

27

SIMPOSIO
INTERNACIONAL
INTERNATIONAL
SYMPOSIUM



MÁLAGA. 12-13 DICIEMBRE/DECEMBER 2019



SEDE: HOTEL NH MÁLAGA

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



Fundación para la
Excelencia y la
Calidad de la
Oncología

cíberonc

Acreditado por / Accredited by



Secretaría General de Investigación,
Desarrollo e Innovación en Salud de la Consejería
de Salud y Familias de la Junta de Andalucía

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

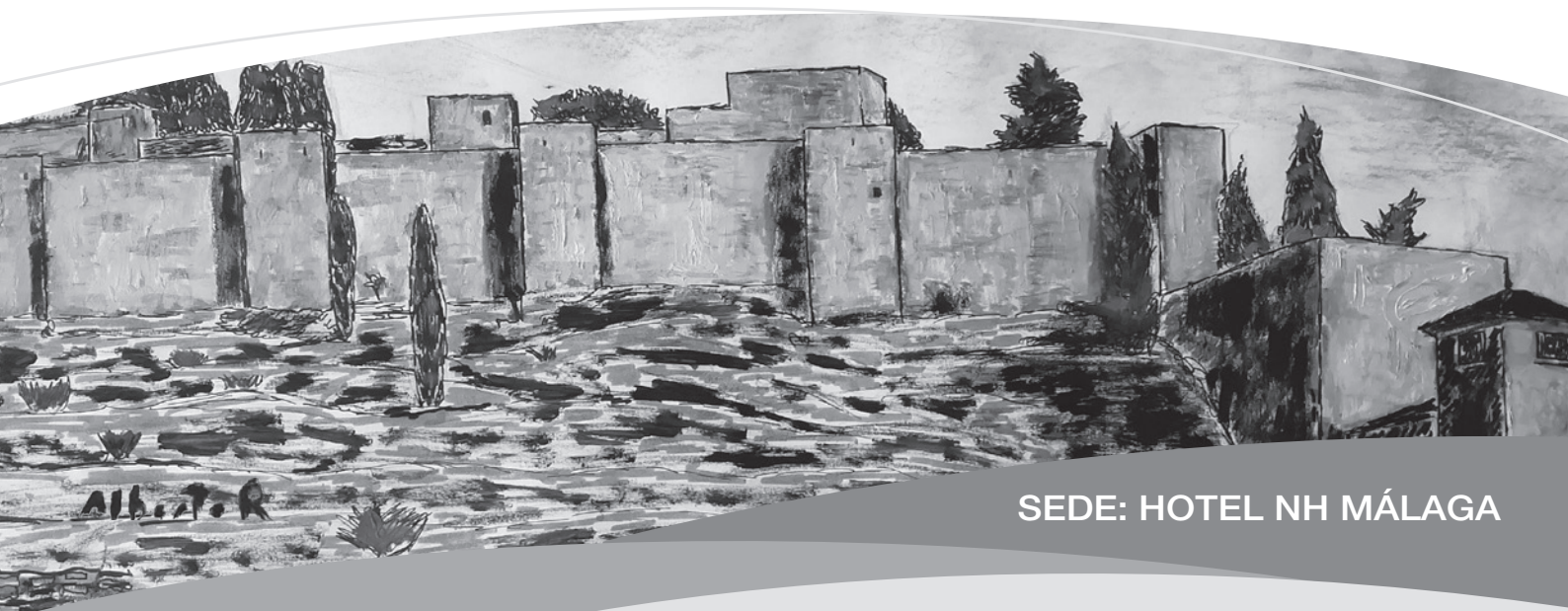


27

SIMPOSIO
INTERNACIONAL
INTERNATIONAL
SYMPOSIUM



MÁLAGA. 12-13 DICIEMBRE/DECEMBER 2019



SEDE: HOTEL NH MÁLAGA

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

ciberonc

Acreditado por / Accredited by



Secretaría General de Investigación,
Desarrollo e Innovación en Salud de la Consejería
de Salud y Familias de la Junta de Andalucía

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



PONENCIAS BOOK OF PRESENTATIONS

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DIGESTIVOS

ADVANCES IN
THE TREATMENT OF
DIGESTIVE TUMOURS

ÍNDICE-INDEX

Panorama molecular en tumores de vía biliar. <i>A. Fernández Montes (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. España).</i>	4 pág.
Nuevas dianas en vía biliar: resultados. <i>T. Macarulla (Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España).</i>	8 pág.
Panorama molecular en el hepatocarcinoma. <i>C. López (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España).</i>	10 pág.
Inmunoterapia en hepatocarcinoma. <i>J. Jiménez Castro (Hospital Universitario Virgen de Rocío, Sevilla. España).</i>	15 pág.
Cáncer de páncreas resecable: Mejor estrategia. <i>J. Gallego (Hospital General Universitario de Elche, Alicante. España).</i>	19 pág.
HIPEC en cáncer colorrectal: visión del oncólogo médico. <i>J. Alcaide (Hospital Costa del Sol, Málaga. España).</i>	21 pág.
Inmunoterapia en cáncer esófago-gástrico avanzado: criterios de selección. <i>P. Jiménez Fonseca (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España).</i>	24 pág.
ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). <i>R. Dienstmann (H. Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España).</i>	28 pág.
Plataformas y genes: cuáles para el cáncer colorrectal metastásico. <i>C. Montagut (Hospital del Mar, Barcelona. España).</i>	29 pág.
MSI, Immunoscore, ctDNA: Opportunities to Personalize Adjuvant Treatment for Localized Colon Cancer. <i>J. Tie (Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research, Melbourne. Australia).</i>	31 pág.
Ajustando el paradigma en cáncer de recto T3-T4 o N+: A favor del estándar. <i>A. Gómez España (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. España).</i>	32 pág.
Ajustando el paradigma en cáncer de recto T3-T4 o N+: A favor del tratamiento neoadyuvante total. <i>A. Cervantes (Hospital Clínico Universitario, Valencia. España).</i>	35 pág.
Momento de la cirugía tras el tratamiento neoadyuvante. <i>E. del Valle (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España).</i>	37 pág.

Biomarcadores para inmunoterapia en la selección de pacientes con CCRm: más allá de MSI.

M. Valladares (Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. España).

39 pág.

Inmunoterapia en CCRm MSS: más allá de los inhibidores de checkpoints, resultados clínicos.

G. Argilés (Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España).

44 pág

Immunotherapy in metastatic colo-rectal cancer (mCRC): the potential of immune checkpoint inhibitors.

T. André (Hôpital Saint-Antoine, Sorbonne Université, Paris. France).

48 pág

Microbiome and immunotherapy of gastrointestinal cancer.

F. Caronnel (Kremlin Bicêtre Hospital, University Paris Saclay. France).

50 pág

Therapeutic sequencing in metastatic colorectal cancer.

E. Martinelli (Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale 'F Magrassi', Naples. Italy).

51 pág

ctDNA in metastatic colorectal cancer: resolving resistance.

F. di Nicolantonio (University of Torino, School of Medicine, Torino. Italy).

53 pág.

Células tumorales circulantes (CTCs) y cáncer colorrectal metastásico (CCRM): resultados del Proyecto VISNU.

E. Díaz-Rubio (Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. España).

54 pág.

Alteraciones moleculares poco frecuentes en cáncer colorrectal metastásico: nuevos datos.

E. Élez (Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España).

58 pág.

Panorama molecular en Tumores de Vía Biliar.

Ana Fernández Montes. *Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. (España).*

INTRODUCCIÓN

El carcinoma de vía biliar comprende un conjunto de tumores entre los que se encuentran los tumores de vesícula biliar, y los colangiocarcinomas (CCA). Estos últimos se subdividen en tumores colangiocarcinomas intrahepáticos y extrahepáticos, subdividiéndose a su vez en perihiliares (tumores de Klatskin) y distales.

Su incidencia se encuentra en aumento, sobretudo en Asia y América del Sur, fundamentalmente a expensas de colangiocarcinomas intrahepáticos ⁽¹⁾, encontrándose su edad de presentación entre los 50-70 años, siendo predominantes los colangiocarcinomas en varones y los tumores de vesícula biliar en mujeres ^(2,3).

Presenta etiologías diferentes en función de su localización, así en Asia es derivado de infecciones parasitarias por *Opisthorchis viverrini* y *Clonorchis sinensis* ⁽⁴⁾ y en países occidentales derivado de la colangitis esclerosante primaria, hepatolitiasis, y quistes de colédoco. ⁽⁵⁾

La mayor parte de los casos debutan en estadio avanzado, 60-70% de los casos y con tratamientos puramente paliativos basados en quimioterapia, con medianas de supervivencia que no superan los 12 meses. ⁽⁶⁾

Estamos ante una enfermedad molecularmente heterogénea, en la que es preciso derivado de una necesidad médica creciente el categorizarla desde el punto de vista genómico y transcriptómico.

En este sentido y con el objeto de diseñar tratamientos dirigidos se han realizado diferentes esfuerzos.

INTERNATIONAL CANCER GENOME CONSORTIUM

Jusakul y cols publicaron un análisis completo del genoma de 71 casos de CCA, derivados de pacientes 2º a parasitosis (n:23) y pacientes sin infección parasitaria (n:48). Agruparon en 4 tipos o “clusters” los colangiocarcinomas, aportando información pronóstica. Los pacientes afectados por parásito presentaban más mutaciones somáticas que aquellos no afectados por parásito (mediana 4,700 vs 3,1400 por tumor, $p < 0.005$), extrayendo de aquí la conclusión de que la etiología ofrece diferentes alteraciones génicas.

A su vez agrupando las diferentes alteraciones genéticas encontradas en CCA, se identificaron 4 “clusters”.

El “**cluster 1**”, se asocia a infecciones parasitarias, con hipermetilaciones en el promotor de “CpG islands”, enriquecimiento de ARID1A y mutaciones BRCA 1 y 2, y un alto nivel de mutaciones en promotores de histona 3 lisina 27 trimetilación (H3K27me3) que marcan una alteración en factores de transcripción.

El “**cluster 2**” se asocia con una mezcla de pacientes con y sin infecciones parasitarias, disregulación de WNT5B y AKT y una disregulación de genes que afectan a factores de iniciación de la traducción, como EIF. Aparte estos dos “clusters” están enriquecidos por amplificaciones y expresiones génicas en ERBB2.

Por otro lado, los “**clusters 3 y 4**” se definieron en pacientes sin infecciones parasitarias.

El “**cluster 3**” mostró el mayor número en copias génicas y amplificaciones en los brazos del cromosoma 2p y 2q, con una disregulación de genes de puntos de control inmune (PD-1, PD-L2 y BTLA) y vías implicadas en la presentación de antígenos, como la coestimulación de CD 28, y la transducción de señales de células T.

El “**cluster 4**” se caracterizó por mutaciones en BAP1, IDH 1 y 2, alteraciones en FGFR y disregulación de las vías de FGFR y PI3K.

A su vez se encontraron cluster 1 y 2 en CCA extrahepáticos y cluster 3 y 4 en CCA intrahepáticos. Se asociaron a una mejor supervivencia los cluster 3 y 4.

A su vez se procedió a realizar a analizar “genes driver” en función de la localización del CCA. BAP1 y KRAS se encontraban mutados con mayor frecuencia en CCA intrahepáticos, con independencia de la infección parasitaria.⁽⁷⁾

HETEROGENEIDAD GENÓMICA

La mayor parte de las alteraciones genéticas del CCA afectan a genes implicados en la reparación del ADN (TP53), la vía WNT-CTNNB1, la vía de señalización de las tirosinquinazas (KRAS, BRAF, SMAD4 y FGFR 2), fosfatasa protein tirosina (PTPN3), epigenética (IDH1 y 2) y los factores implicados en el remodelamiento de la cromatina (N-metiltransferasa 2C histona lisina, también llamada MLL3), complejo SWI/SNF (ARID1A, PBRM1 y BAP1) y la disregulación de la vía Notch que es un componente crucial para la diferenciación de colangiocitos y el desarrollo de los ductos biliares.

A su vez se han encontrados variantes génicas en el promotor de la telomerasa de la transcriptasa inversa (TERT), que está asociado con hepatitis crónica.

Todos estos defectos génicos reflejan las vías implicadas en la carcinogénesis y representan potenciales candidatos para tratamientos personalizados.⁽⁸⁾

A su vez análisis completos del genoma han identificado diferentes subgrupos genómicos para CCA intrahepático. Destaca por un lado un subtipo en el que están implicadas vías oncogénicas (KRAS/RAF/ERK, IGF1, EGFR, ERBB2, MET, NOTCH, PI3K/AKT /mTOR) y otro subtipo inflamatorio en el que se encuentran activas vías inflamatorias, como son vías de interleucina, quimiocinas y la activación de STAT 3.⁽⁹⁾ El subgrupo proliferativo se asocia a un perfil más agresivo y de peor pronóstico, mientras que el inflamatorio presenta mejor pronóstico.

PATRONES MUTACIONALES

Un análisis de 56 genes asociados a cáncer, realizado mediante NGS demostró que la mayoría de los CCA tienen una mutación “driver” aunque con diferentes perfiles génicos. La mayoría de los tumores 77.5% presentaban dicha mutación “driver.” Con alteraciones “targeteables” en vías de la tumorigénesis en el 68% de los casos. En función de la localización tumoral existen diferentes perfiles moleculares.

Las mutaciones en KRAS, 28% de los casos, fueron las más detectadas, seguidas de alteraciones en TP53, 18% de los casos. Ambas mutaciones se asocian con peor pronóstico y son más frecuentes en CCA extrahepáticos y tumores de vesícula biliar.

Las mutaciones en IDH 1 y 2, así como en el gen de remodelamiento de la cromatina, BAP1 son típicas de CCA intrahepáticos. Mutaciones en IDH 1 o 2 se asocian con mayor supervivencia.⁽¹⁰⁾

A su vez las vías de mTOR (51% de los casos) y de KRAS/NRAS/BRAF (34%) se encuentran alteradas con frecuencia. Los CCA extrahepáticos y tumores de vesícula biliar se asocian con la firma molecular APOBEC3B. APOBEC3B es una citosina deaminasa implicada en diferentes tumores.⁽¹¹⁾

Tres vías relacionadas con la regulación epigenética y la fosforilación oxidativa están implicadas en CCA intrahepáticos: la vía RAS /PI3K, la TP53 y la vía s de TGF -beta. ⁽¹²⁾

Las fusiones de FGFR son productos entre el receptor de FGFR2 y otros genes, entre los que están descritos FGFR2-BICC1, FGFR 2-KIAA1598, FGFR2-TACC3, FGFR2-AHCYL1, FGFR 2-MGEA 5 entre otros. Todos ellos favorecen la activación de la quinasa del FGFR, conduciendo a la proliferación. Frente a estas alteraciones tenemos tratamientos dirigidos, tales como BGJ398, PD 173074, pazopanib y ponatinib. Dichas fusiones se encuentran fundamentalmente en CCA intrahepáticos. Series recientes indican prevalencia del 45%. ⁽¹³⁾

También están descritas mutaciones en la familia ERBB y sus vías de señalización, en el 35.8% de los casos y con peor pronóstico. HER-2 está sobreexpresado con mayor frecuencia en vesícula biliar (19%). ⁽¹⁴⁾

Otras vías implicadas son la VEGF-VEGFR 1 y 2 y la vía del EGFR con una sobreexpresión en 27.4% de CCA intrahepáticos y del 19.2% de los CCA extrahepáticos. Se correlacionan con mal pronóstico. ⁽¹⁵⁾

CONCLUSIÓN:

Diferentes alteraciones génicas se han identificado en tumores de vía biliar y son potenciales dianas terapéuticas, siendo las más relevantes las de KRAS; TP53, IDH, BAP1 y FGFR2.

REFERENCIAS

1. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015 Mar 1;136(5):E359-86. doi: 10.1002/ijc.29210. Epub 2014 Oct 9.
2. Shaib Y, El-Serag HB. The epidemiology of cholangiocarcinoma. *Semin Liver Dis*. 2004 ;24(2):115-25.
3. Hundal R, Shaffer EA. Gallbladder cancer: epidemiology and outcome. *Clin Epidemiol*. 2014 ;6:99-109.
4. Jusakul A, Kongpetch S, Teh BT. Genetics of Opisthorchis viverrini-related cholangiocarcinoma. *Curr Opin Gastroenterol*. 2015 ;31(3):258-63.
5. Kongpetch S, Jusakul A, Ong CK et al. Pathogenesis of cholangiocarcinoma: From genetics to signalling pathways. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2015 ;29(2):233-44.
6. Valle JW, Lamarca A, Goyal L et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov*. 2017 ;7(9):943-962.
7. Jusakul A, Cutcutache I, Yong CH et al. Whole-Genome and Epigenomic Landscapes of Etiologically Distinct Subtypes of Cholangiocarcinoma. *Cancer Discov*. 2017 ;7(10):1116-1135.
8. Banales JM, Cardinale V, Carpino G et al. Expert consensus document: Cholangiocarcinoma: current knowledge and future perspectives consensus statement from the European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA). *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 ;13(5):261-80.
9. Sia D, Hoshida Y, Villanueva A et al. Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes. *Gastroenterology*. 2013 ;144(4):829-40.
10. Simbolo M, Fassan M, Ruzzenente A et al. Multigene mutational profiling of cholangiocarcinomas identifies actionable molecular subgroups. *Oncotarget*. 2014 ;5(9):2839-52.
11. Nakamura H, Arai Y, Totoki Y et al. Genomic spectra of biliary tract cancer. *Nat Genet*. 2015 ;47(9):1003-10.
12. Zou S, Li J, Zhou H et al. Mutational landscape of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun*. 2014 ;5:5696.
13. Sia D, Losic B, Moeini A et al. Massive parallel sequencing uncovers actionable FGFR2-PPHLN1 fusion and ARAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinoma. *Nat Commun*. 2015 ;6:6087.
14. Galdy S, Lamarca A, McNamara MG et al. HER2/HER3 pathway in biliary tract malignancies; systematic review and meta-analysis: a potential therapeutic target? *Cancer Metastasis Rev*. ;36(1):141-157.
15. Yoshikawa D, Ojima H, Kokubu A et al. Vandetanib (ZD6474), an inhibitor of VEGFR and EGFR signalling, as a novel molecular-targeted therapy against cholangiocarcinoma. *Br J Cancer*. 2009 ;100(8):1257-66.

Nuevas dianas en vía biliar: resultados.

Teresa Macarulla. *Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. (España).*

El colangiocarcinoma es un tumor originado en el epitelio del árbol biliar. Anatómicamente se divide en intrahepático, perihiliar y distal. Estos tres subtipos anatómicos presentan diferente presentación clínica y perfil molecular. Hasta ahora, solo una combinación de quimioterapia ha demostrado un beneficio de supervivencia en pacientes con colangiocarcinoma avanzado: cisplatino y gemcitabina. El estudio ABC-02 demostró un beneficio en supervivencia en aquellos pacientes con un tumor de vía biliar tratados con gemcitabina y cisplatino comparado con aquellos que eran tratados solo con gemcitabina ⁽¹⁾.

En los últimos años, numerosas publicaciones han descrito las características moleculares de los colangiocarcinomas. En estos análisis de secuenciación se han observado alteraciones potencialmente tratables en el 40-70% de los colangiocarcinomas intrahepáticos. Las alteraciones más frecuentemente encontradas fueron las mutaciones de IDH1 y 2, las mutaciones de HERB2, las fusiones de FGFR2, y las mutaciones de BRAFV600E. Las alteraciones moleculares potencialmente tratables incluyen fusiones de FGFR, y las mutaciones de IDH, y BRAF así como la presencia de inestabilidad de microsatélites ⁽²⁾.

Hoy en día, no se ha aprobado ningún tratamiento dirigido para tratar el colangiocarcinoma. Sin embargo, se están llevando a cabo varios ensayos clínicos con tratamientos contra dianas terapéuticas, como los inhibidores de FGFR, IDH, y BRAF entre otros, brindando a estos pacientes nuevas oportunidades para controlar su enfermedad.

Destacaremos los resultados de algunos de los estudios con terapia molecular dirigida en los colangiocarcinomas.

Este año en el congreso Europeo de Oncología se han presentado los resultados del primer estudio fase 3 con una terapia dirigida contra IDH1 en pacientes con un colangiocarcinoma portadores de la mutación en IDH1.

