

Abstracts que evalúan la eficacia de nuevas estrategias terapéuticas en cáncer de colon metastásico (mCRC)

LBA32. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant colorectal cancer: Expanded results from a randomized, 3-arm, phase III study vs. the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). Tabernero et al.

Importancia: Este es un estudio randomizado fase III que testaba una nueva estrategia terapéutica en pacientes con cáncer de colon metastásico con mutación del gen BRAF V600 E. Esta población de pacientes presenta mal pronóstico, y hasta el momento actual tenían pocas opciones terapéuticas.

Abstract: El estudio incluyó 665 enfermos afectados de un cáncer de colon metastásico que habían progresado a una o dos líneas de tratamiento estándar. Eran portadores de la mutación en BRAF V600E. El estudio tenía tres brazos de tratamiento: binimetinib + encorafenib + cetuximab (brazo del triplete), encorafenib con cetuximab (brazo del doblete) o el brazo control con quimioterapia basada en irinotecan y cetuximab. El objetivo del estudio era la supervivencia del doblete o el triplete comparado con el brazo control.

La supervivencia fue de 9.5 meses en el triplete y de 8.3 meses en el doblete (HR 0.74 , intervalo de confianza 0.53-1.04). La tasa de respuesta fue de 26% en el triplete, 20% en el doblete y 2% en el brazo control. Estos resultados fueron más llamativos si el enfermo era incluido en el estudio en segunda línea (tasa de respuesta 34% en el triplete y 22% en el doblete). En el brazo del triplete respecto al doblete se reportaron un mayor porcentaje de toxicidades grado 3 o superiores. La toxicidad era manejable según concluyen los autores.

Implicaciones: La triple combinación de encorafenib + binimetinib + cetuximab demostró una mayor supervivencia y tasa de respuesta comparado con el brazo control, con una toxicidad manejable. Este supone una nueva opción terapéutica para pacientes con un cáncer de colon metastásico portadores de la mutación de BRAF V600 E.

5230: FOxTROT: An international randomized controlled trial in 1053 patients evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. Morton D et al.

Importancia: Este estudio analiza diferentes tiempos de administrar la quimioterapia en el cáncer de colon reseccable.

Abstract: El estudio incluyó un total de 1052 enfermos afectados de un cáncer de colon operable, no ocluido. Los pacientes se randomizaron 2:1 a ser tratados con quimioterapia esquema FOLFOX perioperatorio (6 semanas antes y 18 semanas después) o bien quimioterapia adyuvante esquema FOLFOX . El objetivo era la tasa de supervivencia libre de progresión a los 2 años. Se detectó una tendencia a una menor tasa de recaída a los 2 años en el grupo tratados en el contexto de neoadyuvancia (HR 0.77, intervalo de confianza 0.56-1.06, p 0.11). El grupo tratado con neoadyuvancia presentó menor incidencia de complicaciones post-operatorias. También el grupo de quimioterapia pre-operatoria reportó un estadiaje menor de T y N (p<0.0001)

Implicaciones: Este estudio establece la hipótesis de que administrar la quimioterapia según esquema FOLFOX de forma perioperatoria presenta una tendencia a tener una tasa de recaída a los 2 años respecto a la estrategia de administrar el mismo esquema de quimioterapia en adyuvancia. No obstante, esta hipótesis precisa de más estudios confirmatorios.

LB31. Bevacizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for patients with RAS mutant unresectable colorectal liver metastases. A single center randomized control trial. Xu J et al.

Importancia: Este es un estudio confirmatorio de la combinación de quimioterapia con bevacizumab. No aporta nuevos datos, dado que este es un esquema de tratamiento ya establecido como estándar en el tratamiento del mCRC.

