

Pautado Digestivo

Parte 3. 24 de julio 2026

Dres. Camejo, Amarillo, Lyra, Strazzarino, Gentini, Buriani,
Alvarez, Fleitas, Sagario, Rodriguez.



Nota de confidencialidad

La siguiente presentación, incluida su discusión oral, es de carácter confidencial y protegido. Cualquier distribución, copia o uso de la información que contiene, está estrictamente prohibida, salvo en caso de aprobación por la dirección del servicio. Al continuar conectado, todos los participantes adhieren a la presente nota de confidencialidad.



Presentación sujeta a normas de confidencialidad.

Índice D3

24 de julio:

GIST:

- INVICTUS trial.

PÁNCREAS:

- CONKO 007 trial.
- RASolute 302

UGE-Estómago

- Rationale



Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial



Jean-Yves Blay, César Serrano, Michael C Heinrich, John Zalcberg, Sebastian Bauer, Hans Gelderblom, Patrick Schöffski, Robin L Jones, Steven Attia, Gina D'Amato, Ping Chi, Peter Reichardt, Julie Meade, Kelvin Shi, Rodrigo Ruiz-Soto, Suzanne George, Margaret von Mehren

FASE III

DOBLE CIEGO

CONTROLADO CON PLACEBO

MULTICÉNTRICO

ALEATORIZADO 2:1

J-Y Blay, C Serrano, MC Heinrich, J Zalcberg, S Bauer, H Gelderblom, et al.

Ripretinib en GIST avanzado refractario a múltiples líneas de tratamiento previas.

Publicación primaria (SLP): Lancet Oncol 2020;21(7):923–934 · doi:10.1016/S1470-2045(20)30168-6

NCT03353753 · Patrocinador y financiamiento: Deciphera Pharmaceuticals (diseño, análisis de datos, interpretación)

Diseño del estudio

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Edad ≥ 18 años · ECOG PS 0–2
- GIST avanzado, ≥ 1 lesión medible (mRECIST 1.1)
- Progresión/intolerancia a imatinib + sunitinib + regorafenib
- Función orgánica y medular adecuada

FACTORES DE ESTRATIFICACIÓN

N.º de líneas previas (3 vs ≥ 4) · ECOG PS (0 vs 1–2)

OUTCOME PRIMARIO

SLP — Por revisión central independiente ciega (BICR).
SLP: mediana 4.5 vs 1.0 m, $>90\%$ potencia

Doble ciego hasta progresión por BICR · asignación oculta vía sistema IRT

N=129

aleatorizados

R
2:1

GRUPO EXPERIMENTAL

Ripretinib 150 mg VO 1 vez/día

Ciclos de 28 días, continuo · + tratamiento de soporte

n = 85

Continuo hasta progresión, toxicidad inaceptable o retiro de consentimiento ·
Cruce de placebo a ripretinib permitido tras progresión confirmada por BICR

GRUPO CONTROL

Placebo

Comprimido idéntico · VO 1 vez/día · + tratamiento de soporte

n = 44

OUTCOMES SECUNDARIOS - Testeo jerárquico secuencial

TRO > SG > calidad de vida > tiempo a progresión > seguridad
TRO: 22% vs 2%, 80% potencia · $\alpha = 0.05$ bilateral

HIPÓTESIS

Ripretinib mostraría beneficio en SLP frente a placebo en pacientes progresados a imatinib + sunitinib + regorafenib.

	Ripretinib group (n=85)	Placebo group (n=44)
Median age, years	59 (29–82)	65 (33–83)
18–64	57 (67%)	22 (50%)
65–74	20 (24%)	12 (27%)
≥75	8 (9%)	10 (23%)
Sex		
Male	47 (55%)	26 (59%)
Female	38 (45%)	18 (41%)
Race		
White	64 (75%)	33 (75%)
Non-white	13 (15%)	7 (16%)
Not reported	8 (9%)	4 (9%)
Region		
USA	40 (47%)	20 (46%)
Non-USA	45 (53%)	24 (55%)
Number of previous therapies		
3	54 (64%)	27 (61%)
4–7	31 (36%)	17 (39%)
ECOG performance status		
0	37 (44%)	17 (39%)
1 or 2	48 (56%)	27 (61%)
Primary tumour site		
Gastric	40 (47%)	18 (41%)
Jejunum or ileum	20 (24%)	8 (18%)
Mesenteric or omental	6 (7%)	6 (14%)
Other	7 (8%)	4 (9%)
Duodenum	2 (2%)	8 (18%)
Colon or rectum	9 (11%)	0
Unknown	1 (1%)	0

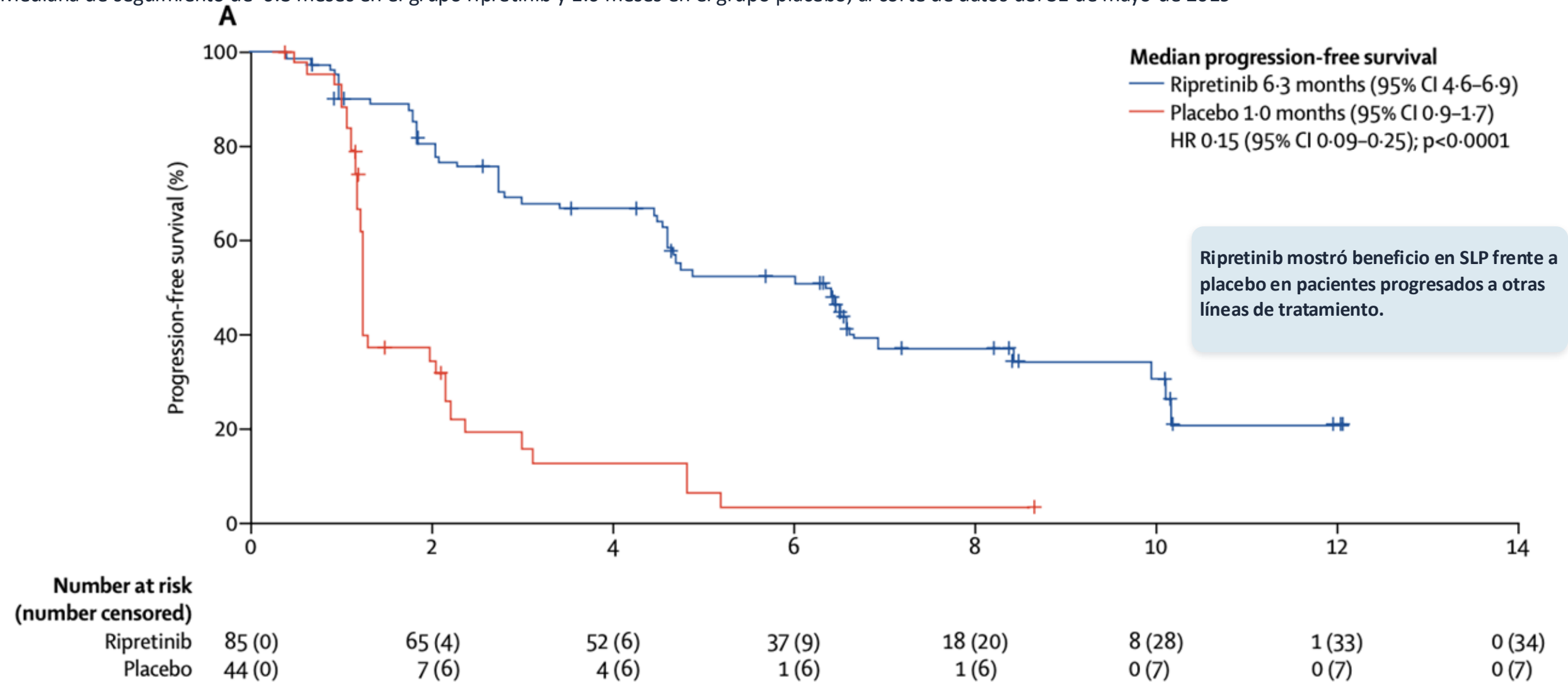
Sum of longest diameters of target lesions (mm), median (range)*	123 (28–495)	142 (17–412)
Primary mutation (central testing of tumour tissue)		
KIT exon 9	14 (17%)	6 (14%)
KIT exon 11	47 (55%)	28 (64%)
Other KIT	2 (2%)	2 (5%)
PDGFRA	3 (4%)	0
KIT and PDGFRA wild-type	7 (8%)	3 (7%)
Not available† or not done‡	12 (14%)	5 (11%)

Data are median (IQR), n (%), or median (range), and percentages might not add up to 100 due to rounding. ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group. KIT=KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase. PDGFRA=platelet-derived growth factor receptor α. *Independent assessment. †Tumour tissue analysed for baseline mutations but analysis failed. ‡Biopsy completed per protocol but sample not received for analysis.

Table 1: Baseline patient characteristics

Sobrevida libre de progresión (PFS)

Mediana de seguimiento de 6.3 meses en el grupo ripretinib y 1.6 meses en el grupo placebo, al corte de datos del 31 de mayo de 2019



Tasa de respuesta objetiva (TRO)

	Ripretinib group (n=85)	Placebo group (n=44)	p value
Confirmed objective response	8 (9%; 4–18)	0 (0%; 0–8)	0.0504
Complete response	0 (0%; 0–4)	0 (0%; 0–8)	..
Partial response	8 (9%; 4–18)	0 (0%; 0–8)	..
Stable disease (6 weeks)	56 (66%; 55–76)	9 (20%; 10–35)	..
Stable disease (12 weeks)	40 (47%; 36–58)	2 (5%; 1–16)	..
Progressive disease	16 (19%; 11–29)	28 (64%; 48–78)	..
Not evaluable	4 (5%)	3 (7%)	..
No response assessment	1 (1%)	4 (9%)	..

p=0.0504 — no alcanza el umbral preespecificado de 0.05.

Data are n (%; 95% CI) or n (%). *Assessed by blinded independent central review.

Table 2: Objective response rate*

Sobrevida global (OS)

Mediana de seguimiento de 6.3 meses en el grupo ripretinib y 1.6 meses en el grupo placebo, al corte de datos del 31 de mayo de 2019

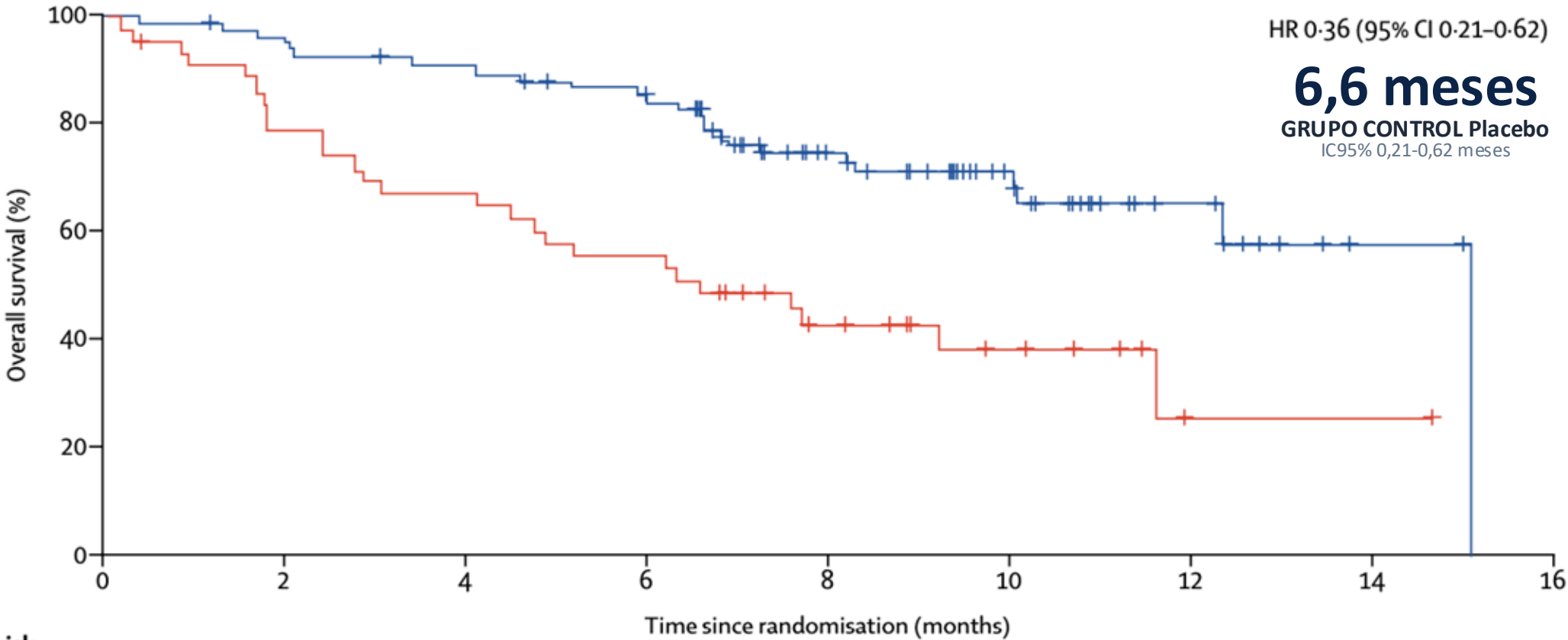
15,1 meses

GRUPO EXPERIMENTAL Ripretinib
IC95% 12,3-15,1 meses

HR 0.36 (95% CI 0.21-0.62)

6,6 meses

GRUPO CONTROL Placebo
IC95% 0,21-0,62 meses



Number at risk
(number censored)

Ripretinib	85 (0)	81 (1)	76 (2)	67 (5)	42 (23)	24 (38)	10 (51)	2 (58)	0 (59)
Placebo	44 (0)	34 (1)	29 (1)	24 (1)	14 (6)	8 (11)	1 (17)	1 (17)	0 (18)

censoring events. (B) Overall survival in patients receiving ripretinib or placebo in the double-blind and open-label periods. Owing to the hierarchical testing procedures of the endpoints, overall survival endpoint could not be formally tested because the objective response rate was not statistically significant.

Toxicidad

EA relacionados más frecuentes con ripretinib:

- alopecia 49%
- mialgia 27%
- náuseas 25%
- fatiga 24%
- síndrome mano-pie 21%
- diarrea 20%

	Ripretinib group (n=85)				Placebo group (n=43)*			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Alopecia	42 (49%)†	..	..	..	1 (2%)	..	..	..
Myalgia	23 (27%)	1 (1%)	..	..	4 (9%)	0	..	..
Nausea	21 (25%)	1 (1%)	..	..	1 (2%)	0	..	..
Fatigue	20 (24%)	2 (2%)	..	..	6 (14%)	1 (2%)	..	..
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	18 (21%)	0	..	..	0	0	..	..
Diarrhoea	17 (20%)	1 (1%)	0	0	2 (5%)	1 (2%)	0	0
Constipation	13 (15%)	0	0	0	3 (7%)	0	0	0
Decreased appetite	12 (14%)	1 (1%)	0	0	2 (5%)	1 (2%)	0	0
Weight loss	13 (15%)	0	..	..	3 (7%)	0	..	..
Blood bilirubin increased	12 (14%)	0	0	..	0	0	0	..
Arthralgia	10 (12%)	0	..	..	0	0	..	..
Muscle spasms	10 (12%)	0	..	..	2 (5%)	0	..	..
Hypertension	4 (5%)	3 (4%)	0	0	1 (2%)	0	0	0
Lipase increase	4 (5%)	4 (5%)	0	..	0	0	0	..
Pain in extremity	5 (6%)	1 (1%)	..	..	1 (2%)	0	..	..
Hypophosphataemia	3 (4%)	2 (2%)	0	0	0	0	0	0
Anaemia	2 (2%)	0	1 (1%)	0	1 (2%)	2 (5%)	1 (2%)	0
Blood triglycerides increase	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Dermatosis	1 (1%)	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Dehydration	1 (1%)	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Gastroesophageal reflux disease	1 (1%)	1 (1%)	..	..	0	0	..	..
Hyperkalaemia	0	1 (1%)	0	0	0	1 (2%)	0	0
Hypokalaemia	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Anal abscess	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Ascites	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Cardiac failure	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Death, reason unknown	..	..	..	1 (1%)	..	..	..	0
Fecaloma	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Skin infection	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Syncope	..	1 (1%)	..	..	..	0	..	..
Upper gastrointestinal haemorrhage	0	1 (1%)	0	0	0	0	0	0
Acute kidney injury	0	0	0	0	0	1 (2%)	0	0
Pulmonary oedema	0	0	0	0	0	0	1 (2%)	0
Septic shock	..	..	0	0	..	..	0	1 (2%)

Data are n (%). Treatment-related treatment-emergent adverse events are listed that occurred in ≥10% of patients in either treatment group or were reported as grade 3, 4, or 5 in either treatment group are shown. .. indicates that no data were captured per adverse event grade ratings specified by Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.03. *44 patients were randomly assigned to receive placebo, but one patient did not receive treatment. †24 (63%) of 38 women who were given ripretinib had alopecia.

