



Dra. Mónica Guillot

Servicio de Oncología Médica. Hospital Son Espases, Fundació Institut d'Investigació Sanitària Illes Balears – IdISBa, Universitat Illes Balears (UIB). Mallorca.

TITULARES EN CÁNCER COLORRECTAL

En el ámbito del cáncer colorrectal (CCR), durante el Congreso Anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) se presentaron los resultados de varios estudios de fase III que podrían influir en la práctica clínica. A continuación, se destacan los hallazgos más importantes:

ATOMIC

El estudio ATOMIC (Abstract LBA1), presentado en sesión plenaria. Se trata de un ensayo aleatorizado fase III en 712 pacientes con cáncer de colon estadio III y deficiencia en la reparación de errores del ADN. Comparó FOLFOX adyuvante durante 6 meses frente a FOLFOX con atezolizumab (6 meses) seguido de atezolizumab hasta completar un año.

Tras un seguimiento medio de 37 meses, el objetivo primario de SLE favoreció el brazo de Atezolizumab. La SLE a los 36 m fue del 86% con atezo rente al 77% con FOLFOX sólo, con un HR de 0.50 IC 95%: 0,34 a 0,72). El beneficio de atezo fue consistente en todos los subgrupos analizados incluidos pacientes de 70 años o más y grupos de alto o bajo riesgo. Los datos de OS son inmaduros. Los EA grado 3-4 fueron más frecuentes en el grupo de atezolizumab (72 vs 59%) con mayor porcentaje de neutropenia grado 4, pero manejables. Se concluye que añadir ATEZO a FOLFOX adyuvante mejora la SLE y debe considerarse un nuevo estándar en CRC estadio III con inestabilidad de microsatélites.

En las comunicaciones orales, destacan dos estudios:

BREAKWATER

El estudio BREAKWATER (Abstract LBA3500) comparó la combinación de encorafenib, cetuximab y mFOLFOX6 como tratamiento de primera línea en 637 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E. Compara esta combinación frente a tratamiento estándar en 1L a decisión del investigador +/- bevacizumab. Tiene un doble objetivo (tasa de respuestas y PFS). El estudio ya demostró un aumento de tasa de respuestas y en este congreso se comunican unos resultados impactantes: un aumento de PFS de 7 a casi 13 meses (HR 0,53; 95% CI 0.407, 0,677, $p < 0.0001$.) y la OS (objetivo secundario) se duplicó de 15 a 30m (HR 0.49 95%CI 0.375, 0.632) $p < 0.0001$). Los datos de seguridad confirman que generalmente es bien tolerado con un perfil de seguridad similar al conocido para cada fármaco, y sin un aumento sustancial en la reducción de dosis o interrupción de la quimioterapia comparado con el tratamiento estándar.

Estos resultados sitúan a EC + mFOLFOX6 como un nuevo estándar de tratamiento para pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación BRAF V600E en primera línea. Por último, EC ha mostrado una mayor tasa de respuesta y una OS mediana más prolongada (19,5 m vs 15.1m) frente al tratamiento estándar, con un perfil de seguridad más favorable, lo que lo convierte en una opción para pacientes que no pueden tolerar la quimioterapia.

CheckMate 8HW

El estudio CheckMate 8HW (Abstract 3501) ha reforzado el papel de la inmunoterapia combinada en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H). En este estudio se aleatorizaron 353 pacientes a recibir nivolumab en monoterapia, 354 pacientes nivolumab más ipilimumab y 132 pacientes a QT a criterio del investigador con/sin biológicos. Con un seguimiento mediano más largo (de 47 meses), la combinación de NIVO/IPI mostró una mediana de SLP de 54 meses frente a 6 con QT, con una HR de 0.21 (95% CI 0.14-0.31). También destacó la SLP 2, que mostró una reducción del 72% en el riesgo de progresión o muerte con la combinación N/I en primera línea frente a QT (HR 0.28, 95% CI 0.18-0.44), incluso cuando el 73% de los pacientes con QT recibieron inmuno tras progresión. El dato de la PFS2 es especialmente relevante pues muestran que retrasar su uso podría comprometer la SLP, apoyando el uso de nivolumab e ipilimumab como opción estándar en primera línea para el cáncer colorrectal metastásico MSI-H/dMMR. Además, los efectos adversos grado 3/4 ocurrieron en el 22% de los pacientes con la combinación, mayormente en los primeros 6 meses. Estos resultados respaldan el uso de nivolumab e ipilimumab como estándar de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico MSI-H/dMMR.

