

Episodio 1:

Dra. Lonardi:

Hola a todos. Esto es CME on ReachMD. Soy la Dra. Sara Lonardi. En esta charla breve, repasaré los datos que respaldan los enfoques basados en biomarcadores para el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico y de unión gastroesofágica avanzados.

Como seguro ya saben, la expresión de HER2 fue un factor determinante en la elección del tratamiento durante mucho tiempo, ya que solíamos tratar el cáncer HER2-positivo con trastuzumab más un régimen doble derivado del platino y el HER2-negativo con un comprimido a base de platino. Recientemente, se han obtenido nuevos datos del ensayo KEYNOTE-811, que investiga la eficacia de pembrolizumab combinado con la quimioterapia estándar más trastuzumab en pacientes con cáncer gástrico HER2-positivo. El resultado del ensayo fue positivo tanto en la supervivencia libre de progresión como en la supervivencia global.

Y la mejora fue mayor en el 85 % de los pacientes que tenían un índice CPS/PD-L1 de 1 o más, entre los que la mejora en la supervivencia global, la supervivencia libre de progresión y la tasa de respuesta fue incluso mayor que en la población con intención de tratamiento. Por eso, el pembrolizumab más el trastuzumab y la quimioterapia se convirtieron en la opción preferida en el tratamiento de primera línea del cáncer gástrico HER2-positivo.

Me he referido al CPS/PD-L1 como un biomarcador emergente y, desde los últimos años, sabemos que es realmente importante tanto en tumores HER2-positivos como HER2-negativos, ya que, cuando encontramos un caso de PD-L1 positivo, podemos incorporar la inmunoterapia al tratamiento estándar. Esto se determinó en tumores HER2-negativos mediante dos ensayos. El primero fue el ensayo CheckMate 649, que investigaba nivolumab más quimioterapia en primera línea. El ensayo fue positivo, con una mejora de la supervivencia global en el subgrupo de pacientes con un índice CPS/PD-L1 igual o superior a 5. En el otro ensayo,

KEYNOTE-859, se estudió el uso de pembrolizumab más quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico; fue positivo en el criterio de valoración principal en la población con intención de tratamiento, pero la mejora fue particularmente mayor con el índice CPS/PD-L1 de 1 o más. Por eso, los dos inhibidores de puntos de control, nivolumab y pembrolizumab, se convirtieron en la opción válida de primera línea para pacientes con cáncer gástrico con PD-L1 positivo.

Obviamente, no hay que olvidar el estado IMS-alta. Sigue siendo un potente biomarcador de la eficacia de la inmunoterapia. Tanto en última como en primera línea, con pembrolizumab y con nivolumab, hemos visto que el beneficio de recibir un inhibidor de punto de control, incluso sin quimioterapia combinada, es enorme en la población de pacientes con cáncer gástrico metastásico con IMS alta o con deficiencia en las proteínas de reparación de errores de emparejamiento.

En este último año, también desarrollamos nuevos fármacos para nuevos objetivos, como zolbetuximab para tumores con sobreexpresión de claudina 18.2 y bemarituzumab para la sobreexpresión de FGFR2b.

El primero, zolbetuximab, demostró ser beneficioso junto con FOLFOX o CAPOX en dos ensayos aleatorizados de fase 3, el ensayo SPOTLIGHT y el ensayo GLOW, donde ambos cumplieron el criterio de valoración primario de un beneficio en la supervivencia libre de progresión.

Los datos sobre bemarituzumab aún son preliminares. Son muy prometedores, y el ensayo FORTITUDE de fase 3 acaba de finalizar su desarrollo.

Para finalizar, en el cáncer gástrico avanzado HER2, la combinación de pembrolizumab más trastuzumab y quimioterapia es el tratamiento de primera línea preferido para el cáncer gástrico avanzado HER2-positivo con índice CPS/PD-L1 de 1 o más. Y se están investigando nuevos tratamientos, como trastuzumab deruxtecán.

Para el cáncer gástrico avanzado HER2 negativo, pembrolizumab o nivolumab más quimioterapia son dos nuevas opciones de primera línea en cáncer gástrico avanzado HER2 negativo con índice CPS/PD-L1 positivo.

El cáncer gástrico con IMS-alta o dMMR se beneficia en gran medida de los inhibidores de puntos de control y podría incluso no requerir quimioterapia combinada. Mientras que el zolbetuximab más quimioterapia es una opción emergente de primera línea en el cáncer gástrico avanzado positivo para claudina 18.2.

Muchas gracias por su atención.

Episodio 2: La función de las terapias basadas en biomarcadores en el tratamiento de segunda línea de los cánceres gástricos/GEJ avanzados: ¿Qué dicen los datos?

Dra. Lonardi:

Hola a todos. Esto es CME on ReachMD. Soy la Dra. Sara Lonardi, del Instituto Oncológico Veneto, y en esta charla breve, examinaré los datos sobre el enfoque de los biomarcadores en el tratamiento de segunda línea y posteriores en el cáncer gástrico avanzado.

Durante mucho tiempo, todos los ensayos que hicimos en segunda línea y posteriores del tratamiento del cáncer gástrico HER2-positivo fueron, por desgracia, negativos. Finalmente, pudimos ver algunos datos alentadores en un ensayo de fase 2, DESTINY-Gastric01, que investigaba un ACF (anticuerpo conjugado a fármaco), trastuzumab deruxtecán, en cánceres gástricos HER2-positivos con tratamiento previo. Se trató de un ensayo aleatorizado de fase 2 que comparaba el trastuzumab deruxtecán con la quimioterapia de segunda línea elegida por el investigador, y el ensayo fue positivo, con una mejora no solo de la supervivencia

global con trastuzumab deruxtecán, sino también en la supervivencia libre de progresión y la supervivencia global en general.

Curiosamente, aunque el ensayo fuera positivo en toda la población, vimos que, cuanto mayor era la expresión de HER2, mayor era el beneficio. También vimos que el beneficio se mantenía independientemente de una nueva prueba de positividad para HER2 después de la primera línea e incluso en pacientes que no podían someterse a la prueba de HER2. Por eso, opinamos que resultó muy alentador en todo el tratamiento gástrico de segunda línea HER2-positivo.

Realizamos otro ensayo de fase 2, DESTINY-Gastric02; se llevó a cabo con un solo grupo y no solo con población oriental, sino también occidental. Confirmó los datos del ensayo anterior, tanto en la tasa de respuesta como en la supervivencia libre de progresión y en la supervivencia global. Para confirmar esos resultados alentadores, se puso en marcha un ensayo de fase 3, DESTINY-Gastric04, cuyas inscripciones se cerraron hace poco. Así, a lo largo del próximo año y de forma aleatorizada, deberíamos ver si trastuzumab deruxtecán es mejor que la combinación de ramucirumab y paclitaxel, que se considera el tratamiento estándar de primera línea.