Table 3: Treatment-related treatment-emergent adverse events

CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES:

En conclusión, los resultados del estudio INVICTUS mostraron la eficacia y la seguridad de ripretinib como terapia de cuarta línea (o de líneas posteriores) en pacientes con tumores del estroma gastrointestinal avanzados.

Propuesta de redacción:



ENFERMEDAD METASTÁSICA: CUARTA LÍNEA

El estudio INVICTUS fue un ensayo fase III, doble ciego, randomizado, controlado con placebo y multicéntrico (Lancet Oncol 2020; 21:923–934). Incluyó pacientes ≥ 18 años con GIST avanzado que habían progresado al menos a imatinib, sunitinib y regorafenib, o que presentaban intolerancia documentada a alguno de estos tratamientos pese a modificaciones de dosis.

Se randomizaron 129 pacientes en una proporción 2:1 a recibir ripretinib 150 mg vía oral una vez al día (n=85) o placebo (n=44). La randomización fue estratificada según el número de líneas previas de tratamiento —3 vs. ≥ 4 — y el estado funcional ECOG —0 vs. 1–2—. Se permitió el cross-over a ripretinib abierto en los pacientes asignados a placebo al momento de la progresión.

Las características basales fueron comparables entre ambos brazos. La mediana de edad fue cercana a los 60 años. Aproximadamente el 62% de los pacientes había recibido tres líneas previas de tratamiento. La localización primaria más frecuente fue la gástrica, presente en aproximadamente 40–47% de los casos.

El objetivo primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por revisión central independiente. Los objetivos secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva y la sobrevida global (SG).

Con una mediana de seguimiento de 6,3 meses para el grupo ripretinib y 1,6 meses para el grupo placebo durante el período doble ciego, la SLP mediana fue significativamente superior con ripretinib: 6,3 meses vs. 1,0 mes, respectivamente (HR 0,15; IC 95% 0,09–0,25; $p < 0,0001$). La tasa de respuesta objetiva fue de 9% vs. 0% ($p = 0,0504$), sin alcanzar significación estadística. La SG mediana fue de 15,1 meses vs. 6,6 meses a favor de ripretinib (HR 0,36; IC 95% 0,21–0,62); sin embargo, este análisis no fue testeado formalmente debido a la jerarquía estadística preespecificada, ya que la tasa de respuesta objetiva no alcanzó significación estadística. Además, debe interpretarse con cautela, considerando que el 66% de los pacientes del brazo placebo realizó cross-over a ripretinib.

En cuanto a la seguridad, los eventos adversos relacionados con ripretinib más frecuentes fueron alopecia (49%), mialgias (27%), náuseas (25%), fatiga (24%), síndrome mano-pie (21%) y diarrea (20%), en su mayoría grado 1–2. Los eventos adversos grado 3–4 más frecuentes fueron el aumento de lipasa (5%), la hipertensión arterial (4%), la fatiga y la hipofosfatemia (2% cada uno).

En función de estos resultados, ripretinib 150 mg vía oral una vez al día constituye una opción estándar de tratamiento en cuarta línea o líneas posteriores para pacientes con GIST metastásico o irresecable que han progresado a imatinib, sunitinib y regorafenib, o que presentaron intolerancia a alguno de estos tratamientos.

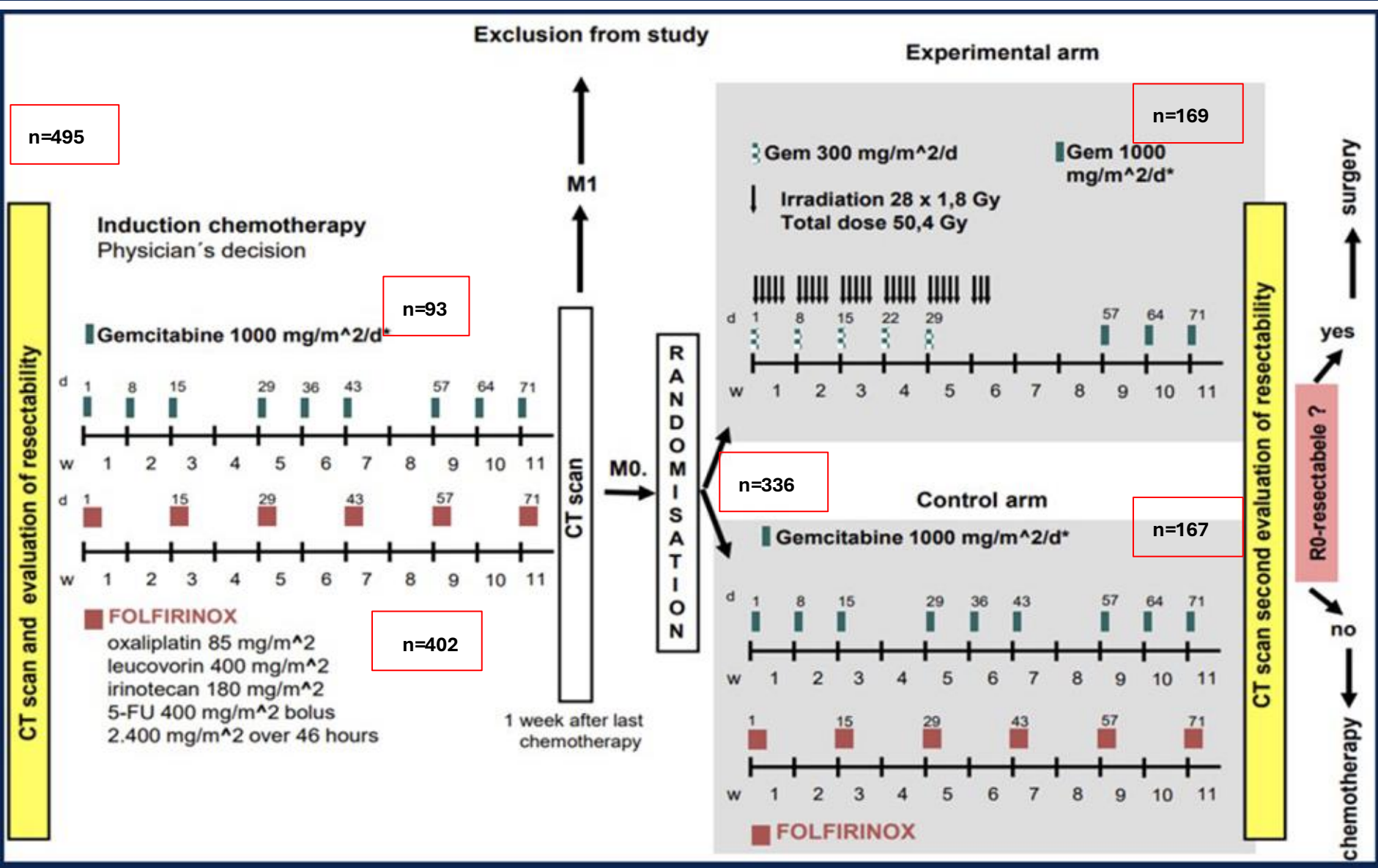


Benefit of Chemoradiotherapy Versus Chemotherapy After Induction Therapy for Conversion of Unresectable Into Resectable Pancreatic Cancer: The Randomized CONKO-007 Trial

Rainer Fietkau, MD^{1,2,3} ; Michael Ghadimi, MD⁴ ; Robert Grützmann, MD^{2,3,5}; Uwe A. Wittel, MD⁶; Lutz Jacobasch, MD⁷; Waldemar Uhl, MD⁸; Roland S. Croner, MD⁹; Wolf Otto Bechstein, MD¹⁰ ; Ulf Peter Neumann, MD^{11,12} ; Dirk Waldschmidt, MD¹³; Stefan Boeck, MD^{14,15} ; Nicolas Moosmann, MD^{3,16}; Anke C. Reinacher-Schick, MD¹⁷ ; Henriette Golcher, MD^{2,3,5} ; Werner Adler, PhD¹⁸; Sabine Semrau, MD^{1,2,3}; Dorota Lubgan, PhD^{1,2,3} ; Annett Kallies, PhD^{1,2,3} ; Markus Hecht, MD¹⁹ ; Iris Tischoff, MD²⁰; Andrea Tannapfel, MD²⁰; Benjamin Frey, PhD^{1,2,3}; and Helmut Oettle, MD²¹; on behalf of the CONKO Study Group

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-24-01502>

Randomized phase III trial of induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy or chemotherapy alone for non-resectable locally advanced pancreatic cancer: First results of the CONKO-007 trial



CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACI

TABLE 1. Baseline Patient and Tumor Characteristics of the Intention-To-Treat Population (all randomly assigned patients) by Treatment Regimen (chemotherapy or CRT)

Characteristic	Chemotherapy (n = 167)	CRT (n = 169)	P
Age, years, median (IQR)	64 (57-71)	65 (57-71)	.454
Sex, No. (%)			.913
Female	76 (46)	75 (44)	
Male	91 (55)	94 (56)	
Induction therapy, No. (%)			.443
Gemcitabine	27 (16)	22 (13)	
FOLFIRINOX	140 (84)	147 (87)	
WHO performance status score, No. (%)			.527
0	94 (56)	105 (62)	
1	67 (40)	58 (34)	
2	4 (2)	4 (2)	
Unknown	2 (1)	2 (1)	
Clinical tumor stage, No. (%)			.779
cT1	2 (1)	1 (1)	
cT2	7 (4)	9 (5)	
cT3	50 (30)	45 (27)	
cT4	106 (64)	113 (67)	
Unknown	2 (1)	1 (1)	
Clinical nodal status, No. (%)			.098
cN0	65 (39)	82 (49)	
cN1	99 (59)	86 (51)	
Unknown	3 (2)	1 (1)	
Grading, No. (%)			.463
G1 (well-differentiated)	8 (5)	4 (2)	
G2 (moderately differentiated)	55 (33)	62 (37)	
G3 (poorly differentiated)	40 (24)	44 (26)	
Unknown	64 (38)	59 (35)	
Tumor localization in the pancreas, No. (%)			.771
Head	106 (64)	101 (60)	
Body	53 (32)	60 (36)	
Tail	7 (4)	8 (5)	
Pancreatic duct	1 (1)	0	
Evaluation of unresectability by the central tumor board, No (%)			
Tumor-arterial contact: >180° infiltration	131 (78)	147 (87)	.044
Tumor-venous contact: Infiltration/occlusion; surgery not possible (categorized as unresectable) ^b	126 (75)	125 (74)	.802
Total LAPC assessment ^a	144 (86)	151 (89)	.306
Tumor-venous contact: Uncertainty regarding operability (categorized as borderline resectable) ^c	20 (12)	14 (8)	.283
Missing or no adequate chemotherapy/MRI images	3 (2)	4 (2)	1.000
CA 19-9 (%) at diagnosis			.651
Mean value, U/mL (min; max)	1,626 (40; 25,768)	1,678 (39; 26,081)	
<500 U/mL, No. (%)	98 (59)	104 (62)	
≥500 U/mL, No. (%)	64 (38)	61 (36)	
Unknown, No. (%)	5 (3)	4 (2)	

RESULTADOS^A

mediana de seguimiento 76 meses

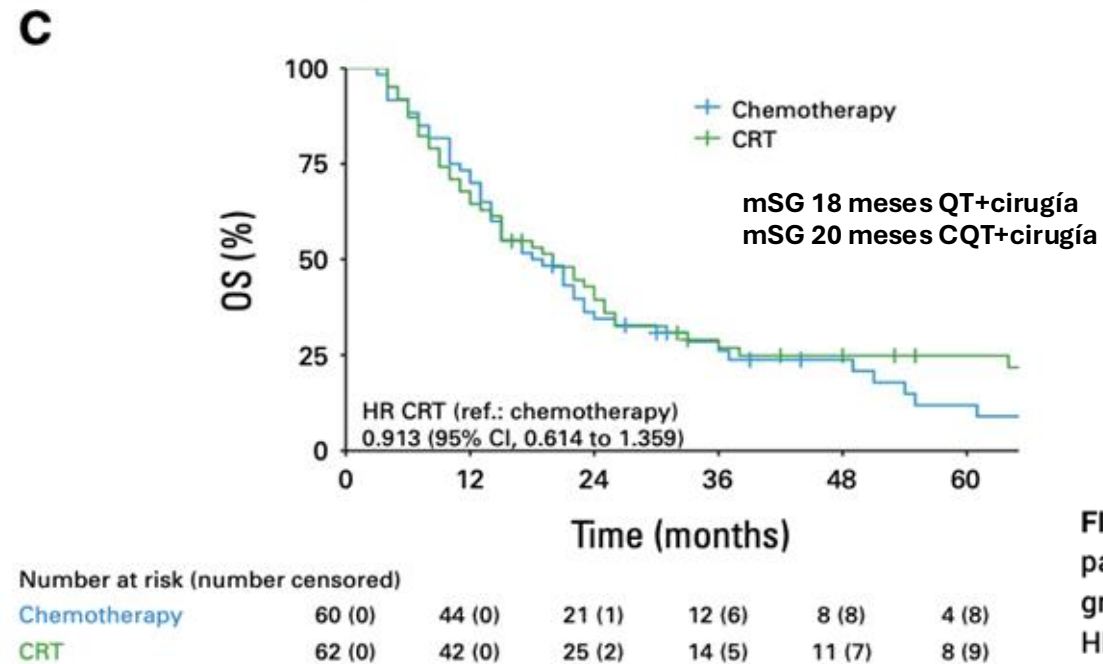
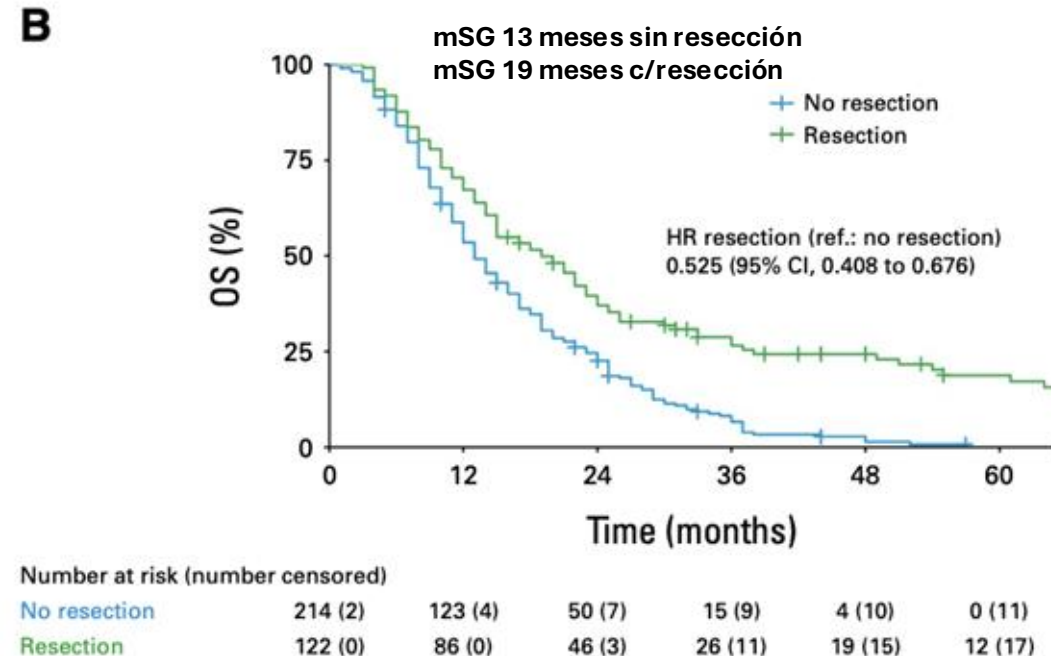
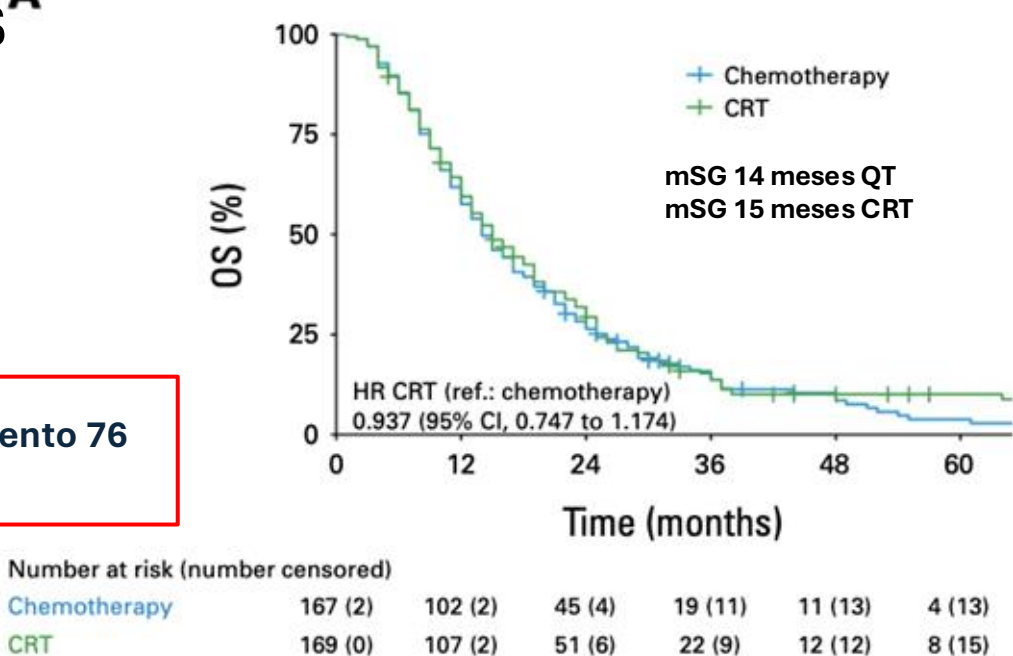


FIG 2. Kaplan-Meier estimates of overall survival (A) by treatment group, (B) in patients with and without surgery, and (C) in patients with surgery and treatment group. T = 0 refers to the time of random assignment. CRT, chemoradiotherapy; HR, hazard ratio; OS, overall survival.

