

# CONSENSO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER

De acuerdo con los datos actuales del Ministerio de Salud de Costa Rica, el cáncer es la segunda causa de muerte en Costa Rica, por lo que constituye un reto poder afrontar esta enfermedad cuyo abordaje debe ser siempre multi e interdisciplinario. El tratamiento del cáncer se ha diversificado de acuerdo al tipo de cáncer específico y su biología, así mismo el manejo debe ser individualizado. Muchos fármacos han aparecido con el fin de curar o paliar esta enfermedad, desde quimioterapias, tratamientos dirigidos a blancos moleculares, tratamientos hormonales, inmunoterapias, etc. Debido a este aumento de fármacos, la Asociación Costarricense de Oncólogos Médicos ha decidido crear grupos de trabajo por patología tumoral para generar consensos basados en el paradigma de la medicina basada en la evidencia, del manejo farmacológico de los tumores malignos más frecuentes o que tienen mayor número de abordajes terapéuticos. Esto con el fin de homogenizar el manejo nacional de las terapias actuales disponibles en el país y tener una base que permita una consulta rápida, actualizada y útil de los tratamientos óptimos para las diversas patologías oncológicas.

**San José, Costa Rica, 2021**

## CÁNCER COLON RECTAL METASTÁSICO

Abreviaturas	09
Introducción	10
Metodología	11
Enfermedad Local o Locorregional / No metastásico	12
Enfermedad Localmente Avanzada / Metastásica	12
Enfermedad metastásica resecable	12
Enfermedad metastásica irresecable	15
Tratamiento de Primera línea	15
Tratamiento de Segunda línea	23
Tratamiento de Tercera línea y posteriores	27
Referencias	30

## CÁNCER GÁSTRICO METASTÁSICO

Abreviaturas	43
Introducción	44
Metodología	45
Enfermedad Local o Locorregional / No metastásico	46
Enfermedad Localmente Avanzada / Metastásica	46
Primera línea	46
Segunda línea	51
Tercera línea y posteriores	54
Referencias	56

## CÁNCER GINECOLÓGICO

Abreviaturas	61
Introducción	62
Metodología	63
Cáncer de Cervix Irresecable o Metastásico. Primera línea	65
Cáncer de Cervix Irresecable o Metastásico. Segunda línea	67
Cáncer de Ovario Etapa FIGO III y IV. Terapia de mantenimiento	68
Cáncer de Ovario Recurrente. Primera línea en enfermedad platino-sensible.	72
Cáncer de Ovario Recurrente. Tratamiento de mantenimiento en enfermedad platino-sensible.	73
Cáncer de Ovario Recurrente. Tratamiento de enfermedad platino-resistente.	74
Referencias	76

## HEPATOCARCINOMA

Abreviaturas	82
Introducción	83
Metodología	86
Enfermedad Local o Locorregional / No metastásico	87
Enfermedad Localmente Avanzada / Metastásica	88
Referencias	98
Anexos	99

## CÁNCER DE MAMA

Abreviaturas	101
Introducción	102
Metodología	102
Enfermedad Local o Locorregional / No metastásico	103
Enfermedad Localmente Avanzada / Metastásica	108
Referencias	114
Anexos	120

## MELANOMA

Abreviaturas	122
Introducción	123
Metodología	124

### ADYUVANCIA MELANOMA CUTÁNEO ESTADIO III.

Pembrolizumab	124
Nivolumab	125
Ipilimumab	126
Dabrafenib-trametinib	126
Vemurafenib	127

### ADYUVANCIA EN MELANOMA ESTADIO IV RESECADO

Nivolumab	127
Nivolumab - ipilimumab	127



<b>TRATAMIENTO DE PRIMERA</b>	<b>128</b>
<b>LÍNEA PARA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA</b>	
Pembrolizumab	128
Nivolumab	129
Vemurafenib	130
Dabrafenib	130
Vemurafenib-Cobimetinib	131
Dabrafenib -Trametinib	132
<b>Otras drogas</b>	<b>133</b>
Encorafenib-Binimetinib	133
Ipilimumab	134
<b>TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA PARA</b>	<b>136</b>
<b>ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA</b>	
Pembrolizumab	136
Vemurafenib - Cobimetinib	137
Dabrafenib - Trametinib	137
Ipilimumab	138
<b>MELANOMA UVEAL IRRESECABLE/METASTÁSICO</b>	<b>138</b>
Pembrolizumab	138
<b>MELANOMA IRRESECABLE/METASTÁSICO CON MUTACIÓN</b>	<b>140</b>
<b>EN EL GEN KIT</b>	
Imatinib	140
Nilotinib	141
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>142</b>

## CÁNCER DE PULMÓN

Abreviaturas	152
Introducción	153
Metodología	154

### Cáncer de pulmón de células no pequeñas

#### Enfermedad avanzada - Inhibidores de Tirosina Kinasa

EGFR	155
ROS1	159
BRAF	161
ALK	162
MET	167
NTRK	168

#### B-Enfermedad avanzada - Inmunoterapia

Pembrolizumab	169
Atezolizumab	175

#### C-Enfermedad temprana y localmente avanzada

### Cáncer de pulmón de células pequeñas

#### Bibliografía

## CÁNCER DE PRÓSTATA

Abreviaturas	204
Introducción	205
Metodología	206
Tratamiento de enfermedad resistente a castración no metastásica	207
Tratamiento de enfermedad metastásica sensible a la castración	209
Tratamiento de enfermedad metastásica resistente a la castración	212
Referencias	218
Anexo	220

## CÁNCER DE RIÑÓN

Abreviaturas	222
Introducción	223
Metodología	225
Tratamiento de enfermedad avanzada en primera línea	225
Tratamiento de enfermedad avanzada en segunda línea	229
Referencias	230
Anexo: diagrama de las recomendaciones	231

## CÁNCER DE VEJIGA

Abreviaturas	233
Introducción	234
Metodología	235
Tratamiento inicial de enfermedad localmente avanzada y metastásica	236
Tratamiento de mantenimiento	
Tratamiento de II línea de enfermedad localmente avanzada y metastásica	239
Referencias	242
Anexo: diagrama de las recomendaciones	243



# CÁNCER COLON RECTAL METASTÁSICO

SAN JOSÉ, COSTA RICA 2021

CONSENSO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER

## ABREVIATURAS

**5-FU:** 5-Fluorouracilo

**CAPEIRI:** Capecitabina, irinotecan

**CAPEOX:** Capecitabina, oxaliplatino

**CCR:** Cáncer colorrectal

**ECA:** Estudio clínico aleatorizado

**EGFR:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico

**FOLFOX:** Fluorouracilo, leucovorin, oxaliplatino

**FOLFIRI:** Fluorouracilo, leucovorin, irinotecan

**FOLFOXIRI:** Fluorouracilo, leucovorin, oxaliplatino, irinotecan

**HR:** Hazard ratio

**IC 95%:** Intervalo de confianza del 95%

**IFL:** Irinotecan, fluorouracilo, leucovorin

**MSI:** Inestabilidad microsatelital

**OR:** Odds ratio

**SG:** Supervivencia global

**SLP:** Supervivencia libre de progresión

**TR:** Tasa de respuesta

**VEGF:** Factor de crecimiento del endotelio vascular

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) constituye en nuestro medio una de las principales causas de incidencia y mortalidad por cáncer. La tasa de incidencia reportada por el Ministerio de Salud para el año 2015 en el sexo masculino fue de 17.8 casos por cien mil varones, a la vez que la tasa de mortalidad reportada para este sexo durante el año 2019 fue de 11.1 por cien mil hombres.<sup>1</sup>

En el sexo femenino la incidencia de cáncer colorrectal alcanzó, durante el año 2015, una tasa de 17.9 por cien mil mujeres y una mortalidad de 11.9 decesos por cien mil fallecidas durante el año 2019. La distribución de esta incidencia es variable en las distintas regiones del país, siendo las provincias de Guanacaste, San José y Cartago las que más ocurrencia de casos de cáncer colorrectal reportan para mujeres, en tanto que la incidencia de este tumor en varones es mayor en las provincias de San José, Alajuela y Cartago<sup>1</sup>

Aproximadamente una cuarta parte de los pacientes con cáncer colorrectal se presentan con enfermedad metastásica al diagnóstico<sup>2</sup> y aproximadamente un 50% de los pacientes diagnosticados con cáncer colorrectal desarrollarán metástasis; la amplia mayoría (80-90%) con enfermedad hepática irreseccable<sup>3</sup>. Para este grupo particular, el tratamiento farmacológico basado en fluoropirimidinas ha constituido el pilar de tratamiento por más de tres décadas. Sin embargo, en los últimos años, con el advenimiento de los agentes antiangiogénicos, los inhibidores del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) y más recientemente, con el uso de inmunoterapia, se ha logrado aumentar la supervivencia global de los individuos afectados.

Lo anterior es particularmente cierto cuando los pacientes se exponen a la totalidad del tratamiento disponible con agentes citotóxicos, antiangiogénicos, terapia biológica e inhibidores de tirosín quinasa<sup>4</sup>. Por consiguiente, en este consenso de tratamiento, los autores exponen la evidencia científica actualizada para armonizar la terapéutica de esta patología y ofrecer el mejor estándar de tratamiento disponible a los pacientes afectados.

**ELABORADO POR:**  
Cynthia Monge  
Paula Quesada Soto  
Allan Ramos Esquivel

**FECHA DE EMISIÓN:**  
Julio 2021

**FECHA DE ACTUALIZACIÓN**  
Junio 2023

## METODOLOGÍA

Para la elaboración de este consenso los autores realizaron una revisión de la literatura científica disponible en la base de datos MEDLINE, en la cual se seleccionaron los ensayos clínicos fase II o III disponibles a la fecha de búsqueda (Enero 2021) que evaluaran la respuesta o eficacia farmacológica de fármacos no citotóxicos en sujetos con cáncer colorrectal metastásico. También se hizo una búsqueda de los abstracts publicados en el último año en los Congresos de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y de la European Society of Medical Oncology (ESMO). Asimismo, se revisaron las guías clínicas de tratamiento de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versión 2.2021 (disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf)) y de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO)<sup>3</sup> (disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/gastrointestinal-cancers/metastatic-colorectal-cancer>). Posteriormente, se llevaron a cabo reuniones de trabajo en las cuales se discutió la evidencia científica disponible y se hizo la recomendación que aparece en el texto. Para la clasificación de los niveles de evidencia se empleó la escala propuesta por Dykewicz y colaboradores, a la vez que se hizo referencia a la Escala de Magnitud de Beneficio Clínico de ESMO para cada agente farmacológico.<sup>5</sup>

Cuadro I. Niveles de evidencia y grados de recomendación (adaptado de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y el Sistema de Gradificación de Salud Pública de Estados Unidos de América<sup>6</sup>.

### NIVELES DE EVIDENCIA:

- I. Evidencia de al menos un estudio aleatorizado controlado (ECA) grande, de buena calidad metodológica (bajo riesgo de sesgos), o proveniente de meta-análisis bien de ensayos clínicos aleatorizados bien conducidos y sin heterogeneidad.
- II. Evidencia de ECAs pequeños, o bien, de ECAs grandes con alta sospecha de sesgos (baja calidad metodológica), o meta-análisis de tales estudios con heterogeneidad demostrada.
- III. Evidencia proveniente de estudios de cohorte prospectivos
- IV. Evidencia proveniente de estudios de cohorte retrospectivos o caso – control
- V. Estudios sin grupo control, reportes de casos u opiniones de expertos.

### GRADOS DE RECOMENDACIÓN:

- A. Evidencia fuerte para la eficacia de una intervención con beneficio clínico sustancial.
- B. Evidencia fuerte o moderada de eficacia de una intervención pero con beneficio clínico limitado.
- C. Insuficiente evidencia para la eficacia o beneficio de una intervención, los riesgos o desventajas (eventos adversos, costos) sobrepasan los beneficios
- D. Evidencia moderada contra la eficacia o alta evidencia de eventos adversos, intervención no recomendada.
- E. Evidencia fuerte contra la eficacia o alta evidencia de eventos adversos, intervención nunca recomendada.

## ENFERMEDAD LOCAL O LOCORREGIONAL / NO METASTÁSICA

### *Bevacizumab, cetuximab y panitumumab*

**En la adyuvancia de los pacientes con cáncer colorrectal no se recomienda el uso de antiangiogénicos ni inhibidores del *EGFR*. (I, E).**

Se dispone de evidencia proveniente de estudios clínicos fase III los cuales demuestran la ausencia de beneficio del bevacizumab adyuvante en conjunto con quimioterapia.<sup>7</sup> Por ejemplo el estudio NSABP C-08 evaluó la adición del bevacizumab en sujetos con estadio II y III sin encontrar un beneficio en el objetivo primario de supervivencia libre de recurrencia a los tres y cinco años (HR: 0.89; IC 95%: 0.76-1.04; p=0.15)<sup>7</sup>. Más aún, los hallazgos de el ensayo clínico AVANT mostraron una tendencia detrimental con la adición de bevacizumab adyuvante a la quimioterapia.<sup>8</sup>

El estudio NCCTG N0147 demostró la ausencia de beneficio del cetuximab junto con FOLFOX en pacientes *KRAS* wild-type cuando fue utilizado como terapia adyuvante en sujetos con estadio clínico III, con un incremento estadísticamente significativo en el número de eventos adversos reportados.<sup>9</sup>

## ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA / METASTÁSICA

### *1. Enfermedad metastásica potencialmente resecable*

**En pacientes con enfermedad hepática y/o pulmonar metastásica recomendamos el manejo multidisciplinario para determinar si las**



**lesiones metastásicas y el tumor primario son potencialmente (“borderline”) resecables y se puede asegurar que el paciente tendrá una resección completa (R0) (II, A)**

Varios estudios de cohorte han demostrado que es posible la cura de un alto porcentaje de pacientes con enfermedad limitada al hígado que logra ser resecada de forma completa<sup>10,11</sup>, con tasas de supervivencia libre de recaídas del 20% a 5 años<sup>12</sup> y supervivencias globales de hasta el 71%<sup>13</sup>. De igual forma se han reportado tasas de supervivencia similares para los pacientes a quienes se les logró hacer una resección completa de metástasis pulmonares<sup>14</sup>. En ambos casos debe asegurarse que la resección sea completa, ya que la enfermedad persistente microscópica (R1) o macroscópica (R2) ha demostrado no ser beneficiosa.<sup>15</sup>

La evidencia para la resección de metástasis extra-hepáticas es más limitada<sup>16</sup>, por lo que se sugiere un abordaje individualizado e interdisciplinario para valorar cada caso particular.

En los pacientes cuya enfermedad es potencialmente resecable, debe considerarse el uso de una terapia sistémica capaz de disminuir el tamaño tumoral, facilitar la resecabilidad y controlar la enfermedad metastásica, entre otros.

- **En pacientes con mutaciones en los genes (*NRAS*, *KRAS*, *BRAF*), se recomienda una dupleta de fluoropirimidina e irinotecan u oxaliplatino + bevacizumab (Evidencia II,A) o FOLFOXIRI +/- bevacizumab (Evidencia II, A)**
- **En pacientes wild-type (*NRAS*, *KRAS*, *BRAF*) se recomienda una dupleta de fluoropirimidina e irinotecan u oxaliplatino + cetuximab/panitumumab (Evidencia II,A), la combinación de FOLFOXIRI +/- bevacizumab o cetuximab/panitumumab, o bien una dupleta de fluoropirimidina e irinotecan u oxaliplatino + bevacizumab (Evidencia II,A)**

Si bien el uso de varios esquemas de quimioterapia sin anticuerpo (IFL<sup>17</sup>, FOLFOX<sup>18</sup>, FOLFIRI<sup>19</sup> y FOLFOXIRI<sup>20</sup>, han logrado aumentar las tasas de conversión y resección completa post cirugía, se han obtenido resultados más favorables al combinar un inhibidor de EGFR con un esquema de FOLFOX<sup>21,22</sup>, FOLFIRI<sup>21,22</sup>, o FOLFOXIRI<sup>23</sup>, o bien al utilizar bevacizumab en asociación con irinotecan<sup>24</sup>, oxaliplatino<sup>25</sup> o FOLFOXIRI<sup>26,27</sup> (Cuadro 2.).

Las guías de tratamiento consultadas hacen referencia a la lateralidad del tumor como un componente decisivo en la selección del agente

biológico, prefiriendo el uso de agentes anti *EGFR* para los tumores izquierdos (y sin mutación de *RAS*) y el uso de bevacizumab en tumores de origen derecho, aún en ausencia de mutaciones del gen *RAS*.

Cuadro 2. Evidencia de ensayos clínicos sobre el uso de fármacos biológicos en el tratamiento de conversión de pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

ESTUDIO CLÍNICO	BRAZOS DE TRATAMIENTO (N)	TASA DE RESPUESTA (RESPUESTA PARCIAL + RESPUESTA COMPLETA)	RESECCIÓN HEPÁTICA (RO)
Folprecht G, et al. Fase II <sup>21</sup> (para pacientes wild-type)	FOLFOX o FOLFIRI + Cetuximab (n=106)	70%	34%
Ye LC, et al, Fase III <sup>22</sup>	FOLFOX o FOLFIRI + Cetuximab (n=70) vs FOLFOX o FOLFIRI (n=68)	57.1% vs 29.4%	25.7% vs 7.4%
Modest DP, et al. Fase II <sup>23</sup>	FOLFOXIRI + Panitumumab (n=71) vs FOLFOXIRI (n=34)	87.3 % vs 60.6%	33.3% vs 12.1%
Gruenberger B, et al. Fase II <sup>28</sup>	CAPEOX + Bevacizumab(n=56)	73.2%	93%
Tang W, et al. Fase III <sup>25</sup>	FOLFOX + Bevacizumab (n=121) vs FOLFOX (n=120)	54.5% vs 36.7%	22.3% vs 5.8%
Cremolini C, et al. Fase III <sup>26</sup>	FOLFOXIRI + Bevacizumab (n=339) vs FOLFOX Bevacizumab (n=340)	62% vs 50%	17% vs 12%
Gruenberg T, et al., Fase II <sup>27</sup>	FOLFOXIRI + Bevacizumab (n=41) vs FOLFOX Bevacizumab (n=39)	81% vs 62%	49% vs 23%
Masi G, et al., Fase II <sup>29</sup> (para pacientes con enfermedad limitada al hígado)	FOLFOXIRI + Bevacizumab (n=30)	80%	40%

## 2. Enfermedad metastásica irresecable

### TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

#### 2.1 Pembrolizumab en monoterapia

Evidencia I,B / ESMO Benefit Scale 3

**En pacientes con inestabilidad microsatelital (determinada por inmunohistoquímica o por métodos moleculares), recomendamos el uso de pembrolizumab. (I,B)**

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 contra el PD-1, una proteína de membrana reguladora de la función inmune (checkpoint) y encargada de producir tolerancia y supresión de la respuesta mediada por células T<sup>30</sup>. En el ensayo clínico abierto fase III KEYNOTE-177, que incluyó exclusivamente pacientes con inestabilidad microsatelital (MSI), se comparó la supervivencia libre de progresión y global de 307 pacientes aleatorizados a recibir pembrolizumab en monoterapia vs quimioterapia. El análisis de los datos demostró una reducción significativa de la probabilidad de progresión que favoreció al brazo de pembrolizumab (HR=0.60; IC95%: 0.45-0.80; p=0.0002), con una mediana de SLP de 16.5 m vs 8.2 meses<sup>31</sup>.

#### 2.2 Quimioterapia basada en fluoropirimidinas

Evidencia I, A

**Se recomienda el uso de una fluoropirimidina (5-FU o capecitabina) en combinación con oxaliplatino y/o irinotecan en pacientes con buen estado funcional (I,A). En pacientes con un estado funcional limítrofe se recomienda una fluoropirimidina sola (I, B)**

La escogencia de la terapia debe basarse teniendo en cuenta el objetivo del tratamiento, el tipo y lapso del tratamiento adyuvante previo, el perfil mutacional, los eventos adversos plausibles con cada fármaco, y el perfil de morbilidades de cada paciente.

Los resultados de estudios clínicos han demostrado que la supervivencia de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico es superior cuando se emplean todos los agentes farmacológicos disponibles<sup>32</sup>. La terapia de combinación de una fluoropirimidina junto con oxaliplatino y/o irinotecan brinda mejores tasas de respuesta y prolonga más la supervivencia en comparación con una fluoropirimidina en monoterapia<sup>33</sup>.

### 2.3 Bevacizumab

#### Evidencia I,B / ESMO Benefit Scale 3

**En pacientes con enfermedad metastásica se recomienda el uso en primera línea de bevacizumab en asociación con Capecitabina, 5-FU, FOLFOX, CAPEOX, CAPEIRI, FOLFIRI o FOLFOXIRI. (I,B)**

El bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) bloqueando así la unión con sus receptores biológicos, inhibiendo la neovascularización tumoral y consecuentemente el crecimiento del tumor<sup>34</sup>. Este fármaco ha demostrado mejorar tanto la respuesta objetiva (RO), la SLP y la SG en combinación con el esquema IFL, así como en asociación al 5-FU o a la capecitabina sola.

El beneficio de bevacizumab asociado a FOLFOX4 o CAPEOX se demostró en un estudio Fase III, multicéntrico, aleatorizado, de 1401 pacientes. El grupo experimental utilizó quimioterapia basada en oxaliplatino más bevacizumab y el grupo control utiliza quimioterapia basada en oxaliplatino más placebo. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión. El objetivo de eficacia se alcanzó con un beneficio estadísticamente significativo a favor del grupo de tratamiento que incluyó el bevacizumab, con una mediana de supervivencia libre de progresión de 9.4 meses vs 8 meses en el grupo control (HR: 0.83; IC95%: 0.72-0.95; p=0.0023)<sup>34</sup>. De forma similar, se ha demostrado el beneficio del bevacizumab con otros esquemas frecuentes que emplean oxaliplatino, como por ejemplo el mFOLFOX6 y XELOX bisemanal, así como en adultos mayores, al emplear CAPEOX y capecitabina<sup>35,36</sup>.

De forma análoga el bevacizumab junto con quimioterapia basada en irinotecán ha demostrado ser efectiva en pacientes con cáncer de colon metastásico. La combinación de este anti-angiogénico con IFL fue demostrada en un ensayo clínico fase III, multicéntrico, aleatorizado, de 813 pacientes, en el cual el grupo experimental utilizó quimioterapia (IFL) junto con bevacizumab y el grupo control utilizó IFL y placebo. El objetivo primario fue la supervivencia global, la cual se alcanzó con un beneficio estadísticamente significativo a favor del grupo de tratamiento que incluyó bevacizumab, con una supervivencia global de 20.3 meses vs 15.6 meses (HR=0.62; p=0.001). Este hallazgo fue replicado en otro ensayo clínico que involucró pacientes asiáticos<sup>37,38</sup>. También existe evidencia del beneficio clínico de la combinación de bevacizumab con CAPEIRI o FOLFIRI, aunque sin impacto en la supervivencia global<sup>39,40</sup>.

El bevacizumab también está recomendado en asociación con un progresión, la cual fue estadísticamente superior en el brazo experimental (mediana de SLP: 12.1 vs 9.7 meses; HR=0.75; p=0.003). El beneficio fue aún mayor en pacientes con RAS y BRAF no mutados. No obstante, la contribución del bevacizumab al esquema citotóxico es incierto dado que no fue investigado. Después de una fase de inducción de estos esquemas de tratamiento es recomendado emplear como mantenimiento bevacizumab asociado a la fluoropirimidina y reintroducir los otros citotóxicos a la progresión<sup>41,42</sup>.

En caso de optar por un tratamiento basado en oxaliplatino y bevacizumab, se ha demostrado la eficacia del mantenimiento con bevacizumab y una fluoropirimidina luego de 6 meses del tratamiento combinado<sup>43,44</sup>. En pacientes frágiles, mayores de 70 años, o con alguna contraindicación a oxaliplatino o irinotecan es posible emplear la combinación de bevacizumab junto con una fluoropirimidina (5-FU o capecitabina), ya que un estudio fase III y otros fase II han evidenciado la eficacia de esta combinación<sup>45,46</sup>.

Cuadro 3. Evidencia de ensayos clínicos fase III sobre el uso de quimioterapia y bevacizumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en primera línea de tratamiento.

ESTUDIO CLÍNICO	FASE	BRAZOS DE TRATAMIENTO (N)	OBJETIVOS	RESULTADOS
Saltz LB, et al. <sup>34</sup>	III	XELOX/ FOLFOX más bevacizumab (n=699) vs XELOX/ FOLFOX-4+placebo (n=701)	Primario: SLP  Secundarios: SG  RO	9.4 m vs 8 m. (HR: 0.83; IC 97.5%: 0.72 - 0.95; p= 0.0023).  21.3 m vs 19.9 m (HR: 0.89; IC 97.5%: 0.76 -1.03; p= 0.077).  49% vs 47%; OR: 0.90; IC 97.5%: 0.71 -1.14; p= 0.31.

ESTUDIO CLÍNICO	FASE	BRAZOS DE TRATAMIENTO (N)	OBJETIVOS	RESULTADOS
Hurwitz HI, et al. <sup>37</sup>	III	IFL más bevacizumab (n=402) vs IFL más placebo (n=411)	Primario: SG  Secundarios: SLP  RO	20.3m vs 15.6m. (HR: 0.62; p= 0.001).  10.6m vs 6.2m. (HR: 0.54; p= 0.001).  44.8% vs 34.8%. (HR: 0.62; p= 0.001).
Cremolini C, et al. <sup>41</sup>	III	FOLFOXIRI más bevacizumab (n=256) vs FOLFIRI más bevacizumab (n=252)	Primario: SLP  Secundarios: SG  RO	12.3m vs 9.7m (HR: 0.77, IC 95% 0.65–0.93; p=0.006).  29.8m vs 25.8m (HR:0.80; IC95%: 0.65–0.98; p= 0.03). 65% vs 54% (OR:1.59; IC95%: 1.10–2.2 ; p=0.013)
Hurwitz HI, et al. <sup>45</sup>	III	FU/LV más bevacizumab (n=100) vs IFL más placebo (n=100)	Primario: SG  Secundarios: SLP  RO	18.3m vs 15.1m. (HR: 0.82; IC 95%: 0.59 - 1.15; p= 0.25)  8.8m vs 6.8m (HR:0.86; IC 95%: 0.60 - 1.24; p= 0.42).  40% vs 37% (p= 0.66)

\*SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. RO: Respuesta objetiva (respuesta parcial+respuesta completa). HR: hazard ratio. OR: odds ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

## 2.4 Cetuximab

### Evidencia I,A / ESMO Benefit Scale 4

#### **En pacientes con enfermedad metastásica y ausencia de mutaciones en los genes *NRAS*, *KRAS* Y *BRAF* se recomienda el uso en primera línea de cetuximab en asociación con FOLFIRI, (I,A,) o FOLFOX (I,B)**

El cetuximab es un anticuerpo monoclonal contra el EGFR, lo cual genera un bloqueo de la unión con su ligando biológico, impidiendo así la señalización intracelular, lo cual resulta en disminución de la proliferación y la angiogénesis. Existen estudios clínicos fase II y fase III que han demostrado el beneficio de agregar cetuximab a quimioterapia en los pacientes con cáncer de colon metastásico *RAS* no mutados (wild-type), siendo este un factor predictor de respuesta al tratamiento<sup>47,48</sup>.

Cetuximab junto con quimioterapia basada en irinotecán demostró un beneficio significativo en un ensayo fase III, multicéntrico, aleatorizado, de 599 pacientes. El grupo experimental utilizó como esquema de quimioterapia FOLFIRI más cetuximab y el grupo control utilizó FOLFIRI más placebo. El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión. El objetivo se alcanzó con un beneficio límite pero estadísticamente significativo en todos los pacientes a favor del grupo de tratamiento con quimioterapia y cetuximab. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 8.9 meses vs 8 meses respectivamente (HR=0.85; IC95%: 0.72-0.99; p=0.048). En el grupo de pacientes *RAS* wild-type el beneficio fue mayor con una supervivencia libre de progresión de 9.9 meses<sup>47</sup>.

Cetuximab también ha mostrado eficacia junto con quimioterapia basada en oxaliplatino en estudios fase II y III<sup>49,50</sup>. No obstante los resultados son controvertidos. Así por ejemplo, en un ensayo fase III, multicéntrico, de 393 pacientes con cáncer de colon metastásico y *KRAS* no mutado, se demostró la superioridad del cetuximab en asociación FOLFOX4 vs FOLFOX4 y placebo. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión, la cual se alcanzó de manera estadísticamente significativa a favor del grupo de pacientes tratado con quimioterapia más cetuximab, siendo de 9.2 meses vs 7.4 meses respectivamente (HR=0.69; IC95%: 0.54-0.89; p=0.004)<sup>49,51,52</sup>. No obstante, el estudio MRC COIN<sup>53</sup> que empleó CAPEOX y cetuximab, el estudio NORDIC VII que utilizó el esquema FLOX – sin infusión de 5FU<sup>54</sup> y el ensayo New EPOC<sup>55</sup> no lograron demostrar la superioridad de la combinación del cetuximab con esquemas que no emplearan infusión de 5-FU.

## 2.5 Panitumumab

### Evidencia I,A / ESMO Benefit Scale 4

**En pacientes con enfermedad metastásica y ausencia de mutaciones en los genes *NRAS*, *KRAS* y *BRAF* se recomienda el uso en primera línea de panitumumab en asociación con FOLFOX (I,A) CAPEOX (I,B), o FOLFIRI (I,B).**

El panitumumab es otro anticuerpo monoclonal humanizado contra el receptor de factor de crecimiento epidérmico (EGFR) al cual se une y bloquea la unión con su ligando, consecuentemente inhibe la señalización, la proliferación celular y la angiogénesis. La evidencia para su uso proviene de un ensayo clínico fase III, aleatorizado, multicéntrico, que comparó a 593 pacientes que utilizaron panitumumab y FOLFOX-4 con el grupo control de 590 pacientes que utilizaron FOLFOX4 y placebo. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión. La supervivencia libre de progresión en los pacientes wild-type fue de 9.6 meses al utilizar la terapia experimental vs 8 meses en el grupo control HR=0.80; IC 95%:0.66-0.97; p=0.02)<sup>56</sup>. También se ha demostrado la eficacia y seguridad de otros esquemas de tratamiento en asociación con panitumumab, con los esquemas de FOLFIRI, CAPEOX y FOLFOXIRI<sup>57,58</sup>. No obstante, la evidencia más contundente proviene del ensayo clínico arriba mencionado que empleó FOLFOX como terapia acompañante.

Cuadro 4. Evidencia de ensayos clínicos fase III sobre el uso de quimioterapia y cetuximab o panitumumab en pacientes con cáncer de colon metastásico en primera línea de tratamiento.



ESTUDIO CLÍNICO	FASE	BRAZOS DE TRATAMIENTO (N)	OBJETIVOS	RESULTADOS
Van Cutsem E, et al. <sup>47</sup>	III	FOLFIRI más cetuximab (n=599) *KRAS no mutados (n=172) vs FOLFIRI más placebo (n=599) *KRAS no mutados (n=176)	Primario: SLP   Secundarios: SG   RO	Mediana de SLP: General 8.9m vs 8m (HR: 0.85; IC 95%: 0.72 – 0.99; p= 0.0481).  *KRAS wild-type: 9.9m vs 8.7m (HR:0.68; IC 95%: 0.50–0.94; p= 0.02)  Mediana de SG: 19.9m vs 18.6m. (HR: 0.93; IC 95%: 0.81- 1.07; p= 0.31). *KRAS wild-type: 24.9m vs 21m. (HR: 0.84; IC 95%: 0.64–1.11).  46.9% vs 38.7%. (OR: 1.40; IC95%:1.12-1.77) * RAS wild-type: 59.3% vs 43.2%. (OR: 1.91, IC 95% 1.24–2.93)

ESTUDIO CLÍNICO	FASE	BRAZOS DE TRATAMIENTO (N)	OBJETIVOS	RESULTADOS
Bokemeyer C, et al. <sup>48</sup>	III	FOLFOX4 más cetuximab (n=194) vs FOLFOX4 más placebo (n=199)	Primario: SLP  Secundarios: SG  RO	Mediana de SLP: 9.2m vs 7.4m (HR: 0.69; IC95%: 0.54-0.89; p= 0.004).  Mediana de SG: 20.7m vs 17.8m. (HR: 0.76; IC95%: 0.61-0.96; p= 0.02).  61.1% vs 39.5%. (OR: 2.41; IC95%: 1.61-3.61; p=0.001).
Douillard JY, et al. <sup>56</sup>	III	FOLFOX4 más panitumumab (n=593) vs FOLFOX4 más placebo (n=590)	Primario: SLP  Secundarios: SG  RO	Mediana de SLP: 9.6m vs 8.0m (HR: 0.80; 95%CI:0.66-0.97; p=0.02)  Mediana de SG: 23.9m vs 19.7m (HR:0.83; 95%CI: 0.67-1.02; p=0.072)  55% vs 48%. OR: 1.35; p=0.068

\*SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. RO: Respuesta objetiva. HR: hazard radio. OR: odds radio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

A la fecha no hay evidencia consistente sobre la superioridad de una clase de agente biológico sobre otro (bevacizumab vs agentes anti EGFR). En lo referente a este tema, el estudio FIRE-359 comparó la eficacia de la combinación de FOLFIRI con bevacizumab o cetuximab en pacientes con ausencia de mutaciones en el gen *KRAS*. Este ensayo no encontró diferencias en el objetivo primario de respuesta objetiva (62 vs 58%,  $p=0.18$ ), con una supervivencia libre de progresión sin diferencias significativas, pero con un mayor beneficio de SG en el grupo tratado con cetuximab (mediana de SG: 28.7 vs 25 m; HR: 0.77; IC95%: 0.62-0.96;  $p=0.017$ ). Por su parte, el ensayo clínico CALGB/SWOG 8040560, comparó el cetuximab y bevacizumab en asociación con quimioterapia (FOLFOX o FOLFIRI) y no demostró diferencias significativas en el objetivo primario de SG entre ambos grupos (29 m vs 30 m, respectivamente; HR: 0.88; IC 95%: 0.77-1.01;  $p=0.08$ ). Los mismos hallazgos controvertidos en términos de eficacia fueron demostrados por el ensayo clínico fase II PEAK61, el cual comparó el panitumumab y bevacizumab en asociación con FOLFOX, en el cual hubo un beneficio en términos de SLP a favor del panitumumab (13.0 vs 9.5 meses; HR: 0.65; IC 95%: 0.44-0.96;  $p=0.03$ ), sin diferencias significativas en el objetivo de SG (41.3 vs 28.9 meses; HR:0.63; IC95%: 0.39-1.02;  $p=0.06$ ).

No obstante, un análisis retrospectivo de varios ensayos clínicos investigó el impacto de la lateralidad (derecho vs izquierdo) en pacientes con ausencia de mutaciones del gen *RAS* (*RAS* wild type). El estudio concluyó que los pacientes con tumores izquierdos que recibieron quimioterapia y un anticuerpo anti EGFR tuvieron mejores resultados en términos de SG, SLP y tasas de respuesta que aquellos pacientes con la misma terapia cuyo origen era el colon derecho. Además el análisis reportó un beneficio significativo de la terapia anti EGFR en comparación con bevacizumab para tumores izquierdos, y no halló diferencias significativas en pacientes con cáncer de colon derecho.<sup>62</sup> Sin embargo, este hallazgo es sujeto de controversia a consecuencia del análisis retrospectivo y la inclusión de otras alteraciones moleculares que pueden explicar tales diferencias.

### 3. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

Los pacientes que han progresado al tratamiento de primera línea con fluoropirimidinas en asociación con oxaliplatino o irinotecán, pueden obtener beneficio de la combinación de fluoropirimidina junto con el agente al cual no han sido expuestos (oxaliplatino/irinotecan)<sup>63</sup>. Sin embargo, se obtienen mejores resultados cuando la terapia citotóxica es acompañada del uso de fármacos biológicos.

### 3.1 Bevacizumab

*Evidencia I,B / ESMO Benefit Scale 3 / ESMO Benefit Scale 1\* si es usado como continuación de tratamiento.*

**Si el bevacizumab fue empleado en la primera línea de tratamiento se recomienda continuar con dicho agente en la segunda línea de tratamiento (I, B) Si el bevacizumab no fue empleado en la primera línea de tratamiento se recomienda su uso en asociación con quimioterapia de segunda línea. (I, B)**

Hay evidencia proveniente de ensayos clínicos fase III que demuestra el beneficio del bevacizumab a la quimioterapia sistémica de segunda línea. En concreto, un ensayo clínico comparó la estrategia de emplear FOLFOX solo vs FOLFOX y bevacizumab en pacientes cuya enfermedad había progresado al tratamiento con fluoropirimidina e irinotecan<sup>64</sup>. En este estudio se alcanzó una mejoría en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global a favor del brazo de quimioterapia junto con el agente antiangiogénico (HR=0.75; p=0.0011)

De igual forma, si el bevacizumab fue empleado en la primera línea de tratamiento, hay evidencia que respalda su continuación posterior a la progresión (ESMO Benefit Scale 1). Un ensayo clínico fase III exploró esta tesis al comparar un brazo de tratamiento con FOLFOX o FOLFIRI sola vs la misma terapia citotóxica en conjunto con bevacizumab. En este ensayo clínico, la mediana de supervivencia global fue superior en el grupo de pacientes que recibieron el bevacizumab (11.2 m vs 9.8 m), logrando una reducción de la probabilidad de muerte del 19% (HR=0.81; 95%CI: 0.69-0.94).<sup>65</sup> Un diseño similar fue llevado a cabo en el estudio BEBYP, en el cual se demostró de forma consistente, que la continuación del bevacizumab después de la primera progresión aumenta la supervivencia global (HR=0.70; 95%CI: 0.52-0.95; p=0.010)<sup>66</sup>.

### 3.2 Ramucirumab

*Evidencia I,B / ESMO Benefit Scale 1*

**En pacientes que emplearon la combinación de una fluoropirimidina y oxaliplatino y bevacizumab en primera línea, se recomienda la combinación de ramucirumab y FOLFIRI.**

Se ha comprobado que el ramucirumab en asociación con FOLFIRI es superior a la quimioterapia sola en términos de supervivencia global. En el ensayo de Tarbernero et al., se logró una reducción de 16% del riesgo

de muerte a favor del grupo que empleó este fármaco en segunda línea, en sujetos que hubieran progresado al tratamiento con bevacizumab y FOLFOX de primera línea.<sup>67</sup>

### 3.3. Cetuximab

*Evidencia I,A / ESMO Benefit Scale 4*

### 3.4 Panitumumab

*Evidencia I,A / ESMO Benefit Scale 3*

**Se recomienda el uso de cetuximab o panitumumab junto con quimioterapia en pacientes que progresaron a la primera línea de tratamiento, sin mutaciones de los genes NRAS, KRAS y son naïve a este tratamiento.**

Ambos fármacos (cetuximab y panitumumab) han demostrado ser eficaces al aumentar las tasas de respuesta y la supervivencia libre progresión en pacientes que han progresado a una primera línea de tratamiento, sin claras diferencias en su eficacia<sup>68</sup>. Sin embargo, el beneficio solo es evidente en pacientes con enfermedad sin mutación de los genes *NRAS* y *KRAS*. El incremento en la supervivencia libre progresión ha sido notorio con el uso de panitumumab, el cual logró reducir la probabilidad de progresión en un 27% (HR:0.73; 95%CI: 0.59-0.90,  $p=0.004$ ) cuando fue administrado junto con el esquema de FOLFIRI<sup>69</sup>, pero también cuando es añadido al irinotecan solo, incluso cuando los pacientes eran refractarios a este citotóxico (HR=0.78; 95%CI=0.64-0.95;  $p=0.015$ )<sup>70</sup>. De forma análoga, el cetuximab ha demostrado este beneficio clínico también restringido a los pacientes con ausencia de mutaciones en los genes *NRAS* y *KRAS* (HR=0.69; 95%CI=0.62-0.78;  $p<0.001$ ).<sup>71</sup>

A la fecha no existe evidencia proveniente de estudios fase III que apoye la continuación de un agente anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) en pacientes previamente tratados con dichos agentes durante la primera línea. A la vez, tampoco se han realizado estudios clínicos fase III que comparen los diferentes biológicos disponibles en la segunda línea de tratamiento. En un ensayo fase II, que comparó el esquema de FOLFIRI + panitumumab vs FOLFIRI + bevacizumab, no se documentaron diferencias significativas entre ambos brazos de tratamiento, alcanzándose una mediana de SLP de 7.7 vs 9.2 meses respectivamente (HR: 1.01; 95%CI: 0.68-1.59;  $p=0.97$ ), y una supervivencia global similar (HR=1.06; 95%CI: 0.75-1.49;  $p=0.75$ ).<sup>72</sup> Por lo tanto, recomendamos que la escogencia de los fármacos descritos (bevacizumab, ramucirumab, cetuximab y panitu-

mumab) sea hecha con base en el esquema utilizado en primera línea, el perfil de eventos adversos de cada droga y el estatus de mutación de los genes *NRAS*, *KRAS* y *BRAF*. Un meta-análisis publicado por Segelov y colegas<sup>73</sup>, demostró que cualquier terapia biológica se asocia a una mejoría en la supervivencia global (HR=0.87; 95%CI=0.82-0.91; p<0.001), supervivencia libre de progresión (HR=0.71; 95%CI=0.67-0.74; p<0.001) y en la tasa de respuesta global.

Cuadro 5. Evidencia de ensayos clínicos fase III sobre el uso de agentes biológicos en pacientes con cáncer de colon metastásico en segunda línea de tratamiento.

ESTUDIO CLÍNICO	FASE	BRAZOS DE TRATAMIENTO (N)	OBJETIVOS	RESULTADOS
<b>Bevacizumab</b>				
Giantonio BJ, et al. <sup>32</sup>	III	FOLFOX4 + bevacizumab (10 mg/kg cada 15 días) (n=286) vs FOLFOX4 (n=291)	Primario: SG  Secundarios: SLP  RO	Mediana de SG: 12.9 vs 10.8 m (HR:0.75; p=0.001)  Mediana de SLP: 7.3 vs 4.7 m (HR: 0.61; p<0.001)  22.7 vs 8.6% (p<0.001)
Bennouna J, et al. <sup>65</sup>	III	FOLFOX/ FOLFIRI + bevacizumab (n=411) vs FOLFOX / FOLFIRI (n=409)	Primario: SG  Secundarios: SLP  RO	Mediana de SG: 11.2 vs 9.8 m (HR:0.81; IC 95%: 0.69-0.94; p=0.006=  Mediana de SLP: 7.3 vs 4.7 m (HR: 0.68; IC 95%: 0.59-0.78; p<0.001)  68% vs 53% (p<0.001)
<b>Ramucirumab</b>				
Tabernero J, et al. <sup>67</sup>	III	FOLFIRI + ramucirumab (n=536) vs FOLFIRI (n=536)	Primario: SG  Secundarios: SLP  RO	Mediana de SG: 13.3 vs 11.7 m (HR:0.84; IC 95%: 0.73-0.97; p=0.022)  Mediana de SLP: 5.7 vs 4.5 m (HR: 0.79; IC 95%: 0.69-0.90; p<0.0005)  13.4% vs 12.5% (p=0.63)

ESTUDIO CLÍNICO	FASE	BRAZOS DE TRATAMIENTO (N)	OBJETIVOS	RESULTADOS
<b>Cetuximab</b>				
Sobrero AF, et al. <sup>71</sup>	III	Irinotecan (350 mg/m <sup>2</sup> c/ 3sem) + Cetuximab (400 mg/m <sup>2</sup> d1, luego 250mg/m <sup>2</sup> c/ sem) (n=648) vs Irinotecan solo (n=650)	Primario: SG  Secundarios: SLP RO	Mediana de SG: 10.7 vs 10 m (HR:0.97; IC 95%: 0.85-1.1; p=0.71)  Mediana de SLP: 4.0 vs 2.6m (HR:0.69; IC 95%: 0.62-0.77; p<0.001) 6.4% vs 4.2%; p<0.001
<b>Panitumumab</b>				
Peeters M, et al. <sup>79</sup>	III	FOLFIRI + panitumumab (6mg/kg cada 2 sem) (n=303) vs FOLFIRI solo (n=294)	Primario: SG + SLP  Secundarios:RO	Mediana de SG: 6.7 vs 4.9 m (HR:0.82; IC 95%: 0.69-0.97; p=0.023) SLP: HR:0.78 (IC 95%: 0.64-0.95; p=0.015 )  36% vs 10%; p<0.001
Seymour MT, et al. <sup>70</sup>	III	Irinotecan (300 mg/m <sup>2</sup> cada 3 sem) + Panitumumab (n=230) (9mg/Kg cada 3 sem) vs Irinotecan solo (n=230)	Primario: SG  Secundarios: SLP  RO	Mediana de SG: 10.5 vs 10.4 m. (HR:1.01 (IC 95%: 0.83-1.23; p=0.91)  SLP: HR:0.78 (IC 95%: 0.64-0.95; p=0.015) 34% vs 12%; p<0.001

\*SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. RO: Respuesta objetiva. HR: hazard radio. OR: odds radio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

## 4. TRATAMIENTO DE TERCERA LÍNEA Y POSTERIORES

### 4.1 Regorafenib

#### Evidencia I,A / ESMO Benefit Scale 3

**En pacientes que han progresado a dos líneas de tratamiento y poseen buen estado funcional se recomienda el uso de regorafenib.**

El regorafenib es un inhibidor de múltiples quinasas (incluyendo al VEGF y BRAF) que ha mostrado ser eficaz en una tercera línea de tratamiento, después de la falla del tratamiento estándar con quimioterapia (irinotecan y oxaliplatino junto con fluoropirimidinas). El ensayo clínico fase III CORRECT<sup>74</sup> demostró un aumento de la supervivencia global (objetivo primario) en el grupo de tratamiento que recibió regorafenib, con una mediana de SG de 6.4 vs 5.0 meses en el grupo control (HR: 0.77; IC 95%: 0.64-0.94; p=0.005). Estos hallazgos han sido comprobados por otro estudios fase III en un diferente escenario. El estudio CONCUR, que incluyó población asiática, obtuvo resultados consistentes con el ensayo previo, demostrando un aumento de la supervivencia global a favor del brazo de tratamiento que recibió el inhibidor de tirosín quinasa (mediana de SG: 8.8 vs 6.3 meses, HR: 0.55; IC95%: 0.40-0.77; p <0.001).<sup>75</sup>

#### **4.2 Cetuximab o Panitumumab** **Evidencia I,A / ESMO Benefit Scale 3**

**Se recomienda el uso de cetuximab o panitumumab en pacientes que no han empleado anticuerpos anti-EGFR y que progresaron al menos a dos líneas de tratamiento, siempre y cuando no presenten mutaciones de los genes *NRAS* y *KRAS*.**

En pacientes previamente tratados con irinotecan, el estudio de Cunningham y colaboradores demostró la eficacia del cetuximab solo o en combinación con irinotecan. Específicamente, las respuestas y la SLP favorecieron al grupo que recibió cetuximab e irinotecan (4.1 vs 1.5 meses; HR: 0.54; IC 95%: 0.42-0.71; p < 0.001), con un porcentaje de respuesta objetiva del 22.9% vs 10.8% a favor de la terapia combinada<sup>76</sup>. De forma análoga, en un ensayo fase III se demostró la superioridad del panitumumab en monoterapia vs placebo en pacientes refractarios a quimioterapia estándar. En este estudio clínico la supervivencia global fue significativamente mayor en el brazo activo de tratamiento, con una mediana de SG de 10.0 vs 7.4 meses (HR: 0.73; IC 95%: 0.57-0.93; p=0.0096).<sup>77</sup>

Un estudio clínico fase III comparó ambos anticuerpos y concluyó la no inferioridad del panitumumab en pacientes refractarios a la quimioterapia estándar y sin mutaciones del exón 2 del gen *KRAS*, con un perfil de eventos adversos de magnitud similar.<sup>78</sup>

#### **4.3 Pembrolizumab** **Evidencia II,B, ESMO Benefit Scale: no clasificado**

**Se recomienda el uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y evidencia de inestabilidad microsatelital que hayan progresado a la quimioterapia estándar.**



En el subgrupo de pacientes con evidencia de inestabilidad microsatelital se ha demostrado la actividad terapéutica del pembrolizumab en un ensayo fase II, en el cual se obtuvo una respuesta objetiva del 40%<sup>79</sup>, en tanto que otro estudio clínico fase II reportó medianas de supervivencia mayores a los 30 meses en sujetos que hubieran recibido tratamiento citotóxico previo.<sup>80</sup>

Cuadro 6. Evidencia de ensayos clínicos del uso de agentes biológicos en pacientes con cáncer de colon metastásico en tercera línea de tratamiento.

ESTUDIO CLÍNICO	FASE	BRAZOS (N)	OBJETIVOS	RESULTADOS
<b>Regorafenib</b>				
Gorthey A, et al. <sup>74</sup>	III	Regorafenib (n=505) vs placebo (n=255)	Primario: SG  Secundarios: SLP  RO	Mediana de SG: 6.4 vs 5.0 meses (HR: 0.77; IC 95%: 0.64-0.94; p=0.005)  Mediana de SLP: 1.9 vs 1.7 m HR:0.49; IC 95%: 0.42-0.58; p<0.0001  RO: 1.0 vs 0.4% (p=0.19)
Li J, et al. <sup>75</sup>	III	Regorafenib (n=136) vs placebo (n=68)	Primario: SG  Secundarios: SLP  RO	Mediana de SG: 8.8 vs 6.3 m HR:0.55; IC 95%: 0.40-0.77; p=0.0002.  Mediana de SLP: 3.2 vs 1.7 m HR:0.31; CI 95%: 0.22-0.44; p<0.0001.  RO: 4% vs 0 (p=0.045)
<b>Cetuximab y Panitumumab</b>				
Cunnigham D, et al. <sup>76</sup>	II	Cetuximab + Irinotecan (n=218) vs Cetuximab (n=111)	Primario: RO  Secundarios: SLP	RO: 22.9 vs 10.8%. p=0.007  Mediana de SLP: 4.1 vs 1.5 m HR:0.54; IC 95%: 0.42-0.71; p<0.001.

ESTUDIO CLÍNICO	FASE	BRAZOS (N)	OBJETIVOS	RESULTADOS
Kim TW, et al. <sup>77</sup>	III	Panitumumab (n=189) vs placebo (n=188)	Primario: SG  Secundarios: SLP  RO	Mediana de SG: 10.0 vs 7.4 m. HR: 0.73; IC 95%: 0.57-0.93; p=0.009.  Mediana de SLP: 3.6 vs 1.7 m. HR: 0.73; IC 95%: 0.57-0.93; p=0.0096 RO: 27.0% vs 1.6%, p<0.0001
<b>Pembrolizumab</b>				
Le DT, et al. <sup>80</sup>	II	Pembrolizumab	Primario: RO  Secundarios: SLP	RO: 33%  Mediana de SLP: 4.1 m; IC 95%: 2.1-18.9.

\*SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. RO: Respuesta objetiva. HR: hazard radio. OR: odds radio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

## REFERENCIAS

### Generalidades

1. Ministerio de Salud de Costa Rica. Tomado de: <http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>; Acceso el 8 de enero de 2021)
2. Ramos-Esquivel A, Rodriguez-Porras L, Porras J. Microsatellite instability in Costa Rican patients with colorectal adenocarcinoma and its association with overall survival and response to fluoropyrimidine-based chemotherapy. *Cancer Epidemiol* 2020; 65:101680. doi: 10.1016/j.canep.2020.101680.
3. VanCutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006; 42:2212-2221. doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.012.
4. Hamers PA, Elferink MA, Stellato RK, Punt CJ, May AM, Koopman M, et al. Informing metastatic colorectal cancer patients by quantifying multiple scenarios for survival time based on real-life data. *Int J Cancer* 2021; 148:296-306. doi: 10.1002/ijc.33200.

5. Cheryn NI, Dafni U, Bogaerts J, et al. ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale version 1.1. *Ann Oncol* 2017; 28:2340-2366. doi:10.1093/annonc/mdx310.
6. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144. doi: 10.1086/321805.

**Cáncer de Colon Local / No metastásico**

7. Allegra CJ, Yothers G, O'Connell MJ, Sharif S, Petrelli NJ, Colangelo LH, Atkins JN, Seay TE, Fehrenbacher L, Goldberg RM, O'Reilly S, Chu L, Azar CA, Lopa S, Wolmark N. Phase III trial assessing bevacizumab in stages II and III carcinoma of the colon: results of NSABP protocol C-08. *J Clin Oncol.* 2011 Jan 1;29(1):11-6. doi: 10.1200/JCO.2010.30.0855.
8. De Gramont A, Van Cutsem E, Schmoll HJ, Tabernero J, Clarke S, Moore MJ, Cunningham D, Cartwright TH, Hecht JR, Rivera F, Im SA, Bodoky G, Salazar R, Maindrault-Goebel F, Shacham-Shmueli E, Bajetta E, Makrutzki M, Shang A, André T, Hoff PM. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2012 Dec;13(12):1225-33. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70509-0.
9. Alberts SR, Sargent DJ, Nair S, Mahoney MR, Mooney M, Thibodeau SN, Smyrk TC, Sinicrope FA, Chan E, Gill S, Kahlenberg MS, Shields AF, Quesenberry JT, Webb TA, Farr GH Jr, Pockaj BA, Grothey A, Goldberg RM. Effect of oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin with or without cetuximab on survival among patients with resected stage III colon cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2012 Apr 4;307(13):1383-93. doi: 10.1001/jama.2012.385.

**Cáncer de Colon Metastásico potencial resecable**

10. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, Köhne CH, Pozzo C, Poston G, Ychou M, Rougier P; European Colorectal Metastases Treatment Group. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer.* 2006 Sep;42(14):2212-21. doi: 10.1016/j.ejca.2006.04.012.
11. Kemeny N. Management of liver metastases from colorectal cancer. *Oncology.* 2006; 20: 1161-1176.

12. Choti MA, Sitzmann JV, Tiburi MF, Sumetchotimetha W, Rangsin R, Schulick RD, Lillemoe KD, Yeo CJ, Cameron JL. Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases. *Ann Surg.* 2002 Jun;235(6):759-66. doi: 10.1097/0000658-200206000-00002.
13. Aloia TA, Vauthey JN, Loyer EM, Ribero D, Pawlik TM, Wei SH, Curley SA, Zorzi D, Abdalla EK. Solitary colorectal liver metastasis: resection determines outcome. *Arch Surg.* 2006 May;141(5):460-6; discussion 466-7. doi: 10.1001/archsurg.141.5.460.
14. Onaitis MW, Petersen RP, Haney JC, Saltz L, Park B, Flores R, Rizk N, Bains MS, Dycoco J, D'Amico TA, Harpole DH, Kemeny N, Rusch VW, Downey R. Prognostic factors for recurrence after pulmonary resection of colorectal cancer metastases. *Ann Thorac Surg.* 2009 Jun;87(6):1684-8. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.03.034.
15. Altendorf-Hofmann A, Scheele J. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003 Jan;12(1):165-92, xi. doi: 10.1016/s1055-3207(02)00091-1.
16. Carpizo DR, Are C, Jarnagin W, Dematteo R, Fong Y, Gönen M, Blumgart L, D'Angelica M. Liver resection for metastatic colorectal cancer in patients with concurrent extrahepatic disease: results in 127 patients treated at a single center. *Ann Surg Oncol.* 2009 Aug;16(8):2138-46. doi: 10.1245/s10434-009-0521-6.
17. Pozzo C, Basso M, Cassano A, Quirino M, Schinzari G, Trigila N, Vellone M, Giuliani F, Nuzzo G, Barone C. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. *Ann Oncol.* 2004 Jun;15(6):933-9. doi: 10.1093/annonc/mdh217.
18. Alberts SR, Horvath WL, Sternfeld WC, Goldberg RM, Mahoney MR, Dakhil SR, Levitt R, Rowland K, Nair S, Sargent DJ, Donohue JH. Oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin for patients with unresectable liver-only metastases from colorectal cancer: a North Central Cancer Treatment Group phase II study. *J Clin Oncol.* 2005 Dec 20;23(36):9243-9. doi: 10.1200/JCO.2005.07.740.
19. Adam R, Delvart V, Pascal G, Valeanu A, Castaing D, Azoulay D, Giacchetti S, Paule B, Kunstlinger F, Ghémard O, Levi F, Bismuth H. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann*

- Surg. 2004 Oct;240(4):644-57; discussion 657-8. doi: 10.1097/01.sla.0000141198.92114.f6..
20. Masi G, Vasile E, Loupakis F, Cupini S, Fornaro L, Baldi G, Salvatore L, Cremolini C, Stasi I, Brunetti I, Fabbri MA, Puglisi M, Trenta P, Granetto C, Chiara S, Fioretto L, Allegrini G, Crinò L, Andreuccetti M, Falcone A. Randomized trial of two induction chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: an updated analysis. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Jan 5;103(1):21-30. doi: 10.1093/jnci/djq456.
  21. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoehlmacher J, Weitz J, Konopke R, Stroszczynski C, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2010 Jan;11(1):38-47. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70330-4.
  22. Ye LC, Liu TS, Ren L, Wei Y, Zhu DX, Zai SY, Ye QH, Yu Y, Xu B, Qin XY, Xu J. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. *J Clin Oncol.* 2013 Jun 1;31(16):1931-8. doi: 10.1200/JCO.2012.44.8308.
  23. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschütz A, Wessendorf S, Ettrich T, Kanzler S, Nörenberg D, Ricke J, Seidensticker M, Held S, Buechner-Steudel P, Atzpodien J, Heinemann V, Seufferlein T, Tannapfel A, Reinacher-Schick AC, Geissler M. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019 Dec 10;37(35):3401-3411. doi: 10.1200/JCO.19.01340.
  24. Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, Schulz J, Richards D, Soufi-Mahjoubi R, Wang B, Barrueco J. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *J Clin Oncol.* 2007 Oct 20;25(30):4779-86. doi: 10.1200/JCO.2007.11.3357.
  25. Tang W, Ren L, Liu T, Ye Q, Wei Y, He G, Lin Q, Wang X, Wang M, Liang F, Cui Y, Xu J. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2020 Sep 20;38(27):3175-3184. doi: 10.1200/JCO.20.00174.

26. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, Masi G, Ongaro E, Hurwitz H, Falcone A, Schmolli HJ, Di Maio M. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2020 Aug 20;JCO2001225. doi: 10.1200/JCO.20.01225.
27. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomised phase II trial. *Ann Oncol* 2015; 26:702-708. doi: 10.1093/annonc/mdu580.
28. Gruenberger B, Tamandl D, Schueller J et al. Bevacizumab, capecitabine, and oxaliplatin as neoadjuvant therapy for patients with potentially curable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1830–1835. doi: 10.1200/JCO.2007.13.7679.
29. Masi G, Loupakis F, Salvatore L et al. Bevacizumab with FOLFOXIRI (irinotecan, oxaliplatin, fluorouracil, and folinate) as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2010; 11: 845–852. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70175-3.

