



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

 **eco** Fundación para la
Excelencia y la
Calidad de la
Oncología

ciber | **ONC** CENTRO DE INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA EN RED
CÁNCER

Acreditado por / Accredited by



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

 **Junta de Andalucía**
Consejería de Salud y Consumo



PONENCIAS

BOOK OF PRESENTATIONS

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DIGESTIVOS

ADVANCES IN THE TREATMENT OF DIGESTIVE TUMOURS

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

 **eco** | Fundación para la
Excelencia y la
Calidad de la
Oncología

ciber | **ONC** | CENTRO DE INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA EN RED
Cáncer

Acreditado por / Accredited by



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

 **Junta de Andalucía**
Consejería de Salud y Consumo

ÍNDICE-INDEX

Neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable <i>Teresa Macarulla</i> Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España	4 pág.
Present and future of targeted therapies for cholangiocarcinoma <i>Ángela Lamarca</i> Consultant (FEA) in Medical Oncology HPB-NET - Gastrointestinal Tumors Group Department of Oncology - OncoHealth Institute - Autonomous University of Madrid Consultant (FEA) in Medical Oncology HPB-NET - Gastrointestinal Tumors Group Department of Oncology - OncoHealth Institute - Fundación Jiménez Díaz University Hospital - Autonomous University of Madrid	6 pág.
Secuencia óptima del tratamiento en el hepatocarcinoma <i>Carlos López</i> Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España	8 pág.
Patología y biomarcadores moleculares para seleccionar el tratamiento en cáncer gástrico y de esófago <i>Tania Fleitas</i> Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia. España	10 pág.
Adyuvancia vs Neoadyuvancia - Controversias en el tratamiento adyuvante y neoadyuvante en adenocarcinoma esófago-gástrico <i>María Alsina</i> Hospital Universitario de Navarra (HUN) – Navarrabiomed Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona. España	12 pág.
Tratamiento personalizado en enfermedad metastásica - Tratamiento “de precisión” del adenocarcinoma gástrico avanzado y metastásico <i>Elizabeth Smyth</i> Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge. Reino Unido	16 pág.
Inmunoterapia en tumores no colorrectales: “Cuándo y cómo” <i>Ana Fernández Montes, Miguel Ángel Núñez Viejo, Ana Guedella López, Jacobo Pérez Abad, Morgana Pérez Fojo, Iria Tesouro Blanco y María Regueiro Rodríguez</i> Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense. España	18 pág.
Futuro de la inmunoterapia en cáncer colorrectal <i>Guillem Argilés</i> MSKCC Sloan Kettering Institute, Nueva York. Estados Unidos	24 pág.

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica del CCR	26 pág.
<i>Miguel Ángel Gómez Bravo</i> Unidad de Cir HBP y Trasplantes Hospital Universitario Virgen del Rocío Sevilla. España	
¿Cuál es la mejor estrategia terapéutica en enfermedad oligometastásica?: A propósito de un caso clínico. Tratamiento Percutáneo Locorregional	30 pág.
<i>José Urbano García</i> Radiólogo Vascular e Intervencionista Hospital Ramón y Cajal, Madrid. España	
¿Cuál es la mejor estrategia terapéutica en enfermedad oligometastásica?: A propósito de un caso clínico. Tratamiento sistémico	32 pág.
<i>M^a José Ortiz</i> Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. España	
Is neoadjuvant the future of localized colon cancer?	34 pág.
<i>Jenny F Seligmann</i> Leeds Institute of Medical Research, University of Leeds, Leeds. United Kingdom	
Algoritmo de tratamiento del cáncer de recto localizado	36 pág.
<i>M^a José Safont</i> Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia. España	
Biopsia líquida: Fortalezas y debilidades de la biopsia líquida para el manejo del cáncer colorrectal localizado	40 pág.
<i>Clara Montagut</i> Hospital del Mar, Barcelona. España	
The therapeutic itinerary in metastatic Colorectal Cancer	42 pág.
<i>Eric Van Cutsem</i> Digestive Oncology, University of Leuven. Belgium	
Tratamiento del anciano frágil con cáncer colorrectal metastásico	44 pág.
<i>Javier Sastre</i> Servicio de Oncología Médica. HC San Carlos de Madrid. España	
Medicina de precisión en cáncer colorrectal: ¿Realidad o ficción?	48 pág.
<i>Elena Elez</i> Departamento de Oncología Médica. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona. España	
Caso Clínico Multidisciplinar: Cáncer de colon derecho MSI-H y carcinomatosis peritoneal Tratamiento sistémico	50 pág.
<i>Julia Alcaide</i> Hospital Regional Universitario y Virgen de la Victoria, Málaga. España	
Cirugía citorreductora e HIPEC en carcinomatosis de origen colorrectal (CCR)	52 pág.
<i>Evaristo Varo</i> Catedrático de Cirugía. Hospital Clínico de Santiago Compostela-USC. España	

Neoadyuvancia en cáncer de páncreas resecable

T. Macarulla. *Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España*

El cáncer de páncreas es uno de los tumores en el que hemos conseguido menos avances en supervivencia en la última década. Ello se debe, en parte, a que la mayoría de los pacientes con cáncer de páncreas se diagnostican con una enfermedad avanzada, no susceptible a una resección quirúrgica. Solo un 10-15% de los pacientes se diagnostican con un tumor resecable.

El tratamiento estándar en estos pacientes es la cirugía seguida de tratamiento adyuvante cuando la recuperación del paciente lo permite (1). El estudio PRODIGE 24 demostró que FOLFIRINOX modificado era el esquema de tratamiento que reportaba mejor supervivencia libre de progresión (5 años 26% versus 19%) y mayor supervivencia (5 años 43,2% versus 31,4%), comparado con gemcitabina en monoterapia (2), estableciendo este esquema como el estándar tras la cirugía, siempre que el paciente esté en las condiciones de recibirlo. Sin embargo, en el estudio PRODIGE 24 la tasa de recaída era alta (74% en el grupo tratado con FOLFIRINOX modificado a los 5 años), por tanto, se plantea la necesidad de mejorar estos resultados con diferentes estrategias, siendo una la neoadyuvancia.

Los potenciales beneficios de utilizar el tratamiento neoadyuvante serían; mejor tolerancia a la quimioterapia, con un cumplimiento superior, conocer la biología del tumor, conocer la eficacia de la quimioterapia, evitar cirugías innecesarias en pacientes que recaen tempranamente durante la quimioterapia neoadyuvante, mejorar la tasa de resecciones R0, y, por último, mejorar la supervivencia de estos pacientes.

Se ha publicado únicamente un estudio fase 3 donde se ha testado la neoadyuvancia en pacientes resecables (50% de los pacientes incluidos en el estudio) y borderline resecables. El estudio preopanc-1 aleatorizaba a los pacientes a recibir cirugía de entrada y 6 meses de gemcitabina versus neoadyuvancia con gemcitabina y radioterapia seguido de cirugía y luego adyuvancia con gemcitabina. El objetivo del estudio era la supervivencia global (3). Este estudio fue negativo, con una HR de 0.78 (0.58-1.05), p 0.96. Sin embargo, en un seguimiento a largo plazo se demostró la superioridad del grupo tratado con neoadyuvancia, (supervivencia a los 5 años: 20,5% versus 6,5%).

El estudio JSAP-05 aleatorizó 364 pacientes japoneses con un cáncer de páncreas resecable a ser tratados con cirugía y 6 meses de S-1 comparado con gemcitabina y S1 perioperatoria. La supervivencia fue superior en el grupo tratado con neoadyuvancia con una HR 0.72 (p 0.015) (4).

En ASCO 2023 se presentaron los resultados de un estudio fase II nórdico, donde 140 pacientes con tumores de páncreas resecados se aleatorizaron a ser tratados con cirugía y 6 meses de FOLFIRINOX modificado o a recibir FOLFIRINOX modificado por 4 ciclos, seguido de cirugía y 8 ciclos de FOLFIRINOX adyuvante. El estudio resultó positivo a favor del brazo de cirugía de entrada, con una mediana de supervivencia de 25,1 meses versus 35,5 meses, HR 1,52 (5). Sin embargo, solo un 52% de los pacientes cumplieron los 4 ciclos de quimioterapia neoadyuvante, y la mayoría de los pacientes recibieron una quimioterapia basada en gemcitabina como tratamiento adyuvante tras la cirugía.

REFERENCIAS

1. Conroy T, Pflieffer P, Vilgrain V, et al., on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol sep 2023.
2. Conroy T, Castan F, Lopez A, et al. Five-Year Outcomes of FOLFIRINOX vs Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. A Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2022;8(11):1571-1578.
3. Eva Versteijne, Suker M, Grootuis K, 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 (16): 1763-177.
4. Unno et al. Presented in ASCO GI 2019 (abstract 189).
5. Labori et al. Presented in ASCO meeting 2023.

[illegible]

Present and future of targeted therapies for cholangiocarcinoma

Ángela Lamarca. *Consultant (FEA) in Medical Oncology | HPB-NET - Gastrointestinal Tumors Group | Department of Oncology - OncoHealth Institute - Autonomous University of Madrid Consultant (FEA) in Medical Oncology | HPB-NET - Gastrointestinal Tumors Group | Department of Oncology - OncoHealth Institute - Fundación Jiménez Díaz University Hospital - Autonomous University of Madrid*

Summary

Cholangiocarcinoma is known to have a poor prognosis, with a 5-year overall survival below 20% [1]. One of the main contributing factors for such a poor prognosis is the delay in diagnosis. Presenting symptoms are not specific, which results in many patients being diagnosed with advanced stages, with non-resectable disease [2;3].

Current standard of care management in terms of targeted therapies and precision medicine will be summarized in this lecture [4], with special focus in latest advances.

The development of targeted therapies is significantly impacting the care and management of patients with advanced iCCA [5;6], for whom inhibitors of fibroblast growth factor receptor (FGFR) fusions [7-18] and isocitrate dehydrogenase (IDH)1 mutations [19] are now a reality. Alternative potential targets for future "Precision Medicine" strategies in BTC may include chromatin remodelling genes (ARID1, BAP1 and PBRM1) and other aberrations such as BRAF and RNF43 mutations, HER2 and HER3 amplifications or NTRK fusions. Recent data does also support the use of dabrafenib and trametinib in BRAF V600E-mutated biliary tract tumours [20]. Updated data on current status of FGFR inhibitors and approaches targeting HER2, two very active fields over the last 12 months, will be presented. In addition, we will also discuss new targets such as MDM2 amplification and MTAP loss, within others.

REFERENCES

1. De Oliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007;245(5):755-762.
2. Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2016;27(suppl 5):v28-v37.
3. Forner A, Vidili G, Rengo M, et al. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. *Liver Int*. 2019;10.
4. Banales J M, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat.Rev. Gastroenterol.Hepatol*. 2020;17(9):557-588.
5. Valle J W, Lamarca A, Goyal L, et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov*. 2017;10-8290.
6. Lamarca A, Barriuso J, Mc Namara MG, et al. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. *J Hepatol*. 2020;(20)10.
7. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(5):671-684.
8. A.Vogel, et al. FIGHT-202: a phase 2 study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v851-v934.10.1093/annonc/mdz394.2019.
9. Javle M, Lowery M, Shroff RT, et al. Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol*. 2018;36(3):276-282.
10. Milind Javle, et al. Updated results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), a selective pan-FGFR kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma containing FGFR2 fusions. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_8, October 2018, mdy424.030, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.030> . 2018.
11. F Meric-Bernstam et al. Efficacy of TAS-120, an irreversible fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in cholangiocarcinoma patients with FGFR pathway alterations who were previously treated with chemotherapy and other FGFR inhibitors. *ESMO Annual Meeting 2018*, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_5, 1 June 2018, mdy149, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy149.2018>.
12. B Tran et al. Efficacy of TAS-120, an irreversible fibroblast growth factor receptor inhibitor (FGFRi), in patients with cholangiocarcinoma and FGFR pathway alterations previously treated with chemotherapy and other FGFRi's. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_9, November 2018, mdy432.007, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy432.007.2018>.
13. Mazzaferro Vea. ARQ 087, an oral pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients (pts) with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) with FGFR2 genetic aberrations. *ASCO Annual Meeting 2017*, *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 4017-4017.2017.
14. Mazzaferro V, El-Rayes BF, Droz Dit BM, et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br.J Cancer*. 2019;120(2):165-171.
15. James M.Cleary, et al. Safety and efficacy of the selective FGFR inhibitor debio 1347 in phase I study patients with FGFR genomically activated advanced biliary tract cancer (BTC). *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:4_suppl, 447-447 . 2018.
16. Ng, et al. Debio 1347 in patients with cholangiocarcinoma harboring an FGFR gene alteration: preliminary results. *Hepatobiliary Surg Nutr*.2019 Mar;8(Suppl 1):AB065.doi: 10.21037/hbsn.2019.AB065.PMCID: PMC6421195.2019.
17. Bahleda R, Italiano A, Hierro C, et al. Multicenter Phase I Study of Erdafitinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019;25(16):4888-4897.
18. Jean-Charles Soria, et al. Safety and activity of the pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor erdafitinib in phase 1 study patients (Pts) with molecularly selected advanced cholangiocarcinoma (CCA). *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 4074-4074.2017.
19. G.K.Abou-Alfa et al. ClarIDHy: Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020 Jun;21(6):796-807.
20. Tannapfel A, Sommerer F, Benicke M, et al. Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2003;52(5):706-712.