El estudio ClarIDHy es un fase III randomizado, internacional, multicéntrico que incluyó un total de 186 pacientes con un colangiocarcinoma avanzado portadores de la mutación en IDH 1 ⁽³⁾. Los pacientes podrían haber recibido una o dos líneas previas de tratamiento, incluyendo el tratamiento estándar. El fármaco experimental era AG-120, un inhibidor de IDH-1. Los pacientes fueron randomizados a ser tratados con AG-120 o bien placebo. Los pacientes tratados con placebo podían realizar crossover a la progresión radiológica por RECIST.

El objetivo principal del estudio se alcanzó, con una supervivencia libre de progresión de 2.7 meses en el grupo experimental y de 1,4 meses en el grupo tratado con placebo, con una HR de 0.37 (intervalo de confianza 95%: 0.25-0.54) con una $p < 0.001$. A los 6 meses, un 32% de los pacientes en el brazo experimental no había progresado, y no había pacientes sin progresión en el brazo control. La eficacia fue consistente en todos los grupos de pacientes incluidos en el estudio.

En cuanto a los objetivos secundarios del estudio, la supervivencia fue corregida estadísticamente por el efecto crossover, siendo la mediana de supervivencia en el grupo experimental de 10.8 meses comparado con 9.7 meses en el grupo placebo, HR 0,69 (intervalo de confianza 95% 0.44 – 1.10), p 0.06. El control de la enfermedad, incluyendo estabilización y respuestas parciales, fue del 53% en el brazo experimental y del 28% en el brazo control. El perfil de toxicidad fue muy favorable en ambos brazos.

Existen en el momento actual diferentes fármacos inhibidores de la vía de fibroblast growth factor (FGF) que han demostrado eficacia en pacientes con un colangiocarcinoma portadores de una fusión en FGFR2.

Destacamos el estudio FIGHT-202 que se presentó en el último congreso europeo ⁽⁴⁾.

Este es un estudio fase II de brazo único que incluía pacientes afectados de un colangiocarcinoma avanzado portadores de una fusión en FGFR2. El fármaco del estudio era pemigatinib, un inhibidor de FGFR1, 2 y 3. El estudio tenía tres brazos, uno que incluía pacientes con la fusión (brazo A), otro con pacientes portadores de otras alteraciones en la vía de FGFR (brazo B) y otro con pacientes sin alteraciones en la vía (brazo C).

El brazo A incluyó 107 pacientes, de los cuales el 40% se habían tratado con más de una línea previa de tratamiento. La tasa de respuestas fue del 35.5%, y la duración de la respuesta de 7,5 meses. La supervivencia libre de progresión reportada en este brazo fue de 6,9 meses, y la supervivencia, todavía inmadura por el número de eventos ocurridos, fue de 21 meses. Los brazos B y C no tenían actividad antitumoral significativa.

Actualmente existen estudios en marcha con inhibidores de FGFR2 en primera línea de tratamiento en comparación con quimioterapia.

Otra diana que ha presentado resultados interesantes son los inhibidores de BRAF. En un estudio fase 1 se incluyeron un total de 35 pacientes previamente tratados con tratamiento estándar afectados de un colangiocarcinoma con mutación de BRAF V600 E. Estos pacientes fueron tratados con la combinación de dabrafenib (inhibidor de BRAF) y trametinib (inhibidor de MEK), demostrando una tasa de respuestas del 42% (revisado por el investigador). La supervivencia libre de progresión fue de 9.2 meses y la supervivencia de 11.7 meses ⁽⁵⁾.

La inmunoterapia solo ha demostrado eficacia en los colangiocarcinomas MSI ⁽⁶⁾.

Los resultados de estos estudios confirman la necesidad de estudiar molecularmente a los pacientes afectados de un colangiocarcinoma, especialmente si son de localización intrahepática.

REFERENCIAS

1. Valle J et al. Cisplatin plus gemcitabine vs gemcitabine for biliary tract cancer. N Engl J Med 2010;362:1273-1281.
2. Chan-on W et al. Exome sequencing identifies distinct mutational pattern in liver fluke-related and non-infection-related bile duct cancer. Nat genet 2013;45(12): 1474-1418.
3. G.K. Abou-Alfa et al. ClarIDHy: A global, phase 3, randomized, double-blind study of ivosidenib (IVO) vs placebo in patients with advanced cholangiocarcinoma (CC) with an isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutation. LBA10_PR presented in ESMO meeting 2019.
4. Vogel et al. FIGHT-202: a phase 2 study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). Presented in ESMO meeting 2019.
5. Weinberg et al. Efficacy and safety of dabrafenib + trametinib in patients with BRAF V 600 E –mutated biliary tract cancer: A cohort of the ROAR basket trial. Presented in 2019 GI ASCO meeting.
6. Le et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017; 357(6349): 409–413.

NOTAS

Panorama Molecular en el Hepatocarcinoma.

Carlos López López. *Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. (España).*

En términos de incidencia a nivel mundial el carcinoma hepatocelular (CHC) con un total de 841.080 nuevos casos representa el quinto cáncer más común en hombres y el noveno en mujeres en 2018 (6,3 y 2,8% de todos los cánceres, respectivamente). Así esta neoplasia es la tercera causa de muerte relacionada con el cáncer en todo el mundo, con aproximadamente 781.631 muertes durante ese mismo año. La incidencia de CHC varía ampliamente según la ubicación geográfica, por lo que su incidencia anual en la UE es de aproximadamente 8,6 / 100.000 personas, ciertas regiones de Asia y África esta tasa alcanza hasta 120 / 100.000 personas. Esta variabilidad está relacionada principalmente con el diferente nivel de exposición a factores de riesgo específicos en cada área ⁽¹⁾. Más concretamente en nuestro entorno, la incidencia anual estimada para el 2019 según el último informe SEOM en España es de alrededor de 17 / 100.000 personas para los hombres (4.869 casos nuevos) y 6,5 / 100.000 personas para las mujeres (1.630 casos nuevos). Además, con una tasa de mortalidad de 9.7 / 100.000 personas (5.192 defunciones) el CHC fue la séptima causa de muerte relacionada con el cáncer en nuestro país en el año 2017 ⁽²⁾.

El CHC generalmente se asocia con la existencia de una enfermedad hepática crónica previa, por lo que entre 60 y 80% de los casos se diagnostican en pacientes con cirrosis. De hecho, esta neoplasia representa en la actualidad la principal causa de muerte entre los pacientes cirróticos. El riesgo de desarrollar CHC en pacientes con cirrosis secundaria al virus de la hepatitis C (VHC) es del 1-2% por año causando así, junto con la hepatopatía crónica por consumo de alcohol (OH), la mayoría de los nuevos casos diagnosticados en Europa. Tanto la infección crónica por VHB como el consumo de alcohol aumentan también este riesgo de desarrollar un CHC. La esteatohepatitis o hígado graso no alcohólico (NASH) representa también actualmente una enfermedad hepática subyacente cada vez más frecuente en pacientes con CHC, especialmente en los países desarrollados ⁽³⁾. Otras causas de hepatitis crónica, como la hemocromatosis o la aflatoxina, son etiologías menos frecuentes del CHC.

CLASIFICACIÓN MOLECULAR DEL HEPATOCARCINOMA

El CHC se origina mediante un proceso mutacional progresivo, tanto a nivel genómico como epigenómico, asentado como ya se ha dicho previamente hasta en un 70-80% de los casos en una cirrosis hepática establecida de cualquiera de las etiologías previamente referidas ⁽⁴⁾. La media de alteraciones somáticas presentes en los CHC esta entre 40-60, siendo solamente una pequeña parte de éstas “mutaciones driver”. Estas anomalías se concentran habitualmente en unas pocas vías de señalización muy implicadas en procesos intracelulares de gran relevancia dentro de los fenómenos de carcinogénesis entre los que destacan: el mantenimiento de los telómeros, el control del ciclo celular, la modificación de la cromatina, la señalización Wnt-β Catenina, la vía de los receptores de membrana tirosin kinasa y las MAP Kinansas (MAPKs) y la resistencia al estrés oxidativo. Lamentablemente, la mayoría de las alteraciones más prevalentes actualmente descritas no son aún accionables mediante el empleo de fármacos ⁽⁵⁾.

En base a la presencia o no de estas alteraciones genómicas, se ha propuesto ya una subdivisión o clasificación molecular que divide a los CHC en dos grandes grupos de tumores, “proliferativos” y “no proliferativos”, y a su vez al primero de estos en otros dos subgrupos S1 (WNT-TGF β) y S2 (células progenitoras). Estos subtipos, además de asociarse con mayor frecuencia a cada una de las diferentes etiologías subyacentes (VHB, VHC, OH...), tienen además aparejada una traducción en términos de comportamiento clínico y pronóstico⁽⁶⁾. Esta propuesta ha sido recientemente refrendada tras un trabajo de integración de los resultados de varias plataformas de secuenciación realizado dentro del proyecto internacional “The Cancer Genome Atlas (TCGA) Research Network” en una serie más amplia de enfermos con CHC⁽⁷⁾.

Más allá de las alteraciones genómicas previamente referidas, se conocen cada vez más datos que apuntan hacia la gran trascendencia que parece tener en estos tumores el denominado “microambiente tumoral”, siendo el CHC un prototipo de neoplasia sólida desarrollada en un entorno inflamatorio asociado habitualmente a la infección crónica viral o la existencia de esteatohepatitis (alcohólica o no alcohólica). En este sentido también, como en otros muchos tumores sólidos, han surgido algunas propuestas de clasificación en función del estatus inmune tumoral⁽⁸⁾. Así aproximadamente un 30% de estos tumores se englobarían dentro de la denominada “clase inmune”, a su vez subdividida en “inmune-activa” o “inmune-exhausta”, otro 25% conforman la conocida como “clase inmuno-excluida” y finalmente el resto (45%) presentan características intermedias. Se postula que estas diferencias a nivel de la activación del sistema inmune entre los subgrupos podrían condicionar además la existencia de resistencias primarias o, en contraposición, una mayor sensibilidad ante el empleo de inmunoterapia en ciertos enfermos pudiendo así esta característica ser de gran utilidad como biomarcador predictivo a la hora de intentar seleccionar candidatos idóneos para recibir este tipo de tratamientos.

Por último, a la vista de que todos los fármacos que hasta la fecha han sido capaces de demostrar actividad antitumoral relevante en pacientes con CHC (sorafenib, lenvatinib, regorafenib, cabozantinib o ramucirumab) tienen entre sus principales mecanismos de acción su capacidad de inhibición de la angiogénesis, parece evidente que tanto este tipo de fenómenos “proangiogénicos” como las vías implicadas en su génesis son de especial relevancia para este tipo de neoplasias y como consecuencia de esto se encuentran claramente “sobreactivados” en todos los subtipos de CHC previamente referidos⁽⁹⁾.

TERAPIAS SISTÉMICAS EN PACIENTES CON CHC AVANZADO

En torno a un 50% de los pacientes con CHC serán candidatos a recibir terapias sistémicas en algún momento de su evolución⁽¹⁰⁾. Desde la aprobación inicial del Sorafenib, en el año 2007, como terapia estándar de primera línea en pacientes con CHC avanzado (BCLC-B en progresión o no candidatos a terapia locorregional y BCLC-C) en base los resultados obtenidos en los ensayos fase III de registro, han sido muchos los intentos realizados para tratar de incrementar las alternativas de tratamiento disponibles para estos enfermos^(11,12). Como en otras muchas neoplasias durante estos últimos años, la mayor parte de los ensayos clínicos llevados a cabo en este contexto clínico han sido diseñados en base a la potencial utilidad de compuestos dirigidos contra una o varias dianas moleculares inicialmente alteradas en estos tumores. Los fármacos que hasta la fecha han obtenido resultados positivos en ensayos fase III y con ello han demostrado ser de utilidad en estos pacientes quedan recogidos en la siguiente tabla (Tabla 1).

Sin embargo, entre otras posibles causas que podrían también justificarlo, podría argumentarse que como consecuencia de una mala o inexistente selección “a priori” de los enfermos incluidos en estos protocolos en base a estas características moleculares, muchos de estos ensayos han obtenido lamentablemente resultados negativos. Los principales fracasos en este contexto clínico quedan resumidos a continuación. (Tabla 2).

Tabla 1. Fármacos con resultados positivos en ensayos fase III en CHC avanzado.

	Fármacos	mOS (meses)
1ª Línea		
	Sorafenib <i>vs</i> Placebo	10,7 vs 7,9 HR 0,69 (0,55 – 0,87) ¹¹
	Lenvatinib <i>vs</i> Sorafenib*	13,6 vs 12,3 HR 0,92 (0,79 – 1,06) ¹³
2ª Línea		
	Regorafenib <i>vs</i> Placebo	10,6 vs 7,8 HR 0,63 (0,50 – 0,79) ¹⁴
	Cabozantinib <i>vs</i> Placebo	10,2 vs 8 HR 0,76 (0,63 – 0,92) ¹⁵
	Ramucirumab <i>vs</i> Placebo**	8,5 vs 7,3 HR 0,71 (0,53 – 0,95) ¹⁶

* Diseño de no inferioridad

** Pacientes CHC con AFP > 400 ng/mL

Tabla 2. Fármacos con resultados negativos en ensayos fase III en CHC avanzado.

	Fármacos	mOS (meses)
1ª Línea		
	Sunitinib <i>vs</i> Sorafenib	7,9 vs 10,2 HR 1,30 (1,13 – 1,50) ¹⁷
	Brivanib <i>vs</i> Sorafenib	9,5 vs 9,9 HR 1,06 (0,93 – 1,22) ¹⁸
	Sorafenib <i>vs</i> Sorafenib+Erlofinib	9,5 vs 8,5 HR 0,92 (0,78 – 1,11) ¹⁹
	Linifanib <i>vs</i> Sorafenib	9,1 vs 9,8 HR 1,05 (0,9 – 1,22) ²⁰
2ª Línea		
	Everolimus <i>vs</i> Placebo	7,6 vs 7,3 HR 1,05 (0,86 – 1,27) ²¹
	Brivanib <i>vs</i> Placebo	9,4 vs 8,2 HR 0,89 (0,69 – 1,15) ²²
	Tivantinib <i>vs</i> Placebo	8,4 vs 9,1 HR 0,97 (0,75 – 1,25) ²³
	Ramucirumab <i>vs</i> Placebo	9,2 vs 7,6 HR 0,87 (0,72 – 1,05) ²⁴

LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN EN ESTE CAMPO.

A la vista de lo anterior parece evidente que el tratamiento sistémico de este tipo de enfermos constituye aún a día de hoy una “necesidad médica no cubierta”. En este contexto, el conocimiento de la biología molecular y la correcta caracterización de los CHC parecen jugar un papel crucial dentro del desarrollo de nuevas alternativas terapéuticas en este contexto clínico.

Como ya se ha apuntado previamente, según los datos de las principales series de secuenciación masiva de muestras de pacientes con CHC, únicamente un 25% de las mutaciones o dianas moleculares encontradas en este tipo de tumores es accionable mediante la administración de fármacos⁽⁵⁾.

Ante este escenario, sería sin duda muy atractiva la posibilidad de poder disponer de técnicas diagnósticas capaces de detectar, de una forma rápida y funcional, en las muestras tumorales de los enfermos con CHC la presencia de estas dianas moleculares. De esta forma se abriría la puerta para intentar explorar la potencial utilidad de fármacos dirigidos contra las mismas, pudiéndose así seleccionar mejor “a priori” poblaciones específicas teóricamente más sensibles. Existen ya varios grupos que están actualmente trabajando en el desarrollo de herramientas de este tipo que son capaces de rastrear en periodos razonables de tiempo (15 días) múltiples genes, detectando así mutaciones accionables hasta en un 34% de los tumores⁽²⁵⁾.

Por último, como en muchas otras áreas de la oncología actual, hay ya varios grupos de investigadores que están empleando metodologías modernas relacionadas con la inteligencia artificial y el análisis de datos a gran escala para intentar descubrir nuevos biomarcadores y rutas intracelulares que permitan conocer mejor las alteraciones moleculares subyacentes en la génesis de este tipo de tumores. De este modo se trata finalmente tratar de lograr una mejor tipificación de estas neoplasias con vistas a intentar así optimizar y dirigir los esfuerzos terapéuticos y la investigación con nuevos fármacos a desarrollar durante los próximos años en los pacientes con CHC^(26,27).

REFERENCIAS

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018 Nov;68(6):394-424.
2. <https://seom.org/dmccancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
3. Hashimoto E, Yatsuji S, Tobari M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *J Gastroenterol* 2009; 44 Suppl 19:89.
4. Zucman-Rossi J, Villanueva A, Nault JC, Llovet JM. Genetic Landscape and Biomarkers of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*. 2015 Oct;149(5):1226-1239.
5. Schulze K, Imbeaud S, Letouzé E, Alexandrov LB, Calderaro J, et al. Exome sequencing of hepatocellular carcinomas identifies new mutational signatures and potential herapeutic targets. *Nat Genet*. 2015 May;47(5):505-511. doi: 10.1038/ng.3252. Epub 2015 Mar 30.
6. Hoshida Y, Toffanin S, Lachenmayer A, Villanueva A, Minguez B, Llovet JM. Molecular classification and novel targets in hepatocellular carcinoma: recent advancements. *Semin Liver Dis*. 2010 Feb;30(1):35-51.
7. Wheeler DA, et al. Comprehensive and Integrative Genomic Characterization of Hepatocellular Carcinoma. Cancer Genome Atlas Research Network. *Cell*. 2017 Jun 15;169(7):1327-1341.e23
8. Sia D, Jiao Y, Martinez-Quetglas I, Kuchuk O, Villacorta-Martin C, et al. Identification of an Immune-specific Class of Hepatocellular Carcinoma, Based on Molecular Features. *Gastroenterology*. 2017 Sep;153(3):812-826.
9. Weis SM, Cheresch DA. Tumor angiogenesis: molecular pathways and therapeutic targets. *Nat Med*. 2011 Nov 7;17(11):1359-70.
10. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018 Jul;69(1):182-236.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. 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.
17. Cheng AL, Kang YK, Lin DY, Park JW, Kudo M, et al. Sunitinib versus sorafenib in advanced hepatocellular cancer: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2013 Nov 10;31(32):4067-75.
18. Johnson PJ, Qin S, Park JW, Poon RT, Raoul JL, et al. Brivanib versus sorafenib as first-line therapy in patients with unresectable, advanced hepatocellular carcinoma: results from the randomized phase III BRISK-FL study. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 1;31(28):3517-24.
19. Zhu AX, Rosmorduc O, Evans TR, Ross PJ, Santoro A, et al. SEARCH: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of sorafenib plus erlotinib in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *J Clin Oncol*. 2015 Feb 20;33(6):559-66.
20. Cainap C, Qin S, Huang WT, Chung IJ, Pan H, et al. Linifanib versus Sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: results of a randomized phase III trial. *J Clin Oncol*. 2015 Jan 10;33(2):172-9.
21. Zhu AX, Kudo M, Assenat E, Cattani S, Kang YK, et al. Effect of everolimus on survival in advanced hepatocellular carcinoma after failure of sorafenib: the EVOLVE-1 randomized clinical trial. *JAMA*. 2014 Jul 2;312(1):57-67.
22. Llovet JM, Decaens T, Raoul JL, Boucher E, Kudo M, et al. Brivanib in patients with advanced hepatocellular carcinoma who were intolerant to sorafenib or for whom sorafenib failed: results from the randomized phase III BRISK-PS study. *J Clin Oncol*. 2013 Oct 1;31(28):3509-16.
23. Rimassa L, Assenat E, Peck-Radosavljevic M, Pracht M, Zagonel V, Mathurin P, et al. Tivantinib for second-line treatment of MET-high, advanced hepatocellular carcinoma (METIV-HCC): a final analysis of a phase 3, randomised, placebo-controlled study. *Lancet Oncol*. 2018 May;19(5):682-693.
24. Zhu AX, Park JO, Ryoo BY, Yen CJ, Poon R, et al. Ramucirumab versus placebo as second-line treatment in patients with advanced hepatocellular carcinoma following first-line therapy with sorafenib (REACH): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015 Jul;16(7):859-70.
25. Llerena S, García-Díaz N, Curiel-Olmo S, Agraz-Doblas A, García-Blanco A, et al. Applied diagnostics in liver cancer. Efficient combinations of sorafenib with targeted inhibitors blocking AKT/mTOR. *Oncotarget*. 2018 Jul 20;9(56):30869-30882.
26. Liu ZK, Zhang RY, Yong YL, Zhang ZY, Li C, et al. Identification of crucial genes based on expression profiles of hepatocellular carcinomas by bioinformatics analysis. *PeerJ*. 2019 Aug 8;7:e7436.
27. Tu J, Chen J, He M, Tong H, Liu H, et al. Bioinformatics analysis of molecular genetic targets and key pathways for hepatocellular carcinoma. *Onco Targets Ther*. 2019 Jul 2;12:5153-5162.