RECURRENCIA LOCORREGIONAL:

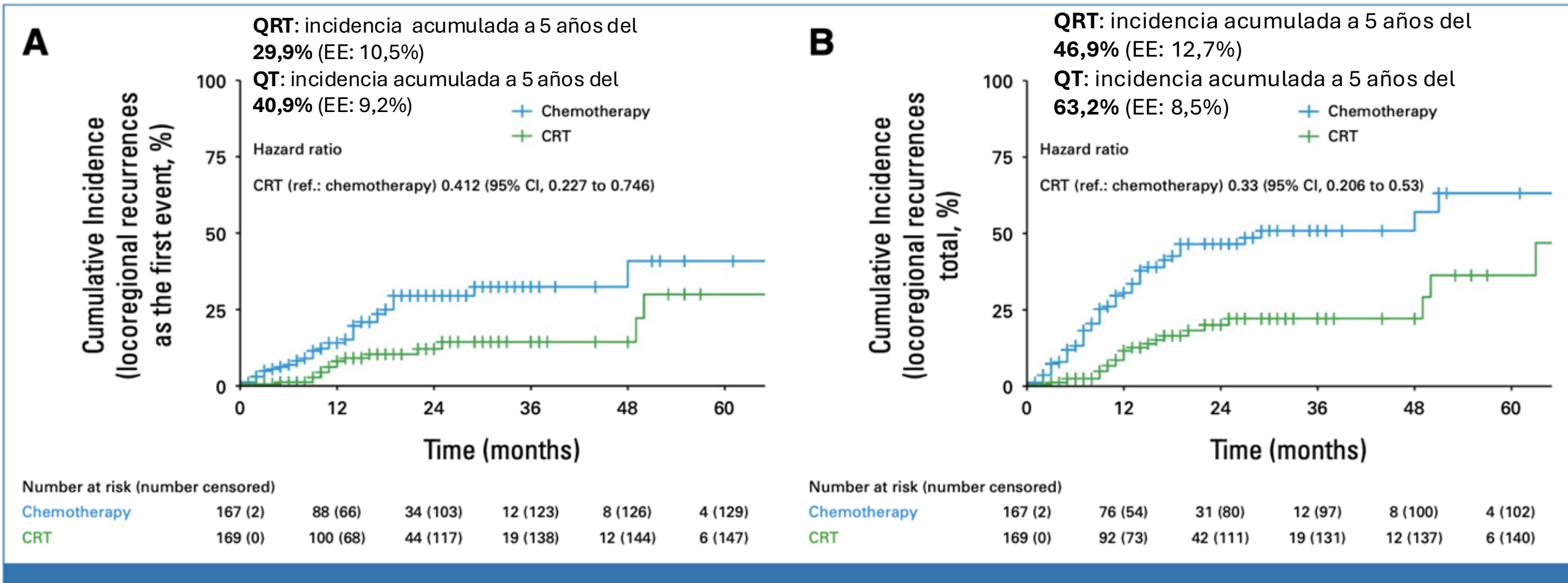


FIG 3. Prevalence of (A) locoregional recurrences as the first event or (B) all locoregional recurrences. T = 0 refers to the time of random assignment. CRT, chemoradiotherapy.

La QRT mejora el control locorregional de forma consistente y significativa (P = 0,004 y P < 0,001)

Valor pronóstico
del CA19-9:

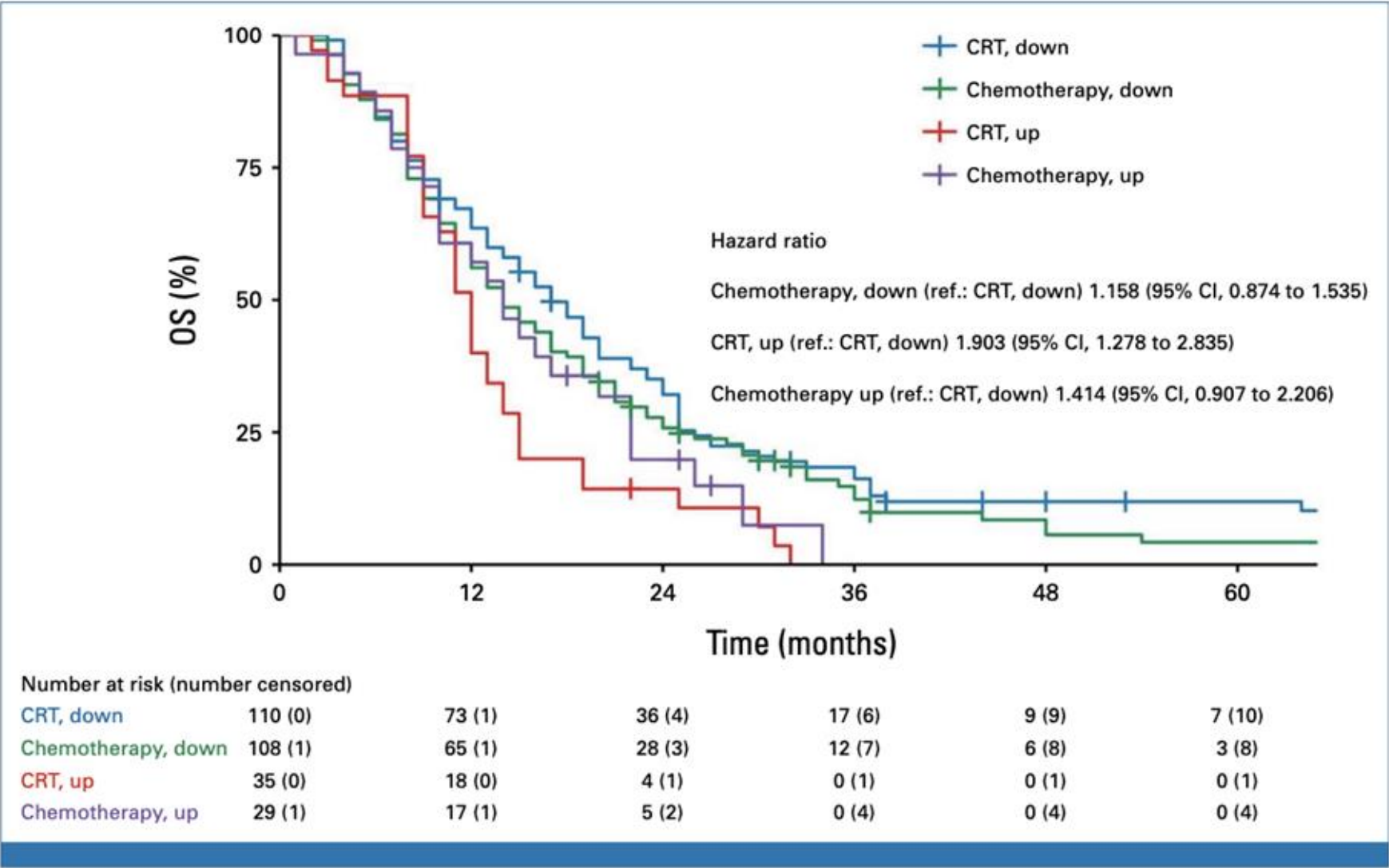


FIG 4. Kaplan-Meier estimates of overall survival based on the CA 19-9 change between diagnosis (enrollment) and induction therapy (random assignment). T = 0 refers to the time of random assignment; downregulation was defined as absolute downregulation of CA 19-9 values; the median survival was 17 months in CRT and 14 months in chemotherapy; the 5-year survival was 11.9% (95% CI 0.070 – 0.204) in CRT and 4.2% (95% CI 0.015 – 0.122) in chemotherapy. CRT, chemoradiotherapy; HR, hazard ratio; OS, overall survival.

RESULTADOS EN LA TOTALIDAD DE LA POBLACIÓN:

TABLE 2. Surgical and Pathologic Outcomes by Treatment Regimen

Randomly Assigned Patients	Chemotherapy (n = 167)	CRT (n = 169)	<i>P</i>
Surgery, No. (%)			.91
Yes	60/167 (36)	62/169 (37)	
No	107/167 (64)	107/169 (63)	
Surgery after FOLFIRINOX, No. (%)			.81
Yes	56/140 (40)	56/147 (38)	
No	84/140 (60)	91/147(62)	
R0 resection ^a	30/167 (18)	43/169 (25)	.113
Resection status, No. ^b			.03
R0	30/167 (18)	43/169 (25)	
R1	17/167 (10)	5/169 (3)	
R2	13/167 (8)	14/169 (8)	
No surgery	107/167 (64)	107/169 (63)	
Pathologic complete response, No. (%)			.01
Yes	1/167 (1)	11/169 (7)	
No	166/167 (99)	158/169 (93)	

TRATADOS QUIRÚRGICAMENTE:

Surgically Treated Patients	Chemotherapy (n = 60)	CRT (n = 62)	P
R0 resection, ^a No. (%)	30/60 (50)	43/62 (69)	.04
Resection status, No. (%) ^b			.02
R0	30/60 (50)	43/62 (69)	
R1	17/60 (28)	5/62 (8)	
R2	13/60 (22)	14/62 (23)	
CRM status, No. (%) (basis R0 resection; patients with pCR were counted as CRM-negative)			.04
Negative	15/26 (58)	28/33 (85)	
Patients with pCR	1	11	
Positive	11/26 (42)	5/33 (15)	
Unknown or not available	4	10	
Pathologic complete response, No. (%)			.004
Yes	1/60 (2)	11/62 (18)	
No	59/60 (98)	51/62 (82)	
Pathologic nodal status (pN), No. (%)			.03
0	23/45 (51)	35/47 (74)	
1	22/45 (49)	12/47 (23)	
Missing, No.	15	15	
Pathologic perineural invasion (Pn), No. (%)			.07
0	16/48 (33)	26/49 (53)	
1	32/48 (67)	23/49 (47)	
Missing, No.	12	13	
Pathologic vascular invasion (V), No. (%)			.21
0	35/48 (73)	38/45 (84)	
1	13/48 (27)	7/45 (16)	
Missing, No.	12	17	
Pathologic lymphatic vessel invasion (L), No. (%)			.10
0	31/47 (66)	39/47 (83)	
1	16/47 (34)	8/47 (17)	
Missing, No.	13	15	

TOXICIDAD:

TABLE 3. Most Common Grade 3 or 4 Adverse Events by Treatment Regimen

Patients With Grade 3 and 4 Toxicity Post Randomisation

Adverse Event	Chemotherapy (n = 167)	CRT (n = 169)	P
Hematologic toxicity, No. (%)			
Anemia	3 (2)	8 (5)	.22
Leukopenia	12 (7)	50 (30)	>.001
Neutropenia	6 (4)	3 (2)	.34
GGT increased	8 (5)	4 (1)	.26
Thrombocytopenia	14 (8)	43 (25)	>.001
Nonhematologic toxicity, No. (%)			
Alkaline phosphatase	7 (4)	6 (4)	.79
Bilirubin	3 (2)	3 (2)	1
Bleeding	0	1 (1)	1
Diarrhea	7 (4)	5 (3)	.57
Vomiting	3 (2)	4 (2)	1
Fatigue	2 (1)	5 (3)	.45
Fever	1 (1)	1 (1)	1
Weight loss	1 (1)	2 (1)	1
GOT/GPT	10 (6)	5 (3)	.20
Infection	4 (2)	5 (3)	1
Cardiac disorders	1 (1)	0	.50
Motor neuropathy	3 (2)	0	.12
Mucositis	3 (2)	0	.12
Pain	2 (1)	1 (1)	.62
Sensory neuropathy	5 (3)	1 (1)	.12
Nausea	8 (5)	11 (7)	.64
Cholangitis	9 (5)	3 (2)	.09
Hypokalemia	4 (2)	5 (3)	1

Patients With Grade 5 Toxicities

Death	Chemotherapy	CRT	P
Therapy-related death, No. of patients (%)	3/167 (2)	0/169 (0)	.12
Death following surgery (within 30 days), No. of patients (%)	5/60 (8)	5/62 (8)	1

CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES:

- En pacientes con cáncer de páncreas irresecable, la quimioterapia de inducción seguida de quimiorradioterapia (CRT) es factible, pero no es superior a la quimioterapia sola en términos de supervivencia; en cambio, muestra una tasa de supervivencia global (OS) similar a la de la quimioterapia sola.
- La cirugía se asocia con un mejor pronóstico, especialmente cuando se logra una resección R0.
- La quimiorradioterapia mejora la proporción de resecciones R0/R1/R2 en la cirugía sin aumentar la mortalidad posquirúrgica.
- La quimioterapia de inducción puede permitir una selección biológica de los pacientes con un pronóstico favorable, quienes son los que más se benefician de la quimiorradioterapia.
- El agregado de radioterapia beneficia a los pacientes que realizaron cirugía en

Propuesta de redacción:



Enfermedad Irresecable

La conducta en pacientes con enfermedad irresecable no metastásica, no es estándar. La QT es considerada por algunos grupos como el tratamiento de elección al igual que en los estadios metastásicos. Sin embargo, para otros grupos, la RT es considerada una opción particularmente útil en estos pacientes. La comparación del tratamiento combinado de RT+QT con QT exclusiva (Gemcitabine), no ha mostrado beneficio a favor de ninguna de las opciones siendo necesarios mayor número de estudios clínicos.

En mayo de 2016 se publicó un estudio fase 3, randomizado, en pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado, estado III (LAP07) (JAMA 2016;315(17): 1844-1853). El objetivo principal de dicho estudio era valorar si la QT-RT aumentaba la SVG en pacientes que presentaban enfermedad controlada tras haber recibido quimioterapia de inducción (gemcitabine). Como objetivos secundarios, presentaban la SVLP, la tolerancia y el rol del erlotinib.

Los pacientes eran randomizados en primera instancia a 2 brazos: gemcitabine o gemcitabine + erlotinib, durante 4 meses. Los pacientes que no evidenciaron progresión de su enfermedad presentaron una segunda randomización, a 2 meses más de gemcitabine o capecitabine + RT (dosis total: 54 Gy). Los pacientes que recibieron erlotinib en primera instancia continuaron con dicha medicación como mantenimiento.

Tras la primera randomización, el agregado de erlotinib al gemcitabine no agregó beneficio en SVG ni SVLP (SVM 13,6 vs 11,9 meses, $p = 0.09$).

