

Principales destacados de 2023 ASCO ANNUAL MEETING

2023 ASCO[®]
ANNUAL MEETING

June 2–6, 2023

McCormick Place | Chicago, IL & Online
am.asco.org

#ASCO23

Dr. Francesc Salvà Ballabrera, MD
Medical Oncology Department Vall
d'Hebron University Hospital Vall
d'Hebron Institute of Oncology (VHIO)

2023 ASCO[®]
ANNUAL MEETING

sanofi

En el congreso anual ASCO 2023, celebrado recientemente en Chicago, se han presentado numerosas actualizaciones en el campo de la oncología médica en general, y del cáncer colorrectal en particular. A continuación, encontrarás los trabajos más destacados y las discusiones más relevantes en CCR presentadas a lo largo del congreso.

- Avances en la aparición del tratamiento neoadyuvante total (TNT) y el abordaje no quirúrgico o watch and wait (W&W)
- Novedades en el tratamiento del CCRm, enfatizando en el tratamiento farmacológico, la cirugía y el papel de la biopsia líquida frente a la biopsia en tejido.
- Debate sobre el aumento progresivo de los pacientes jóvenes (<50 años) afectados de CCRm y su abordaje.

Neoadyuvancia

SESIÓN PLENARIA

Sin lugar a dudas, en el ámbito de tumores del tracto gastrointestinal, el principal estudio a destacar es el **estudio PROSPECT**, presentado en la sesión plenaria el pasado 5 de junio de 2023. Este es un estudio fase III aleatorizado centrado en la neoadyuvancia del cáncer de recto. Se compara el tratamiento de quimio-radioterapia (QTRT) estándar frente a la quimioterapia (QT) neoadyuvante con FOLFOX y posterior QTRT selectiva, todo ello previo al tratamiento quirúrgico.

Actualmente, el estándar de tratamiento antes de la cirugía en el cáncer de recto contempla el tratamiento con RT y QT. En este estudio multicéntrico y de no inferioridad, se aleatorizan los pacientes a dos brazos de tratamiento. El brazo estándar incluye QTRT + cirugía + QT adyuvante. En el brazo experimental, se inicia tratamiento con FOLFOX durante 6 ciclos. Si el paciente presenta >20% de respuesta, se decide cirugía directa y posterior QT adyuvante. Es solo en aquellos pacientes donde el tumor responde menos del 20% o en el que se tiene que parar FOLFOX por toxicidad, en los que se realizará selectivamente el tratamiento con QTRT previa a la cirugía y, posteriormente, la QT adyuvante. Se incluyeron pacientes T2N+, T3N- y T3N+. El objetivo primario era supervivencia libre de enfermedad (SLE). Se define la no inferioridad si el límite superior del intervalo de confianza del 90,2% no superara 1,29. Como objetivos secundarios destacan supervivencia global (SG), recidiva local, respuesta patológica completa y toxicidad.

Entre junio de 2012 y diciembre de 2018 se incluyeron un total de 1194 pacientes, siendo 1128 los que finalmente se aleatorizaron (585 en el brazo de FOLFOX y 543 en el brazo con QTRT). **Tras un**

seguimiento de 58 meses, el estudio es positivo para la no inferioridad del brazo de FOLFOX (HR 0.92. CI de 0.74 a 1.14. $p=0.005$). La SLE a 5 años fue de 80.8% en el brazo de FOLFOX frente a 78.6% en el brazo de QTRT. No hubo diferencias en SG ni en recurrencia local (1.8% y 1.6% en ambos brazos respectivamente). Destacar que solo el 9% de los pacientes (53/585) del grupo de FOLFOX requirieron realizar selectivamente la QTRT (debido a presentar respuesta $<20\%$ o por toxicidad que impedía realizar los ciclos planificados de FOLFOX). **Este estudio abre la puerta a evitar el tratamiento de RT en pacientes con cáncer de recto, con el objetivo de reducir la toxicidad asociada a la RT (afectación crónica intestinal y de vejiga, impotencia sexual, riesgo de fractura pélvica, infertilidad, etc.)**

Antes los avances en los últimos años con la aparición del tratamiento neoadyuvante total (TNT) y la posibilidad de abordaje no quirúrgico o watch and wait (W&W), en la discusión de la presentación se enfatizó la necesidad de individualizar y comentar conjuntamente con el paciente cual es el abordaje ideal según cada caso. Además, hay que recordar que este estudio no incluye pacientes con realmente enfermedad localmente avanzada, limitándose de momento a aquellos pacientes T2N+, T3N- y T3N+.

