

XXXII SIMPOSIO INTERNACIONAL TTD

INTERNATIONAL SYMPOSIUM

PAMPLONA. 11, 12 Y 13 DE DICIEMBRE DE 2024



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

Acreditado por / Accredited by



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

DEPARTAMENTO DE SALUD



**Gobierno
de Navarra**

XXXII SIMPOSIO INTERNACIONAL TTD

INTERNATIONAL SYMPOSIUM

PAMPLONA. 11, 12 Y 13 DE DICIEMBRE DE 2024



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

Acreditado por / Accredited by



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

DEPARTAMENTO DE SALUD



ÍNDICE-INDEX

Tratamiento perioperatorio del adenocarcinoma esófago-gástrico <i>Virginia Arrazubi Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. España</i>	4 pág.
Retos en la determinación de biomarcadores en cáncer esofagogástrico y su relevancia clínica <i>Mar Iglesias Hospital del Mar, Barcelona. España</i>	8 pág.
Therapeutic algorithm in gastric adenocarcinoma in 1st line: how to integrate different biomarkers <i>Radka Lordick Obermannová Masaryk Memorial Cancer Institute and Faculty of Medicine, Masaryk University</i>	10 pág.
Neoadyuvancia y adyuvancia en el cáncer de vías biliares <i>Jorge Adeva Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España</i>	12 pág.
Medicina de precisión e inmunoterapia en tumores de vías biliares <i>Ana Fernández Montes, Lidia Nuñel Varela, Jacobo Pérez Abad, Ana Guedella López, Paula Sampedro Domarco, Soledad Cameselle García, David Arias Ron, Renata Álvarez Llosa, Iria Tesouro Blanco, María Regueiro Rodríguez Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, España</i>	16 pág.
Hepatocarcinoma: incorporación del tratamiento sistémico en estadios más precoces <i>Ángela Lamarca Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid. España</i>	20 pág.
Tratamiento del cáncer de páncreas resecable y border-line. Punto de vista del cirujano <i>Luis Sabater Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia. España</i>	22 pág.
Tratamiento del cáncer de páncreas resecable y border-line. Punto de vista del oncólogo <i>José Ramón Rodríguez Mowbray Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España</i>	24 pág.
Future of pancreatic cancer: new drugs and IO <i>Mairead McNamara The Christie NHS Foundation Trust. Manchester, UK</i>	30 pág.
Controversia 1^a línea en TNE pancreáticos G2. Lutecio <i>Jorge Hernando Cubero Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España</i>	32 pág.

Neoadjuvant treatment in localized colon adenocarcinoma: Ready to dance? <i>Eric Van Cutsem</i> <i>University Hospital of Leuven, Belgium</i>	34 pág.
Biopsia líquida: Papel del ctDNA en enfermedad mínima residual <i>Clara Montagut</i> <i>Hospital del Mar, Barcelona, España</i>	38 pág.
Cuando la diana es enfermedad mínima residual: vacunas de mRNA <i>Guillem Argilés</i> <i>Memorial Sloan Kettering Cancer Center, NY</i>	40 pág.
Cáncer de recto localmente avanzado para TNT: visión desde la oncología radioterápica <i>Eugeni Canals</i> <i>ICO, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona, España</i>	42 pág.
Early onset CRC <i>David Páez</i> <i>Santa Creu University Hospital i Sant Pau, Barcelona, Spain</i>	44 pág.
Role of liver metastasis in metastatic colorectal cancer <i>Elena Elez</i> <i>Vall d'Hebron University Hospital Barcelona, Spain</i>	48 pág.
Inmunoterapia en CCR metastático hipermutado <i>Julia Alcaide</i> <i>Hospital Regional Universitario y Virgen de la Victoria, Málaga, España</i>	50 pág.

Tratamiento perioperatorio del adenocarcinoma esófago-gástrico

Virginia Arrazubi. Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. España

En cáncer gástrico localmente avanzado, el beneficio de la cirugía como único abordaje curativo fue superado con la adición de quimioterapia perioperatoria. Este beneficio, en términos de supervivencia global, fue establecido por primera vez en el ensayo clínico fase III MAGIC (1). La quimioterapia perioperatoria con epirrubicina, cisplatino y 5-fluorouracilo aumentó de un 23% a un 36% la supervivencia global a 5 años para la población de pacientes incluida. Desde entonces, se han testado distintas estrategias que pretenden mejorar el pronóstico de los pacientes con cáncer gástrico localmente avanzado. En primer lugar, intensificar la pauta de quimioterapia: el ensayo FLOT4 (2) estableció la pauta de 5-fluorouracilo, oxaliplatino y taxotere como el estándar actual para los pacientes que puedan tolerarlo, ya que mejoró la supervivencia global a 5 años del 36% con esquema MAGIC al 45% con esquema FLOT.

En segundo lugar, el conocimiento de los distintos subtipos moleculares del adenocarcinoma gástrico y el desarrollo de fármacos dirigidos a diana han llevado a plantear estos tratamientos en la enfermedad locorregional. Dos estudios han demostrado eficacia con estrategias que bloquean la vía HER2 en pacientes que sobreexpresan este marcador. El ensayo fase 2/3 PETRARCA (3) demostró una alta tasa de respuestas patológicas completas añadiendo el doble bloqueo de trastuzumab-pertuzumab al régimen FLOT. Pese a ello, no se llevó a cabo la fase 3 de esta aproximación. El segundo de los estudios, el ensayo fase 2 INNOVATION (4), ha sido recientemente comunicado. Este estudio randomizó a los pacientes en 3 ramas: quimioterapia perioperatoria (FOLFOX o FLOT), quimioterapia perioperatoria junto con trastuzumab o quimioterapia perioperatoria con el doble bloqueo de trastuzumab-pertuzumab. El uso del doble bloqueo no mejoró la tasa de respuestas patológicas mayores y se comunicó actividad prometedora especialmente con la combinación de FLOT y trastuzumab.

Finalmente, la inmunoterapia, con efectividad demostrada en los tumores metastásicos, ha sido planteada en la enfermedad localmente avanzada. La adición de fármacos anti-PD1 o anti-PDL1 a la quimioterapia perioperatoria ha sido la más ampliamente explorada. El estudio fase 2 randomizado DANTE (5) evaluó la eficacia de atezolizumab con resultados especialmente prometedores en los pacientes con PDL1 medido como CPS ≥ 5 y en los pacientes con inestabilidad de microsatélites. De igual manera, los resultados del estudio español MONEO (6), que testó la combinación avelumab con quimioterapia perioperatoria, apuntan a un beneficio en los pacientes con CPS positivo. Estos resultados avalaron la puesta en marcha de distintos estudios fase 3. En primer lugar, el ensayo KEYNOTE-585 (7,8), evaluó el beneficio de añadir pembrolizumab a la quimioterapia estándar. Sin embargo, ha sido un estudio negativo en su análisis final, ya que no ha logrado demostrar beneficio en términos de supervivencia global. Un segundo estudio fase 3, el estudio MATTERHORN (9), comparó la quimioterapia perioperatoria, esquema FLOT, con el mismo esquema y durvalumab. Disponemos de los datos de respuestas patológicas completas que han sido mayores en la rama de inmunoterapia y están pendientes los resultados de supervivencia global y libre de enfermedad.

Merecen especial mención los tumores con inestabilidad de microsátélites (MSI-H) ya que en todos los estudios mencionados ha sido un subgrupo con especial beneficio de la inmunoterapia. Además, se han comunicado los resultados de dos estudios dirigidos específicamente a este subgrupo de pacientes con resultados relevantes. El estudio NEONIPIGA(10) exploró la combinación de nivolumab e ipilimumab como estrategia neoadyuvante obteniendo hasta un 60% de respuestas patológicas completas. El estudio INFINITY (11) planteó la misma estrategia con la combinación de durvalumab y tremelimumab obteniendo una tasa de respuestas patológicas similar. Así, la inmunoterapia se perfila como el tratamiento óptimo para este subgrupo de pacientes y están en marcha estudios que buscan evitar la cirugía en los pacientes que logran respuesta patológica completa.

La radioterapia ha sido ensayada en distintos escenarios. Si bien la quimiorradioterapia adyuvante mejoró los resultados de la cirugía sola en un estudio fase III, dicho estudio ha sido ampliamente cuestionado por deficiencias metodológicas. Además, el estudio CRITICS (12) evaluó el beneficio de añadir quimiorradioterapia adyuvante a la quimioterapia perioperatoria con resultados negativos. De igual manera, los estudios ARTIST I (13) y ARTIST II (14) fueron negativos para la inclusión de la quimiorradioterapia en el esquema de quimioterapia adyuvante estándar en Asia. Por último, el ensayo TOPGEAR, que evalúa la quimiorradioterapia preoperatoria, ha sido presentado en el congreso ESMO-2024 y publicado simultáneamente (15). Es un estudio fase III randomizado que compara la quimioterapia perioperatoria con el mismo esquema añadiendo quimiorradioterapia tras la quimioterapia neoadyuvante. Pese a que los datos de respuesta patológica completa y de tasa de downstaging fueron mayores en el brazo de quimiorradioterapia, la supervivencia global no mejoró. Por tanto, ninguna de las aproximaciones ha demostrado un papel para la radioterapia en el cáncer gástrico localmente avanzado.

En prácticamente la totalidad de los estudios de adenocarcinoma gástrico se han incluido adenocarcinomas de la unión gastroesofágica. Pero también, históricamente, en los estudios de cáncer de esófago se han incluido adenocarcinomas de la unión gastroesofágica. En este segundo escenario, el estándar de tratamiento tanto para los carcinomas escamosos como para los adenocarcinomas gástricos ha sido la quimiorradioterapia neoadyuvante según los resultados del estudio CROSS (16). Por ello, se ha debatido ampliamente si el abordaje más adecuado para los pacientes con adenocarcinomas de la unión gastroesofágica es la quimiorradioterapia neoadyuvante o la quimioterapia perioperatoria. El estudio Neo-AEGIS (17) comparó, en pacientes con adenocarcinomas esofágicos o de la unión gastroesofágica, el esquema CROSS, versus quimioterapia perioperatoria (esquema MAGIC en la mayoría de los pacientes) con resultados equivalentes en términos de supervivencia global. Tras los datos del estudio FLOT4, se planteó nuevamente esta cuestión en el estudio ESOPEC (18) que comparó, en pacientes con adenocarcinoma de esófago, la quimioterapia perioperatoria con esquema FLOT con la quimiorradioterapia neoadyuvante, esquema CROSS. Los resultados han sido presentados en el congreso ASCO-2024 con superioridad para la rama de quimioterapia perioperatoria que mejoró la supervivencia global de los pacientes de 38,7% a 50,6%. Así, se establece que el abordaje preferente para los pacientes con adenocarcinoma de esófago o unión gastroesofágica, ha de ser quimioterapia perioperatoria, esquema FLOT.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2006 Jul 6 [cited 2016 Jun 7];355(1):11–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822992>
2. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a ra. *Lancet* [Internet]. 2019 May 11 [cited 2021 Mar 20];393(10184):1948–57. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982686/>
3. Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ, Borchert K, Kretzschmar A, Teschendorf C, et al. Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO. *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15_suppl):4502–4502.
4. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M, Marreaud S, Caballero C, Thuss-Patience P, et al. EORTC-1203-GITCG - The “INNOVATION”-trial: Effect of chemotherapy alone versus chemotherapy plus trastuzumab, versus chemotherapy plus pertuzumab, in the perioperative treatment of HER2 positive, gastric and gastroesophageal junction aden. *BMC Cancer* [Internet]. 2019 May 24 [cited 2021 Apr 4];19(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31126258/>
5. Lorenzen S, Götze TO, Thuss-Patience P, Biebl M, Homann N, Schenk M, et al. Perioperative Atezolizumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Docetaxel for Resectable Esophagogastric Cancer: Interim Results From the Randomized, Multicenter, Phase II/III DANTE/IKF-s633 Trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Oct 10];42(4):410–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37963317/>
6. Alsina M, Ponz-Sarvise M, Garcia DL, Villacampa G, De Andrea C, Ochoa C, et al. PD-5 MONEO: Phase II study of avelumab (Av) plus FLOT in the peri-operative treatment for patients (pts) with resectable gastric or gastroesophageal junction cancer (GC). *Ann Oncol* [Internet]. 2023 Jun 1 [cited 2024 Oct 10];34:S2–3. Available from: <http://www.annalsofncology.org/article/S0923753423001746/fulltext>
7. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, Oshima T, Karaseva N, Osipov M, et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. *Lancet Oncol* [Internet]. 2024 Feb 1 [cited 2024 Oct 10];25(2):212–24. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S1470204523005417/fulltext>
8. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, Oshima T, Karaseva N, Osipov M, et al. LBA3 Final analysis of the phase III KEYNOTE-585 study of pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as perioperative therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer. *Ann Oncol* [Internet]. 2024 Jun 1 [cited 2024 Oct 10];35:S213. Available from: <http://www.annalsofncology.org/article/S0923753424007385/fulltext>
9. Janjigian YY, Cutsem E Van, Muro K, Wainberg ZA, Al-Batran S-E, Hyung WJ, et al. MATTERHORN: Efficacy and safety of neoadjuvant-adjuvant durvalumab and FLOT chemotherapy in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer—A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.TPS4151. 2021 May 28;39(15_suppl):TPS4151–TPS4151.
10. André T, Tougeron D, Piessen G, de la Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 Aug 15 [cited 2022 Aug 31];JCO2200686. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35969830>
11. Pietrantonio F, Raimondi A, Lonardi S, Murgioni S, Cardellino GG, Tambari S, et al. INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC). *J Clin Oncol* [Internet]. 2023 Feb 1 [cited 2024 Oct 10];41(4_suppl):358–358. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.358
12. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2018 May 1;19(5):616–28.
13. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: The ARTIST trial. *J Clin Oncol* [Internet]. 2012 Jan 20 [cited 2021 Mar 20];30(3):268–73. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22184384/>
14. Park SH, Lim DH, Sohn TS, Lee J, Zang DY, Kim ST, et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial ★ *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol* [Internet]. 2021 Mar 1 [cited 2022 Aug 3];32(3):368–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33278599/>
15. Leong T, Smithers BM, Michael M, Haustermans K, Wong R, GebSKI V, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Resectable Gastric Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2024 Sep 13 [cited 2024 Oct 10]; Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2405195>
16. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, Henegouwen MI van B, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2012 May 31 [cited 2021 Apr 17];366(22):2074–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22646630/>
17. Reynolds J V, Preston SR, O’Neill B, Lowery MA, Baeksgaard L, Crosby T, et al. Trimodality therapy versus perioperative chemotherapy in the management of locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction (Neo-AEGIS): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2023 Nov 1 [cited 2024 Oct 10];8(11):1015–27. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S2468125323002431/fulltext>
18. Hoepfner J, Brunner T, Lordick F, Schmoor C, Kulemann B, Neumann UP, et al. Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial). *J Clin Oncol* [Internet]. 2024 Jun 10 [cited 2024 Oct 10];42(17_suppl):LBA1–LBA1. Available from: https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1

Retos en la determinación de biomarcadores en cáncer esofagogástrico y su relevancia clínica

Mar Iglesias. Hospital del Mar. Barcelona. España

El cáncer gastroesofágico es un problema global de salud pública por su alta incidencia y mortalidad.

