73.

# Avances en el tratamiento del colangiocarcinoma, ¿qué valor aportan las terapias dirigidas?

Jorge Adeva Alfonso

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

## INTRODUCCIÓN

Entendemos por colangiocarcinoma (CCA) un grupo heterogéneo de neoplasias epiteliales malignas originadas a lo largo de la vía biliar desde su origen en los díctulos biliares intrahepáticos hasta la desembocadura del coléodo en la papila de Vater. Se engloban, junto al carcinoma de vesícula biliar (CVB) y el carcinoma ampular, dentro del cáncer del tracto biliar (BTC). Los CCA a su vez se clasifican en intrahepáticos (iCCA) y extrahepáticos (eCCA); estos últimos, a su vez, se dividen en perihiliares (pCCA, clásicamente conocidos como tumores de Klatskin) y distales (dCCA). Esta clasificación marca importantes diferencias respecto a la epidemiología, clínica, pruebas diagnósticas y de estadificación, pronóstico o el propio tratamiento quirúrgico o locorregional. Sin embargo, hasta hace menos de una década, la localización anatómica no tenía implicaciones prácticas para el oncólogo médico a la hora de decidir el tratamiento sistémico para sus pacientes.

Afortunadamente, el avance en el conocimiento molecular ha puesto de manifiesto el elevado porcentaje de BTC con alteraciones moleculares accionables y el beneficio clínico asociado de las terapias dirigidas hacia estas. Precisamente, la localización anatómica recién mencionada, apunta a células tumorales troncales distintas para localización; esto explica que cada alteración molecular, aunque no exclusiva, sea más frecuente en una localización que en otra. Por ejemplo, mientras que las mutaciones de IDH1 (IDH1m) y las fusiones/reordenamientos de FGFR2 (FGFR2 f/r) son típicas en iCCA, la sobreexpresión de HER2 (HER2\_+3) es más frecuente en CVB y eCCA (1).

El ESMO Precision Medicine Working Group recomendó en 2020 la realización rutinaria de NGS en 4 tumores entre los que se encuentra el CCA (cáncer de pulmón no microcítico, cáncer de próstata y cáncer de ovario) (2). Algunos autores se lanzaron a denominar al CCA el “cáncer de pulmón de los tumores digestivos” (3). Las guías BTC

de ESMO han tenido que actualizarse en varias ocasiones por los rápidos avances; recomiendan la realización de NGS a todos los pacientes con BTC localmente avanzado o metastásico, antes o durante la primera línea. Con esto se pretende evaluar alternativas disponibles en forma de terapia dirigida, para la segunda línea o posteriores, que, como ahora veremos, es donde tienen aprobación (4).

Existen 5 alteraciones moleculares que cuentan con nivel ESCAT-I: *IDH1m* (I-A), *FGFR2 f/r* (I-B), *BRAF V600* (I-B), inestabilidad de microsatélites/pérdida de proteínas reparadoras de ADN (*MSI-H/ dMMR*) (I-C) y sobreexpresión de HER2 (*HER2\_+3*) (I-C). A cada una de ellas se le asigna un tratamiento específico su correspondiente gradación de beneficio clínico *MSCB v1.1*.

Las mutaciones en *IDH1* están presentes en el 13 % de pacientes con iCCA. Ivosidenib, un inhibidor oral de la enzima IDH1 mutada, ha sido la primera terapia dirigida guiada por biomarcador y en base a un estudio aleatorizado fase III (ClarIDHy); este ensayo demuestra un incremento en la SLP frente a PBO (2,7 meses vs. 1,4 meses, HR, 0,37) y una SLP12m de 21,9 % frente a 0 % (5). Respecto a la SG, el estudio demuestra un incremento estadísticamente significativo tras ajustarse el 70 % de pacientes de la rama PBO que realizaron cross-over a la rama de ivosidenib [HR 0,49, 95 % CI 0,34-0,70,  $p < 0,001$ ]. Estos datos han conducido a su aprobación por la FDA en 2021, por EMA en 2023; en España está disponible desde marzo de 2025. Las guías ESMO recomiendan ivosidenib en pacientes con CCA IDH1m que hayan progresado a una primera línea de tratamiento [I, A; ESMO-MCBS 2].

Las alteraciones genómicas de FGFR (*fibroblastic growth factor receptor*) generan una activación constitutiva de esta ruta. Los *reordenamientos o fusiones de FGFR2* se dan en torno al 8 % de los iCCA (6). A pesar de no disponer de datos provenientes de ensayos Ph3, existen 2 fármacos inhibidores de FGFR aprobados por las agencias reguladoras y disponibles en España (desde enero de 2024). *Pemigatinib*, inhibidor oral reversible de FGFR, en

base al estudio *FIGHT202* en el que se demuestra una TRO 35,5 % (7). *Futibatinib*, un inhibidor oral irreversible y selectivo de FGFR2, también obtuvo aprobación tras el estudio *FOENIX-CCA2* en el que logra una TRO 41,7 % (8). En las guías ESMO se recomienda el empleo de inhibidores de FGFR en pacientes con CCA y fusiones de FGFR2 que hayan progresado tras una primera línea de tratamiento sistémico [Futibatinib, III, A; ESMO-MCBS 3; Pemigatinib III, A; ESMO-MCBS 2].

Existe una carrera farmacológica tratando de accionar esta vía de FGFR con nuevos inhibidores entre los que destacan *derazantinib*, *erdafitinib* y *lirafugatinib* (*RLY-480*). Uno de los fármacos más prometedores dirigidos a este subgrupo de pacientes FGFR2 es *tinengotinib*, un inhibidor oral multi-kinasa. En ASCO GI 2024 y 2025 se presentaron datos del estudio fase II, que divide a pacientes con CCA avanzado refractarios a una línea de tratamiento en varias cohortes. Actualmente está en marcha el estudio fase III (*FIRST-308*, NCT05948475), que compara *tinengotinib* vs. quimioterapia en pacientes FGFR2 f/r y refractarios a otro inhibidor aprobado.

Con la sobreexpresión de HER2 (más prevalente en CVB y eCCA), *trastuzumab-pertuzumab* había sido el esquema con más evidencia en base al estudio tipo basket *MyPathway*. En 2024 la FDA concedió la aprobación acelerada agnóstica de T-DXT para pacientes con tumores sólidos avanzados refractarios HER2\_+3 (por IHQ) (9). En el mismo año, la FDA ha concedido la aprobación de *zanidatamab* específicamente en BTC también HER2\_+3, en base al estudio *HERIZON-BTC-01*, un estudio fase II no aleatorizado con *zanidatamab* en monoterapia donde se obtiene una TRO del 41 % y mSG de 15,5 m (10). En 2025 ha obtenido la aprobación por EMA. Las guías ESMO ya han incorporado estas dos opciones en su última versión [T-DXT: III, A; ESMO-MCBS 3; *Zanidatamab*: III, A; ESMO-MCBS 3].

La alteración BRAF V600, clásica en melanoma, se detectan en torno al 5 % de los pacientes con BTC. El estudio "Basket" *ROAR* emplea la combinación de *dabrafenib* (inhibidor de BRAF) y *trametinib* (inhibidor de MEK) en pacientes con tumores sólidos refractarios BRAF V600. En la cohorte de CCA se obtiene una TRO del 51 % (mSLP 9 m, mSG 14 m) (11). Las guías ESMO, a pesar de que este esquema tiene aprobación por FDA, pero no por EMA, recomiendan el empleo de *dabrafenib-trametinib* en pacientes con BTC y BRAF V600E que hayan progresado a una primera línea de tratamiento sistémico [III, A; ESMO-MCBS 3].

En la última versión de las guías ESMO, aunque a nivel agnóstico, se incluyen dos alteraciones más con nivel ESCAT-IC: fusiones de NTRK y fusiones de RET. Otra de las razones para tipificar molecularmente por NGS todos

los BTC es la posibilidad de encontrar ensayos clínicos basados en biomarcador dado que la oferta de estos es cada vez mayor tanto en las alteraciones previamente mencionadas como en otras menos frecuentes. Esto es el caso de la alta carga mutacional tumoral (*TMB-H*), mutaciones de *KRAS G12C*, amplificaciones de *MDM2*, mutaciones de *FGFR2* o mutaciones de *HER2* entre otras.

La primera línea de la enfermedad avanzada ha conseguido ser mejorada gracias a la adición de inhibidores de PD1/PDL1 al clásico cisplatino-gemcitabina, en bases a los estudios aleatorizados *TOPAZ-1* (durvalumab) y *Keynote-966* (pembrolizumab). Sin embargo, todas las terapias dirigidas que se han mencionado previamente, han tenido su desarrollo y aprobación en pacientes en segunda línea o posteriores. Con objeto de llevar la terapia dirigida a la primera línea existen ensayos clínicos para *IDH1m* (NCT06501625) y *HER2\_3+ (HERIZON BTC 302, NCT06282575; DESTINY-BTC01, NCT06467357)*.

## CONCLUSIÓN

A pesar del mal pronóstico y del difícil manejo que los pacientes afectados por BTC siguen requiriendo, los últimos años ha supuesto un claro avance en las opciones terapéuticas. La inmunoterapia en primera línea y las terapias dirigidas, guiadas por biomarcadores obtenidos por medio de estudios NGS, en segunda línea y posteriores, son ya una realidad incorporada en las últimas guías ESMO. Sólo por medio de la investigación y la colaboración de equipos multidisciplinares muy motivados será posible seguir mejorando la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

- Moeini A, Haber PK, Sia D. Cell of origin in biliary tract cancers and clinical implications. JHEP Rep Innov Hepatol 2021;3(2):100226.
- Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol 2020;31(11):1491-505.
- Gupta A, Kurzrock R, Adashek JJ. Evolution of the Targeted Therapy Landscape for Cholangiocarcinoma: Is Cholangiocarcinoma the 'NSCLC' of GI Oncology? Cancers 2023;15(5):1578.
- Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klümppen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2023;34(2):127-40.
- Zhu AX, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Final Overall Survival Efficacy Results of Ivosidenib for Patients with Advanced Cholangiocarcinoma With IDH1 Mutation: The Phase 3 Randomized Clinical ClarIDHy Trial. JAMA Oncol 2021;7(11):1669-77.
- Farshidfar F, Zheng S, Gingras MC, Newton Y, Shih J, Robertson AG, et al. Integrative Genomic Analysis of Cholangiocarcino-

- ma Identifies Distinct IDH-Mutant Molecular Profiles. *Cell Rep* 2017;19(13):2878-80.
- 7. Vogel A, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro GM, Melisi D, Al Rajabi RM, et al. An open-label study of pemigatinib in cholangiocarcinoma: final results from FIGHT-202. *ESMO Open* 2024;9(6):103488.
  - 8. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med* 2023;388(3):228-39.
  - 9. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2024;42(1):47-58.
  - 10. Harding JJ, Fan J, Oh DY, Choi HJ, Kim JW, Chang HM, et al. Zanidatamab for HER2-amplified, unresectable, locally advanced or metastatic biliary tract cancer (HERIZON-BTC-01): a multicentre, single-arm, phase 2b study. *Lancet Oncol* 2023;24(7):772-82.
  - 11. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1234-43.

# Cáncer de ovario. Nuevas opciones de tratamiento cuando el platino no es una opción

Andrés Redondo Sánchez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz. Madrid

## INTRODUCCIÓN

Clásicamente se ha definido la recaída “platino-resistente” del cáncer de ovario como aquella progresión tumoral que se producía dentro de los 6 meses siguientes a la finalización de la última terapia de platino. Aunque este criterio sigue vigente desde un punto de vista regulatorio, desde un punto de vista académico se prefiere hablar de la recaída en la que el platino no es una opción, sin especificarse un intervalo de tiempo desde el último platino. Así está definido en las últimas versiones de las guías clínicas de ESMO y de SEOM-GEICO.

Durante la última década, el tratamiento de estas pacientes se ha basado en una monoquimioterapia +/- bevacizumab. El ensayo AURELIA mostró hace más de 10 años que la adición de bevacizumab a la quimioterapia incrementaba la tasa de respuestas y la supervivencia libre de progresión (SLP), sin mejorar la supervivencia global (SG). Se identificó también que existía una sinergia interesante entre paclitaxel semanal y bevacizumab.

Recientemente se han comunicado resultados positivos de 3 ensayos fase III que van a suponer un cambio significativo en el abordaje terapéutico de este escenario.

## ENSAYO MIRASOL: MIRVETUXIMAB SORAVTANSINA

Fase III dirigido para pacientes con tumores con sobreexpresión del receptor de folato alfa, que comparaba este ADC frente a quimioterapia (a elección por el investigador).

Los resultados mostraron que mirvetuximab conseguía una mejoría estadísticamente significativa de la SLP, SG y tasa de respuestas. Como toxicidad más significativa se identificó una queratopatía reversible. Este fármaco ya cuenta con aprobación EMA, pendiente de precio-reembolso en España.

## ENSAYO ROSELLA: RELACORILANT

Fase III dirigido a pacientes no seleccionadas por biomarcador, que comparaba nab-paclitaxel semanal +/- relacorilant, que es un antagonista del receptor de glucocorticoides. El estudio utilizó nab-paclitaxel como “compañero” de relacorilant para evitar tener que utilizar corticoides como premedicación. El brazo que incluía relacorilant mejoró la SLP y con una tendencia también a una mejor SG (pendiente de análisis final para ver si alcanza la significación estadística). Como toxicidad, se observó un aumento de la toxicidad hematológica y digestiva habitualmente asociada a nab-paclitaxel. Está pendiente de aprobación EMA.

## ENSAYO KEYNOTE B96: PEMBROLIZUMAB

Primer ensayo fase III que ha demostrado en cáncer de ovario una mejoría estadísticamente significativa en SLP y SG con la incorporación de una inmunoterapia, en concreto pembrolizumab al esquema paclitaxel semanal +/- bevacizumab. El estudio ha sido positivo para “all comers”, independientemente del estatus de PD-L1. Está pendiente de aprobación EMA.

# Cáncer de ovario. Opciones de tratamiento en pacientes HRP. Opciones de tratamiento a futuro

Antonio Casado<sup>1</sup>, Gloria Marquina<sup>1</sup>, Melody Marrero<sup>1</sup>, César Gómez<sup>1</sup>, Marcela Paz Berrios<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos (HCSC). Madrid. <sup>2</sup>Fundación Arturo López Pérez. Santiago de Chile, Chile

## INTRODUCCIÓN

La deficiencia de recombinación homóloga (HRD) hace referencia a la reparación de DNA mediada por recombinación homologa (HRR), una vía bioquímica responsable de la reparación de las roturas de DNA de doble cadena, restaurando la secuencia original de DNA en el lugar en el que se ha producido daño en el material genético.

El estado HRD contribuye a la inestabilidad genómica (GIS) y puede ser causada por alteraciones genéticas hereditarias o somáticas que llevan a perdida de función en genes tales como BRCA-1 o BRCA-2, pero también por mutaciones o metilación de otros genes de la vía HRR e incluso por otros mecanismos no bien definidos en este momento (1). Hoy, el conocimiento del análisis de HRD en cáncer, mejora las decisiones terapéuticas y representa un avance en la Medicina de precisión (2).

HRP se refiere a un sistema intacto de reparación del DNA mediante recombinación homologa (“proficiency”). Aproximadamente, un 50 % de los tumores serosos de alto grado ováricos son HRP, es decir, no muestran mutaciones en los genes BRCA-1/BRCA-2, ni en otros genes involucrados en la vía de reparación homóloga o alteraciones genómicas asociadas a HRD.

Las poli ADP-ribosa polimerasas (PARP) constituyen un grupo de múltiples proteínas, al menos 17, dedicadas a la reparación del ADN, tanto a los daños de cadena simple (“single strand breaks”, SSB) como de doble cadena (“double strand breaks”, DSB). Las enzimas PARP-1, PARP-2 y PARP-3 han sido las más estudiadas. La más importante de ellas es PARP-1. Los inhibidores de la PARP (iPARP) atrapan PARP-1 y PARP-2 en los sitios dañados del DNA y con ello evitan el reclutamiento de proteínas adicionales para la reparación del DNA. Para resolver los DSB se necesita la maquinaria proteica de la HRR (3).

HRP se considera un marcador pronóstico negativo asociado a una mayor resistencia primaria a platinos e inhibidores de la PARP y tendencia a unas supervivencias más cortas (4).

## CARACTERÍSTICAS DE LAS ENFERMAS CON CÁNCER DE OVARIO SEROSO DE ALTO GRADO HRP

Las enfermas HRP tienden a tener una mediana de edad mayor comparadas con las enfermas con tumores HRD (5) y podrían tener una menor tasa de resecciones completas y óptimas (R0) que las pacientes HRD. Un análisis retrospectivo sobre 352 enfermas sugirió que las enfermas HRP requirieron un mayor número de ciclos de quimioterapia neoadyuvante previos a la valoración de cirugía de intervalo comparadas con pacientes con mutaciones en BRCA y otros defectos que conducen a HRD, así como a una posible menor tasa de resección completa (R0) (6). Este hecho junto con la aparente menor tasa de resección completa en la cirugía primaria o en la cirugía de intervalo reflejaría una mayor resistencia a las terapias sistémicas en el grupo de enfermas HRP.

En la tabla I se resumirían las características clínico-patológicas más habituales de las enfermas HRP comparadas con las pacientes HRD.

## PERFIL GENÓMICO

Las características moleculares de los tumores serosos de alto grado HRP no están bien definidas, al contrario de lo que ocurre en los tumores con la vía de recombinación homologa inactivada, causada por alteraciones genéticas o epigenéticas en los genes BRCA y otros genes involucrados en la reparación por recombinación homóloga del DNA, como BRIP1, PALB2, RAD 51C o RAD51D.

Tabla I.

	HRP	HRD
Mediana de edad (años)	63-64	BRCA germinal: 54-58,5 BRCA somática/HRD (+): 58-62
Frecuencia	50 %	50 %
Histología no serosa	20 %	BRCA germinal: 6 % BRCA somático/HRD (+): 0 %
Características moleculares	Amplificación CCNE1/ AKT2 Duplicación genoma completo	BRCA1 y BRCA 2 u otros genes HR (BRIP1, PALB2, RAD51C, RAD51D)
Mediana de ciclos de quimioterapia neoadyuvante	4	BRCA germinal: 3 BRCA somático/HRD (+): 3
Tasa de citorreducción óptima completa	60 %	BRCA germinal: 83 % BRCA somático/HRD (+): 77 %
Mediana de SLP (meses)	5,4-16,9	BRCA germinal: 23,5-25 BRCA somático/HRD (+): 20,2-25,2
Mediana de supervivencia global	40,4-42,3	BRCA germinal: 68,8 BRCA somático/HRD (+): 69,2

Adaptada de Stiegeler N, et al. *Frontiers in Oncology* 2024 (7).

Una alteración frecuente de las células HRP es la alteración genética en las vías bioquímicas de señalización de la ciclina E1, codificada por el gen CCNE1, y los genes para ciclinas dependientes de quinasa (CDK) (8). La ciclina E1 es importante en la transición del ciclo celular G1/S a través de su activación de la ciclina dependiente de quinasa 2 (CDK2), permitiendo a la célula su entrada en la fase S. La escasez de ciclina 1 mantiene a la célula en la fase G1 manteniendo CDK2 inactivo. La expresión de CCN1 depende del factor de transcripción E2F que está unido a la proteína retinoblastoma (Rb) en su estado inactivado. El complejo ciclina E1/CDK2 es capaz de fosforilar Rb y de regular al alza su propia expresión bajo ciertas condiciones, independiente de los estímulos mito génicos. Es importante tener en cuenta que también el complejo ciclina E1/CDK2 es un componente importante del proceso de remodelación de la cromatina requerido para la replicación del DNA. La sobreexpresión de ciclina E1 se ha podido comprobar que incrementa la velocidad de la transición de las células tumorales de la fase G1 a la fase de S, lo que conduce a un stress replicativo, a la duplicación del genoma completo, aumentando la desregulación de genes implicados en la proliferación y supervivencia celular, todo lo cual se asocia a resistencia a fármacos citotóxicos y terapias con diana molecular (7,9).

Posiblemente, la amplificación de CCNE1 es el mecanismo mejor conocido del estatus de HRP en tumores serosos de alto grado, y aproximadamente el 40 % de estos tumores serosos de alto grado HRP muestran amplificación de CCNE1. Es llamativo que las mutaciones en los genes involucrados en la recombinación homologa y

la amplificación de CCNE1 son eventos moleculares mutuamente excluyentes, de tal modo que los tumores con amplificación de CCNE1 y sobreexpresión de ciclina E1 son más probables que sean resistentes a la terapia basada en platino e inhibidores de la PARP debido al estatus HRP (7,9,10).

La amplificación de proteína serina/treonina quinasa AKT2 se ha podido demostrar que es un marcador de mal pronóstico en cáncer epitelial de ovario y se asocia con la amplificación de CCNE1 (11). La co-amplificación de ambos eventos moleculares podría ser explicada al menos en parte por su proximidad en el cromosoma 19q. Los análisis moleculares en ambas vías han indicado que los tumores con amplificación de CCN1 dependen de múltiples genes en las vías CDK y AKT, por lo que la inhibición combinada de CDK2 y AKT podría tener actividad antitumoral sinérgica, teniendo una base racional para su desarrollo.

Es de interés que los tumores serosos papilares de alto grado con alteraciones en CDK12 podrían representar un único subgrupo que parece HRP, pero que podrían tener mayor susceptibilidad a la quimioterapia y los inhibidores de la PARP que otros tumores HRP (12).

## CARACTERÍSTICAS INMUNOLÓGICAS

Independientemente de la calidad de la cirugía citorreductora y de la quimioterapia, los linfocitos infiltrantes

de tumores (TIL) y su mayor número parecen un factor pronóstico establecido en cáncer de ovario y podrían ser relevantes para respuesta a las terapias inmunológicas (13). Los tumores HRD tienen un incremento en el cociente CD8+/CD4+ de TIL y un mayor número de células T peritumorales. Por el contrario, los tumores HRP se caracterizan por un fenotipo frío o no inflamatorio, con menor número de TIL CD3+ y CD8+ así como una disminución de la expresión de PD-1 y PD-L1. La expresión de PDL1 y PD1 es mayor en tumores BRCA mutados y a su vez, los tumores BRCA mutados, tienen mayor carga mutacional (TMB). Los tumores HRP tienden a tener una carga mutacional (TMB) más baja por su sistema intacto de reparación homóloga del DNA, lo que también predeciría una menor respuesta al bloqueo inmune de los "checkpoints" (14).

## ALTERNATIVAS DE TRATAMIENTO PARA LAS ENFERMAS CON TUMORES HRP

### Quimioterapia

El tratamiento estándar de estas pacientes al diagnóstico continúa siendo el uso de carboplatino y paclitaxel, con o sin bevacizumab, administrados cada 3 semanas. La quimioterapia neoadyuvante seguida de cirugía de intervalo se reserva para las enfermas con bajas posibilidades de alcanzar una citorreducción completa macroscópica de la enfermedad de acuerdo con la valoración de un comité multidisciplinario, idealmente en los subtipos de tumores más sensibles a quimioterapia, y sobre todo en enfermas con mal estado general. Ahora bien, se reconoce que hay una correlación entre el estatus HR y los beneficios, las remisiones, a la terapia basada en platino, de tal manera que las enfermas con tumores HRP alcanzarían tasas de remisiones más bajas, así como supervivencias libres de progresión (SLP) variables, entre 5,4 meses (como en el estudio PRIMA en el que se incluyeron enfermas de especial mal pronóstico) a 16,9 meses (15).

Es de interés un análisis exploratorio proveniente del estudio VELIA/GOG-3005 en el que dosis densas de paclitaxel fueron comparadas con la administración de paclitaxel cada 3 semanas en enfermas con mutaciones germinales en BRCA 1/2. Las enfermas pudieron recibir en este estudio carboplatino con paclitaxel cada 3 semanas o carboplatino con paclitaxel semanal (dosis densas), estas diferentes administraciones de tratamiento fueron un factor de estratificación. En el año 2019 se publicaron los resultados del ensayo clínico de fase III VELIA/GOG-3005, en el que se estudió la eficacia del iPARP veliparib en pacientes con cáncer de ovario seroso de alto grado de estadio III-IV (16). En este estudio se incluyeron 1140 pacientes, de las cuales 1132 fueron analizadas por

esquema de paclitaxel recibido. Las enfermas se aleatorizaron en 3 grupos (6 ciclos de quimioterapia seguida de placebo, 6 ciclos quimioterapia más veliparib seguida de placebo y quimioterapia más veliparib seguida de veliparib de mantenimiento durante 30 ciclos). En el ensayo se permitía tanto la cirugía de citorreducción primaria como de intervalo. La mediana de SLP en las pacientes con mutación en BRCA fue de 34,7 meses en el grupo de mantenimiento con veliparib frente a 22 meses en el grupo control con quimioterapia exclusiva con una "hazard ratio" (HR) = 0,28 (IC 95 %, 0,28-0,68;  $p > 0,001$ ). En la cohorte HRD, fue de 31,9 meses frente a 25 meses, con HR = 0,57 (IC 95 %, 0,43-0,76;  $p < 0,001$ ). En el total de las 1132 pacientes incluidas en los 3 brazos del estudio con diferentes regímenes de paclitaxel, las enfermas tratadas con dosis densas ( $n = 586$ ) frente a las tratadas cada 21 días ( $n = 546$ ), se observó una mediana de SLP más prolongada a favor del grupo de dosis densas (análisis por ITT 20,5 vs. 15,7 meses, HR 0,77; en las enfermas con HRP, 15,1 vs. 11,8 meses, HR de 0,64; En las pacientes BRCA no mutadas, 18,0 vs. 12,9 meses, HR 0,70. Es decir, paclitaxel semanal fue tolerable y se asoció a una mayor SLP en las enfermas HRP en enfermas BRCA germinal no mutadas, frente a paclitaxel cada 3 semanas. El paclitaxel a dosis densas se asoció a una mayor toxicidad (mayor incidencia de grados 3/4 de neutropenia, fatiga y anemia comparado con las enfermas que recibieron paclitaxel cada 3 semanas (17). Dado que los datos prospectivos procedentes de otros estudios en enfermas de reciente diagnóstico como el GOG-0262 (18) o el estudio ICON-8 (19) (NCT01654146), en los que no hubo diferencias entre la administración cada 21 días vs. la administración semanal, no se evaluaron los datos de eficacia en función del estatus de recombinación homóloga (HR), se requieren estudios adicionales para confirmar estos hallazgos del estudio VELIA y definir la población óptima para dosis densas de paclitaxel. El estudio SALVOVAR (GINECO-OV130b/ENGOT-ov78) está actualmente comparando el régimen de dosis densas de paclitaxel con el estándar cada 3 semanas en enfermas con mal pronóstico, es decir, con escasa quimiosensibilidad (CA12.5 KELIM <1.0) y con enfermedad residual en la cirugía de intervalo. Las enfermas pueden recibir o no bevacizumab (20).

