

Ver vídeo

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

Mireia Gil Raga

Hospital General Universitario de Valencia

RESULTADOS DESTACADOS EN CÁNCER ESÓFAGO-GÁSTRICO DEL CONGRESO ESMO 2025

En el Congreso ESMO 2025 se han presentado diversos estudios que responden a preguntas clínicas relevantes en los distintos escenarios terapéuticos en cáncer esofagogástrico.

Entre ellos, destaca el ensayo Matterhorn, cuyos resultados probablemente modificarán el estándar de tratamiento perioperatorio, consolidando el papel de la inmunoterapia combinada con quimioterapia en enfermedad localizada.

Pasamos a valorar los estudios más importantes en los distintos escenarios:

Adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica (UGE)

Enfermedad localizada

Ensayo Matterhorn¹

Ensayo global, aleatorizado y doble ciego realizado en pacientes con adenocarcinoma gástrico/UGE resecable (estadios II–IVA). Comparó durvalumab + FLOT frente a placebo + FLOT, con dos ciclos preoperatorios y dos postoperatorios, seguidos de mantenimiento con durvalumab o placebo.

El análisis final, con corte a septiembre de 2025, mostró un beneficio significativo en supervivencia global (SG), (HR 0,78; IC95% 0,63–0,96; p=0,021), con una ganancia absoluta de entre 4 y 7 % a los 18–36 meses. La supervivencia libre de eventos ya había sido positiva previamente. El beneficio fue independiente de la expresión de PD-L1, y se observó una mayor tasa de pacientes ypN- (58,2% vs 44,8%) y una mejora en la respuesta patológica, tanto completa como mayor.

Conclusión: estos resultados consolidan durvalumab + FLOT como posible nuevo estándar perioperatorio, aportando un beneficio robusto, consistente y clínicamente relevante.

Ensayo IKF053 (HER2+, perioperatorio)²

Estudio fase II de 1 sólo brazo que evalúa la eficacia de FLOT + pembrolizumab + trastuzumab en adenocarcinoma esofagogástrico localizado HER2 positivo (3+ o 2+/ISH+). 31 pacientes recibieron 4 ciclos de FLOT + 3 ciclos de pembrolizumab + trastuzumab antes y después de la cirugía seguido de 11 ciclos de pembrolizumab + trastuzumab de mantenimiento. El tratamiento fue factible (67,7% completaron todos los ciclos).

Se registró diarrea grado 3 en el 38 % y necesidad de reintervención en el 26,7 %. La respuesta patológica completa alcanzó el 48 % y la respuesta patológica mayor el 67,8 %, con mejores resultados en tumores HER2 3+ y PD-L1 alto (CPS 10).

Conclusión: la triple combinación demuestra una elevada tasa de respuesta patológica, posicionándose como una estrategia prometedora en pacientes HER2 positivos, pendiente de confirmar beneficio en supervivencia.

Enfermedad metastásica

Primera línea

Los estudios en enfermedad metastásica de primera línea se centraron en optimizar las combinaciones de quimioterapia con inmunoterapia y terapias dirigidas, explorando subgrupos moleculares definidos. Los esperados resultados del estudio Fortitude-101 fueron presentados en un simposio presidencial.

Ensayo Fortitude-101 (población con sobreexpresión de FGFR2b)³

Ensayo fase III, randomizado, doble ciego, realizado en pacientes con adenocarcinoma gástrico/UGE avanzado con sobreexpresión de FGFR2b, diseñado para evaluar el beneficio de añadir bemarituzumab, un anticuerpo monoclonal dirigido frente a FGFR2b, al esquema estándar mFOLFOX6.

Inicialmente se incluyeron pacientes con cualquier nivel de expresión de FGFR2b (2+/3+), aunque posteriormente se restringió a aquellos con $\geq 10\%$ de células tumorales 2+/3+. Con un seguimiento mediano de 11,8 meses, se observó una SG de 17,9 vs 12,5 meses (HR 0,61; $p=0,005$) y una supervivencia libre de progresión (SLP) de 8,6 vs 6,7 meses (HR 0,71; $p=0,019$). Sin embargo, con un seguimiento más prolongado (19,4 meses), el beneficio en SG se atenuó (HR 0,82).

El principal efecto adverso fue la toxicidad ocular (alteraciones corneales o visuales) en un 33% de los pacientes, que se resolvió en más del 90% de los casos. Conclusión: el estudio cumplió su objetivo primario, aunque el impacto clínico parece limitado al compararse con un brazo sin inmunoterapia y observarse un beneficio en SG diluido en el tiempo. Existe la necesidad de una mejor selección de pacientes FGFR2b positivos.