***Cáncer de Colon Metastásico Irresecable Primera Línea***

30. U.S.Food and Drug Administration. Package Insert. KEYTRUDA® (pembrolizumab) injection, for intravenous use:2020. Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drug\\_satfda\\_docs/label/2020/125514s-0881bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drug_satfda_docs/label/2020/125514s-0881bl.pdf). Accesado el 17 Noviembre 2020.
31. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:2207-18. doi: 10.1056/NEJMoa2017699.
32. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, Schmolli HJ. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol.* 2004 Apr 1;22(7):1209-14. doi: 10.1200/JCO.2004.11.037. PMID: 15051767. doi: 10.1200/JCO.2004.11.037.
33. de Gramont A, Figer A, Seymour M et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2938–2947. doi: 10.1200/JCO.2000.18.16.2938.
34. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemothera-

- py as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008;26(12):2013–9. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930. doi: 10.1200/JCO.2007.14.9930.
35. Hochster HS, Hart LL, Ramanathan RK, Childs BH, Hainsworth JD, Cohn AL, et al. Safety and efficacy of oxaliplatin and fluoropyrimidine regimens with or without bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results of the TREE Study. *J Clin Oncol.* 2008;26(21):3523–9. doi:10.1200/JCO.2007.15.4138
  36. Matsui T, Nagata N, Hirata K, Okazaki S, Sato S, Nakamura M, et al. Bi-weekly capecitabine-oxaliplatin (XELOX) plus bevacizumab as first-line treatment of metastatic colorectal cancer -the PHOENIX trial. *Anticancer Res.* 2016;36(7):3437–43. doi: PMID: 27354605
  37. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350(23):2335–42. doi: 10.1056/NEJMoa032691
  38. Guan Z-Z, Xu J-M, Luo R-C, Feng F-Y, Wang L-W, Shen L, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy in Chinese patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III ARTIST trial. *Chin J Cancer.* 2011;30(10):682–9. doi: 10.5732/cjc.011.10188
  39. Pectasides D, Papaxoinis G, Kalogeras KT, Eleftheraki AG, Xanthakis I, Makatsoris T, et al. XELIRI-bevacizumab versus FOLFIRI-bevacizumab as first-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer: a Hellenic Cooperative Oncology Group phase III trial with collateral biomarker analysis. *BMC Cancer.* 2012;12:271. doi: 10.1186/1471-2407-12-271
  40. Degirmenci M, Karaca B, Gorumlu G, Durusoy R, Demir Piskin G, Bozkurt MT, et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus capecitabine and irinotecan regimen for metastatic colorectal cancer. *Med Oncol.* 2010;27(3):585–91. doi: 10.1007/s12032-009-9253-5
  41. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16(13):1306–15. doi:10.1016/S1470-2045(15)00122-9

42. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, Lonardi S, Zagonel V, Salvatore L, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(17):1609–18. doi: 10.1056/NEJMoa1403108
43. Díaz-Rubio E, Gómez-España A, Massutí B, Sastre J, Abad A, Valladares M, et al. First-line XELOX plus bevacizumab followed by XELOX plus bevacizumab or single-agent bevacizumab as maintenance therapy in patients with metastatic colorectal cancer: the phase III MACRO TTD study. *Oncologist.* 2012;17(1):15–25. doi: 10.1634/theoncologist.2011-0249
44. Yalcin S, Uslu R, Dane F, Yilmaz U, Zengin N, Buyukunal E, et al. Bevacizumab + capecitabine as maintenance therapy after initial bevacizumab + XELOX treatment in previously untreated patients with metastatic colorectal cancer: phase III “Stop and Go” study results--a Turkish Oncology Group Trial. *Oncology.* 2013;85(6):328–35. doi: 10.1159/000355914
45. Hurwitz HI, Fehrenbacher L, Hainsworth JD, Heim W, Berlin J, Holmgren E, et al. Bevacizumab in combination with fluorouracil and leucovorin: an active regimen for first-line metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005;23(15):3502–8. doi: 10.1200/JCO.2005.10.017
46. Pinto C, Antonuzzo L, Porcu L, Aprile G, Maiello E, Masi G, et al. Efficacy and safety of bevacizumab combined with fluoropyrimidine monotherapy for unfit or older patients with metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Clin Colorectal Cancer.* 2017;16(2):e61–72. doi: 10.1016/j.clcc.2016.08.006
47. Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009;360(14):1408–17. doi: 10.1056/NEJMoa0805019.
48. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, de Braud F, Schuch G, Zobel A, et al. Efficacy according to biomarker status of cetuximab plus FOLFOX-4 as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: the OPUS study. *Ann Oncol.* 2011;22(7):1535–46. doi: 10.1093/annonc/mdq632.
49. Qin S, Li J, Wang L, Xu J, Cheng Y, Bai Y, et al. Efficacy and tolerability of first-line cetuximab plus leucovorin, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX-4) versus FOLFOX-4 in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer: The open-label, randomized, phase III TAILOR trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(30):3031–9. doi: 10.1200/JCO.2018.78.3183.



50. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A, Hartmann JT, Aparicio J, de Braud F, et al. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):663–71. doi: 10.1200/JCO.2008.20.8397.
51. Moosmann N, Heinemann V. Cetuximab plus XELIRI or XELOX for first-line therapy of metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2008;7(2):110–7. doi: 10.3816/CCC.2008.n.015.
52. Borner M, Koeberle D, Von Moos R, Saletti P, Rauch D, Hess V, et al. Adding cetuximab to capecitabine plus oxaliplatin (XELOX) in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial of the Swiss Group for Clinical Cancer Research SAKK. *Ann Oncol.* 2008;19(7):1288–92. doi: 10.1093/annonc/mdn058.
53. Maughan TS, Adams RA, Smith CG et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet* 2011; 377: 2103–2114. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60613-2.
54. Tveit KM, Guren T, Glimelius B et al. Phase III trial of cetuximab with continuous or intermittent fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (Nordic FLOX) versus FLOX alone in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: the NORDIC-VII study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 1755–1762. doi: 10.1200/JCO.2011.38.0915.
55. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 601–611. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70105-6.
56. Douillard J-Y, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol.* 2010;28(31):4697–705. doi: 10.1200/JCO.2009.27.4860
57. Carrato A, Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P, Longo-Muñoz F, et al. First-line panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in colorectal cancer with multiple or unresectable liver metastases: A randomized, phase II trial (PLANET-TTD). *Eur J Cancer.* 2017;81:191–202. doi: 10.1016/j.ejca.2017.04.024

58. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, Greeve J, Florschütz A, Wessendorf S, et al. FOLFOXIRI plus panitumumab as first-line treatment of RAS wild-type metastatic colorectal cancer: The randomized, open-label, phase II VOLFI study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019;37(35):3401–11. doi: 10.1200/JCO.19.01340
  
59. Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, Kiani A, Vehling-Kaiser U, Al-Batran SE, Heintges T, Lerchenmüller C, Kahl C, Seipelt G, Kullmann F, Stauch M, Scheithauer W, Hielscher J, Scholz M, Müller S, Link H, Niederle N, Rost A, Höffkes HG, Moehler M, Lindig RU, Modest DP, Rossius L, Kirchner T, Jung A, Stintzing S. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Sep;15(10):1065–75. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70330-4.
  
60. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, Innocenti F, Fruth B, Meyerhardt JA, Schrag D, Greene C, O'Neil BH, Atkins JN, Berry S, Polite BN, O'Reilly EM, Goldberg RM, Hochster HS, Schilsky RL, Bertagnolli MM, El-Khoueiry AB, Watson P, Benson AB 3rd, Mulkerin DL, Mayer RJ, Blanke C. Effect of First-Line Chemotherapy Combined With Cetuximab or Bevacizumab on Overall Survival in Patients With KRAS Wild-Type Advanced or Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017 Jun 20;317(23):2392-2401. doi: 10.1001/jama.2017.7105.
  
61. Arnold D, Lueza B, Douillard JY et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1713–1729. doi: 10.1093/annonc/mdx175.
  
62. Rivera F, Karthaus M, Hecht JR, Sevilla I, Forget F, Fasola G, Cannon JL, Guan X, Demonty G, Schwartzberg LS. Final analysis of the randomised PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 plus either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. *Int J Colorectal Dis.* 2017 Aug;32(8):1179-1190. doi: 10.1007/s00384-017-2800-1.

***Cáncer de Colon Metastásico Irresecable Segunda Línea***

63. Tournigand C, Andre T, Achille E et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004; 22: 229–237. doi: 10.1200/JCO.2004.05.113.

64. Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539–1544. doi: 10.1200/JCO.2006.09.6305.
65. Bennouna J, Sastre J, Arnold D et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29–37. doi: 10.1016/S1470-2045(12)70477-1.
66. Masi G, Salvatore L, Boni L et al. Continuation or reintroduction of bevacizumab beyond progression to first-line therapy in metastatic colorectal cancer: final results of the randomized BEBYP trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 724–730. doi: 10.1093/annonc/mdv012.
67. Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 499–508. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70127-0.
68. Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, Suresh AS, Thomas A, Tjulandin S, Zhang K, Murugappan S, Sidhu R. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2014 May;15(6):569-79. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4.
69. Peeters M, Price TJ, Cervantes A et al. Randomized phase III study of panitumumab with fluorouracil, leucovorin, and irinotecan (FOLFIRI) compared with FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4706–4713. doi: 10.1200/JCO.2009.27.6055.
70. Seymour MT, Brown SR, Middleton G et al. Panitumumab and irinotecan versus irinotecan alone for patients with KRAS wild-type, fluorouracil-resistant advanced colorectal cancer (PICCOLO): a prospectively stratified randomised trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 749–759. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70163-3.
71. Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26:2311-2319. doi: 10.1200/JCO.2007.13.1193.

72. Hecht JR, Cohn A, Dakhil S, et al. SPIRITT: A Randomized, Multicenter, Phase II Study of Panitumumab with FOLFIRI and Bevacizumab with FOLFIRI as Second-Line Treatment in Patients with Unresectable Wild Type KRAS Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer*. 2015;14(2):72-80. doi: 10.1016/j.clcc.2014.12.009.
73. Segelov E, Chan D, Shapiro J, Price TJ, Karapetis CS, Tebbutt NC, Pavlakis N. The role of biological therapy in metastatic colorectal cancer after first-line treatment: a meta-analysis of randomised trials. *Br J Cancer*. 2014 Sep 9;111(6):1122-31. doi: 10.1038/bjc.2014.404.

### **Cáncer de Colon Metastásico Irresecable Líneas Subsecuentes**

74. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, Humblet Y, Bouché O, Mineur L, Barone C, Adenis A, Tabernero J, Yoshino T, Lenz HJ, Goldberg RM, Sargent DJ, Cihon F, Cupit L, Wagner A, Laurent D; CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013 Jan 26;381(9863):303-12. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61900-X.
75. Li J, Qin S, Xu R, et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2015; 16:619-629. doi: 10.1016/S1470-2045(15)70156-7.
76. Cunningham D, Humblet Y, Siena S et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 337-345. doi: 10.1056/NEJMoa033025.
77. Kim TW, Elme A, Kusic Z, et al. A phase 3 trial evaluating panitumumab plus best supportive care vs best supportive care in chemorefractory wild-type KRAS or RAS metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2016; 115:1206-1214. doi: 10.1038/bjc.2016.309.

78. Price TJ, Peeters M, Kim TW et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014; 15: 569–579. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70118-4.
79. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhaijee F, Hübner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-20. doi: 10.1056/NEJMoa1500596.
80. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil B, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Elez E, Al-Batran SE, Boland PM, Crocenzi T, Atreya CE, Cui Y, Dai T, Marinello P, Diaz LA Jr, André T. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):11-19. doi: 10.1200/JCO.19.02107.

## ANEXOS:

### *Declaración de conflictos de interés:*

A todos los miembros de ACOMED que participaron en la elaboración de los consensos se les solicitó como requisito completar una declaración de conflictos de interés. Estas declaraciones están en custodia de la Junta Directiva de ACOMED en sus oficinas en San José, Costa Rica. Ninguna de las declaraciones de los participantes estuvieron potencialmente relacionadas con el contenido de los consensos.



# CÁNCER GÁSTRICO METASTÁSICO

SAN JOSÉ, COSTA RICA 2021

CONSENSO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER

## ABREVIATURAS

**DR:** Duración de la respuesta

**ECA:** Ensayo clínico aleatorizado

**ESMO:** European Society of Medical Oncology

**HER2:** Receptor del factor de crecimiento epidérmico tipo 2.

**HR:** Hazard ratio

**IC:** Intervalo de confianza

**NCCN:** National Comprehensive Cancer Network

**SG:** Supervivencia global

**QoL:** Calidad de vida

**SLP:** Supervivencia libre de progresión

**TR:** Tasa de respuesta

## INTRODUCCIÓN

En Costa Rica, el cáncer gástrico es la quinta neoplasia más frecuentemente diagnosticada tanto en hombres como en mujeres. Durante el año 2015, la incidencia de esta enfermedad fue de 12.4 casos por cien mil mujeres, y de 17.1 casos por cien mil varones.

Sin embargo, durante el año 2019 esta enfermedad generó una alta mortalidad, ocupando el segundo puesto como causa de muerte por cáncer en hombres (15.6 decesos por 100 mil hombres) y el tercer puesto en mujeres (8.8 muertes por 100 mil mujeres).<sup>1</sup> Si bien la incidencia acumulada de cáncer gástrico ha disminuido en los últimos años<sup>1</sup>, la mortalidad por esta neoplasia persiste alta, ante todo cuando se examinan los datos internacionales y se corrobora que Costa Rica se ubica en los países con mayor incidencia y mortalidad por esta enfermedad.<sup>2</sup>

Aunque la resección quirúrgica puede ser curativa para muchos pacientes afectados con esta neoplasia, alrededor de una tercera parte de los pacientes sometidos a cirugía presentan una recurrencia incurable de su enfermedad.<sup>3</sup> Lo anterior, aunado al número de pacientes que debutan con enfermedad irreseccable o metastásica (aproximadamente un tercio del total<sup>4</sup>) genera un alto impacto en las cifras de supervivencia por cáncer gástrico.

A pesar de ello, muchos de estos pacientes, con enfermedad recurrente, irreseccable o metastásica, pueden lograr un beneficio a partir del tratamiento sistémico, el cual ha demostrado aumentar las tasas de supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG) y la calidad de vida (QoL).<sup>5</sup>

En este consenso de tratamiento, los autores exponen la evidencia científica más actualizada en lo referente a fármacos biológicos empleados en el manejo metastásico del cáncer gástrico, con el fin de ofrecer a los pacientes el mejor tratamiento disponible.

**ELABORADO POR:**  
Cynthia Monge  
Paula Quesada Soto  
Allan Ramos Esquivel

**FECHA DE EMISIÓN:**  
Julio 2021

**FECHA DE ACTUALIZACIÓN**  
Junio 2023



## METODOLOGÍA

Para la elaboración de este consenso los autores realizaron una revisión de la literatura científica disponible en la base de datos MEDLINE, en la cual se seleccionaron los ensayos clínicos fase II o III disponibles a la fecha de búsqueda (Enero 2021) que evaluaran la respuesta o eficacia farmacológica de fármacos no citotóxicos en sujetos con cáncer gástrico metastásico. También se hizo una búsqueda de los abstracts publicados en el último año en los Congresos de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y de la European Society of Medical Oncology (ESMO). Asimismo, se revisaron las guías clínicas de tratamiento de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) versión 2.2021 (disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/gastric.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf)) y de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(19\)31648-5/pdf](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(19)31648-5/pdf)).

Posteriormente, se llevaron a cabo reuniones de trabajo en las cuales se discutió la evidencia científica disponible y se hizo la recomendación que aparece en el texto.

Para la clasificación de los niveles de evidencia se empleó la escala propuesta por Dykewicz y colaboradores<sup>6</sup>, a la vez que se hizo referencia a la Escala de Magnitud de Beneficio Clínico de ESMO para cada agente farmacológico (disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs>)

Cuadro I. Niveles de evidencia y grados de recomendación (adaptado de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y el Sistema de Gradificación de Salud Pública de Estados Unidos de América)<sup>6</sup>

### NIVELES DE EVIDENCIA:

- I. Evidencia de al menos un estudio aleatorizado controlado (ECA) grande, de buena calidad metodológica (bajo riesgo de sesgos), o proveniente de meta-análisis bien de ensayos clínicos aleatorizados bien conducidos y sin heterogeneidad.
- II. Evidencia de ECAs pequeños, o bien, de ECAs grandes con alta sospecha de sesgos (baja calidad metodológica), o meta-análisis de tales estudios con heterogeneidad demostrada.
- III. Evidencia proveniente de estudios de cohorte prospectivos
- IV. Evidencia proveniente de estudios de cohorte retrospectivos o caso – control.
- V. Estudios sin grupo control, reportes de casos u opiniones de expertos.

### GRADOS DE RECOMENDACIÓN:

- A. Evidencia fuerte para la eficacia de una intervención con beneficio clínico sustancial.
- B. Evidencia fuerte o moderada de eficacia de una intervención pero con beneficio clínico limitado.
- C. Insuficiente evidencia para la eficacia o beneficio de una intervención, los riesgos o desventajas (eventos adversos, costos) sobrepasan los beneficios.
- D. Evidencia moderada contra la eficacia o alta evidencia de eventos adversos, intervención no recomendada.
- E. Evidencia fuerte contra la eficacia o alta evidencia de eventos adversos, intervención.

## ENFERMEDAD LOCAL O LOCORREGIONAL / NO METASTÁSICA

### 1. Enfermedad locorregional / No metastásica

A la fecha no hay evidencia que demuestre la eficacia de nuevos fármacos biológicos añadidos a la quimioterapia adyuvante, neoadyuvante o perioperatoria.

## ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA / METASTÁSICA

### 2. Enfermedad metastásica

### TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA

Varios estudios clínicos han demostrado la eficacia de la quimioterapia comparada con tratamiento paliativo exclusivo en individuos con enfermedad metastásica o irreseccable. Este beneficio se traduce en un aumento de la supervivencia global, supervivencia libre de progresión y en la calidad de vida. Sin embargo, ciertos grupos de pacientes pueden obtener un beneficio adicional a partir del uso de fármacos biológicos.<sup>5</sup>

#### 2.1 Trastuzumab

**Evidencia I,A / ESMO Benefit Scale: no clasificado**

**En pacientes con sobreexpresión de HER2 se recomienda el tratamiento de Trastuzumab asociado a quimioterapia basada en fluoropirimidinas y platino (oxaliplatino o cisplatino) (I, A).**

Un estudio nacional, determinó que aproximadamente un 8% de los tumores gástricos presentan sobreexpresión del receptor HER2.<sup>7</sup> Para este grupo específico de pacientes, el trastuzumab (anticuerpo monoclonal anti-HER2) demostró su eficacia en el estudio ToGA<sup>8</sup>, en el cual se evaluó el beneficio de agregar trastuzumab a la dupleta de quimioterapia (cisplatino/fluoropirimidina) en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica localmente avanzado inoperable, recurrente o metastásico. Se demostró el beneficio en la mediana de supervivencia global (SG) de 16 meses vs 11.8 meses [HR=0.65 (IC95%: 0.51-0.83)], a favor del brazo que recibió el anticuerpo, en pacientes con expresión alta de la proteína HER2 (determinado por inmunohistoquímica HER2 3+, o bien, un estudio de inmunohistoquímica HER2 2+ (indeterminado) asociado a una prueba de hibridización por inmunofluorescencia in situ - FISH - positiva).

Cuadro 2. Evidencia de ensayos clínicos sobre el uso de trastuzumab asociado a quimioterapia pacientes con cáncer gástrico en primera línea de tratamiento.

ESTUDIO CLÍNICO	FASE	BRAZOS (N)	OBJETIVOS	RESULTADOS
Estudio ToGA (2010) <sup>8</sup>	III	Cisplatino (80 mg/m <sup>2</sup> d1 c/21 días) - Fluoropirimida (capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> bid por 14 días cada 21 días, o 5-Fluorouracilo 800 mg/m <sup>2</sup> /d por 5 días en infusión cada 21 días) + Trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/kg y luego 6 mg/kg IV cada 21 días) (n=298) vs Cisplatino -Fluoropirimidina (n=296)	Primario: SG  Secundarios: SLP, TR	Mediana SG 13.8m vs 11.1m (HR=0.74; IC 95%: 0.60-0.91; p=0.0046)  Mediana SLP 6.7m vs 5.5m (HR=0.71; IC 95%: 0.59-0.85; p=0.0002)  TR: 47% vs 35% (p=0.0017)
Ryu, et al. (2015) <sup>9</sup>	II	Capecitabina (capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> bid por 14 días cada 21 días) + Oxaliplatino (130 mg/m <sup>2</sup> d1 cada 21 días) + Trastuzumab (dosis de carga de 8 mg/kg y luego 6 mg/kg IV cada 21 días) (n=55)	Primario: TR  Secundarios: SLP, SG	TR: 68% (IC95%=54-80%)  Mediana SG 20.1m (IC 95%:6.4-35.7m)  Mediana SLP 9.8m (IC 95%: 7.0-12.6m)

\*SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. TR: Tasa de respuesta. HR: hazard ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

## 2.2 Pembrolizumab

*Evidencia I,B / ESMO Benefit Scale: no clasificado*

**En pacientes con ausencia de expresión del HER2, con inestabilidad microsatelital alta y/o expresión de PD-L1 (CPS mayor a 1) puede considerarse el uso de pembrolizumab (I, B)**

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG4 contra el PD-1, una proteína de membrana reguladora de la función inmune (checkpoint) y encargada de producir tolerancia y supresión de la respuesta mediada por células T.<sup>10</sup> El estudio Keynote-062<sup>10</sup> incluyó pacientes en primera línea de tratamiento con adenocarcinoma gástrico y ausencia de expresión del HER2, con expresión inmunohistoquímica de la proteína PD-L1 (determinado por un CPS  $\geq$  1). Este ensayo clínico demostró la no inferioridad del pembrolizumab en el objetivo primario de SG y SLP en comparación con la quimioterapia (Cisplatino+Fluoropirimidina). Además, evidenció que tanto el pembrolizumab solo, como el pembrolizumab asociado a quimioterapia no eran superiores a la quimioterapia basada en fluoropirimidina y cisplatino en los objetivos de eficacia evaluados (SG y SLP). Sin embargo, el pembrolizumab en monoterapia sí prolongó la SG vs quimioterapia sola (Cisplatino+Fluoropirimidina) en aquellos pacientes con CPS mayor o igual a 10, hallazgo que no fue incluido en el plan estadístico pre-planeado. Los efectos adversos grado 3-5 fueron menos frecuentes en el brazo de Pembrolizumab solo vs Pembrolizumab + QT vs QT sola: 17%, 73% y 69% respectivamente.

Cuadro 3. Evidencia de ensayos clínicos sobre el uso de pembrolizumab asociado a quimioterapia pacientes con cáncer gástrico en primera línea de tratamiento.

ESTUDIO CLÍNICO	FASE	BRAZOS (N)	OBJETIVOS	RESULTADOS
Keynote-062(2020) <sup>10</sup>	III	Pembrolizumab (200 mg c/ 21 días) (n=257)  vs  Pembrolizumab + QT (cisplatino 80 mg/m <sup>2</sup> día 1 + 5- fluorouracilo 800 mg/m <sup>2</sup> /d por 5 días, o capecitabina 1000 mg/m <sup>2</sup> bid por 14 días cada 21 días) (n=256)  vs  QT (n=250)	Primarios: SG y SLP          Secundarios: TR DR QoL	En pacientes PDL1 + (CPS ≥ 1):  Pembrolizumab monoterapia vs QT: Mediana SG: 10.6m vs 11.1m (HR=0.91, IC99.2%: 0.69-1.18)  Mediana SLP: 2.0m vs 6.4m (HR=1.66, IC95%: 1.37-2.01)  En pacientes PDL1 + (CPS ≥ 1)  Pembrolizumab + QT vs QT:  Mediana SG: 12.5m vs 11.1m (HR=0.85; IC95%: 0.70-1.03; p=0.05)  Mediana de SLP: 6.9m vs 6.4m (HR=0.84; IC95%: 0.70-1.02; p=0.04]  TR: Pembrolizumab + QT vs QT sola: 48.6% vs 37.2%  DOR: Pembrolizumab + QT vs QT sola: Mediana DR 6.8 m vs 6.8 m

\*DR: Duración de respuesta. QoL: Calidad de vida. QT: Quimioterapia: cisplatino+5-Fluorouracilo o capecitabina. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. TR: Tasa de respuesta. HR: hazard ratio. IC 95%:

### 2.3 Ramucirumab

**Evidencia I, E / ESMO Benefit Scale: no clasificado**

**En la primera línea del tratamiento metastásico no se recomienda el uso de ramucirumab solo o asociado a quimioterapia. (I, E)**

El ensayo fase III RAINFALL<sup>11</sup> evaluó la combinación de ramucirumab en conjunto con cisplatino y capecitabina o 5-Fluorouracilo en 645 pacientes. No hubo diferencias estadísticamente significativas en el objetivo primario de supervivencia libre de progresión en el análisis centralizado de progresión (HR: 0.96; IC95%: 0.77-1.20;  $p=0.74$ ), sin impacto en la supervivencia global (mediana de SG de 11.2 m vs 10.7 m en el grupo experimental vs control, respectivamente).

#### **2.4 Trastuzumab + Pertuzumab**

**Evidencia I, E / ESMO Benefit Scale: no clasificado**

**En la primera línea de tratamiento metastásico de pacientes con adenocarcinoma gástrico y sobre-expresión de HER2, no se recomienda la combinación de Trastuzumab + Pertuzumab solos o asociados a la quimioterapia. (I, E)**

El estudio de Taberner, et al.<sup>12</sup> evidenció la ausencia de beneficio clínico del uso combinado de pertuzumab y trastuzumab en 3287 pacientes asignados a recibir pertuzumab, trastuzumab y quimioterapia vs trastuzumab y quimioterapia. En la valoración del objetivo primario de eficacia, la supervivencia global no fue estadísticamente distinta en ambos grupos (mediana de SG: 17.5 vs 14.2 m; HR: 0.84; IC95%: 0.71-1.00;  $p=0.057$ ), pese a un incremento significativo en el objetivo secundario de SLP a favor del brazo con terapia dual anti-HER2 (HR: 0.73; IC95%: 0.62-0.86;  $p=0.0001$ ).

#### **2.5 Lapatinib**

**Evidencia I, E / ESMO Benefit Scale: no clasificado**

**En la primera línea de tratamiento metastásico de pacientes con adenocarcinoma gástrico y sobre-expresión de HER2, no se recomienda el uso de lapatinib. (I, E)**

El estudio TRIO-013/LOGiC<sup>13</sup> evaluó el uso del lapatinib o placebo en asociación a capecitabina y oxaliplatino en 545 pacientes con cáncer gástrico y sobre-expresión del HER2. El uso del fármaco oral lapatinib, no se asoció a modificaciones significativas de la supervivencia global, objetivo primario del ensayo (mediana de SG: 12.2m vs 10.5m; HR: 0.91; IC95%: 0.73-1.12), pese a un incremento en el tiempo libre de progresión (HR: 0.82; IC95%: 0.68-1.00;  $p=0.038$ ) y de las tasas de respuesta (53% vs 39%) que favorecieron el grupo asignado al tratamiento oral.

## 2.6 Panitumumab y Cetuximab

*Evidencia I, E / ESMO Benefit Scale: no clasificado*

**En la primera línea de tratamiento metastásico no se recomienda el uso de los fármacos anti EGFR (panitumumab o cetuximab). (I, E)**

Tanto los estudios de fase III EXPAND<sup>14</sup> como REAL3<sup>15</sup>, no hallaron beneficio del uso del cetuximab o panitumumab, respectivamente, como terapias acompañantes a la quimioterapia de primera línea de pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica metastásico o irreseccable. En el estudio EXPAND, que empleó la SLP como objetivo primario no hubo diferencias significativas entre los grupos de experimentación y control (HR: 1.09; IC95%: 0.92-1.29; p=0.32). De forma análoga el ensayo REAL3 concluyó que la adición de panitumumab al esquema de epirrubicina, oxaliplatino y capecitabina era inferior en comparación con la tripleta de quimioterapia en el objetivo primario de supervivencia global (HR:1.37; IC95%: 1.07-1.76; IC95%: 1.07-1.76; p=0.013).

## 2.7 Bevacizumab

*Evidencia I, E / ESMO Benefit Scale: no clasificado*

**En la primera línea de tratamiento metastásico de pacientes con adenocarcinoma gástrico no se recomienda el uso de bevacizumab. (I, E)**

El estudio AVAGAST<sup>16</sup> no demostró beneficios en términos de supervivencia global al comparar 387 pacientes con un esquema de capecitabina, cisplatino y bevacizumab vs un mismo número de pacientes que solo recibieron el esquema de quimioterapia. Pese a que las respuestas objetivas aumentaron en el grupo que recibió bevacizumab (46 vs 37%; p=0.031), la supervivencia global fue similar en ambos grupos (HR: 0.87; IC95%: 0.73-1.03; p=0.10).

# 3. TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA

## 3.1 Ramucirumab

*Evidencia I,A / ESMO Benefit Scale 2 (combinado con paclitaxel), 1 (monoterapia)*

**En pacientes que han progresado al tratamiento de primera línea basado en fluoropirimidinas y platino se recomienda el uso de ramucirumab solo o en combinación con paclitaxel (I,A)**

El Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 que se une al dominio extracelular del receptor VEGFR2, con lo cual se previene su unión con el ligando y la posterior activación de los procesos de angiogénesis.<sup>17,18</sup> Al respecto, se disponen de dos ensayos clínicos que han evaluado su beneficio en la segunda línea del tratamiento. En uno de estos estudios clínicos se evaluó el uso de ramucirumab asociado a paclitaxel vs paclitaxel solo (estudio RAINBOW)<sup>17</sup>, en tanto que el otro ensayo clínico empleó el ramucirumab en monoterapia (estudio REGARD)<sup>18</sup> ambos estudios brindaron resultados estadísticamente significativos a favor del anti-angiogénico en la valoración del objetivo primario de supervivencia global.

En el estudio RAINBOW<sup>18</sup> se incluyeron pacientes con progresión a la primera línea con platino + fluoropirimidina (con o sin antraciclina). Se obtuvo beneficio en la mediana de SG de 9.6m vs 7.4m (HR=0.81; IC95%: 0.68-0.96). Un análisis multivariante con modelo Cox identificó siete factores pronósticos independientes asociados a supervivencia: pacientes asiáticos, ECOG 0, pérdida de peso menor al 10%, no más de 2 sitios de metástasis, ausencia de ascitis, tumores bien o moderadamente diferenciados y gastrectomía previa. La SG ajustada por estos factores continuó demostrando un beneficio independiente del ramucirumab (HR=0.75; IC 95%: 0.63-0.89; p=0.001).

Cuadro 4. Evidencia de ensayos clínicos fase III sobre el uso de ramucirumab en pacientes con cáncer gástrico en segunda línea de tratamiento.

ESTUDIO CLÍNICO	FASE	BRAZOS	OBJETIVOS	RESULTADOS
Estudio RAINBOW (2014) <sup>17</sup>	III	Ramucirumab (8mg/kg días 1 y 15) + Paclitaxel (80mg/m2 días 1, 8 y 15 cada 28 días) (n=330) vs Ramucirumab (n=335)	Primario: SG  Secundarios: SLP TR	Mediana SG 9.6m vs 7.4m (HR=0.81; IC95%: 0.68-0.96; p=0.017)  Mediana SLP 4.4m vs 2.9m (HR=0.64; IC95%: 0.54-0.75; p<0.0001)  TR: 28% vs 16%, p=0.0001
Estudio REGARD (2013) <sup>18</sup>	III	Ramucirumab (8 mg/kg días 1 y 15) (n=238) vs Placebo (n=117)	Primario: SG  Secundarios: SLP	Mediana SG 5.2m vs 3.8m (HR=0.78; IC95%: 0.603-0.998; p=0.047)  Mediana SLP 2.1 vs 1.3m (HR=0.48; IC95%: 0.38-0.62; p<0.0001)

\* SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. TR: Tasa de respuesta. HR: hazard ratio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.



### 3.2 Pembrolizumab

*Evidencia II,B / ESMO Benefit Scale: no clasificado*

**En pacientes que han progresado al tratamiento previo con una fluoropirimidina y platino, se recomienda el uso de pembrolizumab en caso de inestabilidad microsatelital o PDL-1 + (CPS  $\geq$  10) (II,B)**

En la segunda línea de tratamiento el estudio fase III Keynote-061<sup>19</sup> analizó el uso de pembrolizumab vs paclitaxel después de progresar a la primera línea con platino y fluoropirimidina +/- trastuzumab. En pacientes con PD-L1 + (determinado por un CPS  $\geq$  1) este fármaco no aumentó significativamente la SG. Sin embargo algunos subgrupos sí obtuvieron un beneficio sinifcativo asociado a esta inmunoterapia. Específicamente en el subgrupo con ECOG 0 y con expresión de PD-L1 (CPS  $\geq$  1), la mediana de SG fue de 12.3 m vs 9.3 m a favor del pembrolizumab (HR: 0.69; IC95%: 0.49-0.97). Además en un análisis post-hoc, en pacientes con PD-L1 (CPS  $\geq$  10) el efecto del pembrolizumab fue mayor, con una mediana de SG de 10.4m vs 8.0m (HR: 0.64, IC95%: 0.41-1.02). De forma análoga, en el subgrupo de pacientes con inestabilidad de microsatélites, el efecto del pembrolizumab fue numéricamente mayor, con una mediana de SG no alcanzada vs 8.1 m (HR: 0.42, IC95%: 0.13-1.31) y una respuesta objetiva significativamente superior (47% vs 17%). No obstante, en el grupo de pacientes con PD-L1 negativo no se observó un beneficio de este fármaco, y más bien los resultados de eficacia fueron superiores con el uso de quimioterapia (mediana de SG: 4.8m vs 8.2m y mediana de SLP: 1.5m vs 4.1m).

### 3.3 Trastuzumab

*Evidencia I,E / ESMO Benefit Scale: no clasificado*

**No se recomienda la continuación del trastuzumab posterior a la progresión de pacientes que emplearon este fármaco en primera línea. (I, E)**

Un estudio fase II<sup>20</sup> evaluó la continuación del uso de trastuzumab en pacientes que recibieron este fármaco en conjunto con una fluoropirimidina y platino en la primera línea. En este estudio no hubo diferencias significativas entre los brazos de tratamiento que recibieron paclitaxel de segunda línea vs paclitaxel y trastuzumab en la valoración del objetivo primario de supervivencia libre de progresión (mediana de SLP: 3.2 vs 3.7 m; HR: 0.91; IC95%: 0.67-1.22; p=0.33).

### 3.4 Lapatinib

*Evidencia I,E / ESMO Benefit Scale: no clasificado*

**No se recomienda el uso de lapatinib posterior a la progresión de pacientes que emplearon trastuzumab en la primera línea de tratamiento. (I, E)**

Un estudio asiático, fase III, evaluó la eficacia del lapatinib en asociación con paclitaxel vs paclitaxel solo en pacientes con sobreexpresión del HER2 que hubieran progresado a una primera línea de tratamiento. Este estudio no demostró diferencias en la mediana de supervivencia global, la cual fue de 11.0 vs 8.9 meses en el grupo experimental y control, respectivamente<sup>21</sup>

### 3.5 Trastuzumab Emtansina

*Evidencia I,E / ESMO Benefit Scale: no clasificado*

**No se recomienda el uso de trastuzumab emtansina posterior a la progresión de pacientes que emplearon trastuzumab en la primera línea de tratamiento. (I, E)**

El estudio fase 2/3 GATSBY<sup>22</sup> evaluó la eficacia del trastuzumab emtansina (TDM-1) en sujetos con cáncer gástrico que hubieran progresado a una primera línea de tratamiento. El análisis del objetivo primario de eficacia (SG) no arrojó diferencias estadísticamente significativas entre los grupos evaluados (TDM-1 vs paclitaxel) con una mediana de SG de 7.9 vs 8.6 m (HR: 1.15; IC95%: 0.87-1.51; p=0.86).

## 4. TERCERA Y CUARTA LÍNEA

### Pembrolizumab

*Evidencia II, B / ESMO Benefit Scale: no clasificado*

**Es posible emplear el pembrolizumab en monoterapia en pacientes con expresión de PD-L1 (CPS  $\geq$  1) o inestabilidad microsatelital que hayan recibido 2 o más líneas de quimioterapia conteniendo platinos y fluoropirimidinas (y terapia anti-HER2 si corresponde) (II,B)**

En el estudio fase II Keynote-059<sup>23</sup> se analizaron las tasas de respuesta objetiva, la seguridad y la duración de la respuesta con pembrolizumab monoterapia en tercera o cuarta línea de tratamiento independientemente

de la expresión de PD-L1. En el total de pacientes, la tasa de respuesta fue del 11.6%. No obstante, en caso de una positividad del PD-L1(CPS  $\geq 1$ ) la TR fue del 15.5%, obteniendo la mejor respuesta en la tercera línea. La mediana de duración de la respuesta según la expresión de PD-L1 (CPS $\geq 1$  vs CPS negativo) fue de 16.3m y 6.9m respectivamente. El mismo ensayo también analizó 7 pacientes (3%) con inestabilidad microsatelital, de los cuales 4 tuvieron respuesta objetiva.

Basándose en este dato y en los resultados de otros 4 estudios multicéntricos que incluyeron 14 diferentes tumores sólidos, en el 2017 la FDA concedió la aprobación acelerada de Pembrolizumab en monoterapia en pacientes adultos o pediátricos con tumores sólidos irsecables o metastásicos con MSI-H que hubieran progresado con tratamiento previo y que no tienen opciones satisfactorias de tratamiento.<sup>24</sup>

Cuadro 5. Evidencia de ensayos clínicos sobre el uso de pembrolizumab en pacientes con cáncer gástrico en líneas avanzadas de tratamiento.

ESTUDIO CLÍNICO	FASE	BRAZOS (N)	OBJETIVOS	RESULTADOS
Estudio Keynote-061 (2018) <sup>19</sup>	III	Pembrolizumab (200 mg cada 21 días) (n=296) vs Paclitaxel (80 mg/m <sup>2</sup> días 1, 8 y 15 cda 28 días) (n=296)	Primario: SG  SLP	Mediana SG: 9.1m vs 8.3m (HR=0.82; IC95%: 0.66-1.03; p=0.0421)  Mediana SLP: 1.5m vs 4.1m (HR=1.27; IC95%: 1.03-1.57; p=0.0002)
Estudio Keynote-059 (2018) <sup>23</sup>	II	Pembrolizumab monoterapia (200 mg IV cada 21 días) (n=259)	Primario: TR Seguridad  Secundarios: DR	Pacientes con PD-L1 $\geq 1$ : TR: 15.5%  Toxicidad grado 3-5: 17.8%  Mediana DR en pacientes con PD-L1 $\geq 1$ : 16.3m

\*DR: Duración de respuesta. SLP: supervivencia libre de progresión. SG: supervivencia global. TR: Tasa de respuesta. HR: hazard radio. IC 95%: intervalo de confianza del 95%.

## REFERENCIAS

### *Generalidades*

1. Ministerio de Salud de Costa Rica. Registro Nacional de Tumores. En: <http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/estadisticas-y-bases-de-datos/estadisticas/estadistica-de-cancer-registro-nacional-tumores>; Accesado el 8 de Enero de 2021.
2. Sierra MS, Cueva P, Bravo LE, Forman D. Stomach cancer burden in Central and South America. *Cancer Epidemiol* 2016;44:S62-S73. doi: 10.1016/j.canep.2016.03.008.
3. D'Angelica M, Gonen M, Brennan MF, et al. Patterns of Initial Recurrence in Completely Resected Gastric Adenocarcinoma. *Ann Surg* 2004; 240:808-816. doi: 10.1097/01.sla.0000143245.28656.15
4. Ramos-Esquivel, A., Cordero-García, E., Brenes-Redondo, D., et al. The Neutrophil-Lymphocyte Ratio Is an Independent Prognostic Factor for Overall Survival in Hispanic Patients with Gastric Adenocarcinoma. *J Gastrointest Cancer* 2018; 50:728-734. doi:10.1007/s12029-018-0134-z. doi: 10.1007/s12029-018-0134-z.
5. Wagner AD, Unverzagt S, Grothe W et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; 3: CD004064. doi: 10.1002/14651858.CD004064.pub3.
6. Dykewicz CA. Summary of the guidelines for preventing opportunistic infections among hematopoietic stem cell transplant recipients. *Clin Infect Dis* 2001; 33: 139–144. doi: 10.1086/321805.

### ***Cáncer Gástrico Metastásico Primera Línea***

7. Cordero-García E, Baéz-Astúa A, Roa-Martínez Y, Ramírez-Mayorga V, Alpizar-Alpizar W. Evaluation of the expression of the oncogene C-ERBB-2/HER2 in advanced gastric cancer cases from Costa Rica. *Ecancermedicalscience* 2019; 13:962. doi: 10.3332/ecancer.2019.962
8. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction

- cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-697. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X
9. Ryu M-H, Yoo Ch, Kim JG et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:482-488. doi: 10.1016/j.ejca.2014.12.015.
  10. Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y-J, et al. Efficacy and safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy alone for patients with first-line, advanced gastric cancer: the Keynote-062 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2020; 6:1571-1580. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.3370.
  11. Fuchs CS, Shitara K, DiBartolomeo M, et al. Ramucirumab with cisplatin and fluoropyrimidine as first-line therapy in patients with metastatic gastric or junctional adenocarcinoma (RAINFALL): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019; 20:420-435. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30791-
  12. Taberero J, Hoff PM, Shen L, et al. Pertuzumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive metastatic gastric or gastro-oesophageal junction cancer (JACOB): final analysis of a double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2018; 19: 1372-1384. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30481-9.
  13. Hecht JR, Banh YJ, Qin SK, et al. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2016; 34:443-451. doi: 10.1200/JCO.2015.62.6598.
  14. Lordick F, Kang YK, Chung HC, et al. Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):490-499. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70102-5.

15. Waddell T, Chau I, Cunningham D, et al. Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for patients with previously untreated advanced oesophagogastric cancer (REAL3): a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14(6):481–489. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70096-2.
16. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3968–3976. doi: 10.1200/JCO.2011.36.2236.

### **Cáncer Gástrico Metastásico Segunda Línea**

17. Wilke H, Muro K, Cutsem EV, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastrooesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncology* 2014;15:1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
18. Fuchs Ch, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;S0140-6736(13):61719-5. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61719-5.
19. Shitara K, Ozguroglu M, BAng Y-J, et al. Pembrolizumab versus Paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomized, open label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 123-133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1.
20. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T, et al. Randomized, Phase II Study of Trastuzumab Beyond Progression in Patients With HER2-Positive Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: WJOG7112G (T-ACT Study) *J Clin Oncol* 2020; 38:1919-1927. doi: 10.1200/JCO.19.03077.
21. Satoh T, Xu RH, Chung HC, et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN--a randomized, phase III study. *J Clin Oncol* 2014; 32:2039-2049. doi: 10.1200/JCO.2013.53.6136.

22. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 640-653. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30111-0.

### **Cáncer Gástrico Metastásico Líneas Subsecuentes**

23. Bang Y-J, Kang Y-K, Catenacci D, et al. Pembrolizumab alone or in combination with chemotherapy as first-line therapy for patients with advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the phase II nonrandomized KEYNOTE-059 study. *Gastric Cancer* 2019;22:828-837. doi: 10.1007/s10120-018-00909-5.
24. US Food and Drug Administration. FDA grants accelerated approval to pembrolizumab for first tissue/site agnostic indication. 2017. Disponible en: <http://www.fda.gov/drugs/informationondrugs/approveddrugs/ucm560040.htm>. Accesado el 1 de Marzo de 2021.

### **ANEXOS:**

#### ***Declaración de conflictos de interés:***

A todos los miembros de ACOMED que participaron en la elaboración de los consensos se les solicitó como requisito completar un declaración de conflictos de interés. Estas declaraciones están en custodia de la Junta Directiva de ACOMED en sus oficinas en San José, Costa Rica. Ninguna de las declaraciones de los participantes estuvieron potencialmente relacionadas con el contenido de los consensos.



**CÁNCER  
GINECOLÓGICO**

SAN JOSÉ, COSTA RICA 2021

CONSENSO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER



## ABREVIATURAS

**CO:** Cáncer de ovario

**ECA:** estudio aleatorizado controlado

**EMA:** European Medicines Agency

**FDA:** Food and Drug Administration

**HDR:** del inglés Homology directed repair

**HR:** Hazard ratio

**HRD:** del inglés Homologous Recombination Deficiency

**PARP:** del inglés poly (ADP-ribose) polymerase

**PD-L1:** del inglés Programmed Death-ligand 1

**SG:** Supervivencia Global

**SLP:** Supervivencia Libre de Progresión

## INTRODUCCIÓN

El carcinoma del cuello uterino representa la cuarta neoplasia más frecuente en mujeres en Costa Rica y la sexta causa de mortalidad por cáncer<sup>1</sup>. El 70% se clasifica como carcinoma epidermoide y el 30% restante como adenocarcinoma. A pesar del tratamiento local quirúrgico en pacientes con estadio temprano y el tratamiento concomitante con quimiorradioterapia en estadios localmente avanzados, las recurrencias no quirúrgicas o sistémicas siguen siendo un problema para el manejo de las pacientes con carcinoma cervical, una población usualmente joven. El riesgo de recurrencia en estadios tempranos es aproximadamente 16 a 30% y puede llegar hasta un 70% para la enfermedad localmente avanzada. El tratamiento de la enfermedad metastásica ha estado basado en esquemas con citotóxicos con limitado beneficio en la supervivencia de las pacientes<sup>2</sup>.

El carcinoma epitelial de ovario es la histología más frecuente de los tumores malignos de ovario pues representa el 90% de las histologías. Esta neoplasia se origina del epitelio celómico que cubre al ovario y que comparte un origen embrionario con los carcinomas primarios del peritoneo; el subtipo histológico más frecuente es carcinoma seroso de alto grado que se origina principalmente del extremo fimbriado de la trompa uterina. Por estas razones histopatológicas, el carcinoma de alto grado de origen ovárico, trompa uterina o del peritoneo se consideran como una misma entidad oncológica y el manejo clínico es común independiente del origen<sup>3</sup>.

Este es un tumor altamente letal con una tasa de supervivencia general a 5 años menor al 50%, cuyo diagnóstico en el 70% de las mujeres se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad lo cual aumenta la probabilidad de recurrencias y la necesidad de múltiples líneas de tratamiento<sup>4</sup>.

### ELABORADO POR:

Silvia Alfaro Cartín  
Hellen Hernández Steller  
Geiner Jiménez Jiménez  
Leonardo Lami Casaus

### FECHA DE EMISIÓN:

Julio 2021

### FECHA DE ACTUALIZACIÓN

Junio 2023

Se estima que el 10-15% de las neoplasias de ovario de alto grado están relacionados con variantes patogénicas germinales en los genes *BRCA1* y *BRCA2*. Según los datos del Atlas del Genoma del Cáncer aproximadamente el 50% de los carcinomas de ovario presentan deficiencia en el mecanismo de reparación por recombinación homóloga, donde alteraciones somáticas en los genes *BRCA1* y *BRCA2* son las principales etiologías<sup>5</sup>.

La manipulación de los procesos de angiogénesis y de las nuevas vías moleculares reconocidas en la carcinogénesis de las neoplasias ginecológicas son hoy en día el blanco de las nuevas terapias oncológicas.

## METODOLOGÍA

Para la elaboración de este consenso los autores realizaron una revisión de la literatura científica disponible en la base de datos MEDLINE, en la cual se seleccionaron los ensayos clínicos fase II o III, revisiones sistemáticas y meta-análisis disponibles a la fecha de búsqueda que evaluaran la respuesta o eficacia farmacológica de fármacos no citotóxicos en sujetos con cáncer de cervix y ovario irreseccable o metastásico. Asimismo, se revisaron las guías clínicas de tratamiento de la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) para el cáncer de cervix versión 1.2021 y para el cáncer de ovario versión 1.2021, las guías de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y los sitios oficiales de la Food and Drug Administration (FDA) y de la European Medicines Agency (EMA) para la revisión de las indicaciones oficiales de los fármacos. Posteriormente, se llevaron a cabo reuniones de trabajo en las cuales se discutió la evidencia científica disponible y se hizo la recomendación de forma consensuada.

Para la clasificación de los niveles de evidencia y grado de recomendación se empleó la escala propuesta por Dykewicz y colaboradores como se describe en el Cuadro 1<sup>6</sup>.

Cuadro 1. Niveles de evidencia y grados de recomendación (adaptado de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas y el Sistema de Gradificación de Salud Pública de Estados Unidos de América).

**NIVELES DE EVIDENCIA:**

- I. Evidencia de al menos un estudio aleatorizado controlado (ECA) grande, de buena calidad metodológica (bajo riesgo de sesgos), o proveniente de meta-análisis bien de ensayos clínicos aleatorizados bien conducidos y sin heterogeneidad.
- II. Evidencia de ECAs pequeños, o bien, de ECAs grandes con alta sospecha de sesgos (baja calidad metodológica), o meta-análisis de tales estudios con heterogeneidad demostrada.
- III. Evidencia proveniente de estudios de cohorte prospectivos
- IV. Evidencia proveniente de estudios de cohorte retrospectivos o caso – control
- V. Estudios sin grupo control, reportes de casos u opiniones de expertos.

**GRADOS DE RECOMENDACIÓN:**

- A. Evidencia fuerte para la eficacia de una intervención con beneficio clínico sustancial.
- B. Evidencia fuerte o moderada de eficacia de una intervención pero con beneficio clínico limitado.
- C. Insuficiente evidencia para la eficacia o beneficio de una intervención, los riesgos o desventajas (eventos adversos, costos) sobrepasan los beneficios.
- D. Evidencia moderada contra la eficacia o alta evidencia de eventos adversos, intervención no recomendada.
- E. Evidencia fuerte contra la eficacia o alta evidencia de eventos adversos, intervención.

## CÁNCER DE CERVIX IRRESECABLE O METASTÁSICO. PRIMERA LÍNEA

### Bevacizumab

**Adicionar bevacizumab al tratamiento con quimioterapia combinada basada en platinos confiere un beneficio en supervivencia global limitado en el grupo de pacientes de bajo riesgo de los criterios de Moore (I,C)**

**Adicionar bevacizumab al tratamiento con quimioterapia combinada basada en platinos confiere un beneficio en supervivencia global en los grupos de riesgo intermedio y alto de los criterios de Moore (I,B)**

En el contexto de la enfermedad irreseccable o metastásica el tratamiento tiene una intención paliativa, siendo su base el uso de quimioterapia basada en platinos, principalmente cisplatino, mas la adición de paclitaxel o topotecán en los lugares donde se tenga disponible. La quimioterapia combinada ofrece una ventaja en supervivencia libre de progresión de 4.8 versus 2.8 meses y en términos de supervivencia global de 9.8 meses vs 8.8 meses, sin significancia estadística en el estudio GOG 169<sup>7</sup>. Posteriormente estudios como el GOG 204 compararon diferentes brazos de quimioterapia con cisplatino, mostrando que la combinación de cisplatino con paclitaxel presentaba medianas de supervivencia 12.9 versus 10-10.3 meses para las otras combinaciones con cisplatino<sup>8</sup>. Dicho estudio posiciona esta combinación como el tratamiento estándar histórico en primera línea a nivel mundial. Siendo este panorama francamente limitado con supervivencias cercanas al año en este grupo de pacientes, se han desarrollado estudios con nuevos fármacos para mejorar el pronóstico de la enfermedad.

Actualmente para el tratamiento del carcinoma de cervix metastásico o irreseccable en primera línea se tiene como evidencia el estudio GOG 240, es el único estudio fase III aleatorizado que evalúa el impacto de la adición de bevacizumab al esquema de quimioterapia con cisplatino más paclitaxel o topotecán que demostró beneficios en términos de supervivencia global y supervivencia libre de progresión<sup>9</sup>. Se reclutaron un total de 452 pacientes, las cuales fueron aleatorizadas a recibir una dupla de quimioterapia basada en cisplatino con paclitaxel o topotecán con o sin bevacizumab, con un diseño factorial 2x2. El objetivo primario del estudio fue supervivencia global y la frecuencia de la severidad de los eventos adversos asociados a cada régimen de tratamiento. En este estudio se incluyeron tanto pacientes con histología epidermoide como adenocarcinoma, en su mayoría con recidiva de su enfermedad (72%) o persistencia posterior a quimiorradioterapia (11%).

En el año 2017 se presentaron los datos finales de supervivencia de este estudio y la actualización sobre su seguridad. Con una mediana de seguimiento de 50 meses se documentó un beneficio estadísticamente significativo, con una supervivencia de 16.8 versus 13.3 meses para el brazo de quimioterapia sola (HR 0.77 95% IC 0.62-0.95). No se evidenció diferencia en supervivencia de acuerdo al tipo de quimioterapia utilizada<sup>10</sup>.

En términos de supervivencia libre de progresión el regimen con bevacizumab demostró en este mismo análisis final un beneficio estadísticamente significativo de 8.2 versus 6.0 meses, favoreciendo el uso de la terapia combinada, con un HR de 0.68 (95% IC 0.56-0.84).

En la actualización de los eventos adversos de interés con el bevacizumab se documentaron un total de 15% de fístulas en el brazo experimental versus 1% en el brazo de quimioterapia sola, de las cuales 6% fueron grado 3 para el grupo que recibió la terapia antiangiogénica. Los criterios de Moore<sup>11</sup> tienen una aplicabilidad en la práctica clínica habitual estableciendo 3 grupos de riesgo, los de bajo riesgo 0-1 puntos, los de riesgo moderado 2-3 y los de riesgo alto 4-5, basado en los siguientes factores:

- 1. Presencia de enfermedad pélvica.**
- 2. Intervalo de enfermedad menor o mayor a un año posterior al diagnóstico.**
- 3. Descendencia afroamericana.**
- 4. Estado funcional 0-1.**
- 5. Antecedente de exposición a platinos.**

En un análisis prospectivo para la validación pronóstica y predictiva del sistema de puntaje de Moore aplicado a las pacientes del estudio GOG 240, se obtuvieron los siguientes datos:

En el grupo de bajo riesgo (84 pacientes) se obtuvo una supervivencia global de 22.9 meses versus 21.8 meses en el brazo de quimioterapia más bevacizumab comparado a quimioterapia sola, sin evidenciar en este grupo un beneficio con la adición del tratamiento antiangiogénico con un HR 0.96 (95%IC 0.51-1.83 p=0.9087)<sup>12</sup>.

En el caso del grupo intermedio (303 pacientes) si se encontró una diferencia estadísticamente significativa en supervivencia global al evaluar las pacientes que reciben bevacizumab versus las que reciben quimioterapia sola, con cifras de supervivencia de 17.9 meses versus 12.1 meses con un HR 0.67 (95% IC 0.54-0.89 p=0.0047).

Para las pacientes en el grupo de alto riesgo (65 pacientes), se obtuvo un beneficio en supervivencia global de 12.1 meses versus 6.3 meses para el brazo de terapia combinada versus quimioterapia sola, con un HR 0.53 (95% IC 0.32-0.90 p= 0.0027).

En cuanto a la evidencia proporcionada por metaanálisis y revisiones sistemáticas, también se cuentan con datos que muestran que la combinación de la terapia antiangiogénica más quimioterapia basada en cisplatino con paclitaxel o cisplatino con topotecán, tiene una tendencia a mejorar la supervivencia global<sup>13</sup>.

No se encuentran para este momento datos de evidencia comparativa con *“real-world data”* o *“real-world evidence”* sobre el uso de bevacizumab y quimioterapia en este contexto<sup>14</sup>.

El medicamento bevacizumab cuenta con aprobación para esta indicación por agencias refuladoras como FDA y EMA.

## CÁNCER DE CERVIX IRRESECCABLE O METASTÁSICO. SEGUNDA LÍNEA

### ***Pembrolizumab***

**Utilizar pembrolizumab en monoterapia como segunda línea de tratamiento luego de progresión a quimioterapia genera una tasa de respuesta clínica limitada (V,C)**

En este escenario no existen al momento estudios fase III o aleatorizados publicados que comparen la quimioterapia contra otros fármacos, por lo que no existe un tratamiento estándar. Las respuestas a terapia con citotóxicos varían desde un 5 a un 29% dependiendo del fármaco utilizado<sup>2</sup>.

El estudio Keynote-158 es un estudio de etiqueta abierta fase II en pacientes con progresión luego de 1 o más líneas de tratamiento sistémico, independiente del estatus del PD-L1, donde se incluyeron diversos tipos de tumores sólidos, entre ellos 98 pacientes con carcinoma cervical metastásico. El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuesta objetiva<sup>15</sup>.

Se administró el tratamiento con pembrolizumab en monoterapia hasta progresión o toxicidad inaceptable. El 83.7% de los casos tenían un PD-L1 positivo y 15.3% negativo. La tasa de respuesta objetiva fue de 12.2% en la población total y 14.2% en la población PD-L1 positiva.

La mediana de la supervivencia libre de progresión fue de 2.1 meses (95% IC 2-2.2 meses). La mediana de supervivencia global fue de 9.4 meses en la población total, 11.1 meses en los pacientes con PD-L1 positivo (95% IC 9.1-14.1 meses).

Este medicamento cuenta con aprobación por la agencia reguladora FDA para su uso en esta indicación.

## CÁNCER DE OVARIO ETAPA FIGO III Y IV. TERAPIA DE MANTENIMIENTO

### Bevacizumab

**Adicionar bevacizumab durante la quimioterapia y como terapia de mantenimiento en el grupo de alto riesgo de progresión confiere un beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global. (I,B)**

Existen 2 estudios fase III que evaluaron el rol del bevacizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario en primera línea de tratamiento, estos estudios son el ICON-7 y el GOG 218.

El estudio GOG 218 es un estudio doble ciego, aleatorizado en el cual se incluyeron pacientes con cáncer de ovario FIGO III con citorreducción subóptima y/o estadio IV, de reciente diagnóstico<sup>16</sup>. El objetivo principal inicial fue SG, pero durante la evolución del estudio este se cambió a SLP. Estuvo compuesto por 3 brazos en donde todos tenían como base quimioterapia con carboplatino más paclitaxel cada 3 semanas por 6 ciclos (grupo control) y se exploró el beneficio de la adición de bevacizumab tanto en la combinación con la quimioterapia como esta combinación seguido de una fase de mantenimiento. Incluyó 1873 mujeres con una distribución por grupos de 1:1:1. La mediana de SLP fue de 10,3 meses para el grupo control, 11,2 meses para el grupo de quimioterapia más bevacizumab y 14,1 meses en el grupo de bevacizumab durante todo el tratamiento con un HR 0.717 (95% IC: 0.625–0.824;  $p < 0.001$ ). Los resultados de SG no mostraron diferencias significativas entre el grupo de solo quimioterapia versus el grupo de quimioterapia más bevacizumab durante todo el tratamiento, con un resultado de 39,9 vs 43,3 meses y un HR ajustada de 0.82 (95% IC: 0.70–0.96;  $p = 0.014$ ). En cuanto al perfil de toxicidad el grupo que recibió bevacizumab durante todo el tratamiento presentó mas toxicidad relacionada con el antiangiogénico tales como hipertensión arterial, proteinuria, sin deterioro en la calidad de vida.



El estudio ICON-7 fue otro estudio aleatorizado, abierto, multicéntrico, que incluyó mujeres con cáncer de ovario de reciente diagnóstico FIGO I-IIa (grado 3 o histología células claras) o FIGO IIb-IV<sup>17</sup>. Se establecieron 2 grupos con una distribución 1:1, donde el grupo control recibía quimioterapia con carboplatino más paclitaxel cada 3 semanas y al grupo experimental se le agregaba bevacizumab como parte de la quimioterapia y luego un mantenimiento por 12 ciclos cada 3 semanas. El grupo de alto riesgo estuvo compuesto por pacientes con estadio clínico FIGO III inoperable o con citorreducción subóptima (residual >1cm) y estadio clínico FIGO IV. Para el objetivo principal fue SLP no se logró demostrar diferencia entre ambos grupos, pero en el grupo considerado de alto riesgo y que recibió la quimioterapia más el antiangiogénico sí se documentó una diferencia estadísticamente significativa en cuanto a SG (39,3 meses vs 34,5 meses,  $p=0.03$ ). Al igual que en el estudio GOG 218, la toxicidad reportada en el ICON7 fue mayor en el grupo experimental y estuvo caracterizada por hipertensión arterial y proteinuria.

Un meta-análisis publicado en 2016 que evaluó el beneficio en SLP y SG utilizando la combinación de quimioterapia más bevacizumab en mujeres con cáncer de ovario en primera línea de tratamiento, mostró en el grupo de mujeres con alto riesgo beneficio en la SLP con un HR 0,76 (95% IC 0,68 – 0,84,  $p<0,00001$ ), sin heterogeneidad en este análisis y en la SG un HR 0,85 (95% IC 0,74-0,96,  $p=0,01$ ), sin datos de heterogeneidad<sup>18</sup>.

