

Pautado Digestivo

Parte 2. 17 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:

10 de julio:

UEG/ESÓFAGO:

- DESTINY-Gastric 04 trial.
- KEYNOTE 590 (actualización).
- KEYNOTE 585.
- HERIZON-GEA-01

17 de julio:

CCR:

- ATOMIC trial
- CONVERT trial
- FOWARC Trial
- CAIRO5 actualización



The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 26, 2026

VOL. 394 NO. 12

Atezolizumab plus FOLFOX for Stage III Mismatch Repair–Deficient Colon Cancer

Frank A. Sinicrope, M.D.,^{1,2} Fang-Shu Ou, Ph.D.,³ Dirk Arnold, M.D.,⁴ Walter R. Peters, M.D.,⁵
Robert J. Behrens, M.D.,⁶ Christopher H. Lieu, M.D.,⁷ Khalid Matin, M.D.,⁸ Deirdre J. Cohen, M.D.,⁹
Samara L. Potter, M.D.,¹⁰ Andrew B. Nixon, Ph.D.,¹¹ Lisa A Kottschade, A.P.R.N., C.N.P.,¹ Emily Kathol, Pharm.D.,¹²
Wendy L. Frankel, M.D.,¹³ Ardaman Shergill, M.D.,^{14,15} Dennis Hsu, M.D.,¹⁶ Anke Reinacher-Schick, M.D.,¹⁷
Paul Mehan, M.D.,¹⁸ Philip J. Gold, M.D.,¹⁹ Maged F. Khalil, M.D.,²⁰ Tyler Zemla, M.S.,³ Clare Gatten, M.A.,³
Eileen M. O'Reilly, M.D.,²¹ and Jeffrey A. Meyerhardt, M.D.²²

Fase 3, randomizado, multicéntrico,abierto

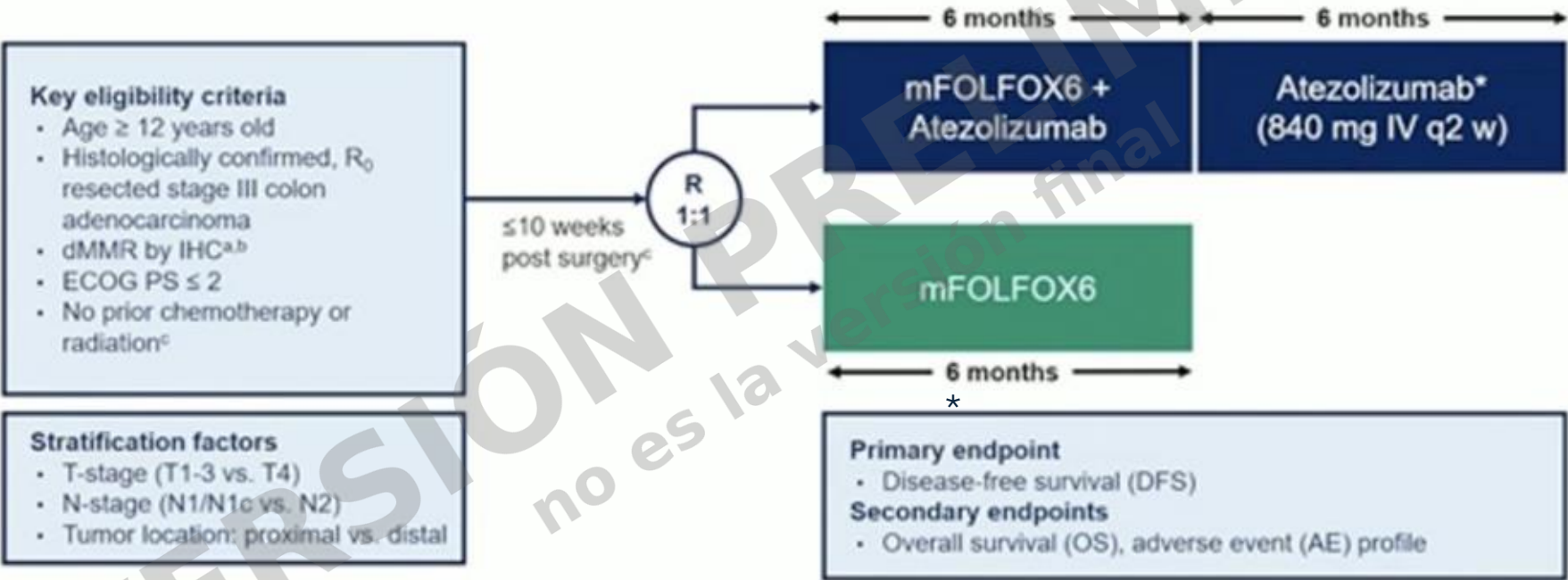
Introducción:

- Actualmente el SOC para pacientes EIII, independientemente del status del MMR, es cirugía up front seguido de quimioterapia adyuvante con Fluoropirimidina + Oxaliplatino. Sin embargo un 30% de los pacientes EIII van a recaer a pesar del tratamiento.
- dMMR está presente en 15% de los cáncer de colon y se asocia a resistencia fluoropirimidinas.
- Mientras los ICI están aprobados para dMMR en cáncer de colon metastásico, su eficacia en cáncer de colon dMMR EIII es incierta.
- Las aprobaciones regulatorias actuales para la terapia adyuvante con ICI especifican una duración del tratamiento de un año.
- ATOMIC es el primer estudio randomizado prospectivo adyuvante en pacientes con cáncer de colon localizado dMMR.

Diseño del estudio:

Study Design

ATOMIC is a randomized, multicenter, open label phase 3 study



^a dMMR by immunohistochemistry (IHC) locally or at site-selected reference laboratory. Retrospective central confirmation of dMMR also performed.

^b Lynch syndrome included.

^c One cycle of mFOLFOX6 prior to randomization permitted.

*Atezolizumab (anti-PD-L1)

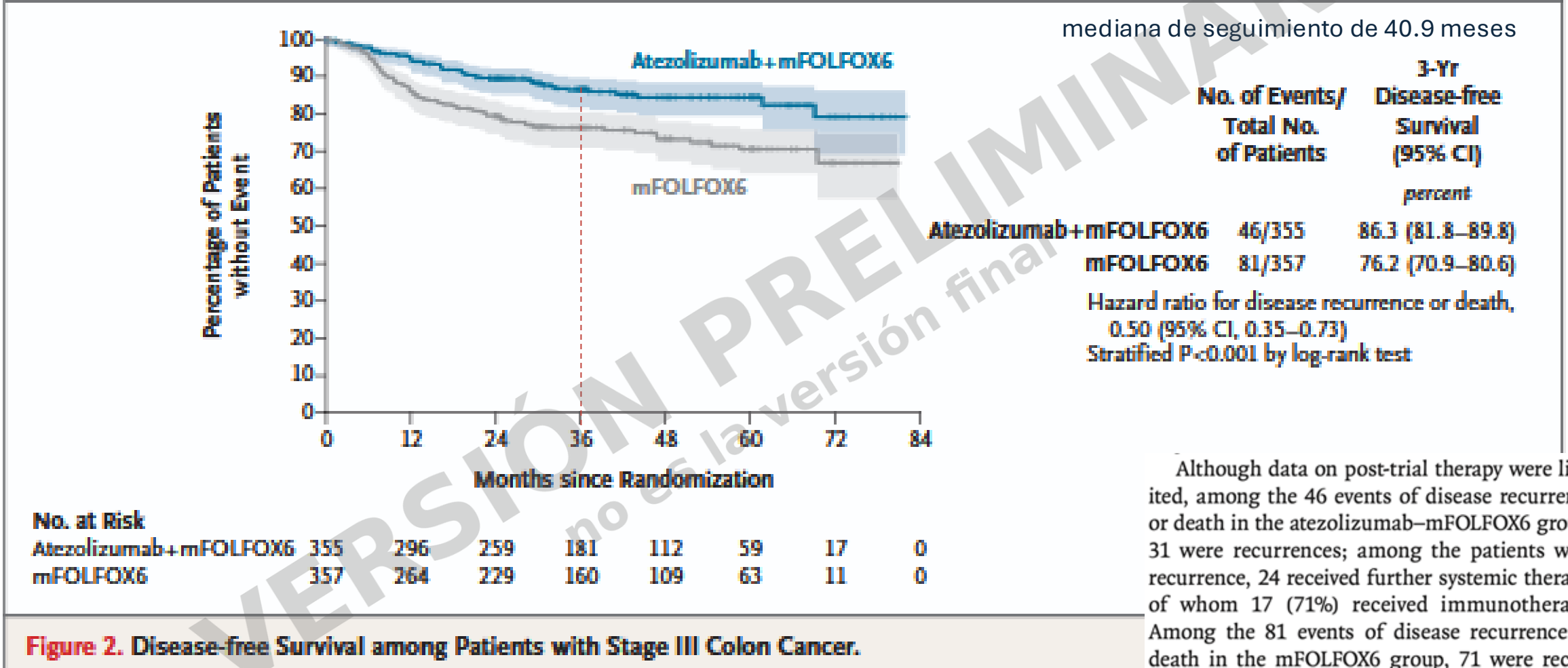
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Patients.*

Characteristic	Atezolizumab + mFOLFOX6 (N=355)	mFOLFOX6 (N=357)	Total (N=712)
Enrollment at NCTN site — no. (%)†	341 (96.1)	343 (96.1)	684 (96.1)
Median age (IQR) — yr	64 (50–72)	63 (47–72)	64 (49–72)
Female sex — no. (%)	186 (52.4)	206 (57.7)	392 (55.1)
Tumor stage — no. (%)			
T1	11 (3.1)	4 (1.1)	15 (2.1)
T2	30 (8.5)	22 (6.2)	52 (7.3)
T3	202 (56.9)	216 (60.5)	418 (58.7)
T4	112 (31.5)	114 (31.9)	226 (31.7)
Tx	0	1 (0.3)	1 (0.1)
Node stage — no. (%)			
N1 or N1c	226 (63.7)	225 (63.0)	451 (63.3)
N2	129 (36.3)	132 (37.0)	261 (36.7)
Clinical risk group — no. (%)‡			
High risk	191 (53.8)	193 (54.1)	384 (53.9)
Low risk	164 (46.2)	164 (45.9)	328 (46.1)
ECOG performance-status score — no. (%)§			
0	238 (67.0)	225 (63.0)	463 (65.0)
1	111 (31.3)	127 (35.6)	238 (33.4)
2	6 (1.7)	5 (1.4)	11 (1.5)
Lynch syndrome — no. (%)			
Yes	71 (20.0)	79 (22.1)	150 (21.1)
No	232 (65.4)	227 (63.6)	459 (64.5)
Unknown	52 (14.6)	51 (14.3)	103 (14.5)
MMR status according to central laboratory — no. (%)¶			
Deficient	324 (91.3)	306 (85.7)	630 (88.5)
Proficient	20 (5.6)	22 (6.2)	42 (5.9)
Inconclusive	5 (1.4)	12 (3.4)	17 (2.4)
Missing data	6 (1.7)	17 (4.8)	23 (3.2)

Características de la población:

Primary Tumor Site, n (%)			
Proximal	300 (84.5%)	296 (82.9%)	596 (83.7%)
Distal	54 (15.2%)	57 (16.0%)	111 (15.6%)
Multiple	1 (0.3%)	4 (1.1%)	5 (0.7%)

Resultados EP: Sobrevida libre de enfermedad



Although data on post-trial therapy were limited, among the 46 events of disease recurrence or death in the atezolizumab–mFOLFOX6 group, 31 were recurrences; among the patients with recurrence, 24 received further systemic therapy, of whom 17 (71%) received immunotherapy. Among the 81 events of disease recurrence or death in the mFOLFOX6 group, 71 were recurrences; among the patients with recurrence, 61 received further systemic therapy, of whom 51 (84%) who received immunotherapy.

Disposición de pacientes

Table S4. Summary of Patient Disposition

	Arm 1 (Atezolizumab + mFOLFOX6)	Arm 2 (mFOLFOX6)
Randomized, n (%)	355 (100)	357 (100)
Did Not Initiate Protocol Treatment*, n (%)	5 (1.4)	27 (7.6)
Completed Protocol Treatment, n(%)	163 (45.9)	214 (59.9)
Discontinued Protocol Treatment Early, n(%)	187 (52.7)	116 (32.5)
Withdrawal	76 (21.4)	51 (14.3)
Within 6 months of registration	47 (13.2)	50 (14.0)
More than 6 months of registration	29 (8.2)	1 (0.3)
Adverse Events	62 (17.5)	32 (9.0)
Within 6 months of registration	21 (5.9)	27 (7.6)
More than 6 months of registration	41 (11.5)	5 (1.4)
Disease Relapse	5 (1.4)	13 (3.6)
Death on Treatment	5 (1.4)	2 (0.6)
Alternative Therapy	0 (0)	2 (0.6)
Other Complicating Disease	0 (0)	2 (0.6)
Other	39 (11.0)	14 (3.9)
Within 6 months of registration	6 (1.7)	13 (3.6)
More than 6 months of registration#	33 (9.3)	1 (0.3)
Median Follow-up for DFS, months (IQR)	40.9 (26.7 to 58.6)	

Análisis de SLE en paciente con dMMR confirmada por laboratorio central y en pacientes de la población en el pre-protocolo :

Figure S1. Disease-free Survival (DFS) by Study Arm Among Patients with Centrally Confirmed dMMR Status

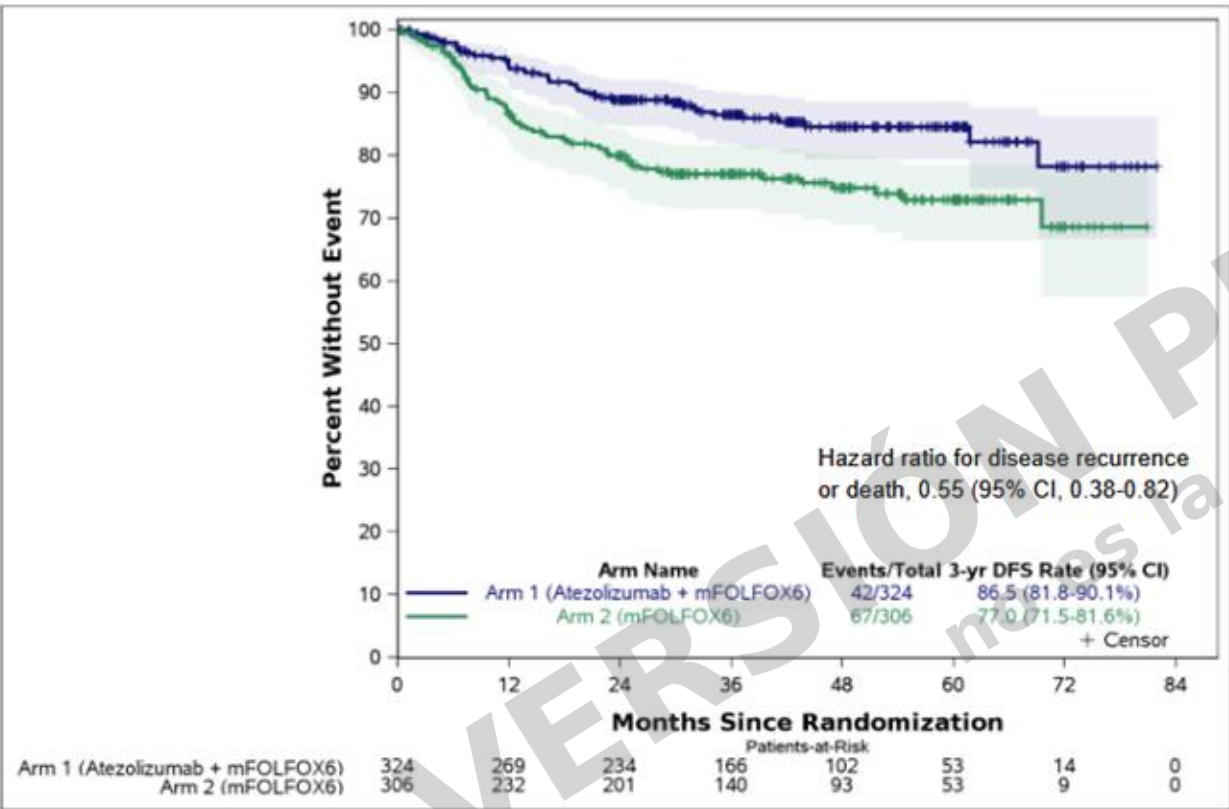
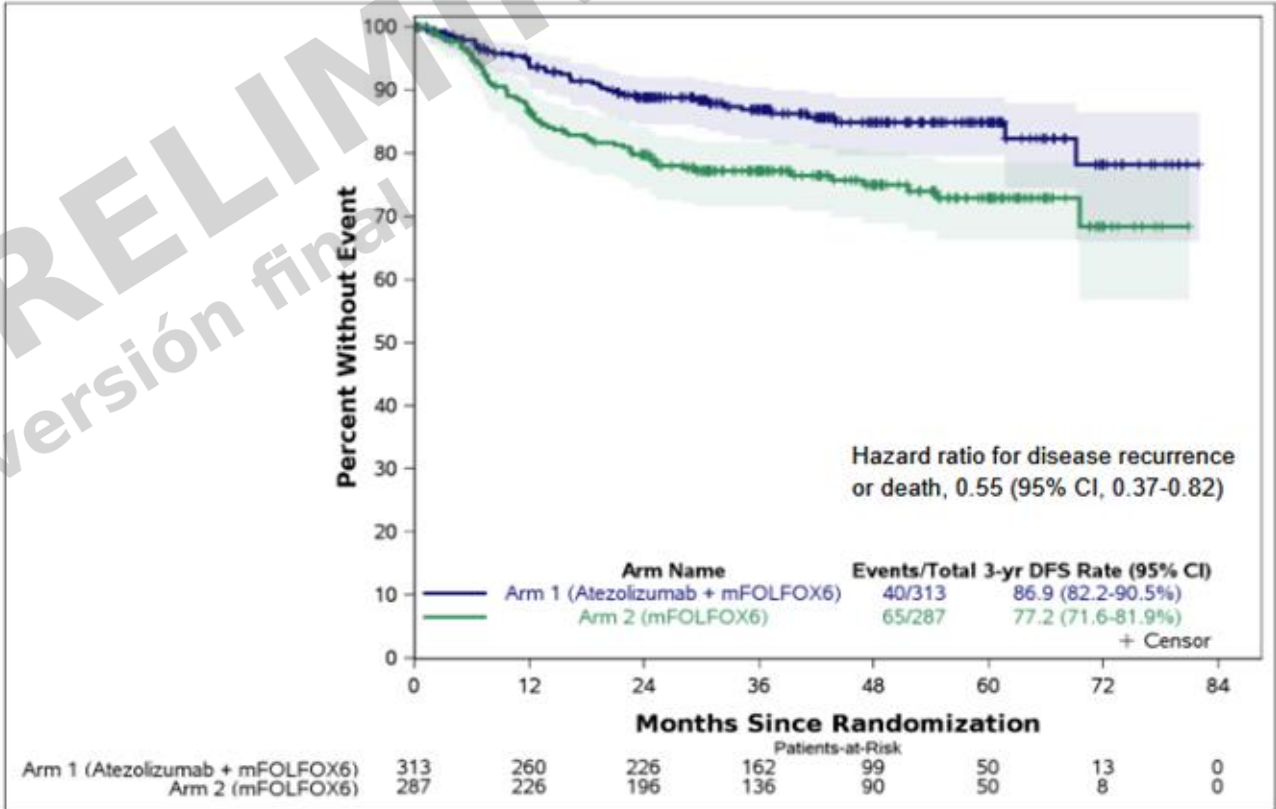
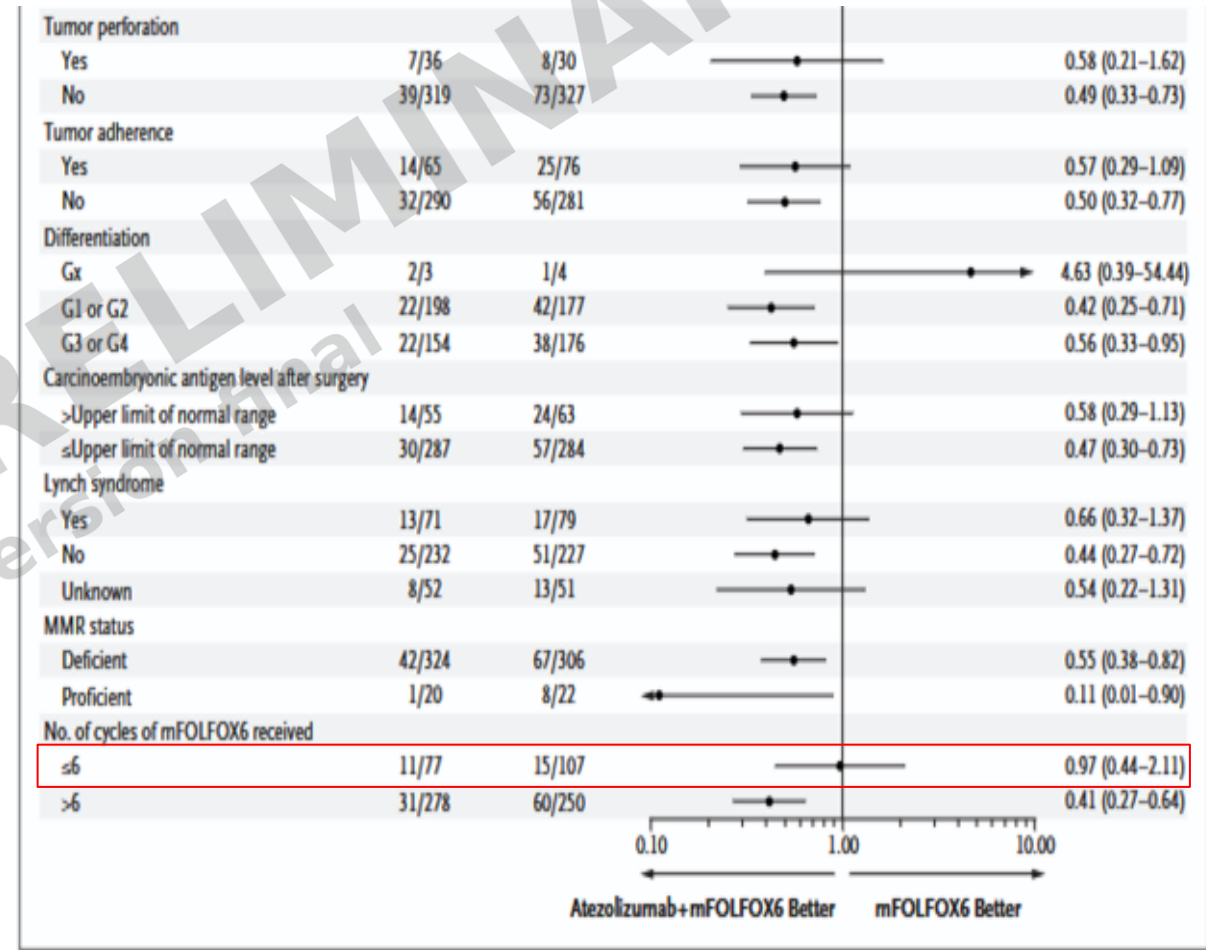