Inmunoterapia en Hepatocarcinoma.

Jerónimo Jiménez Castro. *Hospital Universitario Virgen de Rocío, Sevilla. (España).*

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tumor primario hepático más frecuente, con una incidencia mayor en países en desarrollo, asociado a diferentes factores de riesgo, entre los que destacan: cirrosis de cualquier origen, (destacando por frecuencia el alcohol), infeccioso (VHB, VHC) y otros menos frecuentes como la enfermedad hepática por infiltración grasa no alcohólica.

La incidencia en países desarrollados está disminuyendo, sobre todo aquellos casos asociados a infecciones por VHB y VHC, gracias a la vacunación anti-VHB y al desarrollo de tratamientos curativos frente al VHC.

Centrándonos en el tratamiento del CHC, para seleccionar la estrategia terapéutica más adecuada, se contemplan diferentes aspectos, entre los que destacan: la localización y extensión de la enfermedad, la función hepática (Child-Pugh score) y el performance status (PS). Todos estos aspectos se resumen en algoritmos terapéuticos, siendo el más reconocido la clasificación de cáncer hepático de Barcelona (BCLC por sus siglas en inglés).

En el caso de CHC con enfermedad avanzada, el tratamiento de primera línea que ha demostrado impacto en supervivencia global (SG), basado en el resultado de dos ensayos clínicos fase III (estudio Asia-Pacífico y estudio SHARP) es sorafenib (inhibidor oral multidiana que bloquea vía RAF/MEK/ERK mediante la inhibición de Raf quinasa, y diferentes tirosin-quinazas como VEGFR2, PDGFR, receptores c-Kit).

Con posterioridad, también se ha posicionado en primera línea lenvatinib, tras los resultados de un estudio fase III, diseñado como estudio de no inferioridad, frente a sorafenib. Otras moléculas testadas en este escenario de primera línea no consiguieron posicionarse, como por ejemplo sunitinib o brivanib.

En aquellos pacientes que han progresado a la primera línea de tratamiento es donde se han producido los mayores avances en los últimos años, posicionándose como tratamientos de segunda línea tanto regorafenib, como cabozantinib y ramucirumab. Todos tienen resultados positivos en ensayos clínicos fase III y todos ellos para pacientes con score Child-Pugh A. En el caso de ramucirumab, además, el beneficio del tratamiento se observa, fundamentalmente, para los pacientes con alfafetoproteína mayor o igual a 400 ng/ml.

También en los últimos años han surgido resultados interesantes en pacientes tratados con inhibidores de inmune-checkpoints, que se están testando en enfermedad avanzada, tanto en primera línea como en segunda y sucesivas líneas y también en combinación con otros tipos de tratamientos tanto en neoadyuvancia (tratamientos locales ablativos como la radiofrecuencia), en adyuvancia y en enfermedad avanzada.

INMUNOTERAPIA EN CHC

Existen diferentes estrategias que intentan aprovechar la respuesta inmune como efector de la respuesta antitumoral. Destacan:

- Vacunas contra antígenos tumorales: estudios en fases muy iniciales con resultados negativos hasta el momento. Los antígenos más explorados hasta la fecha son la AFP y el Glipican3.

- Inmunoterapia celular adoptiva: obtención de linfocitos T de pacientes con CHC que se modifican genéticamente para reconocer un antígeno tumoral determinado, se cultivan in vitro y son transferidos de nuevo al paciente (CAR-T: chimeric antigen receptor T-cell therapy). En el caso de pacientes con CHC, existe un metaanálisis que concluye que se reduce el riesgo de muerte a 3 y 5 años, aunque la metodología del metaanálisis incluye estudios randomizados y no randomizados y, también, estudios observacionales.
- Virus oncolíticos: virus modificados para que se repliquen a nivel intracelular intratumoral, que provocan la activación del sistema inmune. En el caso de CHC se han investigado adenovirus modificados (Ad-TK y DL1520) con resultados negativos. Otro virus oncolítico, el JX-594, sí ha conseguido resultados más prometedores (sobre todo a dosis altas) y están pendientes los resultados de ensayos de la combinación de JX-594 con sorafenib y de JX-594 con nivolumab.
- Inhibidores de check-points inmunes: son los tratamientos inmunológicos que han conseguido mejores resultados hasta el momento actual (ver siguiente apartado).

INHIBIDORES DE CHECK-POINTS INMUNES

En este grupo de tratamientos, destacan los anticuerpos anti-PD1/PDL1 y anti-CTL4, destacando el nivolumab y pembrolizumab dentro del primer grupo y el ipilimumab y tremelimumab dentro del segundo. Se han testado en monoterapia y en combinación y en diferentes escenarios (adyuvancia y neoadyuvancia y, dentro de la enfermedad avanzada, en primera y en sucesivas líneas de tratamiento).

- Nivolumab: el estudio CheckMate-040 se diseñó con diferentes cohortes de tratamiento donde se testaba el nivolumab en primera y en segunda línea de tratamiento y en monoterapia frente a combinación. El estudio aún no está cerrado pero se dispone de resultados de algunas de las cohortes.

La cohorte 1 empleaba nivolumab en escalada de dosis, en pacientes pretratados con sorafenib. Los pacientes se estratificaban según si presentaban infección VHB o VHC o no estaban infectados. Se incluyeron 262 pacientes con Child-Pugh A-B7. Se seleccionó la dosis de 3 mg/kg para la fase de expansión de dosis y se objetivó un 20% de tasa de respuestas. La toxicidad grave descrita afectó al 6% de los pacientes tratados (3 pacientes): alteración de la función hepática, insuficiencia suprarrenal y penfigoide. No se describen reactivaciones de infecciones VHB ni VHC ni se producen muertes relacionadas con el tratamiento.

La cohorte 2 (fase de expansión) comparaba nivolumab a dosis de 3 mg/kg en pacientes no tratados previamente o intolerantes a sorafenib frente a paciente pretratados con sorafenib y, también, se estratificó por la infección o no por VHB o VHC. La tasa global de respuestas objetivas fue del 20% y, generalmente, ocurría en los 3 primeros meses de tratamiento, con una mediana de tiempo a la progresión de 4.1 meses y una supervivencia global del 74% a 9 meses. En esta cohorte también se exploró la potencial utilidad de la expresión de PD-L1 en células tumorales como predictor de respuesta. Se consideró como PD-L1 + si estaba expresado en, al menos, el 1% de las células tumorales. La tasa de respuestas objetivas fue del 26% en PD-L1 + y del 19% en PD-L1 -, por lo que, en la actualidad, no se pudo considerar como factor predictivo de respuesta la expresión de PD-1 en células tumorales.

- Pembrolizumab: anticuerpo anti-PD-1 testado en un ensayo fase II no randomizado que incluía pacientes con CHC que habían progresado a sorafenib, con Child-Pugh A (estudio KEYNOTE-224). Reclutaron 104 pacientes, objetivando una tasa de respuestas del 17%, con un control de la enfermedad del 61%. Se describe una toxicidad grado 3 del 24% (destacando elevación de ALT y AST y astenia) y grado 4 del 1% (hiperbilirrubinemia). Se relata una muerte asociada al tratamiento (esofagitis ulcerativa).

En otro estudio con pembrolizumab, estudio KEYNOTE 240, se compara pembrolizumab frente a placebo en segunda línea de tratamiento. Se randomiza 2:1 a favor de la rama de tratamiento y los pacientes debían haber progresado a sorafenib (o no haberlo tolerado) y debían tener un Child-Pugh A. La tasa de respuestas fue del 18,3% en el brazo de pembrolizumab con una mediana de SG de 13,9 meses frente a 10,6 meses (no alcanza los límites estadísticos pre-especificados, aunque mejora la supervivencia libre de progresión y reduce el riesgo de muerte).

- Tremelimumab: anticuerpo anti-CTLA4 que es testado en un estudio fase II en pacientes con CHC avanzado donde se incluyeron 21 pacientes, objetivando una tasa de respuestas del 17,6% y supervivencia global de 8,2 meses, aunque el 45 % de los pacientes presentaron toxicidad hepática grado 3 o mayor.

- Nivolumab más ipilimumab: dentro del estudio CheckMate 040, la cohorte 4 comparaba 3 brazos de tratamiento: brazo A con nivolumab a 1 mg/kg e ipilimumab a 3 mg/Kg cada 3 semanas, brazo B con nivolumab a 3 mg/Kg e ipilimumab 1 mg/Kg cada 3 semanas y el brazo C con nivolumab a 3 mg/Kg cada 2 semanas e ipilimumab 1 mg/Kg cada 6 semanas. Los pacientes debían haber recibido o ser intolerantes a sorafenib, tener un Child-Pugh A y se estratificaban según presentaran infección VHB, VHC o no infectados. No se describen toxicidades inesperadas aunque la tasa de efectos adversos es mayor que la descrita para la monoterapia con nivolumab. La tasa de respuesta global fue similar en los 3 brazos (32%, 31% y 31% respectivamente). La mediana de SG es de 22,8 meses (9,4-NE) para el brazo A, de 12,5 meses (7,6-16,4) para el brazo B y de 12,7 meses (7,4-33) para el brazo C. Con estos resultados se ha seleccionado la rama A como la más prometedora para esta combinación de tratamientos.

- Nivolumab en primera línea frente a sorafenib (estudio CheckMate 459). Ensayo fase III, con randomización 1:1 que compara nivolumab 240 mg cada 2 semanas vs sorafenib 400 mg cada 12 horas. El objetivo principal fue la supervivencia global. Se randomizaron 743 pacientes. Los resultados, que se han comunicado en el congreso ESMO de 2019, obtienen una mediana de supervivencia global de 16,4 meses para el brazo de nivolumab frente a 14,7 meses para el brazo de sorafenib (HR 0.85; 95%, CI: 0.72-1.02; p=0.0752). Con este resultado, no se alcanza la significación estadística, aunque se observa beneficio entre los grupos predefinidos, incluyendo pacientes con infección por virus de la hepatitis y pacientes con invasión vascular y/o extensión extrahepática. La tasa de respuesta global fue del 15% para nivolumab (14 pacientes con respuesta completa) y del 7% para el brazo con sorafenib (5 pacientes con respuesta completa). La toxicidad grado 3/4 se describió en el 22% de los pacientes tratados con nivolumab y en el 49% de los pacientes tratados con sorafenib, abandonando el tratamiento por toxicidad un 4% de pacientes en el brazo de nivolumab y del 8% en el brazo de sorafenib.

INHIBIDORES DE CHECKPOINTS INMUNES EN COMBINACIÓN CON OTROS AGENTES.

Actualmente están en desarrollo asociaciones de diferentes inhibidores de checkpoints inmunes con antiangiogénicos e inhibidores de tirosin-kinasas que están teniendo resultados muy prometedores en estudios fase I/II que han llevado al diseño y activación de ensayos fases III pendientes de completar reclutamiento y comunicar resultados.

Entre las combinaciones en estudio destacan:

- Combinación en primera línea de tratamiento en enfermedad avanzada con atezolizumab + bevacizumab. Se han comunicado los resultados de un ensayo fase Ib que incluyó 26 pacientes. Se describe una toxicidad grado 3/4 en 9 pacientes (35%), siendo la más común la HTA. Tasa de respuestas en pacientes evaluables (21 pacientes) del 62% (13 pacientes). Estos resultados han llevado al diseño de un ensayo fase III que compara bevacizumab + atezolizumab vs sorafenib en 1ª línea.

- Combinación lenvatinib + pembrolizumab (ensayo fase Ib): comunican una tasa de respuestas (RR) del 26,9%. Se diseña un ensayo fase III que compara lenvatinib vs lenvatinib + pembrolizumab en 1ª línea de tratamiento.
- Combinación durvalumab + tremelimumab vs sorafenib en 1ª línea. Diseñado como estudio fase III. Pendiente de comunicar resultados.

Por último, también está investigándose el papel de la inmunoterapia en adyuvancia, estando pendiente de resultados el estudio fase III que compara nivolumab vs placebo (estudio CheckMate9DX).

BIBLIOGRAFÍA

1. Llovet JM, Ricci S, Mazzaferro V, et al.: Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. *N Engl J Med* 2008;359(4): 378-90.
2. El-khoueiry AB, Sangro B, Yau T, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet* 2017;389:2492-2502.
3. Yau T, Park JW, Finn RS, et al. CheckMate 459: A Randomized, Multi-Center Phase 3 Study of Nivolumab (NIVO) vs Sorafenib (SOR) as First-Line (1L) Treatment in Patients (pts) With Advanced Hepatocellular Carcinoma(aHCC). *Ann Oncol* 2019;30(suppl_5:LBA3)
4. Zhu AX Finn RS, Cattan S, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2018;19(7):940-52.
5. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, et al. Results of KEYNOTE-240: phase 3 study of pembrolizumab (Pembro) vs best supportive care (BSC) for second line therapy in advanced hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2019;37(suppl;abstr4004).
6. Yau T, Kang YK, Kim TY, et al. Nivolumab (NIVO) + ipilimumab (IP) combination therapy in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC): Results from CheckMate 040. *J Clin Oncol* 2019;37(suppl;abstr4012).
7. Ikeda M, Sung MW, Kudo M, et al. A phase Ib trial of lenvatinib (LEN) plus pembrolizumab (PEM) in patients with unresectable hepatocellular carcinoma (uHCC). *J Clin Oncol* 2018;36(suppl;abstr4076).
8. Stein S, Pishvaian MJ, Lee MS, et al. Safety and clinical activity of 1L atezolizumab + bevacizumab in a phase Ib study in hepatocellular carcinoma (HCC). *J Clin Oncol* 2018;36(suppl;abstr4074).

NOTAS

[illegible]

Cáncer de páncreas resecable: Mejor estrategia.

Javier Gallego Plazas. *Hospital General Universitario de Elche, Alicante. (España).*

El cáncer de páncreas mantiene una tendencia desfavorable en las predicciones de mortalidad en Europa, situándose en el año 2019 como la cuarta neoplasia causante de muerte por cáncer (45.600 varones, 45.100 mujeres) ⁽¹⁾. En España se estima una incidencia para el año 2019 de 8.169 casos de cáncer de páncreas, séptima neoplasia sólida en incidencia; mientras que se registraron 6.868 fallecimientos provocados por esta enfermedad en 2017, siendo entonces la tercera causa de muerte por cáncer ⁽²⁾.

La escasa expectativa de supervivencia de los pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas, pese a haberse visto incrementada por los avances en el tratamiento en los últimos años, viene determinada por el frecuente diagnóstico en etapas avanzadas de la enfermedad: localmente avanzada en el 30-40% de casos, con una expectativa de supervivencia de aproximadamente 16 meses; enfermedad a distancia en el 50-60% de los casos, con una expectativa de supervivencia de 9-11 meses aproximadamente. Además, estas perspectivas de supervivencia sólo se obtienen en pacientes con adecuado estado general y aptos para los regímenes de tratamiento actualmente recomendados ⁽³⁻⁶⁾.

Por cáncer de páncreas resecable se define aquel que, careciendo de metástasis a distancia, no tiene contacto del tumor con las arterias circundantes (tronco celíaco, arteria mesentérica superior, y arteria hepática común) ni con la venas (vena mesentérica superior, vena porta, o contacta en menos de 180° sin asociar irregularidad en el contorno venoso). Esta forma de presentación del cáncer de páncreas tiene unos criterios definitorios distintos a los de la enfermedad denominada resecable límite (borderline) y la irresecable ⁽⁷⁾.

El tratamiento curativo del cáncer de páncreas resecable debe incluir la cirugía resectiva del tumor primario con carácter oncológico: duodenopancreatectomía cefálica en tumores localizados en la cabeza del páncreas (técnica de Whipple), pancreatectomía distal para tumores localizados en cuerpo y cola de páncreas y, en casos seleccionados, la pancreatectomía total. Pese a la intención curativa de esta cirugía, incluso en el supuesto de resección completa (R0), la mayoría de los pacientes presentarán una recaída de la enfermedad ⁽⁸⁾. Este hecho ha dado pie al desarrollo de estrategias perioperatorias encaminadas a mejorar las expectativas de supervivencia de los pacientes.

El tratamiento adyuvante a la cirugía comenzó su desarrollo en ensayos clínicos randomizados con la llegada del milenio, incorporando progresivamente los avances terapéuticos con eficacia demostrada en la enfermedad avanzada, y cuestionando el beneficio añadido de la radioterapia al ya plenamente establecido de la quimioterapia. En este escenario, hemos asistido en los últimos tres años a la difusión de los resultados de ensayos clínicos aleatorizados que han supuesto un cambio en el estándar de tratamiento quimioterápico adyuvante con gemcitabina establecido durante casi una década ⁽⁹⁾, al sustituirse éste por esquemas como gemcitabina-capecitabina primero y FOLFIRINOX modificado después ⁽⁹⁻¹¹⁾.

Los frecuentes errores de estadificación clínica, al demostrarse como enfermedad resecable límite o irresecable la inicialmente considerada como resecable; las limitaciones en el inicio y cumplimiento de tratamientos adyuvante más intensos tras una cirugía compleja ⁽¹²⁾; las clásicas bondades argumentadas a favor de tratamiento neoadyuvante frente al adyuvante; el incremento de eficacia de los regímenes de combinación de quimioterapia

en la enfermedad avanzada ^(5,6); y más recientemente, los estimulantes resultados sugeridos por ensayos clínicos en los que se incorpora la estrategia de tratamiento neoadyuvante con quimio o quimiorradioterapia en la enfermedad localmente avanzada ⁽¹²⁻¹⁴⁾; han planteado el debate de si debiera cuestionarse ya el tratamiento adyuvante a la cirugía como la referencia en el cáncer de páncreas resecable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on breast cancer. *Ann Oncol* 2019; 30(5): 781-787.
2. Las cifras del cáncer en España 2019. www.seom.org.
3. Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns of SCALOP: a phase II randomized trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J cancer* 2017; 116(10): 1264- 1270.
4. Hammel P, Huguet F, van Laethem JL, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2016; 315(17): 1844-1853.
5. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2011; 364:1817-1825.
6. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703.
7. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reportin template: consensus statement of the Society of Abdominal Radiology and the American Pancreatic Association. *Radiology* 2014; 270:248-260.
8. Ahn DH, Williams TM, Goldstein DA, et al. Adjuvant therapy for pancreas cancer in the era of value based cancer care. *Cancer Treat Rev* 2016; 42:10-17.
9. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 2017; 389:1011-1024.
10. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2395-2406.
11. Tempero MA, Reni M, Riess H, et al. APACT: phase III, multicenter, international, open-label, randomized trial of adjuvant nab-paclitaxel plus gemcitabine (nab-P/G) vs gemcitabine (G) for surgically resected pancreatic adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2019; 37: suppl (abstr 4000).
12. Janssen QP, Buettner S, Suker M, et al. Neoadjuvant FOLFIRINOX in patients with borderline resectable pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2019; Epub ahead of print. doi: 10.1093/jnci/djz073.
13. Murphy JE, Wo JY, Ryan DP, et al. Total Neoadjuvant Therapy With FOLFIRINOX Followed by Individualized Chemoradiotherapy for Borderline Resectable Pancreatic Adenocarcinoma. A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2018; 4: 963-969.
14. Van Tienhoven G, Versteijne E, Suker M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1) : A randomized, controlled, multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2018; 36: suppl (abstr LBA4002).

NOTAS

HIPEC en cáncer colorrectal: visión del oncólogo médico.

Julia Alcaide. *Hospital Costa del Sol, Málaga. (España).*

El peritoneo es la tercera localización más frecuente de las metástasis del cáncer colorrectal, tras el hígado y el pulmón. El 7% de los pacientes presentan diseminación peritoneal en el momento de la cirugía del primario y posteriormente, durante el seguimiento, la podemos detectar hasta en un 4-19%, ascendiendo hasta el 44% en los casos que se someten a una relaparotomía por recidiva ⁽¹⁾.