El medicamento bevacizumab cuenta con aprobación para esta indicación por agencias reguladoras como FDA y EMA.

### **Olaparib**

**Utilizar olaparib como terapia de mantenimiento en monoterapia luego de una respuesta parcial o completa a quimioterapia basada en platinos en una primera línea confiere un beneficio en supervivencia libre de progresión en las pacientes con una mutación germinal o somática en los genes *BRCA1* y/o *BRCA2*. (I,A)**

Los inhibidores PARP son fármacos cuyo mecanismo de acción está relacionado con la letalidad sintética favorecida en tumores con HDR. Se ha demostrado su eficacia, principalmente en términos de SLP en diversos tipos de tumores, siendo el ovario la enfermedad donde la evidencia es mayor para diferentes escenarios clínicos. Los meta-análisis han demostrado que el mayor efecto en los resultados de SLP se logra en mujeres con mutaciones en los genes *BRCA1* y *BRCA2*<sup>19</sup>.

Luego de una revisión sistemática por parte del ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group se llegó a la recomendación de utilizar el estado mutacional *BRCA* germinal o somático como un biomarcador para identificar las pacientes con mayor probabilidad de obtener un mayor beneficio clínico con los inhibidores PARP. Concluyeron además que hay evidencia insuficiente para usar el estado mutacional de otros genes no-*BRCA* o estudios de metilación de los promotores para seleccionar pacientes. Existen otras herramientas genómicas para identificar un estado HDR y pacientes con un potencial beneficio a estas terapias.<sup>20</sup>

Una revisión sistemática que incluyó 4 estudios pivotaes, aleatorizados fase III que compararon algún inhibidor PARP (olaparib, neriparib y veliparib) contra placebo, con un diseño similar, en donde se utilizó la terapia como mantenimiento luego de quimioterapia demostró una reducción significativa en el riesgo de progresión de la enfermedad o muerte, HR 0.54 (95% IC 0.39–0.73;  $p < 0.0001$ ). En el análisis de subgrupos se demostró este beneficio independiente de la edad, estado funcional, estadio FIGO, momento de la cirugía, respuesta lograda con la quimioterapia o presencia o ausencia de enfermedad residual. El mayor beneficio se demostró en pacientes con mutación *BRCA* y aquellos con HDR<sup>21</sup>. En los análisis de seguridad en meta-análisis en diferentes escenarios del CO se ha demostrado que los efectos adversos más frecuentes para este grupo de terapia son náusea/vómito, fatiga, anemia y trombocitopenia<sup>22</sup>.

El estudio SOLO-1 fue un estudio clínico aleatorizado en fase III que comparó el uso de olaparib contra placebo y su beneficio como una terapia de mantenimiento luego de recibir la primera línea de quimioterapia<sup>23</sup>. Incluyó 391 pacientes con el diagnóstico de un carcinoma de ovario de alto grado en etapa FIGO III (83%) o IV (17%) con evidencia de una mutación en el gen *BRCA1* o *BRCA2* (el 99% eran mutaciones germinales). El objetivo principal fue la SLP y con un seguimiento de 41 meses se demostró un beneficio al demostrar una SLP de 56 meses en el brazo de la intervención versus 13.8 meses en el placebo, HR 0.33 (95% IC 0.25–0.43). La mayoría de los eventos adversos fueron grado 1 o 2, entre ellos los más frecuentes fueron náusea, fatiga, vómitos, anemia, diarrea, constipación, entre otros. Los eventos adversos severos ocurrieron en un 21% de los pacientes con olaparib versus un 12% en el placebo, los cuales fueron manejados en su mayoría con una interrupción temporal o reducción de la dosis.

El medicamento olaparib cuenta con aprobación para esta indicación por agencias reguladoras como FDA y EMA.

En este mismo escenario algunos otros medicamentos inhibidores PARP tales como niraparib<sup>24</sup> y veliparib<sup>25</sup> han demostrado beneficio en la SLP, sin embargo, no se encuentran disponibles ni registrados en Costa Rica.

### ***Olaparib en combinación con bevacizumab***

**Adicionar olaparib al bevacizumab como terapia de mantenimiento confiere un beneficio en supervivencia libre de progresión en pacientes con respuesta completa o parcial luego de un esquema de tratamiento en primera línea basado en platino más bevacizumab, cuyos tumores presenten mutaciones en *BRCA* y/o deficiencia de la recombinación homóloga. (I,A)**

El estudio PAOLA-1, es un fase III, doble ciego, con una aleatorización 2:1 en el cual se incluyó pacientes con cáncer de ovario, de alto grado, avanzado (FIGO III - IV), con respuesta a la primera línea de tratamiento con platino + taxano + bevacizumab. El 70% de las pacientes no tenían mutaciones en *BRCA* en el tumor<sup>26</sup>.

Luego de la terapia primaria se aleatorizaron en 2 brazos, uno control que recibía placebo más bevacizumab y otro experimental cuyo tratamiento fue olaparib más bevacizumab, todo esto en un escenario de mantenimiento.

La SLP fue establecida como objetivo primario, pero además se planeó un análisis predefinido de subgrupos en el cual se medía la SLP de acuerdo al estado mutacional *BRCA* a nivel del tumor y/o al puntaje de deficiencia de recombinación homóloga.

Después de un seguimiento de 22,9 meses la mediana de SLP fue de 22,1 meses vs 16,6 meses a favor del grupo experimental con un HR 0,59 (95% IC 0,49- 0,72; p<0. 001). En cuanto al análisis por subgrupos, se obtuvo los siguientes resultados:

- El grupo de pacientes con HDR positivo / *BRCA* mutado tuvo una mediana de SLP de 37,2 meses versus 17,7 meses con un HR 0,33 (95% IC 0,25 – 0,45).
- El grupo con HRD positivo / *BRCA* no mutado la SLP fue de 28,1 versus 16,6 meses con un HR 0,43 (95% IC 0,28-0,66).
- El grupo con HDR negativo o desconocido no obtuvo diferencias significativas en la SLP (16,9 versus 16 meses con un HR 0,92 (95% IC 0,72 – 1,17).

Con respecto al perfil de seguridad y toxicidad la combinación de ambas terapias aumentó la frecuencia de eventos adversos con mayores tasas de discontinuación e interrupción de dosis. Los efectos adversos reportados fueron los ya conocidos por cada clase de medicamento.

El medicamento olaparib cuenta con aprobación para esta indicación por agencias reguladoras como FDA y EMA.

## CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE. PRIMERA LÍNEA EN ENFERMEDAD PLATINO-SENSIBLE

### *Bevacizumab*

**Adicionar bevacizumab durante la quimioterapia en pacientes con enfermedad recidivante o progresiva platino sensible confiere un beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global. (I,B)**

Existen varios estudios fase III que evaluaron el rol del bevacizumab en combinación con quimioterapia en pacientes con cáncer de ovario recidivante platino sensible en primera línea de tratamiento.

El estudio OCEANS fue el primero en evaluar la combinación bevacizumab con quimioterapia en este escenario. Se aleatorizaron 484 portadoras de cáncer epitelial de ovario recurrente sensible al platino y que no hubieran recibido bevacizumab previamente, a recibir 6 ciclos de carboplatino y gemcitabina con bevacizumab versus igual quimioterapia con placebo, mantenidos hasta la progresión. La SLP fue de 12.4 meses y 8.4 meses respectivamente en los brazos del bevacizumab y placebo con un HR 0.48 (IC del 95%: 0.38-0.60;  $p < 0.0001$ ) y la tasa de respuesta fue del 78.5% versus el 57.4% ( $p < 0.0001$ ), respectivamente<sup>27</sup>. En el análisis final no se demostró una diferencia significativa en la SG en el brazo del antiangiogénico<sup>28</sup>.

El estudio GOG 0213, fase III, evaluó la combinación de bevacizumab con quimioterapia donde se incluyeron 674 pacientes con cáncer de ovario recidivante platino sensible, revelando que la adición de bevacizumab a la combinación de carboplatino/paclitaxel llevó a un aumento significativo de SLP de 13.8 meses versus 10.4 meses, HR=0.628 (IC del 95%: 0.534-0.739;  $p < 0.0001$ ), e igualmente se observó un beneficio en SG de 42.2 meses versus 37.3 meses, HR=0.823 (IC del 95%: 0.680-0.96;  $p = 0.0447$ )<sup>29</sup>.

Un estudio posterior, fase III y abierto aleatorizó 682 pacientes a recibir bevacizumab combinado con carboplatino/doxorubicina liposomal (brazo experimental) o con carboplatino/gemcitabina (brazo control). En este estudio, el brazo experimental fue superior con relación a la SLP de 13,3 meses versus 11,6 meses, HR=0,81 (IC del 95%: 0,68-0,96; p=0,012), con un aumento de la SG en aproximadamente 4 meses en el grupo experimental, correspondiente a 31,9 meses versus 27,8 meses, HR=0,81 (IC del 95%: 0,67-0,98; p=0,032)<sup>30</sup>.

Tres meta-análisis publicados en los años 2017, 2018 y 2021 evaluaron el beneficio en SLP y SG utilizando la combinación de quimioterapia más bevacizumab en mujeres con cáncer de ovario tanto en primera línea de tratamiento como en la recurrencia, los resultados indican que la combinación confiere un incremento significativo tanto en SLP como en SG en ambos escenarios<sup>31-33</sup>.

## CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO EN ENFERMEDAD PLATINO-SENSIBLE

### *Olaparib*

**Utilizar olaparib como terapia de mantenimiento en monoterapia luego de una respuesta parcial o completa a quimioterapia basada en platinos en una enfermedad recurrente confiere un beneficio en supervivencia libre de progresión en las pacientes con una mutación germinal o somática en los genes *BRCA1* y/o *BRCA2* (I,A).**

El estudio SOLO-2 fase III y aleatorizado evaluó el papel del mantenimiento con olaparib en pacientes con recaída de carcinomas de ovario sensibles al platino con mutación del BRCA que respondieron al esquema con platino usado durante la recaída<sup>34</sup>. En este estudio, 265 pacientes fueron aleatorizadas a olaparib de mantenimiento versus placebo. Hubo un aumento significativo en la SLP que fue el objetivo primario a favor del brazo de olaparib de 19.1 meses versus 5.5 meses, HR=0.30 (IC del 95%: 0.22-0.41; p<0.0001).

Los datos de SG, el cual fue un objetivo secundario del estudio, se presentaron en la reunión ASCO 2020 y demostraron un incremento en 12.9 meses a favor del mantenimiento de olaparib sobre el placebo de 51.7 versus 38.8 meses, HR=0.74 (IC del 95%: 0.54-1.00; p=0.0537)<sup>35</sup>.

Con respecto al perfil de seguridad y toxicidad los eventos adversos serios mas comunes en el grupo de olaparib incluyeron anemia 19%, neutropenia 5% y fatiga 4%, estos eventos adversos coinciden con los ya conocidos y descritos con este medicamento<sup>34</sup>.

El medicamento olaparib cuenta con aprobación para esta indicación por agencias reguladoras como FDA y EMA.

El beneficio encontrado con el olaparib ha sido igualmente alcanzado por otros fármacos inhibidores de PARP como niraparib<sup>36</sup> y rucaparib<sup>37</sup>.

En dos metaanálisis publicados en el año 2018 y 2019 cuyo objetivo fue analizar los resultados de los principales estudios con inhibidores de PARP en este escenario se concluyo que el uso de estos medicamentos incrementa la SLP cuando se administraba como mantenimiento en paciente *BRCA* mutadas tanto germinal como somática despues de haber logrado una respuesta objetiva a la última línea de quimioterapia basada en platino<sup>38,39</sup>.

## CÁNCER DE OVARIO RECURRENTE. TRATAMIENTO DE ENFERMEDAD PLATINO-RESISTENTE

### *Bevacizumab*

**Adicionar bevacizumab al tratamiento con quimioterapia combinada basada en paclitaxel, doxorubicina liposomal o topotecan confiere un beneficio en supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con enfermedad platino resistente (I,C)**

El intervalo libre de uso de platino es un marcador determinante del éxito de la terapia sistémica en las pacientes con cáncer de ovario epitelial recurrente. Clásicamente se han definido como platino refractarias las que presentan progresión durante el primer mes de uso de esta terapia y resistencia cuando presentan recurrencia en un periodo menor a 6 meses<sup>40</sup>.

En este escenario las terapias con citotóxicos como paclitaxel, gemcitabina, doxorubicina liposomal y topotecán generan respuestas cercanas 10-15% y medianas de supervivencia entre 9 a 12 meses<sup>41</sup>.

El estudio AURELIA, es un estudio fase III de etiqueta abierta que incluyó 361 pacientes. Se aleatorizaron para recibir quimioterapia de escogencia o quimioterapia con la adición de bevacizumab. Dentro de los resultados se evidencia una mejoría en SLP de 6.7 meses versus 3.4 meses para el brazo de citotóxico sin el antiangiogénico con un de HR 0.46 (95% IC 0.38-0.60  $p < 0.001$ ). En términos de respuesta se obtuvo para el brazo experimental un 27.3% versus un 11.8% ( $p=0.001$ ). No se documentó un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global, aunque debe considerarse que se permitió el uso de bevacizumab al momento de la progresión con quimioterapia sola<sup>42</sup>.

El medicamento bevacizumab cuenta con aprobación para esta indicación por agencias reguladoras como FDA y EMA.

### **Olaparib**

**El uso de Olaparib en pacientes con mutaciones germinales *BRCA1/2* y tumores de ovario epiteliales platino resistentes, confiere un beneficio en tasas de respuesta. (II,C)**

El tratamiento con olaparib en el escenario platino resistente fue evaluado en un estudio fase II de único brazo en el cual se incluyeron diversos tumores con mutaciones germinales del gen *BRCA 1/2*. De un total de 298 pacientes, 193 correspondían al grupo de interés. El uso de olaparib confirió una respuesta de un 31.1% y una mediana de PFS de 7 meses<sup>43</sup>.

El medicamento olaparib cuenta con aprobación para esta indicación por agencias reguladoras como FDA.

Existen otros medicamentos como rucaparib y niraparib los cuales también han sido estudiados en este escenario y demuestran tasas de respuesta similares a lo reportado con olaparib<sup>44</sup>. Estos otros inhibidores de PARP no se encuentran registrados en este momento en el país.

## REFERENCIAS

### Generalidades

1. Parkin DM. Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol.* 2001 Sep;2(9):533–43.
2. de Juan A, Redondo A, Rubio MJ, García Y, Cueva J, Gaba L, et al. SEOM clinical guidelines for cervical cancer (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020 Feb;22(2):270–8.
3. Monk BJ, Tewari KS, Penson RT. Ovarian Cancer. In: *Cancer Principles & Practice of Oncology*. 11th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2019.
4. International Agency for Research on Cancer. *Globocan 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2012*. 2012.
5. The Cancer Genome Atlas Research Network. Integrated genomic analyses of ovarian carcinoma. *Nature.* 2011 Jun 30;474(7353):609–15.
6. Dykewicz CA. Summary of the Guidelines for Preventing Opportunistic Infections among Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Clin Infect Dis.* 2001 Jul 15;33(2):139–44.

### Cáncer de Cérvix

7. Moore DH, Blessing JA, McQuellon RP, Thaler HT, Cella D, Benda J, et al. Phase III Study of Cisplatin With or Without Paclitaxel in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Squamous Cell Carcinoma of the Cervix: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2004 Aug 1;22(15):3113–9.
8. Monk BJ, Sill MW, McMeekin DS, Cohn DE, Ramondetta LM, Boardman CH, et al. Phase III Trial of Four Cisplatin-Containing Doublet Combinations in Stage IVB, Recurrent, or Persistent Cervical Carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 2009 Oct 1;27(28):4649–55.
9. Tewari KS, Sill MW, Long HJ, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, et al. Improved Survival with Bevacizumab in Advanced Cervical Cancer. *N Engl J Med.* 2014 Feb 20;370(8):734–43.
10. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, Huang H, Ramondetta LM, Landrum LM, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial (Gynecologic Oncology Group 240). *The Lancet.* 2017 Oct;390(10103):1654–63.



11. Moore DH, Tian C, Monk BJ, Long HJ, Omura GA, Bloss JD. Prognostic factors for response to cisplatin-based chemotherapy in advanced cervical carcinoma: A Gynecologic Oncology Group Study. *Gynecol Oncol.* 2010 Jan;116(1):44–9.
12. Tewari KS, Sill MW, Monk BJ, Penson RT, Long HJ, Poveda A, et al. Prospective Validation of Pooled Prognostic Factors in Women with Advanced Cervical Cancer Treated with Chemotherapy with/without Bevacizumab: NRG Oncology/GOG Study. *Clin Cancer Res.* 2015 Dec 15;21(24):5480–7.
13. Rosen VM, Guerra I, McCormack M, Nogueira-Rodrigues A, Sasse A, Munk VC, et al. Systematic Review and Network Meta-Analysis of Bevacizumab Plus First-Line Topotecan-Paclitaxel or Cisplatin-Paclitaxel Versus Non-Bevacizumab-Containing Therapies in Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2017 Jul;27(6):1237–46.
14. Raouf S, Bertelli G, Ograbek A, Field P, Tran I. Real-world use of bevacizumab in metastatic colorectal, metastatic breast, advanced ovarian and cervical cancer: a systematic literature review. *Future Oncol.* 2019 Feb;15(5):543–61.
15. Chung HC, Ros W, Delord J-P, Perets R, Italiano A, Shapira-Frommer R, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol.* 2019 Jun 10;37(17):1470–8.

### **Cáncer de Ovario**

16. Burger RA, Brady MF, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Huang H, et al. Incorporation of Bevacizumab in the Primary Treatment of Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2011 Dec 29;365(26):2473–83.
17. Oza AM, Cook AD, Pfisterer J, Embleton A, Ledermann JA, Pujade-Lauraine E, et al. Standard chemotherapy with or without bevacizumab for women with newly diagnosed ovarian cancer (ICON7): overall survival results of a phase 3 randomised trial. *Lancet Oncol.* 2015 Aug;16(8):928–36.
18. Wu YS, Shui L, Shen D, Chen X. Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017 Feb 7;8(6):10703–13.
19. Gu L, Du N, Jin Q, Li S, Xie L, Mo J, et al. Magnitude of benefit of the addition of poly ADP-ribose polymerase (PARP) inhibitors to therapy for malignant tumor: A meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2020 Mar;147:102888.

20. Miller RE, Leary A, Scott CL, Serra V, Lord CJ, Bowtell D, et al. ESMO recommendations on predictive biomarker testing for homologous recombination deficiency and PARP inhibitor benefit in ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2020 Dec;31(12):1606–22.
21. Ibrahim EM, Refae AA, Bayer AM, Sagr ER. Poly(ADP-ribose) polymerase inhibitors as maintenance treatment in patients with newly diagnosed advanced ovarian cancer: a meta-analysis. *Future Oncol*. 2020 Apr;16(10):585–96.
22. Shao F, Liu J, Duan Y, Li L, Liu L, Zhang C, et al. Efficacy and safety of PARP inhibitors as the maintenance therapy in ovarian cancer: a meta-analysis of nine randomized controlled trials. *Biosci Rep*. 2020 Mar 27;40(3):BSR20192226.
23. Moore K, Colombo N, Scambia G, Kim B-G, Oaknin A, Friedlander M, et al. Maintenance Olaparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Dec 27;379(26):2495–505.
24. González-Martín A, Pothuri B, Vergote I, DePont Christensen R, Graybill W, Mirza MR, et al. Niraparib in Patients with Newly Diagnosed Advanced Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2391–402.
25. Coleman RL, Fleming GF, Brady MF, Swisher EM, Steffensen KD, Friedlander M, et al. Veliparib with First-Line Chemotherapy and as Maintenance Therapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2403–15.
26. Ray-Coquard I, Pautier P, Pignata S, Pérol D, González-Martín A, Berger R, et al. Olaparib plus Bevacizumab as First-Line Maintenance in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Dec 19;381(25):2416–28.
27. Aghajanian C, Blank SV, Goff BA, Judson PL, Teneriello MG, Husain A, et al. OCEANS: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab in Patients With Platinum-Sensitive Recurrent Epithelial Ovarian, Primary Peritoneal, or Fallopian Tube Cancer. *J Clin Oncol*. 2012 Jun 10;30(17):2039–45.
28. Aghajanian C, Goff B, Nycum LR, Wang YV, Husain A, Blank SV. Final overall survival and safety analysis of OCEANS, a phase 3 trial of chemotherapy with or without bevacizumab in patients with platinum-sensitive recurrent ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2015 Oct;139(1):10–6.
29. Coleman RL, Brady MF, Herzog TJ, Sabbatini P, Armstrong DK, Walker JL, et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group

- study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Jun;18(6):779–91.
30. Pfisterer J, Shannon CM, Baumann K, Rau J, Harter P, Joly F, et al. Bevacizumab and platinum-based combinations for recurrent ovarian cancer: a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):699–709.
  31. Wu YS, Shui L, Shen D, Chen X. Bevacizumab combined with chemotherapy for ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget.* 2017 Feb 7;8(6):10703–13.
  32. Ruan G, Ye L, Liu G, An J, Sehoul J, Sun P. The role of bevacizumab in targeted vascular endothelial growth factor therapy for epithelial ovarian cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *OncoTargets Ther.* 2018 Jan;Volume 11:521–8.
  33. Liu S, Kasherman L, Fazelzad R, Wang L, Bouchard-Fortier G, Lheureux S, et al. The use of bevacizumab in the modern era of targeted therapy for ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gynecol Oncol.* 2021 Feb;S0090825821000883.
  34. Pujade-Lauraine E, Ledermann JA, Selle F, GebSKI V, Penson RT, Oza AM, et al. Olaparib tablets as maintenance therapy in patients with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA1/2 mutation (SOLO2/ENGOT-Ov21): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1274–84.
  35. Poveda A, Floquet A, Ledermann JA, Asher R, Penson RT, Oza AM, et al. Final overall survival (OS) results from SOLO2/ENGOT-ov21: A phase III trial assessing maintenance olaparib in patients (pts) with platinum-sensitive, relapsed ovarian cancer and a BRCA mutation. *J Clin Oncol.* 2020 May 20;38(15\_suppl):6002–6002.
  36. Mirza MR, Monk BJ, Herrstedt J, Oza AM, Mahner S, Redondo A, et al. Niraparib Maintenance Therapy in Platinum-Sensitive, Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Dec;375(22):2154–64.
  37. Coleman RL, Oza AM, Lorusso D, Aghajanian C, Oaknin A, Dean A, et al. Rucaparib maintenance treatment for recurrent ovarian carcinoma after response to platinum therapy (ARIEL3): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2017 Oct;390(10106):1949–61.
  38. Al Hadidi S, Aburahma A, Badami S, Upadhaya S. PARP (Poly (ADP-Ribose) Polymerase) Inhibitors in Platinum-Sensitive Recurrent Ovarian Cancer: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Oncol Res Treat.* 2018;41(4):226–35.

39. Tomao F, Bardhi E, Di Pinto A, Sassu CM, Biagioli E, Petrella MC, et al. Parp inhibitors as maintenance treatment in platinum sensitive recurrent ovarian cancer: An updated meta-analysis of randomized clinical trials according to BRCA mutational status. *Cancer Treat Rev.* 2019 Nov; 80:101909.
40. Wilson MK, Pujade-Lauraine E, Aoki D, Mirza MR, Lorusso D, Oza AM, et al. Fifth Ovarian Cancer Consensus Conference of the Gynecologic Cancer InterGroup: recurrent disease. *Ann Oncol.* 2017 Apr;28(4):727–32.
41. Redondo A, Guerra E, Manso L, Martin-Lorente C, Martinez-Garcia J, Perez-Fidalgo JA, et al. SEOM clinical guideline in ovarian cancer (2020). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2021 Jan 30 [cited 2021 Mar 26]; Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s12094-020-02545-x>
42. Pujade-Lauraine E, Hilpert F, Weber B, Reuss A, Poveda A, Kristensen G, et al. Bevacizumab Combined With Chemotherapy for Platinum-Resistant Recurrent Ovarian Cancer: The AURELIA Open-Label Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2014 May 1;32(13):1302–8.
43. Kaufman B, Shapira-Frommer R, Schmutzler RK, Audeh MW, Friedlander M, Balmaña J, et al. Olaparib Monotherapy in Patients With Advanced Cancer and a Germline BRCA1/2 Mutation. *J Clin Oncol.* 2015 Jan 20;33(3):244–50.
44. Balasubramaniam S, Beaver JA, Horton S, Fernandes LL, Tang S, Horne HN, et al. FDA Approval Summary: Rucaparib for the Treatment of Patients with Deleterious BRCA Mutation–Associated Advanced Ovarian Cancer. *Clin Cancer Res.* 2017 Dec 1;23(23):7165–70.

## ANEXOS:

### *Declaración de conflictos de interés:*

A todos los miembros de ACOMED que participaron en la elaboración de los consensos se les solicitó como requisito completar un declaración de conflictos de interés. Estas declaraciones están en custodia de la Junta Directiva de ACOMED en sus oficinas en San José, Costa Rica. Ninguna de las declaraciones de los participantes estuvieron potencialmente relacionadas con el contenido de los consensos.



# HEPATOCARCINOMA

SAN JOSÉ, COSTA RICA 2021

CONSENSO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER

## ABREVIATURAS

**ECOG:** Performance status: Escala del Estado Funcional

**FDA:** Food and Drugs Administration

**HCC:** Hepatocarcinoma

**NAFLD:** Enfermedad del Hígado Graso No Alcohólico

**NASH:** Enfermedad No Alcohólica con Esteatohepatitis

**SG:** Sobrevida global/ Supervivencia

**SPL:** Periodo Libre de Progresión

**TAE:** Embolización Transarterial

**TACE:** Quimioembolización Transarterial

**VHB:** Virus hepatitis B

**VHC:** Virus hepatitis C

## INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el hepatocarcinoma es la cuarta causa más común de muerte relacionada con cáncer, ocupan el sexto lugar en términos de casos incidentes. <sup>(1)</sup> La Organización Mundial de la Salud estima que más de 1 millón de pacientes morirán de cáncer de hígado en 2030. <sup>(2)</sup>

La incidencia de HCC es más frecuente en hombres y aumenta progresivamente con la edad en todas las poblaciones. La asociación de enfermedad hepática crónica y HCC, representa la base de las estrategias preventivas, incluida la vacunación universal al nacer contra el VHB y el tratamiento antivírico precoz del VHC y el VHC <sup>(3)</sup>

La prevalencia de la obesidad y diabetes tipo 2 ha aumentado considerablemente en las últimas décadas, lo que ha provocado una incidencia creciente de la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) y de la enfermedad no alcohólica con esteatohepatitis (NASH), ambas provocan fibrosis, cirrosis y finalmente HCC. <sup>(4)</sup>

En Costa Rica en el 2020 la incidencia de tumores hepáticos ocupó el séptimo lugar y el cuarto puesto en mortalidad según Globocan.

**ELABORADO POR:**

Dr. Iván Coto Ramírez  
Dr. Allan Ramos Esquivel  
Dra. Steffi Romero Méndez  
Dr. Carlos Zúñiga Orlich

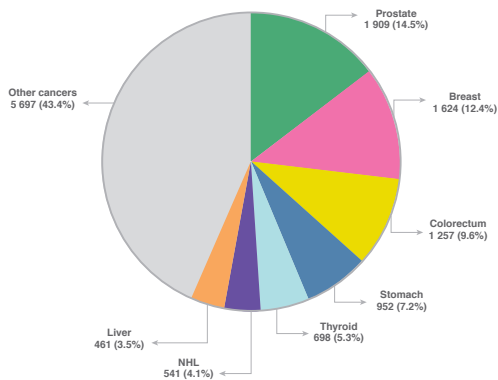
**FECHA DE EMISIÓN:**

Julio 2021

**FECHA DE ACTUALIZACIÓN**

Junio 2023

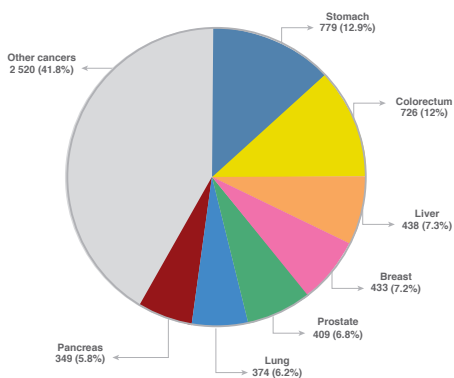
### ESTIMATED NUMBER OF NEW CASES IN 2020, COSTA RICA, BOTH SEXES, ALL AGES



**TOTAL: 13 139**

Date source: GLOBOCAN 2020  
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
© International Agency for Research on Cancer 2021

### ESTIMATED NUMBER OF DEATHS IN 2020, COSTA RICA, BOTH SEXES, ALL AGES



**TOTAL: 6028**

Date source: GLOBOCAN 2020  
Graph production: Global Cancer Observatory (<http://gco.iarc.fr/>)  
© International Agency for Research on Cancer 2021



## EVALUACION PRONOSTICA DEL PACIENTE CON HCC

La estadificación del TNM del American Joint Committee on Cancer <sup>(5)</sup>

### DEFINICIÓN:

#### Tumor Primario (T):

TX: tumor primario no puede ser evaluado.

T1a: tumor solitario menor o igual a 2 cm.

T1b: tumor solitario mayor a 2 cm sin invasión vascular.

T2: tumor solitario mayor a 2 cm con invasión vascular o múltiples tumores, pero ninguno mayor a 5 cm.

T3: múltiples tumores mayores a 5 cm.

T4: tumor solitario o múltiples tumores de cualquier tamaño, comprometiendo la rama principal de la vena porta o vena hepática, órganos adyacentes (excepto vesícula biliar) o perforación del peritoneo visceral.

#### Ganglios linfáticos regionales:

NX: ganglios linfáticos regionales no pueden ser evaluados.

N0: ausencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales.

N1: presencia de metástasis a ganglios linfáticos regionales.

#### Metástasis a distancia (M):

M0: ausencia de metástasis a distancia.

M1: metástasis a distancia.

#### Agrupamiento TNM

Estadio IA: T1ANOM0.

Estadio IB: T1BNOM0.

Estadio II: T2NOM0

Estadio IIIA: T3NOM0.

Estadio IIIB: T4NOM0.

Estadio IVA: T cualquiera N1 M0.

Estadio IVB: T cualquiera N cualquiera M1.

El índice de Child- Pugh.<sup>(6), (7)</sup> Evalúa la función hepática en los pacientes con cirrosis y fue utilizado en la selección de los casos para estudios clínicos con terapias sistémicas.

PUNTAJE	1	2	3
Bilirrubina Total (mg/dl)	1,0-1,9	2,0-2,9	>2,9
INR	<1,7	1,7-2,3	>2,3
Albumina (g/dl)	>3,5	2,8-3,5	<2,8
Ascitis	ausente	pequeña	moderada
Encefalopatía	ausente	grado 1 o 2	grado 3 o 4

Child-Pugh A: 5 a 6 puntos, supervivencia a 1 año 67%.

Child-Pugh B: 7 a 9 puntos, supervivencia a 1 año 37%

Child-Pugh C: 10 a 15 puntos, supervivencia a 1 año 18%.

### Escala EZ-ALBI

La clasificación del Barcelona Clinic Liver Cancer<sup>(8)</sup> Agrupa a los pacientes en cinco estadios e integra la clasificación del Child-Pugh y TNM con el estado funcional del paciente:

**Estadio 0:** tumor único < 2 cm; Child-Pugh A.

**Estadio A:** asintomático, tumor único < 5 cm o tres tumores menores a 3 cm; puede presentar hipertensión portal o bilirrubinas aumentada. Tasa supervivencia a 5 años 50-75%.

**Estadio B:** asintomático; Child-Pugh A-B; tumor multinodular, sin invasión vascular o metástasis. Tasa de supervivencia a 3 años 50%.

**Estadio C:** sintomático; Child-Pugh A-B, tumor con invasión vascular o metástasis ganglionares regionales o a distancia. Tasa de supervivencia a 6 meses 50%.

**Estadio D:** Síntomas importantes o Child- Pugh C. Tasa de supervivencia a 3 meses 50%.

## METODOLOGÍA

Para el siguiente consenso se realizó una revisión de diferentes bases de datos sobre aspectos relacionados al carcinoma hepatocelular: epidemiología, aspectos generales de la enfermedad, escalas de clasificación y tratamientos.

Se revisaron y analizaron los datos obtenidos en los estudios clínicos pivotaes sobre las terapias sistémicas para el manejo del hepatocarcinoma en los diferentes escenarios clínicos, se exponen acá las revisiones de los fármacos con los que contamos en nuestra región para el manejo de esta enfermedad.

Se utilizó para cada recomendación de tratamiento la jerarquización de niveles según el standard operating procedures for authors and templates de las guías clínicas ESMO.<sup>(9)</sup>

## ENFERMEDAD LOCAL O LOCORREGIONAL / NO METASTÁSICA

### ENFERMEDAD LOCAL O LOCOREGIONAL

- A. Neoadyuvancia  
No hay evidencia nivel I para recomendar el uso de fármacos en este escenario.
- B. Adyuvancia  
No hay evidencia nivel I para recomendar el uso de fármacos en este escenario.
- C. Terapias locales  
Quimioembolización  
TAE vs TACE

## TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA EL HEPATOCARCINOMA ESTADIO INTERMEDIO (BARCELONA B)

### 1. Embolización arterial con o sin quimioterapia

**En el manejo del carcinoma hepatocelular estadio Barcelona B (estadio intermedio) se recomienda el tratamiento de embolización arterial con o sin quimioterapia (doxorubicina o cisplatino). (I,A)**

**Estudio Clínico Aleatorizado:** Este ensayo clínico incluyó 903 pacientes con hepatocarcinoma irresecable y no candidatos para tratamiento curativo quirúrgico, los cuales fueron asignados a recibir embolización arterial o quimioembolización vs. manejo conservador. <sup>(10)</sup>

**Objetivo:** establecer la supervivencia global del tratamiento con quimioembolización o embolización arterial vs. manejo conservador en el manejo de los pacientes con hepatocarcinoma no candidatos a terapia curativa.

#### **Criterios de Inclusión:**

Ausencia de enfermedad tumoral extra hepática  
 Estadio funcional hepático Child Pugh C  
 Ausencia de sangrado gastrointestinal activo, encefalopatía, ascitis refractaria, invasión vascular  
 Adecuada función renal y pruebas de coagulación normales.

**Resultados:**

Después de una mediana de seguimiento de 21.7 meses se alcanzó una mejoría en la supervivencia de los pacientes asignados a embolización arterial y quimioembolización en comparación con manejo conservador (HR: 0.47; 95%CI: 0.25-0.91;  $p=0.025$ ). La tasa de supervivencia al año fue de 75-82% para los sujetos que recibieron una terapia endovascular vs 63% para el grupo control ( $p=0.009$ )

**Eventos adversos:**

Se reportaron más eventos adversos en el grupo de tratamiento endovascular, siendo los más frecuentes colecistitis, infartos hepáticos, y procesos sépticos.

Otros ensayos clínicos han determinado el efecto del agente de quimioterapia empleado en el proceso de la embolización arterial. En un ensayo clínico se comparó prospectivamente el uso de una emulsión de lipiodol y cisplatino vs. una suspensión de epirrubicina y lipiodol. En este ensayo, no hubo diferencias significativas en la respuesta tumoral obtenida a los 3 y 6 meses, ni en los efectos adversos ocurridos posterior al procedimiento. <sup>(11)</sup>

En el estudio clínico de Brown KT, y colegas se demostró la similitud de respuesta y de supervivencia global con el uso de la técnica de embolización arterial o quimioembolización con microesferas cargadas de epirrubicina (HR: 1.31; 95%CI: 0.81-2.12;  $p=0.11$ ). Este ensayo clínico realizado con 101 pacientes de diferentes estadios clínicos (Barcelona A, B y C) evidenció además una similitud en la tasa de complicaciones por el síndrome de post-embolización ocurrido después del procedimiento. <sup>(12)</sup>

En línea con el estudio previo, dos meta-análisis disponibles que compararon el uso de TAE vs TACE han llegado a conclusiones similares. En específico, no se encontraron diferencias en las tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión, ni en la supervivencia global en los ensayos incluidos. Sin embargo, los eventos adversos fueron más frecuentes en el grupo de pacientes que recibieron quimioterapia. <sup>(13)</sup> y <sup>(14)</sup>

## ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA / METASTÁSICA

### PRIMERA LÍNEA DE TRATAMIENTO

## 1. Atezolizumab + Bevacizumab

Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado recombinante que se une al factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) inhibiendo así su interacción con el receptor y neutralizando la actividad biológica.

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de tipo IgG1 que se une directamente a PDL1 proporcionando un bloqueo de los receptores PD1 y B7.1, llevando a la inhibición de la respuesta inmune mediada por PDL1/PD1 reactivando así la respuesta inmune antitumoral. La aprobación del uso de esta terapia de combinación fue dado por la FDA en mayo del 2020 de acuerdo a los resultados obtenidos en el ensayo clínico IMbrave150 el cual se trata de un estudio fase III, global, multicéntrico y aleatorizado que valoró el uso de atezolizumab + bevacizumab versus sorafenib en paciente con HCC avanzado como tratamiento sistémico de primera línea, demostrando un sustancial beneficio clínico en los objetivos primarios supervivencia global y supervivencia libre de progresión. <sup>(15)</sup>

### Objetivo

Determinar la eficacia y seguridad de la combinación de atezolizumab + bevacizumab vs sorafenib como primera línea de tratamiento sistémico en pacientes con hepatocarcinoma irreseccable/avanzado.

**Objetivo principal:** supervivencia libre de progresión y supervivencia global.

**Objetivos secundarios:** tasas de respuesta objetiva, duración de la respuesta, calidad de vida, perfil de toxicidad.

### Criterios de inclusión

De acuerdo a los criterios de selección del estudio la indicación de esta terapia es en el escenario de enfermedad localmente avanzada no resecable sin posibilidad de ofrecer terapias locoregionales o que han progresaron a estas, así como enfermedad avanzada y que no hayan recibido tratamiento sistémico previo, presentar un adecuado estado funcional (ECOG 0-1) además de una funcionalidad hepática conservada (determinado como Child Pugh A).

Se excluyeron del estudio pacientes con historia de enfermedad autoinmune, coinfección de hepatitis B o C y presencia de várices esofágicas o gástricas no tratadas o parcialmente tratadas cuyo riesgo de sangrado variceal es alto.

### Aleatorización

Los participantes fueron aleatorizados 2:1 para recibir atezolizumab 1200 mg + bevacizumab 15 mg/kg cada 3 semanas intravenoso o sorafenib 400 mg cada 12 horas vía oral. Recibían el tratamiento hasta presentar efectos tóxicos intolerables o pérdida del beneficio clínico.

No se permitían modificaciones en las dosis en el grupo de atezolizumab + bevacizumab, pero sí en el grupo de sorafenib. En los pacientes que debían discontinuar el atezolizumab o el bevacizumab por eventos adversos sí se les permitía continuar con monoterapia.

### Resultados

El estudio alcanzó los objetivos primarios: en términos de SG se demostró beneficio a favor del uso de atezolizumab + bevacizumab con una mediana de SG de 19.2 meses en comparación con 13.4 meses con sorafenib (HR 0.66; 95% IC, 0.52-0.85;  $p=0.0009$ ). Estimando tasas de supervivencia a los 6 y 12 meses de 84.8% y 67.2% con la terapia de combinación.

La mediana de SLP con atezolizumab + bevacizumab fue de 6,8 meses (IC del 95%, 5,7-8,3) versus 4,5 (IC del 95%, 4,0-5,6) con sorafenib (HR 0,59 (IC del 95%, 0,47-0,76;  $p < 0,0001$ ), siendo la SLP a los 6 meses de 54.5% vs 37.2% a favor del uso de la terapia de combinación.

Se demostró también un beneficio en el tiempo de deterioro en calidad de vida en los pacientes que recibieron atezolizumab + bevacizumab.

Sobre los hallazgos del estudio IMBRAVE150 se concluye que la combinación de atezolizumab + bevacizumab debe ser considerado como el nuevo estándar de tratamiento en el contexto de primera línea en pacientes con carcinoma hepatocelular irsecable/avanzado.

### Eventos adversos

Los eventos adversos de cualquier grado se reportaron en el 98.2% del grupo atezolizumab + bevacizumab y en el 98.7% del grupo de sorafenib, siendo los eventos grado 5 un 4.6% con la terapia de combinación y 5.8% con el sorafenib.

Los eventos secundarios más frecuentes en el grupo de tratamiento con atezolizumab-bevacizumab fueron: hipertensión arterial (grado  $\geq 4$  en el 15.2%), fatiga, proteinuria y elevación de transaminasas.

### Conclusiones

De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio IMbrave150 conside-

ramos como terapia estándar de 1º línea la combinación de atezolizumab + bevacizumab y dentro del perfil adecuado de paciente para recibir dicha terapia: ECOG 0-1, portador de hepatopatía crónica catalogada como Child Pugh A, sin evidencia de várices esofágicas o ya tratadas, no coinfección de hepatitis B/C, sin eventos cardiovasculares como infarto agudo del miocardio o evento cerebral vascular en los 3 meses previos al inicio del tratamiento, no portador de enfermedad autoinmune y no estar en tratamiento con anticoagulantes. (I,A)

## 2.Sorafenib

El sorafenib es un inhibidor multiquinasa de uso oral que ha demostrado ser activo en el manejo de los pacientes con hepatocarcinoma estadio Barcelona C o irreseccable. (I,A)

Estudio SHARP Este ensayo clínico asignó a 602 pacientes con hepatocarcinoma avanzado (estadio Barcelona C o pacientes no elegibles o que hubieran progresado a terapias locorregionales o quirúrgicas) a recibir placebo o sorafenib 400 mg bid vo, en una proporción 1:1. <sup>(16)</sup>

Objetivo: establecer la supervivencia global y el tiempo a la progresión sintomática del sorafenib en comparación con placebo en pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable o Barcelona C.

### **Criterios de Inclusión:**

Estadio funcional ECOG 0 – 2

Expectativa de vida mayor a doce semanas

Puntaje de función hepática según la escala Child-Pugh de A.

Adecuada función hematológica, y renal (conteo de plaquetas mayor de 60 mil/uL, hemoglobina mayor de 8.5 g/dl, INR menor de 2.3, albúmina mayor de 2.8 g/dl, bilirrubina total menor de 3 mg/dl; alanino y aspartato transaminasas menor de 5 veces el valor superior sérico, creatinina menor de 1.5 veces el valor superior sérico)

No podían haber recibido ninguna terapia sistémica previamente.

Enfermedad medible según criterios RECIST

### **Resultados:**

Los resultados de este ensayo clínico demostraron que el uso de sorafenib se asoció a una reducción significativa del riesgo de mortalidad del 31% (Hazard ratio: 0.69; IC95%: 0.55-0.87;  $p < 0.001$ ). La mediana de supervivencia en el grupo tratado con sorafenib fue de 10.7 meses vs 7.9 meses en el grupo asignado a placebo, siendo la supervivencia al año

de 44% y 33%, respectivamente. Esto se traduce en una reducción de riesgo absoluto de mortalidad del 11% al año, lo cual implica un número necesario para tratar de 9 pacientes en este período de tiempo. La variable secundaria de eficacia de tiempo a la progresión también se afectó positivamente en el grupo que recibió sorafenib, con una reducción relativa de los eventos de progresión del 48% (HR: 0.58; IC 95%: 0.45-0.74).

#### **Eventos adversos:**

Los eventos adversos más frecuentes grado 3 – 4 fueron:

Síndrome mano-pie (8%), fatiga (4%), diarrea (8%), dolor abdominal (2%), hipertensión arterial (2%).

Estudio ASIAN PACIFIC Este estudio asignó, en una proporción 2:1, a 226 pacientes con carcinoma hepatocelular irreseccable o avanzado para recibir sorafenib 400 mg bid vo o placebo. <sup>(17)</sup>

#### **Criterios de inclusión:**

Estado funcional ECOG 0 – 2

Estadio funcional hepático según la escala Child Pugh de A

Expectativa de vida de más de doce meses

Adecuada función hematológica y renal. (conteo de plaquetas mayor de 60 mil/uL, hemoglobina mayor de 8.5 g/dl, INR menor de 2.3, albúmina mayor de 2.8 g/dl, bilirrubina

total menor de 3 mg/dl; alanino y aspartato transaminasas menor de 5 veces el valor superior sérico, creatinina menor de 1.5 veces el valor superior sérico)

Sin tratamiento sistémico previo.

Enfermedad medible según criterios RECIST

#### **Resultados:**

En este estudio fase III se demostró una reducción significativa de la mortalidad (HR: 0.68; IC 95%: 0.50-0.93; p=0.014), la mediana de supervivencia fue de 6.5 meses en el brazo asignado a sorafenib vs. 4.2 meses en el grupo que recibió placebo.

#### **Eventos adversos:**

Los eventos adversos grado 3 o 4 más frecuentes consistieron en: síndrome mano-pie (16%), diarrea (6%), hipertensión arterial (2%) y fatiga (3.4%). La mayoría de estos efectos secundarios resolvieron con ajuste de dosis (18.8%).



### Estudios de “vida real”

Los hallazgos de los estudios clínicos fase III mencionados han sido replicados en diversas cohortes en “estudios de vida real”. En el mayor de estos seguimientos, el registro GIDEON (Marrero JA, Kudo M, Venook AP, et al. Observational registry of sorafenib use in clinical practice across Child-Pugh subgroups: The GIDEON study. J Hepatol 2016; 65: 1140-1147), se demostró la efectividad del fármaco sorafenib con una mediana de supervivencia de hasta 13.6 meses en los sujetos con estadio funcional hepático Child-Pugh A. En sujetos costarricenses, se ha demostrado una eficacia similar a los ensayos precedentes, con una tasa de supervivencia al año del 47.7% <sup>(18)</sup>

## SEGUNDA LÍNEA DE TRATAMIENTO

### 1. Regorafenib

Regorafenib es un inhibidor de múltiples cinasas intracelulares unidas a la membrana celular, involucradas en múltiples procesos celulares como la oncogénesis, angiogénesis y mantenimiento de microambiente tumoral. <sup>(19)</sup>

La aprobación del uso de esta terapia fue dado por la FDA en abril del 2017 de acuerdo a los resultados obtenidos en el ensayo clínico RESORCE el cual se trata de un estudio fase III, global, multicéntrico y aleatorizado a doble ciego que valoró el uso de regorafenib 160 mg cada día vía oral versus Placebo en paciente con HCC avanzado y progresión al tratamiento sistémico de primera línea Sorafenib, demostrando un beneficio clínico en el objetivo primario supervivencia global y en el objetivo secundario supervivencia libre de progresión. (I, A)

### Objetivo

Determinar la eficacia y seguridad del Regorafenib vs placebo como segunda línea de tratamiento sistémico en pacientes con hepatocarcinoma irreseccable /avanzado.

**Objetivo principal:** supervivencia global.

**Objetivos secundarios:** supervivencia libre de progresión, tasas de respuesta objetiva, tiempo a la progresión y perfil de toxicidad.

### Criterios de inclusión

Diagnóstico de HCC en el escenario de enfermedad localmente avanza-

da no resecable o metastásica (BCLC B-C) no candidata a terapias locales. Progresión a primera línea de terapia sistémica con sorafenib. Adecuado estado funcional (ECOG 0-1). Funcionalidad hepática conservada (determinado como Child Pugh A).

Se excluyeron del estudio pacientes que recibieran cualquier otra terapia sistémica previa diferente al Sorafenib para el tratamiento del HCC o que descontinuaran el Sorafenib por toxicidad.

### **Aleatorización**

Los participantes fueron aleatorizados 2:1 para recibir regorafenib 160 mg cada día vía oral por 3 semanas en ciclos de 4 semanas versus placebo a la misma dosis. Recibían el tratamiento hasta presentar efectos tóxicos intolerables o pérdida del beneficio clínico.

La interrupción del tratamiento o la reducción de dosis (para 120 mg a 80 mg) fueron permitidas para manejo de la toxicidad. La dosis de regorafenib podía ser aumentada a máximo 160 mg de acuerdo con discreción del clínico cuando la toxicidad resolviera. Si fuera necesario otra reducción de dosis se descontinuaba el tratamiento.

### **Hallazgos**

El estudio alcanzó el objetivo primario: los resultados obtenidos en términos de SG demostraron beneficio a favor del uso de regorafenib con una mediana de SG de 10,6 meses en comparación con 7,8 meses con placebo (índice de riesgo [HR] 0,62; 95% IC, 0,5-0,78;  $p < 0,001$ ).

La mediana de SLP con regorafenib fue de 3,1 meses (IC del 95%, 2,8-4,2) versus 1,5 meses (IC del 95%, 1,4-1,6) con placebo (HR 0,46, IC del 95%, 0,37-0,56;  $p < 0,0001$ ).

Se demostró también un beneficio en el tiempo a la progresión en los pacientes que recibieron regorafenib y tasas de respuesta objetiva del 10% con regorafenib versus 4% con placebo.

Sobre los hallazgos del estudio RESORSE se concluye que el tratamiento con regorafenib aumenta la supervivencia global de los pacientes con HCC que tuvieron progresión de la enfermedad durante la primera línea de tratamiento con sorafenib.

### **Eventos adversos**

Aproximadamente el 60% de los pacientes que recibieron el regorafenib necesitaron una reducción de dosis.

Los eventos adversos de cualquier grado se reportaron en el 100% del grupo de regorafenib y en el 93% del grupo de placebo. Los eventos adversos grado 3 o 4 en el brazo de tratamiento con regorafenib fueron hipertensión arterial en 15%, síndrome mano-plantar en 13%, fatiga en 9% y diarrea en 3%.

## 2. Ramucirumab

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal (mAb) de inmunoglobulina G1 humana (IgG1)

Que inhibe la activación del ligando de VEGFR2

Estudio REACH-2 (26 de julio de 2015 y el 30 de agosto de 2017)

Pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado tratados previamente con Sorafenib y concentraciones elevadas de  $\alpha$ -fetoproteína, con mal pronóstico. (I, A)

**Objetivo:** establecer la eficacia de ramucirumab en pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado con niveles de  $\alpha$ -fetoproteína de 400 ng / ml o mayores. <sup>(20)</sup>

REACH-2: Ensayo de fase 3 aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, realizado en 92 hospitales, clínicas y centros médicos en 20 países.

### **Criterio de Inclusión:**

Mayores de 18 años

Carcinoma hepatocelular confirmado histológicamente o citológicamente, o paciente con HCE más imágenes de carcinoma hepatocelular.

Enfermedad en estadio B o C de Barcelona Clinic Liver Cancer

Enfermedad hepática Child-Pugh clase A.

ECOG estados de 0 o 1.

Concentración de  $\alpha$ -fetoproteína de 400 ng / ml o mayores.

Haber recibido previamente sorafenib como primera línea de tratamiento.

### **Aleatorizados:**

Los participantes fueron asignados al azar (2: 1) a través de un sistema de respuesta web interactivo con una secuencia aleatoria generada por computadora a recibir 8 mg / kg de ramucirumab intravenoso cada 2 semanas o placebo.

**Objetivo principal:** supervivencia.

**Objetivo secundarios:**

1. Supervivencia libre de progresión
2. Valorar respuesta objetiva.
3. Tiempo hasta la progresión radiográfica.
4. Seguridad

Hallazgos: 292 pacientes, 197 al grupo de ramucirumab y 95 al grupo de placebo.

Mediana de seguimiento de 7, 6 meses (IQR 4 · 0-12.5).

Mediana de supervivencia global (8.5 meses [95% CI 7 · 0-10.6] vs 7.3 meses [5 · 4-9 · 1]: hazard ratio [HR] 0 · 710 [95% CI 0 · 531-0 · 949]; p = 0 · 0199).

Supervivencia libre de progresión (2.8 meses [2 · 8-4 · 1] vs 1.6 meses [1 · 5-2 · 7]; 0 · 452 [0 · 339-0 · 603]; p <0 · 0001) mejoraron significativamente en el grupo de ramucirumab en comparación con el grupo de placebo.

La proporción de pacientes con una respuesta objetiva no difirió significativamente entre los grupos (nueve [5%] de 197 frente a uno [1%] de 95; p = 0 · 1697).

**Eventos adversos:**

Grado 3 o 4, en menos del 5% de los pacientes.

Hipertensión: (25 [13%] en el grupo de ramucirumab versus cinco [5%] en el grupo de placebo).

Hiponatremia: (11 [6 %] frente a 0)

Elevación de aspartato aminotransferasa (seis [3%] frente a cinco [5%]).

REACH-2 cumplió el objetivo principal, mostrando una mejor supervivencia global para ramucirumab en comparación con placebo en pacientes con carcinoma hepatocelular y concentraciones de  $\alpha$ -fetoproteína de al menos 400 ng / ml que habían recibido previamente sorafenib.

## CONCLUSIONES

En conclusión, recomendamos el siguiente esquema de tratamiento para el manejo de hepatocarcinoma:

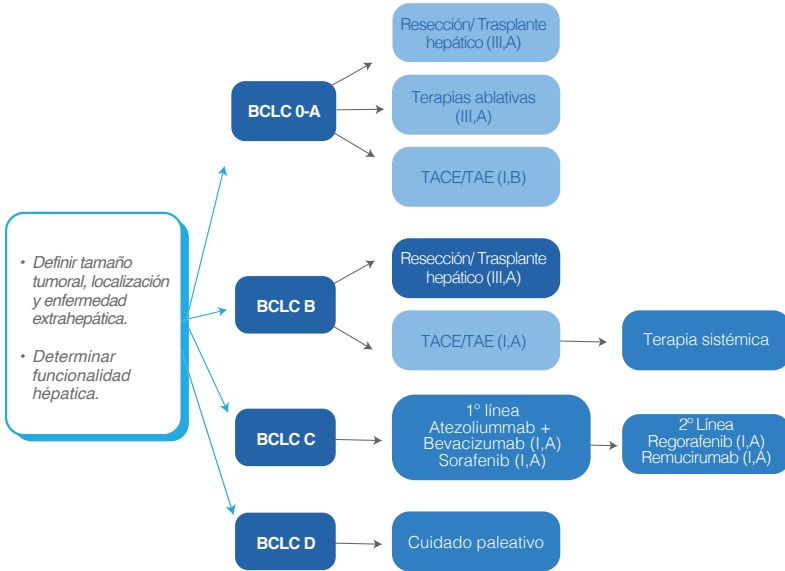


Figura1 Algoritmo de manejo del carcinoma hepatocelular de acuerdo al estado clínico según la clasificación BCLC

## REFERENCIAS

### Generalidades

1. International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. Can- cer today (<https://gco.iarc.fr/today/home>).
2. World Health Organization. Projections of mortality and causes of death, 2016 to 2060 ([http://www.who.int/healthinfo/global\\_burden\\_disease/projections/en/](http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/projections/en/))
3. Papatheodoridis GV, Dalekos GN, Yurdaydin C et al. Incidence and predictors of hepatocellular carcinoma in Caucasian chronic hepatitis B patients receiving entecavir or tenofovir. *J Hepatol* 2015; 62: 363–370.
4. Yatsuji S, Hashimoto E, Tobarí M et al. Clinical features and outcomes of cirrhosis due to non-alcoholic steatohepatitis compared with cirrhosis caused by chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol* 2009; 24: 248–254.
5. (Kamarajah SK, Frankel TL, Sonnenday C et al. Critical evaluation of the American Joint Commission on Cancer (AJCC) 8th edition staging system for patients with hepatocellular carcinoma (HCC): a Surveillance, Epidemiology, End Results (SEER) analysis. *J Surg Oncol* 2018; 117:644–650):
6. Child CG, Turcotte JG. Surgery and portal hypertension. In: *The liver and portal hypertension*. Edited by CG Child. Philadelphia: Saunders 1964:50-64.
7. Pugh RN, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *Br J Surg.* 1973 Aug;60(8):646–9)
8. Forner A, Reig M, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. *Lancet* 2018; 391:1301–1314
9. ESMO Standard Operating Procedures (SOPs) for Clinical Practice Guidelines (CPGs) and ESMO Magnitude of Clinical Benefit (ESMO-MCBS) scores ESMO Guidelines Committee (GLC) Hepatocarcinoma Local / No metastásico
10. Llovet JM , Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, et al. *Lancet* 2002; 359:1734-1739.
11. (Sahara S, Kawai N, Sato M, Minamiguchi H, Nakai M, Takasawa I, et al. Prospective comparison of transcatheter arterial chemoembolization with Lipiodol-epirubicin and Lipiodol-cisplatin for treatment of recurrent hepatocellular carcinoma. *Jap J Radiol* 2010; 28:362-368)

12. Brown KT, Do RK, Gonen M, Getrajdman GI, Sofocleous CT, Jarnagin WR, et al. Randomized trial of hepatic artery embolization for hepatocellular carcinoma using doxorubicin-eluting microspheres compared with embolization with microspheres alone. *J Clin Oncol* 2016; 34:2046-2053
13. Xie ZB, Ma L, Bo X, Bai T, Ye JZ, Zhong JH, et al. Transarterial embolization with or without chemotherapy for advanced hepatocellular carcinoma: a systematic review. *Tumor Biol* 2014; 35:8451-8459
14. Facciorusso A, Bellanti F, Villani R, Salvatore V, Muscatiello N, Piscaglia F, et al. Transarterial chemoembolization vs bland embolization in hepatocellular carcinoma: A meta-analysis of randomized trials. *United European Gastroenterol J* 2017; 5(4): 511–518 Hepatocarcinoma Irresecable / Metastásico
15. Finn R, Qin S, Ikeda M, Galle P, et al. Atezolizumab plus bevacizumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *The New England Journal of Medicine* 2020: 382:1894-1905
16. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med.* 2008; 359(4):378-390.
17. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol* 2009; 10:25-34)
18. Ramos-Esquivel A. Efectividad del sorafenib en el carcinoma hepato celular avanzado. *Rev Med Universidad de Costa Rica* 2018; 12:doi: 10.15517/RMUCR.V12I1.34607
19. Bruix J, Qin S, Merle P et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389: 56–66
20. Zhu AX et al. *Lancet Oncol.* Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial 2015;16:859-870

## ANEXOS:

### *Declaración de conflictos de interés:*

A todos los miembros de ACOMED que participaron en la elaboración de los consensos se les solicitó como requisito completar un declaración de conflictos de interés. Estas declaraciones están en custodia de la Junta Directiva de ACOMED en sus oficinas en San José , Costa Rica. Ninguna de las declaraciones de los participantes estuvieron potencialmente relacionadas con el contenido de los consensos.



# CÁNCER DE MAMA

SAN JOSÉ, COSTA RICA 2021

CONSENSO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER



## ABREVIATURAS

**IA:** Inhibidor de aromatasa)

**SLP:** supervivencia libre de progresión

**SG:** Supervivencia general o supervivencia global

**ABC5:** Advanced breast cancer 5

**SABCS:** San Antonio Breast Cancer Symposium

**ASCO:** American Society of Clinical Oncology

**ESMO:** European Society of Medical Oncology

**iCDK 4/6:** Inhibidores de ciclinas dependientes de kinasas

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama actualmente es el tumor maligno más frecuente en mujeres a nivel mundial. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, se estima que 508000 mujeres mueren anualmente debido a esta enfermedad, y que según GLOBOCAN, el 58% de estas muertes ocurren en países menos desarrollados. Con respecto a las tasas de supervivencia estas varían mucho a nivel mundial, con reportes que muestran cifras desde un 80% en Norteamérica hasta 40% en países en vías de desarrollo, por ejemplo, en América Latina la tasa reportada de supervivencia por cáncer de mama ronda el 70%. En Costa Rica la tasa de supervivencia a 5 años es de un 86% de acuerdo a los datos del Ministerio de Salud es lo tanto cada día hay más sobrevivientes de cáncer de mama, En los estadios avanzados grandes avances se han realizado con nuevas terapéuticas que mejoran la supervivencia libre de progresión, así como la supervivencia general. Esta guía pretende mostrar los fármacos actualizados en los diferentes escenarios del cáncer de mama que han mostrado ventajas en diferentes variables.