COMUNICACIONES ORALES

A) Estrategias de tratamiento neoadyuvante en CCR. ¿Cuál es su valor?

1. Estudio NeoCol. Este estudio fase III compara la eficacia de la quimioterapia neoadyuvante frente al tratamiento estándar en pacientes con cáncer de colon localmente avanzado. En este estudio fase III, los criterios de inclusión para poder ser elegibles para el estudio eran: tumores T4 o T3 invasión en profundidad de $>5\text{mm}$, N0-N2 y M0 evaluados mediante Tomografía computarizada (TC). Los pacientes se aleatorizaron a recibir quimioterapia previa a la cirugía (3 ciclos de CAPOX o 4 ciclos de FOLFOX) frente a cirugía de entrada. La quimioterapia adyuvante posterior se decidía según el estadiaje patológico y de acuerdo con las guías clínicas. El objetivo primario era SLE. El tamaño de la muestra se fijó en 125 pacientes por brazo, basándose en un aumento previsto de la SLE a los dos años del 80% al 90%, con una potencia estadística del 80%. Se incluyeron 122 pacientes en el brazo de neoadyuvancia y 126 pacientes en el brazo de cirugía de entrada. La mayoría (73%) eran T3. **El estudio es negativo con una SLE y SG a los 2 años similar en ambos grupos. Hay que destacar, no obstante, que la quimioterapia neoadyuvante presentó resultados favorables en términos de complicaciones postoperatorias, reducción del estadiaje y menor indicación de quimioterapia adyuvante.**

2. Estudio PRODIGE23. Este estudio, que compara tratamiento con neoadyuvancia total (TNT) con FOLFIRINOXm frente QTRT en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, ha demostrado con anterioridad beneficio a favor del brazo de TNT. En ASCO 2023, se han presentado los datos actualizados con un periodo de seguimiento más maduro, de casi 7 años. Recordar que en

este estudio se incluían pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (cT3 o cT4 M0, <15cm de margen anal). **Los datos presentados confirman el beneficio absoluto a los 5 años del 7.6% para SLE y del 6.9% en SG a favor del brazo de TNT. A 7 años, la incidencia de recidiva local era de 5.3% en el brazo de QTRT frente a 8.1% en el brazo de TNT (p=0.38).**

3. Estudio FOWARC. Los resultados preliminares del ensayo de fase III FOWARC demostraron que mFOLFOX6, con o sin radioterapia (RT), no mejoraba significativamente la supervivencia frente a 5-Fluorouracilo con RT en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado a los 3 años. **Se presentan los datos de supervivencia libre de enfermedad (SLE) y supervivencia global (SG) a largo plazo con una mediana de seguimiento de 9.5 años, que sigue sin mostrar diferencias significativas.**

POSTER DISCUSSION

Tratamiento neoadyuvante total en cáncer de recto.

1. Abstract 319. Para los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado cT3 de localización muy baja, la Neoadyuvancia completa seguida de cirugía y quimioterapia adyuvante logró tasas significativamente mejores de supervivencia libre de recurrencia y de preservación del ano en comparación con la cirugía inicial seguida de quimioterapia adyuvante, sin deterioro de las complicaciones postoperatorias ni de la función anal postoperatoria.
2. Abstract 320. Estudio OPRA. En los pacientes con cáncer de recto tratados con tratamiento neoadyuvante total y W&W, la mayoría de las recidivas tumorales se producen en los 2 primeros años. Las recaídas más allá de los 3 años son muy poco frecuentes. La cirugía de rescate tras una recidiva tumoral durante la W&W parece ofrecer resultados similares a la cirugía inmediata realizada tras una respuesta incompleta al tratamiento neoadyuvante total. Las metástasis a distancia siguen siendo la causa más frecuente de fracaso del tratamiento, con tasas similares en los dos grupos del estudio.