La personalización de las estrategias de tratamiento del cáncer gastroesofágico avanzado se ha convertido en un elemento fundamental para mejorar la supervivencia de los pacientes. La naturaleza heterogénea de esta neoplasia exige un conocimiento de las alteraciones moleculares que permita intervenciones terapéuticas a medida. En este contexto, varias terapias dirigidas e inmunoterapias han surgido como vías prometedoras para personalizar el tratamiento del cáncer gástrico avanzado. El estudio del perfil de biomarcadores para el manejo de los tumores gastro-esofágicos es esencial, pues, para decidir la mejor estrategia en la enfermedad avanzada.

Conocer las características histológicas del tumor, y el estado de HER2, de IMS/dMMR, y la expresión de PD-L1 son herramientas indispensables para definir el plan terapéutico. Al mismo tiempo, aparecen nuevas dianas terapéuticas basadas en la determinación de biomarcadores, como Claudina18.2 y FRGFR2b.

Durante el desarrollo de la sesión comentaremos cómo se han incorporado dichos biomarcadores a la práctica clínica, su utilidad, y el estudio e incorporación de nuevos biomarcadores en el futuro próximo en beneficio de nuestros pacientes, desde el punto de vista del patólogo.

Se tendrá en cuenta la necesidad de asegurar un tejido suficiente y adecuado para poder determinar los biomarcadores actuales (optimización de la muestra y análisis de la pre-analítica), el orden en la determinación de los biomarcadores (guías, flujo de trabajo, comités multidisciplinares...), la calidad de la determinación (conocimiento de las indicaciones, metodologías y formas de determinar biomarcadores), y la selección correcta del tejido a ser testado, teniendo en cuenta la heterogeneidad espacial y temporal en la expresión de dichos biomarcadores.

BIBLIOGRAFÍA

Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Oct;33(10):1005-1020.

Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, Miller R, Riaz N, Douillard JY, Andre F, Scarpa A. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1232-1243. doi: 10.1093/annonc/mdz116. PMID: 31056702.

Bartley AN, Washington MK, Colasacco C, Ventura CB, Ismaila N, Benson AB 3rd, Carrato A, Gullely ML, Jain D, Kakar S, Mackay HJ, Streutker C, Tang L, Troxell M, Ajani JA. HER2 Testing and Clinical Decision Making in Gastroesophageal Adenocarcinoma: Guideline From the College of American Pathologists, American Society for Clinical Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol.* 2017 Feb;35(4):446-464. doi: 10.1200/JCO.2016.69.4836. Epub 2016 Nov 14. PMID: 28129524.

Schoemig-Markiefka B, Eschbach J, Scheel AH, Pamuk A, Rueschoff J, Zander T, Buettner R, Schroeder W, Bruns CJ, Loeser H, Alakus H, Quaas A. Optimized PD-L1 scoring of gastric cancer. *Gastric Cancer.* 2021 Sep;24(5):1115-1122. doi: 10.1007/s10120-021-01195-4. Epub 2021 May 5. PMID: 33954872; PMCID: PMC8338825.

Pellino A, Brignola S, Riello E, Niero M, Murgioni S, Guido M, Nappo F, Businello G, Sbaraglia M, Bergamo F, Spolverato G, Pucciarelli S, Merigliano S, Pilati P, Cavallin F, Realdon S, Farinati F, Dei Tos AP, Zagonel V, Lonardi S, Loupakis F, Fassan M. Association of CLDN18 Protein Expression with Clinicopathological Features and Prognosis in Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Adenocarcinomas. *J Pers Med.* 2021 Oct 26;11(11):1095. doi: 10.3390/jpm11111095. PMID: 34834447; PMCID: PMC8624955.

Therapeutic algorithm in gastric adenocarcinoma in 1st line: how to integrate different biomarkers

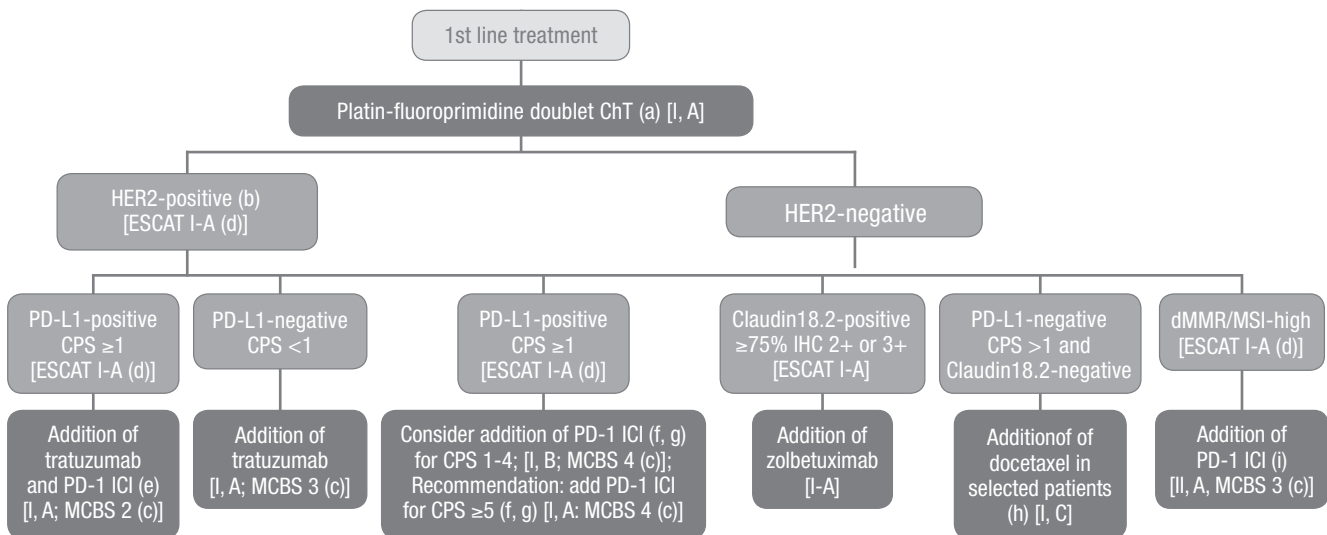
Radka Lordick Obermannová. *Department of Comprehensive Cancer Care, Masaryk Memorial Cancer Institute and Faculty of Medicine, Masaryk University*

Nearly 40% of patients with GEJ/stomach adenocarcinoma are diagnosed at the locally advanced inoperable or metastatic stage; in addition, almost half of all patients treated with locally advanced operable disease experience disease recurrence. According to the updated ESMO guidelines, patients with metastatic disease are treated based on the evaluation of predictive biomarkers. Standard predictive markers are HER 2 expression, PD-L1, Claudin 18-2, and high MSI. In addition, other molecular markers, such as FGFR2 amplification/overexpression or MET amplification, are clinically investigated.

In the first-line setting, HER2-positive GEJ/gastric cancer is treated with duplex chemotherapy based on 5-fluorouracil and oxaliplatin plus trastuzumab. Recently, Janjigian et al demonstrated in the randomized phase III KEYNOTE 811 trial that patients with HER 2 positive, combined CPS score ≥ 1 GEJ/adenocarcinoma of the GEF/Gastric treated with the combination of FOLFOX/XELOX + trastuzumab experience prolonged overall survival after the addition of pembrolizumab. In first-line HER2-negative metastatic disease, the combination of a fluoropyrimidine/platinum derivative and nivolumab was approved based on the results of the CHECKMATE-649 trial, which showed that patients with PD-L1 CPS ≥ 5 had improved overall survival.

Based on the results of the KEYNOTE-859 study, the combination of a fluoropyrimidine derivative and platinum with pembrolizumab was also approved for first-line use in patients with PD-L1 CPS ≥ 1 .

When claudin 18.2 is expressed in more than 75% of tumor cells, patients benefit from treatment with an anti-claudin antibody in combination with duplet. Two robust randomized phase III trials (Spotlight and Glow) have confirmed the efficacy of zolbetuximab in this population. In 5% of patients with defective mismatch repair or high microsatellite instability, immunotherapy treatment is of significant benefit. The ESMO algorithm of the current treatment standard is shown in the table below. This presentation discusses the implementation of the recommended standards in the context of potential new biomarkers.



REFERENCES

- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, Bray F. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249
- Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):1005-1020
- Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, van Grieken NCT, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):992-1004
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, Aprile G, Kulikov E, Hill J, Lehle M, Rüschoff J, Kang YK; ToGA Trial Investigators. 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. doi: 10.1016/S0140-6736(10)61121-X. Epub 2010 Aug 19. Erratum in: *Lancet*. 2010 Oct 16;376(9749):1302.
- Shitara K, Lordick F, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Shah MA, Van Cutsem E, Xu RH, Aprile G, Xu J, Chao J, Pazo-Cid R, Kang YK, Yang J, Moran D, Bhattacharya P, Arozullah A, Park JW, Oh M, Ajani JA. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 May 20;401(10389):1655-1668.
- Shah MA, Shitara K, Ajani JA, Bang YJ, Enzinger P, Ilson D, Lordick F, Van Cutsem E, Gallego Plazas J, Huang J, Shen L, Oh SC, Sunpaweravong P, Soo Hoo HF, Turk HM, Oh M, Park JW, Moran D, Bhattacharya P, Arozullah A, Xu RH. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. *Nat Med*. 2023 Aug;29(8):2133-2141.
- Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, Wyrwicz L, Yamaguchi K, Skoczylas T, Campos Bragagnoli A, Liu T, Schenker M, Yanez P, Tehfe M, Kowalyszyn R, Karamouzis MV, Bruges R, Zander T, Pazo-Cid R, Hitre E, Feeney K, Cleary JM, Poulart V, Cullen D, Lei M, Xiao H, Kondo K, Li M, Ajani JA. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40
- Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, Rivera F, Alves GV, Garrido M, Shiu KK, Fernández MG, Li J, Lowery MA, Çil T, Cruz FM, Qin S, Luo S, Pan H, Wainberg ZA, Yin L, Bordia S, Bhagia P, Wyrwicz LS; KEYNOTE-859 investigators. 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.
- Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, Yanez P, Wyrwicz LS, Shen L, Ostapenko Y, Bilici M, Chung HC, Shitara K, Qin SK, Van Cutsem E, Tabernero J, Li K, Shih CS, Bhagia P, Rha SY; KEYNOTE-811 Investigators. 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
- Marabelle A, Cassier PA, Fakih M, Kao S, Nielsen D, Italiano A, Guren TK, van Dongen MGJ, Spencer K, Bariani GM, Ascierto PA, Santoro A, Shah M, Asselah J, Iqbal S, Takahashi S, Piha-Paul SA, Ott PA, Chatterjee A, Jin F, Norwood K, Delord JP. Pembrolizumab for previously treated advanced anal squamous cell carcinoma: results from the non-randomised, multicohort, multicentre, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2022 May;7(5):446-454
- Wainberg ZA, Enzinger PC, Kang YK, Qin S, Yamaguchi K, Kim IH, Saeed A, Oh SC, Li J, Turk HM, Teixeira A, Borg C, Hitre E, Udrea AA, Cardellino GG, Sanchez RG, Collins H, Mitra S, Yang Y, Catenacci DVT, Lee KW. 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.

Neoadyuvancia y adyuvancia en el cáncer de vías biliares

Dr. Jorge Adeva. *Servicio de Oncología Médica. Unidad de Tumores Digestivos. Unidad de Cáncer Familiar. Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid*

La cirugía representa el único tratamiento potencialmente curativo del cáncer de vías biliares (CVB). Sin embargo, sólo un tercio de los pacientes son resecables al diagnóstico; además, la tasa de recaída tras cirugía (sin tratamiento complementario) es del 66%. Esta clara necesidad de aumentar la tasa de curación y de supervivencia genera un racional para el empleo de tratamientos complementarios a la cirugía.

Tras dos estudios fase III negativos de adyuvancia [con GEMOX (gemcitabina–oxaliplatino) y con gemcitabina (monoterapia), ambos frente a observación (PRODIGE-12-ACCORD (1) y BCAT(2), respectivamente)], el estudio BILCAP consigue demostrar beneficio con quimioterapia adyuvante, en este caso capecitabina. Se trata de un ensayo fase III abierto que aleatoriza a 447 pacientes con CVB resecado a recibir capecitabina adyuvante frente a observación(3). En la población por intención de tratar (ITT) no existe beneficio estadísticamente significativo en supervivencia global (SG) para la rama experimental (49,6m vs. 36,1m, HR nes). Sin embargo, ésta sí que se alcanza en un análisis de sensibilidad pre-especificado por protocolo, ajustando por factores pronósticos (afectación ganglionar, grado histológico y género), logrando un HR de 0.74. Los eventos adversos G3-4 relacionados con la capecitabina fueron síndrome palmo-plantar (20%), diarrea (8%), astenia (8%) y neutropenia (2%). Sólo el 55% de los pacientes consiguió completar los ocho ciclos. En el estudio de calidad de vida, la capecitabina no provocó un deterioro significativo comparado con placebo. Actualmente, y en base a estos resultados, se considera como estándar el tratamiento adyuvante con capecitabina (1.250 mg/m² cada 12 horas durante 14 días, cada 21 días durante 6 meses, ocho ciclos). Estos resultados se confirman con un seguimiento a largo plazo(4).

En población japonesa, el estudio ASCOT demuestra beneficio en SG (objetivo principal) para la adyuvancia con 4 ciclos de S1 frente a observación (SG a 3 años de 77,1% vs 67,6%, HR 0.694) en un ensayo fase III aleatorizado. Aunque las diferencias en la supervivencia libre de recaída (SLR), objetivo secundario (62,4% vs. 50,9% a 3 años), no fueron significativas, los autores concluyen que este esquema puede considerarse el nuevo estándar en población asiática(5).

De los estudios de adyuvancia en marcha se espera con interés el ACTICCA-1 (NCT02170090), que compara Cisplatino y gemcitabina (Cisgem) frente a Capecitabina. Esta misma comparación, sin embargo, resultó negativa en el estudio coreano STAMP que seleccionaba específicamente pacientes con colangiocarcinoma (CCA) extrahepático (EH) resecado y con afectación ganglionar(6). La SLP a 2 años (objetivo principal) fue de 38.5% vs 25.1% respectivamente (HR nes). La mediana(m) de SG fue la misma en ambas ramas (35.7 meses (m)). Otro estudio en marcha fase II es el BiGemCap (KCSG HB20-14) que en este caso compara capecitabina asociada a gemcitabina (GemCap) vs capecitabina (NCT0005056).

El valor de la añadir o no radioquimioterapia (RT-QT) a la quimioterapia (QT) adyuvante sigue siendo un tema en discusión. El estudio más importante a su favor es el SWOG0809, un ensayo fase II no aleatorizado para pacientes con CCA-EH o carcinoma de vesícula biliar (CaVesBi) resecado y considerados de alto riesgo (pT2-4, N+, R1)(7). Todos los pacientes reciben QT (4 ciclos GemCap) seguido de QT-RT (basada en capecitabina y 54-59.4 Gy). Con una SG a 2 años del 65% (superior a los controles históricos), llama la atención que no existan diferencias significativas en SG entre los pacientes con márgenes afectos (R1) frente a los de márgenes libres (R0); se podría deducir que la RT-QT compensa este factor pronóstico negativo. En 2023 se publicó una actualización centrándose en la afectación ganglionar(8). Nuevamente, la afectación nodal tampoco impactó significativamente en la SG (SG a 2 años de 70,6% vs. 60,9% para N0 vs. N+, respectivamente) ni en la supervivencia libre de enfermedad (SLE) a 2 años (62,5% vs. 49,8%, respectivamente). Nuevamente, estos resultados en la población N+ superan a los de los controles históricos y plantean la hipótesis de que la RT-QT también podría compensar este otro factor pronóstico negativo. Recientemente se han comunicado resultados del estudio GECCOR-GB, un fase II (no comparativo) que aleatoriza pacientes con CVeBi resecados a recibir CisGem vs RT-QT (Capecitabina) con diseño “pick the winner”(9). La SLE a 1 año fue superior a 77% en ambas ramas (objetivo pre especificado de eficacia) (88.9% y 77.8% respectivamente).

