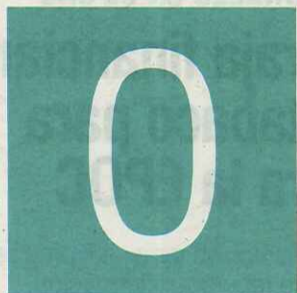


# Inmunoterapia en cáncer: el retorno

Después de un parón en su desarrollo, la inmunoterapia regresa con fuerza al panorama oncológico. Nuevas moléculas así lo han demostrado en ASCO

MADRID  
**RAQUEL SERRANO**  
raquelserrano@unidadeditorial.es



O frecer herramientas fisiológicas internas para que las células tumorales sean identificadas como extrañas por las células del sistema inmune y, por tanto, destruidas por éstas mediante mecanismos purificadores es el objetivo marcado por la denominada inmunoterapia, un abordaje que en oncología se remonta a casi más de una década, con los primeros ensayos en melanoma y cáncer renal con las células dendríticas, pero que dejó de ser diana preferente por no conseguir éxitos marcados a corto-medio plazo.

No obstante, el empeño y la voluntad de ciertos equipos de investigación oncológica, tanto básica como clínica, que continuaron creyendo en el sistema inmune como una potente estrategia de lucha contra el cáncer a través de la utilización de anticuerpos monoclonales, así como el paulatino apoyo de la industria farmacéutica, han revalidado las aportaciones de la inmunoterapia convirtiéndola, junto al incesante trabajo en nuevas y más potentes combinaciones farmacológicas, en una de las estrellas de la última cita anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), celebrada en Chicago (Estados Unidos) la semana pasada, y considerada como la gran pasarela de la oncología médica mundial.

Los primeros atisbos de que esta estrategia terapéutica estaba volviendo a to-

mar posiciones se produjeron hace dos años, en la misma cita de la oncología mundial. El melanoma fue entonces el principal, y casi único, protagonista de esta estrategia, avalado por los positivos resultados de moléculas desarrolladas por una parte de la industria.

Pero este año los ensayos con inmunoterapia no sólo se han limitado al melanoma sino que han saltado a ciertos cánceres sólidos como el de vejiga, el de cervix, el de pulmón, el melanoma ocular, más concretamente el uveal, e incluso a tumores cerebrales como el glioblastoma. Otra novedad: si hace dos años algunos laboratorios apostaban en solitario por esta estrategia, en ASCO 2014 la representación farmacéutica en cuanto a inmunoterapia ha sido extensa. Se trata de fases de desarrollo incipientes, pero, eso sí, muy alentadoras.

## ESTIMULADORES

Con fuerza ha irrumpido este año en el panorama de los tratamientos de la inmunoterapia anti-PD-L1, un anticuerpo monoclonal humano en investigación al que la FDA estadounidense ha concedido la designación de *Breakthrough Therapy* o terapia innovadora para que se agilice su desarrollo y revisión. En cáncer de vejiga metastásico, en el que apenas se han producido avances terapéuticos en los últimos 30 años, esta molécula, que inhibe la acción de la proteína PD-L1 que impide al sistema inmunitario defenderse contra el cáncer, ha logrado reducir el tumor en un 43 por ciento de los tratados. PD-L1 es también el objetivo inmunoterápico en ciertos cánceres de pulmón con la molécula en desarrollo MEDI4736.

Terapia innovadora se ha considerado asimismo al anticuerpo monoclonal huma-

nizado MK-3475 para melanoma metastásico, enfermedad para la que también se han presentado importantes datos de supervivencia con la combinación de nivolumab, inhibidor experimental del control inmunitario PD-1, e ipilimumab. MK-3475 se estudia además en cáncer renal.