Figure S2. Disease-free Survival (DFS) by Study Arm Among Patients in the Per-Protocol Population



Análisis de SLE por subgrupos:

Subgroup	Atezolizumab+ mFOLFOX6 no. of events/total no. of patients	mFOLFOX6 no. of events/total no. of patients	Hazard Ratio for Disease Recurrence or Death (95% CI)	
Adults enrolled at NCTN site	46/340	80/343		0.52 (0.36–0.75)
Age				
<50 yr	10/84	24/99		0.38 (0.18–0.79)
50–70 yr	21/150	24/146		0.80 (0.44–1.45)
>70 yr	15/121	33/112		0.39 (0.21–0.72)
Sex				
Female	24/186	49/206		0.45 (0.27–0.73)
Male	22/169	32/151		0.59 (0.34–1.02)
Race				
White	38/302	70/305		0.49 (0.33–0.73)
Black	5/28	6/22		0.49 (0.15–1.64)
Other	3/25	5/30		0.72 (0.17–3.06)
ECOG performance-status score				
0	28/238	47/225		0.52 (0.32–0.83)
1	18/111	32/127		0.52 (0.29–0.94)
Location of tumor				
Proximal to splenic fixture	42/300	67/296		0.55 (0.37–0.81)
At or distal to splenic fixture	4/54	13/57		0.24 (0.08–0.75)
Node stage				
N1 or N1c	21/226	40/225		0.48 (0.28–0.81)
N2	25/129	41/132		0.51 (0.31–0.85)
Tumor stage				
Tx or T1–T3	25/243	44/243		0.55 (0.34–0.90)
T4	21/112	37/114		0.44 (0.26–0.76)
Risk group				
High risk	33/191	57/193		0.49 (0.32–0.76)
Low risk	13/164	24/164		0.54 (0.27–1.05)
Tumor obstruction				
Yes	14/64	19/63		0.58 (0.29–1.16)
No	32/291	62/294		0.47 (0.31–0.73)



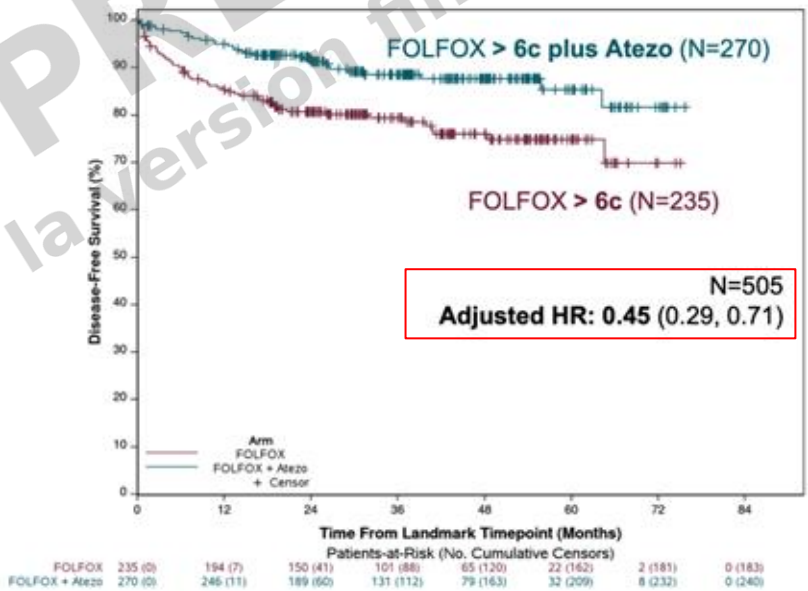
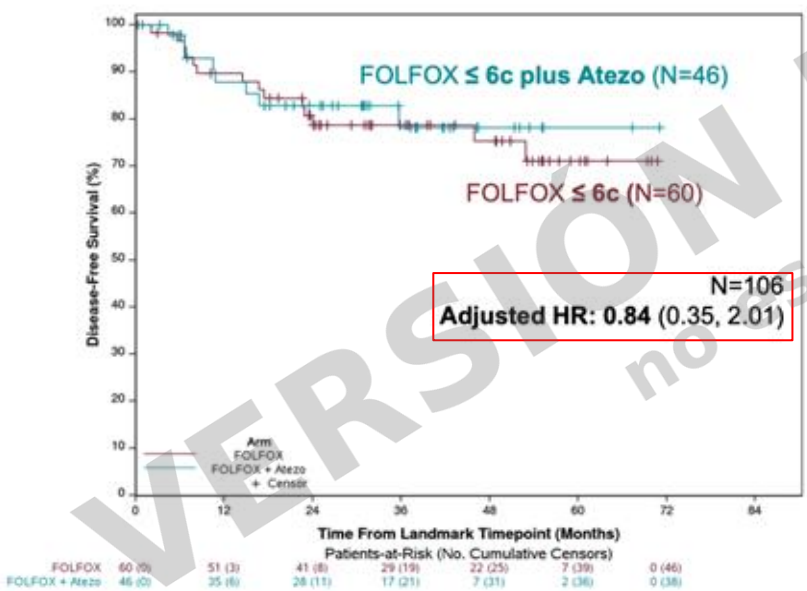
Resultados: Sobrevida libre de enfermedad de acuerdo a la duración del FOLFOX.

Análisis exploratorio, no aleatorizado.

- A landmark analysis was chosen**
- Subgroup of patients who received ≥ 1 cycle of treatment and were without progression/death at 12 cycles (6 months (mo.))
 - DFS was landmarked at 12 cycles (6 mo).

- Two main analyses were performed**
- Association of FOLFOX duration in FOLFOX +/- Atezo arms (≤ 6 cycles vs > 6 cycles)
 - Association of Atezo duration (+ FOLFOX and subsequent monotherapy) (< 12 cycles vs ≥ 12 cycles)

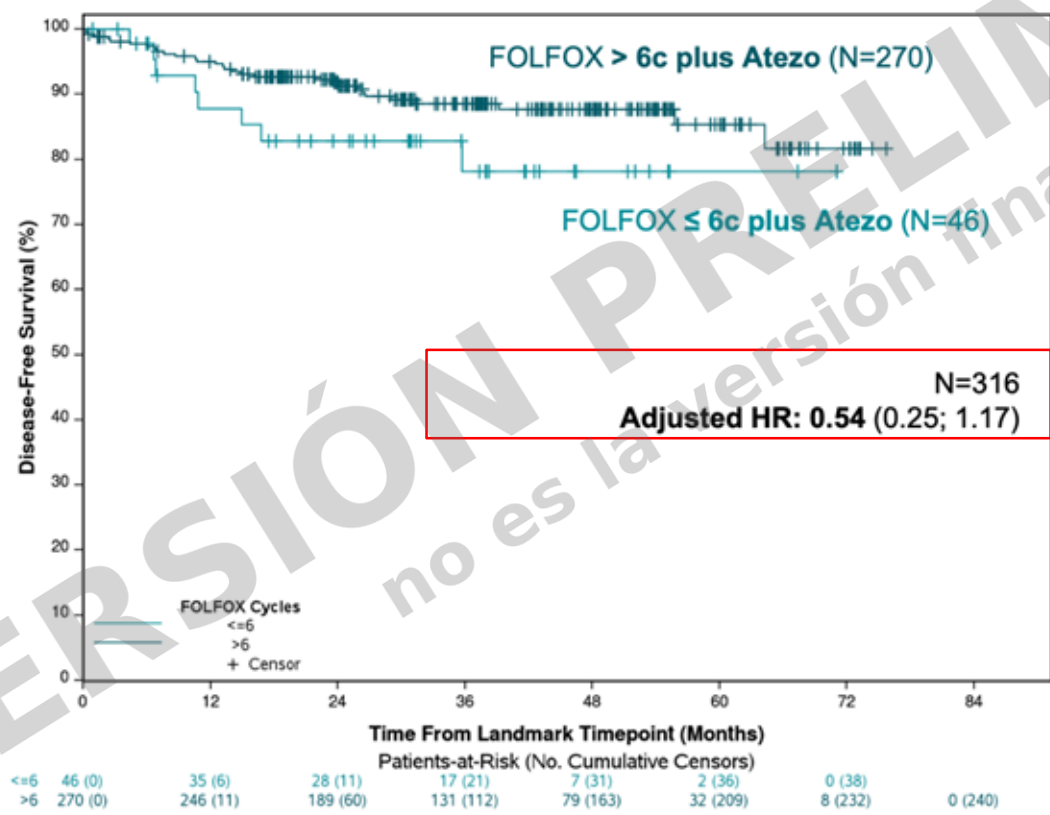
DFS by FOLFOX duration: Effect of the combination is detectable in the $> 6c$ group



Atezo continuation (after FOLFOX discont.): 48% in the $\leq 6c$ group, 87% in the $> 6c$ group

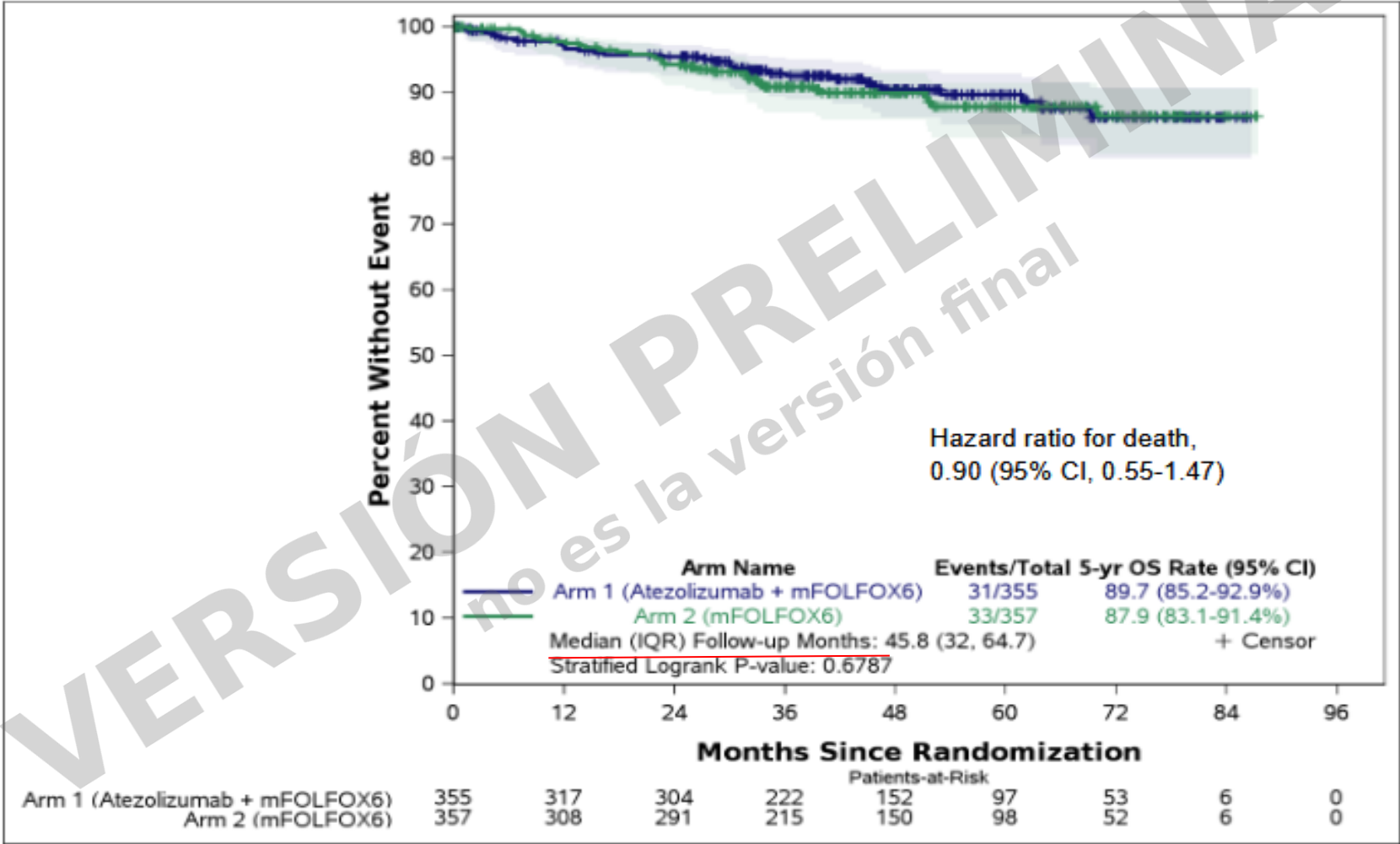


DFS by FOLFOX duration in the FOLFOX+Atezo arm



Resultados ES: Sobrevida global

Figure S3. Patient Overall Survival (OS) by Study Arm Among All Randomized Patients



Resultados: Modificaciones de dosis y exposición al tratamiento

Table S5. Dose Modifications, Treatment Duration and Exposure by Study Arm in All Patients

Extent of Therapy	Arm 1 (Atezolizumab + mFOLFOX6) (N=350)	Arm 2 (mFOLFOX6) (N=330)
Number of cycles, median (IQR)	23 (12.0, 25.0)	12 (7.0, 12.0)
At Least One Dose Delay, n (%)	281 (80.3)	244 (73.9)
At Least One Dose Reduction, n (%)	260 (74.3)	234 (70.9)
At Least One Dose Omission, n (%)	214 (61.1)	132 (40.0)
Number of cycles, median (IQR)	23 (12.0, 25.0)	12 (7.0, 12.0)
mFOLFOX6		
Duration (months)		
Median (IQR)	5.4 (4.7, 5.8)	5.4 (3.8, 5.8)
Range	0.03, 8.8	0.03, 8.1

Resultados ES: Efectos adversos.

Table 2. Selected Adverse Events in All Treated Patients, According to Grade.				
Event	Atezolizumab + mFOLFOX6 (N = 346)		mFOLFOX6 (N = 334)*	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Any adverse event	346 (100)	291 (84.1)	329 (98.5)	240 (71.9)
Hematologic event	312 (90.2)	162 (46.8)	293 (87.7)	129 (38.6)
Nonhematologic event	346 (100)	240 (69.4)	329 (98.5)	182 (54.5)
Common events†				
Fatigue	322 (93.1)	35 (10.1)	294 (88.0)	11 (3.3)
Peripheral sensory neuropathy	266 (76.9)	64 (18.5)	234 (70.1)	50 (15.0)
Nausea	265 (76.6)	16 (4.6)	232 (69.5)	3 (0.9)
Decreased neutrophil count	255 (73.7)	151 (43.6)	226 (67.7)	120 (35.9)
Diarrhea	251 (72.5)	42 (12.1)	206 (61.7)	28 (8.4)
Decreased platelet count	236 (68.2)	7 (2.0)	223 (66.8)	12 (3.6)
Abdominal pain	172 (49.7)	17 (4.9)	120 (35.9)	7 (2.1)
Anorexia	172 (49.7)	7 (2.0)	132 (39.5)	0
Anemia	160 (46.2)	13 (3.8)	149 (44.6)	11 (3.3)
Cough	152 (43.9)	1 (0.3)	81 (24.3)	0
Decreased white-cell count	136 (39.3)	26 (7.5)	134 (40.1)	8 (2.4)
Dyspnea	130 (37.6)	6 (1.7)	84 (25.1)	4 (1.2)

Table 2. Selected Adverse Events in All Treated Patients, According to Grade.				
Event	Atezolizumab + mFOLFOX6 (N = 346)		mFOLFOX6 (N = 334)*	
	Any Grade	Grade 3 or 4	Any Grade	Grade 3 or 4
Increased aspartate aminotransferase‡	124 (35.8)	11 (3.2)	119 (35.6)	3 (0.9)
Oral mucositis	122 (35.3)	9 (2.6)	116 (34.7)	4 (1.2)
Increased alkaline phosphatase	106 (30.6)	3 (0.9)	101 (30.2)	0
Increased alanine aminotransferase‡	103 (29.8)	7 (2)	85 (25.4)	3 (0.9)
Hypokalemia	89 (25.7)	32 (9.2)	71 (21.3)	15 (4.5)
Vomiting	89 (25.7)	10 (2.9)	66 (19.8)	4 (1.2)
Fever	73 (21.1)	0	25 (7.5)	1 (0.3)
Decreased lymphocyte count	72 (20.8)	9 (2.6)	46 (13.8)	3 (0.9)
Hyperglycemia‡	71 (20.5)	9 (2.6)	34 (10.2)	4 (1.2)
Hypothyroidism‡	69 (19.9)	0	13 (3.9)	0
Pruritus	58 (16.8)	2 (0.6)	20 (6.0)	0
Hypertension	57 (16.5)	27 (7.8)	56 (16.8)	39 (11.7)
Maculopapular rash‡	49 (14.2)	3 (0.9)	20 (6.0)	0
Colitis§	23 (6.6)	4 (1.2)	2 (0.6)	0
Adrenal insufficiency§	4 (1.2)	3 (0.9)	0	0

Safety Summary

Characteristics	mFOLFOX6 + Atezo (N=346) [#]	mFOLFOX6 (N=334) [#]
Any Grade AE, % (n) Treatment-related	100% (346) 99.7% (345)	95.1% (329) 94.2% (326)
Grade 3-4 AE, % (n) Treatment-related	83.8% (290) 72.3% (250)	69.1% (239) 59.2% (205)
Grade 5 AE, % (n) Treatment-related	1.7% (6) 0.6% (2)*	0.6% (2) 0.0% (0)

Conclusiones de los autores:

- **mFOLFOX6 + Atezolizumab demostró una reducción del 50 % en el riesgo de recurrencia o muerte, estadísticamente significativa y clínicamente relevante, en comparación con mFOLFOX6 solo.**
- **La seguridad de mFOLFOX6 + Atezolizumab fue consistente con los perfiles de seguridad ya conocidos de ambos tratamientos, con un aumento manejable de la neutropenia no febril.**

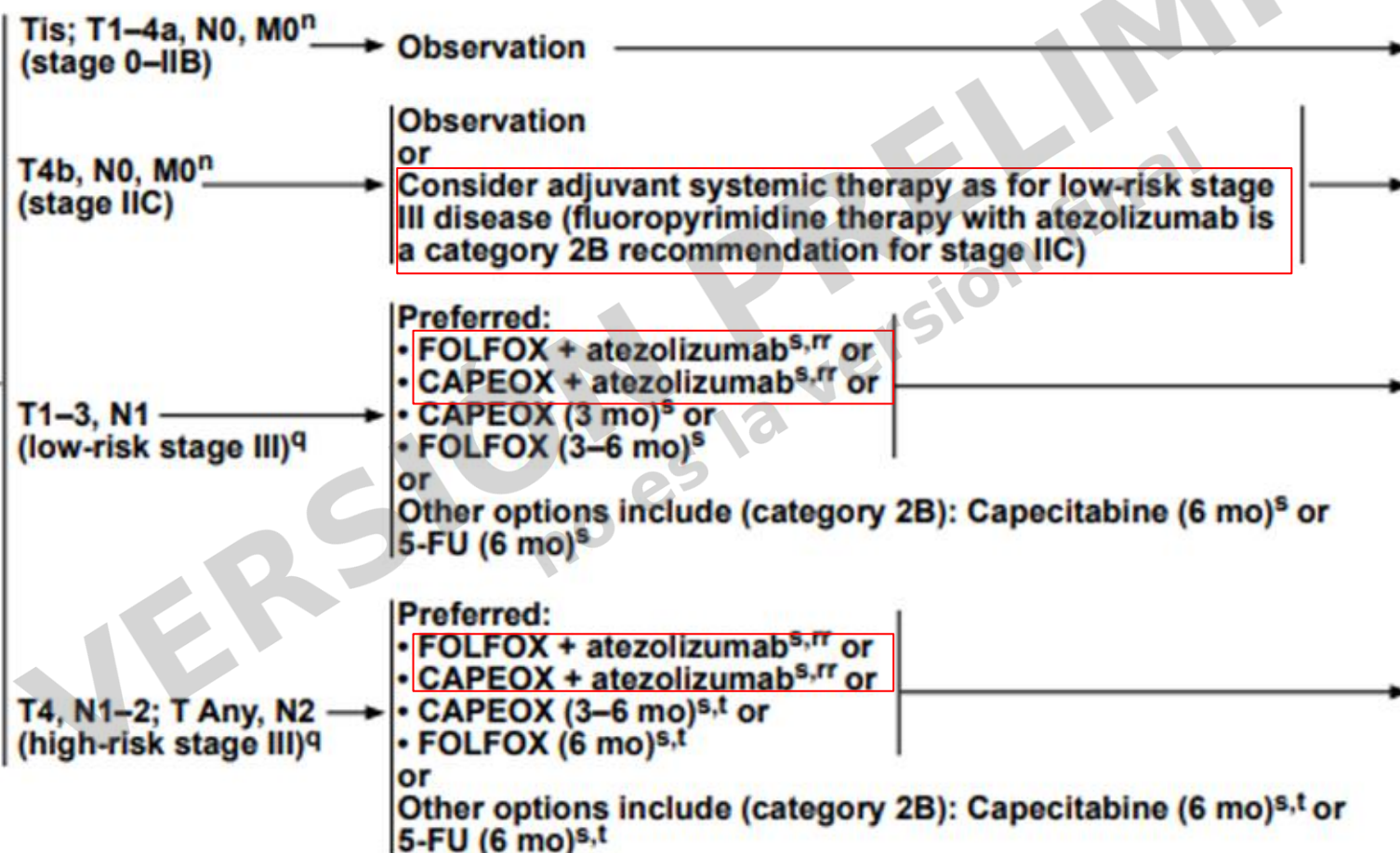


NCCN Guidelines Version 4.2025

dMMR/MSI-H Colon Cancer

PATHOLOGIC STAGE^e

ADJUVANT TREATMENT^b



dMMR/MSI-H
or *POLE*/
POLD1
mutation
with ultra-
hypermuted
phenotype
[eg, TMB>50
mut/Mb]

If *PIK3CA*
mutation,
add aspirin
100–162 mg
PO daily
for 3 years
for stage II–
III disease

[Surveillance
\(COL-8\)](#)

Propuesta de redacción:



Estudios iniciales

1. Historia clínica completa y examen físico exhaustivo
2. Exámenes de laboratorio: Biometría, preoperatorios, evaluación del estado nutricional y pruebas de función hepática y renal
3. Antígeno carcinoembrionario (CEA) o Sensibilidad 80%
 1. Elevación predice recurrencia principalmente hepática. Niveles normales no descarta el diagnóstico.
 2. Ca 19.9: pudiera elevarse en tumores mucosecretantes y es de utilidad ante CEA normal
4. Estado de Inestabilidad de microsatélites (o déficit en el sistema de mismatch repair):
 1. En etapa clínica II ya que aquellos con MSI-h o MMR-deficiente parecen tener un mejor pronóstico
 2. En estadio III resecado, ya que define la elegibilidad a inmunoterapia adyuvante (atezolizumab asociado a mFOLFOX6), según los resultados del estudio ATOMIC.
 3. En estadio IV irresecable donde es un factor predictivo de respuesta a tratamientos PD-1.