Tras el posicionamiento de la inmunoterapia en la primera línea del CVB (Cisgem asociado a durvalumab o a pembrolizumab) existen estudios tratando de llevarla a la adyuvancia. Destacamos el estudio fase II ADJUBIL (NCT05239169) que aleatoriza a durvalumab y tremelimumab con/sin Capecitabina con un diseño “pick-the-winner” y sobre todo el estudio ARTEMIDE-Biliary01 (NCT06109779), un fase III aleatorizado doble ciego, controlado con placebo, que compara QT a elección de investigador (capecitabina, S-1 o gemcitabina/cisplatino) asociada a rilvegostomig (anticuerpo biespecífico anti-PD-1/-TIGIT) vs a QT y placebo, con objetivo principal de SLE.

Debe quedar claro que, en pacientes sin enfermedad a distancia, pero localmente avanzada (irresecable), el abordaje estándar es el mismo que en la enfermedad metastásica, es decir, tratamiento sistémico basado en quimioterapia e inmunoterapia y terapia dirigida en caso de detectar alteraciones moleculares accionables. En este escenario, especialmente en el CCA intrahepático (IH), puede plantearse asociar terapias locorregionales tales como las intraarteriales (TACE, SIRT, HAIC) o locales (SBRT, EBRT, ablación). En caso de que se produjese una infraestadificación que hiciese replantear la irresecabilidad del tumor, deberá revisarse en comité multidisciplinar de cara a valorar un eventual rescate quirúrgico.

Cuando hablamos de neoadyuvancia nos referimos al empleo de tratamiento oncológico previo a la cirugía en pacientes con CVB resecables de inicio. Existe un racional muy potente para su uso. Esto incluye el control más precoz de la posible diseminación sistémica, la facilitación de la cirugía por medio del downstaging/downsizing, el aumento de posibilidades de lograr una cirugía R0 y una teórica mejor tolerabilidad y eficacia del sistema inmune (que la que se produce en el postoperatorio). Sin embargo, a día de hoy, el tratamiento neoadyuvante no representa una opción estándar en el CVB. Debe reconocerse que no existe un consenso universal en cuanto a los criterios de irresecabilidad de los CVB, que por otro lado van a depender del subtipo anatómico. Además, la terminología en múltiples estudios ha sido confusa, empleando indistintamente términos para referirse al tratamiento como neoadyuvancia, terapia de inducción o terapia preoperatoria o para referirse al estado como enfermedad localmente avanzado, enfermedad borderline y enfermedad resecable de alto riesgo.

Los datos de tratamiento neoadyuvante o perioperatorio proceden mayoritariamente de estudio pequeños y retrospectivos, y con resultados bastante discordantes.

El estudio de neoadyuvancia más importante comunicado hasta la fecha es el NEOGAP, un ensayo americano fase II no aleatorizado, que incluyó a 30 pacientes con CCA-IH resecable, pero considerados de alto riesgo (definido como tumor mayor de 5 cm, enfermedad multifocal dentro del mismo lóbulo, invasión macrovascular o sospecha de afectación nodal locorregional) (9). Los pacientes fueron tratados con cuatro ciclos de un triplete de quimioterapia basado en Cisgem y nabpaclitaxel (GAP). El objetivo principal fue la factibilidad y el logro de la resección quirúrgica. El estudio tuvo un resultado positivo para factibilidad, ya que el 73% de los pacientes consiguió completar la neoadyuvancia seguida de la cirugía (hipótesis nula: 55%). Se consiguió además una tasa de respuestas objetivas del 23% y una tasa de control de enfermedad del 90%. La mSG fue de 24m, aunque, si se analiza en la población que pudo realizar la neoadyuvancia completa seguida de cirugía, ésta aún no se ha alcanzado. Estos datos han conducido al estudio PURITY (NCT06037980), un ensayo fase II/III que aleatoriza pacientes con CVB resecable y considerados de alto riesgo a recibir GAP neoadyuvante respecto a cirugía de inicio.

Entre los estudios en marcha también destaca el NABICAT/JCOG 1920 (NCT02182778), que compara neoadyuvancia con el triplete Cisgem y S1(GCS) frente a cirugía de inicio (ambas ramas seguida de adyuvancia con S1). El estudio tiene su base en los resultados del MITSUBA, un fase II que muestra beneficio en enfermedad avanzada de este triplete sobre Cisgem(10). Destacamos también el estudio GAIN (NCT03673072), un ensayo fase III que aleatoriza pacientes con CVB resecable a QT neoadyuvante (Cisgem) frente a cirugía de inicio (ambas ramas reciben QT adyuvante) tratando también de demostrar el beneficio de la neoadyuvancia.

Posicionando la inmunoterapia en el escenario neoadyuvante encontramos el estudio coreano DEBATE (NCT04308174), un ensayo fase II no comparativo y que aleatoriza pacientes con CVB resecable a neoadyuvancia (Cisgem + durvalumab) frente a Cisgem (ambas ramas reciben 4 ciclos preoperatorios seguidos por 6 ciclos de durvalumab adyuvante). Los primeros resultados fueron presentados en ESMO23, con una ORR de 36% vs 7%, una tasa de cirugía curativa (R0+R1) del 61% vs 36%, y una m de supervivencia libre de enfermedad de 15.1m vs 3.6m(11). Destacamos también el DurGAP que añade durvalumab al esquema descrito del GAP en un ensayo fase II no aleatorizado para CVB resecable (NCT05640791).

Existen varios estudios en marcha (mayoritariamente asiáticos) buscando el beneficio de asociar la QT, en este caso con GEMOX, con nuevos antiPD1 (toripalimab, tislelizumab) e inhibidores multikinasa (lenvatinib).

Tratando de implementar las terapias locorregionales en neoadyuvancia se esperan resultados del estudio SIROCHO (NCT05265208), un ensayo fase II no aleatorizado para pacientes con CCA-IH resecable que combina Capecitabina y SIRT (Selective Internal Radiation Therapy) y cuyo objetivo principal es la tasa de Cirugía R0.

En conclusión, la cirugía seguida de quimioterapia adyuvante con capecitabina representa el estándar de tratamiento. El empleo de neoadyuvancia o de otros esquemas terapéuticos, aunque es muy ilusionante, de momento debería hacerse en el contexto de ensayos clínicos.

Medicina de precisión e inmunoterapia en tumores de vías biliares

Ana Fernández Montes, Lidia Nuñel Varela, Jacobo Pérez Abad, Ana Guedella López, Paula Sampedro Domarco, Soledad Cameselle García, David Arias Ron, Renata Álvarez Llosa, Iria Tesouro Blanco, María Regueiro Rodríguez.
Complejo Hospitalario Universitario de Ourense.

1. INTRODUCCIÓN

Los tumores de las vías biliares, representan el 3% de todos los tumores digestivos y el 15% de los cánceres primarios de hígado. Su incidencia está aumentando a nivel mundial, y causan alrededor del 2% de todas las muertes relacionadas con el cáncer en todo el mundo y se caracterizan por presentar una supervivencia inferior a un año.¹

2. PAPEL DE LA INMUNOTERAPIA

El tratamiento de elección para pacientes con enfermedad avanzada ha sido la quimioterapia durante muchos años. El ensayo ABC-02, demostró que la combinación de gemcitabina y cisplatino (GemCis) mejoraba significativamente la supervivencia global (SG) con 11,7 meses frente a 8,1 meses con gemcitabina sola.²

Recientemente se ha demostrado el beneficio de la que la adición de inmunoterapia al régimen GemCis. El ensayo TOPAZ-1, comparó la adición del inhibidor de PD-1 durvalumab al régimen GemCis frente a placebo. La combinación de GemCis y durvalumab, seguida de mantenimiento con durvalumab tras ocho ciclos, logró una mayor supervivencia global (12,8 vs. 11,5 meses; HR 0,80, IC 95% 0,66-0,97; P = 0,021) y una supervivencia libre de progresión (SLP) (7,2 vs. 5,7 meses; HR 0,75, IC 95% 0,63-0,89; P = 0,001), además de una mejor tasa de respuestas (TR) (26,7% vs. 18,7%). A los 24 meses, el 24,9% de los pacientes en el grupo de durvalumab seguían vivos, comparado con el 10,4% en el grupo placebo. El beneficio de supervivencia fue independiente de la localización del tumor y de la expresión de PD-L1.³

A su vez, el estudio KEYNOTE 966, demostró que la adición de pembrolizumab al régimen establecido de GemCis ofrece un beneficio en SG en comparación con la adición de placebo (12,7 meses frente a 10,9 meses; HR 0,83, IC 95% 0,72-0,95).⁴

Ambos estudios han constatado el beneficio de la inmunoterapia, sin embargo, debe señalarse que en el ensayo TOPAZ-1, la quimioterapia se elimina después de ocho ciclos, mientras que en el estudio KEYNOTE 966, el pembrolizumab se continua junto con la gemcitabina.

3. MEDICINA DE PRECISIÓN

El uso creciente del análisis de secuenciación de nueva generación (NGS), ha demostrado que aproximadamente entre el 40% y el 50% de los pacientes con tumores biliares presentan alteraciones genéticas lo que convierte a los tumores biliares en un claro paradigma de la medicina de precisión.⁵

Las alteraciones genéticas son más frecuentes en el colangiocarcinoma intrahepático (iCCA). Las mutaciones en las isoformas 1 o 2 de la isocitrato deshidrogenasa (IDH1/2) y las fusiones o reorganizaciones del receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2 (FGFR2) son especialmente específicas del iCCA de tipo ducto pequeño, ocurriendo en aproximadamente el 20% y el 10%-15% de los casos, respectivamente. Otras mutaciones prometedoras, aunque menos comunes en el iCCA, incluyen fusiones del gen del receptor de tirosina quinasa neurotrófico (NTRK) (4%) y la mutación de BRAF V600E (3%-6%). Si bien la amplificación del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2) es rara en el iCCA, esta alteración se encuentra más comúnmente en el carcinoma de vesícula biliar (VB) (20%) y en el colangiocarcinoma extrahepático (eCCA) (15%), siendo generalmente la única opción viable para la terapia dirigida en estos tipos de cáncer. En general, las alteraciones genéticas tratables son menos frecuentes en el eCCA y en el de VB.⁶

• FGFR2 (Receptor del factor de crecimiento de fibroblastos 2)

El FGFR2 es un receptor de tirosina quinasa que juega un papel crucial en la señalización celular relacionada con la proliferación, migración y supervivencia. Las fusiones o reorganizaciones del FGFR2 son comunes en el iCCA, ocurriendo en aproximadamente el 10%-15% de los casos. Estas alteraciones genéticas conducen a una activación constitutiva del receptor, lo que contribuye al desarrollo tumoral.

- Tratamientos desarrollados:

1. Pemigatinib: En el estudio FIGHT 202, un ensayo de fase II de un solo brazo, pemigatinib mostró una tasa de respuesta objetiva (TR) del 35.5% y una mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) de 6,9 meses en pacientes con fusiones/reorganizaciones de FGFR2.⁷
2. Infigratinib: En un estudio multicéntrico de fase II, infigratinib mostró una TR del 23,1% y una mediana de SLP de 7,3 meses en pacientes con alteraciones de FGFR2.⁸
3. Futibatinib: En el estudio FOENIX-CCA2 de fase II, futibatinib, un inhibidor irreversible de FGFR2, mostró una TR del 42% y una SLP de 9,0 meses.⁹

• IDH1/2 (Isocitrato deshidrogenasa 1/2)

IDH1/2 son genes metabólicos clave que, cuando mutan, promueven la acumulación de oncometabolitos como el R-2-hidroxiglutarato (R-2HG), lo que altera procesos epigenéticos y contribuye al cáncer. Las mutaciones en IDH1/2 se observan en aproximadamente el 20% de los casos de iCCA.

- Tratamientos desarrollados:

1. Ivosidenib: El estudio de fase III ClarIDHy evaluó ivosidenib en pacientes con mutaciones en IDH1, mostrando una mejora en la SLP (2,7 meses vs 1,4 meses con placebo) y una SG ajustada de 10,3 meses.¹⁰

- **BRAF V600E**

La mutación **BRAF V600E** afecta la vía de señalización de las MAP quinasa, promoviendo el crecimiento celular incontrolado. Se encuentra principalmente en iCCA, con una frecuencia del 3%-6%.

- Tratamientos desarrollados:

1. Dabrafenib + Trametinib: En el estudio de fase II ROAR, esta combinación mostró una TR del 51% y una SLP de 9,0 meses en pacientes con mutaciones en BRAF V600E.¹¹

- **Inestabilidad de microsatélites (IMS)**

La **IMS** o la deficiencia en la reparación de emparejamientos erróneos (dMMR) son poco comunes en los tumores de vía biliar y están presentes en menos del 2% de los casos.

- Tratamientos desarrollado:

1. Pembrolizumab: En el estudio KEYNOTE-158, pembrolizumab mostró una TR del 40,9% y una SG de 24,3 meses en pacientes con IMS/dMMR.¹²

- **HER2 (Receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2)**

La amplificación o sobreexpresión de HER2 es más común en el carcinoma VB y en el eCCA, con frecuencias del 20% y 15% respectivamente.

- Tratamientos:

1. Pertuzumab + Trastuzumab: El estudio MyPathway mostró una TR del 23% en pacientes con amplificación de HER2.¹³
2. Trastuzumab Deruxtecan: En el ensayo HERB, mostró una TR del 36,5% en pacientes HER2 positivos.¹⁴

- **NTRK (Receptor de tirosina quinasa neurotrófico)**

Las fusiones de NTRK son alteraciones genéticas raras, ocurriendo en aproximadamente el 4% de los casos.

- Tratamientos:

1. Larotrectinib: En varios estudios, larotrectinib mostró una TR del 79% y una SLP de 28,3 meses en tumores positivos para la fusión de NTRK.¹⁵
2. Entrectinib: En estudios de fase I/II, entrectinib mostró una TR del 61,2% y una SLP de 13,8 meses.¹⁶

CONCLUSIONES

Los avances en la medicina de precisión y la inmunoterapia han revolucionado el tratamiento de los tumores de vías biliares, permitiendo enfoques terapéuticos más específicos y efectivos basados en las características genómicas de cada paciente. Las terapias dirigidas, como las que se enfocan en alteraciones en FGFR2, IDH1/2, BRAF V600E, HER2, NTRK y la inestabilidad de microsatélites, han mostrado beneficios significativos en términos de respuesta objetiva y supervivencia en pacientes seleccionados. Sin embargo, es fundamental seguir investigando y mejorando estas estrategias, ya que todavía existen subgrupos de pacientes sin alteraciones genéticas tratables y, por lo tanto, con opciones terapéuticas limitadas.

