

Ver vídeo

Acceda a los abstracts de cada estudio desde el título destacado en verde

Vamos a repasar las siguientes líneas lo más destacado que se ha comunicado en este congreso ESMO dentro de los tumores colorrectales

En primer lugar comenzaremos con la sesión presidencial, donde se presentó el estudio DYNAMIC III;

En este estudio se evalúa la desintensificación del tratamiento adyuvante basada en el análisis ctDNA. En pacientes con Adc colon E. III, se compara manejo estándar vs basado en ctDNA: En rama experimentales del brazo guiado por ctDNA, los resultados negativos de ctDNA provocaron la desescalada de ACT: de 6 a 3 meses de fluoropirimidina (FP) u observación, de 3 meses de doblete a FP de agente único, o de 6 meses de doblete a 3 meses de FP doblete o de agente único.

El criterio principal de valoración fue la supervivencia libre de recidiva (SSR) a 3 años. Un tamaño de muestra de 750 proporcionó un 80% de potencia con un IC unilateral del 97,5% para demostrar la no inferioridad (NI) con un margen de NI del 7,5%.

702 pacientes (72,5%) fueron negativos para ctDNA; 353 asignados al brazo guiado por ctDNA y 349 a rama estándar. La mediana de seguimiento fue de 45 meses. 319 (90,4%) pts recibieron desescalada guiada por ctDNA por protocolo.

La desescalada del tratamiento redujo el uso de quimioterapia basada en oxaliplatino frente al tratamiento estándar (34,8% frente a 88,6%, $p < 0,001$) y redujo los eventos adversos de grado 3+ de especial interés (6,2% frente a 10,6%, $p = 0,037$) y la hospitalización relacionada con el tratamiento (8,5% frente a 13,2%, $p = 0,048$).

No se confirmó la no inferioridad de la desescalada guiada por ctDNA (SSR a 3 años, 85,3% frente a 88,1%). El análisis de subgrupos planificado previamente sugirió que la desescalada puede no ser inferior en tumores clínicos de bajo riesgo (T1-3N1)

Continuamos por las comunicaciones del sábado, donde tuvo lugar la proffered paper sesión, donde se presentaron datos de 2 estudios en enfermedad localizada y otros enfermedad metastásica

The PEGASUS trial: Post-surgical liquid biopsy-guided treatment of stage III and high-risk stage II colon cancer patients.

Comenzaremos por la **actualización FINAL de datos ESTUDIO FASE II, PEGASUS** (llevado a cabo 11 centro Italia y España) sobre la aplicabilidad biopsia líquida para la elección del tto adyuvante en estadios II alto riesgo (pT4 N0) y E. III; En este estudio aquellos paciente con LB+ recibían 3 meses de CAPOX y aquellos con LB-, 6 meses de capecitabina; Para evitar falsos negativos, se repetía LB tras 1 er ciclo en aquellos que resultaba positiva el tto se escalaba a CAPOX. LB se realizaba nuevamente al finalizar el tto, en aquellos pacientes que persistía LB + en la rama de CAPOX, se iniciaba tto con FOLFIRI y en caso LB - se desescalaba a capecitabina. En los pacientes que iniciaban tto con capecitabina, si LB + se escalaba a CAPOX y si LB - se iniciaban controles;

El objetivo primario se definió como la tasa de pacientes libres enfermedad a los 2 años entre aquellos con 2 LB consecutivas negativas. 135 pacientes incluidos (100 LB – y 35 LB +) con 33 meses de seguimiento, se observaron 12 recaídas en aquellos LB – (88% tasa SLE) En aquellos con LB + se observaron 13%. (37%) recaídas (tasa tiempo recaída 85, 9 % Y 61,8 %). Este estudio confirma que el empleo ctDNA como guía de tto adyuvante con el potencial beneficio en reducción toxicidad innecesaria para algunos pacientes;

El 2º estudio que se presentó **COMPARATIVA INDIRECTA AJUSTADA POR EMPAREJAMIENTO SLR A 3 AÑOS ENTRE NICHE-2 VS FOXTROT**. Los pacientes que se analizan son aquellos que reunían criterios inclusión FOxTROT (T3-T, N0-2). Se analizan 94 pacientes NICHE2 y 185 dMMR FOxTROT (111 NAC y 68 Cx) En cuanto a características en Niche-2 más pacientes con tumores T4 (77% vs 35%), similar cN +. pCR fue del 98 % en NICHE-2 frente 7 % FOxTROT; La SLE a 3 años fue 80% FOxTROT vs 100% NICHE2, diferenciando por estadios en cuanto a DFS 3 años FoxTROT fue del 70% y del 84% para los T3 Y T4s; mientras que NICHE 2 , DFS a los 3 años fue del 100% tanto para T3 como para T4;

Esta comparativa indirecta revela una prometedora diferencia a favor de la inmunoterapia en pacientes con dMMR que apoyan su uso en tumores localmente avanzado.