El grupo de pacientes que recibió gemcitabine + erlotinib, que alcanzó a la segunda randomización, y recibió erlotinib de mantenimiento, presentó menor SVG comparado con el grupo que recibió solo gemcitabine (SVM 14,5 vs 17,1 meses. HR 1,32; $p 0,04$).

Tras una mediana de seguimiento de 34,3 meses, no se evidenció diferencia en la SVG ni en la SVLP, en los brazos que recibieron QT comparado con QT seguido de QT+RT (SVM 16,5 vs 15,2 meses, respectivamente. $p = 0,83$).

En cuanto a la tolerancia, en el brazo de pacientes que recibió QT-RT se evidenció mayor incidencia de náuseas grado 3-4 (6 vs 0 %, $p 0,009$), sin diferencia significativa en otros eventos adversos.

De los 269 pacientes que alcanzaron la segunda randomización la progresión locorregional fue menos frecuente en el grupo de QT-RT (32%) que en el de QT (46%), mientras que la progresión a distancia fue más frecuente en el grupo de QT-RT (60%) vs el grupo de QT (44%), $p = 0,04$. La mediana del tiempo transcurrido a una segunda línea de tratamiento luego de completado el estudio fue de 6,1 meses para el grupo que recibió QT-RT comparado con 3,7 meses para el grupo de QT ($p = 0,02$).

En suma, este estudio no aporta evidencia a favor de la QT-RT, ya que no demuestra beneficio en SVG y se evidencia un aumento en la incidencia de eventos adversos grado 3-4.

El estudio: Fase III, abierto, randomizado, multicéntrico, CONKO-007 (J Clin Oncol 2025; 43:3266–3276), evaluó QT/RT vs. QT tras inducción. Incluyó 525 pacientes con cáncer de páncreas irresecable no metastásico; 495 recibieron QT de inducción a elección del médico tratante (FOLFIRINOX 402, gemcitabina 93) por 12-13 semanas. Los pacientes sin progresión (336; 67,8%) se randomizaron 1:1, estratificados por centro, sexo y tipo de QT de inducción, a continuar la misma QT (n=167) o pasar a QT/RT (QRT: 50,4 Gy en 28 fracciones + gemcitabina concurrente semanal, n=169). Las características basales fueron comparables entre brazos: mediana de edad 64 años; FOLFIRINOX de inducción en 86%; cT4 65%; cN1 55%.

El objetivo primario originalmente fue la SVG; modificado (análisis interino sin desenmascarar, 2017) a tasa de resección R0 global, por reclutamiento lento. Los objetivos secundarios: SVG; SLE; control locorregional.

Con una mediana de seguimiento de 76 meses, la tasa de resección R0 global no difirió significativamente: 25% (QTRT) vs. 18% (QT sola), $p=0,113$. En el subgrupo efectivamente operado (36% en ambos brazos), la QT/RT sí logró más resecciones R0: 69% vs 50% ($p=0,04$), con mayor tasa de respuesta patológica completa (18% vs 2%, $p=0,004$) y de ypN0 (74% vs. 51%, $p=0,03$). No hubo diferencia en SVG (mediana 15 vs. 14 meses; HR 0,94; IC 95% 0,75–1,17; $p=0,57$) ni en SLE (mediana 9 vs 8 meses; HR 0,92; IC 95% 0,74–1,16; $p=0,48$). La QT/RT mejoró el control locorregional a 5 años independientemente de la cirugía (47% vs. 63%; HR 0,33; IC 95% 0,21–0,53; $p<0,001$), sin diferencias en metástasis a distancia. La cirugía en sí, independientemente del brazo asignado, se asoció con mayor SVG (mediana 19 vs. 13 meses; HR 0,53; IC 95% 0,41–0,68; $p<0,001$).

El perfil de EA fue similar entre brazos, salvo mayor leucopenia G3–4 (30% QT/RT vs. 7% quimioterapia sola, $p<0,001$) y trombocitopenia G3–4 (25% vs. 8%, $p<0,001$) con QT/RT. Tres muertes relacionadas al tratamiento en el brazo de QT sola (ninguna con QT/RT). Mortalidad perioperatoria a 30 días similar entre brazos (8% en ambos).

Ante estos resultados en pacientes con enfermedad irresecable no metastásica que no progresaron luego de la QT inducción (FOLFIRINOX o gemcitabina), el tratamiento concurrente con QT/RT secuencial puede considerarse para aumentar la probabilidad de resección R0 y mejorar el control locorregional, especialmente en quienes son candidatos a cirugía, sin que esto se traduzca en beneficio en SVG (CONKO-007, LAP07). Continuar con QT sola es una alternativa igualmente válida. La decisión debe individualizarse según respuesta a la inducción, posibilidad de resección y tolerancia del paciente.

ORIGINAL ARTICLE

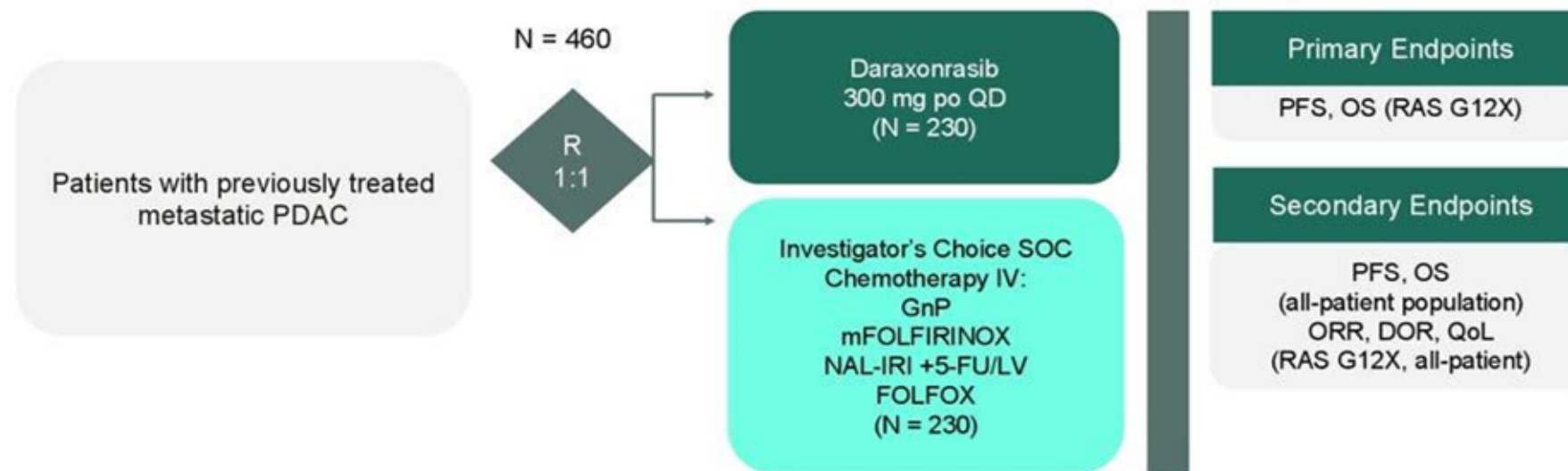
Daraxonrasib or Chemotherapy in Previously Treated Metastatic Pancreatic Cancer

E.M. O'Reilly,¹ Z.A. Wainberg,² A.E. Hendifar,³ M.J. Borad,⁴ F. Pietrantonio,⁵
S. Pant,⁶ P. Hammel,⁷ C. Cremolini,⁸ G.A. Manji,⁹ P.E. Oberstein,¹⁰
I. Garrido-Laguna,¹¹ C. Springfield,¹² N.S. Azad,¹³ M. Ueno,¹⁴ S.Y. Chui,¹⁵
Y. Zhang,¹⁵ H. Patel,¹⁵ Y. Lee,¹⁵ Z. Salman,¹⁵ and B.M. Wolpin,¹⁶
for the RASolute 302 Trial Investigators*

Contexto

- La mSG en pacientes con cáncer de páncreas metastásico es inferior a 1 año, no contamos con un estándar establecido posterior al fracaso de 1era línea.
- Regímenes de QT usados en 2da línea tiene baja tasa de respuesta y beneficio en sobrevida escaso, a expensas de una alta toxicidad.
- Mutaciones RAS están presentes en más del 90% de los casos, predominan las mutaciones en el codón 12 del gen KRAS.
- Daraxonrasib es un inhibidor oral multi RAS que inhibe la vía MAPK.

RASolute 302 Study Design (NCT06625320)



Key Inclusion Criteria	Key Exclusion Criteria
Confirmed PDAC with metastatic disease	History of or known CNS metastatic disease
1 prior line of therapy (either 5-fluorouracil-based or gemcitabine-based regimen) in the metastatic setting	Prior therapy with direct RAS-targeted therapy (e.g. degraders and/or inhibitors)
Documented disease progression on prior therapy	Any conditions that may affect the ability to take or absorb study treatment
Measurable disease per RECIST v1.1	Major surgery within 4 weeks prior to randomization
ECOG PS 0-1	Patient is unable or unwilling to comply with protocol-required study visits or procedures
Documented RAS mutation status (mutant or wild-type)^a	

^aEligible RAS mutations are defined as nonsynonymous mutations in KRAS, NRAS, or HRAS at codons 12, 13, or 61 (G12, G13, or Q61). Patients with tumors that are RAS wild-type and received appropriate approved targeted therapy for actionable mutations are also eligible.

Características de la población

Table 1. Demographic and Baseline Disease Characteristics (RAS G12 Population and Overall Population).*

Characteristic	RAS G12 Population		Overall Population	
	Daraxonrasib (N=228)	Chemotherapy (N=231)	Daraxonrasib (N=248)	Chemotherapy (N=252)
Median age (range) — yr	66 (30–88)	65 (36–86)	66 (30–88)	65 (36–86)
Age ≥65 yr — no. (%)	123 (53.9)	121 (52.4)	134 (54.0)	131 (52.0)
Sex — no. (%)				
Female	111 (48.7)	100 (43.3)	117 (47.2)	108 (42.9)
Male	117 (51.3)	131 (56.7)	131 (52.8)	144 (57.1)
Race or ethnic group — no. (%)†				
American Indian or Alaska Native	0	1 (0.4)	0	1 (0.4)
Asian	29 (12.7)	25 (10.8)	29 (11.7)	28 (11.1)
Black	6 (2.6)	14 (6.1)	7 (2.8)	15 (6.0)
White	155 (68.0)	152 (65.8)‡	172 (69.4)	167 (66.3)‡
Other	5 (2.2)	5 (2.2)	5 (2.0)	6 (2.4)
Race or ethnic group not obtained	30 (13.2)	27 (11.7)	32 (12.9)	28 (11.1)
Unknown	3 (1.3)	7 (3.0)	3 (1.2)	7 (2.8)
Geographic region — no. (%)				
North America	132 (57.9)	143 (61.9)	145 (58.5)	158 (62.7)
Europe	80 (35.1)	70 (30.3)	87 (35.1)	74 (29.4)
Asia Pacific	16 (7.0)	18 (7.8)	16 (6.5)	20 (7.9)
ECOG performance-status score — no. (%)§				
0	120 (52.6)	109 (47.2)	129 (52.0)	118 (46.8)
1¶	108 (47.4)	122 (52.8)	119 (48.0)	134 (53.2)
Metastatic disease at initial diagnosis — no. (%)	139 (61.0)	140 (60.6)	154 (62.1)	154 (61.1)
No. of previous systemic therapies for metastatic disease — no. (%)				
0	41 (18.0)	33 (14.3)	42 (16.9)	34 (13.5)
1	187 (82.0)	198 (85.7)	206 (83.1)	218 (86.5)

Select previous chemotherapy regimens for metastatic disease — no. (%)

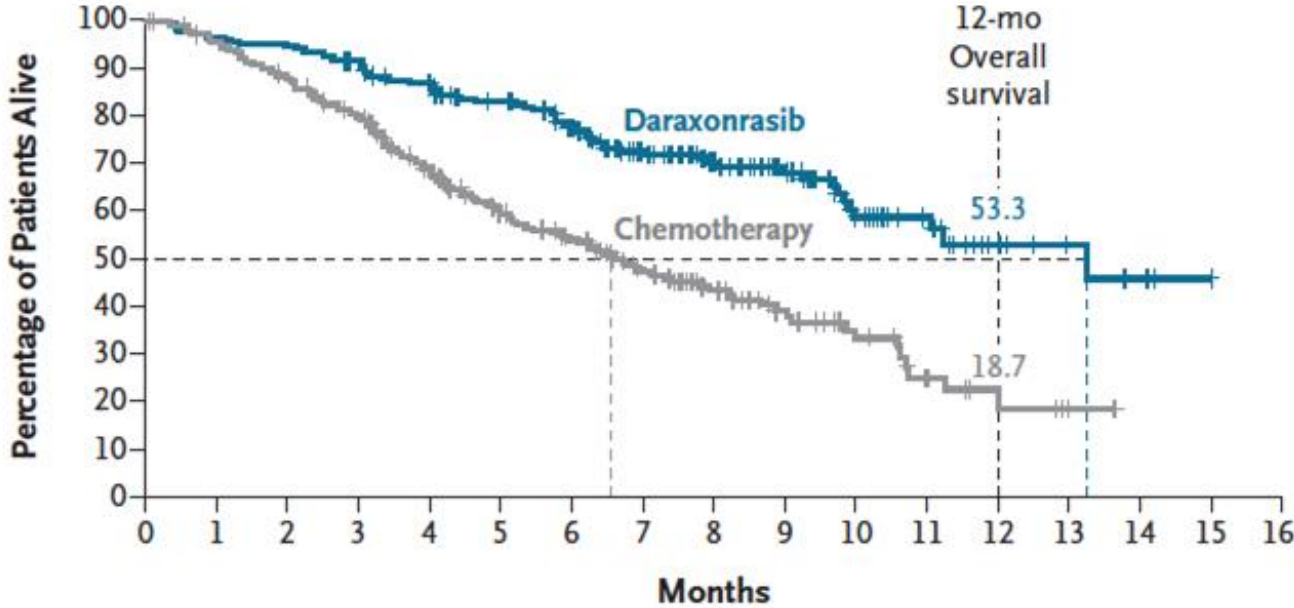
Modified FOLFIRINOX or FOLFIRINOX	91 (39.9)	98 (42.4)	98 (39.5)	105 (41.7)
Gemcitabine plus nab-paclitaxel	85 (37.3)	82 (35.5)	94 (37.9)	94 (37.3)
NALIRIFOX	4 (1.8)	7 (3.0)	4 (1.6)	8 (3.2)
Liposomal irinotecan plus fluorouracil and leucovorin	1 (0.4)	3 (1.3)	2 (0.8)	3 (1.2)
FOLFOX	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.8)	3 (1.2)
Previous pancreatectomy — no. (%)	80 (35.1)	86 (37.2)	83 (33.5)	92 (36.5)
Previous Whipple procedure	54 (23.7)	52 (22.5)	57 (23.0)	56 (22.2)
Sites of metastases — no. (%)				
Liver	161 (70.6)	162 (70.1)	174 (70.2)	176 (69.8)
Lung	89 (39.0)	82 (35.5)	96 (38.7)	88 (34.9)
Peritoneum	72 (31.6)	77 (33.3)	76 (30.6)	83 (32.9)
Blood level of CA 19-9 ≥40 U/ml — no. (%)	194 (85.1)	179 (77.5)	211 (85.1)	195 (77.4)

Table 1. (Continued.)