Hepatocarcinoma: incorporación del tratamiento sistémico en estadios más precoces

Angela Lamarca. Oncología Médica
Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz, Madrid

Los tratamientos sistémicos forman parte ahora mismo del tratamiento estándar de la enfermedad avanzada en el hepatocarcinoma (1,2). Sin embargo, la incorporación del tratamiento sistémico en estadios más precoces de la enfermedad es muy probable que se convierta en un nuevo estándar en un futuro cercano para el manejo de esta enfermedad.

En el contexto de la enfermedad precoz, tratada con ablación o con cirugía con intención curativa, se ha explorado añadir el tratamiento sistémico en el contexto adyuvante en diferentes ensayos clínicos. El ensayo clínico STORM evaluó el papel del sorafenib comparado con observación tras cirugía (3). Este ensayo no demostró beneficio a favor de la adyuvancia y es la razón por la que el tratamiento con observación sigue siendo, a día de hoy, el tratamiento estándar en el contexto adyuvante (4). Recientemente se presentaron los resultados del ensayo IMBRAVE 050, un ensayo que randomizaba a los pacientes a adyuvancia con atezolizumab o bevacizumab versus observación después de ablación o cirugía con intención curativa. Los resultados preliminares de este ensayo apoyaban un posible beneficio en supervivencia libre de recaída y se consideró por lo tanto un evento muy prometedor (5). Sin embargo, en ESMO 2024 se actualizaron estos resultados y, con mayor seguimiento, el beneficio en supervivencia libre de recaída desaparece (6). Basado en estos resultados, no podemos a día de hoy recomendar el atezolizumab bevacizumab en el contexto adyuvante y, por lo tanto, la observación sigue siendo el tratamiento estándar después de ablación o cirugía con intención curativa.

En el estadio intermedio hay dos ensayos clínicos que han evaluado la incorporación del tratamiento sistémico a la quimioembolización. El primero de estos ensayos es el ensayo EMERALD-1, un ensayo clínico randomizado que evaluaba añadir bevacizumab o durvalumab a la quimioembolización en el estadio intermedio (7). Debido a beneficios en supervivencia libre de progresión y en tasa de respuesta, éste parece un tratamiento prometedor; estamos aún pendientes de datos de supervivencia global. Se han presentado también los datos del LEAP-012, un ensayo clínico que randomizaba lenvatinib con pembrolizumab más la quimioembolización versus la quimioembolización sola (8). De nuevo, vemos beneficio en supervivencia libre de progresión y también en tasa de respuestas. Los datos de supervivencia global están aún inmaduros para su valoración.

Parece claro que el tratamiento sistémico se ira incorporando a estadios mas precoces de la enfermedad. En el caso del estadio intermedio ya tenemos dos ensayos con datos prometedores, pendientes ambos de datos de supervivencia global. En el contexto adyuvante, quizá quede aun mas camino que recorrer.

Tratamiento del cáncer de páncreas resecable y border-line. Punto de vista del cirujano

Luis Sabater MD, PhD, EBSQ-HPB. *Jefe de Servicio. Hospital Clínico Valencia.
Catedrático de Cirugía. Universidad de Valencia. España*

En la práctica quirúrgica oncológica, es fundamental reconocer que el cirujano no actúa en solitario, sino que forma parte de un equipo multidisciplinar cuyo trabajo conjunto es crucial para el éxito del tratamiento. La cirugía, en este contexto, no es un acto aislado; forma parte de una estrategia personalizada e individualizada para cada paciente, que involucra la colaboración entre distintos especialistas, como oncólogos, radiólogos, anestesiólogos, y patólogos, cada uno aportando su experiencia para garantizar el mejor resultado posible para el paciente.

Dentro de esta estrategia multidisciplinar, en los pacientes con cáncer de páncreas, la resección quirúrgica es la opción más efectiva cuando se persigue una intención curativa. El objetivo primordial de la cirugía es la resección completa del tumor, asegurando que los márgenes quirúrgicos estén libres. Este principio es fundamental, ya que la presencia de márgenes positivos puede significar la persistencia de la enfermedad o la recidiva precoz comprometiendo así el pronóstico del paciente.

No obstante, la clasificación y valoración de la resecabilidad del tumor presenta dificultades significativas. Determinar si un tumor es resecable depende de múltiples factores, incluyendo su localización, tamaño, y la relación con estructuras vitales como los vasos sanguíneos. No existe un acuerdo y consenso sobre cuál de las diferentes clasificaciones que existen en la actualidad es mejor, como tampoco en cuanto a la amplitud o extensión de la resección quirúrgica y la posibilidad de resecciones arteriales. Sin embargo, la evaluación estandarizada de las piezas quirúrgicas representa un avance significativo para establecer de forma adecuada el pronóstico tras la cirugía.

En el contexto de la cirugía actual, se busca cada vez más la implementación de técnicas mínimamente invasivas, las cuales permiten realizar intervenciones con menor trauma para el paciente. Estas técnicas no solo ayudan a minimizar las complicaciones postoperatorias, sino que también favorecen una recuperación más rápida, lo que se traduce habitualmente en una mejor calidad de vida para el paciente y un pronóstico más favorable. En la cirugía pancreática, por su propia complejidad y riesgos, la introducción de los procedimientos mínimamente invasivos está realizándose de forma muy gradual y todavía en evaluación, aunque con resultados muy prometedores. Finalmente, la recuperación y el pronóstico de los pacientes dependen en gran medida de la precisión en la ejecución de la cirugía y de la capacidad del equipo multidisciplinar para manejar cualquier complicación que pueda surgir. Recientemente se ha investigado la implicación de las complicaciones postoperatorias en el pronóstico oncológico y se ha observado que éstas afectan gravemente la supervivencia a largo plazo. En conclusión, la cirugía con intención curativa es una herramienta fundamental cuando se aplica con una estrategia multidisciplinar bien estructurada, siempre con el objetivo de la resección completa y la minimización de riesgos y complicaciones.

Tratamiento del cáncer de páncreas resecable y border-line. Punto de vista del oncólogo

José Ramón Rodríguez Mowbray.

Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla. España

El cáncer de páncreas ocupa hoy en día la sexta causa de muerte por cáncer a nivel mundial y la cuarta en Europa, la mortalidad ha ido en aumento en los últimos años y lejos de conseguir mejoras en su supervivencia se prevé un incremento del 42% desde el 2019 al 2039, llegando a ocupar la 2ª causa de muerte por cáncer en el mundo occidental (1).

De todos los pacientes diagnosticados tan solo un 10-15% se consideran resecables al diagnóstico y un 5-8% Border-Line resecable (BRPC).

El riesgo de recaída después de la cirugía sigue siendo alto (en torno al 50-80% a nivel locorregional y hasta el 70% a nivel sistémico) (2).

La cirugía seguida de quimioterapia sistémica es el pilar fundamental para el tratamiento de pacientes con tumores localizados consiguiendo un aumento en la supervivencia.

Lo primero que hay que hacer es identificar aquellos que pueden ser potencialmente resecables atendiendo a la relación con el eje vascular portomesentérico. En el 2017 un panel de expertos de la EORTC sentó las bases para una nueva clasificación atendiendo a criterios radiológicos, pero las guías clínicas de la sociedad americana de cancerología pusieron el acento en otros criterios como los biológicos y los clínicos dándoles incluso más importancia que a los puramente anatómicos. El principal factor pronóstico de estos enfermos viene determinado por los factores relativos al tumor (TNM) de la UICC, pero otros como la probabilidad de recibir el tratamiento completo adyuvante, tienen relevancia en la supervivencia de los enfermos sometidos a cirugía (11,12).

Los primeros que introdujeron los parámetros no anatómicos fueron el grupo del MD Anderson en el 2008 que dividió a los BRPC en tipo A (anatómico), Tipo B (biológico, atendiendo a los valores de ca 19.9) y tipo C (clínico, relativo a las comorbilidades y el ECOG), posteriormente la asociación internacional de pancreatología (IAP) también realizó su propia división introduciendo en el criterio biológico las adenopatías positivas por PET-TC o biopsia y niveles de Ca 19.9 de más de 500 IU/ml (3).

CÁNCER DE PÁNCREAS RESECABLE.

La clasificación de las distintas categorías de enfermedad localizada propuesta por las guías de la NCCN son las más comúnmente usadas (4).

Ya hemos comentado antes la alta probabilidad de recidiva en pacientes intervenidos, lo que hace plantearnos ofrecer tratamiento neoadyuvante en estos enfermos. Los objetivos serían por un lado tratar la enfermedad micrometastásica desde el principio y por otro incrementar el número de resecciones R0, además de seleccionar aquellos pacientes que biológicamente son más respondedores a la quimioterapia sistémica, así evitaríamos retrasos y ajustes de dosis del tratamiento adyuvante. Existe la teoría de que podría contribuir además a la esterilización del campo después de la cirugía reduciendo la diseminación del tumor.

Por lo tanto surgiría un nuevo término que es la “resecabilidad basada en el pronóstico”, es decir, la neoadyuvancia nos puede informar sobre la biología del tumor y la probabilidad de respuesta.

Los principales inconvenientes de los estudios de neoadyuvancia es que mezclan tumores resecables y BRCP, la mayoría son fase II y el reclutamiento suele ser difícil por la preocupación de la progresión por el retraso de la cirugía.

El primer ensayo del que vamos a hablar es el SWOG S 1505 (5) es un fase II con 147 pacientes de los que se eligieron 102 para el estudio, los esquemas de tratamiento eran basado en mFOLFIRINOX o gemcitabina-nabpaclitaxel, si no progresaban eran sometidos a cirugía y posteriormente a tratamiento adyuvante, uno de los inconvenientes del estudio es que solo 2/3 de los pacientes completaron la adyuvancia, los resultados de supervivencia en ambos grupos fue similar (23.2 vs 23.6 meses), el 75% de los pacientes se sometieron a cirugía consiguiéndose resecciones R0 en el 85% de los enfermos.

Otro estudio, el NEONAX (6), es otro fase II randomizado prospectivo con 127 pacientes donde se ofrecía a los pacientes tratamiento perioperatorio (dos ciclos de gemcitabina-nabpaclitaxel neoadyuvante seguido de 4 ciclos después de la cirugía) o cirugía de entrada seguido de 6 ciclos de tratamiento con el mismo esquema adyuvante. El objetivo primario era alcanzar una DFS de 18 meses en al menos un 55% de la población con intención de tratar pero el estudio resultó negativo para este end point (se consiguió 33% en el brazo A y 41.4% en el brazo B), en el análisis de supervivencia el grupo A era de 25.8 meses (similar al SWOG S1505) y en el B de 16.7 meses, lo mas llamativo del estudio es que los pacientes del grupo de QT perioperatoria completaron el tratamiento un 90% pero en el de adyuvancia solo lo completaron el 43%, este estudio tuvo muchas limitaciones debido a la sobrestimación del criterio anatómico de resecabilidad y el lento reclutamiento por la falta de colaboración por parte de los cirujanos alemanes que no creían en el proyecto.

En otro estudio del grupo francés, el PRODIGE48/PANACHE 01 (7) también fase II, primitivamente había tres ramas, pero la de FOLFOX se cerró prematuramente por la menor eficacia, aquí los dos grupos eran sometidos a neoadyuvancia con mFOLFIRINOX (4 ciclos) seguido de cirugía y adyuvancia o eran intervenidos de entrada, recibiendo 4 meses de quimioterapia adyuvante (a elección del investigador).

Al año, la tasa de supervivencia libre de eventos fue de 51.4% para el grupo de neoadyuvancia y 41.7% para el grupo de cirugía de entrada. Este estudio confirma las posibles ventajas del tratamiento del FOLFIRINOX neoadyuvante sentando las bases para futuros ensayos. En estos momentos hay dos ensayos fase III en marcha: el holandés PREOPANC 3 (8) y el americano ALLIANCE A021806 (9) los dos con diseños idénticos con los que se pretende responder, sin duda, a la pregunta de lo que puede aportar el tratamiento neoadyuvante sobre la adyuvancia.

Lo que está claro es que hoy por hoy atendiendo a la máxima evidencia en estos pacientes la alternativa sigue siendo la cirugía seguida de QT adyuvante. Con respecto a la adyuvancia ya sabemos que desde la década de los 90 se comienzan a realizar ensayos, con pocos pacientes y regímenes de QT subóptimos por lo que no llegaron a ninguna conclusión. Con la publicación del ambicioso ensayo ESPAC-1 (10) se comienza a establecer la adyuvancia en este escenario, posteriormente con el ensayo CONKO -001(11) se aprueba la gemcitabina frente a observación (consiguiendo SG de 20.1 meses), el ESPAC 3 (12) comparaba gemcitabina frente a 5-FULV, y aunque no encontró diferencias en supervivencia en ambas ramas (SLP de 14.3 m vs 14.1 y SG 23.6 m vs 23 m) si se registraron menos efectos adversos en la rama de gemcitabina, por lo que sirvió para su indicación.

Los dos estudios quizá más relevantes que son los que han modificado el esquema de tratamiento en estos pacientes son los dos ensayos fase III, el ESPAC 4 (13) (con gemcitabina -capecitabina) y el PRODIGE 24 (14) (con mFOLFIRINOX), el primer ensayo falló en su objetivo principal (la supervivencia libre de recaída) pero si consiguió una discreta ventaja en la SG (28 m frente a 25.5m), (hay que decir que la población del estudio eran la mayoría estadios III, con márgenes afectos y solo 1/3 de los pacientes se trataron en la recaída).El segundo ensayo, EL PRODIGE 24, con una población de 493 pacientes, la rama del mFOLFIRINOX fue claramente superior a la de la gemcitabina con una mediana de supervivencia de 54.4 meses frente a 35 meses del grupo control, pero a expensas de una mayor toxicidad. Mencionar que también se quiso explorar el papel de la gemcitabina-nabpaclitaxel (ensayo AFACT) (15) en la adyuvancia, pero la combinación no fue superior en términos de DFS a la gemcitabina en monoterapia.

La quimioterapia adyuvante, según guías clínicas, debe comenzar en las primeras 8-12 semanas de la cirugía y debe durar al menos 6 meses, esto ya se comprobó en algunos de los estudios como el ESPAC 3 (12) donde se demostró que la supervivencia media difería desde los 28 a los 15 meses (HR 0.51,95% CI 0.44-0.60) en aquellos pacientes que completaron los 6 meses y los que no.

La radioterapia en este escenario no ha demostrado ningún beneficio, hay tres ensayos randomizados que comparan CRT con seguimiento, el primero es de la década de los 80 del Gastrointestinal tumour Study Group (16) con un resultado a favor de la CRT, los otros dos ensayos uno de la EORTC (17) y el ESPAC 1 (10) obtuvieron resultados negativos, incluso en este último la RT podía tener un efecto deletéreo. Aun así, las guías clínicas americanas, aunque preferiblemente sugieren quimioterapia la CRT no la descartan como una opción en algunos casos.

Para terminar, debemos hacer mención de los ensayos que recientemente se han publicado del uso de vacunas denominadas personalized RNA neoantigen vaccines (27) o las vacunas dirigidas a los tumores de páncreas con mutaciones de KRAS (en este caso el G12D y G12R) denominado AMPIFLY-202 (28).

