

30

SIMPOSIO
INTERNACIONAL
INTERNATIONAL
SYMPOSIUM



SANTANDER, 15-16 DE DICIEMBRE DE 2022



PONENCIAS BOOK OF PRESENTATIONS

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DIGESTIVOS

ADVANCES IN THE TREATMENT OF DIGESTIVE TUMOURS

Organizado por / Organized by



GRUPO DE TRATAMIENTO
DE LOS TUMORES DIGESTIVOS

Con el aval científico de /
Under the auspices of

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica



Fundación para la
Excelencia y la
Calidad de la
Oncología

ciberonc

Acreditado por / Accredited by



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

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



GOBIERNO
de
CANTABRIA
CONSEJERÍA DE SANIDAD

30

SIMPOSIO
INTERNACIONAL
INTERNATIONAL
SYMPOSIUM



SANTANDER, 15-16 DE DICIEMBRE DE 2022



PONENCIAS BOOK OF PRESENTATIONS

AVANCES EN
EL TRATAMIENTO DE
TUMORES DIGESTIVOS

ADVANCES IN
THE TREATMENT OF
DIGESTIVE TUMOURS

Organizado por / Organized by



GRUPO DE TRATAMIENTO
DE LOS TUMORES DIGESTIVOS

Con el aval científico de /
Under the auspices of

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica



Fundación para la
Excelencia y la
Calidad de la
Oncología

ciberonc

Acreditado por / Accredited by



Comisión de Formación Continua de las
Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Cantabria

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



GOBIERNO
de
CANTABRIA
CONSEJERÍA DE SANIDAD

ÍNDICE-INDEX

Manejo actual del cáncer de páncreas localmente avanzado <i>T. Macarulla (Hospital Universitario Vall d'Hebrón, Barcelona. España)</i>	4 pág.
Current treatment and new therapeutic developments in metastatic pancreatic adenocarcinoma <i>E. M. O'Reilly (Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York. United States)</i>	6 pág.
Manejo actual del cáncer epidermoide de esófago <i>J. Gallego (Hospital General Universitario de Elche, Alicante. España)</i>	8 pág.
Opciones terapéuticas en adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (UGE) resecable <i>P. Jiménez Fonseca (Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España)</i>	12 pág.
Incorporation of immunotherapy into the treatment of advanced esophageal-gastric adenocarcinoma <i>E. Smyth (Cambridge University Hospitals NHS Foundation Trust, Cambridge. U. K.)</i>	16 pág.
Nuevos tratamientos dirigidos (HER2, claudina, FGFR...) en adenocarcinoma gástrico avanzado <i>M. Alsina (Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. España)</i>	18 pág.
Trasplante hepático en metástasis hepática <i>E. M^a Montalvá (Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia. España)</i>	20 pág.
Current treatment of advanced hepatocarcinoma <i>A. Vogel (Hannover Medical School, Hannover. Germany)</i>	22 pág.
Therapeutic advances in the management of advanced cholangiocarcinoma <i>Dr. Angela Lamarca (Department of Medical Oncology, The Christie NHS Foundation Trust; Division of Cancer Sciences, University of Manchester, Manchester, United Kingdom)</i>	24 pág.
Futuro: inteligencia artificial aplicada a la salud, ¿hacia dónde vamos? <i>H. Bustince (Ciencia de la Computación e Inteligencia Artificial, Universidad Pública de Navarra, Pamplona. España)</i>	28 pág.

¿Cómo aplicar la e-oncología a la investigación en cáncer? <i>E. González Flores (Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España)</i>	30 pág.
Tratamiento actual del cáncer epidermoide de canal anal y expectativas de futuro <i>A. Fernández Montes (Complejo Hospitalario Universitario de Ourense)</i>	36 pág.
Controversias en el manejo de la enfermedad peritoneal de origen colorrectal <i>Cristina Grávalos y Donatello Delcuratolo (Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España)</i>	42 pág.
Debate: ¿podemos hacer ya “watch and wait” en cáncer de recto localizado? No, aún no podemos fuera de ensayo clínico <i>A. Carmona (Hospital Morales Meseguer, Murcia, España)</i>	48 pág.
¿Debemos resear el primario en CCRm? <i>J. Alcaide (Hospital Regional Universitario y Virgen de la Victoria, Málaga, España)</i>	50 pág.
¿Qué biomarcadores debemos determinar para tratar el CCRm? ¿Con qué, cómo y cuándo? <i>R. Salazar (Institut Català d’Oncologia. Hospital Duran i Reynals, Barcelona, España)</i>	54 pág.
Low Frequency Molecular Alterations in Metastatic Colorectal Cancer: Clinical Management <i>Elena Elez MD PhD (Medical Oncology Department Vall d’Hebron Institute of Oncology (VHIO). Vall d’Hebron Barcelona Hospital Campus)</i>	58 pág.
Immunotherapy in colorectal cancer <i>F. Pietrantonio (IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Foundation, Milano, Italy)</i>	60 pág.

Manejo actual del cáncer de páncreas localmente avanzado

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

Un 30% de los pacientes afectados de un cáncer de páncreas van a presentar un tumor localmente avanzado, sin enfermedad metastásica, pero técnicamente con una afectación vascular que impide la resección quirúrgica. Estos pacientes presentan un pronóstico muy pobre. ⁽¹⁾

Un primer punto importante para poder definir un tumor de páncreas como localmente avanzado es la necesidad de que sea discutido en un comité multidisciplinar.

El objetivo del tratamiento en estos pacientes es paliativo en la mayoría de los casos, dado que en pocas ocasiones los pacientes serán candidatos a una cirugía posterior al tratamiento sistémico.

El tratamiento de inicio es la quimioterapia, sin embargo, cuál es el mejor esquema de tratamiento a utilizar no está contestado.

El estudio NEOPAN, es un estudio fase 3 que comparaba la eficacia de folfirinóx versus gemcitabina sola, y no se encontraron diferencias significativas en supervivencia (15.1 m vs 15.6 m, HR 103), aunque la supervivencia libre de progresión fue superior en el grupo tratado con folfirinóx (7,5 meses versus 9.7 meses). ⁽²⁾ El estudio LAPACT demostró una eficacia prometedora con el tratamiento de nab-paclitaxel y gemcitabina, reportando una mediana de supervivencia de 18.8 meses y una tasa de respuesta objetiva de 33.6%. ⁽³⁾

Un metaanálisis que incluya pacientes tratados con folfirinóx reportó una prometedora supervivencia de 24,2 meses. ⁽⁴⁾

Está recomendado realizar un periodo de quimioterapia de entre 4 y 6 meses.

El papel de la radioterapia no está establecido. El estudio LAP07 randomizaba a pacientes con un cáncer de páncreas localmente avanzado, tras un periodo de inducción de 4 meses de quimioterapia, a ser tratados con un ciclo más de quimioterapia o a recibir radioterapia. El estudio no demostró diferencias en las cifras de supervivencia entre los dos grupos de tratamiento. ⁽⁵⁾

El estudio CONKO-007 estudió la eficacia de la radioterapia tras un periodo de inducción de quimioterapia. El objetivo del estudio era el porcentaje de R0. El grupo tratado con quimio-radio presentó una mayor proporción de R0 (25% vs 18%, p 0.1126), sin embargo esto no tuvo traducción con una mayor supervivencia (15 m vs 15 m, HR 0.97). ⁽⁶⁾

Actualmente están en marcha dos estudios fases 3 en esta población con el objetivo de mejorar el tratamiento actual. El estudio lapis randomiza a los pacientes a recibir gemcitabina y nab-paclitaxel con pamrevlumab/placebo (NCT 03377491). El estudio panova-3 randomiza a los pacientes en la primera línea de tratamiento a ser tratados con gemcitabina y nab-paclitaxel +/- TTFIELDS (NCT 03941093). El objetivo de ambos estudios es la supervivencia global.

También es importante la mejoría en las técnicas de detección de ctDNA en estos pacientes, y seguir trabajando para que en un futuro esta herramienta forme parte de la estrategia de tratamiento en estos pacientes.

Current treatment and new therapeutic developments in metastatic pancreatic adenocarcinoma

E. M. O'Reilly. *Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York. United States*

Pancreas adenocarcinoma is a challenging malignancy with a rising incidence and high case fatality rate. Current therapeutic standards are chemotherapy in the metastatic disease setting. FOLFIRINOX (5-fluorouracil, irinotecan, leucovorin, oxaliplatin), gemcitabine/nab-paclitaxel and nano-liposomal irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin have all demonstrated improvement in overall survival and all are either local authority approved, or guideline endorsed standard therapeutic regimens in the advanced disease setting. About 90% of patients have a KRAS mutation, and recent data with sotorasib and adagrasib has demonstrated proof of principle for targeting KRAS G12C mutations in pancreatic cancer, which occur in approximately 1-2% of patients. With sophisticated chemistry and bioengineering new classes of agents are entering the clinic which target more common KRAS allele variants, including G12D, G12V and G12R, with either specific allele inhibitors or 'all' RAS agents. About 10% of patients with pancreatic cancer have a KRAS wild-type tumor, which appear to occur in younger patients and have alternative actionable driver oncogenes identified in about a third of patients, including rare ROS, ALK, NRG-1, RET, BRAFV600E and other alterations. There are examples of drugs that target these genes available for 'off label', and increasingly in disease agnostic indications. DNA damage repair gene alterations occur in about 10-15% of patients with pancreatic cancer and proof of principle targeting has been identified for the poly-ADP ribose polymerase (PARP) inhibitor, olaparib, in patients with germline BRCA1/2 alterations (5-7% of all patients with pancreatic cancer). Platinum drugs demonstrate a high response rate and are considered a standard of care in patients with germline/somatic BRCA1/2 or PALB2 mutations. Ongoing trials are evaluating the use of PARP inhibitors in the adjuvant setting and building on the maintenance setting. Single or combination immune checkpoint inhibition has demonstrated low efficacy in pancreatic adenocarcinoma outside the 1% of patients with mismatch repair deficiency. More recently signals of activity have been demonstrated in this disease in the adjuvant setting using an experimental RNA-based vaccine and targeting specific T cell receptors in an HLA-restricted setting, collectively suggesting opportunities for immune targeting in selected patient populations. Other key areas for precision medicine include subtype identification and related therapeutic refinements that are prospectively being evaluated in several trials. This presentation will summarize the major areas of therapeutic development in advanced pancreatic cancer and provide a look to the future in this disease.

Manejo actual del cáncer epidermoide de esófago

J. Gallego. *Hospital General Universitario de Elche, Alicante. España*

El cáncer de esófago es la cuarta neoplasia digestiva más frecuente en el mundo.⁽¹⁾ En España se calcula que se diagnosticarán 2249 casos de cáncer de esófago en 2022, con una prevalencia y mortalidad estimadas para el año 2020 de 3298 y 1823 casos, respectivamente.⁽²⁾

Aunque históricamente se ha considerado un cáncer de muy mal pronóstico, se observan tendencias favorables en los últimos tiempos que generan cierto optimismo: la expectativa de supervivencia se ha duplicado, especialmente en pacientes menores de 75 años,⁽³⁾ el tratamiento multimodal en la enfermedad localmente avanzada se asocia a tasas de supervivencia a 5 años del 50%,⁽⁴⁾ el desarrollo de estrategias de tratamiento endoscópico con bajo riesgo para casos seleccionados,⁽⁵⁾ avances en genómica y el conocimiento molecular de la enfermedad junto con la incorporación de la inmunoterapia y las terapias dirigidas,⁽⁶⁾ así como la evolución y estandarización de las técnicas quirúrgicas con progresos en el tratamiento perioperatorio.⁽⁷⁾

De cara a calificar el pronóstico y definir la mejor estrategia terapéutica, tras la confirmación histopatológica de la enfermedad mediante endoscopia y biopsia, es conveniente realizar un adecuado estudio de extensión incluyendo análisis, evaluación nutricional, y TAC abdomen-pelvis. En los pacientes candidatos a tratamiento radical se debe ampliar el estudio con ecoendoscopia, PET-TAC, y broncoscopia para tumores localizados por encima de la bifurcación traqueal (8).

La resección endoscópica del carcinoma epidermoide de esófago ha sido mayoritariamente estudiada en Japón, para tumores estadio T1a sin factores de alto riesgo asociados, y hace referencia al uso de la disección endoscópica submucosa. El algoritmo actual de tratamiento considera la esofagectomía para tumores estadio T1a con factores de alto riesgo asociados, para tumores T1b, T2, y para tumores multifocales no susceptibles de resección endoscópica.⁽⁹⁾

El carcinoma epidermoide localmente avanzado en pacientes con criterios de inoperabilidad es tratado mediante la combinación de quimiorradioterapia con intención radical, si la condición y comorbilidades del paciente lo permiten. En tumores localmente avanzados irresecables por infiltración de grandes vasos o tráquea se desaconseja el uso de radioterapia por el riesgo asociado de complicaciones. En estos supuestos el tratamiento recomendado es la quimioterapia, y sólo en el caso de que la respuesta se considere suficientemente positiva se podría reconsiderar la indicación del tratamiento quirúrgico.⁽⁸⁾

En pacientes operables con tumores localmente avanzados resecables existen diversas alternativas de tratamiento. Mientras en países orientales la preferencia es el uso de la quimioterapia neoadyuvante, como pone de reflejo el recientemente comunicado estudio JCOG1109- NEXt,⁽¹⁰⁾ en occidente el debate se centra entre el uso del tratamiento multimodal (quimioterapia, radioterapia y cirugía) y el uso de quimiorradioterapia radical o definitiva, habiéndose incorporado más recientemente al argumentario de este debate el uso de la inmunoterapia adyuvante.⁽⁴⁾ En nuestro entorno, se considera como estándar de tratamiento la quimiorradioterapia neoadyuvante basada en el estudio CROSS,⁽¹¹⁾ a la que se asociaría la inmunoterapia adyuvante con nivolumab en el supuesto de enfermedad histopatológica residual en la pieza quirúrgica en base a los resultados del estudio CHECKMATE 577.⁽⁴⁾

Durante mucho tiempo el tratamiento de primera línea del carcinoma epidermoide de esófago avanzado se ha basado en el uso exclusivo de la quimioterapia, cisplatino y fluoropirimidina en occidente, a la que se sumaba la alternativa de paclitaxel y carboplatino en zonas geográficas orientales. Recientemente, y si nos atenemos a estudios clínicos con población occidental representada, dos ensayos clínicos han justificado el cambio en el estándar de práctica clínica. El estudio KEYNOTE 590 demostró, frente al brazo estándar de quimioterapia exclusiva asociada a placebo, el beneficio estadísticamente significativo en términos de supervivencia global (SVG) y supervivencia libre de progresión (SLP) de la quimioterapia combinada con pembrolizumab,⁽¹²⁾ y obtuvo la indicación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina en el tratamiento de pacientes con carcinoma de esófago o adenocarcinoma de unión esofagogástrica Her2 negativo localmente avanzado irreseccable o metastático cuyo tumor expresara PD-L1 con una puntuación combinada positiva igual o mayor a 10 (CPS \geq 10). Por otra parte, el estudio CHECKMATE 648 demostró, frente al brazo control de quimioterapia exclusiva, el beneficio estadísticamente significativo en términos de SVG de la quimioterapia combinada con nivolumab así como de la combinación de inmunoterapia de nivolumab e ipilimumab,⁽¹³⁾ y obtuvo la indicación por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) para nivolumab en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina, y para nivolumab en combinación con ipilimumab, en el tratamiento de pacientes con carcinoma de células escamosas de esófago irreseccable avanzado, recurrente o metastático con expresión de PD-L1 en células tumorales \geq 1% (TPS \geq 1%). Los estudios más recientes ESCORT-1⁽¹⁴⁾ y ORIENT-15⁽¹⁵⁾, realizados en población china, así como el estudio RATIONALE-306,⁽¹⁶⁾ en población mundial, han corroborado el beneficio en términos de supervivencia de la asociación de camrelizumab, sintilimab y tislelizumab, respectivamente, a la quimioterapia en carcinoma epidermoide de esófago avanzado.