Characteristic	RAS G12 Population		Overall Population	
	Daraxonrasib (N=228)	Chemotherapy (N=231)	Daraxonrasib (N=248)	Chemotherapy (N=252)
RAS mutational status — no. (%)				
RAS G12D or G12V mutation	197 (86.4)	197 (85.3)	197 (79.4)	197 (78.2)
Other RAS G12 mutation	31 (13.6)	34 (14.7)	31 (12.5)	34 (13.5)
RAS G13 or Q61 mutation, or no RAS mutation identified	0	0	20 (8.1)**	21 (8.3)**

Resultados: Sobrevida global

A Overall Survival in the RAS G12 Population



	No. of Patients	No. of Events (%)	Median Overall Survival (95% CI) mo
Daraxonrasib	228	72 (32)	13.2 (10.0–NR)
Chemotherapy	231	127 (55)	6.6 (5.4–8.2)

Hazard ratio for death, 0.40 (95% CI, 0.30–0.54)
P<0.001

No. at Risk																	
Daraxonrasib	228	220	217	206	191	171	150	112	81	57	33	23	11	7	4	1	0
Chemotherapy	231	214	197	175	144	113	96	69	49	32	19	10	5	2	0		

Mediana de seguimiento: 8.5 meses

Resultados: Sobrevida global

B Overall Survival in the Overall Population

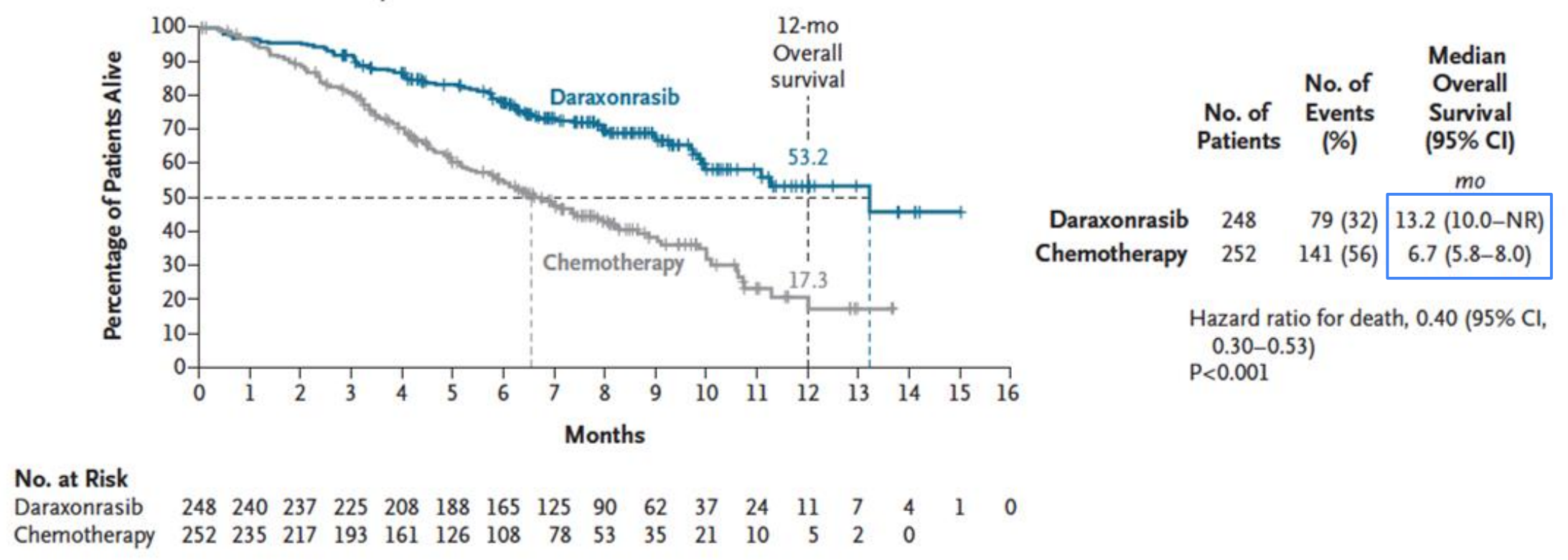
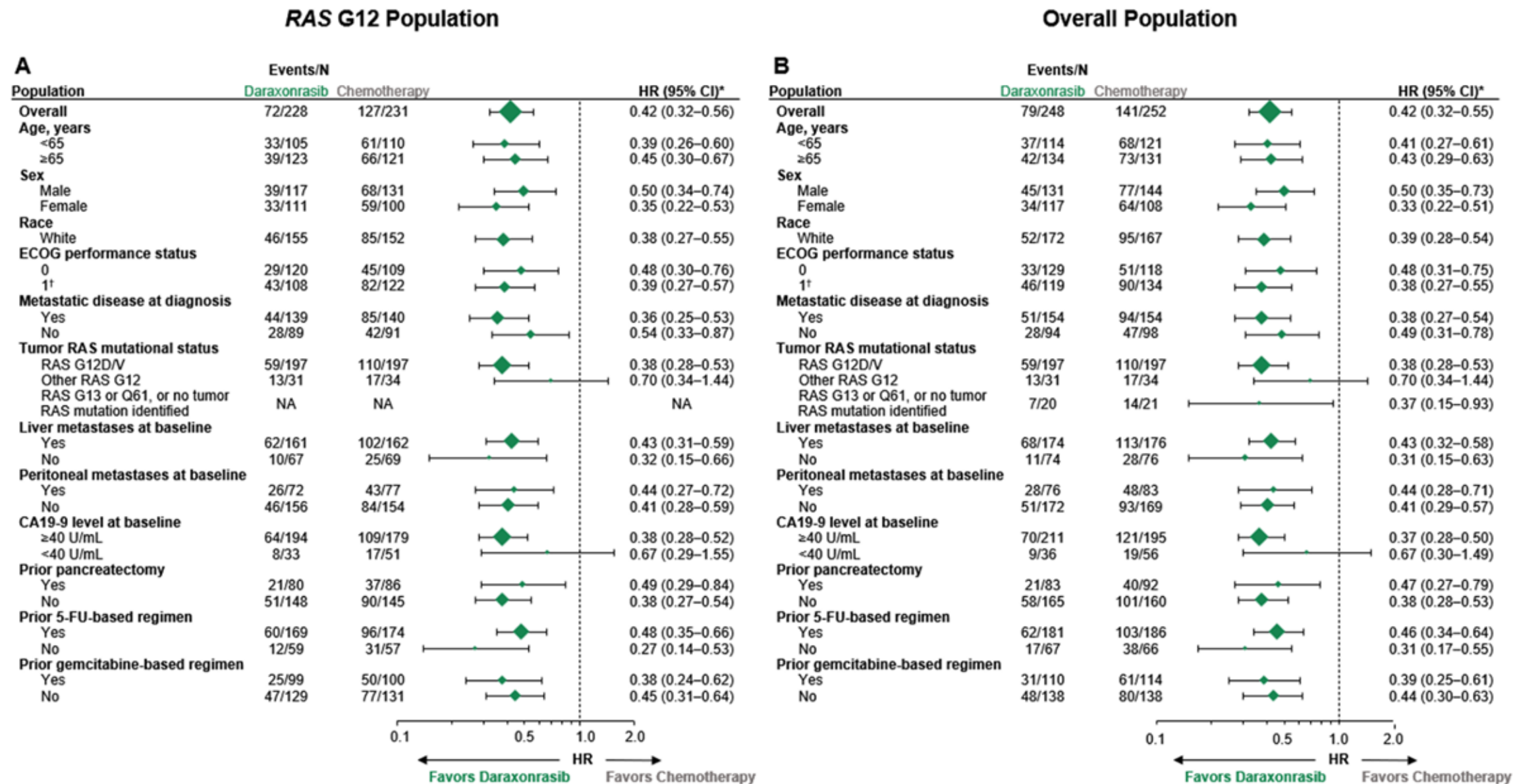
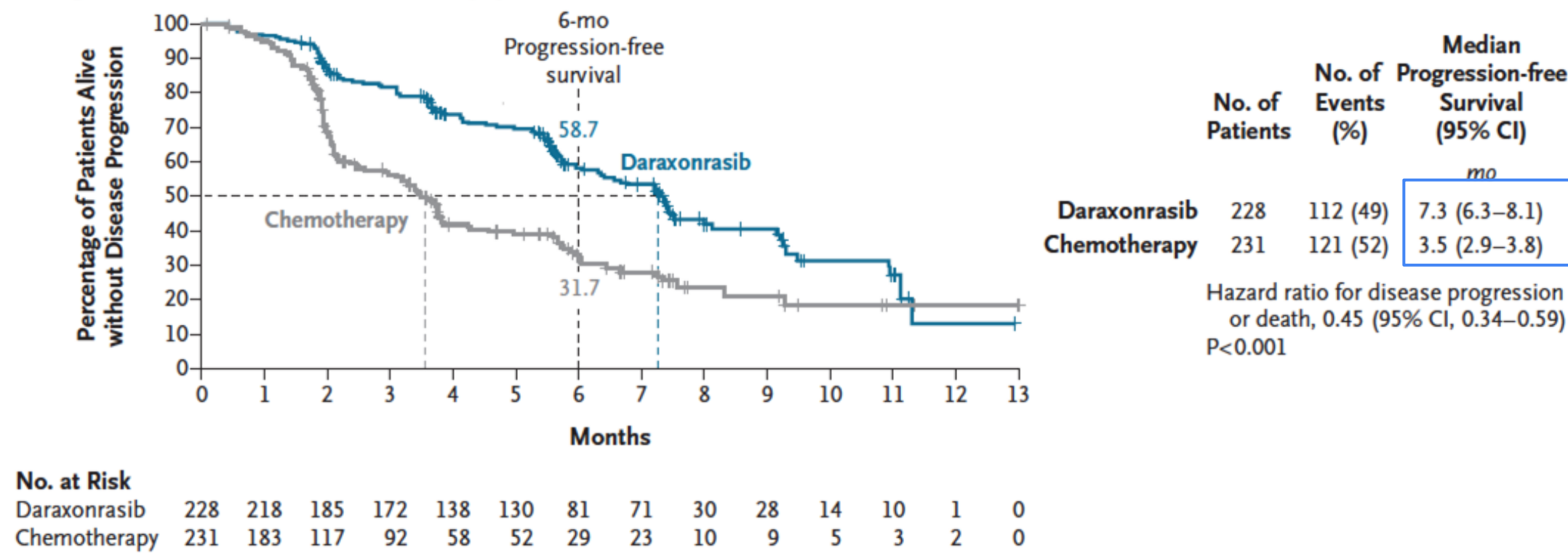


Figure S1. Forest plot of overall survival in prespecified subgroups. Panel A. *RAS* G12 population. Panel B. Overall population.



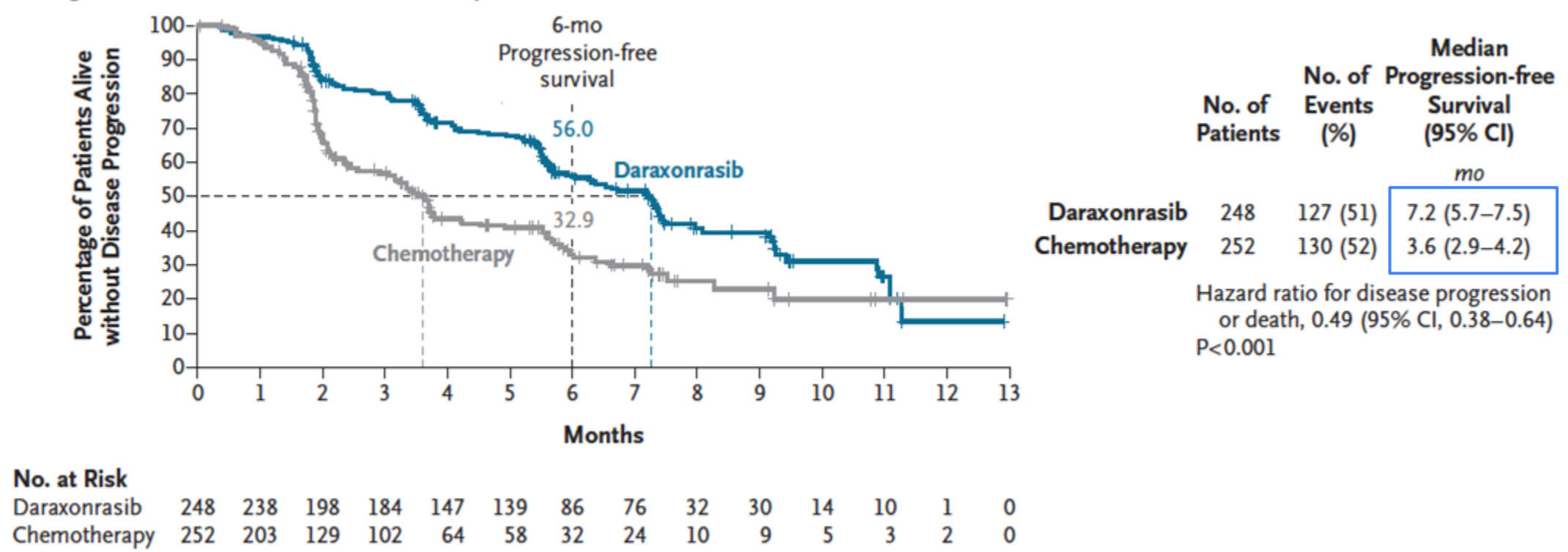
Resultados: Sobrevida libre de progresión

A Progression-free Survival in the RAS G12 population



Resultados: Sobrevida libre de progresión

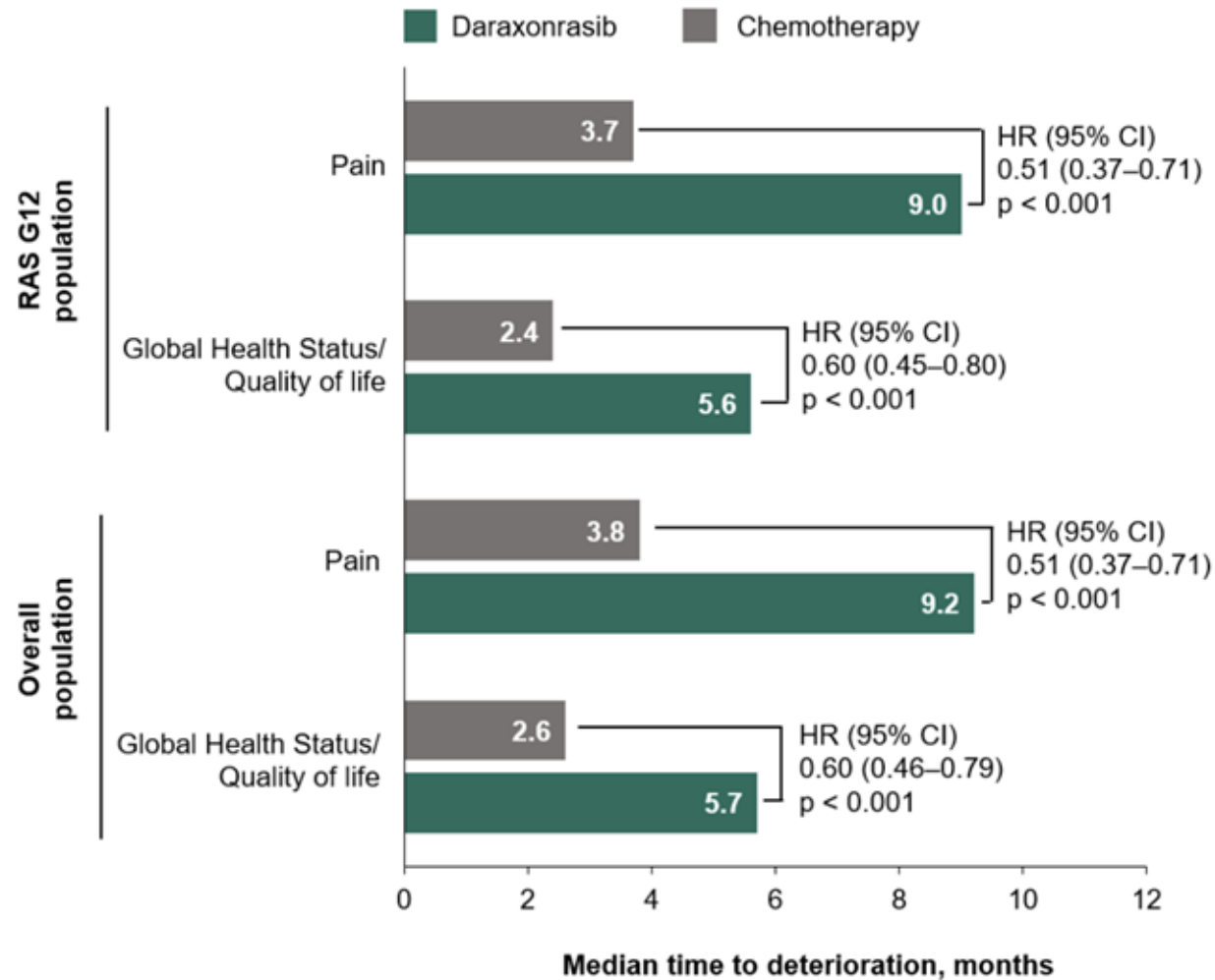
B Progression-free Survival in the Overall Population



