



Comunicaciones del Congreso Americano de Oncología Médica 2019

Comunicaciones Orales

José Luis Manzano

Institut Català d'Oncologia (ICO). Barcelona

9500. Fogarty G. Estudio de fase III adyuvante de radioterapia holocraneal frente a observación tras haber realizado tratamiento local en pacientes con 1-3 metástasis cerebrales

Es un estudio que intenta estimar el valor de la radioterapia holocraneal adyuvante en pacientes con metástasis cerebrales limitadas, con la condición de tener estudios previos, en el que se mezclaban múltiples histologías y en el que solo el 5% de la población analizada correspondía realmente a melanomas y con una ausencia de beneficio en supervivencia.

Se aleatorizan 215 pacientes, con 1-3 metástasis cerebrales, tratadas localmente con cirugía y/o radiocirugía, a hacer radioterapia holocraneal (con una dosis total de 30 Gy en 10 fracciones) frente a observación. El objetivo principal era DIF a los 12 meses (recaída o fallo intracraneal a distancia, definido como la aparición de nuevas lesiones a más de un cm de las lesiones iniciales). Como objetivos secundarios se analizó el fallo intracraneal local, la supervivencia global, el deterioro del ECOG y la calidad de vida. En cuanto al objetivo principal del estudio DIF con un seguimiento de 48 meses, la radioterapia no mostró ningún beneficio frente a la observación (50% en el grupo de observación frente a un 42% con radioterapia, HR = 1,28, p = 0,16).

Un 30% de los pacientes del grupo de radioterapia holocraneal había completado el tratamiento con inmunoterapia y/o terapias dirigidas antes de entrar en el estudio; en este tipo de población sí que se observa un beneficio de la DIF, aunque sin llegar a presentar una significación estadística (HR = 1,28; p = 0,46) respecto a la población que no realizó tratamiento sistémico. Tampoco la radioterapia holocraneal mostró beneficio en supervivencia global (RT holocraneal: 58,4% frente a 54% en observación, p = 0,89) ni en el tiempo de deterioro del ECOG. Por lo tanto, podemos concluir que, en esta población con enfermedad cerebral limitada, tratada localmente, la radioterapia holocraneal no aporta ningún beneficio.

9501. Abdul-Hassan Tawbi H. Eficacia y seguridad de la combinación de nivolumab e ipilimumab en pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas (Checkmate 2014)

El estudio CM 204 analiza la tasa de beneficio clínico (CBR), entendida como la suma de respuestas completas, parciales y estabilizaciones de 6 o más meses (objetivo principal), así como la supervivencia global, libre de progresión y seguridad (objetivos secundarios), con la combinación de nivolumab 1 mg/kg e ipilimumab 3 mg/kg por 4 dosis de forma trisemanal, con mantenimiento posterior de nivolumab 3 mg/kg bisemanal en dos tipos de cohortes (A: población asintomática o sin uso de esteroides; B: población sintomática o con uso de esteroides) en pacientes con metástasis cerebrales no irradiadas, de 0,5-3 cm, donde estaba permitido el uso de terapias dirigidas previas a la entrada en el estudio. Si analizamos la cohorte A con una mediana de seguimiento de 22 meses, la CBR fue de 58% (RC: 29%; RP: 26%; EE: 4%); la supervivencia global no había sido alcanzada, con cifras del 75% a los 18 meses. La cohorte B, con una mediana de seguimiento de 5,2 meses, mostró una CBR del 22% (RC: 11%; RP: 11%), con una mediana de supervivencia de 8,7 meses.