Otro enfoque de tratamiento para las pacientes HRP en estudio en el momento actual es el uso de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). La hipertermia tiene un potencial efecto citotóxico directo, la administración intraperitoneal de quimioterapia puede conllevar mayor penetración en los tejidos y la hipertermia puede incrementar la sensibilidad a compuestos de platino mediante la inducción de déficit de la recombinación homóloga (21). En el estudio OVIHIPEC -1, 245 enfermas con cáncer de ovario en estadios III, entre 18 y 76 años de edad, reclutadas entre el 2007 y el 2016, que no progre-

saron durante al menos 3 tratamientos de quimioterapia neoadyuvante, fueron asignadas aleatoriamente a cirugía de intervalo (sin HIPEC) o a cirugía de intervalo con HIPEC (100 mg/m<sup>2</sup> de cisplatino). Posteriormente, las enfermas recibieron 3 tratamientos adicionales tras la cirugía. Tanto los análisis iniciales de este estudio (corte de datos 31 de marzo de 2017) como en un análisis posterior a largo plazo —5 años después del primer análisis— (corte de datos 31 de marzo de 2022), confirmaron la mejoría significativa en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) con la adición de HIPEC a la cirugía de intervalo en enfermas para las cuales la cirugía primaria óptima se consideró inadecuada, no factible, tratadas con quimioterapia neoadyuvante (mediana de SLP 10,7 meses vs. 14,3 meses, HR 0,63, IC 95 % 0,48-0,83) y la SG (mediana de 33,3 meses vs. 44,9 meses, HR 0,70 (IC 95 % 0,53-0,92) (22). El análisis exploratorio de subgrupos fue *post hoc* para la edad (menores vs. mayores de 65 años), histología (serosos de alto grado vs. otras), estatus BRCA1/2 (BRCA 1/2 mutadas vs. HRD vs. HRP). El efecto de HIPEC sobre la SLP y sobre la SG fue influenciado por el estatus BRCA 1 / 2, con una significativa interacción del efecto del tratamiento en la SLP ( $p = 0,015$ ) y en la SG ( $p = 0,016$ ). Las enfermas con estatus HRD sin mutaciones en BRCA 1/2 obtuvieron el mayor beneficio de HIPEC, datos opuestos a la población BRCA 1/2 mutada, ni hubo una mejora significativa en la población HRP/BRCA nativa (“wild-type”), un resultado ciertamente heterogéneo y que sugiere que las enfermas con tumores HRP mantienen cierta resistencia a la quimioterapia a pesar de añadir hipertermia. Estos resultados deben ser interpretados con cautela.

En un análisis reciente retrospectivo (2018-2024) en 74 enfermas sometidas a cirugía de intervalo, con o sin HIPEC, 39,2 % (29 enfermas) fueron HRD. La mediana de supervivencia libre de enfermedad (“disease free survival”, DFS) fue mayor en las enfermas HRD comparadas con las pacientes HRP (40,5 meses frente 11,4 meses, HR 0,32 (95 % IC 0,19-0,57,  $p = 0,0001$ ) (23). Este pequeño estudio retrospectivo no tenía suficiente poder estadístico para determinar el grado de beneficio del uso de inhibidores de la PARP respecto de la contribución independiente de HIPEC (las enfermas HRD recibieron más iPARP de mantenimiento que las enfermas HRP).

La relevancia precisa del estatus de recombinación homóloga (RH) en predecir la remisión y supervivencia con HIPEC, es decir si añade un beneficio significativo a los iPARP en la población HRD o si ofrece un beneficio en enfermas inelegibles para iPARP o en población HRP, podría ser abordada en los estudios actuales, tales como el GOG-3068 (HOTT) (NCT05659381), NCT05827523 (FOCUS / KOV-04), NCT04473339 o NCT03772028 (OVHIPEC-2).

## Inhibidores de la PARP (iPARP)

La terapia de mantenimiento con iPARP es hoy parte de la terapia estándar en enfermas con mutaciones patogénicas en BRCA 1/2 y/o HRD, grupos en los que se ha observado el mayor beneficio de este tratamiento de mantenimiento. Sin embargo, las enfermas HRP pueden obtener beneficio del uso de niraparib o rucaparib. En el estudio fase III PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012, las enfermas con tumores de ovario BRCA nativo o con tumores HRP que respondieron a quimioterapia de primera línea tuvieron una mediana de SLP de 8,1 meses frente a 5,4 meses respecto al mismo grupo de enfermas tratadas con placebo de mantenimiento (HR 0,65; IC 95 % 0,49-0,87), con una probabilidad de supervivencia a los 2 años del 81 % en el grupo de enfermas tratadas con niraparib vs. 59 % en el grupo placebo (15).

En septiembre de 2024 se comunicaron los resultados finales de SG, con una mediana de seguimiento de 73,9 meses. En esta actualización, la población sin deficiencia en la recombinación homóloga mantuvo beneficio del tratamiento de niraparib frente a placebo (HR 0,67, IC del 95 % 0,50-0,89). Numéricamente, la SLP a 5 años favoreció niraparib, con un porcentaje mayor de pacientes libres de progresión en comparación con placebo (22 % vs. 12 % en la población general del estudio y 35 % vs. 16 % en la población HRD positiva, con deficiencia en la recombinación homóloga) (24).

En 2022 se publicaron los datos del estudio PRIME, un ensayo clínico fase III realizado en población asiática con cáncer de ovario avanzado de reciente diagnóstico, no tratadas previamente, aunque a diferencia del estudio PRIMA, sí se permitió la inclusión de pacientes en estadio III sin enfermedad residual tras cirugía primaria. También se permitió la inclusión de pacientes independientemente del estatus molecular, aunque en este caso, la evaluación del estatus HRD para el análisis de subgrupos no se realizó con Myriad MyChoice, sino con BGI assay (BGI Genomics). Todos los subgrupos (BRCA mutado y nativas “wildtype”; HRD/HRP) se beneficiaron del tratamiento de mantenimiento con niraparib (25).

Actualmente, niraparib está aprobado y financiado en España como tratamiento de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario avanzado (estadios III-IV) en respuesta completa o parcial tras una primera línea de quimioterapia basada en platino, independientemente del estatus HR (26). Niraparib está por tanto contemplado su uso en enfermas con carcinomas de ovario de alto grado y HRP en diferentes guías de consenso.

En un análisis exploratorio en el estudio VELIA/GOG-3005, en el que se estudió la eficacia del iPARP veliparib en 1140 pacientes con cáncer de ovario seroso de alto

grado estadio III-IV (16) que se aleatorizaron en 3 grupos (brazo 1, 6 ciclos de quimioterapia seguida de placebo, brazo 2, 6 ciclos quimioterapia más veliparib seguida de placebo y brazo 3, quimioterapia más veliparib seguida de veliparib de mantenimiento durante 30 ciclos), algunas enfermas con tumores HRP y escasa sensibilidad a la quimioterapia, podrían haber tenido un beneficio transitorio, aunque no significativo, de la adición de veliparib a carboplatino y paclitaxel (mediana de SLP de 14,7 meses frente 6,7 meses, HR 0,62, IC 95 % 0,37-1,05) y un mayor beneficio en SLP (brazos 2 y 3). Se pudo observar un beneficio en SLP no significativo en enfermas HRP y un KELIM (tasa K constante de eliminación de CA12.5) desfavorable. Esta observación podría ser debida potencialmente como resultado de un efecto de químico sensibilización de veliparib, si bien requeriría de confirmación en otros estudios (27).

En el ensayo clínico fase III ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45, publicado en 2022, se evaluó la eficacia de rucaparib frente a placebo como terapia de mantenimiento en pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de ovario (28). En este estudio se incluyeron 538 pacientes con cáncer de ovario de alto grado de nuevo diagnóstico estadios III-IV que hubieran recibido cirugía de citorreducción (primaria o de intervalo) con o sin enfermedad residual y entre 4 y 8 ciclos de quimioterapia basada en platino. Se permitió el uso de bevacizumab, aunque solo durante la quimioterapia, no como mantenimiento. Además, se incluyeron pacientes independientemente de su estatus molecular. A diferencia de los otros estudios de iPARP en primera línea, en ATHENA-MONO la aleatorización fue 4:1 (rucaparib 600 mg 2 veces al día versus placebo) (28). La población BRCA-1/2 nativa fue del 78,6 % y el total de tumores HRD negativos (HRP) fue de un 44,2 %. En este estudio, también se objetivó beneficio estadísticamente significativo en la población HRP (12,1 versus 9,1 meses, HR 0,65, IC 95 % 0,45-0,05).

Actualmente, en España, se dispone de la aprobación del uso y reembolso de rucaparib como tratamiento de mantenimiento en cáncer de ovario avanzado tras primera línea de tratamiento con quimioterapia (29). Rucaparib está, así mismo, contemplado su uso en enfermas con carcinomas de ovario de alto grado y HRP en diferentes guías de consenso.

## Antiangiogénicos

Los factores de crecimiento del endotelio vascular son promotores clave del crecimiento tumoral. Desde hace años, se ha argumentado que podría haber sinergia entre inhibidores de la PARP con antiangiogénicos, con una limitada toxicidad, basado en estudios preclínicos. Se ha observado *in vitro* que la hipoxia produce una disminución de las proteínas implicadas en la reparación del ADN por

recombinación homóloga, como BRCA-1 y RAD51, lo que aumentaría la sensibilidad a los inhibidores de la PARP. Además, la inhibición de VEGF-3 disminuye los niveles de BRCA-1/2 en las células tumorales. Estos datos sugieren que el uso de antiangiogénicos de forma concomitante con inhibidores de la PARP podría ser una mejor estrategia que usar estos agentes de manera aislada. Progresivamente se ha ido acumulando experiencia clínica sugiriendo beneficio de la combinación de esta estrategia (30). Además, estudios retrospectivos en enfermas con recaídas tardías sensibles a platino han mostrado una mayor SLP en enfermas con sobreexpresión de ciclina E1 (medianas de 16,3 meses versus 7,1 meses,  $p = 0,010$ ) (31).

Aunque bevacizumab añadido a carboplatino y paclitaxel no incrementó la supervivencia global en toda la población de pacientes incluidas en el estudio ICON-7, conviene recordar que sí se observó un beneficio en supervivencia global en pacientes de mal pronóstico, un grupo predefinido de 502 enfermas de mal pronóstico (de las 1528 enfermas incluidas en este estudio), enfermas en estadio IV, estadios III inoperables de entrada o con enfermedad residual de 0-1 o mayor de 1 cm). En estas pacientes, la mediana de SG para las tratadas con bevacizumab fue de 39,3 meses (IC 95 % 37,0-41,7) y de 34,5 meses (32,0-37,0) para el grupo control de quimioterapia exclusiva (log-rank  $p = 0,03$ ) (HR 0,73) (32).

Una tendencia a una mejora similar en supervivencia global también fue observada en enfermas de alto riesgo con una enfermedad residual mayor de 1 cm en la cirugía primaria en el estudio GOG-2018, y en estadios IV, si bien en el análisis final de supervivencia global de este estudio no pudo confirmarse un beneficio en supervivencia global a largo plazo derivada del uso de bevacizumab ni reproducir los datos observados en el estudio ICON-7. Los autores han reconocido, no obstante que el beneficio en supervivencia global podría estar los cruzamientos y las distintas terapias tras progresión, si bien la tendencia a una mejor supervivencia global fue clara en estadios IV, con una mediana de supervivencia posprogresión en el brazo de bevacizumab concurrente con quimioterapia y de mantenimiento de 23,7 meses que comparado con el brazo control la HR ajustada fue de 0,88 (IC 95 % 0,69-1,12;  $p = 0,028$ ) (33). Este estudio demostró una SLP significativamente mayor en enfermas sin mutaciones en los genes de la recombinación homologa (HRR) que recibieron bevacizumab además de la quimioterapia estándar con carboplatino y paclitaxel (HR 0,71, IC 95 % 0,60-0,85,  $p = 0,0001$ ).

Basado en diferentes estudios preclínicos, y en estudios clínicos, existe evidencia de que los iPARP podrían ser más efectivos en combinación antiangiogénicos. En el estudio de fase II aleatorizado AVANOVA en enfermas recurrentes sensibles a platino, en el que se incluyeron

101 pacientes con cáncer de ovario de alto grado, con histología serosa o endometrioide e independientemente del estatus de BRCA o HR (HRD o HRP) (33). Las enfermas fueron asignadas a niraparib (300 mg/día) combinado con bevacizumab, 15 mg/kg de peso cada 21 días ( $n=48$ ) o a niraparib 300 mg/día como agente único ( $n=49$ ). La mediana de seguimiento fue de 16,9 meses. La combinación de niraparib y bevacizumab significativamente mejoró la SLP en comparación con niraparib como agente único, 11,9 meses frente a 5,5 meses (IC 95 % 8,5-16,7 y 3,8-6,3, respectivamente, HR 0,35, IC 95 % 0,21-0,57,  $p<0,0001$ ) y merecería estudiarse de manera más amplia en este contexto (34). El tratamiento previo con bevacizumab fue permitido. El análisis por subgrupos sugirió que la SLP se mejoró con la combinación respecto a niraparib en monoterapia, independientemente del estatus HR o del intervalo libre de quimioterapia.

Es conocido que la secreción de los factores VEGF están involucrados en el desarrollo y mantenimiento de la ascitis. En enfermas recurrentes resistentes a platino, en el estudio AURELIA se pudo demostrar que la adición de bevacizumab a la monoquimioterapia (paclitaxel, topotecan, Caelyx) mejoró el control de la ascitis, lo cual es relevante para la población HRP en la que es más habitual la cirugía de citorreducción incompleta, subóptima, recurrencias más tempranas y presencia de ascitis (35).

El valor de la combinación de niraparib con bevacizumab como terapia de mantenimiento en enfermas de reciente diagnóstico, ha sido estudiado en un estudio de fase II, el estudio OVARIO, un ensayo con brazo único en el que se incluyeron 105 pacientes con nuevo diagnóstico de cáncer de ovario de alto grado estadios IIIB-IV, con histología serosa o endometrioide e independientemente del estatus de BRCA o HRD. Otras histologías no mucinosas se incluyeron únicamente si eran pacientes con mutación germinal en BRCA. Se permitió la inclusión de pacientes tratadas con cirugía de citorreducción (primaria o de intervalo) con o sin enfermedad residual y quimioterapia de primera línea basada en platino y con al menos 3 administraciones de bevacizumab en los últimos 3 ciclos (36). La tasa de SLP a los 18 meses –objetivo primario del estudio– fue de 62 % (intervalo de confianza 95 % entre 52-71 %) en la ITT. En las enfermas con tumores HRD la tasa de SLP fue de 76 %, mientras que en la de los tumores HRP o estatus HR desconocido fue de 47 % y 56 %, respectivamente. La mediana de SLP fue de 19,6 meses en la ITT. En el análisis por subgrupos, el mayor beneficio se observó en la población HRD (28,3 meses), seguido de la población HRP (14,2 meses) y HR desconocida (12,1 meses).

Niraparib con o sin bevacizumab como terapia de mantenimiento está siendo estudiado en la actualidad en enfermas de reciente diagnóstico en los estudios de fase III

de gran tamaño del grupo francés GINECO NIRVANA-1 (NCT05183984) y el estudio alemán AGO-OVAR 28/ENGOT-ov57 (NCT05183984).

Aunque existe evidencia del interés en la combinación de olaparib y del inhibidor de los VEGF 1, 2 y 3, cediranib, en enfermas con carcinomas epiteliales de ovario, tanto preclínica –la inhibición del receptor VEGF-3 ha demostrado reducir la expresión en células de cáncer de ovario e incrementar su químicosensibilidad–, como clínica en diferentes estudios fase I, II (CONCERTO, BAROCCO,...) y III, el papel de esta combinación no está definido en el momento actual en el tratamiento de cáncer de ovario y en particular en el tratamiento de enfermas con tumores HRP.

El estudio NRG-GY004 (NCT02446600) fue un ensayo apadrinado por el NCI de fase III, aleatorio y abierto realizado en los Estados Unidos y Canadá en el que se examinó si la combinación de cediranib y olaparib era superior o no a olaparib como agente único y a las combinaciones de platino en enfermas platino-sensibles. Las pacientes elegibles tuvieron cáncer de ovario seroso de alto grado o endometrioide de alto grado, asignándose aleatoriamente 1:1:1 a quimioterapia basada en platino, olaparib (300 mg cada 12 horas) u olaparib 200 mg cada 12 horas/cediranib, 30 mg diarios. El criterio de valoración principal fue la SLP en la población por intención de tratar. Entre el 4 de febrero de 2016 y el 13 de noviembre de 2017, se asignaron aleatoriamente 565 pacientes elegibles. La mediana de SLP fue de 10,3 (IC 95 % 8,7-11,2), 8,2 (IC 95 % 6,6-8,7) y 10,4 (IC 95 % 8,5-12,5) meses con quimioterapia, olaparib y olaparib/cediranib, respectivamente. Olaparib/cediranib no mejoró la SLP versus quimioterapia (cociente de riesgo relativo [HR] 0,86; IC 95 % 0,66-1,10;  $p = 0,077$ ). Sin embargo, en las pacientes con una mutación germinal en BRCA-1/2, tanto olaparib como olaparib/cediranib, tuvieron una actividad clínica significativa, con medianas de SLP de 10,5 meses para quimioterapia, 18 meses para la combinación oral (HR 0,55) y 12,7 (HR 0,63) para olaparib (37).

Los resultados de un estudio de gran tamaño, el estudio del ICON-9, del cual se esperan resultados en un próximo futuro con gran interés, liderado por el NCRI británico en colaboración con la GCIG, de fase III randomizado, las enfermas con recurrencia platino-sensible se asignaron a quimioterapia con cediranib, 6 tratamientos, seguido de mantenimiento con cediranib 20 mg diarios y placebo, o a quimioterapia con cediranib, 6 tratamientos, seguido de mantenimiento con cediranib 20 mg diarios y olaparib 300 mg cada 12 horas (38).

Un estudio similar al NRG-GY004, el estudio de fase III NRG-GY 005, en el que se estudió la combinación de cediranib y olaparib frente a olaparib como agente único,

pero en 562 pacientes platino-resistentes y refractarias (1 a 3 terapias previas fueron permitidas, no se permitió la exposición previa a bevacizumab) a platinos. La combinación de olaparib y cediranib no fue superior al tratamiento estándar en monoterapia en esta población de pacientes platino-resistentes o platino-refractarias (39).

### Cirugía de citorreducción secundaria

Es conocido el papel de la cirugía de citorreducción secundaria en enfermas con recaída tardía, en enfermas platino-sensibles, para toda la población de pacientes, si bien la mayoría de los estudios realizados fueron efectuados en una época en la que los nuevos agentes biológicos dirigidos, tales como bevacizumab o inhibidores de la PARP no estaban rutinariamente implementados (7,40). Se ha esgrimido también la posibilidad de que la cirugía de citorreducción secundaria pudiera tener un papel en enfermas resistentes a platino basado en estudios experimentales y en estudios clínicos de pequeño tamaño retrospectivos, y en particular, en enfermas HRP, se ha especulado que el valor de la cirugía de citorreducción secundaria podría tener un significado similar al que tiene en las enfermas diagnosticadas de tumores serosos papilares de bajo grado, fundamentalmente enfermas con recaídas de bajo volumen tumoral localizadas en los llamados santuarios farmacológicos tales como las áreas peritoneales, áreas ganglionares linfáticas en las que la vascularización sanguínea y linfática estaría dañada por la cirugía inicial (41). Está en marcha un estudio prospectivo aleatorizado en enfermas resistentes en el que 140 enfermas están siendo asignadas a cirugía de citorreducción secundaria seguida de quimioterapia con agente único no platino *versus* agente único no platino sin cirugía (42).

En un estudio retrospectivo multicéntrico en enfermas platino-sensibles, la cirugía de citorreducción secundaria fue efectiva mejorando la supervivencia en enfermas BRCA nativas, mientras que en las BRCA-mutadas, el pronóstico estuvo ligado más con relación a las características moleculares que a la resecabilidad tumoral (43). En el estudio GOG213 en el que las enfermas pudieron recibir bevacizumab además de la cirugía de citorreducción secundaria, todas las enfermas que recibieron bevacizumab tuvieron una supervivencia similar independientemente de si fueron intervenidas o no, mientras que aquellas pacientes que fueron intervenidas y optaron por no recibir bevacizumab tuvieron una supervivencia global menor (44).

Sin duda, un estudio prospectivo fase III con poblaciones preespecificadas de biomarcadores de cáncer de ovario podría definir mejor el papel de la cirugía de citorreducción secundaria en las diferentes subpoblaciones de cáncer de ovario en la era de la terapia molecular dirigida.

## AGENTES NUEVOS Y ENFOQUES EXPERIMENTALES

### Conjugados – ADC

Los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC, del término en inglés “antibody drug conjugates”) se presentan como tratamientos muy prometedores, en particular en el contexto de las terapias de mantenimiento, así como en la enfermedad recurrente. Entre los varios ADC actualmente en desarrollo en cáncer de ovario, mirvetuximab soravtansine y trastuzumab deruxtecan (T-DXd), los cuales están dirigidos frente al receptor de folato alfa y a los tumores que expresan HER-2, respectivamente, ambos han sido aprobados por la FDA.

Mirvetuximab soravtansine (previamente IMGN853) ha sido el primer ADC aprobado en el tratamiento del cáncer de ovario platino-resistente en pacientes con tumores con expresión del receptor de folato alpha (45). Este ADC incorpora como “payload” un agente antitubulina (maitansinoide DM4), y en el ensayo fase III MIRASOL demostró un beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global (46). En enfermas platino-resistentes, el estudio fase II SORAYA evidenció una tasa de remisiones del 38 % en enfermas que habían recibido previamente un iPARP frente a un 27,5 % de aquellas que no habían recibido un iPARP. Sin embargo, tanto en el estudio SORAYA como MIRASOL, no se estratificaron pacientes ni se ha reportado eficacia de acuerdo con el estatus HR o BRCA. La evidencia actual no sugiere una relación entre la eficacia de mirvetuximab soravtansine y el estatus HR.

Con respecto a la relación entre los biomarcadores en cáncer de ovario, en un reciente estudio retrospectivo surcoreano sobre 441 enfermas con estudio de inmunohistoquímica HER-2, el 16,6 % tuvieron una puntuación de 2+ y un 7 % tuvieron 3+. La proporción de puntuaciones 3+ fue mayor en tumores mucinosos (25 %) y en carcinomas de células claras (14,6 %) con respecto a los serosos de alto grado, 6 %, serosos de bajo grado, endometrioides 0 %, y otros subtipos, 0 %. En las 211 enfermas con subtipo histológico seroso de alto grado y estatus HR conocido, las puntuaciones HER 2+ y 3+ fueron más comunes en la población HRD (21,6 %) que en el subgrupo HRP (3,4 %). En las 160 enfermas en las que se estudió la expresión HER 2 y el receptor de folato alfa, este último definido como igual o mayor a 75 % de células tumorales viables que lo expresaban con intensidad de tinción moderada (2+) o fuerte (3+), 84 (52,5 %) mostraron alta expresión de receptor de folato alfa y 39 (24,4 %) mostraron una alta expresión de HER 2 (2+/3+). Solo 15 pacientes (9,4 %) exhibieron ambos, HER 2 (2+/3+) y alta expresión de receptor de folato alfa (47).

El trastuzumab-deruxtecan (T-DXd), un ADC dirigido frente al receptor Her2/neu que incorpora como “payload” un inhibidor de la topoisomerasa I (deruxtecan), en el estudio

fase II DESTINY-PanTumor02 demostró tasas de respuestas de un 63,6 % y 36,8 % en pacientes con cáncer de ovario recurrente con expresión de Her2 por inmunohistoquímica 3+ y 2+, respectivamente (48), si bien, la muestra de enfermas con cáncer de ovario fue pequeña, 40 enfermas de las 267 enfermas incluidas en el estudio. Actualmente se encuentra en fase de reclutamiento el ensayo fase III con 582 pacientes DESTINY-Ovarian01/ENGOT-ov89/GEICO144-O/GOG-3112/AP-GOT-OV13 (NCT06819007), que está comparando T-Dxd y bevacizumab frente a bevacizumab solo como terapia de mantenimiento en enfermas de reciente diagnóstico tras quimioterapia estándar con carboplatino y bevacizumab en pacientes con cáncer epitelial de ovario seroso de alto grado, endometrioides, mucinosos, de células claras y carcinosarcomas, con expresión de Her2 (2+/3+). Las enfermas BRCA mutadas no son elegibles para este estudio, así como las enfermas HRD, si bien las pacientes elegibles para iPARP, se permite la inclusión de enfermas HRD con enfermedad estable como mejor respuesta a carboplatino paclitaxel, o enfermas HRD con histología no serosa, estudio HRD no concluyente o enfermas HRD pero no elegibles para iPARP debido a razones de seguridad.

Actualmente, también está en marcha un estudio multicéntrico de fase II para evaluar la eficacia y seguridad de T-Dxd como monoterapia o en combinación con otros agentes antitumorales en 175 enfermos con tumores sólidos que expresan HER2 (DESTINY PanTumor03).

Con respecto a mirvetiximab soravtansine, varios estudios clínicos se han llevado a cabo o están en marcha, tanto en enfermas de reciente diagnóstico como terapia neoadyuvante/adyuvante (estudio fase II NCT04606914), el estudio fase II MIROVA como terapia concomitante con

carboplatino y de mantenimiento en enfermas que han recibido una terapia previa (NCT04274426), el estudio fase II 0420 en enfermas con expresión de receptor de folato igual o mayor al 25 % (NCT05456685), el estudio fase II de mantenimiento con olaparib (NCT05887609) y ensayo GLORIOSA, actualmente en marcha, fase III, abierto y aleatorizado que compara la combinación de mirvetuximab soravtansine y bevacizumab frente a bevacizumab solo como terapia de mantenimiento en pacientes con cáncer de ovario recurrente sensible a platino y FR $\alpha$ -positivo tras quimioterapia (49). En la tabla II se recogen algunas características comparativas de T-Dxt y mirvetuximab soravtansine.

Otros ADC dirigidos a otras vías y moléculas, como NaPi2b, TROP2 (Sacituzumab Tirumutecan -MK-2870-NCT06824467 y NCT07318558, TroFuse 022, TroFuse 021), CDH6 (cadeherina-6, Raludotatug-Deruxtecan) Claudina 6 (TORYL-1-23, ensayo clínico CATALINA-2, NCT06690775) y otros antígenos están en fase I/II y III, principalmente en enfermedad recurrente resistente o sensible a platino, pero con resultados preliminares muy prometedores y podrían tener un papel relevante en un próximo futuro en fases menos avanzadas de la enfermedad, como terapia de mantenimiento en enfermas de reciente diagnóstico y en enfermas con recaídas tardías.