El tratamiento de segunda línea del carcinoma epidermoide de esófago avanzado, que anteriormente se había centrado en el uso de quimioterapia, se vio ampliado en las alternativas disponibles en base a las evidencias que demostraban el beneficio en términos de supervivencia de la inmunoterapia frente a la quimioterapia. Pembrolizumab en el estudio KEYNOTE 181,⁽¹⁷⁾ nivolumab en el estudio ATTRACTION-3,⁽¹⁸⁾ camrelizumab en el estudio ESCORT,⁽¹⁹⁾ y tislelizumab en el estudio RATIONALE-302,⁽²⁰⁾ mejoraban las expectativas de los pacientes en este escenario. Queda ahora por determinar cuál es el papel que estas opciones de tratamiento jugarán una vez que la inmunoterapia se establece en la primera línea de tratamiento.

La incorporación de la inmunoterapia al arsenal terapéutico frente al carcinoma epidermoide de esófago lleva implícita la especial consideración y atención al manejo de las toxicidades asociadas a la misma. Si bien los estudios han demostrado que su uso es seguro, sólo de una adecuada selección de los pacientes para su indicación y de un seguimiento y manejo cuidadoso de los mismos se derivará una optimización en los resultados en calidad de vida y supervivencia.

El establecimiento de marcadores predictivos que nos permitan seleccionar la indicación de inmunoterapia de forma más homogénea y certera, avanzar en la capacidad para discernir qué pacientes se beneficiarán más de la estrategia de inmunoterapia aislada frente a la inmunoterapia combinada con quimioterapia, explorar las estrategias secuenciales de tratamiento, y la identificación de nuevas dianas moleculares, en la enfermedad avanzada; así como la exploración de nuevas estrategias de tratamiento perioperatorio, de alternativas de tratamiento dinámico, y el incremento de las opciones de tratamiento conservador, en la enfermedad localmente avanzada; son, entre otras, las cuestiones que deben centrar nuestra atención en el ámbito de la investigación, sin olvidar esforzarnos en que los logros alcanzados se traduzcan en un beneficio tangible por nuestros pacientes.

REFERENCIAS

1. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology*. 2020;159:335–49.
2. Las cifras deñ cáncer en España 2022. www.seom.org.
3. Morgan E, Soerjomataram I, Gavin AT, et al. International trends in oesophageal cancer survival by histological subtype between 1995 and 2014. *Gut*. 2021;70:234–42.
4. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1191-1203.
5. Sharma P, Shaheen NJ, Katzka D, Bergman J. AGA clinical practice update on endoscopic treatment of barrett's esophagus with dysplasia and/or early cancer: expert review. *Gastroenterology*. 2020;158:760–9.
6. Cancer Genome Atlas Research Network et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature*. 2017;541:169–75.
7. van der Sluis PC, van der Horst S, May AM, et al. Robot-assisted minimally invasive thoracoscopic esophagectomy versus open transthoracic esophagectomy for resectable esophageal cancer: a randomized controlled trial. *Ann Surg*. 2019;269:621–30.
8. Fernández-Montes A, Alcaide J, Alsina M, et al. SEOM-GEMCAD-TTD Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2021). *Clin Transl Oncol* 2022; 24 (4): 658-669.
9. Obermannova R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022; Epub ahead of print.
10. Kato K, Ito Y, Daiko H, et al. A randomized controlled phase III trial comparing two chemotherapy regimen and chemoradiotherapy regimen as neoadjuvant treatment for locally advanced esophageal cancer, JCOG1109 NExT study. *J Clin Oncol* 2022; 4_suppl: 238.
11. Eyck BM, van Lanschot JB, Hulshof MCCM, et al. Ten-Year Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol* 2021; 39(18): 1995-2004.
12. Sun JM, Shen L, Shah MA, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet* 2021; 398: 759-771.
13. Doki Y, Ajani KA, Kato K, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022; 386: 449-462.
14. Luo H, Lu J, Bai Y, et al. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma. The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;326(10):916-925.
15. Lu Z; Wang J, Shu Y, et al. Sintilimab versus placebo in combination with chemotherapy as first line treatment for locally advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ORIENT-15): multicentre, randomised, double blind, phase 3 trial. *BMJ* 2022 Apr 19;377:e068714.
16. Yoon HH, Kato K, Raymond E, et al. RATIONALE-306: Randomized, global, placebo-controlled, double-blind Phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *ESMO WCGIC* 2022; Abstr. LBA1.
17. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol*. 2020;38(35):4138–48.
18. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATT RAC TION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2019;20(11):1506–17.
19. Huang J, Xu J, Chen Y, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as secondline therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(6):832–42.
20. Shen L KK, Kim SB, Ajania JA, et al. RATIONALE 302: Randomized, phase 3 study of tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced unresectable/metastatic esophageal squamous cell carcinoma. *J Clin Oncol* 2021; 39 (15 suppl): abstr 4012.

Opciones terapéuticas en adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (UGE) resecable

P. Jiménez Fonseca. Hospital Universitario Central de Asturias, Oviedo. España

El **adenocarcinoma de la unión esofagogástrica (UGE)** incluye tumores originados en el cardias gástrico y el esófago distal, y es el tipo más común de cáncer de esófago en los países occidentales con una incidencia que se está incrementándose en todo el mundo.⁽¹⁾ La **clasificación anatómica Siewert** basada en 3 subtipos es una herramienta clínica para guiar las decisiones terapéuticas, considerando el tipo I un cáncer de esófago y el tipo II y III de estómago. En el tipo I, el centro del tumor se sitúa de 1 a 5 cm por encima de la UGE, en el tipo II, 1 cm por encima y 2 cm por debajo de la UGE y en el tipo III, el centro del tumor se sitúa de 2 a 5 cm por debajo de la UGE, aunque estos límites no son sencillos de establecer.⁽¹⁾

Su pronóstico es desfavorable con una supervivencia global (SG) a 5 años del 27%-39%.⁽¹⁾ Esto ha motivado la búsqueda de tratamientos perioperatorios (tabla). La **quimioterapia y radioterapia (QT-RT) radical o preoperatoria** se ha establecido como el estándar terapéutico del carcinoma escamoso de esófago estadio I-III.⁽²⁾ La **QT perioperatoria** a su vez se ha consolidado como tratamiento de elección en adenocarcinoma gástrico resecable.⁽³⁾ Mientras que el tratamiento del adenocarcinoma de esófago distal y de UGE es más controvertido.

Las **ventajas de la QT-RT** son el mejor control loco-regional y la alta tasa de respuesta completa patológica y las desventajas, la respuesta más pobre que el carcinoma escamoso de esófago al ser el adenocarcinoma un subtipo que presenta menor sensibilidad a la radiación y los cambios inducidos por la RT en el campo quirúrgico. Las **ventajas de la QT** perioperatoria son el mejor control sistémico y la ausencia de efectos adversos de la RT mientras que las desventajas incluyen el peor control loco-regional y que muchos pacientes no son capaces de completar el régimen postoperatorio por las secuelas quirúrgicas. Aunque algunos estudios han demostrado un mejor control locoregional y mayores tasas de respuesta completa patológica tras la QT-RT en comparación con la QT perioperatoria esto no se traduce en beneficio en supervivencia (Neo-AEGIS).⁽⁴⁾

La **QT-RT preoperatoria** con un esquema basado en FU/platino se empleó durante años en cáncer de esófago y UGE antes de que el régimen carboplatino y paclitaxel (CP) se convirtiera en el estándar tras los resultados del **ensayo de fase 3 holandés CROSS**.⁽²⁾ Este estudio incluyó 368 pacientes con adenocarcinoma (75%) o carcinoma escamoso de esófago o UGE (n=88, 24%) y encontró una SG de 48.6 vs 24 meses para QT-RT y cirugía vs solo cirugía (HR 0.68 [IC95%, 0.53-0.88], p=0.003). La SG fue de 81.6 vs 21.1 meses (HR 0.48 [IC95%, 0.28-0.83], p=0.008) con QT-RT y cirugía vs solo cirugía en carcinoma epidermoide y de 43.2 vs 27.1 meses (HR 0.73 [IC95%, 0.55-0.98], p=0.038) en adenocarcinoma. En el análisis multivariable ajustando por sexo, histología del tumor, estadio y estado general, la HR para SG en adenocarcinoma fue de 0.75 (0.56-1.01), p=0.059. El grupo de QT-RT neoadyuvante tuvo una recurrencia locoregional inferior desde los primeros 6 meses de seguimiento que se mantuvo en el tiempo. La reducción de la recurrencia a distancia también se registró en los primeros 6 meses y siguió siendo significativa durante los primeros 24 meses, pero no después.

El **ensayo francés de fase 2 PROTECT** reportó una tasa de resección completa (R0) del 92% vs 87.5% y una tasa de complicaciones graves del 43.8% vs 30.2% con CP + RT (n=50) vs FOLFOX + RT (n=50) en 100 pacientes con cáncer de esófago (n=66) o UGE Siewert tipo I-II (n=34) estadio II (n=31) o III (n=68) resecables.⁽⁵⁾ Como conclusión, cuando se combinan con RT preoperatoria a 41,4 Gy, ambos regímenes (CP y FOLFOX) proporcionaron un beneficio en resección R0; sin embargo, CP se asocia con una tasa de morbilidad postoperatoria grave superior a la esperada.

El **ensayo internacional de fase 3 CheckMate 577** confirmó la eficacia de nivolumab adyuvante comparado con placebo siendo la supervivencia libre de enfermedad (SLE) de 22.4 frente a 11.0 meses (HR 0.69, 0.56-0.86, p<0.001) en 794 pacientes con adenocarcinoma (71%) o carcinoma escamoso de esófago o UGE (40%) estadio II o III (66%) que no alcanzaron una respuesta completa patológica tras QT-RT neoadyuvante seguida de cirugía.⁽⁶⁾ La SLE fue de 29.7 vs 11 meses (HR 0.61 [IC95%, 0.42-0.88]) con nivolumab vs placebo en carcinoma epidermoide y de 19.4 vs 11.1 meses (HR 0.75 [IC95%, 0.59-0.96]) en adenocarcinoma. En el análisis no estratificado, la SLE con nivolumab vs placebo fue de 22.4 vs 20.6 meses (HR 0.87 [IC95%, 0.63-1.21]) en cáncer de UGE y 24 vs 8.3 meses (HR 0.61 [IC95%, 0.47-0.78]) en cáncer de esófago con resultados muy distintos en ambas localizaciones en el grupo placebo y un beneficio muy superior de nivolumab en esófago respecto a UGE.

Ensayos clínicos actuales como el **JCOG1109 NEXt** realizado en población asiática con carcinoma escamoso de esófago estadio IB, II, III (excluyendo T4) cuestionan el papel de la radioterapia incluso en dicha histología.⁽⁷⁾ Este estudio comparó cisplatino y FU (CF), triplete con docetaxel (DCF) y CF-RT siendo la SG de 4.6 años, no alcanzada (NR) y 6 años, y la SG a 3 años del 62.6%, 72.1% y 68.3%, respectivamente, p=0.006 para CF vs DCF y p=0.12 para CF vs CF-RT. La HR fue de 0.68 (0.50-0.92) para la CF vs DCF y de 0,84 [0.63-1.12] para CF vs CF-RT sin encontrarse superioridad en SG para la combinación de QT-RT y si para DCF respecto a CF.

El **ensayo europeo de fase 3 Neo-AEGIS** comparó QT-RT (esquema CROSS, n=178) con QT perioperatoria (ECF/ECX/EOF/EOX, pre-2018 y FLOT, 2019/20, n=184) en 362 pacientes con un adenocarcinoma de esófago distal o UGE estadio cT2-3N0-3M0.⁽⁴⁾ El objetivo primario fue la SG. El cálculo de potencia inicial se basó en una superioridad de CROSS del 10% que se modificó después del primer análisis de futilidad (70 eventos) a un margen de no inferioridad del 5%. En el segundo análisis de futilidad (60% de los eventos planificados) se produjeron 143 muertes, 70 en el brazo CROSS y 73 en el brazo MAGIC/FLOT, con una probabilidad de supervivencia estimada a los 3 años del 56% y 57%, respectivamente (HR 1.02 [IC95%, 0.74-1.42]). A pesar de la mayor tasa de regresión tumoral con QT-RT ante la ausencia de impacto en SG, el reclutamiento se cerró en diciembre de 2020. Estos datos sugieren la no inferioridad de la QT perioperatoria en adenocarcinoma de esófago distal y UGE II-III resecable.

El **ensayo de fase 2-3 TOPGEAR** que compara QT perioperatoria con QT de inducción seguida de QT-RT neoadyuvante a cirugía y el de **fase 3 ESOPEC** que compara FLOT perioperatorio con QT-RT esquema CROSS preoperatorio arrojarán más evidencia sobre el abordaje terapéutico de elección en adenocarcinoma de esófago distal y UGE.

En relación con la **QT perioperatoria**, el **ensayo alemán de fase 2-3 FLOT4**, demostró la superioridad del esquema FLOT frente a ECF/ECX siendo la SG de 50 frente a 35 meses (HR 0.77 [IC95%, 0.63-0.94]) en 716 pacientes con adenocarcinoma de UGE (56%) y estómago estadio T2-4 o N+ M0.⁽³⁾ El beneficio fue similar para ambas localizaciones, UGE (HR 0.76) y estómago (HR 0.77), p=0.94.

En pacientes con adenocarcinoma gástrico y de UGE reseccable con **dMMR/MSI-H**, la administración de quimioterapia perioperatoria sigue siendo discutible. El **estudio francés de fase 2 GERCOR/NEONIPIGA** evaluó nivolumab neoadyuvante 240 mg cada 2 semanas, 6 dosis, e ipilimumab 1 mg/kg cada 6 semanas, 2 ciclos, seguido de cirugía y nivolumab adyuvante 480 mg cada 4 semanas, 9 dosis, en 32 pacientes con adenocarcinoma gástrico y de UGE (n=16, 50%) dMMR/MSI-H, estadio cT2-4NxM0 reseccable, reclutados entre octubre de 2019 y junio de 2021.⁽⁸⁾ La tasa de respuesta completa patológica (RCp), objetivo principal, fue 58,6% (IC 90%, 41,8-74,1), la tasa de resecciones completas fue del 100% y la tasa de efectos adversos grado 3-4 fue del 19%. Con una mediana de seguimiento de 14,9 meses, ningún paciente tuvo recaída. Como conclusión, la terapia neoadyuvante basada en nivolumab e ipilimumab se asocia con una alta tasa de RCp en pacientes con adenocarcinoma gástrico/UGE reseccable dMMR/MSI-H. Este estudio abre la puerta a ensayar una estrategia que evite la cirugía en aquellos pacientes con adenocarcinoma de UGE con MSI-H que con inmunoterapia neoadyuvante alcancen una respuesta completa clínica.