## METODOLOGÍA

Se procedió a la revisión de las principales bases de revistas indexadas incluidas NCBI, Scopus, Embase, Cielo, Latindex, etc. Así como se analizaron los consensos de ASCO, ESMO, NCCN, en sus últimas versiones. Se realizó además reunión con dos expertos internacionales para consolidar la información (Dra. Ana Lluch, Dr. Carlos Barrios). Una vez obtenida toda la información se procedió a jerarquizar las recomendaciones de acuerdo a *Standard Operating Procedures for Authors and templates for ESMO Clinical Practice Guidelines*. Y se procedió a la votación interna del grupo para dejar las recomendaciones para cada situación en el manejo del cáncer de mama.

### ELABORADO POR:

Silvia Alfaro Cartín  
Dennis Brenes Redondo  
María Ileana González Herrera  
Denis Landaverde Recinos  
Carlos Zúñiga Orlich

### FECHA DE EMISIÓN:

Julio 2021

### FECHA DE ACTUALIZACIÓN

Junio 2023

## ENFERMEDAD LOCAL O LOCORREGIONAL / NO METASTASICA

### **Cáncer de mama Receptor Hormonal Positivo, HER2 negativo:**

Debe recibir tratamiento adyuvante antiestrogénico por 5 a 10 años dependiendo del riesgo, en el caso de mujeres premenopáusicas de alto riesgo se recomienda fuertemente ablación ovárica y el uso de terapia antiestrogénica como tamoxifeno o inhibidor de aromatasa según el caso. (IA)

En este momento no se puede recomendar el uso de icdk de manera rutinaria en la adyuvancia (IB)

Sobre el uso de ick 4/6 en la adyuvancia en cáncer de mama receptor hormonal positivo y Her2 negativo, hay estudios negativos a la fecha como el PALLAS, PENELOPE B, con respecto al uso de Palbociclib, sin embargo el estudio MONARCHE, con el uso de abemaciclib, en paciente de alto riesgo con 1 a 3 ganglios linfáticos involucrados, tumores de 5 cm al menos, grado 3, o ki67 mayores a 20%, reporta una mejoría en supervivencia libre de enfermedad invasiva a 2 años de un 92.3% vs 89,3% en el grupo que recibe solo tratamiento hormonal adyuvante. Está pendiente información sobre el uso de inhibidores del parp en adyuvancia en pacientes portadoras de mutaciones en BRCA tanto en el grupo de pacientes receptor hormonal positivo como triple negativas.

## CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

### *Sobre la Capecitabina*

**Neoadyuvancia:** No hay evidencia nivel I para recomendar su uso en este escenario

**Adyuvancia:** En pacientes con cáncer triple negativo localmente avanzado que no alcancen respuesta patológica completa con la quimioterapia neoadyuvante se recomienda el uso de capecitabina adyuvante (IB)

En el estudio fase III CREATE-X, realizado en Japón y Corea, se evaluó el uso de capecitabina adyuvante en mujeres con cáncer de mama HER-2 negativo que no alcanzaron la respuesta patológica completa después de neoadyuvancia. Se aleatorizaron 910 pacientes a terapia con capecitabina 2500 mg/m<sup>2</sup> del día 1 al 14 cada 3 semanas por 8 ciclos vs grupo control. Dentro de los resultados y el análisis de subgrupos se observó que dentro de las mujeres con cáncer triple negativo, la tasa de SLE fue del 69.8% en el grupo de capecitabina vs 56.1% en el grupo control (HR para recurrencia de 0.58), y la tasa de SG fue de 78.8% vs 73% (HR

para muerte de 0.52). En cuanto a seguridad el síndrome mano-pie se presentó en el 73.4% de los pacientes

En un metaanálisis de 8 estudios del uso de capecitabina adyuvante o neoadyuvante no hubo diferencias en cuanto a SG o SLE. No obstante, cuando se evaluó en los pacientes con tumores triple negativos si hubo una mejoría significativa en cuanto a SLE (HR 0.72 vs 1.01).

### *Sobre el uso de platinos*

**Neoadyuvancia:** En pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado se podría considerar el uso de carboplatino en el contexto neoadyuvante, de preferencia en pacientes con sospecha o mutación confirmada del BRCA. (IA)

**Adyuvancia:** No hay evidencia nivel I para recomendar su uso en este escenario

El agregar carboplatino a la quimioterapia neoadyuvante está basado en los estudios GeparSixto y el CALGB 40603, ambos estudios fase II, y el ensayo fase III BrightNess. En el primer estudio mencionado se evaluaron pacientes con cáncer de mama triple negativo y HER-2 positivo; y se observó en el grupo de pacientes triple negativas que la tasa de respuesta patológica completa (PCR) fue del 57% en las cuales se adicionó el carboplatino versus el 42.7% en las que no lo recibieron. En la cohorte posteriormente estudiada, 291 pacientes de las 315 iniciales se evaluaron con muestras del ADN para búsqueda de mutaciones del BRCA, con una PCR del 56.8% en el grupo de carboplatino y de 41.4% en el grupo que no recibió carboplatino. Del total de pacientes 50 (17.2%) mostraron alguna mutación del BRCA; sin embargo, no hubo diferencias en las PCR entre las pacientes mutadas que recibieron carboplatino y las que no (65.4% vs 66.7%).

Mientras tanto el ensayo CALGB 40603 analizó la adición de carboplatino a la quimioterapia neoadyuvante (paclitaxel semanal #12, seguido de doxorubicina y ciclofosfamida #4); con o sin la adición de bevacizumab en un diseño 2 x 2 factorial. La PCR aumentó del 41 al 54% (p menor 0.05) con la adición del carboplatino al paclitaxel semanal, pero con un aumento significativo en las tasas de neutropenia y trombocitopenia.

Por otra parte, el ensayo BrightNess estudió el uso de carboplatino con la adición o no del inhibidor del PARP velaparib. Se trató de un análisis fase III, internacional, aleatorizado, doble ciego, con cáncer de mama triple negativo estadio clínico II-III, que fueron tratadas en el contexto neoadyuvante a recibir tres esquemas inicialmente: paclitaxel solo,

paclitaxel + carboplatino, paclitaxel + carboplatino + veliparib; en una siguiente fase todos los pacientes recibieron doxorubicina y ciclofosfá-mida. Dentro de los resultados la proporción de pacientes que alcanzó PCR fue mayor en el grupo de paclitaxel, carboplatino y veliparib en comparación que los que recibieron solo paclitaxel (53% vs 31%), pero no existió diferencia en PCR entre el grupo de paclitaxel + carboplatino + veliparib y el grupo de paclitaxel + carboplatino (53% vs 58%).

## CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO:

### Tratamiento neoadyuvante

Pacientes con cáncer de mama estadio clínico II (alto riesgo) o III Her-2 positivo tienen indicación de tratamiento neoadyuvante. Se recomienda quimioterapia más trastuzumab y pertuzumab. IIA

Pertuzumab más trastuzumab más quimioterapia está indicado como tratamiento preoperatorio y ha demostrado mejoría significativa en respuesta patológica completa comparado con solo quimioterapia y trastuzumab. Estudio NEOSPHERE: pertuzumab más trastuzumab y docetaxel preoperatorio demuestra incremento significativo en pCR en la mama. Estudio TRYPHAENA: pertuzumab más trastuzumab más quimio-terapia (régimen de antraciclinas o libre de antraciclinas) preoperatorio mostró beneficio clínico en pCR en todos los brazos de tratamiento.

Las pacientes que reciben tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y trastuzumab con o sin pertuzumab, deben recibir terapia anti-Her2 en el escenario adyuvante, lo cual se selecciona de acuerdo con la respuesta patológica posterior al tratamiento neoadyuvante de la siguiente forma:

**Enfermedad residual:** tumor presente en la pieza de patología después del tratamiento neoadyuvante con quimioterapia y anti-Her2. Se recomienda T-DM1 adyuvante por 14 ciclos. IA

El estudio KATHERINE que reclutó 1486 pacientes con cáncer de mama Her2 positivo con enfermedad residual invasiva después de quimio-terapia neoadyuvante y terapia antiher2 demostró que T-DM1 versus trastuzumab adyuvante mejora en forma significativa la supervivencia libre de enfermedad invasiva hasta una 50%.

**No Enfermedad residual:** Pacientes quienes tienen respuesta patológica completa se recomienda trastuzumab adyuvante (IA) con o sin pertuzumab a completar 1 año. Recomendación de expertos

### Tratamiento Adyuvante

Enfermedad muy temprana como estadios clínicos T1b N0, el uso de tratamiento adyuvante debe ser discutido, la recomendación internacional es tratar con quimioterapia más trastuzumab los tumores mayores a 5mm y que reciban tratamiento adyuvante, principalmente sin son receptor hormonal negativo. No se recomienda tratamiento medico adyuvante a tumores menores a 5mm y ganglio negativo. (IIA)

Tumores pequeños, con ganglios negativos se recomienda tratamiento quirúrgico inicial y valorar tratamiento adyuvante. Tumores menores a 2cm y ganglio negativo en mujeres postmenopáusicas, se recomienda tratamiento adyuvante con paclitaxel semanal por 12 semanas y trastuzumab adyuvante por 1 año. (IIA)

Tumores iguales o mayores a T2 o ganglio positivo que tuvieron manejo quirúrgico inicial (sin tratamiento medico neoadyuvante) deben recibir quimioterapia adyuvante mas trastuzumab con o sin pertuzumab. (IA)

Indicación de tratamiento adyuvante con pertuzumab mas trastuzumab adyuvante provienen del ensayo fase III APHINITY, con más de 4800 pacientes con cáncer de mama operable con ganglios positivos o de alto riesgo, o con ganglios negativos, HER2 positivos y operables fueron asignados a quimioterapia y trastuzumab con pertuzumab o placebo. En una mediana de seguimiento de 45 meses, los pacientes que recibieron pertuzumab experimentaron una mejor supervivencia libre de enfermedad invasiva de tres años en comparación con los que recibieron placebo.

El análisis de subgrupos planificado previamente mostró que pertuzumab mejoró la supervivencia de enfermedad invasiva a los tres años entre aquellos con enfermedad con ganglios positivos. La magnitud de las mejoras en las tasas de recurrencia con pertuzumab que con placebo pareció ser mayor entre los pacientes con tumores con receptores hormonales negativos que en aquellos con tumores con receptores hormonales positivos.

**Trastuzumab más quimioterapia** está indicado como tratamiento adyuvante en tumores her-2 positivo. IA

Estudio NSABP B-31 incluyó pacientes con tumores Her-2 positivo ganglio positivo a recibir quimioterapia con antraciclina y paclitaxel. El estudio NCCTG N9831 incluyó pacientes similares, ganglio positivo

o negativo, con tumores mayor a 1 cm, receptor hormonal positivo o negativo. Ambos estudios se analizaron en conjunto con 4045 pacientes, se documentó reducción en el riesgo de recurrencia y reducción en el riesgo de muerte. Supervivencia libre de enfermedad fue similar en ambos estudios.

Estudio HERA con 5081 pacientes que recibieron trastuzumab por 1 -2 años sin comparador, ganglios positivo o negativo, con tumores mayor a 1 cm, después de tratamiento local y quimioterapia estándar, demostró reducción de recurrencia, con beneficio en supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad a 8 años de seguimiento.

Estudio BCIRG 006 aleatorizó 3222 mujeres con cáncer de mama Her-2 positivo ganglio positivo o negativo a recibir tratamiento con carboplatino, docetaxel con o sin trastuzumab lo cual demostró beneficio en supervivencia libre de enfermedad y beneficio en supervivencia global.

Estudio FinHer con 1010 mujeres con similares características a los estudios previos también documenta beneficio en el riesgo de recurrencia y supervivencia global.

### **Lapatinib**

Se estudió como tratamiento adyuvante en cáncer de mama Her-2 positivo, ya sea como sustitución del trastuzumab o adicionándolo y fue inferior a trastuzumab como agente único, y la adición de lapatinib a trastuzumab no mejoró la supervivencia libre de enfermedad, por lo cual no se recomienda en este escenario. (IE)

**Neratinib**, es un medicamento no registrado, ni disponible en nuestro país a la fecha, sin embargo, el mismo ha demostrado mejoría en tasa de recurrencia cuando se utiliza como tratamiento adyuvante secuencial a trastuzumab, principalmente en pacientes con tumores grandes y receptor hormonal positivo. (IA)

Estudio fase III de 2840 mujeres con cáncer de mama temprano Her-2 positivo, que completaron 1 año de trastuzumab adyuvante y recibían neratinib tenían mejoría a 5 años en supervivencia libre de enfermedad, con tendencia a mayor beneficio en los tumores receptor hormonal positivo que los receptor hormonal negativo. No hay datos de seguridad y eficacia de uso de neratinib en pacientes quienes utilizaron pertuzumab adyuvante.

## ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA / METASTÁSICA

### *Cáncer de mama receptor hormonal positivo, HER2 negativo.*

En la primera Línea de tratamiento enfermedad localmente avanzada y/o metastásica, en cáncer de mama Her2 negativo, receptor estrogénico positivo sin crisis visceral. Debe incluirse **un inhibidor CDK 4/6 (palbociclib, abemaciclib o ribociclib)** combinado con terapia antiestrogénica y esto debe ser considerado el estándar de tratamiento al menos que exista alguna contraindicación, existe beneficio sustancial en términos de Supervivencia Libre de Progresión, mejora la calidad de vida y aumenta la supervivencia general. (IA)

El iCDK4/6 puede ser combinado tanto con un IA como con fulvestrant, en enfermedad localmente avanzada inoperable como metastásica de novo, así como recurrente, en primera o segunda línea (Recomendación IA)

Esta recomendación aplica también tanto para las mujeres premenopáusicas como postmenopáusicas. En caso de mujer premenopáusica debe existir ablación ovárica química (análogos LHRH) o quirúrgica. (Recomendación IA)

En caso de hombres basándonos en los datos recientes de estudio COMPLEMENT1, se recomienda también incluir el un icdk 4/6 a la terapia antiestrogénica así como análogos LHRH ú orquidectomía (Recomendación IIA).

Sobre cuál icdk4/6 elegir no hay estudios comparativos prospectivos entre ellos en la clínica, pero existen meta-análisis que sugieren un efecto de clase, hay grupos de consensos como ABC5 que les clasifica según la categoría de evidencia en los diferentes escenarios de la enfermedad metastásica ya sea en primera o segunda línea de tratamiento y con base en la evidencia de mejoría en variables como la supervivencia general de esta forma el Ribociclib y Abemaciclib tienen mayor categoría en cuanto mejoría en supervivencia general en segundas líneas y el ribociclib en pacientes premenopáusicas. Tiene menor categoría el Palbociclib. Sin embargo, todo podría ser un efecto de clase este consenso no se decanta por uno en específico. (recomendación IA)

La combinación de **Alpelisib** con fulvestrant se puede considerar para pacientes con mutaciones en PIK3CA, que recibieron IA previamente. Basado en el estudio SOLAR1 y su actualización sigue existiendo beneficio en términos de supervivencia libre de progresión, no hay beneficio



confirmado a la fecha en Supervivencia general. A la fecha el alpelisib no está registrado en Costa Rica. (IB)

**Everolimus** en combinación con IA esterooidal o Tamoxifeno, es una opción en pacientes que progresan a terapias endocrinas previas, no hay evidencia a la fecha del uso de este medicamento en pacientes que han progresado a combinaciones que incluyan icdk4/6. El estudio Bolero 2, demuestra ventajas en términos de supervivencia libre de progresión, pero no se demostró ventajas en supervivencia general ni en supervivencia a la pos progresión. (IB)

En pacientes con mutaciones germinales del BRCA, receptora estrogénica positiva, Her2 negativo, se puede iniciar la primera línea de tratamiento con un inhibidor del PARP (Olaparib o el Talazoparib, este último no tiene registro en Costa Rica a la fecha de presentación de este consenso, con la información actual del estudio EMBRACA y OLIMPIAD. Sin embargo, la mejor secuencia si iniciar con un inhibidor del PARP y luego hacer un cambio a un icdk 4/6 más tratamiento antiestrogénico o viceversa es desconocida a la fecha. (Recomendación IB). Sin embargo, en este Consenso se recomienda por los datos de supervivencia libre de progresión y posible beneficio de supervivencia general considerar iniciar un icdk 4/6 mas tratamiento antiestrogénico. (Recomendación de expertos)

## CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

Se recomienda el uso de inmunoterapia en primera línea con Atezolizumab/Nab-Paclitaxel, en pacientes con cáncer de mama triple negativo metastásico de reciente diagnóstico o con al menos 12 meses de haber completado quimioterapia y radioterapia adyuvante, y que cuenten con análisis de PDL-1 positivo  $\geq 1\%$  en el infiltrado inmune peritumoral por ensayo SP142. (IA)

El uso de esta combinación se basa en un estudio fase 3 (IMpassion 130), que aleatorizó 902 pacientes, a recibir atezolizumab a una dosis de 840 mg IV día 1 y 15, más nab-paclitaxel 100 mg/m<sup>2</sup> en los días 1,8,15 cada 28 días versus al grupo que recibía placebo + nab-paclitaxel a la misma dosis. El estudio estratificó pacientes de acuerdo con la expresión del biomarcador PDL-1 en el infiltrado inmune peritumoral utilizando el anticuerpo de Ventana/Roche SP142. Los pacientes PDL-1 positivos se consideraron positivos con una expresión igual o superior al 1%. La mediana de SLP fue de 7.2 meses en el grupo que recibió atezolizumab y nab-paclitaxel vs 5.5 meses en el grupo que recibió

placebo y nab-paclitaxel (HR 0.8, p 0.002). En cuanto a SG no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los grupos. No obstante, al evaluar el grupo PDL-1 positivo, la SLP fue de 7.5 meses vs 5 meses (HR 0.62, p menor 0.001), y la SG fue de 25 vs 15.5 meses (HR 0.62). En cuanto a seguridad hubo un 15.9% de los pacientes en grupo de atezolizumab y quimioterapia que presentaron efectos adversos que llevaron a la discontinuación de la terapia vs un 8.2% en grupo de placebo más quimioterapia.

Sobre el uso de **Pembrolizumab** se puede recomendar en pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico de reciente diagnóstico o luego de 6 meses de haber completado tratamiento con intención curativa, y con análisis de CPS  $\geq 1$  por ensayo de IHQ 22C3, más quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel, gemcitabina más carboplatino) como primera línea de tratamiento. (IB)

Esta recomendación se basa en un estudio fase 3 (Keynote 355), doble ciego, internacional que asignó pacientes con cáncer de mama triple negativo localmente avanzado o metastásico no tratados o aquellas con tumores estadios I al III que hubieran completado tratamiento con intención curativa con al menos 6 meses de antelación. Se aleatorizaron 2:1 a 847 pacientes en total, a recibir pembrolizumab 200 mg IV cada 3 semanas más quimioterapia (nab-paclitaxel, paclitaxel, o gemcitabina más carboplatino) o placebo más quimioterapia. Se estratificaron los pacientes según tipo de quimioterapia recibida, la expresión de PDL-1 (Combined positive score CPS  $\geq 1$  o  $< 1$ ). Entre los pacientes con CPS  $\geq 10$ , la SLP fue de 9.7 meses en el grupo de pembrolizumab + quimioterapia vs 5.6 en el grupo placebo más quimioterapia (HR 0.65, p 0.0012); la SLP en los pacientes con CPS  $\geq 1$  fue de 7.6 vs 5.6 meses (HR 0.74, p=0.0014). Los efectos adversos relacionados con el tratamiento grado 3-5 fueron de 68% en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia y de 67% en el grupo de placebo más quimioterapia.

En cuanto a los **Inhibidores del PARP** se recomienda en pacientes portadores de mutaciones germinales en BRCA principalmente en primera línea metastásica (IA). Este consenso recomienda que en caso de pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo con mutaciones germinales del BRCA se considere el uso de inmunoterapia en primera línea, con el uso subsecuente de inhibidores del PARP. (Recomendación de experto)

Un estudio fase 3 (OlympiAD), abierto, que comparó el uso de monoterapia con olaparib, un inhibidor del PARP; contra la terapia estándar en

pacientes con una mutación germinal del BRCA. Las pacientes incluidas fueron pacientes con cáncer de mama HER-2 negativo, y que hubieran recibido un máximo de dos regímenes de quimioterapia previa en el contexto metastásico. Se aleatorizaron en proporción 2:1 a recibir olaparib 300 mg VO dos veces por día versus la quimioterapia estándar según la decisión del clínico (capecitabina, eribulina, o vinorelbina en ciclos de 21 días). Se incluyeron 302 pacientes, y dentro de los resultados, la SLP fue de 7 meses en el grupo que recibió olaparib vs 4.2 meses en el grupo del tratamiento estándar (HR 0.58,  $p < 0.001$ ). Las tasas de respuesta fueron de 59.9% en grupo de olaparib vs 28.8% en grupo de tratamiento estándar. La supervivencia global entre ambos grupos no difirió significativamente entre los grupos. En cuanto a la seguridad se presentaron efectos adversos grado 3 o más en un 36.6% en grupo de olaparib (principalmente anemia y neutropenia) y de 50.5% en grupo de quimioterapia estándar.

Por otra parte tenemos el uso del talazoparib que fue evaluado en el estudio fase 3 EMBRACA, en el cual pacientes con cáncer de mama avanzado y mutación del BRCA  $\frac{1}{2}$  fueron asignados en proporción 2:1 a recibir talazoparib 1 mg VO por día o terapia estándar de agente sencillo de acuerdo a la decisión del clínico (capecitabina, eribulina, gemcitabina, vinorelbina). Se aleatorizaron 431 pacientes que no hubieran recibido más de tres regímenes citotóxicos anteriormente y al menos uno previo con taxanos, antraciclinas o ambos. La SLP fue de 8.6 meses en grupo de talazoparib vs 5.6 meses en grupo de quimioterapia (HR 0.54,  $p < 0.001$ ). La tasa de respuesta fue de 62.6% vs 27.2% en beneficio del uso de talazoparib. No hubo diferencias en SG.

En cuanto al **Bevacizumab**, en pacientes con cáncer de mama metastásico triple negativo el uso de bevacizumab no confiere beneficio en cuanto a supervivencia global, únicamente en supervivencia libre de progresión por lo que no se podría recomendar su uso de forma rutinaria. (II,B)

Sobre la evidencia acerca del uso de bevacizumab en el contexto metastásico tenemos el estudio de Miller y colaboradores, que evalúan en un estudio fase 3 el uso de bevacizumab y paclitaxel versus paclitaxel en pacientes con diagnóstico de cáncer de mama, que no hubieran recibido tratamiento citotóxico previo para enfermedad metastásica, siendo permitido pacientes que hubieran tenido tratamiento hormonal previo en caso de enfermedad metastásica o terapia adyuvante (en caso de haber recibido taxano adyuvante al menos 12 meses de haberlo completado). Se aleatorizaron 722 pacientes a recibir paclitaxel 90 mg/m<sup>2</sup> días 1,8 y

15 cada 28 días más bevacizumab 10 mg/kg días 1 y 15 cada 28 días, versus paclitaxel a las dosis descritas. Dentro de los resultados obtenidos la SLP fue de 11.8 meses en grupo de paclitaxel y bevacizumab vs 5.9 meses en grupo de paclitaxel (HR 0.6,  $p < 0.001$ ). La SG fue similar en ambos grupos (26.7 vs 25.2 meses). Los efectos secundarios grado 3 o 4 fueron hipertensión, proteinuria y cefalea.

Estos resultados fueron confirmados con el estudio RIBBON-1 que aleatorizó 1237 pacientes con cáncer de mama localmente avanzado o metastásico no tratadas, HER-2 negativo, al uso de diferentes esquemas de quimioterapia (capecitabina, taxanos o antracíclicos) con o sin bevacizumab a una dosis de 15 mg/kg cada 3 semanas. Dentro de los resultados se observó una mejoría en la SLP en los pacientes aleatorizados a los regímenes de quimioterapia más bevacizumab vs las pacientes que solo recibieron quimioterapia aislada. No hubo diferencias en la supervivencia global dentro de las diferentes combinaciones

## CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

En pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo o con enfermedad localmente avanzada no resecable que no hayan recibido trastuzumab o luego de 12 meses después de haber recibido terapia adyuvante. Se recomienda el uso de trastuzumab más pertuzumab en combinación con un taxano (docetaxel o paclitaxel) IA

La evidencia que respalda la combinación de tres agentes (Trastuzumab -Pertuzumab y un Taxano) proviene del ensayo de fase III CLEOPATRA, que incluyó a 808 mujeres con cáncer de mama metastásico HER2 positivo. El tratamiento se administró cada tres semanas y continuó hasta la progresión de la enfermedad o hasta efectos secundarios intolerables. Aproximadamente el 10% de estos pacientes habían recibido previamente trastuzumab en el contexto adyuvante o neoadyuvante. Después de más de ocho años de seguimiento, la adición de pertuzumab mostró una mejoría en la supervivencia general (SG) en comparación con placebo de 57 meses frente a 41 meses sin pertuzumab; tasas de supervivencia a ocho años del 37 frente a un 23 por ciento sin pertuzumab; HR de muerte 0,69; IC del 95%: 0,58 a 0,82).

Para las pacientes Her 2 positivos, receptor hormonal positivos y que por alguna circunstancia no son candidatos para taxanos, se puede utilizar trastuzumab, pertuzumab y terapia hormonal de acuerdo a su condición pre o post menopausica. (IIB)

Para las mujeres premenopáusicas HER2 positivas y con receptores hormonales positivos, la terapia endocrina es apropiada, se puede valorar la ablación ovárica en combinación con IA más terapia anti-HER2. Las terapias disponibles son inhibidores de la aromatasas (IA) o el tamoxifeno. (Recomendación de expertos)

Los resultados del estudio PERTAIN de fase II aleatorizado, 258 mujeres posmenopáusicas fueron asignadas al azar a pertuzumab más trastuzumab de primera línea y un IA (anastrozol o letrozol) o trastuzumab más un IA, sugieren una mejor supervivencia global con la combinación de tres fármacos (18,9 versus 15,8 meses; HR 0,65; IC del 95%: 0,48-0,89).

T-DM1 como tratamiento de **primera línea** del cáncer de mama HER2 positivo avanzado o metastásico no se recomienda por los resultados del ensayo de fase III MARIANNE (4). IC

Este ensayo reclutó a más de 1000 mujeres con cáncer de mama localmente avanzado progresivo o recidivante o cáncer de mama metastásico no tratado previamente (siempre que tuvieran al menos un intervalo de seis meses sin tratamiento desde el tratamiento neoadyuvante o adyuvante). Las pacientes fueron asignadas aleatoriamente a trastuzumab más un taxano brazo 1, T-DM1 más placebo, brazo 2 o T-DM1 más pertuzumab, brazo 3. La mediana de sobrevida libre de progresión fue respectivamente para cada brazo de 13,7, 14,1 y 15,2 meses, no hubo diferencias significativas en la sobrevida libre de progresión.

TDM-1 en **segunda línea** de tratamiento se recomienda en pacientes con cáncer de mama avanzado HER 2 positivos tratadas previamente con terapia anti her2 y un taxano. (IA)

El ensayo clínico Emilia aleatorizó a las pacientes con cáncer de mama avanzado HER2 positivo en t que habían sido previamente tratadas con trastuzumab y un taxano en 2 brazos, T-DM1, brazo 1 o lapatinib más capecitabina, brazo 2. El objetivo principal fue la sobrevida libre de progresión. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 9,6 meses con T-DM1 vs 6,4 meses con lapatinib más capecitabina.

En caso de no haber recibido TDM-1 previo se puede utilizar en tercer línea de tratamiento en paciente que progresaron a terapia antiher2 previa. (IA)

En el estudio Th3resa, fase III, se aleatorizaron pacientes previamente tratadas con 2 o más líneas de tratamiento anti Her2 en enfermedad avanzada a recibir TDM-1 vs otra línea de tratamiento. La asignación fue al azar en una proporción de 2:1. La supervivencia libre de progresión mejoró significativamente con trastuzumab emtansina en comparación con la elección del médico (mediana 6,2 meses [IC 95% 5,59-6,87] frente a 3,3 meses).

## REFERENCIAS CÁNCER DE MAMA TRIPLE NEGATIVO

- Masuda N, Lee S-J, Ohtani S, Im Y-H, Lee E-S, Yokota I, et al. Adjuvant Capecitabine for Breast Cancer after Preoperative Chemotherapy. *N Engl J Med.* junio de 2017;376(22):2147-59. doi: 10.1056/NEJMoa1612645.
- Natori A, Ethier J-L, Amir E, Cescon DW. Capecitabine in early breast cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *European Journal of Cancer.* 2017;77:40-7. doi: 10.1016/j.ejca.2017.02.024
- Hahnen E, Lederer B, Hauke J, Loibl S, Kröber S, Schneeweiss A, et al. Germline Mutation Status, Pathological Complete Response, and Disease-Free Survival in Triple-Negative Breast Cancer: Secondary Analysis of the GeparSixto Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1378. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.1007
- Sikov WM, Berry DA, Perou CM, Singh B, Cirrincione CT, Tolaney SM, et al. Impact of the Addition of Carboplatin and/or Bevacizumab to Neoadjuvant Once-per-Week Paclitaxel Followed by Dose-Dense Doxorubicin and Cyclophosphamide on Pathologic Complete Response Rates in Stage II to III Triple-Negative Breast Cancer: CALGB 40603 (Alliance). *JCO.* 2015;33(1):13-21. doi: 10.1200/JCO.2014.57.0572
- Loibl S, O'Shaughnessy J, Untch M, Sikov WM, Rugo HS, McKee MD, et al. Addition of the PARP inhibitor veliparib plus carboplatin or carboplatin alone to standard neoadjuvant chemotherapy in triple-negative breast cancer (BrighTNess): a randomised, phase 3 trial. *The Lancet Oncology.* 2018;19(4):497-509. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30111-6

- Schmid P, Adams S, Rugo HS, Schneeweiss A, Barrios CH, Iwata H, et al. Atezolizumab and Nab-Paclitaxel in Advanced Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(22):2108-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1809615
- Cortes J, Cescon DW, Rugo HS, Nowecki Z, Im S-A, Yusof MM, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for previously untreated locally recurrent inoperable or metastatic triple-negative breast cancer (KEYNOTE-355): a randomised, placebo-controlled, double-blind, phase 3 clinical trial. *The Lancet.* 2020;396(10265):1817-28.mDOI: 10.1016/S0140-6736(20)32531-9
- Robson M, Im S-A, Senkus E, Xu B, Domchek SM, Masuda N, et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2017;377(6):523-33. DOI: 10.1056/NEJMoa1706450
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, Hurvitz SA, Gonçalves A, Lee K-H, et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. *N Engl J Med.* 2018;379(8):753-63. DOI: 10.1056/NEJMoa1802905
- Miller K, Cobleigh M, Cella D. Paclitaxel plus Bevacizumab versus Paclitaxel Alone for Metastatic Breast Cancer. *n engl j med.* 2007;11. DOI: 10.1056/NEJMoa072113
- Robert NJ, Diéras V, Glaspy J, Brufsky AM, Bondarenko I, Lipatov ON, et al. RIBBON-1: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Phase III Trial of Chemotherapy With or Without Bevacizumab for First-Line Treatment of Human Epidermal Growth Factor Receptor 2–Negative, Locally Recurrent or Metastatic Breast Cancer. *JCO.* 2011;29(10):1252-60. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.098

## CÁNCER DE MAMA HER2 POSITIVO

- Denduluri N, Somerfield MR, Chavez-MacGregor M. Selection of Optimal Adjuvant Chemotherapy and Targeted Therapy for Early Breast Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2020.
- von Minckwitz G, Huang CS, Mano MS. Trastuzumab Emtansine for Residual Invasive HER2-Positive Breast Cancer.. *N Engl J Med.* 2019;380(7):617. Epub 2018 Dec 5.

- Moja L, Tagliabue L, Balduzzi. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. S. Cochrane Database Syst Rev. 2012.
- Piccart-Gebhart M, Holmes E, Baselga J. Adjuvant Lapatinib and Trastuzumab for Early Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Breast Cancer: Results From the Randomized Phase III Adjuvant Lapatinib and/or Trastuzumab Treatment Optimization Trial. *J Clin Oncol.* 2016;34(10):1034. Epub 2015 Nov 23.
- Martin M, Holmes FA, Ejlertsen B, Delaloge S, Moy B, Iwata H. Neratinib after trastuzumab-based adjuvant therapy in HER2-positive breast cancer (ExteNET): 5-year analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(12):1688. Epub 2017 Nov 13.
- Chan A, Moy B, Mansi J, et al. Final efficacy results of neratinib in HER2-positive hormone receptor-positive early-stage breast cancer from the phase III ExteNET trial. *Clin Breast Cancer.* 2020.
- Swain SM, Baselga J, Kim SB, Ro J, Semiglazov V, Campone M, Ciruelos E, Ferrero JM, Schneeweiss A, Heeson S, Clark E, Ross G, Benyunes MC, Cortés J. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer CLEOPATRA Study Group. *N Engl J Med.* 2015;372(8):724.
- Swain SM, Miles D, Kim SB, Im YH, Im SA, Semiglazov V, Ciruelos E, Schneeweiss A, Loi S, Monturus E, Clark E, Knott A, Restuccia E, Benyunes MC, Cortés J. 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. CLEOPATRA study group *Lancet Oncol.* 2020;21(4):519. Epub 2020 Mar 1.
- Rimawi M, Ferrero JM, de la Haba-Rodriguez J, Poole C, De Placido S, Osborne CK, Hegg R, Easton V, Wohlfarth C, Arpino G. 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 Phase II Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2826. Epub 2018 Aug 14.



- Perez EA, Barrios C, Eiermann W, Toi M, Im YH, Conte P, Martin M, Pienkowski T, Pivot X, Burris H 3rd, Petersen JA, Stanzel S, Strasak A, Patre M, Ellis P. 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. Epub 2016 Nov 7.
- Sunil Verma, David Miles, Luca Gianni, Ian E Krop, Manfred Welslau, José Baselga, Mark Pegram, Do-Youn Oh, Véronique Diéras, Ellie Guardino, Liang Fang, Michael W Lu, Steven Olsen, Kim Blackwell. Trastuzumab emtansine for Her2-positive advanced breast cancer: EMILIA Study group. *Engl J Med* 2012 Nov 8, 367 (19):1783-91
- Ian E Krop, Sung-Bae Kim, Antonio González-Martín, Patricia M LoRusso, Jean Marc Ferrero, Melanie Smitt, Ron Yu, Abraham CF Leung, Hans Wildiers Trastuzumab emtansine versus treatment of physician's choice for pretreated Her2 positive advanced breast cancer randomized, phase 3 trial. Th3resa study. *The lancet Oncol* 2014 Jun, 15(7): 689-99.

## CÁNCER DE MAMA RH POSITIVO HER2 NEGATIVO.

- Im SA, Lu YS, Bardia A, et al. Overall survival with ribociclib plus endocrine therapy in breast cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(4):307-316.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Overall survival with ribociclib plus fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(6):514-524.
- Slamon DJ, Neven P, Chia S, et al. Phase III randomized study of ribociclib and fulvestrant in hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-3. *J Clin Oncol.* 2018;36(24):2465-2472.
- Sledge Jr GW, Toi M, Neven P, et al. The effect of abemaciclib plus fulvestrant on overall survival in hormone receptor-positive, erbb2-negative breast cancer that progressed on endocrine therapy-MONARCH 2: a randomized clinical trial. *JAMA Oncol.* 2019;6(1): 116-124.

- Sledge Jr GW, Toi M, Neven P, et al. MONARCH 2: abemaciclib in combination with fulvestrant in women with HR./HER2- advanced breast cancer who had progressed while receiving endocrine therapy. *J Clin Oncol.* 2017;35(25):2875-2884.
- Tripathy D, Im SA, Colleoni M, et al. Ribociclib plus endocrine therapy for premenopausal women with hormone-receptor-positive, advanced breast cancer (MONALEESA-7): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(7):904-915.
- Tripathy D, Sohn J, Im S-A, et al. Abstract GS2-05: first-line ribociclib vs placebo with goserelin and tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal women with hormone receptor-positive, HER2- negative advanced breast cancer: results from the randomized phase III MONALEESA-7 trial. *Cancer Res.* 2018;78(4 Supplement). GS2-05.
- Finn RS, Martin M, Rugo HS, et al. Palbociclib and letrozole In advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(20):1925-1936.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Ribociclib as first-line therapy for HR-positive, advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1738-1748.
- Rugo HS, Finn RS, Diéras V, et al. Palbociclib plus letrozole as first-line therapy in estrogen receptor-positive/human epidermal growth factor receptor 2-negative advanced breast cancer with extended followup. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;174(3):719-729.
- di Leo A, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for patients with HR./HER2- advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2017;28(suppl 5):v605-v649.
- Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA, et al. Updated results from MONALEESA-2, a phase 3 trial of first-line ribociclib . letrozole in hormone receptor-positive (HR.), HER2-negative (HER2e), advanced breast cancer (ABC). *J Clin Oncol.* 2017;35 15\_suppl):1038.

- Cristofanilli M, Turner NC, Bondarenko I, et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(4):425-439.
- Goetz MP, Toi M, Campone M, et al. MONARCH 3: abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3638-3646.
- Harbeck N, Iyer S, Bhattacharyya H, et al. Impact of disease progression status on time to deterioration of patient reported health related quality of life in first line ER. HER2- advanced/ metastatic breast cancer patients in the PALOMA-2 study. *Breast.* 2017;36:S43.
- Johnston S, Martin M, Di Leo A, et al. MONARCH 3 final PFS: a randomized study of abemaciclib as initial therapy for advanced breast cancer. *NPJ Breast Cancer.* 2019;5:5.
- Rugo HS, Diéras V, Gelmon KA, et al. Impact of palbociclib plus letrozole on patient-reported health-related quality of life: results from the PALOMA-2 trial. *Ann Oncol.* 2018;29(4):888-894.
- Verma S, O'Shaughnessy J, Burris HA, et al. Health-related quality of life (HRQoL) of postmenopausal women with hormone receptor positive (HR.), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2-) advanced breast cancer (ABC) treated with ribociclib . letrozole: results from MONALEESA-2. *J Clin Oncol.* 2017;35(15\_suppl):1020.
- Harbeck N, Iyer S, Turner N, et al. Quality of life with palbociclib plus fulvestrant in previously treated hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer: patient-reported outcomes from the PALOMA-3 trial. *Ann Oncol.* 2016;27(6):1047-1054.
- Kaufman PA, Toi M, Neven P, et al. Health-related quality of life in MONARCH 2: abemaciclib plus fulvestrant in hormone receptor positive, HER2-negative advanced breast cancer after endocrine therapy. *Oncologist.* 2020;25(2):e243-e251.
- Turner NC, Slamon DJ, Ro J, et al. Overall survival with palbociclib and fulvestrant in advanced breast cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(20):1926-1936.

- Verma S, Bartlett CH, Schnell P, et al. Palbociclib in combination with fulvestrant in women with hormone receptor-positive/HER2-negative advanced metastatic breast cancer: detailed safety analysis from a multicenter, randomized, placebo-controlled, phase III study (PALOMA-3). *Oncologist*. 2016;21(10):1165-1175.
- André F, Ciruelos E, Rubovszky G, et al. Alpelisib for PIK3CA-mutated, hormone receptor-positive advanced breast cancer. *N Engl J Med*. 2019;380(20):1929-1940.
- Nunnery SE, Mayer IA. Management of toxicity to isoform a-specific PI3K inhibitors. *Ann Oncol*. 2019;30(suppl 10):x21-x26.
- Rugo HS, Lerebours F, Ciruelos E, et al. Alpelisib (ALP) . fulvestrant (FUL) in patients (pts) with PIK3CA-mutated (mut) hormone receptor positive (HR.), human epidermal growth factor receptor 2-negative (HER2e) advanced breast cancer (ABC) previously treated with cyclindependent kinase 4/6 inhibitor (CDKi) . aromatase inhibitor (AI): BYLieve study results. *J Clin Oncol*. 2020;38(15\_suppl):1006
- Robson ME, Tung N, Conte P, et al. OlympiAD final overall survival and tolerability results: olaparib versus chemotherapy treatment of physician's choice in patients with a germline BRCA mutation and HER2-negative metastatic breast cancer. *Ann Oncol*. 2019;30(4):558-566.
- Robson M, Im SA, Senkus E, et al. Olaparib for metastatic breast cancer in patients with a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2017;377(6):523-533.
- Litton JK, Rugo HS, Ettl J, et al. Talazoparib in patients with advanced breast cancer and a germline BRCA mutation. *N Engl J Med*. 2018;379(8):753-763.
- Litton JK, Hurvitz SA, Mina LA, et al. Talazoparib in germline BRCA1/2-mutated HER2-negative advanced breast cancer: final overall survival results from randomized phase 3 EMBRACA trial. AACR virtual annual meeting. 27-28 April 2020. Abstract CT071.

## ANEXOS:

### *Declaración de conflictos de interés:*

A todos los miembros de ACOMED que participaron en la elaboración de los consensos se les solicitó como requisito completar un declaración de conflictos de interés. Estas declaraciones están en custodia de la Junta Directiva de ACOMED en sus oficinas en San José , Costa Rica. Ninguna de las declaraciones de los participantes estuvieron potencialmente relacionadas con el contenido de los consensos.



# MELANOMA

SAN JOSÉ, COSTA RICA 2021

CONSENSO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER

## ABREVIATURAS

**ALT:** alanina aminotransferasa

**AST:** aspartato aminotransferasa

**CPK:** creatin fosfocinasa

**CSD:** chronically sun-damaged

**ECOG:** Eastern Cooperative Oncology Group

**EMA:** European Medicines Agency

**EORTC:** European Organization for Research and Treatment of Cancer

**ESMO:** European Society for Medical Oncology

**FDA:** Food and Drug Administration

**GGT:** gama glutamiltransferasa

**HR:** hazard ratio

**SG:** supervivencia global

**SLE:** supervivencia libre de enfermedad

**SLP:** supervivencia libre de progresión

**SLR:** supervivencia libre de recurrencia

## INTRODUCCIÓN

La incidencia del melanoma ha ido en aumento en el mundo en los últimos años llegando a 5 casos por cada 100 000 personas por año. El esfuerzo en prevención, detección temprana y el desarrollo de nuevas terapias ha empezado a disminuir las tasas de mortalidad por melanoma. <sup>(1)</sup>

Más del 90% de los melanomas son de origen cutáneo, sin embargo dado que la célula de origen es el melanocito, existen otros sitios donde puede desarrollarse esta enfermedad de manera menos frecuente y con una biología y evolución distintas al melanoma cutáneo.

La estadificación del melanoma ha variado en los últimos años, siendo la edición número 8 la utilizada actualmente. Los estudios en adyuvancia utilizaron la edición número 7 de la AJCC. <sup>(2)</sup>

En esta guía se discute el manejo farmacológico del melanoma en etapa III, con terapias adyuvantes así como las diferentes líneas de tratamiento paliativo en el contexto del paciente con melanoma avanzado.

Dado que la quimioterapia no ha demostrado impacto en supervivencia global en pacientes con melanoma avanzado y al poco beneficio del uso de terapias adyuvantes antiguas como el interferón, se presentan las diferentes opciones de tratamiento que han emergido en los últimos años con impacto en la evolución de estos pacientes tanto con inmunoterapia como con terapias dirigidas.

### ELABORADO POR:

Geiner Jiménez Jiménez  
Melissa Juárez Villegas  
Alicia van der Laet Muñoz

### FECHA DE EMISIÓN:

Julio 2021

### FECHA DE ACTUALIZACIÓN

Junio 2023

Figura 1. 7ma edición de la AJCC sistema de estadiaje TNM melanoma. (2)

Stage	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a	N0	M0
IB	T1b	N0	M0
	T2a	N0	M0
IIA	T2b	N0	M0
	T3a	N0	M0
IIB	T3b	N0	M0
	T4a	N0	M0
IIC	T4b	N0	M0
IIIA	T1-4a	N1a	M0
	T1-4a	N2a	M0
IIIB	T1-4b	N1a	M0
	T1-4b	N2a	M0
	T1-4a	N1b	M0
	T1-4a	N2b	M0
	T1-4a	N2c	M0
IIIC	T1-4b	N1b	M0
	T1-4b	N2b	M0
	T1-4b	N2c	M0
	Any T	N3	M0
IV	Any T	Any N	M1

## METODOLOGÍA

El objetivo de este consenso es describir la evidencia científica actual para el uso de los diferentes fármacos disponibles en el manejo de pacientes con melanoma. Así como, a la luz de esta evidencia, realizar recomendaciones para el uso de cada droga, para esto se utilizó como herramienta la jerarquización de niveles según el Standard Operating Procedures de ESMO, disponible en <https://www.esmo.org/content/download/77792/1426729/1>.

El nivel de evidencia se indica en número romano y el grado de recomendación en letra.

## ADYUVANCIA MELANOMA CUTÁNEO ESTADIO III.

### *Pembrolizumab*

**En melanoma estadio III resecaado, el pembrolizumab adyuvante ofrece beneficio en supervivencia libre de recurrencia (I,A).**

La eficacia del pembrolizumab fue demostrada en el estudio KEYNOTE 054 (EORTC 1325)(3). Este es un estudio fase III, doble ciego, aleatorizado que evaluó la eficacia del pembrolizumab adyuvante en pacientes con melanoma etapa III resecaados de alto riesgo. Se incluyeron pacientes con melanoma cutáneo en estadios IIIA (con micro metástasis ganglionar de más de 1 mm), estadios IIIB, IIIC (ver figura 1). Un 40.9% de pacientes en el brazo con pembrolizumab tenían un melanoma BRAF mutado V600 E o K así como un 45.7% en el brazo de placebo. Se incluyeron 1019 pacientes con melanoma resecaado etapa III y se aleatorizaron 1:1 a recibir pembrolizumab versus placebo cada 3 semanas por 18 dosis



(1 año de tratamiento) o hasta recurrencia o toxicidad limitante. Como objetivo primario definieron la SLR.

En el año 2020, en el último análisis de este estudio, se presentaron los resultados luego de 3 años de seguimiento <sup>(5)</sup>:

- Se confirmó la mejoría en SLR a 3 años con pembrolizumab versus placebo: 64% versus 44%, HR 0.56 (95% IC0.47-0.68).
- El pembrolizumab mostró en pacientes con estadios IIIB una mejoría en SLR a 3 años de 66% vs 47%, HR 0.56, 99% IC0.39-0.81. En los estadios IIIC una mejoría de 54% vs 32%, HR 0.57, 99% IC0.40-0.81. En los estadios IIIA se notó una tendencia a la mejoría en SLR de 81% versus 66%, HR 0.50, 99% IC0.22-1.16.
- El pembrolizumab demostró beneficio en SLR en pacientes con o sin mutaciones en BRAF así como independientemente de la expresión de PD-L1.

Los eventos adversos serios (grado 3, 4, o 5) se presentaron en un 14% de pacientes con pembrolizumab. Los eventos adversos más frecuentes con pembrolizumab fueron fatiga (37.1%), reacciones en piel (28.3%) y trastornos de tiroides (23.4%).

### **Nivolumab**

El estudio Checkmate 238 <sup>(6)</sup> es un estudio fase III, doble ciego, aleatorizado para evaluar la eficacia de nivolumab adyuvante en pacientes con melanoma etapa III resecaados de alto riesgo y IV resecaados. Se incluyeron pacientes con metástasis en tránsito o satélites con o sin ganglios positivos. Utilizaron la séptima edición de la AJCC (4) e incluyeron pacientes con melanomas en estadios IIIB, IIIC o IV resecaados. Se incluyeron 906 pacientes con melanoma resecaado y se aleatorizaron a recibir nivolumab o ipilimumab en total 1 año de tratamiento o hasta recurrencia o toxicidad limitante. Se incluyeron 42% de pacientes con melanoma con mutaciones en BRAF. Como objetivo primario definieron la SLR.

En el año 2020, después de 4 años de seguimiento se reportó la mejoría en SLR con nivolumab versus ipilimumab (52% versus 41%, HR 0.71, 95% IC 0.60-0.86). El impacto fue similar en los diferentes subgrupos, incluyendo estadios III y IV, tumores con o sin ulceración, compromiso macro o microscópico, expresión de PD-L1 o presencia o no de mutaciones en el gen del BRAF <sup>(7)</sup>. La SG fue similar en ambos grupos de tratamiento (78% versus 77% de pacientes vivos a 4 años, HR 0.87, 95% IC0.66-1.14).

Los eventos adversos serios (grado 3, 4, o 5) fueron menos frecuentes con nivolumab que con ipilimumab (14% versus 46%) Los eventos adversos más frecuentes con nivolumab fueron fatiga (34.5%), diarrea (24.3%) y prurito (23.2%).

Este medicamento no se encuentra registrado ni disponible en Costa Rica.

### *Ipilimumab*

El estudio fase III, EORTC 18071 demostró el beneficio de ipilimumab adyuvante a dosis de 10 mg/kg versus placebo. Con una mediana de SLR de 26.1 meses (95% IC. 19.3-39.3) con ipilimumab versus 17.1 meses (95% IC13.4-21.6) con placebo (HR 0.75; 95% IC 0.64-0.90;  $p=0.0013$ ) y a 3 años la SLR fue de 46.5% (95% IC 41.5-51.3) con ipilimumab versus 34.8% (30.1-39.5) con placebo.<sup>(8)</sup>

Sin embargo el ipilimumab provocó 45% de eventos grado 3-4 y casi un tercio de abandonos de tratamiento (incluyendo 5 muertes tóxicas) con la dosis de 10 mg/kg. Posteriormente, el estudio ECOG 1609, comparó esta dosis de ipilimumab frente a ipilimumab 3 mg/kg, frente a interferón. La dosis más baja de ipilimumab fue menos tóxica e igual de eficaz en SLR que la dosis alta. Ipilimumab es una opción aprobada a dosis de 3 mg /kg<sup>(9)</sup>. Esta droga no está registrada ni disponible en Costa Rica.

### *Dabrafenib-trametinib*

**En melanoma estadio III resecao, la combinación de dabrafenib con trametinib adyuvante ofrece beneficio en supervivencia libre de recurrencia (I,A).**

El estudio COMBI-AD es un estudio fase III, doble ciego, aleatorizado que incluyó 870 pacientes con melanoma etapa III BRAF mutados (V600E o K) resecaos. Utilizaron la séptima edición de la AJCC (4) e incluyeron pacientes con melanomas en estadios estadios IIIA (con micro metástasis de más de 1 mm si fuese N1a) estadios IIIB o IIIC. El estudio aleatorizó 1:1 a los pacientes a recibir dabrafenib más trametinib versus placebo por 1 año. Como objetivo primario definieron la SLR.<sup>(10)</sup> Luego de una mediana de seguimiento de 5 años, la combinación de dabrafenib y trametinib mejoró la SLR obteniendo a 5 años SLR de 52% versus 36%, (HR 0.51, 95% IC0.42-0.61). En otros objetivos secundarios también demostró beneficio en supervivencia libre de metástasis a distancia 65% versus 54% (HR 0.55, 95% IC0.44-0.70). Además, a 3 años hubo beneficio en SG con esta combinación, 86% versus 77% (HR 0.57, 95% IC0.42-0.79).

Los eventos adversos serios (grado 3, 4, o 5) con dabrafenib y trametinib se presentaron en un 41% de los pacientes. Los eventos adversos más frecuentes fueron pirexia (63%), fatiga (47%) y náuseas (40%).<sup>(10,11)</sup>

### **Vemurafenib**

#### **El vemurafenib adyuvante en melanoma etapas IIC y III no ofrece beneficio en supervivencia libre de recurrencia (I,E).**

El estudio BRIM8 incluyó a pacientes en etapas IIC/ III de melanoma. Fue un estudio aleatorizado, doble ciego que reclutó a 498 pacientes. La cohorte 1 incluía pacientes en etapa IIC, IIIA y IIIB y la cohorte 2 pacientes en estadio IIIC. Recibieron vemurafenib por 1 año versus placebo. El objetivo principal fue la SLR. Se jerarquizó el estudio siendo primero analizada la cohorte 2, siendo pacientes de mayor riesgo antes que la cohorte 1. La SLR en la cohorte 2 fue de 23.1 meses versus 15.4 meses con placebo (HR 0.80, p 0.2598) y las curvas de supervivencia se traslaparon a los dos años de seguimiento. Dada la falta de significancia estadística en la cohorte 2, se consideró este estudio como negativo y por lo tanto no se recomienda el uso de vemurafenib adyuvante. <sup>(12)</sup>

## **ADYUVANCIA EN MELANOMA ESTADIO IV RESECADO**

### **Nivolumab**

El estudio Checkmate 238 (6) incluyó pacientes en etapa IV resecados. De los 906 pacientes incluidos, en etapa IV fueron 82 pacientes en el grupo de nivolumab (18%) y 87 pacientes en el grupo de ipilimumab (19%).

En el año 2020, después de 4 años de seguimiento se reportó la mejoría en SLR con nivolumab versus ipilimumab (52% versus 41%, HR 0.71, 95% IC0.60-0.86). El impacto fue similar en los diferentes subgrupos, incluyendo estadios III y IV. La SG fue similar en ambos grupos de tratamiento (78% versus 77% de pacientes vivos a 4 años, HR 0.87, 95% IC0.66-1.14). Este medicamento no se encuentra registrado ni disponible en Costa Rica.

### **Nivolumab - ipilimumab**

IMMUNED es un estudio aleatorizado, doble ciego, controlado contra placebo, fase 2, donde incluyeron 167 pacientes con melanoma cutáneo estadio IV o de primario desconocido sin evidencia de enfermedad luego de cirugía o radioterapia. Se aleatorizaron 1:1:1 a nivolumab más ipilimumab, nivolumab monoterapia o placebo. El objetivo principal fue la SLR. Luego de una mediana de seguimiento de 28 meses, la combinación de nivolumab más ipilimumab mejoró la SLR versus placebo 70% versus 14% con un HR 0.23 (97.5% IC 0.12-0.45) así como versus con nivolumab en monoterapia 70% versus 42%, HR 0.40 (97.5% IC0.20-0.79). El nivolumab en monoterapia también mejoró la SLR versus placebo

42% versus 14%, con un HR 0.56 (97.5% IC0.33-0.94). Dicho beneficio fue independiente de la mutación en BRAF (alrededor de un 45% de pacientes su tumor tenía dicha mutación). Los datos de supervivencia global no están aún maduros. La toxicidad  $\geq 3$  fue mayor en el brazo de la combinación versus la monoterapia con nivolumab (71 versus 27%)<sup>(13)</sup>. Esta combinación de fármacos no está registrada ni se comercializa en Costa Rica.

## TRATAMIENTO DE PRIMERA LÍNEA PARA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA

El melanoma avanzado o metastásico es una enfermedad de mal pronóstico, con una supervivencia a 5 años de alrededor del 6% y una mediana de supervivencia global de 7.5 meses. Se caracteriza por ser resistente al uso de quimioterapia, radioterapia, terapia hormonal y las primeras inmunoterapias (interleuquina 2 e interferón alfa 2b). Las combinaciones de quimioterapia, a pesar de mejorar las tasas de respuesta, no han tenido un impacto significativo en la supervivencia y aumentan la toxicidad. Dacarbazina ha sido utilizado, durante muchos años, como terapia de primera línea en pacientes con melanoma metastásico. Los estudios clínicos describen tasas de respuesta bajas, entre un 11-25%, pocas respuestas completas y una duración de la respuesta corta (3 a 6 meses)<sup>(14)</sup>.

A partir del año 2010 se han desarrollado nuevos medicamentos que, junto al diagnóstico temprano, han mejorado la supervivencia global en esta enfermedad, ver tabla 1.

### ***Pembrolizumab***

**El uso de monoterapia con pembrolizumab en primera línea de melanoma metastásico o avanzado, independiente del estado BRAF, confiere beneficio en supervivencia libre de progresión y supervivencia global. (I, A)**

El estudio KEYNOTE-006, abierto, aleatorizado, fase 3 multicéntrico, comparó el uso de pembrolizumab versus ipilimumab en 811 pacientes con melanoma avanzado o estadio III irresecable en primera y hasta segunda línea, con estado de BRAF conocido<sup>(15)</sup>. Se aleatorizaron pacientes con ECOG 0-1 y la mayoría correspondían a primera línea de tratamiento. El tratamiento se administró durante, al menos 24 meses o hasta progresión o toxicidad limitante. Los objetivos coprimarios fueron SG y SLP. Los objetivos secundarios fueron seguridad y duración de la respuesta.

Se realizó análisis de seguimiento a 5 años post-hoc de la eficacia y seguridad de la terapia. La mediana de seguimiento de los pacientes sobrevivientes fue de 57.7 meses. La mediana de SG fue de 32.7 meses en el brazo de pembrolizumab versus 15.9 meses en el brazo de ipilimumab (HR 0.73, 95% IC 0.61-0.88,  $p=0.00049$ ). La mediana de SLP fue de 8.4 meses en el brazo de pembrolizumab versus 3.4 meses en el brazo de ipilimumab (HR 0.57, 95%IC 0.48-0.67,  $p<0.0001$ ) (16). Tanto en el análisis planificado (a una mediana de 22.9 meses de seguimiento) como en el post-hoc se confirma el beneficio de utilizar pembrolizumab en términos de SG y SLP.

Pembrolizumab se asocia con menos eventos adversos grado 3-5. Los eventos adversos grado 3-4 más comunes con pembrolizumab o ipilimumab fueron: colitis (2% versus 6%), diarrea (2% versus 3%) y fatiga (<1% versus 1%). Los eventos adversos de cualquier grado más comunes con pembrolizumab o ipilimumab fueron: colitis (2% versus 6%), diarrea (1% versus 4%), hepatitis autoinmune (1% versus <1%) y neumonitis (1% versus <1%). La calidad de vida asociada a la salud fue mejor con el uso de pembrolizumab que con ipilimumab.

### **Nivolumab**

Nivolumab fue aprobado por FDA en noviembre de 2015 para el tratamiento en monoterapia de primera línea del melanoma avanzado, metastásico o irreseccable sin mutación de BRAF V600. La indicación se basó en el estudio CA209066, fase 3 aleatorizado doble ciego de 418 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados en relación 1:1 a tratamiento con nivolumab cada 2 semanas versus dacarbazina cada 3 semanas. En una enmienda posterior se permitió el crossover a nivolumab (40% de los pacientes en el grupo de dacarbazina luego recibieron nivolumab)<sup>(17)</sup>.

El objetivo primario fue la SG y los secundarios fueron SLP y tasa de respuesta objetiva por RECIST. Fueron excluidos de este estudio los pacientes con melanoma ocular, metástasis cerebrales activas o enfermedad leptomenígea, enfermedades autoinmunes o uso crónico de esteroides (>10 mg diarios de prednisona). El uso de nivolumab mejoró la supervivencia global versus dacarbazina tanto en el análisis a 3 años como a 5 años (HR 0.5; 95%IC 0.40-0.63;  $p<0.0001$ ). La SLP también mejoró significativamente en el brazo de nivolumab (HR 0.4; 95%IC 0.33-0.54;  $p<0.0001$ )<sup>(18)</sup>.

Las reacciones adversas más comunes con nivolumab fueron fatiga, diarrea, constipación, náuseas, dolor musculo esquelético, brote y prurito. Las reacciones adversas inmunológicas más frecuentes fueron

hipotiroidismo, colitis/diarrea, hipertiroidismo, pancreatitis y neumonitis<sup>(19)</sup>. Este medicamento no se encuentra registrado ni disponible en Costa Rica.

### **Vemurafenib**

**El uso de vemurafenib en monoterapia en pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación de BRAF V600E confiere un mayor beneficio en supervivencia libre de progresión que la dacarbazina. (I, C)**

Su aprobación como monoterapia en primera línea de melanoma avanzado con mutación de BRAF V600E se basó en los resultados del estudio fase III BRIM3. Este estudio aleatorizó 675 pacientes para comparar el tratamiento con vemurafenib versus dacarbazina.<sup>(20)</sup>

Se reportó beneficio significativo en la mediana de SLP de 6.9 meses en el brazo de vemurafenib versus 1.6 meses en el brazo de dacarbazina (HR 0.38, 95%CI: 0.32-0.46,  $p < 0.0001$ ) y mediana de SG de 13.6 meses con vemurafenib versus 9.7 meses con dacarbazina (HR: 0.70; 95%IC 0.57-0.87,  $p < 0.0001$ ).