Inmunoterapia adyuvante en dMMR/MSI-H

El estudio ATOMIC, fase III, randomizado, abierto (open-label), multicéntrico e internacional, (N Engl J Med 2026;394:1155-1166), incluyó pacientes con adenocarcinoma de colon (no se incluyó cáncer de recto) E III resecado con intención curativa (R0) (cualquier T, N1 o N2, M0), con dMMR confirmado por IHQ central, ECOG 0-2, sin quimio/radioterapia previa (se permitía 1 ciclo de mFOLFOX6 pre-inclusión mientras se esperaba el resultado de MMR). Se incluyeron pacientes con síndrome de Lynch conocido.

Se randomizaron 1:1 a 712 pacientes, dentro de las 10 semanas posteriores a la cirugía a: (A) atezolizumab 840 mg i/v cada 2 semanas por 12 ciclos (6 meses) asociado a mFOLFOX6, seguido de atezolizumab en monoterapia por 13 ciclos adicionales (12 meses de tratamiento en total), o (B) mFOLFOX6 exclusivo por 12 ciclos (6 meses). Los pacientes se estratificaron por estado ganglionar (N1/N1c vs. N2), estadio T (T1-3 vs. T4) y localización tumoral (proximal vs. distal a la flexura esplénica).

La edad mediana fue 64 años, 55,1% mujeres, 53,9% con tumores de alto riesgo (T4, N2, o ambos) y 46,1% de bajo riesgo (T1-3, N1). El objetivo primario fue la SVLE y los objetivos secundarios fueron: SVG y perfil de toxicidad. Con una mediana de seguimiento de 40,9 meses, la SVLE a 3 años fue de 86,3% (IC 95% 81,8-89,8) en el grupo de atezolizumab + mFOLFOX6 vs. 76,2% (IC 95% 70,9-80,6) en el grupo de mFOLFOX6 solo (HR 0,50; IC 95% 0,35-0,73; $p < 0,001$). El beneficio fue consistente en todos los subgrupos clínicamente relevantes preespecificados, incluyendo bajo y alto riesgo. Con una mediana de seguimiento para SVG de 45,8 meses, no se observaron diferencias significativas entre los grupos (SVG a 5 años 89,7% vs. 87,9%; HR 0,90; IC 95% 0,55-1,47), tratándose aún de un análisis inmaduro. Los EA G 3-4 fueron más frecuentes con atezolizumab + mFOLFOX6 (84,1% vs. 71,9%), incluyendo neutropenia (43,6% vs. 35,9%), neuropatía periférica (18,5% vs. 15,0%) y astenia (10,1% vs. 3,3%). Se observó mayor incidencia de EA inmunorelacionados de cualquier grado (hipotiroidismo, hiperglicemia, colitis, rash) con atezolizumab.

En un análisis exploratorio, no aleatorizado, según los ciclos de mFOLFOX6 efectivamente recibidos (no según asignación de tratamiento, ya que el protocolo no contemplaba un brazo de 3 meses), el beneficio de agregar atezolizumab se observó sólo en quienes recibieron más de 6 ciclos (>3 meses) de mFOLFOX6 (HR 0,41; IC 95% 0,27-0,64), sin beneficio aparente en quienes recibieron 6 ciclos o menos (HR 0,97; IC 95% 0,44-2,11). Este subgrupo se conformó según la exposición real a quimioterapia (la mayoría de las discontinuaciones tempranas se debieron a EA o retiro del paciente, no a un diseño de acortamiento planificado), por lo que constituye un hallazgo exploratorio/generador de hipótesis, sujeto a sesgo de selección, y no una prueba definitiva de causalidad.

Ante estos resultados en pacientes seleccionados con adenocarcinoma de colon E III con dMMR confirmado IHQ, resecado (R0), puede ser una opción incorporar Atezolizumab a la QT adyuvante con mFOLFOX6 por 6 meses, seguido de atezolizumab en monoterapia hasta completar 12 meses de tratamiento, dado el beneficio significativo en SVLE demostrado en el estudio ATOMIC (HR 0,50; IC 95% 0,35-0,73). La sobrevida global no muestra diferencias (análisis inmaduro) y podría además ser difícil de demostrar porque los pacientes que recaen reciben inmunoterapia de rescate, aunque se aguardan resultados a largo plazo.

Omisión de la radioterapia.

**CONVERT
FOWARC
PROSPECT**



VERSIÓN PRELIMINAR
no es la versión final

Introducción:

Cáncer de recto localizado ---> Evolución del tratamiento trimodal.



1) Cirugía: Escisión total del Mesorrecto (TME)

Recurrencia local

25-40%



Dissección
convencional

<10%



TME sistemática

Heald 1982: cirugía con remoción en bloque del recto junto con su envoltura mesorrectal intacta, siguiendo el plano avascular embriológico.

El impacto fue mayor que el de cualquier fármaco en toda esta historia.

Con disección roma convencional la recurrencia local se ubicaba entre 25 y 40%.

Con ETM sistemática las series de referencia la redujeron a menos de 10% (Heald 1982; MacFarlane 1993).

Nunca hubo un ECR, se adoptó por plausibilidad.

Es considerado el estándar de tratamiento

2) Radioterapia: Control local... pero SV??

Swedish (pre-TME)

LR 9 vs 26% , OS 38 vs 30%

Con cirugía subóptima, la RT sí impactó en la sobrevida.

Dutch TME (era TME)

LR 5 vs 11% , OS sin diferencia

Con buena cirugía, solo queda el control local

Preoperatoria > posoperatoria (Sauer): mejor control local, menor toxicidad, sin cambio en OS.

Curso corto = curso largo.

3) Quimioterapia concurrente: radiosensibilizador o tratamiento sistémico??

La fluoropirimidina (5-FU IC o capecitabina) a dosis bajas potencia el efecto local de la radiación.

Mejora la respuesta y el control local; no las micrometástasis (sin beneficio en SVG).

Intentar intensificar falló

Oxaliplatino: STAR-01, ACCORD, R-04, PETACC-6 negativos.

CAO/ARO/AIO-04: único positivo (esquema distinto, no cambia la práctica, SVLE 3a 75,9 vs 71,2% (HR 0,79; $p=0,03$)).

Irinotecan (ARISTOTLE): negativo.

Capecitabine v/o

Hofheinz (2012, no inferioridad) mostró capecitabina no inferior a 5-FU infusional (OS 5 años 76% vs 67%)

NSABP R-04 (Allegra 2015) confirmó la equivalencia

cómo sigue este escenario???

30%

desarrolla metástasis a distancia
y eso es lo que determina la
mortalidad.

De ese vacío nace la terapia
neoadyuvante total...

El tratamiento local controla la pelvis, pero no la enfermedad micrometástasica.

La quimioterapia concurrente es un radiosensibilizador, no una terapia sistémica en si misma...

Que es la TNT (terapia neoadyuvante total)??

Administrar toda la quimioterapia a dosis plenas (y la radioterapia) antes de la cirugía.

Objetivos: tratar las micrometástasis temprano y asegurar el cumplimiento del tratamiento sistémico.

Preguntas....

Intensificar es mejor que el tratamiento estándar?

Cómo secuenciarla para preservar el órgano?



Característica	RAPIDO Bahadoer 2021/23 · N=920	PRODIGE23 Conroy 2021/24 · N=461	STELLAR Jin 2022 · N=599 · NI
Población / riesgo	Alto riesgo: cT4, EMVI, cN2, MRF+, ganglios laterales	cT3-4, ≤15 cm, fit para FOLFIRINOX	cT3-4 o N+, recto medio-bajo (mediana 4,4 cm)
Brazo experimental	5x5 Gy → 6 CAPOX o 9 FOLFOX → TME (sin adyuvancia)	Inducción mFOLFIRINOX x6 → CRT → TME	5x5 Gy → 4 CAPOX → TME → 2 CAPOX
Endpoint primario	DrTF a 3 años (compuesto: fracaso locorregional, metástasis a distancia, nuevo tumor primario CR y/o muerte relacionada con el tratamiento.	DFS a 3 años	DFS a 3 años (no inferioridad)
Resultados	DrTF 23,7 vs 30,4% (HR 0,75; p=0,019)	DFS 3a 75,7 vs 68,5% (HR 0,69; p=0,034)	DFS 64,5 vs 62,3%: no inferior
Sobrevida global	5a 81,7 vs 80,2% (sin diferencia)	7a 81,9 vs 76,1% (RMST p=0,033)	3a 86,5 vs 75,1% (p=0,033)
Metástasis a distancia	20,0 vs 26,8% (HR 0,72; p=0,005)	SVLM 78,8 vs 71,7% (HR 0,64; p=0,017)	Sin diferencia
Recurrencia local	8,3% (2021) → 10,2 vs 6,1% a 5 años (p=0,027)	Baja, similar	8,4 vs 11,0% (p=0,46)
pCR	28,4 vs 14,3%	27,5 vs 11,7%	pCR+cCR 21,8 vs 12,3%
Toxicidad	EA serios 38 vs 34%	Neutropenia/diarrea G3+ mayores en TNT	Aguda G3-4 26,5 vs 12,6%
Actualización	5a (Dijkstra 2023): peor control local	7a (Conroy 2024): OS pasó a significativo	—
¿Qué probó?	Cumplió el DrTF, a costa de peor control local	Cumplió DFS y, a 7 años, sobrevida global	Cumplió la no inferioridad en DFS
Falencia	No le da relevancia al fracaso local que se reporta de forma tardía	Población fit; OS por RMST	OS incoherente (control con OS anormalmente bajo); mezcla pCR con cCR

TNT y conservación del órgano...

OPRA y CAO/ARO/AIO-12 coinciden:
Consolidación (CRT y luego quimio) preserva más órgano.

OPRA: 54% vs 39% a 5 años, con igual DFS.

WW---- No es curación, es vigilancia.

Característica	OPRA García-Aguilar 2022/24 · fase II · N=324	CAO/ARO/AIO-12 Fokas 2019/22 · fase II · N=311
Población	Estadio II-III, candidatos a preservación de órgano	cT3-4 o cN+
Comparación	Inducción (quimio → CRT) vs consolidación (CRT → quimio)	Inducción (3 FOLFOX → CRT) vs consolidación (CRT → 3 FOLFOX)
Quimioterapia	4 meses de FOLFOX o CAPOX	3 ciclos de FOLFOX
Quimiorradioterapia	Fluoropirimidina concurrente	50,4 Gy con 5-FU más oxaliplatino
Watch-and-wait	Sí: respuesta completa o casi completa → observación; incompleta → cirugía	No: cirugía en todos (endpoint patológico)
Objetivo primario	Preservación de órgano (TME-free survival) y DFS	Respuesta patológica completa (pCR)
Secuencia ganadora	Consolidación	Consolidación
Resultado clave	Preservación 5a 54% (consolidación) vs 39% (inducción)	pCR 25% (consolidación) vs 17% (inducción)
DFS	Igual entre brazos (71 vs 69% a 5a; p=0,68)	Igual entre brazos (~73% a 3a)
Conclusión clínica	Si el objetivo es preservar el recto, la secuencia es consolidación (CRT y luego quimio)	La consolidación da más pCR y mejor cumplimiento de la CRT, con igual DFS
	Fase II; el regrowth aparece incluso después de los 2 años y ~1/3 de los watch-and-wait vuelve a cirugía	Fase II, pCR como sustituto, no sobrevive

Entonces...

1

Cirugía (TME)

El mayor impacto pronóstico. La base de todo.

2

Radioterapia

Control local. No mueve la sobrevida en cirugía moderna.

3

Quimioterapia

Ataca la enfermedad a distancia. Única que movió la OS en TNT (PRODIGE23).

podemos, en pacientes bien seleccionados, omitir la radioterapia?

Neoadjuvant Chemotherapy With CAPOX Versus Chemoradiation for Locally Advanced Rectal Cancer With Uninvolved Mesorectal Fascia (CONVERT): Final Results of a Phase III Trial

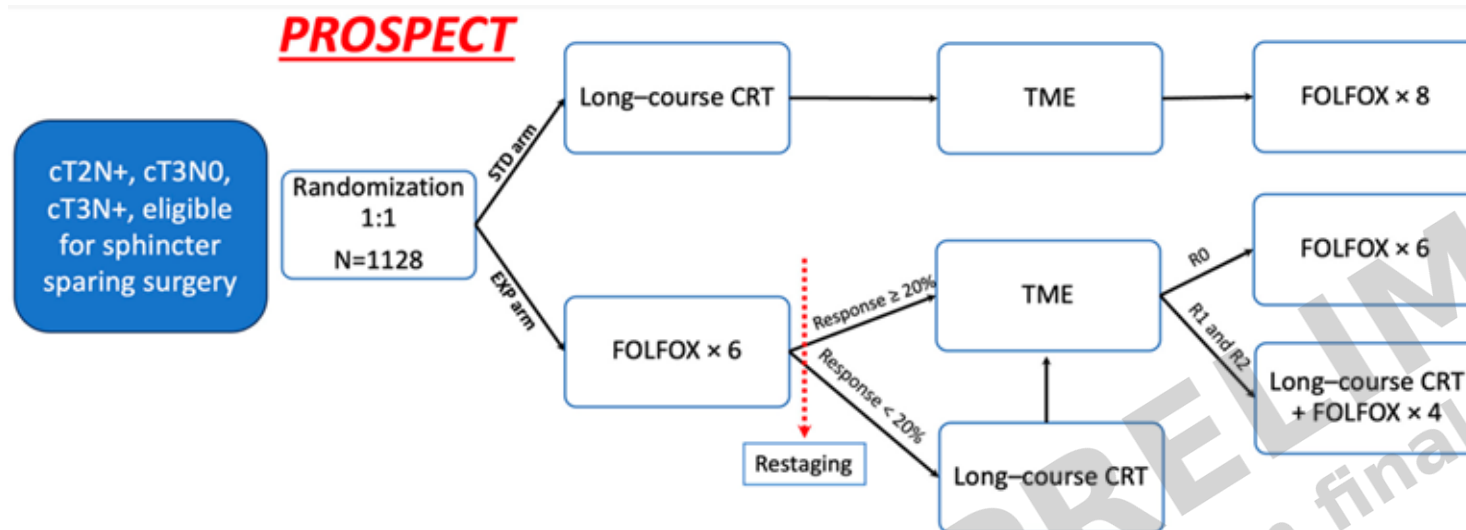
Wei-Jian Mei, PhD¹ ; Xiao-Zhong Wang, MD²; Xuan Zhang, PhD³; Yue-Ming Sun, PhD⁴ ; Chun-Kang Yang, PhD⁵; Jun-Zhong Lin, PhD¹ ; Zu-Guang Wu, MD⁶; Rui Zhang, PhD⁷; Wei Wang, PhD⁸ ; Yong Li, PhD^{9,10} ; Ye-Zhong Zhuang, MD¹¹; Jian Lei, MD¹²; Xiang-Bin Wan, PhD¹³; Ying-Kun Ren, MD¹³; Yong Cheng, PhD¹⁴; Wen-Liang Li, PhD¹⁵ ; Zi-Qiang Wang, MD¹⁶ ; Dong-Bo Xu, MD¹⁷; Xian-Wei Mo, PhD¹⁸ ; Hai-Xing Ju, PhD¹⁹; Sheng-Wei Ye, PhD²⁰; Jing-Lin Zhao, MD²¹; Hong Zhang, PhD²²; Yuan-Hong Gao, PhD²³ ; Zhi-Fan Zeng, PhD²³; Wei-Wei Xiao, PhD²³ ; Xiao-Peng Zhang, MD²; Yun-Feng Li, PhD³; E Xie, MD²⁴; Yi-Fei Feng, MD⁴; Jing-Hua Tang, PhD¹ ; Xiao-Jun Wu, PhD¹; Gong Chen, PhD¹; Li-Ren Li, PhD¹; Zhen-Hai Lu, PhD¹ ; De-Sen Wan, PhD¹; Jin-Xin Bei, PhD²⁵ ; Zhi-Zhong Pan, PhD¹; Jie-Hai Yu, PhD¹ ; and Pei-Rong Ding, PhD¹ 

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO-25-00731>

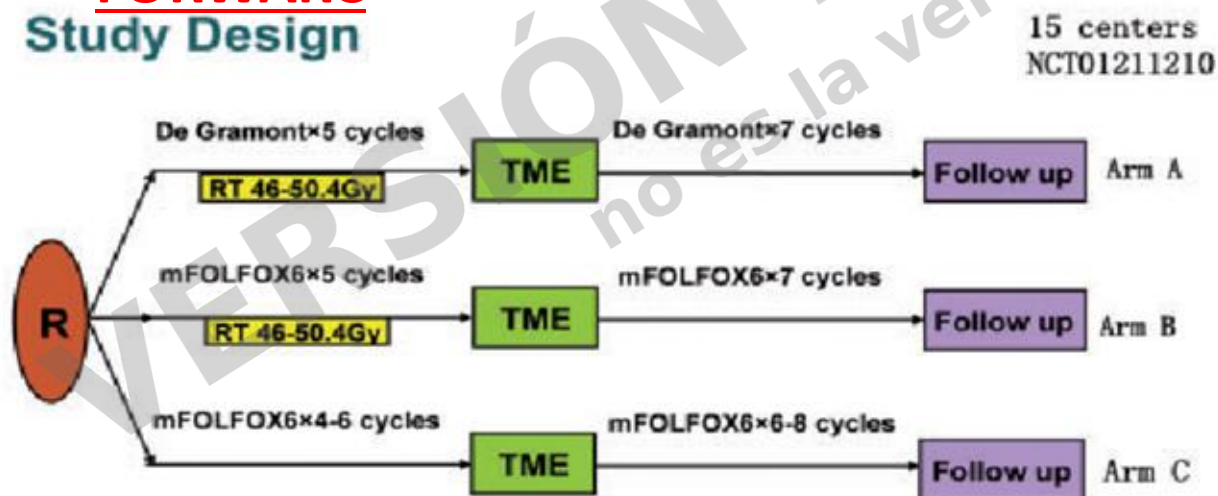
Fase 3, randomizado, multicéntrico,abierto, de no inferioridad

Introducción:

- Tradicionalmente, el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado ha consistido en quimiorradioterapia neoadyuvante, seguida de escisión total del mesorrecto y quimioterapia adyuvante. En la actualidad, la terapia neoadyuvante total (TNT) ha cobrado un papel predominante y se utiliza ampliamente, especialmente en pacientes con enfermedad de alto riesgo.
- Si bien la RT desempeña un papel fundamental en la mejora de los resultados también presenta mucha toxicidad por lo cual su uso indiscriminado está siendo analizado.
- En este contexto la nCT surge como alternativa. El estudio FORWARD demostró que la nCT con FOLFOX no presentaba diferencias estadísticamente significativas en SLE ni en Tasa de recidiva local en comparación con nCRT. Sin embargo incluyó pacientes con factores de alto riesgo (T4b o afectación de la fascia mesorrectal) en quienes la nCT por sí sola podría ser insuficiente para controlar la recidiva local. Por otro lado PROSPECT mostró la no inferioridad de nCT en SLE pero incluyó paciente de bajo riesgo (T2N1/T3N-/T3N1) lo que limita la aplicabilidad clínica de esta conclusión
- El estudio CONVERT explora la hipótesis de que la nCR sola con CAPOX sea una alternativa viable a la nCRT en aquellos pacientes que no tengan afectación de la MRF sin aumentar el riesgo de recidiva de la enfermedad.