### Inmunoterapia y terapias dirigidas

Los inhibidores de los “checkpoint” en cáncer de ovario han evidenciado una limitada actividad hasta el momento, habiendo sido estudiados tanto en monoterapia como en combinaciones con antiangiogénicos, iPARP y quimioterapia para mejorar la eficacia de los tratamientos (7,51),

Tabla II

Características	T-Dxd	Mirvetusimab soravtansine	Referencias
FDA/EMA	No aproado aún	Aprobado	
Población		FR alfa positivo, platino-resistentes	7, 49, 50
“Payload”	Deruxtecan (inhibidor topoisomerasa I)	DM4: derivado maitansina disruptor dinámica de microtubulos	
Dosis	5,4 mg/kg iv cada 3 semanas	6 mg/kg iv cada 3 semanas	
Efectos adversos	Toxicidad pulmonar, fibrosis pulmonar, “intersticial lung disease” ILD), toxicidad cardíaca	Visión borrosa, náusea, queratopatía	
Estudios principales	DESTINY-PanTumor02	SARAYA y MIRASOL	45, 46, 48
Principales estudios clínicos en marcha	DESTINY-Ovarian01 DESTINY PanTumor03	NCT04606914 MIROVA NCT04274426 Estudio 0420 NCT05456685 NCT05887609 GLORIOSA	

Tomado en parte de Orzelska J et al. (50) y Silverstein J et al. (49).

en diferentes etapas de la historia natural del cáncer de ovario. Además de los estudios en enfermedad recurrente, en el momento actual disponemos de datos de grandes estudios de fase III realizados en enfermas de reciente diagnóstico tales como ENGOT-OV44/FIRST, DUO-O, KEYLINK-001 y ATHENA combo.

Los resultados recientemente publicados del estudio DUO-O (NCT03737643) están referidos a una población de pacientes con cáncer de ovario de alto grado, estadios III-IV sin mutaciones BRCA. Se comparó el tratamiento de primera línea con quimioterapia y bevacizumab con quimioterapia -bevacizumab y durvalumab con mantenimiento con bevacizumab y durvalumab y una tercera rama con mantenimiento con los 3 fármacos. Se realizó un análisis por estatus de recombinación homóloga (HR) y se han reportado los resultados de la población por intención de tratar (ITT) y de la población HRD (sin mutaciones BRCA). El régimen de durvalumab combinado con olaparib, demostró un beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) respecto al tratamiento estándar (mediana de 25 vs. 19 meses, HR 0,63) en población ITT (pacientes HRD y HRP). El análisis exploratorio del grupo HRP mostró beneficio tanto en el análisis primario (HR 0,68, IC 95 % 0,54-0,86, con una mediana de SLP de 20,9 vs. 17,4 meses; tasa de SLP a 18 meses del 64 % vs. 47,6 %) como en el análisis final (HR 0,68, IC 0,54-0,85; mediana de SLP 21,1 vs. 17,5 meses; mediana de SLP a los 24 meses de 41,1 % vs. 26,1 %), datos que reflejan el beneficio de la terapia con olaparib y durvalumab en pacientes sin defectos de la recombinación homóloga HRP que reciben quimioterapia con bevacizumab. Los datos de supervivencia global aún son inmaduros. Cabe destacar que todos los pacientes en este estudio recibieron bevacizumab. Estos resultados confirman que la combinación de iPARP con inhibidores de los "check-point", los puntos de control inmune, tienen un claro impacto clínico (52).

En el estudio KEYLINK-001 se estudió pembrolizumab añadido a la quimioterapia con o sin bevacizumab, en enfermas de reciente diagnóstico, seguida de mantenimiento con olaparib o placebo en paciente sin mutaciones BRCA. La SLP fue más prolongada en el grupo de pembrolizumab y olaparib (HR 0,68, IC 95 % 0,58-0,81, mediana 24 meses respecto a 15 meses en el grupo control) (53).

Otro estudio que utilizó la estrategia de combinar inmunoterapia con iPARP, en tratamiento de mantenimiento, con o sin bevacizumab, ha sido el estudio FIRST/ENGOT-OV44 que comparó niraparib con niraparib combinado con dostarlimab. El beneficio en supervivencia libre de progresión fue estadísticamente significativo, HR 0,85, IC 95 % 0,73-0,99,  $p = 0,0351$ ; por radiología independiente, la SLP fue de 25,9 frente a 23,6, HR 0,85; 95 % IC de 0,71-1,02. En la

población BRCA nativa, HRP o HR desconocida/no determinada, la HR fue de 0,84, IC del 95 % 0,71-0,99 (54).

El estudio ATHENA-Combo/ENGOT-OV-45/GOG-3020, también evaluó una estrategia de mantenimiento utilizando rucaparib comparado con rucaparib combinado con nivolumab. El estudio no demostró diferencias a favor en SLP al añadir nivolumab a rucaparib, en ninguna población HR (HRD o HRP) (55).

## Nuevos agentes y combinaciones

### Inhibidores CDK

En torno a un 40 % de carcinomas serosos de alto grado HRP muestran una amplificación de CCNE1, siendo esta vía de interés en tumores HRP con dependencia de CDK. Varios agentes están en estudio en este momento como dinaciclib, INX-315 o INCIB123667, un potente inhibidor selectivo de CDK2 (NCT05238922) (7,56).

### Inhibidores de Wee-1

Es conocido que la quinasa reguladora del ciclo celular "Wee-like" (WEE1), que fosforila e inhibe CDK1, está regulada al alza en los tumores serosos papilares de alto grado. Con frecuencia, los tumores HRP presentan alta proliferación, estrés replicativo y alteraciones en los "checkpoints" tempranos, lo que incrementa su dependencia del eje Wee-1-CDK1 para la supervivencia celular. La inhibición de esta vía conduce a un daño del DNA irreparable. Actualmente, el adavosertib (AZD1775) ha sido evaluado en estudios clínicos como agente único y en combinación con quimioterapia o iPARP (7,57).

### Inhibidores de ATR

ATR es una quinasa central en la detección del daño en el ADN y en la estabilización de las horquillas de replicación. Es un regulador de varias proteínas en la vía de la recombinación homóloga ((HRR) y el sinergismo de los inhibidores de ATR con los inhibidores de la PARP ha sido demostrado en células de cáncer de ovario tanto HRD como HRP en modelos preclínicos (7,58). Varios fármacos están en desarrollo tales como ceralasertib (AZD6738), elimusertib (BAY 1895344) y camonsertib (RP-3500).

Otras vías de interés serían los inhibidores de PI3k/Akt, en la cual fármacos como alpelisib, buparlisib y copanlisib están en ensayos clínicos en el momento actual, inhibidores de la HDAC, inhibidores HSP90, así como combinaciones de nuevos agentes con el objetivo de restaurar la deficiencia de la recombinación homóloga o estrategias de modulación del microambiente tumoral inmunosupresor y vacunas (gemogenovatucel-T).

## CONCLUSIONES

Los tumores de ovario HRP se caracterizan por ser muy heterogéneos, una parte de ellos la amplificación CCNE1 y las alteraciones de la vía PI3k/Akt representan áreas de mucho interés en el momento actual. Sin embargo, un significativo número de estos tumores no exhiben claros eventos moleculares y constituyen materia de investigación actual para identificar cambios moleculares que permitan definir dependencias críticas replicativas y de supervivencia celular y definir nuevas estrategias terapéuticas. El desarrollo de estrategias inmunológicas más sofisticadas con el objeto de potenciar la respuesta autoinmune es y será un área prioritaria de investigación.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Radhakrishnan SK, Jette N, Lees-Miller SP. Non homologous end joining: Emerging themes and unanswered questions. *DNA repair* 2014;17:2-8. DOI: 10.1016/j.dnarep.2014.01.009
2. Takamatsu S, Brown JB, Yamaguchi K, et al. Utility of homologous recombination deficiency biomarkers across cancer types. *JCO Precis Oncol* 2021; 5:1270-80.
3. Lau CH, Seow KM, Chen KH, et al. The Molecular Mechanisms of Actions, Effects, and Clinical Implications of PARP Inhibitors in Epithelial Ovarian Cancers: A Systematic Review. *IJMS* 2022;23(15):8125.
4. Ray-Coquard I, Leary A, Pignata S, et al. Olaparib plus bevacizumab first-line maintenance in ovarian cancer: final overall survival results from PAOLA-1/ENGOT-ov25 trial. *Ann Oncol* 2023;34(8):681-92.
5. Sims T, Floyd J, Sood A, et al. Correlation of BRCA and HRD status with clinical and survival outcomes in patients with advanced-stage ovarian cancer in the age of PARPi maintenance therapy. *Gynecol Oncol* 2022;166:S107-S108
6. Sims TT, Sood Ak, Westin SN, et al. Correlation of HRD status with clinical and survival outcomes in patients with advanced-stage ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2021;39;(15\_Suppl):5568.
7. Stiegeler N, Garsed DW, Au-Yeung G, et al. Homologous recombination proficient subtypes of high-grade serous ovarian cancer; treatment options for a poor prognosis group. *Front Oncol* 2024;14:1387281.
8. Karst Am, Jones PM, Vena N, et al. Cyclin E1 deregulation occurs early in secretory cell transformation to promote formation of fallopian tube-derived high-grade serous ovarian cancers. *Cancer Res* 2014;74(4):1141-52.
9. Gorski JW, Ueland FR, Kolesar JM. CCNE1 amplification as a predictive biomarker of chemotherapy resistance in epithelial ovarian cancer. *Diagnostics* 2020;10(5):279.
10. Konstantinopoulos PA, Ceccaldi R, Shapiro GI, et al. Homologous recombination deficiency: exploiting the fundamental vulnerability of ovarian cancer. *Cancer Discovery* 2015;5(11):1137-54.
11. Au-Yeung G, Lang F, Azar WJ, et al. Selective targeting of cyclin E1-amplified high-grade serous ovarian cancer by cyclin-dependent kinase 2 and AKT inhibition. *Clin Cancer Res* 2017;23(7):1862-74.
12. Dubbury SJ, Boutz PL, Sharp PA. CDK12 regulates DNA repair genes by suppressing intronic polyadenylation. *Nature* 2018;564(7734):141-5.
13. Kandalait LE, Dangaj Laniti D, Coukos G. Immunobiology of high-grade serous ovarian cancer: lessons for clinical translation. *Nat Rev Cancer* 2022;22(11):640-56.
14. Wieser V, Gaugg I, Fleischer M, et al. BRCA1/2 and TP53 mutation status associates with PD-1 and PD-L1 expression in ovarian cancer. *Oncotarget* 2018;9:17501-11.
15. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, et al. Progression-free survival and safety at 3,5 years of follow-up: results from the randomized phase 3 PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial of niraparib maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer. *Eur J Can* 2023;189:112908.
16. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, et al. Veliparib with first-line chemotherapy and as maintenance therapy in ovarian cancer. *New Engl J Med* 2019; 381(25):2403-15.
17. Aghajanian C, Swisher EM, Okamoto A, et al. Impacto de veliparib, paclitaxel dosing regimen, and germline BRCA status on the primary treatment of serous ovarian cancer—an ancillary data analysis of the VELIA trial. *Gynecol Oncol* 2022;164(2):278-87.
18. Chan JK, Brady MF, Penson RT, et al. Weekly vs every-3-week paclitaxel and carboplatin for ovarian cancer. *N Engl J Med* 2016;374:738-48.
19. Colombar O, Clamp A, Cook A, et al. Benefit from fractionated dose-dense chemotherapy in patients with poor prognostic ovarian cancer: ICON-8 trial. *JCO Clin Cancer Inform* 2023;7:e2200188. DOI: 10.1200/CCCI.22.00188
20. You B, Yanaihara N, Parma G, et al. SALVOVAR: a pragmatic randomized phase III trial comparing the salvage weekly dose-dense regimen to the standard 3-weekly regimen in patients with poor prognostic ovarian cancers (GINECO-OV130b/ENGOT-ov78). *J Clin Oncol* 2025;43(16\_Suppl):TPS5626.
21. Vos LMC, Aronson SL, van Driel WJ, et al. Translational and pharmacological principles of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2022;78:86-102.
22. Aronson SL, López-Yurda ML, Koole SN, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with advanced ovarian cancer (OVIPEC-1): final survival analysis of a randomised, controlled, phase III trial. *The Lancet Oncology* 2023;24(10):1109-18.
23. Levitska K, Han SY, Axtell AE, et al. Homologous recombination status drives disease-free survival in patients with advanced ovarian cancer undergoing hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at the time of interval debulking surgery. *Gynecol Oncol Rep* 2025;62:101981.
24. Monk BJ, Barretina-Ginesta MP, Pothuri B, et al. Niraparib first-line maintenance therapy in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: final overall survival results from the PRIMA/ENGOT-OV26/GOG-3012 trial. *Ann Oncol* 2024;35(11):981-92.
25. Li N, Zhu J, Yin R, et al. Efficacy and safety of niraparib as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer using an individualized starting dose (PRIME study): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Gynecol Oncol* 2022;166(Suppl. 1):5.
26. Ministerio de Sanidad–Profesionales de la Salud–Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. [www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=720556](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=720556)
27. You B, Sehgal V, Hosmane B, et al. CA-12.5 KELIM as a potential complementary tool for predicting veliparib Benefit: An exploratory analysis from the VELIA/GOG-3005 study. *J Clin Oncol* 2022; 1:107-16.
28. Monk BJ, Parkinson C, Lim MC, et al. A randomized, phase III trial to evaluate rucaparib monotherapy as maintenance treatment in patients with newly diagnosed ovarian cancer (ATHENA-MONO/GOG-3020/ENGOT-ov45). *J Clin Oncol* 2022;40(34):3952-64.
29. Ministerio de Sanidad–Profesionales de la Salud–Buscador situación financiación medicamentos [Internet]. [www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=725340](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/medicamentos.do?metodo=verDetalle&cn=725340)
30. Secord AA, O'Malley DM, Westin SN. Rationale for combination PARP inhibitor and antiangiogenic treatment in advanced epithelial ovarian cancer: A review. *Gynecol Oncol* 2021;162(2):482-95.
31. Ribeiro ARG, Salvadori MM, de Brot L, et al. Retrospective analysis of the role of cyclin E1 overexpression as a predictive marker for

- the efficacy of bevacizumab in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Ecancermedicalscience* 2021;15:1262.
32. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON 7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2015; 16 (8): 928-936
  33. Tewari KS, Burger RA, Enserro D, et al. Final overall survival of a randomized trial of bevacizumab for primary treatment of ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2019;37:2317-28.
  34. Mansor RM, Lundqvist EA, Birrer MJ, et al. Niraparib plus bevacizumab versus niraparib alone for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer (NSGO-AVANOVA2/ENGOT-ov24): a randomised, phase 2, superiority trial. *Lancet Oncol* 2019;20(10): 409-19.
  35. Stockler MR, Hilpert F, Friedlander M, et al. Patient-reported outcome results from the open-label phase III AURELIA trial evaluating bevacizumab-containing therapy for platinum-resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2014;32(139):1309-16.
  36. Hardesty MM, Krivak TC, et al. OVARIO phase II trial of combination niraparib plus bevacizumab maintenance therapy in advanced ovarian cancer following first-line platinum-based chemotherapy with bevacizumab. *Gynecol Oncol* 2022;166(2):219-29.
  37. Liu JF, Brady MF, Matulonis UA, et al. Olaparib With or Without Cediranib Versus Platinum-Based Chemotherapy in Recurrent Platinum-Sensitive Ovarian Cancer (NRG-GY004): A Randomized, Open-Label, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2022;40:2138-47.
  38. Elyashiv O, Lederman J, Parmar G, et al. ICON 9-an international randomized phase III study to evaluate the efficacy of maintenance therapy with olaparib and cediranib or olaparib alone in patients with relapse platinum-sensitive ovarian cancer following a response to platinum-based chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer* 2021;31(1):134-8.
  39. Lee J-M, Brady MF, Miller A, et al. Cediranib and olaparib combination compared with cediranib or olaparib alone, or chemotherapy in platinum-resistant or primary platinum-refractory ovarian cancer: NRG-GY005. *J Clin Oncol* 2024;42(36):4305-16.
  40. Baek M-H, Park EY, Ha H I, et al. Secondary cytoreductive surgery in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *J Clin Oncol* 40:1659-70.
  41. Petrelli M, Sozzi G, Dessole M, et al. The role of surgery in platinum-resistant ovarian cancer: a call to the scientific community. *Sem Cancer Biol* 2021;77:194-202.
  42. Chen T, Xu J, Xia B, et al. Evaluation of secondary cytoreduction surgery in platinum-resistant ovarian cancer patients within three-line recurrent: a multicentre, randomized controlled study. *J Gynecol Oncol* 2024;35(1):e22 (NCT05633199).
  43. Marchetti C, Leo D, Musella A, et al. BRCA mutation status to personalize management of recurrent ovarian cancer: A multicenter study. *Ann Surg Oncol* 2018;25(12):3701-8.
  44. Coleman RL, Spiro NM, Enserro D, et al. Secondary surgical cytoreduction for recurrent ovarian cancer. *N Engl J Med* 2019;381:1919-39.
  45. Riccardi F, Dal Bo M, Macor P, Toffoli G. A comprehensive overview on antibody-drug conjugates: from the conceptualization to cancer therapy. *Front Pharmacol* 2023;14:1274088. DOI: 10.3389/fphar.2023.1274088
  46. Moore KN, Angelergues A, Konecny GE, et al. Mirvetuximab Soravtansine in FRa-Positive, Platinum-Resistant Ovarian Cancer. *New Engl J Med* 2023;389(23):2162-74. DOI: 10.1056/NEJMoa2309169
  47. Park J, Lee D, Kim S, et al. Prognostic implications of HER 2 in ovarian cancer: associations with homologous recombination deficiency and folate receptor Alpha expression. *Gynecol Oncol* 2025;203:151-7.
  48. Oaknin A, Lee JY, Makker V, et al. Summary of Research: Efficacy of Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Expressing Solid Tumors by Enrollment HER2 IHC Status: Post Hoc Analysis of DESTINY-Pan-Tumor02. *Adv Ther* 2025;42(5):2015-8. DOI: 10.1007/s12325-024-03080-9
  49. Silverstein J, Smick A, Johnson B, et al. Mirvetuximab soravtansine for the treatment of epithelial ovarian, fallopian tube, or primary peritoneal cancer. *Future Oncology* 2025;17:2143-53.
  50. Orzelska J, Trzcinska A, Gierulska N, et al. Feasibility of trastuzumab-Deruxtecan in the treatment of ovarian cancer: a systematic review. *J Clin Med* 2025;14:8483.
  51. Zhao L, Zhai Y, Niu G. Research progress of immune checkpoint inhibitors in ovarian cancer. *Explor Immunol* 2024;4:853-70.
  52. Harter P, Trillsch F, Okamoto A, et al. Durvalumab with carboplatin/paclitaxel and bevacizumab followed by durvalumab and bevacizumab with or without olaparib maintenance in newly diagnosed non-BRCA-mutated advanced ovarian cancer. *Ann Oncol* 2025;9:S0923-7534(25)06315-X.
  53. Vergote I, Cubilla D, Powell M, et al. Chemotherapy with or without Pembrolizumab followed by maintenance with olaparib or placebo for first-Line treatment of advanced BRCA non-mutated epithelial ovarian cancer: results from the randomized phase 3 ENGOT-OV43/GOG-3036/KEYLYNK-001 Study. *Int J Gyn Cancer* 2025;35(2):101704.
  54. Hardy-Bessard AC, Pujade-Lauraine E, Moore RG, et al. Dostarlimab and niraparib in primary advanced ovarian cancer. *Ann Oncol* 2025;36(12):1503-13. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.05.009
  55. Monk B et al. LBA30 - ATHENA-COMBO, a phase III, randomized trial comparing rucaparib (RUCA) + nivolumab (NIVO) combination therapy vs RUCA monotherapy as maintenance treatment in patients (pts) with newly diagnosed ovarian cancer (OC). European Society of Medical Oncology. Abstract LBA30.
  56. Damian S, Lorusso D, Simonelli M, et al. Safety and preliminary efficacy from a phase 1 study of INCIB123667, a selective CDK2 inhibitor, in patients with advanced platinum-resistant and refractory ovarian cancer. ASCO 2025 abstract 5514. DOI: 10.1200/JCO.2025.43.16\_suppl.5514
  57. Westin SN, Coleman RL, Fellman BM, et al. EFFORT: Efficacy of adavosertib in parp resistance: a randomized two-arm non comparative phase II study of adavosertib with or without olaparib in women with PARP -resistant ovarian cancer. *J Clin Oncol* 2021;39 (15\_suppl):5505.
  58. Goel N, Foxall ME, Scalise CR, et al. Strategies in overcoming homologous recombination Proficiency and PARP inhibitor resistance. *Mol Cancer Ther* 2021;20(9):1542-9.

# Cáncer de cérvix avanzado: nuevas opciones de tratamiento tras progresión al estándar de primera línea

María Jesús Rubio Pérez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía. Córdoba

El cáncer de cérvix avanzado o metastásico continúa representando un importante problema de salud pública. A pesar de la vacunación frente al VPH y de los programas de cribado, la incidencia y la mortalidad en España no han mostrado una reducción significativa en los últimos años. En el contexto de enfermedad recurrente o metastásica, el pronóstico sigue siendo desfavorable, con una supervivencia a 5 años cercana al 18 %.

Tras la progresión al tratamiento estándar de primera línea basado en quimioterapia con o sin inmunoterapia, las opciones terapéuticas históricas han sido limitadas. La quimioterapia en monoterapia en segunda línea o posteriores ofrece tasas de respuesta bajas y un beneficio modesto en supervivencia.

La introducción de la inmunoterapia ha supuesto un avance relevante. El estudio EMPOWER-Cervical demostró que cemiplimab mejora de forma significativa la supervivencia global frente a quimioterapia en pacientes con cáncer de cérvix recurrente, independientemente de la expresión de PD-L1, con un perfil de seguridad manejable.

Más recientemente, los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) han emergido como una nueva estrategia terapéutica. Tisotumab vedotin, un ADC dirigido frente al factor tisular, ha demostrado en el ensayo fase III innovaTV 301 una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión en pacientes previamente tratadas, convirtiéndose en el primer ADC aprobado en Europa para esta indicación.

Además, otros ADC se encuentran en investigación, como trastuzumab deruxtecan en pacientes con tumores HER2 positivos, que ha mostrado actividad clínica relevante en estudios tipo pan-tumor. Estos avances refuerzan la necesidad de una caracterización molecular sistemática, incluyendo la evaluación de HER2 y el uso de NGS para identificar dianas accionables.

En conclusión, el abordaje del cáncer de cérvix avanzado tras progresión a primera línea está evolucionando rápidamente. La selección del tratamiento basada en biomarcadores, el acceso a ensayos clínicos y la adecuada valoración del estado funcional de las pacientes son elementos clave para optimizar los resultados clínicos.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Giudice E, Mirza MR, Lorusso D. Current and emerging treatment options for cervical cancer. *Curr Oncol Rep* 2023;25:1307-26.
2. García E, Ayoub N, Tewari KS. Management of recurrent and metastatic cervical cancer. *J Gynecol Oncol* 2024;35:e30.
3. Oaknin A, et al. Cemiplimab in recurrent cervical cancer: Final overall survival analysis of the EMPOWER-Cervical 1 trial. *Eur J Cancer* 2025;216:115146.
4. Vergote I, et al. Tisotumab vedotin in recurrent or metastatic cervical cancer. *N Engl J Med* 2024;391:44-55.
5. Manso L, et al. Treatment patterns and outcomes in recurrent cervical cancer in Spain. *Clin Transl Oncol* 2024;26:2771-82.
6. Meric-Bernstam F, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-expressing solid tumors (DESTINY-PanTumor02). *J Clin Oncol* 2024.
7. Agencia Europea de Medicamentos. Tisotumab vedotin (Tivdak): EPAR. Última actualización 2025.

# Cáncer de endometrio avanzado. ¿Qué hacer tras incorporar la inmunoterapia?

Ana de Juan Ferré, Zulema Arranz Urdiales, Raquel Jiménez López, María Isabel Svelti Pérez, María Isabel Domínguez Rullán, Lucía Alonso Buznego

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

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento sistémico del cáncer de endometrio (CE) ha pasado en muy pocos años de un abordaje uniforme basado exclusivamente en criterios anatómicos a un tratamiento estratificado por la biología tumoral. La integración de la clasificación molecular por un lado (1), la nueva estadificación FIGO 2023 por otro (2), y la irrupción de la inmunoterapia en 1<sup>a</sup> línea han modificado de forma sustancial el pronóstico especialmente en las pacientes con enfermedad avanzada (Tabla I). De esta forma, el tratamiento con quimio e inmunoterapia y posterior mantenimiento con inmunoterapia es la opción estándar en la mayoría de las pacientes con enfermedad avanzada independientemente de la clasificación molecular, aunque con mayor magnitud del efecto en los tumores con déficit de MMR (por sus siglas en inglés, *mismatch repair*) (3,4).

## OPCIONES TERAPÉUTICAS TRAS LA INMUNOTERAPIA

El reto actual es cómo secuenciar los diferentes tratamientos disponibles una vez que la paciente ha recibido inhibidores de puntos de control inmunitario.

En este sentido, es necesario conocer varios aspectos que son relevantes para el enfoque terapéutico: el estudio molecular, el momento en el que ha recibido la inmunoterapia (adyuvancia, 1<sup>a</sup> línea, 2<sup>a</sup> línea o posteriores), patrón de respuesta, duración del beneficio (progresión precoz o tardía), carga tumoral, síntomas, ritmo de crecimiento tumoral, así como las comorbilidades cardiovasculares de la paciente (clave para la indicación o no de antiangiogénicos) y sus preferencias (tratamiento oral o endovenoso, toxicidad esperable).

**Tabla I.** Ensayos clínicos fase III con inmunoterapia en cáncer de endometrio avanzado

	NRG-GY018	RUBY (parte 1)	ATTEND	RUBY (parte 2)	DUO-E	LEAP-001
Experimental	QT y pembro	QT y dostar	QT y atezo	QT, dostar y niraparib	QT, durva y olaparib	Pembro y lenvatinib
Objetivos primarios	SLP MMRd SLP MMRp	SLP MMRd SLP todas SG todas	SLP MMRd SLP todas SG todas	SLP todas SLP MMRp SG todas	SLP durva +/- olaparib	SLP SG
n	816	494	549	291	718	842
Carcinosarc.	No	Sí (10 %)	Sí (9 %)	Sí (9 %)	No	-
No endometrioides	20 %	45 %	34 %	37 %	40 %	33 %
Tiempo desde fin QT ady.	> 12 meses	> 6 meses	> 6 meses	> 6 meses	> 12 meses	> 6 meses
Tipo inmunot.	PD-1	PD-1	PD-L1	PD-1	PD-L1	PD-1
Duración mantenimiento	2 años	3 años	Hasta progresión	3 años	Hasta progresión	2 años

Modificado de cita 4.