Resultados: Tasa de respuesta

	RAS G12 population		Overall population	
	Daraxonrasib (n = 217)*	Chemotherapy (n = 221)*	Daraxonrasib (n = 237)*	Chemotherapy (n = 241)*
Confirmed objective response rate – % (95% CI)	33.2 (27.0–39.9)	11.8 (7.8–16.8)	31.6 (25.8–38.0)	11.2 (7.5–15.9)
Difference in objective response rate – % (95% CI)[†]	21.4 (13.8–29.0)		20.4 (13.3–27.6)	
P value[‡]	p < 0.001		p < 0.001	
Confirmed best overall response – no. (%)				
Complete response	3 (1.4)	2 (0.9)	3 (1.3)	2 (0.8)
Partial response	69 (31.8)	24 (10.9)	72 (30.4)	25 (10.4)
Stable disease	105 (48.4)	84 (38.0)	114 (48.1)	93 (38.6)
Progressive disease	22 (10.1)	46 (20.8)	30 (12.7)	51 (21.2)
Not evaluable	18 (8.3)	65 (29.4)	18 (7.6)	70 (29.0)

Resultados: Tiempo hasta progresión del dolor / deterioro de calidad de vida



Resultados: Seguridad

Table 2. Adverse Events (Safety Population).*

Event	Daraxonrasib (N = 241)	Chemotherapy (N = 214)
	<i>no. of patients (%)</i>	
Any adverse event	241 (100)	209 (97.7)
Grade ≥3 event	149 (61.8)	149 (69.6)
Treatment-related adverse event	236 (97.9)	200 (93.5)
Grade ≥3 treatment-related adverse event	105 (43.6)†	123 (57.5)
Serious treatment-related adverse event	26 (10.8)	40 (18.7)
Grade 5 treatment-related adverse event	1 (0.4)	0
Treatment-related adverse event leading to dose modification	137 (56.8)	153 (71.5)
Dose interruption	135 (56.0)	118 (55.1)
Dose reduction	87 (36.1)	123 (57.5)
Treatment-related adverse event leading to treatment discontinuation	3 (1.2)‡	24 (11.2)

Treatment-related adverse event of any grade reported in ≥10% of patients; corresponding grade ≥3 treatment-related adverse event

Rash§	206 (85.5); 33 (13.7)	12 (5.6); 0
Diarrhea	140 (58.1); 13 (5.4)	81 (37.9); 15 (7.0)
Stomatitis¶	128 (53.1); 29 (12.0)	37 (17.3); 6 (2.8)
Nausea	112 (46.5); 5 (2.1)	84 (39.3); 4 (1.9)
Vomiting	89 (36.9); 1 (0.4)	47 (22.0); 1 (0.5)
Fatigue	56 (23.2); 9 (3.7)	95 (44.4); 12 (5.6)
Anemia	44 (18.3); 10 (4.1)	85 (39.7); 35 (16.4)
Decreased appetite	41 (17.0); 3 (1.2)	48 (22.4); 1 (0.5)
Paronychia	40 (16.6); 0	0; 0
Dry skin	32 (13.3); 0	4 (1.9); 0
Aspartate aminotransferase increased	30 (12.4); 6 (2.5)	22 (10.3); 2 (0.9)
Asthenia	26 (10.8); 1 (0.4)	31 (14.5); 4 (1.9)
Neutropenia	18 (7.5); 4 (1.7)	82 (38.3); 59 (27.6)
Alanine aminotransferase increased	23 (9.5); 4 (1.7)	22 (10.3); 1 (0.5)
Edema peripheral	21 (8.7); 0	27 (12.6); 0
Thrombocytopenia**	24 (10.0); 5 (2.1)	71 (33.2); 21 (9.8)
Alopecia	8 (3.3); 0	32 (15.0); 0
Pyrexia	7 (2.9); 0	23 (10.7); 2 (0.9)
Peripheral neuropathy††	4 (1.7); 0	54 (25.2); 7 (3.3)

Conclusiones de los autores

- El estudio RASolute 302 evidenció una mayor SG y SLP tanto en pacientes con mutación RAS en el codón 12 como en la población general en pacientes con cáncer de páncreas metastásico con progresión a una línea previa de QT, con un perfil de toxicidad aceptable.
- El tratamiento en el brazo experimental produjo una reducción del riesgo de muerte de 60% con una mediana de SG de 13.2 meses; siendo este beneficio consistente en todos los subgrupos del estudio.

Propuesta de redacción:



Para los pacientes que son refractarios a un régimen con gemcitabina, hay datos que sugieren que la terapia de segunda línea puede mejorar la supervivencia, y es razonable considerar un régimen de 2da línea en aquellos pacientes que mantienen un buen estado general (Ann Oncol 00: 1–8, 2013, J Clin Oncol 2014;32:2423-2429)

Ningún régimen es estándar en este contexto. Opciones apropiadas incluyen planes con una fluoropirimidina solo o en combinación con oxaliplatino;

- No hay datos sobre el tratamiento de segunda línea tras el fracaso de FOLFIRINOX.

Existe un estudio fase III, internacional, abierto, randomizado (N Engl J Med 2026) evaluó la eficacia y seguridad de daraxonrasib, un inhibidor pan-RAS oral, comparado con QT a elección del investigador.

El objetivo primario fue dual: SVG y SLP en la subpoblación con mutación RAS G12; los objetivos secundarios fueron: SVG y SLP en población global (RAS G12, G13, Q61 o sin mutación identificada), tasa de respuesta objetiva y calidad de vida en ambas poblaciones. Se randomizaron 1:1 a 500 pacientes con adenocarcinoma pancreático metastásico que progresaron a una línea previa de fluoropirimidinas o gemcitabina, con mutación RAS evaluada, a daraxonrasib 300 mg v/o día (n=248) vs. QT a elección del investigador —gemcitabina+nab-paclitaxel, FOLFIRINOX modificado, FOLFOX o irinotecan liposomal+5FU-LV— (n=252). Los pacientes fueron estratificados por ECOG, enfermedad metastásica al diagnóstico, metástasis hepáticas y subtipo mutacional RAS. El 91,8% presentaba mutación RAS G12 (población de análisis primario).

Las características basales fueron comparables entre ambos brazos, sin diferencias relevantes: mediana de edad ~65 años; ECOG 0 en ~50% de los pacientes; enfermedad metastásica al diagnóstico inicial en ~62%; una línea previa de tratamiento sistémico en ~85%; metástasis hepáticas en ~70%; mutación RAS G12D/G12V en ~79% (mutación RAS G12 en general).

Con una mediana de seguimiento fue de 8,5 meses, en población RAS G12, la mediana de SVG fue 13,2 v.s 6,6 meses (HR 0,40; IC 95% 0,30–0,54; $p<0,001$); la mediana de SLP 7,3 vs 3,5 meses (HR 0,45; $p<0,001$). En población global: SVG 13,2 vs. 6,7 meses (HR 0,40; $p<0,001$); SLP 7,2 vs. 3,6 meses (HR 0,49; $p<0,001$). Tasa de respuesta objetiva 33% vs 12% (RAS G12) y 32% vs 11% (global). Mejoró también el tiempo a deterioro por dolor (9,0 vs. 3,7 meses; HR 0,51; $p<0,001$) y por estado de salud global (5,6 vs. 2,4 meses; HR 0,60; $p<0,001$).

A pesar de una mayor duración mediana del tratamiento (6,2 meses con daraxonrasib frente a 1,5–3,2 meses con los distintos esquemas de quimioterapia), la incidencia de EA G ≥ 3 fue menor (61,8% vs 69,6%). Asimismo, los EA relacionados con el tratamiento grado ≥ 3 (43,6% vs. 57,5%), los EA serios relacionados al tratamiento (10,8% vs. 18,7%) y las discontinuaciones por toxicidad (1,2% vs. 11,2%) también fueron menos frecuentes con daraxonrasib.

La indicación de este fármaco queda sujeta, además, a la disponibilidad del fármaco, actualmente accesible solo mediante protocolo de acceso expandido de la FDA mientras se completa su revisión regulatoria.

Ante estos resultados, de estar disponible, recomendamos el tratamiento con daraxonrasib como opción preferida de segunda línea en pacientes con adenocarcinoma pancreático metastásico que progresaron a gemcitabina o a FOLFIRINOX, con mutación RAS G12 confirmada (población de análisis primario del estudio, 92% de los incluidos, donde se concentra la evidencia robusta tanto en SVG como en SLP y calidad de vida). En pacientes sin mutación RAS G12, el beneficio en SVG fue numéricamente similar pero muy impreciso por el bajo número de casos (41 pacientes), y no se observó beneficio en SLP; por lo tanto, en este subgrupo la recomendación debe considerarse exploratoria.

En pacientes sin acceso a daraxonrasib, ningún régimen es estándar en este contexto; la opción a elegir depende de cuál fue la primera línea recibida:

Si la 1ª línea fue en base a gemcitabine y el paciente presenta PS 0-1, las opciones basadas en el análisis de los estudios clínicos randomizados disponibles son: 5FU + LV + irinotecan nanoliposomal (si Bilirrubina total normal) o 5FU + LV/ capecitabine + oxaliplatino, si bien estas combinaciones mostraron beneficio en SVG vs. 5FU-LV solo en dos estudios randomizados fase III, las diferencias no son clínicamente significativas (diferencia absoluta en SV mediana de 1,9 meses para Irinotecan nanoliposomal y 2,6 meses para oxaliplatino), a expensas de mayor toxicidad, sobre todo con irinotecan nanoliposomal (neutropenia 27% vs. 1%, astenia 14% vs. 4%, diarrea 13% vs. 4%, vómitos 11% vs. 3% respecto a FP) (Lancet 2016; 387: 545–57, J Clin Oncol. 2014;32(23):2423–2429, Clin Oncol 34:3914-3920).

Si la 1ª línea fue FOLFIRINOX, las opciones disponibles son: con PS 0-1, Gemcitabine + Nab-Paclitaxel (con BT normal; esquema reservado para mejor estado general por su mayor toxicidad) — evidencia de un estudio fase II de brazo único con 57 pacientes, SV mediana 8,8 meses, toxicidad G3-4 en 38% (Br J Cancer 2015;113:989); con PS 0-2, Gemcitabine o Gemcitabine-Capecitabine.

~~Ningún régimen es estándar en este contexto. Opciones apropiadas incluyen planes con una fluoropirimidina solo o en combinación con oxaliplatino.~~

~~- No hay datos sobre el tratamiento de segunda línea tras el fracaso de FOLFIRINOX.~~

~~- Si la 1ª línea de tratamiento sistémico fue en base a un plan con gemcitabine y el paciente presenta un PS 0-1, las opciones basadas en el análisis de los estudios clínicos randomizados disponibles son: o 5FU + LV + Irinotecan nanoliposomal (si Bilirrubina total normal) o 5FU + LV + Oxaliplatino o 5FU + LV o Capecitabine~~

Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial

Miao-Zhen Qiu,¹ Do-Youn Oh,² Ken Kato,³ Tobias Arkenau,⁴ Josep Tabernero,⁵ Marcia Cruz Correa,⁶ Anastasia V Zimina,⁷ Yuxian Bai,⁸ Jianhua Shi,⁹ Keun-Wook Lee,¹⁰ Jufeng Wang,¹¹ Elena Poddubskaya,¹² Hongming Pan,¹³ Sun Young Rha,¹⁴ Ruixing Zhang,¹⁵ Hidekazu Hirano,¹⁶ David Spigel,¹⁷ Kensei Yamaguchi,¹⁸ Yee Chao,¹⁹ Lucjan Wyrwicz,²⁰ Umut Disel,²¹ Roberto Pazo Cid,²² Lorenzo Fornaro,²³ Ludovic Evesque,²⁴ Hongwei Wang,²⁵ Yaling Xu,²⁶ Jiang Li,²⁵ Tao Sheng,²⁵ Silu Yang,²⁷ Liyun Li,²⁷ Markus Moehler,²⁸ Rui-Hua Xu¹; on behalf of the RATIONALE-305 Investigators

Study Design

RATIONALE-305: randomized, double-blind, phase 3 trial

Key Eligibility Criteria

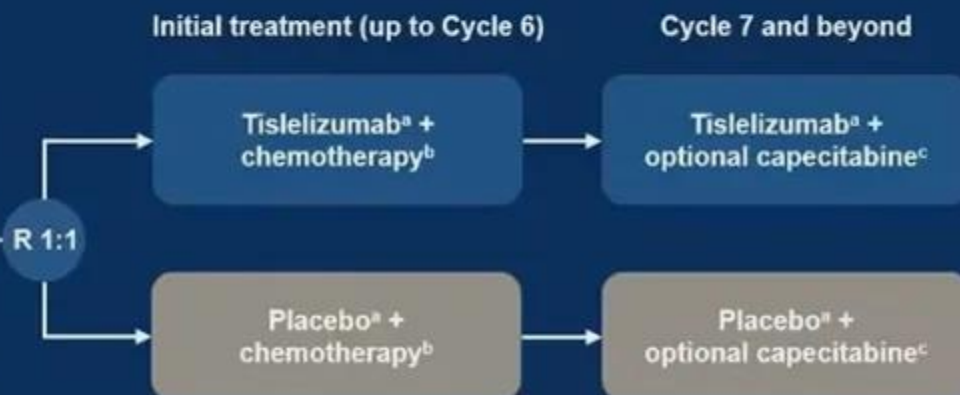
- Locally advanced unresectable or metastatic GC histologically confirmed adenocarcinoma
- No HER2-positive disease
- No prior systemic therapy for advanced disease
- At least one measurable or non-measurable lesion (RECIST v1.1)
- ECOG-PS 0 or 1

Primary endpoints:

- OS in PD-L1 score $\geq 5\%^d$ and ITT populations

Secondary endpoints:

- PROs, PFS, ORR, DoR, and safety



Statistical Considerations

- Nine hundred thirty-two randomized patients who completed baseline (pre-treatment) QLQ-C30 and QLQ-STO22 measures were analyzed according to baseline ECOG-PS (0 vs 1), with data pooled across treatment arms (tislelizumab + chemotherapy and placebo + chemotherapy)
- Profile analysis was used to examine whether ECOG-PS groups showed different patterns or overall levels across 11 PRO domains
- Logistic regression was conducted as a sensitivity analysis to identify which PRO domains were associated with ECOG-PS status (0 vs 1)
- The threshold for statistical significance was established at $P < 0.05$

^aTislelizumab 200 mg or placebo Q3W (Day 1). ^bOxaliplatin 130 mg/m² IV (Day 1) and oral capecitabine 1000 mg/m² twice daily (14 consecutive days from Day 1) Q3W (XELOX), or capecitabine 800 mg/m² IV (Day 1) and 5-fluorouracil 800 mg/m² IV (Days 1-5) Q3W (FP). ^cCapecitabine as maintenance therapy was optional and only for XELOX-treated patients. ^dPD-L1 score was determined using the VENTANA PD-L1 (SP263) assay by tumor area positivity score. ECOG-PS 0 = fully active, no limitations; ECOG-PS 1 = restricted in physically strenuous activity; mild symptoms impacting activity. Abbreviations: DoR, duration of response; ECOG-PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EORTC, European Organisation for Research and Treatment of Cancer; GI, gastrointestinal; HER2, human epidermal growth factor receptor 2; ITT, intent-to-treat; IV, intravenous; ORR, objective response rate; OS, overall survival; PD-L1, programmed death-ligand 1; PFS, progression-free survival; PRO, patient-reported outcome; Q3W, once every 3 weeks; QLQ-C30, Quality of Life Questionnaire Core-30; QLQ-STO22, Quality of Life Questionnaire-Gastric Cancer Module; R, randomized; RECIST v1.1, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors version 1.1.