Estudio Edge-Gastric (cohorte A1)⁴

Ensayo fase II, abierto y multicéntrico, que evalúa la doble inhibición TIGIT/PD-1 mediante domvanalimab (anticuerpo anti-TIGIT) y zimberelimab (anti-PD-1), junto con FOLFOX, en pacientes con adenocarcinoma gástrico/UGE, HER2 negativo.

Con un seguimiento mediano de 26,4 meses, se observó una tasa de respuesta objetiva del 59% (7% RC, 51% RP) y un control de la enfermedad del 93%. Por subgrupos de PD-L1 (TAP), la tasa de respuesta fue del 69% en TAP $\geq 5\%$, del 62% en TAP $\geq 1\%$, y del 46% en TAP $< 1\%$. La SLP global fue de 12,9 meses (14,5 meses en TAP $\geq 5\%$) y la OS de 26,7 meses, no alcanzada en pacientes con TAP $\geq 5\%$.

Los efectos adversos grado ≥ 3 aparecieron en el 73% de los casos, con un perfil de toxicidad similar al de otras combinaciones de inmunoterapia con platinos.

Conclusión: la doble inhibición TIGIT/PD-1 consigue respuestas profundas y duraderas, con supervivencias prolongadas y sin señales inesperadas de toxicidad. Los resultados de la cohorte A1 son esperanzadores, a la espera de resultados confirmatorios en estudios fase III.

Estudio Compassion-15⁵

Ensayo fase III, desarrollado en población asiática, que comparó cadonilimab, un anticuerpo biespecífico anti-PD-1/CTLA-4, en combinación con quimioterapia (XELOX) frente a placebo + quimioterapia.

En una población total de 610 pacientes, la adición de cadonilimab se asoció con una reducción del riesgo de muerte del 39% (HR 0,61; $p < 0,001$) y con beneficio en todos los subgrupos según PD-L1 (CPS ≥ 5 y < 5). También se observó una mayor duración de respuesta y una mejor SLP. La toxicidad grado ≥ 3 fue algo superior (66,9% vs 53,6%), aunque sin nuevos hallazgos de seguridad.

Conclusión: la combinación mejora de manera significativa la supervivencia global, mostrando un perfil de seguridad aceptable y consolidando cadonilimab + quimioterapia como un posible nuevo estándar de tratamiento en primera línea en la población asiática.

Enfermedad refractaria

Estudio Integrate IIb⁶

Estudio fase III que compara la combinación de regorafenib + nivolumab frente a QT (elección del investigador) en pacientes refractarios ≥ 2 líneas previas. No se observaron diferencias significativas en SG (5,9 vs 6,3 meses) ni en SLP (1,9 meses en ambas ramas). Aunque la tasa de respuesta fue discretamente superior, no se tradujo en beneficio clínico.

Ensayo KC-WISE (población HER 2 positiva)⁷

Fase III en tumores HER2 positivos tratados previamente con trastuzumab.

Con un seguimiento de 9,7 meses, la combinación de anbenitamab (anticuerpo biespecífico anti-HER2) + quimioterapia redujo el riesgo de progresión en un 75 % y la mortalidad en un 71 % comparado con la QT sola, con una tasa de respuesta del 56 %.

Conclusión: resultados muy positivos en pacientes con enfermedad refractaria HER2 positiva, aunque es necesario resultados maduros con un mayor seguimiento.

Estudio RC118 + RC148 (población claudina 18.2 +)⁸

Estudio fase II, asiático, aleatorizado que incluye pacientes con adenocarcinoma gástrico/UEG irresecable o metastásico con expresión de claudina $\geq 40\%$ que han recibido hasta 2 líneas previas.

Los pacientes se randomizaron a recibir RC118 (ac monoclonal conjugado anticlaudina) + RC148 (anti-PD-1/y anti-VEGF) o más Toripalimab (anti-pD1).

La combinación de RC118 (anticuerpo conjugado anti-claudina 18.2) y RC148 (anticuerpo biespecífico PD-1/VEGF) mostró una tasa de respuesta del 57 % frente al 33 % del comparador y una SLP de 7,9 frente a 4,3 meses, con buena tolerancia.

Conclusión: combinación prometedora en pacientes con alta expresión de claudina 18.2, reforzando el valor de las terapias dirigidas en enfermedad refractaria.