El **ensayo americano de fase 3 NRG Oncology/RTOG-1010** no logró demostrar incremento de la SLE con la adición de trastuzumab perioperatorio a la QT-RT neoadyuvante (esquema CROSS) y cirugía en pacientes con adenocarcinoma esofágico y de UGE, estadio T1N1-2 o T2-3N0-2, **HER2+**.⁽⁹⁾

Ensayo	Fase	Tratamiento	Estadio	N-UGE/N-total (%UGE)	Objetivo 1ario
CROSS Holandés	3	CP + RT pre + IQ vs Solo IQ	T1N1M0, T2-3N0-1 M0	88/368 (24%)	SG: 48.6 vs 24 meses (HR 0.68, p=0.003 SG en adenoca: HR 0.75 (0.56-1.01), p=0.059
PROTECT Francés	2	CP o FOLFOX + RT pre	II-III	34/100 (34%)	R0=CP: 92%, FOLFOX: 87.5% AE G3-5=CP: 43.8%, FOLFOX: 30.2%
CheckMate 577 Internacional	3	Tras QT-RT e IQ Nivolumab vs Placebo	II-III	319/794 (40%)	SLE: 22.4 vs 11.0 meses (HR 0.69, p<0,001) SLE en UGE: 22.4 vs 20.6 (HR 0.87, 0.63-1.21)
Neo-AEGIS Europeo	3	QT-RT (CROSS) vs QT peri (MAGIC)	T2-3N0-3 M0	--	SG a 3 años: 56% vs 57% (HR 1.02)
FLOT4 Alemán	3	QT peri (FLOT) vs (ECF/ECX)	T2-4 o N+ M0	398/716 (56%)	SG: 50 vs 35 meses (HR 0.77, 0.63-0.94) HR-SG en UGE: 0.76
GERCOR/ NEONIPIGA Francés	2	Biomarcador: MSI-h Nivo-Ipi pre y Nivo post	T2-3N-/+M0	16/32 (50%)	RCp=58.6%

Abreviaturas: CP, carboplatino y paclitaxel; pre, preoperatorio; post, postoperatorio; peri, perioperatorio; UGE, unión gastroesofágica; R0, resección completa; AE, efecto adverso; G, grado; SLE, supervivencia libre de enfermedad.

Nuevos tratamientos dirigidos (HER2, claudina, FGFR...) en adenocarcinoma gástrico avanzado

M. Alsina. *Hospital Universitario de Navarra, Pamplona. España*

Gastric and gastro-oesophageal junction cancer (GC) represent a global healthcare challenge [1]. Despite an appropriate treatment with chemotherapy improves the survival and quality of life of patients with advanced GC/GOJC, they still present a very poor prognosis. In this context, only the addition of trastuzumab [2] and some immune-checkpoint inhibitors have shown consistent reliable efficacy, in tumours with HER2-positive and PD-L1 combined positive score $\geq 5/\geq 10$ expression, respectively [3, 4].

Despite important insights into the molecular, histological, and topographical differences in GC, the treatment approach for these patients has historically been developed mainly for all-comers, with GC as a unique disease [5]. Efforts aimed at more effectively combating GC should avoid the main reasons for the failure of many clinical trials, namely, the lack of appropriate biomarker selection, suboptimal trial design, and the spatial and temporal heterogeneity of GC. Furthermore, and considering the fragility of GC patients and the aggressivity of this tumour type, the correct approach for the management of GC patients not only includes molecular considerations, but also a proper evaluation of the patient from a holistic, individual perspective [6]. Patients with GC are fragile and present tumour related symptoms and distinct comorbidities. Treatment decisions must therefore be dynamic and taken promptly, mainly supported by close clinical and radiological monitoring, as well as sequential treatments with further lines that have been correlated with a better survival.

As stated before, HER2- and PD-L1 CPS-positive GC tumours are already considered as two different recognizable entities with already established targeted-therapies, and nowadays other novel combination approaches to these molecular features are currently under investigation [7-9]. Other proposed strategies focus on tumours harbouring disruptions in different RTKs pathways, such as FGFR2 amplifications [10], or with CLN18.2-positive expression [11-12]. Further, more inclusive projects and large-scale sequencing programs are extending the promise of personalized medicine in oncology to GC patients [13-15].

Trasplante hepático en metástasis hepáticas

E. M^a Montalvá. *Hospital Universitario y Politécnico la Fe, Valencia. España*

La indicación del trasplante hepático está bien establecida como estrategia terapéutica en el tratamiento del hepatocarcinoma, sin embargo, en los últimos años se ha ido ampliando a otras patologías oncológicas, fundamentalmente colangiocarcinoma y metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal sin que existan todavía datos que permitan generalizar esta indicación.

Transplant oncology es un concepto novedoso que abarca múltiples disciplinas del trasplante y la oncología y engloba el tratamiento e investigación de los cánceres hepatobiliares. Esta área multidisciplinar incluye la aplicación de técnicas del trasplante hepático en cirugía oncológica para extender el límite de la resección convencional, técnicas de inmunología del trasplante, estudios genómicos, etc. aunando diferentes áreas de conocimiento con el objetivo de maximizar la investigación en el tratamiento y curación de estos pacientes.

La primera conferencia de consenso sobre transplant oncology se celebró en febrero de 2019 en Rotterdam, auspiciada por la International Liver Transplantation Society (ILTS) con el objetivo de crear un lenguaje común para potenciar la investigación clínica y traslacional en este campo.

El trasplante como indicación en las metástasis hepáticas sigue siendo controvertido. Hay experiencia en trasplante de metástasis de tumores neuroendocrinos con criterios bien establecidos. Desde que se describieron los criterios para trasplante hepático en este tipo de tumores (Mazzaferro. 2007) se consiguió mejorar mucho los resultados en supervivencia global y libre de enfermedad. No obstante, sigue siendo una indicación controvertida por ser una enfermedad de indolente y de lenta progresión. También queda por aclarar en futuros estudios si los pacientes con enfermedad más agresiva obtienen beneficio con el trasplante hepático.

La experiencia en trasplante de metástasis de carcinoma colorrectal es mucho más escasa y reciente.

El trasplante hepático en MHCCR irresecables y en ausencia de enfermedad extrahepática abre una línea de tratamiento tras los buenos resultados esperanzadores obtenidos en los estudios SECA-I (2013) y SECA-II (2019), con supervivencias globales y libres de enfermedad muy superiores a las obtenidas con el tratamiento estándar actual con quimioterapia paliativa.

La idea de que el trasplante hepático supone la resección completa (R0) de la enfermedad metastásica es muy atractiva, pero antes de convertirse en una indicación de trasplante es necesario definir los criterios de selección de los casos trasplantables, la estrategia de quimioterapia más adecuada y confirmar los resultados, sobre todo teniendo en cuenta que se trata de un número de pacientes muy amplio que podría incrementar considerablemente las listas de espera de trasplante hepático.

Recientemente se han publicado los resultados a largo plazo de los 23 casos incluidos en el estudio SECA-I (2006-2012), con una supervivencia global a 5 años de 43,5% y a 10 años de 26,1%. En el subgrupo de pacientes con mejor pronóstico, las supervivencias globales ascienden a 75% y 50% a los 5 y 10 años respectivamente (Ann Surg. 2022)

Current treatment of advanced hepatocarcinoma

A. Vogel. *Hannover Medical School, Hannover. Germany*

In 2020, almost 906,000 people globally were diagnosed with liver cancer, the most common form of which is HCC. HCC remains the third leading cause of cancer death worldwide, with a low relative 5-year survival rate of approximately 18%. The similarity between incidence and mortality (830,000 deaths/year) underlines the dismal prognosis.

Treatment options for patients with HCC are outlined in national and international guidelines with slight differences in the therapeutic approach between Western countries and Asia. The Barcelona Clinic of Liver Cancer (BCLC) algorithm is the most widely used staging system and subdivides patients with HCC into five clinical stages, including very early stage (BCLC 0), early stage (BCLC A), intermediate stage (BCLC B), advanced stage (BCLC C), and terminal stage (BCLC D).

Surgery (liver resection or liver transplantation) represents the main curative treatment option for patients with HCC. Ideal candidates for liver surgery are those with single tumors and compensated cirrhosis, while liver transplantation is generally recommended for patients with multifocal disease and/or decompensated cirrhosis. Thermal ablation is currently recommended for early-stage HCC patients (≤ 2 cm), as well as those 2-4 cm lesions not suitable for surgical resection due to anatomical reasons and/or patient conditions. Since HCC tumors are hypervascular and derive most of their blood supply from the hepatic artery, intra-arterial therapy represents another mainstay of HCC treatment. This involves the direct intra-arterial injection of particles +/- chemotherapeutic agents, within the tumor vascularity. In general, this is categorized into bland particle embolization (TAE), chemoembolization (conventional trans-arterial chemoembolization (cTACE) or drug-eluting bead (DEB)-TACE), and radioembolization. Systemic therapy is the preferred treatment modality in the advanced stage and in intermediate stage patients who do not qualify for local therapies. Survival of patients treated with systemic agents has significantly improved over time and with the approval of six treatment regimens by EMA and 8 regimens by FDA sequential therapy should be routinely considered for patients with advanced HCC.

To ensure that the individual patient is matched with the optimal therapy, clinical decision making in HCC patients requires a multidisciplinary team, that longitudinally re-evaluates and adapts therapeutic strategies. While local therapies remain the mainstay of early disease stages, there is currently a paradigm shift in patients with intermediate HCC. In light of the significant progress in the systemic treatments, a critical review of the indication for locoregional therapies is mandatory. Recent studies have provided evidence that mOS with TACE is significantly worse in unselected patient populations compared to selected patients with maintained liver function and small tumors (mOS < 20 months vs. 30-45 months). Current guidelines therefore recommend super-selective TACE in patients with liver-limited disease, a tumor size of < 7 cm, no MVI, a preserved liver function, and a good Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status. Prognostic scores, such as the hepatoma arterial-embolization prognostic (HAP) score, may also help to select patients that are most likely to be benefit.

The selection of systemic therapy for an individual patient will be influenced by several factors including efficacy and toxicity, and the presence of contraindications or predictive factors. In general patients should have Child Pugh A liver disease and a ECOG performance status of 0-1, consistent with the population in which the evidence base was generated. For most patients, combination therapy including a PD1/PD-L1 inhibitor will represent the first-line treatment of choice. Hence, the combinations of both atezolizumab plus bevacizumab, and durvalumab plus tremelimumab, if approved by FDA and EMA, may be considered. The lack of proven OS benefit for the combination of atezolizumab plus cabozantinib and lenvatinib plus Pembrolizumab, makes this a less attractive option and both regimes will most likely not approved by FDA and EMA. Although atezolizumab plus bevacizumab was associated with a higher response rate and more impressive HR than durvalumab plus tremelimumab, cross-trial comparisons are unreliable due to distinct patient populations, and both regimens should be considered as effective first-line options. Additional considerations include the side effect profile; for example, bevacizumab is associated with an increased risk of variceal hemorrhage and upper endoscopy is recommended to ensure varices are adequately treated. The HIMALAYA trial did not mandate EGD, and no variceal bleeding was reported, but it should be noted that patients with advanced portal vein thrombosis classified as Vp4 were excluded from the HIMALAYA, but not from the IMbrave 150 trial. Thus, for those deemed to be at risk of bleeding, the dual checkpoint regimen may be preferred. Regarding QoL assessment a significant delay in deterioration of patient reported outcomes for atezolizumab/bevacizumab compared to sorafenib was reported, but equivalent data for durvalumab plus tremelimumab have not yet been released. To date, no validated predictive markers have been identified for ICI therapy in HCC. Despite the success of recent trials, some patients bear contraindications to ICI therapy; these include patients suffering from severe autoimmune disorders, or patients living with an essential organ transplant. For these patients, treatment with single agent sorafenib or lenvatinib are appropriate first-line agents. The high response rate and long survival of 19 months in the LEAP-002 study for lenvatinib can be considered when choosing a first-line strategy.

In the second-line setting, the only evidence-based sequences are for regorafenib, cabozantinib or ramucirumab following first-line sorafenib. There are no meaningful differences in efficacy for any of these drugs evaluated in the second-line setting and the best treatment sequences of the available drugs have not been established. To date second-line therapy after lenvatinib or ICI-based combinations has not been systematically evaluated, but trials are ongoing to (partially) fill this evidence gap. In the meantime, international guidelines recommend the use of approved drugs following ICI-based combinations and lenvatinib, and prospective data collection or registries may provide further data in due course.

NOTAS

Therapeutic advances in the management of advanced cholangiocarcinoma

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

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.

The development of targeted therapies is significantly impacting the care and management of patients with advanced iCCA [11;12], for whom inhibitors of fibroblast growth factor receptor (FGFR) fusions [13-24] and isocitrate dehydrogenase (IDH)1 mutations [25] are now a reality. Alternative potential targets for future “Precision Medicine” strategies in BTC may include chromatin remodelling genes (ARID1, BAP1 and PBRM1) and other aberrations such as BRAF and RNF43 mutations, HER2 and HER3 amplifications or NTRK fusions [26-30]. Recent data does also support the use of dabrafenib and trametinib in BRAF V600E-mutated biliary tract tumours [31].

Latest data on targeted therapies will be presented.

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. Valle JW, Lamarca A, Goyal L, et al. New Horizons for Precision Medicine in Biliary Tract Cancers. *Cancer Discov.* 2017;10:8290.
12. Lamarca A, Barriuso J, McNamara MG, et al. Molecular targeted therapies: Ready for "prime time" in biliary tract cancer. *J Hepatol.* 2020;(20):10.
13. 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.
14. 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.
15. 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.
16. Milind Javle, et al. Updated results from a phase II study of infigratinib (BGJ398), a selective pan-FGFR kinase inhibitor, in patients with previously treated advanced cholangiocarcinoma containing FGFR2 fusions. *Annals of Oncology, Volume 29, Issue suppl_8, October 2018, mdy424.030, https://doi.org/10.1093/annonc/mdy424.030 . 2018.*
17. F Meric-Bernstam et al. Efficacy of TAS-120, an irreversible fibroblast growth factor receptor (FGFR) inhibitor, in cholangiocarcinoma patients with FGFR pathway alterations who were previously treated with chemotherapy and other FGFR inhibitors. *ESMO Annual Meeting 2018, Annals of Oncology, Volume 29, Issue suppl_5, 1 June 2018, mdy149, https://doi.org/10.1093/annonc/mdy149 . 2018.*
18. B Tran et al. Efficacy of TAS-120, an irreversible fibroblast growth factor receptor inhibitor (FGFRi), in patients with cholangiocarcinoma and FGFR pathway alterations previously treated with chemotherapy and other FGFRi's. *Annals of Oncology, Volume 29, Issue suppl_9, November 2018, mdy432.007, https://doi.org/10.1093/annonc/mdy432.007 . 2018.*
19. Mazzaferro Ve. 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.*
20. 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.
21. James M.Cleary, et al. Safety and efficacy of the selective FGFR inhibitor debio 1347 in phase I study patients with FGFR genomically activated advanced biliary tract cancer (BTC). *Journal of Clinical Oncology 2018 36:4_suppl, 447-447 . 2018.*
22. 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.
23. 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.
24. 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.*

Futuro: Inteligencia artificial aplicada a la salud, ¿hacia dónde vamos?