También se presentaron avances importantes sobre ctDNA como biomarcador.

DYNAMIC-III

El estudio DYNAMIC-III, un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de fase II/III, ha evaluado el impacto del escalamiento o desescalamiento de la quimioterapia adyuvante guiado por los resultados del ctDNA después de la cirugía, en pacientes con cáncer de colon estadio III, resecado. En este abstract, los autores han presentado el análisis primario sobre el efecto del escalamiento del tratamiento en pacientes ctDNA-positivos.

En total participaron más de 1000 pacientes. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir un tratamiento guiado por ctDNA o el tratamiento estándar (SOC), y los médicos determinaron previamente el régimen de quimioterapia adyuvante correspondiente antes de la aleatorización.

En el brazo guiado por ctDNA, si el resultado era ctDNA positivo entre 5 y 6 semanas postcirugía, se aplicaba una estrategia de escalamiento de CT, a elección del clínico: No QT → 5FU/Cape; 5FU/Cape → doblete con oxaliplatino x 6 meses; 3 meses de doblete → 6 meses doblete o 3 meses FOLFOXIRI; 6 meses de doblete → ≥3m FOLFOXIRI.

De los 961 pacientes elegibles aleatorizados, 259 (27%) eran ctDNA-positivos. El seguimiento mediano ha sido de 42 meses. De los 129 pacientes ctDNA-informados, el 89% ha recibido escalamiento de ACT, y el 56% ha sido tratado con FOLFOXIRI. En el grupo SOC (n = 130), el 11% ha recibido FP sola y el 86% un doblete con oxaliplatino.

Los datos de supervivencia libre de recurrencia (RFS) a 2 años han sido 52% (IC 90%: 44–59%) en el grupo ctDNA-informado con escalamiento y 61% (IC 90%: 54–68%) en el grupo SOC (HR = 1.11; IC 90%: 0.83–1.48; p = 0.6). Por tanto, no se demostró diferencia en la SLR entre los dos grupos. Sin embargo, sí confirma el valor pronóstico del ctDNA detectable tras la cirugía (RFS a 3 años 84% en ctDNA positivo vs 12% en ctDNA negativizado) y demuestra que el riesgo de recurrencia aumenta significativamente con mayor carga de ctDNA.

N0147

El estudio N0147 (Abstract 3504), evalúa la enfermedad residual molecular (MRD) mediante ADN tumoral circulante (ctDNA). En este estudio se ha analizado el ctDNA postquirúrgico en pacientes con carcinoma de colon estadio III que participaron en un ensayo fase 3 de FOLFOX adyuvante solo o combinado con cetuximab [NCCTG N0147].

Detectaron ctDNA en 20.4% de las muestras postoperatorias. El seguimiento medio fue de 6.1 años. Los tumores con ctDNA positivo se asociaron significativamente con estadios T y N más altos, mutación BRAF, alto grado histológico, obstrucción/perforación, y peor estado funcional. Los pacientes ctDNA positivo mostraron PFS (objetivo primario) a 3 años del 36% (IC 95%: 32.2–41.2%) y del 82,5% (IC 95%: 80.0–84.4%) en ctDNA negativo. Además, el 87% de los pacientes ctDNA neg estaban vivos a los 5 años frente el 50% del ctDNA positivos. Concluyen que la determinación postquirúrgica de ctDNA en cáncer de colon estadio III es un factor pronóstico pues su presencia predice menor tiempo hasta recaída, menor PFS y OS.

PARERE

El estudio PARERE (Abstract LBA3515) es un estudio del grupo italiano GONO, fase II, multicéntrico, abierto y aleatorizado que evalúa la secuencia óptima de tratamiento entre panitumumab y regorafenib en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (mCRC) refractario a la quimioterapia, que han recibido previamente terapia antiEGFR y que tienen una biopsia líquida con ctDNA RAS y BRAF wildtype.

Por un lado, se detectó cfDNA en 387 pacientes y presencia de mutaciones RAS y/o BRAF en el 38% de los pacientes, demostrando la importancia de realizar la determinación de ctDNA antes de reintroducir terapia antiEGFR.