Los datos preliminares indican que los beneficios de las nuevas moléculas de inmunoterapia son sólidos, pero se busca potenciar su actividad con asociaciones

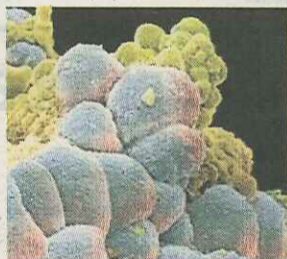
La molécula ipilimumab se convierte además en la base del primer estudio mundial que analiza la efectividad de esta inmunoterapia en melanoma uveal, el tumor intraocular más prevalente. Un equipo del Instituto Catalán de Oncología (ICO) ha sido el promotor de

este ensayo, del que se presentaron sus primeros datos en ASCO con una importante proporción de respuestas frente a quimioterapia convencional. Una vez más, las combinaciones terapéuticas serán las que asuman los próximos pasos de este ensayo para optimizar las respuestas.

## LESIONES CEREBRALES

De nuevo, la asociación de dos fármacos, uno de ellas la inmunoterápica nivolumab más ipilimumab, es el referente de un nuevo abordaje en tumores cerebrales como el glioblastoma. La investigación, del Centro del Cáncer MD Anderson de la Universidad de Houston, pretende analizar si los abordajes que potencian o permiten respuestas activas del sistema inmune son más sostenidas que las tradicionales radio y quimioterapia en glioblastomas de nuevo diagnóstico.

## ULTIMOS DATOS QUE IRÁN VARIANDO EL DÍA A DÍA ASISTENCIAL



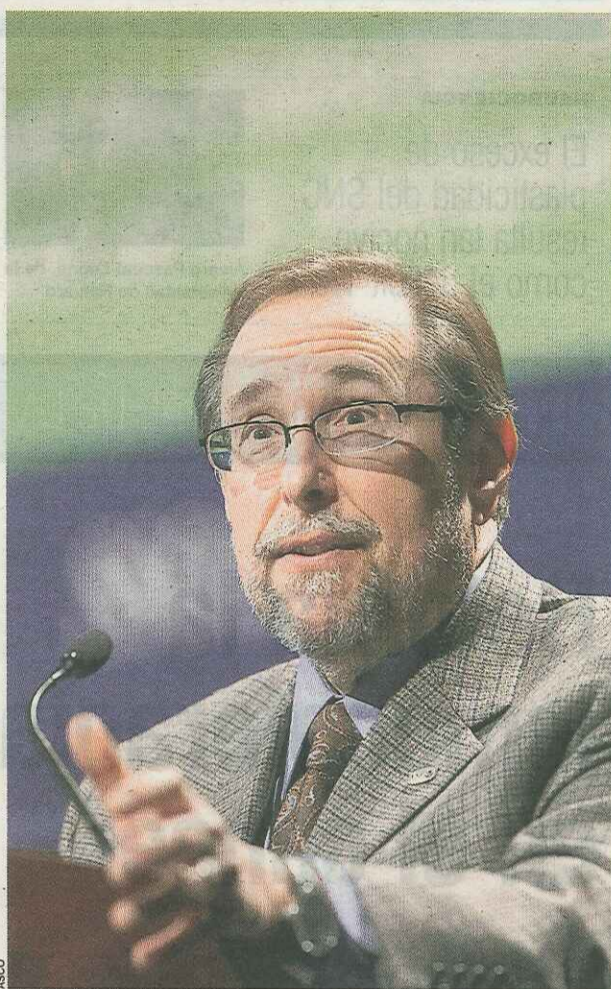
### Colorrectal y pulmón, nuevas drogas y cambios en la clínica

Investigaciones en fases muy avanzadas podrían variar las decisiones clínicas en algunos de los cánceres más prevalentes. En el colorrectal, uno de los más presentes en las sociedades modernas, el estudio *Calgb* garantiza la misma eficacia para la supervi-

vencia de las terapias biológicas con bevacizumab más quimioterapia y cetuximab más quimioterapia en pacientes con metástasis y el gen KRAS no mutado. En el terreno de los quimioterápicos, el mismo trabajo apunta a resultados similares con la estrategia Folfox y Folfiri.

En cáncer de pulmón, algunos de los avances vienen de la mano de la molécula en investigación denominada AZD9291 para el tumor no microcítico avanzado con mutación positiva del EGFR, según el estudio *Aura*. La tasa de control global de la enfermedad fue del 94 por ciento.