Humberto Bustince. *Ciencia de la Computación e Inteligencia Artificial, Universidad Pública de Navarra, Pamplona. España*

La inteligencia artificial se ha convertido en un elemento de gran importancia en la sociedad actual. En Medicina, en particular, la inteligencia artificial se ha transformado en una herramienta clave tanto para la mejora de procesos ya existentes como para el desarrollo de nuevos tratamientos, fármacos o estudios.

Sin embargo, y precisamente por su propia extensión, el de inteligencia artificial es un concepto que, en ocasiones, resulta nebuloso. En muchos casos, y no solo en medicina, la inteligencia artificial aparece rodeada de un aura casi mágica, como si fuera una panacea definitiva para la solución de todo tipo de problemas en un plazo breve.

En esta charla pretendemos ofrecer una visión realista de la inteligencia artificial desde la investigación en la propia inteligencia artificial. Una imagen de dónde estamos, dónde podemos llegar y qué implica todo ello para la medicina. En particular, discutiremos el tan manido término de medicina personalizada, para tratar de entender sus enormes posibilidades pero también sus limitaciones, que surgen del propio estado del arte de la inteligencia artificial.

Con este propósito, empezaremos analizando la relevancia de los datos, puesto que sin los datos la inteligencia artificial no es posible. En este sentido, surgen dos problemas claves desde el punto de vista de la medicina:

1. La necesidad de datos de calidad
2. La necesidad de proteger los datos

Veremos cómo la explotación de datos de calidad es la que permite el desarrollo de soluciones y, en particular, la llave que abre el camino hacia la medicina personalizada.

MEDICINA PERSONALIZADA

Pero, ¿qué es la medicina personalizada o de precisión? Podemos entenderla de forma general como el desarrollo de tratamientos y la prevención de enfermedades teniendo en cuenta la variabilidad individual de los genes, el entorno y el estilo de vida de cada persona. Por tanto, desde el punto de vista de la inteligencia artificial, se trata de la aplicación de técnicas de procesamiento de datos y algoritmos inteligentes para extraer información a partir de una gran variedad de datos de muy diferentes naturalezas.

¿Cómo aplicar la e-oncología a la investigación en cáncer?

E. González Flores. *Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada. España*

1. Introducción

La **Estrategia Nacional del Cáncer**, presta especial interés al asentamiento de la Medicina de Precisión y el impulso a la atención multidisciplinar y en red. Dentro de sus cinco grandes líneas estratégicas se incluyen: Datos e información del cáncer e Investigación. España dispone desde 2019 de una estrategia nacional de I+D+i en Inteligencia Artificial (IA). La presente Estrategia Española de I+D+I en IA se configura como el elemento troncal de una visión de I+D+I propia clave para el desarrollo del marco europeo denominado “Plan Coordinado de la IA”, aprobado a finales de 2018. Además, se alinea con los esfuerzos dirigidos al cumplimiento de los objetivos de desarrollo sostenible marcados en el Plan de Acción para la Implementación de la Agenda 2030 en España. La atención sanitaria oncológica se considera un sector que se beneficiaría enormemente de la IA y es una de las áreas de enfoque clave del Plan Coordinado de la IA. Por otro lado permitirá desarrollar nuevos medicamentos y fomentar la medicina personalizada así como mejorar la calidad de vida del paciente oncológico.

A nivel autonómico, en Andalucía “La Fundación Pública Andaluza Progreso y Salud” (FPSA) es una organización dependiente de la Consejería de Salud y Familias de la Junta de Andalucía que presta servicio al Sistema Sanitario Público Andaluz (SSPA) y entre sus tres grandes líneas de actividad destaca la Línea TIC, de Tecnologías de la Información y la Comunicación. La FPSA ha integrado dos de sus áreas de trabajo en la recién constituida **Plataforma de Medicina Computacional del Sistema Sanitario Público de Andalucía**, destinada a la investigación de las enfermedades desde la perspectiva de la ciencia de datos. Se trata de una plataforma destinada a apoyar y promover la innovación en el manejo del big data biomédico dentro del sistema de salud, incluyendo áreas de trabajo como la genómica, la imagen médica y los datos clínicos con la idea de favorecer una medicina más personalizada que mejore y optimice la atención al paciente y haga más sostenible al sistema sanitario público.

La Plataforma de Medicina Computacional se estructura en cuatro líneas de trabajo: desarrollo de aplicaciones biomédicas; sistemas inteligentes y ciencia de datos; bioinformática traslacional; y big data; todas ellas trabajarán en sinergia desde distintas perspectivas sobre los datos que se producen en el sistema de salud, principalmente datos genómicos, clínicos y de imagen médica. El fin último es desarrollar nuevas vías para mejorar el diagnóstico, pronóstico y la decisión del tratamiento, promoviendo así una medicina de precisión, sostenible y equitativa.

Dentro del SSPA, la **Compra Pública Innovadora (CPI)** es una herramienta capaz de mejorar sustancialmente la calidad de los servicios sanitarios a través del desarrollo de soluciones tecnológicas innovadoras que reviertan en la calidad del servicio a los usuarios. El sector salud es muy propicio para la implantación de una estrategia de CPI dado el importante margen de tecnificación e innovación en los procesos sanitarios y el gran número de usuarios sobre los cuales pueden testarse los resultados de las investigaciones.

Dentro de la CPI se incluye el “proyecto de Biopsia líquida”: Este proyecto pretende diseñar e implantación un protocolo clínico integral para la determinación de biomarcadores sanguíneos (CTCs, exosomas, miRNA y ADN libre) que irá desde la recogida de muestra hasta la decisión clínica. La generación del prototipo se centrará en pacientes oncológicos afectados de tumores sólidos de mama y colon en estadios tempranos y metastásicos (eventualmente pulmón, próstata y páncreas).

Por otro lado el “Servicio Regional de Patología Digital (PADIGA)” persigue desarrollar y validar un modelo integrado de servicio de Anatomía Patológica digital en red, que una vez demostrada su efectividad y eficiencia en una versión piloto de región sanitaria, pueda extenderse al conjunto del SSPA.

El **ibs. GRANADA** se sitúa en el marco de colaboración entre la Universidad de Granada y los Hospitales Universitarios de Granada. Cuenta , entre otras, con la Plataforma de Bioinformática: esta plataforma de nueva creación pone a disposición de los investigadores avanzadas técnicas estadísticas y de minería de datos, y métodos actualizados de biología computacional que permiten llevar a cabo una gestión eficiente de los datos biológicos y médicos, incluyendo herramientas para adquirir, almacenar, organizar, analizar o visualizar tales datos. El área de Oncología, está constituida por 15 grupos de investigación, en torno a los cuales se agrupan más de 200 investigadores.

2. Investigación clínica y e-oncología

La aplicación de la e-Oncología ha sido notable en el desarrollo de la Investigación clínica con la incorporación de plataformas que permiten acceder a los distintos ensayos clínicos del territorio nacional favoreciendo así la equidad y el acceso a la Investigación de los pacientes oncológicos .

En este sentido **MatchTrial** forma parte de la empresa tecnológica Science4Tech cuyo objetivo principal es contribuir a la investigación científica mediante soluciones digitales inteligentes que permitan acelerar el desarrollo de nuevos tratamientos clínicos. MatchTrial es la primera solución móvil gratuita dirigida a pacientes con cáncer que ofrece todos los ensayos clínicos oncológicos activos en España. A través de la tecnología, pone a disposición de pacientes y médicos más de 800 ensayos clínicos oncológicos de una forma rápida y sencilla. El objetivo es agilizar la inclusión de pacientes en ensayos clínicos para que la ciencia siga avanzando.

Trialing es una startup de salud digital que está cambiando de manera disruptiva el modo en el que los médicos buscan ensayos clínicos para sus pacientes para poder ofrecerles el mejor tratamiento posible. El diseño de algoritmos para el manejo de datos complejos y desestructurados, y el desarrollo de un software con un sistema de búsqueda novedoso, intuitivo y altamente especializado, hace que Trialing sea una solución única. Basado en un modelo B2B con la industria farmacéutica, Trialing es gratuita para profesionales sanitarios, y se está convirtiendo en una herramienta de uso periódico por parte de médicos especialistas en Oncología Médica

3. Aplicaciones de e-oncología en Investigación

La IA ya ha tenido un impacto significativo en el cuidado de la salud y seguirá revolucionando la medicina. El potencial es tremendo y tiene aplicaciones en la investigación, detección, diagnóstico, tratamiento y seguimiento del cáncer. La IA también tiene el potencial de disminuir los costos y las disparidades en el cuidado de la salud. Se han desarrollado varias herramientas que aprovechan el conjunto diverso de datos médicos (incluidos los resultados de texto libre, de laboratorio y de imágenes, imágenes radiológicas y datos ómicos). Con estos objetivos en mente, se necesita más investigación para continuar y garantizar la validez analítica y clínica.

Un reciente artículo revisa las principales aplicaciones de la IA en investigación oncológica

- Aplicaciones actuales de la IA en imágenes oncológicas y perspectivas futuras sobre cómo puede impactar aún más en la atención médica. En los últimos años, los investigadores elaboraron herramientas de IA para que las técnicas de obtención de imágenes del cáncer sean más rápidas, más precisas e incluso más informativas.
- IA para predecir parámetros clínicamente relevantes: los factores de riesgo, las complicaciones del tratamiento, la respuesta a la terapia y la supervivencia.
- Herramientas impulsadas por IA que mejoran la precisión del diagnóstico del cáncer.
- IA para reducir los costos y el tiempo en la investigación del cáncer, como el descubrimiento de fármacos y la selección de pacientes para ensayos clínicos.
- IA y medicina personalizada: casos en los que la IA puede mejorar la medicina personalizada desde la genómica hasta una perspectiva más amplia.

Scarpa y col realizan una revisión analizando los dispositivos basados en IA que ya han obtenido la aprobación oficial por FDA. En general, la aplicación de los dispositivos aprobados por la FDA no ha sido concebida como un sustituto del flujo de trabajo de análisis/diagnóstico clásico, sino que está pensada como una herramienta integradora, para ser utilizada en casos seleccionados, y representa potencialmente el paso decisivo para mejorar la gestión de pacientes con cáncer

En total, la búsqueda documentó la presencia de 71 dispositivos asociados a la IA que ya recibieron una aprobación oficial de la FDA. El campo relacionado con la oncología que cuenta con la mayor cantidad de dispositivos de IA es la radiología del cáncer, con la mayoría de los dispositivos aprobados (54,9 %), le sigue patología (19,7%), oncología radioterápica (8,5%), gastroenterología (8,5%), oncología clínica (7,0%) y ginecología (1,4%). La gran mayoría de los dispositivos aprobados (>80%) se referían al área compleja del diagnóstico del cáncer.

El diagnóstico del cáncer representa clásicamente el punto de partida necesario para diseñar enfoques terapéuticos y manejo clínico apropiados, y su refinamiento basado en IA representa un logro muy importante. Además, esto indica que los desarrollos futuros de la IA también deberían considerar horizontes inexplorados pero fundamentales en este panorama, incluido el descubrimiento de fármacos, la administración de terapias y las estrategias de seguimiento.

En cuanto a los diferentes tipos de tumores que pueden investigarse mediante la adopción de estos dispositivos, la mayoría de ellos han sido concebidos para ser aplicados a un amplio espectro de neoplasias sólidas (cáncer en general, 33,8%). El tumor específico que cuenta para el mayor número de dispositivos de IA es el cáncer de mama (31,0 %), seguido del cáncer de pulmón y próstata (8,5 % cada uno), el cáncer colorrectal (7,0 %), los tumores cerebrales (2,8 %) y otros (6 tipos), 1,4% cada uno). En el futuro, se deben tener en cuenta tipos de tumores adicionales, incluidos los tumores raros que aún sufren la falta de enfoques estandarizados.

En relación a los tumores gastrointestinales, en las últimas décadas, el uso de IA en procedimientos endoscópicos es un avance significativo en la medicina moderna. Actualmente, el diagnóstico de varios cánceres gastrointestinales se basa en la interpretación manual de imágenes radiográficas por radiólogos y varias imágenes endoscópicas por endoscopistas. Esto puede generar variabilidad en el diagnóstico, ya que requiere concentración y experiencia clínica en el campo. La IA que utiliza algoritmos de aprendizaje automático o profundo puede proporcionar un análisis de imágenes automático y preciso y, por lo tanto, ayudar en el diagnóstico.

4. Perspectivas futuras

Para determinar una mejora decisiva en el manejo de pacientes con cáncer, el crecimiento de la IA debería seguir patrones integrales y multidisciplinarios. Esto representa una de las oportunidades más importantes que brinda la IA, que permitirá la correcta interacción e integración de áreas relacionadas con la oncología en un paciente específico, haciendo posible los desafiantes propósitos de la medicina personalizada.

Una de las expectativas más prometedoras para la IA es la posibilidad de integrar datos diferentes y compuestos derivados de enfoques multiómicos para pacientes oncológicos. Las herramientas prometedoras de la IA podrían ser las únicas capaces de gestionar la gran cantidad de datos de diferentes tipos de análisis, incluida la información derivada de la secuenciación de ADN y ARN. En esta línea, la reciente publicación de los estándares y directrices del American College of Medical Genetics para la interpretación de las variantes de secuencia ha fomentado una nueva ola de desarrollo de IA, con oportunidades innovadoras en oncología de precisión.

Sin embargo, la falta de información veraz sobre el terreno derivada de repositorios de datos de salud protegidos todavía representa un cuello de botella en la evaluación de la precisión de las aplicaciones de IA para la toma de decisiones clínicas.

La IA ya se ha introducido en la práctica clínica oncológica, pero se deben garantizar esfuerzos continuos y crecientes para permitir que la IA exprese todo su potencial. La creación de puntos de vista de desarrollo multidisciplinarios/integradores, la comprensión inmediata de la importancia de todas las neoplasias, incluidos los tumores raros, y el apoyo continuo para garantizar su crecimiento representan en este momento los desafíos más importantes para finalizar la “revolución de la IA” en oncología.

