



# PONENCIAS

## BOOK OF PRESENTATIONS

### AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DIGESTIVOS

### ADVANCES IN THE TREATMENT OF DIGESTIVE TUMOURS

Organizado por / Organized by



Acreditado por / Accredited by



Con el aval científico de  
*Under the auspices of*

**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

SEOM® es una marca registrada.  
El aval de SEOM no implica la  
organización ni financiación del evento



Con la participación de  
*With the participation of*

**ciber | ONC**

Con la colaboración de  
*With the support of*



Declarado de interés sanitario por  
*Scientific and sanitary interest  
accredited by*





---

# PONENCIAS

## BOOK OF PRESENTATIONS

---

### AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DIGESTIVOS

### ADVANCES IN THE TREATMENT OF DIGESTIVE TUMOURS

---

Organizado por / Organized by



---

Con el aval científico de  
*Under the auspices of*

**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

SEOM® es una marca registrada.  
El aval de SEOM no implica la  
organización ni financiación del evento



---

Con la participación de  
*With the participation of*

**ciber | ONC**

---

Con la colaboración de  
*With the support of*



---

Declarado de interés sanitario por  
*Scientific and sanitary interest  
accredited by*



## ÍNDICE-INDEX

<b>Tratamiento óptimo del carcinoma escamoso de esófago M0: factores decisivos en la selección</b>	<b>4</b> pág.
<i>Javier Gallego Plazas</i>   Hospital General Universitario de Elche. España	
<b>Personalización del tratamiento perioperatorio en adenocarcinoma de esófago M0: claves clínicopatológicas</b>	<b>6</b> pág.
<i>Maria Alsina</i>   Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. España	
<b>Avances en la primera línea del adenocarcinoma esofagogástrico IV: de la evidencia a la práctica clínica</b>	<b>8</b> pág.
<i>Dra. Rosario Vidal Tocino</i>   C.A. Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL). Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca, España	
<b>Cáncer de canal anal avanzado: innovación en el abordaje terapéutico</b>	<b>12</b> pág.
<i>Ismael Ghanem</i>   Hospital Universitario La Paz, Madrid. España	
<b>Más allá de lo convencional: manejo del cáncer de intestino, a péndice y carcinomatosis peritoneal</b>	<b>16</b> pág.
<i>Dr. Jorge Barriuso</i>   Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España	
<b>Carcinoma de vías biliares: claves de las guías clínicas y su aplicación práctica</b>	<b>18</b> pág.
<i>Ángela Lamarca</i>   Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. España	
<b>Terapias locales en el carcinoma de vías biliares: estrategias en enfermedad irresecable y avanzada</b>	<b>20</b> pág.
<i>Ana M<sup>a</sup> López Muñoz</i>   Hospital Universitario de Burgos, Burgos. España	
<b>Hepatocarcinoma: avances en el manejo sistémico y locorregional</b>	<b>24</b> pág.
<i>Carlos López López</i>   Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España	
<b>¿Debe todo paciente con adenocarcinoma de páncreas localizado resecable recibir tratamiento neoadyuvante?</b>	<b>28</b> pág.
<i>Rafael Álvarez</i>   HM Sanchinarro, Madrid. España	
<b>¿Qué técnicas innovadoras existen para el abordaje locorregional del cáncer de páncreas?</b>	<b>30</b> pág.
<i>Jorge Adeva</i>   Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España	

<b>¿Cuál es el papel del esquema SEQUENCE-TTD nabpaclitaxel-gemcitabina (nabP/Gem) alternante con FOLFOX en primera línea de cáncer de páncreas?</b>	<b>36</b> pág.
<i>Dr. Alfredo Carrato Mena   Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria Pancreatic Cancer Europe, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid. España</i>	
<b>¿Cómo optimizar las líneas de tratamiento en cáncer de páncreas avanzado o metastásico?</b>	<b>38</b> pág.
<i>Andrés J. Muñoz Martín   Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España</i>	
<b>Innovación y estudios traslacionales: pilares para la generación de evidencia científica en el tratamiento médico del cáncer</b>	<b>44</b> pág.
<i>Josep Taberner   Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España</i>	
<b>Selección de pacientes para tratamiento adyuvante en cáncer de colon: ¿es posible ir más allá de las variables clínicas?</b>	<b>46</b> pág.
<i>Julia Alcaide   Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. España</i>	
<b>Neoadyuvancia en cáncer de colon localizado: ¿Realidad o ficción?</b>	<b>50</b> pág.
<i>Noelia Tarazona Llaveró   Research Staff at Mass General Brigham Cancer Center, Boston, EE.UU</i>	
<b>Ultraselección para tratamiento con anti-EGFR en pacientes con cáncer colorrectal avanzado RAS y BRAF nativo</b>	<b>52</b> pág.
<i>Núria Mulet Margalef   ICO Hospital Duran i Reynals, Badalona. España</i>	
<b>Desafíos y avances en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico BRAF mutado</b>	<b>54</b> pág.
<i>Eduardo Polo   Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. España</i>	
<b>Nuevas estrategias en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal refractario</b>	<b>56</b> pág.
<i>Francesc Salva   Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España</i>	

# Tratamiento óptimo del carcinoma escamoso de esófago M0: factores decisivos en la selección

**Javier Gallego Plazas.** *Servicio de Oncología Médica.  
Hospital General Universitario de Elche. España*

El carcinoma de esófago es el séptimo cáncer en incidencia a nivel mundial y la sexta causa de muerte por cáncer. En España se estima una incidencia 2300 casos en el año 2024 y 1869 muertes en 2023 por cáncer de esófago. No obstante, estas estadísticas resultan imprecisas para la consideración concreta del carcinoma escamoso de esófago por potenciales errores en la clasificación de tumores de la unión esófago-gástrica, así como por no estar desglosadas según el tipo histológico (1).

La decisión sobre la estrategia terapéutica frente al carcinoma escamoso de esófago pasa por una evaluación multidimensional del paciente, considerando aspectos tales como la condición física, comorbilidades, estado nutricional, y evaluación geriátrica integral si aplica; atendiendo igualmente a las necesidades y deseos del mismo; así como por un adecuado estudio de extensión de la enfermedad, incluyendo la endoscopia con biopsia diagnóstica y la TAC tórax-abdomen +/- pelvis, junto con la ecoendoscopia y la PET-FDG-TAC para una mejor estadificación de del tumor/ganglios locorregionales y sistémica en candidatos a esofagectomía, respectivamente; y su valoración conjunta en un comité multidisciplinar (2).

El carcinoma escamoso de esófago sin afectación metastásica a distancia (M0) puede tener un carácter local o locorregional, dividiéndose ulteriormente en enfermedad precoz, localmente avanzada resecable, e irresecable. La resección endoscópica mucosa y la disección endoscópica submucosa son las alternativas de elección para los tumores precoces ( $\leq$  pT1), salvo para aquellos supuestos en los que exista un margen afecto o criterios de riesgo para una afectación ganglionar oculta, en cuyo caso deberían considerarse la resección quirúrgica con carácter oncológico y, más excepcionalmente, la quimiorradioterapia (CRT) radical (3).

La CRT definitiva es la opción de tratamiento recomendada para el carcinoma escamoso de esófago localmente avanzado irresecable, condicionado por la inoperabilidad del paciente o las características de la enfermedad, existiendo en la práctica clínica distintos esquemas de combinación (4-6). En aquellos supuestos que no puedan ser tratados con CRT, el tratamiento con quimioterapia +/- inmunoterapia, conforme a lo establecido para la enfermedad metastásica, se consideran el tratamiento estándar, si bien su aval se fundamenta en una representación entre el 9 y el 16% de este subgrupo de enfermedad en los estudios realizados de forma conjunta para la enfermedad avanzada (7-9).

El carcinoma escamoso localmente avanzado resecable incluye estadios clínicos T2 a T4 y/o N1 a N3 sin afectación metastásica a distancia (M0). Su tratamiento habitualmente integra la estrategia multimodal de CRT neoadyuvante a cirugía, seguida o no de inmunoterapia adyuvante. El tratamiento con CRT preoperatoria se justifica en la evidencia del estudio CROSS (4). La técnica quirúrgica de esofagectomía transtorácica y linfadenectomía de dos campos en bloque, con carácter mínimamente invasivo de forma creciente, varía en función de la localización tumoral, utilizándose el procedimiento de Ivor-Lewis para tumores distales, y el de McKeown para tumores del tercio medio y superior. El establecimiento de centros de referencia para la cirugía del cáncer de esófago ha demostrado tener un impacto positivo en sus resultados (10), mientras que la prehabilitación no tiene un papel plenamente establecido (11). El uso de inmunoterapia adyuvante con nivolumab, en el supuesto de resección completa (R0) y ante enfermedad histopatológica residual en la pieza quirúrgica, tiene su aval en los resultados del estudio Checkmate 577 (12); no obstante, la reciente actualización

de este estudio en su análisis final cuestionan la correlación del beneficio en supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, al no alcanzar esta última el beneficio con carácter estadísticamente significativo para la asociación de nivolumab, así como la no aplicación de biomarcadores de selección para la optimización de los resultados (13). El uso de CRT definitiva, basada en los ya clásicos resultados del estudio RTOG 85-01 (4), más allá de estar indicada en casos de tumores de localización cervical, se considera también una alternativa al tratamiento en la enfermedad localmente avanzada resecable, seguido de la esofagectomía de rescate en casos seleccionados (14); sin embargo, sus resultados no han sido comparados a los del tratamiento perioperatorio, ni han alcanzado valores en supervivencia como los conocidos para este. Por último, y con desarrollo en el entorno asiático, las estrategias de quimioterapia y quimio-inmunoterapia neoadyuvantes a cirugía (15-17) surgen como alternativas a la CRT, más establecida en el entorno occidental.

Los resultados de la inmunoterapia neoadyuvante en otros tumores sólidos estimulan a evaluar su incorporación en el carcinoma escamoso de esófago M0. Explorar esta estrategia, profundizar en el conocimiento molecular de esta enfermedad para identificar nuevas dianas terapéuticas, avanzar en la génesis de biomarcadores que permitan una mejor selección de los pacientes para un uso más racional de las alternativas terapéuticas actualmente disponibles, definir cuáles son los objetivos del tratamiento en este escenario, y no perder el foco en el detalle e impacto que estos tratamientos cada vez más complejos tienen en la calidad de vida de los pacientes (18), son algunos de los retos a medio plazo en aras de la optimización del tratamiento en el carcinoma escamoso de esófago M0.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Las cifras del cáncer en España. 2025. Sociedad Española de Oncología Médica. ISBN: 978-84-09-69154-8.
2. Fernández-Montes A, Alcaide J, Alsina M, et al. SEOM-GEMCAD-TTD Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2021). *Clin Transl Oncol*. 2022; 24(4): 658-669.
3. Obermannova R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022; 33(19): 992-1004.
4. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992; 326(24): 1593-1598.
5. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/ 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014; 15(3): 305-314.
6. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med*. 2012; 366(22): 2074-2084.
7. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021; 398(10302): 759-771.
8. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022; 386(5): 449-462.
9. Xu J, Kato K, Raymond E, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2023; 24(5): 483-495.
10. Visser MR, van Berge Henegouwen, van Hillgersberg. Centralization and Quality Control in Esophageal Cancer Surgery: a Way Forward in Europe. *Dis Esophagus*. 2024; 37(9): doad066.
11. An KR, Seijas V, Xu MS, et al. Does prehabilitation before esophagectomy improve postoperative outcomes? A systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus*. 2024; 37(3): doae035.
12. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med*. 2021; 384(13): 1191-1203.
13. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiotherapy (CRT): final analysis of overall survival (OS) from CheckMate 577. *J Clin Oncol*. 2025; 43 (16 suppl.): 4000.
14. Markar S, Gronnier C, Duhamel A, et al. Salvage surgery after chemoradiotherapy in the management of esophageal cancer: is it a viable therapeutic option? *J Clin Oncol*. 2015; 33(33): 3866-3873.
15. Kato K, Machida R, Ito Y, et al. Doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, or doublet chemotherapy combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced oesophageal cancer (JCOG1109 NExT): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2024; 404(10447): 55-66.
16. Noronha V, Patil VM, Menon N, et al. Phase III randomized trial comparing neoadjuvant paclitaxel plus platinum with 5-fluorouracil plus platinum in esophageal or gastroesophageal junction squamous cell carcinoma. *J Natl Cancer Inst*. 2025; 117(1): 58-75.
17. Guo X, Chen C, Zhao J, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy vs Chemioimmunotherapy for Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *JAMA Surg*. 2025; 160(5): 565-574.
18. Gyawally B, Eisenhauer EA, van der Graaf W, et al. Common Sense Oncology principles for the design, analysis, and reporting of phase 3 randomised clinical trials. *Lancet Oncol*. 2025; 26(2): e80-e89.

# Personalización del tratamiento perioperatorio en adenocarcinoma de esófago M0: claves clínicopatológicas

**Maria Alsina. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. España**

Según los datos mundiales estimados del año 2022, el cáncer de esófago representa el onceavo tumor más frecuente (2,7% de los cánceres) y el séptimo en cuanto a mortalidad por cáncer (4.6% de las muertes por cáncer). Según las Cifras del Cáncer en España 2025, el cáncer de esófago representaría la causa nº 23 en incidencia, con 2.300 nuevos casos estimados en 2025, y la nº 20 en cuanto a mortalidad, con 1.869 muertes estimadas en 2023. Aunque los datos epidemiológicos se refieren al cáncer de esófago como una sola entidad, este término (“cáncer de esófago”) agrupa a dos entidades biológicamente distintas: el adenocarcinoma y el cáncer epidermoide, que requieren una aproximación terapéutica independiente.

El tratamiento del cáncer de esófago localmente avanzado es complejo y requiere de un planteamiento dentro de un Comité Multidisciplinar de Tumores. Además de la correcta toma de decisiones terapéuticas, es de gran importancia proveer de cuidados de soporte a estos pacientes. En este sentido los aspectos nutricionales han de ser evaluados, ya que la disfagia es el principal síntoma de este tumor, así como los cuidados pre y post operatorios siendo la rehabilitación operatoria un factor con impacto en la morbimortalidad de la misma.

La cirugía continúa siendo la piedra angular del tratamiento en el carcinoma de esófago localmente avanzado resecable, la esofagectomía radical con linfadenectomía en bloque de dos campos, y se recomienda su realización mediante técnicas mínimamente invasivas.

En cuanto al tratamiento perioperatorio, la quimiorradioterapia neoadyuvante se ha considerado durante muchos años la terapia de elección. Sin embargo, esta premisa ha cambiado recientemente gracias a los resultados de dos ensayos clínicos fase 3 que han demostrado un beneficio significativo cuando se realiza tratamiento de quimioterapia perioperatorio (NEOAEGIS y ESOPEC). A día de hoy, se puede considerar que el “standard of care” del tratamiento del adenocarcinoma de esófago localmente avanzado M0 requiere un tratamiento perioperatorio en base al esquema de quimioterapia FLOT y cirugía.



# Avances en la primera línea del adenocarcinoma esofagogástrico IV: de la evidencia a la práctica clínica

**Dra. Rosario Vidal Tocino.** *C.A. Universitario de Salamanca.  
Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).  
Universidad de Salamanca (USAL). Salamanca, España.*

El adenocarcinoma esofagogástrico (ADC EG) sigue siendo una entidad de mal pronóstico, aunque en los últimos años estamos asistiendo a una mejora significativa en la supervivencia de los pacientes, especialmente en algunos subtipos moleculares.