CÁNCER DE PÁNCREAS BORDER LINE RESECABLE

La definición del concepto de Border Line apareció por primera vez en la década de los 80 en EEUU, en el 2001 se introduce el término de “marginal resecable” y aunque la definición exacta del término difiere entre las distintas asociaciones y grupos cooperativos al final el significado se simplificaría como aquel tumor que tras la cirugía tiene una alta probabilidad de márgenes afectos o de presentar metástasis ocultas.

Debido a la alta tasa de recurrencias (5) son pacientes que se beneficiarían más de tratamiento neoadyuvante.

El primer estudio en neoadyuvancia para este grupo de pacientes fue el de JANG (18), compararon la cirugía de entrada vs QT-RT neoadyuvante en esta población, es un fase II/III con 58 pacientes reclutados y las ramas del estudio eran QT-RT neoadyuvante seguido de cirugía o CIA de entrada seguida de QT-RT adyuvante (54Gy) los dos brazos recibieron 4 ciclos de gemcitabina adyuvante. La tasa de supervivencia a los dos años fue mayor en la rama de la neoadyuvancia (40.7% frente a 26.1%), con una mayor tasas de resecciones R0 en el grupo de neoadyuvancia (51.8 frente a 6.26%), esto abrió las puertas a considerar la neoadyuvancia en este escenario.

El ensayo ESPAC 5 (19) es un fase II con cuatro grupos: Cirugía seguido de adyuvancia, gemcitabina-capecitabina por 6 ciclos seguido de cirugía, FOLFIRINOX por 4 ciclos neoadyuvante seguido de cirugía o QT-RT (con capecitabina) seguido de cirugía, en todos los pacientes intervenidos se ofreció tratamiento adyuvante a criterio del investigador. Los resultados del ensayo fueron favorables a la neoadyuvancia en cuanto a supervivencia (la supervivencia al año fue del 39% para el de la cirugía de entrada frente al 60% de la CRT y el 78- 84 % para la quimioterapia neoadyuvante).

El siguiente estudio en pacientes con BLRC es el ALLIANCE A021501 (20), los dos brazos eran con neoadyuvancia, el primero con 8 ciclos de mFOLFIRINOX seguido de cirugía y FOLFOX adyuvante por cuatro ciclos y el otro brazo eran 7 ciclos mFOLFIRINOX seguido de SBRT (40 Gy por 4) y FOLFOX adyuvante igualmente después de la cirugía. La supervivencia a los 18 meses fue de un 66.7% del brazo de la quimioterapia frente al 47,3 % del de la radioterapia, el brazo de la radioterapia se cerró precozmente por no encontrar el reclutamiento requerido.

Otro estudio, el PREOPANC 1 (21) es un fase III de pacientes resecables y BLRC con dos brazos (brazo A: gemcitabina +RT 36 Gy en 15 sesiones seguido de gemcitabina adyuvante x 4 y brazo B: cirugía de entrada seguido de adyuvancia con gemcitabina x 6, inicialmente el estudio fue negativo atendiendo a los objetivos primarios, la diferencia en la supervivencia media a los 59 meses fue de 1.4 meses (15.7 vs 14.3 meses) discretamente a favor de la neoadyuvancia (HR 0,73; CI 0.56 a 0;96, p 0.025). A los 5 años la tasa de supervivencia era de 20.5% comparado con 6.5% en el grupo control. Una de las críticas al estudio fue la baja tasa de supervivencia en el grupo de adyuvancia (no llegaba al 6.5 %) que comparado con los resultados del CONKO 01 (11) con tasas de supervivencia del 21%, parecían excesivamente bajas.

Basándose en este estudio y sobre la hipótesis de que FOLFIRINOX podía superar la eficacia de la QT-RT se desarrolló el PREOPANC 2 (22), en este ensayo las dos ramas eran QT vs QTRT, las tasas de supervivencia fueron similares.

En dos metaanálisis el de van Damm (23) e el que se incluyeron más de 938 pacientes, en el brazo de la quimioterapia se incluían distintos esquemas de quimioterapia y QT-RT, en ninguno se incluyó una rama de FOLFIRINOX adyuvante concluyen que la neoadyuvancia aumenta la supervivencia si la comparamos con la cirugía de entrada con un aumento de la supervivencia desde los 19 a los 29 meses y el de Verstejine (24) donde se encontró un aumento significativo de la supervivencia global (HR 0.61,95% IC entre 0.44-0.85; p 0.004)

Recientemente se han presentado en ESMO 2024 los resultados del PANDAS/PRODIGE 44 (25) es un fase II basado en mFOLFIRINOX neoadyuvante con o sin RT seguido de cirugía y mFOLFIRINOX adyuvante, las tasas de supervivencia son similares en ambas ramas por lo que se concluye que añadir la RT no aporta ningún beneficio.

CONCLUSIONES Y DIRECCIONES FUTURAS:

- En enfermedad resecable hoy por hoy el tratamiento es el quirúrgico seguido de QT adyuvante.
- La neoadyuvancia en los tumores BRCP se debe realizar con esquemas de QT (FOLFIRINOX preferiblemente).
- No está clara la indicación de la RT, ni las técnicas a emplear.
- Se deben desarrollar nuevos criterios de resecabilidad basándose no solo en criterios anatómicos e identificar un mejor punto de corte para el Ca 19.9.
- Desarrollar técnicas con mayor sensibilidad para descartar enfermedad metastásica al diagnóstico.
- Identificar a los pacientes en función de subtipos moleculares que puedan ayudar a tratamientos más eficaces (29).
- Establecer el esquema de tratamiento quimioterápico óptimo, así como su duración.
- Validar otras técnicas que ayuden a valorar mejor la respuesta (radiómica basada en IA, DNA circulante (26)).

BIBLIOGRAFÍAS

1. The International Agency for Research on Cancer (IARC). Global Cancer Observatory. IARC s/f. <https://gco.iarc.fr/en> (consultado el 7 de octubre de 2024).
2. Garcea G, Dennison AR, Pattenden CJ, Neal CP, Sutton CD, Berry DP. Survival following curative resection for pancreatic ductal adenocarcinoma. A systematic review of the literature. *JOP* 2008;9:99-132.
3. Isaji S, Mizuno S, Windsor JA, Bassi C, Fernández-Del Castillo C, Hackert T, et al. International consensus on definition and criteria of borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma 2017. *Pancreatol* 2018;18:2-11. <https://doi.org/10.1016/j.pan.2017.11.011>.
4. Pancreatic Adenocarci- noma, Version 2.2022. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. NCCN Guidelines®; s/f.
5. Ahmad SA, Duong M, Sohal DPS, Gandhi NS, Beg MS, Wang-Gillam A, et al. Surgical outcome results from SWOG S1505: A randomized clinical trial of mFOLFIRINOX versus gemcitabine/nab-paclitaxel for perioperative treatment of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg* 2020;272:481-6. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004155>.
6. Seufferlein T, Uhl W, Kornmann M, Algül H, Friess H, König A, et al. Perioperative or only adjuvant gemcitabine plus nab-paclitaxel for resectable pancreatic cancer (NEONAX)-a randomized phase II trial of the AIO pancreatic cancer group. *Ann Oncol* 2023;34:91-100. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.09.161>.
7. Schwarz L, Vernerey D, Bachet J-B, Tuech J-J, Portales F, Michel P, et al. Correction to: Resectable pancreatic adenocarcinoma neo-adjuvant FOLF(IRIN)OX-based chemotherapy - a multicenter, non-comparative, randomized, phase II trial (PANACHE01-PRODIGE48 study). *BMC Cancer* 2020;20:168. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-6678-x>.
8. van Dam JL, Verkolf EMM, Dekker EN, Bonsing BA, Bratlie SO, Brosens LAA, et al. Perioperative or adjuvant mFOLFIRINOX for resectable pancreatic cancer (PREOPANC-3): study protocol for a multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2023;23:728. <https://doi.org/10.1186/s12885-023-11141-5>.
9. Eade AV, Friedman LR, Larrain C, Rainey A, Hernandez JM, Chawla A, et al. ALLIANCE A021806: A phase III trial of perioperative versus adjuvant chemotherapy for resectable pancreatic cancer. *Ann Surg Oncol* 2024;31:6373-4. <https://doi.org/10.1245/s10434-024-15817-5>.
10. Neoptolemos JP, Stocken DD, Tudur Smith C, Bassi C, Ghaneh P, Owen E, et al. Adjuvant 5-fluorouracil and folinic acid vs observation for pancreatic cancer: composite data from the ESPAC-1 and -3(v1) trials. *Br J Cancer* 2009;100:246-50. <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6604838>.
11. Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, Hartmann JT, Gellert K, Ridwelski K, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial: The CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310:1473-81. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.279201>.

12. Neoptolemos J, Büchler M, Stocken DD, Ghaneh P, Smith D, Bassi C, et al. ESPAC-3(v2): A multicenter, international, open-label, randomized, controlled phase III trial of adjuvant 5-fluorouracil/foinic acid (5-FU/FA) versus gemcitabine (GEM) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2009;27:LBA4505–LBA4505. https://doi.org/10.1200/jco.2009.27.18_suppl.lba4505.
13. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, Psarelli EE, Valle JW, Halloran CM, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:1011–24. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32409-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32409-6).
14. Conroy T, Hammel P, Turpin A, Belletier C, Wei A, Mitry E, et al. LBA57 Unicancer PRODIGE 24/CCTG PA6 trial: Updated results of a multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX (mFFX) versus gemcitabine (gem) in patients (pts) with resected pancreatic ductal adenocarcinomas (PDAC). *Ann Oncol* 2021;32:S1334. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2021.08.2137>.
15. Tempero MA, Reni M, Riess H, Pelzer U, O'Reilly EM, Winter JM, et al. AFACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2019;37:4000–4000. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.4000.
16. Gastrointestinal Tumor Study Group. Further evidence of effective adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection of pancreatic cancer. *Cancer* 1987;59:2006–10. [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19870615\)59:12<2006::aid-cncr2820591206>3.0.co;2-b](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19870615)59:12<2006::aid-cncr2820591206>3.0.co;2-b).
17. Klinkenbijn JH, Jeekel J, Sahmoud T, van Pel R, Couvreur ML, Veenhof CH, et al. Adjuvant radiotherapy and 5-fluorouracil after curative resection of cancer of the pancreas and periampullary region: phase III trial of the EORTC gastrointestinal tract cancer cooperative group. *Ann Surg* 1999;230:776–82; discussion 782–4. <https://doi.org/10.1097/0000658-199912000-00006>.
18. Jang J-Y, Han Y, Lee H, Kim S-W, Kwon W, Lee K-H, et al. Oncological benefits of neoadjuvant chemoradiation with gemcitabine versus upfront surgery in patients with borderline resectable pancreatic cancer: A prospective, randomized, open-label, multicenter phase 2/3 trial. *Ann Surg* 2018;268:215–22. <https://doi.org/10.1097/sla.0000000000002705>.
19. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, Jackson R, Halloran CM, Rawcliffe C, et al. Immediate surgery compared with short-course neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine, FOLFIRINOX, or chemoradiotherapy in patients with borderline resectable pancreatic cancer (ESPAC5): a four-arm, multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2023;8:157–68. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(22\)00348-x](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(22)00348-x).
20. Katz MHG, Shi Q, Meyers JP, Herman JM, Choung M, Wolpin BM, et al. Alliance A021501: Preoperative mFOLFIRINOX or mFOLFIRINOX plus hypofractionated radiation therapy (RT) for borderline resectable (BR) adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 2021;39:377–377. https://doi.org/10.1200/jco.2021.39.3_suppl.377.
21. Versteijne E, Suker M, Groothuis K, Akkermans-Vogelaar JM, Besselink MG, Bonsing BA, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Results of the dutch randomized phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 2020;38:1763–73. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02274>.
22. Janssen QP, van Dam JL, Bonsing BA, Bos H, Bosscha KP, Coene PPLO, et al. Total neoadjuvant FOLFIRINOX versus neoadjuvant gemcitabine-based chemoradiotherapy and adjuvant gemcitabine for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-2 trial): study protocol for a nationwide multicenter randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2021;21:300. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-08031-z>.
23. van Dam JL, Janssen QP, Besselink MG, Homs MYV, van Santvoort HC, van Tienhoven G, et al. Neoadjuvant therapy or upfront surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Cancer* 2022;160:140–9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2021.10.023>.
24. Versteijne E, Vogel JA, Besselink MG, Busch ORC, Wilmink JW, Daams JG, et al. Meta-analysis comparing upfront surgery with neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer: Upfront surgery versus neoadjuvant treatment in patients with resectable or borderline resectable pancreatic cancer. *Br J Surg* 2018;105:946–58. <https://doi.org/10.1002/bjs.10870>.
25. Lambert A, Bouche O, Ayav A, Bachet J-B, Schwarz L, Piessen G, et al. LBA62 Preoperative modified FOLFIRINOX (mFOLFIRINOX) with or without chemoradiation (CRT) in borderline resectable pancreatic cancer (BRPC): Results from the randomized phase II trial PANDAS/PRODIGE 44. *Ann Oncol* 2024;35:S1252. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2024.08.2304>.
26. Kitahata Y, Kawai M, Hirono S, Okada K-I, Miyazawa M, Motobayashi H, et al. Circulating tumor DNA as a potential prognostic marker in patients with borderline-resectable pancreatic cancer undergoing neoadjuvant chemotherapy followed by pancreatectomy. *Ann Surg Oncol* 2022;29:1596–605. <https://doi.org/10.1245/s10434-021-10985-0>.
27. Rojas LA, Sethna Z, Soares KC, Olcese C, Pang N, Patterson E, et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature* 2023;618:144–50. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-06063-y>.
28. Pant S, Wainberg ZA, Weekes CD, Furqan M, Kasi PM, Devoe CE, et al. Lymph-node-targeted, mKRAS-specific amphiphile vaccine in pancreatic and colorectal cancer: the phase 1 AMPLIFY-201 trial. *Nat Med* 2024;30:531–42. <https://doi.org/10.1038/s41591-023-02760-3>.
29. Aung KL, Fischer SE, Denroche RE, Jang G-H, Dodd A, Creighton S, et al. Genomics-driven precision medicine for advanced pancreatic cancer: Early results from the COMPASS trial. *Clin Cancer Res* 2018;24:1344–54. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.ccr-17-2994>.

Future of pancreatic cancer: new drugs and IO

Dr Mairéad McNamara. *University of Manchester.
The Christie NHS Foundation Trust, Manchester, UK*

Summary

The prognosis for patients with pancreas cancer is poor. Surgery offers the only potential chance of cure, but 5-year survival rates after surgical resection alone are low (approximately 10%) (Oettle et al 2013). For patients fit enough to receive adjuvant treatment, 6-months of systemic therapy would be recommended with gemcitabine (Neoptolemos et al 2010), gemcitabine combined with capecitabine (Neoptolemos et al 2017) or modified 5-fluorouracil/irinotecan/oxaliplatin (FOLFIRINOX) (Conroy et al 2018). However, recurrence rates remain high despite adjuvant treatment, with 69 to 75% of patients having a relapse within 2 years (Neoptolemos et al 2010, Neoptolemos et al 2017, Conroy et al 2018).