## Hormonoterapia

Especialmente útil en tumores con perfil molecular no específico (NSMP, por sus siglas en inglés), con sobreexpresión del receptor estrogénico (RE+) y con enfermedad indolente (bajo volumen o en progresión lenta) o como opción en pacientes ancianas con muchas comorbilidades. Clásicamente se ha recurrido a progestágenos como acetato de megestrol o medroxiprogesterona, tamoxifeno o inhibidores de aromatasa con respuestas y supervivencias no muy alentadoras (4). Estas opciones se podrían considerar antes de los esquemas con inmunoterapia o incluso pudiera ser una estrategia de “pausa de toxicidad” tras regímenes con quimioterapia (QT), inmunoterapia o antiangiogénicos. Recientemente, se comunican resultados de hormonoterapia con inhibidores de CDK4/6 (quinasas dependientes de ciclinas 4/6) como palbociclib (5), abemaciclib (6) con letrozol o fulvestrant o incluso evaluando la adición de metformina a esta combinación (7).

## Retratamiento con inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario y adición de antiangiogénico

El retratamiento con inmunoterapia es el nuevo punto ciego donde las guías ofrecen menos evidencia firme y más recomendaciones basadas en extrapolación de comunicaciones de datos de vida real y de ensayos en marcha. Hay series de casos que muestran actividad (de pembrolizumab y lenvatinib tras inmunoterapia previa en pacientes con tumores con déficit de MMR) (8). Otro ensayo ha evaluado la administración de nivolumab y cabozantinib tras nivolumab y se analizan biomarcadores de resistencia a inmunoterapia para seleccionar mejor qué tumores y qué pacientes se benefician más de esta estrategia (9).

En ausencia de alternativa mejor, se considera razonable su uso en pMMR que han recibido QT e inmunoterapia en primera línea, especialmente si la suspensión ha sido por toxicidad o por progresión tardía, aunque no existen aún datos robustos y debería priorizarse el contexto de ensayo clínico cuando sea posible.

## Anticuerpos monoclonales y conjugados anticuerpo-fármaco

Aproximadamente el 30 % de los tumores endometriales presentan sobreexpresión de la proteína HER2 o amplificación de su gen. Un estudio aleatorizado de fase II demostró que añadir trastuzumab a la QT mejora la supervivencia (10). Más recientemente, se han publicado los resultados del ensayo clínico fase II DESTINY-PanTumor02 con trastuzumab deruxtecan. Trastuzumab deruxtecan es un conjugado anticuerpo-fármaco (ADC) que

contiene un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado dirigido frente a HER2 y un inhibidor de la topoisomerasa I (exatecan). La tasa de respuestas en la cohorte de pacientes con CE avanzado y expresión de HER2++ fue del 84 %, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 11,1 meses (IC del 95 %: 7,1-NR), y con resultados también llamativos en la población HER2++ (11). También son de especial interés la actividad de este ADC en carcinosarcoma con sobreexpresión de HER2 (12).

## Quimioterapia

Varios estudios de fase II en pacientes con CE tras progresión a quimioterapia basada en platino, sin inmunoterapia previa, han demostrado una actividad modesta con monoquimioterapia como paclitaxel semanal, docetaxel, oxaliplatin, Adriamicina liposomal, topotecan e ifosfamida. La QT se podría considerar en pacientes que no tengan biomarcador y no tengan otra alternativa, tras inmunoterapia previa. La repetición del tratamiento basada en platino podría indicarse en pacientes con recaídas tardías (4).

## OPCIONES TERAPÉUTICAS EN DESARROLLO

Las terapias emergentes probablemente ocuparán el espacio posinmunoterapia en próximos años en CE avanzado.

### Otros ADC

Los ADC se perfilan como la gran familia destinada al escenario posinmunoterapia (y en ocasiones combinado con la propia inmunoterapia) condicionados a la expresión tumoral de la diana en algunos casos. En la tabla II se resumen sólo algunos cuyo desarrollo está más avanzado (13,14).

### Nuevas dianas

Selinexor, inhibidor selectivo de exportina1, retiene p53 funcional en el núcleo y potencia la apoptosis de células tumorales. SIENDO (ENGOTEN5/GOG3055) es un ensayo de mantenimiento con selinexor tras respuesta a quimioterapia en CE avanzado (15). En el subgrupo TP53 *wildtype*, selinexor prolongó de forma notable la supervivencia libre de progresión frente a placebo y estos resultados han motivado la activación del estudio fase III XPORTEC042 (ENGOTEN20/GOG3083) para confirmar su papel de mantenimiento en p53wt tras quimio(inmuno)terapia.

En un estudio fase IIb (ADAGIO) en carcinoma seroso uterino avanzado tras platino, las pacientes reciben adavosertib (inhibidor de WEE1) muestra una actividad mo-

**Tabla II.** Selección ADC en cáncer de endometrio

	Expresión en CE	Fármaco	Enlace	DAR	Citotóxico	Respuestas
RFalfa	20-50 %	Rinatabart-sesutecan	Escindible	8	Exatecán Inhibidor topo	50 %
TROP-2	65-95 %	Sacituzumab govitecan	Escindible	7,5	SN-38 Inhibidor topo	30-35 %
		Datopotamab deruxtecan	Escindible	4	Deruxtecan Inhibidor topo	27,5 %
		Sacituzumab tirumotecan	Escindible	7,4	Belotecan Inhibidor topo	34 %
B7-H4	70-80 %	Puxitatug samrotescan	Escindible	8	Monometil auristatina E	38,5 %
HER2	30 %	Trastuzumab deruxtecan	Escindible	7-8	Deruxtecan Inhibidor topo	84,6 %

Modificado de citas 13 y 14.

derada pero con ventana terapéutica muy estrecha. En las 104 pacientes evaluables, la tasa de respuestas fue del 26 % (1 RC, 26 RP), con mediana de duración de respuesta 4,7 meses y SLP de 2,8 meses. Recibieron antiPD1/PDL1 previo el 28 %; en ellas la tasa de respuestas fue 17,9 % frente a 28,9 % en las pacientes inmuno-naïve, con SLP muy parecida (2,8 vs. 3,4 meses) (16).

Otra de las líneas de desarrollo, tras progresión a los inhibidores de puntos de control inmunitario, es el desarrollo de anticuerpos biespecíficos (tebotelimab, cadonilimab), el bloqueo dual LAG-3/PD-1 (dostarlimab y encelimab) o incluso fármacos que inducen triple bloqueo (PD-1/LAG-3/TIM-3), y terapias que integran bloqueo PD-1/TIGIT con ADC, entre otras (17).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Genome Atlas Research Network; Kandoth C, Schultz N, Cherniack AD, Akbani R, Liu Y, et al. Integrated genomic characterization of endometrial carcinoma. *Nature* 2013;497(7447):67-73.
2. Berek JS, Matias-Guiu X, Creutzberg C, Fotopoulou C, Gaffney D, Kehoe S, et al.; Endometrial Cancer Staging Subcommittee, FIGO Women's Cancer Committee. FIGO staging of endometrial cancer: 2023. *Int J Gynaecol Obstet* 2023;162(2):383-94.
3. Concin N, Matias-Guiu X, Cibula D, Colombo N, Creutzberg CL, Ledermann J, et al. ESGO-ESTRO-ESP guidelines for the management of patients with endometrial carcinoma: update 2025. *Lancet Oncol* 2025;26(8):e423-e435.
4. Ramírez SP, Fidalgo AP, Gineseta MPB, De Juan Ferré A, Madrid LF, Martínez AG, et al. SEOM-GEICO clinical guidelines on endometrial cancer (2025). *Clin Transl Oncol* 2025;27(12):4368-80.
5. Mirza MR, Bjørge L, Marmé F, Christensen RD, Gil-Martin M, Aurora N, et al. Palbociclib plus letrozole in estrogen receptor-positive advanced/recurrent endometrial cancer: Double-blind placebo-controlled randomized phase II ENGOT-EN3/PALEO trial. *Gynecol Oncol* 2025;192:128-36.
6. Green AK, Zhou Q, Iasonos A, Zamarrelli WA 3rd, Weigelt B, Ellenson LH, et al. A Phase II Study of Fulvestrant plus Abemaciclib in Hormone Receptor-Positive Advanced or Recurrent Endometrial Cancer. *Clin Cancer Res* 2025;31(11):2088-96.
7. Konstantinopoulos PA, Zhou N, Penson RT, Le TV, Campos S, Krasner C, et al. Letrozole, abemaciclib and metformin in endometrial cancer: a non-randomized phase 2 trial. *Nat Commun* 2025;17(1):395.
8. Rose PG, Feldman M, Podzielinski I, Petty AP, Vargas R. Activity of pembrolizumab and lenvatinib in mismatch repair deficient (dMMR) endometrial cancer patients who have failed pembrolizumab monotherapy: A case series. *Gynecol Oncol Rep* 2023;50:101303.
9. Roudko V, Del Valle DM, Radkevich E, Kelly G, Hui X, Patel M, et al. Immunological biomarkers of response and resistance to treatment with cabozantinib and nivolumab in recurrent endometrial cancer. *J Immunother Cancer* 2025;13(2):e010541.
10. Fader AN, Roque DM, Siegel E, Buza N, Hui P, Abdelghany O, et al. Randomized Phase II Trial of Carboplatin-Paclitaxel Compared with Carboplatin-Paclitaxel-Trastuzumab in Advanced (Stage III-IV) or Recurrent Uterine Serous Carcinomas that Overexpress Her2/Neu (NCT01367002): Updated Overall Survival Analysis. *Clin Cancer Res* 2020;26(15):3928-35.
11. Meric-Bernstam F, Makker V, Oaknin A, Oh DY, Banerjee S, González-Martín A, et al. Efficacy and Safety of Trastuzumab Deruxtecan in Patients with HER2-Expressing Solid Tumors: Primary Results From the DESTINY-PanTumor02 Phase II Trial. *J Clin Oncol* 2024;42(1):47-58.
12. Nishikawa T, Hasegawa K, Matsumoto K, Mori M, Hirashima Y, Takehara K, et al. Trastuzumab Deruxtecan for Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Expressing Advanced or Recurrent Uterine Carcinosarcoma (NCCH1615): The STATICE Trial. *J Clin Oncol* 2023;41(15):2789-99.
13. Chelaru-Raicu A, Mahner S, Moore KN, Lorusso D, Coleman RL. Integrating antibody drug conjugates in the management of gynecologic cancers. *Int J Gynecol Cancer* 2023;33(3):420-9.
14. Bujnak AC, Solaru SA, Tewari K. Clinical applications of antibody drug conjugates for gynecologic malignancies: Review of available medicines and emerging therapeutics. *Gynecol Oncol* 2025;195:180-91.
15. Makker V, Perez-Fidalgo JA, Valabrega G, Hamilton E, Van Gorp T, Sehouli J, et al. Long-term follow-up of efficacy and safety of selinexor maintenance treatment in patients with TP53wt advanced or recurrent endometrial cancer: A subgroup analysis of the ENGOT-EN5/GOG-3055/SIENDO study. *Gynecol Oncol* 2024;185:202-11.
16. Liu JF, Colombo N, Oza AM, Frenel JS, Corr BR, Rubinstein MM, et al. ADAGIO: A Phase IIb, Open-Label, Single-Arm, Multicenter Study Assessing the Efficacy and Safety of Adavosertib (AZD1775) as Treatment for Recurrent or Persistent Uterine Serous Carcinoma. *J Clin Oncol* 2025;43(26):2897-907.
17. Pruitt MR, Fabian KP, Lee JM, Hodge JW. TIME for Endometrial Cancer: Advancements and Challenges in Therapeutic Targets for the Endometrial Cancer Tumor Immune Microenvironment. *Cancer Immunol Res* 2025;13(12):1894-910.

## Papel de los inhibidores de ciclina en el contexto adyuvante y ganglios negativos

Antonio Llombart Cussac

Hospital Arnau de Vilanova. Valencia

El valor de la adición de un inhibidor de ciclina 4/6 en el cáncer de mama precoz está en curso de análisis con variados estudios tanto en adyuvancia como en neoadyuvancia. Dos estudios con datos ya muy maduros han confirmado su valía en pacientes de riesgo tanto intermedio como alto; el estudio monarchE con abemaciclib y el NATALEE con ribociclib.

El estudio monarchE es un ensayo fase III, aleatorizado, que evaluó la adición de abemaciclib a la terapia endocrina estándar como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz RH-positivo/HER2-negativo con alto riesgo de recaída, definido fundamentalmente por afectación ganglionar extensa y características histopatológicas adversas. Abemaciclib se administró durante dos años junto con la terapia endocrina. El estudio demostró una reducción significativa del riesgo de recurrencia, con una mejora consistente de la supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) frente a la terapia endocrina sola, beneficio que se mantuvo con el seguimiento prolongado y fue coherente en los principales subgrupos de alto riesgo. Recientemente se han publicado datos actualizados a 76 meses de seguimiento medio que identifican un beneficio en supervivencia global. En la población por intención de tratar, la combinación de abemaciclib más terapia endocrina (TE) se asoció con una reducción del 15,8 % en el riesgo de muerte en comparación con la terapia endocrina sola (HR 0,842; IC95 %: 0,722-0,981;  $p = 0,027$ ), alcanzando el límite de significación preespecificado. La supervivencia global a 7 años fue del 86,8 % con abemaciclib más TE frente al 85,0 % con TE, lo que representa una diferencia absoluta del 1,8 %.

Estos datos establecieron la aprobación y reembolso de abemaciclib por el sistema nacional de salud desde hace dos años como una opción estándar de tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama precoz HR+/HER2- y alto riesgo clínico-patológico definido principalmente por afectación axilar extensa (N2 - N3) o más limitada (N1) asociada a otros factores de riesgo (KI67, T3/T4 o grado 3).

Más recientemente, el ensayo fase III NATALEE evaluó la eficacia y seguridad de ribociclib en combinación con TE estándar frente a TE exclusiva como tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de mama estadios II y III con fenotipo luminal (receptor hormonal [RH] positivo y HER2 negativo). A diferencia de otros estudios adyuvantes con inhibidores CDK4/6, NATALEE incluyó una población de riesgo más amplio, incorporando no solo pacientes de alto riesgo, sino también pacientes con riesgo intermedio, tanto posmenopáusicas como premenopáusicas (estas últimas con supresión ovárica) y particularmente sin afectación axilar. Ribociclib se administró a una dosis reducida (400 mg/día) y durante un periodo prolongado de 3 años, con el objetivo de mejorar la tolerabilidad manteniendo la eficacia.

El análisis a cinco años del estudio NATALEE fueron presentados recientemente y demostraron un beneficio sostenido tras una mediana de seguimiento de 58,4 meses, aproximadamente dos años después de completar los tres años de tratamiento con ribociclib. Se observó una reducción del 28,4 % en el riesgo de recaída (HR = 0,716; IC 95 %: 0,618-0,829;  $p$  nominal < 0,0001) en toda la población. La supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) fue del 85,5 % en el brazo de ribociclib más terapia endocrina, frente al 81,0 % en el brazo de terapia endocrina sola, lo que representa una mejora absoluta del 4,5 %.

En cuanto a supervivencia global (OS), los datos continúan mostrando una tendencia favorable, con una mejora del HR del 0,800 (IC 95 %: 0,637-1,003;  $p$  nominal unilateral = 0,026), lo que supone una reducción del 20 % en el riesgo de muerte frente a la terapia endocrina sola.

El análisis por subgrupos permite destacar que la magnitud del beneficio en la población sin afectación ganglionar fue al menos del mismo rango sino superior a la de pacientes con afectación axilar (5,7 % vs. 4,4 %) (Tabla I).

El estudio demostró que la adición de ribociclib a la terapia endocrina reduce de forma significativa el riesgo de

**Tabla I.** Resultados de iDFS a cinco años en los subgrupos preespecificados

Subgrupo	HR (IC 95 %)	Beneficio absoluto
Población global	0,716 (0,618-0,829)	4,5 %
Estadio II	0,660 (0,493-0,884)	3,7 %
Estadio III	0,730 (0,615-0,865)	5,6 %
Ganglios negativos (NO)	0,606 (0,372-0,986)	5,7 %
Ganglios positivos (N1-3)	0,737 (0,631-0,860)	4,4 %

recurrencia, con una mejora consistente en la supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) frente a la terapia endocrina sola. Este beneficio se observó de manera coherente en los principales subgrupos, incluidos pacientes con ausencia de enfermedad ganglionar. Desde el punto de vista de seguridad, el perfil de ribociclib fue predecible y manejable, siendo la neutropenia el acontecimiento adverso más frecuente. La reducción de dosis contribuyó a una mejor tolerabilidad global, con tasas aceptables de discontinuación del tratamiento.

Frente a monarchE, que se centra en una población de alto riesgo clínico-patológico claramente definida (N+ y criterios estrictos), NATALEE propone un modelo de prevención de recaída más precoz y transversal, con una estrategia de intervención más temprana en la historia natural de la enfermedad. La administración de ribociclib a dosis reducida (400 mg) durante 3 años permite un mejor equilibrio eficacia-tolerabilidad, favoreciendo la adherencia a largo plazo y la viabilidad clínica real del tratamiento adyuvante prolongado.

Desde una perspectiva de evaluación de tecnologías sanitarias (HTA), el estudio NATALEE introduce un cambio

estructural en el modelo de prevención de recaída del cáncer de mama HR+/HER2-, al extender el beneficio de los inhibidores CDK4/6 a una población más amplia que la tradicionalmente considerada de alto riesgo.

En definitiva, la magnitud del beneficio en población sin afectación ganglionar observada con ribociclib es clínicamente relevante y merece ser una opción a considerar para las pacientes con criterios patológicos o moleculares agresivos. La incorporación de rutina de plataformas moleculares en nuestro país debería permitir una mejor caracterización del riesgo que permita optimizar esta terapia.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Johnston S, Martin M, O'Shaughnessy J, et al. Overall survival with abemaciclib in early breast cancer. Ann Oncol 2026;37(2):155-65. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.10.005
2. Crown J, Stroyakovskii D, Yardley DA, Huang CS, Fasching PA, Bardia A, et al. Adjuvant ribociclib plus nonsteroidal aromatase inhibitor therapy in patients with HR-positive/HER2-negative early breast cancer: 5-year follow-up of NATALEE efficacy outcomes and updated overall survival. ESMO Open 2025;10(11):105858. DOI: 10.1016/j.esmoop.2025.105858

# Nuevas estrategias en enfermedad precoz HER2 positiva

Vega Iranzo González-Cruz

Servicio de Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario Valencia. Departamento de Medicina.  
Universitat de València. València

## RESUMEN

El tratamiento del cáncer de mama precoz HER2-positivo ha experimentado una transformación profunda en la última década, impulsada por primero la consolidación del doble bloqueo anti-HER2; segundo, por la implementación de estrategias de escalada —T-DM1— y desescalada terapéutica —APT Tolaney— en grupos seleccionados; y, más recientemente, por la irrupción de los anticuerpos conjugados (ADC). Los ensayos DESTINY-Breast11 y DESTINY-Breast05 han demostrado recientemente que trastuzumab deruxtecan (T-DXd) no solo mejora la eficacia en escenarios neoadyuvante y posneoadyuvante, sino que permite replantear el papel de las antraciclinas y redefinir la estrategia terapéutica en pacientes de alto riesgo. Este artículo revisa la evidencia más reciente, contextualiza los resultados dentro de las guías clínicas actuales y propone un marco práctico para la integración de estas nuevas estrategias en la práctica clínica.

pletea patológica. Los esquemas ddAC-THP y TCHP han sido los más utilizados, con tasas de respuesta patológica completa (pCR) que oscilan entre el 39 % y el 64 % según series y subgrupos. No obstante, estos tratamientos presentan limitaciones relevantes: toxicidad hematológica y cardiaca asociada a antraciclinas, neuropatía y toxicidad gastrointestinal con taxanos y carboplatino, y pCR subóptimas en tumores luminales.

La llegada de los ADC, y en particular de trastuzumab deruxtecan (T-DXd), con los ensayos DESTINY-Breast11 (neoadyuvancia) y DESTINY-Breast05 (adyuvancia posneoadyuvancia) constituyen un punto de inflexión que nos obliga a revisar los algoritmos actuales y anticipar un cambio de paradigma en el tratamiento de la enfermedad HER2+, puesto que, además, este avance en escalada de incorporación de los ADC, convive con una tendencia paralela igualmente relevante como es la desescalada terapéutica en pacientes seleccionadas mediante biomarcadores funcionales o respuesta temprana.

## INTRODUCCIÓN

El subtipo HER2-positivo representa entre el 15 % y el 20 % de los cánceres de mama y se caracteriza por un comportamiento biológico agresivo en ausencia de tratamiento dirigido. La introducción de trastuzumab supuso un cambio radical en su pronóstico, posteriormente reforzado por pertuzumab y T-DM1, así como por la optimización de los esquemas de quimioterapia. Sin embargo, a pesar de los avances, una proporción significativa de pacientes con enfermedad precoz de alto riesgo continúa presentando recaídas, especialmente aquellas con tumores grandes, afectación ganglionar o fenotipo luminal HER2+.

Tradicionalmente, la estrategia neoadyuvante se ha basado en la combinación de taxanos y antraciclinas junto con doble bloqueo anti-HER2; y TDM1 posneoadyuvante en aquellas pacientes que no alcanzan respuesta com-

## ESTRATEGIA NEOADYUVANTE

Las guías ESMO 2024 y SEOM-GEICAM-SOLTI coinciden en recomendar tratamiento neoadyuvante en tumores HER2+ con tamaño  $\geq cT2$  o afectación ganglionar, así como en aquellos casos donde la respuesta pueda facilitar cirugía conservadora o condicionar el tratamiento posoperatorio.

Ensayos clínicos fundamentales como NeoSphere y TRYphaena han demostrado la eficacia y seguridad de los esquemas más utilizados como son: ddAC-THP (doxorubicina + ciclofosfamida → taxano + trastuzumab + pertuzumab) y TCHP (docetaxel + carboplatino + trastuzumab + pertuzumab). Ambos proporcionan tasas de pCR relevantes, especialmente en tumores HR-, pero con un coste en toxicidad considerable.

En el ensayo NeoSphere, la combinación de trastuzumab, pertuzumab y docetaxel alcanzó una tasa de pCR del 45,8 %, superior a la obtenida con trastuzumab y docetaxel solos (29 %) o con quimioterapia sola (17 %). Además, el perfil de toxicidad fue manejable, con eventos adversos graves en menos del 10 % de los pacientes. El estudio TRYPHAENA evaluó diferentes esquemas de quimioterapia combinados con trastuzumab y pertuzumab, confirmado tasas de pCR superiores al 60 % en algunos brazos y un perfil de toxicidad cardiaca aceptable, con baja incidencia de disfunción ventricular izquierda.

Recientemente en este mismo contexto neoadyuvante hemos conocido los resultados del ensayo DESTINY-Breast11 y, por primera vez, un ADC, T-DXd, en combinación con doble bloqueo demuestra superioridad frente a los mejores esquemas de quimioterapia con antraciclinas y doble bloqueo.

DESTINY-Breast11 es el primer ensayo fase III que evalúa un ADC en el contexto neoadyuvante HER2+. Incluyó 927 pacientes con cáncer de mama HER2+ de alto riesgo, definido como tumores  $\geq$  cT3 o afectación ganglionar cN1-3. Los pacientes fueron aleatorizados a tres brazos: T-DXd durante 8 ciclos, T-DXd durante 4 ciclos seguido de THP durante 4 ciclos, o el estándar ddAC seguido de THP. El objetivo primario fue la pCR (ypT0/is ypNO). Los resultados fueron contundentes: el brazo T-DXd + THP alcanzó una pCR del 67,3 %, frente al 56,3 % del brazo control, con una diferencia absoluta del 11,2 % y significación estadística. El brazo de T-DXd en monoterapia obtuvo una pCR del 43 %, claramente inferior. El beneficio fue consistente en todos los subgrupos, con especial magnitud en tumores HR- (83,1 % vs. 67,1 %) y también relevante en HR+ (61,4 % vs. 52,3 %). Pero más allá de la eficacia, uno de los hallazgos más relevantes fue la mejora en el perfil de toxicidad. El régimen T-DXd + THP presentó menos eventos adversos  $\geq$  grado 3, menos disfunción ventricular y menos eventos adversos graves que el estándar con antraciclinas. La incidencia de ILD/neumonitis adjudicada fue baja y similar entre brazos, alrededor del 5 %, aunque su potencial gravedad obliga a una vigilancia estrecha.

Estos resultados no solo mejoran la eficacia, sino que permiten replantear el papel de las antraciclinas y redefinir la estrategia terapéutica en pacientes de alto riesgo lo que supondrá un próximo cambio de paradigma con T-DXd + THP como nuevo estándar neoadyuvante.

## ENFERMEDAD RESIDUAL: ADYUVANCIA POSNEOADYUVANCIA

Las guías ESMO 2024 y SEOM-GEICAM-SOLTI 2025 recomiendan la estrategia posneoadyuvante basada en T-DM1 en caso de enfermedad residual de acuerdo

do con el ensayo KATHERINE. Este estudio mostró que T-DM1 (trastuzumab emtansina), en pacientes que no alcanzan pCR tras la neoadyuvancia, reduce el riesgo de recaída invasiva en un 50 % comparado con trastuzumab solo, con una mejora significativa en la supervivencia libre de enfermedad a 3 años (88,3 % vs. 77,0 %). En cuanto a la seguridad, T-DM1 presentó un perfil de toxicidad manejable, con eventos adversos frecuentes como fatiga, náuseas y trombocitopenia, pero con baja incidencia de toxicidad cardiaca grave.

Ahora bien, tras conocer los resultados del DESTINY-Breast05 y las ventajas de T-DXd en pacientes con enfermedad residual tras neoadyuvancia, nos encontramos con el segundo punto de inflexión y posible cambio en el paradigma de tratamiento de la enfermedad HER2+.