Tradicionalmente, la carcinomatosis peritoneal (CP) se ha asociado a determinadas características que le confieren un peor pronóstico: pacientes con peor estado general, clínica secundaria a la disfunción de la motilidad intestinal, (que puede llegar a la obstrucción), ascitis y desnutrición, tumores pobremente diferenciados y con subtipos histológicos especiales (mucinoso, células en anillo de sello), origen en colon proximal, mutaciones de BRAF y una mayor resistencia a los tratamientos sistémicos ⁽²⁾. Todo ello conduce a medianas de supervivencia de 5-12 meses ⁽³⁾.

Sin embargo, la CP se encuentra poco representada en los ensayos clínicos (aproximadamente un 1% de los pacientes incluidos ⁽²⁾) y sigue siendo una gran desconocida. La explicación para algunas de sus diferencias respecto a otras localizaciones metastásicas como el hígado o el pulmón, reside en su etiopatogenia. Por ejemplo, las vías de diseminación hematógica y linfática ejercen aquí un papel secundario. En su lugar, las células se separan del tumor primario y ven aumentada su motilidad, evaden la muerte celular programada denominada anoikis, y se adhieren a la superficie peritoneal, invadiendo el espacio subperitoneal y colonizando el nuevo nicho ^(4,5). Hemos descubierto que la CP no sigue un patrón aleatorio en su diseminación, sino que las zonas afectadas preferentemente guardan relación con la hidrodinámica del líquido ascítico y la gravedad ⁽⁵⁾. En ausencia de ascitis, las células pierden capacidad de trasladarse y asientan cerca del tumor de origen.

Así, pasamos a hablar de “metástasis peritoneales”, en lugar de CP, para enfatizar su carácter “local”. Este concepto, junto con los pobres datos obtenidos con los tratamientos sistémicos, ha estimulado la investigación de terapias dirigidas al propio peritoneo. En 1990, Sugarbaker introdujo la resección exhaustiva de los implantes combinada con la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC: Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) ⁽⁶⁾. Pero fue el grupo de Verwaal el que llevó a cabo el primer ensayo clínico randomizado en el Instituto del Cáncer de los Países Bajos ⁽⁷⁾. Reclutaron 105 pacientes, con metástasis peritoneales o ascitis con citología positiva de cáncer colorrectal, incluyendo 18 casos de origen apendicular. En el brazo estándar, los pacientes recibían, además de una posible cirugía paliativa en caso de obstrucción intestinal, quimioterapia intravenosa basada en fluorouracilo en bolo con leucovorín (según régimen modificado de Laufman) o bien irinotecán trisemanal. En el brazo experimental, se procedía a la citorreducción de todos los implantes visibles (llegando a ser completa en el 41% de los operados), junto con la infusión de Mitomicina-C en 90 minutos con hipertermia (4 casos no fueron tratados por progresión y por una segunda neoplasia pulmonar), y posteriormente se administraba la misma quimioterapia sistémica adyuvante descrita en el brazo estándar (14 pacientes no llegaron a recibirla, la mayoría por progresión precoz, y en 4 hubo que interrumpirla anticipadamente por el mismo motivo). Tras una mediana de seguimiento de 21.6 meses, se observó una reducción significativa del riesgo de muerte para el brazo experimental (HR 0.55; IC 95% 0.32-0.95, p 0.032), con medianas de supervivencia global de 22.4 versus (vs) 12.6 meses.

Estas diferencias se mantuvieron al actualizar el seguimiento⁽⁸⁾, siendo más llamativas en caso de conseguir una citorreducción completa (mediana de supervivencia de 48 meses).

Desde entonces, varios centros de referencia han publicado sus series^(3,9,10), con supervivencias del 30-50% a los 5 años, y las guías han incorporado la HIPEC entre sus recomendaciones a considerar^(11,12). Sin embargo, la alta morbi-mortalidad del procedimiento, la necesidad de unidades especializadas y experimentadas, la variabilidad en los criterios de selección de pacientes y en la metodología empleada, así como las críticas al ensayo principal, han limitado la generalización de su uso y han fomentado la discusión^(13,14).

En el congreso anual de la Sociedad Americana de Oncología celebrado en 2018, se presentaron los resultados del estudio multicéntrico francés PRODIGE 7-ACCORD 15, para pacientes con Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP) ≤ 25 ⁽¹⁵⁾. Hasta 265 pacientes fueron randomizados a recibir cirugía de citorreducción con o sin HIPEC, en este caso usando oxaliplatino, además de quimioterapia sistémica durante un total de 6 meses. No se observó beneficio con la HIPEC, siendo la supervivencia la misma para los dos brazos (41 meses, HR 1.00; IC 95% 0.73-1.37, p 0.995), pero sí un aumento de la morbilidad grado 3-5 a los 60 días (24.1% vs. 13.6%, p 0.030).

Estos resultados han vuelto a reavivar la controversia. ¿Significa esto el fin de la HIPEC para el cáncer colorrectal? Algunos defienden que aún puede jugar un papel si la aplicamos de forma óptima: seleccionando los pacientes adecuados (el ICP y la resección quirúrgica completa son hasta ahora los factores pronósticos principales), mejorando la evaluación de la extensión de la enfermedad⁽¹⁶⁾, y estandarizando tanto la técnica^(17,18), como los cuidados perioperatorios⁽¹⁹⁾. O incluso se podría adelantar el momento de su indicación, para prevenir el desarrollo de CP en los casos de alto riesgo⁽²⁰⁾. El debate está servido.

REFERENCIAS

1. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: Incidence and current treatment strategies. *Ann Surg.* 2006;243(2):212–22.
2. Franko J, Shi Q, Meyers JP, Maughan TS, Adams RA, Seymour MT, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol.* 2016;17(12):1709–19.
3. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009;27(5):681–5.
4. De Cuba EMV, Kwakman R, Van Egmond M, Bosch LJW, Bonjer HJ, Meijer GA, et al. Understanding molecular mechanisms in peritoneal dissemination of colorectal cancer: Future possibilities for personalised treatment by use of biomarkers. *Virchows Arch.* 2012;461(3):231–43.
5. Capobianco A, Cottone L, Monno A, Manfredi AA, Rovere-Querini P. The peritoneum: healing, immunity, and diseases. *J Pathol.* 2017;243(2):137–47.
6. Sugarbaker PH, Landy D, Pascal R. Intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colonic or appendiceal cystadenocarcinoma: rationale and results of treatment. *Prog Clin Biol Res.* 1990; 354B:141–70.
7. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2003;21(20):3737–43.
8. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-Year follow-up of randomized trial: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(9):2426–32.
9. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 2010;116(16):3756–62.
10. Kuijpers AMJ, Mirck B, Aalbers AGJ, Nienhuijs SW, De Hingh IHJT, Wiezer MJ, et al. Cytoreduction and HIPEC in the Netherlands: Nationwide long-term outcome following the dutch protocol. *Ann Surg Oncol.* 2013;20(13):4224–30.
11. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2016;27(8):1386–422.
12. Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, Maurel J, Páez D, Sastre J, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* Springer International Publishing; 2019;21(1):46–54.

13. Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: Standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd; 2012;13(8):e362–9.
14. Evrard S, Mazière C, Désolneux G. HIPEC: Standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol.* Elsevier Ltd; 2012;13(11):e462–3.
15. Quenet F, Elias D, Roca L, Goere D, Ghouti L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. *J Clin Oncol.* 2018;36(18_suppl):LBA3503-LBA3503.
16. Dresen RC, De Vuysere S, De Keyzer F, Van Cutsem E, Prenen H, Vanslembrouck R, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI for operability assessment in patients with colorectal cancer and peritoneal metastases. *Cancer Imaging.* *Cancer Imaging*; 2019;19(1):1–10.
17. Turaga K, Levine E, Barone R, Sticca R, Petrelli N, Lambert L, et al. Consensus guidelines from the American Society of Peritoneal Surface Malignancies on standardizing the delivery of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in colorectal cancer patients in the United States. *Ann Surg Oncol.* 2014;21(5):1501–5.
18. Lemoine L, Sugarbaker P, Van der Speeten K. Drugs, doses, and durations of intraperitoneal chemotherapy: standardising HIPEC and EPIC for colorectal, appendiceal, gastric, ovarian peritoneal surface malignancies and peritoneal mesothelioma. *Int J Hyperth.* 2017;33(5):582–92.
19. Maciver AH, Al-Sukhni E, Esquivel J, Skitzki JJ, Kane JM, Francescutti VA. Current Delivery of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy with Cytoreductive Surgery (CS/HIPEC) and Perioperative Practices: An International Survey of High-Volume Surgeons. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(4):923–30.
20. Baratti D, Kusamura S, Iusco D, Gimondi S, Pietrantonio F, Milione M, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the Time of Primary Curative Surgery in Patients with Colorectal Cancer at High Risk for Metachronous Peritoneal Metastases. *Ann Surg Oncol.* 2017;24(1):167–75.

NOTAS

Inmunoterapia en cáncer esófago-gástrico avanzado: criterios de selección.

P. Jiménez Fonseca. M. Izquierdo, A. Castillo y A. Revuelta. *Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. (España).*

El éxito de la mayoría de los tratamientos sistémicos oncológicos puede predecirse por el perfil inmunológico del paciente antes del tratamiento y dependerá de la activación acompañante de una respuesta inmunitaria antitumoral, subordinada a la capacidad inmunitaria del huésped.

Los biomarcadores predictivos en oncología se utilizan para identificar subgrupos de pacientes o tumores susceptibles de beneficiarse de un tratamiento determinado. En el caso de la inmunoterapia, el escenario es complejo, ya que no se trata de la acción directa de un determinado fármaco contra la célula tumoral, sino que «la inmunoterapia está influenciada por un conjunto de factores del tumor, huésped y ambiente que gobiernan el momento y la intensidad de la respuesta inmunitaria» (Chen et al., 2013). Los biomarcadores que actualmente tienen más relevancia en otros tumores son la carga mutacional, la expresión de PD-L1 y el infiltrado linfocitario (TIL) y en cáncer gástrico avanzado (CGA) y otros tumores digestivos, la inestabilidad de microsatélites (IMS) y la deficiencia en el sistema de reparación de apareamiento erróneos (dMMR).

En CGA, nos encontramos un 30-65% de PD-L1+, 34% de alta carga mutacional (6º cáncer con mayor carga), 10-22% de IMS y 2-20% de dMMR.

En el ensayo clínico (EC) fase III asiático ATTRACTION-2¹ en CGA en 3ª y sucesivas líneas, los pacientes tratados con nivolumab tuvieron una SG más prolongada que con placebo, 5,26 vs 4,14 meses (HR 0,63; IC95%: 0,51-0,78; p<0,0001) independientemente del estado de PD-L1: 5,22 meses (IC95%: 2,79-9,36) en tumores con PD-L1+ (TPS≥1%) y 6,05 meses (IC95%: 4,83-8,54) en tumores con PD-L1(-).

El EC fase I/II CM-032² en población occidental mostró unos resultados similares a los del ATTRACTION-2 (tasa de respuestas objetivas (RO) 12%) con nivolumab +/- ipilimumab y aunque el beneficio se confirmó en PD-L1(+) y (-) y en presencia y ausencia de IMS, hubo una tendencia a mayor actividad en cánceres PD-L1+ y en IMS. Así, en la cohorte NIVO1 + IPI3 se observó una tasa de RO del 40% en pacientes con PD-L1+.

En el EC fase II KN-059³ en CGA en 3ª y sucesivas líneas (cohorte 1), la tasa de RO con pembrolizumab fue del 15,5% (IC95%: 10,1-22,4%) en PD-L1+ (CPS≥1, 57,1% del total de pacientes) vs 6,4% (IC95%: 2,5-12,8%) en PD-L1(-). La duración de la respuesta fue de 16.3 (1.6+ a 17.3+) meses en PD-L1+ y 6.9 (2.4 a 7.0+) meses en tumores PD-L1(-). 6 pacientes lograron una respuesta completa, incluyendo tres pacientes con tumores con PD-L1(-). La tasa de RO en pacientes con IMS fue del 57,1% (IC95%, 18,4-90,1%).

Los diferentes resultados en PD-L1+ en ambos ensayos pueden deberse a los distintos anticuerpos usados. En el EC ATTRACTION-2¹, PD-L1+ se definió por TPS (tumor proportion score), tinción de IHQ ≥1% de sólo las células tumorales mientras que en el EC KN-059³ se determinó con CPS (combined positive score) teniendo en cuenta el número de células tumorales, macrófagos y linfocitos con resultados positivos. Además, los resultados del biomarcador en el ATRACCION-2¹ deben valorarse con cautela, ya que fueron determinados retrospectivamente en una pequeña proporción de pacientes. Sin embargo, los resultados similares en los 3 EC ATTRACTION-2¹, CM-032² y KN-059³ avalan la actividad de los inhibidores de los puntos de control (IC) en pacientes politratados especialmente en cánceres PD-L1+ con similares resultados independientemente de la raza.

El EC fase III KN-061⁴ fracasó en mostrar la superioridad de pembrolizumab frente a paclitaxel en pacientes con CGA en 2ª línea. La SG con pembrolizumab vs paclitaxel fue de 9,1 vs 8,3 meses, HR 0,82; IC95%: 0,66-1,03; p=0,0421, no alcanzando el umbral de significación preespecificado para los múltiples criterios de evaluación primarios de p=0,0013. Pembrolizumab obtuvo respuestas más duraderas que paclitaxel, 18,0 meses (IC95%: 8,3-NA) vs 5,2 meses (IC95%: 3,2-15,3). En un análisis de subgrupos, los pacientes con un ECOG 0 o tumores de la UGE tuvieron mejores resultados con pembrolizumab. De manera similar, en un análisis post hoc, CPS $\geq$ 10 o IMS se correlacionaron con mayores respuestas y mayor beneficio con pembrolizumab.

El EC fase III KN-181⁵ en cáncer de esófago avanzado (CEA) incluyó pacientes con cánceres de la UGE (Siewert 1) confirmando la superioridad de pembrolizumab frente a QT (paclitaxel, docetaxel o irinotecán) en 2ª línea en tumores CPS $\geq$ 10. La SG fue de 9,3 meses con pembrolizumab vs 6,7 meses con QT (HR 0,69; IC95%, 0,52 a 0,93; p=0,0074). El EC fase III ATTRACTION-3⁶ confirmó la superioridad de nivolumab frente a QT, SG de 10,9 meses frente a 8,4 meses (HR 0,77, IC95%, 0,62-0,96; p=0-019) en 2ª línea de CEA de histología escamosa e independientemente de la expresión de PD-L1.

El EC fase III KN-062 incluyó pacientes con CGA PD-L1+ (36-39% tenían un CPS $\geq$ 10) que fueron asignados a pembrolizumab, pembrolizumab y QT (cisplatino y fluoropirimidina) o QT sola en 1ª línea. La monoterapia con pembrolizumab se mostró no inferior a QT (HR 0,91; IC95%, 0,69-1,18) cumpliendo el objetivo predefinido, mientras que pembrolizumab y QT no fue superior a la QT (HR 0,86; IC95%, 0,62 a 1,17, p=0,158). En los pacientes con CPS $\geq$ 10, la monoterapia con pembrolizumab se asoció con una mejoría de la SG de unos 7 meses (17,4 vs 10,8; HR 0,69; IC95%, 0,49-0,97). Cuando se comparó la QT +- pembrolizumab, aunque la SG no mejoró con pembrolizumab, había una tendencia hacia una mejoría de la SLP con QT+pembrolizumab para CPS $\geq$ 1 (HR 0,84; IC 95%, 0,70-1,02; p=0,039) y para CPS $\geq$ 10 (HR 0,74; IC95%: 0,53 a 1,00). A pesar de que los resultados de este estudio parecen sugerir que pembrolizumab como agente único es no inferior a la QT en pacientes con CGA con CPS $\geq$ 1, se debería considerar el riesgo de progresión temprana con el pembrolizumab al valorar esta opción si se logra la aprobación regulatoria. Una explicación para la falta de beneficios significativos de la combinación puede estar relacionada con la dosis, el esquema de QT y su efecto sobre la respuesta inmunológica siendo quizás más recomendable el oxaliplatino frente al cisplatino por su conocido efecto inmunopotenciador. Más aun teniendo en cuenta que el EC asiático fase III CM-649 en marcha con oxaliplatino/fluoropirimidina +- nivolumab ha mostrado resultados prometedores en el 1º análisis interino.

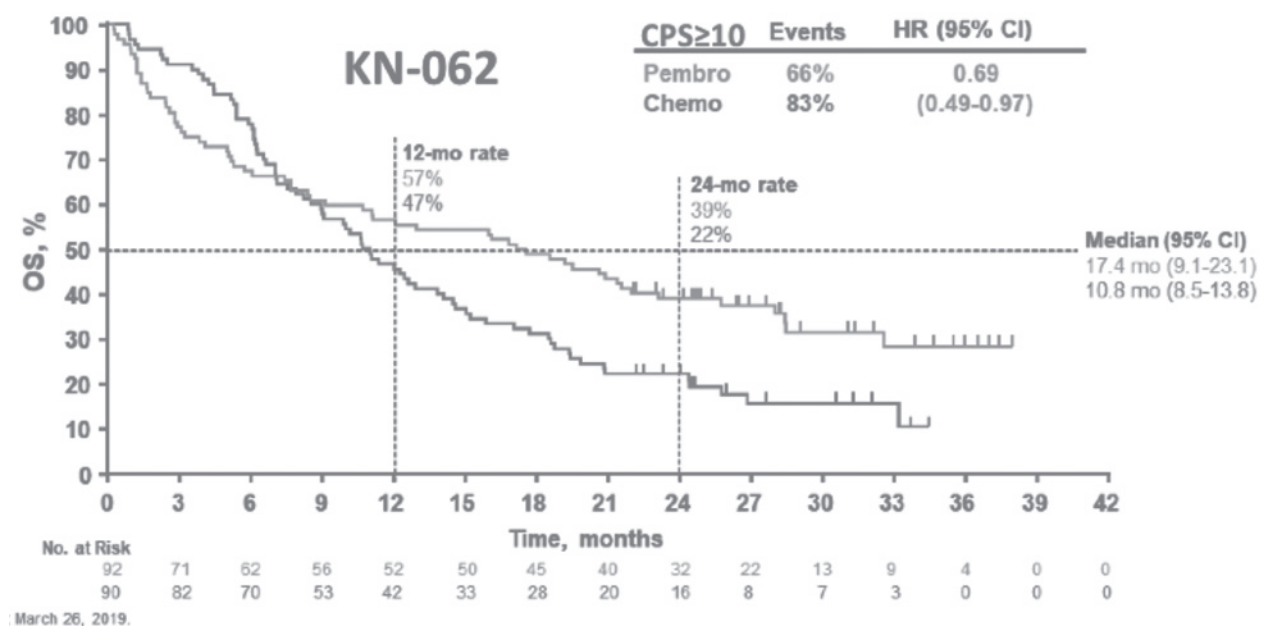
Un EC fase II asiático (NCT02589496)⁷ exploró el valor predictivo de PD-L1 y de los subtipos de la clasificación Cáncer Genoma Atlas (TCGA), IMS y virus epstein bar (VEB), en 1ª línea de CGA. La tasa de RO fue de 100%, 88,9%, 85,7% y 50% para los subtipos VEB, alta carga mutacional, IMS y PD-L1+ y del 12% en el subtipo genómicamente estable, 5% en el de inestabilidad cromosómica y no hubo respuestas (0%) en el subtipo mesenquimal. Los cambios en los niveles de ctDNA a las seis semanas de inicio de pembrolizumab predijeron la RO y la SLP. La disminución del ctDNA se asoció con una mejoría en los resultados.