In the advanced setting, in patients fit enough for standard of care palliative systemic treatment, the options for first-line treatment may include single agent gemcitabine (Burriss et al 1997), the combination of gemcitabine with nab-paclitaxel (von Hoff et al 2013) or FOLFIRINOX (Conroy et al 2011), with the median survival being less than 1 year. In patients not fit for systemic treatment, best supportive care is recommended (Conroy et al 2023).

Given the dismal prognosis for these patients, there is an urgent unmet need for novel therapeutic options with the potential to improve survival. In other solid tumours, precision medicine and the use of immunotherapy has led to improvements in outcomes, but to date, in the standard of care setting, patients with pancreas cancer are yet to benefit from these advancements. This session will address some on-going investigations in these areas in the field of pancreas cancer, with some examples presented below.

It has been reported that about 25% of pancreatic cancers harbour actionable molecular alterations, and in a retrospective study of patients with pancreas cancer (any stage) in the Know Your Tumour (KYT) programme in the USA, those patients with actionable molecular alterations who received a matched therapy (n=46) had significantly longer median overall survival than those patients who only received unmatched therapies (n=143; 2.58 years [95% Confidence Interval 2.39 to not reached] vs 1.51 years [1.33-1.87]; hazard ratio 0.42 [95% CI 0.26-0.68], p=0.0004) (Pishvaian et al 2020). The authors concluded that prospective studies in this setting were needed (Pishvaian et al 2020).

Recently, there has been increasing research activity targeting Kirsten rat sarcoma virus (KRAS) in pancreas cancer, as more than 90% of cases of human pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC) are driven by activating mutations in KRAS. The therapeutic potential of the highly selective inhibitor of the active GTP-bound forms of KRAS, HRAS and NRAS, RMC-7977, has been investigated in a range of PDAC models (Wasko et al 2024). This study established a strong preclinical rationale for the use of broad-spectrum RAS-GTP inhibition in the setting of PDAC (Wasko et al 2024).

Targeting CLDN18.2 expression is also under investigation in pancreas cancer, with expression reported in approximately 60% of cases (Hao et al 2024). Preliminary phase I safety and efficacy data of IBI289, an anti CLDN18.2/CD3 bispecific antibody, in patients with advanced PDAC was presented at the American Society of Clinical Oncology (ASCO) annual meeting 2024 (Hao et al 2024) and will be discussed.

Immunotherapies have shown limited responses in patients with advanced pancreatic cancer to date. A more recent study has examined the efficacy of dendritic cell (DC)-based immunotherapy to prevent recurrence of disease in patients with pancreatic cancer after resection and completion of standard of care treatment (without recurrent disease on cross-sectional imaging). The primary end point was met: 2-year relapse free survival rate of $\geq 60\%$ following pancreatectomy after standard of care treatment and adjuvant DC-based immunotherapy in patients with pancreatic cancer. The authors suggested that the findings warranted a future randomised trial (van't Land et al 2024).

Relevant updates from the European Society for Medical Oncology annual meeting 2024 will also be presented, as well as mention of some on-going studies from clinicaltrials.gov.

REFERENCES

- Burris HA 3rd, Moore MJ, Andersen J, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
- Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011;364:1817-25.
- Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018;379:2395-2406.
- Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34:987-1002.
- Hao J, Zheng L, Ruihong D, et al. Safety and efficacy of IBI389, an anti-CLDN18.2/CD3 bispecific antibody, in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: Preliminary results from a phase 1 study. *J Clin Oncol* 2024;42:(suppl 16; abstr 4011).
- Oettle H, Neuhaus P, Hochhaus A, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. *JAMA* 2013;310:1473-81.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;304:1073-81.
- Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017;389:1011-24.
- Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol* 2020;21:508-518.
- Van't Land FR, Willemsen M, Bezemer K, et al. Dendritic Cell-Based immunotherapy in patients with resected pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2024; Jul 1:JCO2302585 (online ahead of print).
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013;369:1691-703.#
- Wasko UN, Jiang J, Dalton TC, et al. Tumour-selective activity of RAS-GTP inhibition in pancreatic cancer. *Nature* 2024;629:927-936.

NOTAS

Controversia 1ª línea en TNE pancreáticos G2: Lutecio

Jorge Hernando Cubero. *Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España*

El tratamiento de los tumores neuroendocrinos (TNE) supone un desafío significativo que obliga al equipo de especialistas a considerar cada decisión con un sumo cuidado y atención al detalle. La baja incidencia de estos tumores, sumada a una elevada heterogeneidad en las características biológicas y clínicas de estas neoplasias, hacen que casi nunca nos encontremos ante dos tumores iguales o con el mismo perfil de presentación. Además, la diversidad de comorbilidades que pueden presentar estos pacientes, así como los tratamientos concomitantes, las situaciones sociales que les rodean y las preferencias personales de cada uno, hacen que cada paciente que padece un TNE sea único y requiera un enfoque individualizado en su tratamiento.

En los últimos años, la introducción en el algoritmo terapéutico del 177Lutecio-DOTATATE (comercialmente conocido como Lutathera) ha supuesto una nueva oportunidad esperanzadora para esta población de pacientes. Este avance terapéutico no solo mejora las opciones de tratamiento disponibles, sino que también añade una mayor complejidad en cuanto a la individualización de la secuencia terapéutica, la evaluación de la eficacia del tratamiento y el manejo de las posibles toxicidades que puedan surgir durante la terapia.

Los ensayos clínicos de fase III NETTER-1 y NETTER-2 han generado una evidencia suficiente para posicionar el tratamiento con 177Lutecio-DOTATATE como una opción viable y efectiva en el algoritmo terapéutico de los pacientes con TNE. En particular, en pacientes con TNE intestinales de bajo grado que presentan una elevada expresión de receptores de somatostatina, se ha establecido la secuencia de utilizar análogos de somatostatina como tratamiento en primera línea, seguidos de 177Lutecio-DOTATATE en segunda línea como una opción ampliamente implementada y aceptada. Esta estrategia de tratamiento deja la puerta abierta a la posibilidad de retratamiento en algunos casos seleccionados donde se justifique.

Por el contrario, en pacientes con TNE pancreáticos, especialmente aquellos clasificados como G2, existen múltiples opciones válidas que pueden ser consideradas en primera línea de tratamiento. Ante un paciente de estas características, un especialista podría plantearse el uso de análogos de somatostatina, everolimus, sunitinib, quimioterapia basada en alquilantes, quimioterapia basada en esquemas de adenocarcinoma, así como el propio 177Lutecio-DOTATATE. Sin embargo, a falta de un ensayo clínico que responda de manera definitiva a este dilema terapéutico, y con los datos del estudio NETTER-2 ya publicados y disponibles para su análisis, el tratamiento con 177Lutecio-DOTATATE podría considerarse como una opción valiosa en estos casos, añadiendo así un nuevo nivel de esperanza para los pacientes con TNE pancreáticos.

Neoadjuvant treatment in localized colon adenocarcinoma: Ready to dance?

Prof. Eric Van Cutsem, MD, PhD. *Digestive Oncology. University of Leuven, Belgium*

Evolution of Treatments in Stage III Colon Cancer

- **1990:** A 12-month treatment with 5-Fluorouracil (5-FU) combined with Levamisole is established.
- **1996:** Treatment duration is reduced to 6 months, using a combination of 5-FU with Folinic Acid.
- **2004:** A 6-month regimen with FOLFOX4 is shown to be more effective than the LV5FU2 scheme. Additionally, Capecitabine demonstrates at least equivalent activity to intravenous 5-FU with Folinic Acid, and UFT/LV shows similar activity.
- **2005:** The combination of bolus 5-FU/Folinic Acid and Oxaliplatin proves more effective than bolus 5-FU/Folinic Acid alone.
- **2008:** Capecitabine with Oxaliplatin outperforms the bolus 5-FU/Folinic Acid regimen.
- **2017:** Studies confirm that 3 months of treatment are as effective as 6 months for patients with low-risk stage III colon cancer.
- **2023 and beyond:** Research on ctDNA and immunoscore is advancing. Neoadjuvant chemotherapy and checkpoint inhibitors (CPI) in the neoadjuvant setting are also being explored for cases with high microsatellite instability (MSI-H).

Potential Advantages and Disadvantages of Neoadjuvant Therapy in Locally Advanced Colon Cancer

ADVANTAGES:

- Allows early treatment of micrometastatic disease.
- Facilitates tumor downstaging, enabling complete surgical resection.
- Provides a “window of opportunity” for studies with novel agents, allowing early efficacy assessments.
- Enables collection of pre- and post-treatment samples for translational research.
- Facilitates testing of primary tumor sensitivity to treatment.
- Has demonstrated efficacy in other GI cancers, including rectal cancer, liver metastases of CRC, gastric, esophageal, and potentially pancreatic cancer.

DISADVANTAGES:

- Will patients not proceed to surgical resection?
 - One of the potential risks associated with neoadjuvant therapy is the progression of the disease within the neoadjuvant window. Some patients might experience tumor growth or the development of new metastases while on chemotherapy, which could ultimately make them ineligible for surgical resection.
 - Chemotherapy-related toxicity might affect a patient's ability to undergo surgery
- Will neoadjuvant chemotherapy (NAC) lead to an increase in peri-operative complications? There is a concern that neoadjuvant chemotherapy might increase the risk of complications during or after surgery.
- Can we select appropriate patients for neoadjuvant therapy using radiological staging assessment? Accurate radiological staging is essential for selecting suitable candidates for neoadjuvant therapy.

Randomized Trials of Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Colon Cancer

Study	No of patients	Median age	% pts with rT4	% pts with rN +ve	Completed NAC	Peri-op safety
FOxTROT	1052	65	25.5%	75.3%	90%	✓
PRODIGE-22: phase II	104	63.5	11.5%	76.9%	96%	✓
OPTICAL	738	56	75.4%	77.2%	62%	✓
NEOCOL	250	66	26%	-	-	✓

Randomized Trials of Neoadjuvant Chemotherapy in Locally Advanced Colon Cancer

Study	Downstaging		R0 resection (NAC vs STS)	3 year DFS (NAC vs STS)
	T	N		
FOxTROT	✓	✓	93%vs 88%	80.7% vs 75.8%,
PRODIGE-22: phase II	✓	✓	94% vs 98%	(HR = 0.73 p=0.030)
OPTICAL	✓	✓	97% vs 95%	78.7% vs 76.6%* (HR = 0.78, p=0.16)
NEOCOL	✓	✓	93% vs 90%	P=0.98

Morton et al, JCO 2023; Karoui et al, Ann Surg 2020; Hu et al, ASCO 2022; Jenssen L. H. et al., ASCO 2023, Abs #3503.

Three neo-adjuvant phase III studies

	N	Neo-adj CT	pTxN0 Surgical arm	pTxN0 Neo-adj arm	pT4 Surgical arm	pT4 Neo-adj arm	RFS/DFS HR	P value
FOXTROT	1053	FOLFOX 3 cycles	48.7%	59.4%	20.7%	30.5%	0.72 (RFS 2 Y) (CI, 0.54-0.98)	P=0.037
OPTICAL	744	FOLFOX Or CAPOX 6 cycles	54%	59%	10%	20%	0.78 (DFS 3Y) [CI: 0.55-1.10]	P= 0.16 NS
NEOCOL	248	XELOX 3 or FOLFOX 4 cycles	48%	59%	32%	28%	0.94 (DFS 3Y)	P NS

Morton D et al. J Clin Oncol. 2023; Jenssen L. H. et al., ASCO® 2023, Abs #3503; Hu H, et al. J Clin Oncol 2022;40(suppl):abstr 3500

Reflections on Implementing Neoadjuvant Chemotherapy

Neoadjuvant chemotherapy with Oxaliplatin and 5-FU represents a potential new standard option for patients with locally advanced colon cancer, although it is not yet the standard of care. In my opinion, it should be discussed as an option for big T4 tumors, especially if R0 resection is uncertain.

Risks overtreatment for patients with N0.

Radiologic staging accuracy needs improvement to optimize candidate selection.

Presents challenges in integrating into the perioperative setting, particularly regarding treatment duration (considering the 3-month option in the IDEA study).

No clear standardization on how to manage ctDNA in this context.

Neoadjuvant Immunotherapy (IO) for MSI-H/dMMR Locally Advanced Colon Cancer

Findings suggest this approach may be promising for inoperable cases or patients unfit for surgery, although it is not yet considered a mainstream option for operable cases.

There are several questions and challenges that must be addressed before it can be widely implemented for patients who are suitable for surgery.

- Is neoadjuvant IO associated with increased perioperative complications?
- Can we truly avoid surgery with neoadjuvant IO?
- Will patients experience disease progression during neoadjuvant IO?
- Can we achieve higher complete response (CR) rates?
- Can we improve patient selection to avoid overtreatment?

Biopsia líquida: Papel del ctDNA en enfermedad mínima residual

Clara Montagut. *Hospital del Mar, Barcelona. España*

Las principales guías y sociedades oncológicas recomiendan el uso de la biopsia líquida en la práctica clínica en tumores avanzados para determinar alteraciones moleculares que nos ayuden a decidir el tratamiento del paciente (medicina de precisión). Sin embargo, la biopsia líquida tiene más aplicaciones clínicas que están llegando a la clínica y cambiando la manera como tratamos a los pacientes. Una de ellas es la determinación de enfermedad mínima residual (MRD, de las siglas en inglés).

En pacientes con cáncer colorrectal (CCR) que han recibido un tratamiento potencialmente curativo (cirugía, ablación etc.), a día de hoy no podemos saber si están o no curados. Varios estudios han demostrado que después de una cirugía potencialmente curativa, la biopsia líquida es el factor predictivo de recaída más potente, tanto en estadio II, estadio III como en metástasis hepáticas resecaadas, con una altísima especificidad y una sensibilidad de aproximadamente 70-80%. Para alcanzar esta altísima sensibilidad y especificidad, es crucial usar un test de biopsia líquida especialmente diseñado para detectar MRD. Existen dos estrategias: los test "tissue-based" y los tests "blood-only". Los primeros secuencian el ADN del tejido tumoral, y seguidamente secuencian la sangre en búsqueda de las mutaciones detectadas en el tejido tumoral, consiguiendo así una altísima sensibilidad del test. Por otro lado, los test "blood-only", no requieren de tejido tumoral, sino que directamente secuencian el ctDNA de la sangre, y para aumentar la sensibilidad usan varias estrategias como puede ser la determinación de metilaciones o proteínas específicas de CCR, además del estudio genómico del ctDNA, y al no requerir tejido, permite una mayor velocidad en la obtención de resultados.

La utilidad clínica de la biopsia líquida está siendo estudiada en ensayos clínicos prospectivos randomizados, que estudian la personalización del tratamiento adyuvante en base a los resultados de la biopsia líquida obtenida tras un tratamiento potencialmente curativo. Particularmente relevante es el estadio de la enfermedad donde la mayoría de los pacientes (~80%) se curan solo con cirugía, como en el cáncer de colon en estadio II. Incluso cuando se seleccionan pacientes con características de alto riesgo clínico-patológico (por ejemplo, T4) para el tratamiento adyuvante, el beneficio de la quimioterapia adyuvante en la supervivencia sigue siendo muy modesto (<5%). Un biomarcador que ofrezca una predicción más precisa del riesgo de recurrencia, como el ctDNA, podría identificar pacientes con ctDNA positivo de muy alto riesgo para ser tratados con quimioterapia adyuvante y, al mismo tiempo, evitar que un gran número de pacientes ctDNA negativo de bajo riesgo reciban un tratamiento innecesario. Esto ha sido demostrado en el DYNAMIC-II, el primer estudio publicado de personalización de quimioterapia adyuvante en cáncer. El beneficio clínico de los enfoques de tratamiento adyuvante guiado por ctDNA se está abordando actualmente en múltiples ensayos clínicos en pacientes con cáncer de colon estadio II, III y en metástasis hepáticas colorrectales resecaadas.