Third line rechallenge with cetuximab (Cet) and irinotecan in circulating tumor DNA (ctDNA) selected metastatic colorectal cancer (mCRC) patients: The randomized phase II CITRIC trial

Pasando a tumores Metastásicos, se comunican datos **ESTUDIO CITRIC**, estudio Fase II que incluye 114 pacientes metastásicos RAS wt que en primera línea se han beneficiado esquema QT + antiEGFR, han recibido segunda línea SIN antiEGFR y que previamente a 3ª línea se analiza mediante Oncomine ctDNA; De los 114 pacientes , 28 (25%) presentan mutación RAS/ BRAF / EGFR ectodominio; 58 pacientes randomizados : Cetuximab + irinotecan vs tto elección investigados (TAS; TAS – Bevacizumab.)

El objetivo primario del estudio es la tasa respuestas (ORR). Esta objetivo no alcanza la significación estadística (p: 0,6) a; En cambio otros objetivos planificados, secundarios como DCR y mPFS si que consiguen alcanzar la potencia estadística. Para la DCR 24% vs 12% (p: 0,01) y mPFs 4,8 meses vs 2,7 meses (HR: 0,6, p: 0,06).

Liquid biopsy-guided selection for anti-EGFR re-treatment in RAS/BRAF wild-type (wt) chemorefractory metastatic colorectal cancer patients (mCRC pts): Results from the phase II randomized PARERE trial

Finalmente en esta primera sesión , se presentaron datos del **ESTUDIO PARERE** (ESTUDIO FASE II que evalúa el papel del retto con antiEGFR en pacientes quimio refractarios, (CON ANALISIS ctDNA QUE CONFIRMAN STATUS RAS / BRAF wt);

Se incluyen pacientes con beneficio 1ª línea con ANTiEGFR Y una segunda línea libre de anti EGFR; se randomizan a recibir secuencia panitumumab -> regorafenib vs la secuencia inversa

El objetivo primario del estudio es la SG.

Se randomizan 213 pacientes tras realizar screening por biopsia líquida a más 420 ptes; con seguimiento 31 meses; no se observan diferencias en SG entre ambas secuencias; Aquellos pacientes que presentan SG más escasa corresponde a intervalos libres antiEGFR < 6 MESES.

Este estudio no permite definir una óptima secuencia de tto en aquellos pacientes con adecuada selección molecular para un tto con antiEGFR salvo en aquellos que intervalo libre antiEGFR sea <6 meses donde iniciar tratamiento con regorafenib parece preferible.

Continuamos con la actualización del contenido ESMO 2025, con los datos más relevantes presentados en las mini oral session

1.- Circulating tumour DNA (ctDNA) clearance and correlation with outcome in the INTERCEPT colorectal cancer (CRC) study

La monitorización de la enfermedad mínima residual a través de la eliminación ctDNA se ha valorado dentro del estudio INTERCEPT que incluye pacientes con CRC E I- IV sometidos a tto curativo en la clínica MD ANDERSON.

Se valora la EMR tras la cirugía y cada 3 meses posteriormente.

De los > 1000 pacientes incluidos (47% E. IV) y 69% fueron ctDNA negativos en todas las determinaciones; 9 % persistencia ctDNA +, 9 % recaída sin ctDNA+; con tto adyuvante se produjo negativización ctDNA 26%; se observó que en aquellos pacientes con ctDNA persistentemente negativos el tiempo a recurrencia es significativamente mayor que en aquellos con ctDNA + permanente. Este estudio el papel importante de la monitorización en la eliminación ctDNA como marcador subrogado necesario pero no suficiente en próximos estudios.

2.- Predictors of adherence to the structured exercise program and physical activity target in the Canadian Cancer Trials Group CO.21 CHALLENGE trial

CHALLENGE asignó al azar a 889 pacientes con cáncer de colon a un programa estructurado de ejercicios durante 3 años (SEP) o materiales educativos para la salud después de la quimioterapia adyuvante. El estudio cumplió con los criterios de valoración de una mejor supervivencia libre de enfermedad y global. En esta actualización se informa sobre los factores asociados con la adherencia a la SEP y el objetivo de actividad física (AF) especificado por el protocolo.

