

28

SIMPOSIO
INTERNACIONAL
INTERNATIONAL SYMPOSIUM



15, 16 Y 17 DE DICIEMBRE DE 2020



PONENCIAS *BOOK OF PRESENTATIONS*

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DIGESTIVOS

*ADVANCES IN
THE TREATMENT OF
DIGESTIVE TUMOURS*

Organizado por



GRUPO DE TRATAMIENTO
DE LOS TUMORES DIGESTIVOS

Acreditado por



Comisión de Formación Continuada
SISTEMA MÁGINA DE SALUD

Con el aval científico de

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica



Fundación para la
Excelencia y la
Calidad de la
Oncología

ciberonc

28

SIMPOSIO
INTERNACIONAL
INTERNATIONAL SYMPOSIUM



15, 16 Y 17 DE DICIEMBRE DE 2020



PONENCIAS *BOOK OF PRESENTATIONS*

Organizado por / Organized by



AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DIGESTIVOS

*ADVANCES IN
THE TREATMENT OF
DIGESTIVE TUMOURS*

Con el aval científico de /
Under the auspices of

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica



ciberonc

Acreditado por / Accredited by



Comisión de Formación Continuada de las Profesiones
Sanitarias de la Comunidad Autónoma de Cantabria

ÍNDICE-INDEX

Tratamiento actual del cáncer epidermoide de esófago. <i>A. Fernández Montes</i> (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense. España).	4 pág.
Tipos moleculares de adenocarcinoma esófago-gástrico y diferencias entre Oriente y Occidente. <i>C. Gómez</i> (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España).	8 pág.
Tratamiento actual del adenocarcinoma gástrico y de la unión gastro-esofágica resecable. <i>P. Jiménez Fonseca</i> (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España).	10 pág.
Inmunoterapia en adenocarcinoma esófago-gástrico avanzado. <i>E. Smyth</i> (Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge. Reino Unido).	14 pág
Cáncer de páncreas borderline y localmente avanzado: Tratamiento actual. <i>J. Gallego</i> (Hospital General Universitario de Elche, Alicante. España).	16 pág
Nuevos abordajes en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico. <i>T. Macarulla</i> (Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España).	21 pág
Manejo locorregional no quirúrgico. <i>A. Álvarez Luque</i> (Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. España).	22 pág.
Papel del trasplante hepático. <i>R. Adam</i> (Centre Hépato-Biliaire, Hôpital Paul Brousse, París. Francia).	24 pág.
Avances terapéuticos en el tratamiento del colangiocarcinoma avanzado. <i>A. Lamarca</i> (The Christie NHS Foundation Trust and the University of Manchester. Reino Unido)	26 pág.
Avances recientes en el tratamiento del hepatocarcinoma avanzado. <i>C. López</i> (Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. España).	30 pág
A favor de realizar NGS en CCRm. <i>E. Élez</i> (Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España).	35 pág.
Prevención primaria y secundaria del cáncer colorrectal: situación del cribado en España. <i>C. Grávalos</i> (Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España).	37 pág.
Tratamiento adyuvante actual del cáncer de colon y perspectivas de futuro. <i>M. Benavides</i> (Hospital Regional Universitario y Virgen de la Victoria, Málaga. España).	42 pág

¿Cómo nos puede ayudar la biopsia líquida a progresar en el manejo del cáncer colorrectal?

46 págs

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

¿Cuál es el mejor tratamiento para el cáncer rectal T3-T4 o N+?

48 págs

A. Cervantes (*Hospital Clínico de Valencia. España*).

CCRm BRAF mutado y subgrupos moleculares poco frecuentes.

50 págs.

C. Cremolini (*Università di Pisa. Department of Translational Research on New Technologies in Medicine and Surgery, Pisa. Italia*).

¿Qué ha logrado la inmunoterapia en CCRm? ¿Cómo mejorar sus resultados? .

52 págs.

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

Tratamiento actual del cáncer epidermoide de esófago avanzado

Ana Fernández Montes. Complexo Hospitalario Universitario de Ourense. (España).

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago representa el 8º cáncer en incidencia a nivel mundial y el 6º en mortalidad.¹ La histología escamosa es la más frecuente a nivel mundial, sin embargo, en occidente la histología predominante es el adenocarcinoma, y este cambio se constata en los últimos 30 años. Presenta un mal pronóstico, derivado de su diagnóstico en etapas avanzadas con una mediana de 11 meses para el adenocarcinoma y de 8 meses para el escamoso.²

Dentro del carcinoma epidermoide, sus factores de riesgo son fundamentalmente el alcohol y el tabaco, al igual que en los tumores de cabeza y cuello.

Existen diferencias genómicas plausibles entre ambos subtipos histológicos, destacando en el subtipo adenocarcinoma una mayor frecuencia de alteraciones en KRAS y HER 2, frente a una mayor alteración de la vía mTOR y NOTCH para el escamoso.³

Históricamente se ha considerado que ambos subtipos histológicos responden a los mismos esquemas incluyéndose a menudo en estudios de gástrico pacientes con escamosos y tumores de la unión esófago-gástrica.

2. ¿TENEMOS UN ESTÁNDAR DE QUIMIOTERAPIA?

En un contexto estricto el esquema de elección de quimioterapia en primera línea de cáncer escamoso de esófago es empírico, recomendándose los dobletes de platino y fluorouracilo frente a los tripletes. La mayoría de los estudios incluyen tanto adenocarcinomas como carcinomas escamosos.

La mayor evidencia en escamoso específicamente procede de un estudio Fase II del año 1997, en el que se incluyeron 88 pacientes siendo randomizados a cisplatino/fluorouracilo frente a cisplatino, objetivándose una mayor respuesta para el doblete (35% vs 19%), sin objetivar beneficio significativo en mediana de supervivencia (33 semanas vs 28 semanas) y porcentaje de vivos al año (34% vs 27%).⁴

Ninguna terapia dirigida ha demostrado eficacia hasta la fecha.⁵

Por ello los esquemas empleados comúnmente son los mismos que en cáncer gástrico incluyendo esquemas con oxaliplatino, docetaxel e irinotecán.

3. ¿QUÉ LUGAR OCUPA LA INMUNOTERAPIA?

En los dos últimos años hemos asistido al posicionamiento de la inmunoterapia tanto en primera como en segunda línea, con una serie de particularidades que se desarrollarán a continuación.

Inmunoterapia en Primera Línea:

Recientemente se han comunicado en ESMO virtual 2020 los resultados del estudio KEYNOTE 590 que comparó pembrolizumab con cisplatino y fluorouracilo frente a cisplatino y fluorouracilo. Se incluyeron tanto escamosos (73.5%) como adenocarcinomas (26.5%) con enfermedad metastásica o bien localmente avanzada irresecable, tanto de esófago como de la unión esófago-gástrica Siewert I. Un 50% presentaban CPS \geq 10. Su objetivo primario dual incluía la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de progresión evaluadas por un comité independiente. Se incluyeron un total de 749 pacientes. Como resultados destaca con una mediana de seguimiento de 10.8 meses que la combinación de quimioterapia con pembrolizumab es superior a la quimioterapia en pacientes con escamoso (ESCC) CPS \geq 1 (13.9 vs 8.8 ms; HR 0.57; 95% CI, 0.43-0.75; P < 0.0001), ESCC (12.6 vs 9.8 ms; HR 0.72; 95% CI, 0.60-0.88; P = 0.0006), CPS \geq 10 (13.5 vs 9.4 ms; HR 0.62; 95% CI, 0.49-0.78; P < 0.0001), y todos los pacientes (12.4 vs 9.8 ms; HR, 0.73, 95% CI, 0.62-0.86; P < 0.0001). A su vez la SLP fue superior en ESCC (6.3 vs 5.8 ms; HR 0.65; 95% CI, 0.54-0.78; P < 0.0001), CPS \geq 10 (7.5 vs 5.5 ms; HR 0.51; 95% CI, 0.41-0.65; P < 0.0001), y todos los pacientes (6.3 vs 5.8 ms; HR 0.65; 95% CI, 0.55-0.76; P < 0.0001). También se constata superioridad en términos de tasa de respuestas, 45.0% vs 29.3% (P < 0.0001) sin un incremento significativo para los eventos adversos. Por todo ello se puede concluir que pembrolizumab debe de formar parte de la 1º línea del carcinoma de esófago.⁶

Inmunoterapia en Segunda Línea:

Disponemos de dos estudios desarrollados en este contexto, fase III, que confirman la eficacia de la inmunoterapia en este contexto.

Un primer estudio ATTRACTION-3 comparó nivolumab frente a quimioterapia a criterio del investigador (paclitaxel o docetaxel), en pacientes refractarios o intolerantes a platino y fluorouracilo tanto en enfermedad irresecable como metastásica, con independencia de la expresión de PD-L1. Demostró beneficio en SG (10.9 ms para nivolumab frente a 8.4 ms para quimioterapia; HR 0.77 95% CI 0.62-0.96, p:0.019), con un mejor perfil de toxicidad a favor de nivolumab.⁷

Un segundo estudio KEYNOTE 181, Fase III, evaluó pembrolizumab frente a quimioterapia a elección por parte del investigador (paclitaxel, docetaxel o irinotecán) tanto en adenocarcinomas como escamosos, y con enfermedad localmente avanzada o metastásica refractaria con progresión a una línea terapéutica. Presentaba tres objetivos co-primarios como el beneficio en supervivencia para toda la población, para la población escamosa y aquellos con CPS \geq 10. Sin embargo el beneficio únicamente fue significativo para la población CPS \geq 10 (9.3 ms vs 6.7 ms, HR 0.69 95% CI 0.52-0.93,p 0.074), con un perfil favorable en términos de toxicidad.⁸

4. CONCLUSIONES:

El carcinoma escamoso esofágico se encuentra en descenso en nuestro medio, el tratamiento estándar hasta la fecha consistía en una combinación de platino y fluorouracilo y recientemente la inmunoterapia ha demostrado eficacia tanto en primera como en segunda línea de enfermedad avanzada.

REFERENCIAS

- 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. doi: 10.3322/caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum in: CA Cancer J Clin. 2020 Jul;70(4):313. PMID: 30207593.
- Njei B, McCarty TR, Birk JW. Trends in esophageal cancer survival in United States adults from 1973 to 2009: A SEER database analysis. J Gastroenterol Hepatol. 2016 Jun;31(6):1141-6. doi: 10.1111/jgh.13289. PMID: 26749521; PMCID: PMC4885788.
- Wang K, Johnson A, Ali SM, Klempner SJ, Bekaii-Saab T, Vacirca JL, Khaira D, Yelensky R, Chmielecki J, Elvin JA, Lipson D, Miller VA, Stephens PJ, Ross JS. Comprehensive Genomic Profiling of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinomas and Esophageal Adenocarcinomas Reveals Similarities and Differences. Oncologist. 2015 Oct;20(10):1132-9. doi: 10.1634/theoncologist.2015-0156. Epub 2015 Sep 2. PMID: 26336083; PMCID: PMC4591943.
- Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, Bedenne L, Namer M, De Besi P, Gay F, Collette L, Sahmoud T. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer. 1997 Jul;33(8):1216-20. doi: 10.1016/s0959-8049(97)00088-9. PMID: 9301445.
- Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, Al-Batran SE, Hofheinz R, Thuss-Patience P, Moehler M, Grabowski P, Arnold D, Greten T, Müller L, Röthling N, Peschel C, Langer R, Lordick F. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Ann Oncol. 2009 Oct;20(10):1667-73. doi: 10.1093/annonc/mdp069. Epub 2009 Jun 23. PMID: 19549707.
- K. Kato, J. Sun, M.A. Shah, P.C. Enzinger, A. Adenis, T. Doi, T. Kojima, J. Metges, Z. Li, S. Kim, B.C. Chul Cho , W. Mansoor, S. Li, P. Sunpaweravong, M.A. Maqueda, E. Goekkurt, Q. Liu, S. Shah, P. Bhagia, L. Shen. LBA8_PR - Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study .Annals of Oncology (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. 10.1016/annonc/annonc325
- Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, Kadouaki S, Ahn MJ, Hamamoto Y, Doki Y, Yen CC, Kubota Y, Kim SB, Hsu CH, Holtved E, Xynos I, Kodani M, Kitagawa Y. 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 Nov;20(11):1506-1517. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30626-6. Epub 2019 Sep 30. Erratum in: Lancet Oncol. 2019 Nov;20(11):e613. PMID: 31582355.
- Kojima T, Shah MA, Muro K, Francois E, Adenis A, Hsu CH, Doi T, Moriwaki T, Kim SB, Lee SH, Bennouna J, Kato K, Shen L, Enzinger P, Qin SK, Ferreira P, Chen J, Girotto G, de la Fouchardiere C, Senellart H, Al-Rajabi R, Lordick F, Wang R, Suryawanshi S, Bhagia P, Kang SP, Metges JP; KEYNOTE-181 Investigators. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. J Clin Oncol. 2020 Oct 7:JCO2001888. doi: 10.1200/JCO.20.01888. Epub ahead of print. PMID: 33026938.

NOTAS

Tipos Moleculares de Adenocarcinoma esófago-gástrico y diferencias entre Oriente y Occidente

Dr Carlos Gómez-Martín. Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid. España.

In the last decade some huge advances have been made in the knowledge of gastric cancer, its carcinogenesis, development and therapeutic approach. Some of these advances are related with the public availability of different gene-based molecular classifications including patients from East and Western World.

In 2011, Tan et al used a signature of 171 genes obtained from the RNA expression profiling data of 37 GC cell lines, to characterize two major intrinsic genomic subtypes, G-INT, and G-DIF⁽¹⁾. These two groups were not only molecularly different but also possessed different chemo sensibility to 5-fluorouracil and oxaliplatin or cisplatin. Two years later this Australasian group used gene expression patterns to validate three subtypes of gastric adenocarcinoma (proliferative, metabolic, and mesenchymal). Proliferative type tumors own molecular characteristics like genomic instability, TP53 mutations and DNA hypomethylation. Mesenchymal subtype tumors contain cells with characteristics of cancer stem cells and are particularly sensitive to PI3K-Akt-mTOR inhibitors in vitro⁽²⁾.

More recently The Cancer Genome Atlas (TCGA)⁽³⁾ and the Asian Cancer Research Group⁽⁴⁾ provide us with a wider insight into molecular classifiers of GC by using a more comprehensive approach.

The TCGA work characterized 295 primary tumor samples using six molecular platforms: array-based somatic copy number analysis, whole-exome sequencing, array-based DNA methylation profiling, messenger RNA sequencing, microRNA (miRNA) sequencing and reverse-phase protein array (RPPA). Based on this study four major molecular subtypes of GC were identified: tumors positive for Epstein-Barr virus, which display recurrent PIK3CA mutations, extreme DNA hypermethylation, and amplification of JAK2, CD274 (PD-L1) and PDCCD1LG2 (PD-L2); microsatellite unstable tumors, which show elevated mutation rates; genetically stable tumors, which are enriched for the diffuse histological variant and mutations of RHOA or fusions involving RHO-family GTPase-activating proteins; and tumors with chromosomal instability, which show marked aneuploidy and focal amplification of receptor tyrosine kinases.