Los eventos adversos más frecuentes con vemurafenib fueron: artralgias (56%), brote (70%), fotosensibilidad (40%), diarrea (37%), náusea leve-moderada (39%), fatiga (47%) y alopecia (48%). Vemurafenib también mostró actividad en el control de las metástasis cerebrales.

El uso de vemurafenib en monoterapia es superior a dacarbazina sin embargo la combinación de fármacos antiBRAF y antiMEK ha demostrado ser superior a vemurafenib monoterapia por lo que su uso se limita a pacientes que no tienen acceso a la dupleta o tienen contraindicación a tratamiento antiMEK o a inmunoterapia.

### **Dabrafenib**

**El uso de dabrafenib monoterapia en primera línea de pacientes con melanoma irresecable o metastásico con mutación de BRAF V600E confiere un mayor beneficio en supervivencia libre de progresión que la dacarbazina. (I, C)**

Su aprobación como monoterapia se basó en los resultados del estudio BREAK-3. Este estudio fase III incluyó pacientes con melanoma no tratado estadio III irresecable o IV con mutación de BRAF V600E. Se aleatorizaron 250 pacientes a dabrafenib versus dacarbazina. El objetivo primario fue la supervivencia libre de progresión evaluada por el investigador y algunos objetivos secundarios fueron la SLP por revisión independiente, SG, tasa de respuesta y seguridad. Se reportó una mediana de supervivencia libre de progresión estadísticamente significativa

de 6.9 meses versus 2.7 meses para el brazo de dabrafenib versus dacarbazina respectivamente (HR 0.37; 95%IC 0.24-0.58;  $p < 0.0001$ ).<sup>(21)</sup> En la actualización del análisis de supervivencia la mediana de SG fue de 20 meses para el grupo de dabrafenib versus 15.6 meses para el grupo de dacarbazina (HR 0.77; 95%IC 0.52-1.13). Los eventos adversos más comunes con dabrafenib fueron: hiperqueratosis (41%), pirexia (33%), alopecia (29%), artralgia (37%) y cefalea (36%). Los eventos más comunes con dacarbazina fueron: náusea, vómito, neutropenia, fatiga y astenia<sup>(22)</sup>.

El uso de dabrafenib en monoterapia es superior a dacarbazina sin embargo la combinación de fármacos antiBRAF y antiMEK ha demostrado ser superior a dabrafenib monoterapia por lo que su uso se limita a pacientes que no tienen acceso a la dupleta o tienen contraindicación a tratamiento antiMEK o a inmunoterapia.

### Vemurafenib-Cobimetinib

**El uso de vemurafenib con cobimetinib en primera línea de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación de BRAF V600 confiere beneficio en supervivencia libre de progresión. (I, A)**

Esta recomendación se basa en el estudio fase III coBRIM, doble ciego, aleatorizado, en pacientes con melanoma estadio IIIC irreseccable o IV con mutación de BRAF V600, que comparó el tratamiento de vemurafenib-placebo versus vemurafenib-cobimetinib. Se aleatorizaron 495 pacientes.<sup>(23)</sup>

El objetivo primario fue la SLP y el objetivo secundario fue la SG. En el seguimiento a 14.2 meses se reportó una mediana de SLP de 12.3 meses con vemurafenib-cobimetinib versus 7.2 meses para placebo-vemurafenib (HR 0.58; 95%IC 0.46-0.72,  $p < 0.0001$ ). La mediana de SG fue de 22.3 meses para vemurafenib-cobimetinib versus 17.4 meses para placebo-vemurafenib (HR 0.70; 95%IC 0.55-0.90;  $p = 0.005$ ).

En el 2018 se reportó en un abstract por Dreno B y colaboradores, la actualización del objetivo de supervivencia del estudio coBRIM: la mediana de seguimiento para la población con intención a tratar fue de 18.6 meses. La mediana de SLP para el brazo de vemurafenib-cobimetinib fue de 12.6 meses versus 7.2 meses para el brazo de monoterapia con vemurafenib. La mediana de SG en el brazo de la combinación fue de 22.5 meses versus 17.4 meses para el grupo de monoterapia con vemurafenib<sup>(24)</sup>.

Los eventos adversos grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo de vemurafenib-cobimetinib (75%) que en el grupo de vemurafenib monoterapia (61%). Los eventos adversos más comunes en el grupo de vemurafenib-cobimetinib fueron: aumento de GGT, aumento de CPK y aumento de ALT. Los eventos adversos serios más reportados en el grupo de vemurafenib-cobimetinib fueron aumento de AST (8.9%), diarrea (6.5%) y aumento de ALT (11.3%) y en el grupo de vemurafenib monoterapia fueron queratoacantomas (8.5%) y carcinoma cutáneo epidermoide (12.6%).<sup>(25)</sup>

### ***Dabrafenib -Trametinib***

#### **El uso de dabrafenib con trametinib en primera línea de pacientes con melanoma irreseccable o metastásico con mutación de BRAF V600 confiere beneficio en supervivencia libre de progresión. (I, A)**

En el año 2015 se reportaron los resultados del estudio fase III COMBI-v, en pacientes con melanoma metastásico no tratado con mutación BRAF V600E/K. Este estudio incluyó 704 pacientes y comparó la dupleta de dabrafenib-trametinib versus vemurafenib. El objetivo primario fue la SG y algunos de los objetivos secundarios fueron SLP, tasa de respuesta global, duración de la respuesta y seguridad<sup>(26)</sup>.

El análisis interino de supervivencia global reportó una mediana de 17.2 meses para el grupo de vemurafenib y no se alcanzó mediana para el grupo de la combinación. La reducción relativa en el riesgo de muerte con la combinación fue de un 31%. La tasa de supervivencia a 12 meses fue de 72% en el grupo de la combinación versus 65% en el grupo de vemurafenib.

La combinación de dabrafenib -trametinib demostró ser superior a vemurafenib monoterapia en todos los objetivos de eficacia incluyendo la SG, sin agregar toxicidad adicional. Además, dabrafenib-trametinib ha logrado disminuir la aparición de lesiones de piel hiperproliferativas (carcinoma de células escamosas, queratoacantoma).<sup>(27)</sup>

En el estudio fase III COMBI-d, aleatorizado y doble ciego, en pacientes con melanoma estadio IIIC y IV con mutación de BRAF V600E/K no tratados, se comparó el uso de dabrafenib -trametinib versus dabrafenib-placebo. El objetivo primario del estudio fue SLP y algunos de los objetivos secundarios fueron SG, respuesta global, duración de la respuesta y seguridad. Se incluyeron 423 pacientes.<sup>(28)</sup>

A un seguimiento de 3 años la combinación de dabrafenib-trametinib continúa demostrando beneficio en SLP del 22% versus 12% en el grupo de dabrafenib. La SG a 3 años fue del 44% para el grupo de la terapia combinada versus 32% para dabrafenib aún cuando un 12% de pacien-



tes en el grupo de monoterapia se cruzó al otro brazo. La SG a 3 años alcanzó el 62% en los subgrupos de pacientes más favorables: aquellos con valor normal de deshidrogenasa láctica y metástasis en menos de 3 órganos.

El reporte de supervivencia a 5 años de los estudios COMBI-v y COMBI-d agrupó los datos de 563 pacientes <sup>(29)</sup>. La tasa de SLP a 5 años con la combinación dabrafenib-trametinib fue de 21% a 4 años y 19% a 5 años. La tasa de supervivencia global con la combinación fue de 37% a 4 años y 34% a 5 años. Un 19% de los pacientes experimentó una respuesta completa y este grupo tuvo una tasa de supervivencia global a 5 años del 71%.

El perfil de seguridad de dabrafenib-trametinib versus dabrafenib monoterapia, respectivamente, se caracterizó por: pirexia de cualquier grado 51% vs 28%, cáncer epidermoide 2% versus 9% y menos eventos cutáneos de tipo hiperqueratosis 3% versus 32%. Estos eventos fueron más comunes durante los primeros 6 meses de tratamiento <sup>(30)</sup>. Los eventos adversos que provocaron la discontinuación del tratamiento con mayor frecuencia en el grupo de dabrafenib-trametinib fueron: pirexia (4%), disminución de la fracción de eyección (4%) y aumento de ALT (1%).

## OTRAS DROGAS

### *Encorafenib-Binimetinib*

Esta combinación de medicamentos inhibidores de BRAF-MEK cuenta con un estudio fase III en pacientes con melanoma avanzado BRAF V600 mutado llamado COLUMBUS <sup>(31)</sup>. Este estudio multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 2 partes, comparó el inhibidor de BRAF vemurafenib versus la combinación encorafenib-binimetinib versus encorafenib monoterapia en pacientes con melanoma localmente avanzado, irreseccable o metastásico (estadios IIIB, IIIC, IV). Se aleatorizaron 577 pacientes sin tratamiento previo o que habían recibido primera línea con inmunoterapia y tenían una mutación de BRAF V600E o V600K.

El objetivo primario del estudio fue la SLP de vemurafenib versus encorafenib-binimetinib por revisión ciega centralizada independiente en la población con intención a tratar. Con una mediana de seguimiento de 16.6 meses la SLP en el grupo de encorafenib-binimetinib fue de 14.9 meses versus 7.3 meses para vemurafenib (HR 0.54, 95% IC 0.41-0.71;  $p < 0.0001$ ).

Los eventos adversos grado 3-4 más comunes en el grupo de encorafenib-binimetinib fueron: elevación de GGT (9%), aumento de CPK (7%) e hipertensión (6%). En el grupo de vemurafenib el evento más común fue artralgia (6%). La combinación de encorafenib-binimetinib demostró beneficio significativo en SLP cuando se comparó a vemurafenib. En Costa Rica el tratamiento con encorafenib-binimetinib aún no se encuentra registrado ni disponible.

### ***Ipilimumab***

Desde el año 2010 se han publicado varios estudios fase III de ipilimumab en combinación con diversos tratamientos (péptido gp100, dacarbazina) que han demostrado beneficio en SG. Estos hallazgos permitieron que las agencias reguladoras le dieran la aprobación como uno de los primeros medicamentos innovadores para el tratamiento de primera línea de melanoma avanzado en el 2011.<sup>(32,33)</sup>

En el estudio CheckMate067 fase III ciego, se aleatorizaron 945 con melanoma irreseccable o metastásico sin tratamiento previo para recibir nivolumab-ipilimumab, nivolumab monoterapia o ipilimumab monoterapia<sup>(34)</sup>. Los objetivos coprimarios fueron SG y SLP. A los 48 meses de seguimiento la mediana de SG no se había alcanzado en el grupo de nivolumab-ipilimumab, se reportaron 36.9 meses para nivolumab y 19.9 meses para ipilimumab. La combinación de ipilimumab-nivolumab disminuye el riesgo de muerte en un 46% (HR 0.54, 95% IC 0.44-0.67;  $p < 0.0001$ ) al compararse con ipilimumab y nivolumab lo disminuye en un 35% al compararse con ipilimumab (HR 0.65, IC 0.53-0.79;  $p < 0.0001$ ). La mediana de SLP fue de 11.5 meses para ipilimumab-nivolumab, 6.9 meses para nivolumab y 2.9 meses para ipilimumab (HR 0.42, 95% IC 0.35-0.51;  $p < 0.0001$  para la combinación versus ipilimumab/ HR 0.53, 95% IC 0.44-0.64;  $p < 0.0001$  para nivolumab versus ipilimumab).

Los eventos adversos grado 3-4 más comunes fueron: con nivolumab-ipilimumab y nivolumab respectivamente diarrea (9% vs 3%) y aumento de lipasa (5% vs 3%), con ipilimumab colitis (7%) y aumento de lipasa (1%). Este estudio confirma que el tratamiento con nivolumab-ipilimumab o nivolumab monoterapia produce beneficio estadísticamente significativo en SG y SLP. Ni ipilimumab ni nivolumab se encuentran registrados ni disponibles en Costa Rica.

**Tabla 1. Medicamentos aprobados para el tratamiento de melanoma avanzado por la FDA (Food and Drug Administration) y la EMA (European Medicines Agency)**

MEDICAMENTO	INDICACIÓN	FECHA APROBACIÓN FDA	FECHA APROBACIÓN EMA
Ipilimumab	1a línea melanoma avanzado	Marzo 2011	Julio 2011
Vemurafenib	Melanoma metastásico o irreseccable con mutación de BRAF V600E	Agosto 2011	Marzo 2012
Dabrafenib	Melanoma metastásico o irreseccable con mutación de BRAF V600E	Mayo 2013	Setiembre 2013
Pembrolizumab	Melanoma metastásico o irreseccable refractario a otros tratamientos/ 1a línea de tratamiento	Setiembre 2014/ Diciembre 2015	Mayo 2015
Dabrafenib-trametinib	Melanoma metastásico o irreseccable con mutación de BRAF V600E o V600K	Enero 2014	Junio 2014
Nivolumab	1a línea melanoma avanzado sin mutación de BRAF	Noviembre 2015	Abril 2015
Vemurafenib-cobimetinib	Melanoma metastásico o irreseccable con mutación de BRAF V600E o V600K	Noviembre 2015	Noviembre 2015
Encorafenib-binimetinib	Melanoma metastásico o irreseccable con mutación de BRAF V600E o V600K	Junio 2018	Setiembre 2018

Nota. Adaptado de <https://www.fda.gov/drugs/development-approval-process-drugs/drug-approvals-and-databases> y <https://www.ema.europa.eu/en/medicines>

## TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA PARA ENFERMEDAD AVANZADA O METASTÁSICA

### *Pembrolizumab*

**El uso de pembrolizumab en segunda línea en el melanoma irrecesable/metastásico que progresa luego de una primera línea con inhibidores BRAF/MEK ofrece un beneficio en tasas de respuesta, supervivencia libre de progresión y supervivencia global (IV,B)**

No se conoce con claridad la mejor secuencia de terapia de primera y segunda línea cuando se trata de un melanoma cutáneo con mutación BRAF. Esto se está estudiando actualmente en dos investigaciones prospectivas: SECOMBIT (NCT02631447) y DREAMseq (NCT02224781).

En un análisis post-hoc de los estudios KEYNOTE-001, KEYNOTE-002 y KEYNOTE-006 se analizó si el estado mutacional BRAF V600 E/K, o el uso previo de inhibidores de BRAF o combinación de inhibidores BRAF y MEK afectaba la respuesta al uso de pembrolizumab. Incluyó los datos de 1558 pacientes con melanoma avanzado. Entre los pacientes con mutaciones, el 62.4% había recibido previamente terapia blanco dirigida. Se obtuvo respuestas clínicas, sin embargo, fueron menores entre los pacientes con terapia previa con una tasa de respuesta de 28.4% versus 44.2%. También los paciente que previamente habían sido tratados con inhibidores BRAF con o sin inhibidores MEK tuvieron menores tasas de SLP 15.2% versus 27.8% (mediana de 3.4 meses versus 12.0 meses) y de SG 26.9% versus 49.3% (mediana 13.8 meses versus 45.4 meses). El estado mutacional salvaje versus mutado no afectó globalmente las tasas de respuesta ni de supervivencia con el uso de pembrolizumab. <sup>(35)</sup>

En el estudio fase III KEYNOTE-006, en cada uno de los tres brazos hubo 17.9%, 16.2% y 20.1% de pacientes que habían recibido una primera línea con inhibidores BRAF o la combinación inhibidores BRAF/MEK. En el análisis de supervivencia a 5 años, se demostró que en aquellos con mutación BRAF y terapia blanco previa, con pembrolizumab se obtuvo una mejor mediana de SG correspondiente a 20.4 meses comparado a 11.9 meses en el brazo de ipilimumab. <sup>(36)</sup>

En un análisis retrospectivo de 114 pacientes se analizó si la secuencia de primera y segunda línea con inhibidores BRAF/MEK e inmunoterapia impactaba en las tasas de respuesta y supervivencia. La diferencia en la SG no fue estadísticamente significativa entre usar en primera línea un anti PD-1 versus usar inhibidores BRAF (27.5 meses versus 40.3 meses).

La SLP fue similar y sin diferencia significativa (10.6 meses versus 7.4 meses). Aquellos pacientes que iniciaron con inhibidores BRAF y tuvieron respuesta > 6 meses lograron una tasa de respuesta superior al usar el anti PD-1 en segunda línea comparado con los que habían tenido una respuesta corta de < 6 meses (34% versus 15%).<sup>(37)</sup>

En setiembre 2014 la FDA aprobó el uso de pembrolizumab como segunda línea de tratamiento en pacientes que progresaron a ipilimumab y en aquellos pacientes con melanoma BRAF con mutación V600 que progresaron a un inhibidor BRAF.<sup>(38)</sup>

### **Vemurafenib - Cobimetinib**

**No se logró elaborar una recomendación específica para este escenario clínico debido a la carencia de estudio clínicos.**

La terapia blanco en paciente con melanoma BRAF mutado que han progresado a inmunoterapia ha demostrado tener alguna actividad clínica. Debido a los mecanismos de acción no se previene una resistencia cruzada entre estos grupos de fármacos.

Respecto a la guía clínica de manejo del melanoma de ASCO anota: "After progression on first-line anti-PD1 therapy, patients with BRAF-mutant (V600) unresectable/metastatic cutaneous melanoma may be offered combination BRAF/MEK inhibitory therapy..." Dicho consenso de expertos considera que en ausencia de evidencia directa más allá de los análisis de subgrupos pequeños es razonable ofrecer a estos pacientes este tipo de terapia en una segunda línea basado en la evidencia indirecta de su eficacia en primera línea y la no existencia de resistencia cruzada de estas terapias.<sup>(39)</sup>

### **Dabrafenib - Trametinib**

**No se logró elaborar una recomendación específica para este escenario clínico debido a la carencia de estudio clínicos.**

La terapia blanco en paciente con melanoma BRAF mutado que han progresado a inmunoterapia ha demostrado tener alguna actividad clínica. Debido a los mecanismos de acción no se prevee una resistencia cruzada entre estos grupos de fármacos.

Al respecto la guía clínica de manejo del melanoma de ASCO anota: "After progression on first-line anti-PD1 therapy, patients with BRAF-mutant (V600) unresectable/metastatic cutaneous melanoma may be offered combination BRAF/MEK inhibitory therapy..." Dicho consenso de expertos considera que en ausencia de evidencia directa más allá de los análisis de subgrupos pequeños es razonable ofrecer a estos pacientes este

tipo de terapia en una segunda línea basado en la evidencia indirecta de su eficacia en primera línea y la no existencia de resistencia cruzada de estas terapias y lo califican como una baja calidad de evidencia con una fuerza de recomendación débil.<sup>(39)</sup>

### *Ipilimumab*

El fármaco ipilimumab no se encuentra registrado ni disponible en Costa Rica, sin embargo, en este escenario ha tenido estudios que demuestran algún tipo de actividad como segunda línea<sup>(40)</sup>

## MELANOMA UVEAL IRRESECABLE/METASTÁSICO

### *Pembrolizumab*

**Utilizar pembrolizumab como monoterapia en el melanoma uveal irreseccable o metastásico puede lograr un beneficio limitado en supervivencia libre de progresión. (V,C)**

El melanoma uveal es la neoplasia intraocular primaria más frecuente en el adulto y representa el 3% de todos los melanomas. Cerca del 30-50% de estos pacientes desarrollan enfermedad metastásica.<sup>(41)</sup> La tasa de supervivencia a 2 años en la enfermedad avanzada es de solo un 8%, con una mediana de supervivencia global de 6-10 meses.<sup>(42)</sup> En contraste con el melanoma cutáneo, el número de mutaciones en el melanoma uveal es extremadamente bajo y no están presentes las mutaciones conductoras típicas del cutáneo, tales como las de los genes BRAF y NRAS.<sup>(43)</sup>

En la actualidad no hay un consenso que establezca el tratamiento estándar de oro de esta condición y la rareza de esta enfermedad dificulta tener estudios aleatorizados y controlados. Es una enfermedad caracterizada por demostrar quimio resistencia, en donde estudios con dacarbazina o temozolamida han reportado medianas de SG de 5 a 13 meses y una SLP de hasta 5.5 meses.<sup>(42)</sup>

Al no existir estudios aleatorizados fase III que hayan demostrado alguna mejoría con respecto al uso de dacarbazina, las guías de ASCO no logran hacer una recomendación a favor o en contra de alguna opción terapéutica específica.<sup>(44)</sup>

Una revisión sistemática demostró que, comparado a quimioterapia, la inmunoterapia con ipilimumab, antiangiogénicos y los inhibidores de quinasa no fueron superiores. Las tasas de respuesta que se lograron en general fueron de 4.6%, con medianas de SLP de 1.8 a 7.2 meses y SG de 5.2 a 19.0 meses.<sup>(45)</sup>

Otra revisión sistemática enfocada en la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la inmunoterapia con inhibición de puntos de control no encontró a la fecha ningún estudio clínico controlado ni aleatorizado. Basado en programas de uso expandido, estudios fase II y Ib se encontró: Dos reportes con ipilimumab con respuestas radiológicas de 0-5%, mediana de SLP menores a 3 meses y una SG de 5.2-98 meses, con una toxicidad relacionada con la inmunidad comparable a su uso en melanoma cutáneo. Un reporte con pembrolizumab en 10 pacientes reportó una tasa de respuesta de 30%, una SLP de 18 semanas sin reporte de la SG. Un estudio fase II con nivolumab en 172 pacientes demostró una tasa de respuesta de 6%, una mediana de SG de 11 meses y una tasa de SG a 1 año de 47%, sin reportar la SLP o los eventos severos inmunorelacionados. Un reporte de la combinación de ipilimumab con nivolumab o con pembrolizumab demostró en 64 pacientes una tasa de respuesta objetiva de 0%, una SLP de 2.8 meses, sin reportar la SG o los eventos adversos severos. <sup>(46)</sup>

En un estudio fase II que incluyó 5 pacientes con melanoma uveal metastásico se utilizó pembrolizumab, se obtuvo una tasa de respuesta de 20%, un 60% tuvo control de la enfermedad, una mediana de SLP de 11 meses y no se alcanzó la mediana de SG. <sup>(47)</sup>

En un estudio prospectivo observacional 17 pacientes fueron tratados como primera línea con pembrolizumab en monoterapia y se reportó una tasa de respuesta de 11.7%, una mediana de SLP de 3.8 meses. No se alcanzó la mediana de SG, pero aquellos con respuesta clínica lograron una mediana de SG de 12.8 meses. <sup>(48)</sup>

En una serie de casos, 9 pacientes tratados con pembrolizumab como primera (n=2) o segunda línea (n=7) se demostró una mediana de SLP de 18 semanas (95% IC 0.7–35) y SG de 46 semanas (95%; IC 33–59). La tasa de supervivencia a 1 año fue para SLP 22% y para SG 11%. No hubo respuestas objetivas y la mejor respuesta fue la enfermedad estable. <sup>(49)</sup>

Un reporte retrospectivo de 25 pacientes demostró una mediana de SLP de 91 días (3 meses), sin alcanzar la mediana de SG y una tasa de respuesta de un 8%. <sup>(50)</sup> Otro reporte retrospectivo de 10 pacientes demostró una mediana de SLP de 18 semanas y una tasa de respuesta de 37.5%. <sup>(51)</sup>

## MELANOMA IRRESECABLE/METASTÁSICO CON MUTACIÓN EN EL GEN KIT

### *Imatinib*

**Utilizar imatinib como monoterapia en el melanoma cutáneo o de mucosas con alteraciones genéticas en el gen KIT confiere un beneficio en supervivencia global, supervivencia libre de progresión, así como control de la enfermedad. (II,B)**

La prevalencia de las alteraciones en el gen KIT es variable en los diferentes subtipos de melanoma y está presente principalmente en el acral, el de las mucosas y el melanoma en piel con CSD. A diferencia de los tumores estromales gastrointestinales donde las principales mutaciones son deleciones en el exón 11, en el melanoma casi todas son sustituciones de base con pérdida del sentido y amplificaciones a lo largo de diferentes exones del gen KIT. <sup>(52)</sup>

Tres estudios fase II, de brazo único y abiertos han analizado la actividad del imatinib en el melanoma con evidencia de una mutación en el gen KIT:

El primer estudio incluyó 51 pacientes, 28 de los cuales tenían enfermedad avanzada. La mediana de SLP fue 2.8 meses y la SG 10.7 meses. Entre los 25 pacientes en quienes se pudieron evaluar las respuestas se obtuvo un 24% de respuestas por imágenes y el 20 % tuvo estabilidad de la enfermedad que duró más de 12 semanas. <sup>(53)</sup>

El segundo estudio incluyó 43 pacientes, donde el 23.3% tuvo respuestas clínicas y el 30.2% enfermedad estable. Las medianas de supervivencia fueron SLP 3.5 meses y SG 12.0 meses, la tasa de supervivencia global al año fue del 51%. <sup>(54)</sup>

El tercer estudio con 24 pacientes evaluables con melanoma acral, de mucosa o CSD demostró una tasa de respuesta de 29%, un tiempo a la progresión de 3.7 meses y una SG de 12.5 meses. Los pacientes con mutaciones puntuales lograron mejores beneficios que aquellos con amplificaciones. <sup>(55)</sup>

En un análisis retrospectivo de 78 pacientes con mutaciones o amplificaciones del KIT se demostró una mediana de SG de 13.1 meses, SLP 4.2 meses, una tasa de respuesta de 21.8% y de control de la enfermedad de 60.3%. <sup>(56)</sup>



Otros estudios de fase II en el cual solo se tomó en cuenta la expresión tumoral por inmunohistoquímica de C-KIT y PDGFR no demostraron un claro beneficio con el uso de imatinib <sup>(57, 58)</sup>

### **Nilotinib**

**Utilizar nilotinib como monoterapia en el melanoma cutáneo o de mucosas con alteraciones genéticas en el gen KIT confiere un beneficio en supervivencia global, supervivencia libre de progresión, así como control de la enfermedad. (II,B)**

Cuatro estudios han evaluado la eficacia de nilotinib en el melanoma con mutaciones en el gen KIT, con o sin terapia previa contra KIT. Además de la eficacia global de los grupos analizados, se ha encontrado relación entre el tipo de mutaciones y la eficacia lograda. <sup>(59)</sup>

El primer estudio con 19 pacientes evaluables logró demostrar una tasa de respuesta de 15.8%, un tiempo para la progresión de 3.3 meses y una supervivencia global de 9.1 meses <sup>(53)</sup>

En el segundo estudio con 39 pacientes evaluables se obtuvo una tasa de respuesta de 16.7%, una mediana de SG de 11.9 meses y SLP de 3.3 meses. <sup>(60)</sup>

El tercer estudio fase II incluyó 42 pacientes sin terapia KIT previamente quienes recibieron nilotinib obteniendo una tasa de respuesta de 26.2%, una mediana de SG de 18.0 meses y SLP de 4.2 meses. <sup>(61)</sup>

El cuarto estudio fase II con 25 pacientes demostró una tasa de respuesta de 16%, una mediana de supervivencia global de 13.2 meses y SLP de 6.0 meses. <sup>(62)</sup>

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

### Generalidades

1. Karimkhani C, Green AC, Nijsten T, Weinstock MA, Dellavalle RP, Naghavi M, et al. The global burden of melanoma: results from the Global Burden of Disease Study 2015. *Br J Dermatol*. 2017 Jul;177(1):134-140. doi: 10.1111/bjd.15510. Epub 2017 Jun 12.
2. Gershenwald JE, Scolyer RA. Melanoma Staging: American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th Edition and Beyond. *Ann Surg Oncol*. 2018 Aug;25(8):2105-2110. doi: 10.1245/s10434-018-6513-7. Epub 2018 May 30. Erratum in: *Ann Surg Oncol*. 2018 Dec;25(Suppl 3):993-994.

### MELANOMA RESECABLE

3. Eggermont AMM, Blank CU, Mandala M, Long GV, Atkinson V, Dalle S, et al. Adjuvant Pembrolizumab versus Placebo in Resected Stage III Melanoma. *N Engl J Med*. 2018 May 10;378(19):1789-1801. doi: 10.1056/NEJMoa1802357. Epub 2018 Apr 15.
4. Charles M. Balch, Jeffrey E. Gershenwald, Seng-jaw Soong, John F. Thompson, et al. Final Version of 2009 AJCC Melanoma Staging and Classification. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 20; 27(36): 6199–6206. Published online 2009 Nov 16. doi: 10.1200/JCO.2009.23.4799
5. Eggermont AM, Blank CU, Mandala M, Long, GV, Atkins V. Pembrolizumab versus placebo after complete resection of high-risk stage III melanoma: New recurrence-free survival results from the EORTC 1325-MG/Keynote 054 double-blinded phase III trial at three-year median follow-up. *J Clin Oncol*.2020;38;15S. <https://meetinglibrary.asco.org/record/185762/abstract>
6. Weber J, Mandala M, Del Vecchio M, Gogas HJ, Arance AM, Cowey CL, et al. CheckMate 238 Collaborators. Adjuvant Nivolumab versus Ipilimumab in Resected Stage III or IV Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1824-1835. doi: 10.1056/NEJMoa1709030. Epub 2017 Sep 10.
7. Ascierto PA, Del Vecchio M, Mandalá M, Gogas H, Arance AM, Dalle S, et al. Adjuvant nivolumab versus ipilimumab in resected stage IIIB-C and stage IV melanoma (CheckMate 238): 4-year results from a multicentre, double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2020 Nov;21(11):1465-1477. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30494-0. Epub 2020 Sep 19.

8. Eggermont AM, Chiarion-Sileni V, Grob JJ, Dummer R, Wolchok JD, Schmidt H, et al. Prolonged Survival in Stage III Melanoma with Ipilimumab Adjuvant Therapy. *N Engl J Med*. 2016 Nov 10;375(19):1845-1855. doi: 10.1056/NEJMoa1611299. Epub 2016 Oct 7. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2185. PMID: 27717298; PMCID: PMC5648545.
9. Tarhini AA, Lee SJ, Hodi FS, Rao UNM, Cohen GI, Hamid O, et al. Phase III Study of Adjuvant Ipilimumab (3 or 10 mg/kg) Versus High-Dose Interferon Alfa-2b for Resected High-Risk Melanoma: North American Intergroup E1609. *J Clin Oncol*. 2020 Feb 20;38(6):567-575. doi: 10.1200/JCO.19.01381. Epub 2019 Dec 27.
10. Long GV, Hauschild A, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, Chiarion-Sileni V, et al. Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III BRAF-Mutated Melanoma. *N Engl J Med*. 2017 Nov 9;377(19):1813-1823. doi: 10.1056/NEJMoa1708539. Epub 2017 Sep 10.
11. Hauschild A, Dummer R, Schadendorf D, Santinami M, Atkinson V, Mandalà M, et al. Longer Follow-Up Confirms Relapse-Free Survival Benefit With Adjuvant Dabrafenib Plus Trametinib in Patients With Resected BRAF V600-Mutant Stage III Melanoma. *J Clin Oncol*. 2018 Dec 10;36(35):3441-3449. doi: 10.1200/JCO.18.01219. Epub 2018 Oct 22.
12. Maio M, Lewis K, Demidov L, Mandalà M, Bondarenko I, Ascierto PA, et al. Adjuvant vemurafenib in resected, BRAFV600 mutation-positive melanoma (BRIM8): a randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):510-520. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30106-2. Epub 2018 Feb 21. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2018 Apr;19(4):e184.
13. Zimmer L, Livingstone E, Hassel JC, Fluck M, Eigentler T, Loquai C, et al. Adjuvant nivolumab plus ipilimumab or nivolumab monotherapy versus placebo in patients with resected stage IV melanoma with no evidence of disease (IMMUNED): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet*. 2020 May 16;395(10236):1558-1568. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30417-7.
14. Hill GJ 2nd, Moss SE, Golomb FM, Grage TB, Fletcher WS, Minton JP, et al. DTIC and combination therapy for melanoma: III. DTIC (NSC 45388) Surgical Adjuvant Study COG PROTOCOL 7040. *Cancer*. 1981 Jun 1;47(11):2556-62. doi:10.1002/1097-0142(19810601)47:1<2556::aid-cnrcr2820471107>3.0.co;2-j.

## MELANOMA METASTÁSICO PRIMERA LÍNEA

15. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 Sep;20(9):1239-1251. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2. Epub 2019 Jul 22.
16. Schachter J, Ribas A, Long GV, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab for advanced melanoma: final overall survival results of a multicentre, randomised, open-label phase 3 study (KEYNOTE-006). *Lancet.* 2017 Oct 21;390(10105):1853-1862. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31601-X. Epub 2017 Aug 16.
17. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Maio M, Mortier L, et al. Nivolumab in previously untreated melanoma without BRAF mutation. *N Engl J Med.* 2015 Jan 22;372(4):320-30. doi: 10.1056/NEJMoa1412082. Epub 2014 Nov 16.
18. Robert C, Long GV, Brady B, Dutriaux C, Di Giacomo AM, Mortier L, et al. Five-Year Outcomes With Nivolumab in Patients With Wild-Type BRAF Advanced Melanoma. *J Clin Oncol.* 2020 Nov 20;38(33):3937-3946. doi: 10.1200/JCO.20.00995. Epub 2020 Sep 30.
19. Beaver JA, Theoret MR, Mushti S, He K, Libeg M, Goldberg K, et al. FDA Approval of Nivolumab for the First-Line Treatment of Patients with BRAFV600 Wild-Type Unresectable or Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res.* 2017 Jul 15;23(14):3479-3483. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0714. Epub 2017 Jan 10.
20. Chapman PB, Hauschild A, Robert C, Larkin JMG, Haanen JB a. G, Ribas A, et al. Phase III randomized, open-label, multicenter trial (BRIM3) comparing BRAF inhibitor vemurafenib with dacarbazine (DTIC) in patients with V600EBRAF-mutated melanoma. *JCO [Internet].* 2011 Jun 20 [cited 2021 Apr 4];29(18\_suppl):LBA4-LBA4. Available from: [https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.18\\_suppl.lba4](https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/jco.2011.29.18_suppl.lba4)
21. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, Rutkowski P, et al. Dabrafenib in BRAF-mutated metastatic melanoma: a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet.* 2012 Jul 28;380(9839):358-65. doi: 10.1016/S0140-6736(12)60868-X. Epub 2012 Jun 25.

22. Hauschild A, Grob JJ, Demidov LV, Jouary T, Gutzmer R, Millward M, et al. An update on BREAK-3, a phase III, randomized trial: Dabrafenib (DAB) versus dacarbazine (DTIC) in patients with BRAF V600E-positive mutation metastatic melanoma (MM). *JCO* [Internet]. 2013 May 20 [cited 2021 Feb 5];31(15\_suppl):9013–9013. Available from: [https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15\\_suppl.9013](https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2013.31.15_suppl.9013)
23. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1248-60. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X. Epub 2016 Jul 30.
24. Ascierto PA, McArthur GA, Dréno B, Atkinson V, Liskay G, Di Giacomo AM, et al. Cobimetinib combined with vemurafenib in advanced BRAF(V600)-mutant melanoma (coBRIM): updated efficacy results from a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2016 Sep;17(9):1248-60. doi: 10.1016/S1470-2045(16)30122-X. Epub 2016 Jul 30.
25. Dréno B, Ribas A, Larkin J, Ascierto PA, Hauschild A, Thomas L, Grob JJ, et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. *Ann Oncol*. 2017 May 1;28(5):1137-1144. doi: 10.1093/annonc/mdx040.
26. Robert C, Karaszewska B, Schachter J, Rutkowski P, Mackiewicz A, Stroiakovski D, et al. Improved overall survival in melanoma with combined dabrafenib and trametinib. *N Engl J Med*. 2015 Jan 1;372(1):30-9. doi: 10.1056/NEJMoa1412690. Epub 2014 Nov 16.
27. Grob JJ, Amonkar MM, Karaszewska B, Schachter J, Dummer R, Mackiewicz A, et al. Comparison of dabrafenib and trametinib combination therapy with vemurafenib monotherapy on health-related quality of life in patients with unresectable or metastatic cutaneous BRAF Val600-mutation-positive melanoma (COMBI-v): results of a phase 3, open-label, randomised trial. *Lancet Oncol*. 2015 Oct;16(13):1389-98. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00087-X.
28. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al, Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma:

long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(7):1631-1639. doi: 10.1093/annonc/mdx176. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1848. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Nov;30(11):1848.

29. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, Karaszewska B, Hauschild A, Levchenko E, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med.* 2019 Aug 15;381(7):626-636. doi: 10.1056/NEJMoa1904059. Epub 2019 Jun 4.
30. Long GV, Flaherty KT, Stroyakovskiy D, Gogas H, Levchenko E, de Braud F, et al. Dabrafenib plus trametinib versus dabrafenib monotherapy in patients with metastatic BRAF V600E/K-mutant melanoma: long-term survival and safety analysis of a phase 3 study. *Ann Oncol.* 2017 Jul 1;28(7):1631-1639. doi: 10.1093/annonc/mdx176. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Nov 1;30(11):1848. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 Nov;30(11):1848.
31. Dummer R, Ascierto PA, Gogas HJ, Arance A, Mandala M, Liskay G, et al. Encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib in patients with BRAF-mutant melanoma (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):603-615. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30142-6. Epub 2018 Mar 21.
32. Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, et al. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010 Aug 19;363(8):711-23. doi: 10.1056/NEJMoa1003466. Epub 2010 Jun 5. Erratum in: *N Engl J Med.* 2010 Sep 23;363(13):1290.
33. Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011 Jun 30;364(26):2517-26. doi: 10.1056/NEJMoa1104621. Epub 2011 Jun 5.
34. Hodi FS, Chiarion-Sileni V, Gonzalez R, Grob J-J, Rutkowski P, Cowey CL, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab alone versus ipilimumab alone in advanced melanoma (CheckMate 067): 4-year outcomes of a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 Nov;19(11):1480-92

## MELANOMA METASTÁSICO SEGUNDA LÍNEA

35. Puzanov I, Ribas A, Robert C, Schachter J, Nyakas M, Daud et al. Association of BRAF V600E/K Mutation Status and Prior BRAF/MEK Inhibition With Pembrolizumab Outcomes in Advanced Melanoma. *JAMA Oncology*. doi:10.1001/jamaoncol.2020.2288
36. Robert C, Ribas A, Schachter J, Arance A, Grob JJ, Mortier L, et al. Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): post-hoc 5-year results from an open-label, multi-centre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 Sep;20(9):1239-1251. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30388-2. Epub 2019 Jul 22.
37. Johnson DB, Pectasides E, Feld E, Ye F, Zhao S, Johnpulle R, et al. Sequencing Treatment in BRAFV600 Mutant Melanoma: Anti-PD-1 Before and After BRAF Inhibition. *J Immunother*. 2017 Jan;40(1):31-35. doi: 10.1097/CJI.000000000000148..
38. Chuk MK, Chang JT, Theoret MR, Sampene E, He K, Weis SL, et al. FDA Approval Summary: Accelerated Approval of Pembrolizumab for Second-Line Treatment of Metastatic Melanoma. *Clin Cancer Res*. 2017 Oct 1;23(19):5666-5670. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-0663. Epub 2017 Feb 24.
39. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3947-3970. doi: 10.1200/JCO.20.00198. Epub 2020 Mar 31.
40. Keilholz U, Ascierto PA, Dummer R, Robert C, Lorigan P, van Akkooi A et al. ESMO consensus conference recommendations on the management of metastatic melanoma: under the auspices of the ESMO Guidelines Committee. *Ann Oncol*. 2020 Nov;31(11):1435-1448. doi: 10.1016/j.annonc.2020.07.004. Epub 2020 Aug 4.

## MELANOMA UVEAL

- 41 .Khoja L, Atenafu EG, Suciú S, Leyvraz S, Sato T, Marshall E, et al. Meta-analysis in metastatic uveal melanoma to determine progression free and overall survival benchmarks: an international rare cancers initiative (IRCI) ocular melanoma study. *Ann Oncol*. 2019 Aug 1;30(8):1370-1380. doi: 10.1093/annonc/mdz176.

42. Rodríguez-Vidal C, Fernández-Díaz D, Fernández-Marta B, Lago-Baameiro N, Pardo M, Silva P, et al. Treatment of Metastatic Uveal Melanoma: Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2020 Sep 8;12(9):2557. doi: 10.3390/cancers12092557.
43. Wessely, Steeb, Erdmann, Heinzerling, Vera, Schlaak et al. The Role of Immune Checkpoint Blockade in Uveal Melanoma. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(3), 879. doi:10.3390/ijms21030879
44. Seth R, Messersmith H, Kaur V, Kirkwood JM, Kudchadkar R, McQuade JL, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline. *J Clin Oncol*. 2020 Nov 20;38(33):3947-3970. doi: 10.1200/JCO.20.00198. Epub 2020 Mar 31.
45. Buder K, Gesierich A, Gelbrich G, Goebeler M. Systemic treatment of metastatic uveal melanoma: review of literature and future perspectives. *Cancer Med*. 2013 Oct;2(5):674-86. doi: 10.1002/cam4.133. Epub 2013 Sep 18.
46. Heppt MV, Steeb T, Schlager JG, Rosumeck S, Dressler C, Ruzicka T, et al. Immune checkpoint blockade for unresectable or metastatic uveal melanoma: A systematic review. *Cancer Treat Rev*. 2017 Nov;60:44-52. doi: 10.1016/j.ctrv.2017.08.009. Epub 2017 Aug 24.
47. Johnson DB, Bao R, Ancell KK, Daniels AB, Wallace D, Sosman JA, et al. Response to Anti-PD-1 in Uveal Melanoma Without High-Volume Liver Metastasis. *J Natl Compr Canc Netw*. 2019 Feb;17(2):114-117. doi: 10.6004/jnccn.2018.7070.
48. Rossi E, Pagliara MM, Orteschi D, Dosa T, Sammarco MG, Caputo CG, et al. Pembrolizumab as first-line treatment for metastatic uveal melanoma. *Cancer Immunol Immunother*. 2019 Jul;68(7):1179-1185. doi: 10.1007/s00262-019-02352-6. Epub 2019 Jun 7.
49. Jansen YJL, Seremet T, Neyns B. Pembrolizumab for the treatment of uveal melanoma: A case series. *Rare Tumors*. 2020 Nov 11;12:2036361320971983. doi: 10.1177/2036361320971983.
50. Karydis I, Chan PY, Wheeler M, Arriola E, Szlosarek PW, Ottensmeier CH. Clinical activity and safety of Pembrolizumab in Ipilimumab pre-treated patients with uveal melanoma. *Oncoimmunology*. 2016 Feb 18;5(5):e1143997. doi: 10.1080/2162402X.2016.1143997.



51. Kottschade LA, McWilliams RR, Markovic SN, Block MS, Villasboas Bisneto J, et al. The use of pembrolizumab for the treatment of metastatic uveal melanoma. *Melanoma Res.* 2016 Jun;26(3):300-3. doi: 10.1097/CMR.0000000000000242..

## MELANOMA MUTACIÓN KIT

52. Meng D, Carvajal RD. KIT as an Oncogenic Driver in Melanoma: An Update on Clinical Development. *Am J Clin Dermatol.* 2019 Jun;20(3):315-323. doi: 10.1007/s40257-018-0414-1.
53. Carvajal RD, Lawrence DP, Weber JS, Gajewski TF, Gonzalez R, Lutzky J, et al. Phase II Study of Nilotinib in Melanoma Harboring KIT Alterations Following Progression to Prior KIT Inhibition. *Clin Cancer Res.* 2015 May 15;21(10):2289-96. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-14-1630. Epub 2015 Feb 18.
54. Guo J, Si L, Kong Y, Flaherty KT, Xu X, Zhu Y, et al. Phase II, open-label, single-arm trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma harboring c-Kit mutation or amplification. *J Clin Oncol.* 2011 Jul 20;29(21):2904-9. doi: 10.1200/JCO.2010.33.9275. Epub 2011 Jun 20.
55. Hodi FS, Corless CL, Giobbie-Hurder A, Fletcher JA, Zhu M, Marino-Enriquez A, et al. Imatinib for melanomas harboring mutationally activated or amplified KIT arising on mucosal, acral, and chronically sun-damaged skin. *J Clin Oncol.* 2013 Sep 10;31(26):3182-90. doi: 10.1200/JCO.2012.47.7836. Epub 2013 Jun 17.
56. Wei X, Mao L, Chi Z, Sheng X, Cui C, Kong Y, et al. Efficacy Evaluation of Imatinib for the Treatment of Melanoma: Evidence From a Retrospective Study. *Oncol Res.* 2019 Mar 29;27(4):495-501. doi: 10.3727/096504018X15331163433914. Epub 2018 Aug 3.
57. Ugurel S, Hildenbrand R, Zimpfer A, La Rosée P, Paschka P, Sucker A, et al. Lack of clinical efficacy of imatinib in metastatic melanoma. *Br J Cancer.* 2005 Apr 25;92(8):1398-405. doi: 10.1038/sj.bjc.6602529.
58. Kim KB, Eton O, Davis DW, Frazier ML, McConkey DJ, Diwan AH, et al. Phase II trial of imatinib mesylate in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer.* 2008 Sep 2;99(5):734-40. doi: 10.1038/sj.bjc.6604482. Epub 2008 Aug 19.

59. Meng D, Carvajal RD. KIT as an Oncogenic Driver in Melanoma: An Update on Clinical Development. *Am J Clin Dermatol*. 2019 Jun;20(3):315-323. doi: 10.1007/s40257-018-0414-1.
60. Lee SJ, Kim TM, Kim YJ, Jang KT, Lee HJ, Lee SN, et al. Phase II Trial of Nilotinib in Patients With Metastatic Malignant Melanoma Harboring KIT Gene Aberration: A Multicenter Trial of Korean Cancer Study Group (UN10-06). *Oncologist*. 2015 Nov;20(11):1312-9. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0161. Epub 2015 Sep 30.
61. Guo J, Carvajal RD, Dummer R, Hauschild A, Daud A, Bastian BC, et al. Efficacy and safety of nilotinib in patients with KIT-mutated metastatic or inoperable melanoma: final results from the global, single-arm, phase II TEAM trial. *Ann Oncol*. 2017 Jun 1;28(6):1380-1387. doi: 10.1093/annonc/mdx079. PMID: 28327988;
62. Delyon J, Chevret S, Jouary T, Dalac S, Dalle S, Guillot B, et al. STAT3 Mediates Nilotinib Response in KIT-Altered Melanoma: A Phase II Multicenter Trial of the French Skin Cancer Network. *J Invest Dermatol*. 2018 Jan;138(1):58-67. doi: 10.1016/j.jid.2017.07.839. Epub 2017 Aug 24.

## ANEXOS:

### *Declaración de conflictos de interés:*

A todos los miembros de ACOMED que participaron en la elaboración de los consensos se les solicitó como requisito completar un declaración de conflictos de interés. Estas declaraciones están en custodia de la Junta Directiva de ACOMED en sus oficinas en San José, Costa Rica. Ninguna de las declaraciones de los participantes estuvieron potencialmente relacionadas con el contenido de los consensos.



# CÁNCER DE PULMÓN

SAN JOSÉ, COSTA RICA 2021

CONSENSO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER

## ABREVIATURAS

**NSCLC:** cáncer de pulmón de células no pequeñas

**SCLC:** cáncer de pulmón de células pequeñas

**TKI:** inhibidores de tirosina kinasa

**SNC:** sistema nervioso central

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de pulmón ha sido, históricamente, el cáncer de mayor mortalidad causando más de un millón de muertes a nivel mundial para el 2012, y es uno de los más frecuentemente diagnosticados. El entendimiento de esta neoplasia ha cambiado considerablemente, evolucionando desde una sola entidad (cáncer de pulmón) a diferentes subdivisiones con características variables de pronóstico, evolución, respuesta a tratamiento, etc. Así, no todos los cánceres de pulmón son tratados de la misma forma y no todos van a responder al tratamiento igual.

La asociación de este cáncer con el fumado ha sido establecida desde mediados del siglo pasado, con una relación directa con el tiempo y cantidad de fumado. Pero también se diagnostican cánceres de pulmón en personas que nunca han fumado o con muy poca exposición al fumado, incluso no habiendo historia de fumado activo en cerca de un 35-40% de los casos para países de América Latina incluido Costa Rica.

El radón, un gas radioactivo originado naturalmente al descomponerse el uranio en el suelo o piedras, es probablemente la segunda causa de cáncer de pulmón después del tabaco y la primera en pacientes no fumadores en Estados Unidos. La concentración del radón es variable de país en país y dentro de cada país. Otros factores de riesgo incluyen: asbestos, cocinar con leña, uranio, arsénico, sílica, cloruro de vinilo, compuestos de níquel, cromo, productos de carbón, éteres de clorometilo, radioterapia, productos de la combustión del diesel y contaminación del aire.

El cáncer de pulmón es el tumor más mortal a nivel mundial, con 1.5 millones de muertes por año asociado a esta enfermedad. La incidencia ha ido en aumento y aunque la mortalidad se ha presentado como meceta en los últimos 10 años. La histórica mayor diferencia en incidencia vista en hombres, se ha venido acortando en donde actualmente mujeres presenta una incidencia más equivalente.

### ELABORADO POR:

Dra. Melissa Juárez  
Dra. Raquel Rojas  
Dra. Alicia van der Laet  
Dr. Adrián Guzmán  
Dr. Luis Corrales

### FECHA DE EMISIÓN:

Julio 2021

### FECHA DE ACTUALIZACIÓN

Junio 2023

El cáncer de pulmón se divide en cáncer de pulmón de células pequeñas (20%) y cáncer de pulmón de células no pequeñas (80%). Éste último a su vez se divide en histologías escamosas y no escamosas (incluyen adenocarcinoma, células grandes y los indiferenciados). La mayoría de pacientes son diagnosticados con enfermedad avanzada (cerca del 70% de los casos). La identificación de estos pacientes es fundamental que se realice de la manera más rápida posible para así valorar el mejor manejo disponible. Esta evaluación idealmente se debe realizar bajo un marco de un equipo multidisciplinario y buscar ofrecer la mejor terapia para el paciente para así mejorar la supervivencia y la calidad de vida.

Afortunadamente en los últimos años, el entendimiento de esta enfermedad ha logrado la aprobación de muchos tratamientos con diferentes mecanismos de acción. Esta guía pretende detallar la evidencia de estos medicamentos en diferentes situaciones con las que se pueden presentar los pacientes.

## METODOLOGÍA

Para la elaboración de este consenso, se revisó por parte de los autores la literatura científica disponible en MEDLINE seleccionando la información más apta para elaboración de este consenso, incluyendo los estudios clínicos fase II y III (Abril 2021). Estos estudios debían ser los estudios que daban la información para el tratamiento del cáncer de pulmón en sus diferentes tipos y estadios. También se hizo una búsqueda de los abstracts publicados en los Congresos de la American Society of Clinical Oncology (ASCO) y de la European Society of Medical Oncology (ESMO). Asimismo, se revisaron las guías clínicas de tratamiento de la

National Comprehensive Cancer Net-work (NCCN) versión 4.2021 (del cáncer de pulmón de células no pequeñas) y la versión 3.2021 (del cáncer de pulmón de células pequeñas) (disponible en: <https://www.nccn.org/guidelines>) y de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) (disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/>). Posteriormente, se llevaron a cabo reuniones de trabajo en las cuales se discutió la evidencia científica disponible y se hizo la recomendación que aparece en el texto de acuerdo a los niveles de evidencia y grados de recomendación indicados.

## CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS NO PEQUEÑAS ENFERMEDAD AVANZADA

### EGFR

Las mutaciones de EGFR se encuentran predominantemente en el adenocarcinoma pulmonar o carcinomas mixtos pulmonares con componente de adenocarcinoma. La historia de tabaquismo, exposición a humo de leña, el sexo y la etnicidad han sido ligados a mutaciones de EGFR<sup>(1)</sup>. Sin embargo, estos marcadores clínicos tienen insuficiente sensibilidad y especificidad, por lo que su presencia o ausencia no selecciona o excluye candidatos a determinar la presencia de mutaciones para EGFR. Para Latinoamérica, la frecuencia de estas mutaciones varía de país a país, incluso dentro del mismo país podemos encontrar divergencias al respecto. Esta frecuencia va desde porcentajes similares a caucásicos entre un 15% y hasta un 50%<sup>(2)</sup>. Esta determinación es fundamental para poder empezar el tratamiento óptimo al paciente para poder ofrecer algún tratamiento dirigido. La determinación puede hacerse en sangre o en tejido, y la interpretación para su uso clínico va a determinarse por el oncólogo médico. En definitiva, el manejo de los pacientes con cáncer de pulmón debe realizarse desde un punto de vista multidisciplinario para fomentar el manejo con el mayor beneficio para el paciente.<sup>(3)</sup>

## I- PRIMERA LÍNEA

### A-Mutaciones comunes

#### 1-Sin metástasis cerebrales

Para los pacientes que son diagnosticados con una mutación del EGFR y que no han recibido ningún tratamiento para su cáncer de pulmón se

debe considerar primero el tipo de mutación del EGFR que se obtuvo. Existen mutaciones comunes y mutaciones no comunes, así como mutaciones complejas. Esta determinación también tiene impacto en la elección del tratamiento.

Para pacientes con mutaciones consideradas comunes del EGFR (delección del exón 19 y la L858R), en primera línea el osimertinib (evidencia IA) ha demostrado un beneficio superior en período libre de progresión en comparación con gefitinib (evidencia IB) o erlotinib (evidencia IB), por lo que se recomienda su uso en este contexto.

El estudio que demostró este beneficio fue un estudio fase III (estudio FLAURA) que asignó osimertinib vs gefitinib o erlotinib en primera línea con mutaciones comunes (delección del exón 19 y L858R) del EGFR mostró ser superior en SLP con una mediana de 18.9 meses vs 10.2 meses (HR 0.46, IC95% 0.37-0.57,  $p < 0.001$ ), por lo que se establece como una nueva opción de tratamiento<sup>(4)</sup>. El estudio demostró un beneficio mayor en supervivencia global para los pacientes tratados con osimertinib con 38.6 meses (95% intervalo de confianza [CI], 34.5 to 41.8) y de 31.8 meses (95% CI, 26.6 to 36.0) del brazo comparador (HR para muerte, 0.80; 95.05% CI, 0.64 a 1.00;  $P = 0.046$ )<sup>(5)</sup>.

También, para mutaciones comunes existe evidencia con TKI de segunda generación como lo son el afatinib (evidencia IB) y el dacomitinib (evidencia IA). Éstos no se han comparado con TKIs de tercera generación por lo que no existe evidencia que sean superiores o inferiores, ya que solamente se han comparado contra quimioterapia o TKI de primera generación.<sup>(6)</sup>

## **2-Con metástasis cerebrales**

La evaluación de metástasis cerebrales en estos pacientes se debe valorar con resonancia magnética idealmente. Si existiera metástasis cerebrales se debe valorar en conjunto con equipo multidisciplinario que incluya radioterapia y neurocirugía para valorar el control completo de estas metástasis. Si esto se pudiera hacer, se considera esto como la mejor opción.



Si son cerebrales múltiples o carcinomatosis meníngea en un paciente con mutaciones comunes del EGFR, o en la situación que el paciente haya sido tratado por éstas (cirugía o radiocirugía), la recomendación es un TKI de 3era generación como osimertinib en primera instancia dado la pene-trancia de este medicamento a ese nivel (evidencia IA).

El osimertinib, en primera o segunda línea, ha demostrado un beneficio en respuesta y sobrevida en los pacientes con enfermedad a nivel de SNC. También han demostrado un beneficio en la re-ducción de la progresión a nivel de SNC.<sup>(4,7)</sup> El BLOOM, estudio fase I, documentó actividad antitumoral con osimertinib así como evidencia de la penetrancia de la barrera hematoencefáli-ca<sup>(8)</sup> En el estudio AURA3, un estudio fase III que valoraba la respuesta en segunda línea poste-rior a progresión de un TKI anti EGFR siendo todos pacientes portadores de la mutación de resis-tencia T790M, la tasa de respuesta a SNC con osimertinib fue de 70%. En pacientes con enferme-dad medible y/o no medible, la mediana de duración de la respuesta a SNC fue de 8.9 meses con osimertinib y de 5.7 meses tratados con quimioterapia. La mediana de SLP a SNC fue de 11.7 me-ses con osimertinib versus 5.6 meses con quimioterapia hazard ratio de 0.32 (95% CI, 0.15 to 0.69; P=0.004).<sup>(9)</sup> En el estudio FLAURA, un estudio fase III que valoraba pacien-tes con mutacio-nes comunes del EGFR para primera línea incluyó un 21% de pacientes (de un total de 556) que tenían enfermedad en SNC.<sup>(5)</sup> El beneficio del osimertinib en SLP en estos pacientes, en compa-ración con erlotinib o gefitinib, fue visto independientemente si había o no enfermedad desde un inicio (HR =0.47 y HR =0.46, respectivamente). El tratamiento con osimertinib también redujo la incidencia de eventos a nivel de SNC [6% (17 of 279)] comparado con erlotinib/gefitinib [15% (42 of 277)].<sup>(4, 9-11)</sup><sup>38,63,64</sup>

Otros TKI de primera o segunda generación no tienen mayor evidencia que los TKI de tercera ge-neración. Por lo cual, el siguiente grado de evidencia se les brinda a los otros TKI contra EGFR cuando un paciente tiene una mutación común y que además cursa con metástasis a SNC: afatinib (IB), dacomitinib (IB), erlotinib (IVC) y gefitinib (IVC).

### **B-Mutaciones no comunes**

La decisión de tratar con TKI o sin considerar blanco terapéutico queda a criterio médico. Si son mutaciones no comunes el médico tratante

debe valorar la evidencia para valorar el uso de este medicamento de acuerdo al contexto clínico y la mutación encontrada. Los pacientes con mutaciones no comunes también se podrían tratarse como pacientes sin blanco terapéutico (quimioterapia o inmunoterapia).

Para pacientes con mutaciones complejas o no comunes, el TKI con mejor evidencia es el afatinib (segunda generación)(evidencia IA) pero otros medicamentos de segunda generación como el dacomitinib también podría tener un rol (evidencia IIIB). En todo caso, la utilización de TKI de primera generación (evidencia IIIB) o de tercera generación como el osimertinib (evidencia IIIB) también podrían utilizarse dependiendo de la mutación no común y del criterio del médico tratante.<sup>(12-14)</sup>

## II- SEGUNDA LÍNEA Y LÍNEAS POSTERIORES

Para los pacientes con una mutación de resistencia del T790M, como ocurre en aproximadamente el 50% de los casos, el tratamiento de elección es el osimertinib (evidencia IA).

Para pacientes que ha recibido un TKI en primera línea y progresan se debe evaluar el mecanismo de resistencia que está presentando el paciente. Ésta evaluación se podría hacer inicialmente en sangre pero si no arroja ningún resultado, se debe hacer la evaluación en tejido.