NOTAS

Secuencia óptima del tratamiento en el hepatocarcinoma

C. López López. *Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España*

A lo largo de los últimos años han sido ya varias las alternativas que han demostrado ser beneficiosas, y por tanto se han aprobado, como tratamientos estándar de 1ª línea en pacientes con un hepatocarcinoma avanzado (aHCC); BCLC-B en progresión o no candidatos a terapias locorregionales o BCLC-C, con buen estado general (PS 0-1) y función hepática conservada (Child Pugh A). Todos estos fármacos han alcanzado resultados favorables en ensayos clínicos fase III randomizados en términos de control de enfermedad y supervivencia a largo plazo. Tras la aprobación inicial de sorafenib en 2007-08,^{1,2} progresivamente se han ido añadiendo al arsenal terapéutico disponible en este contexto clínico otras moléculas con actividad inhibidora de tirosinasa (TKis), como el lenvatinib^{3,4} y, más recientemente, combinaciones de inmunoterapia (Durvalumab-Tremelimumab)⁵ en ocasiones con asociación de anticuerpos monoclonales con acción antiangiogénica (Atezolizumab-Bevacizumab).⁶

En cuanto a las opciones de tratamiento de segunda línea en estos enfermos, tras el hito inicial que posicionó al sorafenib como tratamiento de primera línea estándar para este tipo de pacientes, los principales esfuerzos en aquel momento se centraron en intentar obtener nuevas alternativas terapéuticas para aquellos enfermos que tras una progresión a dicha terapia o intolerancia a la misma preservasen una buena condición general. Así varios fármacos como el Regorafenib, el Cabozantinib o el Ramucirumab lograron finalmente demostrar, dentro de ensayos clínicos randomizados, beneficios significativos en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) en este contexto clínico.^{7,8,9}

A la vista de toda la información previamente referida, es ya una realidad el hecho de que la proporción de pacientes con aHCC tratados con sorafenib en 1ª línea durante estos últimos años ha ido progresivamente disminuyendo en favor un creciente porcentaje de utilización de otras alternativas aprobadas posteriormente, principalmente lenvatinib o Atezolizumab-Bevacizumab. Además, como también se ha mencionado antes, los datos de beneficio clínico y SG obtenidos en ensayos randomizados por los principales fármacos hasta ahora testados en 2ª línea se han logrado exclusivamente en enfermos con intolerancia o progresión a sorafenib.³⁻⁵ Sin embargo, es aún muy escasa la información disponible para sustentar el empleo de dichos compuestos en 2ª línea tras una eventual progresión a estas otras alternativas, actualmente más comunes en nuestro entorno.

Así pues, hoy en día, la principal evidencia que para intentar justificar una segunda línea de tratamiento en un paciente con un aHCC en progresión o fallo a lenvatinib o Atezolizumab-Bevacizumab, procede aún de análisis “posthoc” de enfermos tratados dentro de los ensayos clínicos de registro o de datos de series de “vida real”. Inicialmente, para el caso concreto del lenvatinib, algunos de estos trabajos apoyan la factibilidad del empleo de tratamientos secuenciales con el resto de los agentes activos contra el HCC, principalmente sorafenib, tras una progresión inicial. Sugieren además que mediante este tipo de aproximaciones terapéuticas es posible obtener un razonable beneficio clínico, alcanzándose con ellas medianas de SG desde el diagnóstico de aHCC en el entorno o incluso por encima de los 2 años, en cualquier caso, claramente superiores a las previamente reportadas en series históricas.^{10,11} Desde un punto de vista puramente pragmático estos resultados, unidos a una conveniencia sustentada en cuestiones relacionadas con una mayor accesibilidad derivada de la aprobación actual para el fármaco, han fomentado el uso de sorafenib como una 2ª línea preferente tras la progresión a una primera línea con otra de estas alternativas más modernas.

Sin embargo, son cada vez más los datos comunicados que apuntan hacia un potencial mayor beneficio de diferentes aproximaciones o secuencias terapéuticas en función de cuál sea la primera línea de tratamiento utilizada en cada caso. En este sentido, por ejemplo, parece que según algunos autores el lenvatinib o el TACE (en pacientes con enfermedad limitada a hígado) pudiesen alcanzar un beneficio significativo, comparados con sorafenib o el resto de 2º líneas actualmente aprobadas, como tratamientos en aquellos enfermos con aHCC tras la progresión a una 1ª línea con combinaciones de inmunoterapia (Atezo-Bevacizumab). Mientras, para aquellos casos inicialmente tratados con lenvatinib, serían principalmente el TACE y quizás algunas combinaciones de inmunoterapia, las aproximaciones con resultados más prometedores.^{12,13} Estos datos preliminares son sin embargo en ocasiones también contradictorios y por ello serán precisos estudios prospectivos específicos confirmatorios para tratar de asentar estas hipótesis.

Ante este reciente incremento, sin duda favorable, de las alternativas terapéuticas disponibles y venideras para tratar a este tipo de pacientes, es ahora tarea primordial la labor de establecer recomendaciones útiles para tratar de optimizar de la mejor forma posible el potencial beneficio obtenido mediante el empleo racional de todos estos tratamientos. En este panorama “rápidamente cambiante”, lamentablemente son aún pocos los ensayos clínicos en marcha para tratar de resolver de una forma adecuada esta incertidumbre. A la espera de estos resultados, y en base a la información actualmente disponible y a los diferentes niveles de evidencia aplicables en cada caso, varias de las principales sociedades médicas relacionadas con el manejo de esta patología han ido ya modificando y actualizando en sus últimas versiones sus propuestas de algoritmos terapéuticos para esta población de enfermos, intentando así incorporar e integrar progresivamente todas estas novedades de una forma organizada.¹⁴⁻¹⁷

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, Hilgard P, Gane E, et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med*. 2008 Jul 24;359(4):378-90.
2. Cheng AL, Kang YK, Chen Z, Tsao CJ, Qin S, et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Oncol*. 2009 Jan;10(1):25-34.
3. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han KH, Ikeda K, et al. Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1163-1173.
4. Vogel A, Qin S, Kudo M, Su Y, Hudgens S, et al. Lenvatinib versus sorafenib for first-line treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: patient-reported outcomes from a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021 Aug;6(8):649-658.
5. Abou-Alfa GK, Lau G, Kudo M, et al. Tremelimumab plus Durvalumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med Evid*. 2022 Jun 6; 1(8):1-12.
6. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, et al; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1894-1905.
7. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang YH, et al. Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2017 Jan 7;389(10064):56-66.
8. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng AL, El-Khoueiry AB, Rimassa L, et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2018 Jul 5;379(1):54-63.
9. Zhu AX, Kang YK, Yen CJ, Finn RS, Galle PR, et al. Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased α -fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019 Feb;20(2):282-296.
10. Alsina A, Kudo M, Vogel A, Cheng AL, Tak WY, et al. Effects of Subsequent Systemic Anticancer Medication Following First-Line Lenvatinib: A Post Hoc Responder Analysis from the Phase 3 REFLECT Study in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2020 Jan;9(1):93-104.
11. Singal AG, et al. (abstract #273) Poster presented at the ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Virtual Meeting, January 15-17, 2021. <https://meetinglibrary.asco.org/record/194435/abstract>.
12. Persano M, Rimini M, Tada T, Suda G, Shimose S, et al. Sequential therapies after atezolizumab plus bevacizumab or lenvatinib first-line treatments in hepatocellular carcinoma patients. *Eur J Cancer*. 2023 Aug;189:112933.
13. Cabibbo G, Reig M, Celsa C, Torres F, Battaglia S, et al. First-Line Immune Checkpoint Inhibitor-Based Sequential Therapies for Advanced Hepatocellular Carcinoma: Rationale for Future Trials. *Liver Cancer*. 2021 Nov 23;11(1):75-84.
14. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/hcc.pdf
15. Vogel A, et al. HCC ESMO guidelines. eUpdate – Hepatocellular Carcinoma Algorithm. *Ann Oncol*. Published: 05 March 2021
16. <https://ilca-online.org/wp-content/uploads/2020/06/Systemic-therapy-guidelines-V1.2.pdf>
17. Reig M, Forner A, Rimola J, et al. BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update. *J Hepatol*. 2022 Mar;76(3):681-693.

Patología y biomarcadores moleculares para seleccionar el tratamiento en cáncer gástrico y de esófago

Tania Fleitas. *Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia. España*

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

La causa del desarrollo de tumores esófago-gástricos es multifactorial. En muchos casos, los tumores esófago-gástricos esporádicos tienen como base una inflamación crónica causada por distintos agentes que condicionan esos cambios en el epitelio, que conllevan finalmente al desarrollo del tumor.

Los avances en la secuenciación NGS han permitido conocer mejor las características biológicas de las alteraciones presentes en el tumor, pudiendo con ello entender mejor los mecanismos de su desarrollo y por otra parte el desarrollo de estrategias como las terapias target accionando sobre las vías de activación.

Los tumores de esófago superior y medio se caracterizan por su histología escamosa, asociados esencialmente al consumo de tabaco y alcohol. Por otra parte los tumores de esófago inferior se caracterizan por ser adenocarcinomas que derivan de una inflamación previa con cambios en el epitelio hacia una metaplasia intestinal "Esófago de Barrett", y un perfil molecular distinto al carcinoma escamoso.

Por otra parte, los tumores de la UEG son similares a los de tercio inferior del esófago, están asociados a la enfermedad por reflujo, y es más frecuente en pacientes con obesidad, y caracterizado con amplificaciones como la de Her2, FGFR, VEGF, y un fenotipo de inestabilidad cromosómica e histología intestinal.

Por otra parte los tumores gástricos difusos, se caracterizan por tener el peor pronóstico, pobremente cohesivos, produciendo el fenómeno de linitis plástica, siendo difícil su manejo.

Los tumores distales, por su parte suelen ser aquellos asociados a la enfermedad por HP, en pacientes mayores, en muchos casos con MSI que los hace sensibles a la inmunoterapia.

El estudio del perfil de biomarcadores para el manejo de los tumores gastro-esofágicos es esencial para decidir la mejor estrategia en la enfermedad avanzada.

Conocer las características histológicas del tumor, y el estado de Her2, de IMS, y la expresión de PD-L1 son herramientas indispensables para definir el plan terapéutico.

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.

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.

Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M, van Grieken NCT, Vogel A, Smyth EC; ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Oct;33(10):992-1004.

NOTAS

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

Adyuvancia vs Neoadyuvancia - Controversias en el tratamiento adyuvante y neoadyuvante en adenocarcinoma esófago-gástrico

Maria Alsina, MD PhD. *Hospital Universitario de Navarra (HUN) – Navarrabiomed Instituto de Investigación Sanitaria de Navarra (IdiSNA), Pamplona*

Gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction cancer (GEJC) represents a worldwide problem. With more than one million cases estimated in 2020, it is currently the fifth most common malignancy and the fourth leading cause of cancer-related mortality worldwide [1]. Radical surgery remains the gold standard of the curative approach of patients with resectable tumors, although less than the 25% of the newly diagnosed GC/GEJC patients can be considered for resection [2]. Neoadjuvant and peri-operative strategies have shown to improve the outcome of these patients even though their prognosis is still poor [2].

For GC, the FLOT4 study established in 2017 the current SoC in Western countries, i.e., 4 cycles of FLOT (5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, docetaxel) before and after surgery [3]. The reported 5-year overall survival (OS) rate for patients treated with peri-operative FLOT was 45%. Post-operative radiotherapy is not recommended for resectable GC patients [4-6], and data is awaited from studies evaluating strategies including standard doses of neoadjuvant chemotherapy with pre-operative radiotherapy.

Due to their anatomic site of growth, GEJC have been considered in the most clinical trials that evaluate neoadjuvant and peri-operative therapies for GC, including the FLOT4 study. Moreover, GEJC have also been integrated in the clinical trials evaluating neoadjuvant strategies for esophageal cancer. Thus, treatment of GEJC has been a matter of debate during the past years. The current published Neo-AEGIS trial [7], which included esophageal cancer and GEJC patients, has demonstrated an equivalent efficacy of the CROSS schema (weekly carboplatin and paclitaxel (C/T) concomitant with 41.4 Gy of radiotherapy) [8] and the MAGIC schema (3 cycles or peri-operative ECF/ECX; i.e., epirubicin, cisplatin, 5-fluorouracil/capecitabine) [9]. The non-superiority of the radiotherapy arm was probably related to an insufficient systemic chemotherapy offered by the 5 weeks of C/T. Considering the demonstrated superiority of the FLOT schema over the MAGIC one [3], one may expect a superiority of the FLOT schema over the CROSS regimen, for patients with resectable GEJC.

Giving the molecular heterogeneity of GC/GEJC [10], different strategies have been approached to improve the outcome of these patients, above the FLOT chemotherapy.

Two phase 2 studies shown the efficacy of blocking the HER2 pathway in patients with HER2-positive GC/GEJC. The phase 2/3 PETRARCA trial demonstrated a high rate of pathological response rate (pCR) when adding the combination of trastuzumab-pertuzumab to the FLOT schema [11], which was the primary end point of the phase 2 part. A higher rate of toxicity was observed in the experimental arm, especially diarrhea and leucopenia, although R0 resections, surgical morbidity and mortality were comparable between both arms.