Abstract: Se presentaron los datos de 241 enfermos afectados de un cáncer de colon con metástasis hepáticas sincrónicas tratados en un único centro. Los pacientes se randomizaron a quimioterapia esquema bevacizumab + mFOLFOX o mFOLFOX solo. El objetivo del estudio era la resecabilidad de las lesiones hepáticas. Un paciente alcanzó una respuesta completa en cada brazo, y la tasa de respuestas parciales fue del 53,7% en el brazo de bevacizumab y de 35,8% en el brazo control. Los pacientes resecados con cirugía R0 fueron del 22,3% en el brazo de bevacizumab y del 5,8% en el brazo de quimioterapia sola. La mediana de supervivencia libre de progresión fue de 9,5 meses vs 5,6 meses, HR 0,49. La mediana de supervivencia fue de 25,7 meses vs 20,5 meses, HR 0,71, favoreciendo estos resultados al brazo con bevacizumab. Los autores reportan mayor tasa de hipertensión y proteinuria en el grupo tratado con bevacizumab.

Implicaciones: Este estudio confirma que los pacientes afectados de un cáncer de colon con metástasis hepáticas presentan una mayor resecabilidad de las metástasis, una mayor supervivencia libre de progresión y una mayor supervivencia que si se tratan con quimioterapia y bevacizumab que si se tratan con quimioterapia asola.

Abstracts que evalúan el valor de ctDNA en el cáncer de colon resecado

LBA30-PR: Analysis of circulation tumor DNA (ctDNA) from patients enrolled in the IDEA-FRANCE phase III trial: prognostic and predictive value of adjuvant treatment duration. Taieb J et al.

Importancia: Este estudio supone un esfuerzo para validar nuevos biomarcadores pronósticos y predictivos en el contexto del tratamiento adyuvante del cáncer de colon.

Abstract: Los autores reportan el resultado del análisis del DNA periférico (ctDNA) en los pacientes con un cáncer de colon operado estadio III incluidos en el estudio IDEA en Francia. Se disponía de sangre para hacer el análisis en 805 pacientes, los cuales fueron randomizados a ser tratados con 3 o 6 meses de quimioterapia basada en 5-fluorouracilo y oxaliplatino.

Los resultados demostraron que aquellos pacientes con ctDNA en sangre periférica presente tras la cirugía (13,5%) presentaron una mayor tasa de recaída. La tasa supervivencia libre de progresión a los 2 años fue del 64,12% en los pacientes que presentaban el DNA periférico, mientras que la tasa fue del 82% en aquellos pacientes en los que no se detectó. HR de los pacientes positivos respecto a los negativos fue de 1,75 (Intervalo de confianza del 95% 1,25-2,45, $p < 0,001$).

Aquellos pacientes que se trataron con 3 meses de tratamiento y presentaban ctDNA tras la cirugía, fueron los que presentaron un peor pronóstico.

Implicaciones: Este estudio establece una hipótesis que deberá ser validada prospectivamente, apoyando el uso de ctDNA para la decisión de la duración del tratamiento adyuvante en el cáncer de colon estadio III.

Los autores sugieren tratar a los pacientes con cáncer de colon estadio III con ctDNA positivo tras la cirugía con 6 meses de quimioterapia.

5220-Mutation tracking in circulating tumor DNA (ctDNA) detects minimal residual disease (MRD) in patients with localized colorectal cancer (CRC) and identifies those at high risk of recurrence regardless of stage, lack of CDX2 and CMS subtype. Tarazona N et al.

Importancia: El estudio trata de definir biomarcadores pronósticos en el cáncer de colon operado más allá de los establecidos por el estadiaje TNM.

Abstract: En 150 pacientes operados de un cáncer de colon se realizó una extracción de ctDNA basal, tras la cirugía y tras la quimioterapia adyuvante. También se realizó un estudio molecular por NGS. Los pacientes con presencia de ctDNA tras la cirugía eran aquellos con mayor riesgo de recaída (HR 6.96, intervalo de confianza del 95% 2.57-18.91, $p < 0.0001$). Aquellos pacientes que presentaron ctDNA en sangre periférica tras la quimioterapia (28%) presentaban un alto riesgo de recaída (HR 10.02, $p < 0.0001$) respecto a los pacientes en los que no se detectaba ctDNA.