En el estudio AURA 3, 419 pacientes con mutación T790M fueron aleatorizados a recibir 80 mg de osimertinib oral o quimioterapia con platino-pemetrexed. El objetivo primario fue la SLP. Osimertinib mejoró significativamente la SLP que fue de 10.1 meses vs 4.4 meses (HR; 0.30; IC 95% 0.23-0.41;  $P < 0.001$ ) al compararlo contra quimioterapia. Las tasas de respuesta fue mejor con osimertinib (71%; IC 95% 65-76) en comparación con pemetrexed carboplatino o cisplatino (31%; IC 95%, 24-40,  $P < 0.001$ )<sup>45</sup>. El perfil de toxicidad fue significativamente mejor para el grupo experimental. Se recomienda que los pacientes que presentan progresión a un TKI de primera o segunda generación (gefitinib, afatinib o erlotinib) y que se les detecta la mutación T790M deben recibir tratamiento con osimertinib. En pacientes que han utilizado osimertinib como primera línea, igualmente se deben realizar los estudios moleculares en la nueva biopsia igualmente donde se está presentando la progresión y valorar el mecanismo de resistencia que están presentando. En estos pacientes que han recibido osimertinib de primera línea

o aquellos que recibieron TKI de primera o segunda generación que no tienen T790M como mecanismo de resistencia, si la progresión es fuera del sistema nervioso central, se recomienda considerar esquema basado en platinos, generalmente siendo el esquema de elección el platino junto a pemetrexed por ser la mayoría histología no escamosa. Esto dado los múltiples estudios que han documentado un beneficio de este esquema en pacientes no escamosos, instado también en el hecho de que este esquema cursa generalmente con mejor calidad de vida en comparación con otros esquemas de quimioterapia. Aún así, la elección de la quimioterapia queda a criterio médico, de acuerdo a la disponibilidad, comorbilidades del paciente, y contraindicaciones.<sup>(15-17)</sup>

La utilización de inmunoterapia junto a quimioterapia y antiangiogénicos (evidencia IIC) también es otra opción de acuerdo a los resultados del estudio IMPOWER 150, aunque el número de pacientes tratados con este esquema en el contexto de EGFR positivos es muy bajo.<sup>(18)</sup>

Si el paciente presenta progresión localizada asintomática y/o sintomática a SNC con enfermedad sistémica, se sugiere considerar terapia local (SABR o cirugía) y continuar con el mismo TKI. El uso de otro TKI de generación posterior también podría considerarse de acuerdo a decisión del médico tratante. También se debe considerar otros mecanismos de resistencia con terapia dirigida para así emplear la terapia de acuerdo a otras vías de señalización (amplificación del MET o del HER2, mutaciones del PI3K o del BRAF, así como transformaciones histológicas)<sup>(19)</sup>

## ROS-1

La frecuencia de translocaciones del ROS-1 en el cáncer de pulmón de células no pequeñas se encuentra en alrededor de un 2%<sup>(20)</sup> Las características de los pacientes generalmente son muy similares a otras alteraciones moleculares más frecuentes. Se han venido dando diferentes estudios en donde se han valorado diferentes medicamentos que pueden tener un efecto positivo en el tratamiento de estos pacientes. Al igual que otros blancos terapéuticos, se debe valorar en la biopsia preferiblemente, pero también ya ha evidencia de que en biopsia líquida podríamos encontrarla.

Si se encontrase esta alteración, los medicamentos target contra esta translocación se deben considerar como primera línea, y de líneas subsecuentes si no se han utilizado previamente. Con respecto a los medicamentos que actúan sobre esta alteración, el crizotinib fue el primero en evidenciar respuesta en estos pacientes. La FDA y el EMA aprobaron el medicamento para estos pacientes con los resultados del

estudio PROFILE 1001 en donde 50 pacientes con esta alteración fueron tratados con crizotinib. Los pacientes ROS1 positivos reportaron una tasa de control de la enfermedad del 90%, con una mediana de SLP de 19.2 meses, una tasa de respuesta del 72%, y una tasa de supervivencia global del 85% a los 12 meses.<sup>(21)</sup> Posteriormente un análisis actualizado demostró mediana de SLP y SG de 19.3 meses y de 51.4 meses respectivamente.<sup>(22)</sup> En un estudio fase II prospectivo, 39 pacientes ROS1 positivos con NSCLC fueron incluidos en donde se documentó una tasa de control de la enfermedad del 89% y una tasa de respuesta del 54% con un 43% de los pacientes sin tener progresión a los 12 meses.<sup>(23)</sup> Los estudios con crizotinib en pacientes con ROS1 no incluyeron pacientes con enfermedad a nivel de SNC no controlada. Por lo cual se considera que el crizotinib tiene beneficio en SLP en pacientes ROS1 positivos (IIA).

Otro medicamento con actividad es el Entrectinib, en primera línea e incluso como segunda línea posterior a la utilización del crizotinib. El Entrectinib también está aprobado en pacientes con ROS1 positivo. Se ha considerado que tiene actividad gracias a un estudio fase I/II que evidenció una mediana de SLP de 19 meses y una tasa de respuesta del 77.4% en 53 pacientes con ROS1 positivos con NSCLC. En los pacientes con enfermedad a nivel de sistema nervioso central, la tasa de respuesta intracraneal fue del 55% con una mediana de SLP de 12.9 meses.<sup>(24)</sup>

**Por lo cual se considera que el entrectinib tiene beneficio en SLP en pacientes ROS1 positivos (IIA)**

El Lorlatinib también ha demostrado beneficio para estos pacientes, como primera o líneas posteriores. Resultados de un estudio fase II que incluyó 47 pacientes con NSCLC ROS1 positivos en primera o líneas posteriores. El estudio documentó una mediana SLP de 21 meses y una tasa de respuesta global del 61.5% en 13 pacientes en primera línea y una mediana de SLP de 8.5 meses y una tasa de respuesta del 26.5% en 34 pacientes pretratados con crizotinib. Incluso, una tasa de respuesta del 66.7% fue observada en 6 pacientes con enfermedad metastásica a SNC que no habían recibido tratamiento previo.<sup>(25, 26)</sup>

**Por lo cual se considera que el lorlatinib tiene beneficio en SLP en pacientes ROS1 positivos (IIA)**

***El Entrectinib y el Lorlatinib aún no están disponibles en el país pero se encuentran en proceso de aprobación (a mayo 2021).***

Si el paciente ha utilizado estas terapias, o tiene alguna contraindicación para utilizarlas, el beneficio de quimioterapia siempre podría existir.

La existencia de la mutación se busca tratar con terapia blanca, y la evidencia del beneficio es mayor que con la utilización de quimioterapia. No está claro el beneficio de inmunoterapia en este grupo de pacientes.

Tabla 1: Evidencia en primera línea para sobrevida libre de progresión y sobrevida global de los tratamientos anti-EGFR.

TKI	ESTUDIO	SLP (TKI VS COMPARADOR)	SG (TKI VS COMPARADOR)
<b>Gefitinib vs QT</b>	NEJ002	10.8 m vs and 5.4 m, (HR, 0.322; 95% CI 0.236–0.438; P < 0.001)	27.7 m vs 26.6 m (HR, 0.887; 95% CI 0.634–0.241; NS)
<b>Erlotinib vs QT</b>	OPTIMAL	13.1 m vs and 4.6 m, (HR, 0.16; 95% CI 0.10–0.26); p<0.0001	22.8 m vs 27.2 m (HR, 1.19; 95% CI 0.83–1.71; NS)
<b>Erlotinib vs QT</b>	EURTAC	9.7 m vs and 5.2 m, (HR, 0.37; 95% CI 0.25–0.54); p<0.0001	22.9 m vs 19.6 m (HR, 0.92; 95% CI 0.63–1.35; NS)
<b>Afatinib vs QT</b>	LUX-LUNG3	11.1 m vs and 6.9 m, (HR, 0.58; 95% CI 0.43–0.78); p=0.0004	28.2 m vs 28.2 m (HR, 0.88; 95% CI 0.66–1.17; NS)
<b>Afatinib vs TKI</b>	LUX-LUNG7	11.0 m vs and 10.9 m, (HR, 0.73; 95% CI 0.57–0.95); p=0.017	27.9 m vs 24.5 m (HR, 0.86; 95% CI 0.66–1.12; NS)
<b>Dacomitinib vs TKI</b>	ARCHER1050	14.7 m vs and 9.2 m, (HR, 0.59; 95% CI 0.47–0.74); p<0.0001	34.1 m vs 27.0 m (HR, 0.748; 95% CI 0.59–0.95; p=0.0155)
<b>Osimertinib vs TKI</b>	FLAURA	18.9 m vs and 10.2 m, (HR, 0.45; 95% CI 0.37–0.57); p<0.001	38.6 m vs 31.8 m (HR, 0.64 to 1.00; P=0.046)

## BRAF

Las alteraciones de BRAF ocurren en un 1.5-3.5% de los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas.<sup>(27)</sup> De las alteraciones BRAF que se conocen, la V600E es la clínicamente relevante. Igualmente, otras mutaciones del BRAF se tienen que individualizar por parte del oncólogo y valorar el beneficio de terapia dirigida en estos casos específicos.

Para los pacientes con BRAF V600E, la combinación del dabrafenib y trametinib es la terapia preferida. Esta combinación fue evaluada en un cohorte de 57 pacientes previamente tratados todos con la alteración V600E. La tasa de respuesta encontrada fue de 63% y un 16% adicional tuvieron estabilidad. The mediana en la SLP fue de 9.7 meses.<sup>(28)</sup> Actualización de los dos estudios de cohorte en pacientes pretratados con la combinación en comparación con monoterapia (dabrafenib) documentó una tasa de respuesta del 67% con una mediana de SLP de 10.2 meses. La SG fue reportada de 12.7 meses en el cohorte de dabrafenib como monoterapia versus 18.2 meses en el brazo de la combinación. En pacientes sin tratamiento previo, la combinación de dabrafenib y trametinib fue valorada en 36 pacientes en donde se documentó una tasa de respuesta del 64% con una mediana de SLP de 10.9 meses.<sup>(29)</sup>

**Por lo cual se considera que la combinación de dabrafenib/trametinib tiene beneficio en SLP en pacientes BRAF V600E positivos (IIA).**

Por otro lado, el vemurafenib también se ha evaluado en estos pacientes con mutación del BRAF V600E. Un estudio de canasta incluyó a 20 pacientes con estas características en donde se documentó una tasa de respuesta del 42% y una mediana de SLP de 7.3 meses.<sup>(30)</sup> Actualmente están corriendo estudios de la combinación de vemurafenib y cobimetinib que podría llegar a ser un esquema efectivo. **Por tanto, el uso de este medicamento con este tipo de alteraciones podría ser una opción de manejo (evidencia IIC).**

De igual manera como otros pacientes con alteraciones moleculares, si no se usan alguno de estas opciones, el beneficio de quimioterapia y/o inmunoterapia también se podría considerar.

## ALK

“Anaplastic lymphoma kinase” (ALK) es una tirosina quinasa que se expresa de manera aberrante en algunos tumores. En aproximadamente 5% de los pacientes con NSCLC se presentan re-arreglos en el cromosoma 2 del gen ALK y esto deriva en una fusión de dos genes: el gen ALK y el gen EML4 (1). En consecuencia, se forma una proteína conocida como EML4-ALK. Se trata de una mutación rara, más común en las personas que no han fumado nunca o en fumadores leves, jóvenes, con adenocarcinomas en anillo de sello o acinares <sup>(2)</sup>. Detectar hoy en día

dichas alte-raciones en ALK en pacientes con NSCLC es crítico dada su sensibilidad a los tratamientos dirigidos disponibles, los cuales han demostrado ser ampliamente superiores a la quimioterapia.

## I- PRIMERA LÍNEA

La evidencia que respalda el uso de estos fármacos proviene de estudios fase III donde el objetivo principal fue la supervivencia libre de progresión.

### A- Alectinib

**El alectinib en NSCLC avanzado ALK positivo ofrece beneficio en supervivencia libre de progresión en primera línea de tratamiento. (IA).**

El estudio fase III, J-ALEX, incluyó a 207 pacientes asiáticos con NSCLC ALK positivo sin tratamiento previo y los aleatorizó a alectinib versus crizotinib <sup>(3)</sup>. Se obtuvo beneficio en SLP. Con alectinib la mediana no fue alcanzada y se obtuvo una mediana de 10.2 meses con crizotinib (HR 0.34, 99.7% IC 0.17-0.70).

El estudio ALEX, es un estudio fase III, de 303 pacientes que también comparó alectinib versus crizotinib. Luego de 18 meses de seguimiento, se confirmó el beneficio en SLP, con alectinib la mediana no fue alcanzada y se obtuvo una mediana de 11.2 meses con crizotinib (HR 0.47, 95% IC 0.34-0.65) <sup>(4)</sup>. En el seguimiento posterior, la mediana de SLP fue de 35 meses con alectinib versus 11 meses con crizotinib (HR 0.43) <sup>(5)</sup>. La mediana de supervivencia global no se alcanzó con alectinib y con crizotinib fue de 57 meses (HR 0.67, 95% IC 0.46-0.98), estos resultados aún no están maduros. Otro beneficio fundamental de esta droga es el retraso de la progresión en sistema nervioso central, con un HR de 0.16, 95% (IC 0.10-0.28) <sup>(4)</sup>.

El estudio fase III, ALESIA, también comparó alectinib versus crizotinib en población asiática en primera línea de tratamiento. Incluyeron 187 pacientes. Este estudio también demostró beneficio SLP con un HR de 0.22 (95% IC 0.13-0.38). Los pacientes con metástasis cerebrales obtuvieron gran beneficio con alectinib versus crizotinib (HR 0.11, 95% CI 0.05-0.28). Los pacientes sin metástasis cerebrales también obtuvieron beneficio (HR 0.34, 95% CI 0.18-0.65) <sup>(6)</sup>.

En los tres estudios descritos, la toxicidad grave (grado 3 a 5) fue menos frecuente con alectinib. En el estudio ALEX, los eventos graves se presentaron en 41% con alectinib versus 50% con crizotinib. En general, los eventos adversos más frecuentes con alectinib y de mayor incidencia versus crizotinib fueron anemia (20% versus 5%), mialgias (16% versus 2%), aumento de las bilirrubinas (15% versus 1%), aumento de peso (10% versus 0%) y fotosensibilidad (5% versus 0%). Con crizotinib los efectos más frecuentes y de mayor incidencia versus alectinib fueron náuseas (48% versus 14%), diarrea (45% versus 12%) y vómitos (38% versus 7%)<sup>(5)</sup>.

### **B- Brigatinib**

#### **El brigatinib en NSCLC avanzado ALK positivo ofrece beneficio en supervivencia libre de progresión en primera línea de tratamiento. (IA)**

Brigatinib es un inhibidor de un amplio grupo mutaciones en ALK de nueva generación.

El estudio fase III, ALTA, comparó el uso de brigatinib en primera línea de tratamiento versus crizotinib en 275 pacientes. Brigatinib demostró beneficio en SLP versus crizotinib, a 12 meses la tasa de SLP fue de 67% para brigatinib versus 43% para crizotinib, con una mediana de SLP de 24 versus 11 meses a favor de brigatinib (HR 0.49, 95% IC 0.33-0.74). Así como el alectinib, el brigatinib demostró alta actividad intracranial con tasas de respuesta de 78 versus 26 %<sup>(7)</sup>.

Los eventos adversos descritos más frecuentes con brigatinib que con crizotinib fueron: aumento de la CPK (39% versus 15%), tos (25 versus 16%) e hipertensión (23 versus 7%). La neumonitis intersticial se presentó en 4% del grupo con brigatinib versus 2% con crizotinib. Esta fue grado 3 o 4 en 3% con brigatinib versus 0.7% con crizotinib. La neumonitis se describe como un evento manejable con ajustes de dosis del brigatinib. Los eventos adversos descritos más frecuentes con crizotinib que con brigatinib fueron: náuseas (56% versus 26%), diarrea (55% versus 49%), constipación (42% versus 15%), edema periférico (39% versus 4%), aumento de ALT (32% versus 19%) y alteraciones visuales (16% versus 0%). Los eventos adversos grado 3 o mayores ocurrieron en 61% con brigatinib versus 55% con crizotinib<sup>(7)</sup>.

***Este medicamento no está disponible en Costa Rica.***



### C- Lorlatinib

#### **El lorlatinib en NSCLC avanzado ALK positivo ofrece beneficio en supervivencia libre de progresión en primera línea de tratamiento. (IA)**

El lorlatinib es un inhibidor de tercera generación. El estudio fase III, llamado CROWN comparó el uso de lorlatinib versus crizotinib en primera línea de tratamiento en 296 pacientes con NSCLC avanzado ALK positivo. El lorlatinib demostró beneficio en SLP luego de 18 meses de seguimiento, con una mediana de SLP no alcanzada versus 9.3 meses con crizotinib (HR 0.28, 95% IC 0.19-0.41). 30 pacientes tenían enfermedad medible en cerebro, de estos, 82% tuvieron respuesta in-tracraneal con lorlatinib y 23% con crizotinib y en el grupo con lorlatinib 12 pacientes (71%) obtuvieron respuesta completa intracraneal.

Los eventos adversos grado 3 y 4 ocurrieron en 72% de los pacientes con lorlatinib y en 56% con crizotinib. Los eventos adversos más frecuentes con lorlatinib fueron hiperlipidemia, edema, aumento de peso, neuropatía periférica y trastornos cognitivos<sup>(8)</sup>.

***Este medicamento no está disponible en Costa Rica.***

### D- Ceritinib

#### **El ceritinib en NSCLC avanzado ALK positivo ofrece beneficio en supervivencia libre de progresión en primera línea de tratamiento. (IB)**

Ceritinib es un inhibidor de tirosina quinasa de ALK 20 veces más potente que crizotinib. El estudio ASCEND-4 fue un fase III que incluyó a 376 pacientes con NSCLC no escamoso avanzado ALK positivo a una primera línea con ceritinib versus quimioterapia con platino con pemetrexed. Se obtuvo mayor beneficio en SLP con ceritinib con una mediana de 16.6 meses versus 8.1 meses (HR 0.55, 95% IC 0.42-0.73).<sup>(9)</sup>

Ceritinib también demostró actividad en enfermedad en cerebro, en 44 pacientes con enfermedad medible la tasa de respuesta intracraneal fue de 73% (95% IC 49.8-89.3) versus 27% (95% IC 10.7-50.2) con quimioterapia. La mediana de SLP en este grupo de pacientes fue de 10.7 meses con ceritinib versus 6.7 meses con quimioterapia (HR 0.70, 95% IC 0.44-1.12)<sup>(9)</sup>.

Con ceritinib los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea (85%), náuseas (69%), vómitos (66%) y aumento de ALT (60%). Con una tasa de discontinuación del 5%<sup>(9)</sup>.

## E- Crizotinib

### **El crizotinib en NSCLC avanzado ALK positivo ofrece beneficio en supervivencia libre de progre-sión versus la quimioterapia. (IB)**

Fue el primer fármaco anti ALK demostrando beneficio en primera línea así como luego de quimio-terapia. Sin embargo ha sido superado por los inhibidores de nueva generación con mayor eficacia a nivel sistémico y en sistema nervioso central.

Un estudio fase III, incluyó a 347 pacientes en primera línea de tratamiento y los aleatorizó a crizo-tinib versus quimioterapia con platino y pemetrexed. El crossover al brazo de crizotinib se permitió. En el análisis final del estudio, a 46 meses de seguimiento, la diferencia en SG no fue significativa (HR 0.76, 95% IC 0.55-1.05) , sin embargo luego de ajustar la tasa de crossover (84 pacientes), la SG fue mayor con crizotinib que con quimioterapia (HR 0.35, 95% CI 0.08-0.72) <sup>(10)</sup>. La mediana de SLP fue de 7.7 meses con crizotinib versus 3 meses con quimioterapia (HR 0.49; 95, IC 0.37 a 0.64; P<0.001).

En pacientes que no han recibido inhibidores de ALK en primera línea y han recibido quimioterapia o inmunoterapia se recomienda seguir las mismas recomendaciones de la primera línea de trata-miento.

## **II- SEGUNDA LÍNEA LUEGO DE INHIBIDORES DE ALK DE PRIMERA Y SEGUNDA GENERACIÓN**

### A- Lorlatinib

### **El lorlatinib en NSCLC avanzado ALK positivo ofrece beneficio en supervivencia libre de progresión luego de progresión a otros inhibidores de ALK. (IIA)**

Este fármaco ha mostrado actividad contra la mayoría de mutaciones de resistencia conocidas a otros inhibidores de ALK, incluyendo la mutación en G1202R. Esta última mutación le confiere al tumor resistencia al ceritinib, alectinib y al brigatinib.

El estudio fase II B7461001 incluyó 198 pacientes con NSCLC ALK-po-sitivos avanzados que ha-bían recibido al menos una línea con un inhibidor de ALK. La tasa de respuesta fue de 47%. La tasa de respuesta según el tratamiento inicial fue post-crizotinib fue de 73%, con mediana de SLP de 11.1 meses. Luego de 1 o varios inhibidores de segunda generación la tasa de respuesta fue de 40% con una mediana de SLP de

6.9 meses. La tasa de respuesta intracraneal fue de 48% (95% CI 37-59) incluso después de haber utilizado 2 o 3 inhibidores de ALK, incluyendo al menos 1 inhibidor de segunda generación <sup>(12)</sup>.

No hay evidencia que compare el uso de Lorlatinib versus quimioterapia en pacientes que han pro-gresado a alectinib. Sin embargo ante la evidencia de resistencia a la quimioterapia ya conocida en los estudios con crizotinib se prefiere el uso de un inhibidor de tercera generación versus la quimioterapia en este escenario.

***Este medicamento no está disponible en Costa Rica.***

### **B- Brigatinib**

El brigatinib en NSCLC avanzado ALK positivo ofrece beneficio en supervivencia libre de progre-sión luego de progresión otros inhibidores de ALK. (IVB)

La evidencia proviene de 2 estudios, uno fase II retrospectivo de un brazo y otro retrospectivo de pacientes tratados con brigatinib luego de progresion a alectinib. Las tasas de respuesta oscila-ron entre 17 y 34% y la mediana de SLP entre 4.4 y 7.3 meses <sup>(13-14)</sup>.

***Este medicamento no está disponible en Costa Rica.***

## **MET**

### **I- Mutaciones**

MET es un receptor de tirosina quinasa para el factor de crecimiento del hepatocito. Se presenta en 3% de los adenocarcinomas y en mas del 20% de las histologías sarcomatoides. En NSCLC se presentan mutaciones en el exon 14 asi como amplificaciones en el gen MET en el 2 a 4% de los NSCLC y en el 5 al 20% de los tumores EGFR mutados que adquieren resistencia a los inhi-bidores de EGFR.

Este grupo de pacientes se comportan como una enfermedad huérfana y por lo tanto el uso de la terapia dirigida en presencia de alteraciones en el exón 14 es lo que se recomienda. Los siguientes fármacos han demostrado actividad en este escenario. A continuación, la evidencia que describe su actividad, con la cual no es posible emitir una recomendación en este momento.

### **A- Capmatinib**

El estudio fase II multi cohorte GEOMETRY-mono-1 incluyó 97 pacientes con NSCLC avanzado con mutaciones en MET en el exon 14. En 28 pacientes naïve de tratamiento se obtuvo una tasa de respuesta del 68% y una mediana de SLP de 12.4 meses. En los 69 pacientes pretratados

la tasa de respuesta fue de 41% y la mediana de SLP fue de 5.4 meses. Los eventos adversos más frecuentes fueron edema periférico (43 %), náuseas (34%), aumento de la creatinina (18 %) y vómitos (19%)<sup>(15)</sup>.

### **B- Tepotinib**

Un estudio fase II trial de 152 pacientes con mutaciones en MET en exon 14 reportó tasas de res-puesta del 46% y una mediana de duración de la respuesta de 11 meses <sup>(16)</sup>.

### **C- Crizotinib**

En una serie de 65 pacientes con mutación en el exon 14 de MET se obtuvieron tasas de res-puesta de 32% y medianas de SLP de 7.3 meses <sup>(17)</sup>.

Otros inhibidores de MET en estudio son: cabozantinib, glesatinib y savolitinib.

## **II- Amplificaciones**

A pesar de que capmatinib y crizotinib han demostrado actividad en este escenario, no se cuenta aún con aprobación por FDA y la evidencia está en desarrollo. Incluso la validación de las técnicas de detección de dicha alteración y los valores cohorte están en estudio.

### **NTRK**

Las fusión en el receptor de quinasa de la tropomiosina (TRK) ocurre en menos de 1% de los NSCLC. La FDA ha dado aprobación a los siguientes fármacos para el tratamiento de pacientes con NSCLC y dicha alteración en NTRK. La evidencia aún está en desarrollo, por lo que no se puede emitir una recomendación.

### **A- Larotrectinib**

3 estudios fase I/II que incluyeron diferentes malignidades con fusiones en TRK demostraron tasas de respuesta del 79%. En los 12 pacientes con tumores de pulmón se obtuvo una tasa de res-puesta del 75% (18).

### **B- Entrectinib**

Estudios tempranos también demostraron tasas de respuesta del 70% en pacientes con tumores sólidos pretratados con fusiones en TRK (con NSCLC había solo 10 pacientes).

## INMUNOTERAPIA

El cáncer de pulmón era considerado previamente pobre desde el punto de vista inmunogénico, con mínimos beneficios vistos en los estudios de modulación de citoquinas o vacunas. Sin embargo, los recientes estudios desarrollados con los inhibidores del check point han cambiado esa percepción y han probado que el principio de inmunoterapia puede jugar un rol importante en el tratamiento de estos pacientes. Los inhibidores del check point de eficacia demostrada en el melanoma metastásico o el carcinoma renal, han sido probados con éxito frente al carcinoma de pulmón no microcítico. Existen diferentes fármacos aprobados tales como: los anti PDL-1 (Atezolizumab), los anti-PD-1 (Nivolumab-Pembrolizumab) y los anti-CTLA-4 (Ipilimumab) entre otros.

### I- Pembrolizumab

En el caso del Adenocarcinoma, las alternativas recomendadas son:

- Inmunoterapia en monoterapia:
  - Pembrolizumab: Categoría 1 (KEYNOTE-024 /PDL-1 >50%)
- Inmunoterapia en combinación con quimioterapia:
  - Agente platinado + Pemetrexed + Pembrolizumab  
Categoría 1 (KEYNOTE-189 independientemente del valor de PD-L1)

En el caso del Carcinoma Epidermoide las alternativas disponibles son:

- Inmunoterapia en Monoterapia:
  - Pembrolizumab: Categoría 1 (KEYNOTE-024 /PDL-1 >50%)
- Inmunoterapia en combinación con quimioterapia:
  - Carboplatino + Nab-Paclitaxel + Pembrolizumab:  
Categoría 1 (KEYNOTE-407: independientemente del valor de PD-L1)

## A- PRIMERA LÍNEA MONOTERAPIA

De acuerdo al estudio KEYNOTE-024<sup>(1)</sup>, la recomendación actual para el uso de Pembrolizumab en monoterapia como opción de primera línea, tanto en pacientes con Carcinoma epidermoide como adenocarcinoma, es en<sup>(3,4)</sup>:

**Pacientes con determinación de PDL-1 mayor o igual a 50%, que no tengan contraindicación para el uso de inhibidores PD-1 o PDL-1 y que carezcan de una mutación tratable. Dicho tratamiento debe de continuarse mientras no existan efectos adversos que lo impidan o cuando exista progresión clínica de la enfermedad (IA).**

Se trata de un ensayo multicéntrico, abierto, controlado, para el tratamiento del NSCLC metastásico no tratado previamente. Los pacientes tenían expresión de PD-L1  $\geq 50\%$ , fueron aleatorizados (1:1) a recibir pembrolizumab (n=154) o quimioterapia con platino a elección del investigador (n=151). Los pacientes con NSCLC no escamoso pudieron recibir mantenimiento con pemetrexed. Los pacientes fueron tratados con pembrolizumab hasta toxicidad inaceptable o progresión de la enfermedad. El ensayo excluyó a los pacientes con mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK; enfermedad autoinmune que precisara tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento; un problema médico que precisara inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Los pacientes en quimioterapia que experimentaron progresión de la enfermedad, pudieron cambiar y recibir pembrolizumab. Entre los 305 pacientes del ensayo KEYNOTE-024, las características basales fueron: mediana de edad de 65 años (54% de 65 años o más); 61% varones; 82% de raza blanca; 35% con un estado funcional ECOG de 0 y 65% con ECOG de 1. Las características de la enfermedad fueron NSCLC escamoso (18%) y no escamoso (82%); y metástasis cerebrales (9%). La seguridad y la evaluación de calidad de vida, también favorecieron al Pembrolizumab<sup>(2)</sup>.

Tabla 2: Resultados Estudio KEYNOTE-024

VARIABLE	Pembrolizumab N= 154	Quimioterapia N=151
Sobrevida Global Mediana en meses (IC del 95%)	30,0 (18,3,ND)	14,2 (9,8,19,0)
Sobrevida Libre de Progresión Mediana en meses (IC del 95%)	10,3 (6,7,ND)	6,0 (4,2,6,2)
Tasa de Respuesta Objetiva TRO (IC del 95%)	45% (37,53)	28% (21,36)
Duración de la respuesta Mediana en meses (rango)	No alcanzada (1,9+,15,5+)	6,3 (2,1+,12,6+)

ND= no disponible

De acuerdo al estudio KEYNOTE-042<sup>(5)</sup> :

**El uso de Pembrolizumab en monoterapia como primera línea de tratamiento en pacientes con expresión de PD-L1 entre 1-49%, que carezcan de mutación tratable (II) puede resultar en una opción en pacientes que no pueden tolerar quimioterapia basada en platinos (II).**

Entre los 1.274 pacientes del ensayo KEYNOTE-042, 599 (47%) tenían tumores que expresaban PD-L1  $\geq$  50%. Las características basales de estos 599 pacientes incluyeron: mediana de edad 63 años (45% de 65 años o más); 69% varones; 63% de raza blanca, 31% con ECOG 0 y 69% con un estado funcional del ECOG 1. Las características de la enfermedad fueron NSCLC escamo-so(37%) y no escamoso (63%); y metástasis cerebrales tratadas (6%).

El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa de la SG en los pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1  $\geq$  1% aleatorizados a pembrolizumab en monoterapia en comparación con quimioterapia (IC del 95%, 0,71, 0,93 en el análisis final) y en pacientes cuyos tumores expresaban PD-L1 de  $\geq$  50% aleatorizados a pembrolizumab en monoterapia comparado con quimioterapia.

Tabla 3: Resultados Estudio KEYNOTE-042

VARIABLE	Pembrolizumab N= 299	Quimioterapia N= 300
Sobrevida Global Mediana en meses (IC del 95%)	20,0 (15,9,24,2)	12,2 (10,4,14,6)
Sobrevida Libre de Progresión Mediana en meses (IC del 95%)	6,5 (5,9,8,5)	6,4 (6,2,7,2)
Tasa de Respuesta Objetiva TRO (IC del 95%)	39% (34,45)	32% (27,38)
Duración de la respuesta Mediana en meses (rango)	22,0 (2,1+,36,5+)	10,8 (1,8,30,4+)

## B- PRIMERA LÍNEA COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA

Para NSCLC de tipo No Escamoso, el Estudio KEYNOTE-189<sup>(6)</sup> evidenció que:

**El uso de Pembrolizumab como primera línea de tratamiento en combinación con quimioterapia está recomendada para pacientes con NSCLC no escamoso, sin contra-indicación para el uso de inmunoterapia, que carezcan de una mutación tratable, independientemente de los valores de expresión de PD-L1 (IA)**

La eficacia de pembrolizumab en combinación con pemetrexed y quimioterapia basada en platino se investigó en el ensayo KEYNOTE-189, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, controlado con principio activo, doble ciego. Los principales criterios de inclusión fueron pacientes con NSCLC no escamoso metastásico, sin tratamiento sistémico previo para NSCLC metastásico y sin mutaciones tumorales positivas de EGFR o ALK. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad auto-inmune que precisara tratamiento sistémico dentro de los 2 años de tratamiento; un problema médico que precisara inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación to-rácica dentro de las 26 semanas previas. Los pacientes fueron aleatorizados (2:1) a recibir pembrolizumab + quimioterapia basada en platino vs quimioterapia basada en platino.

El tratamiento con pembrolizumab continuó hasta progresión de la enfermedad determinada por el investigador, definida según los criterios RECIST 1.1, toxicidad inaceptable o hasta un máximo de 24 meses. Entre los 616 pacientes del ensayo KEYNOTE-189, las características basales fueron: mediana de edad de 64 años (49% de 65 años o más); 59% varones; 94% de raza blanca; 43% con ECOG de 0 y 56% con un estado funcional ECOG 1; 31% PD-L1 negativo (< 1%); y 18% con metástasis cerebrales tratadas o no tratadas en el estado basal. El beneficio en Sobrevida Global para el brazo de quimioterapia + pembrolizumab fue observado en todos los subgrupos de expresión de PD-L1.

Tabla 4: Resultados del estudio KEYNOTE-189

VARIABLE	Pembrolizumab +Pemetrexed + Platino N= 410	Pemetrexed +Pemetrexed +Platino N=
Sobrevida Global Mediana en meses (IC del 95%)	22,0 (19,5,24,5)	10,6 (8,7,13,6)
Sobrevida Libre de Progresión Mediana en meses (IC del 95%)	9,0 (8,1,10,4)	4,9 (4,7,5,5)
Tasa de Respuesta Objetiva TRO (IC del 95%) P <0,0001	48% (43,53)	20% (15,26)
Duración de la respuesta Mediana en meses (rango)	12,5 (1,1+,34,9+)	7,1 (2,4,27,8+)



El estudio KEYNOTE-407(7) , solamente incluyó pacientes con histología escamosa. Este estudio evidenció:

**El uso de Pembrolizumab como primera línea de tratamiento en combinación con quimio-terapia Carboplatino + Paclitaxel o Nab-Paclitaxel) está recomendados para pacientes con NSCLC escamoso, sin contraindicación para el uso de inmunoterapia, que carezcan de una mutación tratable, independientemente de los valores de expresión de PD-L1. (IA)**

La eficacia de pembrolizumab en combinación con carboplatino y paclitaxel o nab-paclitaxel se investigó en el ensayo KEYNOTE-407, un ensayo aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, contro-lado con placebo. Los principales criterios de inclusión para este ensayo fueron NSCLC escamoso metastásico, con independencia del estado de expresión tumoral de PD-L1 y sin tratamiento sistémico previo para enfermedad metastásica. Se excluyeron pacientes con una enfermedad que precisara inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) a Pembrolizumab más quimio-terapia basada en platino vs quimioterapia basada en platino. Se aleatorizó un total de 559 pacientes. Las características de la población del ensayo fueron: mediana de edad de 65 años (rango: 29 a 88); 55% de 65 años o más; 81% varones; 77% de raza blanca; estado funcional ECOG de 0 (29%) y 1 (71%); y un 8% con metástasis cerebrales tratadas en el estado basal. El 35% tenía una expresión tumoral de PD-L1 < 1% [negativa]; y el 60% recibió paclitaxel. El beneficio en Sobre-vida Global fue visto a través de todos los grupos de expresión de PD-L1

Tabla 5: Resultados KEYNOTE-40

VARIABLE	Pembrolizumab +Paclitaxel o nab-paclitaxel + Platino N= 278	Paclitaxel o nab paclitaxel +Platino N= 281
Sobrevida Global Mediana en meses (IC del 95%)	17,1 (14,4,19,9)	11,6 (10,6,13,7)
Sobrevida Libre de Progresión Mediana en meses (IC del 95%)	8,0 (6,3,8,4)	5,1 (4,3,6,0)
Tasa de Respuesta Objetiva TRO (IC del 95%) P <0,0001	63% (57,68)	38% (33,44)
Duración de la respuesta Mediana en meses (rango)	8,8 (1,3+,28,4+)	4,9 (1,3,28,3+)

## C- SEGUNDA LÍNEA

El estudio KEYNOTE-010<sup>(9)</sup> incluyó pacientes en segunda línea. Este estudio evidenció que:

**El uso de Pembrolizumab en Monoterapia como segunda línea de tratamiento está reco-mendado para pacientes con NSCLC , que no hayan recibido un inhibidor PD-1/PDL-1, que carezcan de una mutación tratable, con una expresión de PD-L1 mayor al 1% . (IA)**

La seguridad y la eficacia de pembrolizumab se investigó en el ensayo KEYNOTE-010, un ensayo multicéntrico, abierto, controlado, para el tratamiento del NSCLC avanzado en pacientes tratados previamente con quimioterapia que incluyera platino. Los pacientes tenían expresión de PD-L1 con una TPS  $\geq$  1%. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1:1) a recibir pembrolizumab a una dosis de 2 mg (n=344) o 10 mg/kg (n=346) cada 3 semanas o docetaxel a una dosis de 75 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas (n=343) hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. El ensayo excluyó a los pacientes con enfermedad autoinmune; un problema médico que precisara inmunosupresión; o que hubieran recibido más de 30 Gy de radiación torácica dentro de las 26 semanas previas. Las características basales para esta población incluyeron: mediana de edad de 63 años (42% de 65 años o más); 61% varones; 72% de raza blanca, 34% con ECOG de 0 y 66% con un estado funcional ECOG 1. Las características de la enfermedad fueron NSCLC escamoso (21%) y no es-camoso (70%); metástasis cerebrales estables (15%) y la incidencia de mutaciones fue de EGFR (8%) o de ALK (1%). El tratamiento previo incluyó un régimen en doblete con platino (100%); los pacientes recibieron una (69%) o dos o más (29%) líneas de tratamiento. Los resultados de eficacia fueron similares en los grupos de 2 mg/kg y 10 mg/kg de pembrolizumab.

Tabla 6: Resultados KEYNOTE-010

VARIABLE	Pembrolizumab 2mg/Kg N= 344	Docetaxel N= 343
Sobrevida Global Mediana en meses (IC del 95%)	10,4 (9,5,11,9)	8,4 (7,6,9,5)
Sobrevida Libre de Progresión Mediana en meses (IC del 95%)	3,9 (3,1,4,1)	4,1 (3,8,4,5)
Tasa de Respuesta Objetiva TRO (IC del 95%)	20% (16,25)	9% (6,13)
Duración de la respuesta Mediana en meses (rango)	No alcanzada (2,8+,46,2,+)	7,1 (1,4,16,8+)

## II- ATEZOLIZUMAB A- PRIMERA LÍNEA MONOTERAPIA

El estudio IMpower 110 en donde se trató con Atezolizumab para el tratamiento en primera línea de pacientes con NSCLC seleccionados por PD-L1. <sup>(1)</sup>

**En pacientes con NSCLC en primera línea de tratamiento con PD-L1 mayor al 50% se re-comienda el uso de Atezolizumab en monoterapia dado su beneficio en supervivencia global. (Categoría IA)**

Se trata de un estudio fase III, global, de etiqueta abierta y aleatorizado; que comparó el uso de atezolizumab en monoterapia versus quimioterapia basada en platinos en pacientes seleccionados por nivel de expresión de PD-L1. Su objetivo primario fue la supervivencia global en la población seleccionada por PD-L1. Los objetivos secundarios fueron la SLP, la tasa y duración de respuestas y objetivos de evaluación de seguridad en toda la población.

La mediana de supervivencia global en pacientes con EGFR y ALK negativos y con alta expresión de PD-L1 fue mayor en el grupo de Atezolizumab comparado con el grupo de quimioterapia (20.2 vs 13.1 meses, cociente de riesgo estratificado para la muerte, 0,59; Intervalo de confianza [IC] del 95%, 0,40 a 0,89; P = 0,01). La SLP para el grupo de pacientes con alta expresión de PD-L1 fue de 8.1 meses en el grupo de atezolizumab y de 5.0 meses en el grupo de quimioterapia.

La tasa de respuesta entre los pacientes con alta expresión de PD-L1 fue de 38.3% con atezoli-zumab vs 28.6% con quimioterapia.

Se presentaron eventos adversos (E.A.) en el 90.2 % de los pacientes tratados con Atezolizumab vs 94.7 % de los pacientes tratados con quimioterapia. Los eventos grado 3 o 4 se presentaron en el 30.1% de los pacientes tratados con atezolizumab vs 52.5% de los que recibieron quimioterapia.

Tabla 7: Resumen de resultados del estudio IMpower 110

Parámetro	Brazo Atezolizumab Expresión PD-L1 alto (N= 107)	Brazo Quimioterapia Expresión PD-L1 alto (N= 98)
Supervivencia global HR para SG: 0.59 (IC 95% 0.40-0.89)	20.2 meses	13.1 meses
Supervivencia libre de progresión	8.1 meses	5.0 meses
Tasas de respuesta global	38.3 %	28.6%
Seguridad: E.A. grado 3/4	30.1 %	52.5 %

## B- PRIMERA LÍNEA COMBINACIÓN CON QUIMIOTERAPIA

El estudio IMpower 130 valoraba el uso de Atezolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino para el tratamiento en primera línea del NSCLC no escamoso metastásico.<sup>(2)</sup>

**En pacientes con NSCLC no escamoso sin mutaciones conductorales, en primera línea de tratamiento se recomienda el uso de Atezolizumab en combinación con quimioterapia dado su beneficio en supervivencia global. (Categoría IA)**

Se trata de un estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico de etiqueta abierta, que comparó el uso de atezolizumab combinado con quimioterapia basada en platino y nab-paclitaxel vs quimioterapia sola con platino y nab-paclitaxel independiente del estado del PD-L1. Sus co-objetivos primarios fueron la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 7.0 meses en el grupo de atezolizumab más quimioterapia versus 5.0 meses con quimioterapia sola. En tanto la mediana de supervivencia global fue de 18.6 meses en el grupo de atezolizumab más quimioterapia versus 13.9 meses con quimioterapia sola (HR estratificado 0.79 [IC del 95% 0.64–0.98];  $p = 0.033$ ). Este beneficio fue observado a pesar del entrecruzamiento a al menos una línea de inmunoterapia subsecuente en el 60% de los pacientes que recibieron inicialmente quimioterapia sola.

Los subgrupos de pacientes con metástasis hepáticas y con mutaciones en el EGFR y ALK no presentaron beneficio en SG ni SLP.

La tasa de respuesta entre los pacientes que recibieron atezolizumab más quimioterapia fue de 49.2% vs 31.9% con quimioterapia sola.

Se presentaron eventos adversos grado 3 o 4 en el 81% de los pacientes con atezolizumab más quimioterapia versus un 71% de los tratados con quimioterapia sola. El perfil de seguridad del atezolizumab más quimioterapia fue consistente con el perfil conocido de la terapia de un solo agente, siendo los eventos de mielosupresión los más frecuentemente reportados en ambos brazos del estudio.

Tabla 8: Resumen de resultados del estudio IMpower130

Parámetro	Brazo Atezolizumab más quimioterapia (N= 473)	Brazo Quimioterapia (N= 232)
<b>Supervivencia global</b> HR para SG: 0.79 (IC 95% 0.64-0.98)	18.6 meses	13.9 meses
<b>Supervivencia libre de progresión</b>	7.0 meses	5.0 meses
<b>Tasas de respuesta global</b>	49.2%	31.9%
<b>Seguridad: E.A. grado 3/4</b>	81%	71%

Por otro lado, el estudio IMpower 150 valoraba el uso de Atezolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino más bevacizumab para el tratamiento en primera línea del NSCLC no escamoso metastásico. <sup>(3)</sup>

**En pacientes con NSCLC no escamoso, en primera línea de tratamiento se recomienda el uso de Atezolizumab en combinación con quimioterapia y bevacizumab dado su beneficio en supervivencia global. (Categoría IA)**

Se trata de un estudio fase III, aleatorizado, multicéntrico de etiqueta abierta, que evaluó la eficacia de atezolizumab en combinación con quimioterapia (carboplatino más paclitaxel) con o sin bevacizumab en pacientes con NSCLC no escamosos con estadio IV que no han sido tratados previamente con quimioterapia para su enfermedad metastásica. Se incluyeron pacientes con estado funcional ECOG 0 a 1, independientemente de su nivel de expresión de PD-L1. También se incluyeron pacientes con mutaciones o alteraciones en el gen EGFR o ALK siempre y cuando hubiesen recibido al menos una línea de tratamiento con un inhibidor de la tirosina quinasa. Se incluyeron 1202 pacientes de los cuales el 10% presentaba mutaciones del gen EGFR y 4% con reordenamientos del gen ALK. Sus co-objetivos primarios fueron la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global.

Después de una mediana de seguimiento de 15.5 meses, el tratamiento combinado con atezolizumab, bevacizumab y quimioterapia permitió un beneficio en términos de SLP con una mediana de 8.3 meses vs 6.8 meses con un HR 0.62; (95% CI 0.52-0.74) en la población por intención a tratar y sin mutaciones (ITT-WT)

En cuanto a la supervivencia global un análisis intermedio en la población denominada ITT-WT, los pacientes asignados al brazo de 4 fármacos presentaron una ganancia en SG de 4.5 meses: mediana de 19.2 meses frente a 14.7 meses; HR 0.78 (IC 95% 0.64-0.96)  $p=0.0164$ .

Con respecto a la tasa de respuestas objetivas, en la población sin mutaciones se obtuvo con la combinación de atezolizumab, bevacizumab y quimioterapia un 63.5% frente a 48% con bevacizumab y quimioterapia como brazo control.

Análisis exploratorios por subgrupos:

1. Mutaciones exón 19 o 21 del EGFR: la SG fue significativamente superior para el brazo con 4 drogas de tratamiento vs bevacizumab más quimioterapia: HR 0.31 (95%CI; 0.11-0.83).
2. Metástasis hepáticas al diagnóstico: se obtuvo una SG mayor con atezolizumab, bevacizumab más quimioterapia frente al brazo control: 13.3 meses vs 9.4 meses. HR 0.52; 95%CI 0.33-0.82

Los eventos adversos catalogados grado 3 o 4 más frecuentes fueron neutropenia, neutropenia febril e hipertensión. Se presentaron una mayor frecuencia de eventos adversos en el régimen de tratamiento con 4 medicamentos, con EA grado 3 o 4 en el 55.7 % del grupo que recibió 4 drogas

frente a 47.7% en el brazo con quimioterapia más bevacizumab considerado para efectos prácticos como grupo control.

Tabla 9: Resumen de resultados del estudio IMpower 150

Parámetro	Brazo Atezolizumab + bevacizumab + quimioterapia (N= 393)	Brazo Bevacizumab más Quimioterapia (N= 394)
Supervivencia global HR para SG: 0.79 (IC 95% 0.64-0.98)	19.2 meses	14.7 meses
Supervivencia libre de progresión	8.3 meses	6.8 meses
Tasas de respuesta global	63.5%	48%
Seguridad: E.A. grado 3/4	55.7%	47.7%

## C- SEGUNDA LÍNEA

El estudio OAK valoraba el Atezolizumab en el tratamiento del NSCLC metastásico que progresan durante o después de quimioterapia basada en platino. <sup>(4)</sup>

**En pacientes con NSCLC en segunda línea de tratamiento se recomienda el uso de Atezo-lizumab en monoterapia dado su beneficio en supervivencia global. (Categoría IA)**

Es un estudio fase III que aleatorizó 1225 pacientes con PD-L1 no seleccionado, que comparó el uso de atezolizumab frente a docetaxel en pacientes previamente tratados.

Se comprobó en este estudio que la supervivencia global fue significativamente mayor con el medicamento cuando se compara con la quimioterapia usual: 13.8 meses vs 9.6 meses; cociente de riesgo [HR] 0.73 [95% CI 0.62-0.87], p=0.0003. En el 55 por ciento de los pacientes que tenían tumores con al menos un 1 por ciento de tinción PD-L1, atezolizumab mejoró la supervivencia en relación con docetaxel (mediana de SG, 15,7 versus 10,3 meses; HR 0,74, IC del 95%: 0,58 a 0,93), con mejoras más significativas observadas entre los pacientes con tumores PD-L1 con alta expresión (20,5 versus 8,9 meses; HR 0,41, IC del 95%: 0,27 a 0,64). No se detectaron diferencias entre ambos grupos en términos de SLP ni tasas de respuesta global.

Este análisis fue actualizado con mayor seguimiento (26 a 21 meses) permitiendo continuar con los datos que comprueban su beneficio en supervivencia global cuando se compara con docetaxel y que este beneficio se mantiene independientemente del estado de expresión del marcador PD-L1 en la biopsia tumoral (5). Además, este beneficio se mantiene en el tiempo incluso posterior al empeoramiento de la enfermedad permitiendo prolongar la supervivencia. (6).

Las toxicidades de grado  $\geq 3$  fueron menos frecuentes con atezolizumab en comparación con docetaxel (15 versus 43 %), con neumonitis de cualquier grado en el 1% de los pacientes que recibieron atezolizumab y neumonitis grados 3 a 4 en el 0,7%. Las toxicidades de grado  $\geq 3$  fueron menos frecuentes con atezolizumab en comparación con docetaxel (37 versus 54 %).

Tabla 10: Resumen de resultados del estudio OAK

Parámetro	Brazo Atezolizumab (N= 425)	Brazo Docetaxel (N= 425)
<b>Supervivencia global</b> HR para SG: 0.73 [95% CI 0.62-0.87], p=0.0003	13.8 meses	9.6 meses
<b>Supervivencia libre de progresión</b>	2.8 meses	4 meses
<b>Tasas de respuesta global</b>	14 %	13 %
<b>Seguridad: E.A. grado 3/4</b>	37%	54%

### III- Otras opciones de Inmunoterapia no disponibles en Costa Rica al momento de la revisión

En el estudio Checkmate 227 se valoró la eficacia del Nivolumab más ipilimumab comparado frente a quimioterapia para el tratamiento de NSCLC metastásico en primera línea de tratamiento para pacientes con PD-L1 mayor a 1% sin mutaciones en EGFR ni ALK. (7)

Este ensayo es aleatorizado de etiqueta abierta, con un diseño multi-partes, en pacientes con NSCLC metastásico o recurrente que no habían recibido tratamiento previamente.

En la Parte 1a del ensayo, 793 pacientes con expresión tumoral de PD-L1  $\geq 1\%$  fueron aleatorizados para recibir la combinación de nivolumab más con ipilimumab (n = 396) o quimioterapia con dupleta basado en platino (n = 397).



El ensayo demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia general (SG) de los pacientes con expresión tumoral PD-L1  $\geq 1\%$  que recibieron nivolumab más ipilimumab en comparación con los tratados con quimioterapia con platino. La mediana de SG fue de 17,1 meses (IC del 95%: 15; 20,1) versus 14,9 (IC del 95%: 12,7; 16,7) (HR 0,79; IC del 95%: 0,67; 0,94;  $p = 0,0066$ ).

La mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) por revisión central independiente ciega (BICR) fue de 5,1 meses (IC del 95%: 4,1, 6,3) en el grupo de nivolumab más ipilimumab y de 5,6 meses (IC del 95%: 4,6, 5,8) en el grupo de platino- brazo de quimioterapia doble (HR 0,82; IC del 95%: 0,69; 0,97). La tasa de respuesta global confirmada (ORR) por BICR fue del 36% (IC del 95%: 31, 41) y del 30% (IC del 95%: 26, 35), respectivamente. La duración media de la respuesta fue de 23,2 meses en el brazo de nivolumab más ipilimumab y de 6,2 meses en el brazo de quimio-terapia con doblete de platino.

Las reacciones adversas más frecuentes en  $\geq 20\%$  de los pacientes que recibieron la combinación de nivolumab más ipilimumab en CHECKMATE-227 fueron fatiga, erupción cutánea, disminución del apetito, dolor musculoesquelético, diarrea / colitis, disnea, tos, prurito, náuseas y hepatitis.

En el estudio Checkmate-9LA se valoró Combinación de nivolumab más ipililumab y dos ciclos de quimioterapia basada en platino como primera línea de tratamiento para pacientes con NSCLC me-tastásico o recurrente sin mutaciones en EGFR ni ALK independiente del nivel de expresión del PD-L1. <sup>(6)</sup>

Se trata de un estudio fase III, multicéntrico con etiqueta abierta, que comparó el uso de nivolumab más ipililumab combinado con 2 ciclos de quimioterapia basada en platino frente a cuatro ciclos de quimioterapia basada en platino como brazo control.

El ensayo demostró un beneficio estadísticamente significativo en la supervivencia global de los pacientes tratados con nivolumab e ipilimumab más quimioterapia frente a los que recibieron quimioterapia sola. La mediana de supervivencia global fue de 14,1 meses (intervalo de confianza [IC] del 95% = 13,2-16,2) frente a 10,7 meses (IC del 95% = 9,5-12,5), lo que arroja una razón de ries-go (HR) de 0,69 (IC del 96,71% = 0,55-0,87).

La mediana de supervivencia libre de progresión según la revisión central independiente ciega fue de 6,8 meses (IC del 95% = 5,6 a 7,7) en el grupo de nivolumab e ipilimumab más quimioterapia y de 5 meses (IC

del 95% = 4,3 a 5,6) en el grupo de quimioterapia sola (HR = 0,70; IC del 95% = 0,57–0,86). La tasa de respuesta global confirmada por revisión central independiente ciega fue del 38% (IC del 95% = 33% -43%) y del 25% (IC del 95% = 21% -30%), respectivamente. La duración media de la respuesta fue de 10 meses en el brazo de nivolumab e ipilimumab más quimioterapia y de 5,1 meses en el brazo de quimioterapia sola.

Las reacciones adversas más frecuentes en  $\geq 20\%$  de los pacientes que recibieron nivolumab e ipilimumab más quimioterapia doble con platino fueron fatiga, dolor musculoesquelético, náuseas, diarrea, erupción cutánea, disminución del apetito, estreñimiento y prurito.

## NSCLC ENFERMEDAD TEMPRANA Y LOCALMENTE AVANZADA

El cáncer de pulmón es la principal causa de muerte por cáncer a nivel mundial y la tasa de super-vivencia a 5 años es menor al 20%. De los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas el 30% tienen una enfermedad resecable y de estos, alrededor de un 50% sufrirá una recaída. Para los pacientes con estadio IB con factores de alto riesgo, II y IIIA el estándar de tratamiento después de cirugía son 4 ciclos de quimioterapia a base de platino. El beneficio que se obtiene con quimioterapia adyuvante es modesto y ronda el 5% en disminución del riesgo de muerte a 5 años. El cisplatino es el platino preferido y más estudiado para la terapia adyuvante pero debe utilizarse con cautela en pacientes adultos mayores con morbilidades debido a su perfil de toxicidad.

Las mutaciones del receptor de factor de crecimiento epidermal (EGFR) son comunes en el NSCLC y el uso de inhibidores de tirosin quinasa para el tratamiento de la enfermedad avanzada es el estándar de oro. Los resultados obtenidos por osimertinib en este escenario motivaron la investigación de este medicamento en la enfermedad resecable.

En este consenso se analiza la evidencia de las nuevas opciones de tratamiento adyuvante en pacientes con mutación de EGFR estadio IB a III y en NSCLC estadio III irresecable.

### *I- Adyuvancia en estadio IB, II y III EGFR mutado*

Osimertinib es un inhibidor de tirosina quinasa de tercera generación, con actividad a nivel de sistema nervioso central, que actúa a nivel de mutaciones de EGFR-sensibles y mutaciones de resistencia T790M.

**El uso de Osimertinib adyuvante por 3 años en los pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas estadios II a IIIA con mutación de EGFR (+) confiere beneficio en supervivencia libre de progresión . (Categoría IA)**

**En el subgrupo de pacientes con CNCNP estadio IB con mutación de EGFR (+) y factores de alto riesgo, el uso de Osimertinib confiere beneficio en supervivencia libre de progre-sión. (Categoría IIA)**

El estudio ADAURA, fase III, doble ciego, en pacientes con cáncer de pulmón de células no pequeñas EGFR mutado estadio IB-IIIa operado, comparó el uso de Osimertinib versus placebo adyuvante por 3 años. Se randomizaron 682 pacientes en relación 1:1 y fue requisito indispensable una resección tumoral completa y la presencia de mutación de EGFR (ex19del o L858R) en tejido. Se permitió el uso de quimioterapia estándar adyuvante antes de la aleatorización pero no el uso de radioterapia.<sup>18</sup>

El objetivo primario del estudio fue la supervivencia libre de progresión en pacientes con enfermedad estadio II a IIIa (por evaluación del investigador) y algunos de los objetivos secundarios fueron la supervivencia libre de enfermedad en estadios IB a IIIa, supervivencia global y seguridad. A 24 meses el 90% de los pacientes con estadios II-IIIa en el brazo de Osimertinib (95%CI, 84-93) y el 44% en el brazo de placebo (95%CI, 37-51) se encontraban vivos y libres de enfermedad (HR=0.17; 99.06%CI, 0.11-0.26; p<0.001). La data es inmadura para análisis de supervivencia global. Se reportó beneficio en la supervivencia global de la población general con un 89% vivos a 24 meses en el brazo de Osimertinib y 52% en el brazo de placebo (HR=0.20; 99.12%CI, 0.14-0.30; p<0.001). A 24 meses un 98% de los pacientes en el brazo de Osimertinib y un 85% en el brazo de placebo se encontraron vivos sin enfermedad en sistema nervioso central (HR para re-caída a sistema nervioso central o muerte 0.18; 95%CI, 0.10-0.33).

Se reportaron eventos adversos grado 3-4 en un 20% en el brazo de Osimertinib y en un 13% en el brazo de placebo. Los eventos adversos más frecuentes con Osimertinib fueron diarrea, estomatitis, paroniquia e infecciones de vía aérea superior. El estudio abrió el ciego tempranamente debido a la eficacia del tratamiento con Osimertinib.

En el subgrupo de NSCLC estadio IB se recomienda utilizar Osimertinib adyuvante, con o sin quimioterapia, en enfermedad con factores de alto riesgo debido a que este análisis era un objetivo secundario del estudio. Se consideran factores de alto riesgo: tumores pobremente diferenciados, invasión vascular, resección en cuña, tumor de >4 cm, compromiso de pleura visceral y estatus ganglionar desconocido Nx. En este escenario las guías de NCCN (National Comprehensive Cancer Network por sus siglas en inglés) brindan una recomendación IIA.<sup>19</sup>

Tabla 11: Resumen de resultados estudio ADAURA

VARIABLE	Osimertinib N= 339	Placebo N= 343
Supervivencia Global Mediana en meses (IC del 95%)	Resultados inmaduros	
Supervivencia Libre de Progresión estadios II a IIIA Mediana en meses (HR 0.17; 99.06% IC 0.11-0.26; p<0.001)	No alcanzada (38.5-no alcanzada)	19.6 (16.6-24.5)
Supervivencia Libre de Progresión estadios IB a IIIA Mediana en meses (HR 0.20; 99.12% IC 0.14-0.30; p<0.001)	No calculable	27.5 (22-35)

### **II- Adyuvancia estadio III con Durvalumab**

**El uso de Durvalumab en cáncer de pulmón de células no pequeñas estadio III irreseccable que no progresó luego de quimiorradiación confiere beneficio en supervivencia global y supervivencia libre de progresión cuando se utiliza como terapia de consolidación por un año. (Categoría IA)**

En el estudio PACIFIC, fase 3, doble ciego, aleatorizado de 2 brazos, en pacientes con NSCLC localmente avanzado irreseccable estadio III (estadiaje versión 7 de la IASLC) que no progresaron después de quimiorradiación con platino, se comparó Durvalumab como terapia de consolidación con placebo. Se incluyeron 709 pacientes (473 en brazo de Durvalumab y 236 en el brazo de placebo). Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 a recibir Durvalumab cada 2 semanas o placebo por 12 meses.<sup>20</sup>

Los objetivos primarios del estudio fueron supervivencia libre de progresión (por revisión central independiente y ciega) y supervivencia global. Algunos de los objetivos secundarios fueron tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta, supervivencia global a 24 meses, perfil de seguridad y calidad de vida relacionada a la salud. Para participar en el estudio los pacientes requerían 2 o más ciclos de quimioterapia basada en platino y radiación definitiva concomitante a pulmón, no sufrir progresión de enfermedad después de quimiorradiación, estado funcional ECOG 0-1 y haber completado la radioterapia de 1 a 42 días antes de ser randomizados.