Los avances en la primera línea del ADC EG estadio IV vienen de la mano de la identificación y determinación de biomarcadores predictivos que han permitido incorporar la inmunoterapia y la medicina de precisión al estándar del tratamiento. La determinación de HER2, PDL1, dMMR o MSI-H y Claudina 18.2 deben formar parte de la rutina en el manejo del ADC EG estadio IV y, otros biomarcadores como FGFR2b o VEB se deben considerar.

El ADC EG estadio IV Her2+ (IHQ 3+ o IHQ 2+ y FISH amplificado) representa en torno al 15% del total de ADC EG estadio IV. La sobreexpresión de Her2 depende de algunos factores clínicos como la localización, el subtipo histológico o el grado de diferenciación (más frecuente en tumores proximales, de tipo intestinal, bien diferenciados); sin embargo, es habitual la heterogeneidad intratumoral, espacial o temporal. HER2 fue el primer biomarcador predictivo en ADC EG que permitió incorporar la terapia dirigida con trastuzumab a la quimioterapia (QT) en el año 2010, lo que supuso un hito en esta enfermedad superando la barrera del año en la mediana de supervivencia (13,8 Vs 11,1 meses, HR 0,74 (0,6-0,91) p 0,0046). Sin embargo, a pesar de los múltiples intentos por mejorar dichos resultados con nuevos fármacos antiHer2 o combinaciones de ellos, no ha sido hasta 2023 cuando la asociación de pembrolizumab (antiPD1) a la terapia estándar con QT y trastuzumab ha logrado mejorar la supervivencia en población HER2+, aunque limitado a aquellos que co-expresan PDL1 CPS  $\geq 1$  [20,1 Vs 15,7 meses, HR 0,79 (0,66-0,95)]. Anticuerpos conjugados como trastuzumab-deruxtecan o anticuerpos biespecíficos como zanidatamab muestran datos prometedores que podrían mejorar los resultados actuales en primera línea de ADC EG estadio IV HER2 positivo.

PDL1 es un biomarcador complejo cuya determinación es complicada debido a múltiples factores como la heterogeneidad tumoral espaciotemporal, los métodos empleados para su determinación (diferentes plataformas y anticuerpos) y la interpretación del resultado (diferentes pruebas de determinación -TPS, CPS, TAP-, con diferentes puntos de corte e interpretación subjetiva). No obstante, la determinación de PDL1 en ADC EG estadio IV supone la incorporación de la inmunoterapia al tratamiento habitual. El estudio CheckMate 649 demostró que la combinación de QT y nivolumab incrementa la supervivencia en pacientes con ADC EG estadio IV con expresión de PDL1 CPS  $\geq 5$  [14,4 Vs 11,1 meses; HR 0,70 (0,61-0,81)]; en la misma línea pembrolizumab y QT, en el estudio KN-859, demuestra incremento en supervivencia en pacientes con ADC EG estadio IV PDL1 CPS  $\geq 1$  [13 Vs 11,4 meses; HR 0,74 (0,65-0,84)]. Por su parte, la combinación de QT y tislelizumab (Rationale-305) también muestra beneficio en supervivencia para pacientes con ADC EG estadio IV con expresión de PDL1 TAP score  $\geq 5\%$  [16,4 Vs 12,8 meses; HR 0,71 (0,59-0,86)]. Todos los estudios son concordantes con la premisa de que a mayor expresión de PDL1 mayor beneficio de la inmunoterapia y, la ausencia de beneficio en tumores sin expresión de PDL1. Además, como ocurre en otros tumores, el empleo de la inmunoterapia en el tratamiento del ADC EG estadio IV ha dado lugar a que haya pacientes largos supervivientes a pesar de encontrarnos en un escenario de enfermedad avanzada.

Estrategias de inmunoterapia más allá del bloqueo de PDL1 parecen ofrecer resultados prometedores, como, por ejemplo, el empleo del bloqueo dual con anticuerpos biespecíficos como cadolinimab (antiPD1/antiCTLA4) o rilvegostomig (antiTIGIT/antiPD1).

El estado dMMR o MSI-H es el predictor de respuesta a inmunoterapia más potente en ADC EG, estando presente en un 5% de ADC EG estadio IV. Aunque los datos en 1L son limitados ya que parten de subanálisis de los pacientes dMMR/MSI-H incluidos en los estudios de población global, todos ellos son consistentes con la magnitud de beneficio de la inmunoterapia, tanto sola (monoterapia o combinación de inmunoterapia) como en combinación con QT. Por tanto, a pesar de la ausencia de estudios fase 3 dirigidos a esta población de pacientes, las guías de práctica clínica recomiendan la inmunoterapia en 1L de ADC EG estadio IV dMMR/MSI-H.

Claudina 18.2 es una proteína de membrana que constituye un componente estructural importante de las proteínas de unión estrecha, actuando como barrera y regulador de la permeabilidad celular. Se expresa sólo en mucosa gástrica y se mantiene y expone durante la transformación maligna. Cuando la expresión de Claudina 18.2 es alta (IHQ 2+/3+ en  $\geq 75\%$  de las células) en ADC EG estadio IV, asociar zolbetuximab a la QT muestra beneficio en supervivencia para estos pacientes [16,4 Vs 13,7 meses; HR 0,77 (0,67-0,89)]. Múltiples estrategias frente a esta diana se están investigando (anticuerpos conjugados, biespecíficos, CAR-T cell...) incluso en situación de expresión baja de Claudina 18.2.

FGFR2b es un biomarcador predictivo emergente en ADC EG estadio IV atendiendo a los resultados del empleo de bemarituzumab y QT en la población de pacientes con tumores que sobreexpresan FGFR2b.

Aunque la prevalencia de tumores positivos para virus de Epstein-Barr (VEB) en nuestro medio es baja, los datos de análisis retrospectivos muestran un mayor beneficio de la inmunoterapia en pacientes con ADC EG estadio IV VEB+.

Por tanto, el tratamiento estándar del ADC EG estadio IV en primera línea se basa en el empleo de dobletes de QT con oxaliplatino y fluoropirimidina. La inmunoterapia y la terapia dirigida se han incorporado al algoritmo de tratamiento a partir de la identificación de biomarcadores predictivos de respuesta. No obstante, estos biomarcadores no son mutuamente excluyentes y encontrar la estrategia más adecuada en situaciones de co-ocurrencia o co-expresión es un reto. El futuro viene de la mano de la incorporación de nuevas estrategias para biomarcadores conocidos y de nuevos biomarcadores como potenciales dianas terapéuticas.

**BIBLIOGRAFÍA POR ORDEN DE APARICIÓN**

- Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Oct;33(10):1005-1020.
- Rivera F, Longo F, Martín Richard M, Richart P, Alsina M, Carmona A, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (2023). *Clin Transl Oncol.* 2024 Nov;26(11):2826-2840.
- Nakamura Y, Kawazoe A, Lordick F, Janjigian YY, Shitara K. Biomarker-targeted therapies for advanced-stage gastric and gastro-oesophageal junction cancers: an emerging paradigm. *Nat Rev Clin Oncol.* 2021 Aug;18(8):473-487.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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 Aug 28;376(9742):687-97.
- Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2023 Dec 9;402(10418):2197-2208.
- Zeng Z, Yang B, Liao Z. Biomarkers in Immunotherapy-Based Precision Treatments of Digestive System Tumors. *Front Oncol.* 2021 Mar 11;11:650481.
- Janjigian YY, Ajani JA, Moehler M, Shen L, Garrido M, Gallardo C, et al. First-Line Nivolumab Plus Chemotherapy for Advanced Gastric, Gastroesophageal Junction, and Esophageal Adenocarcinoma: 3-Year Follow-Up of the Phase III CheckMate 649 Trial. *J Clin Oncol.* 2024 Jun 10;42(17):2012-2020.
- Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Nov;24(11):1181-1195.
- Qiu MZ, Oh DY, Kato K, Arkenau T, Taberner J, Correa MC, et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ.* 2024 May 28;385:e078876.
- Yoon HH, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkoua LA, Shitara K, Gibson MK, et al. Association of PD-L1 Expression and Other Variables With Benefit From Immune Checkpoint Inhibition in Advanced Gastroesophageal Cancer: Systematic Review and Meta-analysis of 17 Phase 3 Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2022 Oct 1;8(10):1456-1465.
- Pietrantonio F, Randon G, Di Bartolomeo M, Luciani A, Chao J, Smyth EC, Petrelli F. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open.* 2021 Feb;6(1):100036.
- Nakayama I, Qi C, Chen Y, Nakamura Y, Shen L, Shitara K. Claudin 18.2 as a novel therapeutic target. *Nat Rev Clin Oncol.* 2024 May;21(5):354-369.
- Shitara K, Shah MA, Lordick F, Van Cutsem E, Ilson DH, Klempner SJ, et al. Zolbetuximab in Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 2024 Sep 26;391(12):1159-1162.
- Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, Qin S, Yamaguchi K, Kim IH, et al. Bemarituzumab in patients with FGFR2b-selected gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FIGHT): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2022 Nov;23(11):1430-1440.
- Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, Kim KM, Odegaard JI, Kim K, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med.* 2018 Sep;24(9):1449-1458.
- Shitara K, Janjigian YY, Ajani J, Moehler M, Yao J, Wang X, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastroesophageal cancer: exploratory biomarker analyses of a randomized phase 3 trial. *Nat Med.* 2025 May;31(5):1519-1530.
- Kubota Y, Kawazoe A, Mishima S, Nakamura Y, Kotani D, Kuboki Y, et al. Comprehensive clinical and molecular characterization of claudin 18.2 expression in advanced gastric or gastroesophageal junction cancer. *ESMO Open.* 2023 Feb;8(1):100762.
- Balmaceda NB, Petrillo A, Krishnan M, Zhao JJ, Kim S, Klute KA, Sundar R. State-of-the-Art Advancements in Gastroesophageal Cancer Treatment: Harnessing Biomarkers for Precision Care. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2024 Jun;44(3):e431060.



## Cáncer de canal anal avanzado: innovación en el abordaje terapéutico

**Ismael Ghanem. Hospital Universitario La Paz, Madrid. España**

El cáncer de canal anal representa menos del 3% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales. Sin embargo, presenta un incremento sostenido de su incidencia en torno a un 3% anual. Entre el 10 y el 20% de los casos debutan con metástasis a distancia, mientras que aproximadamente 1 de cada 3 ó 4 casos con enfermedad localizada presentan recaída/progresión tras finalizar la quimio-radioterapia radical.

La baja incidencia del carcinoma epidermoide de canal anal ha limitado su investigación clínica, especialmente en la enfermedad avanzada, donde el tratamiento ha estado basado en pequeños estudios retrospectivos. No obstante, en los últimos años se han desarrollado ensayos clínicos que han explorado nuevos esquemas de quimioterapia, así como el papel de la inmunoterapia.

Entre los regímenes de quimioterapia de primera línea, carboplatino-paclitaxel (Tabla 1) ha mostrado, en un estudio fase II, una eficacia comparable a cisplatino-5-FU en tasas de respuesta (59% vs 57%) y supervivencia libre de progresión (SLP), con una tendencia no significativa a una mayor supervivencia global (SG), y un perfil de toxicidad más favorable. Por ello, se considera actualmente el esquema de referencia en primera línea<sup>1</sup>.

El esquema de DCF modificado (DCFm) (Tabla 1) ha mostrado una actividad muy notable en ensayos fase II, con tasas de respuesta objetivas en torno al 80%, y supervivencia libre de progresión a 12 meses superiores al 45%, con un perfil de toxicidad más favorable que DCF<sup>2,3</sup>.

**Tabla 1. Esquemas de tratamiento en 1ª línea de carcinoma epidermoide de ano con resultados positivos en ensayos clínicos.**

Carboplatino - Paclitaxel	Carboplatino AUC5 d1 Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> d1,8,15	6 ciclos, cada 28 días
DCF modificado	Docetaxel 40 mg/m <sup>2</sup> d1 x 8 ciclos Cisplatino 40 mg/m <sup>2</sup> d1 x 8 ciclos 5 Fluorouracilo 1200 mg/m <sup>2</sup> d1 y d2	8 ciclos, cada 14 días
Carboplatino - Paclitaxel Retifanlimab	Carboplatino AUC5 d1 Paclitaxel 80mg/m <sup>2</sup> d1,8,15 Retifanlimab 500 mg d1	6 ciclos (Retifanlimab x 1 año), cada 28 días

La evidencia sobre el papel de la quimioterapia en la enfermedad refractaria es aún más limitada. Algunos pequeños estudios retrospectivos han descrito cierta actividad con agentes como irinotecán, doxorubicina, carboplatino o taxanos. Por otro lado, varios ensayos clínicos de fase II apuntan a un beneficio modesto de la inmunoterapia con inhibidores de PD-1/PD-L1 en este contexto, con tasas de respuesta que oscilan entre el 10% y el 24% (Tabla 2).

Tabla 2. Ensayos clínicos con Inhibidores PD-1/PD-L1 en segunda línea de carcinoma epidermoide de ano

Tratamiento	N	TRO (%)	CE (%)	mSLP	mSG
Nivolumab Morris V, Lancet Oncol 2017 <sup>4</sup>	37	24%	47%	4.1 m	11.5 m
Pembrolizumab Marabelle A, Lancet Gast Hepat, 2022 <sup>5</sup>	112	11%	31%	2.1 m	11.9 m
Retifanlimab	94	13.8%	49%	2.3 m	10.1 m
Atezolizumab Bevacizumab Morris V, Clin Cancer Res, 2025 <sup>6</sup>	20	11%	69%	4.1 m	11.6 m
Avelumab Lonardi S, J Immunother Cancer, 2021 <sup>7</sup>	30	10%	50%	2.0 m	13.9 m
Avelumab Cetuximab Lonardi S, J Immunother Cancer, 2021 <sup>7</sup>	30	17%	57%	3.9 m	7.8 m

TRO: Tasa de respuestas objetivas; CE: Control de enfermedad; mSLP: Mediana de supervivencia libre de progresión; mSG: Mediana de supervivencia global; m: meses

La convergencia de estas dos líneas de investigación, centradas en la inmunoterapia y nuevas combinaciones de quimioterapia, ha dado lugar a ensayos clínicos aleatorizados que evalúan su integración en el manejo de primera línea.

En 2024 se publicaron los datos del estudio fase II SCARCE C17-02 PRODIGE 60, que aleatorizó a 97 pacientes a recibir DCFm con o sin atezolizumab<sup>2</sup>. Aunque el estudio fue negativo para el objetivo principal de SLP, un análisis exploratorio sugirió un mayor beneficio en el subgrupo de pacientes con expresión de PD-L1 CPS<sub>≥</sub>5.

Más recientemente, se han publicado los resultados del primer ensayo fase III en cáncer de ano avanzado: el estudio POD1UM-303/InterAACT-2<sup>8</sup>. Se aleatorizó un total de 308 pacientes a recibir 6 ciclos de carboplatino-paclitaxel con retifanlimab o placebo durante 1 año. La rama experimental mostró una mejoría significativa en el objetivo principal, SLP (9,3 vs 7,4 meses; HR 0,63; p = 0,0006), así como una mayor tasa de respuesta objetiva (56% vs 44%; p = 0,013), con un perfil de toxicidad manejable. El análisis intermedio de SG reveló una tendencia favorable a la rama experimental, pese a que en el 45% de los pacientes del brazo control se realizó crossover, recibiendo retifanlimab en monoterapia tras progresión.