Unfortunately, this study was prematurely stopped due to sponsor internal decision thus impeding the evaluation of the disease-free survival (DFS), which was the primary end point of the phase 3 part. In the other hand, results of the phase 2 INNOVATION trial have been recently been reported [12]. This study randomized patients in 3 arms, exploring the addition of only trastuzumab vs. the double blockade trastuzumab-pertuzumab to peri-operative chemotherapy (either FOLFOX or FLOT). The addition of trastuzumab-pertuzumab to perioperative chemotherapy did not meet the efficacy criteria for major pathological response rate, probably due to toxicity reasons. Nevertheless, promising activity was shown with the combination of chemotherapy plus trastuzumab, particularly when using the FLOT chemotherapy regimen.

The addition of anti-PD1/PDL1 antibodies (Ab) to the peri-operative FLOT schema seemed to add efficacy in PDL1 CPS-positive GC/GEJC. The randomized phase 2 DANTE trial evaluated the efficacy of the anti-PDL1 Ab atezolizumab in combination with peri-operative FLOT [13]. Results were promising in patients having PDL1 CPS ≥ 5 and MSI-H. Results from the Spanish MONEO trial with the anti-PDL1 Ab avelumab were in line with this evidence. [14] A press-release of the phase 3 MATTERHORN trial reported efficacy in terms of pCR with the addition of the anti-PDL1 Ab durvalumab to the peri-operative FLOT regimen. Contradictory, a press release of the phase 3 KEYNOTE-585 trial reported a better rate of pCR when adding the anti-PD1 Ab pembrolizumab to the peri-operative chemotherapy (either FOLFOX or FLOT), although this efficacy was not translated in the co-primary end point OS. A presentation of the KEYNOTE-585 is awaited at ESMO 2023.

Finally, two little phase 2 trials conducted in MSI-H GC/GEJC patients have evaluated neoadjuvant strategies including double immune checkpoint inhibition. The NEONIPIGA trial explored the combination of nivolumab with the anti-CTLA4 Ab ipilimumab [15], and the INFINITY trial explored the combination of durvalumab with the anti-CTLA4 Ab tremelimumab [16]. Both studies demonstrated a huge percentage of responses, never seen before, suggesting that MSI-H patients could be treated avoiding the toxicity of chemotherapy (reported pathological response rate in both studies $\approx 60\%$).

CONCLUSIONS

- FLOT is the current standard of care for GC/GEJC patients suitable to receive peri-operative chemotherapy and surgery (FLOT4 trial)
 - In patients not suitable for FLOT, either reduced doses of FLOT or a doublet (FOLFOX) are good options.
 - Up front surgery is only appropriate if uncontrollable bleeding, stenosis not tributary to palliative measures, or old age/comorbidities. Then, adjuvant treatment should be indicated (XELOX; CLASSIC trial).
 - Post-operatively, the 4 cycles of adjuvant FLOT do work (demonstrated by the VESTIGE trial).
- GEJC is better treated with peri-operative chemotherapy than with pre-operative chemoradiotherapy (NeoAEGIS trial).

But still, the FLOT4 5y projected OS is 45%, and novel strategies are needed.

- Adding trastuzumab to FLOT for the HER2-positive population adds efficacy (PETRARCA & INNOVATION trials).
- Adding atezolizumab to FLOT for the PDL1 CPS ≥ 5 population shown preliminary efficacy (DANTE trial).
- Either adding atezolizumab to FLOT or double immune checkpoint blockade for the MSI-H population demonstrated impressive pathological response rates (DANTE, NEONIGIPA & INFINITY trials).

At the date of this report (Sep 2023), the two ph3 clinical trials with immunotherapy (KN858, MATTERHORN) have not been reported. Communication are estimated for ESMO 2023 or during the 2024.

REFERENCES

1. Sung, H., et al., Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians*, 2021. 71(3): p. 209-249.
2. Lordick, F., et al., Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2022. 33(10): p. 1005-1020.
3. Al-Batran, S.-E., 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 randomised, phase 2/3 trial. *Lancet*, 2019. 393(10184): p. 1948-1957.
4. Cats, A., et al., Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *The Lancet Oncology*, 2018. 19(5)(5): p. 616-628.
5. Park, S., 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☆. *Annals of Oncology*, 2021. 32(3): p. 368-374.
6. De Steur, W., et al., Adjuvant chemotherapy is superior to chemoradiation after D2 surgery for gastric cancer in the per-protocol analysis of the randomized CRITICS trial. *Annals of Oncology*, 2021. 32(3): p. 360-367.
7. Reynolds, J.V., 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. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, 2023.
8. van Hagen, P., et al., Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *New England Journal of Medicine*, 2012. 366(22): p. 2074-2084.
9. Cunningham, D., et al., Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*, 2006. 355(1): p. 11-20.
10. Alsina, M., I. Gullo, and F. Carneiro, *Intratumoral heterogeneity in gastric cancer: a new challenge to face*. 2017, Oxford University Press.
11. Hofheinz, R.-D., et al., FLOT versus FLOT/Trastuzumab/Pertuzumab perioperative therapy of human epidermal growth factor receptor 2–positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: a randomized phase II trial of the AIO EGA study group. *Journal of Clinical Oncology*, 2022. 40(32): p. 3750-3761.
12. Wagner, A., et al., O-5 Integrating trastuzumab (T), with or without pertuzumab (P), into perioperative chemotherapy (CT) of HER-2+ gastric cancer (GC)-subgroup analyses of EORTC 1203 “INNOVATION”, a collaboration with KCSG and DUCG. *Annals of Oncology*, 2023. 34: p. S182.
13. Al-Batran, S.-E., et al., Surgical and pathological outcome, and pathological regression, in patients receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT chemotherapy versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Interim results from DANTE, a randomized, multicenter, phase IIb trial of the FLOT-AIO German Gastric Cancer Group and Swiss SAKK. 2022, American Society of Clinical Oncology.
14. Alsina, M., 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). *Annals of Oncology*, 2023. 34: p. S2-S3.
15. André, T., 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. *Journal of Clinical Oncology*, 2023. 41(2): p. 255-265.
16. Filippo Pietrantonio, A.R., Sara Lonardi 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*, 2023. 41.

Personalized treatment in metastatic disease - “Precision” treatment of advanced and metastatic gastric adenocarcinoma

Elizabeth Smyth. *Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge. Reino Unido*

Introduction

Personalizing treatment strategies for advanced gastroesophageal cancer has become pivotal in improving outcomes for patients. The heterogeneous nature of this malignancy demands a nuanced understanding of molecular alterations, allowing for tailored therapeutic interventions. In this context, various targeted therapies and immunotherapies have emerged as promising avenues for personalizing treatment in advanced gastric cancer.

Immunotherapy

Immunotherapy has revolutionized cancer treatment, and its application in advanced gastroesophageal cancer, particularly in tumors with high microsatellite instability (MSI-H) or deficient DNA mismatch repair (dMMR), or high PD-L1 expression has shown significant efficacy. Checkpoint inhibitors have demonstrated durable responses in this subset of patients, highlighting the importance of immune-based strategies in personalized treatment. The next generation of checkpoint inhibitors including novel targets such as TIGIT, TIM3 and OX40 are now being developed.

HER2-Targeted Therapy

The identification of HER2 overexpression in a subset of gastroesophageal cancers has led to the successful integration of targeted therapy. Agents like trastuzumab, when combined with standard chemotherapy, have shown improved outcomes in HER2-positive gastric cancer. This exemplifies the impact of personalized treatment based on specific molecular characteristics. Second generation HER2 therapies such as trastuzumab and zanidatamab also show significant promise.

Claudin 18.2 (Zolbetuximab)

Overexpression of claudin 18.2 is observed in approximately 40% of gastroesophageal adenocarcinomas. Zolbetuximab, an anti-claudin 18.2 monoclonal antibody, has shown promise in clinical trials, providing a targeted therapeutic option which improves survival. This underscores the importance of identifying novel biomarkers for personalized treatment strategies. As a result, a host of claudin targeted drugs are being developed including antibodies, ADCs, bispecifics and CAR-T.

FGFR2b (Bemarituzumab)

Alterations in FGFR2b have been implicated in gastric cancer. Bemarituzumab, an FGFR2b targeting monoclonal antibody, is currently under investigation, offering a targeted approach for patients with FGFR2b alterations. The potential of FGFR inhibitors represents another avenue for personalizing treatment based on the molecular profile of the tumour, whether that is via a genomic change (amplification) or overexpression of a protein.

EGFR:

While EGFR-targeted therapies have shown success in certain cancers, their efficacy in gastroesophageal cancer is less established. Ongoing research aims to delineate the role of EGFR in gastric cancer and refine personalized treatment strategies.

Heterogeneity

Tumour heterogeneity remains a challenge in personalizing treatment for advanced gastric cancer. Variability in molecular alterations among different tumour regions underscores the need for comprehensive assessment. The advent of circulating tumor DNA (ctDNA) has opened new avenues for real-time monitoring of disease progression and treatment response. ctDNA analysis provides a non-invasive method to assess molecular alterations, offering valuable insights into tumor dynamics and enabling timely adjustments to personalized treatment plans.

Conclusion

Personalizing treatment for advanced gastroesophageal cancer is at the forefront of oncology, with targeted therapies and immunotherapies reshaping the treatment landscape. The integration of biomarkers such as HER2, claudin 18.2, FGFR2b, EGFR, and MSI highlights the importance of tailoring interventions to the unique molecular profile of each patient's tumour. Overcoming challenges related to heterogeneity and biomarker assessment is crucial for realizing the full potential of personalized treatment strategies, and the incorporation of ctDNA further enhances our ability to adapt treatments dynamically. The ongoing evolution of precision medicine in advanced gastric cancer holds great promise for improving patient outcomes and shaping the future of oncological care.

NOTAS

Inmunoterapia en tumores no colorrectales: “Cuándo y cómo”

Ana Fernández Montes, Miguel Ángel Núñez Viejo, Ana Guedella López, Jacobo Pérez Abad, Morgana Pérez Fojo, Iria Tesouro Blanco y María Regueiro Rodríguez.

Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense. España

Introducción

Hemos asistido de modo paulatino en los últimos años a la incorporación de la inmunoterapia en tumores digestivos no colorrectales. El objetivo del presente capítulo es definir qué ha demostrado la inmunoterapia en ellos y definir subgrupos de pacientes con un mayor beneficio terapéutico.

¿Qué ha demostrado la inmunoterapia en Colangiocarcinoma?

¿Podemos definir un subgrupo de mayor beneficio?

Dos estudios Fase III TOPAZ-1 y KEYNOTE-966 posicionaron tanto durvalumab como pembrolizumab en la primera línea del tratamiento de los tumores de vías biliares.^{1,2}

El estudio TOPAZ-1 aleatorizó a 685 pacientes con tumores de vía biliar a la recepción de 8 ciclos de gemcitabina/cisplatino combinado con durvalumab o placebo seguido del mantenimiento con durvalumab o placebo hasta progresión o toxicidad. Con un seguimiento de 17 meses, la adición de durvalumab demostró un incremento significativo en la supervivencia global (SG) con una mediana de 12.8 meses vs 11.5 meses (HR 0.8 IC 95% 0.66-0.97), y con incremento en la supervivencia libre de progresión significativo (SLP) y numérico de la tasa de respuestas (TR) tal y como se refleja en la Tabla 1. Los diferentes estudios de biomarcadores no demostraron beneficio en ningún subgrupo específico.¹

El estudio KEYNOTE-966, evaluó en 1069 pacientes el papel de gemcitabina/cisplatino con pembrolizumab o placebo durante 8 ciclos seguido de un mantenimiento con gemcitabina/pembrolizumab o gemcitabina / placebo hasta un máximo de 35 ciclos. Dicha asociación demostró un beneficio significativo en la SG (12.7 meses vs 10.9 meses HR 0.83 IC 95% 0.72-0.95), con un incremento numérico en la SLP y sin cambios en la TR. Al igual que en el estudio previo no se identificaron pacientes con un mayor beneficio clínico.²

Tabla 1. Resumen de los estudios TOPAZ-1 y Keynote-966.

Nombre	Diseño	N	Sgnto	Obj.1º	SG	SLP	TR
TOPAZ-1	Cisplatino/gemcitabina/ durvalumab x8 - Durvalumab hasta EP o toxicidad Cisplatino/gemcitabina/ placebo x8 - Placebo hasta EP o toxicidad	685	17 meses	SG	12.8 vs 11.5 ms (HR 0.8 p: S)	7.2 vs 5.7 ms (HR 0.75,p:S)	27% vs 19%
KEYNOTE-966	Cisplatino/gemcitabina/ pembrolizumab - Gemcitabina/pembrolizumab hasta EP o toxicidad (máximo 35 ciclos) Cisplatino/gemcitabina/ placebo - Gemcitabina/placebo hasta EP o toxicidad (máximo 35 ciclos)	1069	26 meses	SG	12.7 vs 10.9 ms (HR 0.83, p:S)	6.5 vs 5.6 ms (HR:0.86 ,p: NS)	29% vs 29%

EP: enfermedad progresiva; **N:** número de pacientes incluidos; **Sgnto:** seguimiento; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TR:** tasa de respuestas; **S:** estadísticamente significativo; **NS:** no estadísticamente significativo.

Por todo lo expuesto la inmunoterapia ha demostrado un beneficio en primera línea de los tumores de vía biliar, sin definir un subgrupo de mayor beneficio al carecer de un biomarcador predictivo de eficacia.