En el análisis de interim de SLP en febrero 2017, a los 371 eventos, la supervivencia libre de pro-gresión por revisión independiente fue de 16.8 meses con Durvalumab versus 5.6 meses con placebo (HR 0.52; 95%CI, 0.42-0.65, 2 lados  $p < 0.001$ ) y la supervivencia global reportó un HR=0.68 (95%CI: 0.53-0.87,  $p = 0.00251$ ). Los eventos adversos grado 3-4 se presentaron en un 29.9% de los pacientes con Durvalumab versus 26.1% en el grupo de placebo, siendo los más frecuentes neumonía, neumonitis y anemia<sup>21,22</sup>

En la actualización de enero 2019, a una mediana de seguimiento de 33.3 meses, el beneficio en supervivencia global se mantuvo con un HR=0.69 (95%CI: 0.55-0.86); no se alcanzó mediana de supervivencia global en el grupo de Durvalumab y en el grupo de placebo fue de 29.1 meses. La tasa de supervivencia global a 36 meses fue de 66.3% con Durvalumab versus 43.5% con placebo. Todos los objetivos secundarios también reportaron mejoría.<sup>23</sup>

Uno de los objetivos secundarios del estudio fue el reporte de resultados por el paciente con el fin de analizar la calidad de vida mediante cuestionarios. Se reportaron los cambios en los siguientes síntomas entre la visita inicial y los 12 meses de tratamiento: tos, dolor torácico, fatiga, pérdida de apetito, condición física y calidad de vida. No hubo diferencias clínicas relevantes y los síntomas se mantuvieron estables tanto en el brazo de Durvalumab como en el de placebo. El beneficio clínico que se obtiene con Durvalumab no compromete la calidad de vida de los pacientes.<sup>24</sup>

Tabla 12: Resumen de resultados estudio PACIFIC

VARIABLE	Durvalumab N= 473	Placebo N= 236
Supervivencia Global Mediana en meses (HR=0.69; 95% IC 0.55-0.86)	No alcanzada	29.1
Supervivencia Libre de Progresión Mediana en meses (HR 0.52; 95% IC 0.42-0.65; $p < 0.001$ )	16.8 (13-18.1)	5.6 (4.6-7.8)
Tasa de Respuesta Objetiva TRO (IC del 95%; $p < 0.001$ )	28.4% (24.3-32.9)	16% (11.3-21.6)
Duración de la respuesta Mediana en meses (rango)	No alcanzada	13.8 (6-No alcanzada)

## CÁNCER DE PULMÓN DE CÉLULAS PEQUEÑAS

En el año 2019 la Organización Mundial de la Salud reportó al cáncer de pulmón como la 6ta causa de muerte en todo el mundo.<sup>1</sup> El cáncer de pulmón de células pequeñas corresponde al 10-15% de todos los tumores de pulmón y los pacientes son casi exclusivamente fumadores. Al momento del diagnóstico la mayoría de pacientes tiene enfermedad extensa (60-70%) y la tasa de supervivencia a 5 años en ese escenario es del 3% con una mediana de supervivencia de 8-13 meses.<sup>2</sup>

El estadiaje tradicional divide estos tumores en estadio limitado versus extenso. La enfermedad limitada es aquella que puede incluirse en un campo de radiación y se localiza en el hemitórax ipsi-lateral y ganglios regionales. La enfermedad extensa es toda aquella que se sale de un campo de radiación. Actualmente la Asociación Internacional para el estudio del Cáncer de Pulmón (IASCLC) recomienda utilizar la clasificación de TNM con el fin de homogeneizar el estadiaje.

Los tumores de células pequeñas se caracterizan por una alta carga mutacional relacionada al tabaquismo y la pérdida de función de genes supresores de tumores. La exposición prolongada a carcinógenos y la presencia de síndromes paraneoplásicos por respuesta autoinmune lo posicionan como un tumor inmunogénico. El desarrollo de inhibidores de puntos de control inmune en el manejo de cáncer de pulmón de células no pequeñas fue la puerta de entrada para estudiar el rol de estos medicamentos en el cáncer de pulmón de células pequeñas.<sup>3,4,5</sup>

El estándar de tratamiento de primera línea de la enfermedad extensa es la quimioterapia basada en platino y etopósido, sin embargo esta estrategia produce respuestas clínicas transitorias y pobres tasas de supervivencia.<sup>6</sup> No hay diferencia entre combinaciones de cisplatino o carboplatino en términos de supervivencia global, supervivencia libre de progresión o tasa de respuesta objetiva. En este análisis se revisan las nuevas alternativas de tratamiento en la enfermedad extensa.<sup>7,8</sup>

### **I- Atezolizumab**

Atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado anti PD-L1 que inhibe la señalización entre PD-L1-PD1 y PD-L1-B7-1.

**El uso de Atezolizumab en cáncer de pulmón de células pequeñas extenso, independiente del valor de PDL1, confiere beneficio en supervivencia global y supervivencia libre de progresión cuando se utiliza en concomitancia con carboplatino y etopósido. (Categoría IA)**

El estudio IMPOWER 133, fase III, doble ciego, incluyó 403 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas extenso a quienes se les administró en relación 1:1 Atezolizumab o placebo concomitante con quimioterapia estándar carboplatino-etopósido. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas y asintomáticas eran candidatos a participar. Se realizó un análisis exploratorio de biomarcadores que incluyó expresión de PDL1 y carga mutacional.<sup>9</sup>

Los pacientes recibieron 4 ciclos de quimioterapia concomitante con Atezolizumab/placebo y luego Atezolizumab/placebo hasta progresión o toxicidad inaceptable. El tratamiento después de progresión se permitió si el paciente continuaba experimentando beneficio clínico. Se permitía irradiación profiláctica a sistema nervioso central durante la fase de mantenimiento pero no radiación torácica. Los objetivos primarios fueron la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión valorada por el investigador. Los objetivos secundarios incluían la tasa de respuesta objetiva y la duración de la respuesta.

El estudio alcanzó sus objetivos primarios de supervivencia global y supervivencia libre de progresión. El análisis preplaneado más reciente de supervivencia global se realizó a una mediana de seguimiento de 22.9 meses. La mediana de supervivencia global fue de 12.3 meses para el brazo de quimioterapia con Atezolizumab versus 10.3 meses para el brazo de placebo (HR, 0.76; 95% CI, 0.60-0.95; p=0.0154). A 18 meses el 34% de los pacientes en el brazo de Atezolizumab se encuentran vivos versus el 21% de los pacientes en el brazo con placebo.<sup>10</sup>

Tabla 13: Resumen de resultados Estudio IMPOWER 133

VARIABLE	Atezolizumab + quimioterapia N= 201	Placebo + quimioterapia N= 202
Supervivencia Global Mediana en meses (HR 0.76; 95% IC 0.60-0.95; p=0.0154)	12.3 10.8-15.9	10.3 9.3-11.3
Supervivencia libre de progresión Mediana en meses (HR 0.77; 95% IC 0.62-0.96; p=0.02)	5.2 4.4-5.6	4.3 4.2-4.5
Tasa de Respuesta Objetiva TRO (IC del 95%)	60% (53.1-67)	64.4% (57.3-71)
Duración de la respuesta Mediana en meses	4.2 (1.4-19.5)	3.9 (2.0-16.1)

En el análisis de seguridad y síntomas reportados por los pacientes, el brazo de quimioterapia con Atezolizumab presentó eventos grado 3-4 en número similar al brazo con placebo.

Los eventos adversos inmunológicos fueron más frecuentes en el brazo de Atezolizumab y los más comunes fueron brote e hipotiroidismo. Agregar Atezolizumab no afectó la calidad de vida re-portada por los pacientes en el estudio IMPOWER 133.<sup>11</sup>

Dos meta-análisis por parte de Wang B et al y Chen HL et al confirmaron el beneficio, en términos de supervivencia global, de utilizar inhibidores de puntos de control inmune junto con quimioterapia en los pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas en primera línea, sin aumento de la toxicidad.<sup>12,13</sup>

## **II- Durvalumab**

Durvalumab es un anticuerpo monoclonal humano IgG1 que bloquea la unión de PDL1 a PD-1 y CD80.

### **El uso de Durvalumab en cáncer de pulmón de células pequeñas extenso en primera línea confiere beneficio en supervivencia global cuando se utiliza en concomitancia con platino y etopósido. (Categoría IA)**

El estudio CASPIAN, fase III aleatorizado, abierto, controlado, incluyó 537 pacientes con cáncer de pulmón de células pequeñas extenso a quienes se les administró, en relación 1:1, quimioterapia con platino-etopósido versus platino-etopósido-Durvalumab. La escogencia del platino se dejó a criterio del investigador. El objetivo primario fue la supervivencia global y los objetivos secundarios fueron supervivencia libre de progresión, respuesta objetiva, seguridad y calidad de vida asociada a salud y síntomas.<sup>14</sup>

Los pacientes participantes tenían un estado funcional ECOG 0-1 y eran elegibles los que tenían metástasis cerebrales asintomáticas o tratadas y estables sin esteroides ni anticonvulsivantes, por al menos 1 mes, antes de entrar en el estudio.

Los pacientes recibieron 4 ciclos de platino-etopósido con o sin Durvalumab cada 3 semanas y luego mantenimiento con Durvalumab cada 4 semanas hasta progresión, toxicidad inaceptable o algún criterio de discontinuación. A criterio del investigador los pacientes en el grupo de quimioterapia sola podían recibir 2 ciclos más de tratamiento y radiación



profiláctica a cerebro después de quimioterapia. El 78% de los pacientes recibió carboplatino y un 25% recibió cisplatino.

El estudio tenía un tercer brazo de Durvalumab, Tremelimumab-quimioterapia (268 pacientes) que se comparó con el brazo de quimioterapia sola (269 pacientes). El brazo de Tremelimumab no demostró beneficio estadísticamente significativo versus el brazo de quimioterapia sola (HR 0.82 (95% CI 0.68-1.00); p=0.045). La mediana de supervivencia global fue de 10.4 meses en el brazo de Tremelimumab versus 10.5 meses en el brazo de quimioterapia sola. El brazo de Tremelimumab reporta más eventos adversos serios (45%) que los brazos de Durvalumab (32%) y quimioterapia (36%).

A una mediana de seguimiento de 25.1 meses la supervivencia global en el grupo de Durvalumab más quimioterapia fue mayor que en el grupo de quimioterapia sola con un Hazard Ratio de 0.75 (95% CI 0.62-0.91; p=0.0032). La mediana de supervivencia global fue de 12.9 meses con Durvalumab versus 10.5 meses con quimioterapia sola. Durvalumab también demostró ser superior en tasa de supervivencia global a 12 meses, tasa de supervivencia global a 18 meses y respuesta objetiva. La cantidad de eventos adversos grado 3-4 fue similar en ambos brazos siendo los más frecuentes neutropenia y anemia. Los eventos adversos mediados por inmunidad fueron mayores en el grupo de Durvalumab y los más frecuentes fueron hipotiroidismo e hipertiroidismo, todos grado 1 o 2.<sup>15,16</sup>

La supervivencia libre de progresión no pudo probarse para significancia en el momento del análisis interim debido al diseño del estudio.

Tabla 14: Resumen de resultados Estudio CASPIAN

VARIABLE	Durvalumab + quimioterapia N= 265	Placebo + quimioterapia N= 266
Supervivencia Global Mediana en meses (HR 0.73; 95% IC 0.59-0.91; p=0.0047)	13 11.5-14.8	10.3 9.3-11.2
Supervivencia Libre de Progresión Mediana en meses (HR 0.78; 95% 95% IC 0.65-0.94)	5.1 4.7-6.2	5.4 4.8-6.2
Tasa de Respuesta Objetiva TRO (IC del 95%)	68%	58%
Duración de la respuesta Mediana en meses (rango)	5.1 (3.4-10.4)	5.1 (3.7-6.8)

## BIBLIOGRAFÍA

### A- EGFR, ROS1 Y BRAF

1. Ohtsuka K, Ohnishi H, Furuyashiki G, Nogami H, Koshiishi Y, Ooide A, et al. Clinico-pathological and biological significance of tyrosine kinase domain gene mutations and overexpression of epidermal growth factor receptor for lung adenocarcinoma. *J Thorac Oncol.* 2006;1(8):787-95.
2. Arrieta O, Cardona AF, Martin C, Mas-Lopez L, Corrales-Rodriguez L, Bramuglia G, et al. Updated Frequency of EGFR and KRAS Mutations in Non-Small-Cell Lung Cancer in Latin America: The Latin-American Consortium for the Investigation of Lung Cancer (CLICaP). *J Thorac Oncol.* 2015;10(5):838-43.
3. Corrales-Rodriguez L, Juárez M, Ramos-Esquivel A, Caballero M, Araya M, Rodríguez M, et al. Follow-Up on Results of a Mutidisciplinary Team in the Management of Non-Small Cell Lung Cancer in a Developing Country. *J Thorac Oncol.* 2016;11(10):S185-6.
4. Soria JC, Ohe Y, Vansteenkiste J, Reungwetwattana T, Chewaskulyong B, Lee KH, et al. Osimer-tinib in Untreated EGFR-Mutated Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(2):113-25.
5. Ramalingam SS, Vansteenkiste J, Planchard D, Cho BC, Gray JE, Ohe Y, et al. Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N Engl J Med.* 2020;382(1):41-50.
6. Gelatti ACZ, Drilon A, Santini FC. Optimizing the sequencing of tyrosine kinase inhibitors (TKIs) in epidermal growth factor receptor (EGFR) mutation-positive non-small cell lung cancer (NSCLC). *Lung Cancer.* 2019;137:113-22.
7. Yang JC, Ahn MJ, Kim DW, Ramalingam SS, Sequist LV, Su WC, et al. Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J Clin Oncol.* 2017;35(12):1288-96.
8. Yang JCH, Kim SW, Kim DW, Lee JS, Cho BC, Ahn JS, et al. Osimertinib in Patients With Epidermal Growth Factor Receptor Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer and Leptomeningeal Metastases: The BLOOM Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(6):538-47.

9. Ahn MJ, Chiu CH, Cheng Y, Han JY, Goldberg SB, Greystoke A, et al. Osimertinib for Patients With Leptomeningeal Metastases Associated With EGFR T790M-Positive Advanced NSCLC: The AU-RA Leptomeningeal Metastases Analysis. *J Thorac Oncol.* 2020;15(4):637-48.
10. Liam CK. Central nervous system activity of first-line osimertinib in epidermal growth factor re-ceptor-mutant advanced non-small cell lung cancer. *Ann Transl Med.* 2019;7(3):61.
11. Lee J, Choi Y, Han J, Park S, Jung HA, Su JM, et al. Osimertinib Improves Overall Survival in Patients With EGFR-Mutated NSCLC With Leptomeningeal Metastases Regardless of T790M Mutational Status. *J Thorac Oncol.* 2020;15(11):1758-66.
12. Cho JH, Lim SH, An HJ, Kim KH, Park KU, Kang EJ, et al. Osimertinib for Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Multicenter, Open-Label, Phase II Trial (KCSG-LU15-09). *J Clin Oncol.* 2020;38(5):488-95.
13. Yang JC, Schuler M, Popat S, Miura S, Heeke S, Park K, et al. Afatinib for the Treatment of NSCLC Harboring Uncommon EGFR Mutations: A Database of 693 Cases. *J Thorac Oncol.* 2020;15(5):803-15.
14. Passaro A, Mok T, Peters S, Popat S, Ahn MJ, de Marinis F. Recent Advances on the Role of EGFR Tyrosine Kinase Inhibitors in the Management of NSCLC With Uncommon, Non Exon 20 Insertions, EGFR Mutations. *J Thorac Oncol.* 2021;16(5):764-73.
15. Rossi A, Di Maio M. Platinum-based chemotherapy in advanced non-small-cell lung cancer: optimal number of treatment cycles. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2016;16(6):653-60.
16. Griesinger F, Korol EE, Kayaniyil S, Varol N, Ebner T, Goring SM. Efficacy and safety of first-line carboplatin-versus cisplatin-based chemotherapy for non-small cell lung cancer: A meta-analysis. *Lung Cancer.* 2019;135:196-204.
17. Huang LT, Cao R, Wang YR, Sun L, Zhang XY, Guo YJ, et al. Clinical option of pemetrexed-based versus paclitaxel-based first-line chemotherapeutic regimens in combination with bevacizumab for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer and optimal maintenance therapy: evidence from a meta-analysis of randomized control trials. *BMC Cancer.* 2021;21(1):426.

18. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy in non-small-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* 2019;7(5):387-401.
19. Liao BC, Griesing S, Yang JC. Second-line treatment of EGFR T790M-negative non-small cell lung cancer patients. *Ther Adv Med Oncol.* 2019;11:1758835919890286.
20. D'Angelo A, Sobhani N, Chapman R, Bagby S, Bortoletti C, Traversini M, et al. Focus on ROS1-Positive Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC): Crizotinib, Resistance Mechanisms and the Newer Generation of Targeted Therapies. *Cancers (Basel).* 2020;12(11).
21. Shaw AT, Ou SH, Bang YJ, Camidge DR, Solomon BJ, Salgia R, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med.* 2014;371(21):1963-71.
22. Shaw AT, Riely GJ, Bang YJ, Kim DW, Camidge DR, Solomon BJ, et al. Crizotinib in ROS1-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): updated results, including overall survival, from PROFILE 1001. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1121-6.
23. Moro-Sibilot D, Cozic N, Perol M, Mazieres J, Otto J, Souquet PJ, et al. Crizotinib in c-MET- or ROS1-positive NSCLC: results of the AcSe phase II trial. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1985-91.
24. Drlon A, Siena S, Dziadziuszko R, Barlesi F, Krebs MG, Shaw AT, et al. Entrectinib in ROS1 fusion-positive non-small-cell lung cancer: integrated analysis of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020;21(2):261-70.
25. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, et al. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018;19(12):1654-67.
26. Shaw AT, Solomon BJ, Chiari R, Riely GJ, Besse B, Soo RA, et al. Lorlatinib in advanced ROS1-positive non-small-cell lung cancer: a multicentre, open-label, single-arm, phase 1-2 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(12):1691-701.

27. Leonetti A, Facchinetti F, Rossi G, Minari R, Conti A, Friboulet L, et al. BRAF in non-small cell lung cancer (NSCLC): Pickaxing another brick in the wall. *Cancer Treat Rev.* 2018;66:82-94.
28. Planchard D, Besse B, Groen HJM, Souquet PJ, Quoix E, Baik CS, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(7):984-93.
29. Planchard D, Smit EF, Groen HJM, Mazieres J, Besse B, Helland A, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF(V600E)-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2017;18(10):1307-16.
30. Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, Faris JE, Chau I, Blay JY, et al. Vemurafenib in Multiple Non-melanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med.* 2015;373(8):726-36.

## B- ALK, MET, NTRK

1. Pikor LA, Ramnarine VR, Lam S, Lam WL. Genetic alterations defining NSCLC subtypes and their therapeutic implications. *Lung Cancer.* 2013 Nov;82(2):179-89. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.07.025. Epub 2013 Aug 20. PMID: 24011633.
2. Shaw AT, Solomon B. Targeting anaplastic lymphoma kinase in lung cancer. *Clin Cancer Res.* 2011 Apr 15;17(8):2081-6. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-10-1591. Epub 2011 Feb 2. PMID: 21288922.
3. Hida T, Nokihara H, Kondo M, Kim YH, Azuma K, Seto T, Takiguchi Y, Nishio M, Yoshioka H, Imamura F, Hotta K, Watanabe S, Goto K, Satouchi M, Kozuki T, Shukuya T, Nakagawa K, Mit-sudomi T, Yamamoto N, Asakawa T, Asabe R, Tanaka T, Tamura T. Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet.* 2017 Jul 1;390(10089):29-39. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30565-2. Epub 2017 May 10. PMID: 28501140.
4. Peters S, Camidge DR, Shaw AT, Gadgeel S, Ahn JS, Kim DW, Ou SI, Pérol M, Dziadziuszko R, Rosell R, Zeaiter A, Mitry E, Golding S, Balas B, Noe J, Morcos PN, Mok T; ALEX Trial In-vestigators. Alectinib

versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Aug 31;377(9):829-838. doi: 10.1056/NEJMoa1704795. Epub 2017 Jun 6. PMID: 28586279.

5. Mok T, Camidge DR, Gadgeel SM, Rosell R, Dziadziuszko R, Kim DW, Pérol M, Ou SI, Ahn JS, Shaw AT, Bordogna W, Smoljanović V, Hilton M, Ruf T, Noé J, Peters S. Updated overall survival and final progression-free survival data for patients with treatment-naïve advanced ALK-positive non-small-cell lung cancer in the ALEX study. *Ann Oncol.* 2020 Aug;31(8):1056-1064. doi: 10.1016/j.annonc.2020.04.478. Epub 2020 May 11. PMID: 32418886.
6. Zhou C, Lu Y, Kim SW, et al. Primary results of ALESIA: A randomised, phase III, open-label study of alectinib vs crizotinib in Asian patients with treatment-naïve ALK+ advanced NSCLC. *Ann Oncol.* 2018;29S:ESMO #LBA10.
7. Camidge DR, Kim HR, Ahn MJ, Yang JC, Han JY, Lee JS, Hochmair MJ, Li JY, Chang GC, Lee KH, Gridelli C, Delmonte A, Garcia Campello R, Kim DW, Bearz A, Griesinger F, Morabito A, Felip E, Califano R, Ghosh S, Spira A, Gettinger SN, Tiseo M, Gupta N, Haney J, Kerstein D, Po-pat S. Brigatinib versus Crizotinib in ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2018 Nov 22;379(21):2027-2039. doi: 10.1056/NEJMoa1810171. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280657.
8. Alice T. Shaw, M.D., Ph.D., Todd M. Bauer, M.D., Filippo de Marinis, M.D., Ph.D., Enriqueta Felip, M.D., Ph.D., Yasushi Goto, M.D., Ph.D., Geoffrey Liu, M.D., Julien Mazieres, M.D., Ph.D., Dong-Wan Kim, M.D., Ph.D., Tony Mok, M.D., Anna Polli, B.Sc., Holger Thurm, M.D., Anna M. Cella, Ph.D., et al., First-Line Lorlatinib or Crizotinib in Advanced ALK-Positive Lung Cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:2018-2029. DOI: 10.1056/NEJMoa2027187
9. Soria JC, Tan DSW, Chiari R, Wu YL, Paz-Ares L, Wolf J, Geater SL, Orlov S, Cortinovis D, Yu CJ, Hochmair M, Cortot AB, Tsai CM, Moro-Sibilot D, Campello RG, McCulloch T, Sen P, Dugan M, Pantano S, Branle F, Massacesi C, de Castro G Jr. First-line ceritinib versus platinum-based chemotherapy in advanced ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (ASCEND-4): a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet.* 2017 Mar 4;389(10072):917-929. doi: 10.1016/S0140-6736(17)30123-X. Epub 2017 Jan 24. Erratum in: *Lancet.* 2017 Mar 4;389(10072):908. PMID: 28126333.

10. Solomon BJ, Kim DW, Wu YL, Nakagawa K, Mekhail T, Felip E, Cappuzzo F, Paolini J, Usari T, Tang Y, Wilner KD, Blackhall F, Mok TS. Final Overall Survival Analysis From a Study Comparing First-Line Crizotinib Versus Chemotherapy in ALK-Mutation-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *J Clin Oncol*. 2018 Aug 1;36(22):2251-2258. doi: 10.1200/JCO.2017.77.4794. Epub 2018 May 16. PMID: 29768118.
11. Shaw AT, Kim DW, Nakagawa K, Seto T, Crinó L, Ahn MJ, De Pas T, Besse B, Solomon BJ, Blackhall F, Wu YL, Thomas M, O'Byrne KJ, Moro-Sibilot D, Camidge DR, Mok T, Hirsh V, Riely GJ, Iyer S, Tassell V, Polli A, Wilner KD, Jänne PA. Crizotinib versus chemotherapy in advanced ALK-positive lung cancer. *N Engl J Med*. 2013 Jun 20;368(25):2385-94. doi: 10.1056/NEJMoa1214886. Epub 2013 Jun 1. Erratum in: *N Engl J Med*. 2015 Oct 15;373(16):1582. PMID: 23724913.
12. Solomon BJ, Besse B, Bauer TM, Felip E, Soo RA, Camidge DR, Chiari R, Bearz A, Lin CC, Gadgeel SM, Riely GJ, Tan EH, Seto T, James LP, Clancy JS, Abbattista A, Martini JF, Chen J, Peltz G, Thurm H, Ou SI, Shaw AT. Lorlatinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer: results from a global phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2018 Dec;19(12):1654-1667. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30649-1. Epub 2018 Nov 6. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2019 Jan;20(1):e10. PMID: 30413378.
13. Lin JJ, Zhu VW, Schoenfeld AJ, Yeap BY, Saxena A, Ferris LA, Daggogo-Jack I, Farago AF, Taber A, Traynor A, Menon S, Gainor JF, Lennerz JK, Plodkowski AJ, Digumarthy SR, Ou SI, Shaw AT, Riely GJ. Brigatinib in Patients With Alectinib-Refractory ALK-Positive NSCLC. *J Thorac Oncol*. 2018 Oct;13(10):1530-1538. doi: 10.1016/j.jtho.2018.06.005. Epub 2018 Jun 20. PMID: 29935304; PMCID: PMC6341982.
14. Nishio M, Yoshida T, Kumagai T, Hida T, Toyozawa R, Shimokawaji T, Goto K, Nakagawa K, Ohe Y, Seto T, Kudou K, Asato T, Zhang P, Yamamoto N. Brigatinib in Japanese Patients With ALK-Positive NSCLC Previously Treated With Alectinib and Other Tyrosine Kinase Inhibitors: Outcomes of the Phase 2 J-ALTA Trial. *J Thorac Oncol*. 2021 Mar;16(3):452-463. doi: 10.1016/j.jtho.2020.11.004. Epub 2020 Nov 25. PMID: 33248320.
15. Wolf J, Seto T, Han JY, Reguart N, Garon EB, Groen HJM, Tan DSW, Hida T, de Jonge M, Orlov SV, Smit EF, Souquet PJ, Vansteenkiste J,

Hochmair M, Felip E, Nishio M, Thomas M, Ohashi K, Toyozawa R, Overbeck TR, de Marinis F, Kim TM, Laack E, Robeva A, Le Mouhaer S, Waldron-Lynch M, Sankaran B, Balbin OA, Cui X, Giovannini M, Akimov M, Heist RS; GEO-METRY mono-1 Investigators. Capmatinib in MET Exon 14-Mutated or MET-Amplified Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):944-957. doi: 10.1056/NEJMoa2002787. PMID: 32877583.

16. Paik PK, Felip E, Veillon R, Sakai H, Cortot AB, Garassino MC, Mazieres J, Viteri S, Senellart H, Van Meerbeeck J, Raskin J, Reinmuth N, Conte P, Kowalski D, Cho BC, Patel JD, Horn L, Griesinger F, Han JY, Kim YC, Chang GC, Tsai CL, Yang JC, Chen YM, Smit EF, van der Wekken AJ, Kato T, Juraeva D, Stroh C, Bruns R, Straub J, John A, Scheele J, Heymach JV, Le X. Tepotinib in Non-Small-Cell Lung Cancer with MET Exon 14 Skipping Mutations. *N Engl J Med.* 2020 Sep 3;383(10):931-943. doi: 10.1056/NEJMoa2004407. Epub 2020 May 29. PMID: 32469185.
17. Drilon A, Clark JW, Weiss J, Ou SI, Camidge DR, Solomon BJ, Otterson GA, Villaruz LC, Riely GJ, Heist RS, Awad MM, Shapiro GI, Satouchi M, Hida T, Hayashi H, Murphy DA, Wang SC, Li S, Usari T, Wilner KD, Paik PK. Antitumor activity of crizotinib in lung cancers harboring a MET exon 14 alteration. *Nat Med.* 2020 Jan;26(1):47-51. doi: 10.1038/s41591-019-0716-8. Epub 2020 Jan 13. PMID: 31932802.
18. Hong DS, DuBois SG, Kummar S, Farago AF, Albert CM, Rohrberg KS, van Tilburg CM, Na-gasubramanian R, Berlin JD, Federman N, Mascarenhas L, Georger B, Dowlati A, Pappo AS, Bielack S, Doz F, McDermott R, Patel JD, Schilder RJ, Tahara M, Pfister SM, Witt O, Ladanyi M, Rudzinski ER, Nanda S, Childs BH, Laetsch TW, Hyman DM, Drilon A. Larotrectinib in patients with TRK fusion-positive solid tumours: a pooled analysis of three phase 1/2 clinical trials. *Lancet Oncol.* 2020 Apr;21(4):531-540. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30856-3. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32105622; PMCID: PMC7497841.
19. Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchsacher GL Jr, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis



of three phase 1-2 trials. *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Feb;21(2):e70. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):e341. Erratum in: *Lancet Oncol.* 2020 Aug;21(8):e372. PMID: 31838007; PMCID: PMC7461630.

## C- INMUNOTERAPIA-PEMBROLIZUMAB

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Leiby MA, Lubiniecki GM, Shentu Y, Rangwala R, Brahmer JR; KEYNOTE-024 Investigators. Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2016 Nov 10;375(19):1823-1833. doi: 10.1056/NEJMoa1606774. Epub 2016 Oct 8. PMID: 27718847.
2. Brahmer JR, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Zhang J, Lubiniecki GM, Deitz AC, Rangwala R, Reck M. Health-related quality-of-life results for pembrolizumab versus chemotherapy in advanced, PD-L1-positive NSCLC (KEYNOTE-024): a multicentre, international, randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Dec;18(12):1600-1609. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30690-3. Epub 2017 Nov 9. PMID: 29129441.
3. Ettinger DS, Wood DE, Aisner DL, Akerley W, Bauman JR, Bharat A, Bruno DS, Chang JY, Chirieac LR, D'Amico TA, Dilling TJ, Dowell J, Gettinger S, Gubens MA, Hegde A, Hennon M, Lackner RP, Lanuti M, Leal TA, Lin J, Loo BW Jr, Lovly CM, Martins RG, Massarelli E, Mor-gensztern D, Ng T, Otterson GA, Patel SP, Riely GJ, Schild SE, Shapiro TA, Singh AP, Steven-son J, Tam A, Yanagawa J, Yang SC, Gregory KM, Hughes M. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 2021 Mar 2;19(3):254-266. doi: 10.6004/jnccn.2021.0013. PMID: 33668021
4. Planchard D, Popat S, Kerr K, Novello S, Smit EF, Faivre-Finn C, Mok TS, Reck M, Van Schil PE, Hellmann MD, Peters S; ESMO Guidelines Committee. Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2018 Oct 1;29(Suppl 4):iv192-iv237. doi: 10.1093/annonc/mdy275. Erratum in: *Ann Oncol.* 2019 May;30(5):863-870. PMID: 30285222.

5. Mok TSK, Wu YL, Kudaba I, Kowalski DM, Cho BC, Turna HZ, Castro G Jr, Srimuninnimit V, Laktionov KK, Bondarenko I, Kubota K, Lubiniecki GM, Zhang J, Kush D, Lopes G; KEYNOTE-042 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for previously untreated, PD-L1-expressing, locally advanced or metastatic non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-042): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 May 4;393(10183):1819-1830. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32409-7. Epub 2019 Apr 4. PMID: 30955977.
  
6. Gandhi L, Rodríguez-Abreu D, Gadgeel S, Esteban E, Felip E, De Angelis F, Domine M, Clin-gan P, Hochmair MJ, Powell SF, Cheng SY, Bischoff HG, Peled N, Grossi F, Jennens RR, Reck M, Hui R, Garon EB, Boyer M, Rubio-Viqueira B, Novello S, Kurata T, Gray JE, Vida J, Wei Z, Yang J, Raftopoulos H, Pietanza MC, Garassino MC; KEYNOTE-189 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 May 31;378(22):2078-2092. doi: 10.1056/NEJMoa1801005. Epub 2018 Apr 16. PMID: 29658856.
  
7. Paz-Ares L, Luft A, Vicente D, Tafreshi A, Gümüş M, Mazières J, Hermes B, Çay Şenler F, Csósz T, Fülöp A, Rodríguez-Cid J, Wilson J, Sugawara S, Kato T, Lee KH, Cheng Y, Novello S, Halmos B, Li X, Lubiniecki GM, Piperdi B, Kowalski DM; KEYNOTE-407 Investigators. Pembrolizumab plus Chemotherapy for Squamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Nov 22;379(21):2040-2051. doi: 10.1056/NEJMoa1810865. Epub 2018 Sep 25. PMID: 30280635.
  
8. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, Hui R, Csósz T, Fülöp A, Gottfried M, Peled N, Tafreshi A, Cuffe S, O'Brien M, Rao S, Hotta K, Vandormael K, Riccio A, Yang J, Pietanza MC, Brahmer JR. Updated Analysis of KEYNOTE-024: Pembrolizumab Versus Platinum-Based Chemotherapy for Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer With PD-L1 Tumor Proportion Score of 50% or Greater. *J Clin Oncol*. 2019 Mar 1;37(7):537-546. doi: 10.1200/JCO.18.00149. Epub 2019 Jan 8. PMID: 30620668.
  
9. Herbst RS, Baas P, Kim DW, Felip E, Pérez-Gracia JL, Han JY, Molina J, Kim JH, Arvis CD, Ahn MJ, Majem M, Fidler MJ, de Castro G Jr, Garrido M, Lubiniecki GM, Shentu Y, Im E, Dolled-Filhart M, Garon EB. Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2016 Apr 9;387(10027):1540-1550. doi: 10.1016/S0140-6736(15)01281-7. Epub 2015 Dec 19. PMID: 26712084.

## D- INMUNOTERAPIA - ATEZOLIZUMAB

### BIBLIOGRAFÍA

1. Socinski MA, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, Stroyakovskiy D, Nogami N, et al. Atezolizumab for First-Line Treatment of Metastatic Nonsquamous NSCLC. *N Engl J Med.* 14 de junio de 2018;378(24):2288-301.
2. Herbst RS, Giaccone G, de Marinis F, Reinmuth N, Vergnenegre A, Barrios CH, et al. Atezoli-zumab for First-Line Treatment of PD-L1-Selected Patients with NSCLC. *N Engl J Med.* 1 de octu-bre de 2020;383(14):1328-39.
3. West H, McCleod M, Hussein M, Morabito A, Rittmeyer A, Conter HJ, et al. Atezolizumab in combi-nation with carboplatin plus nab-paclitaxel chemotherapy compared with chemotherapy alone as first-line treatment for metastatic non-squamous non-small-cell lung cancer (IMpower130): a multi-centre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* julio de 2019;20(7):924-37.
4. Reck M, Mok TSK, Nishio M, Jotte RM, Cappuzzo F, Orlandi F, et al. Atezolizumab plus bevaci-zumab and chemotherapy in non-sma-ll-cell lung cancer (IMpower150): key subgroup analyses of patients with EGFR mutations or baseline liver metastases in a randomised, open-label phase 3 trial. *Lancet Respir Med.* mayo de 2019;7(5):387-401.
5. Gandara DR, von Pawel J, Mazieres J, Sullivan R, Helland Å, Han J-Y, et al. Atezolizumab Treat-ment Beyond Progression in Advanced NSCLC: Results From the Randomized, Phase III OAK Study. *J Thorac Oncol.* diciembre de 2018;13(12):1906-18.
6. Rittmeyer A, Barlesi F, Waterkamp D, Park K, Ciardiello F, von Pawel J, et al. Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet.* 21 de enero de 2017;389(10066):255-65.
7. Paz-Ares L, Ciuleanu T-E, Cobo M, Schenker M, Zurawski B, Menezes J, et al. First-line nivolumab plus ipilimumab combined with two cycles of chemotherapy in patients with non-small-cell lung can-cer (CheckMate 9LA): an international, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* febrero de 2021;22(2):198-211.

8. Hellmann MD, Paz-Ares L, Bernabe Caro R, Zurawski B, Kim S-W, Carcereny Costa E, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Advanced Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 21 de noviembre de 2019;381(21):2020-31.
9. Fehrenbacher L, von Pawel J, Park K, Rittmeyer A, Gandara DR, Ponce Aix S, et al. Updated Efficacy Analysis Including Secondary Population Results for OAK: A Randomized Phase III Study of Atezolizumab versus Docetaxel in Patients with Previously Treated Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. agosto de 2018;13(8):1156-70.

## E- ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA, TEMPRANA O SCLC

1. WHO reveals leading causes of death and disability worldwide: 2000-2019 [Internet]. [cited 2021 Jan 18]. Available from: <https://www.who.int/news/item/09-12-2020-who-reveals-leading-causes-of-death-and-disability-worldwide-2000-2019>
2. Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy in Combination with Chemotherapy for Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis.
3. Reck M, Heigener D, Reinmuth N. Immunotherapy for small-cell lung cancer: emerging evidence. *Future Oncol*. 2016 Apr;12(7):931-43.
4. Yang S, Zhang Z, Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2019 May 2;12(1):47.
5. Gelsomino F, Lamberti G, Parisi C, Casolari L, Melotti B, Sperandi F, et al. The evolving landscape of immunotherapy in small-cell lung cancer: A focus on predictive biomarkers. *Cancer Treat Rev*. 2019 Sep;79:101887.
6. Calles A, Aguado G, Sandoval C, Álvarez R. The role of immunotherapy in small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2019 Aug;21(8):961-76.
7. Konala VM, Madhira BR, Ashraf S, Graziano S. Use of Immunotherapy in Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer. *Oncology*. 2020;98(11):749-54.

8. Frampton JE. Atezolizumab: A Review in Extensive-Stage SCLC. *Drugs*. 2020 Oct;80(15):1587–94.
9. Horn L, Mansfield AS, Szczęśna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-Line Ate-zolizumab plus Chemotherapy in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2018 Dec 6 [cited 2021 Jan 25];379(23):2220–9. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064>
10. Liu SV, Reck M, Mansfield AS, Mok T, Scherpereel A, Reinmuth N, et al. Updated Overall Sur-vival and PD-L1 Subgroup Analysis of Patients With Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer Treated With Atezolizumab, Carboplatin, and Etoposide (IMpower133). *J Clin Oncol*. 2021 Jan 13;JCO2001055.
11. Mansfield AS, Kaźarnowicz A, Karaseva N, Sánchez A, De Boer R, Andric Z, et al. Safety and patient-reported outcomes of atezolizumab, carboplatin, and etoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (IMpower133): a randomized phase I/III trial. *Ann Oncol*. 2020 Feb;31(2):310
12. Wang B-C, Xiao B-Y, Li P-C, Kuang B-H, Chen W-B, Li P-D, et al. Efficacy and Safety of First-Line Immunotherapy in Combination with Chemotherapy for Patients with Extensive-Stage Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *J Oncol*. 2020;2020:2368164.
13. Chen H-L, Tu Y-K, Chang H-M, Lee T-H, Wu K-L, Tsai Y-C, et al. Systematic Review and Net-work Meta-Analysis of Immune Chec-kpoint Inhibitors in Combination with Chemotherapy as a First-Line Therapy for Extensive-Stage Small Cell Carcinoma. *Cancers* (Basel). 2020 Dec 3;12(12).
14. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab plus plati-num-etoposide versus platinum-etoposi-de in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019 Nov 23;394(10212):1929–39.
15. Goldman JW, Dvorkin M, Chen Y, Reinmuth N, Hotta K, Trukhin D, et al. Durvalumab, with or without tremelimumab, plus platinum-eto-poside versus platinum-etoposide alone in first-line treat-ment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): updated results from a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Jan;22(1):51–65.

16. Antonia S, Goldberg SB, Balmanoukian A, Chaft JE, Sanborn RE, Gupta A, et al. Safety and antitumour activity of durvalumab plus tremelimumab in non-small cell lung cancer: a multicentre, phase 1b study. *Lancet Oncol.* 2016 Mar;17(3):299–308.
17. Hellyer JA, Wakelee HA. Adjuvant Chemotherapy. *Thorac Surg Clin.* 2020 May;30(2):179–85.
18. Wu Y-L, Tsuboi M, He J, John T, Grohe C, Majem M, et al. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Oct 29;383(18):1711–23.
19. nscl.pdf [Internet]. [cited 2021 May 2]. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/nscl.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf)
20. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Durvalumab after Chemo-radiotherapy in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med.* 2017 Nov 16;377(20):1919–29.
21. Gray JE, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Three-Year Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC-Update from PACIFIC. *J Thorac Oncol.* 2020 Feb;15(2):288–93.
22. Gourd E. Durvalumab boosts progression-free survival in NSCLC. *Lancet Oncol.* 2018 Jan;19(1):e11.
23. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, Hui R, et al. Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N Engl J Med.* 2018 Dec 13;379(24):2342–50.
24. Hui R, Özgüroğlu M, Villegas A, Daniel D, Vicente D, Murakami S, et al. Patient-reported out-comes with durvalumab after chemoradiotherapy in stage III, unresectable non-small-cell lung cancer (PACIFIC): a randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2019 Dec;20(12):1670–80.

## ANEXOS:

### **Declaración de conflictos de interés:**

A todos los miembros de ACOMED que participaron en la elaboración de los consensos se les solicitó como requisito completar un declaración de conflictos de interés. Estas declaraciones están en custodia de la Junta Directiva de ACOMED en sus oficinas en San José, Costa Rica. Ninguna de las declaraciones de los participantes estuvieron potencialmente relacionadas con el contenido de los consensos.



# CÁNCER DE PRÓSTATA

SAN JOSÉ, COSTA RICA 2021

CONSENSO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER

## ABREVIATURAS

**CPS:** Combined positive score

**HR:** Hazard ratio

**ITT:** intention-to- treat

**NR:** Not reached

**ORR:** Tasa de respuesta objetiva

**PDL1:** Ligando 1 de muerte programada

**SG:** Sobrevida Global

**SLP:** Sobrevida Libre de Progresión



## INTRODUCCIÓN

El cáncer de próstata es el cáncer de mayor incidencia después del cáncer de piel en pacientes mayores de 50 años con un pico máximo alrededor de los 65 años.

La incidencia ha venido aumentando en los últimos años, debido probablemente a la mayor sensibilidad de nuevos métodos diagnósticos y al aumento en la expectativa de vida de los pacientes, con aproximadamente 1.6 millones de casos nuevos detectados por año. En Costa Rica, se registraron 13,139 casos de cáncer nuevos en el año 2020 según Globocan. De estos, 1909 casos nuevos correspondían con este tipo de cáncer (14.5% de los casos totales registrados). Representó el quinto tumor en mortalidad. En general hay una mayor incidencia y mortalidad en afrodescendientes, que en la población caucásica.

El cáncer de próstata suele ser asintomático en sus inicios o con síntomas urinarios inespecíficos. Al diseminarse la enfermedad, principalmente a hueso, el paciente suele presentar dolor óseo.

Los factores de riesgo asociados a la patología son principalmente la edad, dieta alta en grasas saturadas y carnes rojas, baja ingesta de frutas y vegetales, obesidad, sedentarismo, hiperglicemia, infecciones y exposición a químicos y radiaciones ionizantes. Aproximadamente el 20% de los pacientes han tenido historia familiar de cáncer, pero únicamente el 5% corresponde a un cáncer hereditario.

**ELABORADO POR:**

**Dra. Gabriela Chaves Quesada**  
**Dra. Stephanie Perichon Mesén**  
**Dr. Andrés Wiernik Rodríguez**  
**Dr. Zenen Zeledón Morales**

**FECHA DE EMISIÓN:**

**Julio 2021**

**FECHA DE ACTUALIZACIÓN**

**Junio 2023**

El tratamiento para el cáncer localizado se basa generalmente en prostatectomía o radioterapia mientras que para el cáncer avanzado se basa generalmente en la castración química o quirúrgica.

El cáncer de próstata se relaciona con los andrógenos y desde 1941 se publicó por parte de Huggins y Hodges la hipótesis del crecimiento tumoral asociado a estas hormonas y la regresión tumoral con la privación de las mismas. Históricamente se han utilizado múltiples medicamentos anti andrógenos para el tratamiento de los pacientes, como lo son la Flutamida, Bicalutamida, Nilutamida, Ketoconazole, estrógenos. En la última década, la investigación y desarrollo de nuevas moléculas se ha presentado de manera acelerada, produciendo como resultado medicamentos eficientes y con efectos adversos en general tolerables para los pacientes como lo son la Abiraterona, Enzalutamida, Darolutamida, Apalutamida entre otros.

## METODOLOGÍA

Se revisaron los estudios fase II y III relevantes de los últimos años relacionados con el manejo de cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico y el cáncer de próstata metastásico sensible o no a la castración, así como las guías internacionales relacionadas.

Se definieron desarrollar las drogas disponibles y accesibles en Nuestro País. Para cada recomendación se utilizó la jerarquización de niveles según el Standard Operating Procedures for Authors and templates for ESMO Clinical Practice Guidelines en página 11.(Nivel en número romano, grado de recomendación en letra)

## ENFERMEDAD RESISTENTE A LA CASTRACIÓN NO METASTÁSICA

**En el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración no metastásico se recomienda el uso de enzalutamida, apalutamida o darolutamida. (I,A)**

Al menos tres ensayos aleatorizados controlados con placebo apoyan el uso de estos medicamentos en el tratamiento de estos pacientes. Los tres ensayos se limitaron a pacientes con un tiempo de duplicación del APE corto (<10 meses). Los tres medicamentos están aprobados por la Administración de Drogas y Alimentos de los EE. UU. (FDA).

En este contexto, la eficacia de estos tres agentes no se ha comparado directamente, pero parecen ser similares. Las diferencias en los perfiles de seguridad pueden influir en las decisiones de tratamiento.

### 1. Enzalutamida:

Es un agente oral, el cual tiene como objetivo alterar diferentes sitios de activación de la cascada molecular intracelular del receptor de andrógeno, incluyendo bloqueo del sitio de activación en el receptor de andrógenos, inhibición de la translocación nuclear del receptor e inhibición de la asociación del receptor con el ADN nuclear.

El estudio PROSPER <sup>(1)</sup> es un ensayo fase III, doble ciego, donde se asignaron de manera aleatoria (2:1) a un total de 1401 pacientes con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y un tiempo de duplicación del APE de 10 meses o menos. Los pacientes continuaron con la terapia de privación de andrógenos y la comparación fue entre el uso de enzalutamida a dosis usual versus placebo. Las edades promedio fueron 74 años y 73 años (brazo activo y placebo respectivamente)

La mediana de supervivencia sin metástasis - objetivo primario del estudio - fue de 36,6 meses en el grupo de enzalutamida frente a 14,7 meses en el grupo de placebo ( $P < 0,001$ ). El tiempo transcurrido hasta el uso de una terapia antineoplásica posterior fue más prolongado en los pacientes tratados con enzalutamida que con el placebo (39,6 frente a 17,7 meses,  $P < 0,001$ ), el tiempo hasta la progresión del APE fue mayor en el grupo de la enzalutamida (37,2 meses frente a 3,9 meses,  $P < 0,001$ ). Los eventos adversos de grado 3 o superior ocurrieron en el 31% de los pacientes que recibieron enzalutamida, en comparación con el 23% de los que recibieron placebo.

El efecto secundario más frecuente asociado a enzalutamida fue fatiga. Otros eventos que sucedieron en  $\geq 2$  % en el grupo activo incluyeron

hipertensión (12% vs. 5%), eventos cardiovasculares mayores (5% vs. 3%) y desórdenes mentales (5% vs. 2%). La presencia de convulsiones fue < a 1% .

## 2. Apalutamida

La apalutamida, es un inhibidor competitivo del receptor de andrógenos. El estudio SPARTAN <sup>(2)</sup> - un estudio fase III- es un ensayo doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron hombres con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y un tiempo de duplicación del antígeno prostático específico de 10 meses o menos. Un total de 1207 hombres fueron aleatorizados en una proporción de 2:1 (806 al grupo de apalutamida 240 mg cada día vía oral y 401 al grupo de placebo), con una edad promedio de 74 años para ambos grupos. El objetivo principal fue la supervivencia libre de metástasis, la cual fue de 40,5 meses en el grupo activo en comparación con 16,2 meses en el grupo de placebo (  $P < 0,001$ ), así mismo el tiempo hasta la progresión sintomática fue significativamente más largo con apalutamida que con placebo ( $P < 0,001$ ). La tasa de eventos adversos fue del 10,6% en el grupo de apalutamida y del 7,0% en el grupo de placebo. Los eventos adversos que ocurrieron con mayor frecuencia con apalutamida que con placebo fueron: erupción cutánea (23,8% versus 5,5%), hipotiroidismo (8,1% versus 2,0%) y fractura (11,7% versus 6,5%).

## 3. Darolutamida

La darolutamida es un antagonista del receptor de andrógenos. El estudio ARAMIDIS <sup>(3)</sup> es un estudio fase III, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, en el que participaron hombres con cáncer de próstata no metastásico resistente a la castración y un tiempo de duplicación del APE de 10 meses o menos. Se aleatorizaron 1509 pacientes (955 al grupo de darolutamida y 554 al grupo de placebo), asignados al azar en una proporción de 2: 1 para recibir darolutamida (600 mg dos veces al día) o placebo mientras se continuaba la terapia de privación de andrógenos. El objetivo primario fue la supervivencia libre de metástasis la cual fue de 40,4 meses con darolutamida, en comparación con 18,4 meses con placebo ( $P < 0,001$ ). La darolutamida también se asoció con beneficios respecto a todos los objetivos secundarios, incluyendo la supervivencia global, el tiempo hasta la progresión del dolor, el tiempo hasta la quimioterapia citotóxica y el tiempo hasta un evento esquelético sintomático. La incidencia de eventos adversos que ocurrieron o empeoraron durante el período de tratamiento tuvieron una frecuencia del 5% y fue similar en los dos grupos. . El porcentaje de pacientes que interrumpieron el régimen asignado debido a eventos adversos fue del 8,9% en el grupo de darolutamida y del 8,7% en el grupo de placebo.

## ENFERMEDAD METASTÁSICA SENSIBLE A LA CASTRACIÓN

Los pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata con enfermedad hormonosensible se pueden beneficiar del tratamiento de deprivación androgénica combinado con alguna otra intervención, a saber quimioterapia con docetaxel, tratamiento con abiraterona, enzalutamida o apalutamida.

### **En el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración se recomienda el uso de abiraterona. (I,A)**

Esta droga es una molécula oral que inhibe de forma irreversible los productos del citocromo P450, gen familia 17 (CYP17) – incluyendo la enzima 17, 20 -liasa y la 17-alfa-hidroxilasa bloqueando la síntesis de andrógenos a nivel intratumoral así como a nivel adrenal y testicular; sin embargo, debe ser utilizada en combinación con esteroides ya que por la inhibición de 17-alfa-hidroxilasa, existe una reducción de la producción adrenal de cortisol y elevación de la hormona ACTH.

La evidencia para el uso de este medicamento en esta situación proviene de los estudios Latitude y Stampede.

El estudio LATITUDE <sup>(4)</sup> es un ensayo clínico donde se aleatorizaron 1199 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de próstata metastásico con enfermedad hormonosensible, comparando abiraterona/prednisona contra placebo en pacientes con terapia de deprivación androgénica. Todos los pacientes se consideraron con enfermedad de alto riesgo por la presencia de al menos dos de tres características: Gleason score  $\geq 8$ , a menos tres lesiones óseas metastásicas y la presencia de enfermedad visceral medible. El estudio acabó luego de un análisis programado a los 30 meses de seguimiento y 406 muertes, permitiendo en ese momento el entrecruzamiento al brazo activo de los pacientes que estaban con placebo. En el análisis final con un seguimiento de 52 meses se demostró que la sobrevida global- objetivo primario- aumentó significativamente en los pacientes que recibieron abiraterona/prednisona ( 53.3 versus 36.5 meses, HR 0.66, 95% CI 0.56-0.78). Un beneficio similar en cuanto a todos los puntos secundarios pre-especificados: tiempo para progresión del dolor, tiempo para progresión del APE, tiempo para eventos esqueléticos sintomáticos, tiempo para quimioterapia y tiempo para tratamientos subsecuentes por cáncer de próstata así como beneficio clínico en calidad de vida.

Los eventos adversos grado 3 y 4 se reportaron en 63% de los pacientes en el grupo de abiraterona y 48% en el grupo placebo. El número de eventos serios fue similar en ambos grupos. La frecuencia de discontinuación de tratamiento fue de 12 y 10 % respectivamente. Como era esperable, la incidencia de toxicidad secundaria al efecto mineralocorticoide fue mayor en el grupo de abiraterona : toxicidad (grado 3 y 4) hipertensión arterial 20/0% versus 10/0.2% en el grupo placebo e hipokalemia 10% vs 0.8%.

El estudio STAMPEDE <sup>(5)</sup> fue un ensayo clínico donde se aleatorizaron 1917 pacientes con diagnóstico de cáncer de próstata con enfermedad hormonosensible comparando el uso de terapia de deprivación androgénica sola o combinada con abiraterona/prednisona, en una población heterogénea de pacientes que incluía: pacientes con enfermedad localizada de alto riesgo definidos como: T3-T4N0M0, APE  $\geq$ 40 ng/mL o Gleason 8 - 10 (26 %), pacientes con enfermedad ganglio positivo (19%), pacientes con enfermedad metastásica (49.1%). El 94.9% de los pacientes tenían el diagnóstico reciente, 5.1% eran pacientes con recaída luego de tratamiento local e incluían recurrencia bioquímica como única manifestación (1.9%) o enfermedad metastásica obvia (3.2 %). El objetivo primario fue la sobrevida global junto con la sobrevida libre de fallo. Los resultados se presentaron con un seguimiento medio de 14 meses mostrando: aumento significativo de la SG con el uso de abiraterona (sobrevida a 3 años: 83 versus 76 %, HR 0.63, 95% CI 0.52-0.76). Los resultados fueron similares para los pacientes sin y con enfermedad metastásica (HR 0.75 y 0.61). La sobrevida libre de fallo a los 3 años también aumentó significativamente con el uso de abiraterona (75 versus 45 % HR 0.29, 95% CI 0.25-0.34). El beneficio fue demostrado también en pacientes sin y con enfermedad metastásica. La toxicidad fue comparable con otros estudios de abiraterona. En un análisis posterior de los pacientes con enfermedad metastásica, el uso de abiraterona asociada a terapia de supresión hormonal fue beneficioso tanto en pacientes de alto como de bajo riesgo e independiente de el volumen e enfermedad.

**En el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración se recomienda el uso de enzalutamida. (I,A)**

El ensayo pivotal de esta droga en esta situación clínica es el estudio ENZAMET (ANZUP 1304) <sup>(6)</sup> en el que se aleatorizaron 1125 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible, a supresión de testosterona sola versus combinada con enzalutamida a dosis usual o un

antiandrogéno no esterooidal (bicalutamida, flutamida o nilutamida) hasta progresión de la enfermedad o la presentación de eventos tóxicos que impidieran el uso.[65]. En este estudio, luego de los primeros 88 sujetos, se permitió reclutar pacientes con uso previo de docetaxel (temprano), sin embargo solo el 44 y 45 % de los pacientes en cada brazo lo recibió. A los 34 meses de seguimiento, el uso de enzalutamida se asoció con una mejora en su objetivo primario, la sobrevida global (80 versus 72 meses) y una mayor sobrevida libre de progresión bioquímica y clínica. El beneficio en la sobrevida global desapareció cuando se analizó solo los pacientes que habían recibido docetaxel (sobrevida a 3 años: 73 versus 74 %). El uso concurrente de enzalutamida con docetaxel se asoció a mayor toxicidad de docetaxel - neuropatía periférica grado 2 (9 versus 3%) - y a un mayor porcentaje de suspensiones de quimioterapia (65 % en el grupo de enzalutamida completaron la quimioterapia versus 76 %). Los pacientes con enzalutamida tuvieron además mayor incidencia de fatiga grado 2 (25%) y convulsiones (1 versus 0 %).

El estudio ARCHES <sup>(7)</sup> comparó el tratamiento estándar versus el uso combinado de enzalutamida. En este ensayo fase III de 1150 pacientes con cáncer de próstata y enfermedad metastásica castrato sensible se aleatorizaron a terapia de deprivación androgénica con enzalutamida o placebo. Luego de 14 meses de seguimiento la terapia combinada mostró un aumento significativo en la sobrevida libre de progresión radiológica que era su objetivo primario. (HR 0.39, 95% CI 0.30-0.50) Así mismo mejoró el tiempo de progresión del APE (HR 0.19, 95% CI 0.13-0.26), y el tiempo de iniciación de una nueva terapia antineoplásica (HR 0.28, 95% CI 0.20-0.40) tanto en pacientes con enfermedad de alto y bajo volumen. Los datos de sobrevida global aún no están maduros. Desde el punto de vista toxicidad grado 3 o mayor no hubo diferencias significativas. Basado en esto la enzalutamida fue aprobada por la FDA en diciembre 2019 para esta indicación.

**En el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico sensible a la castración se recomienda el uso de apalutamida. (I,A)**

Tiene un mecanismo de acción similar a la enzalutamida pero con menos toxicidad reportada en sistema nervioso central. En el estudio TITAN <sup>(8)</sup> 1052 pacientes con cáncer de próstata metastásico hormonosensible fueron aleatorizados al uso de terapia de supresión androgénica con apalutamida (240 mg ) o placebo. De estos 11 % habían recibido tratamiento previo con docetaxel pero no se permitió el uso concurrente. Con 23 meses de seguimiento, la sobrevida global - uno de los objetivos

primarios - fue mayor en el brazo activo (82 versus 74 %, HR 0.67, 95% CI 0.51-0.89), así como la supervivencia libre de progresión radiológica - el otro objetivo primario- (68 versus 48 %). El beneficio fue obvio en pacientes con enfermedad de alto y bajo volumen (alto volumen se definió como presencia de enfermedad visceral y al menos una lesión ósea, o al menos cuatro lesiones óseas con una fuera de el esqueleto axial) Los efectos secundarios y el análisis de calidad de vida fueron similares en ambos grupos. Basado en este estudio la FDA aprobó el uso de apalutamida en esta indicación en setiembre 2019.

## ENFERMEDAD METASTÁSICA RESISTENTE A LA CASTRACIÓN PRIMERA LÍNEA

Los pacientes con cáncer de próstata avanzado, con evidencia de progresión de la enfermedad (ya sea por elevación de el APE, por evidencia de nuevas metástasis o por progresión de la enfermedad metastásica ya conocida) a pesar de estar recibiendo terapia de deprivación androgénica, con niveles comprobados de testosterona inferiores a <50 ng/dL son considerados resistentes a la castración.

De las terapias más novedosas en este grupo de pacientes se encuentran los medicamentos Abiraterona y Enzalutamida que han sido aprobados por la FDA en los últimos años y avaladas por las guías de manejo de cáncer de próstata de Estados Unidos (AUA, NCCN) y Europa (EUA, ESMO).

### **En el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración se recomienda el uso de Abiraterona. (I,A)**

El estudio COU-AA-302<sup>(9)</sup> valoró el uso de la combinación de Abiraterona con prednisona en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que nunca habían recibido quimioterapia. Este fue un estudio fase III de 1088 pacientes, en el cual se aleatorizaron los pacientes al uso de Abiraterona + prednisona versus placebo (randomización 1:1). Los objetivos primarios fueron supervivencia libre de progresión radiológica y la supervivencia global (SG). Después de un seguimiento de 49.2 meses, la mediana de SG en el brazo de combinación de Abiraterona + prednisona fue de 34.7 versus 30.3 meses en el brazo de placebo HR 0.81, 95% CI 0.70–0.93; p=0.0033 globalmente y con beneficio significativo en todos los subgrupos. El perfil de toxicidad fue similar al documentado en los estudios previos.



## **En el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración se recomienda el uso de Enzalutamida: (I,A)**

Dos estudios fase III han valorado el beneficio del uso de Enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración. Ambos estudios han demostrado prolongación de sobrevida global (overall survival) en este grupo de pacientes.

El estudio PREVAIL <sup>(10)</sup> también valoró el uso de Enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que nunca habían recibido quimioterapia. Este estudio fase III de 1717 pacientes, aleatorizó los pacientes a Enzalutamida versus tratamiento con placebo (randomización 1:1). El estudio fue suspendido después de un análisis interino en donde se documentaron 540 muertes y se documentó un beneficio en el brazo de tratamiento activo. En el momento del análisis, el 72% de los pacientes en Enzalutamida se encontraban con vida en comparación con el 63% de los pacientes en el brazo placebo (demostrando una reducción del 29% en el riesgo de muerte,  $P < 0.001$ )

Una pregunta clínica importante es ¿cuál es la mejor secuencia de tratamiento de estos medicamentos en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración?. No existen estudios fase III que hayan comparado estos medicamentos de forma directa y ambas son consideradas opciones de categoría 1 por las guías de NCCN y por ESMO ([ESMO-MCBS v1.1 scores: 4] en pacientes con enfermedad resistente a la castración independientemente de si han recibido o no quimioterapia. (I,A)

## **SEGUNDA LÍNEA POS QUIMIOTERAPIA**

En el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y al tratamiento con quimioterapia en primera línea se recomienda el uso de Abiraterona. (I,A)

El estudio COU-AA-301 <sup>(11)</sup> valoró el uso de la combinación de Abiraterona con prednisona en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que habían recibido tratamiento de quimioterapia con Docetaxel previamente. Este estudio fase III de 1195 pacientes, aleatorizó a los pacientes a tratamiento con la combinación Abiraterona + prednisona versus tratamiento con placebo (randomización 2:1).