Es evidente que, además de la eficacia, también es importante comprender cuál es la toxicidad de un nuevo fármaco. Y hay que recordar que trastuzumab deruxtecán es un ACF. Principalmente, se trata de una quimioterapia que actúa mediante el uso del receptor como una puerta para administrar el fármaco citotóxico donde es más eficiente. Hay cierta toxicidad específica para este tipo de fármacos. La más importante es probablemente la enfermedad pulmonar intersticial. Es poco frecuente, pero puede ser grave, por lo que debemos ser capaces de reconocerla, vigilarla e interrumpir rápidamente el tratamiento si detectamos una neumonitis de grado 1 e intentar tratar muy, muy precozmente al paciente para evitar que evolucione a los grados 3 y 4.

Además, con este fármaco, también se dan náuseas y vómitos. Es bastante frecuente y, según las NCCN Guidelines, es importante que se trate como un riesgo emético alto con todos los tratamientos antieméticos más eficaces, como olanzapina, NK1RA, 5-HT3RA y dexametasona.

En el futuro, para tratar el cáncer gástrico avanzado HER2-positivo en segunda línea, probablemente se utilizará trastuzumab deruxtecán como la nueva opción preferida. En los HER2 negativos, el tratamiento estándar preferido sigue siendo la combinación de paclitaxel y ramucirumab, aunque se admitan otros regímenes de quimioterapia para los cuales haya evidencia científica menos sólida.

Muchas gracias por su atención.

Episodio 3: Cáncer gástrico avanzado de primera línea: Prácticas recomendadas para enfoques de tratamiento dirigido por biomarcadores: estudio de caso

Dra. Lonardi:

Hola a todos. Esto es CME on ReachMD. Soy la Dra. Sara Lonardi del Instituto Oncológico Veneto en Padua, Italia, y, en esta charla breve, analizaré con ustedes el caso de una paciente mía tratada en primera línea por cáncer gástrico avanzado.

Se trataba de una mujer de 51 años sin antecedentes clínicos destacables ni comorbilidades importantes. Comenzó con pérdida de peso y dispepsia, y en una gastroscopia se reveló un adenocarcinoma gástrico G3; con la TAC, se observó un grosor mayor de la pared del estómago y múltiples linfadenopatías abdominales, aunque no locorregionales, por lo que se estadificó como estadio IV.

Pedimos un biomarcador y, en aquel momento, investigamos la inestabilidad microsatelital, con un estado pMMR y HER2, con el agregado de 3 o más mediante inmunohistoquímica.

En ese momento, estábamos realizando el ensayo KEYNOTE-811 y la incluimos; le administramos trastuzumab, fluoropirimidina y platino y pembrolizumab o placebo durante 6 ciclos cada 3 semanas. Esto resultó ser la opción preferida para esta paciente. Aunque no lo sabíamos entonces, ella mostró una buena respuesta parcial. Y así, tras 6 ciclos, pasamos al mantenimiento con pembrolizumab o placebo más trastuzumab y fluorouracilo, tal y como se incluía en el protocolo.

Por desgracia, después de 3 ciclos de mantenimiento, empezó a tener fiebre e hipotensión, y fue internada para entender las causas de dichos síntomas. También observamos taquicardia, desaturación y descubrimos una pericarditis. Pensamos inmediatamente en la toxicidad del punto de control inmunológico. Puesto que participaba en el ensayo, no sabíamos si estaba en tratamiento con pembrolizumab o con placebo, pero los síntomas eran bastante claros. Empezamos a tratarla con prednisolona 1 mg/kg/día, colchicina e ibuprofeno. Se recuperó muy rápido.

Lamentablemente, en la TAC realizada después de recuperarse de la pericarditis inmunológica, detectamos una leve progresión de la enfermedad con un aumento del estadio T y del ganglio linfático, pero sin nuevas lesiones. En ese momento, teníamos la posibilidad de ofrecer el tratamiento con trastuzumab deruxtecán dentro del ensayo DESTINY-Gastric02, así que la incluimos y recibió, desde julio de 2020 hasta febrero de 2021, trastuzumab deruxtecán durante 11 ciclos, mediante lo cual se obtuvo una respuesta parcial profunda.

Con el tiempo, evolucionó, y tratamos de encontrar otro biomarcador con un perfil genómico exhaustivo. No lo encontramos, así que propusimos una de las opciones de última línea, paclitaxel/ramucirumab en tercera línea, y luego incluso FOLFIRI en cuarta línea.

En este caso de paciente gástrica HER2-positiva, pudimos ofrecer quimioinmunoterapia y tratamiento dirigido en primera línea. Luego, en segunda línea, un nuevo inhibidor de HER2, un ACF combinado con trastuzumab deruxtecán.

Y después, dos opciones de quimioterapia como tercera y cuarta línea, con lo que obtuvimos más de 2 años de supervivencia global desde el inicio de la primera línea.

Mi conclusión es que HER2, CPS/PD-L1 e IMS son biomarcadores fundamentales para la elección del tratamiento de primera línea y también en la línea posterior. Hay otros biomarcadores que serán importantes en el futuro.

Muchas gracias por su atención.

Episodio 4: Enfoques basados en inmunoterapia para el tratamiento de primera línea del CHC avanzado: las pruebas

Dr. Venook:

Hola, y bienvenidos a CME on ReachMD. Soy el Dr. Alan Venook y hoy examinaré las directrices actuales para los enfoques basados en inmunoterapia en el tratamiento de primera línea del carcinoma hepatocelular avanzado.

El carcinoma hepatocelular es actualmente un campo de investigación muy activo, y los cambios en el paradigma del tratamiento son realmente notables desde hace aproximadamente una década. En primer lugar, todo lo que digamos hoy en materia de avances se limitará a una pequeña población de pacientes con carcinoma hepatocelular. Se trata de pacientes que tienen una función hepática bien conservada. Un recordatorio de qué es y de cómo se puntúa es la llamada escala de Child-Pugh de cirrosis hepática, que evalúa el estado intacto o no intacto de la función hepática de los pacientes, ya que la disfunción hepática o la enfermedad hepática con cirrosis se asocian muy a menudo con el carcinoma hepatocelular, por lo que se trata de un factor importante. Todo lo que diga hoy se referirá a pacientes con función hepática conservada según la escala de Child-Pugh, una puntuación creada hace muchas décadas que aún se utiliza actualmente por parte de la FDA y los prestadores de salud al tomar esta decisión.

En esta población de pacientes con función hepática conservada, descubrimos por primera vez que había un fármaco activo. Hasta 2007, no tuvimos pruebas de que existiera un tratamiento que funcionara en pacientes con carcinoma hepatocelular. La primera terapia que mostró eficacia fue sorafenib. Se trata de un inhibidor de la tirosina quinasa que mostró beneficios tanto en pacientes de un estudio realizado en la región de Asia-Pacífico como en lo que se conoce como el ensayo SHARP, que se llevó a cabo en Europa y Estados Unidos.

Sorafenib se comparó con el placebo y demostró un beneficio de supervivencia similar en ambos estudios. En general, los pacientes de Asia-Pacífico no vivieron tanto tiempo como los pacientes de EE. UU. y Europa, pero eso cambió por completo nuestra forma de ver el CHC, ya que descubrimos que había un fármaco activo para los pacientes con CHC. Así que sorafenib se convirtió en el estándar.