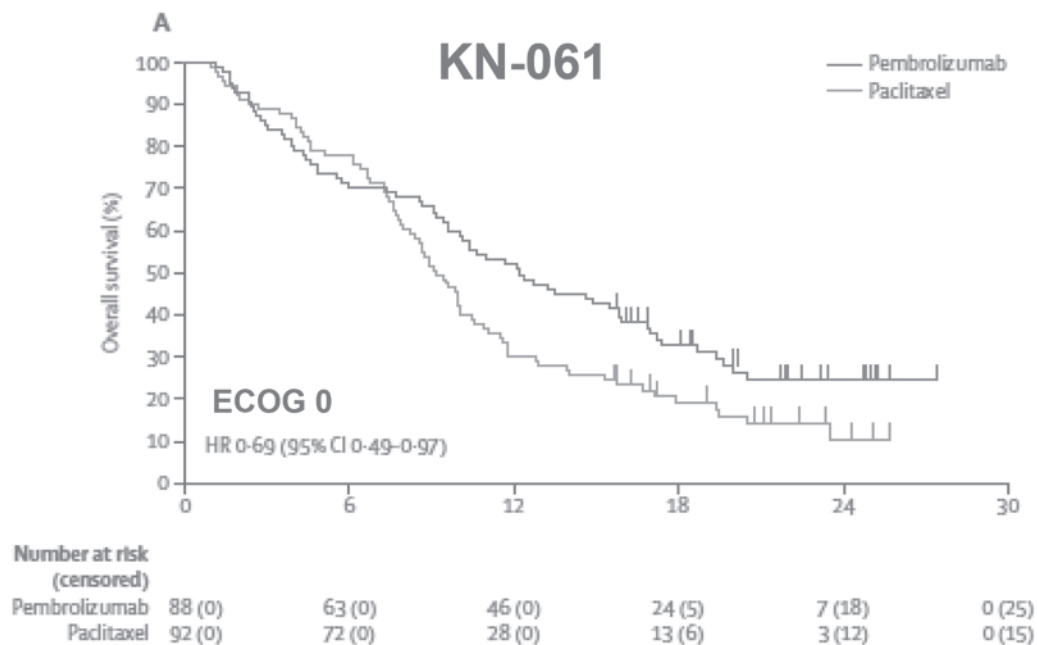
En el EC KN-059³, una firma de 18 genes asociados con células T (CCL5, CD27, CD274 [PD-L1], CD-276 [B7-H3], CD8A, CMKLR1, CXCL9, CXCR6, HLA-DQA1, HLA-DRB1, HLA-E, IDO1, LAG3, NKG7, PDCD1LG2[PD-L2], PSMB10, STAT1 y TGIT) se asoció a una mayor tasa de RO (p=0,014), un incremento en la SLP (p=0,002) y a la expresión de PD-L1 (p<0,001).

La IMS y dMMR son en la actualidad los mejores predictores de beneficio con inmunoterapia en cáncer esofagogástrico avanzado. Los tumores con CPS $\geq$ 1 también parecen obtener mayor beneficio que aquellos con PD-L1(-), sin embargo, se necesita homogeneizar la metodología (CPS probablemente preferible a TPS), establecer el punto de corte y encontrar biomarcadores que seleccionen mejor a pacientes dado que existen respuestas prologadas y completas en tumores PD-L1(-). En relación con estos biomarcadores está

la aprobación de la FDA para pembrolizumab, en 3ª línea en CGA PD-L1+ y en 2ª línea en cánceres con IMS/dMMR. Por localización e histología, parece que los cánceres escamosos de esófago y los tumores de la UGE son los que más se benefician, aunque probablemente haya un trasfondo molecular en estos hallazgos.

Otro gran reto en la optimización de la inmunoterapia es establecer una metodología estadística específica (análisis de supervivencia “milestone” para interpretar el beneficio a largo plazo, modelo Royston-Parmar, Renyi), unos criterios radiológicos de evaluación de la respuesta adaptados (iRECIST, irRC, irRECIST) y estrategias para homogeneizar los ensayos y sus resultados (ej. MIATA (Minimal Information About T Cell Assays)). Así, las curvas de SG del EC KN-061 y 062 se cruzan (figuras) confirmando que el efecto de los ICs es dinámico (no proporcionalidad de las hazards) no siendo idóneos ni el modelo de Cox ni el test de log-rank que conllevan una reducción drástica del poder estadístico y la necesidad de emplear otros estadísticos más aun viendo que a partir de los 8 y 12 meses el beneficio es claro y mantenido a favor de la inmunoterapia.





REFERENCIAS

1. Kang YK, Boku N, Satoh T, et al. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2017;390:2461-71.
2. Janjigian YY, Bendell J, Calvo E, et al. CheckMate-032 study: efficacy and safety of nivolumab and nivolumab plus ipilimumab in patients with metastatic esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2018; 36: 2836-44.
3. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 2018;4:e180013.
4. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2018; 392: 123-33.
5. Kojima T, Muro K, Francois E, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy as secondline therapy for advanced esophageal cancer: phase III KEYNOTE-181 study. *J Clin Oncol* 2019; 37(Suppl. 4):2.
6. Kato K, Chul Cho B, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019.
7. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ, et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. *Nat Med* 2018;24:1449-58.

NOTAS

ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT).

R. Dienstmann. *University Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona. (España).*

A collaborative project initiated by the ESMO Translational Research and Precision Medicine Working Group provides a systematic framework to rank molecular targets based on evidence available supporting their value as clinical targets. This first version of the ESMO Scale of Clinical Actionability for molecular Targets (ESCAT) defines six levels of evidence for molecular targets according to the implications for patient management: tier I, targets ready for implementation in routine clinical decisions; tier II, investigational targets that likely define a patient population that benefits from a targeted drug but additional data are needed; tier III, clinical benefit previously demonstrated in other tumour types or for similar molecular targets; tier IV, preclinical evidence of actionability; tier V, evidence supporting co-targeting approaches; and tier X, lack of evidence for actionability. Most gene alterations that represent markers to select patients for targeted therapies are still under investigation and our knowledge in this area continues to evolve and expand. Therefore, the ESCAT is a living classification system. In the session I will present recurrent driver alterations in esophageal, gastric, biliary tract, pancreatic, liver and colorectal cancers and a summary of current ESCAT evidence levels. Implementation of a harmonised vocabulary would help clinicians to prioritise cancer genomic abnormalities when interpreting genomic reports and facilitate communication between academia, pharmaceutical industry, healthcare professionals and patients.

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 approximately 20 lines visible. The paper has a slight shadow on its right side, suggesting it's resting on a surface.

Plataformas y genes: cuáles para el cáncer colorrectal metastásico.

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

Las guías ESMO listan como biomarcadores obligatorios por su valor predictivo y/o pronóstico en cáncer colorrectal metastásico las mutaciones en exón 2,3,4 de KRAS; mutaciones en exón 2,3,4 de NRAS; mutaciones de BRAF e inestabilidad de microsatélites. Por otra parte, HER2 es un biomarcador de resistencia a anti-EGFR y predictivo de respuesta a inhibición dual de HER2 como se ha demostrado en varios ensayos clínicos fase II (estudio HERACLES con trastuzumab y herceptín, por ejemplo). Otros biomarcadores con potencial utilidad clínica presentes en una pequeña fracción de pacientes con cáncer colorrectal metastásico son las fusiones de ALK, RET o NTRK que son predictivas de respuesta a fármacos dirigidos small-molecule orales específicos.

Los tumores liberan fragmentos de DNA tumoral al torrente sanguíneo, denominado circulating tumor (ct) DNA, que se caracteriza por ser más corto que el DNA circulante no-cáncer, tener una vida media de aproximadamente 2 horas y ser portador de las alteraciones genéticas específicas de aquel tumor. La secuenciación del ctDNA nos proporciona información a tiempo real de las alteraciones moleculares de todas las lesiones malignas de aquel paciente, de manera sencilla y poco agresiva mediante una extracción de sangre.

La determinación del ctDNA conlleva varias limitaciones técnicas, como la necesidad de discriminar el ctDNA del DNA circulante normal en plasma y los niveles extremadamente bajos de ctDNA, que generalmente representan menos del 1% del DNA circulante total. Es posible diferenciar el ctDNA del DNA circulante normal en función de la presencia de mutaciones somáticas en el ctDNA pero no en el DNA normal. Sin embargo, la baja fracción de ctDNA que normalmente circula en el torrente sanguíneo y la alta tasa de degradación del ctDNA han supuesto un desafío para el desarrollo de técnicas de detección con sensibilidad suficiente para ser aplicadas en la práctica clínica. En general, las técnicas de detección de ctDNA se pueden dividir en dos grandes categorías: métodos que se centran en la búsqueda de alteraciones específicas y aquellos que permiten la detección de múltiples alteraciones del DNA.

1. Los métodos que evalúan cambios específicos en el DNA requieren un conocimiento previo de las alteraciones presentes en el tumor para poder buscarlos en el ctDNA. Los métodos de secuenciación clásicos como Sanger o pirosecuenciación no ofrecen suficiente sensibilidad para ser considerados métodos válidos para la detección de ctDNA. Por otra parte, las técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) cuantitativa en tiempo real (q rtPCR) se caracterizan por requerir una pequeña cantidad de DNA para el análisis y es una opción para buscar alteraciones genéticas específicas. La principal limitación de esta técnica es que no proporciona información sobre la cantidad de moléculas de DNA mutadas (no cuantitativa). Un ejemplo comercial de esta técnica es Idylla (Biocartis). Por otro lado, la PCR digital (dPCR) ofrece un método alternativo a la PCR cuantitativa en tiempo real convencional para la cuantificación absoluta y la detección de mutaciones infrecuentes. En la dPCR, el DNA se fracciona para obtener moléculas de DNA individuales que se analizan de forma independiente en diferentes compartimentos (pocillos, gotitas o cámaras según la modalidad de dPCR utilizada) para obtener la cuantificación de los compartimentos positivos. Se ha estimado que la dPCR tiene una alta sensibilidad para detectar alteraciones en frecuencias alélicas tan bajas como 0.01% - 0.1%, lo que la convierte en una técnica

óptima para la detección de mutaciones de ctDNA. La tecnología BEAMing (Beads, Amplifications and Emulsion; Sysmex) es una técnica de dPCR. Finalmente, las perlas que contienen la mutación se cuantifican utilizando citometría de flujo. Alcanza una altísima sensibilidad que permite detectar alteraciones en frecuencias alélicas tan bajas como 0.01%.

2. Las técnicas de Next Generation Sequencing (NGS) se basan en el análisis en paralelo de millones de pequeñas secuencias de moléculas de DNA y su comparación con secuencias de referencia. La NGS permite la detección de múltiples mutaciones en múltiples genes de forma simultánea, lo cual es una gran ventaja en vista del aumento progresivo de biomarcadores predictivos y pronósticos. Sin embargo, la tasa de error informada de la NGS es de 0,1 a 1%, según la plataforma utilizada, lo que podría limitar su uso para la detección de mutaciones poco frecuentes en ctDNA. Modificaciones en NGS (por ejemplo, Safe-SeqS, CAPP-Seq, TAM-Seq) permiten mejorar significativamente la precisión de los instrumentos de secuenciación masiva disponibles en el mercado. En estas tecnologías, se asignan Unique Identifiers (UID o UMI) unidos a cada molécula de DNA que se va a identificar. Posteriormente se realiza amplificación y secuenciación masiva de las familias de UID. Ello permite diferenciar entre mutaciones reales y errores introducidos durante la amplificación y secuenciación. Esta tecnología permite aumentar la sensibilidad y determinar en promedio, un alelo mutado en 10.000 moléculas de DNA (sensibilidad del 0.01%). Otra manera de aumentar la sensibilidad en el uso de NGS en ctDNA, es el uso de paneles mas pequeños que incluyan algunas pocas alteraciones genéticas seleccionadas, lo cual permite que cada lectura sea secuenciada miles de veces y se puede asegurar una alta sensibilidad para detectar alteraciones en frecuencias alélicas tan bajas como 0.01%.

Así pues, las tecnologías NGS y dPCR ofrecen diferentes ventajas y desventajas que hacen que cada enfoque sea adecuado para aplicaciones clínicas específicas de ctDNA. Los paneles NGS ofrecen la ventaja de detectar simultáneamente múltiples alteraciones moleculares, pero a un coste mayor y menor sensibilidad. Por tanto, entre otras aplicaciones clínicas, la NGS podría ser una herramienta clave para el cribado simultáneo de múltiples alteraciones moleculares para la decisión terapéutica o la monitorización de la aparición de múltiples mecanismos de resistencia coexistentes (por ejemplo, durante terapia anti-EGFR), así como para el descubrimiento de nuevas dianas. Por el contrario, la dPCR ofrece una mayor sensibilidad de detección de alelos mutantes, alcanzando un umbral de detección de 0,001 de alelos mutados de KRAS por ng/ml, lo que la convierte en una técnica adecuada para la detección de mutaciones específicas o para la detección de enfermedad mínima residual en el caso de cáncer de colon localizado.

NOTAS

Jeanne Tie. *Walter and Eliza Hall Institute of Medical Research Melbourne. (Australia).*

NOTAS

Ajustando al Paradigma en Cáncer de Recto T3-T4 ó N+. A favor del estándar.

María Auxiliadora Gómez España. *U.G.C. Oncología Médica Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. (España).*

El cáncer de recto supone aproximadamente el 30%-35% de todos los cánceres colorrectales. El manejo de estos pacientes debe realizarse dentro de un equipo multidisciplinar y con una correcta estadificación. Diferentes estrategias de tratamiento se han llevado a cabo, con el objetivo de disminuir las tasas de recaídas locales, a distancia y aumentar la supervivencia de los pacientes.

El tratamiento estándar del cáncer de recto localmente avanzado se ha ido modificando en las últimas décadas, con la inclusión de la escisión total del mesorrecto y los esquemas de tratamientos combinados. En 1990 la conferencia de consenso del NIH establece como tratamiento estándar la quimio-radioterapia postoperatoria para los estadios II y III. Desde 2004, es el tratamiento preoperatorio seguido de cirugía con escisión total del mesorrecto y quimioterapia adyuvante se posiciona como tratamiento estándar.

Tres escenarios diferentes nos podemos encontrar:

- Quimiorradioterapia preoperatoria con dosis de RT entre 45 y 50.4 Gy en 28 fracciones concomitante con Fluoropirimidinas (5FU o Capecitabina) seguida de cirugía entre la 6 a 10 semanas.

Fue con el estudio alemán CAO/ARO/AIO-94, donde se establece el tratamiento concomitante preoperatorio como estándar. En este estudio se demuestra que el tratamiento preoperatorio con quimioterapia con 5FU concomitante con RT disminuye de forma significativa las recaídas locales (6% vs 13%, $p=0.006$) con menor toxicidad (27% vs 40%, $p=0.001$) frente al mismo esquema de tratamiento administrado postoperatoriamente, sin diferencias en supervivencia global 1.

En 2012 se publicó el ensayo que demostraba la no inferioridad de Capecitabina frente al 5FU durante la concomitancia preoperatoria, el objetivo principal era la supervivencia global siendo esta a los 5 años en el grupo de Capecitabina del 76% frente al 67% del brazo de 5FU ($p= 0.0004$) 2.

Diferentes estudios fase III han analizado la adicción de oxaliplatino al tratamiento preoperatorio con la intención de aumentar las respuestas patológicas, la supervivencia libre de enfermedad y supervivencia global, los resultados de estos estudios han demostrado un aumento de la toxicidad, sin beneficio en los otros objetivos, en la actualidad no se recomienda el tratamiento con la adicción de oxaliplatino durante la concomitancia. Por último, se ha evaluado el papel de anticuerpos monoclonales en el tratamiento preoperatorio en ensayos fases II, sin obtener los resultados esperados que avalen su uso.

- Ciclo corto de RT con dosis total de RT de 25 Gy en 5 días seguido de cirugía con escisión total de mesorrecto a la semana, que demostró disminución de las recaídas locales (5% vs 11%, $p< 0.0001$) cuando se compara con la cirugía sola³. Este esquema de tratamiento se suele indicar para pacientes ancianos o con comorbilidad que impide la utilización de un tratamiento combinado. Cuando se compara con quimiorradioterapia preoperatoria, no se demuestran diferencias en tasas de recurrencia ni en supervivencia global, aunque sí mayor tasa de respuestas con la concomitancia.

El esquema de ciclo corto de RT seguido de CIA diferida a las 4-8 semanas ha sido evaluada en el estudio Stockholm III, observando menor tasas de complicaciones postoperatorias en la cirugía diferida sin aumento de las recidivas locales⁴.

- Quimioterapia de inducción, ha sido analizada en ensayos Fase II, uno de ellos español, donde los pacientes son randomizados a CAPOX concomitante con RT seguido de CIA y adyuvancia con 4 ciclos de CAPOX frente a 4 ciclos de inducción con CAPOX seguida de quimiorradioterapia y cirugía, no observando diferencias en la tasa de respuestas, recaídas y supervivencia global, aunque la tolerancia fue mejor en el brazo de inducción⁵. El estudio fase II belga se cerró tras el primer análisis donde no se demostraron diferencias significativas en la tasa de respuestas. En espera de resultados de estudios fase III, es una alternativa recomendada para pacientes de alto riesgo.
- Otras estrategias de tratamiento siguen en evaluación como quimioterapia de consolidación tras tratamiento con radioterapia de ciclo corto, watch and wait, quimioterapia neoadyuvante sin radioterapia.

El tratamiento adyuvante del cáncer de recto, ha sido considerado como parte del manejo de estos pacientes, no obstante, esta indicación se ha realizado extrapolando los datos del cáncer de colon, ya que los resultados de los estudios que analizan esta estrategia de tratamiento son menos concluyentes, no han demostrado beneficio en supervivencia libre de enfermedad ni en supervivencia global, si bien es cierto que tan sólo dos estudios fase III (EORTC 22921, I-CNR-RT) completaron el reclutamiento, otros dos estudios (Chronicle, PROCTOR-SCRIPT) fueron cerrados por falta de reclutamiento, aunque tampoco demostraron sus objetivos. Resultados que han sido negativos y que entre las causas que podemos encontrar se encuentran: el escaso porcentaje de pacientes que finalizan tratamiento adyuvante oscilando entre el 43% a 74%, inclusión de pacientes con bajo riesgo, largos periodos de reclutamiento, cierre precoz por falta de reclutamiento, esquemas subóptimos.

Los metaanálisis realizados sobre adyuvancia tampoco son concluyentes, no demuestran aumento en la supervivencia global, la supervivencia libre de enfermedad ni las recaídas a distancia, si bien destacan algunos subgrupos que se podrían beneficiar del tratamiento adyuvante como los de tercio superior, o aquellos que no obtienen respuesta patológica completa.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Sauer R, Becker H, Hohenberger W, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiation for rectal cancer. N Engl J Med 2004; 351: 1731-1740.
- 2.- Hofheinz RD, Wenz F, Post S, et al. Chemoradiotherapy with capecitabine versus fluorouracil for locally advanced rectal cancer. A randomised, multicentre, non-inferiority, phase 3 trial. Lancet Oncol, 2012;13 (6): 579-88.
- 3.- Van Gijn W, Marijnen CA, Nagtegaal ID, et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial. Lancet Oncol 2011; 12 (6): 575-82.
- 4.- Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. Lancet 2017; 18 (3): 336-46.
- 5.- Carlos Fernández-Martos, Carles Pericay, Jorge Aparicio, et al. Phase II, randomized study of concomitant chemoradiotherapy followed by surgery and adjuvant capecitabine plus oxaliplatin (CAPOX) compared with induction CAPOX followed by concomitant chemoradiotherapy and surgery in magnetic resonance imaging-defined, locally advanced rectal cancer: Grupo cáncer de recto 3 study. J Clin Oncol 2010; 28(5): 859-65.
- 6.- Breugnot AJ, Swets M, Bosset JF, et al. Adjuvant chemotherapy after preoperative (chemo)radiotherapy and surgery for patients with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of individual patient data. Lancet Oncol 2015; 16 200-7.
- 7.- Lim YJ, Kim Y, Kong M. Adjuvant chemotherapy in rectal cancer patients who achieved a pathological complete response after preoperative chemoradiotherapy: a systematic review and meta-analysis. Scientific reports 2019. doi.org/10.1038/s41598-019-46457-5.

Ajustando el paradigma en cáncer de recto T3-T4 o N+: A favor del tratamiento neoadyuvante total.