El SEP se impartió en 48 sesiones en 3 fases; Fase I, 1-6 meses; Fase 2, 7-12 meses; Fase 3, 13-36 meses. Los participantes se clasificaron como adherentes si asistieron al ≥75% de las sesiones de ejercicio estructurado en cada fase.

La adherencia a los primeros 6 meses de la SEP fue un predictor clave y consistente de la adherencia posterior y el logro de los objetivos de AF. Los hallazgos pueden guiar la implementación del "ejercicio adyuvante" como estándar de atención para pacientes con cáncer de colon.

3.- Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-positive (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): Final analysis of DESTINY-CRC02, a randomized, phase II trial

Se presentan datos de eficacia y seguridad análisis final DESTINY CRC02. pacientes con CRC metastásico HER-2+; RAS wt dosis 5,4 MG/KG, RAS mut 6,4 mg/kg en 1ª fase, en la 2ª 42 pacientes extras recibieron 5,4 mg/kg. El objetivo primario es la tasa de respuestas por COMITÉ INDEPENDIENTE.

Los hallazgos de este análisis final fueron consistentes con los resultados del análisis primario, apoyando la eficacia de T-DXd 5,4 mg/kg como agente único en pacientes con CCRm HER2+ con un perfil de beneficio-riesgo más favorable. No se comunican nuevas eventos tóxicos.

efficacy and safety summary

DXd dose	Primary analysis ^a		Final analysis ^b	
	5.4 mg/kg n = 82	6.4 mg/kg n = 40	5.4 mg/kg n = 82	6.4 mg/kg n = 40
Follow-up, median (range), mo	8.9 (0.5-17.1)	10.3 (0.7-16.4)	14.2 (0.5-34.0)	12.7 (0.7-36.6)
ORR (95% CI), %	37.8 (27.3-49.2)	27.5 (14.6-43.9)	37.8 (27.3-49.2)	27.5 (14.6-43.9)
OR, median (95% CI), mo	5.5 (4.2-8.1)	5.5 (3.7-NE)	5.5 (4.2-8.1)	5.5 (3.7-9.8)
OS, median (95% CI), mo	13.4 (12.5-16.8)	NE (9.9-NE)	15.9 (12.6-18.8)	19.7 (9.9-25.8)
Drug-related grade ≥3 TEAE, %	41.0	48.7	42.2	48.7
Adjudicated drug-related ILD, %	8.4 (1 Gr 1; 6 Gr 2)	12.8 (2 Gr 1; 2 Gr 2; 1 Gr 5)	9.6 (2 Gr 1; 6 Gr 2)	17.9 (2 Gr 1; 4 Gr 2; 1 Gr 5)

E, not evaluable. ^aDCO, Nov 1, 2022. ^bDCO, Dec 4, 2024.

En comparación con el análisis primario, la mediana de seguimiento fue de 5,3 y 2,4 meses más en el análisis final en los grupos de 5,4 y 6,4 mg/kg, respectivamente. La eficacia y la seguridad en el análisis final fueron consistentes con el análisis primario (Tabla); la mediana de duración del tratamiento y la cORR no cambiaron. Con un seguimiento más prolongado, la mediana de SG con T-DXd fue de 15,9 y 19,7 meses en los grupos de 5,4 y 6,4 mg/kg, respectivamente. En el análisis final, la enfermedad pulmonar intersticial (EPI) relacionada con fármacos adjudicada ocurrió en el 9,6% y el 17,9% de los pacientes en los grupos de T-DXd de 5,4 y 6,4 mg/kg, respectivamente

FOLFOX plus PANITUMUMAB (Pmab) according to a "stop-and-go" strategy in first-line in patients (pts) with non-mutated RAS/BRAF metastatic colorectal cancer (mCRC): Results of the FFCD 1605 – OPTIPRIME phase II trial

El ensayo fase II OPTIPRIME evalúa el interés de usar oxaliplatino y Panitumumab en una estrategia de "stop and go" para mejorar la tolerabilidad y eficacia del tratamiento mediante el aumento de la duración del control de la enfermedad (DDC).