Si consideramos las directrices hepatocelulares del panel de NCCN Guidelines de 2008, en esta diapositiva, se muestra que no es un algoritmo muy complejo. A los pacientes con enfermedad avanzada se les podía ofrecer un ensayo clínico, sorafenib o cuidados paliativos. En realidad, no había mucho de dónde elegir, pero eso era el estándar en 2008.

Demos un salto al día de hoy. Bueno, más que un salto, avanzamos lento. Porque, durante la década siguiente, se realizaron muchos estudios enumerados en esta diapositiva que no lograron mostrar que otros fármacos fuesen más beneficiosos que sorafenib. Se pensó que era lo más sencillo, pero no lo era.

Si observamos las directrices actuales, veremos una página compleja con muchas opciones de tratamiento y regímenes preferidos, además de regímenes recomendados, pero no preferidos, y más regímenes aún, junto con muchos otros tratamientos en estudio. Les voy a hablar de todos ellos. La mayoría combina un tratamiento u otro con la inmunoterapia. Pasemos a eso.

El estudio que cambió definitivamente el panorama del CHC fue el estudio IMbrave. Se publicó en *The New England Journal* en 2020, y allí se analizó a pacientes que recibían atezolizumab con bevacizumab (atezolizumab es un inhibidor de puntos de control; bevacizumab, por supuesto, es un fármaco anti-FCEV) frente a sorafenib. La combinación de estos dos fármacos frente a sorafenib se tuvo en cuenta en pacientes muy concretos: pacientes que se habían sometido a endoscopia digestiva alta y no presentaban varices, de nuevo, en esta categoría muy elitista de Child's-Pugh con la función hepática conservada. Mediante este estudio, IMbrave150, atezolizumab/bevacizumab se estableció como el estándar. Fue en 2020. Hoy en día, sigue siendo un estándar para pacientes con función hepática conservada sin varices.

Avanzar más allá de esto ha sido un reto. En cierto modo, se trataba de definir el grupo de control. Y muchos estudios iniciados en esa época seguían utilizando sorafenib como grupo de control, a pesar de que se conocía algo superior a sorafenib en el estudio con atezolizumab/bevacizumab. Me parece que el siguiente estudio relevante para referirse a otros fármacos aprobados en este entorno es el denominado estudio STRIDE, que analizó la combinación de durvalumab/tremelimumab frente a sorafenib. En este estudio, sorafenib sirvió de grupo de control porque se lanzó antes de tener los resultados del IMbrave.

Tremelimumab es un anticuerpo anti-CTLA4, y durvalumab es un inhibidor de puntos de control. Hablemos de su combinación frente a sorafenib. Mediante el uso de dos inmunoterapias con mecanismos diferentes frente a sorafenib, se demostró la superioridad de la terapia combinada, denominada combinación STRIDE, frente a sorafenib. Así que este también es un tratamiento preferido. La población de pacientes era algo menor que la de IMbrave, pero también eran pacientes con función hepática conservada y puntuación Child-Pugh de 1, que son las dos opciones principales preferidas, al menos de primera línea.

Desde entonces, han surgido otros estudios que también han demostrado la eficacia de otros agentes en el ámbito de la inmunoterapia. Uno de ellos es un estudio que

compara tislelizumab con sorafenib. Se publicó en *JAMA Oncology* en 2023; el fármaco fue aprobado recientemente por la FDA y también está en la lista de directrices, de nuevo, en comparación con sorafenib. Todos estos estudios se iniciaron antes de la aprobación del IMbrave. Cabe decir, también, para que se den cuenta, que estos grupos ganadores no se han comparado unos con otros. Es decir, no se ha hecho y es poco probable que se haga la comparación de durvalumab frente a atezolizumab/bevacizumab frente a tislelizumab.

Además, creo que los avances no se limitan al CHC. También hablaremos un poco de los cánceres biliares, que ahora sabemos que tienen múltiples objetivos, algunos inmunes y otros no. En esta diapositiva, se muestran los objetivos moleculares que han dado frutos en el cáncer biliar y el impacto logrado con diversos estudios. Como se puede ver en este estudio, KEYNOTE-966, se trata de pacientes a los que se suministró pembrolizumab, el inhibidor de punto de control, con gemcitabina y cisplatino, la combinación de quimioterapia preferida en los cánceres avanzados del tracto biliar, frente a la quimioterapia sola, gemcitabina y cisplatino. De nuevo, este estudio permitió demostrar la superioridad de pembrolizumab en esta población y conllevó su aprobación como preferencia de primera línea para pacientes con cánceres del tracto biliar.

En suma, en el transcurso de unos pocos años, hemos modificado el panorama de los cánceres hepatobiliares, el carcinoma hepatocelular y los cánceres del tracto biliar. Ya hay mucho donde elegir y se sigue trabajando para mejorar aún más.

Gracias por su atención.

Episodio 5: Tratamiento de primera línea del CCRm IMS-A/dMMR: la función de la inmunoterapia

Dra. Parikh:

Hola, esto es CME on ReachMD. Soy la Dra. Aparna Parikh, oncóloga gastrointestinal en el Mass General Cancer Center. Hoy voy a analizar la función de la inmunoterapia como tratamiento de primera línea para el cáncer colorrectal metastásico con reparación de errores de emparejamiento alta o deficiente.

Se ha producido mucho entusiasmo en el panorama de los bloqueos de punto de control inmunológico de primera línea para pacientes con cáncer colorrectal que presentan la deficiencia de reparación de errores de emparejamiento. En primer lugar, hay que destacar que la deficiencia en la de reparación de errores de emparejamiento puede probarse de distintas formas, como la IHQ, las pruebas PCR y la NGS. Además, solo una pequeña parte del total de pacientes son metastásicos; entre el 5 y el 10 % de los pacientes con cáncer colorrectal tienen inestabilidad microsatelital.

En los últimos años, hemos presenciado un auge de las inmunoterapias y una respuesta muy importante que ha permitido ofrecer muchas más opciones a los pacientes con IMS alta. Comenzó hace más de 5 años con datos de una indicación de diagnóstico tumoral para pacientes con IMS alta en el entorno resistente. Pero, en los últimos años, hemos obtenido cada vez más datos en el ámbito de primera línea que han modificado considerablemente la forma en que tratamos a estos pacientes.

El primer estudio a destacar es un estudio de pembrolizumab. Se trató del estudio KEYNOTE-177. En este estudio de fase 3, se observó a pembrolizumab frente a la quimioterapia elegida por el investigador. Este estudio aleatorizado de fase 3 incluyó a más de 300 pacientes. Fue el primer estudio en probar los inhibidores de los puntos de control en comparación con la quimioterapia, con una tasa de respuesta del 44 %; inicialmente, se obtuvo un índice de riesgo de 0,60, y el estudio cumplió su objetivo primario de SLP. Así pues, fue el primer estudio que (al margen de un estudio de diagnóstico tumoral en contextos refractarios) nos dio una idea de la eficacia que tendrían los inhibidores de puntos de control en estos pacientes.