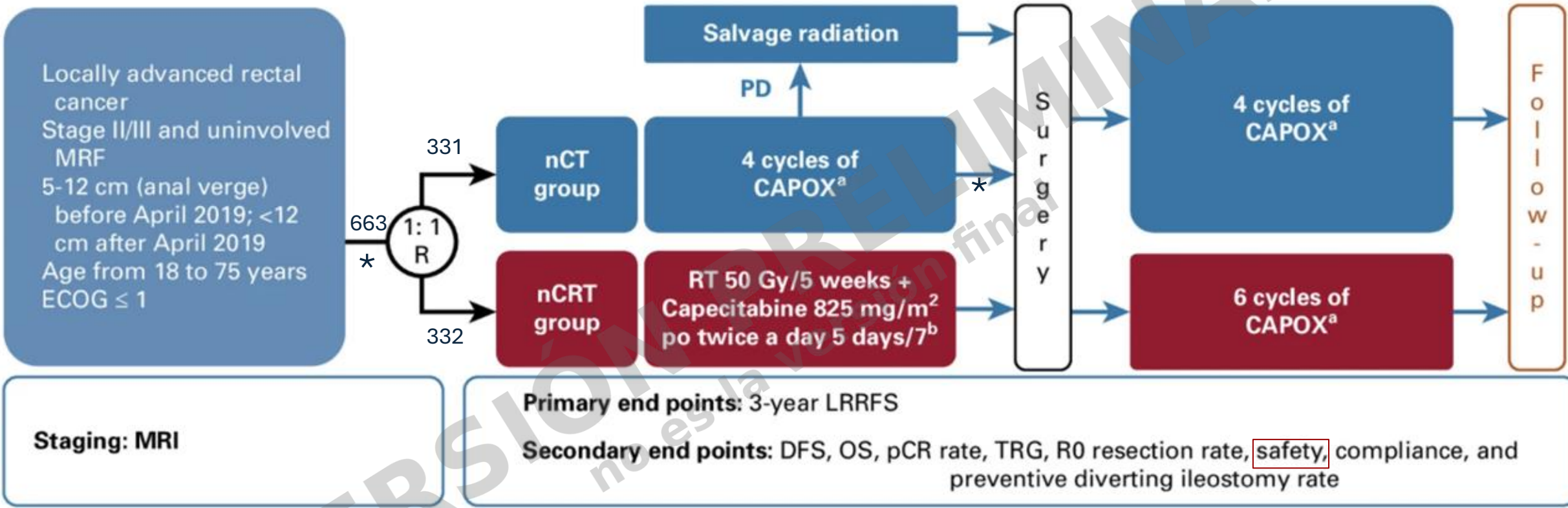
FORWARC
Study Design



Estudios que
evaluaron evitar la
RT

Diseño del estudio:

Study Design



Criterios de exclusión: cT4b, localización adyacente a MRF, Obstrucción intestinal sintomática, ECOG mayor a 1, Función hematológica, hepática y renal inadecuada, RT pélvica o quimioterapia previa, Presencia de otra neoplasia maligna invasiva en los últimos 5 años

Análisis estadístico:

- El estudio diseñó un margen de no inferioridad de 1.6 para el HR (el IC no debía incluir el 1.6)
- El estudio fue diseñado con una potencia de 80%.
- El error de tipo I (alfa): 5%.

Diagrama:

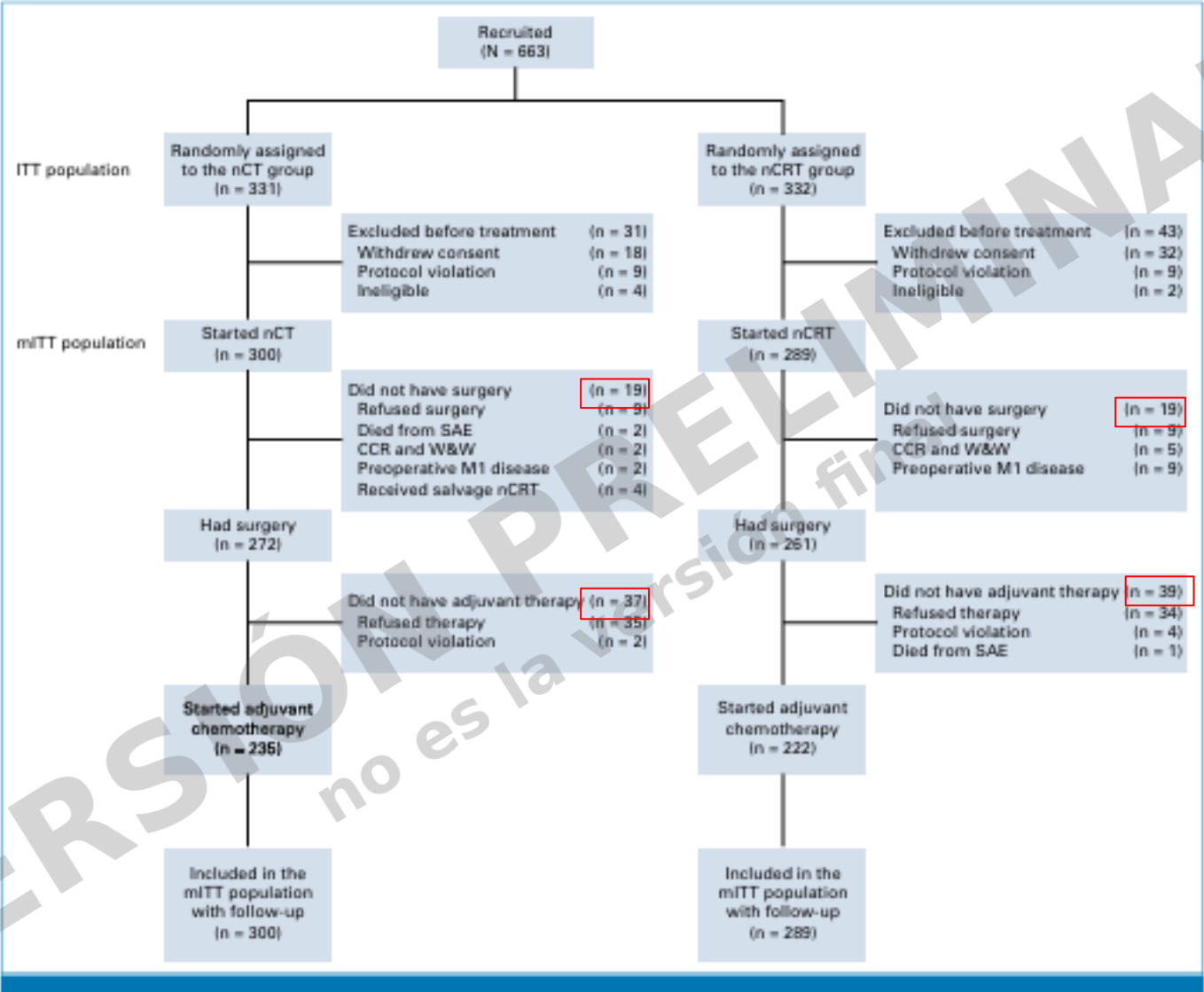


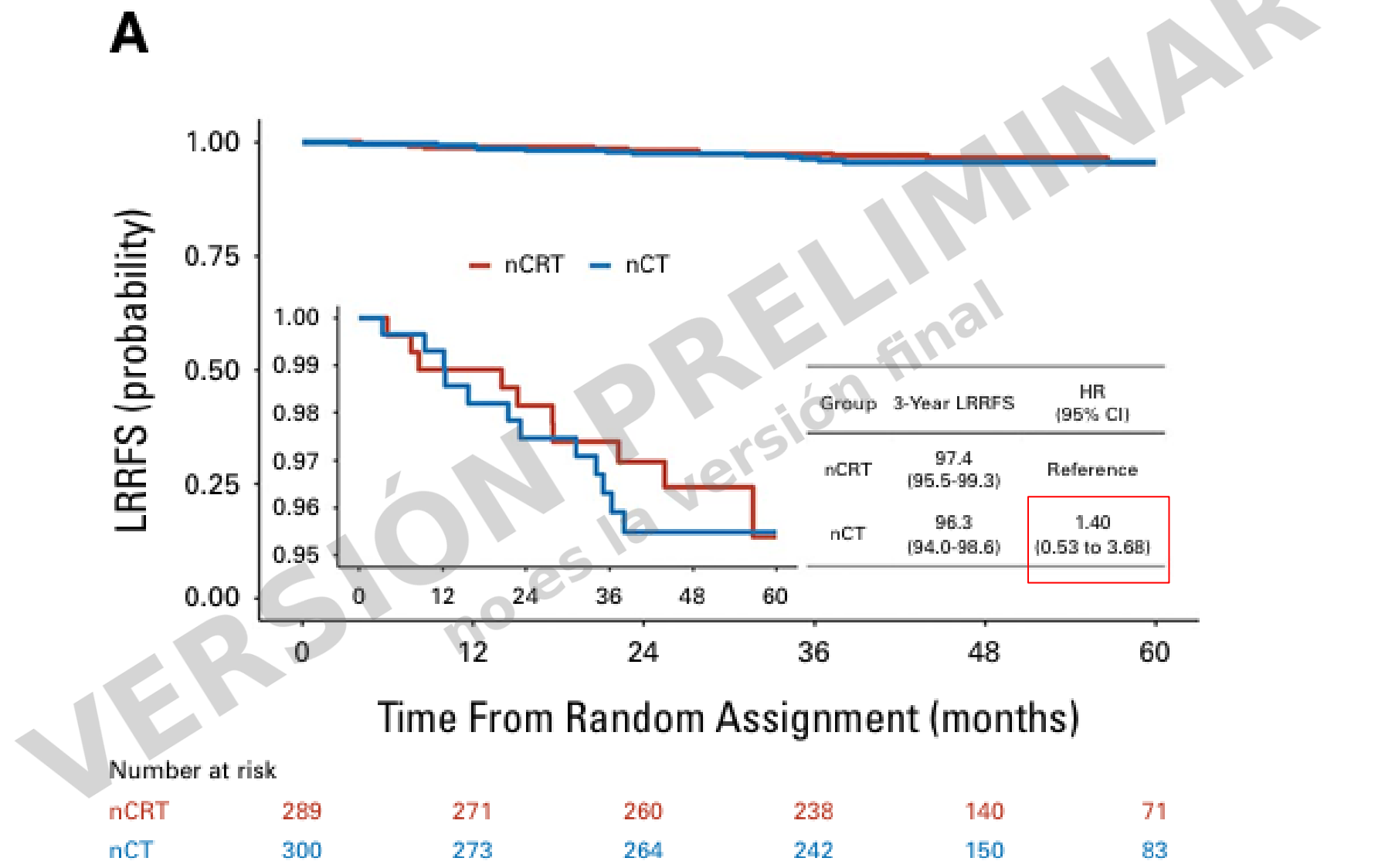
FIG 1. CONSORT diagram and trial profile. The ITT population comprised all patients who were randomly assigned to treatment. The mITT population comprised all patients who were randomly assigned to treatment and received at least one dose of study treatment. cCR, clinical complete response; ITT, intention-to-treat; mITT, modified intention-to-treat; nCRT, neoadjuvant chemoradiotherapy; nCT, neoadjuvant chemotherapy; SAE, serious adverse event; W&W, watch and wait.

Características de la población:

TABLE 1. Baseline Demographic and Clinical Characteristics of the Modified Intention-to-Treat Population

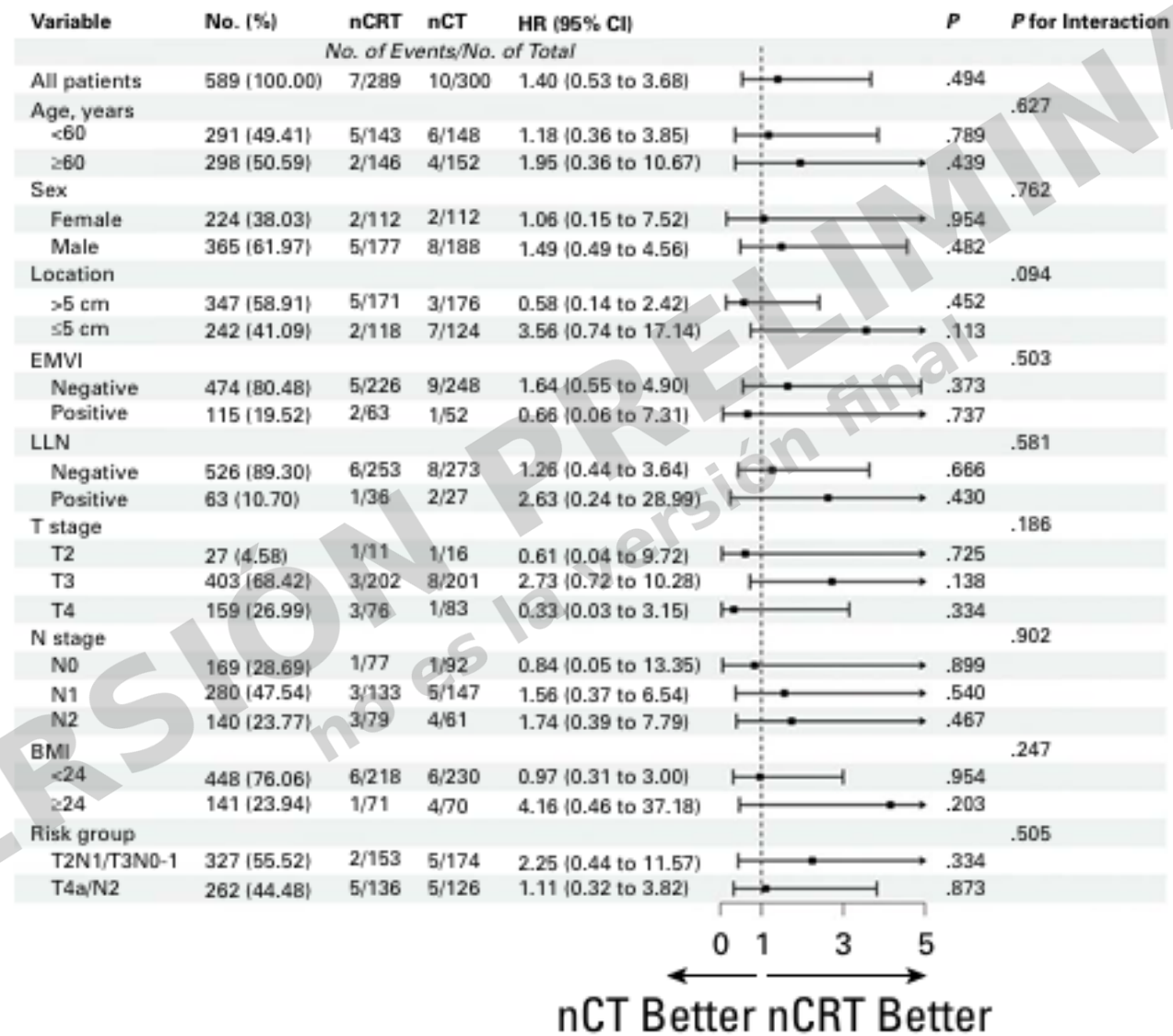
Characteristic	Treatment Group	
	nCT (n = 300)	nCRT (n = 289)
Age, years, median (range)	60 (31-75)	60 (28-75)
Sex, No. (%)		
Male	188 (62.7)	177 (61.2)
Female	112 (37.3)	112 (38.8)
Clinical T category, No. (%)		
cT2	16 (5.3)	11 (3.8)
cT3	201 (67.0)	202 (69.9)
cT4a	83 (27.7)	76 (26.3)
Clinical N category, No. (%)		
cN0	92 (30.7)	77 (26.7)
cN1	147 (49.0)	133 (46.0)
cN2	61 (20.3)	79 (27.3)
Distance from the anal verge, No. (%)		
>10 cm	10 (3.3)	8 (2.8)
5-10 cm	166 (55.3)	163 (56.4)
≤5 cm	124 (41.3)	118 (40.8)
EMVI, No. (%)		
Positive	52 (17.3)	63 (21.8)
Negative	248 (82.7)	226 (78.2)
LLN, No. (%)		
Positive	27 (9.0)	36 (12.5)
Negative	273 (91.0)	253 (87.5)
BMI, No. (%)		
<24	230 (76.7)	218 (75.4)
≥24	70 (23.3)	71 (24.7)

Resultados EP: Sobrevida libre de recurrencia localregional a 3 años.

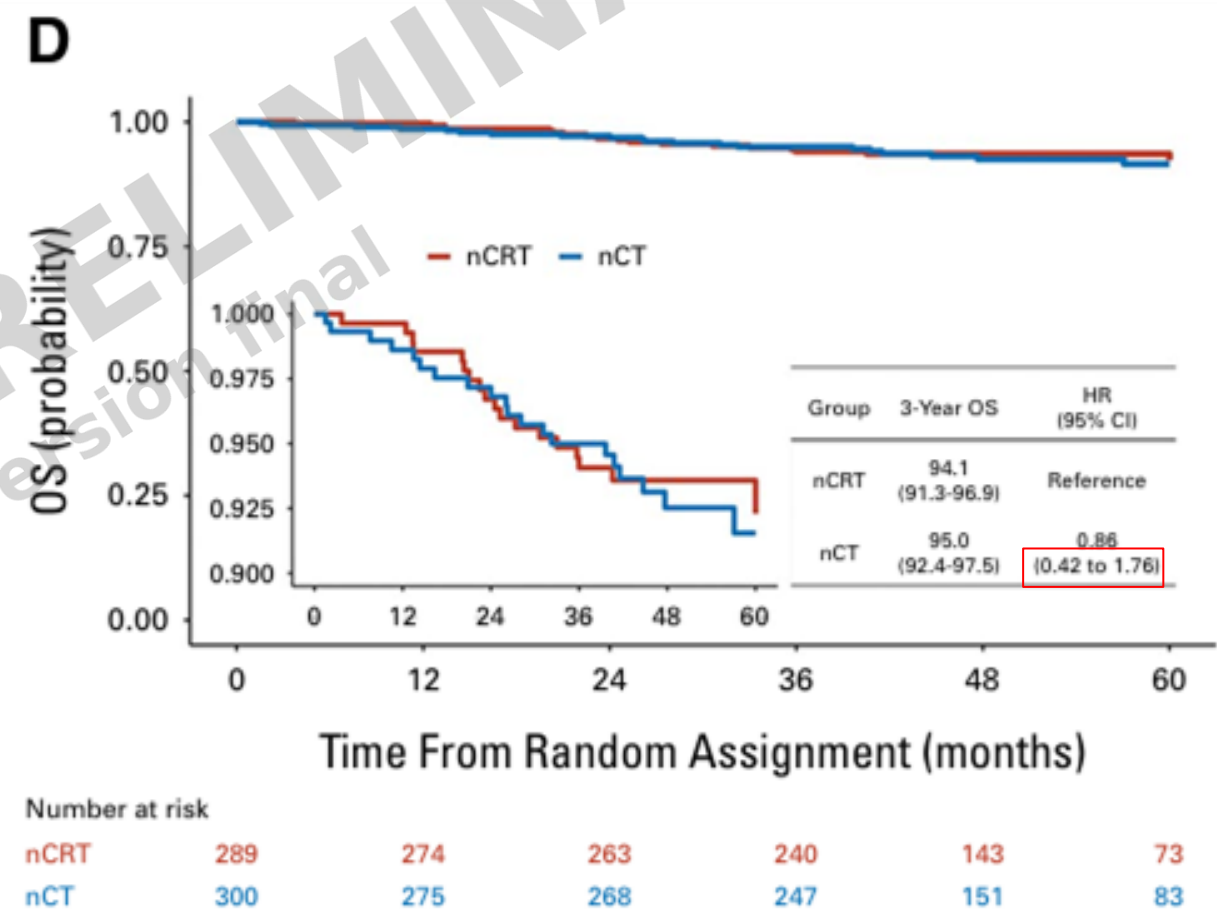
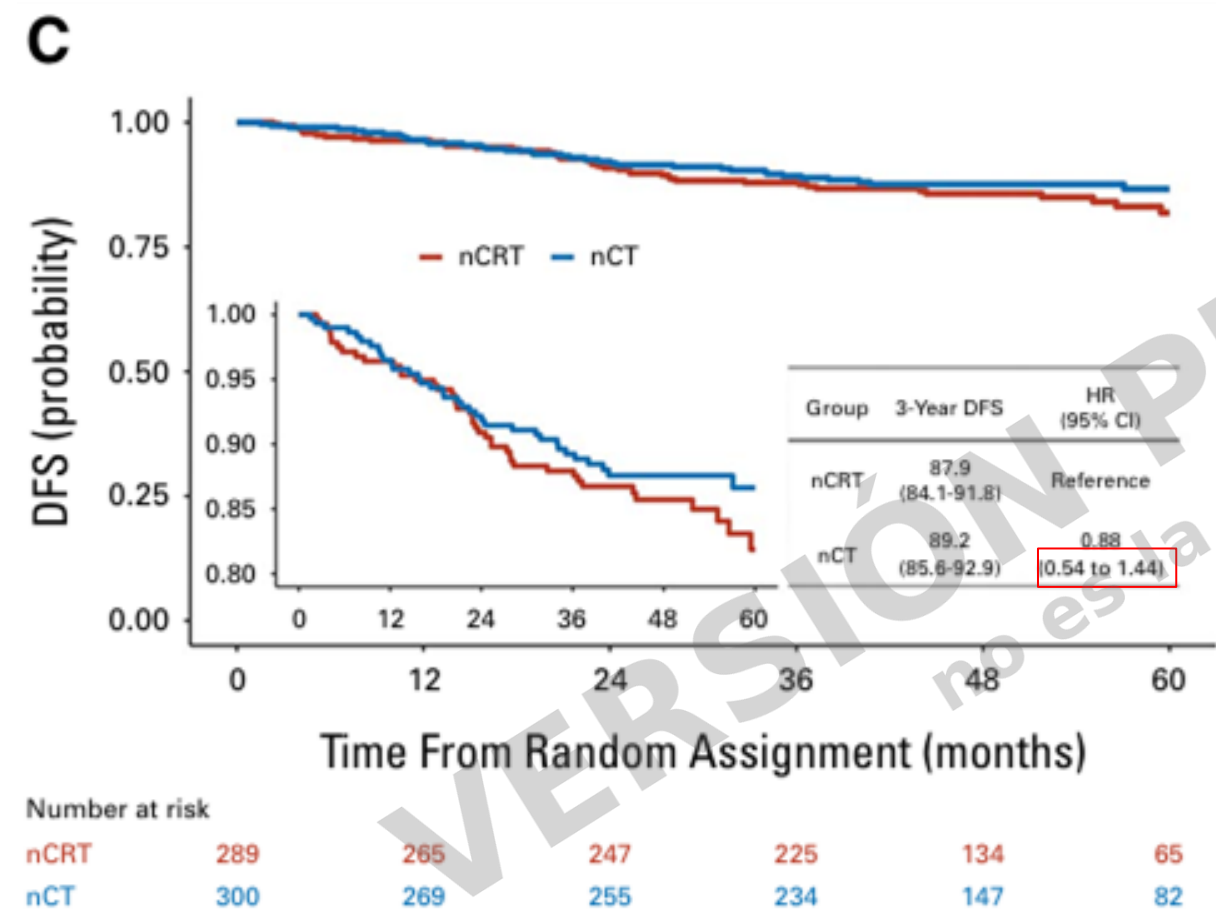


Resultados: Análisis de subgrupo LRRFS.