De este modo retifanlimab en combinación con carboplatino paclitaxel, pendiente de aprobación por la EMA, se perfila como el nuevo estándar de tratamiento en primera línea también en Europa. El estudio fase III NCI-EA2176 está evaluando en la actualidad una estrategia similar, con la asociación de nivolumab a carboplatino-paclitaxel.

Más allá del tratamiento sistémico, algunos estudios sugieren que la resección o ablación en enfermedad oligometastásica, especialmente hepática, puede asociarse con supervivencia prolongada, y que la radioterapia pélvica definitiva, puede mejorar el control local tras la quimioterapia inicial, sobre todo en enfermedad voluminosa.









# Carcinoma de vías biliares: claves de las guías clínicas y su aplicación práctica

**Ángela Lamarca.** Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. España

El carcinoma de vías biliares (BTC), incluyendo el colangiocarcinoma intrahepático (iCCA) y extrahepático (eCCA), vesícula biliar y tumores de ampolla de vater, representa un grupo de neoplasias raras, con una incidencia inferior a 6 por 100.000 habitantes, aunque en aumento sostenido según los datos epidemiológicos internacionales. El iCCA constituye la forma más prevalente, caracterizada por un pronóstico desfavorable con una supervivencia global (OS) a 5 años inferior al 20%. Aproximadamente el 70% de los casos se diagnostican en estadios avanzados y con elevada tasa de recaída posquirúrgica (Bañales JM et al., Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; DeOliveira ML et al., Ann Surg 2007; Valle JW et al., Ann Oncol 2016). Las proyecciones hasta 2040 estiman que los tumores hepatopancreatobiliares (HPB) serán la segunda o tercera causa de muerte por cáncer a nivel global (Rahib L et al., JAMA Netw Open 2021).

El diagnóstico precoz continúa siendo un desafío. En una cohorte nacional (Martirena et al., CCF 2025) de 35 pacientes con BTC (42,9% iCCA, 17,1% dCCA, 14,3% vesícula biliar, 14,3% ampular y 11,4% pCCA), el 60% presentaban metástasis al diagnóstico. Solo el 37,1% fueron sometidos a cirugía y el 17,1% no recibió tratamiento. El 51,4% de los diagnósticos se realizaron en atención primaria y el 45,7% en urgencias, con una mediana desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico de 2,29 meses (3,28 meses en atención primaria vs. 1,28 meses en urgencias;  $p=0,39$ ).

## Diagnóstico molecular y perfil genómico

Las guías ESMO eUpdate 2024 (Vogel, ESMO Open 2024) recomiendan realizar el perfil molecular lo antes posible tras el diagnóstico de enfermedad avanzada, sin retrasar el inicio del tratamiento de primera línea salvo en contexto de ensayo clínico. La estrategia óptima incluye NGS multigénico, preferiblemente basada en ADN y ARN para aumentar la sensibilidad en detección de fusiones génicas. Las determinaciones de IHC para HER2 y MMR ofrecen resultados rápidos y fiables, y el uso de ctDNA puede considerarse cuando no hay tejido disponible.

El algoritmo de molecular profiling en BTC (Stenzinger, Expert Review of Molecular Diagnostics 2024) enfatiza la necesidad de disponer de NGS adecuado basado en técnicas de “hybrid capture”. Sin embargo, la realidad española presenta limitaciones: inequidad en el acceso, financiación pendiente y falta de disponibilidad de NGS completo en numerosos centros.

## Alteraciones genéticas accionables

El inhibidor de IDH1 ivosidenib (AG-120) mostró eficacia en el estudio de fase III ClarIDHy (Abou-Alfa et al., Lancet Oncol 2020; Zhu, JAMA Oncol 2021): mediana de PFS 2,7 meses vs 1,4 (HR 0,37; IC95% 0,25–0,54), PFS a 6 meses 32% vs 0%, y OS ajustada por cross-over 10,3 vs 5,1 meses (HR 0,49;  $p<0,0001$ ). En 2025, el ensayo ProviDHe (Bridgewater et al., ESMO GI 2025) confirmó la eficacia en CCA mIDH1. El ivosidenib está actualmente financiado en España, aunque restringido a paciente no elegible a FOLFOX.



# Terapias locales en el carcinoma de vías biliares: estrategias en enfermedad irresecable y avanzada

Ana M<sup>a</sup> López Muñoz. *Hospital Universitario de Burgos, Burgos. España*

Los carcinomas del tracto biliar constituyen una entidad heterogénea y compleja, y en torno al 70% de los pacientes se diagnostican en estadios localmente avanzados o metastásicos.

En la actualidad, la combinación de cisplatino y gemcitabina con Durvalumab o Pembrolizumab (en base a los resultados de los estudios fase III TOPAZ-1 y KEYNOTE-966 respectivamente), constituye el estándar de tratamiento en primera línea para estos pacientes.

Dentro del espectro de los carcinomas biliares avanzados, los colangiocarcinomas intrahepáticos (CIH) irresecables con enfermedad confinada al hígado, representan una entidad diferenciada, tanto desde el punto de vista biológico como pronóstico. Un análisis post-hoc de los estudios ABC -01,-02 y -03) mostró una mayor supervivencia global en este subgrupo (1). No obstante, a pesar de estos resultados, y de los avances experimentados con la terapia sistémica, la mayoría de estos pacientes fallecen por progresión hepática y fallo hepático asociado, lo que ha suscitado el interés por el desarrollo de terapias loco-regionales.

Estas modalidades terapéuticas incluyen esencialmente ablación, radioterapia externa y terapias intra-arteriales. Estas técnicas no han sido comparadas en ensayos fase III, y la evidencia de su actividad procede mayoritariamente de pequeños estudios no comparativos.

## TERAPIAS ABLATIVAS

La ablación por radiofrecuencia (RFA) o por microondas, se ha evaluado especialmente en CIH irresecables por cirrosis o recidivas tras resección quirúrgica previa, alcanzando una tasa de ablación completa del 93% y mediana de supervivencia global (SG) de 30.2 meses (2).

## RADIOTERAPIA (RT) EXTERNA

Se registra una alta variabilidad en los datos de eficacia dada la heterogeneidad de las modalidades de RT (dosis, esquemas, técnicas, pero de forma global se asocia con una tasa de control local a 2 años del 69.1%, mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 15.6 meses y de SG de 18.9 meses (2).

Cabe destacar el estudio fase II ABC-07, que comparó en 69 pacientes con colangiocarcinoma localmente avanzado irresecable, la eficacia y seguridad de asociar SBRT (dosis de 50 Gy o 67.5 según el tamaño tumoral) a 6 ciclos de quimioterapia (QT) con cisplatino-gemcitabina, frente a 8 ciclos de quimioterapia exclusiva. El estudio no alcanzó el objetivo principal de SLP que fue de 8.6 meses para la rama con SBRT vs 9 meses con QT exclusiva (HR 1.1, p= 0.731), aunque con la asociación de SBRT se redujo la tasa de progresión local y la mortalidad por fallo hepático (3).

El estudio fase III (NRG-GI001) que comparaba RT hipofraccionada en combinación con QT vs QT sola en CIH, se cerró prematuramente por escaso reclutamiento.

## TERAPIAS INTRA-ARTERIALES

Las terapias intraarteriales han sido exploradas fundamentalmente en series retrospectivas, con resultados heterogéneos atribuibles a la variabilidad de las poblaciones estudiadas. En general, los mejores resultados se observan cuando se emplean en primera línea y en combinación con quimioterapia sistémica.

De forma global se reportan tasas de respuesta del 23.4%, 26.3% y 41.3%, medianas de SLP de 7.8, 15.0 and 10.1 meses, y de SG de 14.1, 15.9 and 21.3 meses, para TARE, TACE y HAIC respectivamente (2)

### TACE (TRANSARTERIAL CHEMOEMBOLIZATION)

Un ensayo aleatorizado con 48 pacientes comparó la combinación de TACE (DEBIRI) + QT sistémica con cisplatino-gemcitabina frente a QT sola. La combinación mostró un incremento en el “downsizing” tumoral (25% vs 8%,  $p < 0,005$ ) y en la SG (33,7 vs 12,6 meses,  $p = 0,048$ ) (4).

### TARE (TRANSARTERIAL RADIOEMBOLIZATION)

El estudio fase II MISPHEC, que evaluó la combinación de Y-90 (Itrio-90) con cisplatino-gemcitabina en primera línea de CIH irresecable, mostró una tasa de respuesta a 3 meses del 39%, SLP de 14 meses y SG de 22 meses (5).

Un metaanálisis que incluyó 21 estudios y 921 pacientes con CIH irresecable tratados con Y-90, demostró una tasa de control de enfermedad del 82,3% y una SG de 12,7 meses (6).

Destacar que, además del downstaging tumoral, la TARE puede inducir hipertrofia compensadora del hígado remanente, aumentando así la posibilidad de conversión a una resección quirúrgica potencialmente curativa.

### HAIC (HEPATIC ARTERIAL INFUSION CHEMOTHERAPY)

Uno de los primeros estudios fase II, publicado por Jarnagin W.R. (2009), mostró en 26 pacientes con CIH irresecable una tasa de respuesta del 53,8%, SLP de 11,3 meses y SG de 29,5 meses.

Un estudio fase II posterior, que combinó HAIC (con floxuridina) y QT sistémica (GEMOX) en 38 pacientes, alcanzó una tasa de respuesta del 58%, una mediana de SG de 26,8 meses y una SG a 5 años del 21% (7).

El ensayo fase II PUMP, presentado en ASCO-GI 2024, evaluó en 50 pacientes con CIH irresecable la combinación de HAIC (floxuridina) y cisplatino-gemcitabina, con una tasa de respuesta del 46%, 8% de resecciones quirúrgicas y una SG a 3 años del 33%.

Asimismo, un metaanálisis basado en HAIC con floxuridina (9 estudios, 478 pacientes) confirmó una mediana de SG de 29 meses y una SG a 3 años del 39.5% (8).

Los avances en la comprensión molecular del cáncer de vías biliares, junto con el desarrollo de la inmunoterapia y de las terapias dirigidas, han ocurrido de forma casi paralela a la expansión de las terapias loco-regionales. El establecimiento de la mejor estrategia terapéutica constituye todo un reto, y debe contemplar la mejor secuencia, la combinación más eficaz con los nuevos tratamientos sistémicos y la selección de los pacientes que más se benefician. Estas decisiones deben establecerse siempre dentro del marco de un equipo multidisciplinar y en centros de referencia.

Asimismo, es esencial promover ensayos clínicos aleatorizados que determinen el papel exacto de las terapias loco-regionales en el contexto de los tratamientos sistémicos modernos, así como avanzar en la identificación de biomarcadores predictivos, con el objetivo último de mejorar la eficacia terapéutica y la calidad de vida de los pacientes.





# Hepatocarcinoma: avances en el manejo sistémico y locorregional

Carlos López López. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España

## INTRODUCCIÓN Y EPIDEMIOLOGÍA

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor primario hepático más frecuente y representa la tercera causa de muerte por cáncer a nivel mundial, con cerca de un millón de nuevos casos y más de 850.000 muertes anuales [1,2]. En España, la incidencia estimada para 2025 es de unos 6.800 casos, siendo la séptima causa de muerte oncológica [2]. La mayoría de los casos coexisten con la existencia previa de enfermedad hepática crónica subyacente, especialmente cirrosis secundaria a infección por VHC, VHB, consumo de alcohol y, en aumento, esteatohepatitis metabólica (NASH/MASH) [3].

## CLASIFICACIÓN Y ESTADIFICACIÓN

El sistema BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) es la referencia internacional para la estadificación y la toma de decisiones terapéuticas en CHC [4]. Integra función hepática (Child-Pugh), extensión tumoral y estado general del paciente, y asocia cada estadio a una estrategia terapéutica recomendada [4]. Las guías EASL, ESMO y SEOM-GEMCAD-TTD han actualizado recientemente sus algoritmos, reforzando el abordaje multidisciplinar y la personalización del tratamiento [4-7].

## AVANCES EN ENFERMEDAD LOCORREGIONAL

En pacientes con CHC en estadio intermedio (BCLC-B), la quimioembolización transarterial (TACE) sigue siendo el estándar, pero los ensayos EMERALD-1 y LEAP-012 han demostrado que la combinación de TACE con inmunoterapia (durvalumab ± bevacizumab o pembrolizumab) y/o inhibidores de tirosina quinasa (lenvatinib) mejora la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta objetiva frente a TACE sola [8,9]. Estos resultados abren la puerta a un nuevo estándar en pacientes seleccionados, aunque el beneficio en supervivencia global requiere seguimiento adicional.

En adyuvancia tras resección o ablación, el ensayo IMbrave050 evaluó atezolizumab + bevacizumab frente a vigilancia activa en pacientes de alto riesgo. El análisis intermedio mostró reducción del riesgo de recurrencia, pero el seguimiento prolongado no confirmó diferencias significativas en supervivencia libre de recurrencia a largo plazo [10,11]. Por tanto, la adyuvancia sistémica sigue siendo un campo de investigación activa.

## AVANCES EN ENFERMEDAD AVANZADA

En CHC avanzado (BCLC-C), la inmunoterapia combinada ha supuesto el mayor avance clínico reciente. El ensayo CheckMate 9DW demostró que nivolumab + ipilimumab en primera línea mejora la supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva frente a sorafenib o lenvatinib, independientemente de la etiología o estadio entre otros factores [12]. La combinación de durvalumab + tremelimumab (HIMALAYA) también ha mostrado beneficio en supervivencia global y un perfil de toxicidad favorable [13]. La combinación de atezolizumab + bevacizumab (IMbrave150) se mantiene también como otro estándar en primera línea, con mejoras significativas en supervivencia y calidad de vida respecto a sorafenib [14].

En segunda línea, tras intolerancia o fallo a sorafenib, fármacos como el regorafenib, cabozantinib y ramucirumab han demostrado beneficio en supervivencia en pacientes seleccionados [15-17].

Las guías internacionales insisten en la importancia de la secuenciación racional de terapias, considerando función hepática, comorbilidades y potenciales biomarcadores, aunque aún no hay biomarcadores validados para uso clínico rutinario [4-7,18].

### **PERSPECTIVAS Y LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN**

Las líneas de investigación más prometedoras incluyen nuevas combinaciones de inmunoterapia y terapias dirigidas, terapias celulares (CAR-T), vacunas personalizadas y estrategias locorregionales avanzadas [18]. La integración de biomarcadores moleculares y perfiles genómicos permitirá una selección más precisa de terapias en los próximos años. La inteligencia artificial y el big data se están explorando para mejorar el diagnóstico y la selección de tratamiento, aunque su impacto clínico aún es limitado.

### **CONCLUSIONES PRÁCTICAS**

El manejo del CHC ha experimentado avances significativos en los últimos años, especialmente en el tratamiento sistémico de la enfermedad avanzada y en la integración de terapias locorregionales con inmunoterapia. La selección individualizada y la secuenciación racional de tratamientos son claves para optimizar resultados. La investigación en biomarcadores y nuevas estrategias terapéuticas promete seguir mejorando el pronóstico de estos pacientes.