En paralelo, también empezamos a ver algunos datos de inhibidores de puntos de control dobles, con CTLA-4 ipilimumab, y con nivolumab y terapia anti-PD-1. Los primeros datos que aparecieron sobre esto fueron los de CheckMate 142, un estudio de fase 2 con alrededor de 120 pacientes. Lo que observamos fue una toxicidad ligeramente mayor, pero una tasa de respuesta que parecía ser mejor. En estos pacientes, la tasa de respuesta fue de aproximadamente el 69 % con el uso de inhibidores de punto de control dobles.

Y estamos muy pendientes de los datos más recientes del estudio CheckMate 8HW, que es un estudio aleatorizado de fase 3. Hemos visto las indicaciones de algunos grupos, no todos, y se las voy a comentar en este estudio. El 8HW también fue un estudio de inhibidores de punto de control dobles, nivolumab e ipilimumab, en el entorno metastásico con IMS alta de primera línea. Los pacientes se aleatorizaron como 2:2:1 en opciones diferentes.

En realidad, el estudio tenía dos criterios de valoración primarios, y vale destacar que, en este estudio, lo primordial era confirmar la IMS alta. Con los criterios de valoración primaria dobles, se observó la SLP en el grupo de nivolumab e ipilimumab frente a la quimioterapia, y ese fue el primer criterio de valoración primario informado; ahora, estamos esperando el otro criterio de valoración en cualquier momento, en el que se observa el grupo de monoterapia.

Nuevamente, en el grupo de combinación informado se obtuvieron datos extraordinarios en cuanto a la SLP. Se obtuvo una tasa de SLP de 24 meses del 72 % con nivolumab e ipilimumab frente al 14 % con la quimioterapia.

Entonces, al considerar las opciones de primera línea, en las NCCN Guidelines, tenemos tanto la opción de nivolumab e ipilimumab, la monoterapia o PD-1 solo. Sin embargo, creo que ver los datos del grupo de monoterapia del 8HW nos dará una mejor idea de cómo funciona la monoterapia en comparación con la terapia combinada.

Gracias por su atención, y espero que esta charla les resulte útil en su práctica.

Episodio 6: Recomendaciones de las directrices actuales para el tratamiento de segunda línea basado en biomarcadores del CCRm

Dra. Parikh:

Hola, y bienvenidos a CME on ReachMD. Soy la Dra. Aparna Parikh. Soy oncóloga gastrointestinal en el Mass General Cancer Center, y hoy voy a hablar de las recomendaciones actuales de las NCCN Guidelines para el tratamiento de segunda línea basado en biomarcadores del cáncer colorrectal metastásico.

Hoy en día, vivimos un momento muy emocionante en cuanto al desarrollo de biomarcadores para pacientes con cáncer colorrectal metastásico. Antes, los criterios de evaluación eran muy limitados. Había dos divisiones; antes de los últimos años, solíamos considerar a los pacientes con mutación de *KRAS* sin que haya realmente opciones disponibles dirigidas a este gen. Luego estaban los pacientes sin mutación de *KRAS*. Inicialmente, este desglose de biomarcador, junto a la lateralidad, nos permitió seleccionar a los pacientes eran elegibles para tratamiento anti-TFGe, y aquellos con mutación de *KRAS* no se beneficiaban.

Pero, en los últimos años, hemos visto un detallismo cada vez mayor en los criterios, y es fantástico poder ver la llegada de nuevos tratamientos dirigidos, más allá de la inestabilidad microsatelital, para pacientes con cáncer colorrectal metastásico.

Me gustaría analizar algunas de estas alteraciones y comentar sobre su prevalencia; luego, podemos ver algunos de los tratamientos de cada uno, y vale destacar que, según las NCCN Guidelines, las pruebas de biomarcadores son estándar de atención absoluto actualmente. De hecho, opino que ningún paciente debería empezar ni siquiera el tratamiento de primera línea sin pruebas de

biomarcadores. Es muy razonable pedir la prueba de biomarcadores e iniciar un tratamiento más general, como la quimioterapia y, posteriormente, esperar el tipo dirigido o la información biológica específica cuando se reciban los datos de las pruebas de biomarcadores.

En cuanto a las opciones dirigidas de biomarcadores, ahora hay varias. Y esas opciones incluyen la alteración V600E de *BRAF*, ahora, con la llegada de encorafenib y siltuximab o panitumumab, con datos que han respaldado su aprobación en la segunda línea del estudio BEACON. En cualquier momento, se espera que veamos los datos de primera línea de esa misma combinación, encorafenib más tratamiento anti-TFG α con quimioterapia, en el entorno de primera línea. Se trata del estudio BREAKWATER. Y esta temática seguirá apareciendo una y otra vez a medida que veamos el desarrollo de tratamientos dirigidos en líneas terapéuticas posteriores. En muchos estudios se busca la manera de incorporar esto en las líneas anteriores de tratamiento. Eso es V600E de *BRAF*. V600E de *BRAF* se dirige a una población pequeña de pacientes, entre el 8 y el 10 %, pero es muy relevante para los pacientes adecuados.

El siguiente biomarcador cada vez más relevante en el cáncer colorrectal es el HER2.

A la fecha, los datos se obtienen de los dos estudios más amplios disponibles. El primer estudio fue el MOUNTAINEER, en el que se analizó tucatinib más trastuzumab en pacientes con HER2 amplificado y RAS de tipo salvaje. Esto es importante, porque existe una diferencia entre ambos mecanismos de los dos tratamientos con HER2. Una vez más, se trata de un tratamiento dirigido que estudiaba la combinación de tucatinib y trastuzumab en los pacientes HER2 positivo con pruebas locales, incluidas IHQ, HIS, y las pruebas de NGS. La definición de positividad de HER2 es 3 o más en IHQ, o bien pacientes que tienen una puntuación HER2 de 2 o más, a los que se realizan pruebas HFIS y que son positivos para HFIS según la proporción HER2/CEP17 superior a 2 y de más del 50 % de las células.

La NGS es otra metodología para analizar HER2. En el estudio MOUNTAINEER, observamos una tasa de respuesta de casi el 40 % en estos pacientes, con una SLP media de 8,2 meses y una SG media de 24 meses. Actualmente, MOUNTAINEER se considera en líneas terapéuticas más tempranas en combinación con quimioterapia en el entorno de primera línea, por lo que cada vez vamos a ver más datos sobre el estudio de estos tratamientos dirigidos en líneas terapéuticas más tempranas.

Una de las otras opciones dirigidas a HER2 procedía concretamente del estudio DESTINY-CRC02. Se trataba de un estudio aleatorizado de fase 2 en pacientes con HER2 amplificado. A diferencia de MOUNTAINEER, también admitía que los pacientes tuvieran una mutación RAS, aunque en una proporción menor de pacientes; en este estudio, también era primordial que los pacientes tuvieran una prueba HER2 confirmada, con un resultado de IHQ de 2, 3 o más o HIS positiva. Como sabemos, a diferencia de otros ACF para HER2 y cáncer colorrectal, no observamos eficacia en los pacientes con HER2 bajo. En este estudio, también se demostró un índice de respuesta cercano al 40 % en estos pacientes. Y, en particular en DESTINY-CRC02, se permitió a pacientes que hubieran recibido una terapia previa dirigida a HER2. Respecto a la aprobación de la FDA y las NCCN Guidelines, actualmente, la indicación de diagnóstico tumoral aprobada por la FDA para trastuzumab deruxtecán era únicamente en la población de pacientes con IHQ de 3 o más.