Finalmente, y en el contexto de “tumor agnóstico”, pembrolizumab ha demostrado beneficio dirigido por biomarcador en el subgrupo de pacientes con inestabilidad de microsatélites o deficiencia de proteínas reparadoras (MSI-H/dMMR), que se estima que afecta al 3% de los pacientes con tumores de vía biliar. 22 pacientes con colangiocarcinoma politratados fueron incluidos en el estudio KEYNOTE-158, demostrando un beneficio del 41% en TR y una mediana de duración de respuestas que oscila entre 4.1-24.9 meses.³

¿Qué ha demostrado la inmunoterapia en Hepatocarcinoma (HCC)? ¿Podemos definir un subgrupo de mayor beneficio?

Dos estudios Fase III, IMBrave 150 e HIMALAYA han posicionado la inmunoterapia en la primera línea del tratamiento del HCC. Los resultados principales de ambos estudios se referencian en la tabla 2.

El estudio IMBrave 150 aleatorizó a 501 pacientes etapa B y C de la Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) a recibir atezolizumab/bevacizumab frente a sorafenib. Con un seguimiento mediano de 15.6 meses demostró un beneficio significativo en la SG (19.2 meses vs 13.4 meses HR 0.66 IC 95% 0.52-0.85), sin poder definir un subgrupo de mayor beneficio.⁴

El estudio HIMALAYA, demostró en la misma población que el estudio previo, en 1171 pacientes el beneficio de la combinación de durvalumab/tremelimumab (esquema STRIDE) frente a sorafenib en términos de incremento de la SG (16.4 meses vs 13.8 meses HR 0.78 IC 95% 0.65-0.93) sin definir un subgrupo de mayor beneficio. A su vez demostró la no inferioridad de durvalumab frente a sorafenib.⁵

Tabla 2. Resumen de los estudios IMBrave 150 e HIMALAYA.

Nombre	Diseño	N	Sgmto	Obj.1º	SG	SLP	TR
IMBrave-150	- Atezolizumab/bevacizumab - Sorafenib Ambos hasta EP o toxicidad	501	15,6 meses	SG	19,2 vs 13,4ms (HR 0.66 p: S)	6,9 vs 4,3 ms (HR 0.65, p:S)	30% vs 11%
HIMALAYA	- Durvalumab/Tremelimumab - Sorafenib Ambos hasta EP o toxicidad	1171	33 meses	SG	16,4 vs 13,8 (HR 0.78, p:S)	5,4 vs 3,8 ms	20% vs 5%

EP: enfermedad progresiva; **N:** número de pacientes incluidos; **Sgmto:** seguimiento; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TR:** tasa de respuestas; **S:** estadísticamente significativo.

¿Qué ha demostrado la inmunoterapia en Adenocarcinoma Gástrico y de la unión Esófagogastrica (UEG)? ¿Podemos definir un subgrupo de mayor beneficio?

El empleo de inmunoterapia en primera línea de adenocarcinoma gástrico y de la UEG, al contrario que en los tumores discutidos previamente viene determinado por la expresión de PD-L1 evaluado mediante el score combinado CPS y la presencia de inestabilidad de microsatélites o déficit de proteínas reparadoras (MSI-H/dMMR), disponiendo por lo tanto de un subgrupo específico de pacientes con mayor beneficio clínico.

El estudio Fase III Checkmate 649 evaluó la adición de nivolumab a un doblete de oxaliplatino y fluoropirimidina (capecitabina o 5 Fluorouracilo) frente a placebo demostrando con un seguimiento de 24 meses un beneficio en SG en el global de la población (HR 0.70 IC 95% 0.71-0.88) y en SLP (HR 0.79 IC 95% 0.70-0.89). A su vez en la población CPS $\geq$ 5 se demostró una mayor magnitud de beneficio en SG (HR 0.70 IC 95% 0.61-0.81, p<0.0001) y SLP (HR 0.70 IC 95% 0.61-0.81, p<0.0001) frente a quimioterapia.^{6,7}

El estudio KEYNOTE-859 evaluó la adición de pembrolizumab a un doblete de quimioterapia basado en platino y fluoropirimidinas frente a placebo, demostrando un beneficio en SG (HR 0.78 IC 95% 0.70-0.87, $p < 0.0001$) y de SLP (HR 0.76 IC 95% 0.67-0.85, $p < 0.0001$) en el global de la población, con una mayor magnitud de beneficio en la población CPS ≥ 1 en SG (HR 0.73 IC 95% 0.64-0.83) y en SLP (HR 0.72 IC 95% 0.63-0.82) y en CPS ≥ 10 con una SG (HR 0.64 IC 95% 0.52-0.77) y una SLP (HR 0.62 IC 95% 0.51-0.75).⁸

Finalmente, el estudio KEYNOTE 590 evaluó en pacientes con adenocarcinoma y cáncer escamoso de esófago (CEE) y de la UEG en papel de añadir pembrolizumab a cisplatino y fluorouracilo mostrando un beneficio en SG y SLP para la población escamosa CPS ≥ 10 y para el total de la población. Se incluyeron un 27% de adenocarcinomas de los cuales un 11% correspondían a Adenocarcinomas UEG Siewert I, lo que dificulta la estandarización de la inmunoterapia en este subgrupo.⁹

Centrándonos en el subgrupo MSI-H/dMMR disponemos de evidencia de la mano de dos estudios. En el estudio Checkmate 649, añadir nivolumab a quimioterapia en 44 pacientes, impactó en la SG mediana 38.7 meses vs 12.3 meses (HR 0.38 IC 95% 0.17-0.84) y los beneficios fueron superiores en 34 pacientes con CPS ≥ 5 (SG 44.8 meses vs 8.8 meses, HR 0.32).^{6,7} En el contexto de “indicación agnóstica”, en el estudio KEYNOTE-148 se incluyeron 24 pacientes con cáncer gástrico en líneas avanzadas, obteniéndose un 46% de respuestas y una SLP mediana de 11 meses, considerándose derivado de la presencia de este biomarcador predictivo de respuesta de elección en líneas avanzadas, en presencia de esta condición.^{3,10}

Tabla 3. Resumen de estudios de primera línea de Adenocarcinoma Gástrico y UEG.

Nombre	Diseño	N	Sgmto	Obj.1º	SG	SLP	TR
Checkmate 649	- Nivolumab + FOLFOX/CAPOX - FOLFOX/CAPOX	1581	24	SG	HR 0.70 (IC 95% 0.71-0.88, p S)	HR 0.79 (IC 95% 0.70-0.89)	58% vs 46%
	- CPS ≥ 5	955	24	SG	HR 0.70 (IC 95% 0.61-0.81, p S)	HR 0.70 (IC95% 0.61-0.81pS)	60%vs 45%
KEYNOTE-859	- Pembrolizumab + FOLFOX/CAPOX FOLFOX/CAPOX	1579	31	SG	HR 0.78 (IC 95% 0.70-0.87p S)	HR 0.76 (IC95% 0.67-0.85, pS)	51,3% vs 42%
	CPS ≥ 1	1235	31	SG	HR 0.73 (IC 95% 0.64-0.83)	HR 0.72 (IC 95% 0.63-0.82)	-
	CPS ≥ 10	551	31	SG	HR 0.64 (IC 95% 0.52-0.77)	HR 0.62 (IC 95% 0.51-0.75)	-

N: número de pacientes incluidos; **Sgmto:** seguimiento; **SG:** supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TR:** tasa de respuestas; **S:** estadísticamente significativo.

¿Qué ha demostrado la inmunoterapia en Cáncer Escamoso de Esófago (CEE)? ¿Podemos definir un subgrupo de mayor beneficio?

El empleo de inmunoterapia en primera línea de CEE viene determinado por la expresión de PD-L1, evaluado tanto mediante el score combinado CPS, como por TPS. Por lo tanto, de nuevo tenemos identificado un subgrupo de pacientes con un mayor beneficio clínico.

En el ensayo CheckMate 648 aleatorizaron a 970 pacientes con CEE a recibir nivolumab/quimioterapia, nivolumab/ipilimumab o quimioterapia sola. El 49 por ciento de los pacientes aleatorizados tenía una expresión de PD-L1 en las células tumorales (TPS) ≥ 1 %. Los pacientes que recibieron nivolumab más quimioterapia tuvieron un incremento de SG en el global de los pacientes (13,2 versus 10,7 meses, HR 0,74, IC del 95% 0,58-0,96) y en aquellos con TPS ≥ 1 % (15,4 versus 9,1 meses, HR 0,54, IC del 95% 0,37-0,80). Los pacientes que recibieron nivolumab más ipilimumab también tuvieron un beneficio significativo en la SG en comparación con la quimioterapia sola, tanto en el global de la población (12,7 versus 10,7 meses, HR 0,78, IC del 95% 0,62-0,98) como en aquellos con TPS ≥ 1 % (13,7 versus 9,1 meses, HR 0,64, IC del 95% 0,46-0,90).¹¹

A su vez el ensayo de fase III, mencionado previamente KEYNOTE-590 aleatorizó a 749 pacientes adenocarcinoma o CEE a recibir pembrolizumab/quimioterapia frente a quimioterapia sola. Con un seguimiento de 22,6 meses, hubo un incremento de la SG en pacientes con CEE y CPS ≥ 10 (13,9 meses vs 8,8 meses HR 0,57 IC 95% 0,43-0,75 $p < 0,0001$), así como en todos los CEE (12,6 meses vs 9,8 meses HR 0,73 IC 95% 0,62-0,86, $p < 0,0001$). Lo mismo aconteció con la SLP en el global de CEE (6,3 meses vs 5,8 meses HR 0,65 IC 95% 0,54-0,78, $p < 0,0001$) y en el subgrupo con CPS ≥ 10 (7,5 meses vs 5,5 meses HR 0,51 IC 95% 0,41-0,65, $p < 0,0001$).⁹

Mensajes

TUMORES DE VÍAS BILIARES Y HEPATOCARCINOMA

- La inmunoterapia forma parte de la primera línea de tratamiento de tumores de vías biliares y de hepatocarcinoma.
- No hay un biomarcador predictivo de eficacia, salvo la condición de dMMR/MSI-H.

ADENOCARCINOMA GÁSTRICO Y DE LA UEG

- La población con CPS ≥ 1 , CPS ≥ 5 y CPS ≥ 10 se beneficia de la adición de inmunoterapia en primera línea en mayor medida.
- La condición MSI-H/dMMR a su vez es un biomarcador predictivo de eficacia e inmunoterapia.

CÁNCER ESCAMOSO DE ESÓFAGO

La población con CPS ≥ 10 y TPS ≥ 1 % se beneficia de la adición de inmunoterapia en primera línea en mayor medida.

1. Oh D-Y, He AR, Qin S, Chen L-I, Okusaka T, Vogel A et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM Evidence*, published online 6/1/22. DOI: <https://evidence.nejm.org/doi/10.1056/EVIDoa2200015>
2. Kelley RK, Ueno M, Yoo C, Finn RS, Furuse J, Ren Z et al. Pembrolizumab in combination with gemcitabine and cisplatin compared with gemcitabine and cisplatin alone for patients with advanced biliary tract cancer (KEYNOTE-966): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2023 Jun 3;401(10391):1853-1865.
3. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):1-10.
4. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1894-1905.
5. Abou-Alfa G, Lau G, Kudo M, Chan S-L, Kelley R-K, Furuse J et al. Tremelimumab plus durvalumab in unresectable hepatocellular carcinoma. *NEJM Evidence*. Published online 6/6/22.
6. Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. *Nature*. 2022 Mar;603(7903):942-948.
7. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L et al. 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.
8. Rha SY, Wyrwicz LS, Weber PEY, Ryu MH, Lee J, Rivera F et al. Pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) as first-line therapy for advanced HER2-negative gastric or gastroesophageal junction (G/GJEJ) cancer: Phase III KEYNOTE-859 study. *Ann Oncol*. 2023; volume 34, Issue 3, P 319-320.
9. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):759-771.
10. Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022 Oct;33(10):1005-1020. doi: 10.1016/j.annonc.2022.07.004. Epub 2022 Jul 29. PMID: 35914639.
11. Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med*. 2022 Feb 3;386(5):449-462.

[illegible]

Futuro de la inmunoterapia en cáncer colorrectal

Guillem Argilés. *MSKCC / Sloan Kettering Institute, Nueva York. Estados Unidos*

Los tratamientos actuales de inmunoterapia, basados en el bloqueo de PD-1, tan solo han demostrado beneficiar a poblaciones minoritarias de cáncer colorrectal (CRC)[1, 2]. Diversos trabajos realizados en el campo de la immuno-genética tumoral han demostrado que, para lo mayoría de pacientes con cáncer de CRC, la falta de mutaciones con valor inmunogénico es responsable de la pobre eficacia de estas terapias. En consecuencia, las líneas actuales de investigación se centran en tres frentes:

- 1) Identificar poblaciones adicionales que puedan beneficiarse de los tratamientos actuales de inmunoterapia.
- 2) Desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas independientes de neoantígeno.
- 3) Desplazar el tratamiento hacia escenarios terapéuticos premetastásicos.

1) Identificación de poblaciones adicionales que puedan beneficiarse de los tratamientos actuales de inmunoterapia:

Pese a que los datos globales de beneficio en los diferentes estudios que han testado hasta la fecha diversas combinaciones de agentes anti-PD1 o anti-PD-L1 son muy modestos, un detallado análisis de estos revela que aproximadamente un 5-15% de pacientes obtiene beneficio de estas terapias. Sin embargo, no disponemos de biomarcadores con que identificarlos. Datos de los estudios Atezotribe y Niche 1 sin embargo apuntan que la existencia de linfocitos intra-tumorales podría servir para identificar la población de pacientes con posibilidades de beneficio a inmunoterapia [3, 4]. Esta hipótesis va a ser testada en un estudio fase 2 in primera línea de enfermedad metastásica. Revisaremos los datos existentes sobre diversos biomarcadores con potencial aplicabilidad clínica.