### **MENSAJES CLAVE**

- El CHC es una de las principales causas de muerte por cáncer a nivel mundial, con incidencia creciente en países occidentales.
- La estadificación BCLC y el abordaje multidisciplinar son esenciales para la toma de decisiones terapéuticas.
- La combinación de TACE con inmunoterapia y/o TKis representa el principal avance en enfermedad locorregional (BCLC-B).
- En enfermedad avanzada (BCLC-C), la inmunoterapia combinada ha mejorado la supervivencia global y la tasa de respuesta objetiva.
- La secuenciación racional de terapias y la investigación en biomarcadores son claves para la personalización del tratamiento.
- Las líneas de investigación en marcha incluyen nuevas combinaciones, terapias celulares y medicina personalizada.





# ¿Debe todo paciente con adenocarcinoma de páncreas localizado resecable recibir tratamiento neoadyuvante?

**Rafael Álvarez. HM Sanchinarro, Madrid. España**

En el cáncer de páncreas resecable radiológicamente, el abordaje de referencia continúa siendo cirugía upfront idealmente en centros de alto volumen, seguida de quimioterapia adyuvante, preferentemente mFOLFIRINOX en pacientes aptos. El ensayo PRODIGE-24/CCTG PA.6 (fase III, 2022, análisis a 5 años) demostró una mejora significativa de la supervivencia global (SG) con mFOLFIRINOX frente a gemcitabina adyuvante. Esta evidencia robusta, junto a la ausencia de ensayos que demuestren superioridad de la neoadyuvancia en resecable “puro”, explica por qué la estrategia estándar sigue siendo cirugía seguida de adyuvancia.

Esta estrategia, como buena norma general, tiene peros que las propias guías clínicas indican:

- ESMO 2023: Para tumores resecables, la neoadyuvancia no se recomienda de forma rutinaria; puede considerarse caso a caso en pacientes con alto riesgo biológico (CA19-9 muy elevado, ganglios regionales voluminosos, sospecha de márgenes dudosos) o dentro de ensayos clínicos.
- NCCN 2025: Establece como estándar la resección upfront seguida de quimioterapia adyuvante. Permite considerar neoadyuvancia en resecables con criterios de alto riesgo (CA19-9 elevado tras drenaje biliar, tamaño tumoral grande, ganglios regionales sospechosos, imágenes limítrofes), o cuando la secuencia perioperatoria ofrezca ventajas logísticas. Recomienda fuertemente la participación en ensayos clínicos.
- ASCO (2019): No recomienda neoadyuvancia de rutina en resecable. Aconseja cirugía upfront y adyuvancia, salvo casos seleccionados con características de alto riesgo o en el contexto de ensayo.

Actualmente desconocemos cuál es el límite de CA19.9 considerado alto, cuándo podemos considerar un tamaño tumoral grande en este contexto, cuál es la implicación de la afectación ganglionar regional en cada caso. Adicionalmente si se considera que la cirugía puede ser R1 se recomienda en algunas guías la neoadyuvancia. Por otro lado, aunque no todas las guías lo contemplan, cuál debe ser el tratamiento en el caso de pacientes con mal performance status y de aquellos con contraindicación temporal para la cirugía inicial (por ejemplo, diagnóstico con TEP concurrente).

No hay que olvidar que la clasificación entre resecable y borderline es puramente anatómica/radiológica y muchas veces muy difícil de diferenciar. No se tiene en cuenta en ella ni el tipo de paciente, ni la diferente agresividad biológica, ni el tipo de cirugía a realizar, ni las comorbilidades que la misma pueda originar.

La estrategia neoadyuvante busca:

1. Tratar micrometástasis precoces en el periodo preoperatorio, cuando la reserva funcional es máxima.
2. Aumentar la tasa de resecciones R0 y optimizar el control locorregional.
3. Testar la biología tumoral: la progresión durante la quimioterapia permite evitar cirugías innecesarias en tumores agresivos.
4. Mejorar la adherencia global a la quimioterapia sistémica, administrando parte antes de la morbilidad quirúrgica.
5. Facilitar una planificación multidisciplinar homogénea en centros expertos.

Este racional justifica el creciente número de ensayos que evalúan estrategias neoadyuvante y perioperatorias. Pero existen una serie de dificultades metodológicas importantes que limitan los estudios como son:

- Baja proporción de casos resecables al diagnóstico, que limita el reclutamiento y prolonga los ensayos.
- Heterogeneidad anatómica y biológica, con frecuente inclusión de pacientes borderline, lo que diluye el efecto en resecables puros.
- Cambios de estándar (p. ej., adopción de mFOLFIRINOX adyuvante) que obligan a rediseñar comparadores en estudios de larga duración.
- Endpoints no uniformes, diferencias en técnicas de imagen, reestadificación y uso de CA19-9 como marcador de respuesta.
- Impacto de los resultados quirúrgicos en los endpoints. Sobre todo, en estudios multicéntricos donde el impacto de la morbilidad y mortalidad, así como de la pericia quirúrgica y el número de casos tratados puede impactar en los endpoints de los estudios, así como en el número de pacientes que reciben adyuvancia.

Ejemplos claros de estas dificultades son la implementación de NORPACT-1, la población mixta de PREOPANC y los diseños no comparativos frente a cirugía upfront de PREOPANC-2. Todo ello hace que el número de ensayos clínicos fase III sean limitados en el momento actual. Los estudios fase III disponibles son:

- PREOPANC (2022): quimiorradioterapia gemcitabina neoadyuvante vs cirugía upfront en población mixta. Muestra beneficio en SG global, principalmente en borderline; no demuestra superioridad en resecable puro.
- PREOPANC-2 (2025): neoadyuvante FOLFIRINOX vs neoadyuvante QRT-gemcitabina. No diferencias de SG; seguridad similar. No compara frente a cirugía upfront.
- PREOPANC-3 (BMC Cancer/Trials 2023): perioperatorio mFOLFIRINOX vs adyuvante mFOLFIRINOX en resecable. En curso.
- ALLIANCE A021806 (ASCO TPS 2023): diseño similar a PREOPANC-3 en EE. UU. Resultados pendientes.

Actualmente, en 2025, ningún ensayo fase III ha demostrado superioridad en SG de la neoadyuvancia frente a cirugía upfront en resecable puro. No obstante, en el momento actual la estrategia con estos pacientes es la valoración caso a caso en comité multidisciplinar y la posibilidad de encontrar razones aceptadas en guías para la estrategia neoadyuvante es muy probable.

Otra cuestión es cómo realizar la neoadyuvancia: solo quimioterapia, qué quimioterapia, papel de la neoadyuvancia, como reevaluar respuesta, hay que realizar terapia adyuvante tras la cirugía siempre... Todas estas preguntas están por contestar, pero el consejo general sería realizar tratamiento con poliquimioterapia durante el tiempo suficiente para conseguir la máxima respuesta (2-4 meses de gem-nabpaclitaxel o FOLFIRINOX(m)) antes de la cirugía.

## BIBLIOGRAFÍA

- Conroy T, et al. Ann Oncol. 2023; ESMO Guidelines.
- NCCN Guidelines Pancreatic Adenocarcinoma, Version 2.2025.
- Conroy T, et al. JAMA Oncol. 2022; PRODIGE-24.
- Versteijne E, et al. J Clin Oncol. 2022; PREOPANC.
- Janssen QP, et al. Lancet Oncol. 2025; PREOPANC-2.
- van Dam JL, et al. BMC Cancer/Trials. 2023; PREOPANC-3 protocol.
- Alliance A021806 (NCT04340141). ASCO TPS 2023.

# ¿Qué técnicas innovadoras existen para el abordaje locorregional del cáncer de páncreas?

**Jorge Adeva. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España**

El Cáncer de páncreas (CP) sigue siendo el cáncer más letal con una supervivencia global a 5 años, juntando todos los estadios, del 13%(1). Se estima que para 2030 ocupará la segunda plaza en causas de muerte por cáncer. Este mal pronóstico se debe, en gran medida, a que la mayoría de los casos (80%) se diagnostican en estadios avanzados cuando la curación no es factible (30% localmente avanzado o irresecable (CP-LA), 50% metastásico). Los estadios resecable (CP-R) y “border line” resecable (CP-BR) (20%) son los únicos potencialmente curables con cirugía radical (directa o tras neoadyuvancia). Sin embargo, en torno al 70% de ellos van a recidivar a pesar de recibir QT adyuvante con Folfirinox (FFN).

Las tres herramientas terapéuticas clásicas del cáncer de páncreas son la cirugía, la radioterapia y la quimioterapia (tratamiento sistémico). Su empleo, a menudo combinado, va a depender principalmente del estadio de la enfermedad. La quimioterapia está presente prácticamente siempre (adyuvante, perioperatoria, radiosensibilizante, paliativa). La cirugía oncológica tiene cabida en el escenario potencialmente curativo (CP-R y CP-BR). La RT, aunque controvertida, ha ido también ganando espacio en el escenario neoadyuvante del CP-BR.

El tratamiento sistémico es la base de nuestra especialidad, la Oncología médica. Sin embargo, es recomendable estar al tanto de los tratamientos locorregionales disponibles. En este caso vamos a abordarlos haciendo énfasis en las innovaciones técnicas.

La estadificación del CP cuando no se detectan con claridad metástasis a distancia entraña complejidad. Los límites entre el CP-LA (irresecable), CP-BR, y CP-R son un continuum puramente anatómico basado en el grado y la afectación vascular arterial y/o venosa. Esta definición, no universalmente homogénea, se ha ido modificando con el tiempo. Además, se ha introducido el concepto “ABC” (introducido en 2017 por IAP) por el que, además de la “A”natomía ya mencionado, han de tenerse en cuenta la “B”iología del tumor (Ca19,9>500 y afectación ganglionar clínicamente positiva) y “C”línica del paciente (ECOG>2). En caso la presencia de alguno de ellos, se recomienda no proceder a la cirugía directa y comenzar por tratamiento neoadyuvante(3).

El estadio en el que las recomendaciones terapéuticas son menos potentes es el CP-LA. Esto se debe a que los ensayos publicados lo han incluido, habitualmente, junto con otros estadios (metastásico o CP-BL) y además han buscado diferentes objetivos principales. Esto último es especialmente relevante ya que el enfoque puede oscilar desde paliativo [Supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global (SG)], hasta curativo [Tasa de resecabilidad o de Resección completa (R0)]. En el segundo caso se busca el conocido “downstaging” o “terapia de inducción”. Hasta el 30% de los CP-LA consiguen un downstaging seguido de cirugía según algunas series. En este escenario (CP-LA) es donde más se han investigado técnicas de abordaje locorregional diferentes y/o asociadas a la cirugía y a la radioterapia.

La cirugía oncológica del CP ha mejorado sustancialmente. La llegada de nuevas técnicas como “artery first approach”(4), la mejora de la selección de pacientes empleando el concepto “ABC” comentado previamente, y la centralización de estos pacientes hacia centros de alto volumen, ha conseguido reducir la mortalidad postquirúrgica al 5%. Otras aproximaciones como la cirugía mínimamente invasiva (laparoscopia o la robótica) y la TME (escisión total del mesopáncreas), aún no se establecido como estándar. Algunos centros emplean el MetroPANcreas Model que combinando tamaño tumoral y CA 19.9 para seleccionar los mejores candidatos a cirugía radical.

Respecto a la radioterapia externa, los avances técnicos logran la administración de dosis más altas de forma más localizada, en menos tiempo, y minimizan el daño sobre el tejido sano adyacente. Tal es el caso de la SBRT. Estas variantes técnicas son relevantes ya que los ensayos en los que se ha empleado radioterapia, que han incluido diferentes estadios y objetivos (neoadyuvancia, paliativa...), los protocolos/técnicas empleados han variado (hiper o hipofraccionada, IMRT, con o sin quimioterapia radiosensibilizante). Esto debe de tenerse en cuenta a la hora de realizar conclusiones o generar recomendaciones. No siempre la aplicación de modalidades técnicamente “superiores” asegura el éxito. Éste fue el caso del A021501, donde añadir SBRT tras 7 ciclos de FFN neoadyuvante no demostró beneficio en SG para pacientes con CP-BR(5).

La SBRT presenta una versión mejorada al hacerse adaptativa y guiada por RM (SMART, stereotactic magnetic resonance imaging (MRI)-guided adaptive radiation therapy) lo que aumenta la precisión evitando estructuras radiosensibles como duodeno y estómago(6). El estudio Ph2 SMART recluta 136 pacientes con CP-LA/CP-BL a tratarse con SMART, logrando una mSG de 22.8m. Posteriormente comentaremos más de esta técnica. Destacar el empleo de fiduciales de marcaje por medio de EUS para el CyberKnife, un tipo de SBRT que ha demostrado una tasa de éxito del 98%. Sin embargo, no ha podido demostrarse impacto en los resultados de cirugía, ni en SG, ni en recurrencia por lo que aún es investigacional. Sin duda, los endoscopistas están adquiriendo un rol cada vez más importante en el tratamiento del CP.

Dentro del campo de la radioterapia, podemos considerar como innovadora la braquiterapia (también conocida como radioterapia interna) en la que se coloca una fuente de radiación sellada directamente en el tumor. La braquiterapia pretende reducir la exposición en los tejidos sanos, causar menos efectos secundarios y reducir la duración del tratamiento. La braquiterapia permanente implica la implantación permanente de semillas o pellets radiactivos en el tumor o junto a él. Actualmente OncoSil™ es el único dispositivo de braquiterapia aprobado para el tratamiento del CP. OncoSil™ se compone de micropartículas de fósforo-32 (diluyente) (administrado por medio de EUS), un radioisótopo emisor beta puro (alcance máximo de 8,2 mm). El 98% de la radiación se administra en un plazo de 81 días. Tras 4 estudios clínicos en cáncer de páncreas avanzado (DB2-201, DB2-202, PanCO y OncoPaC-1) donde ha mostrado seguridad y alentadora eficacia, OncoSil™ recibió la certificación europea MDR (MDR) en enero 2025 y la designación de dispositivo innovador por la FDA (Breakthrough Device Designation) para el tratamiento del CP-LA, asociado a un régimen de quimioterapia basado en gemcitabina. En la actualidad ha terminado el reclutamiento del ensayo Fase II aleatorizado (TRIPP-X), en el que pacientes con CP-LA se aleatorizan a mFFN con o sin OncoSil™.

Existen más terapias locorregionales de tipo ablativo con diferente grado de evidencia y de práctica clínica. Estas terapias emplean un generador y un electrodo tipo aguja para transmitir energía de forma directa sobre el tumor provocando su necrosis. El procedimiento, según la técnica, puede hacer percutáneamente guiado por imagen (TC o ecografía), directamente en una cirugía, o internamente (trans-gastroduodenal) por EUS. Las terapias ablativas se clasifican en térmicas o no térmicas, en función de que su acción la ejercen o no por medio de la temperatura. Dentro de las térmicas se sitúan la ablación por radiofrecuencia (RFA), la ablación por microondas (MWA), la crioblación y el HIFU (“High Intensity Focus Ultrasound”); esta última no requiere procedimiento invasivo. En las terapias ablativas no térmicas destaca la electroporación irreversible (ILE).