Table 1 | Baseline personal and clinical characteristics of randomised patients. Values are number (percentage) unless stated otherwise

Characteristics	Tislelizumab plus chemotherapy (n=501)	Placebo plus chemotherapy (n=496)
Median (IQR) age (years)	60.0 (53.0-66.0)	61.0 (54.0-68.0)
Sex:		
Male	346 (69)	346 (70)
Female	155 (31)	150 (30)
Race/ethnicity:		
Asian	376 (75)	372 (75)
White	116 (23)	107 (22)
Other*	9 (2)	17 (3)
Geographical region:		
Asia	376 (75)	372 (75)
North America/Europe	125 (25)	124 (25)
ECOG performance status:		
0	169 (34)	154 (31)
1	332 (66)	342 (69)
Primary tumour location:		
Stomach	405 (81)	395 (80)
Gastro-oesophageal junction	96 (19)	100 (20)†
Metastatic disease	494 (99)	490 (99)
No of metastatic sites:		
0-2	335 (67)	335 (68)
≥3	166 (33)	160 (32)
Missing	0 (0)	1 (<1)‡
Liver metastases	190 (38)	188 (38)
Peritoneal metastases	220 (44)	214 (43)
Previous adjuvant/neoadjuvant treatment	107 (21)	100 (20)
Previous gastrectomy/oesophagectomy	133 (27)	139 (28)
MSI or MMR status:		
MSI-H/dMMR	16 (3)	24 (5)
MSI-L/MSS/pMMR	448 (89)	439 (89)
Unknown	37 (7)	33 (7)
PD-L1 expression TAP score:		
<5%	227 (45)	224 (45)
≥5%	274 (55)	272 (55)
Investigator chosen chemotherapy:		
Oxaliplatin and capecitabine	466 (93)	465 (94)
Cisplatin and 5-fluouracil	35 (7)	31 (6)

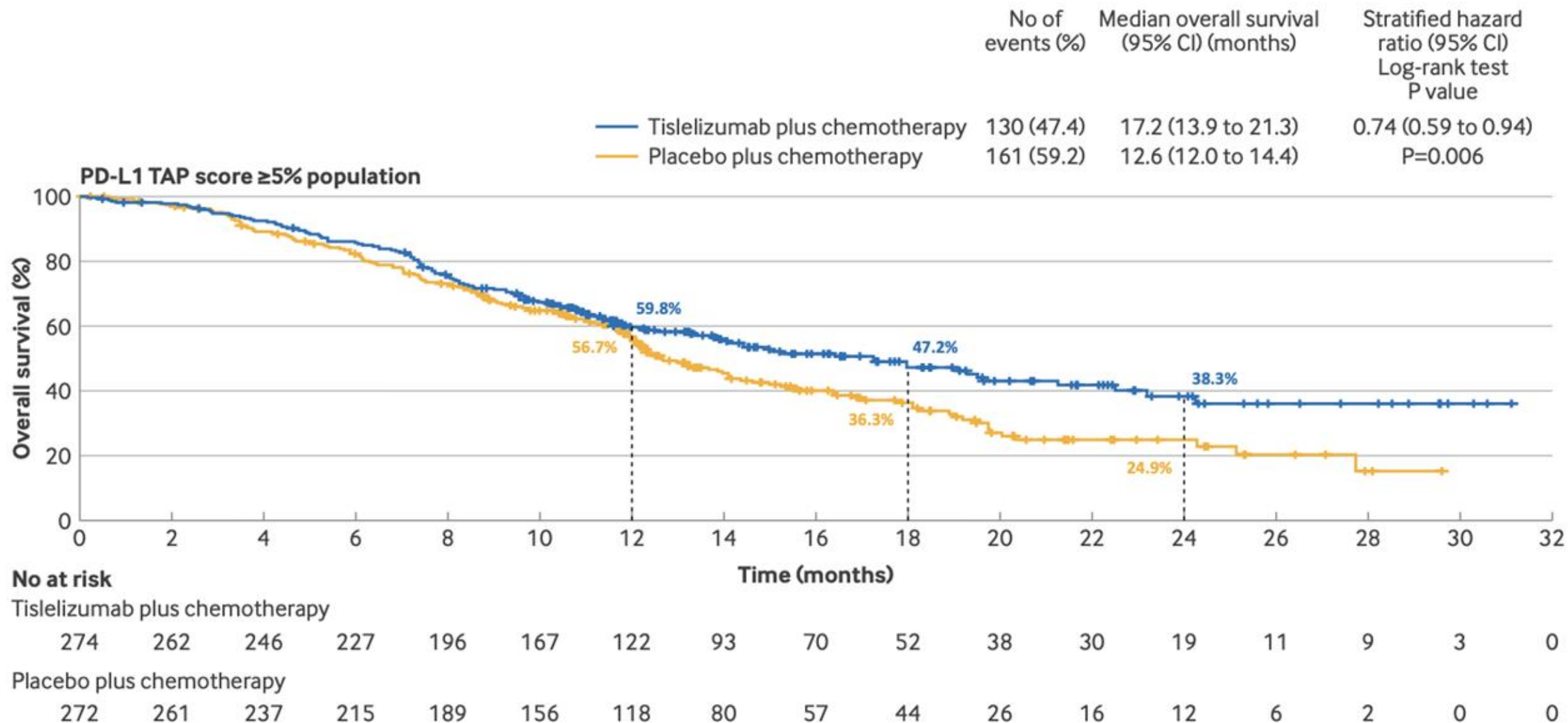
Data cut-off was 28 February 2023.

dMMR=mismatch repair-deficient; ECOG=Eastern Cooperative Oncology Group; IQR=interquartile range; MSI-H/L=microsatellite instability-high/low; MSS=microsatellite stable; PD-L1=programmed death-ligand 1; pMMR=mismatch repair-proficient; TAP=tumour area positivity.

*Includes not reported, unknown, and other.

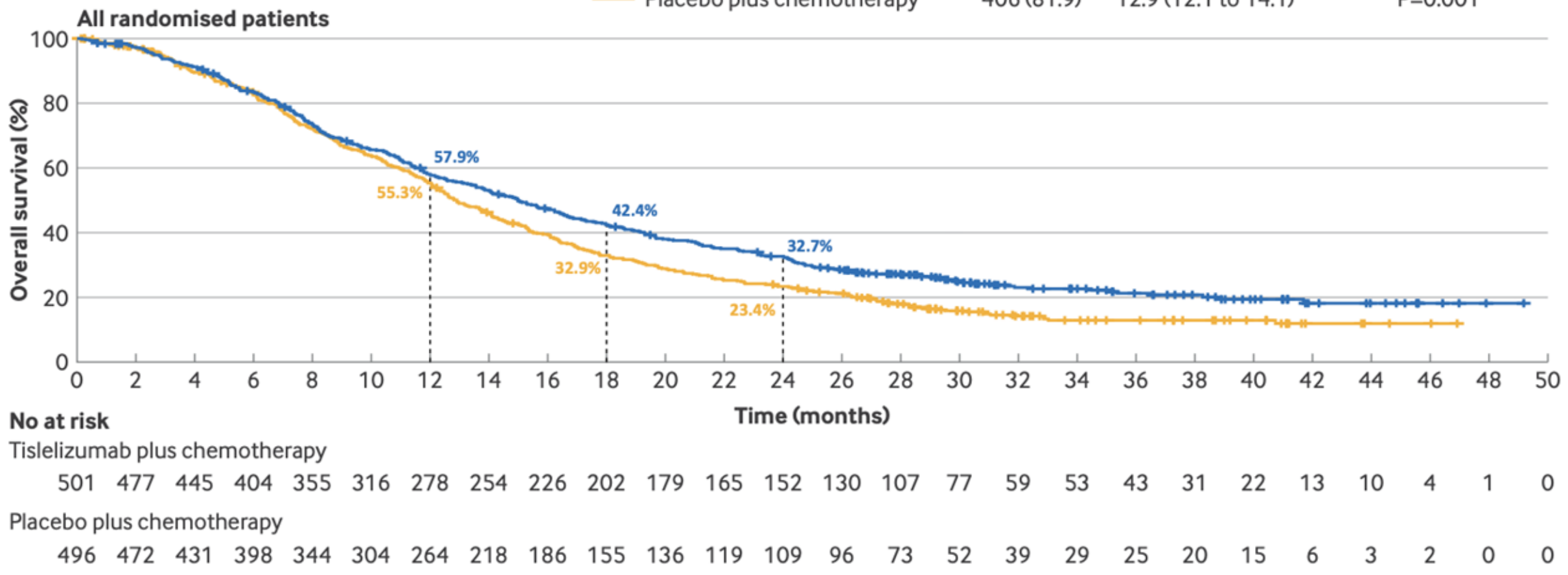
†The diagnosis of one patient was updated from gastric adenocarcinoma to pancreatic cancer after randomisation.

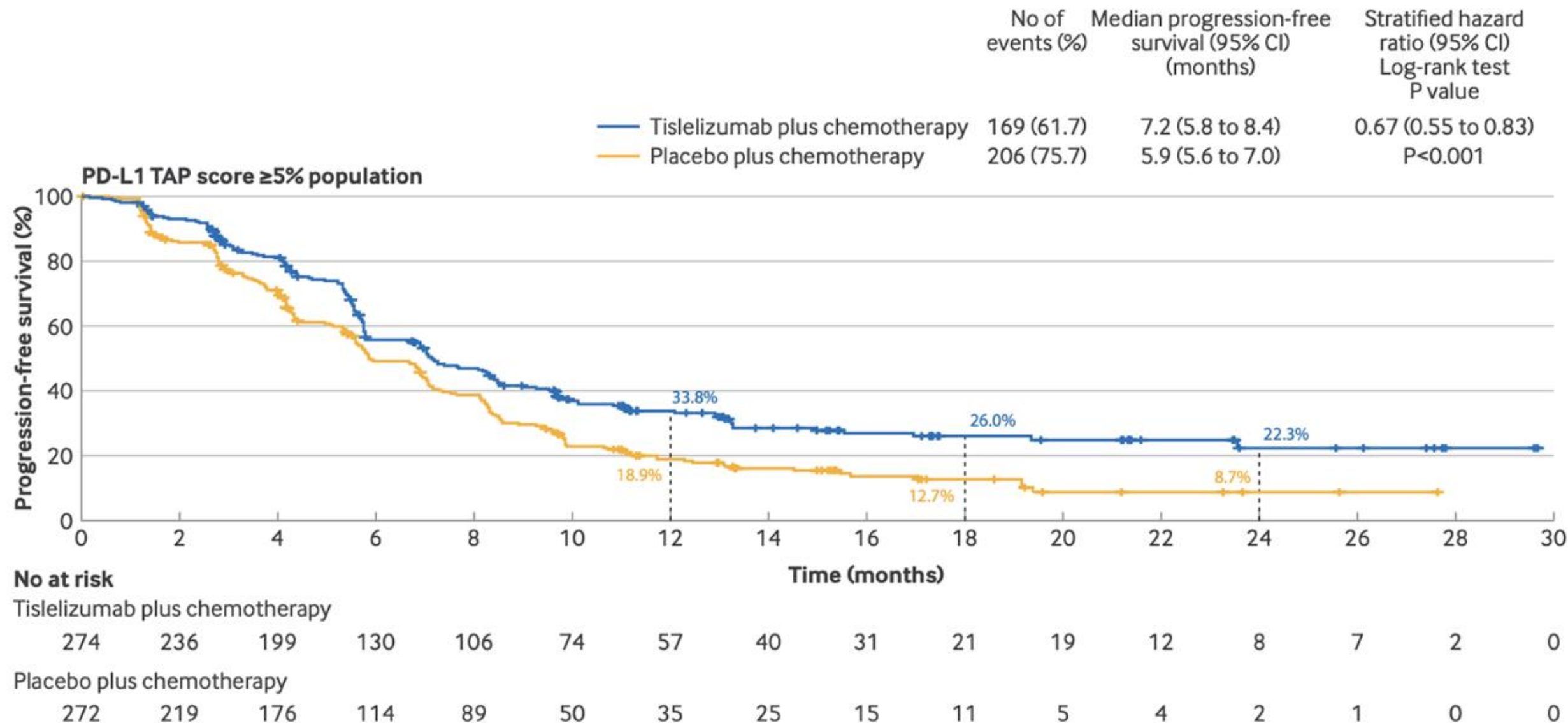
‡Metastatic site was surgically removed before study entry.



Mediana de seguimiento: 24 meses

Tislelizumab plus chemotherapy	370 (73.9)	15.0 (13.6 to 16.5)	0.80 (0.70 to 0.92)
Placebo plus chemotherapy	406 (81.9)	12.9 (12.1 to 14.1)	P=0.001





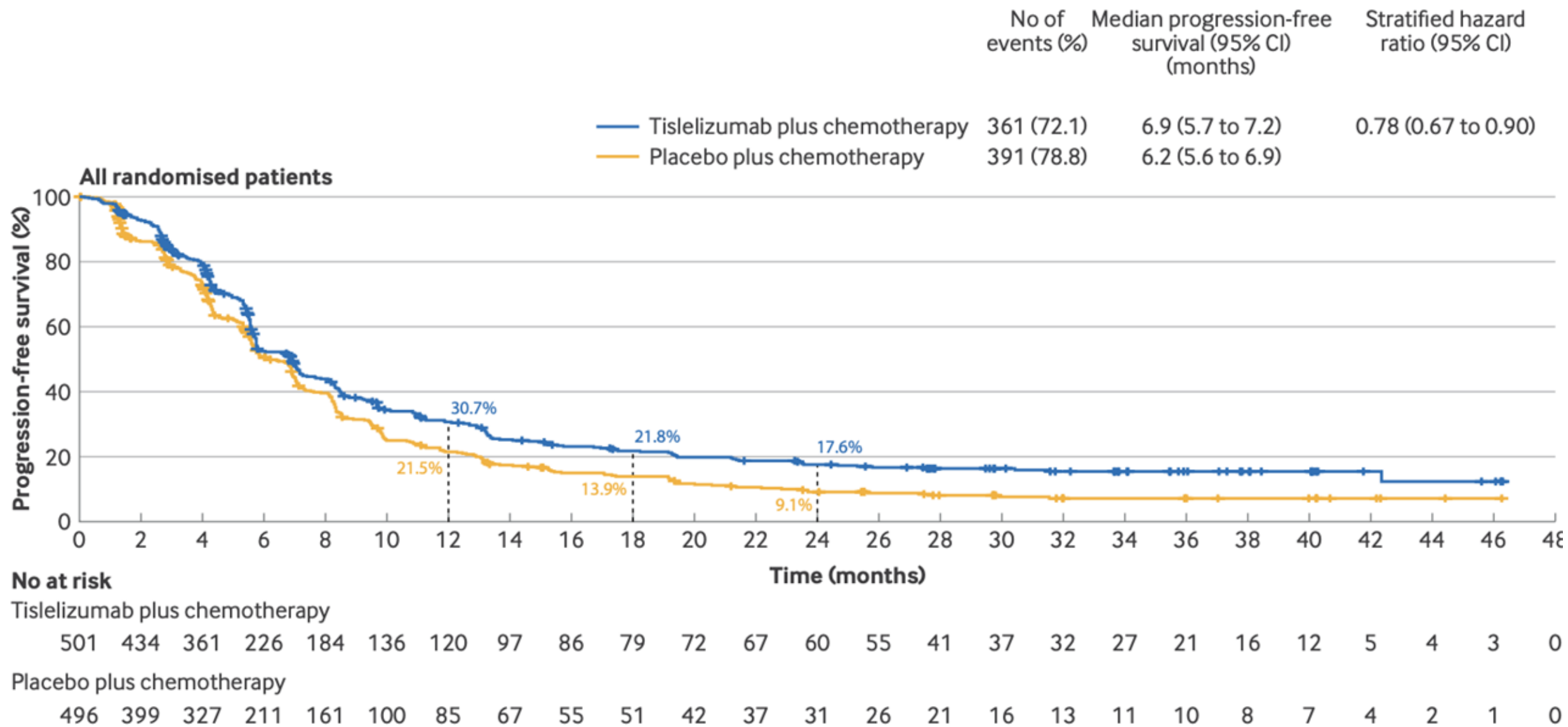


Table 2 | Treatment related adverse events with an incidence $\geq 10\%$ by preferred term and worst grade (safety population). Values are number (percentage) of patients by worst grade of event

Adverse events	Tislelizumab plus chemotherapy (n=498)				Placebo plus chemotherapy (n=494)			
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 5
Any event	215 (43)	231 (46)	26 (5)	11 (2)	230 (47)	217 (44)	25 (5)	4 (<1)
Nausea	224 (45)	13 (3)	0 (0)	0 (0)	223 (45)	9 (2)	0 (0)	0 (0)
Decreased appetite	168 (34)	14 (3)	0 (0)	0 (0)	169 (34)	16 (3)	0 (0)	0 (0)
Decreased platelet count	118 (24)	41 (8)	15 (3)	0 (0)	126 (26)	46 (9)	11 (2)	0 (0)
Decreased neutrophil count	109 (22)	54 (11)	5 (1)	0 (0)	103 (21)	53 (11)	4 (<1)	0 (0)
Vomiting	150 (30)	11 (2)	0 (0)	0 (0)	150 (30)	12 (2)	0 (0)	0 (0)
Anaemia	133 (27)	25 (5)	0 (0)	0 (0)	126 (26)	35 (7)	2 (<1)	0 (0)
Increased aspartate aminotransferase	132 (27)	12 (2)	1 (<1)	0 (0)	133 (27)	4 (<1)	0 (0)	0 (0)
Decreased white blood cell count	104 (21)	14 (3)	1 (<1)	0 (0)	126 (26)	8 (2)	0 (0)	0 (0)
Increased alanine aminotransferase	105 (21)	8 (2)	0 (0)	0 (0)	93 (19)	4 (<1)	0 (0)	0 (0)
Diarrhoea	99 (20)	12 (2)	0 (0)	0 (0)	115 (23)	11 (2)	0 (0)	0 (0)
Peripheral sensory neuropathy	105 (21)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	113 (23)	3 (<1)	0 (0)	0 (0)
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	80 (16)	15 (3)	0 (0)	0 (0)	83 (17)	10 (2)	0 (0)	0 (0)
Asthenia	66 (13)	10 (2)	0 (0)	0 (0)	64 (13)	7 (1)	0 (0)	0 (0)
Fatigue	66 (13)	9 (2)	0 (0)	0 (0)	55 (11)	6 (1)	0 (0)	0 (0)
Neutropenia	41 (8)	32 (6)	1 (<1)	0 (0)	46 (9)	32 (7)	2 (<1)	0 (0)
Hypoaesthesia	68 (14)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	67 (14)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Increased blood bilirubin	54 (11)	6 (1)	1 (<1)	0 (0)	55 (11)	3 (<1)	0 (0)	0 (0)
Thrombocytopenia	45 (9)	14 (3)	1 (<1)	0 (0)	42 (9)	12 (2)	2 (<1)	0 (0)
Decreased weight	58 (12)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	53 (11)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Hypothyroidism	54 (11)	1 (<1)	0 (0)	0 (0)	12 (2)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

Data cut-off was 28 February 2023.