Tratamiento actual del cáncer epidermoide de canal anal y expectativas de futuro

Ana Fernández Montes. *Complejo Hospitalario Universitario de Ourense*

1. Definición

El cáncer anal se refiere a los tumores de canal anal y margen anal, entendiéndose como tumores de margen anal aquellos que se localizan en los 5 cms adyacentes al margen anal. Aquellos más allá de 5 cms serán clasificados como tumores cutáneos.¹ Se agrupan bajo la misma entidad derivado de que su tratamiento es similar. En estas localizaciones nos encontramos diferentes histologías entre las que destacan la escamosa (ESC), los adenocarcinomas y los tumores neuroendocrinos. Centraremos específicamente en esta revisión la histología ESC.

2. Incidencia y epidemiología

El cáncer anal es una entidad infrecuente y rara que representa <1% de los tumores diagnosticados, con una incidencia anual de 0.5-2 por cada 100.000 habitantes. Su incidencia se encuentra en alza globalmente en Europa, Estados Unidos y Australia, sin embargo en España la tendencia es a la estabilidad.²

Los principales factores de riesgo para su desarrollo incluyen la inmunosupresión y la infección por el virus del papiloma humano (VPH), así como el sexo anal y la promiscuidad.^{3,4}

La probabilidad de desarrollar un cáncer anal se incrementa 19 veces más que la población general en caso de ser VIH+ y más en aquellos cuyas infecciones perduren más de 15 años frente a aquellos infectados 5 años o menos.⁵

3. Tratamiento de la enfermedad localizada

Dada su particular localización, estamos ante una de las localizaciones en donde más hemos asistido a la estrategia de preservación de órgano, derivado de la gran alteración de la calidad de vida que conllevan las amputaciones abdomino- perineales (AAP). Por todo ello es esencial la valoración de los pacientes en el seno de un comité multidisciplinar. A pesar de que existen pocos pacientes cT1N0 incluidos en los estudios, la estrategia de preservación se recomienda para todos los estadios.

El estándar de tratamiento viene de la mano de la combinación de quimiorradioterapia (QT/RDT) con 5-Fluorouracilo (5FU) y Mitomicina C (MMC), estrategia que obtiene una regresión tumoral completa en el 80-90% de los casos, con un 15% de fallos locorregionales.⁶

Los principales estudios pivotaes se resumen en la Tabla 1.

Tal y como se expone ningún estudio ha conseguido demostrar el papel de la quimioterapia de consolidación, ni la superioridad del cisplatino (CDDP) frente a MMC. Destacar que las dosis de MMC en cada estudio varía, oscilando de 10, 12 a 15 mg/m², y a su vez que no existe tampoco una dosis de RDT estándar, oscilando desde 45 Gy hasta 59 Gy.

Ensayo	Fase	N	Criterios Inclusión	Ramas de Tratamiento	Fallo locorregional	Intervalo libre colostomía	SLR	SG
UKCCR ⁷	III	495	T2-4 Nx M0-1	Brazo 1: 45 Gy RDT Brazo 2: MMC/5FU y RDT	59% vs 36% (p:<0.001)			
EORTC 22861 ⁸	III	110	T3-4NxM0 T1-2N1- 3M0	Brazo 1:45Gy y boost 15Gy Brazo 2: 45Gy y boost 15 Gy con MMC/5FU	50% vs 68% (p:0.02)	5 años 40 % vs 72% (p:0.002)		5 años 54% vs 58% (p:NS)
RTOG / ECOG 87- 04 ⁹	III	310	TxNxM0	Brazo1: 45-50.4Gy con 5Fu Brazo 2 :45-50.4Gy con MMC/5FU			73% vs 51% (p:0.0003)	4 años (NS)
RTOG 98- 11 ¹⁰	III	682	T2-4N0- 1M0	Brazo 1: 45-59Gy con 5FU/MMC Brazo 2: 45-59Gy con 5FU /CDDP	5 años 20% vs 26.4% (NS)	5 años 20% vs 26.4% (NS)	5 años 67.8%vs 57.8% (p:0.006)	5 años 78.3% vs 70.7% (p:0.026)
ACT II ¹¹	III	940	TxNxM0	Brazo 1: 50.4 Gy con 5FU/MMC Brazo 2: 50.4Gy con 5FU/CDDP Brazo 3: 2 ciclos mantenimiento 5FU/CDDP Brazo 4: 2 ciclos de mantenimiento 5FU/MMC	3 años NS		3 años 1 vs 2: NS 3 vs 4: NS	3 años NS

SLR: supervivencia libre de recaída; SG: supervivencia global

¿Qué otras opciones han sido testadas en enfermedad localizada?

Los niveles de evidencia sobre nuevas estrategias en enfermedad localizada proceden de estudios Fase II.

Quizá el más interesante de cara a su extrapolación clínica, procede de un estudio Fase II que viene a indicar que la capecitabina es extrapolable al empleo de 5FU.¹²

A su vez oxaliplatino en combinación con capecitabina ha sido evaluado en un estudio Fase II, con 20 pacientes demostrando que es un esquema seguro, con una tasa de respuestas completas (RC) del 100% y un intervalo libre de colostomía a 3 años del 90%.¹³

Finalmente, desde el punto de vista de la RDT, un estudio Fase II ha demostrado una reducción de la toxicidad a favor de la RDT de intensidad modulada (IMRT) comparado con controles históricos del estudio RTOG98-11.¹⁴

¿Qué futuro nos espera en enfermedad localizada?

Las direcciones de futuro en enfermedad localizada vienen de la mano de incorporar la inmunoterapia y reducir la dosis de radioterapia a administrar en estadios más precoces.

4. Enfermedad metastásica

La SG a 5 años en enfermedad diseminada se estima que es del 30-35%, y este estadio se va a nutrir de un 10-20% que van a experimentar una recaída de estadios previos y un 10% que van a debutar metastásicos, siendo la diseminación metastásica más frecuente en ganglios para-aórticos e hígado, siendo menos frecuentes las diseminaciones pulmonares, óseas y en peritoneo.⁶

Globalmente el tratamiento más aceptado es la combinación de CDDP/5FU, a pesar de que el nivel de evidencia que lo sustenta es pobre.^{15,16}

El trabajo más interesante a destacar en los últimos tiempos equiparó la combinación 5FU/CDDP a una combinación con carboplatino y paclitaxel semanal. Este estudio fase II incluyó 91 pacientes y si bien la tasa de respuestas fue similar entre ambas ramas (57% vs 59%), la supervivencia libre de progresión (SLP) y la SG favorecieron el brazo de carboplatino y paclitaxel. Así se constató una SLP de 8.1 vs 5.7 meses y una SG de 20 vs 12.3 meses, estableciendo esta combinación como una opción terapéutica a considerar.¹⁷

Por otro lado dada la escasez de opciones terapéuticas, se han investigado tripletes con docetaxel, CDDP y 5FU (DCF), en estudios Fase II, tanto en esquema de dosis completas (docetaxel 75 mg/m²) como en esquema modificado DCFm (docetaxel 40 mg/m²), mostrando una SLP a 12 meses del 47%, pero un perfil de toxicidad más favorable al esquema de dosis reducidas (83% vs 53% de efectos secundarios grado 3-4). Por todo ello el DCFm puede representar otra opción en primera línea de metastásica.¹⁸

Recientemente se han comunicado resultados negativos sobre la combinación de DCFm con atezolizumab.¹⁹

¿Qué otras opciones terapéuticas han sido testadas en enfermedad avanzada?

El tratamiento con anti-EGFR ha sido testado en 56 pacientes que habían recibido al menos una línea de tratamiento previamente, con una TR del 41%, una SLP de 4.3 meses y una SG de 16 meses.²⁰

Por otro lado, tanto pembrolizumab como nivolumab han sido evaluados en sendos estudios Fase II, en pacientes politratados.

Por un lado pembrolizumab demostró una TR del 17% y un control de enfermedad del 43% con una mediana de duración de respuesta corta de 3 meses y una SG de 9.3 meses en.²¹

Nivolumab, por otro lado demostró en otro trabajo con 37 pacientes una TR del 24%.²²

Más recientemente el estudio CARACAS, Fase II evaluó la combinación de avelumab solo o combinado con cetuximab, en 30 pacientes con un mayor control de enfermedad a favor de la combinación.²³

Conclusión

A pesar del desarrollo de una investigación creciente en tumores de canal anal no hemos asistido a ningún avance en enfermedad localizada más allá de incorporar la IMRT y sustituir 5FU por capecitabina.

En enfermedad avanzada, lo primero que hay que tener en cuenta es que la evidencia procede de estudios Fase II con pocos pacientes.

Disponemos de dos nuevas alternativas en primera línea como el carboplatino/paclitaxel semanal y el DCFm.

En pacientes refractarios se pueden considerar opciones como inmunoterapia y fármacos antiEGFR.

REFERENCIAS

1. Welton ML, Steele SR, Goodman KA, et al. Anus. In: AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed, Amin MB (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.275.
2. Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J et al. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol*. 2017 Jun 1;46(3):924-938.
3. Daling JR, Weiss NS, Hislop TG et al. Sexual practices, sexually transmitted diseases, and the incidence of anal cancer. *N Engl J Med*. 1987 Oct 15;317(16):973-7.
4. Frisch M, Glimelius B, van den Brule AJ et al. Sexually transmitted infection as a cause of anal cancer. *N Engl J Med*. 1997 Nov 6;337(19):1350-8.
5. Crum-Cianflone NF, Hullsiek KH, Marconi VC et al. Anal cancers among HIV-infected persons: HAART is not slowing rising incidence. *AIDS*. 2010 Feb 20;24(4):535-43.
6. Rao S, Guren MG, Khan K et al. Anal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2021 Sep;32(9):1087-1100.
7. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet*. 1996 Oct 19;348(9034):1049-54.
8. Bartelink H, Roelofsens F, Eschwege F et al. Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol*. 1997 May;15(5):2040-9.
9. Flam M, John M, Pajak TF et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *J Clin Oncol*. 1996 Sep;14(9):2527-39.
10. Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA et al. Long-term update of US GI intergroup RTOG 98-11 phase III trial for anal carcinoma: survival, relapse, and colostomy failure with concurrent chemoradiation involving fluorouracil/mitomycin versus fluorouracil/cisplatin. *J Clin Oncol*. 2012 Dec 10;30(35):4344-51.
11. James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 x 2 factorial trial. *Lancet Oncol*. 2013 May;14(6):516-24.
12. Glynne-Jones R, Meadows H, Wan S et al. EXTRA--a multicenter phase II study of chemoradiation using a 5 day per week oral regimen of capecitabine and intravenous mitomycin C in anal cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008 Sep 1;72(1):119-26.
13. Eng C, Jácome AA, Das P et al. A Phase II Study of Capecitabine/Oxaliplatin With Concurrent Radiotherapy in Locally Advanced Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *Clin Colorectal Cancer*. 2019 Dec;18(4):301-306.
14. Kachnic LA, Winter KA, Myerson RJ et al. Long-Term Outcomes of NRG Oncology/RTOG 0529: A Phase 2 Evaluation of Dose-Painted Intensity Modulated Radiation Therapy in Combination With 5-Fluorouracil and Mitomycin-C for the Reduction of Acute Morbidity in Anal Canal Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2022 Jan 1;112(1):146-157.
15. Faivre C, Rougier P, Ducreux M et al. Carcinome épidermoïde métastatique de l'anus: étude rétrospective de l'efficacité de l'association de 5-fluoro-uracile en perfusion continue et de cisplatine [5-fluorouracile and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer]. *Bull Cancer*. 1999 Oct;86(10):861-5. French.
16. Jaiyesimi IA, Pazdur R. Cisplatin and 5-fluorouracil as salvage therapy for recurrent metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Am J Clin Oncol*. 1993 Dec;16(6):536-40.
17. Rao S, Sclafani F, Eng C et al. International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II Trial of Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Anal Cancer: InterAACT. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 1;38(22):2510-2518.

REFERENCIAS

18. Kim S, François E, André T et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2018 Aug;19(8):1094-1106.
19. Kim, S.; Ghiringhelli, F.; De La Fouchardiere, C. et al.. Atezolizumab plus modified DCF (docetaxel, cisplatin, and 5-fluorouracil) as first-line treatment for metastatic or locally advanced squamous cell anal carcinoma: A SCARCE-PRODIGE 60 randomized phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2022, 40 (Suppl. S16), 3508
20. Rogers JE, Jácome AAA, Ohinata A et al.. Outcomes with anti-EGFR monoclonal antibodies in metastatic and recurrent anal squamous cell carcinoma. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2020 Oct;20(10):901-908
21. Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Ann Oncol.* 2017 May 1;28(5):1036-1041.
22. Morris VK, Salem ME, Nimeiri H et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2017 Apr;18(4):446-453.
23. Lonardi S, Prete AA, Morano F et al. Randomized phase II trial of avelumab alone or in combination with cetuximab for patients with previously treated, locally advanced, or metastatic squamous cell anal carcinoma: the CARACAS study. *J Immunother Cancer.* 2021 Nov;9(11):e002996.

NOTAS

Controversias en el manejo de la enfermedad peritoneal de origen colorrectal

Cristina Grávalos y Donatello Delcuratolo. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid, España

Las metástasis peritoneales (PM) son, después del hígado y el pulmón, la localización más frecuente de metástasis del cáncer colorrectal (CCR)¹. Se producen por perforación, invasión de todas las capas de la pared del colon-recto o manipulación y rotura tumoral durante la cirugía. Por cualquiera de estos mecanismos, las células tumorales se implantan, proliferan y forman nódulos en la cavidad peritoneal y, a veces, causan también infiltración visceral².

Aunque las cifras varían entre las distintas series, se estima que un 4-8% de los CCRm presentan PM en el momento del diagnóstico inicial (síncronas) y más del 20% de los pacientes las desarrollarán a lo largo de la evolución de la enfermedad³. De los pacientes con PM, un 33%-50% tendrán solo enfermedad limitada al peritoneo.

Las PM, o carcinomatosis peritoneal, se diagnostican con más frecuencia en pacientes con tumores de colon derecho, histología mucinosa, de células en anillo de sello o pobremente diferenciados. Los tumores T4, N2 o/y perforados también favorecen el desarrollo de PM. En cuanto a las características moleculares, los CCR metastásicos BRAF v600E mutado tienen mayores probabilidades de PM.^{4,5}

Clásicamente, las PM eran consideradas como una situación irreversible, con un pronóstico adverso a corto plazo y producían un deterioro rápido del paciente, asociándose a desnutrición, dolor abdominal, cuadros obstructivos y ascitis. El tratamiento estándar era exclusivamente paliativo⁶ y las supervivencias cortas [supervivencia global mediana (SGm) < 6 meses sin quimioterapia y ≈12 meses con quimioterapia sistémica (QTS)]¹. La cirugía citorrreductora (CRS), generalmente combinada con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), ha supuesto una verdadera revolución en el abordaje de las PM. Esta estrategia terapéutica se basa en un cambio de paradigma al considerar las PM como una manifestación locorregional del CCR en vez de una enfermedad diseminada generalizada y actualmente es el tratamiento estándar de pacientes seleccionados.