Implicaciones: El estudio sugiere la presencia de ctDNA en sangre periférica tras la cirugía del cáncer de colon como un factor de riesgo de recaída metastásica.

Abstracts en que se evalúa una acción preventiva para el cáncer de colon

LBA34. MIRACLE: Green tea extraccion versus placebo for the prevention of colorectal adenomas: a randomized, controlled trial. Seufferlein T, et al.

Importancia: La importancia de este estudio alemán es la búsqueda de estrategias de prevención en el cáncer de colon.

Abstract: En este estudio randomizado se estudió en 879 personas la incidencia de pólipos colónicos. Los pacientes eran randomizados a ser tratados con extracto de té verde durante 3 años o con placebo. El objetivo del estudio era la incidencia de pólipos colónicos. Para ellos se realizaban colonoscopias de forma periódica. Los pacientes tratados con té verde durante tres años presentaron una tendencia no estadísticamente significativa a presentar una reducción en la incidencia de pólipos colónicos. En la población por intención de tratar se detectaron adenomas en el 51.1% de los pacientes en el brazo experimental y en 55.7% en el grupo del placebo, RR 0.91.

Implicaciones: Dado que este estudio solo demuestra una tendencia no estadísticamente significativa a la reducción de adenomas colónicos, la implicación de este resultado en la práctica clínica diaria es nula.

Abstracts relacionados con Aflibercept

Efficacy and safety of FOLFIRI/Aflibercept (FA) in an elderly population with metastatic colorectal cancer (mCRC) after failure of an oxaliplatin-based regimen. Martínez Lago et al.

Importancia: Un subanálisis del estudio VELOUR demostró que la población mayor de 65 años incluida en el estudio presentaba beneficio del tratamiento con FOLFIRI-aflibercept, con una mayor toxicidad grado 3 y 4 en el brazo experimental, pero también en el brazo control.

Abstract: Este es un estudio retrospectivo, observacional, y multicéntrico, que incluyó 75 pacientes afectados de un mCRC que habían progresado a una primera línea de tratamiento basada en oxaliplatino y 5-fluorouracilo. Los pacientes eran tratados en diferentes centros del grupo gallego de tumores digestivos con la combinación de FOLFIRI-aflibercept. La tasa de respuesta de los pacientes fue del 34,8%, se reportó una supervivencia libre de progresión de 6,6 meses, y una supervivencia de 15,1 meses. En cuanto a la toxicidad grado 3 y 4 fue del 49,3%, y los autores concluyeron que la toxicidad era manejable con ajustes y/o retrasos de dosis.

Implicaciones: Este estudio retrospectivo, multicéntrico nos confirma que los pacientes mayores de 70 años pueden tratarse con la combinación de FOLFIRI y aflibercept, dada la eficacia y la toxicidad manejable de la combinación, necesitando en casos adaptaciones o retrasos de dosis.

Safety and effectiveness of aflibercept + FOLFIRI for the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): OZONE secondary analyses. Chau I et al.

Importancia: Este estudio analiza la eficacia y seguridad de la combinación de FOLFIRI y aflibercept en la vida real.

Abstract: Este estudio prospectivo, multicéntrico, no-comparativo, incluyó 766 enfermos afectados de un mCRC previamente tratados con quimioterapia basada en oxaliplatino y 5-fluorouracilo. Fueron tratados con FOLFIRI-aflibercept. La mediana de edad de los pacientes fue de 64 años, 94,8% tenían ECOG 0 o 1, 58,6% habían sido tratados previamente con bevacizumab, 35% tenían alguna alteración renal y 19,6% tenían alguna alteración hepática. Un 51,5% de los tumores presentaban mutación en RAS y 2,7% en BRAF. La mediana de duración del tratamiento fue de 16,4 semanas. La mediana de ciclos administrados fue de 7, 6 con aflibercept. Un 36,2% de los pacientes requirieron como mínimo una reducción de dosis. Un 68,3% de los pacientes experimentaron una toxicidad grado 3 o superior.