Otro fármaco, ramucirumab, mejora la supervivencia global en no microcítico de histología escamosa, según el estudio *Revel* pu-



Richard Schilsky, director médico de la ASCO.

## Un SOS muy fundamentado

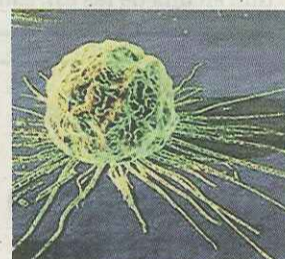
Richard Schilsky, director médico de la Asociación Americana de Oncología Clínica, reflexionó en voz alta sobre lo que los más de 25.000 especialistas sufren día a día: los recortes. En Estados Unidos, el presupuesto de los NIH es hoy un 25 por ciento menor que en 2003. "La subvención disminuyó en un 10 por ciento. Así, el pasado año, 600 proyectos oncológicos no tuvieron financiación, hecho muy desfavorable para el cáncer".

blicado en *The Lancet*, y en combinación con quimioterapia.

En este tipo tumoral no se producían avances relevantes desde hace veinte años, por lo que la aparición de otra molécula, necitumumab, con ensayos en fase III, también ha dado esperanzas al abordaje de este cáncer.

### Vuelta de tuerca en los estudios de combinación para la mama

En sesión plenaria se presentaron los datos del estudio *Alltto* que, aunque no alcanzó los resultados esperados, sí constituyen un



nuevo reto para el modelo con el que se tratan actualmente las pacientes. En cáncer de mama HER2 positivo, el tratamiento adyuvante con la combinación de trastuzumab y lapatinib no es más efectivo que la monoterapia con trastuzumab, lo que no altera el abordaje estándar, pero sigue sin ofrecer respuestas sólidas a las recaídas.

En mama HER2 positivo avanzado, nuevos datos han apoyado la seguridad

► pasa a la pág. 3

viene de la pág. 2

de un anticuerpo monoclonal, pertuzumab, cuando se combina con trastuzumab o con cualquiera de los taxanos actualmente disponibles (docetaxel, paclitaxel o nab-paclitaxel). Según el estudio *Peruse*, presentado en Asco y en el que han participado 48 hospitales españoles, la supervivencia libre de enfermedad se eleva hasta una mediana de 18 meses con su adición.