In a similar but not so comprehensive way, the Asian Cancer Research Group analyzed gene expression data of 300 primary gastric tumors to establish four molecular subtypes with distinct clinical performance and molecular alterations: MSS/EMT subtype, MSI subtype, MSS/TP53+ sub-type, and MSS/TP53– subtype [59]. The MSS/EMT subtype includes diffuse-subtype tumors with the worst prognosis, the tendency to occur at an earlier age and the highest recurrence frequency (63%) of the four subtypes. MSI subtype contains hypermutated intestinal-subtype tumors occurring in the antrum, with the best overall prognosis and the lowest frequency of recurrence (22%). Patients of MSS/TP53 + and MSS/TP53 – subtypes have intermediate prognosis and recurrence rates, while the TP53-active group shows better prognosis.

Despite using similar procedures, both classifications are not superimposable and the subgroups determined in them are not tantamount. Only the subtype with microsatellite instability seems to be equivalent in terms of survival in both classifications. GS subtype in the TCGA set were present across all ACRG subtypes in the ACRG data set and, actually, TCGA GS type is not equivalent to the ACRG MSS/EMT subtype due to significant differences in Lauren classification of cases (70% vs. 80%), rate of CDH1 (37% vs. 2%) and RHOA mutations (15 % vs. 2.8%). Even more, there is no equivalent subtype in TCGA or Singapore cohorts that corresponds to the ACRG MSS/TP53+ or MSS/TP53– groups.

In the last years different efforts have been made to clarify the prognostic role of these classifications and several somehow accessible molecular profiling has been made trying to achieve its clinical implementation. In this way N. Setia et al⁽⁵⁾ in the USA and S. Ahn⁽⁶⁾ in Korea employed the same immunohistochemical and mRNA-based expression profiling to classify patients in 5 subgroups that integrate TCGA and ACRG classifications: C1-EBV tumors, C2-MSI tumors, C3-EMT tumors, C4-Aberrant p53 expression tumors and C5-normal p53 tumors. These research have showed how using the same diagnostic approach in ethnically different populations leads to a better knowledge of the subjacent molecular differences. Thus, the rate of patients with C2-MSI tumors or C5-normal p53 tumors in the east and west populations were clearly different (16% vs. 7% and 7% vs. 22% respectively).

In a similar way a paper published in 2017 by F.Jia et al analyzed the discordance of somatic mutations rate in different populations by studying their genes profiles that were obtained from the TCGA database, their own patients and published gene data from Hong Kong, Japan and Singapore patient. They showed how the incidence of somatic mutations in relevant genes in gastric cancer (ARID1A, PTEN, PI3KCA...) was significantly different according to the race of the studied group⁽⁷⁾.

Gastric cancer is a heterogeneous disease and its molecular classification is a complex work. Gastric carcinogenesis seems to be driven by multiple essential pathways with poor understood cross talks, instead of being predominantly addicted to a particular oncogene or signaling pathway. Molecular differences regarded to ethnicity are evident in recent studies although there is little overlap between them and their reproducibility is technically challenging. In the near future with the arrival of immunotherapy to gastric cancer treatment, more data will be available and probably more differences between east and western patients will be described involving inflammation and immune response in this neoplasm^(8, 9).

BIBLIOGRAPHY

1. Tan IB, Ivanova T, Lim KH, Ong CW, Deng N, Lee J, et al. Intrinsic subtypes of gastric cancer, based on gene expression pattern, predict survival and respond differently to chemotherapy. *Gastroenterology*. 2011;141(2):476-85, 85 e1-11.
2. Lei Z, Tan IB, Das K, Deng N, Zouridis H, Pattison S, et al. Identification of molecular subtypes of gastric cancer with different responses to PI3-kinase inhibitors and 5-fluorouracil. *Gastroenterology*. 2013;145(3):554-65.
3. Wong SS, Kim KM, Ting JC, Yu K, Fu J, Liu S, et al. Genomic landscape and genetic heterogeneity in gastric adenocarcinoma revealed by whole-genome sequencing. *Nat Commun*. 2014;5:5477.
4. Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim K-M, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nature Medicine*. 2015;21(5):449-56.
5. Setia N, Agoston AT, Han HS, Mullen JT, Duda DG, Clark JW, et al. A protein and mRNA expression-based classification of gastric cancer. *Mod Pathol*. 2016;29(7):772-84.
6. Ahn S, Lee SJ, Kim Y, Kim A, Shin N, Choi KU, et al. High-throughput Protein and mRNA Expression-based Classification of Gastric Cancers Can Identify Clinically Distinct Subtypes, Concordant With Recent Molecular Classifications. *Am J Surg Pathol*. 2017;41(1):106-15.
7. Jia F, Teer JK, Knepper TC, Lee JK, Zhou HH, He YJ, et al. Discordance of Somatic Mutations Between Asian and Caucasian Patient Populations with Gastric Cancer. *Mol Diagn Ther*. 2017;21(2):179-85.
8. Lin SJ, Gagnon-Bartsch JA, Tan IB, Earle S, Ruff L, Pettinger K, et al. Signatures of tumour immunity distinguish Asian and non-Asian gastric adenocarcinomas. *Gut*. 2015;64(11):1721-31.
9. Liu Z, Jiang Z, Wu N, Zhou G, Wang X. Classification of gastric cancers based on immunogenomic profiling. *Transl Oncol*. 2020;14(1):100888.

Tratamiento actual del adenocarcinoma gástrico y de la unión gastro-esofágica resecable

P. Jiménez Fonseca, A. Castillo y JP. Berros. Hospital Universitario Central de Asturias (Oviedo).

Los **cánceres gástricos resecables** suponen un 50% del total diagnosticados, un 10% corresponde a estadios localizados (T1-2N0M0), con una supervivencia (SG) a 5 años del 70% y un 40% a localmente avanzados resecables (T3-4 o N+ M0), con una SG a 5 años del 30%. Si nos basamos en las cifras del cáncer en España (SEOM 2020), de 7577 casos de cáncer gástrico diagnosticados cada año, 3788 serían candidatos a una resección con intención curativa. Globalmente, el 60% de los pacientes en los que se logra una resección completa (R0) recaerán, 70% a nivel local, 30% en hígado, 30% en peritoneo y 30% fuera del abdomen.

El **cáncer gástrico** sería **resecable** si infiltra el lóbulo hepático izquierdo, cuerpo/cola de páncreas o bazo e irresecable si infiltra el hilio hepático, cabeza del páncreas y/o grandes vasos como aorta o arteria mesentérica.

Los cánceres subsidiarios a **resección endoscópica** deben ser T1 y bien-moderadamente diferenciados, ≤2 cm, confinados a la mucosa, sin ulceración, sin evidencia de afectación ganglionar o infiltración linfovascular y con márgenes libres. El resto deben ser resecados. La **gastrectomía** ha de asegurar un margen proximal de al menos 5 cm (8 cm en tumores difusos) entre el tumor y la unión gastroesofágica (UGE) por lo que solo son candidatos a resecciones subtotales los cánceres distales. En los cánceres de la UGE se requiere esofaguestomía y gastrectomía extendida. La extensión de la disección ganglionar es un aspecto ampliamente debatido, aunque en la actualidad se acepta como óptima una **disección D2 modificada con preservación esplenopancreática** en centros experimentados [1].

Los **cánceres T2-4 o N+ M0** son candidatos a **un tratamiento perioperatorio** del que existen 3 alternativas: 1) quimioterapia (QT) perioperatoria (estándar en Europa), 2) QT adyuvante (estándar en Asia) y 3) quimiorradioterapia (QT-RT) (administrada especialmente en EEUU).

Tres grandes ensayos clínicos aleatorizados (RCT) fase III europeos han demostrado que la **QT perioperatoria** mejora la SG en pacientes con adenocarcinoma gástrico y de la unión gastroesofágica (UGE) resecable T2-4 o N+ M0 [2-4]. El RCT inglés MAGIC comparó cirugía con o sin QT perioperatoria (CEF), el francés FFCD 9703 comparó cirugía con o sin QT perioperatoria (CF) y en 2019, el alemán **FLOT** comparó dos esquemas de QT perioperatoria, CEF/X vs FLOT. La SG fue mayor en el grupo con FLOT vs ECF/X, 50 [38,33-no alcanzado] vs 35 meses [27,35-46,26] con HR 0,77 (IC95%, 0,63-0,94) (ESMO - MCBS 4) [4]. En base a este RCT, **FLOT es, en la actualidad, el esquema de QT perioperatoria de elección**, pero teniendo en cuenta que solo un 46% de los pacientes del ensayo lograron completar todo el tratamiento.

Varios RCT fase II asociando trastuzumab en enfermedad HER2+ entre ellos el alemán AIO-STO 0310 y el español **NEOXH** cuyos resultados aún no se han publicado, han mostrado beneficio en SG. Esta en marcha el RCT fase II INNOVATION, un estudio colaborativo de la EORTC, DUCG, KCSG, JCOG que compara QT perioperatoria con esta asociada con trastuzumab o con trastuzumab y pertuzumab. No existe evidencia del beneficio de otras terapias dirigidas en el contexto perioperatorio (estudios fase III negativos con cetuximab, SCOPE 1 y RTOG 0436 y con bevacizumab, MAGIC-B).

Un metaanálisis que incluyó 17 RCT (3838 pacientes) publicados antes de 2010 confirmó el beneficio de la **QT adyuvante** en SG (HR 0,82, IC 95%, 0,76-0,90; p<0,001) y supervivencia libre de enfermedad (SLE) (HR 0,82, IC 95%, 0,75-0,90; p<0,001) [5]. La SG a 5 años mostró un beneficio absoluto de casi el 6% con QT en todos los subgrupos evaluados. Un segundo metaanálisis de la Cochrane que incluyó 34 estudios (7824 pacientes) alcanzó resultados similares [6]. Tres grandes RCT asiáticos fase III, ACTS-GC con S1 durante 1 año; **CLASSIC** con CAPOX x 6 meses y en 2019, **JACCRO 07**, con S1 y docetaxel x 6 meses, han objetivado que la QT adyuvante mejora la SG en **cáncer gástrico resecado estadio IB, II y III con linfadenectomía D2** [7-9].

El RCT americano **SWOG 9008/INT 0116** comparó cirugía seguida de observación vs **QT-RT** (5-FU en bolus y leucovorin) confirmando un beneficio en SG y SLE para el tratamiento adyuvante que se mantuvo tras un seguimiento > 10 años [10]. El beneficio se alcanzó en todos los subgrupos, excepto en el subtipo histológico difuso y en los sometidos a resección D2 (12%). Este logro fue a costa de reducir las recurrencias locales de un 29 a un 19% con un incremento de las metástasis a distancia para el grupo de QT-RT, 33% frente a 18%. Otro RCT americano, CALGB 80101, no encontró diferencias con QT-RT basada en 5FU o en ECF [11]. El RCT coreano ARTIST1 no halló diferencias entre cirugía seguida de QT adyuvante (XP x6) o de QT-RT (XPx2→RT-45Gy+X→XPx2) [12]. El subgrupo N+ parecía beneficiarse más de la QT-RT (HR 0,70, 0,49-0,99) [12]. Esto no lo pudo confirmar el RCT ARTIST2 que solo incluyó cáncer gástrico pN+ obteniendo resultados similares con QT adyuvante (SOX x 6 meses) respecto a QT-RT adyuvante (SOX→RT→SOX) siendo inferior el tercer brazo con S1 x 1 año [13]. El RCT holandés CRITICS tampoco encontró diferencias entre QT perioperatoria con ECX comparada con ECXx3→ Cirugía→ RT+X. La neutropenia con ECX postoperatorio fue del 34% frente a 4% con RT y X por lo que la QT-RT postoperatoria podría ser una alternativa en pacientes que no toleraron la QT preoperatoria por dicha toxicidad [14]. El RCT CROSS de esófago incluyó un 22% de adenocarcinomas de UGE y un 75% de adenocarcinomas tratados con QT-RT preoperatorio (vs solo cirugía). El beneficio en adenocarcinomas (HR 0,75, IC 95%, 0,56-1,01; p 0,059) fue inferior que en epidermoide (HR 0,46, IC 95%, 0,26-0,79; p 0,005) [15]. La RT podría tener su papel en cirugías subóptimas, R1 o D1. Actualmente están en marcha los RCT TOPGEAR, CRITICS 2, NEO-AEGIS que comparan QT perioperatoria o preoperatoria con QT-RT preoperatoria.

En **población anciana** y en base a la evidencia del RCT fase III GO2 en enfermedad avanzada, se podría optar por dosis reducidas de QT adyuvante [16]. En **cánceres con inestabilidad de microsatélites** un subanálisis del RCT MAGIC encontró que la QT perioperatoria podría ser deletérea por lo que se espera el resultado de los RCT en marcha con inmunoterapia [17].

Por último, en ESMO 2020 se presentaron los primeros datos del RCT **Checkmate-577** en cáncer de esófago resecable (40% tumores de la UGE). Tras **QT-RT y cirugía**, aquellos con ypT>1 o ypN+, se aleatorizaron a recibir **nivolumab 1 año** vs observación. La mediana de SLE fue de 22,4 vs 11 meses (HR 0,69, 0,56-0,86), p 0.0003 a favor de nivolumab. El beneficio fue superior en carcinoma epidermoide (SLE 29,7 meses) frente a adenocarcinomas (SLE 19,4). En adenocarcinoma de UGE, el brazo de observación alcanzó una SLE muy elevada, 20,6 frente a 22,4 meses el grupo de nivolumab mientras que en cáncer de esófago fue de 8,3 con observación frente a 24 meses con nivolumab [18].

Tratamiento	Ensayo Clínico	Esquema	Peculiaridades
QT perioperatoria	FLOT alemán	FLOTx4-QX-FLOTx4	T2-4 o N+
QT adyuvante	CLASSIC coreano JACCRO 07 japonés	CAPOX x 6 meses S1 y docetaxel x 6 meses	Estadio III + Cirugía R0 D2
QT-RT adyuvante	INT 0116 EEUU	5FU-LV + RT	Ausencia de beneficio: difuso, D2
QT-RT preoperatoria	TOPGEAR, CRITICS 2, NEO-AEGIS	RT + carbo&pacli o FU/X	En marcha, pendientes resultados

REFERENCIAS

- Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clin Transl Oncol.* 2020;22(2):236-44.
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355(1):11-20.
- Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol.* 2011;29(13):1715-21.
- Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetz TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;11:393(10184):1948-57.
- Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA.* 2010;303(17):1729-37.
- Díaz-Nieto R, Orti-Rodríguez R, Winslet M. Post-surgical chemotherapy versus surgery alone for resectable gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013: CD008415.
- Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 2011; 29(33):4387-93.
- Noh SH, Park SR, Yang HK, Chung HC, Chung IJ, Kim SW, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(12):1389-96.
- Yoshida K, Kodera Y, Kochi M, Ichikawa W, Kakeji Y, Sano T, et al. Addition of Docetaxel to Oral Fluoropyrimidine Improves Efficacy in Patients With Stage III Gastric Cancer: Interim Analysis of JACCRO GC-07, a Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2019;37(15):1296-1304.
- Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345(10):725-30.
- Fuchs CS, Niedzwiecki D, Mamon HJ, Tepper JE, Ye X, Swanson RS, et al. Adjuvant Chemoradiotherapy With Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil Compared With Adjuvant Chemoradiotherapy With Fluorouracil and Leucovorin After Curative Resection of Gastric Cancer: Results From CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2017;35(32):3671-7.
- Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim KM, et al. Phase III trial to compare adjuvant chemotherapy with capecitabine and cisplatin versus concurrent chemoradiotherapy in gastric cancer: final report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors trial, including survival and subset analyses. *J Clin Oncol.* 2015;33(28):3130-6.
- Park SH, Zang DY, Han B, Ji JH, Kim TG, Oh SY, et al. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving adjuvant chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer (GC). *J Clin Oncol.* 2019; 37, no. 15_suppl, 4001.
- Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, et al; CRITICS investigators. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(5):616-28.
- Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MPCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9):1090-8.
- Optimizing chemotherapy for frail and elderly patients (pts) with advanced gastroesophageal cancer (aGOAC): The GO2 phase III trial. *J Clin Oncol.* 2019; 37, no. 15_suppl, 4006.
- Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1197-203.
- Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT): First results of the CheckMate 577 study. *Ann Oncol.* 2020; 31 (suppl_4): S1142-S1215.