La RFA, ampliamente usada en otros tumores como el hepatocarcinoma, emplea corrientes alternas de alta frecuencia alcanzando 60-100°C. La principal limitación de las terapias térmicas, sobretudo de la ARF, es el efecto de disipación del calor cuando hay cercanía a grandes vasos ya que existe dependencia de la conductividad de los tejidos. Esto condiciona su alcance, no debiendo superar las lesiones los 35mm). En una revisión sistemática reciente de 120 pacientes tratados con EUS-RFA, la tasa de éxito fue del 99%. El estudio PELICAN aleatoriza a pacientes con CP-LA y enfermedad controlada tras dos ciclos de QT, a seguir sólo con QT frente a además añadiré RFA(7). Un aspecto descrito interesante de la RFA es su capacidad de estimular el microambiente tumoral habiendo apreciado en modelos murinos un aumento de CD4, CD8, células dendríticas... tras su empleo. En marcha destacan estudio en neoadyuvancia NCT04990609 y para el dolor (Ph4) NCT 04809935.

La MWA consigue por medio de ondas electromagnéticas un incremento de la temperatura de más intensidad y en menor tiempo que la RFA, lo que mejora la predictibilidad del efecto, sin depender de la conductividad del tejido. Eso permite tratar lesiones de mayor tamaño y ser menos dependiente del efecto disipativo del calor de los vasos adyacentes. En CP la evidencia de MWA es muy limitada. El acceso percutáneo ha sido el más empleado. En una serie retrospectiva de 22 paciente con CP-LA la tasa de éxito fue del 100%. Es destacable un estudio Ph2 en marcha (NCT04156087) que combina en CP-LA Gemcitabina, durvalumab, tremelimumab y MWA.

Con crioablación (CA), usando nitrógeno líquido (antes Argon) y administrado por medio de EUS, la experiencia es CP es también muy limitada. Tiene la ventaja de que genera una imagen “ice ball” que permite localizar bien su administración. En un estudio retrospectivo de 67 pacientes con CP eIV se compararon diferentes tratamientos entre los que estaba la CA; el grupo que recibió una combinación de CA e inmunoterapia presentó una mayor supervivencia. Esto genera la hipótesis de un efecto modulador y datos preclínicos de sinergia (crioinmunoterapia)

La HIFU tiene la ventaja de ser no invasiva, evitando el riesgo de “siembra” tumoral en el trayecto de la aguja. Guiado por imagen (Ecografía o RM), por medios de ondas ultrasónicas de alta intensidad (energía acústica), consigue una acción triple (termal, mecánica, y cavitadora)(8). El sistema nanoKnife es el más empleado a base de sondas. Un metanálisis reciente de 939 pacientes con CP tratados con HIFU concluye que la QT neoadyuvante combinada con HIFU es una estrategia segura que aumenta la SG. Por otro lado, parece que HIFU es eficaz en el control analgésico con una tasa de éxito del 85% (puede ser una alternativa no invasiva a la ablación del plexo celiaco). Se postula que la creación de aperturas transitorias en la membrana de las células tumorales (Sonoporación) podría mejorar la llegada de fármacos antitumorales al aumentar la permeabilidad celular. Este dispositivo (Suizenji) está aprobado en Europa para uso paliativo.

La IRE es una terapia ablativa de tipo no termal sino eléctrica, lo cual evita el daño de estructuras adyacentes. Ataca la integridad celular preservando la MEC y la vasculatura y ductos biliares adyacentes, haciéndolo especialmente atractivo para casos anatómicamente complejos. Sí que requiere la implantación de 2 electrodos con los que emplea corrientes directas de alto voltaje en pulsos cortos con lo que consigue crear Nanoporos. El estudio prospectivo PANFIRE-2, incluyó 50 pacientes con CP-LA o recurrencias locales, para tratarse con IRE logrando una mSG de 17m. También se ha descrito un efecto inmunomodulador por medio de la liberación de antígenos y DAMPS (damage-associated molecular pattern molecules)(9). Tras el procedimiento deber realizarse un TC para confirmar que la zona ablacionada es correcta y descartar complicaciones. Requiere anestesia general y sobretodo precaución por la posible inducción de arritmias o de contracciones musculares. La técnica es operador-dependiente y requiere precisión en la localización del electrodo, para minimizar el riesgo de complicaciones tipo sangrado o trombosis venosa.

El estudio CROSSFIRE es un ensayo pivotal Fase II randomizado de 68 pacientes con CP-LA que compara SMART vs IRE-TC tras un periodo de QT con 6-8 ciclos de FFN(10). El estudio no detectó diferencias estadísticamente significativas en SG, su objetivo principal (tendencias a favor de SMART vs IRE, 16.1m vs 12.5m), y tuvo que interrumpirse prematuramente por futilidad. Sí es positivo en SLP para IRE (HR 0.42). Se dieron mayor tasa de EARTs G3-5 con IRE respecto a SMART (22% vs 6%, P=0.07).

Los TTFs (Tumor Treating Fields) han entrado con fuerza en el CP. Se trata de un dispositivo que emplea campos eléctricos alternantes de baja intensidad lo cual entorpece la proliferación celular. Tras demostrarse su factibilidad en CP eIV (ECOG 0-2) asociado a Gemcitabina/Nab-Paclitaxel (Gem/NP) (PANOVA), este año en ASCO (2025) se comunica a modo de oral el PANOVA-3(11). Se trata de un ensayo Fase III que aleatoriza 571 pacientes con CP-LA a Gem/NP +/- TTFs. El dispositivo se recomienda emplear  $\geq 18$  horas/día. El estudio es positivo para su SG (objetivo principal) con una mSG de 16.2m vs 14.2m (HR 0.82), a favor de TTFs. Aunque no demostró superioridad en SLP ni en ORR, TTF sí que logra prolongar la supervivencia libre de dolor (mediana, 15.2m vs 9.1m, HR 0.74) y la SLP metastásica (13.9m vs 11.5m, HR,0.74). La toxicidad cutánea relacionada con el dispositivo se dio en el 76.3% de los pacientes, aunque sólo 7,7% G3. En Europa este dispositivo está aprobado para GB pero aún no para CP.

La administración intratumoral de fármacos es una estrategia que genera interés por la dificultad que ofrece el microambiente tumoral del CP para que los fármacos sistémicos accedan al tumor. Los sistemas de liberación localizada de fármaco (Localised drug delivery systems, LDDSs) pretenden que los agentes citotóxicos se retengan en el lecho tumoral reduciendo así su exposición sistémica. El ejemplo clásico fue GLIADEL® para el glioblastoma. Existe un gran desarrollo de mecanismos para liberar fármacos, que podemos dividir en sistemas inyectables o implantables. Dentro de los inyectables encontramos sistemas basados en gel, en nanopartículas o con material-libre. En cuanto a los sistemas LDDSs implantables, encontramos los implantes fundidos “Casted Implants”, los implantes “Dip Coated” y los implantes fibrosos electrohilados (Electrospun Fibrous Implants). Aunque muy prometedores, estos sistemas están en fase preclínica.

La Oncothermia™ (electro-hipertermia modulada) es una variación de la hipertermia convencional (Szasz, 2001) centrada en el calentamiento selectivo del tumor. El equipo genera un campo electromagnético (no emite radiación) mediante dos electrodos, uno de ellos se encuentra en el área de la cama donde se acuesta el paciente y el otro electrodo está situado en un brazo móvil que se coloca en el lugar donde se localiza el tumor primario. Se libera la energía de forma sostenida y consigue elevar la temperatura del tumor primario hasta 39.5/43 °C manteniendo la piel a 26°C. La Oncothermia hipertermia regional ha mostrado que podría aumentar la eficacia de los tratamientos oncológicos convencionales. Recientemente se ha publicado una serie retrospectiva de italiana de 217 pacientes con CP-LA o M1, tratados sólo con quimioterapia (59%) o con mEHT +/- QT (41%). Se dio beneficio en SG para eEHT (20m vs 9 m,  $P < 0.001$ ), en TRO (45% vs 24%,  $P = 0.0018$ ). La toxicidad cutánea leve (2.6%) fue el principales EA asociado. Los autores concluyen que la mEHT parece ser segura y mejorar la supervivencia en CP.

Desde el punto de vista puramente paliativo y de control sintomático, los procedimientos invasivos como el bloqueo nervioso o la administración intratecal de analgesia pueden ser requeridos. La neurolisis del plexo celiaco guiada por EUS ofrece una alternativa transitoria (1-2meses) de alivio del dolor y de reducción de dosis de opioides. Se ha descrito una efectividad del 50% to 94%. Respecto al drenaje biliar, en caso de que la CPRE no sea factible, se puede llevar a cabo un drenaje alternativo por medio de ecoendoscopia colocando un bypass biliogástrico por medio de un stent. Igualmente, en caso de obstrucción gástrica tumoral, se puede practicar una gastroyeyunostomía por medio de USE colocando un stent.

Aunque los resultados descritos invitan al optimismo, las técnicas ablativas descritas en CP necesitan estandarizarse y realizar estudios comparativos antes de poder asentarse de forma definitiva en el algoritmo de tratamiento de CP.

Como conclusión, existen dispositivos terapéuticos para el tratamiento del cáncer de páncreas, la mayoría en fases preliminares de investigación; sin embargo, algunas de ellas como TTFs y Oncosil, podrían incorporarse próximamente al arsenal terapéutico estándar, tratando de mejorar el aun pobre panorama de los pacientes con CP.





# ¿Cuál es el papel del esquema SEQUENCE-TTD nabpaclitaxel-gemcitabina (nabP/Gem) alternante con FOLFOX en primera línea de cáncer de páncreas?

**Dr. Alfredo Carrato Mena.** *Instituto Ramón y Cajal de Investigación Sanitaria, Pancreatic Cancer Europe, Universidad de Alcalá de Henares, Madrid. España*

Respuesta sucinta: Incrementar significativamente todos los parámetros de eficacia de nabP/Gem con un aumento de toxicidad medular tolerable y mejor calidad de vida.

El ensayo clínico SEQUENCE se llevó a cabo entre Julio de 2017 y Abril de 2019, en el contexto del Grupo Cooperativo TTD que lo patrocinó, coordinó, monitorizó, analizó y escribió el artículo que fue publicado en la revista NEJM Evidence en Enero de 2024<sup>1</sup>. La mayoría de los pacientes fueron reclutados por 14 centros que figuran entre los 18 autores del artículo.

Su objetivo fue hacer diana desde el comienzo del tratamiento en las dos subpoblaciones celulares del adenocarcinoma de páncreas exocrino (PDAC) metastásico: el subtipo basal (basal-like) que respondía mejor a nab-paclitaxel (nab-P) más gemcitabina (Gem), seguido de FOLFOX modificado (mFOLFOX), un esquema eficaz en el subtipo celular clásico<sup>2</sup>. Otra hipótesis en la que nos apoyábamos era la evidencia de que el nab-P modulaba el estroma, y facilitaba la llegada de otros fármacos activos (Gem (x2,8 veces), 5-fluorouracilo (5-FU), oxaliplatino)<sup>3</sup>, los taxanos inducían la citotoxicidad de las células T<sup>4</sup> y el esquema aumentaba la eficacia para aquellos tumores con sensibilidad al platino y deficiencia en la reparación del DNA<sup>5</sup>. Durante el tiempo que el ensayo se llevó a cabo, no estaba disponible el irinotecán liposomal en nuestro país, que hubiera sido una segunda línea de probada utilidad, pues la primera línea no contenía irinotecán, como el esquema FOLFIRINOX, con incremento de supervivencia<sup>6</sup>. Se hizo previamente un estudio fase I para identificar las dosis que se podían utilizar<sup>7</sup>.

La metodología propuesta fue comparar de forma aleatoria este esquema experimental SEQUENCE con nab-P más Gem (nab-P/Gem) como brazo control y así obtener datos limpios de la eficacia del esquema secuencial.

El presupuesto disponible permitió el desarrollo de un fase II randomizado con el objetivo principal de incremento del 50% de la mediana de supervivencia a 12 meses. Ciento cincuenta y siete pacientes fueron asignados aleatoriamente: 78 a nab-P/Gem-mFOLFOX y 79 a nab-P/Gem.

Con un seguimiento medio de 12,9 meses en el brazo experimental, los resultados mostraron que se cumplió el objetivo principal de incremento del 50% en la mediana de supervivencia global al año (55,3% vs 35,4%) y en todo el resto de los parámetros de eficacia (mediana de supervivencia a los 24 meses (22,4% vs 7,6%), tasa de respuestas (39,7% vs 20,3%), mediana del tiempo a la progresión (9,3 meses vs 5,3 meses, HR=0,46) mediana a la supervivencia libre de progresión (7,9 meses vs 5,2 meses, HR=0,52), mediana de supervivencia global (13,2 meses versus 9,7 meses, HR=0,58).

La toxicidad neurológica global fue mayor en el brazo experimental (74% vs 53%, P=0.01), pero tolerable. Los efectos adversos neurológicos grados 3 y 4 fueron similares (18% vs 16% p=0.83) en ambos brazos del estudio. La toxicidad hematológica grados 3 y 4 fue mayor en el brazo experimental (46% vs 24%, p=0.004) y aunque las diferencias en neutropenia febril no fueron significativas (7% vs 4%, p=0.72), un

solo paciente del brazo experimental falleció de sepsis con neutropenia. La trombocitopenia grado 3 fue mayor en el brazo experimental (24% vs 8%,  $p=0.0007$ ) pero no se reportó hemorragia grado 3 o 4 alguna, en ninguno de los pacientes del ensayo.

Se hizo un estudio de calidad de vida según la escala de la EORTC QLQ-C30 que mostró que el deterioro de la calidad de vida en todos los dominios fue de más de 10 puntos en el brazo control comparado con el experimental, que es la diferencia mínima clínicamente importante, y fue significativamente más lento en el brazo experimental, en los términos de fatiga y funcionamiento social.

¿Por qué se publicó en NEJM Evidence, una revista digital del grupo NEJM enfocada en la investigación clínica de original diseño? Fueron la editorial y la última medical writer, que cambió durante el envío del artículo al NEJM, las que mantenían la correspondencia y ninguno de nosotros, del TTD, se dio cuenta hasta el final, cuando ya estaba aceptado. Todos pensábamos siempre que el artículo saldría en el NEJM clásico con alto factor de impacto. El del NEJM Evidence de 2024 fue de 10,831.