B



Resultados ES: Sobrevida libre de enfermedad y Sobrevida global a 3 años.



Resultados: Análisis de subgrupo DFS y OS.

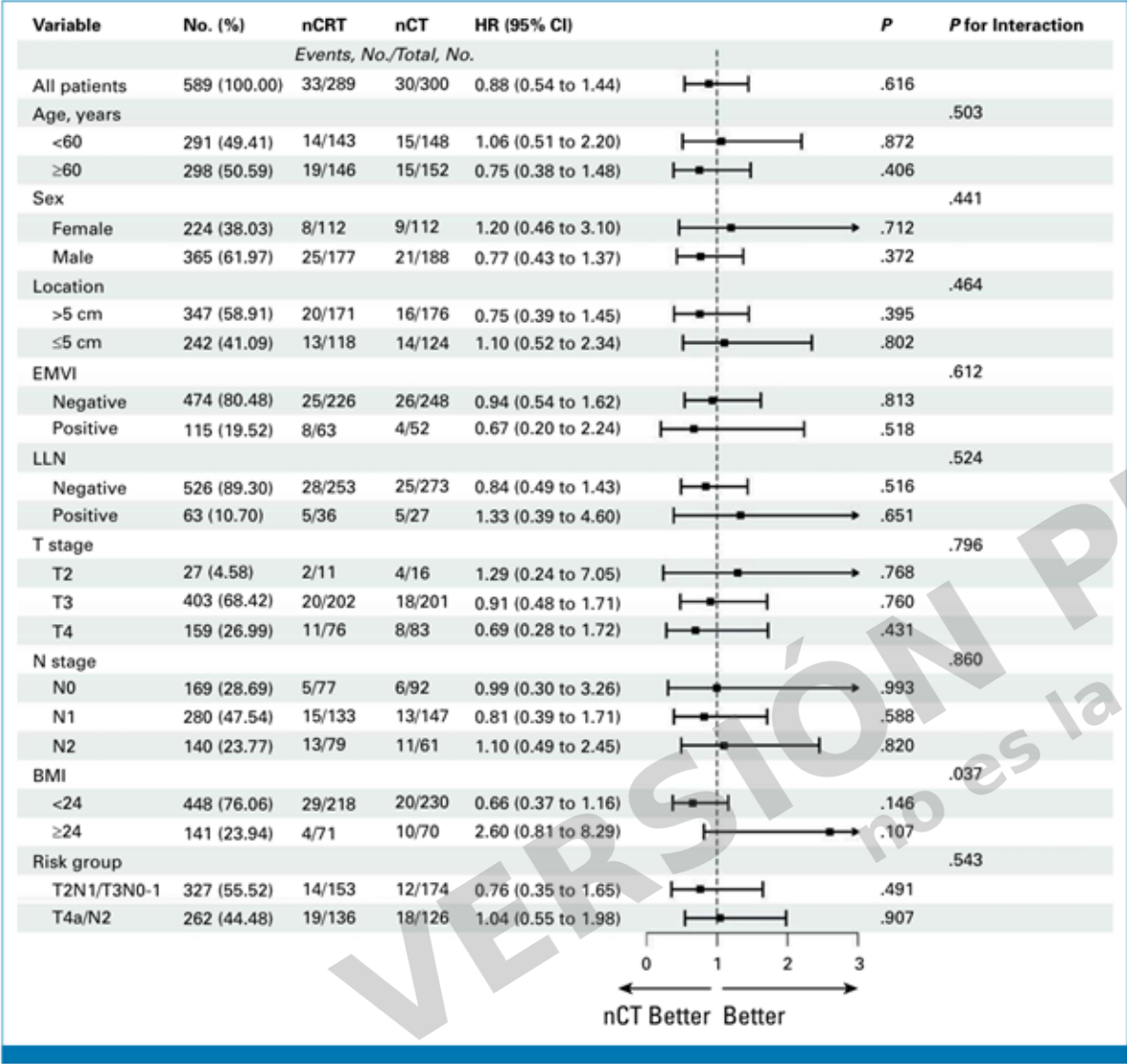


FIG A1. The DFS in patient subgroups. None of the subgroups showed significant interaction effects at a two-sided significance level of .05. DFS, disease-free survival; EMVI, extended maximum vertical lymphatic infiltration; LLN, lateral lymph node; nCT, neoadjuvant chemotherapy.

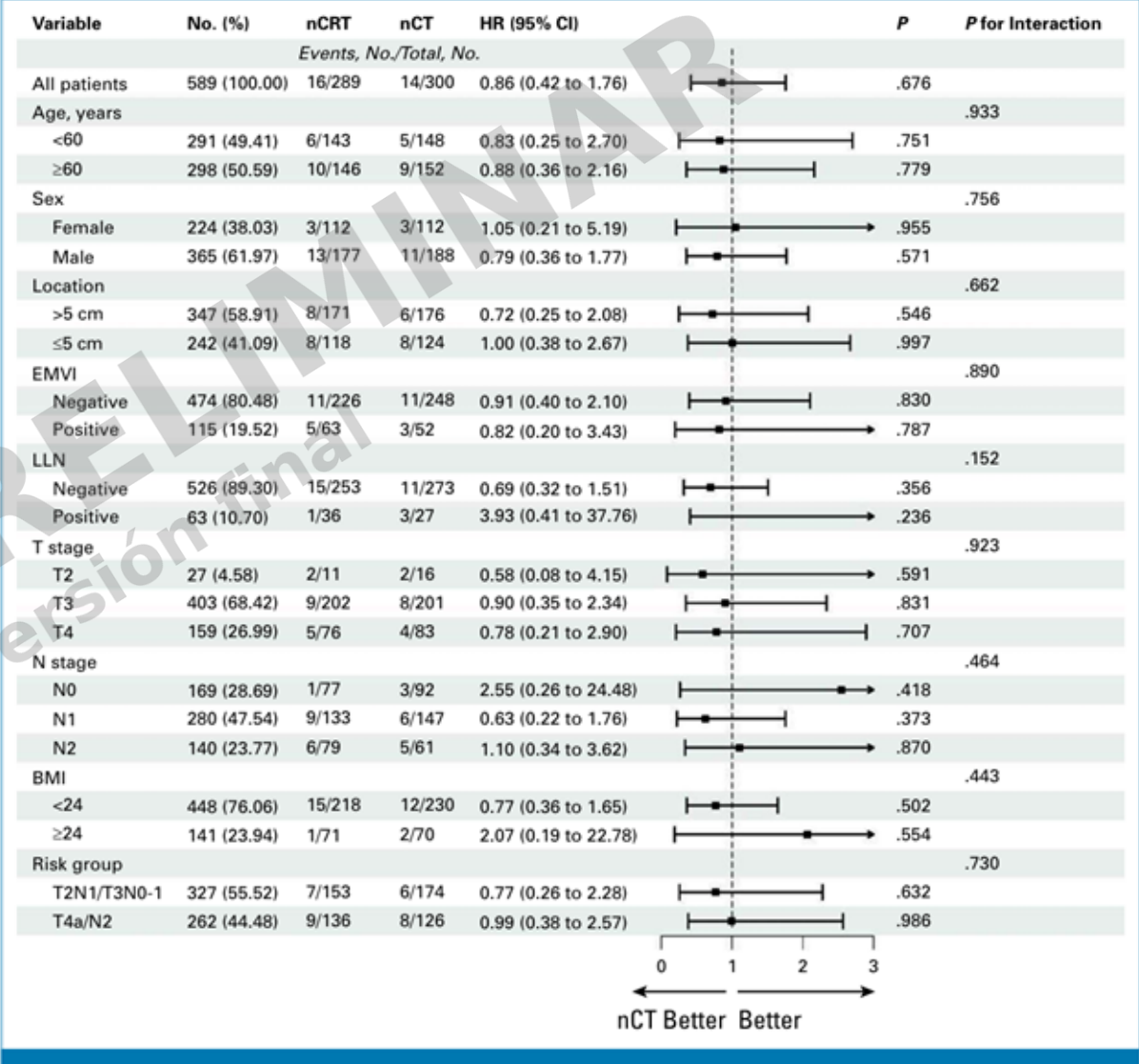


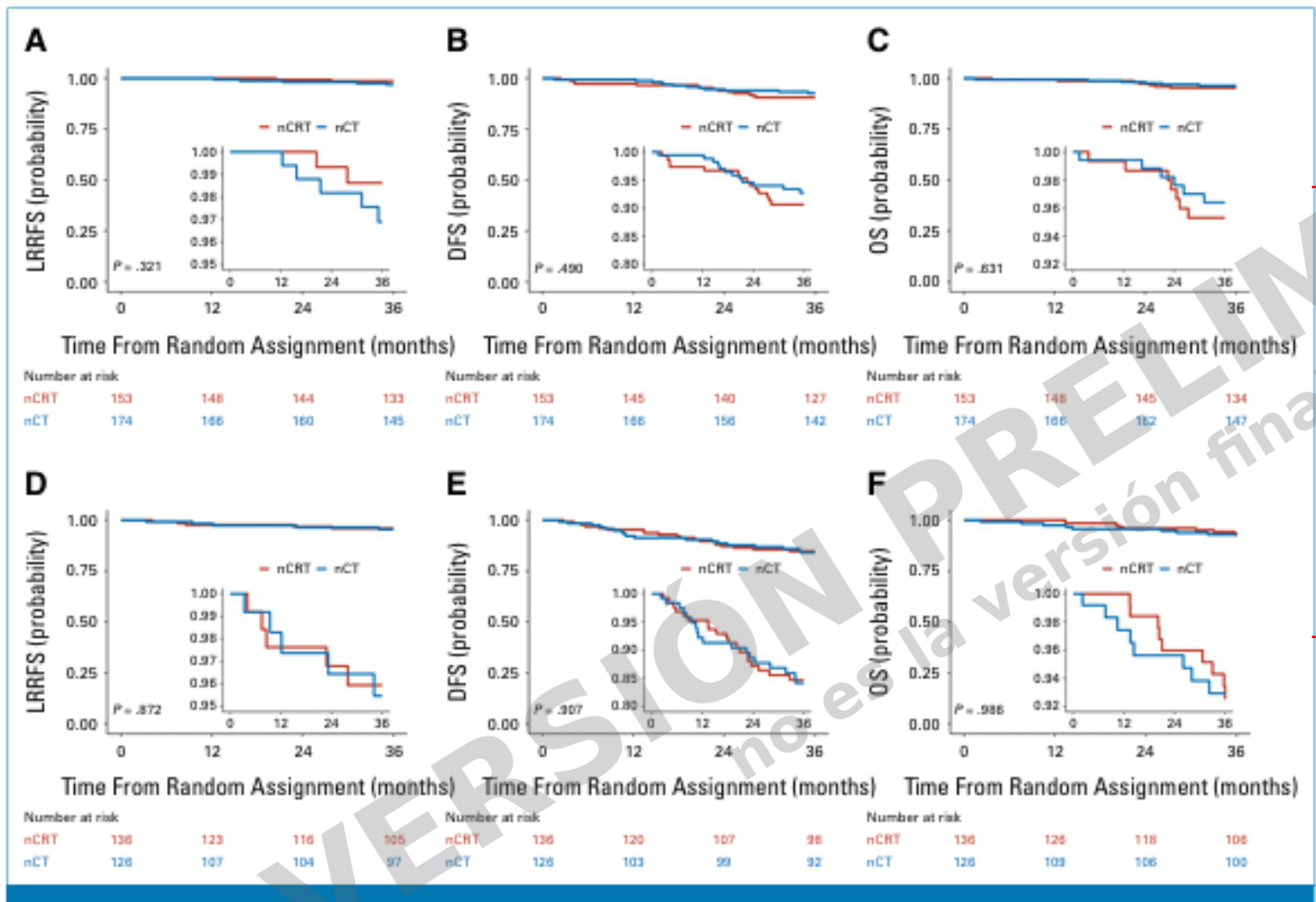
FIG A2. The OS in patient subgroups. None of the subgroups showed significant interaction effects at a two-sided significance level of .05. EMVI, extended maximum vertical lymphatic infiltration; LLN, lateral lymph node; nCT, neoadjuvant chemotherapy; OS, overall survival.

Resultados ES: Efectos adversos.

TABLE 2. The Short-Term AEs and Long-Term AEs in the Modified Intention-to-Treat Population

AE	nCRT (n = 289), No./n (%)	nCT (n = 300), No./n (%)	P
Short-term AEs			
Any grade	212/289 (73.3)	234/300 (78.0)	.189
Grade ≥ 2	106/289 (36.7)	123/300 (41.0)	.282
Grade ≥ 3	38/289 (13.1)	46/300 (15.3)	.449
Grade = 4	8/289 (2.8)	8/300 (2.7)	.940
Leukopenia/neutropenia	139/289 (48.1)	118/300 (39.3)	.032
Anemia	62/289 (21.5)	65/300 (21.7)	.950
Thrombocytopenia	58/289 (20.1)	86/300 (28.7)	.015
Nausea	74/289 (25.6)	96/300 (32.0)	.087
Vomiting	50/289 (17.3)	58/300 (19.3)	.524
Neurologic	71/289 (24.6)	96/300 (32.0)	.045
Long-term AEs			
Any grade	139/289 (48.1)	122/300 (40.7)	.070
Grade ≥ 2	76/289 (26.3)	48/300 (16.0)	.002
Grade ≥ 3	13/289 (4.5)	9/300 (3.0)	.338
Grade 4	1/289 (0.3)	1/300 (0.3)	>.999
Urologic	53/289 (18.3)	52/300 (17.3)	.750
Sexual dysfunction	16/177 (9.0)	16/188 (8.51)	.914
Anastomotic stenosis	36/261 (13.8)	36/272 (13.2)	.866
Pain	40/289 (13.8)	39/300 (13.0)	.765
Proctitis ^a	111/266 (41.7)	94/280 (33.6)	.049
Neurologic	38/289 (13.1)	50/300 (16.7)	.272
Radiodermatitis	36/289 (12.5)	NA	<.001

Análisis post hoc.



PROSPECT (RIESGO INTERMEDIO).

n=327

LRRFS- p=0,872
DFS- p=0,907
OS- p=0,986

RIESGO ALTO. n=262

LRRFS- p=0,321
DFS- p=0,490
OS- p=0,631

FIG 4. The Kaplan-Meier curves for (A) 3-year LRRFS, (B) 3-year DFS, and (C) 3-year OS in the population that met the criteria for cT2N1/cT3N0-1. The Kaplan-Meier curves for (D) 3-year LRRFS, (E) 3-year DFS, and (F) 3-year OS in the population with high-risk factors (cT4a or cN2). DFS, disease-free survival; LRRFS, locoregional recurrence-free survival; nCRT, neoadjuvant chemoradiotherapy; nCT, neoadjuvant chemotherapy; OS, overall survival.

CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES:

El análisis final del estudio CONVERT demuestra que:

- En casos de cáncer de recto localmente avanzado sin afectación de la fascia mesorrectal ambas estrategias lograron un excelente control locorregional a los 3 años.
- Aunque el ensayo no confirmó la no inferioridad de la terapia neoadyuvante exclusiva con CAPOX en la LRRFS dado que el intervalo de confianza superó el margen preestablecido, la DFS y OS fueron similares en ambos grupos.
- La quimioterapia en monoterapia redujo la carga de toxicidad tardía, presentando una incidencia significativamente menor de efectos adversos a largo plazo de grados 2 a 4 y de proctitis en comparación con la quimiorradioterapia.
- En conjunto, estos hallazgos sugieren que la omisión de la radioterapia podría ser viable en pacientes cuidadosamente seleccionados sin afectación de la FMR, al tiempo que subrayan la importancia de una selección rigurosa de los pacientes, especialmente en aquellos con tumores localizados cerca del margen anal.

Neoadjuvant Modified Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin With or Without Radiation Versus Fluorouracil Plus Radiation for Locally Advanced Rectal Cancer: Updated Results of the FOWARC Study After a Median Follow-Up of 10 Years

Jianwei Zhang, MD^{1,2,3} ; Pan Chi, MD⁴ ; Lishuo Shi, MD, PhD^{3,5} ; Long Cui, MD⁶; Jinbo Gao, MD⁷; Wanglin Li, MD⁸; Hongbo Wei, MD, PhD⁹ ; Longqing Cheng, MD¹⁰; Zonghai Huang, MD¹¹ ; Guangfu Cai, MD, PhD¹²; Ren Zhao, MD, PhD¹³; Zhongcheng Huang, MD¹⁴; Hongfeng Zhou, MD¹⁵; Yisheng Wei, MD, PhD¹⁶ ; Hao Zhang, MD¹⁷; Jian Zheng, MD^{2,3,18}; Yan Huang, MD^{2,3,19}; Yue Cai, MD^{1,2,3}; Zhiyang Zhou, MD, PhD^{2,3,20}; Liang Kang, MD, PhD^{2,3,21} ; Meijin Huang, MD, PhD^{2,3,21}; Xiaojian Wu, MD, PhD^{2,3,21} ; Junsheng Peng, MD, PhD^{2,3,21}; Donglin Ren, MD^{2,3,21}; Ping Lan, MD, PhD^{2,3,21} ; Jianping Wang, MD, PhD^{2,3,21}; and Yanhong Deng, MD, PhD^{1,2,3} 

DOI <https://doi.org/10.1200/JCO.24.01676>

Fase III, multicéntrico, abierto,
randomizado.

Introducción:

- Tradicionalmente, el tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado ha consistido CRT basada en fluoropirimidinas, seguida de TME y quimioterapia adyuvante. Este enfoque logró reducir la recurrencia locorregional a menos del 10%.
- A pesar del buen control local aproximadamente 30% de los pacientes desarrollan metástasis a distancia, que actualmente constituyen la principal causa de fracaso terapéutico. Además, la RT puede producir EA que afectan la función física y la calidad de vida. Estas limitaciones impulsaron la búsqueda de nuevas estrategias.
- El estudio PROSPECT demostró la no inferioridad de FOLFOX respecto de la CRT en pacientes con riesgo intermedio, respaldando la quimioterapia como una alternativa terapéutica.
- En 2018, el análisis inicial del FOWARC no mostró diferencias significativas en LR, SLE, SG a los 3 años con el uso de mFOLFOX6 con o sin radioterapia vs. 5FU con radioterapia.
- El presente trabajo reporta los resultados a largo plazo tras una mediana de seguimiento cercana a 10 años.