Tratamiento sistémico

COMUNICACIONES ORALES

A) Un paso adelante en el tratamiento del CCRm.

1. Estudio AtezoTRIBE. Se han presentado los datos actualizados de supervivencia de este estudio en fase II que evaluaba el tratamiento con FOLFOXIRI-bevacizumab frente a FOLFOXIRI-Bevacizumab-Atezolizumab (aleatorización 1:2) en primera línea de CCR metastásico (CCRm). El

estudio había demostrado previamente efectividad en Supervivencia Libre de Progresión (SLP), su objetivo primario, con un beneficio modesto para la población con estabilidad de microsatélites (EMS). En ASCO se ha presentado el análisis del subgrupo de pacientes con EMS basado principalmente en dos biomarcadores: Tumor Mutational Burden (TMB) y Immunoscore (IS). Recordar que el IS es un biomarcador de inmunohistoquímica que mide niveles de CD8 y CD3 en células tumorales y en el margen de invasión. El objetivo era identificar aquellos pacientes con EMS que se podrían beneficiar de la combinación con atezolizumab. El estudio demuestra una mejoría en supervivencia para aquellos pacientes con CCRm y EMS que presentan un IS alto y/o un TMB alto, siendo biomarcadores independientes a favor del tratamiento del brazo de combinación en el análisis multivariante. Estos datos deberán ser validados en futuros estudios, estando actualmente en marcha un estudio en fase III liderado por el grupo GONO para validar estos resultados.

2. Estudio DestinyCRC02. Trastuzumab-deruxtecan (T-DXd) demostró eficacia en pacientes con CCRm y HER2+ (Inmunohistoquímica 3+ o 2+ con Hibridación in situ (HIS) positiva) refractarios a tratamiento estándar en el estudio DestinyCRC01. En este estudio fase II presentado, se compara la eficacia de la dosis de T-DXd de 5.4mg/Kg frente a 6.4mg/Kg, que era la dosis del estudio DestinyCRC01. Si nos centramos en los resultados del estudio, destacar que **la dosis de 5.4mg/Kg presenta una tasa de respuestas del 37.8%, frente al 27.5% del brazo de 6.4mg/kg, y con un perfil de toxicidad favorable al tratarse de una dosis inferior. Este beneficio era independiente del estado mutacional de RAS o del tratamiento previo con fármacos antiHER2.** Actualmente existen numerosas aproximaciones para valorar la actividad de las terapias antiHER2 en líneas iniciales de tratamiento del CCRm, como el estudio Mountaineer-03 (Abstract TPS3631).

POSTER DISCUSSION

Entre los trabajos más relevantes presentados en la Poster Discussion, destacar:

A) Beneficio de los tratamientos sistémicos en pacientes con CCRm:

1. Abstract 3512. El estudio fase 3 SOLSTICE (TAS-Bevacizumab frente CPC-Bevacizumab en primera línea de CCRm), no demostró beneficio previo en SLP, presenta resultados actualizados de SG, sin observarse diferencias significativas entre ambos brazos (19.7m frente 18.6m con HR 1.06. $p=1.25$).
2. Abstract 3513. Se presentan por primera vez resultados de la combinación de FOLFIRI + Sotorasib + Panitumumab en pacientes con CCRm KRASG12C en 33 pacientes tratados en el EC CodeBreak101, suprotocolo H. Se observa una tasa de respuesta del 58.1% y una tasa de control de enfermedad del 93.5%. Destacan dos pacientes tratados previamente con sotorasib, que presentan respuesta parcial y estabilidad, respectivamente. El perfil de toxicidad fue aceptable y consistente con los conocidos previamente para estos fármacos.