La mediana de edad de estos pacientes era de 69 años, la mayoría de los pacientes presentaban enfermedad ósea en aproximadamente 90% y el 90% de los pacientes tenían un ECOG: 0-1.

La sobrevida global - objetivo primario del estudio - del brazo de combinación fue de 14.8 meses versus 10.9 meses en el brazo de placebo ( $P < 0.001$ ). Los objetivos secundarios del estudio como el tiempo de progresión de el APE (10.2 vs. 6.6 meses;  $P < 0.001$ ), sobrevida libre de progresión de enfermedad (5.6 vs. 3.6 meses;  $P < 0.001$ ), y respuesta del APE (29% vs. 6%,  $P < 0.001$ ) también favorecieron el uso de la combinación de Abiraterona con Prednisona. Los efectos adversos más comunes del Acetato de Abiraterona fueron retención de líquidos, hipertensión e hiperkalemia.

**En el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y al tratamiento con quimioterapia en primera línea se recomienda el uso de Enzalutamida. (I,A)**

El estudio AFFIRM<sup>(12)</sup>, valoró el uso de Enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración que habían recibido tratamiento de quimioterapia con Docetaxel previamente. Este estudio fue fase III de 1199 pacientes en el cual se aleatorizó 2 a 1 a los pacientes a tratamiento de Enzalutamida versus tratamiento con placebo. El estudio fue suspendido después de un análisis interino programado en donde se documentaron 520 muertes. La mediana de sobrevida global fue de 18.4 meses (95% CI 17.3 a NR) en pacientes recibiendo Enzalutamida vs 13.6 meses (95% CI, 11.3 a 15.8) en pacientes recibiendo placebo. En el análisis interino preespecificado, resultó en 37% reducción de riesgo de muerte al compararla con placebo (HR 0.63; 95% CI, 0.53 a 0.75;  $P < 0.001$ ) Objetivos secundarios del estudio como la reducción del APE a un 50% del valor inicial (54% vs. 2%,  $P < 0.001$ ), índice de respuesta en tejidos blandos (29% vs. 4%,  $P < 0.001$ ), índice de respuesta en calidad de vida (43% vs. 18%,  $P < 0.001$ ), tiempo de progresión de el APE (8.3 vs. 3.0 meses; hazard ratio, 0.25;  $P < 0.001$ ), sobrevida libre de progresión radiográfica (8.3 vs. 2.9 meses; HR 0.40;  $P < 0.001$ ), y el período de tiempo hasta el primer evento esquelético (16.7 vs. 13.3 meses; hazard ratio, 0.69;  $P < 0.001$ ) también favorecieron el uso de Enzalutamida sobre placebo. El grupo de enzalutamida tuvo menos incidencia de efectos adversos grado 3 o mayores que el grupo placebo (45.3% vs 53.1%) pero presentó mayor cantidad de fatiga, diarrea, bochornos, dolor musculoesquelético y cefalea. Los desórdenes cardíacos se evidenciaron en 6% de los pacientes con Enzalutamida y 8% con placebo. Se observó hipertensión en 6.6 % y 3.3% en el grupo placebo. Al menos dos metanálisis han demostrado que el uso de estos medicamentos pos docetaxel mejoran la supervivencia global y la supervivencia libre de progresión. (13, 14, 15).

**En el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y al tratamiento con docetaxel en primera línea se recomienda el uso de Cabazitaxel. (I,A)**

Este medicamento es un taxano anti tubulina con actividad antitumoral en pacientes con cáncer de próstata resistentes a docetaxel.

El estudio TROPIC <sup>(16)</sup> es un estudio fase III, multicéntrico en pacientes con cáncer de próstata resistente a la castración metastásico que habían recibido terapia hormonal previa y habían progresado durante o posterior a Docetaxel. Se aleatorizaron 755 pacientes en dos grupos: el primero Prednisona más Mitoxantrona 12 mg/m<sup>2</sup> (377 pacientes) y el segundo Cabazitaxel 25 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas y prednisona (378 pacientes). Las edades promedio en ambos grupos era de 67 años aproximadamente y el ECOG 0-1. Mas del 80% de los pacientes presentaban lesiones óseas metastásicas, concentraciones altas de APE ( mayor a 100 ug/ml) y habían recibido Docetaxel y progresado en menos de 3 meses de la última dosis ( aprox 50% de los pacientes) El objetivo primario - la mediana de sobrevida global - fue significativamente superior en el brazo de cabazitaxel con 15.1 meses versus 12.7 meses en el grupo de Mitoxantrona (HR de 0.70 ( 95% CI 0.59 ' 0.83, P<0.001). Así mismo otros objetivos secundarios como la sobrevida libre de progresión, respuesta en APE, respuesta del dolor fueron significativamente mejores en el grupo del taxano. Los efectos adversos más comunes grado 3 o mayor fueron: neutropenia (82% pacientes cabazitaxel y 58 % en grupo de Mitoxantrona), diarrea ( 6 % vs 1%) y Neutropenia Febril (8% vs 1%).

### LÍNEAS ULTERIORES:

**En el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración, al uso de docetaxel y otra línea de tratamiento antihormonal se recomienda el uso de Cabazitaxel. (I,A)**

El estudio CARD <sup>(17)</sup> fue un estudio aleatorizado, fase III, cuyo objetivo era comparar el beneficio de cabazitaxel versus abiraterona o enzalutamida en pacientes con cáncer de próstata castración resistente metastásico que habían recibido previamente docetaxel y habían progresado en los 12 meses posteriores mientras recibían Abiraterona o Enzalutamida. Los pacientes se aleatorizaron a Cabazitaxel 25 mgs/m<sup>2</sup> con prednisona 10 mgs x día, Abiraterona 1000 mgs x día junto con prednisona 5 mgs BID VO o Enzalutamida 160 mgs x día VO ( Abiraterona se le daba al grupo de pacientes que habían utilizado Enzalutamida previo ingreso al estudio y Enzalutamida al grupo que había recibido Abiraterona previo

estudio) Los pacientes tenían una edad promedio de 70 años en ambos grupos, el 95% estado funcional ECOG 0-1, el 55% habían utilizado previamente Enzalutamida y/o 43% Abiraterona. El objetivo primario fue la Sobrevida Libre de progresión basada en estudios radiológicos y los objetivos secundarios fueron : sobrevida global, sobrevida libre de progresión, respuesta del APE, respuesta tumoral y del dolor, tiempo para la aparición de eventos esqueléticos y seguridad.

Los resultados, posterior a una mediana de seguimiento de 9.2 meses, mostraron que la sobrevida libre de progresión radiológica se reportó en 73.6% de los pacientes en el grupo de cabazitaxel, comparado con 80.2% de su contraparte, lo cual fue significativamente mejor (HR, 0.54,  $P < 0.001$ ). La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 4.4 meses con Cabazitaxel y 2.7 meses con inhibidores de señales androgénicas (HR, 0.52; 95% CI, 0.40 to 0.68;  $P < 0.001$ ) La mediana de sobrevida global fue de 13.6 meses con cabazitaxel y 11.0 meses con inhibidores de señales androgénicas (HR 0.64;  $P = 0.008$ ). La respuesta del APE ocurrió en 35.7% and 13.5% de los pacientes respectivamente, ( $P < 0.001$ ) y la respuesta tumoral se observó en 36.5% y 11.5% ( $P = 0.004$ )

Eventos adversos grado 3 o mayor ocurrieron en 56.3% de los pacientes recibiendo cabazitaxel y en 52.4% de aquellos recibiendo inhibidores de señales androgénicas. No hubo reports de nuevos eventos adversos. Cabazitaxel tiene aprobación por FDA desde 2010 y por EMA desde 2011.

### **En el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de próstata metastásico resistente a la castración y al uso de una línea de tratamiento antihormonal, y con mutaciones en BRCA1 y 2, o ATM se recomienda el uso de Olaparib. (I,B)**

El cáncer de próstata es un tipo de cáncer en el cual se presentan muchas aberraciones cromosómicas, principalmente aquellas relacionadas con genes involucrados con la reparación en el ADN. Dentro de ellas, algunas de las más comunes son las mutaciones en BRCA 1 y 2 y ATM. Esas alteraciones genéticas, le confieren sensibilidad a la inhibición de poli Adenosina difosfato ribosa polimerasa (PARP).

El estudio clínico PROFOUND, <sup>(18)</sup> fue un estudio fase III en pacientes con progresión al tratamiento con agentes como Abiraterona y Enzalutamida. Participaron un total de 387 pacientes (cohorte A incluía 245 pacientes con al menos una alteración en BRCA1, BRCA2 y ATM y la cohorte B con 142 pacientes que presentaban mutaciones en al menos

uno de 12 genes preespecificados). Los pacientes se aleatorizaron 2:1 entre Olaparib 300 mgs BID VO vs Enzalutamida 160 mgs x día VO / Abiraterona 1000 mgs x día VO con prednisona 5 mgs x día a elección de sus médicos tratantes. La edad promedio de los pacientes en la Cohorte A fue de 68 años y en la Cohorte B de 69 años. La mayoría de los pacientes incluidos eran ECOG 0-1 aunque incluía hasta 7% de los pacientes ECOG 2. Más de 40% de los pacientes habían utilizado quimioterapia previamente y más de 40% de los pacientes utilizaron de previo Enzalutamida o Acetato de Abiraterona. 65% habían recibido quimioterapia con un taxano. A la progresión se permitía el entrecruzamiento al brazo del Olaparib (81% pacientes).

El objetivo primario - la mediana de sobrevida libre de progresión radiológica- fue significativamente mayor con el uso de Olaparib que en el grupo control (7.4 meses vs. 3.6 meses hazard ratio, 0.34; 95% [CI], 0.25 to 0.47; P<0.001) Los objetivos secundarios como la tasa de respuesta objetiva de 33% versus 2% (odds ratio, 20.86; 95% CI, 4.18 to 379.18; P<0.001), la mediana de tiempo para la progresión del dolor (hazard ratio, 0.44; 95% CI, 0.22 to 0.91; P=0.02) fueron mejores con el uso de olaparib. Para el primer análisis interino para sobrevida global (data madura en 38%) había una mediana de sobrevida global de 18.5 meses con olaparib versus 15.1 meses con el brazo control. (HR 0.64; 95% CI, 0.43 to 0.97; P=0.02) En diciembre 2020 se actualizaron los datos de sobrevida global que revelaron <sup>(16)</sup>: la mediana de duración de la sobrevida global en la cohorte A fue de 19.1 meses con olaparib versus 14.7 meses en el grupo control (HR 0.69; 95% [CI], 0.50 to 0.97; P = 0.02). En la cohorte B, la mediana de duración de Sobrevida Global fue 14.1 meses con olaparib y 11.5 meses en grupo control. En la población general, (cohortes A y B), la duración fue de 17.3 y 14.0 meses respectivamente.

Olaparib tiene aprobación para esta indicación por FDA desde mayo 2020 y desde septiembre 2020 por EMA.

## BIBLIOGRAFÍA

### *Enfermedad resistente a la castración no metastásica*

1. Hussain Maha, et al. Enzalutamide in Men with Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(26):2465. DOI: 10.1056/NEJMoa1800536
2. Smith Matthew, et al. Apalutamide Treatment and Metastasis-free Survival in Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2018;378(15):1408. DOI: 10.1056/NEJMoa1715546
3. Fizazi Karim, et al. *N Engl J Med.* 2019;380(13):1235. Darolutamide in Nonmetastatic, Castration-Resistant Prostate Cancer. DOI: 10.1056/NEJMoa1815671.

### *Enfermedad metastásica sensible a la castración*

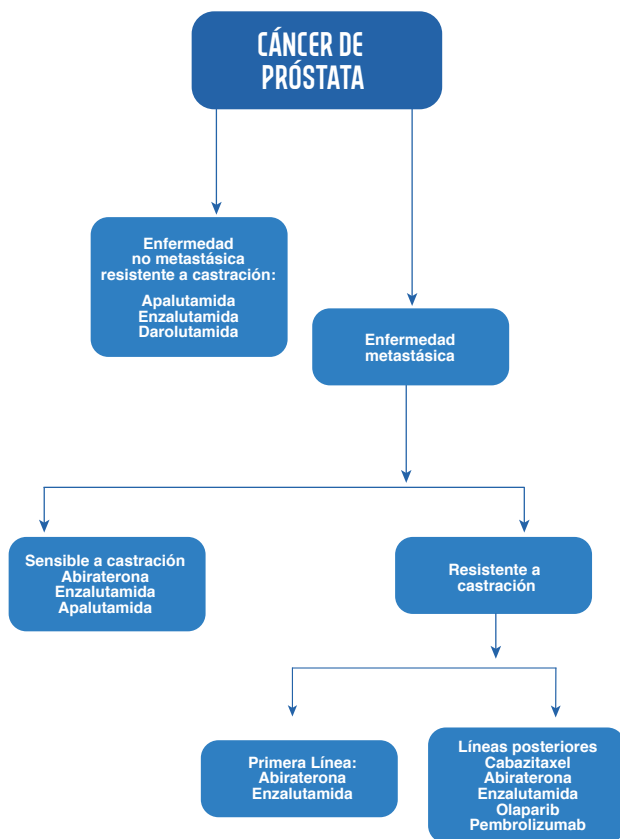
4. Fizazi Karim, et al. Abiraterone acetate plus prednisone in patients with newly diagnosed high-risk metastatic castration-sensitive prostate cancer (LATITUDE): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20(5):686. DOI: 10.1056/NEJMoa1704174
5. James Nicholas, et al. Abiraterone for Prostate Cancer Not Previously Treated with Hormone Therapy. *N Engl J Med.* 2017;377(4):338. DOI: 10.1056/NEJMoa1702900
6. Davis Ian, et al. Enzalutamide with Standard First-Line Therapy in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(2):121. DOI:10.1056/NEJMoa1903835
7. Armstrong Andrew et al. ARCHES: A Randomized, Phase III Study of Androgen Deprivation Therapy With Enzalutamide or Placebo in Men With Metastatic Hormone-Sensitive Prostate Cancer. *J Clin Oncol.* 2019;37(32):2974. DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.19.00799>
8. Chi Kim, et al. Apalutamide for Metastatic, Castration-Sensitive Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(1):13. DOI: 10.1056/NEJMoa1903307

### *Enfermedad metastásica resistente a la castración*

9. Ryan Charles, et al. Abiraterone acetate plus prednisone versus placebo plus prednisone in chemotherapy-naïve men with metastatic castration-resistant prostate cancer (COU-AA-302): final overall survival analysis of a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71205-7

10. Beer Tomasz, et al. Enzalutamide in metastatic prostate cancer before chemotherapy. *N Engl J Med.* 2014;371(5):424 DOI: 10.1056/NEJMoa1405095
11. Karim Fizazi , et al .Abiraterone acetate for treatment of metastatic castration-resistant prostate cancer: final overall survival analysis of the COU-AA-301 randomised, double-blind, placebo-controlled phase 3 study. *Lancet Oncol* 2012 Oct;13(10):983-92.
12. Scher Howard, et al. Increased Survival with Enzalutamide in Prostate Cancer after Chemotherapy. *N Engl J Med.* 2012; 367 (13) 1187 - 97. DOI: 10.1056/NEJMoa1207506
13. Roviello Giandomenico, et al. Targeting the androgenic pathway in elderly patients with castration-resistant prostate cancer. A meta-analysis of randomized trials. *Medicine.* 2016 Oct; 95(43): e4636. doi.org/10.1097/MD.0000000000004636
14. Roviello Giandomenico, et al. Role of the novel generation of androgen receptor pathway targeted agents in the management of castration-resistant prostate cancer: A literature based meta-analysis of randomized trials. *European Journal of Cancer* 61 (2016) 111e121. doi.org/10.1016/j.ejca.2016.04.002
15. Iacovelli R, et al. Are post-docetaxel treatments effective in patients with castration-resistant prostate cancer and performance of 2? A meta-analysis of published trials .*Prostate Cancer and Prostatic Disease* (2013) 16, 323–327. doi:10.1038/pcan.2013.20; published online 30 July 2013.
16. De Bono Johann Sebastian, et al. Prednisone plus cabazitaxel or mitoxantrone for metastatic castration-resistant prostate cancer progressing after docetaxel treatment: a randomised open-label trial. *Lancet* 2010; 376: 1147–54. doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61389-X
17. De Wit Ronald, et al. Cabazitaxel versus Abiraterone or Enzalutamide in Metastatic Prostate Cancer. *N Engl J Med* 2019;381:2506-18. doi:10.1056/NEJMoa1911206
18. De Bono Johann, et al. Olaparib for Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(22):2091. doi: 10.1056/NEJMoa191144
19. Antonarakis Emanuel, et al. Pembrolizumab for Treatment-Refractory Metastatic Castration-Resistant Prostate Cancer: Multicohort, Open-Label Phase II KEYNOTE-199 Study. *J Clin Oncol.* 2020;38(5):395. doi.org/10.1200/JCO.19. 01638

## ANEXOS: DIAGRAMA DE LAS RECOMENDACIONES



### ***Declaración de conflictos de interés:***

A todos los miembros de ACOMED que participaron en la elaboración de los consensos se les solicitó como requisito completar un declaración de conflictos de interés. Estas declaraciones están en custodia de la Junta Directiva de ACOMED en sus oficinas en San José , Costa Rica. Ninguna de las declaraciones de los participantes estuvieron potencialmente relacionadas con el contenido de los consensos.



# CÁNCER DE RIÑÓN

SAN JOSÉ, COSTA RICA 2021

## ABREVIATURAS

**Sobrevida Global:** SG

**Sobrevida Libre de Progresión:** SLP PDL1: Ligando  
1 de muerte programada

**CPS:** Combined positive score

**ORR:** Tasa de respuesta objetiva ITT: intention-to- treat

**HR:** Hazard ratio NR: Not reached

**IMDC :** International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database  
Consortium.

**VEGFR:** vascular endothelial growth factor receptor

## INTRODUCCIÓN

El cáncer renal representa al 2-3% de todos los tumores malignos.

En EEUU se espera que para el año 2021, se diagnostiquen aproximadamente 76,000 casos nuevos de este tipo de neoplasia.

En Costa Rica, según las estadísticas de Globocan, para el año 2020 se diagnosticaron 225 nuevos casos de cáncer renal y 111 muertes por este mismo diagnóstico.

Es más frecuente en hombres que en mujeres con una relación 2: 1 y se presenta más en pacientes afroamericanos que en caucásicos. La edad más frecuente de aparición es entre la cuarta y la sexta década de vida. El cáncer de células renales es una enfermedad que se origina en la corteza renal. El cáncer que se origina en pelvis renal o en ureteres tiene un comportamiento diferente y se analiza de manera separada como cáncer urotelial.

Los factores de riesgo más conocidos son el tabaquismo, la exposición a productos como el cadmio, asbesto, algunos derivados del petróleo y en 5% de los pacientes hay un comportamiento hereditario.

Los tipos histológicos más frecuentes en adultos son:

- Carcinoma de células claras: es el subtipo más común, hasta 80% de los pacientes. Esta variante aporta la mayor cantidad de pacientes incluidos en los estudios clínicos y en los cuáles se ha estudiado el efecto farmacológico de los medicamentos
- Carcinoma papilar. Corresponde a un 15% de los tumores. Se subdividen en grupo 1 y 2 siendo este último el de comportamiento más agresivo.

**ELABORADO POR:**

**Dra. Gabriela Chaves Quesada**  
**Dra. Stephanie Perichon Mesén**  
**Dr. Andrés Wiernik Rodríguez**  
**Dr. Zenen Zeledón Morales**

**FECHA DE EMISIÓN:**

**Julio 2021**

**FECHA DE ACTUALIZACIÓN**

**Junio 2023**

- Carcinoma cromóforo: 5%
- Otros carcinomas renales poco frecuentes:
  - Carcinoma de los conductos colectores: en menos del 1%. Se tratan como cáncer de vejiga con quimioterapia basada en platinos.
  - Carcinoma renal quístico multilocular
  - Carcinoma renal asociado a neuroblastoma
- Variante sarcomatoide: puede coexistir con cualquiera de los subgrupos anteriores y conlleva un comportamiento más agresivo. Hay tumores renales benignos como el angiomiolipoma y el oncocitoma.

La presentación clínica de esta neoplasia se caracteriza principalmente por hematuria, masa y dolor en flanco. Los pacientes pueden presentar además fiebre, pérdida de peso y anemia secundaria al sangrado.

Puede diseminarse a hueso, pulmón, hígado y menos frecuente a piel, intestino, páncreas entre otros.

El tratamiento en etapa localizada es quirúrgico, con nefrectomía parcial o total. En estadios avanzados (EC IV), suele ofrecerse cirugía citoreductora y tratamiento sistémico posterior por parte de oncología médica.

El estadio IV presenta una sobrevida a 5 años del 13%. Es por esto, que se ha buscado optimizar el tratamiento en los pacientes con enfermedad avanzada y ver en las innovaciones farmacológicas una opción para poder extender esa sobrevida que hasta el momento es bastante pobre.

## METODOLOGÍA

Se revisaron los estudios fase II y III relevantes de los últimos años y metaanálisis relacionados con el manejo de cáncer de riñón metastásico en sitios como PUBMED, Google Scholar, así como las guías internacionales relacionadas tanto de ESMO como las guías de NCCN de Estados Unidos como literatura de referencia para seleccionar más importantes en los distintos escenarios clínicos. El nivel de importancia se determinó en base a su aprobación por FDA y EMA pero adicionalmente, se determinó seleccionar las drogas disponibles y accesibles en nuestro país en el momento de la revisión (primer bimestre 2021). Drogas novedosas que no tienen registro en nuestro país no fueron seleccionadas para revisión a pesar de contar con aprobación por FDA o EMA.

Para cada recomendación se utilizó la jerarquización de niveles según el Standard Operating Procedures for Authors and templates for ESMO Clinical Practice Guidelines.

## CÁNCER DE RIÑÓN AVANZADO IRRESECABLE O METASTÁSICO

### TRATAMIENTOS EN PRIMERA LÍNEA:

#### **En el tratamiento de primera línea de cáncer de riñón de células claras se recomienda el uso de Sunitinib. (I,A)**

Es un medicamento autorizado por la FDA desde el año 2007 para esta indicación.

Se trata de un antiangiogénico que pertenece al grupo de los inhibidores de tirosina kinasa, suprimiendo entre otras el VEGFR.

En un estudio pionero, multicéntrico fase III de primera línea <sup>(1)</sup>, se enrolaron 750 pacientes y se comparó Sunitinib contra Interferón que era el estándar de la época.

Se logró evidenciar una mejoría en la sobrevida libre de progresión 11 meses vs 5 meses (HR 0.42 95 % CI, 0.32 a 0.54; p <0.001) También hubo mejoría en la tasa de respuesta objetiva (31% vs 6%, ; p <0.001). Se reportó además una mejoría en la calidad de vida en los pacientes con Sunitinib.

Este tratamiento cuenta con registro en el Ministerio de Salud y se encuentra disponible tanto a nivel de la Caja Costarricense del Seguro Social como a nivel privado.

**En el tratamiento de primera línea de cáncer de riñón de células claras se recomienda el uso de Pazopanib. (I,A)**

En un estudio publicado en el año 2010 <sup>(2)</sup>, se reportó la comparación de Pazopanib vs placebo en 435 pacientes con cáncer de riñón localmente avanzado o metastásico, de ellos 233 (54%) no habían recibido tratamientos previos y 202 pacientes habían sido pretratados con citoquinas (46%)

Se presentó una mejoría significativa en la sobrevida libre de progresión, el objetivo primario, con una mediana de 9.2 vs 4.2 meses (HR 0.46; 95% CI 0.34 a 0.62;  $p < 0.001$ ). En la población libre de tratamiento previo el beneficio fue mayor: 11.1 v 2.8 meses (HR, 0.40; 95% CI, 0.27 to 0.60;  $P < 0.0001$ ).

Las tasas de respuesta objetiva fue de 30% vs 3% a favor del pazopanib con una duración media de respuesta de más de un año.

Los efectos adversos más comunes fueron diarrea, hipertensión, cambios de coloración cabello, náusea, anorexia y vómito.

En el año 2013, se publicó un estudio de no inferioridad - COMPARZ <sup>(3)</sup> - que comparaba Pazopanib vs Sunitinib. El estudio fue fase III, multicéntrico, con 1110 pacientes aleatorizados a tratamiento con Pazopanib (800 mgs x día) versus Sunitinib (50 mgs x día x 4 semanas de cada 6) El Pazopanib probó ser no inferior a Sunitinib pero con variaciones en los efectos adversos.

Con Sunitinib, se presentó mayor incidencia de fatiga (63 vs 55%), síndrome mano-pie (50 vs 29%) y trombocitopenia (78 vs 41%) y los pacientes con Pazopanib presentaron mayor incidencia de aumento de transaminasas (60 vs 43%)

Este estudios ha sido criticado por diversos autores por su diseño, sin embargo ambos medicamentos se consideran como una opción de tratamiento en esta indicación.

El pazopanib se encuentra con registro del Ministerio de Salud y está disponible en la Caja Costarricense del Seguro Social como a nivel privado para su uso en primera línea.

## **En el tratamiento de primera línea de cáncer de riñón de células claras se recomienda el uso de Pembrolizumab combinado con Axitinib. (I,A)**

El Estudio Keynote 426 <sup>(4)</sup> es un estudio fase III, multicéntrico, en el cuál se reclutaron 861 pacientes con diagnóstico de cáncer de riñón de células claras metastásico sin tratamiento previo para tratamiento con Pembrolizumab 200 mgs IV cada 3 semanas + Axitinib 5 mgs VO BID vs Sunitinib 50 mgs VO x 4 semanas de cada 6.

Las edades de los pacientes rondaban 61 años con enfermedad metastásica múltiple (más de 2 sitios) y predominantemente a pulmón, enfermedad ganglionar y ósea. El 83% de los pacientes tenían nefrectomía citoreductora previa y el 87 % de ellos tenían enfermedad de pronóstico favorable o intermedio

Los objetivos primarios eran la sobrevida global y la sobrevida libre de progresión. Los objetivos secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta y seguridad.

Con un seguimiento de 12.8 meses, el estimado de pacientes que están vivos a los 12 meses fue de 89,9% en el grupo de Pembrolizumab + Axitinib vs 78.3% en el grupo de Sunitinib (HR 0.53 95% CI 0,38 a 0.74 P<0.001)

La SLP fue de 15 meses en la combinación y 11.1 meses en el grupo de Sunitinib (HR para progresión o muerte 0.69 95% CI 0.57 a 0.84 P<0.001) La tasa de respuesta objetiva fue de 59.3% (95% ci, 54,5 a 63.9) en la combinación de Pembrolizumab + Axitinib y 35,7% (95% CI 31.1a 40.4) en el grupo del Sunitinib (P<0.001)

### **Efectos Adversos**

En el estudio, 75.8% de los pacientes de la combinación de Pembrolizumab – Axitinib y 70% del grupo de Sunitinib presentaron toxicidad grado 3 o mayor. Los efectos adversos llevaron a discontinuación de ambas drogas en 30.5%

Los efectos principales del Pembrolizumab + Axitinib fueron hipertensión (44.5%), fatiga ( 38,5%), hipotiroidismo (35%), disminución apetito (29.5%) y en el brazo de Axitinib los efectos adversos principales fueron hipertensión ( 45.4%), diarrea (44.9%), fatiga (37.9%)

Esta combinación fue aprobada por FDA desde abril 2019 y por la EMA desde octubre del mismo año para esta indicación.

### **En el tratamiento de primera línea de cáncer de riñón de células claras se recomienda el uso de Avelumab en asociación con Axitinib. (I,A)**

El estudio fase III JAVELIN Renal 101 <sup>(5)</sup>, reclutó 886 pacientes con cáncer de riñón de células claras metastásico, quienes recibieron como terapia de primera línea de manera aleatoria la combinación de avelumab 10 mg/ m<sup>2</sup> intravenoso cada 2 semanas más axitinib 5mg vía oral dos veces al día versus sunitinib 50 mg cada día por 4 semanas cada 6 semanas. Los participantes tenían una edad promedio de 60 en el grupo de la combinación y 62 años en el grupo del sunitinib. Alrededor de 16 % de los pacientes tenían características de pronóstico pobre (IMDC). Con una mediana de seguimiento de aproximadamente 19 meses, se demostró: una mejoría en la sobrevida libre de recurrencia de 13.3 m versus 8.0 meses (HR 0,69, IC del 95%: 0,57 a 0,83) - que era el objetivo primario - y mayores tasas de respuesta objetiva (53 % frente a 27 %) en el grupo de la combinación vs sunitinib. La tasa de respuesta completa fue similar para los dos grupos de tratamiento (4% vs 2%). Aunque los datos de sobrevida global son inmaduros, la combinación no demostró una mejoría en el punto de corte de los datos para la población general (HR 0,80, IC del 95%: 0,62-1,03); ni tampoco demostró un beneficio estadístico en ningún subgrupo estudiado.

En lo pacientes con tumores PD-L1 positivos, se observó una mejoría en la sobrevida libre de recurrencia de 13,8 meses frente a 7,0 meses (HR 0,62, IC del 95%: 0,49-0,78), tasas de respuesta objetiva (56 % vs 27 %) y tasas de respuesta completa (6 % vs 2 %) mas altas en el grupo de la combinación.

En la enfermedad de riesgo favorable el grupo de la combinación demostró mejoría en la sobrevida libre de recurrencia (HR 0,63, IC del 95%: 0,40 a 0,99) y tasas de respuesta objetiva más altas (67 % vs 40 %).

En la enfermedad de riesgo intermedio o bajo también el grupo de la combinación demostró mejoría en la sobrevida libre de recurrencia para la enfermedad de riesgo intermedio (HR 0,76, IC del 95% 0,60 a 0,95) y para la enfermedad de bajo riesgo (HR 0,51, IC del 95%: 0,34 a 0,77) y tasas de respuesta objetiva mejores para la enfermedad de riesgo intermedio (53 % versus 27 %) y para la enfermedad de riesgo bajo (32 % versus 13 %).

Las toxicidades grado 3 fueron similares en ambos grupos de estudio, y las más comunes fueron hipertensión, fatiga y disestesia palmo-plantar.



El evento adverso inmunomediado más frecuente en aquellos tratados con avelumab más axitinib fueron los trastornos tiroideos en un 25% .

Las principales toxicidades cardiovasculares ocurrieron con mayor frecuencia en los tratados con la combinación de avelumab más axitinib en comparación con sunitinib (7 % vs 3% ) e incluyeron infarto de miocardio de grado  $\geq 3$  , insuficiencia cardíaca congestiva.

Esta combinación fue aprobada por FDA desde mayo 2019 y por la EMA desde octubre del mismo año para esta indicación.

## TRATAMIENTO DE SEGUNDA LÍNEA:

**En el tratamiento de segunda línea de cáncer de riñón de células claras se debe considerar el uso de Axitinib como agente único en caso de no exposición previa. (II,B)**

Es un inhibidor de segunda generación de VEGFR 1 , 2 y 3 con una potencia relativa 50 a 450 veces mayor que los de primera generación.

Su uso en segunda línea esta sustentado en el estudio AXIS <sup>(6)</sup>. Este fue un ensayo fase III en el cual se aleatorizaron 723 pacientes con carcinoma renal avanzado o metastásico previamente tratados con citoquinas o drogas anti VEGF (35/65%) a tratamiento con axitinib versus sorafenib. El uso de axitinib resultó en una mejoría significativa de la sobrevida libre de progresión - el objetivo primario del estudio - (mediana, 8 versus 6 meses, HR 0.66, 95% CI 0.55-0.78). El beneficio fue mayor en los pacientes tratados con citoquinas previamente (12 versus 8 meses, HR 0.51, 95% CI 0.37-0.68)

Así mismo el uso de axitinib se asoció a una mayor respuesta (23 versus 12 %) aunque no hubo diferencia en sobrevida global (media, 20 versus 19 meses, HR 0.96, 95% CI 0.80-1.17).

Las reacciones adversas grado 3/4 a axitinib más frecuentes , fueron hipertensión arterial, diarrea y fatiga (17, 11 y 10 % respectivamente) Basado en esta evidencia, el axitinib se considera como una opción de tratamiento en esta indicación, siendo aprobado por FDA (2012) y EMA (2012)

**En el tratamiento de segunda línea de cáncer de riñón de células claras se debe considerar el uso de Everolimus. (II,B)**

Este es un medicamento oral clasificado como inhibidor de la vía mTOR el cual tiene entre sus indicaciones el uso en pacientes con carcinoma renal de células claras avanzado.

El estudio RECORD- 01 <sup>(7)</sup> determinó su utilidad en pacientes que progresaron a terapia con inhibidor de tirosina kinasa (sunitinib, sorafenib o ambos). Fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, fase III, donde se comparó la eficacia de everolimus contra placebo en pacientes con cáncer renal localmente avanzado o metastásico en segunda línea de tratamiento. Se demostró una sobrevida libre de progresión - objetivo primario - de 4.0 meses en el grupo de pacientes tratados con everolimus versus 1.9 meses en el grupo tratado con placebo.

La toxicidad más frecuentemente asociada con everolimus fue estomatitis, brote cutáneo y fatiga, sin embargo fueron de bajo grado. La neumonitis aunque infrecuente, fue la toxicidad grave que mas se presentó. Esta droga fue aprobada por la FDA y la EMA para esta indicación en el año 2009.

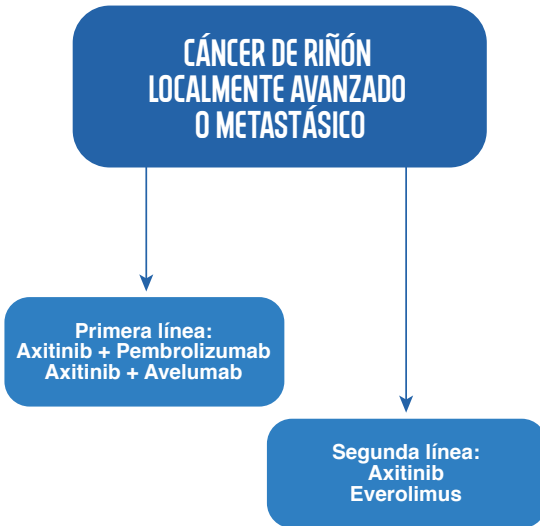
Por otro lado, otros estudios aleatorizados han demostrado la inferioridad del Everolimus en comparación con drogas activas como Cabozantinib <sup>(8)</sup> o Nivolumab <sup>(9)</sup> en el contexto de una segunda línea terapéutica, sin embargo no están disponibles en nuestro país.

## REFERENCIAS

1. Motzer, Robert et al. Sunitinib versus Interferon Alfa in Metastatic Renal – Cell Carcinoma N Engl J Med 2007; 356: 115-124.
2. Sternberg, Cora et al. Pazopanib in locally advanced or Metastatic Renal Carcinoma: Results of a Randomized Phase III Trial. J Clin Oncol 28: 1061-1068. DOI: 10.1200/JCO.2009.23.9764
3. Motzer, Robert et al. Pazopanib versus Sunitinib in Metastatic Renal Cell Carcinoma. N Engl J Med 2013; 369: 722-31. DOI: 10.1056/NEJMoa1303989
4. Rini, Brian et al. Pembrolizumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med 2019; 380:1116 - 27. DOI: 10.1056/NEJMoa1816714
5. Motzer, Robert et al. Avelumab plus Axitinib versus Sunitinib for Advanced Renal-Cell Carcinoma. N Engl J Med; 2019;380:1103-15. DOI: 10.1056/NEJMoa1816047
6. Rini Brian et al. Comparative effectiveness of axitinib versus sorafenib in advanced renal cell carcinoma (AXIS): a randomised phase 3 trial. Lancet. 2011;378:1931–1939. DOI:10.1016/S0140- 6736(11)61613-9


7. Motzer, Robert et al. Efficacy of everolimus in advanced renal cell carcinoma: a double-blind, randomised, placebo-controlled phase III trial. *Lancet* 2008; 372: 449–56. DOI:10.1016/S0140- 6736(08)61039-9
8. Chouieri, Toni et al. Cabozantinib versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1814-23. DOI: 10.1056/NEJMoa1510016
9. Motzer, Robert et al. Nivolumab versus Everolimus in Advanced Renal-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373:1803-13. DOI: 10.1056/NEJMoa1510665

## ANEXOS: FLUJOGRAMA DEL TRATAMIENTO DEL CÁNCER DE RIÑÓN



### **Declaración de conflictos de interés:**

A todos los miembros de ACOMED que participaron en la elaboración de los consensos se les solicitó como requisito completar un declaración de conflictos de interés. Estas declaraciones están en custodia de la Junta Directiva de ACOMED en sus oficinas en San José , Costa Rica. Ninguna de las declaraciones de los participantes estuvieron potencialmente relacionadas con el contenido de los consensos.



# CÁNCER DE VEJIGA

SAN JOSÉ, COSTA RICA 2021

CONSENSO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER

## ABREVIATURAS

**CPS:** Combined positive score

**HR:** Hazard ratio

**ITT:** intention-to- treat

**NR:** Not reached

**ORR:** Tasa de respuesta objetiva

**PDL1:** Ligando 1 de muerte programada

**PDL2:** Ligando 2 de muerte programada

**SG:** Sobrevida Global

**SLP:** Sobrevida Libre de Progresión

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de vejiga es el tumor maligno más común del sistema urinario representando entre 90 Y 95% de todos los tumores. El carcinoma urotelial transicional es el subtipo histológico más común representado alrededor del 90% de todos los casos.

A nivel mundial, hay un aumento en la incidencia de este tipo de cáncer según los datos reportados por la Organización Mundial de la Salud, con un estimado de 573,278 nuevos casos en 2020, ocupando el décimo lugar entre las neoplasias mas comunes (Globocan)

En Europa y Estados Unidos, es el octavo tumor mas frecuente y se presenta predominantemente en hombres (19.21 casos por cada 100,000 mientras que en mujeres es de aproximadamente 4 por cada 100,000 personas)

En Costa Rica, el Registro Nacional de Tumores del Ministerio de Salud reportó que el cáncer de vejiga corresponde al 1.5% de todos los cáncer en el año 2012.

Los factores de riesgo más asociados a la aparición de la enfermedad son el tabaquismo, sedentarismo, consumo de alcohol, irradiación pélvica y exposición a ciertas sustancias químicas.

En términos generales, los tumores de vejiga se clasifican en superficiales (sin compromiso de la capa muscular de la vejiga) que equivalen a un 70% de los casos, localmente avanzados (con compromiso de la capa muscular de la vejiga) y aquellos tumores con enfermedad metastásica. Cada una de estas presentaciones clínicas tiene una historia natural, un pronóstico y un tratamiento distinto.

Los tumores metastásicos tienen un pobre pronóstico con sobrevida a 5 años de un 10%. El arsenal terapéutico con el que contaba el oncólogo para tratar a estos pacientes con enfermedad a

### ELABORADO POR:

**Dra. Gabriela Chaves Quesada**  
**Dra. Stephanie Perichon Mesén**  
**Dr. Andrés Wiernik Rodríguez**  
**Dr. Zenen Zeledón Morales**

### FECHA DE EMISIÓN:

**Julio 2021**

### FECHA DE ACTUALIZACIÓN

**Junio 2023**

distancia o inoperable se basaba exclusivamente de quimioterapia; y se estima que alrededor de un 30 a 50% de estos pacientes podrían estar en condiciones inadecuadas para utilizar Cisplatino ya sea por disfunción renal, comorbilidades auditivas, cardiovasculares o neurológicas o un deteriorado estado funcional.

En los últimos años, los principales avances de tratamiento se han desarrollado en este ámbito donde se han incorporado tratamientos de inmunoterapia y terapias con blanco moleculares, las cuales han mejorado la supervivencia de forma significativa en los pacientes con esta condición médica y será lo que se exponga en esta revisión.

## METODOLOGÍA

Se revisaron los estudios fase II y III relevantes de los últimos años relacionados con el manejo de cáncer de vejiga localmente avanzado y metastásico así como las guías internacionales relacionadas de Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO), la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), la Asociación Europea de Urología (EUA), la Asociación Americana de Urología (AUA) así como las guías de National Comprehensive Cancer Network (NCCN) de Estados Unidos como literatura de referencia para seleccionar más importantes en los distintos escenarios clínicos. El nivel de importancia se determinó en base a su aprobación por FDA y EMA pero adicionalmente, se determinó seleccionar las drogas disponibles y accesibles en nuestro país en el momento de la revisión (Diciembre 2020). Drogas novedosas que no tienen registro en nuestro país no fueron seleccionadas para revisión a pesar de contar con aprobación por FDA o EMA.

Se definieron desarrollar las drogas disponibles y accesibles en Nuestro País. Para cada recomendación se utilizó la jerarquización de niveles según el Standard Operating Procedures for Authors and templates for ESMO Clinical Practice Guidelines en página 11. Nivel en número romano, Grado de Recomendación en Letra.

## ENFERMEDAD LOCALMENTE AVANZADA / METASTÁSICA

### TRATAMIENTOS EN PRIMERA LÍNEA:

El tratamiento estándar de primera línea consiste en el uso de un protocolo de quimioterapia que contenga una combinación con Cisplatino preferiblemente (Cisplatino + Gemcitabina o MVAC: Metotrexate + Vinblastina + Doxorubicina + Cisplatino).

En los pacientes que no pueden tolerar quimioterapia combinada con Cisplatino, se recomienda considerar un régimen de quimioterapia combinado que contenga Carboplatino (Carboplatino + Gemcitabina o Carboplatino + Gemcitabina + Paclitaxel) o una combinación de quimioterapia que no contenga platinos (Gemcitabina + Paclitaxel).

Los tratamientos citotóxicos con quimioterapia a base de platinos son de uso común en nuestro país tanto a nivel institucional como a nivel de la medicina privada.

En pacientes que no son candidatos a quimioterapia combinada con Cisplatino, una alternativa a considerar, es el tratamiento con inmunoterapia (Inhibidor de puntos de control Inmunitario) tanto con Pembrolizumab o Atezolizumab independientemente de la expresión de PDL1.

**En el tratamiento sistémico del cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico en primera línea, en pacientes no candidatos a quimioterapia se puede considerar el uso de Pembrolizumab. (III,B)**

El pembrolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al receptor de muerte celular programada PD-1 y bloquea su interacción con ligandos de PDL1 y PDL2.

El estudio fase II – KEYNOTE-052 <sup>(1)</sup> incluyó 370 pacientes con carcinoma urotelial avanzado que no eran candidatos a recibir quimioterapia combinada con Cisplatino. Los pacientes fueron tratados con Pembrolizumab 200 mg IV cada 3 semanas por un período máximo de 2 años. La edad promedio de los participantes fue de 74 años y el 29% de los pacientes eran mayores a 80 años. Una quinta parte de los pacientes tenía enfermedad metastásica y alrededor de 40% tenían un estado funcional de ECOG 2. El 50% de los participantes tenía algún grado disfunción renal.



El objetivo primario del estudio fue la tasa de respuesta objetiva, la cual se determinó en 29% a los 2 años de seguimiento, incluyendo 9% de los pacientes con respuesta completa y 20% con respuesta parcial.

La mediana de duración de la respuesta fue de 30 meses con respuestas a 12 meses en 67% de los pacientes y a 24 meses en 52% de los pacientes. Las respuestas objetivas fueron mayores en aquellos pacientes con una expresión de PDL1 mayor al 10%; pero también se observaron respuestas clínicas en aquellos pacientes con una expresión de PDL1 menor al 10%.

La mediana de supervivencia global fue de 11.3 meses (95% CI, 9.7 to 13.1 meses).

A los 12 y 24 meses respectivamente, las tasas de supervivencia global fueron de 46.9% y 31.2%.

En pacientes con CPS  $\geq 10$ , las tasas de respuesta fueron del 47,3% % (95% CI, 37.7% a 57.0%) y la mediana de supervivencia de 18.5 meses (95% CI, 12.2 a 28.5 meses)

En pacientes con enfermedad ganglionar únicamente, la ORR fue de 49.0% (95% CI, 34.8% a 63.4%), y la mediana de SG fue de 27.0 meses (12.4 meses a NR). <sup>(2)</sup>

Este medicamento tiene aprobación por EMA en julio 2017 para esta indicación y por FDA en mayo 2017.

## PEMBROLIZUMAB ASOCIADO A QUIMIOTERAPIA:

Esta combinación no generó aumento en la SG o la SLP. El estudio Keynote 361 fue un ensayo fase III de 1010 pacientes que fueron aleatorizados a quimioterapia sola (una dupleta que contenía platino) o combinada con pembrolizumab. La edad promedio fue de 68 años y más del 90% de los pacientes tenían ECOG de 0 o 1. Alrededor del 75% tenían enfermedad visceral.

El estudio no ha sido publicado oficialmente pero no logró cambiar la SG (17 meses versus 14.3 meses HR 0.86, 0.72-1.02,  $p = 0.0407$ , valor de significancia planeado  $p < 0.0142$ ) o la SLP (8.3 meses versus 7.1 meses, HR 0.78, 0.65-0.93,  $p = 0.0033$ , valor de significancia planeado  $p < 0.0019$ ) que eran los puntos primarios. (Datos presentados en ESMO virtual 2020 por el autor principal)

**En el tratamiento sistémico del cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico en primera línea en pacientes no candidatos a quimioterapia se puede considerar el uso de Atezolizumab. (III,B)**

El atezolizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado de la inmunoglobulina G1 (IgG1) Fc modificado mediante ingeniería genética dirigido al ligando del receptor de muerte programada 1 (PDL1). El uso de Atezolizumab en primera línea ha sido estudiado como monoterapia o en combinación con quimioterapia:

Como monoterapia, un estudio multicéntrico fase II incluyó 123 pacientes con carcinoma urotelial avanzado que no eran candidatos a recibir quimioterapia combinada con Cisplatino.<sup>(3)</sup>

De los pacientes, 119 fueron tratados con Atezolizumab 1200 mg IV cada 3 semanas. Con una mediana de seguimiento de 17 meses, las tasas de respuesta objetiva fueron observadas en 23% de los pacientes, incluyendo un 9% con respuestas completas y 14% con respuestas parciales. En el momento de la publicación del estudio en el 2017, la mediana de duración de respuesta no había sido alcanzado. La mediana de supervivencia global fue de 16 meses.

El estudio fase III IMvigor130<sup>(4)</sup> se incluyeron 1213 pacientes con carcinoma urotelial metastásico y se aleatorizaron a quimioterapia (Cisplatino + Gemcitabina) con Atezolizumab (brazo A), monoterapia con Atezolizumab (brazo B) o a quimioterapia con Placebo (brazo C). Los objetivos primarios por ITT fueron SLP y SG (grupo A vs grupo C) y SG (grupo B vs grupo C), si la comparación de supervivencia de los grupos A vs C fuese positiva.

En el análisis interino publicado de este estudio, el grupo aleatorizado a quimioterapia con Atezolizumab (grupo A) tuvo una supervivencia libre de progresión (PFS) superior (8.2 vs 6.3 meses con un HR de 0.82 y CI de 95%) pero la supervivencia global (OS) no fue estadísticamente significativo en el momento de la publicación en Mayo 2020.

Este medicamento tiene aprobación por FDA en abril 2017 y por EMA en julio 2017 para el uso en primera línea de pacientes con carcinoma urotelial avanzado no candidatos a tratamiento con cisplatino basadas en el estudio fase II arriba mencionado.

**En los pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico con enfermedad estable o respuesta a quimioterapia de primera línea se debe considerar el uso Avelumab de mantenimiento. (I,A)**

Pacientes con cáncer de vejiga avanzados generalmente experimentan un período corto de control de la enfermedad después de recibir combinación de quimioterapia con Cisplatino en primera línea; por lo que existe un interés en establecer terapias de mantenimiento para aquellos pacientes que sí logran respuestas clínicas a quimioterapia inicial. Este es un concepto novedoso en esta patología.

El estudio fase III JAVELIN Bladder 100 (5) incluyó 700 pacientes con enfermedad localmente avanzada irresecable o pacientes con carcinoma urotelial metastásico que no progresaron a combinación de platino-gemcitabina en primera línea y los aleatorizó a mejor cuidado de soporte más/menos terapia de mantenimiento con Avelumab (10 mg/kg IV cada 2 semanas ) hasta progresión o toxicidad inaceptable.

El tratamiento se inició posterior a completar 4 a 6 ciclos de quimioterapia con adecuada respuesta. A los 19 meses de seguimiento, se evidenció una diferencia estadísticamente significativa en sobrevida global (SG) en el grupo de pacientes aleatorizados a mantenimiento con Avelumab (mediana de 21 vs 14 meses).

Aquellos pacientes que expresaron PDL1 no habían alcanzado la mediana de SG en el momento de la publicación en Setiembre, 2020.

La incidencia de eventos adversos fue de 98.0% en el brazo con Avelumab (versus 77.7%), los eventos grado 3 o mayores fueron 47.4% y 25.2% respectivamente, siendo los más frecuentes con Aveluma: infección urinaria, anemia, hematuria, fatiga y vómito (todas menos de 5%) Este tratamiento tiene aprobación por FDA desde junio 2020 como terapia innovadora y está en trámites para obtener aprobación de EMA.

**TRATAMIENTOS EN SEGUNDA LÍNEA:**

**En el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico en segunda línea se recomienda el uso de Pembrolizumab. (I,A)**

En los pacientes con carcinoma urotelial metastásico que progresan durante o posterior al uso de quimioterapia basada en platinos, el Pembro-

lizumab prolonga la sobrevida global con menor toxicidad comparada con el uso de otras líneas de quimioterapia. Esto se demostró a través del estudio KEYNOTE-045<sup>(6)</sup>, que fue un ensayo abierto, internacional fase III, de 542 pacientes con cáncer de vejiga que tuvieron progresión o recurrencia a pesar del uso de esquemas de quimioterapia que contenían platino. La edad promedio fue de 66 años, 97 % de los pacientes tenían ECOG 0 o 1 y alrededor del 90% tenía enfermedad visceral. Los objetivos primarios del estudio fueron SG y SLP. Los pacientes fueron aleatorizados a pembrolizumab (200 mg cada 3 semanas por 24 meses) o quimioterapia a elección del investigador (paclitaxel, docetaxel, o vinflunine), independientemente de su nivel de expresión de PD-L1. En el primer reporte del estudio con un seguimiento de 14.1 meses, el uso de Pembrolizumab demostró:

- Aumento en la sobrevida global (media 10.3 versus 7.4 meses, hazard ratio [HR] para muerte 0.73, 95% CI 0.59-0.91,  $p=0.002$ )
- Similar sobrevida media libre de progresión (PFS; media 2.1 versus 3.3 meses, HR 0.96, 95% CI 0.79-1.16).
- Mayor tasa de respuesta (21 versus 11% )
- Menores posibilidad de eventos adversos grado 3 o mayores (15 versus 49 %).

Los eventos adversos secundarios a Pembrolizumab fueron similares a los ya conocidos.

El reporte luego de 27.7 meses de seguimiento<sup>(7)</sup> mostró beneficio en la sobrevida a uno y dos años con el uso de la inmunoterapia (44 versus 30% y 27 versus 14 %) en todos los subgrupos (independientemente de la expresión de PD-L1 y características clínicas de la enfermedad) con una duración media de respuesta de 4.4 meses para quimioterapia y aún no alcanzada (determinada) para Pembrolizumab. La sobrevida media de progresión no varió, sin embargo la sobrevida libre de progresión a 24 meses fue mayor para el brazo de Pembrolizumab (12.4 vs 3%)

Estos resultados son estadísticamente significativos a pesar del entrecruzamiento de 78.8% de los pacientes tratados con quimioterapia a inmunoterapia.

Esta indicación fue aprobada por FDA desde mayo 2017.

**En el tratamiento sistémico de los pacientes con cáncer de vejiga localmente avanzado o metastásico en segunda línea se puede considerar el uso de Atezolizumab. (II,A)**

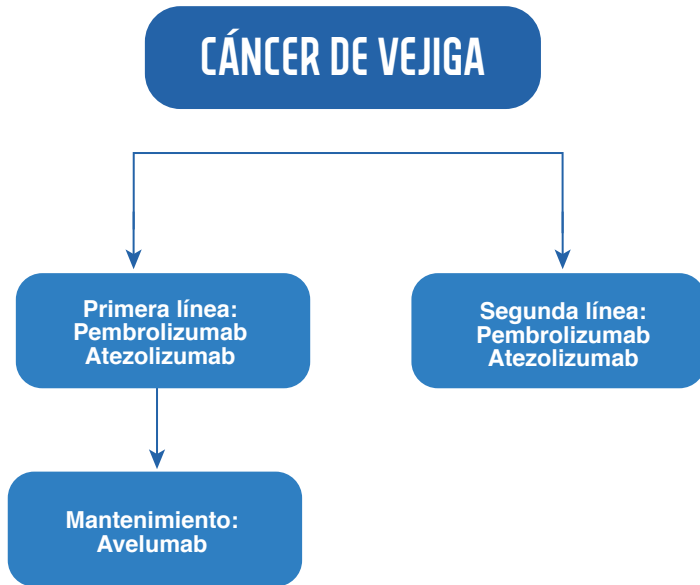
Los datos más extensos con este agente en esta indicación provienen del estudio IMvigor211, estudio fase III en el que 931 pacientes con carcinoma urotelial metastásico fueron asignados al azar a atezolizumab o a quimioterapia (vinflunina, paclitaxel o docetaxel ) Todos los pacientes habían recibido quimioterapia previa a base de platino, mas del 90% tenían enfermedad metastásica y con una edad promedio de 67 años y ECOG 0 - 1. El objetivo primario fue la sobrevida global en los pacientes con sobre-expresión de PDL-1 <sup>(6)</sup>

Se encontró que no hubo una mejoría significativa con atezolizumab en cuanto a la SG en el subconjunto de 234 pacientes con expresión del PD L1  $\geq 5$  (mediana 11,1 versus 10,6 meses, HR 0,87, 95% CI 0,63-1,21). La tasa de respuesta objetiva también fue similar (23 frente a 22 %), pero la duración media de la respuesta fue mayor con atezolizumab en comparación con quimioterapia (15,9 frente a 8,3 meses). Aunque hubo una tasa de respuesta más alta con atezolizumab en pacientes con mayor expresión de PD-L1 en comparación con aquellos con niveles más bajos de expresión de PD-L1, este subconjunto de pacientes también tuvo una tasa de respuesta más alta con la quimioterapia. En un análisis exploratorio de los pacientes de la población por intención de tratar, no hubo diferencia en la tasa de respuesta objetiva (13,4 por ciento para ambos grupos), pero la duración de la respuesta fue mayor con atezolizumab (21,7 versus 7,4 meses). El análisis de seguridad de la población por intención de tratar encontró que la incidencia de toxicidad de grado 3 a 4 fue menor con atezolizumab en comparación con quimioterapia (20 versus 43 por ciento), al igual que la incidencia de interrupción del tratamiento (7 versus 18 por ciento). Esta indicación fue aprobada por FDA desde abril 2017.

## REFERENCIAS

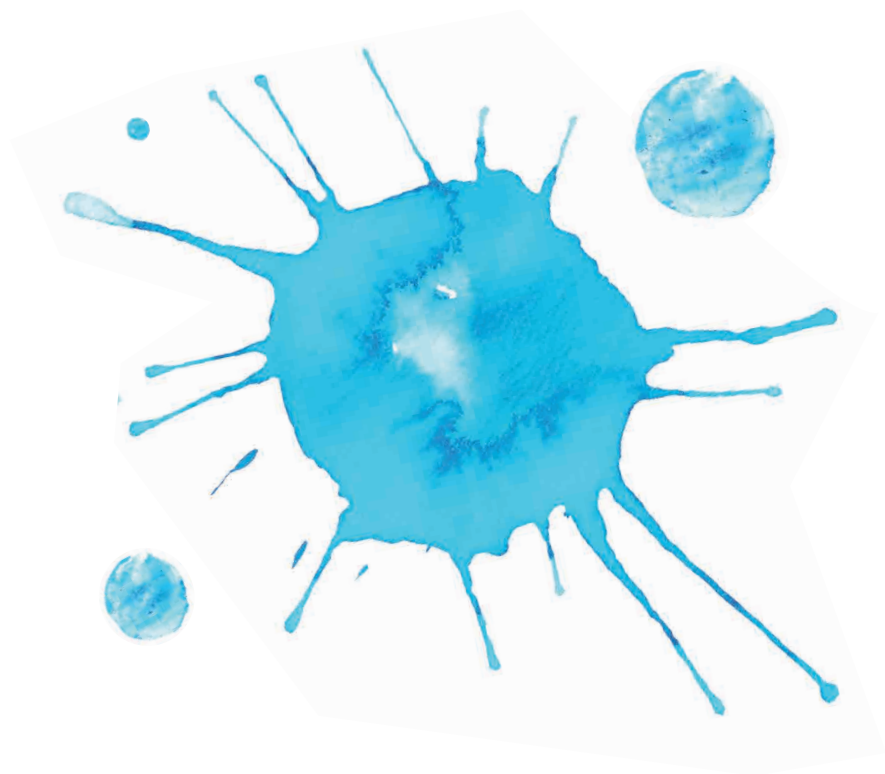
1. Valar Arjun et al. First-line pembrolizumab in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and unresectable or metastatic urothelial cancer (KEYNOTE-052): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncology*. 2017; 1483-1492. doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30616-2
2. Vuki Jacqueline et al. Long-Term Outcomes in KEYNOTE-052: Phase II Study Investigating First-Line Pembrolizumab in Cisplatin-Ineligible Patients With Locally Advanced or Metastatic Urothelial Cancer. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 10;38(23):2658-2666. doi.org/10.1200/JCO.19.01213. Epub 2020 Jun 17
3. Balar Arjun, et al. Atezolizumab as first-line treatment in cisplatin-ineligible patients with locally advanced and metastatic urothelial carcinoma: a single-arm, multicentre, phase 2 trial. *The Lancet* 2017 Jan (389); doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32455-2 67-76.
4. Galsky Matthew et al. Atezolizumab with or without chemotherapy in metastatic urothelial cancer (IMvigor130): a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 2020; 395: 1547–57. doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30230-0.
5. Powles Thomas, et al. Avelumab Maintenance Therapy for Advanced or Metastatic Urothelial Carcinoma. *N Engl J Med* 2020; 383:1218-1230 doi.org/10.1056/NEJMoa2002788
6. Bellmunt Johann, et al. Pembrolizumab as Second-Line Therapy for Advanced Urothelial Carcinoma. *N Eng J Med* 2017;376: 1015 - 1026. doi.org/10.1056/NEJMoa1613683
7. Fradet Y et al. Randomized phase III KEYNOTE-045 trial of pembrolizumab versus paclitaxel, docetaxel, or vinflunine in recurrent advanced urothelial cancer: results of >2 years of follow-up. *Annals of Oncology* 2019, 30: 970 - 976. doi.org/10.1093/annonc/mdz127
8. Powles Thomas et al. Atezolizumab versus chemotherapy in patients with platinum-treated locally advanced or metastatic urothelial carcinoma (IMvigor211): a multicentre, open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet*. 2018, 391:970-976 doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33298-1

**ANEXOS:  
FLUJOGRAMA DEL TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA  
DEL CÁNCER DE VEJIGA**



***Declaración de conflictos de interés:***

A todos los miembros de ACOMED que participaron en la elaboración de los consensos se les solicitó como requisito completar un declaración de conflictos de interés. Estas declaraciones están en custodia de la Junta Directiva de ACOMED en sus oficinas en San José , Costa Rica. Ninguna de las declaraciones de los participantes estuvieron potencialmente relacionadas con el contenido de los consensos.



# CONSENSO DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL CÁNCER

SAN JOSÉ - COSTA RICA 2021