En este ensayo fase III DESTINY-Breast05 se incluyeron 1635 pacientes con enfermedad residual. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir T-DXd o T-DM1 durante 14 ciclos. A los 30 meses de seguimiento, los resultados mostraron una mejora sin precedentes: la supervivencia libre de enfermedad invasiva (iDFS) a 3 años fue del 92,4 % con T-DXd frente al 83,7 % con T-DM1, con un *hazard ratio* de 0,47. La supervivencia libre de enfermedad (DFS) mostró un beneficio idéntico, y el intervalo libre de metástasis a distancia también mejoró significativamente. Incluso se observó una tendencia favorable en la prevención de metástasis cerebrales. La toxicidad más relevante fue la ILD/neumonitis, con una incidencia del 9,6 % en el brazo T-DXd, incluyendo dos muertes, frente al 1,6 % con T-DM1, lo que obliga a una selección cuidadosa de pacientes y a un protocolo estricto de monitorización. Aun así, el beneficio clínico es tan marcado que T-DXd se perfila como el nuevo estándar posneoadyuvante en pacientes con enfermedad residual de alto riesgo.

## Desescalada terapéutica

Ensayos como PHERGain o DECRESCENDO exploran estrategias de desescalada terapéutica en pacientes con excelente pronóstico e introducen una perspectiva complementaria como es la posibilidad de reducir la intensidad del tratamiento en pacientes seleccionadas mediante herramientas de respuesta temprana.

PHERGain evaluó una estrategia basada en PET-FDG precoz tras 2 ciclos de doble bloqueo anti-HER2. Las pacientes con respuesta metabólica adecuada continuaban sin quimioterapia, mientras que las no respondedoras pasaban a quimioterapia estándar. Los resultados actualizados de 2024-2025 han confirmado que aproximadamente un 40 % de las pacientes puede completar todo el tratamiento neoadyuvante sin quimioterapia, con tasas de pCR cercanas al 40 % y supervivencias libres de eventos

superiores al 95 % a 3 años. Esta estrategia ha demostrado ser especialmente eficaz en tumores HER2-enriquecidos y en pacientes con bajo volumen tumoral, consolidando el valor del PET como biomarcador funcional para guiar la desescalada.

Por su parte, DECRESCENDO se centró en tumores HER2-positivo y HR-negativo, un subgrupo con tasas de pCR particularmente elevadas. El estudio evaluó si era posible omitir antraciclinas en pacientes con respuesta temprana tras un breve periodo de tratamiento con taxano y doble bloqueo. Más del 80 % de las pacientes pudo evitar las antraciclinas, con pCR superiores al 60-65 % y supervivencias libres de enfermedad cercanas al 95 % a 3 años. La reducción de toxicidad cardiaca y hematológica fue notable, confirmando que en tumores HER2+ HR- la quimioterapia basada exclusivamente en taxanos junto con doble bloqueo es suficiente para la mayoría de pacientes.

### Integración práctica de los ADC en neo y adyuvancia HER2+: un nuevo algoritmo terapéutico

La combinación de los resultados de DESTINY-Breast11 y DESTINY-Breast05 nos obligará a replantear el abordaje global del cáncer de mama precoz HER2+.

En neoadyuvancia, T-DXd + THP emerge como la opción preferente en tumores de alto riesgo (cT3-4 o cN+), desplazando a los esquemas con antraciclinas y reduciendo la necesidad de carboplatino.

En posneoadyuvancia, T-DXd sustituye a T-DM1 en enfermedad residual de alto riesgo, mientras que T-DM1 queda reservado para pacientes con contraindicación a T-DXd.

Los tumores pequeños (pT1a/b N0) continúan siendo candidatos a esquemas cortos como APT y la desescalada basada en biomarcadores como HER2DX o por técnicas de imagen como el PET podrían ganar relevancia en los próximos años.

La selección de pacientes será clave, ya que no todas las pacientes requieren escalada con ADC; el manejo de la ILD, ya que exige experiencia y protocolos claros; y, por supuesto, será necesario garantizar la equidad en el acceso y la sostenibilidad del sistema sanitario.

### RETOS ACTUALES Y LÍNEAS FUTURAS DE INVESTIGACIÓN

Persisten retos importantes en el manejo de la enfermedad precoz HER2+. Entre ellos, definir el papel exacto de los ADC, validar biomarcadores predictivos robustos,

optimizar el tratamiento en subgrupos especiales como pacientes jóvenes, con comorbilidades o en embarazo, y garantizar el acceso equitativo a terapias innovadoras.

La integración de plataformas genómicas, perfiles inmunológicos y características clínicas permitirá una mejor selección de pacientes para cada estrategia terapéutica. La expresión de HER2, el infiltrado linfocitario tumoral (TIL), el estado hormonal y la carga mutacional son factores que podrían guiar decisiones futuras. Estudios recientes destacan que un alto nivel de TIL se asocia con una mayor probabilidad de pCR y mejor pronóstico, sugiriendo que la respuesta inmune tumoral es un biomarcador prometedor para personalizar tratamientos.

Además, la incorporación de inteligencia artificial y modelos predictivos está en fase de desarrollo para optimizar aún más la personalización terapéutica, permitiendo predecir la respuesta y toxicidad individual.

### CONCLUSIONES

El tratamiento de la enfermedad precoz HER2+ ha avanzado hacia una medicina más precisa, eficaz y adaptada al riesgo individual. La respuesta patológica completa, la enfermedad residual y los biomarcadores emergentes permiten diseñar estrategias terapéuticas que optimizan resultados y minimizan toxicidad.

Los ADC, y en particular trastuzumab deruxtecan, está redefiniendo el tratamiento del cáncer de mama precoz HER2+. Los ensayos DESTINY-Breast11 y DESTINY-Breast05 demuestran que es posible mejorar la eficacia, reducir la toxicidad asociada a antraciclinas y ofrecer nuevas oportunidades terapéuticas a pacientes de alto riesgo. El reto inmediato será implementar estas estrategias de forma segura, equitativa y sostenible en la práctica clínica.

Y, en los próximos años, las estrategias de desescalada, guiadas por imagen y la integración de datos moleculares, plataformas y biopsia líquida, marcarán el futuro del tratamiento en este subtipo de cáncer de mama, HER2+.

### BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Harbeck N, Modi S, Pusztai L, Ohno S, Wu J, Kim SB, et al. Neoadjuvant trastuzumab deruxtecan alone or followed by paclitaxel, trastuzumab, and pertuzumab for high-risk HER2-positive early breast cancer (DESTINY-Breast11): a randomised, open-label, multicentre, phase III trial. Ann Oncol 2025;S0923-7534(25)04968-3. DOI: 10.1016/j.annonc.2025.10.019
2. Loibl S, Park YH, Shao Z, Huang CS, Barrios C, Abraham J, et al. Trastuzumab deruxtecan in residual HER2-positive early breast

- cancer (DESTINY-Breast05). *N Engl J Med* 2025. Epub ahead of print. DOI: 10.1056/NEJMoa2514661
- 3. von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS, Loibl S, Mamounas EP, Untch M, et al. Trastuzumab emtansine for residual invasive HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2019;380:617-28.
  - 4. Gianni L, Pienkowski T, Im YH, Roman L, Tseng LM, Liu MC, et al. 5-year analysis of neoadjuvant pertuzumab and trastuzumab in patients with locally advanced, inflammatory, or early HER2-positive breast cancer (NeoSphere). *Lancet Oncol* 2016;17:791-800.
  - 5. Slamon DJ, Eiermann W, Robert N, Pienkowski T, Martin M, Press M, et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med* 2011;365:1273-83.
  - 6. Cortazar P, Zhang L, Untch M, Mehta K, Costantino JP, Wolmark N, et al. Pathological complete response and long-term clinical benefit in breast cancer: the CTNeoBC pooled analysis. *Lancet* 2014;384:164-72.
  - 7. Hurvitz SA, Martin M, Symmans WF, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and chemotherapy versus trastuzumab emtansine plus pertuzumab in HER2-positive breast cancer (KRISTINE). *Lancet Oncol* 2018;19:115-26.
  - 8. van Ramshorst MS, van der Voort A, van Werkhoven E, Mandjes IAM, Kemper I, de Jong VMT, et al. Neoadjuvant chemotherapy with or without anthracyclines in the presence of dual HER2 blockade (TRAIN-2). *J Clin Oncol* 2018;36:2372-80.
  - 9. Loibl S, Andre F, Bachelot T, Barrios CH, Bergh J, Burstein HJ, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2024;35:159-208.
  - 10. Ayala de la Peña F, Antolín Novoa S, Gavilá Gregori J, González Cortijo L, Henao Carrasco F, Martínez Martínez MT, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines for early-stage breast cancer (Update 2025). *Clin Transl Oncol* 2026;28:105-25.
  - 11. Llombart-Cussac A, Cortés J, Paré L, Galván P, Bermejo B, Martínez N, et al. HER2-enriched subtype as a predictor of pathological complete response following trastuzumab and pertuzumab with or without chemotherapy (PHERGain): a multicentre, adaptive, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:1134-45.
  - 12. Hurvitz SA, Martin M, Jung KH, Huang CS, Thompson AM, Harbeck N, et al. Neoadjuvant trastuzumab, pertuzumab, and weekly paclitaxel for HER2-positive breast cancer: results from the DECRE-SCENDO study. *J Clin Oncol* 2023;41(Suppl):Abstract 503.

## Primera línea CMTN – Sacituzumab govitecán ¿nuevo estándar?

Sara López-Tarruella Cobo

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

El cáncer de mama triple negativo avanzado (CMTN) representa un subtipo con gran heterogeneidad y globalmente considerado de alta agresividad biológica, con tendencia a recaídas precoces y rápida progresión (1,2), en el que el impacto en supervivencia de los avances terapéuticos en las últimas décadas ha sido limitado (3). Los datos de vida real confirman que el pronóstico sigue siendo pobre, especialmente en pacientes con enfermedad visceral, resistencia primaria a tratamientos previos o recaída temprana tras terapia adyuvante/neoadyuvante. Así solo en torno al 51 % de pacientes que reciben primera línea de tratamiento llegarán a recibir una segunda, y el 34 % no sobreviven a la siguiente línea (4). En este contexto, la primera línea (1L) adquiere un papel crítico, ya que el beneficio incremental disminuye en líneas posteriores por deterioro funcional, biología resistente y menor exposición efectiva a tratamientos activos.

El estándar de tratamiento en CMTN avanzado ha evolucionado desde un paradigma centrado exclusivamente en quimioterapia hacia un algoritmo más estratificado, donde la selección se basa en biomarcadores, perfil clínico e incorporación y disponibilidad de nuevos fármacos (ADC, Inmunoterapia, inhibidores de PARP) (5,6). Las actualizaciones recientes en guías dinámicas reflejan la transición hacia escenarios terapéuticos más complejos, donde el objetivo no es únicamente inducir respuesta, sino maximizar duración de control y preservar calidad de vida. El beneficio con quimioterapia, eje del tratamiento clásicamente, logra respuestas iniciales, pero con medianas de supervivencia libre de progresión (SLP) 5,5 meses aproximadamente y una supervivencia global limitada de 15-17 meses. La incorporación de inmunoterapia en combinación con quimioterapia supuso un avance conceptual relevante, con un impacto clínico dependiente de la selección adecuada. PD-L1 se consolidó como biomarcador operativo para definir candidatas a estrategias con inmunoterapia en el escenario avanzado, con un beneficio concentrado en subgrupos seleccionados, alcanzando una mediana de SLP de 7,5-9,7 meses y mejorando la supervivencia con medianas entre 23 y 25 meses (7,8). Sin embargo, persisten limitaciones importantes: hetero-

geneidad del biomarcador, variabilidad por técnica/umbral, y un porcentaje sustancial de pacientes con CMTN PD-L1 negativo o no elegibles para inmunoterapia, en torno al 60 % de la población, que siguen dependiendo de estrategias alternativas.

La llegada de los conjugados anticuerpo-fármaco (ADC) ha supuesto el avance terapéutico más transformador en CMTN avanzado en la última década. Sacituzumab govitecán (SG), dirigido contra TROP-2, ha demostrado un beneficio clínicamente significativo en supervivencia y control de enfermedad frente a quimioterapia estándar en pacientes previamente tratadas, consolidándose como un tratamiento de referencia (mejora en SLP mediana 5,6 vs. 1,7 meses, HR 0,41 y en supervivencia global 12,1 vs. 6,7 meses, HR 0,48) (9). En términos de evaluación de valor, SG mantiene una posición sólida, con preservación de su relevancia clínica en la escala de beneficio ESMO-MCBS reforzando que su aportación es estructural en el algoritmo del CMTN (score total 5).

La pregunta actual es cuándo deben incorporarse los ADC para maximizar su impacto en el tratamiento de pacientes con CMTN avanzado. En este sentido, el desarrollo de estrategias anti-TROP2 en primera línea está generando un cambio de escenario, con estudios que adelantan el uso de SG (también datopotamab deruxtecan y sacituzumab tirumotecán entre otros) a etapas más precoces de la enfermedad. En 2025, los datos comunicados han reforzado la discusión sobre el posicionamiento de SG en 1L de enfermedad avanzada. En 2025 se han comunicado y publicado datos en 1L para pacientes con CMTN avanzado con tumores PD-L1 positivos (estudio ASCENT-04 [10]) y en tumores PD-L1 negativos o no elegibles para inmunoterapia (estudio ASCENT-03 [11]). Ambos estudios son positivos en términos de eficacia y en tanto a su objetivo principal SLP evaluada por comité central (Tabla I). Un elemento clave para consolidar cualquier cambio de posicionamiento es la seguridad y la manejabilidad del tratamiento en práctica real. Los datos de PRO (*patient reported outcomes*) y las actualizaciones de seguridad recientes de ambos estudios refuerzan

Tabla I

Estudio	Población	Diseño	mSLP (m)	TRO (%)	EAs (cualquier gr.)	EAs G ≥ 3
ASCENT-04 (10)	1L CMTN avanzado PD-L1 positivo	SG + pembro vs. QT (paclitaxel, nabP, carbo/gem) + pembro	11,2 vs. 7,8 (HR 0,65, IC 95 % 0,51-0,84), p < 0,001	60 vs. 53 (OR 1,3, IC 95 % 0,9-1,9)	Diarrea (70 %), náuseas (68 %), neutropenia (63 %), fatiga (58 %), alopecia (52 %), estreñimiento (41 %), anemia (37 %)	Neutropenia (43 %), diarrea (10 %), fatiga (8 %), anemia (7 %)
ASCENT-03 (11)	1L CMTN avanzado PD-L1 negativo o no candidata a ICI	SG vs. QT (paclitaxel, nabP, carbo/gem)	9,7 vs. 6,9 (HR 0,62, IC 95 % 0,50-0,77), p < 0,0001	48 vs. 46 (OR 1,1, IC 95 % 0,8-1,6)	Neutropenia (67 %), náusea (61 %), alopecia (55 %), diarrea (54 %), fatiga (47 %), anemia (39 %), estreñimiento (38 %)	Neutropenia (43 %), diarrea (9 %), leucopenia (7 %)

la consistencia del perfil de toxicidad de SG observado previamente con predominio de toxicidad hematológica (especialmente neutropenia), gastrointestinal (diarrea, náuseas), subrayando la necesidad de optimizar medidas de soporte adecuadas para estas pacientes.

A pesar del progreso, el campo mantiene preguntas críticas en tanto a la individualización del tratamiento de pacientes con CMTN avanzado sobre la selección de los tratamientos más adecuados en virtud de las características de la paciente y su enfermedad, la secuenciación óptima de los ADC en el algoritmo de tratamiento, el avance en el conocimiento de mecanismos de resistencia a los nuevos ADC, la optimización del soporte, o el planteamiento de potenciales combinaciones con inmunoterapia u otras dianas para aumentar profundidad y duración de respuesta. El CMTN avanzado está en una fase de redefinición terapéutica, donde los ADC (en particular SG) han pasado a convertirse en una pieza central del algoritmo, abriendo el debate sobre su uso en líneas precoces, que se refleja en la más reciente versión de las guías NCCN v1.2026 hace unos días.

## BIBLIOGRAFÍA

- Deluche E, Antoine A, Bachelot T, Lardy-Cleaud A, Dieras V, Brain E, et al. Contemporary outcomes of metastatic breast cancer among 22,000 women from the multicentre ESME cohort 2008-2016. *Eur J Cancer* 2020;129:60-70. Available from: [https://www.ejancer.com/article/S0959-8049\(20\)30031-9/abstract](https://www.ejancer.com/article/S0959-8049(20)30031-9/abstract)
- Licata L, Mariani M, Viale G, Dent R, Tolaney SM, Schmid P, et al. Timing of Recurrence after Neoadjuvant Chemo-Immunotherapy in Patients with Early-Stage Triple-Negative Breast Cancer. *Clin Cancer Res* 2025;31(18):3916-21. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-25-1478>
- Caswell-Jin JL, Sun LP, Munoz D, Lu Y, Li Y, Huang H, et al. Analysis of Breast Cancer Mortality in the US—1975 to 2019. *JAMA*. 2024;331(3):233. Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2813878>
- Punie K, Kurian AW, Ntalla I, Sjekloca N, Estrin A, Dabrowski EC, et al. Unmet need for previously untreated metastatic triple-negative breast cancer: a real-world study of patients diagnosed from 2011 to 2022 in the United States. *The Oncologist* 2025;30(3):oyaf034. Available from: <https://academic.oup.com/oncolo/article/doi/10.1093/oncolo/oyaf034/8101339>
- Garcia-Saenz JA, Lopez-Barajas IB, Echavarria I, Gonzalez CH, Vila MM, Antón FM, et al. SEOM-GEICAM-SOLTI clinical guidelines in advanced breast cancer (UPDATE 2025). *Clin Transl Oncol* 2026;28(1):126-47. Available from: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12094-025-04102-w>
- Gennari A, Martins Branco D, Trapani D, Panheroudakis G, Curgigliano G, Harbeck N. ESMO Living Guideline: Metastatic Breast Cancer v1.2. 2025. Available from: <https://www.esmo.org/guidelines/living-guidelines/esmo-living-guideline-metastatic-breast-cancer>
- Cortés J, Rugo HS, Cescon DW, Im SA, Yusof MM, Gallardo C, et al. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *NEJM*. 2022;387(3):217-26. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2202809>
- Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *NEJM*. 2018;379(22):2108-21. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1809615>
- Bardia A, Hurvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *NEJM* 2021;384(16):1529-41. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2028485>
- Tolaney SM, Azambuja E de, Kalinsky K, Loi S, Kim SB, Yam C, et al. Sacituzumab Govitecan plus Pembrolizumab for Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *NEJM*;394(4):354-66. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2508959>
- Cortés J, Punie K, Barrios C, Hurvitz SA, Schneeweiss A, Sohn J, et al. Sacituzumab Govitecan in Untreated, Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *NEJM*;393(19):1912-25. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2511734>

## Primera línea HER2[+]: ¿es TDXd la mejor estrategia?

Fernando Moreno Antón, Alicia Escudero García, Alfonso López de Sa

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

El cáncer de mama HER2 positivo representa aproximadamente el 15-20 % de los cánceres de mama e, históricamente, se ha asociado a un curso clínico agresivo y a un peor pronóstico. La introducción de terapias dirigidas frente a HER2 ha transformado de manera sustancial el pronóstico del cáncer de mama metastásico HER2 positivo, logrando mejorías sustanciales tanto en supervivencia libre de progresión (SLP) como en supervivencia global (SG).

El primer gran avance terapéutico fue la incorporación de trastuzumab, cuya combinación con quimioterapia demostró beneficios significativos en supervivencia, estableciéndose como estándar durante más de una década. Posteriormente, el desarrollo de pertuzumab permitió intensificar la inhibición de la vía HER2 mediante un doble bloqueo. El estudio pivotal CLEOPATRA evaluó la adición de pertuzumab a trastuzumab y docetaxel en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo no tratadas previamente. Este ensayo demostró una mejora significativa y clínicamente relevante tanto en SLP como en SG. La mediana de SLP fue de 18,7 meses en el brazo con doble bloqueo frente a 12,4 meses en el brazo control (HR 0,68, IC 95 %: 0,58-0,80;  $p < 0,001$ ). Posteriormente, el análisis final de SG mostró una mediana de 57,1 meses frente a 40,8 meses, respectivamente (HR 0,69; IC 95 %: 0,58-0,82;  $p < 0,001$ ) (1,2). Estos resultados consolidaron el doble bloqueo anti-HER2 más taxanos como el estándar de primera línea durante más de 10 años.

No obstante, a pesar de estos avances, la mayoría de las pacientes experimentan progresión de la enfermedad, lo que ha impulsado el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas destinadas a mejorar los resultados obtenidos con el tratamiento estándar. Estas estrategias se han centrado tanto en la optimización de la fase de inducción como en la fase de mantenimiento.

Una de las primeras aproximaciones para mejorar la estrategia de inducción fue la sustitución de la quimioterapia convencional por conjugados anticuerpo-fármaco (ADC). En este contexto, el estudio MARIANNE evaluó el papel de T-DM1, solo o en combinación con pertuzumab, frente

al estándar de trastuzumab más taxano en primera línea. Los resultados mostraron medianas de SLP de 14,1 meses con T-DM1, 15,2 meses con T-DM1 más pertuzumab y 13,7 meses con el tratamiento estándar, sin diferencias estadísticamente significativas entre los brazos (3). Aunque T-DM1 presentó un perfil de toxicidad más favorable, la ausencia de superioridad en eficacia impidió su adopción como nuevo estándar de tratamiento.

El desarrollo de ADC de nueva generación ha supuesto un nuevo punto de inflexión en el abordaje del cáncer de mama HER2 positivo. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) combina una elevada relación fármaco-anticuerpo, un potente inhibidor de topoisomerasa I como carga citotóxica y un efecto "bystander". Tras demostrar una mayor actividad frente a T-DM1 en líneas posteriores (4), T-DXd ha sido evaluado como tratamiento de primera línea en el estudio DESTINY-Breast 09.

DESTINY-Breast 09 es un ensayo fase III que compara T-DXd en monoterapia y en combinación con pertuzumab frente al estándar basado en trastuzumab, pertuzumab y taxanos (THP). El tratamiento con T-DXd + pertuzumab se asocia a una reducción estadísticamente significativa del riesgo de progresión o muerte frente al tratamiento standard (40,7 vs. 26,9 meses; HR 0,56,  $p < 0,00001$ ). Este beneficio es independiente de la forma de presentación (*de novo* vs. recaída), de la exposición previa a terapias frente a HER2 en etapas iniciales, de la expresión de receptores hormonales y de la presencia de mutaciones de PIK3CA (5). Se observó respuesta objetiva en el 85,1 % del grupo tratado con T-DXd más pertuzumab, con una tasa de respuesta completa del 15,1 %, y en el 78,6 % del grupo tratado con THP, con respuestas completas en el 8,5 %. La mediana de la duración de la respuesta fue de 39,2 meses frente a 26,4 meses, respectivamente. Los acontecimientos adversos de grado 3 o superior se produjeron en el 63,5 % de las pacientes del grupo T-DXd más pertuzumab y en el 62,3 % del grupo THP. Los más frecuentes fueron la neutropenia (23,9 %), la hipopotasemia (10,2 %) y la anemia (8,4 %) en el grupo T-DXd más pertuzumab, y la neutropenia (33,2 %), la leucopenia (17,5 %) y la diarrea (5,2 %) en el grupo THP. La enferme-

dad pulmonar intersticial o neumonitis relacionada con el fármaco se observó en el 12,1 % de las pacientes tratadas con T-DXd más pertuzumab (grado 1-2 en 44 pacientes y grado 5 en 2 pacientes) y en el 1,0 % de las pacientes tratadas con THP (todas de grado 1-2). Estos resultados posicionan a T-DXd en combinación con pertuzumab como tratamiento standard en primera línea del cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

Paralelamente, durante los últimos años se han desarrollado estrategias destinadas a mejorar el tratamiento de mantenimiento tras la administración de quimioterapia y terapia frente a HER2. El estudio PERTAIN evaluó la adición de pertuzumab a trastuzumab y terapia endocrina, con o sin quimioterapia de inducción en tumores HER2+ con expresión de receptores hormonales. La adición de pertuzumab se asoció a una mejora significativa de la SLP, con medianas de 20,6 meses frente a 15,8 meses (HR 0,67; IC 95 %: 0,50-0,89;  $p = 0,006$ ) (6), resaltando la importancia de la terapia endocrina durante el mantenimiento y la posibilidad de tratamiento de inicio con doble bloqueo anti-HER2 y terapia endocrina en pacientes seleccionadas.

Más recientemente, el estudio PATINA ha explorado la intensificación del mantenimiento mediante la adición del inhibidor de CDK4/6 palbociclib al doble bloqueo anti-HER2 y la terapia endocrina tras una inducción con quimioterapia en pacientes con cáncer de mama HER2+ y RH+. Los resultados mostraron un incremento significativo en la SLP, con medianas de 44,3 meses frente a 29,1 meses (HR 0,74; IC 95 %: 0,58-0,94;  $p = 0,007$ ). El beneficio en SLP fue consistente a través de los principales subgrupos clínicos preespecificados, incluyendo el tipo de tratamiento endocrino utilizado y la respuesta alcanzada durante la fase de inducción. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis biológica de una interacción sinérgica entre la inhibición de la vía HER2, la señalización hormonal y el control del ciclo celular mediante inhibidores de CDK4/6 en tumores HER2+/RH+ (7).

Finalmente, el estudio HER2CLIMB-05 investiga el papel del inhibidor tirosina quinasa de HER2 tucatinib en combinación con trastuzumab y pertuzumab como tratamiento de mantenimiento en primera línea. HER2CLIMB-05 es un ensayo fase III, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo que incluyó a pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo cuya enfermedad no había progresado tras 4-8 ciclos de quimioterapia basada en taxanos combinada con trastuzumab y pertuzumab como tratamiento de primera línea. Las pacientes fueron aleatorizadas (1:1) a recibir tucatinib o placebo en combinación con trastuzumab y pertuzumab como tratamiento de mantenimiento; la terapia endocrina estaba permitida en tumores con receptores hormonales positivos. La adición de tucatinib al mantenimiento con doble bloqueo

anti-HER2 demostró una mejora estadísticamente significativa de la SLP, alcanzando una mediana de 24,9 meses frente a 16,3 meses en el brazo control (HR 0,64; IC 95 %: 0,51-0,80;  $p < 0,0001$ ). El beneficio fue consistente en los principales subgrupos preespecificados, incluyendo pacientes con y sin metástasis cerebrales y según el estado de los receptores hormonales. En el momento del análisis, los datos de supervivencia global eran aún inmaduros, aunque se observó una tendencia favorable hacia el brazo experimental. El perfil de seguridad fue consistente con el previamente descrito para tucatinib, con una mayor incidencia de acontecimientos adversos de grado  $\geq 3$  (8), fundamentalmente gastrointestinales y elevaciones de enzimas hepáticas. En conjunto, los resultados de HER2CLIMB-05 respaldan la estrategia de intensificar el tratamiento de mantenimiento y posicionan a tucatinib como una opción para prolongar el control de la enfermedad tras la inducción en primera línea del cáncer de mama metastásico HER2 positivo.