Creo que, para los pacientes con RAS/RAF de tipo salvaje y HER2 amplificado sin terapia previa dirigida a HER2, la combinación de trastuzumab y tucatinib es mi terapia preferida. Para los pacientes que tienen una mutación de RAS y que ya se han expuesto a un tratamiento dirigido HER2, utilizaría trastuzumab deruxtecán. Como he dicho antes, esto se debe a los diferentes mecanismos con los ACF y HER2 para administrar la carga de quimioterapia en el tumor, mientras que, en realidad, trastuzumab/tucatinib es una opción de tratamiento dirigido al tipo de vía HER2.

También existen otras opciones. G12C de *KRAS*: una pequeña parte de los pacientes con cáncer colorrectal tiene una alteración de G12C, y en las NCCN

Guidelines tenemos la aprobación, así como un avance de la aprobación del tratamiento dirigido a G12C más la terapia anti-TFGe. Las NCCN Guidelines permiten el uso de sotorasib o adagrasib con cetuximab o panitumumab.

Pero, aunque me olvidé de mencionarlo al hablar del HER2, en el G12C, de manera similar, vemos ensayos que lo estudian en las primeras líneas de terapia. Por ejemplo, en el estudio MOUTAINEER-3 para HER2, se está analizando con quimioterapia con trastuzumab y tucatinib en el entorno de primera línea y, luego, G12C con el estudio KRYSTAL, uno de los estudios KRYSTAL, que ahora también analiza la segunda línea frente a la quimioterapia. Así que, veremos esta tendencia de avanzar cada vez más con estos tratamientos dirigidos.

Por último, en el cáncer colorrectal, se pueden dar fusiones muy poco frecuentes por TRK o RET en el 1 % de los pacientes. Creo que, en 10 años, más o menos, he visto uno de cada uno. Pero varias opciones con diferentes inhibidores de TRK, entrectinib, larotrectinib, repotrectinib, para los pacientes con fusión por TRK y, luego, selpercatinib para los pacientes con fusión por RET.

Episodio 7: Aplicación de las directrices actuales en el tratamiento de primera línea del CCRm con IMS-A/dMMR

Dra. Parikh:

Hola. Soy la Dra. Aparna Parikh. Ahora, vamos a hablar sobre cómo seleccionamos la terapia de primera línea de los pacientes con cáncer colorrectal e IMS alta según en las directrices actuales. Explorémoslo a través de un caso real.

Esto es CME on ReachMD.

Hace poco, tuve un paciente en mi clínica. Por desgracia, veo a muchos pacientes con cáncer colorrectal de inicio joven. Y muchos de estos pacientes con IMS alta,

especialmente los más jóvenes, suelen padecer lo que se denomina síndrome de Lynch.

Por eso, no es del todo sorprendente que se vea a estos pacientes un poco más jóvenes. Se trataba de una mujer joven de unos 40 años que padecía sangrado rectal y molestias abdominales desde hacía varios meses. En particular, tenía antecedentes familiares de cáncer gastrointestinal, ya que su madre y su abuela habían padecido cáncer colorrectal. Por desgracia, sin que ellas lo supieran, existía una alteración de la línea germinal en MSH6.

Así que los análisis llevaron a encontrar una masa en el colon, un tumor en el lado derecho, y cuando la conocí, el calibre de sus deposiciones era cada vez menor. Le costaba defecar; su abdomen estaba cada vez más distendido. Durante el diagnóstico por imágenes, se descubrió que no solo tenía ese tumor en el lado derecho, sino también metástasis en el hígado y algunos nódulos pulmonares.

Se trata de una paciente con cáncer colorrectal multifocal, con un par de órganos afectados: el hígado, el tumor primario y los pulmones, con imágenes sospechosas. Nos enfrentábamos a la decisión de qué tratamiento darle. Creo que lo primero y más importante en el cáncer colorrectal es pensar si existe una vía de curación para estos pacientes. Podemos adoptar un enfoque curativo bastante agresivo en los pacientes que tienen enfermedad resecable. No obstante, especialmente con los pacientes, incluso si hay una vía para la remisión completa, lo más importante es que reciban terapia sistémica.

¿Qué opinan de la terapia sistémica para estos pacientes? Hay varias opciones para los pacientes de primera línea con inmunoterapia en el escenario metastásico de IMS-A y, entre estas, la monoterapia con inhibidores de PD-1 o la terapia combinada de CTLA-4 y PD-1. Ambas son opciones razonables de acuerdo con los datos que hemos visto hasta la fecha de KEYNOTE-177. También tenemos datos de CheckMate 142 y de CheckMate 8HW. Si volvemos a examinar los estudios CheckMate, hasta ahora, se han mostrado los datos de la combinación frente a la

quimioterapia en 8HW; y CheckMate 142 solo muestra los datos de la combinación. De manera que ambos son métodos razonables para esta paciente.

Acabé optando por la inmunoterapia doble en este caso. La razón que me motivó fue que tenía una gran cantidad de carga de enfermedad en el hígado. Pero creo que el factor determinante fue que quería obtener una respuesta rápida porque me preocupaba que pudiera sufrir una obstrucción muy pronto. Para tratar de evitar una desviación emergente o incluso semiurgente cuando se desea obtener un índice de respuesta rápida y un índice de respuesta mejorada (aunque aún no tenemos datos de SLP ni de supervivencia que comparen las dos opciones con monoterapia y terapia doble), sabemos que la terapia doble proporciona un índice de respuesta global más alto. Por lo tanto, dado que el índice de respuesta es un poco más alto, opté por la terapia de combinación para tratar a esta paciente. No obstante, una monoterapia hubiese sido muy razonable y adecuada según las directrices.

Al final, esta paciente tuvo una muy buena respuesta, y ahora se encuentra incluso en una posición, dado el grado de su respuesta, en la que estamos pensando en enfoques quirúrgicos. Por lo tanto, espero que esto les dé una idea de cómo abordar las distintas opciones de primera línea para estos pacientes, porque, aunque existe un índice de ausencia de respuesta a la inmunoterapia (pacientes que simplemente no responden), el estándar de cuidado aún sería probar la inmunoterapia en primer lugar y reservar la quimioterapia para los pacientes que no responden. Igual, la mayoría de los pacientes obtendrán algún beneficio.

Gracias por acompañarme en esta charla. Espero que esto les ayude a utilizar las NCCN Guidelines actuales a la hora de elegir las terapias adecuadas para sus pacientes.

Episodio 8: Indicaciones emergentes en el tratamiento dirigido por biomarcadores de neoplasias gastrointestinales malignas

Dr. Venook:

Hola. Soy el Dr. Alan Venook. Nuestra charla de hoy se centrará en los nuevos datos procedentes de ensayos que evalúan la terapia dirigida por biomarcadores y que pueden influir en las directrices de atención médica actuales. Haremos hincapié en las neoplasias malignas del tracto gastrointestinal superior, en primer lugar, y en el nuevo objetivo. El objetivo es la isoforma 2 de claudina 18.