9502. Owen CN. Análisis multicéntrico de recaída en melanoma tras realizar tratamiento adyuvante con terapias anti-PD1

Se trata de un estudio retrospectivo del grupo australiano que analiza en población metastásica o irreseccable el patrón de recaída tras tratamiento con anti-PD1. Se analiza en 147 pacientes (136 melanomas cutáneos, 14 acrales y 11 de mucosas), con un 17% tratados de forma adyuvante con anti-PD1 (50%, BRAF mutados; 49%, estadio IIIC; 31%, estadio IIIB; 12%, estadio IV). La mediana de tiempo a la recaída era de 4,6 meses (71% recae durante tratamiento con anti-PD1 y el 29% recae después de finalizar la adyuvancia), con un 41% de recaídas locorregionales y un 57% a distancia. De los 48 pacientes con recaída locorregional, el 60% se trató con cirugía, 17% con cirugía y anti-PD1, 15% cirugía

y radioterapia y el 8% cirugía y terapias dirigidas con inhibidores de BRAF y MEK. De estos pacientes que se rescatan quirúrgicamente y se tratan de forma adyuvante posterior, el 56% vuelve a recaer, con un 38% con metástasis a distancia, con una mediana de seguimiento de 8 meses.

De los 83 pacientes que recaen de entrada con diseminación a distancia, la primera línea de tratamiento es variable (42% ipilimumab ± anti-PD1, 39% inhibidores de BRAF-MEK, 13% anti-PD1 y un 6% anti-PD1 combinados con nuevos agentes). De estos pacientes, un 29% vuelve a progresar, con una mediana de supervivencia desde la primera línea de tratamiento de 21 meses y una mediana de seguimiento de 7 meses.

En resumen, en lo que respecta a la recaída locorregional, a pesar de realizar tratamiento local, la mayoría de los pacientes recaen y, a menudo, de forma sistémica, con un beneficio del tratamiento adyuvante posterior incierto.

Si atendemos a los pacientes con recaída sistémica, si se produce durante el tratamiento adyuvante con anti-PD1, debe cambiarse de tratamiento (tanto la combinación de inhibidores de BRAF/MEK como las combinaciones de ipilimumab y anti-PD1 muestran buena actividad). Si la progresión es tardía, el retratamiento con anti-PD1 puede ser activo.

9503. Menzies A. Respuestas patológicas y supervivencia tras tratamiento neoadyuvante en melanoma: *pool* de análisis del Consorcio Internacional de Neoadyuvancia en Melanoma (INMC)

El Consorcio Internacional de Neoadyuvancia de Melanoma (ICMC) recoge datos de 6 estudios aleatorizados de tratamiento neoadyuvante (terapias dirigidas o inmunoterapia) de estadio III con afectación ganglionar. Quiere relacionarse la tasa de respuestas completas con la supervivencia libre de recaída. De los 184 pacientes incluidos en el análisis, se dividen en estadios (IIIB: 54%; IIIC: 45%), por localización de diseminación (cuello: 17%; axila: 42%; inguinal: 34%; múltiples ganglios: 6%) en un periodo de seguimiento de 13 meses. La tasa de respuesta completa fue del 41%. Los pacientes que alcanzan la respuesta completa presentan un 89% de supervivencia libre de recaída a los 24 meses, frente al 48% en los pacientes que no presentan respuesta completa. Si analizamos la SLR por respuesta patológica y tipo de droga utilizada, se objetiva que en los pacientes que completan el tratamiento neoadyuvante con inmunoterapia y alcanzan la respuesta completa no se objetiva ninguna recaída, o lo que es lo mismo, alcanzan un SLR del 100% frente a un 78% de los que alcanzan la respuesta completa tras realizar tratamiento con terapias dirigidas.

Puede concluirse que los esquemas neoadyuvantes con terapias dirigidas o inmunoterapia están asociados con altas tasas de respuestas completas patológicas que se correlacionan con un aumento de supervivencia libre de progresión, sin que se objetiven recaídas en los pacientes tratados con inmunoterapia de forma neoadyuvante.