La CRS consiste la peritonectomía, asociada con resección de vísceras contiguas si es preciso, con la finalidad de eliminar toda la enfermedad macroscópica en el abdomen y pelvis o, si no es posible la resección R0, obtener una enfermedad tumoral residual mínima⁷. En la HIPEC se administran fármacos citotóxicos directamente en la cavidad peritoneal, donde alcanzan elevadas concentraciones al mismo tiempo que se limita la toxicidad sistémica por la presencia de la barrera plasma-peritoneo⁸. La hipertermia incrementa la acción citotóxica de los fármacos directamente u otros por mecanismos relacionados con el calor⁹. Los dos citostáticos más empleados con PM de CCR son el oxaliplatino y la mitomicina C (MMC)¹⁰.

FACTORES PRONÓSTICOS Y SELECCIÓN DE LOS PACIENTES

Las PM de cáncer de recto tienen peor evolución. En cuanto al perfil molecular del tumor primario, diversos estudios coinciden en que la mutación de BRAFV600 es un factor pronóstico adverso, mientras que no existe consenso absoluto sobre el impacto de las mutaciones de RAS (KRAS y NRAS) en la supervivencia.

El Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI) es clave en la evaluación de los pacientes. Se calcula añadiendo el valor de cada una de las 13 regiones en que se divide la cavidad peritoneal, según el tamaño de la afectación peritoneal en cada una de ellas, y varía entre 1 y 39. Se puede cuantificar por pruebas de imagen, laparoscopia o durante la propia CRS. Los mejores resultados de la CRS se consiguen con $PCI \leq 10$ y son malos si $PCI > 20$. Por eso, la mayoría de los grupos consideran como contraindicación un $PCI > 20$ ¹¹. También son de utilidad otras escalas pronósticas, como el Peritoneal Surface Disease Severity Score (PSDSS), el PSDSS modificado (que tiene en cuenta la presencia/ ausencia de mutaciones de KRAS), o las puntuaciones COMPASS, mCOREP o BIOSCOPE (que incluye las mutaciones de BRAF).^{12,13}

La calidad de la CRS es otro factor pronóstico importante. El Completeness of Cytoreduction Score (CCS) clasifica la enfermedad residual post-CRS en 4 grupos: CCS-0 = no lesiones visibles residuales en peritoneo; CCS-1 = nódulos residuales < 2.5 mm; CCS-2 = nódulos residuales de 2.5-25 mm; y CCS-3 = nódulos tumorales > 25 mm o confluencia de nódulos irresecables en cualquier lugar del abdomen o pelvis¹⁴. La cirugía solo debería realizarse si se puede conseguir una citorreducción completa CCS 0-1.^{15,16}

La selección de los pacientes candidatos a CRS + HIPEC es clave para conseguir los mejores resultados y reducir la morbimortalidad. Los pacientes deben tener buen estado general, ausencia de comorbilidades relevantes y enfermedad aparentemente resecable por pruebas de imagen o laparoscopia. La edad de < 70 -75 años es un criterio relativo y se tendrá en cuenta la edad biológica más que la cronológica.

La decisión sobre la posible indicación de CRS +/- HIPEC debe ser adoptada por el Comité multidisciplinar y los pacientes serán remitidos a Unidades expertas en el tratamiento de las neoplasias de la superficie peritoneal (PSM) donde serán valoradas en su propio Comité multidisciplinar teniendo en consideración todos los factores pronósticos comentados incluido la localización del tumor primario y sus características histológicas y moleculares.

CONTROVERSIAS

La CRS, combinada generalmente con HIPEC, aumenta la supervivencia y puede curar a pacientes seleccionados. Muchos pacientes reciben también QTS complementaria. La SGM varía entre 35-60 meses y la SG a 5 años oscila entre 30-50% en pacientes con PM limitadas si la citorreducción es completa.

Sin embargo, existen aspectos controvertidos en el manejo de la carcinomatosis peritoneal de CCR. Uno de ellos es el valor de la HIPEC, sobre todo desde la publicación de los resultados negativos de tres estudios fase III que utilizaban HIPEC con oxaliplatino en infusión corta de 30 minutos: PRODIGE-7 en PM resecables¹⁷, y PROPHYLOCHIP¹⁸ y COLOPEC¹⁹ en CCR resecado con alto riesgo de PM.

PM resecables

El ensayo clínico PRODIGE-7 comparó CRS + HIPEC vs CRS en 265 pacientes con resección completa macroscópica o tumor residual <1 mm después de CRS. La QTS +/- anticuerpos monoclonales se administraban a criterio de los investigadores, de forma pre, post o perioperatoria. El estudio fue negativo, sin diferencias en la SG (objetivo principal): 41.7 meses con CRS + HIPEC versus (vs) 41.2 meses con CRS (HR, 1.00; p=0.99). Tampoco hubo diferencias significativas en la supervivencia libre de recurrencia (SLRm 13.1 vs 11.1 meses; p=0.43), SLR a 1 año (59.0% vs 46.1%), SLR a 5 años (14.8% vs 13.1%) ni en la SLR peritoneal. En cambio, los eventos adversos (AEs) grado >3 a 60 días de la cirugía fueron más frecuentes en el grupo de CRS + HIPEC (26% vs 15%; p=0.035). Entre las limitaciones de este estudio, están la elección de la SG como objetivo principal, ya que puede estar influenciada también por la QTS administrada y por líneas posteriores, la duración corta de la infusión de oxaliplatino en la HIPEC porque 30 minutos se considera insuficiente para conseguir el efecto deseado, y la inclusión de pacientes con mal pronóstico (PCI < 25 y PM de origen rectal).

En consecuencia, se ha abierto un debate sobre el valor de la HIPEC al mismo tiempo que muchos cirujanos siguen considerando la HIPEC con MMC como una opción. Para establecer el papel de la HIPEC con MMC, el estudio español aleatorizado GECOP-MMC²⁰, que ha comenzado su reclutamiento en marzo 2022, incluirá a 216 pacientes que serán randomizados a CRS + HIPEC con MMC o a CRS sola. La QTS neoadyuvante/adyuvante se administra según decisión del comité multidisciplinar/protocolos locales. Su objetivo principal es la SLR peritoneal y se excluyen los pacientes con alta carga tumoral peritoneal (PCI >20), origen rectal y aquellos pacientes en los que no se consiga una CRS óptima (CCS 0).

Por otro lado, no está completamente establecido el papel de la QTS perioperatoria en CCRm con PM resecables. El estudio fase II-III CAIRO 6 (NCT02758951) está reclutando a 358 pacientes que serán aleatorizados a CRS + HIPEC + QTS perioperatoria o a solo CRS + HIPEC. La HIPEC es con oxaliplatino o MMC a criterio del investigador. El objetivo principal es la SG a 3 años.

CCR con alto riesgo de desarrollar PM

Los factores de riesgo de desarrollar PM después de la resección del tumor primario son: resección de PM o metástasis ováricas en la cirugía del tumor primario, perforación del tumor y pT4²¹. El tratamiento profiláctico de pacientes con CCR resecado y alto riesgo de recaer con HIPEC pretende reducir las recidivas y aumentar la supervivencia. Tres estudios importantes fase III han presentado resultados en esta indicación: PROPHYLOCHIP, COLOPEC y HIPECT4, con resultados algo dispares.

El estudio fase III PROPHYLOCHIP ha sido negativo. Se incluyeron 150 pacientes, de los que el 35% tenían perforación como único criterio de alto riesgo y el resto metástasis peritoneales u ováricas resecaadas. Después de 6 meses de QTS postoperatoria y en ausencia de enfermedad en las pruebas de imagen, los pacientes fueron randomizados a seguimiento o a cirugía de "second look" (SLS) + HIPEC con oxaliplatino 30 minutos. La SLE a 3 años (objetivo principal) fue similar en los dos grupos [53% seguimiento vs 44% SLS + HIPEC; (HR 0.97; p=0.75). No hubo muertes relacionadas con el tratamiento pero el 41% of pacientes del grupo SLS + HIPEC tuvieron complicaciones grado 3-4.

El estudio holandés fase III COLOPEC también ha sido negativo. Se reclutaron 204 pacientes con tumores T4N0-2M0 o perforados, y fueron aleatorizados antes de la cirugía inicial a HIPEC adyuvante con oxaliplatino 30 min (durante la cirugía inicial o a las 5-8 semanas) seguido de QTS adyuvante (grupo experimental) o a QTS adyuvante (grupo control). No hubo diferencias en la SLR peritoneal a 18 meses, objetivo principal, que fue 80.9% en el grupo experimental vs 76.2% en el control; p=0.28. El 14% de los pacientes con HIPEC tuvieron complicaciones postoperatorias.

En cambio, el estudio español fase III HIPECT4 presentado recientemente en ESMO 2022 ha alcanzado su objetivo principal. Se incluyeron 184 pacientes con tumores pT4N0-2M0 de colon. En él, se comparó la cirugía sola o cirugía + HIPEC con MMC y se observó una mayor tasa de control locorregional a 3 años (objetivo principal): 97% vs 87% ($p=0.025$) en el grupo de HIPEC, aunque sin incrementar de forma significativa la SLE peritoneal (33.2 vs 35.3 meses), ni SLE ni la SG.²²

Por tanto, son necesarios más estudios para definir con mayor precisión el valor de la HIPEC en tumores de alto riesgo de recidiva.

COMENTARIOS FINALES

El CCR metastásico es una enfermedad heterogénea con diferentes características clínicas e histológicas y distintos perfiles moleculares, que influyen en evolución de los pacientes y en la selección del tratamiento sistémico con quimioterapia y/o fármacos dirigidos contra dianas. Por ello, sería deseable establecer con mayor precisión el beneficio de la CRS +/- HIPEC según los distintos subgrupos moleculares: RAS nativo, KRAS o NRAS mutado, BRAF v600E mutado, tumores MSI-H y quizá también HER2+.

La investigación con nuevos fármacos intraperitoneales, como la inmunoterapia, para el tratamiento de las PM es un área de investigación de gran interés.²³

REFERENCIAS

1. Segelman J, Granath F, Holm T, et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2012;99:699-705.
2. Al-Shammaa HA, Yonemura Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:1159-66.
3. Viera MA, Morgan RB, Eng OE. Advances in therapeutics for peritoneal metastases from colorectal cancer: A narrative review. *Dig Med Res* 2022, 5, 18.
4. Franko J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the analysis and research in cancers of the digestive system (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 2016;17:1709-19.
5. Hugen N, van de Velde CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol* 2014;25:651-7.
6. Dehal A, Smith JJ, Nash GM. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: an evidence-based review-past, present and future. *J Gastrointest Oncol* 2016;7(1):143-57.
7. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol* 2007;95(2):93-6.
8. Ceelen WP, Flessner MF. Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence. *Nat Rev Clin Oncol* 2010;7(2):108-15.
9. Sugarbaker PH. Laboratory and clinical basis for hyperthermia as a component of intracavitary chemotherapy. *Int J Hypertherm* 2007;23(5):431-42.
10. Papageorgopoulou C, Nikolakopoulos K, Seretis C. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C versus oxaliplatin after cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal metastases of colorectal cancer origin. *Chirurgia* 2022;117: 266-277.
11. van Oudheusden TR, Braam HJ, Luyer MD, et al. Peritoneal cancer patients not suitable for cytoreductive surgery and HIPEC during explorative surgery: Risk factors, treatment options, and prognosis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1236-42.
12. Arjona-Sanchez A, Rodríguez-Ortiz L, Baratti D, et al. RAS Mutation decreases overall survival after optimal cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy of colorectal peritoneal metastasis: A modification proposal of the Peritoneal Surface Disease Severity Score. *Ann Surg Oncol* 2019;26:2595-604.
13. Schneider MA, Eden J, Pache B, et al. Mutations of RAS/RAF proto-oncogenes impair survival after cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastasis of colorectal origin. *Ann Surg* 2018;268:845-53.
14. Mehta SS, Bhatt A, Glehen O. Cytoreductive surgery and peritonectomy procedures. *Indian J Surg Oncol* 2016;7(2):139-51
15. Hallam S, Tyler R, Price M, et al. Meta-analysis of prognostic factors for patients with colorectal peritoneal metastasis undergoing cytoreductive surgery and heated intraperitoneal chemotherapy. *BJS Open* 2019;3(5):585-94.

REFERENCIAS

16. Narasimhan V, Tan S, Kong Jet al. Prognostic factors influencing survival in patients undergoing cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal metastases: a systematic review and meta-analysis. *Colorectal Dis* 2020;22(11):1482-95.
17. Quénet F, Elias D, Roca L, et al; UNICANCER-GI Group and BIG Renape Group. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(2):256-66.
18. Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(9):1147-54.
19. Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4(10):761-70.
20. Pereira F, Serrano A, Manzanedo I, et al. GECOP-MMC: phase IV randomized clinical trial to evaluate the efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with mytomycin-C after complete surgical cytoreduction in patients with colon cancer peritoneal metastases. *BMC Cancer* 2022;22:536.
21. Honoré C, Goéré D, Souadka A, et al. Definition of patients presenting a high risk of developing peritoneal carcino-matosis after curative surgery for colorectal cancer: a systematic review. *Ann Surg Oncol* 2013;20:183-92.
22. Arjona-Sanchez A, Cano-Osuna MT, Gutierrez A, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced colon cancer (HIPECT4): A randomized phase III study. *Ann Oncol* 2022;33(7):S136-S196.
23. Wei GX, Du Y, Zhou YW, et al. Peritoneal carcinomatosis with intraperitoneal immunotherapy: current treatment options and perspectives. *Expert Review Gastroenterol & Hepatology*, DOI: 10.1080/17474124.2022.2125866.

NOTAS

Debate: ¿podemos hacer ya “watch and wait” en cáncer de recto localizado? No, aún no podemos fuera de ensayo clínico

A. Carmona. *Hospital Morales Meseguer, Murcia. España*

Predecir si un nuevo enfoque terapéutico ha llegado para quedarse no es una tarea baladí. La historia de la medicina está plagada de terapias basadas en estudios de cohortes con resultados ‘favorables’, que durante años se hicieron un hueco en la práctica cotidiana, hasta que el primer ensayo aleatorizado que las puso a prueba seriamente terminó desvelando el fiasco. Por otro lado, muchas de las estrategias más exitosas de la medicina fueron catalogadas en sus inicios como controvertidas y heterodoxas. Con la evidencia actual, no es fácil predecir en qué categoría se terminará encuadrando la preservación de recto, puesto que se trata de una propuesta tan drástica como dejar de realizar una intervención potencialmente curativa a un paciente con cáncer, sin que el balance de riesgo-beneficio se haya ponderado en estudios fase III, con seguimiento a largo plazo suficiente. Sin estos estudios, en caso de exceso de mortalidad, la voz de alarma podría retrasarse durante años. De hecho, el germen de los estudios más recientes ha sido el hallazgo secundario de una mayor tasa de respuestas completas patológicas, en ensayos que no tenían como objetivo directo la preservación del recto, sino la mejora de los resultados oncológicos de la neoadyuvancia (p.e., incrementando el intervalo a la cirugía, o usando quimioterapia preoperatoria). Si bien la tasa de respuestas completas patológicas alcanzaba el 28-30% en estudios con quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de quimioterapia de consolidación, este porcentaje aún queda muy lejos del logrado en otros tumores, como el cáncer de canal anal, en los que la preservación de órgano es estándar. Al tratarse de hallazgos secundarios, la aplicación de estos esquemas a protocolos de conservación planeados ex profeso desde el diagnóstico requerirá de estudios específicos. Algunos de ellos, como el CAO/ARO/AIO-18 están actualmente en marcha, y es necesario esperar a los resultados. El ensayo OPRA es un ensayo fase II aleatorizado que evaluó recientemente una serie de 324 pacientes con cáncer de recto tratados con quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia, o la secuencia inversa (García Aguilar et al, 2022). Los pacientes que obtenían una respuesta completa o casi completa con esta estrategia tenían la posibilidad de manejo no operatorio (‘watch and wait’). Los resultados de tiempo al evento fueron equiparables a lo observado en ensayos con diseño similar como el CAO/ARO/AIO-12 (Fokas et al, 2019), en los que sí se culminaba la excisión mesorectal completa. Sin embargo, la tasa de respuestas completas clínicas de alrededor del 75% (más alto de lo esperable en práctica clínica), y la consecución de una estrategia no quirúrgica en alrededor de la mitad de los participantes, apunta a un reclutamiento no consecutivo de casos muy favorables, por lo que la reproductibilidad en ensayos más amplios debe ser confirmada. Además, la mediana de seguimiento actual de 3 años sigue siendo escasa, en un tumor que aún muestra recaídas frecuentes entre los 5 y 10 años. Tampoco hay que olvidar que, si bien los resultados de la mayoría de series procedentes de centros especializados son favorables, existen datos discrepantes, con un mayor riesgo de metástasis tras ‘watch & wait’, cuando el estado de respuesta clínica completa se cataloga de forma incorrecta (Smith et al, 2019). La afectación ganglionar en tumores ypT0, infrecuente pero posible, es otro de los condicionantes de esta estrategia. Las limitaciones de los métodos de imagen actuales como la RMN es uno de los aspectos a tener en cuenta.