En conclusión, el tratamiento de primera línea del cáncer de mama metastásico HER2 positivo se encuentra en una fase de rápida evolución. El doble bloqueo con trastuzumab y pertuzumab ha establecido un estándar robusto con beneficios sostenidos en supervivencia, pero nuevas estrategias terapéuticas, especialmente el uso de ADC de nueva generación como T-DXd, tienen el potencial de redefinir el paradigma terapéutico. La optimización del mantenimiento mediante terapias dirigidas como inhibidores de CDK 4/6 e inhibidores de la tirosina quinasa de HER2 permite individualizar el tratamiento y prolongar el control de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Baselga J, Cortés J, Kim SB, Im SA, Hegg R, Im YH, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab plus trastuzumab plus docetaxel for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2012;366(2):109-19.
- Swain SM, Miles D, Kim SB, et al. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel for HER2-positive metastatic breast cancer (CLEOPATRA): End-of-study results from a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21:519-30.
- Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, et al. Trastuzumab emtansine with or without pertuzumab versus trastuzumab plus taxane for human epidermal growth factor receptor 2-positive, advanced breast cancer: primary results from the phase III MARIANNE study. *J Clin Oncol* 2017;35(2):141-8.
- Hurvitz SA, Hegg R, Chung WP, et al. Trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: updated results from DESTINY-Breast03, a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2023;401(10371):105-17.
- Tolaney SM, Jiang Z, Zhang Q, et al. Trastuzumab deruxtecan + pertuzumab vs taxane + trastuzumab + pertuzumab for first-line treatment of patients with HER2-positive advanced/metastatic breast cancer: Interim results from DESTINY-Breast09. 2025 ASCO Annual Meeting. Abstract LBA1008. Presented June 2, 2025.
- Rimawi MF, Ferrero JM, de la Haba-Rodríguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, et al; PERTAIN Study Group. First-line trastuzumab plus an aromatase inhibitor, with or without pertuzumab, in human

- epidermal growth factor receptor 2-positive and hormone receptor-positive metastatic or locally advanced breast cancer (PERTAIN): a randomized, open-label, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36(24):2826-35.
7. Metzger O, Mandrekar S, DeMichele A, et al. AFT-38 PATINA: A randomized, open label, phase III trial to evaluate the efficacy and safety of palbociclib + anti-HER2 therapy + endocrine therapy vs anti-HER2 therapy + endocrine therapy after induction treatment for hormone receptor-positive/HER2-positive metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract P2-03-20 (SESS-18111). Presented December 10, 2024.
8. Dieras V, Hamilton E, Curigliano G, Martin M, et al. HER-2CLIMB-05 (NCT05132582): tucatinib vs placebo with trastuzumab and pertuzumab as maintenance therapy for HER2-positive metastatic breast cancer. San Antonio Breast Cancer Symposium. Abstract GS1-01. Presented December 9-12, 2025.

## Situaciones clínicas en cáncer de mama RH +/Her2-low

Asunción Juárez Marroquí

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario San Juan de Alicante. San Juan de Alicante, Alicante

Lejos de definirse como una entidad histológica diferente, el interés de la identificación del subgrupo Her2-low ha surgido por el desarrollo de nuevas opciones terapéuticas.

La determinación de Her2 por inmunohistoquímica no ha variado, pero sí su definición dicotómica, positivo [Her3 3+ o 2+ ISH amplificado] o negativo [Her2 0, 1+, 2+ ISH no amplificado], prefiriendo actualmente la denominación cuantitativa en función del número de cruces. Consideraremos Her2-low cuando la expresión sea 1+ o 2+ ISH no amplificado y Her2 ultra-low, cuando exista una tinción citoplasmática < 10% [> no staining < 1+], subgrupo hasta la fecha incluido dentro de la población Her2 0 (1).

Su importancia clínica radica en la posibilidad de tratamiento de este subgrupo Her2-low (que supone más del 60 % de las pacientes RRHH + Her2 neg) con los nuevos ADC (*antibody drug conjugated*) antiHer2. En concreto, trastuzumab deruxtecan ha demostrado beneficio en esta población y otros ADC como tratuzumab duocarmazine o disitamab vedotin, entre otros, presentan resultados prometedores. Si bien hasta la fecha, los distintos tratamientos antiHer2 no habían demostrado beneficio en pacientes sin sobreexpresión Her2, esta nueva generación de ADC, bien por su efecto bystander o efecto antitumoral directo, es ya una realidad de tratamiento, alternativa a la quimioterapia estándar.

Trastuzumab deruxtecan dispone de indicación autorizada en este escenario, tras la publicación de los estudios Destiny Breast 04 (2), en población Her2-low tras progresión a hormonoterapia y al menos a una línea de quimioterapia, con beneficio significativo en supervivencia libre de progresión (SLP) [9,6 m vs. 4,2 m; HR 0,37] y supervivencia global (SG) [23,9 m vs. 17,6 m; HR 0,69], y Destiny Breast 06 (3), en población Her2-low y *ultra-low*, en pacientes naïve a quimioterapia, cuando la hormonoterapia ya no es una opción, con beneficio significativo en SLP [8,1 m vs. 5,1 m; HR 0,61] y resultados todavía inmaduros en SG.

Por tanto, ¿en qué situaciones clínicas planteamos tratamiento con trastuzumab deruxtecan en esta población RH+ Her2 low?

La hormonoterapia sigue siendo el tratamiento principal en la enfermedad luminal, independientemente la expresión nula o baja del receptor Her2, con lo que consideraremos el tratamiento con ADC o quimioterapia, cuando esta ya no sea una opción adecuada.

Generalmente, consideraremos al menos 2 líneas de tratamiento hormonal (primera línea basada en tratamiento con iCDK 4/6 en combinación con hormonoterapia y segunda línea condicionada por la existencia o no de mutaciones diana, pudiendo considerar combinaciones con inhibidores de mTOR, SERD o iPI3KCA principalmente).

No obstante, en algunos pacientes, principalmente por considerarlos hormonorrefractarios, una única línea de hormonoterapia podría ser adecuada. Tal es el caso de pacientes que han recaído durante los primeros 2 años del tratamiento hormonal adyuvante, o han progresado al tratamiento con iCDK antes de los 6 meses de tratamiento, o que presentan una enfermedad clínicamente agresiva y rápidamente progresiva, en la que necesitamos una respuesta más rápida y profunda.

En cualquier caso, cuando la hormonoterapia ya no sea una opción, será el momento de considerar tratamiento con quimioterapia o trastuzumab deruxtecan tanto en primera línea\* (en base a los resultados del Destiny breast 06, en población Her2 low y *ultra-low*) o tras una línea de quimioterapia (en base a los resultados del estudio Destiny breast 04, en población Her2 low).

La expresión de her2 es variable a lo largo de la evolución de la enfermedad (heterogeneidad temporal), o incluso entre distintas muestras en un mismo momento (heterogeneidad espacial). Dado que el estudio Destiny Breast 04 ha demostrado beneficio incluyendo pacientes con expresión Her2 low tanto en muestras del tumor primario como de la enfermedad metastásica, al menos en ese escenario, podremos considerar el tratamiento con Trastuzumab deruxtecan con un resultado Her2 low en cualquier momento de la evolución de la enfermedad.

Por otra parte, debemos considerar también que el estudio Destiny Breast 06 ha incluido pacientes con expresión Her2 ultra-low ( $> no staining < 1+$ ), abriendo una posibilidad de tratamiento para estas pacientes hasta la fecha consideradas Her2 0.

No obstante, aunque es cierto que el trastuzumab deruxtecan ha demostrado su eficacia en términos de tasa de respuesta y SLP respecto a las principales opciones de quimioterapia alternativas (capecitabina y taxanos) en pacientes naïve a quimioterapia, existen diferencias en la pauta de administración y toxicidad que deben tenerse especialmente en cuenta en una enfermedad que en muchas ocasiones tiene un comportamiento indolente, pudiendo priorizar la tolerancia o preferencias de la paciente.

Por tanto, si la enfermedad tiene un comportamiento no agresivo, con lentes progresiones y baja carga tumoral (enfermedad ósea exclusiva, milimétrica pulmonar, ganglionar...), pacientes en las que con frecuencia ofreceríamos tratamiento con capecitabina oral (previa determinación de DPYD), esta puede seguir siendo una opción adecuada, ofreciendo la posibilidad de retrasar un tratamiento intravenoso, así como la posibilidad de alopecia u otras toxicidades relevantes como neumonitis.

Por otra parte, en caso de enfermedad visceral más agresiva o sintomática, el aumento de respuesta y profundidad de la misma que ofrece el trastuzumab deruxtecan, nos sitúa este tratamiento como la mejor opción a considerar.

Por último, dentro de las nuevas opciones de tratamiento disponibles para la población luminal hormonorresisten-

te, podemos considerar también otros ADC, como sacituzumab govitecan (4) y datopotomab deruxtecan (5), con eficacia independiente de la expresión de Her 2 en enfermedad luminal Her 2 negativa (her 2 0 y her 2 low) ya que su diana terapéutica es Trop-2. Pendientes de estudios de secuencialidad (en marcha) o de estudios comparativos entre distintos ADC, su beneficio hasta la fecha se ha demostrado en pacientes más pretratados, con lo que a priori se presentan como una opción preferible para pacientes Her2 0 o con contraindicación para trastuzumab deruxtecan.

\*Pendiente de resolución de financiación por la AEMPS.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tarantino P, et al. ESMO expert consensus statements (ECS) on the definition, diagnosis, and management of HER2-low breast cancer. Ann Oncol 2023;34(8):645-59.
2. Shanu Modi W, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2022;387:9-20.
3. Aditya Bardia X, et al. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. N Engl J Med 2024;391: 2110-22.
4. Rugo HS, et al. Overall survival with sacituzumab govitecan in hormone receptor-positive and human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer (TROPiCS-02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. The Lancet 2023;402:1423-33.
5. Aditya Bardia K, et al. Datopotomab Deruxtecan Versus Chemotherapy in Previously Treated Inoperable/Metastatic Hormone Receptor-Positive Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Breast Cancer: Primary Results From TROPION-Breast01. J Clin Oncol 2025;43(3):285-96.

## Actualizaciones en terapia antitrombótica

Ignacio García Escobar

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes, Madrid

Existe una relación bidireccional entre enfermedad tromboembólica (ETV) y cáncer, incrementando el riesgo de 4 a 7 veces, siendo el cáncer la causa de aproximadamente el 20 % de las ETV.

La trombosis asociada a cáncer (TAC) genera consecuencias directas e indirectas en los pacientes que, junto con el proceso tumoral en sí y su tratamiento, empeora la calidad de vida de los pacientes e impacta en su supervivencia. Su incidencia varía según el tipo de tumor, siendo los más frecuentes en cáncer de páncreas, hígado y vías biliares.

El tratamiento de la TAC es la anticoagulación salvo en aquellos pacientes con sangrado activo y alto riesgo de sangrado. La elección del agente a utilizar se realizará teniendo en cuenta el riesgo-beneficio, la expectativa de vida y la preferencia del paciente entre otros factores.

Las HBPM, HNF, fondaparinux, y los nuevos anticoagulantes orales (ACOD) como el apixabán, rivaroxabán o edoxabán son las principales alternativas de tratamiento recogidas por las guías de consenso.

Históricamente, las HBPM han sido el tratamiento de elección para la TAC. Distintos metaanálisis han demostrado su superioridad frente a los agentes anti vitamina K (AVK) en términos de recurrencia de la ETV, sin diferencias en términos de sangrado mayor y mortalidad (1). Dalteparina, enoxaparina, tinzaparina y bemiparina son las principales HBPM utilizadas a raíz del resultado de los estudios CLOT, ONCENOX, CANTANOX, LITE y CATCH (2-5) con disminución global del riesgo de recurrencia del 30-60 %.

A día de hoy, 5 ensayos clínicos aleatorizados han estudiado la eficacia de los DOAC en el tratamiento de la TAC (SELECT-D, HOKUSAI-VTE, ADAM-VTE, Caravaggio y CASTA-DIVA) (6-10) sin existir comparación directa entre ellos y con dalteparina. El tratamiento fue administrado durante 6 meses en todos excepto en el estudio CASTA-DIVA (10), que fue administrado 3 meses, incluyendo todos los estudios eventos incidentales y sintomáticos

con tan sólo el estudio ADAM-VTE incluyendo trombosis esplácnica y de extremidad superior, y el estudio Caravaggio excluyendo tumores primarios cerebrales y metástasis en esa localización. El objetivo primario de los estudios SELECT-D, Caravaggio y CASTA-DIVA fue la ETV recurrente. SELECT-D mostró una reducción significativa de ETV con rivaroxabán (HR 0,43; 95 % IC 0,19-0,99), con mayor sangrado mayor (SM) y sangrado no mayor clínicamente relevante (SNMCR) especialmente en tumores digestivos superiores (6). En el estudio Caravaggio, apixabán resultó ser no-inferior a dalteparina para el tratamiento de TAC ( $p < 0,001$ ) sin incremento de SM ni SNMCR (7). Finalmente, en el estudio HOKUSAI-VTE edoxabán fue no-inferior a dalteparina en relación a recurrencia de ETV pero con un incremento de 2,9 % en sangrado mayor (SM) (8).

La insuficiencia renal está muy ligada al paciente oncológico. Los ACOD se deberían evitar en el paciente con IR grave ( $< 15$ ;  $< 30$  dabigatránilo) o utilizar con mucha precaución a dosis reducidas (FG  $< 50$ ).

Considerando la evidencia disponible, las HBPM y los ACOD son el tratamiento de elección para la TAC (11). Los AVK se pueden considerar en casos de insuficiencia renal y el fondaparinux en aquellos pacientes con historia de trombocitopenia inducida por heparina como agentes alternativos. La elección del tratamiento debe ser individualizada después de considerar el riesgo de sangrado y las interacciones farmacológicas. En pacientes con tumores GI/GU con alto riesgo de sangrado, las HBPM son la primera elección.

## BIBLIOGRAFÍA

- Ha Kahale LA, Hakoum MB, Tsolakian IG, Matar CF, Terrenato I, Sperati F, et al. Anticoagulation for the long-term treatment of venous thromboembolism in people with cancer. Cochrane Database Syst Rev 2018;6(6):CD006650.
- Lee AY, Levine MN, Baker RI, Bowden C, Kakkar AK, Prins M, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. N Engl J Med 2003;349:146-53.

3. Deitcher SR, Kessler CM, Merli G, Rigas JR, Lyons RM, Fareed J; ONCENOX Investigators. Secondary prevention of venous thromboembolic events in patients with active cancer: enoxaparin alone versus initial enoxaparin followed by warfarin for a 180-day period. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis* 2006;12(4):389-96.
4. Hull RD, Pineo GF, Brant RF, Mah AF, Burke N, Dear R, et al.; LITE Trial Investigators. Long-term low-molecular-weight heparin versus usual care in proximal-vein thrombosis patients with cancer. *Am J Med* 2006;119(12):1062-72.
5. Lee AYY, Kamphuisen PW, Meyer G, Bauersachs R, Janas MS, Jarner MF, et al.; CATCH Investigators. Tinzaparin vs Warfarin for Treatment of Acute Venous Thromboembolism in Patients With Active Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015;314(7):677-86.
6. Young AM, Marshall A, Thirlwall J, Chapman O, Lokare A, Hill C, 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(20):2017-23.
7. Agnelli G, Becattini C, Meyer G, Muñoz A, Huisman MV, Connors JM, et al. Apixaban for the treatment of venous thromboembolism associated with cancer. *N Engl J Med* 2020;382(17):1599-607.
8. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, Carrier M, Di Nisio M, Garcia D, et al.; Hokusai Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018;378(7):615-24.
9. McBane RD, Wysokinski WE, Le-Rademacher JG, Zemla T, Ashrani A, Tafur A, et al. Apixaban and dalteparin in active malignancy-associated venous thromboembolism: the ADAM VTE trial. *J Thromb Haemost* 2020;18(2):411-21.
10. Planquette B, Bertoletti L, Charles-Nelson A, Laporte S, Grange C, Mahé I, et al.; CASTADIVA Trial Investigators. Rivaroxaban vs dalteparin in cancer-associated thromboembolism: a randomized trial. *Chest* 2022;161(3):781-90.
11. Morán LO, Mateo FJP, Balanyà RP, Revuelta JR, Martínez SR, Fombella JPB, et al. SEOM clinical guidelines on venous thromboembolism (VTE) and cancer (2023). *Clin Transl Oncol* 2024;26(11):2877-901.

## Manejo de la mucositis

Carmen Beato Zambrano

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera, Cádiz

### CONCEPTO Y ETIOPATOGENIA

La mucositis es una reacción inflamatoria que afecta a todo el tracto gastrointestinal, desde la boca al ano. La gama de síntomas incluye ulceraciones orales, disfagia y odinofagia, esofagitis, gastritis, diarrea y malabsorción. Sin embargo, cuando hablamos de mucositis, los oncólogos pensamos en mucositis oral (MO), también denominada estomatitis, y que se caracteriza por inflamación de la mucosa oral: eritema, ulceración, dolor, dificultad para tragar, pérdida de peso e infecciones secundarias. La MO grave interfiere en la capacidad de los pacientes para tolerar regímenes de tratamiento óptimos, y se asocia con un aumento de la mortalidad en pacientes sometidos a trasplante de células hematopoyéticas (TCH).

### EPIDEMIOLOGÍA

La MO es la toxicidad grave más notificada por los pacientes durante el TCH (42 %). Los regímenes de acondicionamiento agresivos que incluyen irradiación corporal total se asocian con frecuencias de MO de hasta el 98 %. Entre el 59,4 % y el 100 % de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello que fueron tratados con RT o CRT padecieron MO. En el caso de la quimioterapia, la incidencia y la gravedad de la MO varían ampliamente, dependiendo del régimen de tratamiento, desde el 15 % de los basados en platino al 65 % de los basados en antraciclinas.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

#### Agentes citotóxicos

En el caso de la quimioterapia, el curso clínico de la MO suele ser predecible y se ve afectado por la cinética del tratamiento contra el cáncer. Los primeros signos clínicos

de la MO aparecen en un plazo de aproximadamente 3 a 4 días después de la infusión, y la ulceración se desarrolla poco después. La intensidad de la MO alcanza su punto máximo en aproximadamente 2 semanas y, por lo general, se cura espontáneamente a los 21 días después de la infusión. La MO se presenta inicialmente como un eritema de la mucosa oral, que progresiva a atrofia y ulceración. Las úlceras se caracterizan por su forma irregular y el eritema periférico. A menudo aparecen formaciones pseudomembranosas. Las zonas más afectadas son las mucosas no queratinizadas de la mucosa bucal y labial, la lateral y ventral de la lengua, el paladar blando y el suelo de la boca.

#### Radioterapia

En la MO inducida por RT, las áreas afectadas se correlacionan con el campo de radiación. Su curso clínico es más prolongado, en correlación con el programa de tratamiento fraccionado. Las manifestaciones clínicas suelen comenzar con dosis acumuladas de radiación de aproximadamente 15 a 20 grays (Gy) con fraccionamiento estándar, alcanzando su máxima gravedad a los 30 Gy y durando todo el tiempo que dura la RT. A medida que la radiación se acumula, las úlceras se vuelven más confluentes y disruptivas, y la curación espontánea suele producirse entre 2 y 4 semanas después de completar la terapia.

#### Agentes moleculares dirigidos

En general, la mucositis oral observada con los agentes moleculares dirigidos tiende a ser menos grave que con los agentes citotóxicos convencionales. Las lesiones son discretas, bien definidas y, a menudo, claramente aftosas. El tiempo de aparición suele ser más temprano (2 o 3 días después del inicio del tratamiento), especialmente con los inhibidores de mTOR.

Un concepto de particular relevancia por su peculiaridad es la estomatitis asociada a inhibidores de m-TOR (mIAS). En una revisión sistemática en la que se evaluaron 44 estudios sobre inhibidores de mTOR, se identificó la mIAS como el efecto adverso más frecuente (73,4 %). Esta entidad se caracteriza por un inicio precoz y por la predisposición, debido a las propiedades inmunosupresoras de este fármaco, a la aparición de infecciones bacterianas, fúngicas, víricas o protozoarias, incluidas las infecciones por patógenos oportunistas.

### Inhibidores de puntos de control inmunitario

La mucositis asociada a los inhibidores de puntos de control inmunitario tiene una presentación variable, pero a menudo presenta características liquenoides. Las reacciones liquenoides orales suelen presentarse con estrías reticulares blancas (estrías de Wickham) o lesiones erosivas. Aunque la mucositis puede ser grave, generalmente es de bajo grado.

### Complicaciones infecciosas

La ruptura de la barrera mucosa predispone a la sobreinfección bacteriana, fúngica (especialmente por *Candida albicans*, la más frecuente) y viral (la más común es la reactivación de la infección por VHS tipo 1, que se produce en entre el 65 y el 90 % de los pacientes seropositivos que reciben quimioterapia de dosis alta seguida de un TCH).

### CLASIFICACIÓN (Tabla I)

## PATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

### Patogenia

- *Inicio*: la quimioterapia y la radioterapia dañan tanto los objetivos del ADN como los que no lo son, tanto como efecto directo como mediado a través de especies reactivas de oxígeno.
- *Regulación al alza y generación de señales mensajeras*: la lesión inicial activa el factor de transcripción nuclear kappa B, lo que conduce a la producción de una variedad de proteínas biológicamente activas, incluidas las citocinas proinflamatorias.
- *Señalización y amplificación*: a medida que se acumulan las citocinas proinflamatorias, dañan directamente los tejidos circundantes y el efecto se amplifica a través de bucles de retroalimentación. Esta fase precede al desarrollo de la mucositis clínica manifiesta.
- *Ulceración e inflamación*: la pérdida de la integridad de la mucosa da lugar a lesiones clínicamente dolorosas y permite la colonización bacteriana secundaria.
- *Curación*: la mucositis suele ser autolimitada y la curación comienza una vez que se retira la agresión al tejido.

### Factores dependientes del paciente

*Enfermedad bucal preexistente*: se cree que las enfermedades bucales presentes antes del tratamiento aumentan el riesgo de mucositis inducida por la quimioterapia. En la población general, hasta el 75 % padece enfermedad periodontal crónica.

**Tabla I.** Escalas de evaluación clínica de la mucositis oral

Escala	Grado 0	Grado 1 (leve)	Grado 2 (moderado)	Grado 3 (grave)	Grado 4 (amenaza vital)	Grado 5 (muerte)
OMS (WHO)	Sin hallazgos	Eritema y dolor oral, sin úlceras	Eritema oral, úlceras; dieta sólida tolerada	Úlceras orales; solo dieta líquida	Alimentación oral imposible	No aplicable
NCI-CTCAE	Ninguno	Asintomático o síntomas leves; no requiere intervención	Dolor o úlcera moderada que no interfiere con la ingesta; dieta modificada indicada	Dolor intenso que interfiere con la ingesta oral	Consecuencias potencialmente mortales; intervención urgente indicada	Muerte
RTOG	Sin cambios respecto al inicio	Irritación; dolor leve, no requiere analgésicos	Mucositis parcheada con posible inflamación o exudado seroso; dolor moderado con necesidad de analgésicos	Mucositis confluyente y fibrinosa; dolor intenso que requiere narcóticos	Ulcéración, hemorragia o necrosis	No aplicable

NCI-CTCAE: National Cancer Institute-Common Terminology Criteria for Adverse Events; RTOG: Radiation Therapy Oncology Group. OMS: Organización Mundial de la Salud; WHO: World Health Organization.

Se ha establecido una relación causal entre una serie de afecciones dentales y un mayor riesgo de estomatotoxicidad, basándose en pruebas empíricas y datos publicados. Entre ellas se incluyen:

- Mala higiene bucal.
- Caries y patología periapical asociada.
- Enfermedad periodontal.

### Factores dependientes del tumor

Las características clínicas del tumor, como la localización y el estadio, pueden influir en el riesgo de mucositis y en su gravedad. En pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben RT, estas características determinan el plan de radiación (campo y dosis) y, por lo tanto, influyen en la exposición de los tejidos mucosos y en el desarrollo y la gravedad de la mucositis.

### Factores dependientes del tratamiento

#### Radioterapia

Se ha descrito un mayor riesgo de mucositis con el aumento de las dosis de radiación. Por el contrario, la radioterapia de intensidad modulada, que permite diseñar la dispersión de la radiación, puede reducir la toxicidad, por ejemplo, planificando una exposición acumulada < 30 Gy, cuando sea posible.

#### Agentes citotóxicos

Los agentes específicos de fase, como la bleomicina, 5FU o metotrexato son en general más generadores de mucositis que los que no son fase específicos, como las antraciclinas, el cisplatino o la ciclofosfamida. Otros agentes como el metotrexato o el etopósido son segregados por la saliva.

#### Agentes moleculares dirigidos

El rango de tasas de estomatitis notificadas en pacientes que reciben agentes moleculares dirigidos es amplio y depende de la clase de agente.

Se ha notificado mucositis oral en entre el 30 y el 40 % de los pacientes que reciben tratamiento con inhibidores de la tirosina quinasa, en el 25 % de los pacientes tratados con el inhibidor de la cinasa 4/6 dependiente de ciclina palbociclib, en el 20 % de los pacientes tratados con el inhibidor de la poli (ADP-ribosa) polimerasa (PARP) niraparib y en entre el 10 y el 46 % de los pacientes tratados con agentes que se dirigen al receptor del factor de crecimiento epidérmico. Se han notificado

tasas más elevadas de estomatitis (72 % en todos los grados, 9 % en grado 3 o peor) con afatinib y con el inhibidor oral del receptor del factor de crecimiento fibroblástico erdafitinib (56 % en todos los grados, 9 % en grado 3 o peor). La mayoría de los casos con todos estos agentes son leves. Además, se han observado lesiones en la mucosa oral en hasta el 73 % de los pacientes tratados con los inhibidores de la diana mecánica de la rapamicina (mTOR) temsirolimus y everolimus; estas son graves (grado 3 o peor) en aproximadamente el 4 al 8 % de los casos.

#### Inhibidores de puntos de control inmunitario

Exhiben características similares al liquen plano, así como una afección similar a la enfermedad de Sjögren que afecta a las glándulas salivales y, en raras ocasiones, lesiones similares al penfigoide de membrana mucosa.

## TRATAMIENTO

A pesar de sus devastadoras consecuencias clínicas, hay poco que ofrecer a los pacientes en cuanto a tratamientos eficaces para prevenir o mitigar la mucositis. Las pocas intervenciones respaldadas por pruebas de alto nivel no son necesariamente aplicables a todos los tipos de MO, y sus efectos sobre los tejidos no están completamente claros, lo que da lugar a dificultad para homogeneizar protocolos hospitalarios.