3. Abstract 3514. Este estudio first-in-human tiene interés al ser CGX1321 un potente inhibidor de la vía de WNT. A pesar del papel fundamental de la señalización WNT en CCR no se ha desarrollado con éxito ningún fármaco dirigido a la señalización WNT hasta la fecha. Los estudios preclínicos muestran que el CGX1321 inhibe la señalización WNT y el crecimiento de tumores con fusiones RSPO o mutaciones inactivadoras de RNF43. Este estudio incluye una cohorte donde explora la combinación de CGX1321 + pembrolizumab. Se incluyen 77 pacientes con tumores sólidos, 17 de ellos con CCR o intestino delgado con alteraciones en RSPO o RNF43. Un total de 71% (12/17) de los pacientes presentaron enfermedad estable. Interesantemente, en una cohorte de 6 pacientes tratados con CGX1321 + pembrolizumab, 3 de ellos presentaron respuesta parcial al tratamiento. La disgeusia y alteraciones en la resorción ósea fueron los principales efectos adversos observados, siendo el último de ellos manejable y prevenible con el uso de tratamiento profiláctico con denosumab o ac. zolendrónico.

POSTER SESSION

A continuación, enumeramos algunos de los Posters más destacados presentados en la Poster Session:

1. Abstract 3549. El estudio EFFORT intenta determinar el régimen de tratamiento adecuado tras una primera línea basada en FOLFOXIRI-Bevacizumab, explorando si la combinación de FOLFIRI-Aflibercept en segunda línea es activa tras dicho tratamiento en primera línea para pacientes con CCRm irresecable. Tras analizar un total de 34 pacientes, se logra una SLE de 4.3 meses, una SG de 15.2 meses y una tasa de respuestas objetivas del 14%, confirmando que la combinación de FOLFIRI-Aflibercept es activa tras una primera línea de FOLFOXIRI-Bevacizumab.
2. Abstract 3550. Se presentan los datos actualizados del estudio fase 2 CheckMate 142. Este estudio donde se exploraba la combinación de nivolumab + Ipilimumab en primera línea de CCRm e IMS. Estos datos confirman, tras una mediana de seguimiento de 64.2 meses, un 20% de respuestas completas, un 51% de respuestas parciales y un 13% de pacientes con enfermedad estable. A los 5 años, las tasa de SLE y de SG fueron de 55% y 67% respectivamente. Actualmente estamos pendientes de los resultados del estudio fase 3 CheckMate 8HW.
3. Abstract 3573. En esta cohorte de 104 pacientes con CCRm (66 con IMS y 38 con EMS) tratados con inmunoterapia, se confirma que las mutaciones en la vía de WNT (APC, AXIN1/2, CTNNB1, FBXW7, EPHB2, RNF43 and SOX9) y las metástasis hepáticas se asocian a peores resultados de tasa de respuesta, SLE y SG independientemente del estado de IMS/EMS.

Biopsia líquida

COMUNICACIONES ORALES

A) El papel de la biopsia líquida frente a la biopsia en tejido en el uso de inhibidores anti-EGFR en CCRm.

1. Estudio GOZILA. El concepto NeoRAS se basa en aquellos pacientes con CCRm y mutación de RAS que se convierten en RAS no mutados o wild type (RASwt) durante la exposición a tratamiento oncológico sistémico, siendo estos pacientes potenciales candidatos a tratamiento con inhibidores anti-EGFR. En este estudio se presenta la incidencia y las características clínico-patológicas de los pacientes con CCRm y NeoRASwt mediante el análisis en biopsia líquida (ADN en tumor circulante o ADNtc). Se incluye una cohorte de pacientes donde se contemplan otras alteraciones en ausencia de RAS, como TP53, ATM, etc. con el objetivo de excluir ADNtc negativo por ausencia de liberación de ADNtc en plasma (cohorte B). Tras analizar un total de 478 pacientes con mutaciones de RAS, 91 de ellos (19%) se identificaron como NeoRASwt en la cohorte A. En la cohorte B, 41/429 pacientes (9.8%) eran NeoRASwt. **La presencia de metástasis hepáticas y adenopáticas, así como las mutaciones de RAS distintas a las presentes en el exón 2, fueron factores asociados a una mayor probabilidad de presentar tumores NeoRASwt. De los 6 pacientes NeoRASwt que recibieron terapia anti-EGFR, uno de ellos presentó respuesta parcial y otro enfermedad estable a los 6 meses, por lo que se debería seguir explorando la eficacia de esta aproximación terapéutica en este subgrupo de pacientes.**