En el TTD, hemos conseguido diseñar un régimen de tratamiento que incrementa la eficacia del nab-P/Gem. Creo que es una estupenda opción para nuestros pacientes, y más ahora que disponemos de irinotecán liposomal en segunda línea. La neutropenia grados 3 y 4 inducida podría disminuir si se suprimiese el bolus de 5-FU en FOLFOX. Una revisión sistemática y un metaanálisis Bayesiano de los esquemas de la primera línea de tratamiento en PDAC irresecable han demostrado que en la supervivencia global (79 ensayos, 22.104 pacientes): PAXG (HR 0,40, intervalo de credibilidad del 95%: 0,25-0,65), gemcitabina más nab-paclitaxel alternando con FOLFOX (HR 0,46, 0,32-0,66) y NALIRIFOX (HR 0,56, 0,45-0,70) tuvieron el mayor beneficio, seguidos de FOLFIRINOX (HR 0,66, 0,56-0,78) y gemcitabina más nab-paclitaxel (HR 0,67, 0,59-0,77)<sup>8</sup>. El estudio CASSANDRA (PAXG) en neoadyuvancia de estadios tempranos de PDAC, utiliza los mismos fármacos que en el esquema SEQUENCE, de forma simultánea y con menor intensidad de dosis. Mostró una menor tasa de recaídas de la enfermedad, tras cirugía, que el FOLFIRINOX<sup>9</sup>. La eficacia se incrementaría todavía más en escenarios de cáncer metastásico como el del ensayo PASS-01 un estudio randomizado de 140 pacientes en primera línea, que correlacionó el perfil transcriptómico con la eficacia a mFOLFIRINOX y a nab-P/Gem. Resultó que nab-P/Gem obtuvo una mayor mediana de supervivencia.<sup>10</sup> La estrategia de SEQUENCE fue utilizada en el ensayo FOOTPATH donde NAPOLI (irinotecán liposomal más LV y 5FU en infusión continua de 48 horas) seguido de FOLFOX fue comparado con nabP/Gem. La mediana de supervivencia fue superior (9,8 vs 8,5 meses) pero no estadísticamente significativa. SEQUENCE mostró que los pacientes tratados con oxaliplatino en primera línea vivían más que si se trataban en segunda línea.<sup>11</sup>

Como nadie va a diseñar un fase III con los mismos brazos del SEQUENCE, la mejor y única alternativa es la recogida de datos de la vida real en pacientes con mPDAC y ECOG 0-1. Y confirmar los resultados del fase II randomizado en una revista del mayor impacto posible. Creo que es una excelente oportunidad para el Grupo Cooperativo TTD. Lideradla. Ya lo ha hecho recientemente NALIRIFOX en ESMO Open, corroborando su estudio previo.<sup>12</sup>

## BIBLIOGRAFÍA

1. Carrato A et al. NEJM Evid 2024;3 (2).
2. O’Kane GM et al. Clin Cancer Res 2020;26:4901–10.
3. Von Hoff DD et al. J Clin Oncol. 2011 Dec 1;29(34):4548-54.
4. Vennin et al. Cancer Cell 2023;41:1170–1185.
5. Kindler HL et al. J Clin Oncol 2022 Dec 1;40(34):3929-3939.
6. Wang-Gillam A et al. Lancet 2016 Feb 6;387(10018):545-557.
7. Carrato A et al. Eur J Cancer 2020;139:51-58.
8. Mastrantoni L et al. Lancet Oncol 2024;Dec;25(12):1655-1665.
9. Reni M et al. ASCO 2024 abstract LBA 4004.
10. Knox JJ et al J Clin Oncol 2025; Sep 24. doi:10.1200/JCO-25-02195.
11. Westphalen CB et al. ESMO 2025 Congress, Berlin, abstract 2221P.
12. Reichinger A et al. ESMO Open 2025;10 (10) <https://doi.org/10.1016/j.esmoop.2025.105827>.

# ¿Cómo optimizar las líneas de tratamiento en cáncer de páncreas avanzado o metastásico?

**Andrés J. Muñoz Martín.** *Servicio de Oncología Médica.  
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España*

El adenocarcinoma de páncreas representa uno de los mayores desafíos en oncología moderna, con una supervivencia global a cinco años que apenas alcanza el 13%, siendo la tercera causa de muerte por cáncer en países occidentales. En estadios avanzados o metastásicos, este pronóstico se vuelve aún más adverso, con una mediana de supervivencia entre 6-11,2 meses en población no seleccionada, y de 19 meses en los pacientes con mutaciones germinales en BRCA. Sin embargo, los avances en el conocimiento de la biología tumoral y el desarrollo de nuevos esquemas terapéuticos han permitido mejorar progresivamente estos resultados, haciendo necesario optimizar cada línea de tratamiento para maximizar tanto la supervivencia como la calidad de vida de los pacientes.

En los últimos 10-15 años se han desarrollado diversos esquemas de quimioterapia tanto en primera como en segunda línea y se ha introducido el concepto de secuenciación terapéutica. Los esquemas de poliquimioterapia, dobles y tripletes, se han establecido como esquemas de referencia en la primera línea de tratamiento del adenocarcinoma de páncreas. Diversos criterios se han establecido para seleccionar cual es el esquema de elección y la secuencia de tratamiento más favorable en los pacientes con cáncer de páncreas.

## CRITERIOS MOLECULARES: MUTACIONES EN GENES DE REPARACIÓN DEL ADN

Los pacientes con mutaciones en BRCA1, BRCA2 o PALB2 (aproximadamente 5-7% de todos los casos, aunque en nuestro medio esta incidencia puede ser algo menor) representan un subgrupo con opciones terapéuticas específicas. Estos pacientes pueden beneficiarse particularmente de dos aproximaciones terapéuticas:

- Regímenes de platino en primera línea, tanto dobles como tripletes, que alcanzan tasas de respuesta entre 50-70%<sup>1</sup>.
- Inhibidores de PARP (olaparib)<sup>2</sup> en terapia de mantenimiento tras estabilización o respuesta a quimioterapia de primera línea basada en platino de al menos 16 semanas de duración. El tratamiento de mantenimiento con olaparib frente a placebo incrementó la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 7,4 meses frente a 3,8 meses (HR = 0,53; intervalo de confianza del 95% [IC 95%]: 0,35-0,82; p=0,004). No se observaron diferencias en la mediana de supervivencia global (SG), 18,9 meses vs 18,1 meses (HR = 0,91; IC 95 %: 0,56-1,46; p = 0,68), sin embargo, en el análisis final a largo plazo se observó una separación de las curvas a partir de 24 meses con una estimación de la supervivencia a 3 años de 33,9% versus 17,8% favorable a olaparib. Cabe destacar que los pacientes que respondieron a olaparib (23,1%) tuvieron una mediana de duración de respuesta muy prolongada de 24,9 meses. En términos de calidad de vida y "tiempo sin síntomas de progresión o toxicidad" (TWiST), olaparib también mostró un beneficio significativo respecto al placebo: mediana de TWiST 14,6 meses vs 7,1 meses (p = 0,001)<sup>3</sup>.

En esta área de selección molecular se debe mencionar los resultados del estudio PASS-01 recientemente publicado<sup>4</sup>. En el estudio PASS-01 se aleatorizaron 160 pacientes con diagnóstico de cáncer de páncreas metastásico de novo, **excluyendo variantes patogénicas germinales BRCA1/2 y PALB2**, a recibir gemcitabina más nab-pacitaxel (GnP) frente a FOLFIRINOX modificado (mFFX). La mediana de SLP fue de 4,0 meses para mFFX versus 5,3 meses para for GnP (HR 1,37; IC 95%: 0,97-1,92; p = 0,069; y la mediana de SG fue 8,5 meses con mFFX y 9,7 meses con GnP (HR 1,57; IC 95%: 1,08-2,28; p = 0,017).

## OTROS BIOMARCADORES

En las variantes patogénicas en genes homologous-recombination deficient (HRD) más allá de BRCA1/2 y PALB2, como ATM, BAP1, BARD1, BLM, BRIP1, CHEK2, FAM175A, FANCA, FANCC, NBN, RAD50, RAD51, RAD51C y RTEL1, se sugiere un tratamiento basado en platino en lugar de esquemas no basados en platino (mFFX para ECOG 0-1 y FOLFOX para ECOG 2). En el estudio COMPASS los pacientes con cáncer de páncreas con HRD, obtuvieron una mejor respuesta con mFFX, sugiriendo un potencial biomarcador de respuesta.

Otros biomarcadores se han establecido como potenciales dianas terapéuticas en cáncer de páncreas, fundamentalmente en un contexto de segunda línea, aunque algunas de ellas por la elevada tasa de respuesta, duración de respuesta prolongada y perfil de toxicidad favorables se han sugerido también como tratamiento inicial del cáncer de páncreas avanzado. Estos biomarcadores son más frecuentes en pacientes que no presentan mutaciones en KRAS (Tabla 1).

Tabla 1. Otros biomarcadores en cáncer de páncreas.

Biomarcadores	Fármaco	Contexto clínico
KRAS G12C	Sotorasib, adagrasib	1-2% mutaciones en KRAS en cáncer de páncreas. Segunda línea y posteriores. Tasa de repuestas: 21-33%. SLP: 4-5 meses. SG: 7-8 meses.
Fusión NRG1	Zenocutuzumab	<1% cáncer de páncreas. Segunda línea y posteriores. Tasa de respuesta 42%. Mediana de duración de respuesta 7 meses.
MSI high	Pembrolizumab	1% cáncer de páncreas. Tasa de respuesta segunda línea y posteriores: 18% (ensayo clínico KEYNOTE-158). Duración de respuesta prolongada. Tumores quimiorrefractarios, valorar en primera línea.
Fusión NTRK	Larotrectinib, entrectinib, y repotrectinib.	<1% cáncer de páncreas. Alta tasa de respuestas 50-75%, con duración de respuesta prolongadas. Se sugiere valorar en primera línea por duración de respuesta y buen perfil de toxicidad. En pacientes que progresan a tratamiento inicial con un inhibidor de NTRK se sugiere realizar perfil molecular para evaluar mutaciones de resistencia.
Fusiones en RET	Selpercatinib	<1% cáncer de páncreas. Tasa de respuesta en pacientes previamente tratados 54%, con respuestas duraderas. Se sugiere valorar en primera línea por duración de respuesta prolongada y buen perfil de toxicidad.
Mutaciones BRAF V600E	Dabrafenib más trametinib	Eficacia modesta en cáncer de páncreas previamente tratado, aceptable perfil de toxicidad.
HER-2 positivo	Trastuzumab-deruxtecán	Aprobación agnóstica en HER por inmunohistoquímica 3+ en pacientes previamente tratados.

Durante la última década, diferentes estudios y clasificaciones han convergido hacia dos grandes subtipos moleculares de adenocarcinoma de páncreas: subtipo “classical” y “basal-like”. Estos dos subtipos basados en patrones transcricptomicos del epitelio tumoral, independientemente de la señal del estroma, presentan características clínicas, histológicas y moleculares claramente diferenciadas (Tabla 2).

Tabla 2. Subtipos moleculares classical y basal-like.

	Classical	Basal-like
Histología	Glandular bien diferenciada, arquitectura ductal preservada	Pobrementemente diferenciada, células escamosas o con fenotipo basal, necrosis frecuente
Biología molecular	Genes epiteliales y de diferenciación pancreática: GATA6, HNF1A, HNF4A, MUC1, PDX1, FOXA2.  Alta expresión de GATA6 y programas de diferenciación epitelial → dependencia de vías KRAS-MAPK	Genes de queratinización, EMT y plasticidad: KRT5, KRT6, TP63ΔN, S100A2, lamininas, integrinas  Supresión de GATA6, activación de programas MYC, TGFβ y EMT → fenotipo invasivo, quimiorresistente
Esquema de quimioterapia preferencia	Considerar mFFX o FFX	Considerar gemcitabina más nab-paclitaxel, quimiorrefractoriedad a esquemas intensivos basados en 5-FU
Pronóstico	Mejor pronóstico	Peor pronóstico

El método de referencia para la determinación práctica del subtipo molecular es expresión génica mediante RNA-seq del tumor epitelial. GATA6 es un marcador transcripcional que actúa como subrogado del subtipo molecular: GATA6-alto → *classical* y GATA6-bajo → *basal-like*. La determinación de GATA6 por hibridación in situ de RNA o por inmunohistoquímica (método rápido, coste-efectivo y fácilmente disponible en práctica clínica) se correlaciona favorablemente con el subtipo molecular mediante RNA-seq (85-90%).

El estudio COMPASS<sup>6,7</sup> es el primer estudio prospectivo que estableció la relevancia clínica de los subtipos moleculares en cáncer de páncreas avanzado. Se incluyeron 195 pacientes, de los cuales el 80% fueron clasificados como classical y 20% como basal-like. La tasa de respuesta fue del 10% para los basal-like frente al 33% de los classical ( $p=0,02$ ), con una mediana de SG de 9,3 meses frente a 5,9 meses favorable para el subtipo classical (HR = 0,47; IC 95 %: 0,32-0,69;  $p = 0,0001$ ). Los tumores basal-like se asocian con resistencia relativa a regímenes basados en 5-FU intensivos (tripletes como mFFX), con progresiones precoces en el 60% de los tumores basales frente a tan solo del 15% en los clásicos ( $p = 0,0002$ ) tratados con mFFX. La mediana de SG para tumores basal-like tratados con mFFX fue en este estudio de 6,54 meses frente a 10,62 meses en los tumores clásicos. Por el contrario, con GnP la mediana de SG fue idéntica para los dos subgrupos moleculares, classical 8,19 y basal-like 8,12. Resultados de otros estudios también sugieren que el esquema GnP no parece verse tan afectado por el subtipo molecular, pudiendo ser un esquema a considerar de entrada en estos pacientes. Sin embargo, por el momento no hay evidencia sólida y aleatorizada que pruebe que los tumores basal-like sean más sensibles a GnP, ni tampoco recomendación por las guías ESMO, ASCO o NCCN.

En el estudio PASS-01 comentado previamente, se realizó un análisis por el subtipo molecular. La mediana de SLP para aquellos pacientes con tumores basales fue de 3,0 meses con mFFX y 5,5 meses con GnP ( $p = 0,17$ ). Para los pacientes con tumores clásicos 6,3 meses con mFFX versus 5,4 meses con GnP ( $p = 0,36$ ). La mediana de SG en los basal-like fue 7,5 meses con mFFX y 8,9 meses con GnP ( $p = 0,75$ ), y sorprendentemente en los classical 9,7 meses con mFFX y 13,9 meses con GnP ( $p = 0,047$ ). La principal limitación de este ensayo es el diseño relativamente pequeño, lo que da lugar a criterios de valoración con poca potencia estadística, especialmente en los análisis predictivos y exploratorios.

Datos preclínicos también sugieren que los inhibidores de KRAS pueden tener respuestas más profundas en el subtipo basal-like.<sup>8</sup>

Existen diversas limitaciones a este planteamiento; un mismo tumor puede tener poblaciones heterogéneas y el subtipo puede cambiar con el tratamiento.

### POBLACIÓN NO SELECCIONADA

En población no seleccionada molecularmente, destaca el ensayo clínico NAPOLI-3<sup>9</sup>, que aleatorizó 770 pacientes con cáncer de páncreas metastásico en primera línea con ECOG 0-1 a recibir GnP versus NALIRIFOX. Hasta la fecha es el ensayo clínico fase III con mayor número de pacientes que ha comparado un triplete basado en 5-FU frente al doblete con GnP. La mediana de SG fue 11,1 meses con NALIRIFOX en comparación con 9,2 meses con GnP (HR 0,83; IC 95%: 0,70-0,99; p = 0,036). La supervivencia a 12 y 18 meses fue de 45,6% y 26,2% con NALIRIFOX, y con GnP 39,5% y 19,3%. La mediana de SLP también se incrementó de forma significativa con el triplete, 7,4 versus 5,6 meses (HR 0,69; IC 95%: 0,58-0,83; p < 0,0001). Las diferencias en SG y SLP fueron consistentes entre todos los subgrupos de tratamiento. Por el contrario, no se observaron diferencias en la tasa de respuesta, NALIRIFOX 42% frente GnP 36% (p = 0,11). La mediana de duración de respuesta fue significativamente superior para los pacientes tratados con el esquema basado en 5FU, 7,3 versus 5,0 meses (HR 0,67; IC 95%: 0,48-0,93).