Por otro lado, y tras una mediana de 23, 5 meses, el retratamiento con Panitumumab se asoció con mejor tasa de respuesta y PFS comparado con regorafenib, independientemente de la secuencia de terapia utilizada. Los datos de supervivencia global (objetivo primario) aún no estaban maduros.

En relación a pacientes con CRC y mutación KRAS G12C, se presentaron varios estudios:

CodeBreaK 101

El estudio CodeBreaK 101 (Abstract 3506) es un ensayo fase 1b que evalúa la seguridad y eficacia a largo plazo de la combinación de sotorasib, panitumumab y FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal metastásico previamente tratados y portadores de la mutación KRAS G12C. Con un seguimiento medio de 32 meses, los resultados son prometedores. La mediana de PFS fue de 8,2 meses, y la mediana de OS alcanzó los 15,6 meses. La tasa de respuesta objetiva (ORR) ha sido del 57,5%, y la tasa de control de enfermedad (DCR) del 92,5%. Los eventos adversos más frecuentes fueron dermatitis acneiforme, sequedad cutánea, neutropenia y estomatitis con un 50% de los pacientes presentó eventos adversos de grado ≥ 3 .

Actualmente el ensayo fase 3 CodeBreaK 301, evalúa esta combinación frente al estándar de tratamiento en primera línea.

LOXO-RAS-20001

El estudio japonés LOXO-RAS-20001, fase 1/2 con OLOMOSARIB (Abstract 3507) mostró los resultados de la optimización de dosis de OLOMORASIB combinado con cetuximab, en 93 pacientes con cáncer colorrectal metastásico portadores de la mutación KRAS G12C previamente tratados con oxali o irinotecan.

Se determinó que la dosis óptima es 100mg dos veces al día y que Olomorasib en combinación con cetuximab mostró un perfil de seguridad favorable y resultados prometedores. La tasa de respuesta objetiva (ORR) fue del 43%, con una tasa de control de enfermedad del 92,5% y una mediana de supervivencia libre de progresión (mPFS) de 7,4 meses.

Los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron consistentes con lo conocido para olomorasib y cetuximab, con la mayoría de los eventos adversos siendo de gravedad leve a moderada (grado 1–2). Las reducciones de dosis por toxicidad fueron raras (2%) y no hubo discontinuaciones del tratamiento por estos efectos.

KANDLELIT-001

ESTUDIO KANDLELIT-001 (Abstract 3508) con MK-1084, un inhibidor covalente selectivo de KRAS G12C-GDP de nueva generación, en cáncer colorrectal avanzado con mutación KRAS G12C.

El MK-1084 demostró un perfil de seguridad manejable y una actividad antitumoral prometedora, administrado como monoterapia o en combinación con cetuximab \pm mFOLFOX6. La toxicidad limitante de dosis fue infrecuente y no se reportaron muertes relacionadas con el tratamiento. Los efectos adversos más comunes variaron según el esquema, destacándose aumento de AST y náuseas en monoterapia, y dermatitis acneiforme y exantema en las combinaciones. La tasa de respuesta objetiva ha mostrado una actividad antitumoral con respuestas parciales en todos los grupos: 38% en monoterapia, 46% con cetuximab, y 38% en el esquema combinado con quimioterapia. Estos resultados preliminares indican que MK-1084, solo o en combinación, tiene un perfil de seguridad aceptable y una prometedora actividad antitumoral en estos pacientes.

Abstract 3517

Y finalmente, durante el congreso ASCO 2025 se ha presentado un estudio fase 2 en expansión con DSP107, una proteína de fusión biespecífica. Se evaluó la seguridad y eficacia de DSP107, en monoterapia y en combinación con atezolizumab, en pacientes con CRC metastásico con estabilidad de microsatélites que habían progresado tras al menos dos líneas previas de tratamiento. DSP107 fue bien tolerado, sin toxicidades limitantes de dosis. La mediana de supervivencia global no se alcanzó, pero al corte de diciembre 2024 fue de 7.6 meses con DSP107 solo y 14.6 meses en combinación con atezolizumab.

En resumen, la combinación de inmunoterapia en MSI-H, la validación del ctDNA como biomarcador pronóstico y los avances en terapias dirigidas para KRAS G12C y BRAF, suponen un cambio de paradigma para CCR.