Finalmente, la ausencia de resultados condicionales, que indiquen qué tumores son mejores o peores candidatos a 'watch and wait', es otra de las carencias más relevantes de la literatura. Esto es clave en una patología tan polimórfica como el cáncer de recto, en la que no basta con esgrimir resultados promedio, sino que además hay que detallar en qué sujetos es aplicable esa evidencia. En definitiva, el 'watch and wait' ha demostrado ser una estrategia segura en el ámbito de equipos multidisciplinares muy especializados. Trasladarlo al día a día sin causar un exceso de mortalidad, será una de las tareas de nuestros comités, que requerirá la experiencia procedente de series más amplias y maduras.

REFERENCIAS

1. Fokas, Emmanouil, et al. "Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12." *Journal of Clinical Oncology* 37.34 (2019): 3212-3222.
2. Garcia-Aguilar, Julio, et al. "Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy." *Journal of Clinical Oncology* (2022): JCO-22.
3. Smith, J. Joshua, et al. "Assessment of a watch-and-wait strategy for rectal cancer in patients with a complete response after neoadjuvant therapy." *JAMA oncology* 5.4 (2019): e185896-e185896.

NOTAS

¿Debemos resecaar el primario en CCRm?

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

Los avances conseguidos en la terapia sistémica y la cirugía, han conseguido ampliar el porcentaje de pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) que son candidatos a la resección con intención curativa, tanto del tumor colorrectal, como de sus metástasis, hasta un 30% (1). Sin embargo, la gran mayoría de casos, sólo serán subsidiarios de un abordaje paliativo. Se ha discutido extensamente sobre el potencial beneficio de resecaar el tumor primario en estos pacientes, cuando este no causa síntomas relevantes ni conlleva un riesgo inminente de complicación. Estudios retrospectivos, revisiones y meta-análisis han sugerido que comenzar con dicha intervención, antes del inicio de la quimioterapia paliativa, produce un aumento de la supervivencia (2-5), pero otros no confirmaron estos resultados (6,7). Los estudios retrospectivos no están exentos de sesgos, al no poder controlar los factores que pudieron influir en la selección de pacientes y en la indicación de la técnica. Por ello, esperábamos ansiosos los resultados de ensayos clínicos prospectivos que aclararan esta cuestión.

Inicialmente, fueron publicados análisis retrospectivos de ensayos clínicos en primera línea, como el estudio combinado de los ensayos CAIRO-1 y CAIRO-2 (8), o los llevados a cabo por el grupo francés, primero solo del estudio FFCD-9601 (9), y luego combinando los datos individuales de unos 800 pacientes, de este ensayo y tres más (FFCD-9601, FFCD-2000-05, ACCORD-13 y ML-16987) (10). Todos concluyeron que la resección del primario antes de la entrada del paciente en el ensayo era un factor pronóstico independiente para la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG), con diferencias en la mediana de SG en torno a los 5-6 meses a favor de la resección. Considerando ensayos más modernos (CAIRO-1, CAIRO-2, 03-TTD-01, MACRO-1, GONO, FIRE II, FIRE III, TRIBE), con tratamientos basados en dobles o tripletes con o sin anticuerpos, también se vió una mejor SG para los pacientes a los que se les había resecaado el primario, como demostró el análisis de más de 3000 pacientes de la base de datos ARCAD (11). En España, tenemos la reciente publicación de Benavides y colaboradores, analizando conjuntamente los datos de siete ensayos del grupo TTD con quimioterapia más un anticuerpo anti-EGFR (25%) o anti-VEGF (75%) en primera línea (MACRO-2, PLANET, SETICC, VISNU-2, MACRO-1, VISNU-1 y AVAXIRI), atendiendo además a la localización del primario y al estado mutacional (12). Casi la mitad de los 1334 pacientes elegibles habían sido sometidos a la resección del primario, y esta se asoció a un aumento de la SG, de nuevo de casi 5 meses (25 versus 20.3 meses; HR 1.30, $p < 0.0001$). El beneficio se vió en ambos lados del colon, derecho e izquierdo, en los tratados con anti-EGFR y también con anti-VEGF, en los RAS nativos y en los BRAF nativos. La tendencia fue también a una mejor SG en los RAS mutados, aunque sin alcanzar la significación estadística, y en los 55 pacientes con BRAF mutado (9%), no se vió un impacto de la resección del primario en la SG.

Pero hasta la fecha, sólo contamos con la publicación de los datos de dos ensayos clínicos de fase III que aleatoricen a resecaar o no el tumor primario en CCRm paliativo con primario asintomático (o poco sintomático):

- El ensayo japonés JCOG1007 o iPACS (13), que tras un lento reclutamiento y una enmienda que redujo el tamaño muestral de 770 a 280 pacientes, incluyó a 165 pacientes en 38 centros de Japón entre 2012 y 2019. El estudio se cerró de forma prematura tras el análisis interino por futilidad. Con una potencia estadística del 70%, no logró demostrar un beneficio en supervivencia para la resección del tumor primario (mediana de SG de 25.9 meses versus 26.4 meses para la quimioterapia sola; HR 1.10; IC 95%: 0.76 - 1.59; p 1 cola 0.69).
- El ensayo CAIRO-4 (14), llevado a cabo en 45 centros de Dinamarca y Países Bajos, aleatorizó a 198 pacientes con cáncer de colon y recto, con Performance Status (PS) 0-2, entre los años 2012 y 2021. Aunque su objetivo principal era la SG, sólo se han publicado los datos de mortalidad a 60 días, que fue superior para el brazo de la resección del primario (11% versus 3%; p 0.03), siendo factores de riesgo para los pacientes operados la elevación de LDH, neutrófilos o transaminasas, sobre todo si varios de ellos se presentaban simultáneamente. Estos son habituales marcadores de una alta carga tumoral, y por tanto, de riesgo de una progresión rápida, que fue la causa más frecuente de muerte.

Recientemente, se comunicaron en el congreso anual de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) de 2022 de forma oral los resultados combinados del ensayo español CCRe-IV (98 pacientes) y el alemán SYNCHRONOUS (295 pacientes), que también había tenido problemas de reclutamiento (15). En total cerca de 400 pacientes entre los años 2011-2017. La mediana de SG fue de 18.6 meses para los tratados solo con quimioterapia, y de 16.7 meses para los que se operaban del primario antes de la quimioterapia. Aunque no se vió un aumento de SG para la resección del primario, sí se observó una mayor tasa de eventos adversos graves relacionados con el tracto gastro-intestinal en los no operados (10.7% versus 4.8%; p 0.031). Hay que destacar que el 24% de los pacientes del brazo que incluía la cirugía del primario, no llegaron a recibir quimioterapia, frente al 6% de los asignados a la quimioterapia directa. Precisamente la administración de quimioterapia fue el factor más importante para la SG.

De las guías de cáncer colorrectal disponibles, la NCCN aborda específicamente esta cuestión. Sus expertos recomiendan, en base a la falta de beneficio en supervivencia y los riesgos de morbi-mortalidad, no reseccionar de forma sistemática a menos que exista riesgo de complicación (16).

Ante los sesgos y limitaciones de los estudios retrospectivos, y las dificultades de los ensayos aleatorizados para completar su reclutamiento y ofrecernos datos de calidad óptima, la controversia sigue surgiendo en los comités de tumores, donde la individualización de la decisión obliga a discutir caso por caso. ¿Existe algún subgrupo de pacientes donde deberíamos plantearnos la resección del tumor primario como maniobra inicial? Repasaremos las investigaciones más relevantes para dar respuesta a esta y otras preguntas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vera R, González-Flores E, Rubio C, Urbano J, Valero Camps M, Ciampi-Dopazo JJ, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(5):647–62.
2. Ahmed S, Leis A, Fields A, Chandra-Kanthan S, Haider K, Alvi R, et al. Survival impact of surgical resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: Results from a large population-based cohort study. *Cancer*. 2014;120(5):683–91.
3. Anwar S, Peter MB, Dent J, Scott NA. Palliative excisional surgery for primary colorectal cancer in patients with incurable metastatic disease. Is there a survival benefit? A systematic review. *Color Dis*. 2012;14(8):920–30.
4. Tarantino I, Warschkow R, Worni M, Cerny T, Ulrich A, Schmied BM, et al. Prognostic relevance of palliative primary tumor removal in 37,793 metastatic colorectal cancer patients: A population-based, propensity score-adjusted trend analysis. *Ann Surg*. 2015;262(1):112–20.
5. Simillis C, Kalakouti E, Afxentiou T, Kontovounisios C, Smith JJ, Cunningham D, et al. Primary Tumor Resection in Patients with Incurable Localized or Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *World J Surg*. 2019;43(7):1829–40.
6. Alawadi Z, Phatak UR, Hu CY, Bailey CE, You YN, Kao LS, et al. Comparative effectiveness of primary tumor resection in patients with stage IV colon cancer. *Cancer*. 2017;123(7):1124–33.
7. Cirocchi R, Trastulli S, Abraha I, Vettoretto N, Boselli C, Montedori A, et al. Non-resection versus resection for an asymptomatic primary tumour in patients with unresectable Stage IV colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(8):CD008997.
8. Venderbosch S, De Wilt JH, Teerenstra S, Loosveld OJ, Van Bochove A, Sinnige HA, et al. Prognostic value of resection of primary tumor in patients with stage IV colorectal cancer: Retrospective analysis of two randomized studies and a review of the literature. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(12):3252–60.
9. Ferrand F, Malka D, Bourredjem A, Allonier C, Bouché O, Louafi S, et al. Impact of primary tumour resection on survival of patients with colorectal cancer and synchronous metastases treated by chemotherapy: Results from the multicenter, randomised trial Fédération Francophone de Cancérologie Digestive 9601. *Eur J Cancer*. 2013;49(1):90–7.
10. Faron M, Pignon JP, Malka D, Bourredjem A, Douillard JY, Adenis A, et al. Is primary tumour resection associated with survival improvement in patients with colorectal cancer and unresectable synchronous metastases? A pooled analysis of individual data from four randomised trials. *Eur J Cancer*. 2015;51(2):166–76.
11. van Rooijen KL, Shi Q, Goey KKH, Meyers J, Heinemann V, Diaz-Rubio E, et al. Prognostic value of primary tumour resection in synchronous metastatic colorectal cancer: Individual patient data analysis of first-line randomised trials from the ARCAD database. *Eur J Cancer*. 2018;91:99–106.
12. Benavides M, Gómez-España A, García-Alfonso P, González CG, Viéitez JM, Rivera F, et al. Upfront primary tumour resection and survival in synchronous metastatic colorectal cancer according to primary tumour location and RAS status: Pooled analysis of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours (TTD). *Eur J Surg Oncol*. 2022;48(5):1123–32.
13. Kanemitsu Y, Shitara K, Mizusawa J, Hamaguchi T, Shida D, Komori K, et al. Primary Tumor Resection Plus Chemotherapy Versus Chemotherapy Alone for Colorectal Cancer Patients With Asymptomatic, Synchronous Unresectable Metastases (JCOG1007; iPACS): A Randomized Clinical Trial. *J Clin Oncol*. 2021;39(10):1098–107.
14. Van Der Kruijssen DEW, Elias SG, Vink GR, Van Rooijen KL, T Lam-Boer J, Mol L, et al. Sixty-Day Mortality of Patients with Metastatic Colorectal Cancer Randomized to Systemic Treatment vs Primary Tumor Resection Followed by Systemic Treatment: The CAIRO4 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Surg*. 2021;156(12):1093–101.
15. Rahbari NN, Biondo S, Feißt M, Bruckner T, Rossion I, Luntz S, et al. Randomized clinical trial on resection of the primary tumor versus no resection prior to systemic therapy in patients with colon cancer and synchronous unresectable metastases. *J Clin Oncol*. 2022;40(17_suppl):LBA3507–LBA3507.
16. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. [Internet]. [cited 2022 Sep 25]. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls

¿Qué biomarcadores debemos determinar para tratar el CCRm? ¿Con qué, cómo y cuándo?

R. Salazar. *Institut Català d'Oncologia. Hospital Duran i Reynals, Barcelona, España*

1. introducción

Los biomarcadores, junto a los fármacos dirigidos a dianas moleculares, son la piedra angular de lo que habitualmente definimos como Medicina Personalizada o de Precisión, uno de los pilares fundamentales del plan nacional estratégico contra el cáncer. Para su desarrollo fue imprescindible el conocimiento de las bases biológicas y moleculares de la enfermedad.

Se producen 10.000 millones de divisiones celulares por minuto en el ser humano. En cada división se replica todo el contenido de ADN 20.000 genes. Las mutaciones son errores en la duplicación del ADN, algunas de las cuales son oncogénicas. Existen 3 niveles de sistemas de reparación: ADN, celular e inmunológico y todos ellos presentan un peor funcionamiento conforme avanza la edad. Aunque algunos errores en los sistemas de reparación molecular del DNA se heredan como mutaciones germinales, la mayoría se van adquiriendo somáticamente conforme envejecemos

No fue hasta los años 80 cuando se identificaron las causas moleculares del cáncer: mutaciones en determinados genes son las responsables de la adquisición de las capacidades oncogénicas por la célula tumoral. Estos genes fueron denominados oncogenes y genes supresores y se han identificado aproximadamente hasta 100 de ellos entre 1980 y 2000. Varmus and Bishop ganaron el Premio Nobel en 1988 por el descubrimiento del oncogen SRC. En 1982 Weinberg, Barbacid y Wigler independientemente descubrieron y publicaron RAS, el segundo oncogen conocido y el más frecuente en los tumores humanos.