Cuando la diana es enfermedad mínima residual: vacunas de mRNA

Guillem Argilés MD, FESMO. Memorial Sloan Kettering Cancer Center. NY

Las vacunas de mRNA ofrecen numerosas ventajas sobre las vacunas proteicas y son el compañero perfecto de las pruebas de ctDNA para el tratamiento de la enfermedad mínima residual, dónde se cree que la ausencia de un microambiente tumoral organizado y las bajas cargas de enfermedad constituyen un escenario clínico en el que estos fármacos pueden ser más efectivos.

Introducción a las vacunas de mRNA:

El objetivo de una vacuna de mRNA es introducir diversas moléculas de RNA mensajero exógeno diseñado para que codifique antígenos tumorales dentro de un grupo de células del paciente, y que éstas los transcriban a fragmentos proteicos que serán bien secretados al microambiente tumoral o presentados en complejos mayores de histocompatibilidad tipo 1 desencadenando una respuesta inmune.

Para cumplir su función, las vacunas de mRNA se componen de diversas moléculas modificadas de mRNA empaquetadas en un vector molecular, normalmente lipídico, destinado a proteger las moléculas de mRNA en el medio extracelular y facilitar su entrada en las células. Existen varios tipos sistemas vectoriales, constituyendo éstos uno de los principales componentes implicados en la eficacia final de la vacuna dado que 1) las moléculas de mRNA tienen una vida media inferior a las 2 horas en el espacio extracelular debido a la alta concentración de RNAsas (encimas que degradan el RNA) y 2) los RNAs no son capaces de atravesar las membranas celulares. La naturaleza del sistema vector de la vacuna es responsable de la vida media de la misma en el medio extracelular, su biodistribución e incluso puede actuar como “enhancer”, causando inflamación local para atraer células presentadoras de antígeno y linfocitos hacia el punto de inoculación. El vector de algunos constructos vacunales contiene modificaciones para distribuirse preferencialmente hacia los ganglios linfáticos, o para permanecer más largo tiempo en circulación o en el espacio extracelular.

Una vez dentro de la célula, el componente de mRNA de la vacuna es traducido a los correspondientes fragmentos proteicos por los ribosomas de las células. Para que esto ocurra las moléculas de mRNA de la vacuna tiene que estar modificadas para evitar la activación de las respuestas inmunes intracelulares innatas desencadenadas por la detección el citoplasma de fragmentos de RNA exógeno por los receptores toll-like responsables de detectar ácidos nucleicos libres. Este mecanismo de respuesta, que tiene como principal objetivo defender a las células de infecciones virales, desencadena una de respuesta interferón tipo 1, evitando la transcripción proteica de la vacuna. Para evitar esta línea de defensa se intercalan bases nitrogenadas modificadas que evitan el reconocimiento del RNA vacunal por esto receptores y alargan su vida media citoplasmática. Otra característica importante de los mRNA vacunales es su estructura para optimizada para maximizar su transcripción y la incorporación de péptidos señal (secuencias de aminoácidos al principio de las proteínas que indican a la maquinaria celular donde tiene que ser dirigidas las proteínas producidas por los ribosomas) para dirigir la proteína expresada hacia el microambiente extracelular donde puedan ser fagocitados por células presentadora de antígeno.

Uno de los pasos más importante para el diseño de una vacuna de mRNA es la selección de los neoantígenos tumorales el mRNA codificante de los cuáles incluir en la vacuna. Existen dos tipos de vacunas en referencia a la estrategia seleccionada para elegir los neoantígenos a incluir: Vacunas específicas de enfermedad, si incluyen antígenos clonales y definitorios de enfermedad, también conocidos como antígenos públicos (KRAS G12D, BRAF V600E), o vacunas personalizadas, diseñadas específicamente para los neoantígenos del paciente, o neoantígenos privados, ya que normalmente no son definitorios de enfermedad. El principal problema de las vacunas específicas de enfermedad es que normalmente los antígenos definitorios de enfermedad son poco inmunogénicos y su presentación en el HLA del paciente suele ser baja. Mientras que el principal problema de las vacunas personalizadas suele ser el disponer de un algoritmo que permita seleccionar los neoantígenos adecuados, el tiempo que se tarda en derivar la vacuna y el precio [1].

Principales estudios de vacunas en MRD (mRNA y peptídicas):

Actualmente no existe ningún estudio comunicado que haya explorado vacunas mRNA en CRC en situación de MRD. Hay 2 estudios en marcha:

GRT-C901/GRT-R902 es una vacuna híbrida que utiliza un virus atenuado (chimpancé adenovirus) como primera administración GRT-C901 y mRNA auto-amplificable como boost GRT-R902. La vacuna se está explorando en mantenimiento en primera línea en combinación atezolizumab e ipilimumab y ha demostrado resultados prometedores, aunque con un numero pacientes tratados insuficiente (n=27) para elaborar conclusiones (comunicación a la prensa 1/4/2024) [2]. En paralelo la vacuna se está explorando en contexto adyuvante (GRANITE-ADJUVANTE).

RO7198457 (autogen cevumeran) es una vacuna personalizada de 20 neoantígenos tumorales obtenidos tras secuenciación tumoral. Su administración es endovenosa y está diseñada para tener una distribución de predominio esplénico. Su metodología de selección antigénica, manufactura de RNA y vector de encapsulamiento ha demostrado resultados prometedores en cáncer de páncreas localizado, cáncer de recto y carcinoma de mama triple negativo [3,4]. Actualmente se está desarrollando en un estudio fase 2 en pacientes con cáncer de colon estadio 2/3 con ctDNA positivo tras la cirugía. Los pacientes realizan quimioterapia adyuvante y posteriormente se aleatorizan a recibir la vacuna vs. observación (NCT04486378). Los resultados se esperan para el 2027. También se está explorando en contexto adyuvante tras metasectomía hepática.

Por el contrario, si existe evidencia del uso de vacunas mRNA en cáncer de páncreas adyuvante [3] o del uso de vacunas proteicas, víricas o con células dendríticas en CRC. Veremos algunos de estos resultados en la presentación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Jingjing Song, Yujun Zhang, Chulin Zhou, Jianhao Zhan, Xifu Cheng, Haoyu Huang, Shengxun Mao, Zhen Zong. The dawn of a new Era: mRNA vaccines in colorectal cancer immunotherapy. *International Immunopharmacology*, Volume 132, 2024, 112037, ISSN 1567-5769,
2. <https://ir.gritstonebio.com/news-releases/news-release-details/gritstone-bio-announces-positive-preliminary-progression-free/>
3. Rojas, L.A., Sethna, Z., Soares, K.C. et al. Personalized RNA neoantigen vaccines stimulate T cells in pancreatic cancer. *Nature* 618, 144–150 (2023).
4. Lopez JS, et al AACR 2020.

Cáncer de recto localmente avanzado para TNT: visión desde la oncología radioterápica

Eugeni Canals Subirats. *Oncología Radioterápica ICO-Girona. España*

El tratamiento más efectivo para reducir la recidiva local del cáncer de recto localmente avanzado es la cirugía TME (Escisión Mesorrectal Total). Sin embargo, con el tratamiento quirúrgico exclusivo, el porcentaje de recidivas sigue siendo alto, entre el 20% y el 45%. La introducción del tratamiento radioquimioterápico neoadyuvante ha logrado reducir las recidivas a menos del 10%, aunque sin impacto en la supervivencia global (OS).¹

El problema del doble tratamiento local (cirugía y radioterapia) es que prácticamente todos los pacientes ven su calidad de vida afectada por el Síndrome de Resección Anterior Baja (LARS), en mayor o menor grado.² Además, el tratamiento radioquimioterápico neoadyuvante estándar no logra disminuir la alta propensión a las recidivas a distancia, que se mantiene en aproximadamente un 30%.³

Estudios aleatorizados fase III como RAPIDO⁴, POLISH II⁵, PRODIGE 23³, STELLAR⁶ y Chinese TNTCRT (Wang Z et al. ASCO 24) han demostrado que la estrategia TNT (Tratamiento Neoadyuvante Total) no solo reduce el riesgo de metástasis, sino que también duplica el porcentaje de respuestas patológicas completas.

Una actualización de PRODIGE 23 a 7 años, presentada en ASCO 23, mostró diferencias significativas en OS de 4.3 meses (95% IC; 0.4-8.4) a favor del grupo TNT en relación al grupo CRT (Quimiorradioterapia). En la misma línea, el metaanálisis de ASCO 24⁷, analizando 3 estudios (PRODIGE 23, actualización de RAPIDO y STELLAR), evidencia que la estrategia TNT puede ofrecer beneficio en OS a 5 años (HR 0.78; 95% IC: 0.62-0.97) en comparación con el CRT estándar.

La estrategia TNT estaría indicada para pacientes con tumores de recto localmente avanzados con alto riesgo, tanto de recidiva locoregional como de diseminación metastásica: tumores de tercio inferior y medio, cT3 cd, cT4 b, N2, ganglios laterales, CRM+, EMVI+, infiltración del espacio interesfinteriano y depósitos tumorales extranodales.⁷

Datos adicionales de la actualización a 5 años de RAPIDO⁸ muestran que el control local de los pacientes tratados con la estrategia TNT y la técnica SCRT (Radioterapia de Curso Corto) es menor en comparación con los tratados con la técnica LCRT (Radioterapia de Curso Largo): LRR a 5 años del 12% para SCRT versus 8% para LCRT ($p=0.07$) y LRF a 5 años del 10% para SCRT versus 6% para LCRT ($p=0.027$). La LRR a 5 años del grupo TNT de PRODIGE 23 tratado con la técnica LCRT fue del 4.7%. La guía ASCO 24 utiliza estos argumentos para recomendar la técnica radioterápica LCRT cuando se indica una estrategia de tratamiento TNT.

Esta estrategia de intensificación permite desescalar el tratamiento del tumor localmente avanzado de recto, evitando en algunos casos el tratamiento quirúrgico. Los estudios TNT aleatorizados demuestran que aproximadamente un 30% de los pacientes consiguen una respuesta patológica completa. Una revisión sistemática de 23 estudios evidenció que el recrescimiento tumoral a 2 años de los pacientes con respuesta clínica completa que estaban en un programa de NOM era del 15,7% (95% IC: 11,8-20,1). El 95,4% (95% IC: 89,6-99,3) de estos casos fueron rescatados con cirugía y no se demostraron diferencias significativas en la evolución (ni en supervivencia libre de enfermedad [DFS] ni en supervivencia global [OS]) entre los pacientes que estaban dentro de la estrategia NOM y los operados.⁹

El estudio CAO/ARO/AIO 12, un ensayo Fase II con 306 pacientes aleatorizados afectados de cáncer de recto distal T3c-d, T4, N+, tenía como objetivo principal comparar la tasa de respuesta patológica completa (pCR) (20%, n =300) entre la quimioterapia (QT) de inducción y la QT de consolidación. Los resultados mostraron que la pCR del grupo de QT de inducción seguida de quimiorradioterapia (CRT) y cirugía TME era del 17% (p=0.210), versus el 25% (p=0.0002) en el grupo de CRT seguido de QT de consolidación y cirugía TME.^{10, 11}

El estudio OPRA, un ensayo TNT Fase II aleatorizado, evaluó la efectividad de la quimioterapia de consolidación versus la quimioterapia de inducción dentro de un protocolo NOM. Aunque no consiguió cumplir el objetivo primario de demostrar diferencias significativas en DFS, sí evidenció diferencias significativas en la combinación de respuesta clínica completa (cCR) y respuesta clínica casi completa (nCR), siendo del 71% y 76% en los grupos de QT de inducción y de QT de consolidación, respectivamente. La supervivencia libre de TME a 5 años fue del 39% en el grupo de pacientes tratados con QT de inducción, comparado con el 54% del grupo de QT de consolidación (p=0.01).^{12, 13}

También se ha demostrado que los pacientes que han evitado el tratamiento quirúrgico tienen mejor calidad de vida, ya que disminuye el riesgo de LARS y conservan la función intestinal, sexual y urinaria.¹⁴

En conclusión, la estrategia TNT ha demostrado mejorar la DFS, el control local y la diseminación a distancia, e incluso puede mejorar la OS en los pacientes con una neoplasia de recto localmente avanzada. Incluso se puede evitar el tratamiento quirúrgico en los pacientes que consiguen una respuesta clínica completa o casi completa, aunque falta evidencia para recomendar el protocolo NOM de forma generalizada, a la espera de los resultados del estudio CAO/ARO/AIO-18.