NOTAS

Immunotherapy for advanced gastroesophageal adenocarcinoma

E. C. Smyth. Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge. U.K.

The past three years have seen a momentous change in the treatment of gastroesophageal adenocarcinoma (GEA). Starting in 2017, the ATTRACTON-2 trial demonstrated efficacy for immune checkpoint blockade with nivolumab in chemorefractory gastric cancer compared to best supportive care. However, for most patients, the benefit from anti-PD-1 monotherapy is modest and most GEA are not immunologically “hot”. Following the success of ATTRACTON-2, several negative trials have been reported including KEYNOTE-061 (2nd line pembrolizumab vs paclitaxel), JAVELIN-300 (3rd line avelumab vs chemotherapy), JAVELIN-100 (1st line avelumab maintenance). Translational biomarker testing results from these negative trials did demonstrate subsets of patients who were more sensitive to immune checkpoint inhibition including those with high PD-L1 expression, microsatellite unstable tumours and tumours with high tumour mutation burden.

In the first line setting, the KEYNOTE-062 trial showed non-inferiority of pembrolizumab compared to chemotherapy in PD-L1 CPS (combined proportion score) ≥ 1 patients, but low response rates and an early progression free survival detriment in pembrolizumab treated patients mean that this would not be a preferred treatment choice for most patients. In KEYNOTE-062, pembrolizumab also failed to improve overall survival when added to chemotherapy in both PD-L1 CPS ≥ 1 and ≥ 10 groups. However, at an historic ESMO 2020 Presidential Session in October 2020, three landmark trials were presented in first line treatment. These were CheckMate-649, ATTRACTON-4 and KEYNOTE-590. The CheckMate-649 trial showed a resounding >3 month overall survival benefit for GEA patients with PD-L1 CPS ≥ 5 treated with a combination oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy and nivolumab and is likely to change clinical practice. ATTRACTON-4, an Asian study, took a similar approach in an all-comer population and although a progression free survival benefit was apparent, no overall survival benefit was demonstrated. This could be due to lack of biomarker selection or high levels of second line treatment in Asian patients. Finally, the KEYNOTE-590 trial evaluated cisplatinbased chemotherapy plus pembrolizumab in a oesophageal cancer population. Although most patients in KEYNOTE-590 had a squamous cell carcinoma diagnosis, approximately one quarter had oesophageal adenocarcinoma. KEYNOTE-590 also demonstrated a survival benefit for the addition of pembrolizumab to chemotherapy, although the benefit for adenocarcinoma is not yet clear.

The aim of this talk is to review the treatment landscape for advanced GEA with respect to immunotherapy, to understand how this might change in the next few years, and to discuss including novel combinations and biomarkers for immune checkpoint blockade.

NOTAS

Cáncer de páncreas borderline y localmente avanzado: Tratamiento actual.

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 2020 como la cuarta neoplasia causante de muerte por cáncer (45.900 varones, 46.200 mujeres)⁽¹⁾. En España se estima una incidencia para el año 2020 de 8.338 casos de cáncer de páncreas, séptima neoplasia sólida en incidencia; mientras que se registraron 7.120 fallecimientos provocados por esta enfermedad en 2018, 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⁾.

Las definiciones de cáncer de páncreas borderline y localmente avanzado se justifican en base a una serie de criterios dependientes de la localización del tumor en el páncreas, de su relación con las principales arterias y venas peripancreáticas (contacto, irregularidad del contorno, perímetro y longitud afectadas, trombosis asociada, capacidad de reconstrucción), y de la existencia de metástasis a distancia. De forma simplificada, los tumores borderline y localmente avanzados incluyen a los tumores con algún tipo de contacto con la arteria hepática, tronco celíaco, arteria mesentérica superior, o variantes anatómicas arteriales; tumores en contacto con la vena mesentérica inferior o vena porta en más de 180 grados de su perímetro o asociando irregularidad en su contorno, tumores que contactan con vena cava inferior, y tumores que impiden reconstruir a afectación de la vena mesentérica inferior y vena porta; siempre que no exista evidencia de enfermedad metastásica a distancia. El mayor o menor grado de afectación vascular implica que en los tumores borderline resecable, como su nombre indica, se considere muy elevada la posibilidad de enfermedad residual a la cirugía (R1-R2), en tanto que los tumores localmente avanzados sean considerados irresecables⁽⁷⁾.

El tratamiento curativo del cáncer de páncreas borderline resecable precisa de 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 radical de esta cirugía, la posibilidad de enfermedad residual a la cirugía (R1-2) favorece el riesgo de recaída de la enfermedad, de por sí elevado⁽⁸⁾ incluso en el supuesto de resección completa (R0). 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 nuevo milenio, incorporando progresivamente los avances terapéuticos con eficacia demostrada en la enfermedad avanzada, avalando la eficacia de alguno de ellos incluso tras R1, y cuestionando el beneficio añadido de la radioterapia al ya plenamente establecido de la quimioterapia. En este escenario, hemos asistido en los últimos años a la difusión de los resultados de ensayos clínicos aleatorizados que han supuesto un cambio en el estándar de tratamiento quimioterápico adyuvante con gencitabina establecido durante casi una década⁽⁸⁾, al sustituirse éste por esquemas como gencitabina-capecitabina primero y FOLFIRINOX modificado después⁽⁹⁻¹¹⁾.

Mientras la recomendación de tratamiento del cáncer de páncreas resecable con cirugía inicial seguida del tratamiento quimioterápico adyuvante es universal y basada en evidencia científica, la recomendación del tratamiento en el cáncer de páncreas borderline resulta más controvertida. Las guías NCCN y ESMO recomiendan el tratamiento neoadyuvante seguido de cirugía, justificando la recomendación en una evidencia limitada^(12, 13); al tiempo que la publicación más reciente de resultados en un estudio de terapia preoperatoria en este escenario justifica la realización de dicho estudio en la falta de evidencia previa para esta estrategia, y concluye en sugerirla como recomendable en base al mayor cumplimiento del tratamiento y de la mayoría de los objetivos secundarios⁽¹⁴⁾. Por otra parte, tampoco está definida cuál es la composición y duración del tratamiento neoadyuvante que se postula como recomendable^(12, 13, 15-20).

El cáncer de páncreas localmente avanzado, considerado irresecable por definición al diagnóstico, es una entidad separada de la enfermedad metastásica desde hace mucho tiempo. Previamente su enfoque terapéutico había sido el común para la enfermedad avanzada, que incluía entonces la localmente avanzada y la metastásica⁽²¹⁾. Actualmente el abordaje terapéutico del cáncer de páncreas localmente avanzado, irresecable, se describe de forma particular con recomendaciones que incluyen la quimioterápica sistémica (justificada en evidencias provenientes de estudios mayoritariamente desarrollados en el entorno de la enfermedad metastásica), secuencias de quimioterapia sistémica inicial seguida de radioterapia o quimiorradioterapia, y combinaciones de quimiorradioterapia de inicio^(12, 13, 22). El esfuerzo por ofrecer alguna expectativa de curación a estos pacientes incluyendo estrategias con intención radical en base a experiencias previas⁽²³⁻²⁵⁾ choca, no obstante, con la heterogeneidad en el diseño de los ensayos clínicos realizados, la inconsistencia de sus resultados, y los análisis realizados hasta la fecha^(18, 20, 26-38).

BIBLIOGRAFÍA

1. Malvezzi M, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2019 with focus on prostate cancer. *Ann Oncol* 2020; 31(5): 650-658.
2. Las cifras del cáncer en España 2020. 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 gencitabine- 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 Gemicitabine 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 gencitabine 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 gencitabine. *N Engl J Med* 2013; 369: 1691-1703.
7. Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology report 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 gencitabine and capecitabine with gencitabine 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 gencitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med* 2018; 379: 2395-2406.

BIBLIOGRAFÍA

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. www.NCCN.org: Version 1.2020.
13. Duxreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Ann Oncol* 2015; 26 (suppl. 5): v. 56-68.
14. Versteyne E, Suker M, Groothuis K, et al. Preoperative chemoradiotherapy vs immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer: Results of the Dutch Randomized Phase III PREOPANC trial. *J Clin Oncol* 38 (16): 1763-1773.
15. O'Reilly EM, Ferrone C. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable or borderline resectable pancreatic cancer: Which is preferred? *J Clin Oncol* 2020; 38 (16): 1757-1759.
16. 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 Nat Cancer Inst* 2019; 111 (8): 782-794.
17. Golan T, Baremboim A, Lahat G, et al. Increased Rate of Complete Pathologic Response After Neoadjuvant FOLFIRINOX for BRCA Mutation Carriers with Borderline Resectable Pancreatic Cancer. *Ann Surg Oncol* 2020; <https://doi.org/10.1245/s10434-020-08469-8>.
18. Kunzmann V, Algül H, Goekkurt E, et al. Conversion rate in locally advanced pancreatic cancer (LAPC) after nab-Paclitaxel/Gemcitabine- or FOLFIRINOX-based induction chemotherapy (NEOLAP) - Final Results of a multicenter randomised Phase 2 AIO trial. *Ann Oncol* 2019; 30 (suppl. 5): v253-v254.
19. Ghaneh P, Palmer D, Cicconi S, et al. ESPAC-5F: Four-arm, prospective, multicenter, international randomized phase II trial of immediate surgery compared with neoadjuvant gemcitabine plus capecitabine (GEMCAP) or FOLFIRINOX or chemoradiotherapy (CRT) in patients with borderline resectable pancreatic cancer. *J Clin Oncol* 2020; 38 (Suppl.15):4505.
20. Perri G, Prakash L, Qiao W, et al. Response and Survival Associated With First-line FOLFIRINOX vs Gemcitabine and nab-Paclitaxel Chemotherapy for Localized Pancreatic Ductal Adenocarcinoma. *JAMA Surg* 2020; epub ahead of print.
21. Tabernero J, Macarulla T. Changing the paradigm in conducting randomized clinical studies in advanced pancreatic cancer: An opportunity for better clinical development. *J Clin Oncol* 2009; 27 (33): 5487-5491.
22. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2016; 34 (22): 2654-2668.
23. Ammori JB, Colletti ML, Zalupski MM, et al. Surgical resection following radiation therapy with concurrent gemcitabine in patients with previously unresectable pancreatic adenocarcinoma of the pancreas. *J Gastrointest Surg* 2013; 7: 766-772.
24. Bickenbach KA, Gonan M, Tang LH, et al. Downstaging in pancreatic cancer: a matched analysis of patients resected following systemic therapy of initially locally unresectable disease. *Ann Surg Oncol* 2012; 19: 1663-1669.
25. Mondo EL, Noel MS, Katz AW, et al. Unresectable locally advanced pancreatic cancer: treatment with neoadjuvant leucovorin, fluorouracil, irinotecan, and oxaliplatin and assessment of surgical resectability. *J Clin Oncol* 2013; 31: e37-39.
26. Sultana A, Tudur Smith C, Cunningham D, et al. Systematic review, including meta-analyses, on the management of locally advanced pancreatic cancer using radiation/combined modality therapy. *Br J Cancer* 2007; 96: 1183-1190.
27. Huguet F, André T, Hammel P, et al. Impact of Chemoradiotherapy After Disease Control With Chemotherapy in Locally Advanced Pancreatic Adenocarcinoma in GERCOR Phase II and III Studies. *J Clin Oncol* 2007; 25 (3): 326-331.
28. Chauffert B, Mornex F, Bonnetain F, et al. Phase III trial comparing intensive induction chemoradiotherapy (60 Gy, infusional 5-FU and intermittent cisplatin) followed by maintenance gemcitabine with gemcitabine alone for locally advanced unresectable pancreatic cancer. Definitive results of the 2000-01 FFCD/SFRO study. *Ann Oncol* 2008; 19 (9): 1592-1599.
29. Huguet F, Girard N, Séblain-El Guerche C, et al. Chemoradiotherapy in the Management of Locally Advanced Pancreatic Carcinoma: A Qualitative Systematic Review. *J Clin Oncol* 2009; 27 (13): 2269-2277.
30. Gillen S, Schuster T, Meyer von Büschenfelde C, et al. Preoperative/Neoadjuvant Therapy in Pancreatic Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis of Response and Resection Percentages. *PloS Medicine* 2010; 7 (4): e1000267.
31. Loehr PJ, Feng Y, Cardenes H, et al. Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine Plus Radiotherapy in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer: An Eastern Cooperative Oncology Group Trial. *J Clin Oncol* 2011; 29 (31): 4105-4112.
32. Philip PA. Locally Advanced Pancreatic Cancer: Where Should We Go From Here? *J Clin Oncol* 2011; 29 (31): 4066-4067.
33. Heinemann V, Haas M, Boeck S, et al. Neoadjuvant treatment of borderline resectable and non-resectable pancreatic cancer. *Ann Oncol* 2013; 24 (10): 2484-2492.
34. 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.
35. Suker M, Beumer BR, Sadot E, et al. FOLFIRINOX for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and patient-level meta-analysis. *Lancet Oncol* 2016; 17: 801-810.
36. Hurt CN, Falk S, Crosby T, et al. Long-term results and recurrence patterns from SCALOP: a phase II randomised trial of gemcitabine- or capecitabine-based chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2017; 116 (10): 1264-1270.
- 37.- Petrelli F, Comito T, Ghidini A, et al. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for locally advanced pancreatic cancer: a systematic review and pooled analysis of 19 trials. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2017; 97 (2): 313-322.
- 38.- Hank T, Strobel O. Conversion Surgery for advanced pancreatic cancer. *J Clin Med* 2019; 8 (11): 1945.

NOTAS

Nuevos abordajes en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas

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

El cáncer de páncreas sigue siendo uno de los tumores con menos avances en supervivencia en los últimos años. Desgraciadamente las cifras de incidencia y mortalidad siguen estando demasiado cerca la una de la otra⁽¹⁾.

En los últimos años el mejor conocimiento de este tumor ha permitido identificar las principales alteraciones moleculares que promueven el inicio y posteriormente la progresión de este tumor⁽²⁾. El análisis del TCGA describía las mutaciones en KRAS, en TP53, en CDKN2A y en SMAD4 como las más frecuentemente alteradas en el cáncer de páncreas. Además, todas estas alteraciones tienen en común que no se pueden bloquear farmacológicamente a día de hoy. Ello hace que actualmente el tratamiento del cáncer de páncreas sigue dependiendo de la quimioterapia, con pocas opciones más allá de la primera línea de tratamiento con gemcitabina y nab-paclitaxel o folfirinox.