Otros estudios que han comparado los tripletes basados en 5-FU frente a GnP han demostrado resultados discordantes. El ensayo clínico fase II aleatorizado SWOG S1505 en contexto de enfermedad resecable/perioperatorio comparó mFFX versus GnP, sin observar diferencias significativas en supervivencia. El estudio japonés GENERATE/JCOG1611 aleatorizó 527 pacientes a tres ramas: GnP, FFX y S1-irinotecán-oxaliplatino (S-IROX). La mediana de SG con GnP fue de 17,0 meses frente a 14 meses con FFX, y la mediana de SLP 6,7 frente a 5,8 meses respectivamente. Otro estudio japonés, JCOG1407, en cáncer de páncreas localmente avanzado tampoco demostró diferencias ni en supervivencia ni tasa de respuesta entre el doblete con GnP y el triplete con FFX.

### CRITERIOS CLÍNICOS

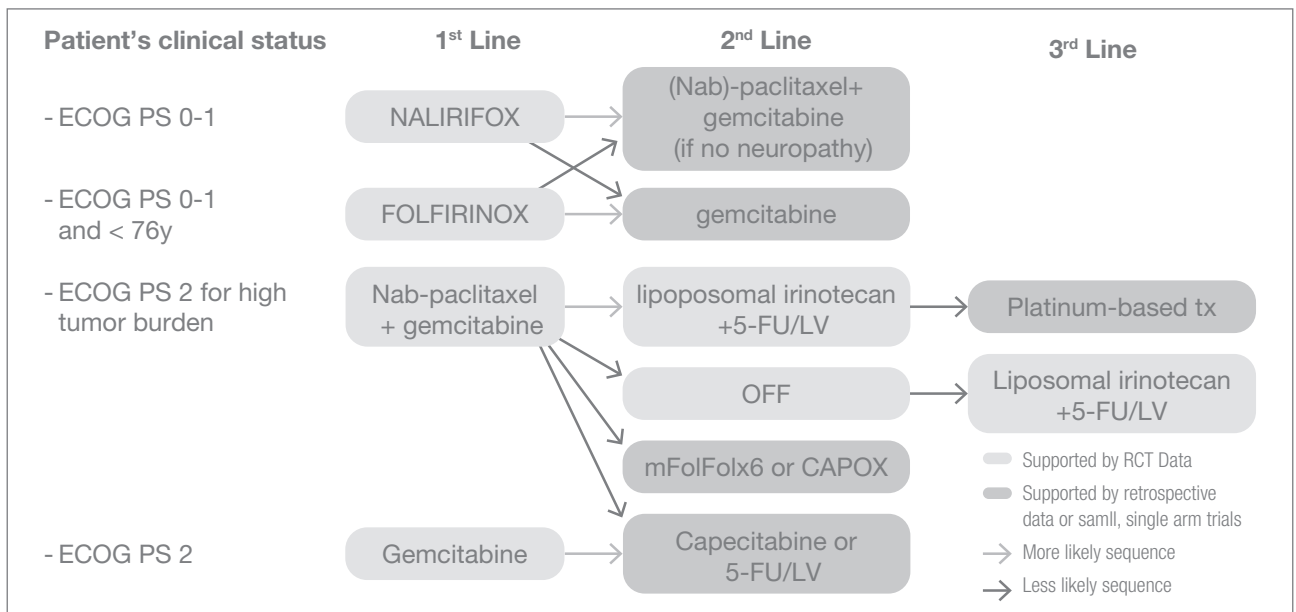
Basados en los criterios de inclusión de los principales ensayos fase III, se han establecido diversos factores clínicos para seleccionar el tratamiento con triplete en primera línea cáncer de páncreas, entre los que destacan: ECOG performance status 0-1, ausencia de hiperbilirrubinemia significativa, ausencia de comorbilidad significativa y edad. Este último factor se ha matizado recientemente, tras la publicación del ensayo clínico NAPOLI-3, que permitió la inclusión de pacientes sin restricción de edad, a diferencia del ensayo clínico ACCORD 11/PRODIGE4<sup>10</sup> con FFX que limitó la inclusión de pacientes a 76 años. Diversos intentos de clasificar los pacientes candidatos a tripletes se han publicado en los últimos años. Destaca un trabajo nacional liderado por oncólogos españoles, que propone una nueva definición clínica de los pacientes candidatos a recibir quimioterapia intensiva con un triplete en primera línea (ver Tabla 3).

Tabla 3. Criterios clínicos de selección poliquimioterapia de primera línea.

Grupo de pacientes	Características clínicas
Paciente candidato a tratamiento con quimioterapia sin restricciones	Presencia de todos los siguientes factores clínicos - ECOG 0-1 - Edad ≤75 años - Bilirubina ≤1,5 límite alto de la normalidad - Buen estado nutricional (albúmina sérica >2,5 mg/dl, pérdida de peso <10% en los últimos 3-6 meses y IMC >20 kg/m <sup>2</sup> ) - Ausencia de comorbilidades significativas
Paciente candidato a tratamiento con quimioterapia con limitaciones	Presencia de al menos uno de los siguientes factores - ECOG 2 - Edad >75 años - Disfunción neurológica o endocrino-metabólica leve-moderada. Disfunción cardíaca, especialmente si episodio isquémico reciente; Enfermedad tromboembólica aguda, sintomática y grave, como Embolia de pulmón con inestabilidad hemodinámica o trombosis venosa profunda con riesgo de amputación de extremidades. - IMC <20 kg/m <sup>2</sup> o pérdida de peso >10% en 3-6 meses
Paciente no apto para tratamiento con quimioterapia	Presencia de al menos uno de los siguientes factores - ECOG 3-4 *Se puede valorar tratamiento activo en pacientes con ECOG3 secundario a la enfermedad oncológica subyacente (no por comorbilidades previas) sin ninguna disfunción orgánica grave, moviendo a este subgrupo de pacientes al grupo de "candidatos a tratamiento con quimioterapia con limitaciones". - Disfunción orgánica severa: neurológica (por ejemplo, deterioro cognitivo grave, tipo Alzheimer); endocrino-metabólica, infecciosa (VIH no controlado), renal, disfunción hepática, etc.

En la Figura 1, se resume la posibles secuencias terapéuticas sin selección molecular.

Figura 1. Secuencias terapéuticas en cáncer de páncreas sin selección molecular.









# Selección de pacientes para tratamiento adyuvante en cáncer de colon: ¿es posible ir más allá de las variables clínicas?

**Julia Alcaide. Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga. España**

Desde la publicación en 2004 del estudio MOSAIC (1), el esquema FOLFOX se convirtió en el estándar de tratamiento adyuvante del cáncer de colon en el estadio III, incorporándose posteriormente CAPOX, que también demostró su superioridad frente al 5FU en bolo con LV (2). Sin embargo, el beneficio de añadir oxaliplatino a las fluoropirimidinas (FP), e incluso de la propia quimioterapia (QT) adyuvante, sigue siendo materia de debate en los casos con estadios II, donde se precisa discutir conjuntamente con el paciente en base a los factores de riesgo clínico-patológicos presentes en cada caso (3).

La administración de QT adyuvante de forma sistemática, basándonos fundamentalmente en el estadio TNM, a pesar de saber que un porcentaje considerable de pacientes no podrá evitar la recidiva (4), y que otros casos pueden estar curados simplemente con la resección quirúrgica, supone exponer a los pacientes a sufrir efectos secundarios, algunos de ellos irreversibles, como la temida neurotoxicidad, afectando a su calidad de vida y bienestar psicológico (5).

Por ello, las novedades más significativas en los últimos años en cuanto al tratamiento adyuvante del cáncer de colon han sido:

- 1) La interpretación de los resultados del estudio IDEA, que sugiere la posibilidad de acortar la duración de la quimioterapia, especialmente en los casos con estadios III de menor riesgo (pT1-3N1) y tratados con el esquema CAPOX, disminuyendo así la toxicidad (6) y también el coste económico (7), recomendación que han incorporado en sus guías tanto ESMO (8) como ASCO (9).
- 2) La incorporación de la inmunoterapia para el tratamiento de los tumores con inestabilidad de microsatélites (IMS). Este es el factor molecular más importante en el cáncer de colon localizado, está presente en el 10-20% de los casos, se asocia a un pronóstico más favorable, y parece conferir resistencia a las FP adyuvantes, viéndose incluso un efecto detrimental al emplearlas en monoterapia, sin oxaliplatino, en los casos con IMS o dMMR (deficientes en la expresión de proteínas reparadoras de errores del apareamiento del ADN, por sus siglas en inglés) (10). En cambio, gracias a que son tumores hipermutados, con una alta expresión de neoantígenos, y a la importante infiltración linfocitaria que presentan, son especialmente sensibles a la inmunoterapia. Muchos defienden que la inmunoterapia puede ser más efectiva en el terreno de la neoadyuvancia, donde consigue una importante tasa de respuestas completas patológicas. Pero los primeros datos positivos de un ensayo clínico aleatorizado de fase III los ha aportado el ATOMIC, donde a diferencia de los estudios fases II de neoadyuvancia, la administración de atezolizumab es más prolongada en el tiempo (12 meses) y lleva asociada QT tipo FOLFOX (11).
- 3) El desarrollo de nuevas herramientas para ayudarnos a predecir el riesgo de recidiva y la eficacia de la terapia adyuvante a la hora de erradicarla: el denominado "Inmunoscore" (IS), y la biopsia líquida, que investigan una mejor selección de los pacientes. La Sociedad para la Inmunoterapia del Cáncer ha validado el IS, basado en la densidad de linfocitos T CD3 y CD8 en el tumor y el margen invasor, en pacientes con estadios III de cohortes retrospectivas de Norteamérica, Europa y Asia (12,13). Los investigadores concluyeron que un IS alto se relaciona con un menor riesgo de recidiva, y una mayor supervivencia, independientemente del estadio T y N, la localización o el estado de la IMS (aunque este sólo era conocido en el 65% de los pacientes). Además, los pacientes con IS intermedio-alto son los que más se beneficiaban de la QT adyuvante.

Respecto a la biopsia líquida, los importantes trabajos liderados por la doctora Tie y el doctor Andersen, contando también con colaboración española (14–17) demostraron en sus series de casos el importante valor pronóstico del ADN tumoral circulante (ADNtc), tanto tras la cirugía como al finalizar la QT. Su capacidad para predecir la recidiva se ha observado de forma consistente, incluso usando un enfoque agnóstico del tejido tumoral, como el que se aplicó en los pacientes con estadio III incluidos en el IDEA francés (18). Más recientemente, el primer ensayo de fase II aleatorizado, el DYNAMIC-II, ha demostrado que el uso del ADNtc permite reducir la indicación de QT adyuvante en estadios II, manteniendo la misma supervivencia (19,20). Además, tanto en el DYNAMIC-II, como en el GALAXY, un estudio observacional prospectivo que forma parte del proyecto Circulate-Japón (21), y el BESPOKE, un estudio observacional prospectivo realizado en centros de Estados Unidos (22), hemos visto que el aclaramiento del ADNtc traduce el beneficio de la QT adyuvante. Aunque ya esperábamos que los resultados del DYNAMIC-III nos abrieran el camino de la escalada del tratamiento adyuvante con el objetivo de aumentar la probabilidad de curación, hemos descubierto que los pacientes con ADNtc parecen tener tumores biológicamente más agresivos, y que probablemente necesitaremos incorporar nuevas terapias para poder cambiar su evolución natural (23).

## REFERENCIAS

1. André T, Boni C, Mounedji-Boudiaf L, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2004;350(23):2343–51.
2. Haller DG, Tabernero J, Maroun J, De Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2011;29(11):1465–71.
3. André T, De Gramont A, Vernerey D, Chibaudel B, Bonnetain F, Tijeras-Raballand A, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: Updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(35):4176–87.
4. Sargent D, Sobrero A, Grothey A, O'Connell MJ, Buyse M, Andre T, et al. Evidence for cure by adjuvant therapy in colon cancer: Observations based on individual patient data from 20,898 patients on 18 randomized trials. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(6):872–7.
5. Gomez D, Calderón C, Carmona-Bayonas A, Cacho Lavin D, Muñoz MM, Martínez Cabañez R, et al. Impact of adjuvant therapy toxicity on quality of life and emotional symptoms in patients with colon cancer: a latent class analysis. *Clinical and Translational Oncology*. 2021;23(3):657–62.
6. Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2018;378(13):1177–88.
7. Hanna CR, Robles-Zurita JA, Briggs A, Harkin A, Kelly C, McQueen J, et al. Three Versus Six Months of Adjuvant Doublet Chemotherapy for Patients With Colorectal Cancer: A Multi-Country Cost-Effectiveness and Budget Impact Analysis. *Clin Colorectal Cancer* [Internet]. 2021;20(3):236–44. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2021.04.001>
8. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020;31(10):1291–305.
9. Lieu C, Kennedy EB, Bergsland E, Berlin J, George TJ, Gill S, et al. Duration of oxaliplatin-containing adjuvant therapy for stage III colon cancer: ASCO clinical practice guideline. *Journal of Clinical Oncology*. 2019;37(16):1436–47.
10. Garrity MM, Burgart LJ, Mahoney MR, Windschitl HE, Salim M, Wiesenfeld M, et al. Prognostic value of proliferation, apoptosis, defective DNA mismatch repair, and p53 overexpression in patients with resected Dukes' B2 or C colon cancer: a North Central Cancer Treatment Group Study. *Journal of clinical oncology* 2004;22(9):1572–82.
11. Sinicrope FA, Ou S, Arnold D, Peters W, Behrens RJ, Lieu CH, et al. Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch repair (dMMR) colon cancer (Alliance A021502; ATOMIC). *Journal of Clinical Oncology*. 2025;43(17\_suppl).
12. Pagès F, Mlecnik B, Marliot F, Bindea G, Ou FS, Bifulco C, et al. International validation of the consensus Immunoscore for the classification of colon cancer: a prognostic and accuracy study. *The Lancet*. 2018;391(10135):2128–39.
13. Mlecnik B, Bifulco C, Bindea G, Marliot F, Lugli A, Lee JJ, et al. Multicenter international society for immunotherapy of cancer study of the consensus immunoscore for the prediction of survival and response to chemotherapy in stage III colon cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2020;38(31):3638–51.
14. Tie J, Wang Y, Tomasetti C, Li L, Springer S, Kinde I, et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med*. 2016;8(346):346ra92.
15. Tie J, Cohen JD, Wang Y, Christie M, Simons K, Lee M, et al. Circulating tumor dna analyses as markers of recurrence risk and benefit of adjuvant therapy for stage III colon cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(12):1710–7.
16. Reinert T, Henriksen TV, Christensen E, Sharma S, Salari R, Sethi H, et al. Analysis of Plasma Cell-Free DNA by Ultradeep Sequencing in Patients with Stages I to III Colorectal Cancer. *JAMA Oncol*. 2019;5(8):1124–31.