El primer ejemplo de éxito en la medicina de precisión fue glivec en LMC en el año 2000. Le siguieron otros ejemplos de éxito, aunque no tan espectaculares, tanto en tumores hematológicos como sólidos. A destacar trastuzumab en mama y los inhibidores de BRAF en Melanoma, que, a parte de una actividad notable en enfermedad metastásica, han demostrado aumentar las curaciones como tratamiento adyuvante. Pero muchos otros fármacos fracasaron o han demostrado beneficios sólo incrementales y marginales, con respuestas frecuentes, pero poco duraderas.

2. Definición

El National Institutes Health (NIH) estableció la definición de biomarcador como aquellas características biológicas, bioquímicas, antropométricas, fisiológicas, etc., objetivamente mensurables, capaces de identificar procesos fisiológicos o patológicos, o bien una respuesta farmacológica a una intervención terapéutica. El biomarcador ideal debe ser específico, sensible, predictivo, rápido y económico, estable in vivo e in vitro, no invasivo, y que tenga suficiente relevancia preclínica y clínica como para modificar las decisiones relativas al proceso patológico en que se aplica.

3. Clasificación

Existen diferentes tipos de biomarcadores: diagnósticos, pronósticos, predictivos, de seguimiento y de detección de enfermedad mínima residual. Existen otras clasificaciones en función de si el biomarcador es individual o múltiple, origen de la muestra tumoral o biopsia líquida y tecnología aplicada (q-PCR, d-PCR, NGS)

La clasificación ESCAT de la ESMO (<https://www.annalsofoncology.org/action/showPdf?pii=S0923-7534%2820%2939971-3>) define el nivel de evidencia de cada biomarcador y su aplicabilidad clínica, a la vez que incluye recomendación de realización de los mismos por NGS o por técnicas individuales. Esta es la tabla para los biomarcadores de cáncer colorrectal metastásico:

Table 5. List of genomic alterations level I/II/III according to ESCAT in metastatic colorectal cancer (mCRC)				
Gene	Alteration	Prevalence	ESCAT	References
<i>KRAS</i> <i>NRAS</i>	Mutations (resistance biomarker)	44% 4%	Not applicable	Van Cutsem E, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2015 ⁷⁹ Douillard J-Y, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2013 ⁸⁰ Sorich M, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2015 ⁸¹
<i>BRAF</i> ^{V600E}	Mutations	8.5%	IA	https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235 Kopetz S, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2019 ⁸²
	MSI-H	4%–5%	IA	Overman M, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 ⁸³ Le DT, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2020 ⁸⁴
<i>NTRK1</i>	Fusions	0.5%	IC	Demetri G, et al. <i>Ann Oncol.</i> 2018 ⁸⁵ Doebele RC, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2020 ⁵⁰
<i>ERBB2</i>	Amplifications	2%	IIB	Meric-Bernstam F, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2019 ⁸⁶ Sartore-Bianchi A, et al. <i>Lancet Oncol.</i> 2016 ⁸⁷
<i>PIK3CA</i>	Hotspot mutations	17%	IIIA	Juric D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ⁹⁰
<i>ATM</i>	Mutations	5%	IIIA	Wang C, et al. <i>Transl Oncol.</i> 2017 ⁹² De Bono J, et al. <i>N Engl J Med.</i> 2020 ⁹³
<i>MET</i>	Amplifications	1.7%	IIIA	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03592641 ⁹⁴
<i>AKT1</i> ^{E17K}	Mutations	1%	IIIA	Hyman D, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2017 ⁷⁶
	TMB-high in MSS	1%	IIIA	Fabrizio D, et al. <i>J Gastrointest Oncol.</i> 2018 ⁸⁹
<i>RET</i>	Fusions	0.3%	IIIA	Drilon A, et al. <i>J Clin Oncol.</i> 2018 ⁹¹
<i>ALK</i>	Fusions	0.2%	IIIA	Yakirevich E, et al. <i>Clin Cancer Res</i> 2016 ⁸⁸

4. Retos y obstáculos

La medicina de precisión no ha cubierto las expectativas que se depositaron en ella después de los primeros éxitos a principios de los años 2000. Esto es debido esencialmente por 2 razones. La primera es la heterogeneidad molecular. Hay una media de 70 mutaciones por tumor de las cuales solo unas 10-20% son funcionales o “drivers” oncogénicas (las otras las llamamos pasajeras, que se van acumulando durante el viaje de la carcinogénesis pero no tienen funcionalidad celular), y una media de 12 vías bioquímicas activadas. Además, en la carcinogénesis se da multicolinealidad evolutiva. Inhibir una sola vía o diana es insuficiente en la mayoría de los tumores. Las claves para el futuro serán identificar cuáles son las dianas y vías bioquímicas predominantes, las que generan más adicción en el tumor, y tratar con combinaciones dirigidas a inhibirlas.

Por último, es imprescindible un control de calidad certificado de todo el proceso para asegurar que los resultados que salen del laboratorio son ciertos, con puesta a punto de todo el proceso desde la preanalítica hasta la bioinformática y la redacción de los informes, incluyendo la dinámica de funcionamiento del comité molecular tumoral.

NOTAS

Low Frequency Molecular Alterations in Metastatic Colorectal Cancer: Clinical Management

Elena Elez MD PhD

Medical Oncology Department

Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO)

Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus

Our increasing genomic understanding of colorectal cancer (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 treatments¹. 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”. 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 Consensus Molecular Subtypes (CMS) classification in the clinic as a predictive marker². 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 Microsatellite Instable (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 trials³⁻⁹.

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, Next Generation Sequencing (NGS) analysis for Tumor Mutational Burden (TMB) 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 phenotype⁹.

Moreover, in recent years, liquid biopsy allowed the integration into routine clinical care of assessing biomarkers of response with new technologies that track disease evolution in a reproducible manner. Hence, circulation tumor DNA (ctDNA) represents a non-invasive tool to detect principal CRC driver mutations, and, therefore, provide a deeper understanding of the complex heterogeneity of CRC disease. Recent works have showed similar rate of detection of RAS mutation between plasma and tissue analyses, with a level of concordance close to 90%. In addition, response to anti-EGFR monoclonal antibodies could be efficaciously monitored in plasma, leading to the use of potential strategies as re-challenge treatments with cetuximab or panitumumab in patients with RAS WT status determined by ctDNA analysis. However, researchers are facing the principal limits of liquid biopsy, including spatial and temporal heterogeneity that reduces concordance of CRC genotyping, even in the same individual, and the use of non-standardized techniques with different sensitivity, which determine conflicting results in clinical trials. Undoubtedly, larger, prospective, multicenter clinical trials are urgently required to avoid discrepancies between techniques and cut-offs, with the final aim of ensuring the best approach is offered to every single patient with mCRC.

Making these techniques more widely available is important. 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.

REFERENCES

1. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016 Aug;27(8):1386-422
2. 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
3. Arnold D, Lueza B, Douillard JY et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomised trials. *Ann Oncol* 2017; 28(8): 1713–1729.
4. Yoshino T, Watanabe J, Shitara K et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial. *J Clin Oncol* 40, no.17_suppl (June 10, 2022) LBA1
5. Modest DP, Ricard I, Heinemann V et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF- mutations as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol*. 2016;27:1746–53.
6. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Oct;381(17):1632–43.
7. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science* 2017;357:409-13
8. André T, Shiu K, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.
9. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016;17(6):738e746.
10. 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

Immunotherapy in colorectal cancer

Filippo Pietrantonio. *IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Foundation, Milano. Italy*

The introduction of immune checkpoint inhibitors (ICIs) has produced a paradigm-shift in the treatment of patients with deficient mismatch repair (dMMR)/microsatellite-instability (MSI)-high metastatic colorectal cancer (mCRC). Compared to the incremental gains achieved by several treatment options in the last 10 years, the efficacy of anti-programmed death-[ligand]1 (PD-[L]1) +/- anti-Cytotoxic T-Lymphocyte Antigen 4 (CTLA-4) agents in this small subgroup of patients (~5%) is unprecedented. In fact, a relevant proportion of patients achieves long-term disease control, which may be the result of pharmacological tumor eradication. The biological basis of such immune-sensitivity relies on the hypermutation related to deficiency of MMR machinery, with increased load of clonal and immunogenic neoantigens and consequent immune-escape via up-regulation of several immune checkpoints in both cancer and microenvironment cells. As reported in other immune-sensitive cancer types, a plateau of survival curves was observed in pivotal trials assessing the activity and efficacy of anti PD-1 +/- anti CTLA-4 agents in patients with MSI-high mCRC, with reported long-term progression-free survival (PFS) rates of ~30-50% and ~75% in patients receiving anti-PD-1 monotherapy and anti CTLA-4 + anti PD-1 combinations, respectively. In this scenario, a proportion of MSI-high mCRC patients achieving durable responses and long-term survival outcomes may be considered potentially "cured" by ICI treatment, as opposed to patients experiencing primary ICI refractoriness or short-term clinical benefit. However, about 30% of patients treated with anti-PD(L)-1 monotherapy, either as initial strategy or as later treatment line, show primary resistance and early progression, underlying how the dMMR and/or MSI-H status alone cannot fully predict tumor responses. Considering the current absence of predictive biomarkers of immune resistance, a still valuable approach relies on the use of clinical variables to identify patients with limited life expectancy, such as poor performance status, elevated indexes of systemic inflammation and late line of treatment. Active research is ongoing on molecular biomarkers that may predict lack of benefit from ICI and several phase III studies are ongoing to investigate the potential role of combinations. From a future perspective, ongoing RCTs comparing monotherapy versus ICIs combination could represent the ideal platform to prospectively validate several clinical factors, including ECOG PS, with potential predictive value and easy applicability in the clinical practice, but also promising biomarkers such as tumor mutational burden and tumor infiltrating lymphocytes, KRAS mutations, "cold" immunoprofile and blood-based inflammation-related markers. Considering the lack of a comprehensive evaluation of the above-mentioned biomarkers, we believe that future studies should be aimed at integrating the most detailed real-world and biological information in the context of big data analysis.

As a matter of fact, most patients with proficient mismatch repair/microsatellite stable (pMMR/MSS) mCRC have immune-excluded tumors with intrinsic resistance to ICIs. Therefore, current efforts aim to investigate immune-sensitisation strategies for these "immune-cold" tumors. Acquired resistance to temozolomide may be associated with the onset of hypermutation, with a specific genomic scar characterized by C>T transitions (the Alexandrov's signature 11) and frequent emergence of secondary mutations in MMR genes, especially MSH6.

Beyond the robust evidence progressively collected in hypermutated relapses of glioblastoma, this effect may be observed in virtually all temozolomide-sensitive tumors and was demonstrated in CRC models and mCRC patients. Therefore, the induction of hypermutation by a temozolomide priming treatment provides the rationale for immune-sensitisation of pMMR/MSS, MGMT-silenced mCRC. Recently, the MAYA study provided evidence on the role of temozolomide as an immune-sensitizing agent for MSS and “immune-cold” mCRCs selected by the presence of MGMT silencing and disease control on temozolomide priming. Further investigation is warranted to optimize the molecular and clinical selection of patients eligible for this therapeutic approach with the aim of maximizing its success rate.

Also, combining chemotherapy and bevacizumab could modify the tumour immune microenvironment, by working on multiple steps in the anti-cancer immunity process. Taken together, these effects could synergically make ICI-based strategies more effective in activating the local immune system against cancer cells. In particular, the immunogenicity of active chemotherapy regimens is due to the ability to induce cell death and to activate T cells as consequence of the resultant antigens' release, thus tipping the balance between effector and regulatory/suppressor cells in favour of the firsts. In more details, looking at the cytotoxic drugs commonly used in the treatment of mCRC, 5-fluoruracil (5FU) has a strong ability in selectively depleting tumour-associated myeloid-derived suppressor cells (MDSCs) and in increasing CD8+ tumour-infiltrating lymphocytes, while oxaliplatin potentiates dendritic cell (DC) functions and induces immunogenic cell death (ICD) and irinotecan inhibits the immunosuppressive environment. On the other hand, the vascular endothelial growth factor (VEGF) is a proangiogenic factor with immunomodulatory effects. Indeed, VEGF directly suppresses various immune cells present in the tumour microenvironment, contributes to tumour associated immune deficiency, inhibits the antigen presentation process by DCs; induces apoptotic death in CD8+ T cells and promotes the activity of T regulatory cells (Tregs). Therefore, by blocking VEGF-VEGFR pathway, bevacizumab is able to restore the immune adaptive mechanisms of the tumour microenvironment, enhancing T-cell priming and activation via promotion of DCs maturation, increasing effector T-cells tumour infiltration by normalising tumour vasculature, and establishing an immune-permissive tumour microenvironment by reducing level of Treg and tumour-associated MDSC populations. As a consequence, through the reversal of VEGF-mediated immunosuppressive effects, VEGF blockade by bevacizumab could amplify T-cell-mediated cancer-cell killing by ICIs. Finally, it is well established the role of atezolizumab in restoring T-cell activity against cancer cells through the inhibition of PD-L1 on tumour cells surface. Moving from these considerations, we designed the AtezoTRIBE study, a phase II randomised trial conceived with the aim of verifying whether the addition of the anti-PD-L1 atezolizumab to a highly active first-line induction treatment, the triplet FOLFOXIRI plus bevacizumab, could improve the outcome of patients with unresectable mCRC, unselected for the microsatellite status. Regarding the study results, the primary endpoint was met: median progression-free survival was 13.1 months (80% CI 12.5–13.8) in the atezolizumab group and 11.5 months (10.0–12.6) in the control group (hazard ratio [HR] 0.69 [80% CI 0.56–0.85]; $p=0.012$; adjusted HR 0.70 [80% CI 0.57–0.87]; log-rank test $p=0.018$). Interestingly, a significant interaction between treatment arm and baseline tumor tissue Immunoscore IC (evaluating both PDL1 and CD8 cells and their proximity) emerged in the MSS subgroup, thus opening the way to phase III trials conducted in molecularly selected MSS and Immunoscore IC high populations.

Next-generation immune checkpoint inhibitors, directed against tumor associated macrophages, Tregs and MDSCs are quite promising in patients with MSS. Also, combination with targeted agents such as BRAF and KRAS inhibitors is a new promising strategy.

30 SIMPOSIO
INTERNACIONAL
INTERNATIONAL
SYMPOSIUM

The logo for TTD consists of the letters 'TTD' in a bold, sans-serif font. The 'T' and 'D' are connected at the top by a thick horizontal bar. The 'D' has a double outline effect.

SANTANDER, 15-16 DE DICIEMBRE 2022

Organizado por / Organized by



GRUPO DE TRATAMIENTO
DE LOS TUMORES DIGESTIVOS

**Con el aval científico de /
Under the auspices of**

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica



ciberonc

Acreditado por / Accredited by



Comisión de Formación Continua de las Profesiones
Sanitarias de la Comunidad de Cantabria

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



GOBIERNO
de
CANTABRIA
CONSEJERÍA DE SANIDAD