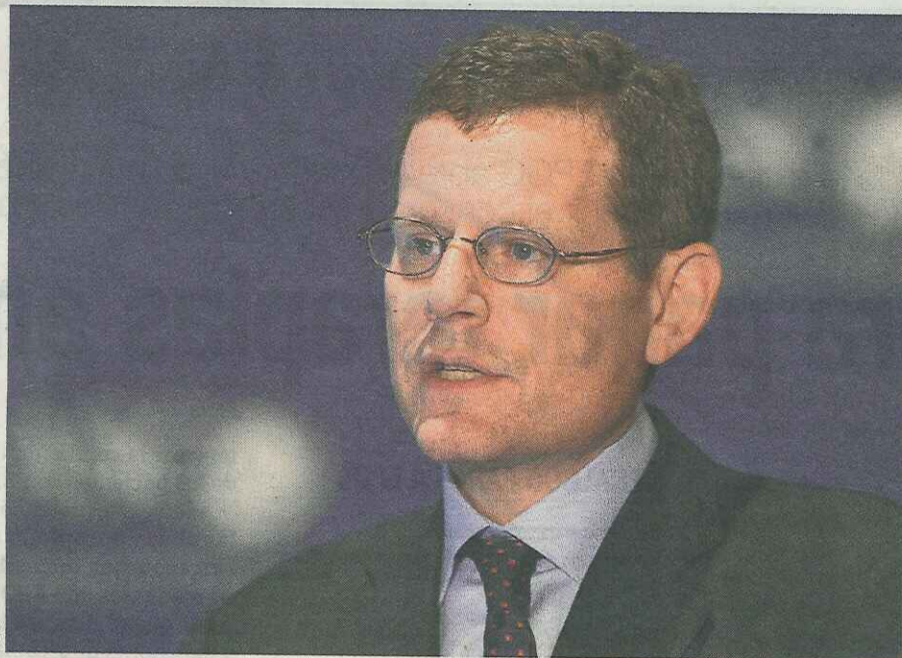


## Terapias según la alteración molecular del tumor ovárico

A falta de uno de los golpes definitivos contra el cáncer de ovario -el diagnóstico precoz que aseguraría que muchos de los tumores no se detectarían en fases diseminadas-, la comunidad científica sigue apostando por el desarrollo de drogas más potentes y biológicas. El de ovario ha sido en la 50 edición del congreso de la ASCO uno de los cánceres protagonistas, así como las combinaciones farmacológicas que están ofreciendo buenos datos.

La asociación de un antiangiogénico con un inhibidor del PARP, una de las dianas más selectivas en este cáncer, ha ofrecido buenos datos en cuanto a supervivencia libre de enfermedad y puede configurarse como una buena opción frente a la quimioterapia tradicional.

Cada vez se conocen más y mejor las alteraciones moleculares que se producen en cáncer de ovario, lo que, lógicamente, permitirá afinar en las dianas. Para mujeres con resistencia a la quimioterapia estándar se estudia el beneficio de un anticuerpo monoclonal, el pertuzumab, nuevo para cáncer de ovario, pero con indicación en mama. Los datos presentados en ASCO avalan la seguridad de la combinación experimental de pertuzumab más quimioterapia, según el estudio internacional *Penélope*, en el que participan 20 centros españoles.



Clifford A. Hudis, presidente de la Sociedad Americana de Oncología Médica (ASCO), en Chicago.

## Preservar la función ovárica: vital en tumor de mama de jóvenes

El adelanto en la edad diagnóstica en cáncer de mama ha obligado a fórmulas de preservación ovárica

CHICAGO  
**JAVIER GRANDA**  
dmredaccion@diariomedico.com

**C**lifford A. Hudis, presidente de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO), uno de los más prestigiosos especialistas en cáncer de ovario, jefe de Servicio de la especialidad en el Sloan Kettering Cancer Center, de Nueva York, centra su actividad científica en el desarrollo de terapias sistémicas novedosas. "Desde el enfoque médico, los trabajos más destacados de ASCO en cáncer de mama responden a preguntas formuladas hace muchos años sobre el papel de los inhibidores de la aromatasa y la ablación de ovario en mujeres jóvenes y la preservación de la función ovárica", ha resumido para *DIARIO MÉDICO*.

### CAMBIOS PRÁCTICOS

Cuando cesa la función ovárica en mujeres jóvenes, el cáncer de mama puede reducir su tamaño si es hormonosensitivo, "pero no sabemos si debe hacerse en todas, especialmente en las que han recibido quimioterapia. La respues-

ta aún está pendiente".

En mujeres posmenopáusicas, los inhibidores de la aromatasa son ligeramente más activos que tamoxifeno, por lo que "hay una tentación -si se opina que la supresión ovárica es correcta- de realizarla y añadir el inhibidor de la aromatasa. Por tanto, un trabajo presentado en ASCO permite responder a esta cuestión".

El ensayo constaba de tres brazos: tamoxifeno, supresión de la función ovárica y tamoxifeno, y supresión de la función ovárica y exemestano. Sobre los resultados de la primera rama no se ha informado, lo que para Hudis es una debilidad del estudio. Los datos presentados han mostrado una ligera ventaja del brazo exemestano con supresión ovárica frente a tamoxifeno con

“ En mujeres jóvenes, el cáncer de mama puede reducir su tamaño si es hormonosensitivo. Pero se desconocía si esta estrategia debía realizarse en todas

supresión de función ovárica. "Cuando se piensa que la supresión es correcta, estos datos pueden hacer que cambien su práctica, pero puede que sean menos convincentes para los oncólogos que quieren ver los resultados del brazo de tamoxifeno en monoterapia", ha opinado.