La isoforma 2 de claudina 18 es una proteína de unión estrecha que se cree que está expuesta a las células circulantes o a las células inmunológicas circulantes en el momento de la malignización. Está omnipresente en todo el tracto gastrointestinal y es especialmente abundante en el aparato digestivo superior. El fármaco dirigido a este objetivo es un anticuerpo IgG1 llamado zolbetuximab, que procura su efecto a través de la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos. Es una terapia basada en la inmunidad, y parte de esta proteína de unión estrecha particular se expresa en las células.

Los pacientes elegibles para los estudios que voy a abordar y los pacientes que potencialmente podrían beneficiarse de esta terapia son aquellos que tienen tinción positiva para claudina 18.2. Según la definición de tinción positiva, que quienes cuidan a estos pacientes saben y se preguntan cómo decidir si un paciente es HER2-positivo o negativo, en los pacientes positivos para claudina 18.2, se requiere que al menos el 75 % de las células tumorales tengan tinción moderada por inmunohistoquímica. De la amplia población de pacientes considerados para estos estudios, de los que hablaré dentro de un momento, alrededor del 40 % de los examinados cumplía el criterio de expresión de claudina, por lo que es un marcador común observado en muchos pacientes con un anticuerpo dirigido al marcador. Los dos estudios de los que voy a hablar se llaman SPOTLIGHT y GLOW. En realidad, son casi un mismo estudio. Se lanzaron más o menos al mismo tiempo.

SPOTLIGHT indica el uso del anticuerpo zolbetuximab en combinación con la quimioterapia FOLFOX. Y GLOW es el mismo estudio de diseño en pacientes con cáncer GI del tracto superior, de la unión GE o gástrico. GLOW combinaba

zolbetuximab con CAPOX, capecitabina y oxaliplatino, es decir, la quimioterapia basada en oxaliplatino con la fluoropirimidina con o sin zolbetuximab.

El mensaje con el que hay que quedarse es el siguiente: Cada uno de estos estudios mostró un beneficio de supervivencia aprobado para los pacientes tratados con zolbetuximab que tenían la expresión del marcador de claudina 18.2. Y la diferencia fue bastante significativa en cuanto a la cantidad de meses, con ventaja para el grupo de zolbetuximab. Cabe mencionar y detenernos en el hecho de que los pacientes que recibieron FOLFOX tuvieron mejores resultados que los de CAPOX, aunque tenemos que indagar en los datos para ver si hay una diferencia en la quimioterapia o tal vez una diferencia en la población de pacientes. Uno de los estudios se centraba más en Europa y el otro en Asia. Pero la claudina 18.2 es un nuevo objetivo y, al menos en las neoplasias malignas del tracto gastrointestinal superior, parece ser un gran avance. La FDA aprobó zolbetuximab en combinación con una quimioterapia basada en fluoropirimidina.

Otra área de la que podemos hablar brevemente en las neoplasias GI malignas es la combinación de trastuzumab y deruxtecán, que se dirige a los cánceres HER2 positivos. HER2 es, por supuesto, un objetivo valioso en los cánceres gástricos y del tracto gastrointestinal superior, en los cánceres colorrectales y de otro tipo y, por supuesto, en el cáncer de mama, donde trastuzumab se generalizó por primera vez y demostró su eficacia.

Trastuzumab/deruxtecán es un anticuerpo conjugado a fármaco en el que la carga activa, deruxtecán, el fármaco quimioterapéutico, se añade al anticuerpo humanizado anti-HER2 y se dirige esencialmente a las células cancerosas. Hemos comprobado la alta eficacia en el cáncer de mama y de vejiga con diversos anticuerpos y cargas activas o quimioterapias.

Trastuzumab deruxtecán se ha investigado en una serie de estudios denominados estudios DESTINY. Se analizó una amplia gama de cánceres: en particular, por ejemplo, el cáncer colorrectal en pacientes con cáncer de colon con expresión de

HER2. Es una minoría en los pacientes con cáncer colorrectal, pero existen. En el caso de los pacientes que son HER2 positivo según la inmunohistoquímica o el análisis HFIS, muchos logran respuestas muy positivas con la combinación de trastuzumab deruxtecán, incluso tras haber experimentado fracasos con otras terapias como irinotecán, que es un fármaco similar a deruxtecán.

Se ha demostrado que la administración dirigida de esta quimioterapia mediante anticuerpos conjugados a fármacos es bastante eficaz. Se trata de otro tratamiento muy prometedor en varias áreas, y para el cáncer colorrectal en particular, lo cual resulta emocionante.

Sin embargo, hay que tener en cuenta, con esta combinación específica de anticuerpos conjugados a fármacos, hay una toxicidad importante de la enfermedad pulmonar intersticial, neumonitis: no hay que olvidarlo. Hay que vigilar de cerca a los pacientes. En los primeros estudios con este fármaco, se produjeron varias muertes por enfermedad pulmonar intersticial. Se trata de un fármaco que podría utilizarse mejor en una fase más temprana del tratamiento, ya que es posible que la toxicidad pulmonar se deba a un tratamiento previo demasiado prolongado antes de recibir el antibiótico conjugado a fármaco.

Pero el uso de antibióticos conjugados a fármacos resulta muy prometedor. Y habrá muchos más en el futuro.

Gracias.

Episodio 9: Nuevas estrategias de inmunoterapia neoadyuvante y adyuvante para neoplasias GI malignas: las pruebas

Dr. Venook:

Esto es CME on ReachMD. Soy el Dr. Alan Venook. En esta breve charla, repasaré algunos de los novedosos enfoques de inmunoterapia neoadyuvante y adyuvante

que se utilizan en pacientes con neoplasias gastrointestinales malignas. Abordaré brevemente los cánceres gástrico, hepatocelular y colorrectal.

Un buen ejemplo de los estudios que se han realizado hasta ahora con gran detalle es el del cáncer gástrico. Se trata de un estudio clásico. En el estudio KEYNOTE-585, se analizó la función del tratamiento neoadyuvante con pembrolizumab y quimioterapia en pacientes con cáncer gástrico o de unión GE localmente avanzados. En un estudio de Shitara publicado hace poco en *Lancet*, se demostró que, si se combina la quimioterapia, ya sea FOLFOX o FLOT, con pembrolizumab o, por otro lado, pacientes a los que se suministra un placebo, la probabilidad de una respuesta patológica completa mejora de manera espectacular cuando se agrega pembrolizumab a la quimioterapia, ya sea FLOT o FOLFOX, hasta el punto de obtener un valor P inferior a 0,00001, un resultado bastante notable.

Sin embargo, uno de los aspectos aleccionadores sobre la inmunoterapia del que tendríamos que saber más es que, aunque en ese estudio se produjo una diferencia drástica en la respuesta patológica completa, no hubo supervivencia global en su momento. Este dato fue demostrado por Shitara recientemente, y resulta muy desalentador, porque esperamos que la supervivencia libre de progresión o las respuestas se traduzcan en un beneficio a largo plazo.