Entre un 5-7% de los adenocarcinomas de páncreas no van a presentar mutación en KRAS, y estos tumores van a ser molecularmente distintos al resto, por presentar una proporción superior de alteraciones que sí podemos bloquear farmacológicamente⁽³⁾.

También tenemos datos del impacto que pueden tener los tratamientos personalizados en tumores con alteraciones sí targeteables. Un grupo americano ha publicado su experiencia analizando 677 tumores de páncreas, de los cuales 27% tenían una alteración targeteable. Un 24% de estos tumores se trataron con un tratamiento dirigido. Este grupo reportaba una supervivencia superior que los tratados sin terapia dirigida (HR 0.42)⁽⁴⁾.

Algunos ejemplos de alteraciones que pueden ser tratadas con tratamiento dirigido con las fusiones en RET, en NRG1, o en TREK, especialmente frecuentes en los pacientes con tumores KRAS no mutados.

El grupo de alteraciones de los genes de reparación del DNA también suponen una alteración importante en cáncer de páncreas. Diferentes estudios demuestran que los pacientes portadores de mutaciones en los genes de reparación del DNA presentan más beneficio del tratamiento con platino que los no mutados. Así mismo el estudio polo demostró el beneficio de olaparib (un inhibidor del PARP) como tratamiento de mantenimiento en aquellos pacientes portadores de una mutación germinal de BRCA 1 o 2 y sin progresión a un tratamiento de inducción con quimioterapia basada en platino⁽⁵⁾. Esta estrategia ha sido ya aprobada por las principales agencias regulatorias.

En conclusión, a pesar de que el adenocarcinoma de páncreas sigue siendo un tumor con un pronóstico infiusto, en los últimos años se han publicado datos que nos identifican grupos de pacientes con alteraciones moleculares que pueden ser tratados con terapia dirigida con resultados prometedores.

BIBLIOGRAFÍA

1. Parkin DM et al. CA Cancer J Clin 2005.
2. Aguirre A, Cancer Cell 2017
3. Lowery, M..O'Reilly, EM. Clin Cancer Res, 2017.
4. Pishvaian M et al, Lancet Oncology 2020
5. Golan, T. New Engl J Med, 2019

NOTAS

Manejo locorregional no quirúrgico.

A. Álvarez Luque. Hospital Universitario Gregorio Marañón, Madrid. (España).

ACTUALIZACIÓN DE TERAPIAS LOCALES HEPÁTICAS

INTRODUCCIÓN

El hígado sigue siendo el lugar de resistencia tumoral y el responsable último de la muerte del paciente. La terapia local con resección quirúrgica de la lesión y margen libre junto con el trasplante hepático son los dos únicos tratamientos potencialmente curativos.

¿Qué podemos hacer con los tumores hepáticos primarios y depósitos secundarios no resecables? Las terapias de control locorregional pueden ayudar a manejar pacientes con enfermedad hepática que bien por localización, número, tamaño, enfermedad hepática no maligna concomitante o insuficiente reserva funcional hepática no pueden acceder a la cirugía.

En esta charla intentaremos describir de forma muy resumida en qué consisten las distintas terapias locales hepáticas recogidas por la ESMO y actualizar las potenciales fortalezas de las mismas según el tipo de tumor , en base a la bibliografía más reciente.

TIPOS DE TERAPIAS SEGÚN LA ESMO (EUROPEAN SOCIETY OF MEDICAL ONCOLOGY)

Ablativas

- Radiofrecuencia RF
- Microondas MW
- Crioablación
- Electroporación
- Radioterapia externa IMRT

LOCORREGIONALES

- Radioembolización hepática TARE (Trans Arterial RadioEmbolization)
- Quimioembolización TACE (Trans Arterial ChEmobilization)
- Quimiosaturación CHEMOSAT
- Infusión intra-arterial de quimioterapia HAI (Hepatic Arterial Infusion)

NOTAS

Curative potential of liver transplantation in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases (CLM) treated by chemotherapy: the need for a prospective multicentric randomized trial

René Adam. APHP Paul Brousse Hospital, Univ Paris-Saclay, Villejuif. France.

Resection remains the optimal treatment of liver metastases from colorectal cancer (CLM) as the only one able to achieve long-term survival and a possibility of cure. However only 10-15% of patients are initially resectable. Despite the tremendous progress in the efficacy of chemotherapy, the prognosis of patients with unresectable liver metastases from colorectal cancer (CLM) remains poor at long-term. Accordingly, tumor shrinkage to induce resectability has become a main objective of the treatment strategy, since complete resection when tumor downsizing is obtained by chemotherapy, offers a 33% 5-year survival. When resectability could not be achieved, no other therapeutic option than palliative chemotherapy could be offered, with a dismal prognosis and almost no chance of long-term survival even if the disease is limited to the liver. In this situation, liver transplantation (LT) is an attractive option that may offer a curative approach to patients with liver-limited disease. The results obtained up to the nineties in 50 patients transplanted in European centers, however demonstrated a 5-year survival of only 18%. (1) These poor results lead to consider CLM as a relative contraindication to LT. However, many arguments currently suggest that these results could be significantly improved:

- Better expertise in LT procedure: the analysis of European experience shows that almost 50% of deaths were related to non-tumoral causes. As survival post-LT for all indications has improved by 30% in the last 20 year-period owing to the better expertise in perioperative management of transplanted patients, we can logically expect also an improvement of the results of LT for CLM especially through a reduction of non-tumoral causes of patient death.
- Progress in Imaging: the important progress in imaging techniques has made that optimized CT and PET-CT could now detect extrahepatic tumor with better accuracy, avoiding inappropriate indications of LT for CLM considered in the past as liver-only disease, while having yet misdiagnosed extrahepatic tumor.
- Improved efficacy of Chemotherapy: by contrast to the situation in the eighties when only 5FU-based chemotherapy was available with a 20% response rate, the dramatic progress accomplished by chemotherapy and targeted therapy in recent years for the treatment of metastatic colorectal cancer currently offers response rates close to 80%, allowing downsizing of liver metastases.
- Change in Immunosuppression: Traditional immunosuppressive protocols, containing drugs without antiproliferative properties targeting micro metastases post transplant, might accelerate the malignant disease. New immunosuppressive drug, as sirolimus or everolimus has shown a direct inhibitory effect on tumour growth and proliferation Therefore, immunosuppressive therapy could now be tailored to decrease the risk of tumor recurrence through the use of m-Tor inhibitors (Sirolimus, Everolimus...).

- Better Knowledge of the prognostic factors of CLM. Many pivotal aspects have been identified in the recent years as determinant factors involved in the outcome of patients with CLM particularly in the “oncosurgical” approach, in the need to control the disease before surgery, in the critical value of the 1st line chemotherapy, in the emergence of predictive or prognostic tools of molecular biology (K-Ras, N-Ras, B-Raf...)

Therefore, we have proposed to revisit the indication of LT for CLM according to the hypothesis that a 5-year survival of at least 50% could now be achieved (2), improving significantly the outcome of these patients conventionally treated by palliative chemotherapy with a survival expectancy of less than 10% at 5 years.

This hypothesis has been validated in a Norwegian pilot study reporting a 60% estimated survival at 5 years. (3) However, median follow up was limited (27 months), no attention was paid of pretransplant chemotherapy, adjuvant chemotherapy was not given after liver transplantation and the disease free survival (DFS) in this preliminary study has still been poor with 19/21 patients who recurred after LT.

We have therefore decided in 2016 to initiate a randomized study comparing chemotherapy to chemotherapy + LT in patients considered as definitively non resectable

The new anticipated insights of our randomized study were:

1. To validate LT as a recognized treatment option in very well selected patients
2. To base the selection process not only on a surgical consideration but on a multidisciplinary decision involving medical oncologists, radiologists and surgeons
3. To reach a 5-year survival of at least 50% by restricting the candidates to patients younger than 65 yrs, with metastases responding to ≤ 3 lines of chemotherapy while remaining unresectable, with CEA $< 80 \mu\text{g/L}$ or a decrease $\geq 50\%$ of the highest serum CEA levels, with wild B Raf and a previous high standard carcinological resection of the primary.
- 4- To precise the real survival benefit provided by this approach compared to modern chemotherapy treatment in a constantly evolving field of progress.

To date this trial is finalizing with 86 randomized patients out of the planned 90 patients needed to demonstrate a 40% difference in 5-year survival.

REFERENCES

1. Hoti E, Adam R. Liver transplantation for primary and metastatic liver cancers. *Transplant international*: 2008;21(12):1107-17. Epub 2008/08/21.
2. Foss A, Adam R, Dueland S. Liver transplantation for colorectal liver metastases: revisiting the concept. *Transplant international* : 2010;23(7):679-85. Epub 2010/05/19.
3. Hagness M, Foss A, Line PD, Scholz T, Jorgensen PF, Fosby B, et al. Liver transplantation for nonresectable liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg*. 2013;257(5):800-6. Epub 2013/01/31.

Avances terapéuticos en el tratamiento del colangiocarcinoma avanzado.

Angela Lamarca. *Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation Trust; Division of Cancer Sciences, University of Manchester, Manchester. (United Kingdom).*

SUMMARY

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

Current standard of care management will be summarized in this lecture [4], with special focus in latest advances.

Diagnosis remains challenging, with misdiagnosis (mainly for intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA)) being a huge challenge; adequate differentiation for other liver tumors such as HCC (mainly in cirrhotic patients) [5] and tumour of unknown primary [6] is paramount. Adequate staging is also of relevance: iCCA with liver metastases (LM) are perceived to have a poor prognosis but the American Joint Committee on Cancer (AJCC) classifies them as early stage in the absence of lymph nodes or extrahepatic spread. Recent data from European Network for the Study of Cholangiocarcinoma (ENS-CCA) registry supports the use of a modified AJCC v.8, according to which including “liver metastases: multiple liver lesions, with or without vascular invasion” as a novel “M1a stage” is suggested [7].

Regarding systemic management, robust data is available for the use of first line cisplatin and gemcitabine chemotherapy in patients with advanced stages [8:9]. The UK ABC-02 clinical trial randomised 410 patients to receipt of gemcitabine or cisplatin and gemcitabine systemic chemotherapy [8]. This study reported a benefit in terms of OS in favour of the combination treatment (HR 0.64 (95% CI 0.52-0.80); p-value <0.001). In contrast, the benefit of second-line chemotherapy remained unclear until recently [10], when the ABC-06 phase III clinical trial defined the role of active symptom control (ASC) combined with 5-fluorouracil and oxaliplatin (FOLFOX) as a second-line treatment [10]. Even though the study showed an overall survival (OS) benefit in favour of the chemotherapy arm (ASC+FOLFOX) compared to ASC alone, it is widely recognised that the benefit from FOLFOX is limited and new therapeutic strategies in this setting are urgently needed.

One of the ways forward is the development of triple chemotherapy strategies, despite promising results from the addition of nab-paclitaxel to cisplatin and gemcitabine [11], other triplet options such as FOLFIRNOX recently failed to show superiority to cisplatin and gemcitabine [12]. Thus, cisplatin and gemcitabine remains standard of care first line treatment. Efforts for tailoring chemotherapy are being made; as an example, the identification of DNA damage repair aberrations have been associated with better responses to platinum-based chemotherapy strategies and could therefore enable tailoring of chemotherapy choice [13-15]. Development of new cytotoxic agents such as NUC-1031 [16], regorafenib [17] or etoposide toniribate (12) are also to be acknowledged.

The development of targeted therapies is significantly impacting the care and management of patients with advanced iCCA^[18;19], for whom inhibitors of fibroblast growth factor receptor (FGFR) fusions^[20-31] and isocitrate dehydrogenase (IDH)1 mutations^[32] are becoming a reality. Alternative potential targets for future “Precision Medicine” strategies in BTC may include chromatin remodelling genes (ARID1, BAP1 and PBRM1) and other aberrations such as BRAF and RNF43 mutations, HER2 and HER3 amplifications or NTRK fusions^[18;33-37]. Recent data does also support the use of dabrafenib and trametinib in BRAF V600E-mutated biliary tract tumours^[38].

The use of immunotherapy in the management of cholangiocarcinoma has been somehow disappointing when used in monotherapy^[39]. Even though there is also data supporting the role of immunotherapy for patients with mismatch repair deficient tumours^[40;41], these represent a small proportion of cholangiocarcinoma patients. Novel immunotherapy approaches such as bintrafusp-alfa^[42] or combination of immunotherapy with chemotherapy^[43;44] or tirosin kinase inhibitors^[45] may be the way forward.

REFERENCES

1. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, et al. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. Ann Surg. 2007;245(5):755-762.
2. Valle JW, Borbath I, Khan SA, et al. Biliary cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2016;27(suppl 5):v28-v37.
3. Forner A, Vidili G, Rengo M, et al. Clinical presentation, diagnosis and staging of cholangiocarcinoma. Liver Int. 2019;10.
4. Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. Nat.Rev. Gastroenterol.Hepatol. 2020;17(9):557-588.
5. Vilana R, Forner A, Bianchi L, et al. Intrahepatic peripheral cholangiocarcinoma in cirrhosis patients may display a vascular pattern similar to hepatocellular carcinoma on contrast-enhanced ultrasound. Hepatology. 2010;51(6):2020-2029.
6. Hainsworth JD, Rubin MS, Spigel DR, et al. Molecular gene expression profiling to predict the tissue of origin and direct site-specific therapy in patients with carcinoma of unknown primary site: a prospective trial of the Sarah Cannon research institute. J Clin Oncol. 2013;31(2):217-223.
7. Lamarca A et al. Liver metastases of intrahepatic cholangiocarcinoma: implications for a potential new staging system. Hepatology, October 2020 (in press).
8. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. N. Engl. J. Med. 2010;362(14):1273-1281.
9. Okusaka T, Nakachi K, Fukutomi A, et al. Gemcitabine alone or in combination with cisplatin in patients with biliary tract cancer: a comparative multicentre study in Japan. Br.J.Cancer 2010;103(4):469-474.
10. Lamarca A et al. ABC-06 | A randomised phase III, multi-centre, open-label study of Active Symptom Control (ASC) alone or ASC with oxaliplatin / 5-FU chemotherapy (ASC+mFOLFOX) for patients (pts) with locally advanced / metastatic biliary tract cancers (ABC) previously-treated with cisplatin/gemcitabine (CisGem) chemotherapy. J Clin Oncol 37, 2019 (suppl; abstr 4003) 2019.
11. Shroff et al. Gemcitabine, Cisplatin, and nab-Paclitaxel for the Treatment of Advanced Biliary Tract Cancers: A Phase 2 Clinical Trial. JAMA Oncol. 2019 Jun 1;5(6):824-830. doi: 10.1001/jamaonc.2019.0270.
12. Phelip et al. Modified FOLFIRINOX versus CISGEM first-line chemotherapy for locally advanced, non resectable and/or metastatic biliary tract cancer: results of AMEBICA PRODIGE 38 Phase II trial. ESMO 2020.2020.
13. Brand M, Measures AR, Wilson BG, et al. Small molecule inhibitors of bromodomain-acetyl-lysine interactions. ACS Chem.Biol. 2015;10(1):22-39.
14. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Biliary Tract Cancer: State of the Art and potential role of DNA Damage Repair. Cancer Treat.Rev. 2018;70:168-177. doi: 10.1016/j.ctrv.2018.09.002. Epub;%2018 Sep 8.168-177.
15. Chae H, Kim D, Yoo C, et al. Therapeutic relevance of targeted sequencing in management of patients with advanced biliary tract cancer: DNA damage repair gene mutations as a predictive biomarker. Eur.J Cancer. 2019;120:31-39. doi: 10.1016/ejca.2019.07.022. Epub;%2019 Aug 30.31-39.
16. McNamara et al. A new ProTide, NUC-1031, combined with cisplatin for the first-line treatment of advanced biliary tract cancer (ABC-08). ESMO Annual Meeting 2018; Annals of Oncology (2018) 29 (suppl_8): viii205-viii270. 10.1093/annonc/mdy282. 2018.
17. Demols et al. Regorafenib after failure of gemcitabine and platinum-based chemotherapy for locally advanced/metastatic biliary tumors: a randomized, double-blind, phase 2 trial - REACHIN. Annals of Oncology . 2020.
18. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. Cancer Discov. 2017;10:8290.
19. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Molecular targeted therapies: Ready for “prime time” in biliary tractÂ cancer. J Hepatol. 2020;(20)10.
20. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. Lancet Oncol. 2020;21(5):671-684.
21. A.Vogel, et al. FIGHT-202: a phase 2 study of pemigatinib in patients (pts) with previously treated locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma (CCA). Annals of Oncology (2019) 30 (suppl_5): v851-v934.10.1093/annonc/mdz394 . 2019.