9504. Tarhini A. E1609, estudio aleatorizado de fase III de adyuvancia que compara ipilimumab (3 o 10 mg/kg) frente a altas dosis de interferón para melanoma de alto riesgo reseado

Se trata de un estudio aleatorizado de fase III en pacientes con melanoma reseado (IIIB, IIIC, M1a y M1b) en el que en más de 1500 pacientes se comparan tres brazos de tratamiento (ipilimumab a dosis de 10 o 3 mg/kg) o interferón a altas dosis. El objetivo principal es la supervivencia libre de recaída y la supervivencia global. Se compara la supervivencia global de IPI3 frente a interferón altas dosis. Se demuestra un beneficio de la inmunoterapia, que alcanza significación estadística (HR = 0,78, p = 0,044), sin que existan diferencias de IPI3 frente a interferón en supervivencia libre de recaída (HR = 0,85, p = 0,065).

Si atendemos al análisis de la comparativa IPI10 frente a interferón, podemos concluir que no existen diferencias ni en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia global entre los dos esquemas. Hipotetizan la falta de beneficio de IPI 10 frente a interferón a la interrupción de forma temprana del tratamiento (54% IPI 10 frente a 34% IPI3).

9505. Weichenthal M. Terapia salvaje tras fallo de tratamiento con anti-PD1 en monoterapia. Estudio del grupo alemán de registro ADO

El grupo de tratamiento alemán de registro (ADOREg) analiza a 200 pacientes con melanoma metastásico tras fallo de anti-PD1, lo que permite la realización de terapias dirigidas, pero no como última línea realizada (47, ipilimumab; 77, nivolumab; 18, retratamiento con terapias dirigidas; 58 pacientes con quimioterapia) la actividad de dichos fármacos.

Con una mediana de seguimiento de 25 meses, la tasa de respuestas fue: 4%, ipilimumab; 19,5%, ipilimumab + nivolumab; 22,2%, retratamiento de terapias dirigidas; 12%, quimioterapia/otras terapias. La mediana de supervivencia fue de: 9 meses para ipilimumab, de 15,6 meses para ipilimumab + nivolumab, de 11,7 meses para terapia dirigida y de 10,1 meses para quimioterapia/otros.

Puede concluirse que la actividad en pacientes en progresión a anti-PD1 con ipilimumab como agente único es muy limita-

da y que son muy activas y de similar eficacia la combinación de ipilimumab y nivolumab, así como el retratamiento con terapias dirigidas.

9506. Olson D. Correlación de supervivencia global en melanoma uveal metastásico en el contexto de un estudio aleatorizado de combinación de cabozantinib frente a quimioterapia

Por una parte, este estudio analiza y aleatoriza (2:1) en una población con melanoma metastásico uveal a un brazo experimental con cabozantinib frente al brazo control con temozolamida o dacarbacina. No existen diferencias ni en supervivencia libre de progresión ni en supervivencia global.

Paralelamente se realiza un análisis transcriptómico de 19 muestras metastásicas de melanoma uveal y se comparan con las de tumor primario uveal del TCGA: se evidencia que tiene un patrón de firma genética completamente diferente. Además, se realiza una firma genética de la zona de transición epitelio mesénquima de las metástasis uveales, que está asociada con supervivencia. Por último, se objetiva que la ex-

presión de neuropilina 1 (NRP1) se asocia a mal pronóstico, por lo que podría ser un objetivo para futuros estudios en melanoma uveal.

9507. Nathan PD. Análisis a los 5 años de largo seguimiento sobre los efectos de la combinación de dabrafenib y trametinib en pacientes irreseccables o metastásicos de melanoma con mutación en BRAF

Conocíamos los datos de supervivencia a los 3 años de los estudios COMBI-d y COMBI-v (SLP 3 años: 23%; SG 3 años: 44%). El objetivo de la presentación es determinar la supervivencia a 5 años y confirmar factores predictivos de supervivencia en 563 pacientes tratados con la combinación.

La supervivencia libre de progresión a 5 años fue del 21% y del 34% la supervivencia global a 5 años (26 meses).

Si analizamos la SG en pacientes con LDH normal, obtenemos un 43% de largos supervivientes a los 5 años; si conjuntamos LDH normal con menos de 3 localizaciones metastásicas, alcanzamos supervivencias del 55% a 5 años.