BIBLIOGRAFÍAS

1. Sauer R. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Oct 21;351(17):1731-40. doi: 10.1056/NEJMoa040694. PMID: 15496622.
2. Dijkstra EA. Quality of life and late toxicity after short-course radiotherapy followed by chemotherapy or chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer - The RAPIDO trial. *Radiother Oncol.* 2022 Jun;171:69-76. doi: 10.1016/j.radonc.2022.04.013. Epub 2022 Apr 18. PMID: 35447283.
3. Conroy T. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 May;22(5):702-715. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00079-6. Epub 2021 Apr 13. PMID: 33862000.
4. Bahadoer RR. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021 Jan;22(1):29-42. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30555-6.
5. Bujko K. Long-course oxaliplatin-based preoperative chemoradiation versus 5 x 5 Gy and consolidation chemotherapy for cT4 or fixed cT3 rectal cancer: results of a randomized phase III study. *Ann Oncol.* 2016 May;27(5):834-42. doi: 10.1093/annonc/mdw062. Epub 2016 Feb 15. PMID: 26884592.
6. Jin J. Multicenter, Randomized, Phase III trial of short-term radiotherapy plus chemotherapy versus long-term chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer (STELLAR). *J Clin Oncol.* 2022 May 20;40(15):1681-1692. doi: 10.1200/JCO.21.01667. Epub 2022 Mar 9. PMID: 35263150; PMCID: PMC9113208.
7. Scott AJ. Management of locally advanced rectal cancer: ASCO Guideline. *J Clin Oncol.* 2024 Aug 8;JCO2401160. doi: 10.1200/JCO.24.01160. Epub ahead of print. PMID: 39116386.
8. Dijkstra EA. Locoregional failure during and after short-course radiotherapy followed by chemotherapy and surgery compared with long-course chemoradiotherapy and surgery: A 5-Year Follow-up of the RAPIDO Trial. *Ann Surg.* 2023 Oct 1;278(4):e766-e772. doi: 10.1097/SLA.0000000000005799. Epub 2023 Jan 20. PMID: 36661037; PMCID: PMC10481913.
9. Dossa F. A watch-and-wait approach for locally advanced rectal cancer after a clinical complete response following neoadjuvant chemoradiation: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2017 Jul;2(7):501-513. doi: 10.1016/S2468-1253(17)30074-2. Epub 2017 May 4. PMID: 28479372.
10. Fokas E. Randomized Phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. *J Clin Oncol.* 2019 Dec 1;37(34):3212-3222. doi: 10.1200/JCO.19.00308. Epub 2019 May 31. PMID: 31150315.
11. Fokas E. Chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for patients with locally advanced rectal cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2022 Jan 1;8(1):e215445. doi: 10.1001/jamaoncol.2021.5445. Epub 2022 Jan 20. PMID: 34792531; PMCID: PMC8603234.
12. Garcia-Aguilar J. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. *J Clin Oncol.* 2022 Aug 10;40(23):2546-2556. doi: 10.1200/JCO.22.00032. Epub 2022 Apr 28. PMID: 35483010; PMCID: PMC9362876.
13. Verheij FS. Long-term results of organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy: the randomized Phase II OPRA trial. *J Clin Oncol.* 2024 Feb 10;42(5):500-506. doi: 10.1200/JCO.23.01208. Epub 2023 Oct 26. PMID: 37883738.
14. Custers PA. Long-term quality of life and functional outcome of patients with rectal cancer following a watch-and-wait approach. *JAMA Surg.* 2023 May 1;158(5):e230146. doi: 10.1001/jamasurg.2023.0146. Epub

Early onset CRC

David Páez López-Bravo. *Oncología Médica.*

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España

El cáncer colorrectal (CCR) de inicio o aparición temprana (EOCRC, por sus siglas en inglés) hace referencia a los casos de CRC diagnosticados en personas menores de 50 años. Este tipo de cáncer ha mostrado un incremento significativo y preocupante en las últimas décadas, particularmente en países desarrollados. En la actualidad, representa aproximadamente el 10% de todos los nuevos diagnósticos de CCR y se calcula que en los próximos 10 años el 25% de los cánceres de recto y entre el 10 y el 12% de los cánceres de colon se diagnosticarán en personas menores de 50 años. Este fenómeno contrasta con la disminución general de los casos de CCR en la población mayor debido a la detección temprana gracias a los programas de screening poblacional.¹⁻²⁻³

Numerosos estudios han descrito las características clínico patológicas diferenciales del EOCRC respecto a la enfermedad de aparición tardía. Se localizan con más frecuencia en colon izquierdo (>70%) y se detectan con mayor frecuencia en el recto (25-50%). En general, las tasas de EOCRC son un 30% mayores en los hombres que en las mujeres; siendo la diferencia entre sexos más pronunciada en el caso del cáncer de recto⁴. Estudios iniciales sugerían unas tasas más elevadas de tumores pobremente diferenciados, con histología en anillo de sello o mucinosa. Sin embargo, muchos de estos estudios no contemplaban la mayor probabilidad en esta población de tumores con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) los cuales se asocian a una pobre diferenciación tumoral⁵. En pacientes con EOCRC, los tumores MSI-H son con frecuencia consecuencia de mutaciones de la línea germinal en los genes MMR, de hecho hasta en un 20-25% se asocian a síndromes hereditarios de predisposición al cáncer, si bien la mayoría del los EOCRC son esporádicos⁶.

El diagnóstico suele ser en fase sintomática, generalmente por rectorragia, dolor abdominal o cambios en los hábitos intestinales, y con frecuencia existe un retraso en el diagnóstico con una media de 6 meses más tarde que los tumores en mayores de 50 años. Esto hace que se diagnostiquen en etapas más avanzadas y plantea la cuestión de si los tumores EOCRC presentan una biología tumoral más agresiva o es consecuencia de un diagnóstico más tardío⁷. Es por ello de enorme importancia aumentar la concienciación sobre este cáncer por parte de los pacientes jóvenes así como de los profesionales sanitarios.

Los posibles factores de riesgo relacionados con EOCRC, e identificados en estudios de casos y controles, coinciden con los factores de riesgo establecidos para la enfermedad de aparición más tardía. Existe una relación positiva entre la aparición de EOCRC y determinados hábitos dietéticos, la obesidad, la falta de actividad física y el consumo de alcohol, además de los antecedentes familiares⁸. Sin embargo, se desconoce la explicación del rápido aumento de la incidencia ya que las exposiciones a factores de riesgo tendrían que producirse a una edad muy temprana para explicar la aparición precoz del CCR. En este sentido el concepto del exposoma intenta explicar que, a lo largo del curso de la vida de un individuo, desde la concepción hasta la edad adulta, la interacción de factores externos con el genoma puede condicionar el desarrollo de distintas enfermedades, entre ellas el EOCRC, ya sea por cambios epigenéticos, alteraciones en la inmunidad, la microbiota, etc. Incluso dichos cambios podrían ser consecuencia a exposiciones tan precoces como las del período prenatal o perinatal⁹. Aunque no se ha encontrado una causa única que explique el aumento mundial del EOCRC, probablemente existe un perfil de riesgo multifactorial que a lo largo de los años puede ir alterando el microbioma intestinal, generando disbiosis que acaba impactando en la interacción con el sistema inmunitario del huésped.

De hecho, los pacientes con CCR presentan una diversidad bacteriana disminuida en comparación con las personas sanas, mientras que algunas especies bacterianas como Firmicutes, Bacteroidetes, Bacteroides fragilis enterotoxigénico y Fusobacterium nucleatum se encuentran enriquecidas en el CRC. También se han descrito diferencias en la microbiota relacionadas con la edad entre pacientes con CCR, si bien se necesitan más estudios que confirmen estas diferencias.¹⁰⁻¹¹

Desde el punto de vista molecular se han estudiado las diferencias somáticas en los tumores de pacientes mayores y jóvenes. En un estudio con más de 18000 casos se analizaron mediante un panel de secuenciación masiva 403 genes. Las alteraciones moleculares en tumores con estabilidad de microsatélites (MSS) fueron similares entre los diferentes grupos de edad (<40 años, 40-50 años, >50 años) excepto para las mutaciones en APC, KRAS y BRAF que eran más frecuentes en >50 años y las alteraciones en TP53 y CTNNB1 más frecuentes en <40 años¹². Otro estudio con casi 1500 tumores MSS concluye que los EO CRC son indistinguibles de los tumores diagnosticados en edad más avanzada. Tampoco se encontraron diferencias según la carga mutacional tumoral (TMB) o la pérdida de heterocigosidad⁴. Más recientemente un estudio bioinformático que utilizó datos genómicos publicados de más de 6000 muestras de CCR encontró tasas similares de mutaciones en KRAS, sin diferencias significativas en las alteraciones de la vía WNT y una menor frecuencia de alteraciones en la vía del TGF-beta en <50 años¹³.

En cuanto a la supervivencia, los pacientes más jóvenes tienen menos comorbilidades, más probabilidades de recibir quimioterapia adyuvante, esquemas más intensivos u otros tratamientos que supondrían unas tasas de supervivencia más favorables. Sin embargo, en un estudio en el que se agruparon datos de 25 ensayos aleatorizados con pacientes con cáncer de colon en estadio III, no se observaron diferencias significativas en la supervivencia con respecto a los pacientes mayores tras ajustar por el estado mutacional de KRAS, BRAF o el fenotipo MSI-H¹⁴. Hoy en día los peores resultados en los pacientes EO CRC se atribuyen al hecho de que sean tumores que se diagnostican en etapas más avanzadas, lo que les confiere un peor pronóstico por sí mismo y no tanto por tratarse de tumores con una biología tumoral más agresiva. Parece razonable, por tanto, destinar los esfuerzos en conseguir una detección precoz de la enfermedad por el potencial impacto de un diagnóstico tardío en la supervivencia de los pacientes. En este sentido, en 2018, la American Cancer Society (ACS) redujo de 50 a 45 años la edad recomendada para iniciar el cribado de CCR¹⁵. Hoy por hoy, la reducción de la edad de inicio del cribado suscita cierta controversia y se recomienda un enfoque más individualizado, con el inicio del cribado del CCR según los antecedentes familiares. En los próximos años, será interesante ver como se incorporan los nuevos métodos de cribado basados en la evaluación del ADN tumoral circulante en el plasma sanguíneo y su capacidad de detección del CCR en estadios tempranos.

En definitiva, el EO CRC supone una preocupación creciente en el ámbito de la salud pública debido al aumento significativo de la incidencia y la mortalidad asociada. Es crucial la educación sobre los factores de riesgo para combatir esta tendencia, mejorar la detección temprana y adelantar el diagnóstico. Aunque las causas específicas que subyacen a la creciente incidencia no están del todo esclarecidas, las investigaciones en curso, en las que participan grandes cohortes y consorcios internacionales, pretenden identificar los factores de exposición en las primeras etapas de la vida. La mayoría de los pacientes presentan tumores esporádicos pero una parte importante se deben a síndromes de cáncer hereditario o familiar, frecuentemente infradiagnosticados, por lo que es necesario mejorar su identificación, así como el cribado en la población de alto riesgo. Por último y no menos importante, también se deben abordar las consecuencias específicas del EO CRC, incluidos los problemas psicosociales y la reducción de la calidad de vida que supone el diagnóstico y tratamiento de esta enfermedad en una población tan joven.

Role of liver metastasis in metastatic colorectal cancer

Elena Elez MD PhD. *Medical Oncology Department
Vall d'Hebrón Institute of Oncology (VHIO)
Vall d'Hebron University Hospital Barcelona, Spain*

ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is a major public health challenge. It is the third most frequently diagnosed cancer worldwide with more than 1.9 million new cases in 2020, and accounts for approximately 9.4% of all cancer-related deaths (1). The incidence of CRC is predicted to increase to 2.5 million new cases in 2035 (2). Cancer spread from a primary tumour to distant organ sites is one of the most devastating aspects of malignancy. In CRC, more than 20% of patients will be diagnosed with metastatic disease, and another 20% will relapse, the liver being the most common site of metastasis with more than 70% of patients developing liver disease (3).

The liver is the most common site of metastases in patients with mCRC. Synchronous liver metastases occur in 15% of patients, while the overall risk for the occurrence of metachronous metastases after resection of the primary tumour is 13%. In addition, around 20-25% of these patients will have exclusively hepatic disease throughout their disease history, with all disease progression events throughout the natural history of their disease only occurring in the liver (4).

In recent years, deepening knowledge of the complex interactions between the immune system and cancer cells has led to advent of effective immunotherapies that have revolutionized the therapeutic paradigm of several cancer types. Despite immunotherapies may induce robust and durable anti-tumour activity in a subset of cancer patients, a large majority of patients remain refractory and in need of novel strategies that sensitize tumours to immune-based interventions (5).

Tumour cells invading distant organs exhibit different characteristics and form diverse interactions with the new environment than those in the primary tumour, which make them more resistant to therapies targeting the primary tumour. Given that the presence of metastasis portends dire prognosis to cancer patients, understanding the immunobiology and specific therapeutic vulnerabilities of established metastases represents a highly unmet need for developing effective therapies to treat patients with spread malignancies.

This is especially true in CRC with liver metastases, where the phenomenon of immune tolerance of hepatic metastases refers to the observation that patients with colorectal cancer and liver metastases exhibit a reduced survival rate when treated with immunotherapy compared to patients without liver metastases. This disparity was evident in the Keynote-177 study, where patients with MSI-H/dMMR CRC without liver metastases treated with pembrolizumab as a first-line therapy achieved a higher overall response rate (63%) compared to those with liver metastases (21%) (6). Additionally, the median progression-free survival was significantly shorter in patients with liver metastases, lasting only 6 months compared to 34 months for patients without liver metastases. This phenomenon is also present in MSS population. Recently, the combination of botensilimab and balstilimab demonstrated durable responses and provided overall survival benefits in patients with MSS mCRC resistant to chemotherapy. In overall population, with a median follow-up of 5.8 months, 24% of patients treated with botensilimab and balstilimab achieved an objective response, and the disease control rate reached 73%, with ongoing responses in eight out of the 10 responders at the time of analysis. Additionally, outcomes were assessed in participants without a history of liver metastases or with liver metastases resected or ablated without recurrence, revealing an objective response rate of 42% and a disease control rate of 96%, higher than those observed with liver metastasis (7).

Inmunoterapia en CCR metastático hipermutado

J. Alcaide. *Hospital Regional Universitario de Málaga. España*

La inestabilidad de microsatélites (IMS), presente en aproximadamente el 4-5% de los pacientes con cáncer colorrectal metastático, confiere una especial sensibilidad a la inmunoterapia. Se piensa que esto es debido a la gran cantidad de neoantígenos asociados a las frecuentes mutaciones por cambio del marco de lectura que acumulan estos tumores, así como a la importante infiltración linfocitaria. Así, ya en 2015, Le y colaboradores (1) comprobaron como los casos con IMS, independientemente de su origen, respondían de forma espectacular a un anti-PD1 (pembrolizumab), a diferencia de aquellos que conservaban intacto el sistema de reparación de errores por apareamiento erróneo (MMR o Mismatch Repair). Posteriormente, otro estudio de fase II, el CheckMate 142, confirmó la eficacia del nivolumab en monoterapia y en combinación con ipilimumab en este perfil de pacientes, con tasas de respuesta en torno al 70% en primera línea, 13% de respuestas completas, y siendo además respuestas duraderas (2).

La superioridad de este abordaje basado en los inhibidores de punto de control inmune frente a la tradicional quimioterapia (QT), con o sin agentes biológicos, fue demostrada por primera vez por el ensayo fase III Keynote 177 (3-5), que evidenció un aumento de la supervivencia libre de progresión (SLP), y de la tasa de respuestas, con una menor toxicidad y mejor calidad de vida (6). La supervivencia global (SG), fue numéricamente superior para el brazo del pembrolizumab, siendo la diferencia significativa clínicamente (mediana de 77,5 meses frente a 36,7 meses, tras 5 años de seguimiento), aunque no estadísticamente, lo que se ha explicado por el alto entrecruzamiento (hasta el 60%). Recientemente, se han presentado los primeros resultados del ensayo de fase III CheckMate 8HW. En este caso, la combinación de un anti-PD1 (nivolumab) y un anti-CTLA4 (ipilimumab) se ha mostrado superior al brazo control (doblete de quimioterapia con o sin biológicos) en SLP y SLP2 (tras terapia subsiguiente), quedando pendiente conocer los datos de SG (7).

Además de los tumores con IMS, otros que se caracterizan por la acumulación de un elevado número de mutaciones (más de 100 mutaciones /Mb), son aquellos con mutaciones en los genes de las ADN polimerasas epsilon (POLE) o delta (POLD1). De hecho, se les denomina "ultramutados". Afectan a un 2-4% de los pacientes con cáncer colorrectal y se consideran un marcador agnóstico para la respuesta a la inmunoterapia, incluso con resultados más favorables que los que se obtienen en los pacientes con tumores inestables (8).

En nuestra presentación, revisaremos la evidencia disponible sobre la caracterización de estos tumores hipermutados y la mejor estrategia para su tratamiento.

XXXII SIMPOSIO
INTERNACIONAL
INTERNATIONAL
SYMPOSIUM **TID**

PAMPLONA. 11, 12 Y 13 DE DICIEMBRE DE 2024

Organizado por / Organized by



GRUPO DE TRATAMIENTO
DE LOS TUMORES DIGESTIVOS

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

Acreditado por / Accredited by



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

DEPARTAMENTO DE SALUD



**Gobierno
de Navarra**

ISBN 978-84-129505-5-7