REFERENCES

22. Javle M, Lowery M, Shroff RT, et al. Phase II Study of BGJ398 in Patients With FGFR-Altered Advanced Cholangiocarcinoma. *J Clin Oncol.* 2018;36(3):276-282.
23. Milind Javle, et al. Updated results from a phase II study of infiratinib (BGJ398), a selective pan-FGFR kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma containing FGFR2 fusions. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_8, October 2018, mdy424.030, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi424.030> . 2018.
24. F Meric-Bernstam et al. Efficacy of TAS-120, an irreversible fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in cholangiocarcinoma patients with FGFR pathway alterations who were previously treated with chemotherapy and other FGFR inhibitors. *ESMO Annual Meeting 2018*, *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_5, 1 June 2018, mdy149, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi149> . 2018.
25. B Tran et al. Efficacy of TAS-120, an irreversible fibroblast growth factor receptor inhibitor (FGFRi), in patients with cholangiocarcinoma and FGFR pathway alterations previously treated with chemotherapy and other FGFRi's. *Annals of Oncology*, Volume 29, Issue suppl_9, November 2018, mdy432.007, <https://doi.org/10.1093/annonc/mdi432.007> . 2018.
26. Mazzaferro Vea. ARQ 087, an oral pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in patients (pts) with advanced intrahepatic cholangiocarcinoma (iCCA) with FGFR2 genetic aberrations. *ASCO Annual Meeting 2017*, *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 4017-4017 . 2017.
27. Mazzaferro V, El-Rayes BF, Droz Dit BM, et al. Derazantinib (ARQ 087) in advanced or inoperable FGFR2 gene fusion-positive intrahepatic cholangiocarcinoma. *Br.J Cancer*. 2019;120(2):165-171.
28. James M.Cleary, et al. Safety and efficacy of the selective FGFR inhibitor debio 1347 in phase I study patients with FGFR genetically activated advanced biliary tract cancer (BTC). *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:4_suppl, 447-447.2018.
29. Ng, et al. Debio 1347 in patients with cholangiocarcinoma harboring an FGFR gene alteration: preliminary results. *Hepatobiliary Surg Nutr.*2019 Mar;8(Suppl 1):AB065.doi: 10.21037/hbsn.2019.AB065.PMCID: PMC6421195.2019.
30. Bahleda R, Italiano A, Hierro C, et al. Multicenter Phase I Study of Erdafitinib (JNJ-42756493), Oral Pan-Fibroblast Growth Factor Receptor Inhibitor, in Patients with Advanced or Refractory Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2019;25(16):4888-4897.
31. Jean-Charles Soria, et al. Safety and activity of the pan-fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor erdafitinib in phase 1 study patients (Pts) with molecularly selected advanced cholangiocarcinoma (CCA). *Journal of Clinical Oncology* 2017 35:15_suppl, 4074-4074 . 2017.
32. G.K.Abou-Alfa et al. ClarIDHy: Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020 Jun;21(6):796-807.
33. Tannapfel A, Sommerer F, Benicke M, et al. Mutations of the BRAF gene in cholangiocarcinoma but not in hepatocellular carcinoma. *Gut*. 2003;52(5):706-712.
34. Koo BK, van Es JH, van den Born M, et al. Porcupine inhibitor suppresses paracrine Wnt-driven growth of Rnf43/Znrf3-mutant neoplasia. *Proc.Natl.Acad.Sci.U.S.A.* 2015;112(24):7548-7550.
35. Lamarca A, Galdy S, Barriuso J, et al. The HER3 pathway as a potential target for inhibition in patients with biliary tract cancers. *PLoS.One.* 2018;13(10)e206007.
36. Drilon A, Siena S, Ou SI, et al. Safety and Antitumor Activity of the Multi-Targeted Pan-TRK, ROS1, and ALK Inhibitor Entrectinib (RXDX-101): Combined Results from Two Phase 1 Trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;CD-1237.
37. Ross JS, Wang K, Gay L, et al. New routes to targeted therapy of intrahepatic cholangiocarcinomas revealed by next-generation sequencing. *Oncologist*. 2014;19(3):235-242.
38. Subbiah V, Lassen U, Álvarez E, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAF(V600E)-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1234-1243.
39. Y.J.Bang et al. Safety and efficacy of pembrolizumab (MK-3475) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer: Interim results of KEYNOTE-028. *The European Cancer Congress 2015*, Vienna, Abstract 525 . 2015.
40. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509-2520.
41. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch-repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357(6349):409-413.
42. Yoo et al. M7824 (MSB0011359C), a bifunctional fusion protein targeting PD-L1 and TGF- β , in patients (pts) with advanced SCCHN: results from a phase 1 cohort. *Annals of Oncology* (2018) 29 (suppl_8): viii372-viii399.10.1093/annonc/mdi287 . 2018.
43. Sahai et al. A multicenter randomized phase II study of nivolumab in combination with gemcitabine/cisplatin or ipilimumab as first-line therapy for patients with advanced unresectable biliary tract cancer (BilT-01). *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 4582-4582 . 2020.
44. Oh et al. Phase II study assessing tolerability, efficacy, and biomarkers for durvalumab (D) \pm tremelimumab (T) and gemcitabine/cisplatin (GemCis) in chemo-naïve advanced biliary tract cancer (aBTC). *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 4520-4520 . 2020.
45. Lwin et al. LEAP-005: Phase II study of lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously treated advanced solid tumours. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215.10.1016/annonc/annonc325 . 2020.

NOTAS

Avances Recientes en el Tratamiento del Hepatocarcinoma Avanzado.

C. 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.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 actualmente una enfermedad hepática subyacente cada vez más frecuente en pacientes con CHC, especialmente en los países desarrollados.³

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN Y ALGORITMO TERAPÉUTICO: CHC “AVANZADO”

Uno de los sistemas más reconocidos y aceptados en la actualidad a nivel mundial para clasificar a estos enfermos, es el propuesto por el grupo de la unidad de hepatología del Hospital Clínico de Barcelona (Sistema o clasificación BCLC)⁴. Esta clasificación agrupa aspectos relativos a ambas patologías, la enfermedad hepática (Child-Pugh) y la extensión de afectación tumoral, así como su repercusión sobre la situación clínica general del paciente (“performance status” o PS). Por otra parte, además de aportar información pronostica asociada a cada estadio o subgrupo, también sugiere una alternativa terapéutica con utilidad contrastada para cada uno de los estadios de la enfermedad (Figura 1).

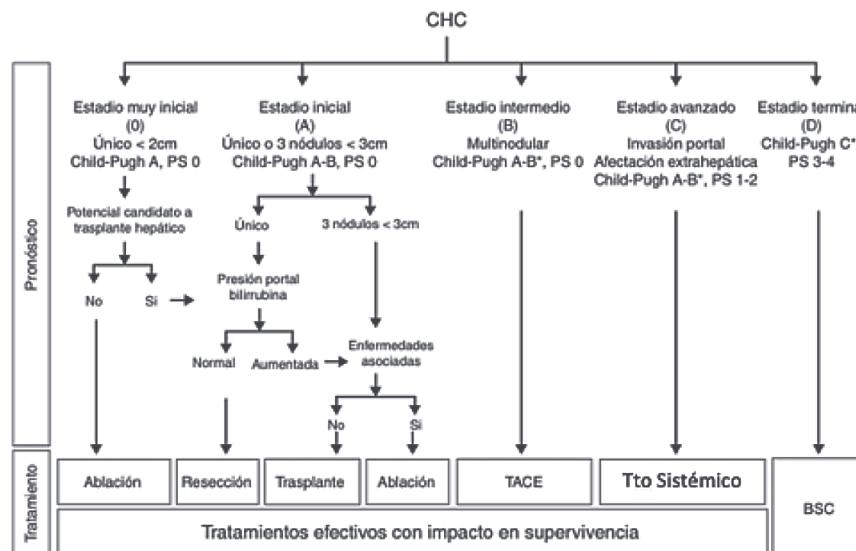


FIGURA.1. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN BCLC PARA PACIENTES CON CHC. MODIFICADO DE FIG 2. FORNER A ET AL.⁵

A día de hoy, únicamente los pacientes con CHC en estadio BCLC-C o BCLC-B que hayan progresado o no sean candidatos a terapias locales, tienen indicación aprobada para la utilización de tratamiento sistémico, eso sí, con intención paliativa.

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.⁶ 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.^{7,8} 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)

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

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

*Diseño de no inferioridad ** Pacientes CHC con AFP > 400 ng/mL

NOVEDADES RECIENTES EN EL MANEJO DE PACIENTES CON CHC “AVANZADO”

Durante el último año se han publicado los resultados de varios análisis “pos hoc” llevados a cabo en los pacientes con CHC avanzado tratados en 1^a línea dentro del ensayo fase III REFLECT. Todos ellos tratan de explorar los potenciales motivos por los que los incrementos estadísticamente significativos, observados con el empleo de Lenvatinib en comparación con Sorafenib en términos de supervivencia libre de progresión, tiempo a la progresión y respuesta tumoral, no se traducen finalmente en un mayor aumento de la mediana supervivencia global de los enfermos.⁹

En estos trabajos, se apunta hacia la posible existencia de un cierto desbalance en algunas de las características basales con posible valor pronóstico en los pacientes incluidos dentro del protocolo. Así, por ejemplo, parecen existir en la rama de Lenvatinib un mayor número de casos con niveles de alfafetoproteína superiores a 200 ng/mL y menos enfermos con hepatopatía crónica por VHC subyacente. Estos autores sugieren también la existencia de diferencias potencialmente relevantes entre ambos brazos en cuanto a las terapias locorregionales y los tratamientos sistémicos utilizados en los pacientes del ensayo tras la progresión a la 1^a línea. En un intento estadístico de corregir estas desigualdades, se presentan además resultados de un ajuste realizado en función de dichas covariables que sugieren, por parte del análisis comunicado en el protocolo REFLECT, una teórica infraestimación en cuanto al efecto o beneficio real asociado con este fármaco, Lenvatinib, en términos de supervivencia global para esta población.^{13,14}

En relación con la optimización o la selección de candidatos para recibir tratamiento sistémico y tratar de mejorar los resultados obtenidos en este contexto clínico, otras ideas sugeridas como consecuencia de los hallazgos de otros de los múltiples subanálisis comunicados y realizados con los datos de los enfermos tratados dentro de este mismo protocolo, es la probable asociación de una mayor supervivencia global de pacientes que desarrollan ciertas toxicidades (HTA, proteinuria, diarrea, hipotiroidismo,...) asociadas a la terapia con Lenvatinib o aquellos que logran una respuesta tumoral mRECIST (completa o parcial) con cualquiera de las terapias empleadas, Lenvatinib o Sorafenib, en comparación con aquellos casos en los que únicamente se alcanza una estabilización tumoral o no hay respuesta.^{15,16}

Por último, pero no por ello menos importante, cabe destacar que durante este último año se han comunicado y publicado los resultados del ensayo fase III IMBrave150. Este protocolo aleatorizaba a pacientes con CHC avanzado, Child-Pugh A y buena situación funcional (PS 0/1) a recibir tratamiento de 1^a línea con Sorafenib o Atezolizumab (antiPD-L1) + Bevacizumab.¹⁷ Los principales resultados de eficacia de este ensayo se resumen en la siguiente tabla (Tabla 2).

Tabla 2. Principales resultados de eficacia del ensayo IMBrave150.¹⁷

n = 501	Atezolizumab (1.200 mg) + Bevacizumab (15 mg/kg) cada 3 sem	Sorafenib 400 mg/12h	
mOS meses (IC95%)	NE	13,2 (10,4 – NE)	HR 0,58 (0,42 – 0,79) p=0,0006
mPFS meses (IC95%)	6,8 (5,7 – 8,3)	4,3 (4 - 5,6)	HR 0,59 (0,47 – 0,76) p<0,0001
ORR RECIST 1.1 / mRECIST (%)	27 / 33	12 / 13	p=0,001

mOS: Mediana de supervivencia global. mPFS: Mediana de supervivencia libre de progresión. ORR: Tasa de respuesta tumoral.

El perfil de seguridad de la combinación es bueno y en cualquier caso está dentro de lo esperado, mejorando incluso en algunos aspectos a del comparador Sorafenib. Además, los test de calidad de vida están también a favor de la combinación experimental en la mayoría de los ítems valorados.

Hay varios estudios traslacionales aún en marcha, existiendo resultados preliminares apuntan hacia el potencial valor predictivo de ciertas firmas genéticas y de algunos biomarcadores concretos (VEGFR, Tregs,...).¹⁸

Por el momento únicamente la FDA ha otorgado su aprobación para el empleo de dicha combinación,¹⁹ pero se espera que en breve este tratamiento obtenga los permisos de otras agencias reguladoras y se incorpore así al arsenal terapéutico disponible estándar como 1^a línea en esta población de enfermos.

“OPCIONES FUTURAS” EN EL MANEJO DE PACIENTES CON CHC “AVANZADO”

Durante los próximos años asistiremos a la comunicación de los resultados de varios ensayos fase III, actualmente en marcha, que exploran la potencial utilidad de varias combinaciones con TKIs e inmunoterapia e intentan mejorar los resultados obtenidos por la monoterapia en esta misma población de pacientes. De hecho, algunas de estas combinaciones están ya a día de hoy siendo testadas también en estadios más precoces de la enfermedad. Estos datos posiblemente modificarán en breve los actuales algoritmos terapéuticos en vigor.

Sin duda en este escenario, como en otros muchos de la oncología, la selección de los pacientes y tumores en base a sus diferentes perfiles genómicos y la aplicación racional de teóricos biomarcadores jugarán un papel fundamental que permitirá seguir avanzando en el abordaje terapéutico de este tipo de tumores.