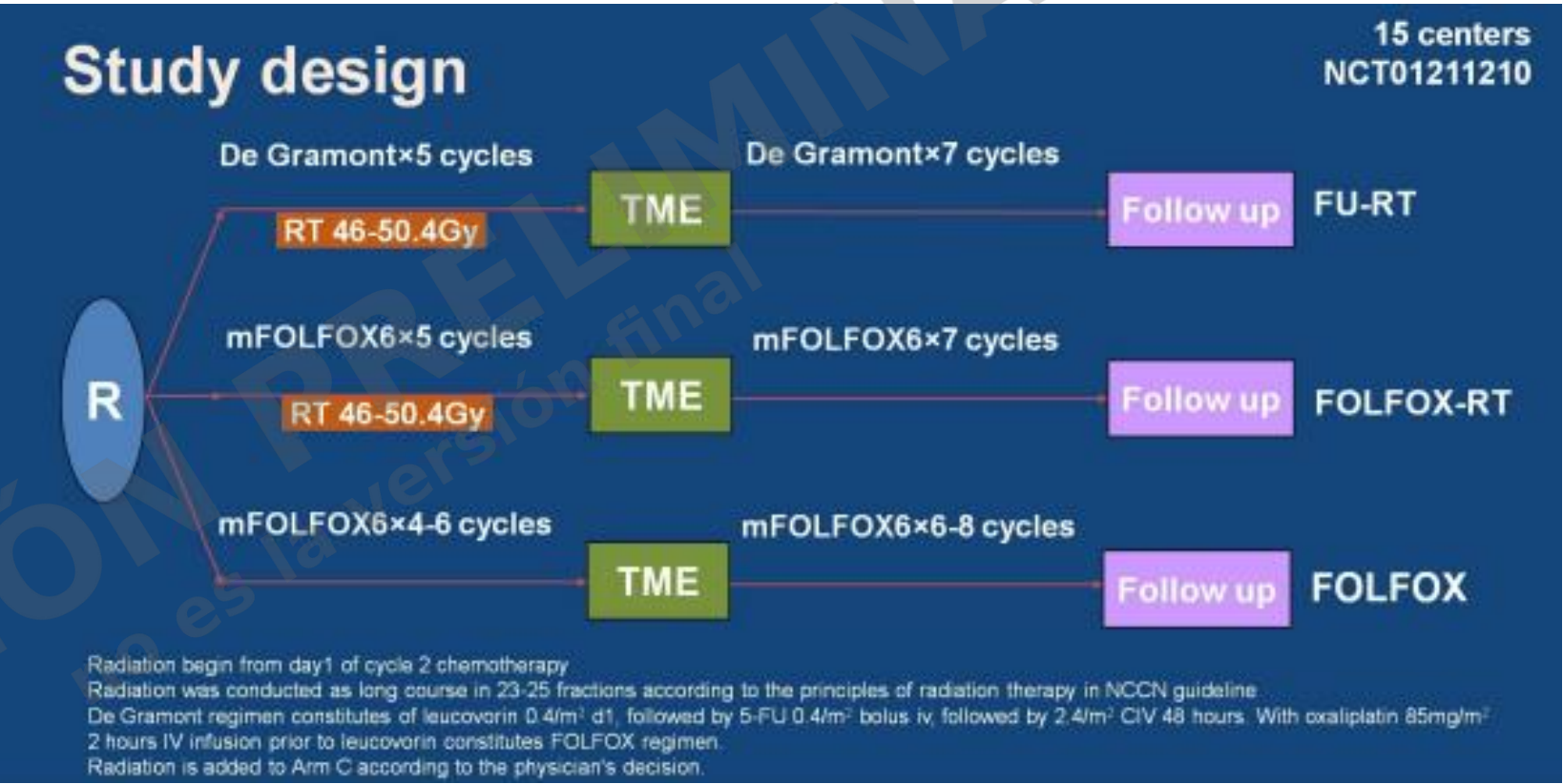
Diseño del estudio:

Main inclusion criteria

- 18-75 years of age
- ECOG 0-1
- Adenocarcinoma of the rectum
- <12 cm from anal verge
- Stage II-III
 - Staged by MRI + CT (if contraindicated, EUS + CT)
- Resectable

Study design

- Primary endpoint:
 - 3-year disease free survival (3y-DFS)
- Sample size calculation
 - 3y-DFS: 60% vs. 75%
 - Power: 81%
 - Type I error (two-sided): 5%
 - Expected loss of follow-up: 13%
- n = 165 per arm



Características de la población

TABLE 1. Baseline Clinical Characteristics (intention-to-treat population)

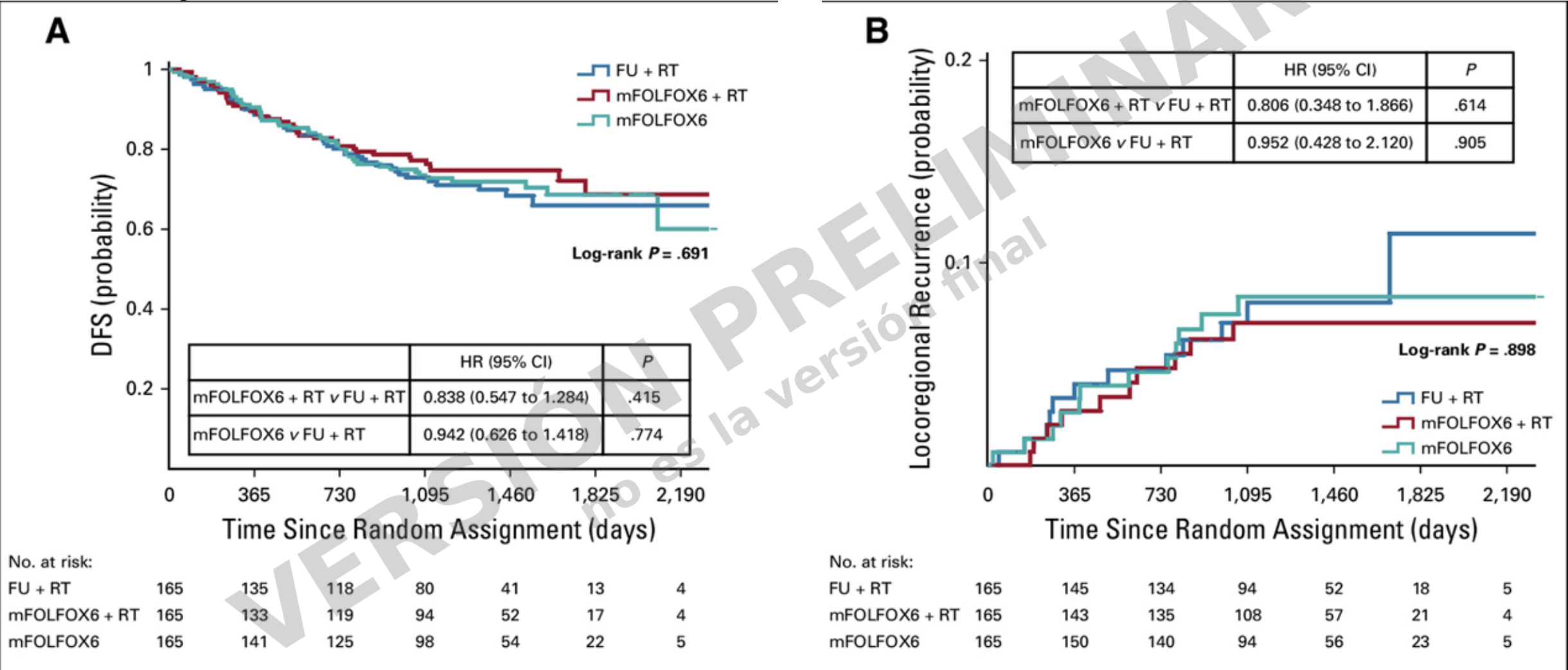
Characteristic	Fluorouracil + Radiotherapy	mFOLFOX6 + Radiotherapy	mFOLFOX6
Patients, No.	165	165	165
Age, years, median (range)	55 (24-77)	53 (20-74)	56 (21-77)
Sex, No. (%)			
Male	103 (62.4)	114 (69.1)	108 (65.5)
Female	62 (37.6)	51 (30.9)	57 (34.5)
Clinical T stage, No. (%)			
cT2	8 (4.8)	3 (1.8)	1 (0.6)
cT3	100 (60.6)	106 (64.2)	114 (69.1)
cT4a	43 (26.1)	42 (25.5)	45 (27.3)
cT4b	14 (8.5)	14 (8.5)	5 (3.0)
Clinical N stage, No. (%)			
cN0	37 (22.4)	30 (18.2)	46 (27.9)
cN1	84 (50.9)	88 (53.3)	76 (46.1)
cN2a	36 (21.8)	33 (20.0)	35 (21.2)
cN2b	8 (4.8)	14 (8.5)	8 (4.8)
cTNM stage, No. (%)			
II	37 (22.4)	30 (18.2)	46 (27.9)
III	128 (77.6)	135 (81.8)	119 (72.1)
Distance from anal verge, No. (%)			
>10 cm	5 (3.0)	7 (4.2)	9 (5.5)
5-10 cm	70 (42.4)	75 (45.5)	86 (52.1)
<5 cm	90 (54.5)	83 (50.3)	70 (42.4)
Distance, cm, mean (SD)	5.3 (2.3)	5.4 (2.5)	6.0 (2.6)
Mesorectal fascia involvement, No. (%)	32 of 101 (31.7)	38 of 107 (35.5)	33 of 105 (31.4)
Postoperative ypTNM stage,* No. (%)	147	152	152
ypStage 0-I	53 (36.1)	84 (55.3)	54 (35.5)
ypStage II-III	94 (63.9)	68 (44.7)	98 (64.5)

Abbreviations: mFOLFOX6, modified infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin; SD, standard deviation.

*Intention-to-treat population that underwent surgery.

Objetivo primario: DFS a 3 años

mediana de seguimiento de 45,2 meses



Resultados de DFS.

Treatment	10y-SLE (%) ITT
5FU-RT	52.5
FOLFOX-RT	62.2
FOLFOX	60.5

Treatment	10y-SLE (%)	
	0-I	II-III
5FU-RT	75.5	45.5
FOLFOX-RT	81.4	42.5
FOLFOX	80.4	51.0

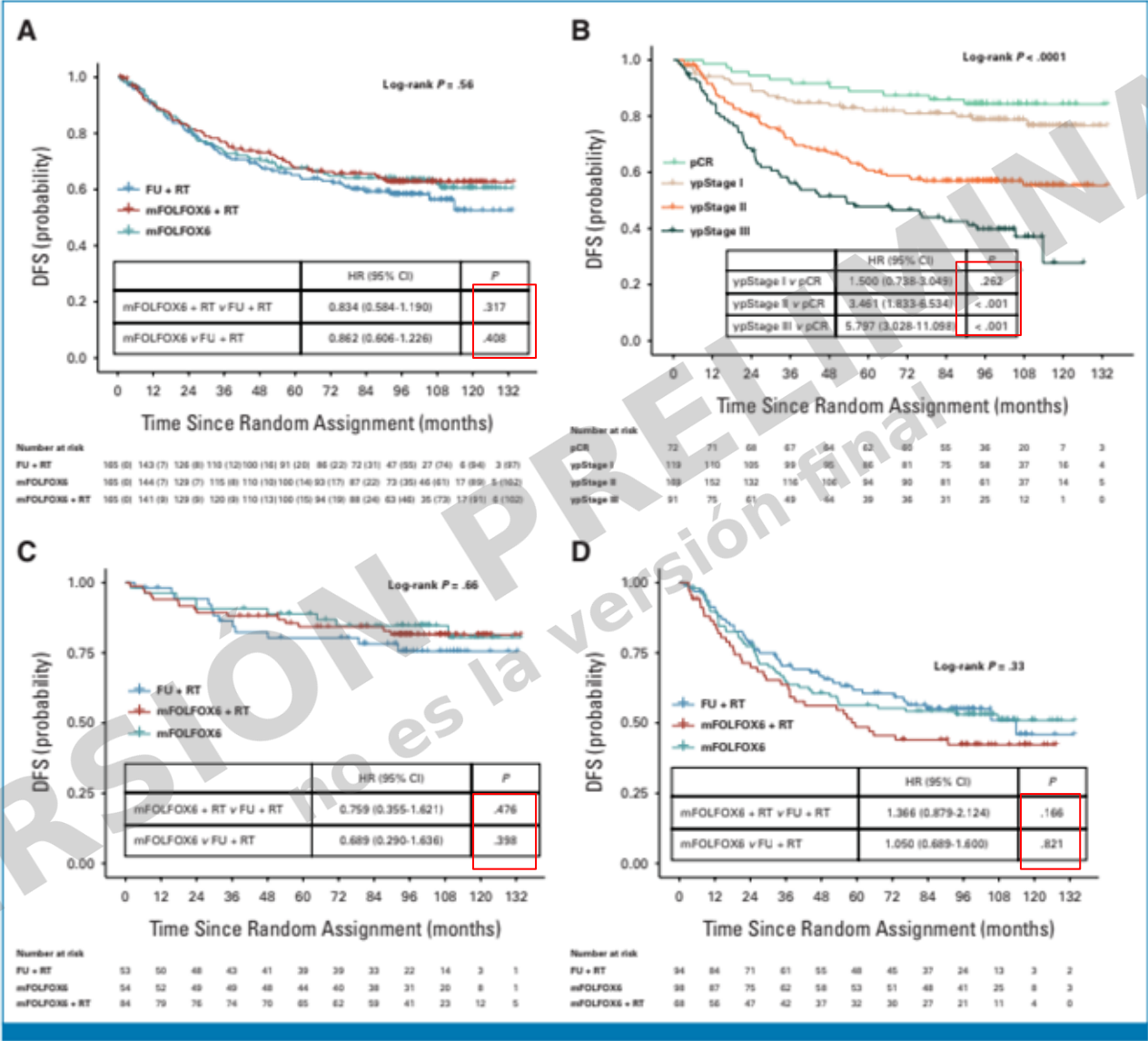


FIG 1. (A) DFS in the intent-to-treat population. (B) DFS in patients with different ypTNM stages after surgery. (C) DFS in patients with ypStage 0-I after receiving three neoadjuvant treatment regimens. (D) DFS in patients with ypStage II-III after receiving three neoadjuvant treatment regimens. (Subgroup analysis for ypTNM stage was performed in the ITT population that underwent surgery.) DFS, disease-free survival; FU, fluorouracil; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; mFOLFOX6, modified infusional FU, leucovorin, and oxaliplatin; pCR, pathologic complete response; RT, radiation therapy.

ypTNM	10y-SLE (%) patients with different ypTNM stages after surgery.
pCR	84.3
I	78.7
II	56.8
III	27.7

Análisis de subgrupo DFS.

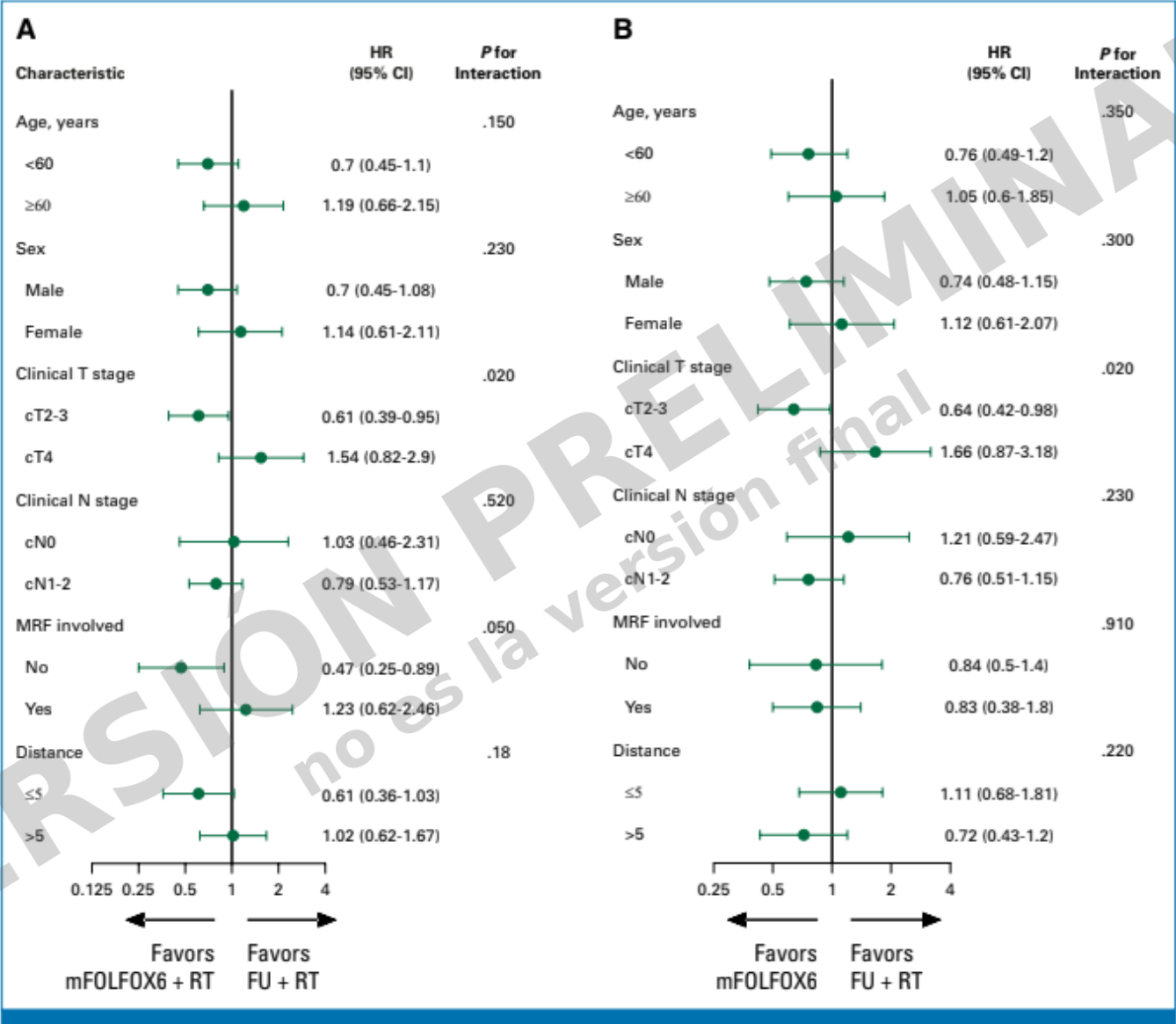


FIG A1. (A) Subgroup analysis of the effects of prognostic factors on DFS comparing mFOLFOX6 + RT versus FU + RT and (B) FOLFOX6 versus FU + RT. DFS, disease-free survival; FU, fluorouracil; HR, hazard ratio; mFOLFOX6, modified infusional FU, leucovorin, and oxaliplatin; MRF, mesorectal fascia; RT, radiation therapy.

Resultados de LR.

Treatment	10y-LR (%) ITT
FU-RT	10.8
FOLFOX-RT	8.0
FOLFOX	9.6

Treatment	10y-LR (%) ypStage	
	0-I	II-III
FU-RT	4.1	12.5
FOLFOX-RT	4.8	12.9
FOLFOX	2.1	13.6

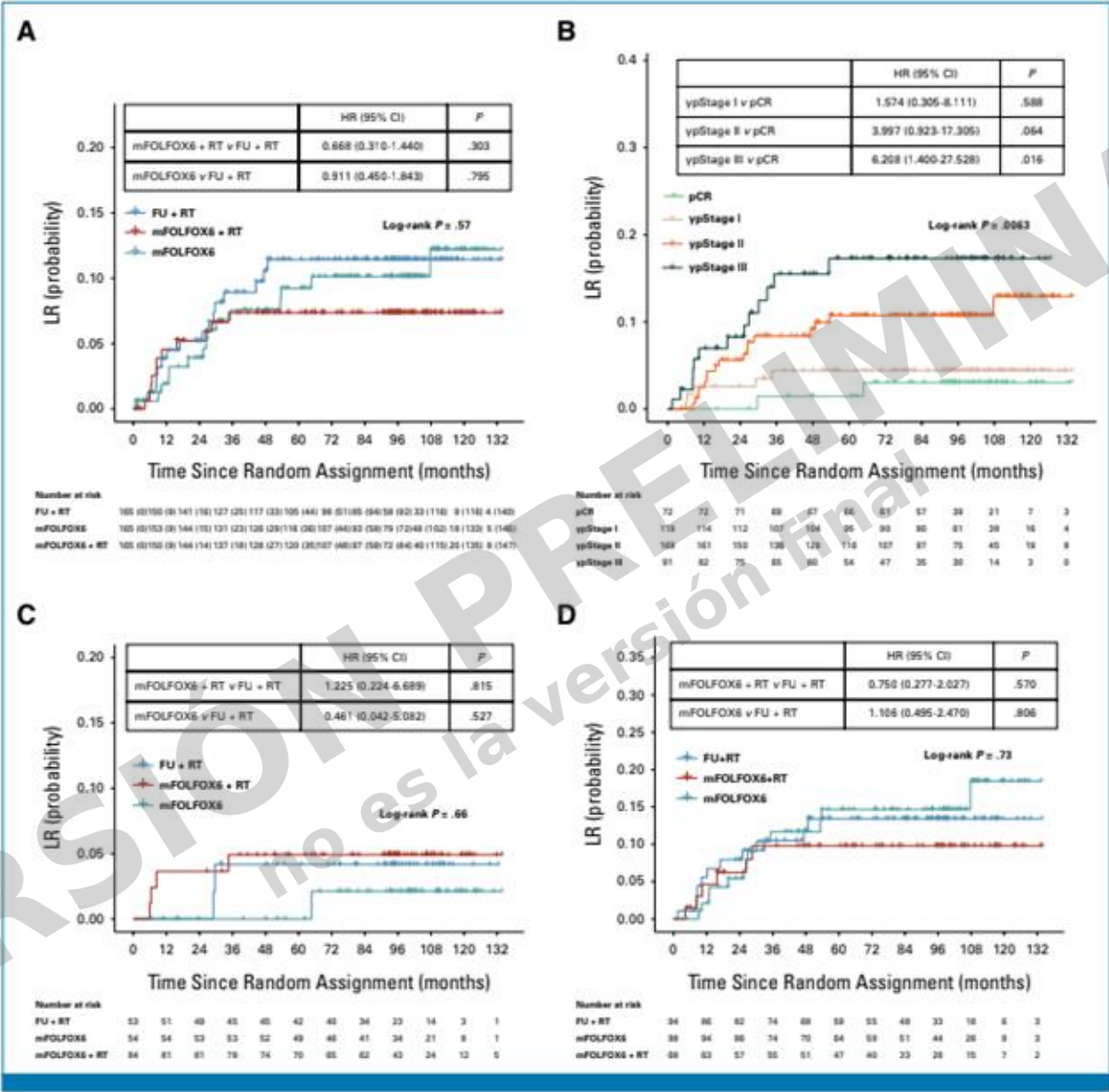


FIG 2. (A) LR in the intent-to-treat population. (B) LR in patients with different ypTNM stages after surgery. (C) LR in patients with ypStage 0-I after receiving three neoadjuvant treatment regimens. (D) LR in patients with ypStage II-III after receiving three neoadjuvant treatment regimens. (Subgroup analysis for ypTNM stage was performed in the ITT population that underwent surgery.) FU, fluorouracil; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; LR, locoregional recurrence; mFOLFOX6, modified infusional FU, leucovorin, and oxaliplatin; pCR, pathologic complete response; RT, radiation therapy.

ypTNM	10y-LR (%) patients with different ypTNM stages after surgery.
pCR	3.0
I	4.3
II	11.6
III	15.8

Resultados de OS.