Papel de la cirugía más HIPEC en la carcinomatosis peritoneal (CP) limitada.

Estudio Periscope-II (cirugía citorreductora [CRS] + QT intraperitoneal [HIPEC]⁹

En pacientes con cáncer gástrico y enfermedad peritoneal limitada (ICP < 7) se han presentado los resultados del estudio Periscope II, estudio fase III que analiza si la CRS + QT HIPEC aporta un beneficio en SG en estos pacientes respecto a la QT sistémica paliativa. Se incluyeron pacientes cT3-T4 resecables con CP limitada (ICP < 7) y que no hubieran progresado tras al menos 3 ciclos de QT previa a la randomización. Los pacientes se randomizaron a recibir QT continua (fluoropirimidinas + oxaliplatino +/- inmunoterapia o terapia dirigida) vs CRS + HIPEC (oxaliplatino 460 mg/m² y docetaxel 50 mg/m²; 90 minutos a 37°). El estudio se cerró de forma prematura en septiembre de 2024 tras el análisis interino por futilidad con 102 pacientes incluidos. 37 pacientes fueron intervenidos. De ellos, el 38% eran tumores ypT4 y en el 24% de los casos la cirugía fue R1. En el análisis de SG por ITT, no se observaron diferencias significativas en SG (objetivo primario), siendo la mediana de SG de 16.6 meses en la rama estándar vs 15.7 meses en la rama experimental; HR 1.1, p = 0.7). En el análisis de SG por protocolo con 81 pacientes incluidos, la mediana de SG fue superior en la rama experimental vs la rama estándar (17.3 meses vs 15.2 meses; HR 0.65, p = 0.12). Sin embargo, en el análisis multivariante estas diferencias no fueron significativas (HR 0.7, p = 0.22). En cuanto a la seguridad, el % de efectos adversos fue mayor en la rama experimental. Se observaron además 3 muertes relacionadas con el tratamiento, todas en la rama experimental.

Conclusión: con los resultados del estudio podemos concluir que la cirugía citorreductora + HIPEC no muestra beneficio en SG en cáncer gástrico con CP limitada, con una toxicidad asociada no aceptable en una situación paliativa. Es preciso identificar mejor aquellos pacientes que puedan beneficiarse de esta estrategia.

Carcinoma escamoso de esófago

Enfermedad localmente avanzada no resecable

Estudio Skyscraper-07¹⁰

Estudio fase III, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó el papel del tratamiento de consolidación con inmunoterapia tras la quimiorradioterapia definitiva (dCRT).

Se incluyeron 760 pacientes con carcinoma escamoso de esófago localmente avanzado, no resecable y sin progresión tras dCRT. Los pacientes fueron aleatorizados en tres brazos: tiragolumab más atezolizumab, atezolizumab en monoterapia o doble placebo, administrados cada tres semanas hasta progresión, toxicidad inaceptable o un máximo de 17 ciclos.

El análisis estadístico fue jerárquico. El primer objetivo era la SLP en la comparación de tiragolumab más atezolizumab frente a placebo. Si este resultado era significativo, se evaluaba la SG en esa misma comparación. Y solo si ambos objetivos se cumplían, se podía analizar la SG de la comparación de atezolizumab frente a placebo.

Con un seguimiento mediano de 25 meses, no se observaron diferencias significativas en la SLP ni en la SG entre tiragolumab más atezolizumab vs placebo. En la comparación de atezolizumab frente a placebo sí se apreció una tendencia favorable en ambas variables; sin embargo, estos resultados se consideran exploratorios y no confirmatorios al no alcanzarse la significación en el primer objetivo.

Conclusión: Los resultados exploratorios invitan a seguir investigando el papel de atezolizumab como terapia de consolidación tras dCRT en pacientes irresecables.

Ensayo EC-CRT-002¹¹

Estudio fase II aleatorizado que evaluó dos estrategias con tislelizumab alrededor de la quimiorradioterapia en enfermedad localmente avanzada irresecable. El grupo A recibió quimioterapia de inducción + tislelizumab, seguida de CRTd + tislelizumab y posteriormente adyuvancia con tislelizumab durante doce meses. El grupo B recibió el mismo esquema, pero sin la fase adyuvante. Ambos grupos se compararon con un control histórico tratado con CRTd, sin comparación directa entre A y B.