Data are shown for all grade incidence of $\geq 10\%$ in either treatment arm (see also supplementary appendix table S11).

Treatment related adverse events are sorted by decreasing frequency for all grade events in the tislelizumab plus chemotherapy arm. Patients with two or more adverse events in the same preferred term are counted only once for that preferred term. Adverse events were graded based on National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 5.0 and coded using Medical Dictionary for Regulatory Activities version 24.0.

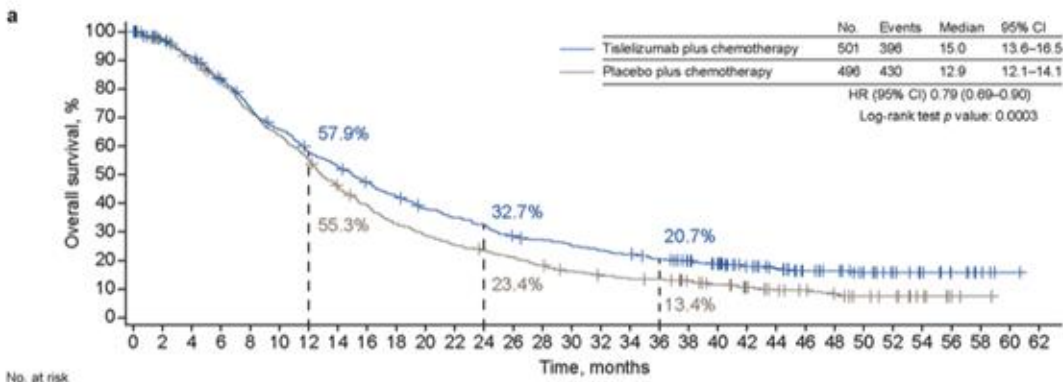
Conclusión de los autores:

El agregado de Tislelizumab a la quimioterapia representa una nueva opción de tratamiento de primera línea, con beneficio estadísticamente significativo y clínicamente relevante, y un perfil de seguridad manejable.

Tislelizumab + Chemotherapy in Gastric Cancer: Long-Term RATIONALE-305 Randomized Trial Follow-up

Marcia Cruz-Correa  · Do-Youn Oh  · Ken Kato  · Josep Tabernero  · Yuxian Bai · Jianhua Shi ·
Keun-Wook Lee  · Hidekazu Hirano  · David Spigel  · Lucjan Wyrwicz  · Roberto Pazo Cid  ·
Antonio Cubillo Gracián · Yaling Xu · Tao Sheng · Silu Yang · Rui-Hua Xu  · Markus Moehler

Received: August 13, 2025 / Accepted: October 21, 2025 / Published online: November 18, 2025
© The Author(s) 2025



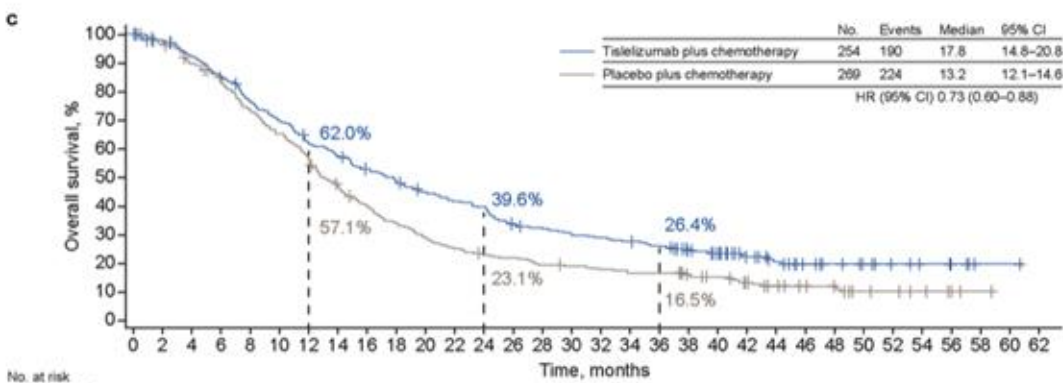
SVG
15,0 vs 12,9 m HR 0,79

Mediana de seguimiento:
36,6 meses.

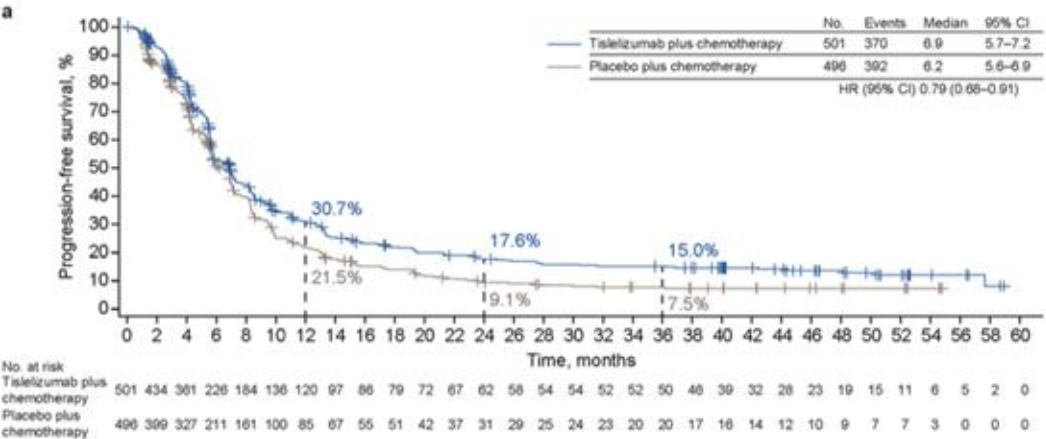
- 959 pacientes habían discontinuado o completado el tto.



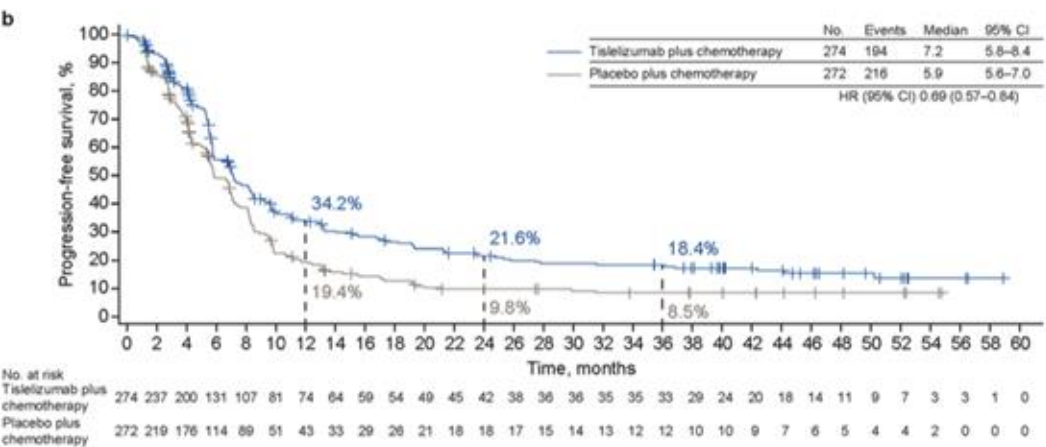
PD-L1 TAP score of $\geq 5\%$
16,4 vs 12,8 m HR 0,71



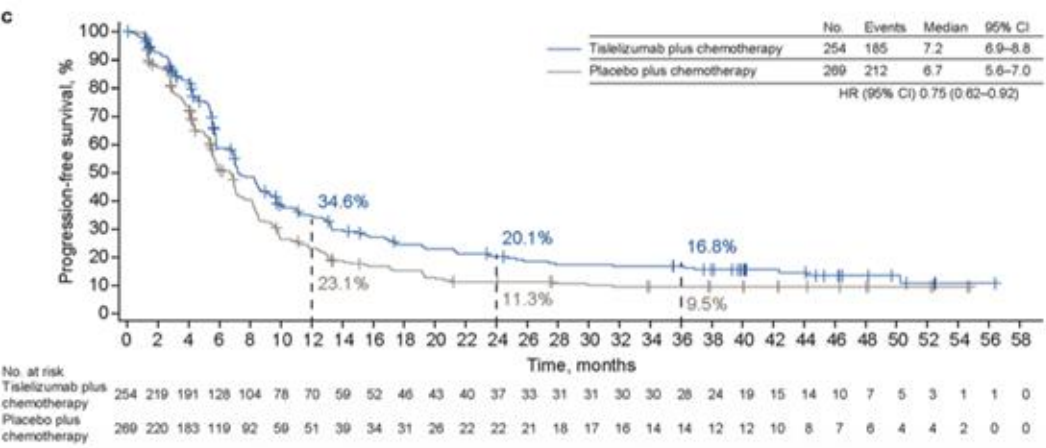
PD-L1 CPS of ≥ 5 .
17.8 vs 13.2 mHR 0,73



SVLP:
6.9 vs 6.2 m HR 0.79



PD-L1 TAP score of ≥ 5%
7.2 vs 5.9 m HR 0.69



PD-L1 CPS of ≥ 5.
7.2 vs 6.7 m HR 0.75

Table 1 Treatment-related adverse events with an incidence of $\geq 10\%$ by preferred term and worst grade (safety population)

	Tislelizumab + chemotherapy (<i>n</i> = 498)		Placebo + chemotherapy (<i>n</i> = 494)	
	Any grade	Grade ≥ 3	Any grade	Grade ≥ 3
Any event	483 (97.0)	269 (54.0)	476 (96.4)	246 (49.8)
Nausea	237 (47.6)	13 (2.6)	232 (47.0)	9 (1.8)
Decreased appetite	185 (37.1)	14 (2.8)	185 (37.4)	16 (3.2)
Platelet count decreased	175 (35.1)	56 (11.2)	183 (37.0)	57 (11.5)
Neutrophil count decreased	169 (33.9)	59 (11.8)	160 (32.4)	57 (11.5)
Vomiting	162 (32.5)	11 (2.2)	163 (33.0)	12 (2.4)
Anemia	159 (31.9)	25 (5.0)	163 (33.0)	37 (7.5)
Aspartate aminotransferase increased	147 (29.5)	13 (2.6)	137 (27.7)	4 (0.8)
White blood cell count decreased	120 (24.1)	15 (3.0)	135 (27.3)	8 (1.6)
Alanine aminotransferase increased	115 (23.1)	8 (1.6)	97 (19.6)	4 (0.8)
Diarrhea	112 (22.5)	13 (2.6)	126 (25.5)	11 (2.2)
Peripheral sensory neuropathy	106 (21.3)	0	116 (23.5)	0
Palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome	96 (19.3)	15 (3.0)	93 (18.8)	10 (2.0)
Asthenia	76 (15.3)	10 (2.0)	72 (14.6)	7 (1.4)
Fatigue	76 (15.3)	9 (1.8)	61 (12.3)	6 (1.2)
Neutropenia	74 (14.9)	33 (6.6)	80 (16.2)	34 (6.9)
Hypoesthesia	69 (13.9)	0	67 (13.6)	0
Blood bilirubin increased	61 (12.2)	7 (1.4)	59 (11.9)	3 (0.6)
Thrombocytopenia	60 (12.0)	14 (2.8)	55 (11.1)	14 (2.8)
Weight decreased	59 (11.8)	0	53 (10.7)	0
Hypothyroidism	56 (11.2)	0	13 (2.6)	0

Conclusiones de los autores

Los autores confirman que el beneficio de tislelizumab + quimioterapia es **duradero a 3 años**, reforzando su papel como opción de primera línea y a PD-L1 como biomarcador pronóstico.

Propuesta de redacción:

El estudio RATIONALE-305 fue un estudio fase III, internacional, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, que evaluó el agregado de tislelizumab a la QT en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE localmente avanzado irresecable o metastásico, HER2 negativo y sin tratamiento sistémico previo para la enfermedad avanzada (BMJ. 2024;385:e078876).

Se incluyeron 997, aleatorizados 1:1 a recibir tislelizumab 200 mg cada 3 semanas o placebo, ambos asociados a QT. Tislelizumab o placebo se administraron hasta progresión, toxicidad inaceptable o durante un máximo de 36 meses.

La aleatorización se estratificó según región geográfica, presencia de metástasis peritoneales, expresión de PD-L1 y esquema de QT. La expresión de PD-L1 se evaluó mediante el tumor area positivity score (TAP), un método diferente del CPS utilizado en CheckMate 649 y KEYNOTE-859. El objetivo primario fue la SVG, evaluada jerárquicamente primero en la población con PD-L1 TAP $\geq 5\%$ y posteriormente en la población global por intención de tratar. Los objetivos secundarios incluyeron SVLP, TRO, duración de respuesta, calidad de vida y seguridad.

En total, 501 pacientes fueron asignados a tislelizumab más QT y 496 a placebo más QT. Las características basales estuvieron balanceadas entre ambos grupos. La mediana de edad fue de aproximadamente 62 años, alrededor del 70% eran varones y cerca del 60% presentaba ECOG PS 1. La mayoría tenía enfermedad metastásica y un tumor primario gástrico. Un poco más de la mitad de los pacientes tenía expresión de PD-L1 TAP $\geq 5\%$.

Con un seguimiento mediano de 24 meses, Tislelizumab más QT prolongó la SVG en las dos poblaciones preespecificadas. En los pacientes con PD-L1 TAP $\geq 5\%$, la mediana de SVG fue de 17,2 vs. 12,6 meses (HR 0,74; IC95% 0,59-0,94; $p=0,006$), mientras que en la población total aleatorizada fue de 15,0 vs. 12,9 meses (HR 0,80; IC95% 0,70-0,92; $p=0,001$). El beneficio en SVLP fue consistente, con una HR de 0,68 (IC95% 0,56-0,83) en la población con TAP $\geq 5\%$. La magnitud del beneficio se concentró en los tumores con mayor expresión de PD-L1: en un análisis post-hoc por CPS score, el beneficio en SVG fue claro en CPS ≥ 5 (HR 0,72; IC95% 0,59-0,88) pero no en CPS < 5 (HR 0,89; IC95% 0,72-1,09), y la superioridad en la población con TAP $< 5\%$ no se alcanzó.

La incidencia de EA G ≥ 3 fue mayor con tislelizumab más QT. Los EA más frecuentes estuvieron relacionados con la QT e incluyeron anemia, neutropenia, trombocitopenia, náuseas y anorexia.

En suma, en pacientes con adenocarcinoma gástrico o de la UGE HER2 negativo, localmente avanzado irresecable o metastásico en primera línea, el agregado de tislelizumab a la QT mejora significativamente la SVG y la SVLP, con un beneficio que aumenta con la expresión de PD-L1 y que resulta significativo en los tumores PD-L1 positivos (TAP $\geq 5\%$ / CPS ≥ 5). Planteamos que tislelizumab más QT basada en fluoropirimidinas es una opción a considerar en primera línea en esta población con PD-L1 positivo.

Gracias...