2) Desarrollo de nuevas modalidades terapéuticas neoantígeno independientes:

Diversas modalidades de inmunoterapias independientes de la carga neoantigénica tumoral como CAR-T, anticuerpos biespecíficos estimulantes de células T, terapias celulares adoptivas y terapias basadas en trasplante de receptores linfocitarios específicos de tumor se encuentran actualmente en desarrollo como vía para poder impactar en la evolución de la población mayoritaria de cáncer colorrectal metastásico. Revisaremos en base a ejemplos concretos sus principales ventajas, inconvenientes y estrategias para su optimización futura [5, 6].

Tratamiento quirúrgico de la enfermedad metastásica del CCR

Miguel Ángel Gómez Bravo

Unidad de Cir HBP y Trasplantes

Hospital Universitario Virgen del Rocío

Sevilla

El cáncer colorrectal (CCR) es la tercera neoplasia maligna más frecuente del mundo, con una incidencia de 1,8 millones casos nuevos el año y es la segunda causa más frecuente de muerte por cáncer a nivel mundial.

De los pacientes con CCR, el 25% tienen metástasis hepáticas (MH) al momento del diagnóstico, el 50% la desarrollarán en el curso de su enfermedad y el 33% sólo tendrá metástasis en el hígado. La sobrevida natural de los pacientes con MH es de 6 a 12 meses con una sobrevida a 5 años de 10%, lo cual aumenta a 24-32 meses cuando son sometidos a QMT. Sin embargo, la resección de MH ofrece la mayor probabilidad de curación para pacientes en estadio IV, logrando actualmente sobrevidas a 5 años de 40%-45%, pero lamentablemente, sólo el 20% de los pacientes con MHCCR se consideran resecables.

La resección en MH es una técnica segura, no exenta de mortalidad (2%) ni morbilidad (20-30%) hoy en día. Estas cifras han permitido ampliar las estrategias para lograr el R0 (márgenes microscópicos negativos) que ha demostrado ser lo más efectivo en términos de sobrevida a largo plazo.

¿Que entendemos por resecabilidad?

Los criterios de resecabilidad han tenido una evolución continua desde 1986 que Ekberg establece como MH resecables aquellos pacientes con menos de 4 lesiones, sin evidencia de enfermedad extrahepática y la posibilidad de obtener márgenes mayores a 1 cm. En 2016 en San Francisco el consenso de expertos, incorporó el término remanente hepático futuro y estableció que para considerar resecables las MHCCR, el remanente hepático debía tener un 20-25% del volumen hepático total o al menos 40% en caso de QMT preoperatoria u otro daño hepático conocido y tener al menos 2 segmentos hepáticos libres de enfermedad, cuya irrigación portal, arterial y el drenaje biliar permanezcan conservados.

Un nuevo consenso de expertos HPB el año 2012 incorporó nuevos conceptos oncológicos y técnicos a tener en consideración. La evaluación oncológica debería estar basada en la biología del tumor (carga tumoral, enfermedad extrahepática, respuesta a terapia neoadyuvante y perfil de mutaciones) y la evaluación técnica debe orientarse a la obtención de márgenes tumorales negativos, preservando un remanente hepático futuro con adecuada irrigación y drenaje vascular y biliar.

Con el advenimiento de terapias sistémicas más efectivas, terapias biológicas específicas, desarrollo de nuevas técnicas quirúrgicas, mayor desarrollo tecnológico y manejo perioperatorio, se han ampliado los criterios de resecabilidad para lograr el ansiado R0 de forma que actualmente es aceptado que una resección hepática puede ser óptima ante cualquier número de tumores, en cualquier localización en el hígado, incluso con enfermedad extrahepática estable y resecable pero con un remanente hepático futuro adecuado, incluso con compromiso venoso, pero que sea susceptible de resección o reconstrucción, sin olvidar el objetivo fundamental de lograr márgenes microscópicos negativos.

Remanente hepático futuro (RHF)

Es necesario prestar máxima atención al RHF para evitar la insuficiencia hepática postquirúrgica, de forma que cuando el remanente es inferior al 25% existe mayor riesgo de morbilidad relacionada con la insuficiencia hepática, tanto en pacientes con Función hepática normal como tras el uso de quimioterapia neoadyuvante que produce toxicidad hepática, por lo que en estos últimos pacientes se requiere un RHF de > 30% y en el caso de hígados cirróticos que supone un grado de disfunción mayor el remanente debe ser de > 40%. Existen estrategias para aumentar el RHF como es la

1. Embolización portal y ligadura portal: Inducen atrofia en los segmentos que serán resecados a la vez de una hipertrofia del RHF entre la 4 a 6 semanas tras el procedimiento. Tiene la limitación de que 20-30% de los pacientes sufren progresión de la enfermedad en este intervalo y no son resecados posteriormente.

2. Hepatectomía en dos tiempos: Se realiza en lesiones multifocales bilobares. Consiste en 2 etapas quirúrgicas, primero se resecan las metástasis más pequeñas en el RHF y de forma concomitante se realiza la ligadura portal o embolización contralateral. La segunda etapa es posterior al periodo de hipertrofia, en que se reseca el lóbulo embolizado y con mayor masa tumoral habitualmente.

3. ALPPS “Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation for Staged Hepatectomy”: El objetivo de esta técnica es aumentar el RHF en menos tiempo para evitar la progresión de la enfermedad durante el tiempo de espera. La primera etapa consiste en la transección entre el hígado que se resecará y el RHF, la metastasectomía de las lesiones pequeñas en el RHF si hiciese falta y la ligadura portal contralateral para minimizar el flujo entre los lóbulos. El intervalo de espera es de 7 a 10 días, donde debe ocurrir una rápida hipertrofia del remanente y posterior a este período se realiza la resección del lóbulo hepático al que se ligó la vena porta.

Márgenes oncológicos: Históricamente el margen oncológico para lograr R0 debía ser mayor a 1 cm. Con los estudios de Pawlik el año 2005 y E. Sadot 2015, se objetivó que los márgenes inferiores a 1 mm tenían peor supervivencia, pero márgenes subcentimétricos mayores a 1 mm no tenían impacto negativo en la supervivencia, ni en el riesgo de recurrencia, por ello actualmente el objetivo terapéutico es lograr márgenes > 1 mm.

Estrategia en metástasis hepáticas sincrónicas vs metacrónicas

Según el momento de presentación de la MH en relación con el tumor primario las podemos denominar en metacrónicas y sincrónicas, estando asociadas estas últimas a peor pronóstico. Las MH metacrónicas no difieren técnicamente del manejo de otras resecciones hepáticas.

En MH sincrónicas existe controversia con respecto al orden del manejo: tumor primario, MH o neoadyuvancia. Primero se debe considerar si tumor primario es sintomático (sangrado, obstrucción, perforación), ya que estos pacientes deben ser manejados con “abordaje clásico” (primero el colon) y posteriormente las MH, por el riesgo de complicación.

Cuando el tumor primario es asintomático, se debe definir si se realizará la resección de colon e hígado en un tiempo, o en diferido. La posibilidad de abordaje en un tiempo está limitada por la necesidad de una cirugía compleja o extensa de alguna de las lesiones hepáticas, ya que esto se asocia a mayor morbilidad, por lo cual no es lo más recomendado.

En la estrategia diferida, se debe tener en cuenta para la decisión la carga tumoral y la posibilidad de lograr R0, existiendo las opciones de abordaje clásico o hígado primero. En enfermedad hepática extensa probablemente no se logre R0 en una sola cirugía, por lo que estos pacientes se beneficiarían del manejo clásico para poder completar esquemas de neoadyuvancia, y viceversa en caso de extenso compromiso del tumor primario con adenopatías positivas.

Resecciones anatómicas (RA) vs preservación de parénquima (PP)

Inicialmente se consideraba que las RA eran la regla en patología neoplásica. Sin embargo, diversos estudios no han demostrado diferencias en sobrevida global, sobrevida libre de enfermedad o márgenes comprometidos entre RA y PP. La PP (resecciones económicas) han demostrado menor tasa de morbilidad global, menor riesgo de fallo hepático postquirúrgico y menor necesidad de cuidados intensivos postoperatorios. Además, tienen la ventaja de favorecer las re-resecciones en caso de recurrencia, siendo actualmente el estándar.

Desaparición de metástasis (Missing-metastasis)

Existe un grupo de pacientes que posterior al tratamiento con quimioterapia presentan respuesta radiológica completa (5-38% de los casos). La posibilidad de encontrar estas metástasis en el intraoperatorio ocurre hasta en el 40%, a pesar del uso de ecografía intraoperatoria. Se ha logrado aumentar la tasa de detección con agentes de contraste específicos de hepatocitos o el uso de potenciadores de imagen intraoperatoriamente. La problemática que esto supone es conocer el grado de concordancia entre la respuesta radiológica completa y la respuesta patológica completa, y que supone en el tiempo. Se ha reportado que 25-45% de los pacientes con respuesta radiológica completa tienen enfermedad macro/microscópica residual al momento de la resección. Actualmente, existe controversia respecto a resecar o no el territorio donde se encontraban las metástasis antes de desaparecer. Si bien la recurrencia de estas es elevada, en ocasiones es técnicamente difícil precisar el sitio de la resección y, por lo tanto, podría ser más recomendable la cirugía de la cicatriz solamente en casos de reaparición o fácil acceso. Alternativamente, previo a recibir quimioterapia se podrían marcar con coils especiales percutáneos aquellas con alto riesgo de desaparecer como las metástasis pequeñas (< 1 cm), múltiples y bilobares e intrahepáticas, de forma que esta señal favorecería su identificación mediante ultrasonografía intraoperatoria.

Re-resecciones

El 60-70% de los pacientes con MHCRC operadas van a recurrir. El 30% lo hará en el hígado. La re-resección es una cirugía técnicamente más demandante, pero con una morbimortalidad similar a la primera resección y que alcanza sobrevida a 5 años de 30%, por lo que es una estrategia válida y segura de tratamiento.

Resecciones laparoscópicas y Robóticas

Los primeros reportes de resecciones laparoscópicas hepáticas (RLH) mostraban hasta 10% de mortalidad, por lo cual durante el desarrollo de la técnica ha sido fundamental la selección adecuada de pacientes. Actualmente, centros especializados reportan mortalidad de 2% con tasas de conversión de 5%.

En general, existen condiciones favorables para RLH tanto del tumor (menores de 5 cm, localizaciones periféricas) como del tipo de resección (ej.: segmentectomías laterales izquierdas). Los criterios de Iwate clasifican a los pacientes según tamaño tumoral, localización, proximidad a vasos mayores, extensión de la resección, incorporación de técnica mano asistida y función hepática previa y les asignan un índice que predice dificultad.

En el estudio randomizado OSLO-COMET (2018), que incluyó 280 pacientes, las RLH tuvieron una menor tasa de morbilidad que las resecciones abiertas. No hubo diferencias en compromiso de los márgenes, tiempo operatorio, necesidad de transfusiones. Sin diferencia significativa en mortalidad a 90 días.

RLH en hepatectomías mayores, deben ser realizadas en centros especializados, donde se ha desarrollado la técnica de forma segura.

En conclusión, el tratamiento actual de las metástasis hepáticas de origen colorrectal debe ser discutido en un equipo multidisciplinario que incluya radiólogos intervencionistas, oncólogos, gastroenterólogos y cirujanos de hígado y colorrectal. Dado la variedad de estrategias y técnicas para lograr R0 en la enfermedad metastásica del hígado, es fundamental no descartar a los pacientes potenciales candidatos a resección sin antes haber pasado por el comité multidisciplinario. El trasplante de hígado aparece como una alternativa más para lograr este objetivo.

NOTAS

This image shows a single sheet of white paper with horizontal ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

¿Cuál es la mejor estrategia terapéutica en enfermedad oligometastásica?: A propósito de un caso clínico. Tratamiento Percutáneo Locorregional

José Urbano García

Radiólogo Vascular e Intervencionista

Hospital Ramón y Cajal, Madrid

Los tratamientos locorregionales de las metástasis hepáticas en el carcinoma colorectal (CRCLM) incluyen las ablaciones tumorales percutáneas guiadas por imagen y los tratamientos locorregionales propiamente dichos. Los tratamientos locoregionales engloban la radioembolización (RE) y la quimioembolización (QE) transarteriales que se aplican mediante cateterización selectiva de la arteria hepática. En el caso del CCLM, y al contrario de lo que ocurre con el hepatocarcinoma, la QE es un tratamiento marginal con mínima evidencia, pobres resultados y en claro desuso. La RE sin embargo es un tratamiento en auge con resultados prometedores tanto como técnica ablativa como tratamiento localmente curativo, sin embargo está por ver cuál es su lugar exacto dentro del algoritmo terapéutico del paciente con metástasis hepáticas colorectales. En líneas generales tanto la RE como la QE son complementarios al tratamiento sistémico y se aplican sin impedir o comprometer tratamientos sistémicos o quirúrgicos (1).