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/dmancer/wp-content/uploads/2019/Informe-SEOM-cifras-cancer-2019.pdf>
3. Hashimoto E, Yatsui S, Tobari M, et al. Hepatocellular carcinoma in patients with nonalcoholic steatohepatitis. J Gastroenterol 2009; 44 Suppl 19:89.
4. Bruix J, Reig M, Sherman M. Evidence-based diagnosis, staging, and treatment of patients with hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2016. Apr;150(4):835-53.
5. Forner A, Reig M, Varela M, Burrel M, Feliu J, et al. Diagnosis and treatment of hepatocellular carcinoma. Update consensus document from the AEEH, SEOM, SERAM, SERVEL and SETH. Med Clin (Barc). 2016 Jun 3;146(11):511.e1-511.e22.
6. European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol. 2018 Jul;69(1):182-236.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. 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.

REFERENCIAS

13. Briggs A, Daniele B, Dick K, Evans TRJ, Galle PR, et al. Covariate-adjusted analysis of the Phase 3 REFLECT study of lenvatinib versus sorafenib in the treatment of unresectable hepatocellular carcinoma. *Br J Cancer*. 2020 Jun;122(12):1754-1759.
14. Alsina A, Kudo M, Vogel A, Cheng AL, Tak WY, et al. Effects of Subsequent Systemic Anticancer Medication Following First-Line Lenvatinib: A Post Hoc Responder Analysis from the Phase 3 REFLECT Study in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Liver Cancer*. 2020 Jan;9(1):93-104.
15. Sung MW, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, et al. Association between overall survival and adverse events with lenvatinib treatment in patients with hepatocellular carcinoma (REFLECT). *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:4_suppl, 317-317
16. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, et al. Analysis of survival and objective response (OR) in patients with hepatocellular carcinoma in a phase III study of lenvatinib (REFLECT). *Journal of Clinical Oncology* 2019 37:4_suppl, 186-186
17. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020 May 14;382(20):1894-1905.
18. Zhu AX. AACR. Genomic Correlates in HCC. <https://bit.ly/2yDnjKZ>
19. <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-atezolizumab-plus-bevacizumab -unresectable-hepatocellular-carcinoma>

NOTAS

Next-Generation Sequencing in Advanced Colorectal Cancer, an Unmet Medical Need

Elena Elez MD PhD. *Medical Oncology Department. Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO)*

Colorectal cancer (CRC) is the third most diagnosed cancer globally, and remains a principal cause of cancer deaths. Although extensive efforts have been made over recent years to optimize tailored therapies in the metastatic setting, the lack of biomarkers for response and the complex heterogeneity of CRC tumor development present largely unsolved challenges (1). Faeron and Vogelstein described a stepwise model of the adenoma-to-carcinoma sequence, implicating both genetic and epigenetic events in tumor carcinogenesis (2). The Vogelgram sequence is characterized by multiple steps that involve different oncogenes (e.g. KRAS, NRAS, BRAF and PIK3CA) and tumor suppressor genes (e.g. APC, TP53, SMAD4, and PTEN) that deregulate key signaling pathways driving disease progression, notably Wnt/β-catenin, the epidermal growth factor receptor (EGFR), downstream mitogen-activated protein kinase (MAPK), phosphoinositide 3-kinase (PI3K), and transforming growth factor beta (TGF-β). These alterations are found in the majority of sporadic cancers, which can be divided broadly into two groups (3):(1) chromosomal instability (CIN) tumors (85%), associated with loss of adenomatous polyposis coli (APC) function and increased copy number alterations (CNA) related to TP53 mutations; and (2) tumors with microsatellite instability (MSI; 15%), which are hypermutated as a result of a defective DNA mismatch repair (MMR) system, with a clear molecular origin (MLH1, MSH2, MSH6 , or PMS2 inactivation) arising from germline or somatic mutations. Today, RAS remains the only validated biomarker of resistance to anti-EGFR treatments, but evidence from preclinical and clinical studies is converging to highlight a role for other biomarkers acting as molecular drivers of primary and acquired resistance in CRC. The use of innovative and evolving techniques such as next-generation sequencing (NGS) assays and targeted gene expression profiling to assess multiple gene alterations and signatures over time, have great potential to guide drug development in the context of molecularly defined subtypes.

In this sense, our increasing genomic understanding of CRC complexity has led to major advances in the last few years, with the definition of the main drivers responsible for intrinsic and acquired resistance to standard and biological treatments. The ultimate goal is to facilitate larger clinical trials with biomarker-driven therapies that take into consideration the dynamic clonality of CRC and move the concept of “one marker – one drug” to a more integrated approach “multi-markers – drug combinations” (4,5). Undoubtedly, many issues need to be addressed. Transcriptomic analyses have enabled the identification of different molecular subtypes enriched with relevant biological characteristics, but the high rate of inter- and intratumor heterogeneity across various CRC subgroups limits the translation of the CMS classification in the clinic as a predictive marker.

The range of treatment options based on biomarker selection needs to be extended to a larger number of patients (e.g., immunotherapy strategies not only for the MSI population) and the analysis of the principal drivers of resistance to treatment should also be ensured at the time of the diagnosis of metastatic disease to identify oncogenic KRAS and NRAS before EGFR-targeted drugs, and BRAF mutations as early as possible in the disease history, as well as ERBB2 amplification in selected MSS RAS/BRAF wild type (WT) tumors, left-sided, refractory patients who could participate in clinical trials. When feasible, comprehensive genomic tests should be performed to identify rare fusions, known to be enriched in RAS/BRAF WT MSI right-sided tumors.

Likewise, NGS analysis for Tumor Mutational Burden quantification and DNA repair deficiency detection or gene expression profiling are reserved, in the current-day scenario, to selected research centers that could offer molecularly designed clinical trials, to identify oncogenic signatures of interest, such as “MSI-like” or mesenchymal phenotype. Making these techniques more widely available is important (6,7). The future revolution in mCRC treatment will be fueled by a dynamic integration of genomic, transcriptomic, and immune-stromal characteristics to eliminate meaningless biomarkers and guarantee innovative effective therapeutic strategies.

REFERENCIAS

1. Dienstmann R, Vermeulen L, Guinney J, et al. Consensus molecular subtypes and the evolution of precision medicine in colorectal cancer. *Nat Rev Cancer* 2017; 17: 79–92.
2. Fearon ER and Vogelstein B. A genetic model for colorectal tumorigenesis. *Cell* 1990; 61: 759–767
3. Cancer Genome Atlas Network. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487: 330–337
4. Garouniatis A, Zizi-Sermpetoglou A, Rizos S, et al. FAK, CD44v6, c-Met and EGFR in colorectal cancer parameters: tumour progression, metastasis, patient survival and receptor crosstalk. *Int J Colorectal Dis* 2013; 28: 9–18.
5. Vaiopoulos AG, Athanasoula KC and Papavassiliou AG. NF-KB in colorectal cancer. *J Mol Med* 2013; 91: 1029–1037.
6. Martini G, Dienstmann R, Ros J et al. Molecular subtypes and the evolution of treatment management in metastatic colorectal cancer. *Ther Adv Med Oncol*. 2020; 12
7. Mosele F, Mateo J, Remon J et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol* 2020 Nov;31(11):1491-1505

NOTAS

Prevención primaria y secundaria del cáncer colorrectal: situación del cribado en España

Cristina Grávalos. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

INTRODUCCIÓN

Se estima que el cáncer colorrectal (CCR) será el tumor maligno más frecuentemente diagnosticado en España durante el 2020, con un total de 44.231 casos nuevos (30.068 de colon y 14.163 de recto) y, al mismo tiempo, es una de las principales causas de muerte por cáncer, con un total de 11.265 fallecimientos en nuestro país en 2018¹.

La probabilidad de desarrollar un cáncer colorrectal no es igual en todas las personas. En la valoración del riesgo intervienen factores como la edad y los antecedentes personales y familiares. Dentro de la población de alto riesgo se incluyen los individuos con síndromes hereditarios de CCR o CCR familiar, antecedentes personales de adenomas o cáncer colorrectal, o enfermedades predisponentes, como la colitis ulcerosa. Estos grupos de mayor riesgo requieren protocolos de actuación específicos. El riesgo de desarrollar un CCR a lo largo de la vida para los distintos tipos de población de alto riesgo se detalla en la tabla 1.

Tabla 1. Población de alto riesgo de CCR²

Riesgo de CCR a lo largo de la vida	
Síndromes hereditarios de cáncer colorrectal	> 50%
Cáncer colorrectal familiar	20-90%
Antecedentes personales de cáncer colorrectal o adenomas colorrectales	15-20%
Enfermedades predisponentes (colitis ulcerosa, etc)	10-20%

La población de riesgo medio está constituida por aquellas personas en las que el riesgo de CCR viene determinada por la edad, generalmente tener 50 o más años, y son los candidatos a los programas de cribado poblacional. En ellos se centra esta ponencia.

PREVENCIÓN PRIMARIA Y SECUNDARIA

La prevención del cáncer debe ser uno de los objetivos de salud de nuestra sociedad. La prevención primaria tiene como finalidad evitar la aparición del cáncer y la prevención secundaria busca reducir la mortalidad y el sufrimiento mediante el diagnóstico precoz². En la prevención secundaria se incluye también la detección y tratamiento de las lesiones premalignas, lo que contribuirá a la reducción de la incidencia del cáncer colorrectal.

Prevención primaria

Existen una serie de factores de riesgo establecidos que son el consumo prolongado de carne roja procesada, el tabaco, el alcohol, la obesidad (incluida la grasa abdominal), el sexo y la edad. De todos ellos, el factor de riesgo más importante es la edad, con un riesgo relativo (RR) que varía de 1,0 para sujetos de 45-49 años a 10,29 para sujetos de > 70 años seguido del sexo (RR 1,47 para los hombres)².

También hay factores protectores establecidos como son el consumo de fibra en la dieta, de cereales enteros, de productos lácteos y la actividad física alta. La Organización Mundial de la Salud en su publicación del 2019² recomienda reducir la exposición a factores de riesgo (tabaco, alcohol y obesidad) y aumentar la actividad física, junto con una dieta equilibrada.

Otro tema ampliamente analizado son las intervenciones farmacológicas como quimioprevención. La aspirina ha sido/es el fármaco más investigado, pero todavía no se ha establecido cual es la dosis recomendada y por su mayor riesgo de úlceras gastrointestinales y sangrado, no se recomienda para toda la población de riesgo medio. Sin embargo, algunas organizaciones, como la US Preventive Services Task Force, contemplan la administración de dosis bajas de aspirina a personas de 50-59 años si su riesgo cardiovascular a 10 años es > 10% para reducir el riesgo cardiovascular y el de CCR. Los inhibidores de COX-2, la metformina, las estatinas, la terapia hormonal sustitutiva en mujeres, y los suplementos dietéticos no se recomiendan.

En resumen, actualmente no hay ningún fármaco que se recomiende a toda la población de riesgo medio para la prevención de los adenomas y/o el cáncer colorrectal.

Prevención secundaria

El CCR es un buen candidato para ser cribado en programas poblacionales porque es un tumor frecuente, que deriva en muchos casos de lesiones premalignas (vía adenoma-carcinoma), con un periodo largo hasta la malignización que se estima en unos 10 años o más, lo que da una ventana de oportunidad para la detección precoz.

Los programas de cribado poblacional consisten en la realización periódica de una prueba a individuos de riesgo medio, asintomáticos, en un rango de edad preestablecido. Se debe hacer con procedimientos efectivos y requiere de interacciones repetidas entre los individuos “sanos” y los sistemas de salud, así como una buena organización y unos recursos humanos y económicos bien dimensionados.

Las principales pruebas de cribado analizadas son la sangre oculta en heces (SOH) [o hemorragias ocultas en heces (HOH)] y la sigmoidoscopia flexible. Estudios randomizados, con seguimientos largos, demuestran una reducción de la incidencia y de la mortalidad por CCR con SOH o sigmoidoscopia cuando se compara con no realizar ninguna actuación en la población de riesgo medio de la misma edad.

El abanico de pruebas de cribado se está ampliando y organizaciones como la American Cancer Society contempla en su Guía para el Cribado del CCR 2018³ varias opciones de tests basados en heces (test fecal inmunoquímico anual, test de sangre oculta en heces basado en guayaco de alta sensibilidad anual, o test de DNA en heces multidiana cada 3 años) o exploraciones estructurales (sigmoidoscopia flexible cada 5 años, colonoscopia cada 10 años o colonografía por tomografía computerizada cada 5 años)³. Otra prueba más novedosa que se está valorando es la cápsula endoscópica.

SITUACIÓN DEL CRIBADO EN ESPAÑA

En España, el cribado de cáncer colorrectal está en marcha en todas las comunidades autónomas aunque con distinta tasa de cobertura, ya que la implantación de los programas de cribado no empezó en todas al mismo tiempo.

La Orden SSI/2065/2014, de 31 de octubre del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad, establece para el cribado poblacional de cáncer colorrectal que, con carácter general, se realizará de acuerdo a las siguientes bases⁴:

- a) Población objetivo: hombres y mujeres de edades comprendidas entre 50 y 69 años.
- b) Prueba de cribado: sangre oculta en heces.
- c) Intervalo entre exploraciones: 2 años.

Además, especifica que “Las comunidades autónomas, el Instituto Nacional de Gestión Sanitaria (INGESA) y las mutualidades de funcionarios garantizarán en los cánceres sometidos a cribado poblacional la valoración del riesgo individual en las personas que cumplen criterios de alto riesgo personal o riesgo de cáncer familiar o hereditario y en caso de confirmarse, su seguimiento a través de protocolos de actuación específicos”.

Además, en su disposición adicional segunda, recoge que “La implantación del cribado poblacional del cáncer colorrectal se hará de forma progresiva de manera que en el plazo de cinco años desde la entrada en vigor de la presente orden, todas las comunidades autónomas, el INGESA y la Mutualidad General de Funcionarios Civiles del Estado (MUFACE), el Instituto Social de las Fuerzas Armadas (ISFAS) y la Mutualidad General Judicial (MUGEJU) hayan iniciado este programa y en diez años la cobertura entendida como invitación a participar se aproxime al 100%”.

Consideraciones sobre el seguimiento de los familiares en primer grado de pacientes

Existe evidencia científica sobre que el riesgo de desarrollar un cáncer colorrectal es mayor en los familiares en primer grado (FPG) de los pacientes con CCR que en la población sin este antecedente familiar. Este riesgo no igual para todas las personas y depende del parentesco, la edad del caso índice al diagnóstico, el número de personas afectas en la familia y el sexo.

La Guía Práctica Clínica sobre el diagnóstico y prevención del cáncer colorrectal de la Asociación Española de Gastroenterología y SEMFYC 2018⁵ aborda este tema concreto y explica que “la mayoría de las guías de práctica clínica recomiendan realizar cribado mediante colonoscopia a partir de los 40 años de edad o 10 años antes de la edad de diagnóstico del familiar afecto más joven, por lo que estos individuos son excluidos de los programas poblacionales de cribado basados en el test de SOH. Sin embargo, esta recomendación tiene un carácter empírico y se fundamenta en estudios retrospectivos, con numerosas limitaciones metodológicas, que analizan más la eficacia para detectar CCR o adenoma avanzado que el posible beneficio de la estrategia para reducir la incidencia de la enfermedad o la mortalidad por CCR”.