Treatment	10y-OS (%) ITT
FU-RT	65.9
FOLFOX-RT	72.3
FOLFOX	73.4

Treatment	10y-LR (%) ypStage	
	0-I	II-III
FU-RT	79.9	62.4
FOLFOX-RT	89.5	55.9
FOLFOX	92.1	65.1

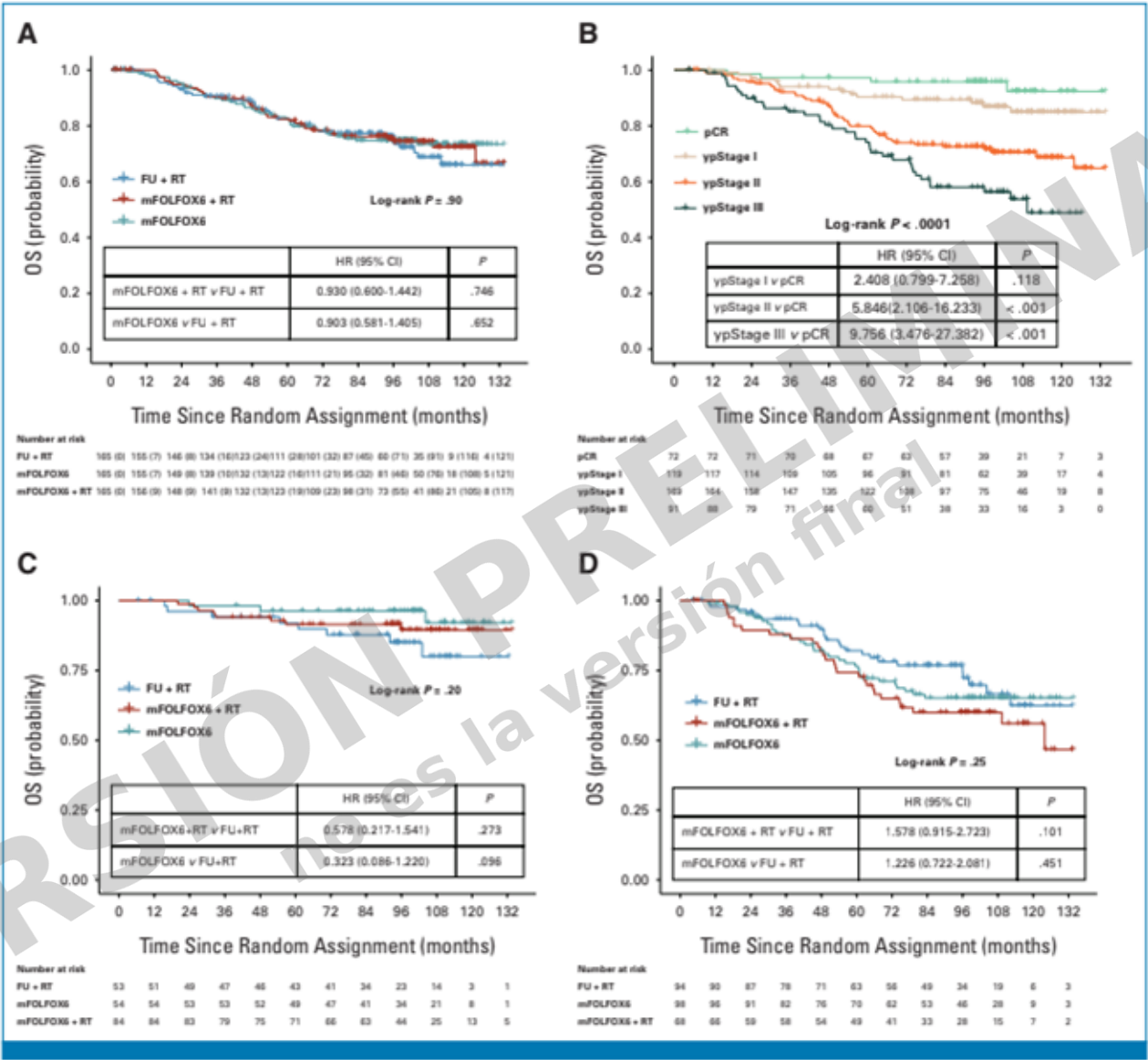


FIG 3. (A) OS in the intent-to-treat population. (B) OS in patients with different ypTNM stages after surgery. (C) OS in patients with ypStage 0-I after receiving three neoadjuvant treatment regimens. (D) OS in patients with ypStage II-III after receiving three neoadjuvant treatment regimens. (Subgroup analysis for ypTNM stage was performed in the ITT population that underwent surgery.). FU, fluorouracil; HR, hazard ratio; ITT, intention-to-treat; mFOLFOX6, modified infusional FU, leucovorin, and oxaliplatin; OS, overall survival; pCR, pathologic complete response; RT, radiation therapy.

ypTNM	10y-OS (%) patients with different ypTNM stages after surgery.
pCR	92.4
I	84.6
II	68.6
III	48.8

CONCLUSIÓN DE LOS AUTORES:

-La quimioterapia neoadyuvante con mFOLFOX6, sin radioterapia de rutina, ofrece resultados oncológicos a largo plazo comparables a la quimiorradioterapia estándar en términos de sobrevida libre de enfermedad, control local y sobrevida global.

-La radioterapia no sería necesaria para todos los pacientes con cáncer de recto localmente avanzado, especialmente en aquellos con respuesta favorable a la quimioterapia, como también respalda el estudio PROSPECT.

-Las tasas de recurrencia local permanecen bajas y estables a largo plazo, incluso en pacientes tratados únicamente con mFOLFOX6, sin diferencias significativas frente a la quimiorradioterapia.

-La respuesta patológica completa (pCR) continúa siendo un fuerte factor pronóstico, asociándose con muy baja recurrencia local y excelente sobrevida, incluso en ausencia de radioterapia.

-En pacientes con enfermedad residual avanzada (ypStage II–III), la principal causa de fracaso continúa siendo la metástasis a distancia, más que la recurrencia local.

Propuesta de redacción:



Como objetivo primario se evaluó la SVLP y secundarios SVG, recurrencia local, resección R0, RCp y efectos tóxicos. Con una mediana de seguimiento de 58 meses el uso de FOLFOX neoadyuvante no fue inferior a la QT + RT en cuanto a la SVLE (HR 0.92 IC 90,2%, 0.74 a 1.14; $p = 0.005$). La SVLE a 5 años fue 80,8% con FOLFOX (IC 95% :77,9 a 83,7) vs 78,6 % (IC 95%:75,4 a 81,8) con QT + RT. En cuanto a los objetivos secundarios, la SVG a 5 años fue del 89,5 % con FOLFOX vs 90,2 % con QT + RT, sin diferencia significativa. Se produjo recurrencia local en 9 pacientes con FOLFOX y 7 con QT + RT. La incidencia de recurrencia local a los 5 años fue de 1,8 % vs 1,6 %, respectivamente.

En el grupo randomizado a PQT neoadyuvante, un 9,1 % de los pacientes debió recibir QT + RT neoadyuvante (o sea que presentaron una respuesta menor al 20 %) y un 1,4 % de los pacientes debió recibirla luego de la cirugía.

Se mostró mayor incidencia de eventos adversos graves (grado ≥ 3) en el grupo de FOLFOX neoadyuvante que en el grupo de QTRT (41,0 % frente a 22,8 %). Sin embargo, el período de tratamiento fue el doble de largo en el grupo de FOLFOX (mínimo de 12 semanas, frente a 5,5 semanas en el grupo de QT + RT). La neuropatía fue más frecuente y grave en el grupo de FOLFOX que en el grupo de QT + RT, y la diarrea fue más frecuente y grave en el grupo de QT + RT que en el grupo de FOLFOX. En cuanto a la calidad de vida se mostró una mejor tolerancia en cuanto a la función sexual en ambos sexos con el grupo FOLFOX.

El estudio CONVERT es un ensayo fase III, abierto, multicéntrico, de no inferioridad (J Clin Oncol 2026;44:970-980). Se randomizaron 1:1, estratificados por localización tumoral y estadio N clínico, 663 pacientes con cáncer de recto localmente avanzado (cT2N1 o cT3-4a cualquier N), con MRF no comprometida por RM, ubicado dentro de los 12 cm del margen anal, a recibir: (A) quimioterapia neoadyuvante sola con CAPOX (oxaliplatino 130 mg/m² + capecitabine 1.000 mg/m² c/12h por 14 días, cada 3 semanas) por 4 ciclos, o (B) RT/QT neoadyuvante con capecitabine (825 mg/m² c/12h) concurrente con RT (50 Gy/25 fracciones). Se excluyeron pacientes con cT4b, tumores adyacentes a la MRF, u obstrucción intestinal sintomática.

a) Terapia neoadyuvante con omisión o uso selectivo de RT

Tres estudios fase III, PROSPECT, CONVERT y FOWARC, evaluaron estrategias de QT neoadyuvante sin RT vs. la RT/QT neoadyuvante convencional en pacientes con cáncer de recto localmente avanzado. Estos estudios incluyeron poblaciones con diferente riesgo anatómico:

- PROSPECT incluyó pacientes con cT2N1, cT3N0 o cT3N1 y excluyó cT4, enfermedad ganglionar extensa y tumores con una distancia ≤ 3 mm del margen circunferencial
- CONVERT incluyó cT2N1 o cT3-4a, cualquier N, con fascia mesorrectal indemne por RM, y excluyó cT4b
- FOWARC incluyó una población más heterogénea y de mayor riesgo, incluidos pacientes cT4b y con posible compromiso de la fascia mesorrectal.

El estudio PROSPECT es un ensayo fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto y de no inferioridad con un diseño continuo de fase 2-3, que incluyó 1128 pacientes con adenocarcinoma de recto T2N1, T3N0, T3N1 candidatos a cirugía con preservación del esfínter, y fueron randomizados en una proporción 1:1 a recibir neoadyuvancia en base a FOLFOX cada 14 días por 6 ciclos versus RT (5040 cGy, en 5,5 semanas) + QT (con una fluoropirimidia) (N Engl J Med. 2023 Jul 27;389(4):322-334). Luego se re-estadificaba con RM (de preferencia) o TC tórax, abdomen y pelvis asociada con ecografía endorrectal para valorar la respuesta, a realizarse en un tiempo menor o igual a 28 días de haber cumplido con la terapia neoadyuvante. En el brazo con PQT, si la respuesta era mayor al 20% se operaban (dentro de las 6 a 8 semanas de cumplimiento de tratamiento neoadyuvante) y si era menor al 20% recibían tratamiento con RT + QT preoperatoria. Luego de la cirugía, si R0 completaban FOLFOX por 6, y si eran R1 o R2 RT más QT (si no la habían recibido) y FOLFOX por 4. En cuanto a los criterios de exclusión se destaca que no podían ser T4 ni presentar 4 o más ganglios comprometidos.

En cuanto a las características de los pacientes, no hubo diferencias entre grupos: edad mediana 60 años; sexo masculino 62 %. Estadio T clínico aprox: cT3 68%, cT4a 27 %. Estadio N clínico aprox: cN0 29%, cN2 25 %. Distancia del margen anal aprox: 5-10 cm 55%, ≤ 5 cm 40%. Invasión venosa extramural (EMVI) positiva: 20 %.

El objetivo primario fue la SVLRR a 3 años (margen de no inferioridad del HR: 1,6). Los objetivos secundarios fueron SVLE, SVG y perfil de EA a 3 años. Con una mediana de seguimiento de 48 meses, la SVLRR a 3 años fue 96,3% (nCT) vs. 97,4% (nCRT) (HR 1,40; IC 95% 0,53-3,68), no se confirmó la no inferioridad ya que el límite superior del IC superó el margen preespecificado de 1.6, aunque las cifras absolutas de recurrencia fueron muy bajas en ambos grupos. La SVLE a 3 años fue similar (89,2% vs. 87,9%; HR 0,88; IC 95% 0,54-1,44), al igual que la SVG (95,0% vs. 94,1%; HR 0,86; IC 95% 0,42-1,76). En un análisis exploratorio post-hoc por subgrupos de riesgo (bajo riesgo tipo PROSPECT vs. alto riesgo T4a/N2), los resultados fueron consistentes entre ambos, sin interacción significativa ($p=0,505$). Los EA agudos no mostraron diferencias significativas entre grupos. Los EA crónicos (>1 año) grado 2-4 fueron significativamente menores con quimioterapia sola (16,0% vs. 26,3%; $p=0,002$), al igual que la proctitis (33,6% vs. 41,7%; $p=0,049$).

El estudio FOWARC (J Clin Oncol. 2019;37(34):3223) fue un ensayo fase III, multicéntrico, abierto, randomizado 1:1:1, realizado en 15 centros de China, que comparó tres estrategias neoadyuvantes en pacientes de 18 a 75 años con adenocarcinoma de recto en estadio clínico II-III candidatos a cirugía curativa: A) fluorouracilo/leucovorina infusional más radioterapia (46-50,4 Gy), B) mFOLFOX6 (con agregado de oxaliplatino 85 mg/m²) más radioterapia, o C) mFOLFOX6 exclusivo, sin radioterapia obligatoria; seguidos de cirugía y quimioterapia adyuvante con el mismo esquema.

El objetivo primario fue la SLE a 3 años. Los objetivos secundarios incluyeron recidiva locorregional, SVG y calidad de vida. A diferencia de PROSPECT (que excluyó todo T4, a los tumores a 3 mm o menos del margen radial) y de CONVERT (que excluyó específicamente T4b y exigió que la MRF estuviera indemne por RM), FOWARC incluyó a la población de mayor riesgo anatómico entre los tres ensayos, sin exigir evaluación de la MRF: aproximadamente 8-9% cT4b y 26-27% cT4a por brazo, con 72-82% de los pacientes en estadio clínico III. Se randomizaron 495 pacientes (165 por brazo). Las características basales estuvieron balanceadas entre los tres grupos: edad media 52-54 años, aproximadamente 65% varones, mayoría con tumores cT3-cT4 y 72-82% en estadio clínico III. La tasa de respuesta patológica completa (RPC) fue mayor con mFOLFOX6 más radioterapia (27,5%) frente a fluorouracilo más radioterapia (14,0%) y mFOLFOX6 exclusivo (6,5%). Con una mediana de seguimiento de 45,2 meses, no se observaron diferencias significativas en el objetivo primario: la SLE a 3 años fue 72,9% (fluorouracilo + RT), 77,2% (mFOLFOX6 + RT) y 73,5% (mFOLFOX6 solo) ($p=0,709$). Tampoco hubo diferencias en recidiva locorregional a 3 años (8,0% vs. 7,0% vs. 8,3%; $p=0,873$) ni en SVG a 3 años (91,3% vs. 89,1% vs. 90,7%; $p=0,971$). En un análisis estadio ypTNM posquirúrgico resultó el principal factor pronóstico: en pacientes con RPC, la SLE, la recidiva locorregional y la SVG a 10 años fueron 84,3%, 3,0% y 92,4% respectivamente, con deterioro progresivo en ypI, ypII y ypIII ($p<0,0001$ para SLE y SVG; $p=0,0059$ para recidiva) (J Clin Oncol. 2025;43(6):633). Estos resultados deben interpretarse considerando que FOWARC no fue diseñado como un ensayo de no inferioridad y no estableció un margen preespecificado para demostrar que mFOLFOX6 sin RT conservara la eficacia de la RT/QT. Por lo tanto, la ausencia de diferencias estadísticamente significativas entre los brazos no permite concluir formalmente equivalencia o no inferioridad. Asimismo, el análisis según estadio ypTNM es posoperatorio y debe considerarse generador de hipótesis, ya que no permite identificar prospectivamente antes del tratamiento qué pacientes podrán omitir la RT de manera segura.

Por lo tanto, en pacientes seleccionados con cáncer de recto localmente avanzado pMMR/MSS; cT2N1, cT3N0 o cT3N1, con fascia mesorrectal indemne en la RM de pelvis, a ≥ 3 mm del margen circunferencial de resección y candidatos a cirugía con preservación esfínter, la QT neoadyuvante con FOLFOX o CAPOX, seguida de reestadificación y uso selectivo de RT/QT según la respuesta, puede considerarse una alternativa aceptable a la quimiorradioterapia neoadyuvante convencional.

En PROSPECT, esta estrategia no comprometió la SLE, la SVG ni el control local y permitió evitar la RT en aproximadamente el 90% de los pacientes adecuadamente seleccionados. Sin embargo, ambos tratamientos presentan perfiles de toxicidad diferentes: la QT con FOLFOX se asoció con mayor toxicidad aguda grado ≥ 3 y neuropatía, mientras que la RT/QT produjo más diarrea y se relaciona con potenciales efectos adversos pélvicos tardíos. CONVERT y FOWARC aportan resultados que sugieren la posibilidad de omitir la RT en pacientes seleccionados. No obstante, CONVERT no confirmó la no inferioridad para su objetivo primario, y los resultados en pacientes cT4a o cN2 proceden de análisis exploratorios. FOWARC tampoco fue diseñado para demostrar no inferioridad. En consecuencia, estos estudios no justifican omitir la RT en pacientes con enfermedad de alto riesgo.

Ninguno de estos ensayos comparó la QT neoadyuvante sin RT vs. tratamiento neoadyuvante total, por lo que en pacientes de alto riesgo pensamos que la omisión de la RT no es conducta a considerar.