A. Cervantes. *Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario. Instituto de Investigación Sanitaria Incliva. Universidad de Valencia. (España).*

Los resultados en el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado distan de ser satisfactorios, sobre todo en los pacientes definidos de alto riesgo por la resonancia magnética pélvica. Los criterios clínicos de alto riesgo incluyen la penetración mesorectal más allá de 5 mm, con afectación o amenaza de la fascia mesorectal (cT3c-d), o con invasión de estructuras adyacentes (cT4), invasión vascular extramural, múltiples adenopatías afectas intramesorrectales (cN2) o incluso afectación ganglionar extramesorrectal en las paredes laterales de la pelvis.

El tratamiento neoadyuvante total del cáncer de recto consiste en administrar la quimiorradioterapia concomitante sobre el lecho tumoral para mejorar el control local de la enfermedad, precedida o seguida de un tratamiento con quimioterapia con el objetivo simultáneo de tratar precozmente la enfermedad micrometastásica e incrementar su efecto sobre el tumor primario, todo ello antes de la resección quirúrgica.

Esta estrategia se basa en un número limitado de estudios aleatorizados en fase II que confirman la factibilidad de esta aproximación. Las ventajas potenciales del tratamiento neoadyuvante total supuestamente serían: A) una mayor probabilidad de administrar el tratamiento quimioterápico completo, pues en una proporción dada de pacientes, sobre todo en aquellos sometidos a una amputación abdominoperineal, la quimioterapia postoperatoria no puede administrarse, debido a complicaciones derivadas de la cirugía. B) Un incremento de las tasas de remisiones completas patológicas observada en estudios no aleatorizados, que relacionan el empleo de quimioterapia neoadyuvante, antes o después de la quimiorradioterapia, y el retraso de la cirugía definitiva con una mayor proporción de regresiones tumorales completas. Este fenómeno conllevaría, tras la terapia neoadyuvante total, una actitud no quirúrgica quizá más prevalente.

El uso indiscriminado de la terapia neoadyuvante total implica un riesgo significativo de sobre-tratamiento, que es quizá inaceptable en pacientes sin criterios de alto riesgo, donde la quimioterapia no tiene un papel bien definido. Una excepción podría hacerse si el objetivo es llegar a una remisión completa clínica para sustentar una actitud de observar y esperar, sin cirugía de entrada, al final del tratamiento.

El estudio fase III RAPIDO, fruto del esfuerzo cooperativo de instituciones holandesas, escandinavas, españolas y eslovenas, supone, con la inclusión de más de 900 pacientes con criterios de alto riesgo, aleatorizados entre quimio-radioterapia convencional seguida de cirugía frente a tratamiento neoadyuvante total con la inclusión de radioterapia de ciclo corto 5x5, un esfuerzo para evaluar las ventajas de la terapia neoadyuvante total. Sus resultados sobre su objetivo primario que es la supervivencia libre de enfermedad a los tres años, se esperan en el primer cuatrimestre de 2020.

BIBLIOGRAFÍA

- Integrating Downstaging in the Risk Assessment of Patients With Locally Advanced Rectal Cancer Treated With Neoadjuvant Chemoradiotherapy: Validation of Valentini's Nomograms and the Neoadjuvant Rectal Score. Clin Colorectal Cancer 2018; 17:104-112.

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.

Momento de la Cirugía tras tratamiento Neoadyuvante.

Emilio del Valle Hernández. *Jefe de Servicio de Cirugía General y Digestiva.
Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid. (España).*

El tratamiento del cáncer de recto ha presentado una gran evolución en los últimos años. La técnica quirúrgica, siguiendo los principios de R.J. Heald de escisión completa del mesorrecto, supusieron el primer gran avance en el control de la recidiva local. El empleo de la quimiorradioterapia preoperatoria (nQRT) en los tumores localmente avanzados, ha contribuido de forma importante al control local y mejorado la supervivencia.

La disminución del tamaño tumoral, la esterilización de adenopatías mesorrectales próximas al margen de resección, facilitan el conseguir un margen circunferencial libre de tumor que es el factor determinante de la recaída local.

Existe evidencia de que la regresión tumoral tras neoadyuvancia se acompaña de mayor supervivencia libre de enfermedad y los nuevos esquemas de quimioterapia neoadyuvante consiguen mejores tasas de regresión clínica completa.

Se debate cuanto tiempo se puede esperar tras finalizar la nQRT hasta la cirugía, dado que sus efectos son tiempo-dependientes, con la intención de conseguir el mayor efecto terapéutico sin aumentar la morbilidad. Más aún, ante respuestas clínicas completas, contemplar la posibilidad de preservar el órgano.

Después de radioterapia de ciclo corto, especialmente empleada en los países nórdicos, inicialmente se recomendaba cirugía casi inmediata. Hoy se considera tras la experiencia sueca, que el demorar la intervención entre seis y ocho semanas conduce a una mayor incidencia de regresión con menor morbilidad peroperatoria.

Es pues, tras radioterapia de ciclo largo donde se está estudiando más intensamente cual es el mejor momento para plantear la cirugía.

En 1999 se publicó un estudio randomizado para evaluar el momento de la cirugía tras nQRT, el ensayo Lyon R90-01, que encontró mayor regresión del tumor en los pacientes operados entre la seis y ocho semana tras finalizar el tratamiento, frente a los pacientes operados a la segunda semana (71.7% vs 53.1%, $p=0.007$). Desde entonces se ha valorado si mayores intervalos pueden conducir a una mayor regresión, sobretodo en tumores voluminosos, sin verse incrementada la morbilidad o presentando recrecimiento tumoral. Es sabido que tras una primera fase de edema tras la RT, que puede incluso, en fase precoz, dificultar el seguir por los planos anatómicos, se produce una fibrosis que puede resultar en una disección más dificultosa con aumento de la morbilidad.

Se han publicado estudios retrospectivos sobre bases de datos de diferentes centros, estudios multicéntricos, existiendo actualmente cuatro estudios randomizados que se revisan en tres recientes meta análisis.

El último, publicado por Ryan EJ en 2019, revisa 26 publicaciones, incluyendo cuatro ensayos randomizados con un total de 25.445 pacientes. Concluye que esperar un mínimo de 8 semanas se asocia de mayor descenso de estadificación ($P=0.004$); mayor pCR ($p<0.001$). La tasa de R0, Escisión mesorrectal completa,

contaje ganglionar, preservación esfinteriana, necesidad de estoma y morbilidad fue similar en ambos grupos. El aumento de la pCR se asoció a menor incidencia de metástasis ($p=0.01$), recidiva global ($p=0.04$) sin afectar a la recidiva local.

Figueiredo (2018) en una serie de 114 pacientes confirma que la cirugía tras 12 semanas, es segura, posible y no se acompaña de mayor morbilidad operatoria.

Estudios actuales demoran la cirugía de forma más prolongada, valorando la regresión clínica tumoral con el propósito de evitar la cirugía de resección rectal cuando se produce una regresión completa. Uno de los investigadores que está estudiando con mayor rigor la neoadyuvancia total, J. Garcia Aguilar en el MSKCC, en una revisión de 607 pacientes encuentra que no hay diferencia en morbilidad cuando la cirugía se lleva a cabo entre las 8-12 semanas frente a los pacientes operados antes de 8 semanas. Lefevre en un estudio multicéntrico francés encontró en los pacientes operados a las 11 semanas una mayor dificultad en la resección con peor calidad del mesorrecto que los operados a las 7 semanas (78.7% v 90%; $P = .0156$)

Conclusión: La tendencia actual es realizar la cirugía 8-10 semanas tras finalizar la nQRT, y en aquellos casos que presentan regresión clínica completa valorar la alternativa de “mirar y esperar” dentro de estudios controlados.

REFERENCIAS

1. Wu H, Fang C, Huang L, Fan C, Wang C, Yang L, et al. Short-course radiotherapy with immediate or delayed surgery in rectal cancer_ A meta-analysis. *International Journal of Surgery*. Elsevier; 2018 Aug 1;56:195–202.
2. Erlandsson J, Holm T, Pettersson D, Berglund A, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncology*. Elsevier Ltd; 2017 Feb 25;18(3):336–46.
3. Petrelli F, Sgroi G, Sarti E, Barni S. Increasing the Interval Between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and Surgery in Rectal Cancer. *Annals of Surgery*. 2016 Mar;263(3):458–64.
4. Du D, Su Z, Wang D, Liu W, Wei Z. Optimal Interval to Surgery After Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Rectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical Colorectal Cancer*. Elsevier Inc; 2018 Mar 1;17(1):13–24.
5. Ryan EJ, O'Sullivan DP, Kelly ME, Syed AZ, Neary PC, O'Connell PR, Kavanagh DO, Winter DC and O'Riordan JM. Meta-analysis of the effect of extending the interval after long-course chemoradiotherapy before surgery in locally advanced rectal cancer. *Br J Surg*. 2019 Sep;106(10):1298–1310
6. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. 2016 Nov;34(31):3773–80.
7. Figueiredo N, Panteleimonitis S, Popeskou S, Cunha JF, Qureshi T, Beets GL, et al. Delaying surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in rectal cancer has no influence in surgical approach or short-term clinical outcomes. *European Journal of Surgical Oncology*. Elsevier Ltd; 2018 Apr 1;44(4):484–9.
8. Roxburgh CSD, Strombom P, Lynn P, Gonen M, Paty PB, Guillem JG, Nash GM, Smith JJ, Wei I, Pappou E, Garcia-Aguilar J, Weiser MR. Role of the Interval from Completion of Neoadjuvant Therapy to Surgery in Postoperative Morbidity in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer. *Ann Surg Oncol*. 2019 Jul;26(7):2019–2027
9. Lefevre JH, Mineur L, Kotti S, Rullier E, Rouanet P, de Chaisemartin C, et al. Effect of Interval (7 or 11 weeks) Between Neoadjuvant Radiochemotherapy and Surgery on Complete Pathologic Response in Rectal Cancer: A Multicenter, Randomized, Controlled Trial (GRECCAR-6). *J Clin Oncol*. 2016 Nov;34(31):3773–80.

NOTAS

Biomarcadores para inmunoterapia en la selección de pacientes con ccrm: más allá de MSI.

Manuel J. Valladares Ayerbes. *UGC Oncología Médica. CIBERONC, ISC III. PAIDI. IMIBIC. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. (España).*

La introducción en el tratamiento de pacientes con distintos tipos de cáncer de anticuerpos frente a PD-1/ PD-L1 y CTLA4, inhibidores de puntos de control inmunológico (IPC), y capaces de potenciar la respuesta inmune frente a las células tumorales, ha supuesto un hito en la inmunoterapia.

En diferentes estudios en tumores sólidos, se ha analizado el valor potencial de biomarcadores predictivos, incluyendo el perfil de infiltración de células inmunes en el tumor, la expresión de PD-L1 (CD274), el perfil mutacional y número de mutaciones, alteraciones en el número de copias, cantidad y clonalidad de neoantígenos, polimorfismos, factores de transcripción y RNAs no codificantes, incluyendo microRNAs. La posibilidad de monitorizar en sangre biomarcadores inmunológicos celulares o solubles ofrece igualmente interesantes perspectivas.

En el cáncer colorrectal metastásico (CCRm) tan solo la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) o de defectos en la reparación de errores de apareamiento (dMMR) constituye un factor predictivo de beneficio clínico con el tratamiento con anticuerpos frente a PD-1, de manera consistente.

Distintos aspectos metodológicos deben ser reseñados en los estudios de biomarcadores en el tratamiento con IPC. La mayoría de análisis son retrospectivos, muchas veces post hoc, no prefijados, y con número muy limitado de pacientes, especialmente en tumores infrecuentes como el CCRm MSI-H. Se encuentra en discusión cuál sería el objetivo primario más relevante y que realmente indicaría un beneficio clínico significativo, en los estudios fase 2 con IPC en cáncer avanzado incluyendo CCRm. Existe una pobre correlación entre la tasa de respuesta global (ORR) y la supervivencia global (SG), que sería el indicador más definitivo de beneficio clínico. Han sido propuestos distintos objetivos alternativos que correlacionan mejor que la tasa de respuesta con la supervivencia global. Entre estos objetivos o medidas subrogadas de eficacia en ensayos con IPC estarían las tasas de supervivencia libre de progresión (SLP) en distintos puntos o hitos temporales, por ejemplo a 6 meses.

En CCR, el contexto de respuesta inmune antitumoral (tipo, localización y densidad de las células inmunitarias en el tumor) tiene importancia pronóstica. Respecto a los subtipos moleculares de CCR definidos en base a la clasificación molecular de consenso (CMS), se identifican distintos patrones de respuesta inmune y de expresión génica en el microambiente tumoral (TME).

Los grupos CMS1 y CMS4 presentan un intenso infiltrado inmune, aunque de características diferentes. Los tumores CMS1 se caracterizan por la inestabilidad de microsatélites, alto número de mutaciones y una presencia difusa en el tumor de linfocitos infiltrantes (TILs) CD8+ citotóxicos, CD4+ T-helper 1 y macrófagos CD68+. Están sobreexpresados genes de citocinas y quemoquinas inmunoestimulantes (interferón gamma, INF- γ , interleucina-15, GNLY, CCL3, CXCL16). La sobre expresión de moléculas de puntos de control como CTLA-4, PD-1, PD-L1, LAG-3, entre otros, representaría en estos tumores mecanismos de inmunoevasión.

En los CMS4, el infiltrado de células inmunitarias incluye células T reguladoras (Treg), células supresoras mieloides (MDSCs), monocitos y linfocitos Th17. Predominan los factores inmunosupresores como TGF β , CXCL12, CCL2, interleucina 23 (IL-23) e IL-17. Sin embargo, en los CMS2 y CMS3 los perfiles de expresión génica ponen de manifiesto una ausencia de activación inmunológica, con pobre infiltración por células T citotóxicas antígeno específicas. Estos CMS2 y CMS3 contendrían menos mutaciones potencialmente generadoras de neoantígenos.

En CCRm se han aprobado en EEUU, pembrolizumab, nivolumab y la combinación de nivolumab e ipilimumab (anti-CTL4). La eficacia de estos anticuerpos está limitada a aquellos pacientes con tumores con MSI-H/dMMR, que suponen en torno al 5-15 % de todos los CCR. En CCRm la incidencia de MSI-H/dMMR es inferior a 5%. En el escenario del CCRm con alta inestabilidad, la respuesta objetiva con el uso de IPC se encuentra en torno al 28-55%, en diferentes estudios. Esta tasa de respuesta es variable entre los diferentes ensayos y parece depender, entre otros factores, del número de esquemas previos de tratamiento, siendo mayor (en estudios sin asignación aleatoria) en primera línea y con la combinación de nivolumab e ipilimumab. Para nivolumab en pacientes pretratados, la SP a 12 y 18 meses es del 41-52% en función del número de líneas previas, con 21 meses de seguimiento. En primera línea en CCRm MSI-H, la combinación de nivolumab e ipilimumab alcanza una tasa de respuestas del 60% (IC 95%, 44,3-74,3), con SLP estimada a 9 y 12 meses del 77% (IC 95%, 62-87,2).

El análisis de la carga mutacional (TMB) tanto en el tumor como en sangre se considera como un potencial biomarcador para el tratamiento con IPC en diferentes tumores, especialmente en melanoma y cáncer de pulmón. En CCR existe una mayor carga mutacional (unas 30 mutaciones/MB) en los pacientes con tumores con alta inestabilidad, que además puede ser dinámica. Esta TMB puede tener valor pronóstico y predictivo. Un análisis retrospectivo del estudio CALGB/SWOG/ALLIANCE indica que la TMB puede tener valor pronóstico, con mejor supervivencia en aquellos casos con alta TMB, que se asoció con la presencia de MSI-H.

Con pembrolizumab en tumores MSI-H, el análisis genómico de exoma completo mostró una media de 1782 mutaciones somáticas por tumor en los pacientes con alta MSI, con unos 578 potenciales neoantígenos, frente a 73 mutaciones, con 21 potenciales neoantígenos, en los tumores estables. La cantidad de mutaciones y el número de neoantígenos se asociaron con SLP más prolongada, con una tendencia a mayor tasas de respuesta objetiva. En un análisis retrospectivo, una alta TMB (entre 37 y 41 mutaciones /Mb) en pacientes con CCRm MSI-H, se asoció de manera significativa, en el análisis uni y multivariante, con la tasa de respuesta y la SLP en 22 pacientes tratados con IPC frente a PD-1/L1.

En las distintas cohortes, no asignados de manera aleatoria, del ensayo CHECKMATE-142 en CCRm MSI-H, las tasas de respuesta en los brazos con nivolumab (ORR, 31%; IC 95%, 21-43) o nivolumab más ipilimumab (ORR, 55%; IC 95%, 45-64), no se asociaron con las mutaciones en BRAF o KRAS, ni con la expresión en el tumor de PD-L1 ($\geq 1\%$ / $< 1\%$), ni con la historia de síndrome de Lynch. Tampoco en el estudio de pembrolizumab NCT01876511 en tumores con MSI-H, ni la expresión de PD-L1 ni de CD-8 se asociaron con SLP ni SG. En el estudio de pembrolizumab, un descenso precoz de los niveles de CEA circulantes, varias semanas antes de la respuesta radiológica, se asoció con mejor SLP.

Diferentes alteraciones (genómicas, epigenéticas, transcripcionales) pueden conferir una falta de respuesta del sistema inmune ante las células tumorales y podrían inducir una resistencia a inmunoterapia tanto en los tumores MSI-H (como resistencia primaria o adquirida) como en CCRm MSS (resistencia primaria). La caracterización de estas alteraciones podría identificar biomarcadores de relevancia en clínica. No contamos con ningún indicador para seleccionar anti-PD-1 en una primera línea (por ejemplo frente a quimioterapia y antiangiogénico) en CCRm MSI-H, ni para optar por una combinación de anti-PD1 más anti-CTL4 frente a sólo anti-PD1. En el caso de tumores con MSS, profundizar en el conocimiento de estos mecanismos y

biomarcadores de resistencia primaria nos ayudaría a seleccionar de manera racional combinaciones de inmunoterapia y otros agentes en ensayos clínicos para grupos específicos de pacientes.

En el CCRm estable los IPC no han demostrado eficacia en términos de respuesta objetiva. En CCR estable, existen distintos mecanismos de resistencia primaria a IPC, que afectan a la propia célula tumoral, a las células efectoras T CD8 positivas o al microambiente o estroma tumoral, introduciéndose así el concepto de “microambiente inmune tumoral” (TiME). La mayoría de cánceres colorrectales y especialmente los MSS, presentan una pobre infiltración por células T, condicionada por la activación de la vía de WNT/Beta-catenina y que es independiente de la carga mutacional. La disrupción del gen APC con la consiguiente activación de la vía WNT/Beta-catenina son eventos moleculares muy precoces, “conductores”, en una mayoría de cánceres colorrectales. Particularmente en el subgrupo más frecuente MSS, la activación de la señalización de la vía WNT, derivada generalmente de la inactivación bialélica de APC, conlleva a una exclusión de células T en el tumor. La modulación de la vía WNT/Beta-catenina podría constituir una nueva forma de tratamiento, quizás en combinación con inhibidores de puntos de control inmune. Otra de las estrategias recientemente demostrada en modelos murinos, sería la inhibición de TGF-Beta, que se considera también mediador de los fenómenos de exclusión de los linfocitos T en el microambiente tumoral. Los tumores que muestran una alta expresión de señalización de TGFb o de estroma reactivo se asocian con baja expresión de marcadores inmunes y peor pronóstico

La hipótesis que se establece es que un subgrupo muy limitado de pacientes con tumores estables podría obtener un beneficio con IPC, posiblemente aquellos con un microambiente inmune intratumoral semejante al encontrado en tumores inestables o aquellos pacientes con elevada carga mutacional y de neoantígenos. Estos serían tumores estables, pMMR, inmunorreactivos, con una infiltración con células T CD8+, con polarización Th1/Tc1 y expresión de moléculas de los puntos de control. La mayoría de tumores estables tendrían perfiles de expresión con PD-L1, INF-G e IL-17 negativos o PD-L1 +, IFN-G +, con niveles altos de IL-17 y serían no inmunorreactivos. Una minoría de CCRm estables podrían como hipótesis obtener un beneficio con IPC, al mostrar un perfil inmunorreactivo con PD-L1 +, IFNg + y baja expresión de IL-17. No obstante, el potencial valor predictivo de este perfil transcripcional deberá testarse prospectivamente.

En el ensayo NCT01876511, con pembrolizumab se obtuvo 12% (3/25) de estabilización de la enfermedad y aproximadamente el 11% se mantenía libre de progresión en la semana 20.