Además, la Guía de la AEG/SEMFYC⁵ plantea que no existe evidencia de que la historia natural y el pronóstico del CCR familiar no sindrómico y del CCR esporádico sean diferentes y estudios prospectivos sugieren que la prevalencia y el pronóstico de adenoma avanzado o CCR en la mayoría de los FPG (con 1 caso índice afecto) son similares a la población de riesgo medio. Por estas razones, plantea que la incorporación de los FPG con un caso índice afecto a los programas poblacionales con SOH podría mejorar la adherencia al cribado, evitar riesgos de colonoscopias innecesarias y permitir una mejor optimización de los recursos.

Funcionamiento de los programas de cribado de CCR

El programa consiste en la realización periódica de un test de cribado a la población diana a invitar (hombres y mujeres asintomáticos, de 50 a 69 años) de riesgo medio. El test inicial es la sangre oculta en heces bienal, cuyo resultado puede ser:

- positivo: se indica una colonoscopia.
- negativo: nueva invitación a participar a los dos años hasta la edad límite superior.
- nulo: se repite el test de SOH.

Los resultados de la colonoscopia realizada por un test positivo de SOH pueden ser:

- normal
- hallazgos benignos no relacionados con adenomas o cáncer
- adenomas
- cáncer colorrectal
- incompleta (en este caso, se repetirá o se realizarán otras pruebas).

Dependiendo del resultado de la colonoscopia, el individuo se reincorporará al cribado o saldrá de él de manera temporal o definitiva.

Indicadores de los programas de cribado por Comunidades Autónomas

La Red de Programas de Cribado de Cáncer⁶ tiene publicados los indicadores del 2017, que es la información más reciente sobre el estado del cribado del cáncer colorrectal disponible a día de hoy en su página web de acceso libre. Esta información se genera a partir de los datos que les facilitan las distintas comunidades autónomas.

Todas las comunidades autónomas han iniciado sus programas de cribado de cáncer colorrectal, aunque llevan un ritmo diferente. La primera empezó en el año 2000 y las últimas en 2014 y está previsto que en 2021 la cobertura sea total en todas ellas.

Según los datos facilitados por las comunidades autónomas para los indicadores del 2017, la tasa de participación fue variable, oscilando entre el 19,7% y el 73,6%, con un total del 46,9%. Esta variabilidad se explica, al menos en parte, por factores como el tiempo que lleva en marcha el programa, la aceptación de la invitación por la población, las campañas de difusión y concienciación, el tipo de invitación y organización, etc.

La tasa de tests positivos validos fue del 6,2% de media, con un rango que iba 4,8% al 13,7%. La tasa de personas con cualquier adenoma fue 31,7, la tasa de personas con adenomas avanzados (alto riesgo y riesgo medio) fue 20,9 y la tasa de persona con cáncer fue 2,6 medidas por personas con tests válidos (tasa por 1000 personas). En aquellas comunidades que comunicaron el estadio, predominaban los estadios iniciales I y II en los cánceres detectados.

Situación actual del cribado en el contexto del COVID-19

Una de las muchas consecuencias de la pandemia por el nuevo coronavirus es que los programas de cribado de cáncer se han interrumpido o enlentecido, tanto a nivel internacional como nacional, durante estos meses. En España, J. Suarez y col⁷ han publicado recientemente el impacto del COVID-19 en el diagnóstico del CCR durante el estado de emergencia. Han comparado los resultados de los pacientes diagnosticados este año con los del mismo periodo del 2019 en el Complejo Hospitalario de Navarra y observan que el diagnóstico del CCR se ha reducido un 48%, con una mayor tasa de diagnóstico en urgencias (12,1% vs 3,6%; p=0,048) y una caída de los casos diagnosticados por cribado (5,2% vs 33,3%; p=0,000).

REFERENCIAS

1. Las cifras de cáncer en España 2020. https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Cifras_del_cancer_2020.pdf
2. Colorectal cancer screening. Vol 17. IARC Handbooks for cancer prevention 2019. www.iarc.fr
3. Wolf A, Fontham E, Church TR, et al. American Cancer Society Guideline for CRC screening 2018. CA Cancer J Clin 2018; 68(4): 250-281.
4. <https://www.boe.es/eli/es/o/2014/10/31/ssi2065>
5. <https://www.aegastro.es/publicaciones/publicaciones-aeg/guias-de-practica-clinica/actualizacion-2018-guia-practica-clinica-sobre-el-diagnostico-y-prevencion-del-cancer-colorrectal>
6. <http://www.cribadocancer.com/images/programasdeccr2017.pdf>
7. Suarez J, Mata E, Guerra A, et al. Impact of the COVID-19 pandemic during Spain's state of emergency on the diagnosis of colorectal cancer. J Surg Oncol 2020; 1-5

NOTAS

Current adjuvant colon cancer treatment and future prospects

A. Cantero, J. Díaz, M. Muñoz y M. Benavides. *Hospital Universitario Regional y Virgen de la Victoria, Málaga*

STAGE III

Standard adjuvant therapy in patients with stage III colon cancer consists of 5-FU (oral or continuous infusion) and oxaliplatin. Improved and statistically significant DFS and OS were found with respect to 5-FU only in two phase III trials and, furthermore, these differences increase with time.¹⁻² Based on these two trials, Capox or Folfox remained the standard of care for stage III colon cancer. The ESMO Clinical Benefits Magnitude Scale (ESMO-MCBS) which assesses new approaches to adjuvant therapy, recently scored these two phase III trials with a Grade A for the Capox¹ trial because it only includes stage III patients and Grade B for the Folfox² trial because it includes stage II and III patients with only statistically significant results in the subgroup of stage III patients.

STAGE II

Many questions remain unanswered in stage II colon cancer. Adjuvant 5-FU-based chemotherapy could improve survival of patients with stage II colon cancer compared to surgery alone, although the absolute improvements are small (about 3.6%) according to QUASAR study with the largest number of patients.⁴ Similar results are shown in the ACCENT data set testing 5-FU-based adjuvant therapy compared to surgery alone in patients with stage II colon cancer with a significant OS benefit favoring 5-FU with an absolute improvement at 8-yrs of 5.4%⁵ and ESMO-MCBS v1.1 Grade A.³

The benefit of oxaliplatin appears to be restricted to high risk stage II (T4, <12 LN, G3, obstruction, perforation or vascular/perineural invasión). In the MOSAIC trial this subgroup of stage II patients treated with Folfox shows a 5yrs DFS of 81.5% vs 73.8% in the LV5FU2 arm (absolute gain of 7.7%).⁶ This 5yrs-DFS seems very similar to that obtained in the IDEA collaboration (4 studies ; 3273 pts) with a 5-year DFS of 80.7% for the 3 month arm and 84.0% for the 6m treatment arm.⁷ In this subgroup of stage II high-risk patients included in the IDEA study non-inferiority for 3m was not demonstrated as occurs in the subgroup of stage III.

The recently published guidelines on localised colon cancer⁸ include a new category in stage II patients, called an intermediate-risk subgroup which includes patients with high grade tumour or vascular invasión or lymphatic invasión or perineural invasión or obstruction or high preoperative CEA levels. Most of these factors have historically been correlated with high-risk in stage II patients and have been treated with oxaliplatin-based chemotherapy but the new guidelines do not recommend it. The high-risk subgroup risk assessment includes pT4 including perforation and lymph nodes sampling <12 and oxaliplatin-based adjuvant chemotherapy is recommended.

DURATION OF ADJUVANT TREATMENT IN STAGE II / III COLON CANCER

A combined prospective and preplanned pooled analysis of six randomized phase 3 trials that were conducted simultaneously, assesses the non-inferiority of adjuvant therapy with Folfox or Capox chosen by the investigator and therefore not randomised and administered for 3 months compared to 6 months in stage III and stage II high-risk colon cancer patients. Some notable differences were found between the trials (T4 / N2 / Schedule). Results published in 2018 show that the primary end point (DFS at 3 years) was not met.⁹ Exploratory analysis particularly in the subgroup of low-risk stage III patients (T1-T3/N1) shows that Capox for 3 months was as effective as 6 months. Since then, many oncologists have integrated Capox for 3 months as a new standard of care for low risk stage III colon cancer.¹⁰⁻¹¹

The trial was designed as a non-inferiority comparison and it was determined by consensus among the IDEA collaborators, patient advocates and oncologists that a shorter duration should not sacrifice more than 12% of benefit which is equivalent to a 3-yr absolute DFS worsening of 2.7% (from 72% to 69.3%).^{9, 12}

Because the trial did not meet its primary endpoint and because the 3-months treatment recommendations for low risk stage III patients is a post-hoc analysis, it could be possible that absolute 3yrs-DFS worsening of 2.7 % will be higher in case of administration of 3 months. The ESMO-MCBS v1.1 did not score this recommendation because it was considered a post-hoc analysis³ and the ESMO panel in their recently published guidelines on localised colon cancer believes that stage III risk subgroups based on IDEA should have LE [V].⁸ However, they include capox for 3 months as a possible recommendation for stage III low risk and stage II High risk patients. In stage II high-risk patients similar negative results with the primary endpoint were obtained and have been commented previously.

FOLLOW-UP

ESMO recommends intensive follow-up in stage II-III colon cancer⁸ but a recent study (PRODIGE 13) with almost 2000 patients shows that the addition of CEA and/or CT does not provide any benefit in 5-year OS.¹³ Other studies evaluating more frequently compared with less frequently intensive follow-up did not result in a significant reduction in 5-year overall mortality.¹⁴

NEXT FUTURE

Many biomarkers have been studied in patients with stage II / III colon cancer, most of them prognostic but not predictive. Among them, ctDNA seems the most relevant with important initial studies showing the prognostic value of ctDNA in stage II and stage III colon cancer.¹⁵⁻¹⁷

Currently, various multi-gene platforms are being applied in different prospective trials in patients with stage II / III colon cancer. Post-surgical and/or post-chemotherapy ctDNA will better identify patients at high risk of recurrence who need different treatments and/or patients who do not need adjuvant chemotherapy which probably seems more relevant considering the small benefit of adjuvant chemotherapy in stage II / III colon cancer.

CONCLUSIONS

There have been no major changes in the last 16 years in the adjuvant treatment of stage II / III colon cancer, apart from the recent recommendation for DPD insufficiency testing and the definition of stage II / III risk subgroups that has led to recommendations for adjuvant treatment without positive randomized trials giving rise to controversies in our daily practice.

In the near future, we believe that ongoing studies based on post-operative or post-chemotherapy ctDNA status will allow us to know more precisely which patients do not benefit of adjuvant treatment and at the same time which patients are at higher risk of recurrence and therefore need a better treatment.

REFERENCES

1. Schmoll HJ et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil/Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer: Final Results of the NO16968 Randomized Controlled Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2015
2. André T et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 2015 Dec 10;33(35):4176-87.
3. D.G. Knapen et al. Lessons learnt from scoring adjuvant colon cancer trials and meta-analyses using the ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale V.1.1. *ESMO Open* 2020;5:e000681. doi:10.1136/esmoopen-2020-000681
4. QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *Lancet* 2007; 370: 2020-29
5. Daniel Sargent et al. Evidence for Cure by Adjuvant Therapy in Colon Cancer: Observations Based on Individual Patient Data From 20,898 Patients on 18 Randomized Trials. *J Clin Oncol* 27:872-877, 2009
6. GERCOR C09-2 - Follow-up to Mosaic – Final Study Report – Jan 2016
7. T. Yveson et al. Prospective pooled analysis of four randomized trials investigating duration of adjuvant (adj) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months {m}) for patients (pts) with high-risk stage II colorectal cancer (CC). *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 3501-3501.
8. G. Argilés et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* Vol 31, 10, 1291-1305, 2020
9. A. Grothey et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1177-88
10. Yu IS et al. Medical Oncologists' Perspectives on How the Results of the IDEA Collaboration Impact the Adjuvant Treatment of Stage III Colon Cancer. *Oncologist.* 2020;25(3):229-234.
11. K. Ouali et al. Impact of the IDEA study on clinical practice for stage III colon cancer patients: a French GERCOR - FFCD - GI UNICANCER national survey. *Annals of Oncology* (2019) 30 (suppl_5): v198-v252.
12. André T et al. The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) Collaboration: Prospective Combined Analysis of Phase III Trials Investigating Duration of Adjuvant Therapy with the FOLFOX (FOLFOX4 or Modified FOLFOX6) or XELOX (3 versus 6 months) Regimen for Patients with Stage III Colon Cancer: Trial Design and Current Status. *Curr Colorectal Cancer Rep.* 2013;9(3):261-269.
13. C. Lepage et al. Effect of 5 years of imaging and CEA follow-up to detect recurrence of colorectal cancer (CRC) - PRODIGE 13 a FFCD phase III trial. *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S409-S461
14. Wille-Jørgensen P et al. Follow-up Testing on Overall and Colorectal Cancer-Specific Mortality in Patients With Stage II or III Colorectal Cancer: The COLOFOL Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2018 May 22;319(20):2095-2103
15. Tie J et al. Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer. *Sci Transl Med.* 2016;8(346):346ra92
16. Tie J et al. Circulating Tumor DNA Analyses as Markers of Recurrence Risk and Benefit of Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *JAMA Oncol.* 2019;5(12):1710-1717.
17. J. Tie et al. Prognostic significance of postsurgery circulating tumor DNA in nonmetastatic colorectal cancer: Individual patient pooled analysis of three cohort studies. *Int J Cancer* 2020

NOTAS

¿Cómo nos puede ayudar la biopsia líquida a progresar en el manejo del cáncer colorrectal localizado?

Clara Montagut. Hospital del Mar, Barcelona. España.

Vogelstein y colegas describieron hace más de 20 años un modelo de carcinogénesis colorrectal basado en un acúmulo de mutaciones de forma secuencial. Así pues, la presencia de mutaciones somáticas define la presencia de cáncer. Tradicionalmente, las mutaciones somáticas se determinan en tejido, pero también pueden encontrarse en DNA tumoral que circula por la sangre del paciente (ctDNA). Así pues, cuando secuenciamos el DNA circulante de un paciente con cáncer, detectaremos DNA no mutado de las células normales y una pequeña proporción de DNA con mutaciones somáticas que proviene de las células tumorales. Esto tiene potencial aplicación para la detección de enfermedad mínima residual (MRD, del inglés) en cáncer, como comentaremos a continuación.

En cáncer de colon localizado, estadio II y estadio III, no podemos saber hoy en día qué pacientes están curados y cuales no. Sabemos que aproximadamente 50% de los pacientes que reciben quimioterapia adyuvante después de una cirugía potencialmente curativa están curados por lo que están sobre-tratados con la quimioterapia adyuvante; por otro lado, aproximadamente 20% de los pacientes van a recaer a pesar de recibir quimioterapia adyuvante. Por lo tanto, es de gran interés poder tener un marcador de enfermedad mínima residual que nos ayude a personalizar la actitud terapéutica tras una cirugía potencialmente curativa.

El primer estudio que evaluó el papel del ctDNA para determinar MRD y recaída llegó de la mano del grupo de Vogelstein en 2008 (Diehl, et al). Incluyeron 18 pacientes con cáncer de colon tratados con cirugía hepática radical, y demostraron que la determinación de ctDNA el día +1 tras la cirugía predecía recaída mejor que el CEA. Los siguientes estudios llegaron de la mano del grupo Australiano (Tie, et al) en pacientes con estadio II y del grupo danés (Reinert, et al) en pacientes con estadio III. Ambos estudios demostraron que aproximadamente un 10% de los pacientes con cáncer de colon localizado presentaban un ctDNA positivo tras la cirugía (determinado a las 4-8 semanas post-cirugía) y el ctDNA discriminaba de forma estadísticamente significativa los pacientes que recaían. En estos estudios, cabe destacar que el valor predictivo positivo era muy alto, mientras que el valor predictivo negativo era de aproximadamente un 70%. Este valor predictivo negativo se puede mejorar con determinaciones seriadas de ctDNA, usando nuevas tecnologías que integren la determinación de mutaciones y metilaciones, entre otras estrategias. Además, hay que tener en cuenta que algunos tumores no liberan DNA tumoral circulante al torrente sanguíneo, sobre todo los metastásicos en peritoneo o pulmón.