# Neoadyuvancia en cáncer de colon localizado: ¿Realidad o ficción?

**Noelia Tarazona Llaveró.** *Research Staff at Mass General Brigham Cancer Center, Boston, EE.UU.*

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de colon localizado continúa siendo un reto clínico. Alrededor de un tercio de los pacientes recaen tras un tratamiento con intención curativa basado en cirugía y, en su caso, quimioterapia adyuvante. Durante décadas, el modelo estándar ha sido la cirugía seguida de quimioterapia en estadio III y en algunos casos seleccionados de estadio II de alto riesgo. Sin embargo, el beneficio de la quimioterapia adyuvante es limitado y no consigue evitar la recurrencia en un número significativo de pacientes.

En este contexto surge la pregunta de si la neoadyuvancia podría ofrecer ventajas: tratar la enfermedad micrometastásica de forma más precoz, favorecer la respuesta inmunitaria en presencia del tumor primario y aportar información pronóstica y predictiva valiosa a través de la respuesta patológica.

## EVIDENCIA EN NEOADYUVANCIA

Los datos más robustos provienen de los tumores con deficiencia en la reparación de errores de apareamiento (dMMR/MSI-H). Estudios como NICHE-2 y NICHE-3 han mostrado tasas de respuesta patológica mayores al 95%, incluyendo porcentajes de respuesta completa que superan el 65%, con perfiles de seguridad manejables. Estos resultados han abierto la puerta a considerar la inmunoterapia neoadyuvante como una estrategia transformadora en este subgrupo.

En contraste, los tumores pMMR/MSS no han demostrado beneficio relevante con quimioterapia neoadyuvante, y los intentos con inmunoterapia u otras combinaciones se encuentran aún en fases tempranas. La investigación traslacional reciente (ej. estudios sobre células residuales EMP1+ o sobre evolución clonal detectada por ctDNA) subraya la heterogeneidad biológica y la necesidad de estrategias diferenciadas.

## EL PAPEL DE LA ADYUVANCIA: PRESENTE Y FUTURO

Aunque esta ponencia se centra en la neoadyuvancia, conviene situar la evidencia adyuvante más reciente. En tumores dMMR resecaados en estadio III, el ATOMIC demostró que mFOLFOX6 + atezolizumab mejora la SLE frente a quimioterapia sola, con un beneficio absoluto cercano al 10% a 3 años. En población pMMR/MSS seguimos sin datos positivos y aquí la neoadyuvancia podría ofrecer ventajas biológicas y de selección, pero aún requiere confirmación.

## BIOMARCADORES Y CTDNA

La detección de enfermedad mínima residual mediante biopsia líquida se ha consolidado como herramienta pronóstica. Ensayos como DYNAMIC, PEGASUS y NO-CUT han demostrado su valor para identificar pacientes de alto riesgo y potencialmente guiar la intensificación o desescalada terapéutica. La mejora en sensibilidad de los nuevos ensayos de ctDNA permitirá definir mejor qué pacientes pueden beneficiarse de estrategias neoadyuvantes o adyuvantes personalizadas.



# Ultraselección para tratamiento con anti-EGFR en pacientes con cáncer colorrectal avanzado RAS y BRAF nativo

**Núria Mulet Margalef. ICO Hospital Duran i Reynals, Badalona. España**

Los anticuerpos monoclonales contra el factor de crecimiento epidérmico (EGFR), cetuximab (IgG1) y panitumumab (IgG2), forman parte del estándar de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (mCCR) (Cervantes, Ann Oncol 2023). Si bien en los primeros estudios se incluyó población no seleccionada molecularmente, datos pre-clínicos apuntaron como potenciales factores predictivos negativos de respuesta a anti-EGFR las mutaciones en el gen KRAS (Benvenuti, Cancer Res 2007). Como consecuencia, se realizaron análisis retrospectivos –prospectivos de los diferentes estudios pivotaes para determinar el estatus mutacional del exón 2 de KRAS (mutado en el 40% de los pacientes) y posteriormente se amplió a los exones 3 y 4 de KRAS, exones 2, 3 y 4 del gen NRAS y exón 15 de BRAF que, si bien son eventos moleculares que ocurren entre el 4 y el 8% de los casos, condicionan resistencia a cetuximab y panitumumab por activación de la vía de las MAPK (Sorich, Ann Oncol 2014). Actualmente, en el manejo del mCCR es mandatorio la determinación de dichas mutaciones desde el diagnóstico para el algoritmo de decisiones terapéuticas (Cervantes, Ann Oncol 2023), ya sea en tejido o en biopsia líquida, dada la elevada concordancia entre ambas técnicas (Martini, Cancer Treat Rev 2020).

En el continuo de tratamiento del CCRm, los fármacos anti-EGFR pueden estar indicados en primera, segunda o tercera línea, pero también en el contexto del rechallenge. El rechallenge consiste en el retratamiento con anti-EGFR previa selección molecular (Leite da Silva, J Gastrointest Cancer 2024), después de un periodo inicial de sensibilidad (mayor o igual a 6 meses), con desarrollo posterior de resistencia (Mauri, Cancer Treat Rev 2018). Esta aproximación se basa en que tras un periodo libre de presión terapéutica, los mecanismos de resistencia a anti-EGFR como las mutaciones en genes de la vía de MAPK o en el dominio extracelular de EGFR y amplificaciones de MET, KRAS o HER-2 (Arena, Clin Can Res 2015; Siravegna, Nat Med 2015; Strickler, Cancer Discovery 2018), decaen en su frecuencia y por tanto no tienen una repercusión biológicamente significativa.

A parte del estatus mutacional de RAS/BRAF, existen otros factores que pueden influir en el beneficio a los anti-EGFR en el mCCR, como por ejemplo la lateralidad del tumor primario. Desde un punto de vista molecular, los tumores derechos asocian con mayor frecuencia mutaciones en RAS, BRAF, PIK3CA, amplificaciones de MET y HER 2, fusiones de NTRK y ALK, y menor expresión de ligandos de EGFR como epiregulina (EREG) y ampiregulina (AREG), en comparación con los tumores más distales (Salem, Oncotarget 2017; Missiaglia, Ann Oncol 2014). Asimismo, también se han reportado diferentes perfiles metabolómicos, transcriptómicos y de microbioma (Mima, JAMA Oncol 2015; Gill, Science 2006; Loree, Clin Cancer Res 2017) según la lateralidad que, en conjunto, determinan la sensibilidad a los anti-EGFR. Actualmente, las guías de práctica clínica recomiendan la administración de quimioterapia en combinación con anti-EGFR en primera línea de tratamiento en tumores de lado izquierdo (Cervantes, Ann Oncol 2023), ya que dicho esquema mejora la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuestas, en comparación con la quimioterapia con o sin combinación con bevacizumab (Holch, Eur J Cancer 2017; Arnold Ann Oncol 2017). En cambio, en tumores del lado derecho, la terapia basada en anti-EGFR se postula cuando el objetivo sea la maximizar la respuesta. No obstante, un pooled analysis reciente con datos individuales de 10 estudios randomizados no ha observado diferencias en la tasa de respuestas en tumores de colon derecho RAS y BRAF nativos según si el tratamiento se basa en anti-EGFR o en bevacizumab (Germani, ASCO 2025).



# Desafíos y avances en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico BRAF mutado

**Eduardo Polo.** *Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza. España*

Entre 8 y 12% de los cánceres colorrectales metastásicos presentan la mutación BRAF V600E. Esta mutación define un subtipo biológico agresivo con características clínicas y moleculares diferenciales. Suelen localizarse más frecuentemente en colon derecho, presentan alto grado histológico y tienen mayor tendencia a presentar metástasis peritoneales, cerebrales y ganglionares. Estos tumores BRAF mutados presentan con frecuencia fenotipo CpG island methylator (CIMP), y en muchos casos, asociación con inestabilidad de microsatélites (MSI). En cuanto a pronóstico, las mutaciones BRAF V600E confieren el peor pronóstico de los subtipos moleculares de cáncer colorrectal. El desarrollo de terapias dirigidas anti- BRAF era una necesidad en este contexto.

El éxito de los inhibidores de BRAF en monoterapia en melanoma avanzado BRAF mutado V600E supuso un hito en esa patología, pero fracasó en los primeros ensayos que testaron la monoterapia con inhibidores de BRAF en cáncer colorrectal avanzado. La causa del escaso éxito terapéutico del bloqueo aislado de BRAF en cáncer colorrectal radicaba en la complejidad del eje de señalización MAPK y la reactivación compensadora por EGFR u otras vías, lo que obliga a estrategias combinadas para revertir las resistencias.

El ensayo BEACON CRC estableció un punto de partida crucial en el desarrollo de tratamientos dirigidos en cáncer colorrectal avanzado BRAF mutado V600E. Demostró que la combinación de encorafenib + cetuximab (con o sin binimetinib, inh. MEK) en segunda/tercera línea mejoraba la eficacia frente a quimioterapia en pacientes con mutación BRAF V600E. Sin embargo, la duración de respuesta era limitada por el desarrollo de resistencias adquiridas precoces.

El ambicioso desarrollo del ensayo BREAKWATER ha testado la inhibición de BRAF con la combinación encorafenib más cetuximab junto con quimioterapia. en primera línea. Este fase III aleatorizado ya cerrado, evaluó encorafenib + cetuximab con mFOLFOX6 o FOLFIRI frente a quimioterapia estándar en pacientes con mCRC con BRAF V600E. Los resultados del análisis intermedio son muy prometedores con incremento llamativos de tasas de respuestas, tiempo a la progresión y supervivencia global a favor de la combinación encorafenib más cetuximab más quimioterapia. Estos datos han llevado a la aprobación acelerada por la FDA (diciembre 2024) del régimen encorafenib + cetuximab + mFOLFOX6 para uso en primera línea en mCRC con BRAF V600E.

Quedan múltiples preguntas por responder en el contexto de tratamiento de tumores BRAF. Un aspecto importante a investigar es el desarrollo de biomarcadores que permitan predecir respuesta y anticipar resistencias primarias. En este contexto, la mutación en RNF43 se ha propuesto como un predictor relevante de mejor respuesta a las combinaciones con inhibidores de BRAF/EGFR. Otros mecanismos de escape conocidos implican la reactivación del eje MAPK a través de rutas alternativas, activando la vía PI3K/AKT y la vía WNT. Son especialmente esperados los resultados de un estudio americano fase II del grupo SWOG (S2107) que añade nivolumab a encorafenib más cetuximab en pacientes BRAF mutados V600E MSS tras progresión a quimioterapia, así como el estudio BRAVE del TDD que añade bevacizumab a la combinación de encorafenib más cetuximab en pacientes tras progresión a una o dos líneas de quimioterapia.



# Nuevas estrategias en el manejo de pacientes con cáncer colorrectal refractario

Francesc Salva. Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España

El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) sigue siendo una de las principales causas de mortalidad oncológica a nivel mundial. A pesar de los avances alcanzados en las dos últimas décadas con la incorporación de nuevas estrategias terapéuticas y el desarrollo de la oncología de precisión, los tratamientos actuales no evitan que la mayoría de los pacientes acabe desarrollando progresión de la enfermedad. En sentido, el manejo del CCRm en fases avanzadas plantea todavía retos considerables, no sólo por la eficacia limitada de muchas opciones de tratamiento, sino también por el impacto acumulativo de la toxicidad, el deterioro del estado funcional y la necesidad de preservar la calidad de vida.

Durante mucho tiempo, las posibilidades para pacientes que habían agotado los tratamientos estándar de primera y segunda línea basados en fluoropirimidinas, oxaliplatino e irinotecán se reducían prácticamente a dos fármacos: regorafenib, un inhibidor multiquinasa oral con actividad antiangiogénica y antiproliferativa, y trifluridina-tipiracilo, un análogo de nucleótido en combinación con un inhibidor de timidina fosforilasa. Ambos demostraron en ensayos clínicos fase III un beneficio modesto frente al mejor tratamiento de soporte, con medianas de supervivencia global en torno a los seis o siete meses. Sin embargo, la eficacia clínica modesta de estos tratamientos, unida a una toxicidad no desdeñable, subrayaba la necesidad de explorar mejores alternativas terapéuticas.

En los últimos años, el panorama se ha transformado con la aparición de nuevas estrategias que han ampliado las posibilidades de tratamiento de estos pacientes. La combinación de trifluridina-tipiracilo con bevacizumab, con independencia del perfil molecular, constituye probablemente uno de los avances más destacados para estos pacientes. El estudio SUNLIGHT demostró que esta asociación prolonga tanto la supervivencia global como la supervivencia libre de progresión en comparación con trifluridina-tipiracilo en monoterapia. De forma paralela, han surgido nuevos agentes antiangiogénicos como fruquintinib, que mostró también resultados positivos en el estudio FRESCO-2. Así, en los pacientes sin alteraciones moleculares accionables se dispone hoy de un repertorio terapéutico más amplio y con perspectivas de beneficio clínico superiores a las observadas en el pasado.

Otro avance relevante de los últimos años ha sido la incorporación de terapias dirigidas frente a alteraciones moleculares específicas. En tumores con sobreexpresión o amplificación de HER2, las combinaciones de anticuerpos y terapias dirigidas contra esta diana han demostrado una eficacia relevante en población con enfermedad refractaria. En paralelo, los nuevos fármacos dirigidos a la mutación *KRASG12C* en combinación con terapia anti-EGFR han logrado, por primera vez, demostrar actividad clínica en una alteración históricamente considerada inabordable. Aunque la frecuencia de esta mutación en CCRm es baja, la disponibilidad de varios fármacos activos con resultados interesantes en pacientes pretratados constituye un cambio conceptual muy relevante. Finalmente, en el subgrupo de pacientes con mutación *BRAFV600E*, la combinación de inhibidores de BRAF junto con fármacos anti-EGFR ha establecido un nuevo estándar terapéutico. Además, los resultados positivos del estudio BREAKWATER en primera línea confirman la relevancia de esta diana y abren la posibilidad de explorar estrategias de retratamiento en este grupo de pacientes.

Precisamente, otro aspecto interesante a considerar en estos pacientes es la posibilidad de reintroducir terapias previamente utilizadas como el oxaliplatino o los anticuerpos anti-EGFR. En el caso de la terapia anti-EGFR, se ha observado que, tras la suspensión del tratamiento, los clones resistentes a dicha terapia tienden a disminuir con el tiempo, lo que puede restaurar la sensibilidad tumoral a dichos fármacos.







**XXXIII** SIMPOSIO  
INTERNACIONAL  
INTERNATIONAL  
SYMPOSIUM **TTD**

**OVIEDO. 10, 11 y 12 DE DICIEMBRE DE 2025**

Organizado por / Organized by



GRUPO DE TRATAMIENTO  
DE LOS TUMORES DIGESTIVOS

Acreditado por / Accredited by



Comisión de Acreditación de  
Formación Continuada de  
Profesiones Sanitarias del  
Principado de Asturias

Con el aval científico de  
*Under the auspices of*

**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica

SEOM® es una marca registrada.  
El aval de SEOM no implica la  
organización ni financiación del evento



Con la participación de  
*With the participation of*

**ciber | ONC**

Con la colaboración de  
*With the support of*



Declarado de interés sanitario por  
*Scientific and sanitary interest  
accredited by*



**Principado de  
Asturias**

Consejería de Salud

ISBN 979-13-990196-7-4