La termoablación percutánea es un tratamiento localmente curativo con escasa morbilidad que compite con la cirugía para el tratamiento de metástasis hepáticas menores o iguales a 3 cm. El objetivo es conseguir un A0 que sería equivalente al R0 quirúrgico. Por este motivo la ablación percutánea es hoy una herramienta fundamental en el manejo de la enfermedad oligometastásica (2). Este tratamiento básicamente consiste en colocar una aguja en el centro del nódulo a diana. Estas agujas de bajo perfil depositan energía en las células tumorales destruyéndolas. Dentro de las tecnologías ablativas la radiofrecuencia (RF) es la que primero se desarrolló, pero actualmente y en el caso del hígado no cirrótico, ha sido sustituida por la termoablación con microondas (MW) que es más rápida, más potente y consigue con menos esfuerzo márgenes de seguridad adecuados. Las contraindicaciones de la termoablación son pocas y solamente el contacto directo entre la metástasis y el colon derecho o el contacto con la vía biliar principal se considera contraindicación absoluta para aplicar esta terapia. Afortunadamente para las contraindicaciones de la termoablación térmica tenemos hoy una tercera tecnología ablativa de reciente desarrollo que es la electroporación Irreversible (IRE) y que puede ser aplicada con seguridad en localizaciones de riesgo. El problema con la IRE es que todavía no ha sido validada como tratamiento ablativo, es más cara y requiere colocar entre 2 y 3 agujas en el seno del nódulo tumoral para conseguir el mismo efecto que la RF o las MW. La crioterapia, que es la tercera tecnología de ablación térmica, es muy útil en tumores renales y prostáticos pero no aporta en el hígado ventajas frente a las anteriores.

La ablación térmica con RF o MW ha demostrado en estudios en animales, in vitro y en explantes postquirúrgicos, la necrosis completa del tejido tratado. Es este el punto fuerte de la termoablación percutánea frente a la SBRT. Como punto débil está la imposibilidad de confirmar inmediatamente después de la una ablación el resultado anatomopatológico sin poder tener la certeza de haber conseguido o no bordes libre. Esta certeza la tendremos evolutivamente con las pruebas de imagen.

El EORTC-CLOCC trial fue más allá y apunta a que el “debulking” de las CCLM bien con hepatectomía o bien con termoablación prolongará la vida de estos pacientes independientemente de que se consiga el A0 o el R0 hepáticos (3). Este concepto, si finalmente se confirma, será revolucionario para la termoablación pues su aplicación será útil para un grupo mucho mayor de pacientes. Hay que señalar además que la termoablación es aplicable en un porcentaje alto de pacientes que ya han recibido varias hepatectomías y ya no son candidatos a nuevas cirugías hepáticas.

Otro avance tecnológico que está marcando un cambio sustancial en estos tratamientos es desarrollo y disponibilidad en el mercado dese hace poco tiempo de diferentes robots o sistemas de guiado y control de punción aptos para ser usados en TAC o en fluoroscopia. Unos se basan en rayos infrarrojos y otros en sensores electromagnéticos, en cualquier caso ambos sistemas han resultado ser muy efectivos. Con ellos se puede hoy colocar la punta de una aguja prácticamente en cualquier localización del hígado de manera muy precisa. De esta manera el factor operador dependiente que existía cuando se utilizaba la ecografía como método de guía de punción queda superado. Estos robots además utilizan la fusión de imágenes que nos permite localizar con fiabilidad aquellas lesiones que en TAC convencional no son visibles y que solo se habían diagnosticado previamente con resonancia o TAC con contraste (4).

En definitiva podemos resumir que las terapias locorregionales son tratamientos mínimamente invasivos, con escasas complicaciones, que complementan la cirugía y la terapia sistémica y con los que el oncólogo y el paciente pueden ganar tiempo en la espera de tratamientos moleculares o biológicos definitivos que sean capaces de curar realmente la enfermedad.

REFERENCIAS

1. R. Vera, E. González-Flores, C. Rubio, J. Urbano, M. Valero Camps, J. J. Ciampi-Dopazo, J. Orcajo Rincón, V. Morillo Macías, M. A. Gomez Braco, G. Suarez-Artacho. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. Clinical and Translational Oncology 2020; 22:647–662.
2. Puijk et al. Colorectal liver metastases: surgery versus thermal ablation (COLLISION) - a phase III single-blind prospective randomized controlled trial. BMC Cancer 2018; 18:821.
3. Ruers T, Van Coevorden F, A PuntCj et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II TrialJ Natl Cancer Inst 2017 109(9): djx015.
4. de Baère T, Roux C, Deschamps F, Tselikas L, Guiu B. Evaluation of a new CT-guided robotic system for percutaneous needle insertion for thermal ablation of liver tumors: a prospective pilot study. Cardiovasc Intervent Radiol. 2022. Doi:10.1007/s00270-022-03267-z.

NOTAS

¿Cuál es la mejor estrategia terapéutica en enfermedad oligometastásica?: A propósito de un caso clínico. Tratamiento sistémico

M^a José Ortiz. *Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. España*

El 20% de los pacientes con CCR tiene metástasis en el momento del diagnóstico, mientras que hasta el 50% de ellos desarrollarán metástasis metacrónicas durante y después del tratamiento. Aproximadamente entre el 5 y el 10% de todos presentará enfermedad oligometastásica de forma indolente y con expectativas de supervivencia prolongada a largo plazo.

A pesar del interés en definir la enfermedad oligometastásica, descrito por primera vez en 1995 por Hellman y Weichselbaum, todavía existe heterogeneidad en la definición actual. No obstante, hubo consenso en la presencia de una hasta cinco lesiones y en no más de tres localizaciones metastásicas, que pueden tratarse de forma segura y con el tumor primario controlado opcionalmente.

En este contexto, el papel del equipo multidisciplinar es crucial para garantizar una correcta estrategia terapéutica, que permita la combinación de diferentes modalidades de cirugía, terapias sistémicas y técnicas locales (Radioterapia estereotáxia extracraneal (SBRT), ablación térmica, quimioembolización transarterial (TACE) y radioterapia interna selectiva (SIRT)), que impacten directamente en la supervivencia y la calidad de vida, seleccionando aquellos pacientes que sean susceptibles de tratamientos locorregionales potencialmente curativos.

Centrándonos en el tratamiento sistémico de la enfermedad oligometastásica, es considerado el estándar como estrategia de primera línea, especialmente en pacientes con perfil mutacional de mal pronóstico. Esta elección está basada en factores relacionados con el paciente, estado funcional, fragilidad, comorbilidad, objetivos y preferencias, factores moleculares y pronósticos.

En pacientes con características pronósticas favorables y enfermedad metastásica confinada en un solo órgano, se debe valorar cirugía como primera opción. En aquellos casos, donde la información pronóstica es desfavorable la quimioterapia perioperatoria o adyuvante con doblete de quimioterapia basada en oxaliplatino sin agente biológico está recomendada.

A pesar de no disponer de estudios randomizados exclusivos de esta población específica, cuando la enfermedad está más extendida, se inicia tratamiento con quimioterapia de inducción basada en la combinación de quimioterapia asociada a terapia dirigida en función del perfil mutacional y lateralidad.

En este contexto, la evaluación precoz de respuesta cada 8-10 semanas es crucial, para evitar sobretratamientos y toxicidad indeseable, siendo considerada la respuesta o estabilización un fuerte predictor de pronóstico favorable, lo que justificaría el refuerzo posterior del control local.

Finalmente, el avance en el conocimiento de la biología molecular de esta situación de oligometástasis, concretamente la evaluación dinámica del perfil mutacional a lo largo del proceso de la enfermedad, nos podrá apoyar como guía en la adecuada toma de decisiones tanto en la terapia sistémica, valoración quirúrgica como en la elección de terapias locales.

Gervantes A et al. ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2023 Jan;34(1):10-32.

Carconi C et al. The management of oligometastatic disease in colorectal cancer: Present strategies and future perspectives. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2023 Jun;186:103990.

Chandy ETJ. et al. The multidisciplinary management of oligometastases from colorectal cancer: a narrative review. *Ann Palliat Med*. 2021 May;10(5):5988-6001.

Ottiano A et al. Study of Ras Mutations' Prognostic Value in Metastatic Colorectal Cancer: STORIA Analysis. *Cancers (Basel)*. 2020 Jul 16;12(7):1919. doi: 10.3390/cancers12071919. PMID: 32708575; PMCID: PMC7409181.

Fernández Montes A et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the systemic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). *Clin Transl Oncol*. 2023 Sep;25(9):2718-2731.

[illegible]

Is neoadjuvant the future of localized colon cancer?

Jenny F Seligmann. *Leeds Institute of Medical Research. University of Leeds.
United Kingdom*

In this presentation I will cover the rationale and evidence base behind giving neoadjuvant treatment for locally advanced colon cancer. I will discuss the results of completed trials, including the FOxTROT Trial and the implications for routine patient care. Furthermore I will discuss not only chemotherapy, but targeted treatments and immunotherapy.

To finish I will review ongoing studies in the neoadjuvant setting and the potential for translational research.

NOTAS

Algoritmo de tratamiento del cáncer de recto localizado

M^a José Safont. *Oncología Médica. Consorcio Hospital General Universitario de Valencia*

El cáncer de recto supone aproximadamente un tercio de los pacientes que se diagnostican de cáncer colorrectal, su localización y evolución natural le confieren un especial riesgo de recidiva locorregional con un abordaje terapéutico diferente en la enfermedad localmente avanzada al del cáncer de colon. En las últimas décadas la estandarización de la escisión total del mesorrecto (ETM) como técnica quirúrgica de elección, asociada a las estrategias de quimioradioterapia (QTRT) o radioterapia de ciclo corto (SCRT) neoadyuvantes consiguieron reducir significativamente las recidivas locales (5-8% a 5 años) y la necesidad de colostomías definitivas. Pese a la mejora en el control local de la enfermedad, las recidivas a distancias continúan siendo el caballo de batalla en esta patología por lo que en los últimos años se han desarrollado ensayos randomizados con estrategias de tratamiento neoadyuvante total (TNT) buscando reducir el desarrollo de metástasis y mejorar la supervivencia global de los pacientes.

Actualmente disponemos de 2 estrategias de TNT en el tratamiento del CRLA: la de consolidación, basada en los resultados del estudio RAPIDO (1) y la de inducción, basada en los resultados del estudio PRODIGE 23 (2). El estudio RAPIDO es un estudio randomizado que comparó la QTRT estándar seguida de QT adyuvante tras la cirugía frente a la SCRT seguida de 4 meses de CAPOX o FOLFOX previo a la cirugía en pacientes con CRLA T4, N2, con ganglios laterales afectos, EMVI+ o afectación de la FMR (pacientes todos de mal pronóstico). En este estudio se observó una diferencia significativa a favor de la estrategia de TNT en el fallo al tratamiento relacionado con la enfermedad (30.4% vs 23.7%, HR 0.75), objetivo principal del estudio. También se consiguió por primera vez una reducción de las recidivas a distancia (26.8% vs 20%, HR 0.69) y un aumento de las respuestas completas patológicas (14.3% vs 28.4%) ambas estadísticamente significativas. No se observaron diferencias significativas en la cirugía R0, en la supervivencia global, la toxicidad ni en la calidad de vida. Sin embargo, sí se observó una tendencia a una mayor tasa de recidivas locales en la rama experimental que fue estadísticamente significativa en el seguimiento a 5 años publicado recientemente (3). El estudio PRODIGE 23 comparó FOLFOXIRI x 6 ciclos seguido de QTRT frente a la QTRT neoadyuvante en pacientes con CRLA T3-T4 seguido en ambas ramas de QT de adyuvante. Pese a la toxicidad, el esquema no compromete la cumplimentación con una mayor tasa de pRC, SLE y SL de metástasis. En el seguimiento a 5 años se confirman estos resultados observándose por primera vez un aumento significativo de la SG en la rama experimental (4).

Las guías internacionales contemplan actualmente tanto la QT de consolidación como la QT de inducción como un estándar de tratamiento en pacientes con CRLA (5), aunque todavía quedan muchas cuestiones sin respuesta: que pacientes se benefician más de una u otra estrategia, en cuales realizar QRT neoadyuvante o SCRT, si realizar QT de inducción o consolidación y con qué esquema de QT (doblete o triplete).

La estrategia de TNT lleva asociado un aumento significativo en la tasa pRC que ronda el 30%. Esta circunstancia, asociada al impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes sometidos a la cirugía del CR ha hecho que se vaya implementado cada vez más, protocolos de manejo conservador a pesar de la ausencia de ensayos randomizados. La evidencia se basa en series de tamaño pequeño a moderado de centros especializados. En 2019 se publicaron los datos de la base internacional Watch & Wait (IWW) que tiene como objetivo describir el resultado de la estrategia de W&W en un registro a gran escala de datos de pacientes individuales. Tras un seguimiento de 3.3 años de más de 880 pacientes se observan resultados muy interesantes con un 25% de recrescimiento mayoritariamente en los primeros 2 años con posibilidad de rescate quirúrgico y SLE y SG a 3 años superponibles a la de los pacientes intervenidos inicialmente (6). En ASCO 2020 se presentaron los resultados del estudio OPRA que analiza las diferentes estrategias de TNT: QT seguido de QT/RT neoadyuvante o viceversa, evitando la cirugía en los pacientes con cRC comparado con una cohorte histórica. Los resultados publicados en 2021 presentan una mayor tasa de preservación de órgano en los pacientes tratados con QTRT seguido de QT de consolidación (58% vs 43% a 3 años, $p=0.001$) sin diferencias en SLE, SL metástasis y cumplimentación del tratamiento (7). Parece complicado disponer en un futuro de estudios randomizados y en espera de resultados más maduros, esta estrategia puede considerarse de forma individualizada en centros con grupos multidisciplinares expertos, protocolos bien definidos y posibilidad de realizar un seguimiento estrecho con RM y rectoscopia trimestral los primeros 2 años. Recientemente se ha publicado consensos tanto nacionales como internacionales que pueden ayudar a la integración de esta estrategia (8,9).