En el estudio de fase Ib con atezolizumab más cobimetinib, se obtuvo una respuesta parcial en 7/84 pacientes. En el estudio de fase III, Imblaze aunque negativo para el objetivo principal, SG, la tasa de control de la enfermedad fue de 26% con atezolizumab más cobimetinib, aunque en este grupo se incluyeron 3 pacientes inestables, dos de ellos con RP. En un estudio de fase II (CCTG, CO.26) en pacientes con CCRm estable y ampliamente pre tratados, la combinación de durvalumab (anti PD-L1) y tremelimumab (anti-CTLA 4) obtuvo un 23 % de control de la enfermedad [una RP y 26(22%) estabilizaciones] en 103 pacientes. La SLP alcanzada fue de 1,8 meses, similar a la obtenida en el grupo control con tratamiento exclusivamente sintomático. La SG fue superior en el grupo experimental, con 6,6 meses (Delta 2,5 meses; HR 0,72; P= 0,07). El incremento en SG se observó de manera independiente de las mutaciones RAS, BRAF. En este estudio se analizó también la determinación de MSI en el ctDNA mediante NGS. Finalmente, en el ensayo MODUL, el mantenimiento añadiendo atezolizumab no aportó ningún beneficio en SLP ni SG al estándar con bevacizumab y fluoropirimidina.

Recientemente en un ensayo fase I con la combinación de nivolumab y regorafenib se alcanzó un 33% de respuestas objetivas en 24 pacientes CCRm MSS, con un a SLP de 6,3 meses. En los casos con respuesta se observó una disminución de TILs con inmunofenotipo de Tregs CD45RA-FoxP3+. La expresión de PD-L1 (puntuación combinada, CPS) no se asoció con ORR.

Las mutaciones en polimerasas (POLE, POLD1) aparecen aproximadamente en 1-2% de los pacientes con tumores estables, pudiendo suponer hasta 5-7% en pacientes menores de 50 años. Estos casos, además de presentar características histopatológicas e inmunológicas (TiME) similares a las que aparecen en CCR MSI-H, muestran una alta carga mutacional y de neoantígenos. Algunas comunicaciones ilustran la potencial eficacia clínica de los IPC en pacientes con tumores con mutaciones de POLE.

La mayoría de cánceres colorrectales y especialmente los MSS presentan una pobre infiltración por células T, condicionada por la activación de WNT/Beta-catenina y de manera independiente de la carga mutacional. La inactivación bialélica de APC, que acontece en un más del 60% de los casos MSS y en un 20% de los MSI-H se asocia con la ausencia de infiltración por células T en el tumor. Otros genes relacionados con la vía WNT/Beta catenina aparecen mutados frecuentemente tanto en MSS como MSI-H y podrían constituir biomarcadores de resistencia primario o adquirida a IPC.

En estos tumores MSS existen menos mutaciones y alteraciones genómicas relacionadas con genes reguladores de respuesta inmune. Entre las vías más afectadas en este grupo MSS en relación con inmunidad se encuentra específicamente la señalización por interleuquinas. Recientemente se ha descrito como un perfil de expresión derivado de la señalización por IL-17(eje Stat3/IL-17) intratumoral se asocia con falta de respuesta a anti-PD1 en CCRm estable. Otros mecanismos moleculares implicados en resistencia a IPC y que podrían ser biomarcadores a evaluar en CCRm y quizás ayudar a seleccionar nuevas combinaciones o dianas terapéuticas incluirían la Inducción de moléculas inmuno inhibitoras como CD38 en las células tumorales, tras exposición a anti PD1/PD-L1, mutaciones en cinasas Janus (JAK1/2) y activación de CDK 4/6.

REFERENCES

- Guinney J, et al. Nat Med 2015; 21:1350-6.
- Becht E, et al. Clin Cancer Res 2016; 22:4057-66.
- Overman MJ, et al. Lancet Oncol 2017; 18: 1182-1191
- Bendell J, et al. 2018 Gastrointestinal Cancer Symposium; San Francisco, CA; Jan 18-20, 2018. 560 (abstr).
- Overman MJ, et al. J Clin Oncol. 2018; 36: 773-779
- Eng C, et al. Lancet Oncol 2019; 20: 849-861.
- Grasso CS, et al. Cancer Discov. 2018;8: 730-749
- Chen L, et al. Cancer Discov; 2018; 8: 1156-75;
- Shin DS et al. Cancer Discov 2016; 7: 188-201.
- Deng J et al. CancerDiscov; 2017; 8: 216-33.
- Overmann MJ et al. 2018 Gastrointestinal Cancer Symposium; San Francisco, CA; Jan 18-20, 2018. Checkmate 142.
- Lenz HJ, et al. ESMO 2018, Munich
- Goodman AM, et al. Cancer Immunol Res 2019; 7: 1570-3.
- Le, DT et al. Science 2017; 357: 409-413.
- Schrock AB, et al. Ann Oncol 2019; 30: 1096-1103.
- Innocenti F. et al. J Clin Oncol 2019; 37:1217-27.
- Lee JJ, Chu E. Clin Colorectal Cancer 2018; 17: 258-73
- Galon, J. et al. Science 2016; 313, 1960.
- Calon A, et al. Nat Genet 2015; 47: 320-9.
- O'Neil BH, et al. PLoS One 2017; 12: e0189848.
- Chen EX, et al. ASCO GI, J Clin Oncol 2019; suppl 481.
- Fukuoka S, et al. J Clin Oncol.2019; 37(15_suppl): Abstract 2522.
- Wang F. et al. JAMA Oncol, 2019 Aug 15; in press
- Domingo, E. et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2016; 1: 207-216.
- Llosa NJ, et al. Clin Cancer Res 2019; 25: 5250-9
- Llosa NJ, et al. Cancer Discov 2015; 5: 43-51.
- Mlecnik B, et al. Immunity 2016; 44: 698-711.
- Giannakis M, et al. Cell Rep 2016; 15: 857-65.
- Tauriello DVF, et al. Nature 2018; 554: 538-543.

Inmunoterapia en CCRm MSS: Más allá de los inhibidores de checkpoints, resultados clínicos.

Guillem Argilés MD. *Adjunto a la unidad de tumores colorrectales. Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Vall d'Hebrón Instituto de Oncología (VHIO).*

El cáncer colorrectal (CRC) se considera en su globalidad un tumor inmuno-resistente con tasas de respuesta en la población no seleccionada del 1-2% ^[1-3]. Sin embargo, si ampliamos el detalle de esta afirmación podremos encontrar dos poblaciones moleculares muy diferenciadas en cuanto a su inmuno-reactividad: los tumores CRC con inestabilidad de microsatélites (MSI) y los tumores sin inestabilidad de microsatélites (MSS).

Los primeros, están caracterizados por una incapacidad de reparar las mutaciones acontecidas en los microsatélites durante la replicación celular, cuentan con una muy alta tasa de neo-antígenos de alta carga inmunogénica y por lo tanto son tumores altamente inmuno-reactivos donde la inmunoterapia (agentes anti-PD1) debe considerarse el estándar de tratamiento ^[1, 4]. Sin embargo, esto no ocurre en el segundo grupo, el constituido por los tumores MSS y que supone la gran mayoría de tumores CRC metastáticos (95%) ^[1]. Por lo tanto, incrementar la inmuno-reactividad de los pacientes con tumores CRC MSS debe ser un objetivo cardinal de la investigación contra el cáncer.

Hasta la fecha diversas estrategias han sido perseguidas para intentar sensibilizar los tumores MSS a los agentes convencionales de inmunoterapia: los anticuerpos monoclonales anti-PD1 y anti-CTLA4. Una de las primeras estrategias que se ha perseguido es la combinación de agentes de inmunoterapia, principalmente anticuerpos anti-PD1, con quimioterapia bajo la hipótesis de que la muerte celular inmunogénica y el incremento de la tasa mutacional causadas por los agentes citotóxicos podrían rescatar la inmuno-sensibilidad de los tumores MSS. Sin embargo, los primeros resultados con estas combinaciones vistos en otros tipos tumorales con similar patrón de quimio-sensibilidad, como es el caso del cáncer gástrico, hacen que las expectativas derivadas del uso de estas combinaciones no sean muy elevadas. El estudio Keynote 062 demostró en cáncer gástrico que la combinación de cisplatino - 5-fluorouracilo (5-FU) con pembrolizumab aportaba menos beneficios que pembrolizumab en monoterapia ^[5], hechos respaldados por las observaciones preclínicas de que el 5-FU podría ejercer un intenso papel inmunosupresor en el microambiente tumoral que podría contrarrestar el papel inmuno-estimulante de los platinos ^[6].

Otra estrategia de inmuno-sensibilización explorada consiste en el uso de la radioterapia en combinación con agentes anti-PD1. La radioterapia es capaz de producir una muerte celular altamente inmunogénica mediante la inducción de necrosis celular, hecho que causa la liberación al espacio extracelular de moléculas asociadas a peligro, unas sustancias intracelulares, que en el medio extracelular son altamente inmunoestimulantes.

En tumores de colon MSS la radioterapia no ha demostrado ser suficiente buen potenciador de la actividad de los agentes anti-PD1, aunque parece que si puede potenciar al eficacia de la combinación de anti-PD1 con anti-CTLA4 y quizás esta combinación podría ser eficaz en tumores no MSI con TMB altos ^[7, 8].

Una de las combinaciones más esperanzadoras en el campo de la inmunización de tumores CRC MSS es la adición de nivolumab a regorafenib. Dicha combinación ha sido testada en un estudio fase 1 que incluía tumores colorrectales y gástricos en progresión a tratamiento estándar, llevado a cabo únicamente en dos centros japoneses. En el compendio de las diferentes dosis exploradas de regorafenib se trataron 25 pacientes con cáncer colorrectal, de los cuales 24 eran MSS. En el total de pacientes con CRC MSS, se observó una tasa de respuestas del 33% con unos datos de duración de respuesta que apuntan a un efecto inmuno-mediado de la combinación. Por otro lado, a la dosis seleccionada de regorafenib 80mg, las tasas de toxicidad relevante (G3/G4) fueron del 27%, la mitad de las observadas con regorafenib en monoterapia. Estudios preclínicos y traslacionales, estos últimos realizados en los pacientes tratados en el estudio, sugieren que regorafenib es capaz de disminuir la infiltración tumoral por parte de células T-reguladoras y macrófagos M2, dos poblaciones celulares altamente inmuno-supresoras [9, 10]. Sin embargo, estos prometedores resultados que, de por sí apoyarían la exploración de la combinación en un estudio fase 3 randomizado, deben ser antes confirmados en población occidental y en un grupo menos seleccionado de centros.

Al igual que en otros tumores, diferentes combinaciones de “inmune-checkpoint inhibitors” han sido exploradas en tumores CRC MSS. La combinación de ipilimumab a dosis bajas con nivolumab dosis altas arrojó una pobre tasa de repuestas del 2% mientras que la combinación con ipilimumab a dosis altas fue capaz de incrementar las respuestas hasta el 12%, aunque la corta duración de las mismas en el contexto de un perfil adverso de tolerabilidad hizo abandonar su desarrollo para esta población [11]. Por el contrario, el estudio fase 2 randomizado CCTG CO.26, que exploró la combinación durvalumab – tremelimumab en la misma población, mostró un incremento en OS estadísticamente significativo de 2.5 meses sobre placebo (HR 0.72). El estudio pormenorizado de los resultados dicho ensayo clínico conduce a la conclusión de que la combinación es tan solo efectiva en los pacientes con mayor carga mutacional (TMB), para la cual los autores fijan un punto de corte de TMB>28, significativamente mayor del TMB >20 considerado estándar en CRC para el test Guardant Omni utilizado en el estudio y realizado en sangre periférica. Prácticamente el 20% de los 168 pacientes analizados (de los que solo 2 eran MSI) tuvieron un TMB>28, números bastante más altos de lo esperado, por lo que se trataba de una población enriquecida en pacientes hipermutados, hecho que puede explicar los resultados del estudio [12, 13]. Más allá de estas consideraciones y de la positividad del estudio, los pobres resultados obtenidos incluso en la población TMB>28 en el contexto de la tolerabilidad de la combinación y su precio, hacen que la combinación probablemente no vaya a seguirse explorando en este contexto y población.

Otra combinación de “inmune-checkpoint inhibitors” que vale la pena destacar es la combinación de monalizumab con durvalumab. Monalizumab es un inhibidor de NKG2A, el receptor de HAL-E, molécula sobreexpresada en cáncer de colon y que se cree es capaz de bloquear tanto la respuesta de linfocitos T como de células natural killer. En un estudio fase 1 con una cohorte de expansión en cáncer colorrectal se incluyeron 40 pacientes MSS con una tasa de respuesta de 9% con más de la mitad de los pacientes presentando una PFS superior a 5 meses, datos remarcables en ausencia de un biomarcador predictivo de respuesta [14]. Por otro lado, dicha combinación presentó un favorable perfil de toxicidad con menos de un 10% de efectos secundarios G3/G4. Actualmente se está explorando la combinación Monalizumab-Durvalumab- Cetuximab en pacientes MSS RAS mutado o wildtype, buscando activar una respuesta dual mediada por natural killer y linfocitos T CD8 aprovechando la capacidad de cetuximab de activar una respuesta antitumoral tipo natural killer.

Finalmente, una de las estrategias más prometedoras en el campo de la inmunoterapia de tumores sólidos consiste en el uso de anticuerpos monoclonales bi-específicos estimulantes de células T. La bi-especificidad de estas moléculas les permite unirse simultáneamente a antígenos situados en la membrana de las células tumorales y al receptor de células T, activando de esta manera una respuesta linfocitaria no específica que no precisa de presentación antigénica tumoral ni de reactividad específica linfocitaria. Se han explorado varios anticuerpos de esta categoría dirigidos contra diferentes antígenos tumorales reportando actividad prometedora, sin embargo, su perfil de tolerabilidad caracterizado por fenómenos de inflamación tumoral aguda y tormentas citoquímicas hacen que su desarrollo clínico deba continuarse con extremo cuidado.

En conclusión, los tumores CRC MSS no presentan sensibilidad a los fármacos actuales de inmunoterapia del cáncer. Los esfuerzos en pos de entender la biología tumoral detrás de esta resistencia terapéutica deben ser redoblados. Nuevas terapias en investigación están presentando resultados dispares, por lo que la identificación de biomarcadores de respuesta que permitan una futura estratificación de pacientes es crucial para potenciar su actividad antitumoral y posibilitar que lleguen así a la práctica clínica habitual.

REFERENCIAS

1. Le DT, Uram JN, Wang H et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *New England Journal of Medicine* 2015; 372: 2509-2520.
2. Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR et al. Safety, Activity, and Immune Correlates of Anti-PD-1 Antibody in Cancer. *New England Journal of Medicine* 2012; 366: 2443-2454.
3. Patnaik A, Kang SP, Rasco D et al. Phase I Study of Pembrolizumab (MK-3475; Anti-PD-1 Monoclonal Antibody) in Patients with Advanced Solid Tumors. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 4286-4293.
4. Overman MJ, McDermott R, Leach JL et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2017; 18: 1182-1191.
5. Tabernero J, Cutsem EV, Bang Y-J et al. Pembrolizumab with or without chemotherapy versus chemotherapy for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: The phase III KEYNOTE-062 study. *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: LBA4007-LBA4007.
6. Wu Y, Deng Z, Wang H et al. Repeated cycles of 5-fluorouracil chemotherapy impaired anti-tumor functions of cytotoxic T cells in a CT26 tumor-bearing mouse model. *BMC Immunol* 2016; 17: 29.
7. Segal NH, Kemeny NE, Cercek A et al. Non-randomized phase II study to assess the efficacy of pembrolizumab (Pem) plus radiotherapy (RT) or ablation in mismatch repair proficient (pMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34: 3539-3539.
8. Parikh AR, Clark JW, Wo JY-L et al. A phase II study of ipilimumab and nivolumab with radiation in microsatellite stable (MSS) metastatic colorectal adenocarcinoma (mCRC). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 3514-3514.
9. Fukuoka S, Hara H, Takahashi N et al. Regorafenib plus nivolumab in patients with advanced gastric (GC) or colorectal cancer (CRC): An open-label, dose-finding, and dose-expansion phase 1b trial (REGONIVO, EPOC1603). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 2522-2522.
10. S. Hoff SG, L. Röse, D. Zopf. Immunomodulation by regorafenib alone and in combination with anti PD1 antibody on murine models of colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2017; 28: v403-v427.
11. Overman MJ, Kopetz S, McDermott RS et al. Nivolumab ± ipilimumab in treatment (tx) of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) with and without high microsatellite instability (MSI-H): CheckMate-142 interim results. *Journal of Clinical Oncology* 2016; 34: 3501-3501.
12. Chen EX, Jonker DJ, Kennecke HF et al. CCTG CO.26 trial: A phase II randomized study of durvalumab (D) plus tremelimumab (T) and best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients (pts) with advanced refractory colorectal carcinoma (rCRC). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 481-481.
13. Chen EX, Jonker DJ, Loree JM et al. CCTG CO.26: Updated analysis and impact of plasma-detected microsatellite stability (MSS) and tumor mutation burden (TMB) in a phase II trial of durvalumab (D) plus tremelimumab (T) and best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients (pts) with refractory metastatic colorectal carcinoma (rmCRC). *Journal of Clinical Oncology* 2019; 37: 3512-3512.
14. Segal NH, Naidoo J, Curigliano G et al. First-in-human dose escalation of monalizumab plus durvalumab, with expansion in patients with metastatic microsatellite-stable colorectal cancer. 2018; 36: 3540-3540.

NOTAS

Immunotherapy in metastatic colo-rectal cancer (mCRC): the potential of immune checkpoint inhibitors.

Thierry André. *Sorbonne Université, medical oncology department, AP-HP. Hôpital Saint-Antoine, F-75012, Paris. (France).*

Microsatellite instability (MSI) is a molecular indicator of defective DNA mismatch repair (dMMR) and is observed in approximately 5% of metastatic colorectal cancers (mCRC). Microsatellite instability (MSI), which is caused by the deficiency of the DNA Mismatch repair (MMR) system, is the molecular abnormality observed in tumors associated with Lynch syndrome (LS), but also can be sporadic. Besides, over the past three years, research has increasingly focused on MMR deficiency due to its positive predictive value for the efficacy of immune checkpoints inhibitors (ICKi) in metastatic tumors regardless of their primary origin. Currently, two standard reference methods, namely immunohistochemistry (IHC) and PCR, are recommended for the detection of dMMR/MSI status. These methods are equally valid as the initial screening test for dMMR/MSI in CRC. ESMO Recommendations on MSI testing, are Immunohistochemistry for MLH1, MSH2, MSH6 and PMS2 first action to assess MSI/dMMR, and in case of doubt of IHC, confirmatory molecular analysis is mandatory by PCR. Next-generation sequencing, coupling MSI and TMB analysis, may represent a decisive tool for selecting patients for immunotherapy, for common or rare cancers not in the spectrum of Lynch syndrome.

In the last few years, immunotherapy has revolutionized the treatment of many cancer types, providing unprecedented clinical benefits. ICKi such as anti-PD-1 and anti-PD-L1 ± anti CTL4, which unleash the patients' pre-existing anticancer immunity and demonstrate sometimes-startling responses. However, the remarkable expansion of use of these drugs is revealing that only a small subset of tumor types benefits from this therapeutic approach, and even among these tumor types, not all patients treated respond. Accordingly, tumors with DNA-mismatch repair deficiency (dMMR) leading to high microsatellite instability (MSI-H), contain exceptionally high numbers of somatic mutations, thus are associated with enhanced response to PD-1 blockade. Immune checkpoints inhibitors have been a breakthrough for patients with advanced Mismatch Repair-deficient/Microsatellite instable (dMMR/MSI) CRC but showed disappointing results in Mismatch Repair-proficient/Microsatellite stable (pMMR/MSS) colorectal cancer.

In this lecture will highlight studies that have demonstrated the clinical activity of ICKi for patients with chemoresistant MSI/dMMR mCRC.