### TRIPLE NEGATIVO

El segundo trabajo destacado por Hudis ha sido el presentado por Halle Moore, de la Clínica Cleveland; se probó también la supresión ovárica, pero en un escenario distinto: mujeres con cáncer triple negativo.

"La cuestión es qué se puede hacer para preservar la función ovárica y la fertilidad si se cesa la función ovárica mientras la paciente está expuesta a fármacos. Lo interesante de este ensayo es que a las pacientes se les realizó o no supresión ovárica y todas recibieron quimioterapia estándar: los marcadores de función ovárica se preservaron más en aquellas en las que había cesado la función ovárica, con más embarazos":

TRIBUNA

## Presencia española fructífera y variada

La participación de médicos e investigadores españoles en las citas mundiales es cada vez más notable. La de los oncólogos médicos en ASCO 2104 ha sido además de una elevada calidad



Javier Puente

Secretario científico de la SEOM

**D**urante la primera semana de junio, miles de oncólogos médicos se han reunido en Chicago en el congreso anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO). Resumir la participación española en unas pocas líneas resulta casi imposible por su gran volumen, tanto a título individual de investigador o centro como en estudios realizados en cooperación con otros grupos internacionales.

Es en este congreso donde se presentan los ensayos clínicos más relevantes, los nuevos datos sobre tumores y las formas de abordarlos, y las pautas preventivas contrastadas sobre los cribados poblacionales para ciertos tipos de tumores.

Con más de 35.000 socios, la Sociedad Americana de Oncología Clínica avala los trabajos presentados en sus diferentes modalidades, desde las presentaciones oficiales en las sesiones plenarias hasta las comunicaciones orales y pósters científicos.

La sesión plenaria, la que recoge los cinco estudios más importantes presentados en el congreso, contó con Josep Taberner, jefe de Oncología Médica del Hospital Valle de Hebrón, en Barcelona, en el papel de ponente para poner en contexto los resultados del estudio del grupo cooperativo SWOG 80405 que comparó los regímenes de quimioterapia en combinación con los agentes biológicos (cetuximab o bevacizumab) más utilizados en cáncer de colon avanzado.

Destaca también la presencia de investigadores españoles en los estudios presentados en esta sesión plenaria como parte del esfuerzo internacional que supone el reclutamiento de miles de pacientes para analizar las hipótesis planteadas de inicio.

### A LA VANGUARDIA

Durante las diferentes comunicaciones orales que se dieron cita en el congreso de la ASCO, la presencia española ha sido fructífera y variada en múltiples campos. En este

año, esa participación se ha producido fundamentalmente como autores concretos en *abstracts* de estudios internacionales, siendo destacables las aportaciones en el estudio de enzalutamida en el contexto de la prequimioterapia en cáncer de próstata, la evaluación de los inhibidores de MET en cáncer de pulmón avanzado, el estudio de necitumumab en combinación con quimioterapia estándar en pacientes con cáncer de pulmón de histología escamosa o como primer autor, en el caso de Andrés Poveda, del Instituto Valenciano de Oncología, en la valoración de lurbinectedina en las pacientes con cáncer de ovario avanzado que se muestran resistentes al platino.

Cabe destacar que el Grupo Español de Sarcomas (GEIS) ha presentado una comunicación oral durante este ASCO 2014 evaluando factores pronósticos y predictivos de pacientes con sarcomas de partes blandas tratados con trabectedina en combinación con doxorubicina frente a doxorubicina en monoterapia.

Sería imposible resumir el gran número de aportaciones realizadas por los diferentes equipos de oncólogos médicos españoles en una de las citas oncológicas más importantes del mundo. Muchas de ellas, como es costumbre, han acabado en pósters (comentados o no) en todas las patologías evaluadas, sin que por eso desmerezcan sus aportaciones.

La sesión plenaria de este congreso americano de oncología, que debate los cinco estudios que se consideran más relevantes, contó con presencia española

Los equipos españoles han participado como autores concretos en ensayos internacionales, como primeros autores o como parte de grupos cooperativos