2. Estudio FIRE4. El estudio fase II FIRE 4 compara FOLFIRI-Cetuximab hasta progresión o toxicidad frente a FOLFIRI-Cetuximab durante 8-12 ciclos, seguidos de mantenimiento con 5-Fluoracilo-Bevacizumab en pacientes tratados en primera línea con CCRm y RASwt. El estudio analiza el papel de la biopsia líquida, **que detecta hasta un 13% de pacientes considerados RASwt en tejido pero que tienen mutaciones de RAS (y un 7 % con mutaciones de BRAFV600E). Estos pacientes presentan un menor beneficio al tratamiento, con un comportamiento similar a los pacientes RAS mutados. Hay que destacar que en los pacientes tratados con FOLFIRI-Cetuximab hasta la progresión, se observó una mayor aparición de mutaciones de RAS que en los pacientes tratados en el brazo experimental. Este estudio demuestra la relevancia de la biopsia líquida en la verificación y monitorización del estado de RAS en los pacientes con CCRm.**

3. Estudio PARADIGM. Este estudio demostró previamente una mayor SG en pacientes con CCRm RASwt y colon izquierdo, tratados en primera línea con FOLFOX-Panitumumab frente a FOLFOX-Bevacizumab. Se presentan ahora los datos en función inestabilidad de microsatélites (IMS). Mediante biopsia líquida, se detecta un 7.2% de pacientes con mutaciones de RAS, un 10.6% de

pacientes con mutaciones de BRAFV600E y un 2,7% de pacientes con IMS. Los resultados confirman que **la combinación FOLFOX-Panitumumab en colon izquierdo es favorable en pacientes independientemente del estado de la IMS y sin mutaciones en RAS y/o BRAF. Sin embargo, no se evidencian diferencias entre la combinación con panitumumab frente a bevacizumab en los pacientes con IMS o RAS/BRAF mutados independientemente de la lateralidad del tumor primario.**

Cirugía

POSTER DISCUSSION

El papel de la cirugía en CCRm.

1. Abstract 3515. Estudio PACHA-01. En este estudio fase 2 se evalúa la eficacia del tratamiento adyuvante con infusión arterial hepática (IAH) de quimioterapia concomitante al tratamiento de quimioterapia endovenoso en pacientes con alto riesgo de recurrencia tras cirugía hepática (>4 M1 hepáticas). A pesar de una mayor pero aceptable toxicidad, el tratamiento en combinación presenta un mayor intervalo libre de recurrencia (25m frente a 12m, con HR 0.598 p=0-027) en comparación con quimioterapia adyuvante sola.
2. Abstract 3516. Estudio HARVEST. El estudio no confirma que la intensificación del tratamiento adyuvante tras cirugía hepática, añadiendo infusión intraarterial hepática de quimioterapia, impacte en el intervalo libre de recurrencia tras una cirugía hepática. Este estudio, no obstante, se frenó prematuramente por un problema de producción de Floxuridina en China. Destacar que aquellos pacientes con múltiples metástasis, con mutaciones de RAS y con biopsia líquida positiva tras la cirugía, se benefician más de la combinación. *Estos dos estudios (abstract 3515 y abstract 3516) **abren la puerta a seguir evaluando el papel de la quimioterapia intra-arterial hepática tras la cirugía hepática en los pacientes con CCRm, donde el tratamiento de quimioterapia adyuvante impacta en SLE pero no se ha demostrado beneficio en SG.**
3. Abstract 3517. Estudio CAIRO4. Se evalúa el papel de la cirugía del tumor primario de los pacientes con CCRm sincrónico. Se observa que en pacientes con CCR metastásico sincrónico susceptibles de tratamiento sistémico paliativo sin síntomas graves relacionados con el tumor primario, la cirugía del tumor primario inicial no produce una diferencia significativa en la mediana de SG en comparación con el inicio inmediato del tratamiento sistémico.
4. Abstract 3518. Radspherin es un novedoso tratamiento basado en la administración intraperitoneal de partículas alfa de corto alcance y citotóxicas emitidas durante la desintegración de ²²⁴Ra. Este estudio fase 1/2 evalúa la seguridad, tolerabilidad y señal de eficacia de Radspherin inyectado por vía intraperitoneal dos días después de la cirugía de cito-reducción + HIPEC. A los 15 meses de seguimiento no se ha alcanzado la mediana de SLP y ninguno de los pacientes

con la dosis recomendada presentó recidivas peritoneales. Estos resultados son alentadores y justifican una mayor exploración de esta nueva molécula.