De esta misma estrategia de preservación de órgano se pueden beneficiar también los pacientes con CR y alta inestabilidad de microsatélites. En 2021 se presentaron los resultados iniciales de 12 pacientes con CRLA y H-MSI tratados con dostarlimab, con un 100% de cRC y seguimiento posterior (10). Actualmente hay ensayos en marcha que establecerán el papel de la inmunoterapia en este contexto.

También se están desarrollando otras estrategias de tratamiento encaminadas a minimizar la toxicidad de los tratamientos multimodales, principalmente evitando la RT en función de la respuesta inicial al tratamiento de QT. Hasta la fecha disponíamos solo de pequeños estudios no aleatorizados (11). Los resultados tanto de resecabilidad como de supervivencia, junto con la posibilidad de evitar la toxicidad propia de la RT, la convertían en una estrategia interesante. En ASCO 2021 se presentaron los resultados del estudio español PIER, en pacientes RAS/BRAF/PI3K wt tratados con FOLFOX y panitumumab con ypRC del 33% y respuestas casi completas del 60% (12). En ASCO de este año se han presentado los resultados del estudio PROSPECT, que randomiza a pacientes con CR T2-3N0 y T3N1 a recibir tratamiento estándar con QTRT neoadyuvante vs FOLFOX x 6 ciclos seguido de cirugía si se observa respuesta $>20\%$. El estudio es positivo en su objetivo principal de no inferioridad en SLE para la rama sin RT (13). Estos resultados abren la puerta a evitar la RT en un grupo de pacientes con CR más localizado que en los estudios previamente descritos.

Debemos seguir avanzado en el manejo de estos pacientes de manera que consigamos los mejores resultados con la menor toxicidad posible y ello pasa por el manejo multidisciplinar, el enfoque individualizado de cada caso y la implicación de los pacientes en la toma de decisiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. 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.
2. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. 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.
3. Dijkstra EA, Nilsson PJ, Hospers GAP, et al. 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.
4. Conroy T, Etienne PL, Rio E, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: 7-year results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J Clin Oncol* 2023, suppl , abstract 3504.
5. R. Glynne-Jones, L. Wyrwicz, E. Tiret, et al. Rectal cáncer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann oncol* 2017; 28 (suppl 4): v22-40.
6. Van der Valk MJM, Hilling DE, Bastiaannet E, et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWW): an international multicentre registry study. *Lancet* 2018; 391: 2537-45.
7. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol*. 2022 Aug 10;40(23):2546-2556.
8. Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R, et al. International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2021;18(12):805-816.
9. Safont MJ, García-Figueiras R, Hernando-Requejo O, et al. Interdisciplinary Spanish consensus on a watch-and-wait approach for rectal cancer. *Clin Transl Oncol*. 2023. doi: 10.1007/s12094-023-03322-2.
10. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(25):2363-2376.
11. Francesco Sclafani, David Cunningham. Neoadjuvant chemotherapy without radiotherapy for locally advanced rectal cáncer. *Summary Future oncol* 2014; 10: 2243-2257.
12. Carlos Fernandez-Martos, Carles Pericay, Joan Maurel, et al. Phase II trial of neoadjuvant mFOLFOX 6 with panitumumab (P) in T3 rectal cancer with clear mesorectal fascia (MRF) and KRAS, NRAS, BRAF, PI3KCA wild type (4WT). GEMCAD 1601 PIER trial. *J Clin Oncol* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 3512-3512.
13. Basch E, Dueck AC, Mitchell SA, et al. Patient-Reported Outcomes During and After Treatment for Locally Advanced Rectal Cancer in the PROSPECT Trial (Alliance N1048). *J Clin Oncol*. 2023;41(21):3724-3734.

Biopsia líquida: Fortalezas y debilidades de la biopsia líquida para el manejo del cáncer colorrectal localizado

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

Hace más de 40 años que sabemos que los tumores liberan trozos de ADN al torrente sanguíneo. Sin embargo, no ha sido hasta esta última década que la tecnología de secuenciación ha mejorado su sensibilidad suficientemente como para poder detectar este ADN tumoral circulante (ctDNA), y en los últimos 5 años hemos visto una explosión en los estudios en biopsia líquida que se han plasmado con la recomendación por parte de sociedades clínicas (ESMO, NCI) y autoridades regulatorias (FDA), del 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. 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 pronóstico más potente, tanto en estadio II, estadio III como en metástasis hepáticas resecaadas. La sensibilidad para la detección de MRD, es decir, el porcentaje de pacientes con recurrencia que fueron ctDNA positivos, en el momento postoperatorio o postratamiento, es del 70%. Sin embargo, la sensibilidad para detectar MRD es mucho mayor (>85%) para las pruebas de ctDNA realizadas en muestras longitudinales durante la vigilancia, lo que indica que el análisis seriado de ctDNA puede superar algunas de las limitaciones relacionadas con los “falsos negativos”. En contraste, la especificidad clínica (el porcentaje de pacientes sin recaída que fueron ctDNA negativos) es muy alta (>90%) tanto en el momento posoperatorio como en el de vigilancia.

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 “tissue-agnostic”. Los primeros secuencian el ADN del tejido tumoral, y seguidamente secuencian la sangre exclusivamente en búsqueda de las mutaciones detectadas en el tejido tumoral. Por otro lado, los test “tissue-agnostic”, 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.

La validez clínica de la biopsia líquida para detectar MRD ha sido pues ampliamente demostrada. Su utilidad clínica está siendo estudiada en ensayos clínicos randomizados, que estudian la personalización del tratamiento adyuvante en base a los resultados de la biopsia líquida postoperatorio o postratamiento. 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 supervivencia sigue siendo 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 metástasis hepáticas colorrectales resecaadas y en estadio II, III.

NOTAS

This image shows a single sheet of white paper with horizontal blue or grey ruling lines. The lines are evenly spaced and run across the width of the page. There are no margins, text, or other markings on the paper.

The therapeutic itinerary in metastatic Colorectal Cancer

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

The treatment of metastatic colorectal cancer has evolved clearly over the last 2 decades towards an individualized and personalized treatment in a real continuum of care.

More and more factors determine the therapeutic choices in the first line treatment: the goals of the treatment and the expectations of the patient are important initial determinants for the selection of the treatment strategy. The molecular profile and the localization of the primary tumor, the tumor burden, the biology of the disease, as well as the comorbidity, the general condition, organ function, performance status of the patient, the toxicity profile of the treatment regimens and socioeconomic environment determine the therapeutic algorithm.

The strategic choices in the first line treatment determine the algorithm of the therapeutic scheme and the choices for second, third and later lines of treatment in a continuum of care. Indeed a clear correlation is found between survival and the number of active regimens is found. Very important is this itinerary is obviously the molecular profile of the tumor, with essential factors being the knowledge on dMMR/pMMR status, RAS mutation status (including KRAS G12C), BRAF V600E status as well the search for HER2 positivity, NTRK fusion and rare molecular alterations.

With an optimized itinerary the median survival in patients with not-resectable metastatic colorectal cancer has also increased with now values of 38-42 months, in patients with left sided pMMR, RAS- and BRAF-wild type metastatic colorectal cancer. However, further progress is certainly needed.

Tratamiento del anciano frágil con cáncer colorrectal metastásico

Javier Sastre. *Servicio de Oncología Médica. HC San Carlos de Madrid*

Los pacientes ancianos están habitualmente infrarrepresentados en los ensayos clínicos, a pesar de que en los últimos años se ha hecho un esfuerzo importante en su progresiva inclusión en los mismos y en la realización de ensayos fase II y en menor medida fase III en este segmento de población.

En el cáncer colorrectal metastásico, la última actualización de la guía ESMO-ASIA, recomienda una evaluación inicial de la condición física del paciente para establecer su algoritmo terapéutico en función de esta, parámetros clínicos y biológicos, y la finalidad del tratamiento. No obstante, no hace una clara definición de que se considera paciente frágil. Existe una tendencia a equiparar ancianidad con fragilidad o a definir fragilidad mediante la escala ECOG/PS pero ninguno de estos parámetros define la fragilidad. El concepto “paciente anciano” es subjetivo y depende de parámetros socioculturales y de una mezcla de factores relacionados con la salud pero también sociales y económicos. En oncología geriátrica, la “edad funcional” y no la “edad cronológica” debe ser la base para la toma de decisiones en este subgrupo de pacientes. La “Evaluación Geriátrica Exhaustiva” es la herramienta base para determinar la edad funcional de los pacientes ancianos con cáncer. Supone una evaluación de la actividad física, enfermedades crónicas y su tratamiento, estado cognitivo, nutricional, estado de ánimo, reacción al stress y soporte social y familiar. Todo ello, a través de complejos cuestionarios que requieren un conocimiento profundo de la geriatría como especialidad y que suponen una importante dedicación en términos de tiempo con el paciente, lo que dificulta su implementación dentro de la dinámica de trabajo del oncólogo médico. De hecho, una encuesta entre oncólogos médicos que tratan pacientes ancianos con cáncer reveló que solo el 13% de ellos utilizaban de forma rutinaria dicha evaluación geriátrica para la toma de decisiones terapéuticas. Una opción razonable consiste en la realización de cuestionarios de despistaje de fragilidad tipo G-8, VES-13 o Escala FRIL y referir a un equipo de geriatría oncológica aquellos pacientes con sospecha de criterios de fragilidad para una evaluación mas exhaustiva. Esta evaluación geriátrica ha demostrado tener un valor pronóstico para la supervivencia de los pacientes, y también un valor predictivo de la toxicidad que pueden generar los tratamientos oncológicos en esta población frágil, lo cual supone una información crucial para definir el tratamiento óptimo para cada paciente de forma individual.

Múltiples subanálisis de ensayos fase III que incluyen población anciana y no anciana, y ensayos prospectivos fase II en población anciana, que habitualmente incluyen pacientes ancianos con ECOG 0-1 y con escasas comorbilidades, concluyen que los ancianos que podríamos denominar como “robustos” pueden ser tratados con los mismos esquemas que los pacientes no ancianos, ya que obtienen un beneficio similar con un incremento en la toxicidad aceptable en líneas generales. No obstante, es difícil extrapolar estos datos a la población “anciana frágil” donde los efectos adversos pueden ser notablemente mayores y condicionar no solo las expectativas de vida de los pacientes sino también su calidad de vida. Un meta-análisis de ensayos randomizados que evalúa el beneficio en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) de añadir a las fluoropirimidinas, bien bevacizumab, bien oxaliplatino o bien irinotecan en pacientes ancianos > 70 años, concluye que la adición de bevacizumab prolonga la SLP y la SG, pero que la adición de oxaliplatino o irinotecan solo prolonga la SLP sin impacto en la SG. Por ello, la adición de estos citostáticos debe ser individualizada y discutida con el paciente y fundamentalmente tras una “Evaluación Geriátrica Exhaustiva”.

Algunos estudios fase II han explorado la opción de combinaciones de dosis reducidas de oxaliplatino con fluoropirimidinas y bevacizumab en pacientes ancianos. Los datos de SLP y SG son interesantes y la toxicidad manejable, si bien no son estudios comparativos. El ensayo fase II comparativo NORDIC-9 en población frágil, obtiene un beneficio en SLP con un esquema de dosis reducidas de oxaliplatino + S1 frente a S1 solo pero no un incremento de la SG.

Tras la introducción de bevacizumab en el arsenal terapéutico del cáncer colorrectal metastásico, la combinación de fluoropirimidinas + bevacizumab despertó interés en la comunidad oncológica como alternativa al tratamiento con fluoropirimidinas solas en la población anciana, especialmente la población anciana frágil. Varios estudios fase III han mostrado que la combinación prolonga la SLP y en alguno de ellos también la SG. Un meta-análisis de estos estudios concluye que además del incremento en SLP se obtiene una prolongación de la SG. Por ello, la combinación de bevacizumab + fluoropirimidinas (5-FU, capecitabina o S1) es el esquema probablemente más utilizado en la población anciana frágil con cáncer colorrectal metastásico.

Existe una menor experiencia con los fármacos anti-EGFR en población anciana con cáncer colorrectal metastásico sin mutación del gen RAS. Estudios fase II han mostrado que tanto cetuximab como panitumumab tienen actividad en monoterapia con tasas de respuesta entre 10-15%, y que quizá la asociación con fluoropirimidinas puede incrementar la SLP. Está en marcha el estudio randomizado MONARCC para comparar 5-FU/LV frente a 5-FU/LV + Panitumumab en población anciana. Recientemente, el estudio PANDA sugiere que la administración de Panitumumab + 5-FU/LV consigue SLP y SG comparable al mismo esquema + oxaliplatino y comparable a otros esquemas habituales de poliquimioterapia en pacientes ancianos "robustos" con menor toxicidad y podría ser una buena alternativa para dicho subgrupo de pacientes.