#### Cuidado bucal profiláctico

Para la mayoría de los pacientes, recomendamos el cuidado bucal profiláctico durante el tratamiento anticancerígeno sistémico, incluyendo un examen bucal completo antes de iniciar el tratamiento. Esta recomendación es coherente con las directrices conjuntas actualizadas de la Asociación Multinacional de Cuidados de Apoyo en Oncología (MASCC)/Sociedad Internacional de Oncología Oral (ISOO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO). Los datos que sustentan esta recomendación, en todo caso, son escasos.

#### Abandono del hábito tabáquico

Cuando se continúa fumando durante y después de la RT, puede aumentar la gravedad y la duración de las reacciones mucosas, exacerbar la xerostomía y comprometer el resultado oncológico. Todos los pacientes deben recibir asesoramiento sobre la importancia de dejar de fumar.

## Recomendaciones para la prevención en relación a la quimioterapia

Se han empleado varias estrategias para prevenir o minimizar la mucositis inducida por la quimioterapia. Aunque la calidad de la evidencia derivada de ensayos aleatorios es limitada, las guías de práctica clínica actualizadas basadas en la evidencia desarrolladas por la MASCC/ISOO identificaron la crioterapia oral, la palifermina y la fotobiomodulación.

### Crioterapia oral

Para los pacientes que reciben quimioterapia en bolo con FU, recomendamos la crioterapia oral (moler trocitos de hielo en la boca durante 30 minutos). También sugerimos el uso de la crioterapia oral en pacientes que reciben regímenes de quimioterapia con altas dosis de melfalán como preparación para un TCH autólogo. El uso de la crioterapia oral en pacientes que reciben otros regímenes de quimioterapia de altas dosis como preparación para un TCH es razonable dada su baja toxicidad y su bajo costo; sin embargo, hay menos evidencia de sus beneficios.

### Palifermina

La palifermina es un factor de crecimiento queratinocítico recombinante que estimula la proliferación y la diferenciación de las células epiteliales, incluidas las del tracto GI. Fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA) para reducir la incidencia y la gravedad de la mucositis oral grave asociada a neoplasias hematológicas en pacientes que reciben terapia mielotóxica en el contexto del apoyo autólogo de células madre hematopoyéticas.

### Fotobiomodulación

Fotobiomodulación es terapia con láser de baja intensidad. Se ha recomendado en directrices consensuadas, incluidas las de la MASCC/ISOO y la ESMO, para reducir la incidencia de mucositis oral en pacientes que reciben un régimen de acondicionamiento antes del TCH. La MASCC/ISOO ha respaldado dos protocolos específicos en este contexto. Las guías de práctica clínica de la MASCC/ISOO también recomiendan la fotobiomodulación para prevenir la mucositis relacionada con el tratamiento en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que se someten a radioterapia con o sin quimioterapia.

## Tratamientos sugeridos por MASCC/ISO

### Suplementación oral de glutamina

Existen datos contradictorios sobre los beneficios de los suplementos orales de glutamina para la prevención de

la mucositis. Las directrices actualizadas de 2020 para la prevención y el tratamiento de la mucositis oral de la MASCC/ISOO sugieren el uso de glutamina oral para prevenir la mucositis oral en personas con cáncer de cabeza y cuello sometidas a quimiorradioterapia, pero no hacen ninguna recomendación para otros grupos.

### Tratamientos no recomendados por las guías

- Enjuague con fosfato cálcico.
- Enjuague bucal con allopurinol.
- Propantelina.
- Factores estimulantes de colonias hematopoyéticas.
- Clorhexidina.

## Recomendaciones de las guías para la prevención en relación a radioterapia

### Palifermina

Ha sido evaluada en dos ensayos en pacientes tratados con RT por cáncer de cabeza y cuello, mostrando la reducción de la incidencia de mucositis grave en comparación con placebo, aumento del tiempo hasta el inicio de la mucositis grave y disminución de la duración de la mucositis grave. Sin embargo, el papel de la palifermina en la clínica sigue siendo incierto. En ambos ensayos, no hubo disminución de los retrasos en la quimioterapia, de las interrupciones de la radiación debidas a toxicidad, ni del uso de opioides. Dado el costo considerable para el paciente, la palifermina se utiliza con poca frecuencia en la práctica rutinaria.

### Fotobiomodulación

Diversos ensayos aleatorizados han observado que el pretratamiento con terapia láser intraoral puede disminuir el riesgo de toxicidad oral debida a la quimioterapia o a la RT, principalmente al estimular la regeneración tisular.

Su aplicación en el contexto adyuvante depende de la práctica; se requiere personal especializado para mantener el equipo, determinar el área y la duración necesarias del tratamiento en cada punto y administrar la terapia antes de cada fracción de RT. Las instituciones capaces de proporcionar esta terapia pueden utilizarla para la prevención de la mucositis oral en pacientes que reciben RT sola o concurrente con quimioterapia, tal como lo promueve la Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)/International Society for Oral Oncology (ISOO). La terapia con láser no debe utilizarse para el tratamiento de la mucositis oral establecida, ya que los datos son limitados en ese contexto clínico.

## Sugerencias de las guías para la prevención en relación a radioterapia

### Glutamina

Las preparaciones orales de glutamina pueden disminuir la gravedad y la duración de la mucositis cuando se administran durante la RT. Su uso como profilaxis de la mucositis es sugerido por las guías de consenso de la MASCC/ISOO. La glutamina oral puede ofrecerse a una dosis de 10 gramos hasta tres veces al día para la prevención de la mucositis mientras se recibe RT.

### Otros agentes para la prevención no recomendados por las guías

- Avasopasem de manganeso.
- Probióticos.
- Fenilbutirato.

## TRATAMIENTO DE LA MUCOSITIS

### Tratamientos recomendados por las guías

Analgesia controlada por el paciente.

### Tratamientos sugeridos por las guías

Morfina tópica 0,2 %.

### Doxepina

En 2 ensayos multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, el tratamiento con el enjuague de doxepina disminuyó de manera significativa el dolor asociado con la mucositis oral. A pesar del escozor/ardor, el sabor desagradable y una mayor somnolencia con la doxepina, más pacientes eligieron continuar con el enjuague de doxepina tras la fase enmascarada del ensayo. En ambos ensayos, la evaluación de la doxepina se basó en la administración de una dosis única. El beneficio de la doxepina a lo largo de un curso completo de (quimio)radiación no ha sido probado y se desconoce. Su valor relativo en comparación con los narcóticos no está claro, ya que ambos pueden causar somnolencia, y su papel sigue sin estar definido.

### Enjuagues bucales “milagro”

Los anestésicos tópicos pueden combinarse con una suspensión de antiácido y/o difenhidramina, con o sin nistatina, en un “cóctel”, comúnmente denominado “enjuague bucal milagro o mágico”. La formulación específica puede variar y también puede incluir esteroides y antibióticos; uno

de estos cócteles consiste en lidocaína viscosa al 2 %, difenhidramina y Maalox. Otros “cócteles” añaden solución de dexametasona como antiinflamatorio o antibióticos como la tetraciclina. Debe aconsejarse precaución a los pacientes que utilizan enjuagues que contienen lidocaína para evitar traumatismos adicionales en la mucosa anestesiada.

### Hidrogel mucoadhesivo

Se ha desarrollado un hidrogel mucoadhesivo patentado (MuGard) para crear una barrera paliativa sobre la mucosa lesionada y potencialmente disminuir el dolor y la molestia asociados con la mucositis inducida por radiación. Sin embargo, el ensayo que lo evaluó no se llevó a cabo con un análisis por intención de tratar, y no hubo diferencias en el uso de sondas de gastrostomía percutánea (PEG), las visitas a urgencias ni la calidad de vida.

### Bencidamina

La bencidamina es un agente antiinflamatorio no esteroideo que se administra como enjuague oral y tiene actividad antiinflamatoria tópica, analgésica, anestésica y antimicrobiana. Los estudios sobre su eficacia han arrojado resultados mixtos. Con base en estos datos, la MASCC/ISOO aboga por el uso de bencidamina en pacientes que reciben RT convencional < 50 Gy y en aquellos que reciben CRT. La bencidamina está disponible en Europa, pero no ha sido aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA).

## TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES INFECCIOSAS

La candidiasis orofaríngea superficial puede tratarse de forma tópica con pastillas de clotrimazol o suspensión de nistatina. Por lo general, no es necesario el tratamiento sistémico con fluconazol oral, a menos que el paciente no tolere el tratamiento tópico. Las infecciones refractarias pueden requerir fluconazol oral o parenteral, o anfotericina B parenteral.

Especialmente en pacientes seropositivos al VHS-1 con mucositis de moderada a grave, se puede iniciar un tratamiento antiviral empírico (es decir, aciclovir parenteral u oral, o valaciclovir oral) mientras se esperan los resultados del cultivo. En estudios con pacientes inmunodeprimidos con infección mucocutánea por VHS (pero no limitados a los que se someten a quimioterapia), la administración de aciclovir (250 mg/m<sup>2</sup> por vía intravenosa [IV] cada 8 horas) durante 7 días produjo períodos significativamente más cortos de excreción viral, una curación más rápida de las lesiones y una disminución del dolor.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J; ESMO Guidelines Committee. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015;26 Suppl 5:v139-51. DOI: 10.1093/annonc/mdv202
2. Elad S, Cheng KKF, Lalla RV, Yarom N, Hong C, Logan RM, et al.; Mucositis Guidelines Leadership Group of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer and International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO). MASCC/ISOO clinical practice guidelines for the management of mucositis secondary to cancer therapy. *Cancer* 2020;126(19):4423-31. DOI: 10.1002/cncr.33100

# Vacunación en el ámbito oncológico

Fernando Henao Carrasco

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

## INTRODUCCIÓN

Este documento resume las recomendaciones clave sobre vacunación en el paciente con cáncer. Los pacientes oncológicos presentan un mayor riesgo de infecciones prevenibles por vacunas debido a la inmunosupresión asociada al tumor, a los tratamientos antineoplásicos y a la presencia de comorbilidades. Las infecciones pueden condicionar hospitalizaciones, retrasos o suspensión de tratamientos y aumento de la mortalidad. La vacunación constituye una intervención preventiva eficaz y segura si se planifica adecuadamente.

## PRINCIPIOS GENERALES DE VACUNACIÓN EN ONCOLOGÍA

Las vacunas inactivadas, recombinantes o de ARNm son seguras en pacientes con cáncer y pueden administrarse antes, durante o después del tratamiento, aunque la respuesta inmunológica puede ser menor.

Las vacunas vivas atenuadas están contraindicadas durante la inmunosupresión activa y deben administrarse al menos 4 semanas antes de iniciar tratamientos citotóxicos o inmunosupresores.

El momento de la vacunación es clave para maximizar eficacia y seguridad.

Momento óptimo de vacunación:

- *Antes del tratamiento*: siempre que sea posible, las vacunas deben administrarse antes del inicio de quimioterapia o tratamientos intensivos. Las vacunas inactivadas idealmente al menos 2 semanas antes, y las vacunas vivas 4 semanas antes.
- *Durante el tratamiento*: las vacunas inactivadas pueden administrarse, preferiblemente evitando períodos de neutropenia profunda.
- *Después del tratamiento*: si no se vacunó previamente, se recomienda completar la vacunación tras la recuperación inmunológica, habitualmente entre 3 y 6 meses tras finalizar la quimioterapia.

## VACUNAS PRIORITARIAS EN EL PACIENTE ONCOLÓGICO (Tabla I)

- *Gripe*: vacunación anual con vacuna inactivada. Reduce complicaciones y hospitalizaciones.
- *COVID-19*: pauta completa con dosis de refuerzo según recomendaciones vigentes. Los pacientes con cáncer tienen mayor riesgo de enfermedad grave.

Tabla I. Vacunas recomendadas

Vacuna	Tipo	Recomendación SEOM/guías	Momento ideal
Gripe	Inactivada	Vacunación anual en todos los pacientes oncológicos	Antes o durante tratamiento
COVID-19	ARNm/inactivada	Pauta completa + refuerzos	En cualquier momento (evitar nadir)
Neumococo	Conjugada + polisacárida	Esquema secuencial en pacientes de riesgo	Preferible antes del tratamiento
Herpes zóster (Shingrix®)	Recombinante	Recomendado en tumores sólidos y > 50 años	Antes o entre ciclos
Hepatitis B	Inactivada	Según serología y riesgo	Antes del tratamiento
dTpa	Inactivada	Actualizar según calendario	Cualquier momento
Triple vírica/varicela	Viva atenuada	Solo si no inmunizado y sin inmunosupresión	≥ 4 semanas antes de QT

- *Neumococo*: pauta secuencial con vacuna conjugada y polisacárida. Importante en pacientes con riesgo de infección neumocócica invasiva.
- *Herpes zóster*: vacuna recombinante (Shingrix®), especialmente recomendada en pacientes con tumores sólidos y mayores de 50 años.
- *Hepatitis B*: indicada según serología y factores de riesgo, especialmente antes de tratamientos inmunosupresores.
- *dTpa y otras vacunas del calendario*: revisar y actualizar según antecedentes vacunales.

Las vacunas inactivadas no aumentan el riesgo de eventos adversos graves en pacientes oncológicos. La respuesta inmunitaria puede ser menor, especialmente en pacientes con neoplasias hematológicas o tratados con terapias que afectan a linfocitos B, pero incluso respuestas parciales confieren beneficio clínico. El balance beneficio-riesgo es claramente favorable a la vacunación.

## IMPLICACIONES PRÁCTICAS PARA EL ONCÓLOGO

El oncólogo médico debe revisar el estado vacunal del paciente en la evaluación inicial.

La vacunación debe integrarse en el plan global de tratamiento oncológico.

Es fundamental la coordinación con Atención Primaria y Medicina Preventiva.

La recomendación directa del oncólogo aumenta la aceptación de la vacunación por parte del paciente.

## CONCLUSIONES

1. La vacunación es una parte esencial del manejo integral del paciente con cáncer.
2. Las vacunas inactivadas son seguras y deben recomendarse activamente.
3. El momento de la vacunación influye en su eficacia.
4. Una menor respuesta inmunológica no invalida el beneficio clínico.
5. La prevención de infecciones mejora la calidad de vida y los resultados de las terapias sistémicas a utilizar en nuestros pacientes.
6. Debemos ser proactivos a la hora de la recomendación de la vacunación en el paciente oncológico.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Recomendaciones actualizadas de vacunación en el paciente oncológico. Infografía SEOM. Madrid: SEOM; 2022. Disponible en: <https://seom.org>
2. Echavarria M, Cobo F, Marcos M, et al. SEOM clinical guidelines for the prevention of infectious diseases in cancer patients (2021). Clin Transl Oncol 2022;24(2):195-210. DOI: 10.1007/s12094-021-02800-3
3. Kamboj M, Sepkowitz K, et al. Vaccination of adults with cancer: ASCO guideline. J Clin Oncol 2024;42(6):551-67. DOI: 10.1200/JCO.24.00032
4. Pedrazzoli P, Baldanti F, Donadini A, et al. Vaccination for seasonal influenza, pneumococcal disease and SARS-CoV-2 in patients with cancer: Eur J Cancer 2023;186:1-13. DOI: 10.1016/j.ejca.2023.03.021
5. Mekkawi R, Watson C, et al. COVID-19 vaccination in cancer patients: a review. Cancers (Basel) 2022;14(6):1460. DOI: 10.3390/cancers14061460

## Inteligencia artificial en el cuidado del paciente oncológico

Miren Taberna Sanz

Servicio de Oncología Médica. Hospital Duran i Reynals. Institut Català d'Oncologia (ICO). L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

La inteligencia artificial (IA) se está consolidado como una herramienta clave en oncología médica, con un impacto creciente en la generación de conocimiento clínico y en la optimización de la toma de decisiones terapéuticas.

El núcleo de la presentación abordará el uso de *Clinical Natural Language Processing* (NLP) y técnicas de *Machine Learning* (ML) para la estructuración de información clínica procedente de historias clínicas electrónicas. Se mostrará cómo estas metodologías permiten generar información de alto valor a partir de la práctica asistencial real y construir conjuntos de datos de vida real (RWE).

A partir de estos datos, se analizará el desarrollo de modelos predictivos orientados a la evaluación de respuesta al tratamiento, progresión de la enfermedad y otros eventos clínicamente relevantes. Asimismo, se discutirá el papel de estos modelos en la optimización del diseño de los ensayos clínicos, desde la selección de pacientes, la definición de *outcomes* más precisos o la estratificación de riesgo.

Finalmente, se reflexionará sobre cómo la integración de modelos basados en IA y datos de vida real puede contribuir a una oncología más personalizada y a la mejora de los resultados clínicos en pacientes oncológicos, en un momento en el que entra en vigor el Espacio de Datos Sanitario Europeo.

# Cáncer de cabeza y cuello localmente avanzado: redefiniendo el estándar terapéutico

Ricard Mesía Nin

Servicio de Oncología Médica. Institut Català d'Oncologia. Barcelona

El carcinoma escamoso de cabeza y cuello localmente avanzado resecable (LA-HNSCC) ha experimentado en el último año una profunda transformación en sus estrategias terapéuticas perioperatorias. Tradicionalmente, el manejo estándar se ha basado en la cirugía seguida de radioterapia adyuvante, con o sin quimioterapia concomitante, en función de los factores de alto riesgo patológico (1,2). Sin embargo, pese a un control locorregional razonable, las tasas de recaída y mortalidad siguen siendo relevantes, lo que ha impulsado la búsqueda de nuevas estrategias que mejoren el control de la enfermedad y la supervivencia a largo plazo.

En este contexto, la incorporación de la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunitario al tratamiento perioperatorio ha generado resultados clínicos potencialmente transformadores. Dos ensayos fase III fundamentales, NIVOPOSTOP y KEYNOTE-689, han demostrado mejoras significativas en el control de la enfermedad cuando estos agentes se integran en los esquemas terapéuticos estándar, marcando un posible cambio de paradigma en el manejo del LA-HNSCC.

## ENSAYO NIVOPOSTOP (3)

El ensayo NIVOPOSTOP, realizado por el grupo GORTEC junto con el TTCC, es un estudio fase III, abierto y aleatorizado, que incluyó 680 pacientes con LA-HNSCC de alto riesgo tras cirugía. Los criterios de alto riesgo incluían extensión extracapsular ganglionar, márgenes quirúrgicos microscópicamente positivos o muy próximos ( $< 1 \text{ mm}$ ), afectación de cuatro o más ganglios sin extensión extracapsular, o invasión perineural. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir radioterapia adyuvante con IMRT y cisplatino, sola o combinada con nivolumab. Tras un seguimiento mediano de 30,3 meses, la adición de nivolumab se asoció a una mejora estadísticamente significativa de la supervivencia libre de enfermedad (DFS), con un

hazard ratio (HR) de 0,76 (IC 95 %: 0,60-0,98;  $p = 0,034$ ). Las tasas de DFS a tres años fueron del 63,1 % en el brazo experimental frente al 52,5 % en el brazo control.

Además, se observó una reducción de las recaídas locorregionales, tanto al año (11 % frente a 16 %) como a los 3 años (13 % frente a 20 %). Este beneficio fue consistente independientemente de la expresión de PD-L1. Los perfiles de seguridad fueron comparables entre ambos brazos, sin comprometer la administración de la quimiorradioterapia adyuvante. Aunque se observó una tendencia favorable en supervivencia global, los datos aún son inmaduros para establecer conclusiones definitivas.

## ENSAYO KEYNOTE-689 (4)

El ensayo KEYNOTE-689, evaluó el papel de pembrolizumab en un enfoque perioperatorio. En este estudio, 714 pacientes con LA-HNSCC resecable fueron aleatorizados a recibir cirugía seguida de radioterapia adyuvante (con o sin cisplatino), con o sin pembrolizumab perioperatorio. El esquema experimental incluyó dos ciclos neoadyuvantes de pembrolizumab, seguidos de tres ciclos concomitantes con radioterapia ( $\pm$  cisplatino) y posteriormente 12 ciclos adyuvantes. El objetivo primario, la supervivencia libre de eventos (EFS), se alcanzó con claridad. En la población global por intención de tratar, la mediana de EFS se incrementó de aproximadamente 30 meses a casi 52 meses, con un HR cercano a 0,70.

Los beneficios fueron especialmente marcados en pacientes con CPS  $\geq 10$ , donde la EFS pasó de 27 a aproximadamente 60 meses de mediana (HR 0,66), y también en el subgrupo CPS  $\geq 1$ . Las respuestas patológicas fueron robustas, sin comprometer la factibilidad quirúrgica. El perfil de toxicidad inmunomedida fue consistente con lo esperado para pembrolizumab, y globalmente manejable.

## EVIDENCIA EMERGENTE EN QUIMIO-INMUNOTERAPIA NEOADYUVANTE

Más allá de estos ensayos pivotales, estudios fase II han aportado evidencia adicional sobre la sinergia entre quimioterapia e inmunoterapia en el escenario neoadyuvante. El estudio de Wang y cols. (5) evaluó toripalimab combinado con nab-paclitaxel y cisplatino en LA-HNSCC resecable. Este enfoque logró una respuesta patológica completa del 57,8 %, frente al 34,9 % del brazo control, y una respuesta patológica mayor del 82,2 %, con toxicidad manejable y tendencias prometedoras en supervivencia a 2 años. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que la quimio-inmunoterapia puede potenciar la respuesta antitumoral en pacientes con enfermedad localmente avanzada y alto riesgo de recaída.

## NUEVAS ESTRATEGIAS EN ENFERMEDAD RECURRENTE/METASTÁSICA

En paralelo, estudios en fases tempranas están explorando nuevos agentes inmunomoduladores en enfermedad

recurrente o metastásica, con posibles implicaciones futuras para estadios más precoces. Ficerafusp alfa, petosentamab y ambivantamab, aparecen como opciones de futuro a explorar en este campo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mesía R, Iglesias L, Lambea J, et al. SEOM clinical guidelines for the treatment of head and neck cancer. Clin Transl Oncol 2020;23(5):913-21.
2. ESMO. ESMO Clinical Practice Guidelines: Head and Neck Cancers (2020). European Society for Medical Oncology. Available from: <https://www.esmo.org/Guidelines/headandneckcancersNivopostop>
3. Uppaluri R, Haddad RI, Tao Y, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. NEJM 2025;393:37-50.
4. Bourhis J, Auperin A, Borel C, et al. Nivolumab added to cisplatin and radiotherapy versus cisplatin and radiotherapy alone after surgery for people with squamous cell carcinoma of the head and neck at a high risk of relapse (GORTEC 2018-01 NIVOPOST-OP): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2025 (online desde el 22 diciembre de 2025).
5. Wang Z, Yang S, Yan D, et al. Neoadjuvant toripalimab combined with chemotherapy in locally advanced head and neck squamous cell carcinoma. Front Oncol 2025;15:1571776.

# Terapias dirigidas contra dianas moleculares en el cáncer escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico

Antonio Rueda Domínguez

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Virgen de la Victoria. Málaga

## INTRODUCCIÓN

El cáncer escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico (CECyC R/M) continúa asociado a un pronóstico desfavorable, con una supervivencia mediana global (SG) de 13 meses y un 15 % de supervivientes a 5 años. La introducción de inhibidores de PD-1 ha modificado el estándar terapéutico en primera línea; sin embargo, una proporción sustancial de pacientes no responde o progresan tras inmunoterapia, lo que mantiene la necesidad de estrategias alternativas basadas en dianas moleculares (1,2). A diferencia de otros tumores sólidos, el CECyC presenta una compleja heterogeneidad genómica que ha dificultado la identificación de dianas universalmente accionables (1).

La sobreexpresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) se observa en la mayoría de los CECyC y ha sido la diana terapéutica más ampliamente explorada. El estudio EXTREME estableció la combinación de quimioterapia basada en platino con cetuximab como estándar histórico en enfermedad R/M, demostrando una mejora significativa en SG frente a quimioterapia sola. En la actualidad, cetuximab mantiene un papel relevante, especialmente tras progresión a inmunoterapia y, en primera línea en pacientes no candidatos a inmunoterapia o con regular estado general. Estudios y análisis retrospectivos sugieren que la combinación de taxanos con cetuximab puede inducir respuestas clínicamente significativas en pacientes previamente tratados con anti-PD-1, lo que apoya su uso como estrategia de rescate (3). En contraste, los inhibidores tirosina-quinasa de EGFR no han demostrado beneficios consistentes en SG, probablemente debido a la activación de vías de señalización alternativas y a la ausencia de mutaciones activadoras clásicas de EGFR en CECyC.

Las mutaciones activadoras de HRAS, presentes en aproximadamente el 4-8 % de los CECyC, definen un subgrupo molecularmente identificable. El inhibidor de la farnesil-transferasa tipifarnib ha demostrado una tasa

de respuesta objetiva relevante en pacientes con CECyC R/M portadores de mutaciones HRAS, particularmente en aquellos con alta fracción alélica tumoral (4). Este hallazgo representa uno de los ejemplos más sólidos de medicina de precisión en CECyC. Análisis posteriores han profundizado en los mecanismos de resistencia y en la necesidad de estrategias combinadas para prolongar la duración de la respuesta (4). A pesar de ello, la evidencia procede fundamentalmente de estudios fase II, lo que limita su incorporación como estándar universal y subraya la importancia de ensayos confirmatorios y del acceso a NGS para identificar candidatos adecuados.

Las alteraciones en la vía PI3K/AKT/mTOR, incluyendo mutaciones en PIK3CA, son frecuentes en CECyC, especialmente en tumores asociados a HPV. Esta observación impulsó múltiples ensayos clínicos con inhibidores de PI3K. No obstante, estudios como el que evaluó buparlisib en combinación con paclitaxel mostraron mejoras modestas en supervivencia libre de progresión, sin un impacto claro en SG y con toxicidad significativa (5). En consecuencia, la inhibición de PI3K no se ha incorporado al tratamiento estándar y su uso se limita principalmente a ensayos clínicos o a estrategias altamente seleccionadas basadas en biomarcadores.

La combinación de inmunoterapia con agentes antiangiogénicos se exploró como una estrategia para potenciar la respuesta inmune. Estudios tempranos con lenvatinib y pembrolizumab mostraron señales prometedoras de actividad; sin embargo, los resultados del ensayo fase III no confirmaron un beneficio en SG frente a pembrolizumab en monoterapia. Aunque estos datos parecían limitar el papel de la antiangiogénesis en el manejo rutinario del CECyC R/M, recientemente la combinación de lenvatinib con cetuximab ha aportado resultados prometedores (ORR 70 %) en un ensayo fase I, lo que justifica continuar su evaluación en ensayo clínico (6).