En cuanto a la eficacia, la supervivencia reportada fue de 12,5 meses, sin observarse diferencias en los pacientes > de 65 años, previamente tratados con bevacizumab o con alteración renal o hepática.

Implicaciones: Este estudio demuestra que los resultados de vida real de eficacia y toxicidad de los pacientes tratados con FOLFIRI-aflibercept son superponibles a los resultados del estudio VELOUR.

A biomarker combination indicating resistance to FOLFOX plus bevacizumab in metastatic colorectal cancer : results of part I of the PERMAD trial—a multicenter, international, phase II trial. Seufferlein T et al.

Importancia: El estudio PERMAD tiene como objetivo establecer una firma de citoquinas y factores angiogénicos (CAF) que puedan predecir la resistencia a tratamientos anti-angiogénicos (bevacizumab) de forma precoz respecto a la progresión radiológica.

Abstract: Este estudio consta de una fase I en la que se estudian 102 CAF en 50 pacientes tratados con FOLFOX y bevacizumab. Se disponía material de 41 enfermos, a los que se analizaban muestras de sangre antes de empezar el tratamiento, durante el tratamiento y a la progresión. Se realizaban evaluaciones radiológicas cada 2 meses. Con un total de 647 muestras, se eligieron 5 CAF que se correlacionaron de forma precoz con la progresión tumoral con una antelación de 3 meses.

Esta firma se va a utilizar para la fase 2 del estudio. Pacientes que están en tratamiento con FOLFOX-bevacizumab se randomizan a ser cambiados precozmente de bevacizumab a aflibercept según los resultados de CAF o bien a realizar el cambio según la progresión radiológica.

Implicaciones: Esta fase I del estudio es la base para poder demostrar de forma randomizada que la determinación de CAF en sangre puede adelantar el diagnóstico de la progresión tumoral hasta 3 meses respecto a la evaluación radiológica clásica.

Efficacy and safety of FOLFIRI/aflibercept in a phase II trial in patients with metastatic colorectal cancer: results of plasmatic prognostic and predictive markers. Elez e, et al.

Importancia: Este estudio pretende evaluar biomarcadores predictivos de eficacia de la combinación de FOLFIRI-aflibercept, entre ellos VEGFA y ACE (enzima de conversión de la angiotensina)

Abstract: Este estudio fase II nacional, multicéntrico, de brazo único incluyó un total de 101 pacientes tratados con la combinación de FOLFIRI-aflibercept tras la progresión a quimioterapia basada en oxaliplatino y 5-fluorouracilo. A todos los pacientes se les extrajo una muestra de sangre antes de empezar el tratamiento para el estudio de biomarcadores.

La mediana de edad fue de 63,8 años, un 59,4% fueron RAS mutados, y un 5% BRAF mutados. Un 51,5% tenían el tumor situado en el colon izquierdo, y un 22,8% en el colon derecho. Un 48% habían sido tratados previamente con bevacizumab, y un 24% con un tratamiento anti-EGFR.

Los resultados del estudio demostraron que los pacientes con un nivel basal de VEGFA más alto presentaban una peor supervivencia libre de progresión (4,2 meses vs 9,2 meses, $p < 0.001$) y peor supervivencia comparado con los que tenían un nivel más bajo de VEGFA (18 meses vs 7,6 meses, $p < 0.001$). Los pacientes que presentaban unos niveles basales más altos de ACE presentaban una peor supervivencia libre de progresión (6,8 meses vs 8,8 meses, $p = 0.103$) y una peor supervivencia (11,7 meses vs 15,2 meses, $p = 0.889$) comparado con los que presentaban niveles bajos, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Implicaciones: Este estudio confirma la eficacia y la seguridad de la combinación de FOLFIRI con aflibercept como tratamiento de segunda línea del mCRC. Así mismo, establece VEGFA como potencial biomarcador predictivo de eficacia. Estos resultados preliminares deben seguir siendo explorados.