Cabe preguntarse si las inmunoterapias nos aportan beneficios al principio que perdemos al final, a medida que avanza la enfermedad. No está claro. Pero se trata de un hallazgo que merece reflexión; tenemos que seguir indagando en materia de otros usos de las inmunoterapias, que cada vez se estudian más en el entorno neoadyuvante.

Un ejemplo similar se encuentra en el estudio MATTERHORN, de Yelena Janjigian, donde también se observa, en este caso, durvalumab en esta misma población de pacientes. La función neoadyuvante o adyuvante aún no se ha determinado en este estudio, pero, esperamos los resultados para ver el impacto.

Por último, en otro estudio muy similar a estos, se analizó el uso de tremelimumab y durvalumab en cánceres gástricos con IMS alta. Se trataba de pacientes que se espera que respondan al inhibidor de punto de control con durvalumab. En este estudio, se examinaron los datos piloto recopilados hasta el momento; es un estudio complejo que, por ahora, vuelve a sugerir que los pacientes tienen más probabilidades de presentar una respuesta completa patológica cuanto más bajo sea su estadio, pero muchos pacientes también tendrán una respuesta completa en este contexto con la enfermedad de IMS-A. Sin embargo, aún queda por ver y comprobar definitivamente mediante un ensayo aleatorizado si a los pacientes les va mejor.

La conclusión es que, con el cáncer gástrico, al menos, el tratamiento parece mejorar el resultado inicial o la disminución inicial del tumor canceroso. Pero no está claro que mejore los resultados a largo plazo. Eso puede estar relacionado con la biología del cáncer gástrico como factor dominante a la hora de encontrar el máximo impacto de esta terapia.

El carcinoma hepatocelular también se está estudiando en el mismo contexto en el denominado ensayo EMERALD-2. También estamos esperando los resultados. En este caso, se trata de una terapia adyuvante tras la resección de un carcinoma hepatocelular.

En mi opinión, el resultado más interesante es el de los ensayos NICHE, NICHE-1 y 2. Se trata de un trabajo realizado por Chalabi en Italia; el primero que se publicó fue NICHE-1, que incluye pacientes que recibieron una dosis de un inhibidor de punto de control y un tratamiento anti-CTLA4. Justo después de una dosis de cada uno y 6 semanas después de pasar por cirugía, la mayoría de los pacientes obtuvieron respuestas patológicas importantes. Posteriormente, NICHE-2 incluyó una cohorte de pacientes de NICHE-1, y se descubrió que, en la población con IMS alta, casi todos los pacientes tenían una remisión completa, una respuesta patológica completa en el tumor primario. Los pacientes con IMS alta parecen

obtener un beneficio determinante con el inhibidor de punto de control neoadyuvante, lo que podría producir un cambio en el estándar de atención.

Ahora bien, el hallazgo más fascinante del ensayo NICHE, en mi opinión, es una pequeña cohorte de pacientes con cáncer con EMS, es decir, cáncer con estabilidad de microsatélites, que no suele responder a los inhibidores de los puntos de control. Aproximadamente 1/4 de los pacientes tuvieron una respuesta patológica importante del primario. Esto refleja, por supuesto, que los primarios y las metástasis tienen una biología diferente, y que podemos encontrarnos con un resultado muy distinto. El resultado es muy diferente si podemos tratar el tumor primario de manera independiente respecto de la metástasis. Se trata de una hipótesis que hay que investigar, pero repito que creo que es una observación fascinante que nos da esperanzas de que tal vez encontremos, en algún momento, la capacidad de interferir o de utilizar los inhibidores de los puntos de control en pacientes con cáncer de colon con EMS, con estabilidad de microsatélites.

Por último, está el estudio NEOPRISM-CRC, donde se analiza la terapia neoadyuvante en pacientes con cáncer de colon. Y, una vez más, estamos a la espera del resultado final de ese estudio.

Pero, en general, la conclusión principal es que estas inmunoterapias pueden desempeñar un papel importante o clave en el entorno neoadyuvante, aunque queda por ver cómo repercutirán en el resultado a largo plazo de los pacientes.

Gracias por su atención.

Episodio 10: Opinión de los expertos: Información clave sobre las neoplasias gastrointestinales malignas: integración de las directrices de práctica clínica de la NCCN en la atención médica (*panel de expertos*)

Dr. Venook:

Esto es CME on ReachMD. Soy el Dr. Alan Venook, y hoy me acompañan la Dra. Aparna Parikh y la Dra. Sara Lonardi.

Nuestro debate de hoy se centrará en las consideraciones prácticas a la hora de aplicar las directrices terapéuticas para adaptar el tratamiento a los pacientes con cáncer gastrointestinal.

Empezaremos por el cáncer colorrectal. Dra. Aparna, ¿puede decirnos cómo optimiza el tratamiento de los pacientes con cáncer colorrectal a partir de las NCCN Guidelines actuales?

Dra. Parikh:

Hola, me alegro de verlos, Alan y Sara. Gracias por organizar este debate.

En el caso de los pacientes con cáncer colorrectal en estadio IV, cuando los vemos por primera vez, nos planteamos todo el proceso de tratamiento. En un paciente con metástasis, siempre me planteo si puede curarse. Sabemos que, a diferencia de otros cánceres gastrointestinales, el cáncer colorrectal es, sin duda, un tipo de cáncer en el que, para los pacientes que tienen una enfermedad metastásica limitada, podría haber una vía potencialmente curativa. Por lo tanto, si asumimos que un paciente puede no estar en una vía curativa, al principio, realizo pruebas de biomarcadores, tanto de tejido como de sangre, en todos los pacientes. Y esos biomarcadores incluyen varios biomarcadores. Realizamos pruebas de inestabilidad microsatelital, pruebas de RAS, RAF y HER2 y, luego, vemos qué pacientes podrían beneficiarse de tratamientos dirigidos según el estado de RAS y la lateralidad del tumor. Esos son los biomarcadores clave que compruebo desde el principio; las pruebas de biomarcadores, la lateralidad del tumor y la carga de la enfermedad, a menudo, sirven para guiar nuestra gestión del tratamiento de primera línea.

Dr. Venook:

A la hora de abordar, por ejemplo, algunas de las cuestiones preocupantes, ¿las directrices le resultan de utilidad para aplicar el tratamiento a la realidad?

Dra. Parikh:

Creo que un buen ejemplo de esto es la terapia dirigida a HER2. En el caso de las terapias dirigidas al HER2 que se han llevado a cabo en ensayos clínicos, la mayoría de los ensayos se han realizado después de que los pacientes recibieran quimioterapia de primera línea. Sin embargo, observar en las NCCN Guidelines que algunos pacientes pueden no ser elegibles para la quimioterapia citotóxica permite a estos pacientes (para los que la quimioterapia citotóxica puede no ser la mejor opción) el acceso potencial a una terapia dirigida.

Creo que las directrices también ayudan cuando se tienen varias opciones para los pacientes, ya que permiten al prestador de salud, junto con la opinión del paciente, elegir la mejor opción para este en función de la localización del tumor, la carga tumoral, las comorbilidades y el tipo de preferencias personales, además de que se evita prescribir simplemente un subconjunto de opciones.