Los pacientes recibieron FOLFOX de inducción más Panitumumab durante 6 ciclos y luego una terapia de mantenimiento con fluoropirimidina en caso de control de la enfermedad. En la progresión, Panitumumab +/- Oxaliplatino se reintrodujeron durante 6 ciclos y así sucesivamente. El criterio de valoración primario fue el DDC, definido como la progresión radiológica bajo EGFR con quimioterapia o muerte.

La población incluida presentaban metástasis sincrónicas 44%, metástasis hepáticas 74% y mediana de número de sitios metastásicos 2. Después de una mediana de seguimiento de 47,9 meses, la mediana de DDC fue de 24,9 meses (IC90%: 19,3-28,3). La ORR fue del 74,8%. Noventa y seis pts (83,5%) tuvieron al menos un tratamiento de mantenimiento

Trece (11%) pacientes se sometieron a cirugía de sus metástasis. Ochenta pts (69,6%) recibieron tratamiento de segunda línea. La mediana de SG fue de 36,1 meses (

El ensayo OPTIPRIME cumplió su objetivo principal, aportando valor a la estrategia del uso de Panitumumab en una secuencia de "stop and go". Estos hallazgos respaldan aún más el uso de la terapia de mantenimiento con fluoropirimidina sola.

Predictive value of low-frequency resistance mutations and relative mutant allele frequencies (rMAFs) in anti-EGFR rechallenge for RAS/BRAF wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC)

El valor predictivo de las mutaciones de resistencia de baja frecuencia y los rMAF no está claro.

De los 134 pts tratados, el ctDNA antes de la reexposición estuvo disponible en 60 pts (45%). Se detectaron mutaciones de resistencia (KRAS, NRAS, BRAF, EGFR) en 18 (30%), generalmente con MAF absolutos y relativos bajos (medianas 0,36% y 1,69%)

En comparación con los pts negativos para mutaciones, aquellos con mutaciones de resistencia mostraron ORR (17 frente a 21%) y DCR (56 frente a 61%) similares, pero una tendencia no significativa hacia una SLP más corta (3,9 frente a 5,3 meses [m]; $p=0,06$) y SG (7,7 vs 16,7 m; $p=0,17$). Entre los pacientes mutados, aquellos con $rMAF \leq 12,4\%$ tenían una SLP significativamente más larga (6,1 frente a 2,6 m; $p = 0,04$), con una SG numéricamente mayor (28,3 frente a 3,7 m; $p = 0,09$).

Las mutaciones de resistencia de baja frecuencia no afectaron las respuestas de reexposición a los anti-EGFR, pero pueden relacionarse con una supervivencia más corta. Los pts con $rMAF \leq 12,4\%$ tuvieron una SLP significativamente más larga. Más allá del "enfoque negativo para la mutación del ctDNA", rMAF puede refinar la selección de pacientes y justifica una mayor investigación.

PROFFERED PAPER SESSION 2

Nivolumab plus ipilimumab vs nivolumab monotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): New results from CheckMate 8HW

El ensayo de fase 3 CheckMate 8HW cumplió con sus objetivos primarios duales de

supervivencia libre de progresión (SLP) con nivolumab + ipilimumab (NIVO + IPI) frente a quimioterapia (TC) en el entorno de primera línea (1L) (HR 0,21; $p < 0,0001$) y frente a NIVO en todas las líneas (HR 0,62; $p = 0,0003$) en pacientes (pts) con CCRm de MSI-H/dMMR confirmado centralmente. Informamos un corte de eficacia nuevo y actualizado del 30 de abril de 2025

La mediana de seguimiento de todos los pacientes aleatorizados fue de 55,1 (24,7–68,5) meses. Para los pacientes con CCRm con mCRC con MSI-H/dMMR confirmada centralmente, la SLP mejoró con 1L NIVO + IPI ($n = 171$) frente a NIVO ($n = 170$), con una reducción del 31% en el riesgo de progresión o muerte (la TRO fue mayor con 1L NIVO + IPI (73%) frente a NIVO (61%) En este análisis final de SLP, la SG fue más prolongada con NIVO + IPI frente a NIVO (CRI 0,61 [IC 95% 0,45–0,83]) y la SLP y la ORR continuaron mostrando beneficios para NIVO + IPI frente a NIVO en todas las líneas (Tabla). La incidencia de EA relacionados con el tratamiento de grado 3-4 en todos los pacientes aleatorizados fue del 24% con 1L NIVO + IPI frente al 17% con 1L NIVO;