El estudio fase III SOLSTICE comparó capecitabina + bevacizumab frente a TAS-102 + bevacizumab en un estudio fase III con objetivo de superioridad de TAS 102. Aunque el objetivo no se cumplió, las curvas de SLP y SG sugieren resultados muy similares y en pacientes con deficiencia de DPYD o comorbilidad cardíaca severa que contraindique el uso de fluoropirimidinas, TAS-102 + bevacizumab puede ser una alternativa a valorar.

Por último, en cuanto a la evaluación de biomarcadores, las guías actuales recomiendan la determinación de la expresión de proteínas reparadoras de DNA (MMR), junto a las mutaciones de RAS en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico para la correcta planificación terapéutica. Alrededor de un 2-3% de los pacientes presentan deficiencia de alguna de las proteínas reparadoras, lo que se conoce como fenotipo dMMR, que da origen a tumores hipermutados donde la inmunoterapia ha demostrado un beneficio muy superior a la quimioterapia, y con menos efectos adversos, por lo que la administración de pembrolizumab en monoterapia debe ser de elección en población tanto robusta como frágil.

BIBLIOGRAFÍA

- Amandine Gouverneur, Francesco Salvo, Driss Berdaï et al. Inclusion of elderly or frail patients in randomized controlled trials of targeted therapies for the treatment of metastatic colorectal cancer: A systematic review. *J Geriatr Oncol* 2018;9:15-23.
- Daniel Boakye, Bettina Rillmann, Viola Walter et al. Impact of comorbidity and frailty on prognosis in colorectal cancer patients: A systematic review and meta-analysis *Cancer Treatment Reviews* 64 (2018) 30–39.
- Arti Hurria, Kayo Togawa, Supriya G. et al. Predicting Chemotherapy Toxicity in Older Adults With Cancer: A Prospective Multicenter Study. *JCO* 2011;29:3457-3465.
- C. M. Lund, K. K. Vistisen, C. Dehlendorff et al. The effect of geriatric intervention in frail elderly patients receiving chemotherapy for colorectal cancer: a randomized trial (GERICO). *Br J Cancer* 2021;124:1949-1958.
- Erika Correa, Timothy Lindsay, Efrat Dotan. Management of metastatic colorectal carcinoma in older adults, balancing risks and benefits of novel therapies. *Drugs aging* 2021;38:639-654.
- Gemma Soler-Gonzalez, Javier Sastre-Valera, Antonio Viana-Alonso et al. Update on the management of elderly patients with colorectal cancer. *Clinical and Translational Oncology* <https://doi.org/10.1007/s12094-023-03243-0>.
- Thierry Landre, Emilie Maillard et al. Impact of the addition of bevacizumab, oxaliplatin, or irinotecan to fluoropyrimidin in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer in elderly patients. *International Journal of Colorectal Disease* (2018) 33:1125–1130.
- David Cunningham, Istvan Lang, Eugenio Marcuello et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): an open-label, randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1077–85.
- Matthew T Seymour, Lindsay C Thompson, Harpreet S Wasan et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet*. 2011 May 21; 377(9779): 1749–1759.
- B. Winther, Soren Moller b, Eva Hofslí et al. Prognostic value of baseline functional status measures and geriatric screening in vulnerable older patients with metastatic colorectal cancer receiving palliative chemotherapy – _The randomized NORDIC9-study Gabor. *Journal of Geriatric Oncology* 14 (2023) 101408.
- Aya Kato, Norikatsu Miyosi, Toru Ohtsuru et al. A Phase II Study of Dose-reductive XELOX Plus Bevacizumab in Elderly or Vulnerable Patients with Metastatic Colorectal Cancer (MCSGO-1202). *Anticancer Res* 42: 1859-1865 (2022).
- Marine Gilabert, Pauline Ries , Brice Chanez et al. Place of anti-EGFR therapy in older patients with metastatic colorectal cancer in 2020. *Journal of Geriatric Oncology* 11 (2020) 1229–1236.
- Tetsuji Terazawa, Takeshi Kato, Masahiro Goto et al. The Phase II Study of Panitumumab in Chemotherapy-Naïve Frail or Elderly Patients with RAS Wild-type Colorectal Cancer: OGSG 1602 Final Results. *The Oncologist*, 2023, 28, e565–e574.
- Sara Lonardi, Cosimo Rasola, Riccardo Lobefaro et al. Initial Panitumumab Plus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin or Plus Fluorouracil and Leucovorin in Elderly Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The PANDA Trial by GONO Foundation. *JCO* 2023;doi:10.1200/JCO.23.00506 online ahead of print.
- T. Aparicio, O. Bouche, J. Taieb et al. Bevacizumab chemotherapy versus chemotherapy alone in elderly patients with untreated metastatic colorectal cancer: a randomized phase II trial— PRODIGE 20 study results for PRODIGE 20 Investigators‡. *Annals of Oncology* 29: 133–138, 2018.
- J. Sastre, B. Massuti , G. Pulido et al. First-line single-agent panitumumab in frail elderly patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer and poor prognostic factors: A phase II study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours *European Journal of Cancer* (2015) 51, 1371– 1380.
- J. Sastre, C. Grávalos, F. Rivera et al. First-Line Cetuximab Plus Capecitabine in Elderly Patients with Advanced Colorectal Cancer: Clinical Outcome and Subgroup Analysis According to KRAS Status from a Spanish TTD Group Study. *Oncologist* 2012;17:339-345.
- J. Sastre, E. Aranda, C. Grávalos et al. First-line single-agent cetuximab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. A phase II clinical and molecular study of the Spanish group for digestive tumor therapy (TTD). *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 77 (2011) 78–84.

NOTAS

[illegible]

Medicina de precisión en cáncer colorrectal: ¿Realidad o ficción?

Dra. Elena Elez

Departamento de Oncología Médica

Hospital Universitario Vall d'Hebron Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO)

Barcelona

Entendemos la medicina personalizada como proporcionar “al paciente correcto el medicamento correcto en la dosis correcta en el momento correcto”. En términos más generales, la medicina personalizada puede considerarse como la adaptación del tratamiento médico al individuo considerando características, necesidades y preferencias del paciente durante todas las etapas de la atención, incluida la prevención, el diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento. El concepto **medicina de precisión** es quizás la mayor traducción de la medicina personalizada siendo considerado como el uso de datos genómicos, epigenéticos, de exposición y otros datos para definir patrones individuales de la enfermedad, lo que potencialmente conduce a un mejor tratamiento individual. De este modo, la medicina de precisión implicará de forma necesaria, el empleo de tests moleculares. Así pues, la implementación de la medicina de precisión en el desarrollo farmacológico ha llevado a que las agencias reguladoras (FDA, EMA) regulen y aseguren la exactitud de los test de secuenciación de nueva generación de modo que clínicos y pacientes puedan recibir y emplear datos fiables y clínicamente relevantes para la toma de decisiones.

El tratamiento del cáncer colorrectal ha incorporado este abordaje y esta nueva tecnología para la toma de decisiones. Hoy en día, se emplean datos fenotípicos como es la localización del tumor primario, genómicos como es el estado mutacional de KRAS, NRAS, BRAF o determinación de expresión proteica como es el caso de HER2 o la inestabilidad de microsatélites. Sin embargo, resta todavía mucho por cubrir dentro del concepto de medicina de precisión para considerar que es ya una realidad en el algoritmo terapéutico del cáncer colorrectal como es papel del exposoma propio de cada individuo o el abordaje de la enfermedad desde un punto de vista dinámico.

REFERENCIAS

1. <https://www.fda.gov/medical-devices/in-vitro-diagnostics/precision-medicine>.
2. <https://www.ema.europa.eu/en/glossary/personalised-medicine>.
3. Cervantes A, Adam R, Rosselló S et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2023 Jan;34(1):10-32.
4. Mosele F, Remon J, Mateo J et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1491-1505.
5. Akimoto N, Ugai T, Zhong R et al. Rising incidence of early-onset colorectal cancer - a call to action. Nat Rev Clin Oncol. 2021 Apr;18(4):230-243.
6. Pascual J, Attard G, Bidard FC et al. ESMO recommendations on the use of circulating tumour DNA assays for patients with cancer: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. Ann Oncol. 2022 Aug;33(8):750-768.

Caso Clínico Multidisciplinar: Cáncer de colon derecho MSI-H y carcinomatosis peritoneal Tratamiento sistémico

Julia Alcaide. *Hospital Regional Universitario y Virgen de la Victoria, Málaga. España*

La inestabilidad de microsatélites (IMS), presente en aproximadamente el 4-5% de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico, 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 el ensayo fase III Keynote 177 (3-5), que evidenció un aumento de la supervivencia libre de progresión, 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%). La tasa de respuestas parciales (33%) y completas (11%), frente al 29% y 4%, respectivamente, obtenidas con la QT, nos hacen plantearnos si ante un paciente con metástasis resecables, o potencialmente resecables, sería esta la mejor opción, aunque desconocemos los pacientes del Keynote 177 que llegaron a rescatarse quirúrgicamente. De hecho, en tumores localmente avanzados, la inmunoterapia neoadyuvante consigue respuestas clínicas hasta en el 100% de los pacientes (7), y en aquellos que se resecan, podemos comprobar la ausencia de tumor residual en el análisis patológico de la pieza quirúrgica en el 60-80%(8).

Por otra parte, los tumores con IMS se caracterizan por un patrón de diseminación particular, con mayor afinidad que los tumores estables por la localización ganglionar a distancia o peritoneal. La cirugía peritoneal y la HIPEC (QT intraperitoneal con hipertermia) asociada presentan sus propias limitaciones y desventajas. Es un procedimiento técnico complejo, que debe realizarse en centros especializados, y con riesgo alto de morbi-mortalidad, que puede llegar a impedir la administración de un tratamiento sistémico posterior. Además, el empleo de HIPEC en combinación con la cirugía citorreductora es controvertido, teniendo en cuenta los resultados negativos del último ensayo aleatorizado, el PRODIGE 7 (9).

Si bien a priori la mejor opción para nuestro caso clínico sería el tratamiento sistémico basado en inmunoterapia, aún quedan muchas cuestiones por dilucidar. ¿Qué esquema y duración son los más óptimos para el uso de la inmunoterapia? ¿Influyen otros factores moleculares en la eficacia de este tipo de tratamientos? ¿Se deben operar todos los pacientes tras obtener una muy buena respuesta a la inmunoterapia? Revisaremos la evidencia disponible para dar respuesta a esta especial controversia.

1. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372(26):2509–20.
2. Lenz HJ, Van Cutsem E, Limon ML, Wong KYM, Hendlisz A, Aglietta M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/ Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol*. 2022;40(2):161–70.
3. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2022;23(5):659–70.
4. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207–18.
5. Shiu K-K, André T, Kim TW, Vittrup Jensen B, Jensen LH, Punt CJA, et al. LBA32 Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): 5-year follow-up of the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Ann Oncol*. 2023;34:S1271–2.
6. Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(5):665–77.
7. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med*. 2022;386(25).
8. Chakrabarti S, Grewal US, Vora KB, Parikh AR, Almader-Douglas D, Mahipal A, et al. Outcome of Patients With Early-Stage Mismatch Repair Deficient Colorectal Cancer Receiving Neoadjuvant Immunotherapy: A Systematic Review. *JCO Precis Oncol*. 2023;(7).
9. Quénet F, Elias D, Roca L, Goéré D, Ghouti L, Pocard M, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Feb 1;22(2):256–66.

Cirugía citorreductora e HIPEC en carcinomatosis de origen colorrectal (CCR)

Evaristo Varo. *Catedrático de Cirugía. Hospital Clínico de Santiago Compostela-USC*

Existe un creciente interés de la comunidad científica internacional, en los últimos años, tras la introducción de la técnica por P. Sugarbaker en la década de los 90 en la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal (CCR). Tras estudiar la observación clínica de cáncer de colon con carcinomatosis peritoneal que se presenta, se hará una introducción en la que se:

- Establecerán los conceptos básicos de la cirugía citorreductora.
- Plantearán los fundamentos y aplicaciones de la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica.
- Criterios de Selección y evaluación preoperatoria e intraoperatoria de los enfermos.

Así mismo, y para argumentar nuestra decisión en el caso presentado, analizaremos los estudios clínicos de mayor importancia en el tratamiento y profilaxis de la carcinomatosis peritoneal de cáncer colorrectal (Neherlands Trial, Prophylochip, Colopec, Prodige 7, GECOP-MMC... entre otros).

Como mensajes finales de la técnica en esta enfermedad se insistirá que:

- Los pacientes con carcinomatosis peritoneal sean enviados a unidades especializadas en citorreducción e HIPEC, dado que la cirugía citorreductora en centros de alto volumen, ofrece una supervivencia similar a la cirugía hepática en pacientes estadio IV de CCR.
- Máxima citorreducción siempre que sea posible, ya que no existe una evidencia científica contundente sobre la eficacia de la HIPEC de forma sistematizada en la mayoría de los enfermos.

Finalmente, son necesarios más ensayos prospectivos aleatorizados que nos ayuden (en el contexto de los Comités Multidisciplinarios) a la elección de los enfermos con carcinomatosis de CCR que se puedan beneficiar de esta cirugía y del potencial uso de la quimioterapia intraperitoneal. Siempre procurando una baja morbi-mortalidad y garantizando, al máximo, la calidad de vida de nuestros pacientes.



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



Fundación para la
Excelencia y la
Calidad de la
Oncología

ciber | ONC

CENTRO DE INVESTIGACIÓN
BIOMÉDICA EN RED
Cáncer

Acreditado por / Accredited by



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



Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Consumo

ISBN 978-84-127529-2-2