Los inhibidores de CDK4/6 se están investigando en el CECyC R/M, especialmente en tumores con desregula-

ción del ciclo celular (por ejemplo, pérdida de CDKN2A), aunque su utilidad es muy limitada cuando se utilizan en monoterapia y la combinación de palbociclib con cetuximab no ha superado la actividad de cetuximab en monoterapia (7). Recientemente la combinación cetuximab con dalpiciclib (que inhibe más selectivamente CDK4 que CDK6) ha reportado una tasa de respuestas objetivas del 68 % en pacientes con CECyC R/M en progresión tras inmunoterapia (8).

El uso de NGS ha permitido identificar alteraciones genómicas raras pero potencialmente accionables, como las alteraciones de FGFR o fusiones de NTRK. Aunque infrecuentes en CECyC, estas alteraciones permiten el uso de terapias dirigidas aprobadas de forma transversal, con respuestas profundas y duraderas en tumores portadores de dichas alteraciones (9,10). Este enfoque refuerza la importancia del perfil molecular, especialmente en pacientes jóvenes o con enfermedad refractaria.

## CONCLUSIONES

En la actualidad, las terapias dirigidas en CECC-CyC R/M tienen un impacto clínico selectivo. EGFR sigue siendo la diana más utilizada en la práctica clínica, particularmente en la secuencia posinmunoterapia. HRAS representa el ejemplo más claro de oncología de precisión en este tumor, mientras que otras vías frecuentes, como PI3K/AKT/mTOR o la angiogénesis, continúan sin traducirse en beneficios consistentes de SG. El fu-

turo inmediato pasa por una mejor integración del perfil molecular con la secuenciación terapéutica y el desarrollo de combinaciones racionales basadas en biomarcadores (1,2).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Leemans CR, Snijders PJF, Brakenhoff RH. The molecular landscape of head and neck cancer. *Nat Rev Cancer* 2018;18:269-82.
2. Kim HJ, Jo BK, Bium JS, Kim DY. Molecular insights into immune evasion in head and neck squamous cell carcinomas: Toward a promising treatment strategy. *Oncol Res* 2025;33:1271-82.
3. Szturz P, et al. Treatment decision-making factors and sequencing in recurrent and/or metastatic squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer Treat Rev* 2025;135:102910.
4. Bauman JE, et al. Targeting RAS-driven cancers: emerging strategies in HNSCC. *Clin Cancer Res* 2022;28:4835-44.
5. Soulères D, et al. Buparlisib and paclitaxel in recurrent/metastatic HNSCC. *Lancet Oncol* 2017;18:969-80.
6. Dunn LA, et al. A phase 1/1b study of lenvatinib and cetuximab in patients with recurrent/metastatic head and neck squamous cell carcinoma. *Oral Oncol* 2025;169:107524.
7. Adkins DR, et al. Palbociclib and cetuximab compared with placebo and cetuximab in platinum-resistant, cetuximab-naïve, human papillomavirus-unrelated recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma: A double-blind, randomized, phase 2 trial. *Oral Oncol* 2021;115:105192.
8. Jingzhou HJ, et al. Cetuximab plus dalpiciclib in patients with HPV-negative, anti-PD-1-resistant recurrent or metastatic head and neck squamous cell carcinoma. ASCO annual meeting 2025 (poster 6026).
9. Gibson N, et al. FGF amplification an important targeted for head and neck cancer patient? A case report of a patient with FGF amplification treated with erdafitinib. *Eur J Cancer* 2024;113986.
10. Drilon A, et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusión-positive cancers. *N Engl J Med* 2018;378:731-9.

# Inmunoterapia en carcinoma nasofaríngeo

Alberto Carral Maseda

Servicio de Oncología Médica. Complexo Hospitalario Universitario A Coruña (CHUAC). A Coruña

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma de nasofaringe (NPC) es un tumor poco frecuente en los países occidentales, con una incidencia estimada en España de 1 caso por 100 000 habitantes y año, aunque es endémico en el sudeste asiático, con una incidencia que puede llegar a ser hasta 25 veces superior en determinadas zonas. En conjunto, el 75 % de casos a nivel mundial se concentran en dicha región, con China siendo el país con más casos (cerca del 50 % del total mundial).

Una particularidad del NPC es que se asocia fuertemente a la infección por virus de Epstein-Barr (VEB), sobre todo en zonas endémicas y al subtipo no queratinizante diferenciado o indiferenciado (con menor potencia al subtipo queratinizante). Esta asociación a una infección viral y la consiguiente liberación de antígenos virales lleva a un estado inmunológico intratumoral característico, con alta expresión de PD-L1, niveles elevados de interferón-gamma en el microambiente e infiltración por linfocitos T CD8+, células dendríticas y células B (1). Todo ello genera una situación en el que teóricamente la inmunoterapia debería ser eficaz, y de hecho eso se corresponde en la vida real como veremos a continuación.

## ENFERMEDAD METASTÁSICA

Existen varios ensayos fase I y II que muestran señal de actividad de anticuerpos anti-PD-1 o anti-PD-L1 en enfermedad recurrente/metastásica, lo que ha llevado al desarrollo de varios ensayos fase III.

A fecha de hoy tenemos comunicados los resultados de 5 ensayos. Dichos ensayos son muy similares entre sí, con una población diana idéntica (primera línea de carcinoma de nasofaringe recurrente/metastásico sin tratamiento previo o que hayan progresado al menos 6 meses después del tratamiento curativo para enfermedad localizada); además presentan un diseño muy similar con 2 brazos: 1) un brazo experimental que combina el están-

dar de tratamiento (quimioterapia con cisplatino + gemicitabina entre 4 y 6 ciclos) con el fármaco inmunoterápico; acabada la quimioterapia se continúa con inmunoterapia en monoterapia; y 2) un brazo control que combina el cisplatino + gemicitabina entre 4 y 6 ciclos con placebo seguido de un mantenimiento con placebo.

El objetivo primario de los 5 ensayos fue la supervivencia libre de progresión (PFS).

El estudio JUPITER-02 (2) evaluó el uso de toripalimab (anti-PD1) añadido a la quimioterapia y mantenimiento hasta un máximo de 2 años. Se randomizaron 289 pacientes y se alcanzó su objetivo primario con una HR de 0,52 para progresión o muerte a favor del brazo de toripalimab. En 2024 se comunicaron en el congreso ASCO datos de supervivencia global a 5 años, con claro beneficio del brazo de toripalimab (OS 5y 52 % vs. 33,9 %). La seguridad empeoró significativamente, con un ligero aumento de efectos adversos en el brazo experimental pero generalmente bien tolerados y manejables. La tasa de eventos adversos inmunorrelacionados (irAEs) grado 3 o mayor fue del 9,6 %. Toripalimab está indicado por la EMA en primera línea de NPC recurrente/metastásico.

El estudio CAPTAIN-1ST (3) evaluó el uso de camrelizumab (anti-PD1) añadido a la quimioterapia y mantenimiento, en este caso hasta progresión o toxicidad. Se randomizaron 263 pacientes y se alcanzó el objetivo primario con una HR de 0,51 para progresión o muerte a favor del brazo de camrelizumab. La seguridad tampoco se vio alterada de manera significativa, y la tasa de irAEs grado 3 o mayor fue del 15 %.

El estudio RATIONALE-309 (4) evaluó el uso de tislelizumab (anti-PD1) añadido a quimioterapia y mantenimiento hasta progresión o toxicidad. Se randomizaron 263 pacientes y se alcanzó el objetivo primario con una HR para progresión o muerte de 0,50 a favor del brazo de tislelizumab, independientemente de la expresión de PD-L1. Los datos de supervivencia global son inmaduros, pero se observa una tendencia al beneficio a favor de tislelizumab. Tislelizumab también mostró beneficio en PFS-2.

No hubo incidencias en la seguridad, con una tasa de irAEs grado 3 o mayor del 2,3 %. Tisrelizumab está indicado por la EMA en primera línea de NPC recurrente/metastásico.

Los dos últimos estudios fase III todavía no están publicados; fueron presentados en 2025.

En el primero de ellos, el estudio AK105-304 (5), se evaluó la adición de penpulimab (anti-PD1) a la quimioterapia y mantenimiento hasta progresión o toxicidad. Este estudio es el único de los citados que admitía el uso de carboplatino en lugar de cisplatino. Se randomizaron 296 pacientes y se alcanzó el objetivo primario con una HR para progresión o muerte de 0,45 a favor del brazo de penpulimab. No hubo alteraciones en la seguridad, con una tasa de irAEs grado 3 o mayor del 4,1 %.

Por último, el estudio KL-167-III (6) evaluó la adición de tagitánlimab (anti-PDL1) añadido a la quimioterapia y mantenimiento hasta un máximo de 2 años. Se randomizaron 295 pacientes y se alcanzó el objetivo primario con una HR para progresión o muerte de 0,47 a favor del brazo de tagitánlimab. Los datos de supervivencia global son inmaduros, pero se observa una tendencia al beneficio a favor de tagitánlimab. Tampoco hubo alteraciones en la seguridad, con una tasa de irAEs grado 3 o mayor del 5,1 %.

En segunda línea de enfermedad metastásica la inmunoterapia no ha logrado resultados positivos. El único fase III publicado no demostró superioridad de pembrolizumab sobre quimioterapia (capecitabina, gemcitabina o docetaxel a elección del investigador) (7).

A modo de resumen podemos decir que el estándar de tratamiento (cisplatino-gemcitabina) está muy cerca de dejar de serlo, dado que su combinación con los inhibidores PD1/PDL1 representa ya una realidad en el tratamiento de primera línea, no así en la segunda. A fecha de hoy toripalimab y tisrelizumab ya poseen aprobación EMA, y se encuentran pendientes de autorización de financiación en España. Los resultados de toripalimab, tisrelizumab, camrelizumab, penpulimab y tagitánlimab son muy similares, si bien toripalimab es el único fármaco con datos a largo plazo. El factor coste/beneficio influirá sin duda en la introducción práctica de estos fármacos.

## ENFERMEDAD LOCALIZADA

En la enfermedad localmente avanzada (estadios III-IVa) el tratamiento de elección desde hace varios años es la quimioterapia de inducción (cisplatino + gemcitabina x3 ciclos por su buen perfil de toxicidad y aumento signifi-

cativo de supervivencia) seguida de radioterapia radical con cisplatino concomitante. La tasa de supervivencia libre de evento a 3 años con este enfoque es del 75-85 %. Aunque la supervivencia es elevada, también lo es la toxicidad global del tratamiento, de ahí que la inmunoterapia sea una herramienta que se está ensayando en esta situación no sólo para mejorar la tasa de curaciones sino también para disminuir la toxicidad.

A fecha de hoy tenemos varios ensayos fase III publicados:

- El estudio CONTINUUM (8) randomizó 415 pacientes a tratamiento estándar o bien a tratamiento estándar más sintilimab (anti-PD1) durante la inducción, el tratamiento concomitante y 6 ciclos de adyuvancia. El brazo experimental obtuvo una mejoría en la supervivencia libre de evento a 3 años (86 % vs. 76 %)
- El estudio DIPPER (9) randomizó 450 pacientes que habían completado el tratamiento estándar a recibir camrelizumab adyuvante 12 ciclos u observación. El brazo experimental obtuvo mejoría en la supervivencia libre de evento a 3 años (86 % vs. 77 %)
- El estudio DIAMOND (10) es más innovador dado que no tiene un brazo con tratamiento estándar. Randomizó 532 pacientes en 2 brazos; ambos recibían inducción con cisplatino + gemcitabina + toripalimab y tras la radioterapia ambos recibían toripalimab adyuvante, hasta un total de 17 ciclos de toripalimab. La diferencia entre ambos brazos estaba en la concomitancia con radioterapia, dado que un brazo era con cisplatino + toripalimab y otro era "libre de cisplatino", sólo con toripalimab. El estudio tenía 2 *endpoints* primarios y ambos se alcanzaron: el primero de ellos era la no inferioridad del tratamiento libre de cisplatino en supervivencia libre de eventos a 3 años (88 % vs. 87 %) y el otro era la superioridad del tratamiento libre de cisplatino en la disminución de los vómitos (26 % vs. 59 %). Se alcanzaron también otros *endpoints* secundarios como la no inferioridad en supervivencia global o la disminución en el global de toxicidades. Este estudio demuestra que la adición de toripalimab puede eliminar de manera segura el uso de cisplatino concomitante a radioterapia y por lo tanto evitar su toxicidad.

Como conclusiones debemos resaltar que en la enfermedad localmente avanzada el tratamiento de inducción con cisplatino-gemcitabina x3 ciclos antes de la quimiorradioterapia continúa siendo el estándar a fecha de hoy, dado que no existe ningún fármaco inmunoterápico aprobado por la EMA en esta situación. La adición de inmunoterapia podría ser una opción de intensificación de tratamiento en tumores de muy alto riesgo (T4 y/o N2-3) o bien podría permitir eliminar el cisplatino concomitante a radioterapia.

De nuevo, el factor coste-beneficio es esencial dado que los resultados de estas estrategias son muy similares entre sí, y a su vez muy similares a otras estrategias de intensificación sin inmunoterapia como el uso de capecitabina adyuvante. Es imprescindible encontrar biomarcadores para identificar el pequeño porcentaje de pacientes de mal pronóstico que serían subsidiarios de estas estrategias de intensificación con inmunoterapia.

## BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Forder A, Stewart GL, Telkar N, et al. New insights into the tumour immune microenvironment of nasopharyngeal carcinoma. *Curr Res Immunol* 2022;3:222-7.
2. Mai HQ, Chen QY, Chen D, et al. Toripalimab Plus Chemotherapy for Recurrent or Metastatic Nasopharyngeal Carcinoma: The JUPITER-02 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2023;330(20):1961-70.
3. Yang Y, Qu S, Li J, et al. Camrelizumab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (CAPTAIN-1st): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(8):1162-74.
4. Yang Y, Pan J, Wang H, et al. Tislelizumab plus chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer: A multicenter phase 3 trial (RATIONALE-309). *Cancer Cell* 2023;41(6):1061-72.
5. Chaosu H, et al. Penpulimab versus placebo in combination with chemotherapy as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma: A global, multicenter, randomized, double-blind, phase 3 trial (AK105-304) [abstract]. In: Proceedings of the American Association for Cancer Research Annual Meeting 2025; Part 2: AACR; *Cancer Res* 2025;85(8\_Suppl\_2):Abstract nr CT01.
6. Yuankai S, et al. Tagitlimab versus placebo in combination with gemcitabine and cisplatin as first-line treatment for recurrent or metastatic nasopharyngeal carcinoma (R/M NPC): Results from a randomized, double-blind, phase 3 study. *J Clin Oncol* 2025;43:6004-6004.
7. Chan ATC, Lee VHF, Hong RL, et al. Pembrolizumab monotherapy versus chemotherapy in platinum-pretreated, recurrent or metastatic nasopharyngeal cancer (KEYNOTE-122): an open-label, randomized, phase III trial. *Ann Oncol* 2023;34(3):251-61.
8. Liu X, Zhang Y, Yang KY, et al. Induction-concurrent chemoradiotherapy with or without sintilimab in patients with locoregionally advanced nasopharyngeal carcinoma in China (CONTINUUM): a multicentre, open-label, parallel-group, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2024;403(10445):2720-31.
9. Liang YL, Liu X, Shen LF, et al. Adjuvant PD-1 Blockade With Camrelizumab for Nasopharyngeal Carcinoma: The DIPPER Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2025;333(18):1589-98.
10. Xu C, Liang XY, Huang XQ, et al. Toripalimab Combination Therapy Without Concurrent Cisplatin for Nasopharyngeal Carcinoma: The DIAMOND Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2025;334(11):973-983. Erratum in: *JAMA* 2025;334(18):1682

## TTFields (terapia electromagnética) en glioblastomas

Santiago Cabezas Camarero

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

Los TTFields son campos eléctricos alternos de frecuencia intermedia que aprovechan las propiedades eléctricas de las células humanas, orgánulos y moléculas cargadas como la tubulina y la septina. Al aplicarse, interfieren en todas las fases de la mitosis tumoral, provocando su interrupción y deteniendo el crecimiento del tumor (1). Además de su efecto antimitótico, los TTFields inducen muerte celular inmunogénica, alteran la reparación del ADN de la célula tumoral, y reducen la motilidad y migración tumoral (1,2). Hasta el año 2017, el estándar de tratamiento para el glioblastoma de nuevo diagnóstico (GBMnd) era el “protocolo Stupp”: resección máxima segura seguida de radioterapia concomitante con temozolomida (TMZ) y 6 ciclos adyuvantes de TMZ (3). El ensayo EF-14 demostró que añadir TTFields durante la fase de mantenimiento de TMZ mejoraba significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP: 6,7 vs. 4,0 meses; HR 0,63;  $p < 0,001$ ) y la supervivencia global (SG: 20,9 vs. 16,0 meses; HR 0,63;  $p < 0,001$ ). Además, la tasa de SG a 2 años (43 % vs. 31 %) y a 4 años (20 % vs. 8 %) fueron superiores con TTFields. El beneficio fue consistente en todos los subgrupos, independientemente del tipo de cirugía (incluyendo biopsia sola) o del estado de metilación del promotor de MGMT. En pacientes con tumores no metilados, la mediana de OS alcanzó 16,9 meses (vs. 14,7) y en tumores metilados, 31,6 meses (vs. 21,2) (4). La adherencia  $\geq 75\%$  ( $\geq 18$  h/día) fue predictora independiente de SG, y una adherencia mensual  $> 90\%$  se asoció a una mediana de SG de 24,9 meses (5). Los TTFields se toleraron bien, con toxicidad cutánea como principal efecto adverso relacionado con el dispositivo (52 % de pacientes, grado 3 solo en 2 %), existiendo guías de manejo de esta toxicidad (4,6). Además, el tratamiento con TTFields mejoró la supervivencia libre de deterioro en dominios como salud global, funcionamiento físico/emocional, dolor y debilidad en piernas (7). En el glioblastoma recurrente (GBMr), datos de los estudios EF-14 (continuación posprogresión) y EF-11 (monoterapia vs. quimioterapia) mostraron tendencias favorables en SG, SLP y tasas de respuesta, con menor incidencia de eventos adversos graves (8,9). Según los resultados del estudio EF-14, en los pacientes con GBMnd mantener los TTFields más allá de la 1<sup>a</sup> progresión com-

binándolos con una 2<sup>a</sup> línea de tratamiento sistémico, se asoció a una SG post-1<sup>a</sup> progresión significativamente mayor en el brazo experimental (11,8 vs. 9,2 meses, HR 0,7;  $p = 0,049$ ) (8). El estudio de fase III EF-11 comparó la monoterapia con TTFields frente a la quimioterapia elegida por el médico en pacientes con GBMr. La SG (6,6 vs. 6,0 meses; HR 0,86;  $p = 0,27$ ), la SLP a los 6 meses (21,4 % vs. 15,1 %;  $p = 0,13$ ) y la tasa de respuesta objetiva (14 % vs. 9,6 %;  $p = 0,19$ ) favorecieron numéricamente al brazo de TTFields, aunque las diferencias no alcanzaron significación estadística (9). Por último, estudios de vida real en GBMr (PRiDe, EF-19) reportaron SG de 7,4-9,6 meses, es decir, incluso mejores que los del estudio EF-11 (10,11).

Con base en esta evidencia, los TTFields están aprobados por la FDA y por la Comisión Europea (producto “CE-marked”) para el GBMnd (en combinación con TMZ de mantenimiento) y como monoterapia en GBMr (1). En España, las guías SEOM-GEINO lo recomiendan en pacientes con GBMnd (en el momento de iniciar la TMZ de mantenimiento tras la fase de radioterapia) y un buen estado funcional (KPS  $\geq 70\%$ ) y está reembolsado desde agosto de 2025 (12,13).

## BIBLIOGRAFÍA

- Khagi S, Kotecha R, Gatson NTN, et al. Recent advances in Tumor Treating Fields (TTFields) therapy for glioblastoma. *Oncologist* 2025;30(2):oyae227.
- Kirson ED, Dbaibý V, Tovaryš F, et al. Alternating electric fields arrest cell proliferation in animal tumor models and human brain tumors. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007;104(24):10152-7.
- Stupp R, Mason WP, van den Bent MJ, et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Brain Tumor and Radiotherapy Groups; National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. Radiotherapy plus concomitant and adjuvant temozolomide for glioblastoma. *N Engl J Med* 2005;352(10):987-996.
- Stupp R, Taillibert S, Kanner A, et al. Effect of Tumor-Treating Fields plus maintenance temozolomide vs maintenance temozolomide alone on survival in patients with glioblastoma: a randomized clinical trial. *JAMA* 2017;318(23):2306-16.
- Toms SA, Kim CY, Nicholas G, Ram Z. Increased compliance with tumor treating fields therapy is prognostic for improved surviv-

- al in the treatment of glioblastoma: a subgroup analysis of the EF-14 phase III trial. *J Neurooncol* 2019;141(2):467-73.
- 6. Lacouture ME, Anadkat MJ, Ballo MT, et al. Prevention and Management of Dermatologic Adverse Events Associated with Tumor Treating Fields in Patients With Glioblastoma. *Front Oncol* 2020;10:1045.
  - 7. Taphoorn MJB, Dirven L, Kanner AA, et al. Influence of Treatment with Tumor-Treating Fields on Health-Related Quality of Life of Patients With Newly Diagnosed Glioblastoma: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018;4(4):495-504.
  - 8. Kesari S, Ram Z, EF-14 Trial Investigators. Tumor-treating fields plus chemotherapy versus chemotherapy alone for glioblastoma at first recurrence: a post hoc analysis of the EF-14 trial. *CNS Oncol* 2017;6(3):185-93.
  - 9. Stupp R, Wong ET, Kanner AA, et al. NovoTTF-100A versus physician's choice chemotherapy in recurrent glioblastoma: a randomised phase III trial of a novel treatment modality. *Eur J Cancer* 2012;48(14):2192-202.
  - 10. Mrugala MM, Engelhard HH, Dinh Tran D, et al. Clinical practice experience with NovoTTF-100A™ system for glioblastoma: The Patient Registry Dataset (PRiDe). *Semin Oncol* 2014;41 Suppl 6:S4-S13.
  - 11. Zhu JJ, Goldlust SA, Kleinberg LR, et al. Tumor Treating Fields (TTFields) therapy vs physicians' choice standard-of-care treatment in patients with recurrent glioblastoma: a post-approval registry study (EF-19). *Discov Oncol* 2022;13(1):105.
  - 12. Segura PP, Quintela NV, García MM, et al. SEOM-GEINO clinical guidelines for high-grade gliomas of adulthood (2022). *Clin Transl Oncol* 2023;25(9):2634-46.
  - 13. Ministerio de Sanidad. Resolución de 14 de agosto de 2025, de la Dirección General de Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud y Farmacia, por la que se determina el sometimiento de la terapia de campos eléctricos alternos para el tratamiento de tumores (Tumor Treating Fields, TTFields) en personas con glioblastoma de nuevo diagnóstico a estudio de monitorización y se establecen sus requisitos específicos. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2025 (cited 2025 Dec 13). Disponible en: [https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/CarteraDe-Servicios/ContenidoCS/docs/Resolucion\\_EM\\_TTFields.pdf](https://www.sanidad.gob.es/profesionales/prestacionesSanitarias/CarteraDe-Servicios/ContenidoCS/docs/Resolucion_EM_TTFields.pdf)

# Cáncer cutáneo no melanoma: papel de la inmunoterapia adyuvante

Carlos Aguado de la Rosa

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico San Carlos. Madrid

En los últimos años el tratamiento sistémico en melanoma metastásico y localmente avanzado ha cambiado la historia natural de esta enfermedad. Sin embargo, este desarrollo no ha sido comparable en otros tipos de tumores cutáneos.

Los carcinomas queratinocíticos (escamoso y baso celular) son los tumores cutáneos de mayor incidencia. La gran mayoría se diagnostican en etapas tempranas, siendo la cirugía el tratamiento curativo en la mayor parte de los casos. A pesar de ser tumores con bajo riesgo de diseminación a distancia, las recidivas locorregionales son frecuentes, y en muchos casos difíciles de controlar exclusivamente con tratamiento local. En este escenario de carcinoma escamoso de células cutáneas (CECC) resecado con criterios de alto riesgo, el estudio C-POST ha demostrado beneficio del tratamiento con cemiplimab en adyuvancia (1). Entre los pacientes que recibieron el anti-PD-1, 83 % seguían sin recaer tras 3 años de seguimiento (frente 60 % de pacientes en el brazo de placebo), con una hazard ratio (HR) de 0,31. Los resultados de supervivencia global muestran una tendencia favorable (HR 0,78), aunque todavía inmaduros.

El carcinoma de Merkel es un subtipo neuroendocrino de cáncer cutáneo. A pesar de su menor incidencia, son tumores con alta agresividad y riesgo de metástasis a distancia, con supervivencia global a 5 años entre 30-50 %. El papel del tratamiento adyuvante con antiPD-1, se ha

evaluado tanto en estudios fase II y III (2), observando una mejora en la supervivencia libre de recaída a distancia (HR 0,58).

Por otro lado, estas terapias se están explorando en el contexto neoadyuvante. En CECC, cemiplimab ha demostrado una alta tasa de repuestas patológicas mayores y completas (65 %). Al igual que en otros tumores, la mayoría de estos pacientes no presentaron recaída de la enfermedad a corto plazo (3). Debido a la localización y difícil manejo local de estas enfermedades, el tratamiento en muchos casos suele ser mutilante. Con estos esquemas de neoadyuvancia se podría conseguir no sólo impactar en supervivencia, sino también mejorar la calidad de vida de estos pacientes.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Rischin D, Porceddu S, Day F, et al. Adjuvant Cemiplimab or Placebo in High-Risk Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2025;393(8):774-85.
2. Mehnert JM, Lee S, Gastman B, et al. EA6174: STAMP: Surgically Treated Adjuvant Merkel Cell Carcinoma with Pembrolizumab, a Phase III Trial. ESMO Congress; 2025
3. Gross ND, Miller DM, Khushalani N, et al. Neoadjuvant cemiplimab and surgery for stage II-IV cutaneous squamous-cell carcinoma: follow-up and survival outcomes of a single-arm, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2023;24:1196-205.

# NOTAS



## NOTAS

# NOTAS



## NOTAS

# Sistema Inteligente de Aprendizaje (**SIA**)



Plataforma  
de Inteligencia  
**ARTIFICIAL**

WEB



revisiones en

# CÁNCER

NUEVA PLATAFORMA DE LA REVISTA  
REVISIONES EN CÁNCER

Open access



[www.revistarevisionesencancer.com](http://www.revistarevisionesencancer.com)