Actualmente están en marcha varios estudios clínicos que individualizan el tratamiento adyuvante según ctDNA tras cirugía en cáncer de colon localizado. El resultado de estos estudios será crucial para establecer el rol de la biopsia líquida para personalizar el tratamiento adyuvante en cáncer de colon.

NOTAS

¿Cuál es el mejor tratamiento para el cáncer rectal T3-T4 o N+?

Andrés Cervantes. Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario.
Instituto de Investigación Sanitaria Incliva. Universidad de Valencia.

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 extramesorectal 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. Además, el ensayo PRODIGE 23, recientemente reportado en ASCO 2020 junto con el RAPIDO suponen un cambio en la práctica estándar para el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado. Ambos estudios confirmaron que la adición de quimioterapia neoadyuvante antes o después de la radioterapia locoregional aumenta la supervivencia libre de enfermedad y reduce el riesgo de metástasis a distancia. Por otra parte, aumenta la tasa de remisiones completas patológicas, lo que abre una expectativa de uso mayor de una estrategia no quirúrgica de entrada para aquellos pacientes que obtengan una remisión completa clínica.

REFERENCIAS

1. Valentini V, Marijnen C, Beets G, et al. The 2017 Assisi Think Tank Meeting on rectal cancer: A positioning paper. *Radiother and Oncol* 2019; (ahead of print) 10.1016/j.radonc.2019.07.001.
2. D'Souza N, de Neree Tot Babberich MPM, d'Hoore A, et al. Definition of the Rectum: An International, Expert-based Delphi Consensus. *Ann Surg* 2019; doi: 10.1097/SLA.0000000000003251
3. Roselló S, Cervantes A. Neoadjuvant score in locally advanced rectal cancer: integrating downstaging in risk assessment and looking for new valuable end points. *Ann Oncol* 2018; 29:1493-1494.
4. Roselló S, Papaccio F, Roda D, Tarazona N, Cervantes A. The role of chemotherapy in localized and locally advanced rectal cancer: A systematic revision. *Cancer Treat Rev* 2018; 63:156-171.
5. Glynn-Jones R, Wyrwicz L, Tiret E, et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow up. *Ann Oncol* 2017; 28(Suppl IV):iv22-iv40.
6. Roselló S, Frasson M, García-Granero E, et al. 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.
7. Hospers G, Bahadoer RR, Dijkstra EA et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before TME in locally advanced rectal cancer: The randomized RAPIDO trial. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 4006, doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4006.
8. Conroy T, Lamfichekh N, Etienne PL, et al. Total neoadjuvant therapy with mFOLFIRINOX versus preoperative chemoradiation in patients with locally advanced rectal cancer: Final results of PRODIGE 23 phase III trial, a UNICANCER GI trial. *J. Clin. Oncol.* 2020, 38, 4007, doi:10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4007.

NOTAS

BRAF mutated mCRC and rare subgroups

Chiara Cremolini. *University of Pisa*

In the last years, a paradigm shift has occurred in the field of the molecular characterization of metastatic colorectal cancer (mCRC): from the negative selection, or hyperselection, of patients to avoid useless therapies, i.e. the identification of negative predictors of benefit from targeted agents, and in particular, anti-Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) antibodies, to the positive selection of patients able to derive benefit from targeted agents, i.e. the identification of positive predictors of benefit in selected subgroups.

The story of BRAF V600E mutation, occurring in 8-10% of mCRCs, is a perfect example of this change. A wide amount of evidence from the literature underlines the specific features of BRAF V600E mutated CRCs, demonstrates the awfully poor prognosis of affected patients and the limited benefit achieved with conventional treatment options, including first-line therapies. In the last years, the role of BRAF V600E mutation as biomarker of resistance to anti-EGFR monoclonal antibodies has been highly debated, and an overall consensus about the limited benefit from this class of drugs was reached.

More recently, preclinical experiences led to identify the hyperactivation of EGFR as a mechanism of resistance to BRAF inhibition in CRC cell lines and opened the way to the investigation of the combination of a BRAF inhibitor plus an anti-EGFR as a potentially efficacious option. The results of the phase III BEACON study confirmed these preclinical suggestions and based on those findings, encorafenib and cetuximab are currently indicated as a valid targeted option for pre-treated patients bearing a BRAF V600E mutated mCRC. Studies are currently ongoing to anticipate the use of the targeted strategy in first-line.

In the meantime, results of the Keynote-177 trial of pembrolizumab versus standard chemotherapy doublets plus a biologic agent clearly showed the benefit provided by immune checkpoint inhibitors in microsatellite instable tumors. Since around the 30% of BRAF V600E mutant mCRCs also bear microsatellite instability, these results will deeply affect the therapeutic algorithm of BRAF mutated and microsatellite instable tumors.

Other molecular subgroups have been recently recognized thanks to availability of targeted options. Several phase II trials assessed signals of activity of HER2 inhibition in HER2-positive mCRC (around 3% of all mCRCs), the very rare gene fusions (<0.5%) affecting NRTK1-3 may be targeted by larotrectinib and entrectinib (able to inhibit also ROS1 and ALK), recent results with KRAS G12C inhibitors made RAS mutations druggable at least for a subgroup of patients with RAS mutated tumors.

The talk will provide an overview of the current genomic fragmentation of mCRC, summarizing the current level of evidence for available targeted options and highlighting some of the most interesting lines of research to further optimize the treatment personalization according to tumor molecular characteristics.

NOTAS

¿Qué ha logrado la inmunoterapia en cáncer de colon metastásico? ¿Cómo mejorar sus resultados?

Guillem Argilés. Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España.

Los resultados iniciales derivados del ensayo clínico de diferentes estrategias de inmunoterapia en la población general de cáncer de colon metastásico arrojaron pobres resultados. Lo que llevó a considerar la patología en su globalidad como un tumor inmuno-resistente con tasas de respuesta en la población no seleccionada del 1-2% y nulos beneficios en PFS y OS [1-3]. Sin embargo, si ampliamos el detalle de esta afirmación podremos encontrar varias poblaciones moleculares muy diferenciadas en cuanto a su inmunoreactividad:

1. Los tumores CRC con inestabilidad de microsatélites (MSI) o deficiencias en la familia génica implicada en el mismatch repair (MMRD).
2. Los tumores CRC con mutaciones en el dominio exonucleasa de la enzima DNA polimerasa E (POLE),
3. La población general de tumores de cáncer de colon, o población sin inestabilidad de microsatélites (MSS)

1. TUMORES MSI/MMRD:

Este grupo molecular corresponde aproximadamente a un 5% del total del cáncer de colon. Son tumores caracterizados por una incapacidad funcional para reparar las mutaciones acaecidas en los microsatélites durante la replicación celular, lo que conlleva el desarrollo de una alta tasa de neo-antígenos con alta carga inmunogénica. Esta característica les confiere inmunorreactividad, por lo que la inmunoterapia (agentes anti-PD1, +/- anti-CTLA4) debe considerarse el estándar de tratamiento, tanto en primera línea como en el contexto refractario puesto que entraña la capacidad de propiciar largas respuestas e incluso curaciones definitivas sin necesidad de cirugía [1, 4, 5].

Los esfuerzos actuales en el campo de la inmunoterapia para esta población se centran tanto en incrementar el porcentaje de pacientes que se benefician de la terapia, ya sea mediante una mejor selección clínica o molecular de los pacientes a tratar, como del desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas que permitan maximizar las poblaciones sensibles al tratamiento [5-8].

2. TUMORES CON MUTACIONES EN EL DOMINIO EXONUCLEASA DE POLE:

POLE es la enzima que replica el DNA durante la mitosis celular. En condiciones normales, esta proteína comete un error cada 10 megabases aproximadamente. Para minimizar el impacto mutacional, la propia enzima cuenta con un dominio exonucleasa que detecta los errores y los corrige conforme avanza el proceso de replicación del DNA [9]. Cuando acontece una mutación de pérdida de función en este dominio

exonucleasa, las mutaciones cometidas espontáneamente por POLE se acumulan en gran medida, hasta el punto de que estos tumores cuentan con una mayor tasa mutacional que los propios tumores MSI [10]. Sin embargo, la principal dificultad de utilizar las mutaciones en POLE como marcador predictivo para el uso de agentes anti-PD1, consiste en la dificultad de identificar aquellas mutaciones con impacto funcional real en la funcionalidad de la enzima, puesto que existe una gran cantidad de mutaciones pasajeras en POLE que no incrementan la carga mutacional tumoral. En este sentido Benoit Rousseau, presentó en ESMO este año los datos del estudio del grupo Unicancer, el estudio más grande llevado a cabo en esta infrecuente población tumoral, que representa aproximadamente el 1% de los pacientes con cáncer de colon metastásico. En dicho estudio 16 pacientes con diferentes tipos tumorales y mutaciones en POLE fueron tratados con nivolumab [11]. El 50% los pacientes con mutaciones a las que se les pudo imputar un impacto funcional en POLE presentaron respuesta parcial, así como el 66% de los pacientes con mutaciones de impacto indeterminado; por el contrario, ningún paciente con mutación sin impacto funcional en la funcionalidad exonucleasa de la enzima presentó beneficio del tratamiento. Datos que sugieren de forma clara el gran beneficio que la inmunoterapia puede llegar a suponer en estos pacientes si podemos llegar a ser capaces de identificados de forma correcta.

3. POBLACIÓN GENERAL DE CÁNCER DE COLON O TUMORES SIN INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES O MUTACIONES EN POLE:

Este grupo de tumores constituye la gran mayoría de pacientes con cáncer de colon metastásico, aproximadamente un 95%. [10]. 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. Sin embargo esto no se ha conseguido hasta la fecha y carecemos de biomarcadores con los que seleccionar la poblaciones adecuadas a tratar y de estrategias terapéuticas eficaces que puedan mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Uno de los biomarcadores que se ha intentado implementar de forma muy controvertida para intentar guiar el uso de immunterapia en esta población es la tasa mutacional (TMB). Los primeros datos sobre el posible papel del uso del TMB en cáncer de colon MSS vinieron del estudio fase 2 randomizado CCTG CO.26, que exploró la combinación durvalumab – tremelimumab. El estudio mostró un incremento en OS estadísticamente significativo de 2.5 meses sobre placebo (HR 0.72). Sin embargo, el análisis pormenorizado de los resultados condujo a la conclusión de que la combinación era tan solo efectiva en los pacientes con mayor carga mutacional (TMB), para la cual los autores fijaron 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 sobre DNA circulante tumoral. 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 seguirse explorando en esta población. Por otro lado, la FDA aprobó en junio de este año el tratamiento con pembrolizumab para todos los tumores con un TMB>10 mutaciones por megabase calculado utilizando FoundationOne® sobre tejido sólido, en base las cohortes A-J del estudio Keynote 158 [14,15]. Sin embargo, el hecho de que dicho estudio no incluyera pacientes con cáncer de colon, unido al hecho de los pobres resultados visto en la práctica clínica en pacientes de esta población, hace pensar que dicha aprobación va a ser revisada para cáncer de colon.

Por otro lado, ninguna de las múltiples combinaciones terapéuticas testadas hasta la fecha ha demostrado eficacia prometedora. Quizás una de las estrategias que ha levantado más expectación es la combinación de inhibidores multi-tirosín kinasa con agentes anti-PD-1. Los primeros datos vinieron de la combinación de regorafenib con nivolumab. Dicha combinación ha sido testada en un estudio fase 1/2 que incluía tumores colorectales 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 colorectal, 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 [16]. Sin embargo, estos prometedores resultados, que de por si apoyarían la exploración de la combinación en un estudio fase 3 randomizado, no parecen poderse confirmar en población occidental y en un grupo menos seleccionados de centros. Recientemente se ha presentado datos de la combinación de lenvatinib con pembrolizumab con una tasa de respuestas más modesta del 22%, que parece ser más realista dado que dicho estudio también incluía población no asiática [17]. Habrá que ver los resultados completos con población occidental tanto de las combinaciones basadas en regorafenib como del estudio de lenvatinib para poder ver cual es el beneficio real y si merecerá la pena llevar a cabo estudios fase 3 randomizados vs tratamiento estándar.

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, más allá del TMB, que permitan una futura estratificación de pacientes es crucial para potenciar su actividad antitumoral y posibilitar que lleguen así a la práctica clínica habitual.

BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- André, T., et al. (2020). "Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer." *New England Journal of Medicine* 2020; 383(23): 2207-2218.
- Auclin E, Vuagnat P, Smolenschi C, et al. Lung immune prognostic index (LICI) can identify the fast-progressor to immune checkpoints inhibitors (ICI) in microsatellite instability (MSI) or mismatch repair deficient (dMMR) tumours. *ESMO Immuno-Oncology Virtual Congress* 2020 (9-12 December).
- Grasso CS, Giannakis M, Wells DK et al. Genetic Mechanisms of Immune Evasion in Colorectal Cancer. *Cancer Discovery* 2018; 8: 730-749.
- McGrail DJ, Garnett J, Yin J et al. Proteome Instability Is a Therapeutic Vulnerability in Mismatch Repair-Deficient Cancer. *Cancer Cell* 2020; 37: 371-386.e312.
- Campbell BB, Light N, Fabrizio D et al. Comprehensive Analysis of Hypermutation in Human Cancer. *Cell* 2017; 171: 1042-1056. e1010.
- The Cancer Genome Atlas Network., Genome Sequencing Center Baylor College of Medicine., Muzny, D. et al. Comprehensive molecular characterization of human colon and rectal cancer. *Nature* 2012; 487, 330-337
- Rousseau BJ-C, Bieche I, Pasmant E, et al. High activity of nivolumab in patients with pathogenic exonucleasic domain POLE (edPOLE) mutated mismatch repair proficient (MMRp) advanced tumors. *ESMO Virtual Congress* 2020.
- 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.

BIBLIOGRAFÍA

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. www.fda.gov
15. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. *Lancet Oncol* 2020; 21: 1353-1365.
16. Fukuoka S, Hara H, Takahashi N et al. Regorafenib Plus Nivolumab in Patients With Advanced Gastric or Colorectal Cancer: An Open-Label, Dose-Escalation, and Dose-Expansion Phase Ib Trial (REGONIVO, EPOC1603). *J Clin Oncol* 2020; 38: 2053-2061.
17. Z. Lwin, C. Gomez-Roca, E. Saada-Bouzid, et al. LEAP-005: Phase II study of lenvatinib (len) plus pembrolizumab (pembro) in patients (pts) with previously treated advanced solid tumours. *ESMO Virtual Congress* 2020.

NOTAS

Organizado por / Organized by



Con el aval científico de /
Under the auspices of



ciberonc

Acreditado por / Accredited by



Comisión de Formación Continuada
de las Profesiones Sanitarias de la
Comunidad Autónoma de Cantabria