Following the durable complete response of one patient with an MSI/dMMR mCRC patient in a phase 1 study including various type of unselected solid tumors, research and development of ICKs for CRC focused in MSI/dMMR mCRC. The impressive results of several phase 2 studies demonstrated that immune checkpoint inhibition was a breakthrough therapeutic strategy for dMMR/MSI mCRC. Pembrolizumab, nivolumab alone or in combination with ipilimumab were therefore approved by the Food and Drug Administration for the treatment of chemoresistant MSI/dMMR mCRC. More, the FDA granted accelerated approval to pembrolizumab for advanced MSI/dMMR tumors progressing following prior treatment, in a tissue/site agnostic fashion. The efficacy of ICKs in MSI/dMMR mCRC is now well-established, and trials are currently ongoing to assess ICKs efficacy in first line, adjuvant or even neoadjuvant treatment. Some patient's resistant to conventional

REFERENCES

- Svrcek M, Lascols O, Cohen R, Collura A, Jochère V, Fléjou JF et al. Diagnostic de tumeur MSI/dMMR: Quel standard pour le screening et pour le diagnostic? Bull Cancer. 2019;106(2):119-128.
- Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL, Singh N, Nottegar A, Bosse T, and al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. Ann Oncol. 2019 May 6 [Epub ahead of print].
- Cohen R, Pellat , BouSSION H , Svrcek M, Lopez-Trabada D, Trouilloud I, Afchain P et al. L'immunothérapie pour les cancers colorectaux métastatiques présentant une instabilité microsatellitaire ou une déficience du système MMR ; Bull Cancer. 2019 106(2):137-142.
- Colle R, Cohen R, Cochereau D, Duval A, Lascols O, Lopez-Trabada D, et al. Immunotherapy and patients treated for cancer with microsatellite instability. Bull Cancer (Paris) 2017;104:42-51.
- 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;372:2509-20.
- Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz H-J, Morse MA, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol 2017;18:1182-91.
- Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair–Deficient/Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol. 2018;36(8):773-779.

NOTAS

Microbiome and immunotherapy of gastrointestinal cancer.

Franck Carbonnel. *Kremlin Bicêtre Hospital, University Paris Saclay. (France).*

Immune checkpoint inhibitors (ICI) have improved the treatment of several cancers. These drugs enhance T-cell activity, and therefore stimulate anti-cancer immunity, but also cause immune related adverse effects (irAE), including those affecting the gastrointestinal (GI) tract. GI-irAE are observed in 7 to 30% of patients treated with ICI. With extending indications of ICI, gastroenterologists face an increasing number of patients with ICI-induced GI-irAE. This talk will provide an updated review of incidence, risk factors (including the gut microbiota), clinical manifestations and management of GI-irAE. Enterocolitis due to anti-CTLA-4 therapy is frequent and often severe. GI irAE associated with PD-1 blockade is less frequent and clinically more diverse. Current management of patients with GI IrAE should include refutation of differential diagnoses, assessment of severity, corticosteroids and rapid introduction of infliximab in non-responders.

NOTAS

Therapeutic sequencing in metastatic colorectal cancer.

Erika Martinelli. *Dipartimento di Internistica Clinica e Sperimentale 'F Magrassi', Napoli. (Italy).*

Survival rate for metastatic colorectal cancer (mCRC) at five years remains poor. Approved standard chemotherapy and target treatments have provided increased survival outcomes in the last years but still a too small number of patients could really experience a long-lasting benefit. Initial first line treatment, molecular characterization, possibility of surgical resection in patients with metastatic disease, and appropriate sequence of lines of therapy are fundamental of mCRC clinical management. Among these therapeutic possibilities, the addition of molecular targeted drugs to chemotherapy has significantly contributed to the improvement in survival.

The use of anti-Epidermal growth factor receptor (EGFR) drugs as well as the antiangiogenic agents are commonly used in mCRC upon molecular selection of patients.

The general therapeutic approach to a patient with a recent diagnosis of metastatic colorectal cancer should be always discussed within a multidisciplinary team (MDT) that includes, beside the medical oncologist, a colorectal surgeon, a pathologist, a radiologist and a radiation oncologist.

The optimal therapeutic strategy for each patient should be determined following an initial assessment of the patient's general clinical condition and comorbidities.

The general condition and performance status of a patient are strong prognostic and predictive factors for therapy: the classification of patients as 'fit' or 'unfit' is used to determine whether or not they will be assigned to a more intensive (combination of 2 or 3 cytotoxics with a biological) or less intensive treatment approach.

Continuum of care is defined as the delivery of healthcare over all the period of the illness, from diagnosis to the end of life. This is considered the best possible approach to treat cancer patients in general, as it allows to encompass all the natural history of the disease through the different phases by a comprehensive strategy elaborated at the time of diagnosis. A patient with metastatic colorectal cancer may typically achieve an OS of about 30 months as the result of this strategy.

Also, although the treatment goal is a moving target, depending on the course of the disease, the aim should be for 70%–80% of 'fit' patients to receive second-line therapy and 50%–60% of 'fit' patients, third-line therapy.

An example of a typical 'continuum of care' approach is achieving first-line 'induction' therapy (4–6 months); 'maintenance' therapy (or no treatment, in case of resection following conversion treatment) (4–8 months); at the time of progression: 'induction' therapy reintroduction or treatment beyond progression (3–4 months); at the time of progression: second-line therapy (4–7 months); treatment break at the time of new progression, followed by a third-line therapy (approximately 3 months); at the time of further progression: fourth line (e.g. in patients with RAS wild-type disease) or re-challenge with first-line therapy (1–3 months); best supportive care only (1–3 months).

The main goals of the therapy should always be discussed with the patient according to the clinical setting and the patient's preferences and expectations.

REFERENCIAS

1. Grothey A, S. D. (2005). Overall survival of patients with advanced colorectal cancer correlates with availability of fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin regardless of whether doublet or single-agent therapy is used first line. *J Clin Oncol*.
2. Van Cutsem, E., et al. (2016). ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 27, 1386–1422.
3. Ciardiello, F., Tortora, G., (2008). EGFR Antagonists in Cancer Treatment. *N Engl J Med* 358, 1160–1174.
4. Troiani, T. et al. (2016). Therapeutic value of EGFR inhibition in CRC and NSCLC: 15 years of clinical evidence. *ESMO Open*.

NOTAS

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

Federica Di Nicolantonio. *Department of Oncology, University of Torino, Torino, Italy. Candiolo Cancer Institute FPO, IRCCS, Candiolo. (Italy).*

NOTAS

Células tumorales circulantes (CTCs) y cáncer colorrectal metastásico (CCRm): resultados del proyecto VISNU.

Eduardo Díaz-Rubio. *Hospital Universitario Clínico San Carlos (Madrid) (en representación del grupo TTD). Catedrático Emérito de la Universidad Complutense Emérito del Sistema Madrileño de Salud Vicepresidente de la Real Academia Nacional de Medicina de España.*

ADVERTENCIA:

Los estudios VISNU-1 y VISNU -2 están pendientes de publicación. En este resumen se exponen los mismos resultados que ya fueron presentados en ASCO 2018 (abstr 3536) y en ASCO 2019 (VISNU 1; abst 3507), (VISNU 2: abst 3549).

ANTECEDENTES:

La determinación de CTCs en el CCRm es considerada como un factor pronóstico de primera magnitud (Cohen 2008, Tol 2009), habiéndose establecido un nivel de corte de 3 CTCs/7.5 ml de sangre. En el estudio Macro del TTD (Oncologist 2012, Plos One 2012, Clin Colon Cancer 2013) se pudo demostrar un impacto estadísticamente significativo a favor de los pacientes con <3 CTCs frente a los que tenían ≥3, tanto en la supervivencia global (SG) (25 m vs 18 m, HR: 1.6) como en la supervivencia libre de progresión (SLP) (12 vs 8 m, HR: 1.9). Estas diferencias fueron muy llamativas y se mostraron como un factor pronóstico independiente de primera magnitud.

En razón de lo anterior en el año 2012 el grupo TTD puso en marcha un proyecto enormemente ambicioso con dos estudios (VISNU 1 y VISNU 2) en función del número de CTCs. Con este motivo se hizo un “screening” de 1252 pts en los que se determinó las CTCs. El 59% tenían ≥3 CTCs (mal pronóstico) y el 41% <3CTCs (buen pronóstico).

De ellos 750 pacientes fueron candidatos para participar en el estudio, incluyéndose finalmente 349 en el VISNU 1 y 240 en el VISNU 2. Estos estudios fueron multicéntricos y en el participaron más de 45 centros españoles.

Los resultados de estos estudios han sido comunicados en ASCO 2019, SEOM 2019 y ACTC 2019.

VISNU-1:

El estudio VISNU -1 se llevó a cabo en 349 pacientes con CCRm, en primera línea, que eran considerados de mal pronóstico al tener ≥3 CTCs de manera basal. Era un ensayo randomizado, prospectivo que comparó el régimen FOLFIRINOX+BV (TRIBE Lancet Oncol 2005) frente a un régimen considerado estándar como es el FOLFOX-BEV. La elección del FOLFIRINOX+BV se basó en que esta combinación se había mostrado superior a un doblete+Bv y que podría como hipótesis en el estudio VISNU-1 aumentar la SLP de 8,9 meses

a 11,2 m (incremento de 3.2 meses) con una HR de 0.71. Para ello se necesitaban 175 pts por cada rama. El objetivo primario fue la SLP, y como secundarios la SG, respuestas (RR), la tasa de resecciones y el estudio de seguridad. Los pacientes fueron estratificados de acuerdo al estado de KRAS.

El ensayo comenzó en el 2012 y terminó en 2018. Tras los primeros 63 pacientes y ante las neutropenias encontradas en la rama FOLFIRINOX+BV se decidió que estos pacientes recibieran de manera profiláctica factores estimuladores de colonias (G-CSF). Como criterio de inclusión todos los pacientes debían tener ≤ 70 años de edad y un ECOG de 0-1.

Resultados: En total entraron en el grupo A (FOLFOX+BV) 177 pts y en el grupo B (FOLFIRINOX+BV) 172 pts. No hubo diferencias entre las características de los pacientes en cuanto a edad, sexo, ECOG, o lugar del tumor primario. Tampoco hubo diferencias significativas en el lugar de las metástasis, si eran sincrónicas o metacrónicas, si habían recibido quimioterapia adyuvante o el nivel de CEA.

Los resultados se detallan en la siguiente tabla, que fue la presentada en ASCO 2019.

Variable	FOLFOX + Bv N=177	FOLFIRINOX + Bv N=172	P value, HR
SLP	9.3 m	12.4	P=0.0006, HR: 0.64 (CI: 0.49-0.82)
RR	52%	59%	P=0.1685, OR: 0.74 (CI: 0.49, 1.14)
SG	17.6 m	22.3 m	P=0.14, HR:0.84 (CI: 0.66-1.06)

El análisis por subgrupos mostró que los pacientes que más se beneficiaban del tratamiento con el triplete, eran aquellos que tenían: una edad < 65 años, un mejor estado general, tumores localizados en el colon izquierdo, < 20 CTCs y que eran RAS, BRAF y PI3k "wild type".

Los efectos secundarios fueron detallados en ASCO 2018 y esencia señalan que los pacientes que reciben FOLFIRINOX + BV tienen una mayor toxicidad grado ≥ 3 ($p=0.022$); especialmente astenia ($p=0.007$), diarreas ($P < 0.001$) y neutropenia febril ($p=0.004$). La mortalidad asociada a los tratamientos fueron similares (3 y 5% respectivamente).

EN CONCLUSIÓN Y TAL Y COMO SE AFIRMÓ EN ASCO 2019:

1. Se trata del primer estudio en CCRm llevado a cabo en una población seleccionada por el nivel de CTCs.
2. El objetivo principal fue alcanzado. La SLP aumentó en 3 meses en la rama del triplete con una HR de 0.64, y siendo la diferencia estadísticamente significativa.
3. El análisis de subgrupos sugiere un mayor beneficio en SLP para los pacientes con tumores en el colon izquierdo y para los que presentan un RAS y BRAF WT.
4. Los factores pronóstico para la SLP fueron consistentes con los de la población general.
5. El estudio sugiere que FOLFIRINOX + BV podría ser considerado un adecuado tratamiento para pacientes con CCRm que tienen ≥ 3 CTCs.
6. Se precisan más estudios evaluando el papel de las CTCs como factor predictivo.

VISNU-2:

El estudio VISNU-2 se llevó a cabo en 240 pacientes con CCRm, que tenían < 3 CTCs en sangre y que además eran KRAS WT. Posteriormente fueron estratificados de acuerdo al estado mutacional de BRAF y de PIK3CA. Todos los pacientes tenían menos de 70 años de edad y fueron randomizados en un estudio fase II para recibir en primera línea de tratamiento: FOLFIRI más Bevacizumab o FOLFIRI más Cetuximab. El objetivo primario fue estudiar la influencia del estado BRAF y PIK3CA en la SLP. Otros objetivos fueron la SG, las respuestas, la cirugía de rescate y la seguridad.

El 82% (196 pts) tenían un BRAF o PIK3CA “wild type” y el resto el 18% mutados (44 pacientes). En cuanto a las características de los pacientes no hubo diferencias en la edad, sexo, ECOG, número de órganos afectados, lugares de las metástasis, tumores sincrónicos o metacrónicos, quimioterapia previa en la adyuvancia, y cifra de CEA. Como era esperable en la rama con BRAF y PIK3CA “wild type” había más localizaciones en colon izquierdo (83% vs 55%).

Resultados: La SLP fue superior, aunque sin diferencias significativas, en los pacientes con BRAF y PIK3CA “wild type”, (de 12,7 meses frente a los 9,1 meses de los mutados) (HR 1.136, CI 95% 0.739-1.745; p= 0.562). En cuanto a la SG (34,7 m vs 20,7 m) fue estadísticamente mejor en los pacientes “wild type” (HR:1.878) (CI 95% 1.269-2.779), p=0.0016. La tasa de respuesta fue respectivamente de 52% frente a 41% (wt vs mut).

El análisis exploratorio realizado sobre la influencia de la quimioterapia en los dos grupos de pacientes mostró los siguientes resultados presentados en ASCO 2019:

	SLP m HR, p value	SG m HR, p value
FOLFIRI+Bev wt (102)	12.9 m	36
mut (24) todos	9.3 m	18.6
	12.5 m	32.9
	HR: 0.992 (0.554-1.776) p=0.978	HR: 2.022 (1.194-3.425) p=0.008
FOLFIRI+Cet wt (94)	12.5	34.1
mut (20) todos	8.5	23.7
	11.5	33.3
	HR: 1.452 (0.765-2.755) p=0.253	HR: 1.714 (0.947-3.102) p=0.078

EN CONCLUSIÓN Y TAL Y COMO SE COMENTÓ EN ASCO 2019:

1. En los pacientes con bajo riesgo de acuerdo a las CTCs; aquellos que tienen BRAF y/o PIK3CA MUT tienen un impacto negativo en SG en la población ITT con tendencia a una peor SLP.
2. Este estudio demuestra que la población BRAF/PIK3CA WT tiene una SG estadísticamente mejor cuando son tratados con FOLFIRI+Bev. Con FOLFIRI+Cet se observó también un aumento de supervivencia, si bien no alcanzó diferencia estadísticamente significativa
3. Estos hallazgos son generadores de hipótesis y deberían ser explorados en futuros estudios.

PRESENTACIONES EN ASCO REALIZADAS DEL ESTUDIO VISNU

1. J.Sastre, J. M^a. Viéitez, MA. Gómez-España et al.- Randomized Phase III Study comparing FOLFOX + Bevacizumab vs FOLFOXIRI + Bevacizumab (BEV) as 1st line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with ≥ 3 baseline circulating tumor cells (bCTCs). American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 3507).
2. A. Gomez, Jose María Vieitez, Silvia Gil et al.- Safety analysis of a phase III randomized trial comparing FOLFOX + Bevacizumab vs FOLFOXIRI + Bevacizumab as 1st line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with ≥ 3 circulating tumor cells (CTCs) (VISNÚ-1 TTD TRIAL). American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 3536).
- 3.- E. Aranda, P. García Alfonso, J. M^a. Viéitez et al.- Randomized Phase II Study on the influence of BRAF and PIK3CA mutations on the Efficacy of FOLFIRI Plus Bevacizumab (Bev) or Cetuximab (Cet), as First Line Therapy of Patients (pts) with RAS Wild-type Metastatic Colorectal Carcinoma (mCRC) and < 3 baseline Circulating Tumor Cells (bCTCs). American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2019. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 3549).

NOTAS

Alteraciones moleculares poco frecuentes en cáncer colorrectal metastásico: nuevos datos.

Elena Elez Fernández. *Programa de Cáncer de Colon Servicio de Oncología Médica Vall d'Hebrón Institute of Oncology (VHIO)*

El número de opciones de tratamiento molecularmente dirigidas para pacientes con cáncer colorrectal (CCR) está aumentando paralelamente a un incremento en el uso de biomarcadores para guiar pronóstico y toma de decisiones terapéuticas. El aumento tanto en el número de biomarcadores como en su uso más apropiado; ha resultado en una situación progresivamente compleja. Esto es así, por la gran complejidad biológica en CCR que supone interacción entre distintos biomarcadores que a su vez pueden tener potencial pronóstico y predictivo⁽¹⁾. Una de las situaciones paradigmáticas que mejor lo identifica es la concomitancia de tumores con inestabilidad de microsatélites y mutación en BRAFV600E. Por otro lado, los biomarcadores actuales y emergentes también reflejan la complejidad genómica del CCR e incluyen una amplia gama de aberraciones como mutaciones puntuales, amplificaciones, fusiones y fenotipos hipermutadores, además de subtipos de expresión génica global.

Este escenario resulta complejo en varios sentidos. La implementación de estos biomarcadores en práctica clínica rutinaria, así como el desarrollo de programas en centros de referencia basados en ensayos clínicos de medicina de precisión, supone un desafío. Esto implica, comprender las necesidades de las determinaciones moleculares (incluido plasma y tumor), identificar qué determinaciones deben utilizarse y el contexto más apropiado; interpretar los resultados de las mismas y determinar la capacidad de abordarlas. Este último punto particularmente importante dado que puede no existir opción de tratamiento dentro de estudio clínico o puede no haber accesibilidad a la droga más apropiada sin perder de vista, además, la cuestión de los costes.

En 2019, las determinaciones que se consideran estándar en nuestro ámbito en CCR metastásico (CCRM) incluye RAS extendido (exones 2, 3 y 4 de KRAS y NRAS), exón 15 BRAF (V600E)⁽²⁻⁵⁾. Si bien, la determinación de la inestabilidad de microsatélites, la amplificación de HER2 y la fusión de NTRK no se encuentran en la publicación más reciente de las guías ESMO, sí lo están en las guías NCCN y existen trabajos que demuestran el potencial impacto en supervivencia al tratar a los pacientes con terapia dirigida. Sin embargo, cabe reseñar que; sobretodo en el caso de NTRK la baja frecuencia limita el valor de la determinación como prueba individual.

Este último punto introduce la necesidad de contextualizar el valor que pueden aportar técnicas de secuenciación de nueva generación que puedan dar información acerca de alteraciones genómicas, incluidas amplificaciones, fusiones e inestabilidad de microsatélites⁽⁶⁾. Esto, a su vez, deberá ir acompañado de nuevas infraestructuras y figuras en el ámbito asistencial como puedan ser estrategias que incluyan inteligencia artificial e imbricar comités clínicos y moleculares.

REFERENCIAS

1. Sveen A, Kopetz S and Lothe RA. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019 Jul 9.
2. Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol.* 2018; 29:1108-1119.
3. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019 Oct 24;381(17):1632-1643.
4. Middha S, Zhang L, Nafa K, et al. Reliable pan-cancer microsatellite instability assessment by using targeted next-generation sequencing data. *JCO Precis Oncol.* Epub 2017 October 3.
5. Cocco E, Scaltriti M, Drilon A. NTRK fusion-positive cancers and TRK inhibitor therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2018;15:731-747.
6. Su D, Zhang D, Chen K, et al. High performance of targeted next generation sequencing on variance detection in clinical tumor specimens in comparison with current conventional methods. *J Exp Clin Cancer Res.* 2017;36:121.

NOTAS



Organizado por / Organized by



Con el aval científico de /
Under the auspices of



Acreditado por / Accredited by



Secretaría General de Investigación,
Desarrollo e Innovación en Salud de la Consejería
de Salud y Familias de la Junta de Andalucía

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