Centrally confirmed MSI-H/dMMR mCRC 1L	NIVO + IPI $n = 171$	NIVO $n = 170$
Median PFS (95% CI), months	NR (55.2–NE)	60.8 (32.8–NE)
HR (95% CI); P value	0.69 (0.48–0.99); 0.0413 ^a	
ORR (95% CI), % ^b	73% (65–79)	61% (53–69)
All lines	$n = 296$	$n = 286$
Median OS (95% CI), months ^b	NR	NR
HR (95% CI)	0.61 (0.45–0.83)	
Median PFS (95% CI), months	NR	44.3 (22.1–NE)
HR (95% CI)	0.62 (0.48–0.80)	
ORR (95% CI), %	71% (65–76)	58% (52–64)

^aBoundary for statistical significance, $P < 0.0383$. ^bDescriptive data. NE, not estimable; NR, not reached.

ESTOS DATOS POSICIONAN NIVO IPI 1ª LÍNEA EN PACIENTES MSI

Circulating tumour (ct) DNA analysis of BRAF V600E dynamics and changes in genomic landscape in patients (pts) with first-line (1L) BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC) treated in BREAKWATER

Los primeros datos del estudio BREAKWATER han demostrado mejoras estadísticamente significativas y clínicamente significativas en la TRO con encorafenib + cetuximab (EC) + mFOLFOX6 frente a quimioterapia ± bevacizumab (control) en CCRm mutante 1L BRAF V600E.

Las muestras de plasma se analizaron en busca de ctDNA, al inicio (BL), el día 15 del ciclo 2 (C2D15) y el final del tratamiento (EOT).

Se analizó la concordancia de ctDNA y tejidos. Se evaluaron los cambios en las alteraciones genómicas de BL a EOT. Se evaluaron la TRO y la SG para los grupos de frecuencia alélica (VAF) de la variante BRAF V600E: alta ($\geq$ mediana) y baja ($<$ mediana).

Se demostró una concordancia 87% entre ctDNA y tejido. Los beneficios de ORR y SG con EC+mFOLFOX6 se mantuvieron independientemente del estado de VAF BL BRAF V600E.

En aquellos pacientes cuyo estado BRAF V600E pasó de BL detectable a indetectable (D/ND) en C2D15 había mejorado la SG frente a los pts que permanecieron detectables (con un mayor porcentaje de pts D/ND en el EC+mFOLFOX6 (67%)-

Las mutaciones de resistencia en KRAS, NRAS y MAP2K1 se obtuvieron con mayor frecuencia con EC frente a EC + mFOLFOX6 (41% frente a 16%).

El beneficio clínico en los subgrupos BRAF V600E y los patrones diferenciales de mutaciones de resistencia adquiridas respaldan EC+mFOLFOX6 como SOC para pacientes con mCRC con mutación BRAF V600E.

Zanzalintinib plus atezolizumab (zanza + atezo) vs regorafenib (rego) in patients (pts) with previously treated metastatic colorectal cancer (mCRC): Primary overall survival (OS) analysis from the randomized, open-label, phase III STELLAR-303 study

Zanzalintinib, un nuevo inhibidor receptores de tirosina quinasas, incluidos MET, VEGFR y las cinasas TAM (TYRO3, AXL y MER), puede mejorar la capacidad de respuesta a los inhibidores de puntos de control inmunitario.

En este ensayo se incluyen pacientes con mCRC refractario, pMMR. Los pacientes se aleatorizaron 1:1 a zanzalintinib oral (100 mg QD) + atezolizumab IV (1200 mg Q3W) o regorafenib oral (160 mg QD en los días 1-21 de cada ciclo de 28 días). Los objetivos primarios duales fueron la SG en la población por intención de tratar (ITT) y en el subconjunto de pacientes sin metástasis hepáticas.

Con una mediana de seguimiento de 18,0 meses, zanza + atezo mejoró significativamente la SG frente a rego (CRI, 0,80; IC 95 %, 0,69–0,93; P = 0,0045; mediana, 10.9 vs 9.4 meses). La SLP se mejoró con zanza + atezo (CRI, 0,68; IC 95 %, 0,59–0,79; mediana, 3,7 vs. 2,0 meses). Los beneficios de SG y SLP con zanza + atezo fueron consistentes en todos los subgrupos preespecificados, incluida la región geográfica, el estado de RAS, la presencia o ausencia de metástasis hepáticas y la terapia previa contra VEGF.