En cuanto a los resultados, en el grupo A la tasa de respuesta completa clínica fue del 51 % vs al 40 % del control, sin diferencias en SLP ni en SG al año. En el grupo B (sin adyuvancia), la tasa de respuesta completa alcanzó el 70 % frente al 40 % histórico, con mejor SLP al año —73 % frente a 56 %— y una SG al año del 85 % frente a 69 %.

Conclusión: la incorporación de tislelizumab antes, durante y después de la quimiorradioterapia aumenta la tasa de respuesta completa con toxicidad manejable, aunque el beneficio en supervivencia se confirma solo en la rama B, por lo que no puede concluirse que la quimioterapia-inmunoterapia de inducción aporte un beneficio adicional frente al tratamiento estándar, siendo necesarios nuevos estudios aclaratorios.

Enfermedad metastásica

Ensayo LEAP-014¹²

Estudio fase III en carcinoma escamoso metastásico que evalúa la adición de lenvatinib a pembrolizumab + quimioterapia, sin observarse beneficio ni en la SG ni SLP, con un aumento de toxicidad, especialmente hipertensión. Por tanto, no se justifica la intensificación con lenvatinib en primera línea.

Conclusiones finales

El Congreso ESMO 2025 refuerza el papel central de la selección molecular en el manejo del cáncer esofagogástrico para identificar nuevas terapias dirigidas y combinaciones que optimicen el beneficio clínico en cada subgrupo de pacientes.

Bibliografía

¹LBA81 - Final overall survival (OS) and the association of pathological outcomes with event-free survival (EFS) in MATTERHORN: A randomised, phase III study of durvalumab (D) plus 5 fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric /gastroesophageal junction (G / GEJ) adenocarcinoma. J. Tabernero, et al.

²2095MO - Pembrolizumab and trastuzumab in combination with FLOT in the perioperative treatment of HER2-positive localized esophagogastric adenocarcinoma: Interim analysis of the phase II PHERFLOT/IKF-053 trial of the AIO study group (AIO STO 0321). J. Tintelnot, et al.

³LBA10- Bemarituzumab (BEMA) plus chemotherapy for advanced or metastatic FGFR2b overexpressing gastric or gastroesophageal junction cancer (G/GEJC): FORTITUDE-101 phase III study results S.Y. Rha, et al.

⁴2112MO - Domvanalimab (dom), zimberelimab (zim), and FOLFOX in first-line (1L) advanced gastric, gastroesophageal junction, or esophageal adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): 26-month update from EDGE-Gastric, arm A1.

⁵2098MO - Cadonilimab (Cado) plus chemotherapy (chemo) versus chemotherapy as firstline (1L) treatment for advanced gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) adenocarcinoma: Final results of the phase III COMPASSION-15 trial. L. Shen, et al.

⁶LBA80 - Regorafenib plus nivolumab vs investigator choice of chemotherapy in previously treated gastric or gastroesophageal cancer: INTEGRATE IIb, a randomized phase 3 AGITG Intergroup [NHMRC-CTC/IKF/AIO, ACCRU, TCOG/NHRI] study D. Goldstein, et al.

⁷LBA78 - KN026 in combination with chemotherapy for previously treated HER2-positive gastric or gastroesophageal carcinomas (GC/GEJC): Interim analysis of KC-WISE. J. Xu, et al.

⁸LBA83 - RC118 (CLDN18.2-targeted ADC) combined with PD-1 blockade or RC148 (PD-1/VEGF bispecific antibody) for locally advanced or metastatic gastric/gastroesophageal junction adenocarcinoma (la/m G/GEJA). T. Liu, et al.

⁹2096MO - Systemic therapy, gastrectomy and CRS/HIPEC vs systemic therapy alone for gastric cancer with limited peritoneal dissemination: Results of the randomised PERISCOPE II trial J. Quik, et al.

¹⁰2094O - SKYSCRAPER-07: A phase III, randomised study of atezolizumab (atezo) with or without tiragolumab (tira) in patients (pts) with unresectable esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) that has not progressed following definitive concurrent chemoradiotherapy (dCRT). I. Chau, et al.

¹¹LBA82 - Tislelizumab combined with induction chemotherapy and concurrent chemoradiotherapy in locally advanced esophageal squamous cell carcinoma: a multicenter, randomized, phase II trial (EC-CRT-002) M. Xi, et al.

¹²LBA79 - Lenvatinib plus pembrolizumab and chemotherapy vs pembrolizumab and chemotherapy in untreated metastatic esophageal squamous cell carcinoma: The randomized phase III LEAP-014 study. J.-M. Sun, et al.