Creo que las directrices son realmente útiles para dar a los pacientes y a los prestadores de salud la posibilidad de elegir, sin olvidar que todas las directrices, por supuesto, se examinan con sumo cuidado antes de incluirlas en los tratamientos. Pero puede ser muy útil, no solo para la cobertura, sino para tener conversaciones con los pacientes sobre por qué creemos que ciertas prácticas pueden ser mejores en su caso, aunque, por ejemplo, no haya un ensayo de fase 3 que respalde la opinión.

Dr. Venook:

De manera que, las directrices más o menos ofrecen toda la gama de tratamientos.

Dra. Parikh:

Exacto.

Dr. Venook:

Y, por supuesto, se remite a los pacientes. ¿Cómo involucra a los pacientes en la decisión?

Dra. Parikh:

Sí. Como seguro ya saben, creo que hay un espectro de pacientes que están muy bien informados sobre cómo buscar el profesional adecuado a la hora de orientarse e informarse. Y, en particular cuando hay cuestiones inciertas en la gestión, creo que las directrices son una referencia útil para ayudar a tomar decisiones con el paciente. Así que creo que pueden ayudar a encarrilar las conversaciones, sobre todo en temas en los que no hay una respuesta 100 % correcta. Por ejemplo, en datos de regímenes dobles de primera línea para inmunoterapia en breve. Pero, en los últimos dos años, cuando se tenía la oportunidad de administrar inmunoterapia doble o monoterapia a los pacientes con IMS alta, se podía compartir la toma de decisiones con el paciente, y las directrices permiten contar con ambas opciones para los pacientes, aunque repito que, por ahora, no disponemos de datos aleatorizados.

Alan, le planteo la misma pregunta que me hizo a mí en cuanto a aplicar las directrices a la práctica clínica. ¿Cuál es su opinión al respecto?

Dr. Venook:

Bueno, con el carcinoma hepatocelular, por ejemplo, también hay una variedad de opciones, y ninguna de estas es superior a la otra necesariamente. Pero tener las directrices nos da la flexibilidad de opciones para los pacientes si pensamos que hay un nicho o un matiz que puede ser significativo en un tratamiento u otro. Está claro que las directrices pueden cambiar rápido, y el carcinoma hepatocelular ha pasado de casi no tener ninguna opción a tener varias. Igualmente, creo que las directrices nos dan el contexto, y cuando conocemos toda la gama de posibilidades, podemos ofrecérsela a los pacientes. Eso es realmente importante. La elección, la toma de decisiones, se basa en gran medida en la preferencia del paciente.

Y repito, también, que el problema con el carcinoma hepatocelular es que estas directrices solo se aplican a un pequeño subconjunto de pacientes, aquellos con función hepática conservada. Pero, dentro de esta gama, creo que las directrices nos dan libertad para hablar del tratamiento y tomar decisiones matizadas si están justificadas.

Sara, permítame que me dirija a usted ahora. ¿Cómo utiliza las directrices para el cáncer gastrointestinal superior o gástrico?

Dra. Lonardi:

Sí, gracias, Alan, por hacerme esta pregunta, porque trabajo en Italia, en el Instituto Oncológico Veneto y, por supuesto, aunque estemos al otro lado del océano, las NCCN Guidelines siguen siendo un punto de referencia para nosotros. Lo que más nos gusta de estas directrices es que incorporan muy rápidamente las diversas opciones. Cuando se aprueban para un ensayo y la FDA las estudia, no tardan en incluirse en las directrices. Y sabemos que en las NCCN Guidelines podemos encontrar todas las opciones que están validadas, basadas en pruebas, que tienen solidez científica para los diferentes contextos de la enfermedad, en este caso, del cáncer gástrico.

Por otro lado, no nos resulta fácil aplicarlas porque, como sabéis, el sistema europeo e italiano son completamente distintos del estadounidense. Nosotros tenemos dos niveles diferentes de vía reguladora. En un nivel se encuentra la EMA, que sabéis que es menos rápida que la FDA a la hora de aprobar los nuevos medicamentos. Y también tenemos el factor del reembolso, que depende de cada país. En un país como el mío, donde la sanidad es totalmente nacional, hay que esperar al reembolso para recetar. Aunque tengamos la aprobación de la EMA y la FDA y la inclusión en las NCCN Guidelines, por desgracia, no siempre podemos prescribir un fármaco nuevo en cuanto obtiene la validación científica.

Dr. Venook:

Así que, en ese caso, pese a las NCCN Guidelines, todo depende de la regulación estatal o del país, según el entorno regulatorio. ¿Qué sucede si los pacientes no encajan en una directriz? ¿Se pueden emplear para diseñar un tratamiento que no sea estándar?

Dra. Lonardi:

Sí. Las directrices de la NCCN son realmente directrices inclusivas, e incluyen todo lo basado en pruebas. A veces, especifican la opción preferida, y eso nos gusta. También tenemos las directrices de la ESMO. Y tenemos las directrices nacionales. Además, contamos con las directrices de la Sociedad Italiana de Oncología. Evidentemente, no pueden ser diferentes, pero hay algunos matices. Y, como usted mencionó, también hay puntos que no se especifican en las directrices, puesto que se puede optar por una u otra posibilidad, y ambas son razonables. Por poner un ejemplo sobre el cáncer gástrico, sabemos que los pacientes positivos para CPS/PD-L1 deben recibir quimioterapia más inmunoterapia, inhibidores de puntos de control. Sabemos que aquellos negativos para PD-L1, si tienen sobreexpresión de claudina 18.2, deben recibir quimioterapia más zolbetuximab. Pero hay una parte de pacientes con PD-L1 bajo para los que podemos prescribir uno u otro, y realmente no sabemos cuál es mejor. Por lo tanto, como dijo hace un momento, es muy importante hablar con el paciente sobre estas cuestiones inciertas, para entender cuál es el objetivo principal, si es la respuesta o el resultado a largo plazo, y también hablar sobre la preferencia del paciente. A veces, la decisión es muy clínica. No siempre es automático ver en las directrices: «está bien, es así; hay que hacer esto». De lo contrario, nuestro trabajo sería más sencillo.

Dr. Venook:

Esa es la realidad de las directivas. Al pensar las directrices, en realidad, solo podemos hacer que se apliquen a la mayoría de los pacientes. Y si pensamos en la regla del 5 %, el caso del paciente inusual, quizás a 1 de cada 20 pacientes no le sirva lo que indican las directrices, porque no todo el mundo encaja exactamente.

Dra. Lonardi:

Sí. Exacto.

Dr. Venook:

Ahí es donde entra en juego el arte de la medicina y el juicio clínico. No lo olvidemos. Creo que esa es una de las razones por las que probablemente la IA no nos sustituirá a corto plazo.

Bueno, gracias, Aparna y Sara, por aportar estos puntos y por la charla de hoy. Quisiera agradecer al público por acompañarnos. Espero que este debate les resulte útil para su día a día.

Dra. Lonardi:

Gracias a todos.

Dra. Parikh:

Muchas gracias.