Predictores de recidiva

A) Predictores de recidiva en el escenario curativo en pacientes con CCRm.

1. Abstract 3521. Estudio GALAXY. Se presenta un análisis actualizado y el intervalo de tiempo de espera (ITE) de la positividad del ADNct a la recurrencia radiográfica en pacientes con CCR localizados resecaos. La positividad del ADNct predijo la recurrencia radiológica varios meses por delante de la recurrencia clínica. El ITE fue de 142 días (IQR, 43-189 días).

Calidad de vida

A) Calidad de vida en los pacientes CCR,

1. Abstract 12005. Este estudio confirma que el tratamiento tópico con diclofenaco reduce significativamente la enfermedad palmoplantar (EPP) frente a placebo en aquellos pacientes con CCR tratados con capecitabina. Se administra durante los primeros 4 ciclos o hasta la aparición de EPP. La incidencia de EPP grado 2 o superior era del 3.8% frente al 15% ($p=0.003$) a favor del tratamiento tópico con diclofenaco. Este beneficio conlleva una menor reducción de dosis de capecitabina. Hay que recordar que la EPP inducida por CPC, un fármaco ampliamente usado en CCR, se asocia a un deterioro en la calidad de vida de los pacientes y mayor posibilidad de reducción de dosis, por lo que estos resultados son de especial interés para un mejor manejo de estos pacientes en la práctica clínica habitual.

Áreas de especial interés

DEBATE PACIENTE JOVEN

Una vez revisados los trabajos más destacados del congreso ASCO2023, vale la pena mencionar los debates más relevantes en las distintas áreas de tratamiento que se han llevado a cabo en el congreso. Probablemente, uno de los más relevantes se centra en los pacientes jóvenes con CCR, definidos como aquellos pacientes diagnosticados de CCR antes de los 50 años.

Se confirma que en los últimos años existe un aumento progresivo de los pacientes jóvenes (<50

años) afectados de CCRm. De hecho, si se continua con esta tendencia de aquí al 2030, en Estados Unidos el CCR será la primera causa de muerte por cáncer en la población entre 20 y 49 años. Esto tiene un gran impacto en distintos aspectos para estos pacientes. En primer lugar, hay una demora de varios meses desde la aparición de síntomas y el diagnóstico, ya que el 41% de los pacientes con síntomas esperan más de 6 meses para consultar debido a que no son conscientes de la posibilidad de tener un CCR. Además, un 67% requiere ser valorado por más de un médico para poder llegar al diagnóstico. Esta demora implica un mayor riesgo de ser diagnosticados en estadios avanzados y, por consiguiente, un mayor riesgo de muerte por CCR.

Lo que aún no está claro, son las diferencias moleculares de estos pacientes en comparación con la población >50 años. Si nos centramos en las alteraciones patogénicas germinales, solo el 15-25% de los pacientes jóvenes tienen dichas alteraciones (frente al 10-15% del global de la población), siendo la mayoría de los casos esporádicos y, en gran medida, consecuencia de la exposición a lo largo de la vida de distintos factores de riesgo externos (exposoma). Se desconoce si existe la necesidad de un manejo específico de esta población en comparación a la población mayor de 50 años. Lo que si es necesario es plantear un abordaje multidisciplinar para mitigar el impacto subyacente en relación al diagnóstico en el momento vital que se produce (impacto social, laboral, fértil, etc.). Confirmar que actualmente existe un gran esfuerzo en establecer si existen diferencias en el perfil molecular y/o de carcinogénesis, así como en el papel del microbioma, en estos pacientes. En este sentido, se han comunicado numerosos trabajos a lo largo del congreso, pero que requieren de una mayor validación para poder ser considerados como claramente relevantes y para que puedan tener un potencial impacto en la práctica clínica y manejo terapéutico de estos pacientes.