Característica	FOWARC Deng 2019, N=495, fase III	PROSPECT Schrag 2023, =1128, NI	CONVERT Mei 2026, N=663, NI
Población / riesgo	cII-III (cT3-4 o N+); alto riesgo no delimitado	Riesgo intermedio: cT2N1, cT3N0-1. Excluyó T4 y N2	cT2N1 o cT3-4a, MRF libre. Incluyó T4a 27%, N2 25%, EMVI 20%
Brazo experimental	mFOLFOX6 solo (sin RT)	mFOLFOX6 x6 (± CRT selectiva de rescate)	CAPOX x4
Endpoint primario	SLE (sin diseño de NI)	SLE, no inferioridad (margen HR 1,29)	SVLRR 3 años, no inferioridad (margen HR 1,60)
Objetivo primario	Sin diferencia entre brazos	SLEa 5a 80,8 vs 78,6% (HR 0,92): NO inferior	SVLRR 96,3 vs 97,4% (HR 1,40; IC 0,53-3,68): NI NO confirmada
Control locorregional	Bajo; sin diferencia	Recurrencia local 1,8 vs 1,6%	SVLRR a 3 años 96,3 vs 97,4%
Sobrevida global	Sin diferencia	89,5 vs 90,2% (HR 1,04)	95,0 vs 94,1% (HR 0,86)
pCR	FOLFOX solo 6,6% vs FOLFOX-RT 27,5%	21,9 vs 24,3%	11,0 vs 13,8% (p=0,33)
Toxicidad crónica / calidad de vida	No reportada en detalle	A 12 m FOLFOX mejor en función sexual, fatiga y neuropatía; sin dif. global (Basch 2023)	Crónica G2-4 menor con QT (16,0 vs 26,3%); menos proctitis (33,6 vs 41,7%)
Seguimiento (mediana)	Aprox 6 años	58 meses	48 meses
Cruzamiento a RT	RT de acuerdo a criterio médico (8 recibieron)	9,1% de FOLFOX recibió CRT (por tener TRO menor al 20% o ser R1-R2 en cirugía)	RT si progresión lesional (4 pacientes)
¿Probó lo que afirma?	No (no diseñado como NI)	Sí, en riesgo intermedio	No (NI no alcanzada)
Falencia / conclusión	Generador de hipótesis; recurrencia local global alta; variabilidad quirúrgica	Válido solo en riesgo intermedio; brazo no puro (9% rescate); sin update de eficacia largo plazo	Falló el objetivo primario

Cáncer CCR metastásico:

Actualización del estudio CAIRO



First-Line Systemic Treatment for Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases

Post Hoc Analysis of the CAIRO5 Randomized Clinical Trial

Marinde J. G. Bond, MD; Karen Bolhuis, MD; Olaf J. L. Loosveld, MD; Jan Willem B. de Groot, MD; Helga Droogendijk, MD; Helgi H. Helgason, MD; Mathijs P. Hendriks, MD; Joost M. Klaase, MD; Geert Kazemier, MD; Mike S. L. Liem, MD; Arjen M. Rijken, MD; Cornelis Verhoef, MD; Johannes H.W. de Wilt, MD; Koert P. de Jong, MD; Michael F. Gerhards, MD; Martinus J. van Amerongen, MD; Marc R.W. Engelbrecht, MD; Krijn P. van Lienden, MD; John J. Hermans, MD; I. Quintus Molenaar, MD; Dirk J. Grünhagen, MD; Bart de Valk, MD; Brigitte C. M. Haberkorn, MD; Emile D. Kerver, MD; Frans Erdkamp, MD; Robbert J. van Alphen, MD; Daniëlle Mathijssen-van Stein, MD; Aysun Komurcu, Msc; Anne M. May, PhD; Rutger-Jan Swijnenburg, MD; Cornelis J. A. Punt, MD; for the Dutch Colorectal Cancer Group

Primera línea en CCR con metástasis hepáticas inicialmente irresecable

FASE III

ABIERTO

ALEATORIZADO

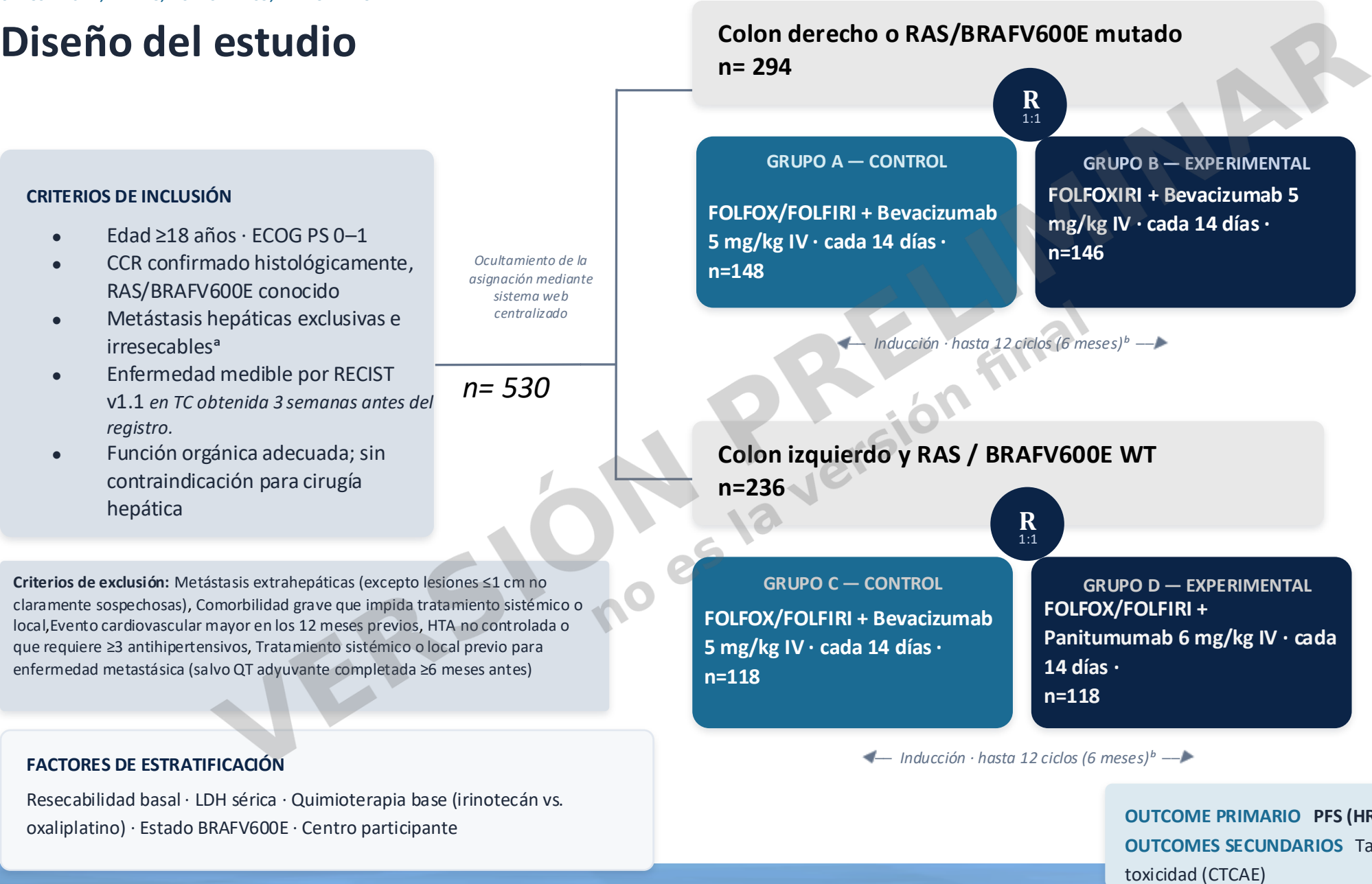
MULTICÉNTRICO (46 NL + 1 BE)

M.J.G. Bond, K. Bolhuis, O.J.L. Loosveld, et al., por el Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG)

Actualización de supervivencia global: Bond MJG et al. JAMA Oncol 2025;11:36–45 (online nov 2024) · doi:10.1001/jamaoncol.2024.5174

NCT02162563 · Patrocinador: Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG) · Financiamiento: becas científicas irrestrictas de Roche y Amgen

Diseño del estudio



HIPÓTESIS DEL ENSAYO

- FOLFOXIRI + bevacizumab mejorará la PFS frente a FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab

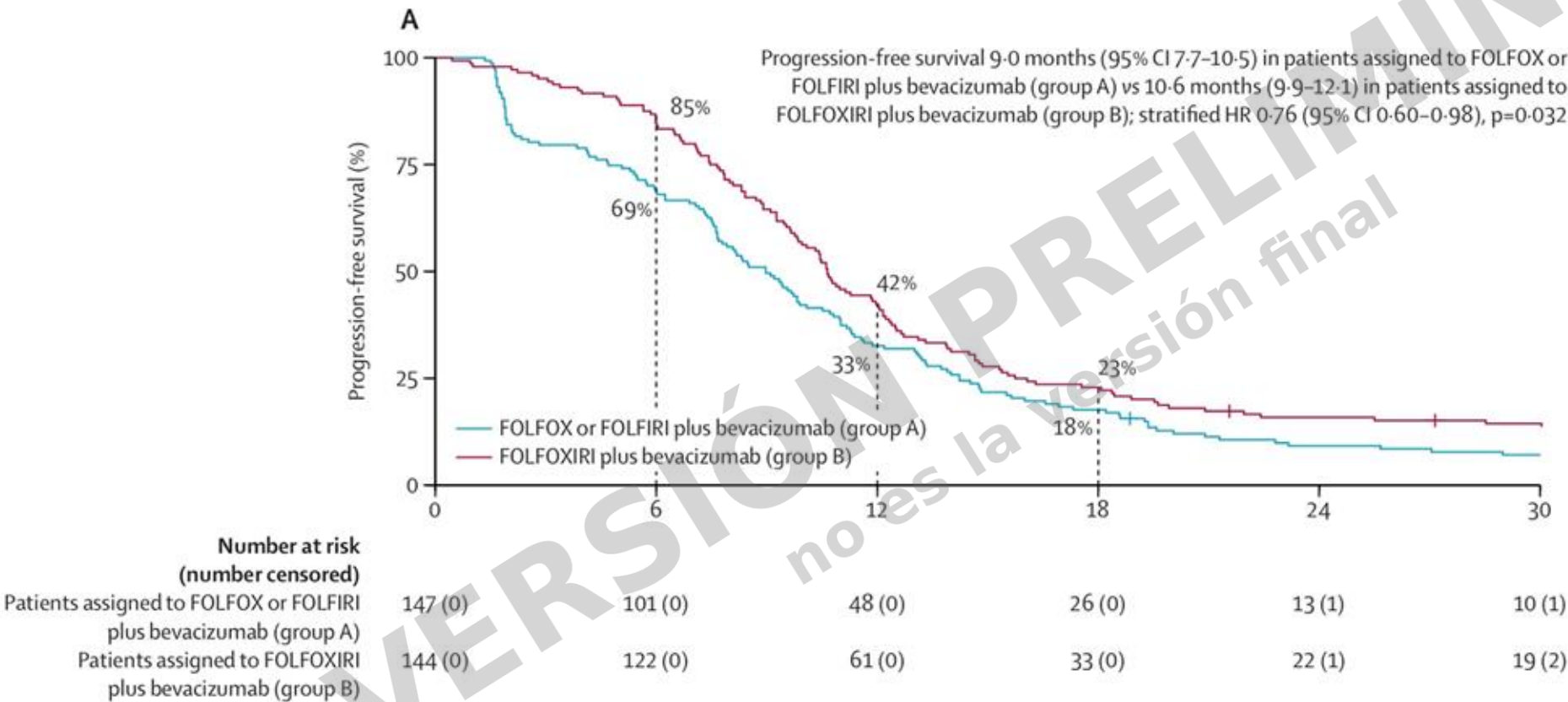
- FOLFOX/FOLFIRI + panitumumab mejorará la PFS frente a FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab

a. Confirmadas por panel central de cirujanos hepáticos y radiólogos, ciego al tratamiento asignado.

b. O hasta progresión / toxicidad inaceptable. Bevacizumab se suspende ≥5 semanas antes de cirugía planificada; tras resección, QT adyuvante sin fármaco dirigido hasta completar 6 meses perioperatorios; si persiste irresecable, mantenimiento con 5-FU/ácido folínico + fármaco dirigido asignado.

Supervivencia libre de progresión (PFS) — Grupos A vs B

Mediana de seguimiento 51.1 meses



9.0 vs 10.6
meses (mediana PFS)
A vs B

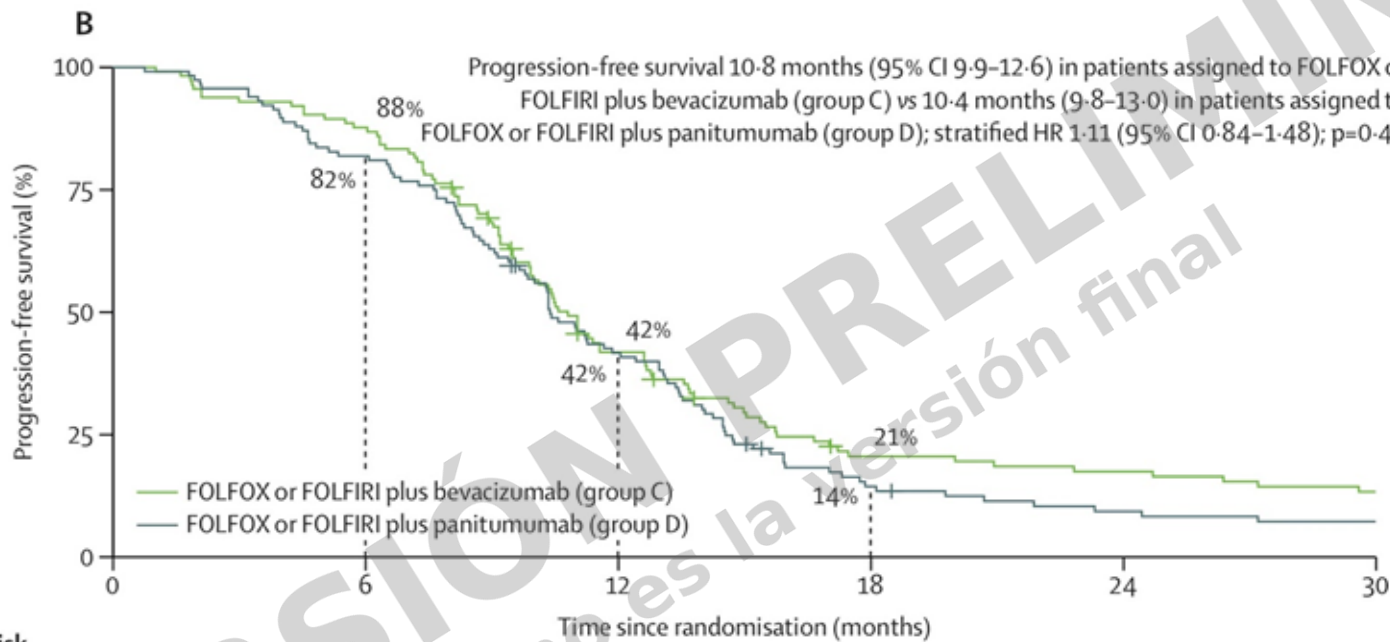
HR 0.76
IC95% 0.60–0.98 · p=0.032

- Diferencia absoluta de mediana: 1.6 meses
- 271 eventos (140 en A, 131 en B)
- PFS a 6 meses: 69% (A) vs 85% (B)
- PFS a 18 meses: 33% (A) vs 42% (B)
- PFS a 24 meses: 18% (A) vs 23% (B)

Beneficio estadísticamente significativo pero de magnitud absoluta modesta; el IC95% del HR roza el límite superior de significación (0.98).

Supervivencia libre de progresión (PFS) — Grupos C vs D

Mediana de seguimiento 49.9 meses



	Number at risk (number censored)					
Patients assigned to FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (group C)	114 (0)	100 (0)	45 (4)	20 (7)	17 (7)	13 (7)
Patients assigned to FOLFOX or FOLFIRI plus panitumumab (group D)	116 (0)	95 (0)	47 (2)	15 (4)	9 (5)	7 (5)

10.8 vs 10.4

meses (mediana PFS)

A vs B

HR 1.11

IC95% 0.84–1.48, p=0.46

- 205 eventos (99 en C, 106 en D)
- Resultado inequívocamente negativo: el HR >1.0 sugiere una tendencia no significativa desfavorable para panitumumab

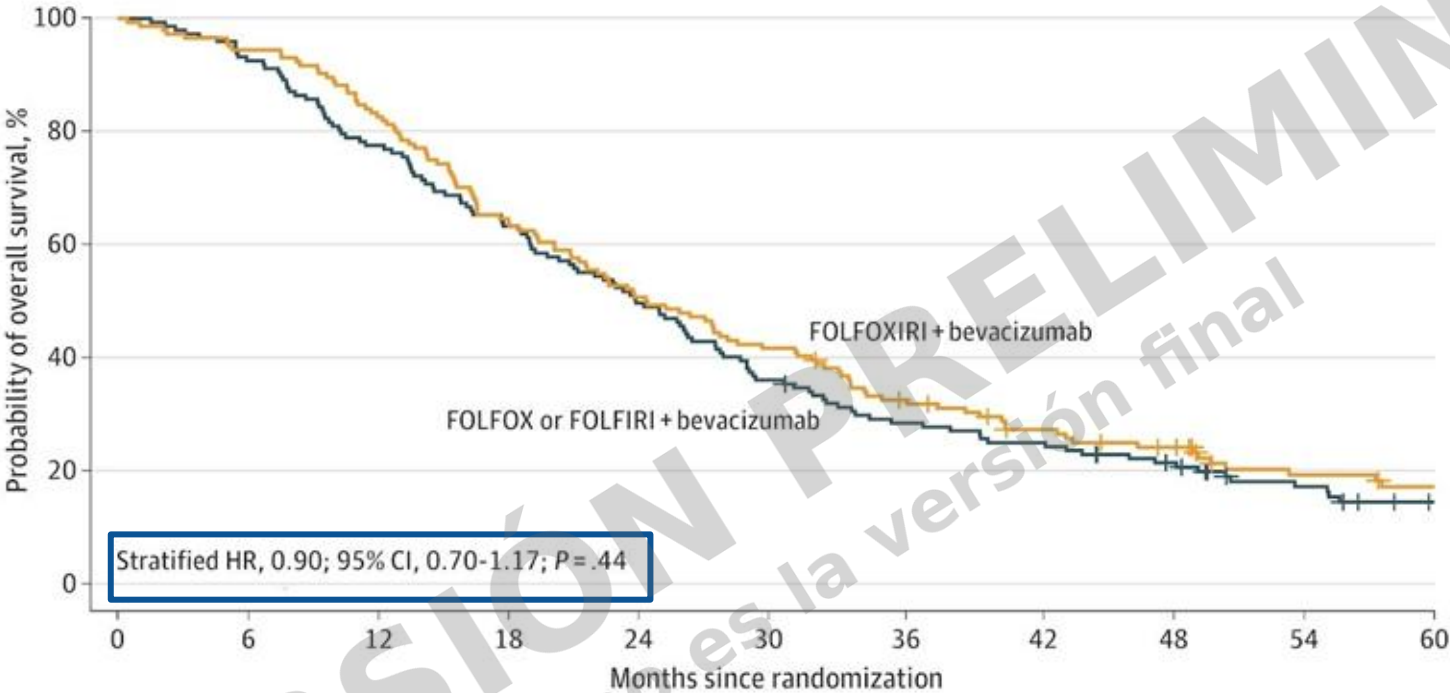
No se observa ningún beneficio de panitumumab sobre bevacizumab en la PFS

Estudio cerrado prematuramente por futilidad tras recomendación del comite de monitorización (marzo 2022) luego de los resultados desfavorables de un análisis intermedio planificado al ~50% de eventos para ambas comparaciones.

Sobrevida global (OS): Grupo A vs Grupo B

Mediana de seguimiento 62.4 meses

A Right-sided and/or RAS or BRAF^{V600E}-mutated primary tumors



23.6 meses

GRUPO A — FOLFOX/FOLFIRI + Bev
IC95% 20.1–27.5 meses

24.1 meses

GRUPO B — FOLFOXIRI + Bev
IC95% 21.0–30.9 meses

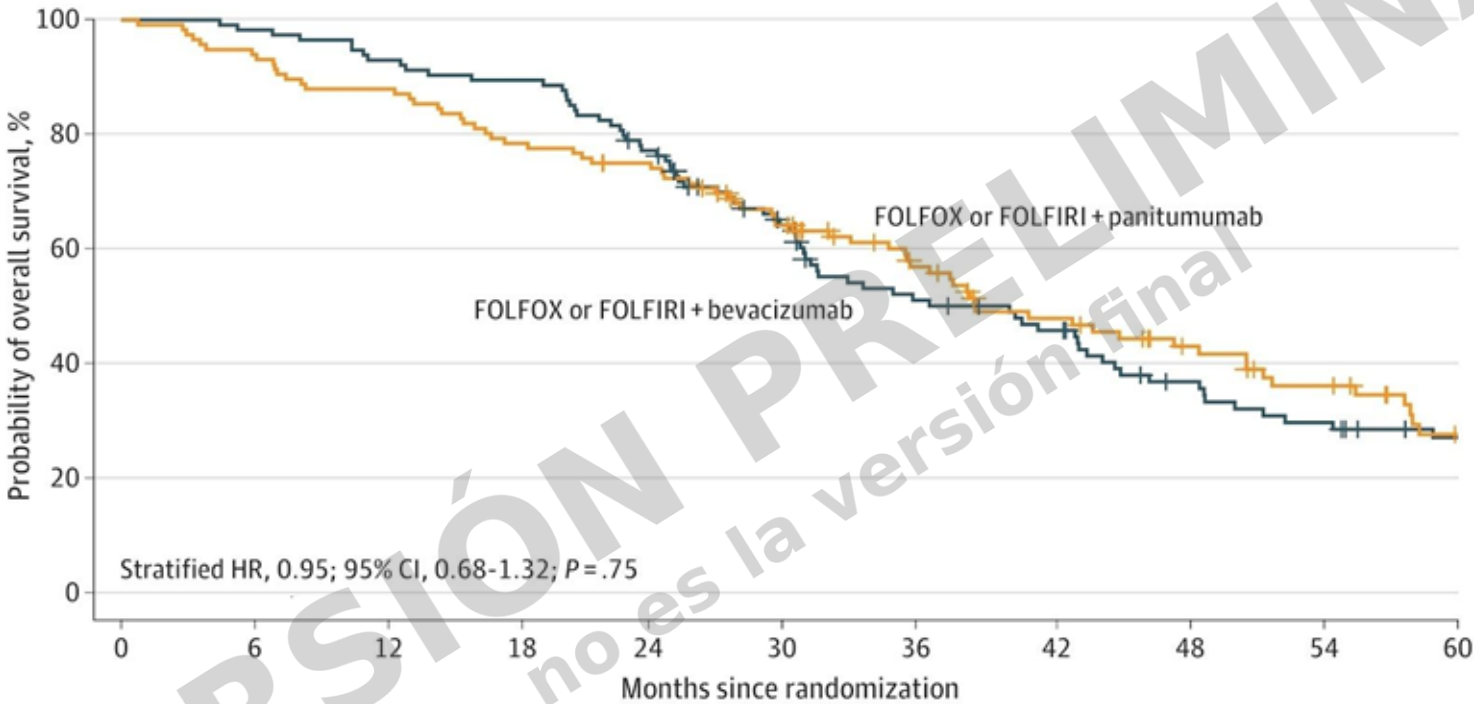
No. at risk (No. censored)											
FOLFOX or FOLFIRI + bevacizumab	147 (0)	136 (0)	114 (0)	93 (0)	72 (2)	53 (0)	41 (1)	36 (1)	28 (4)	19 (8)	12 (12)
FOLFOXIRI + bevacizumab	144 (0)	136 (0)	119 (0)	91 (0)	73 (0)	60 (0)	44 (2)	35 (5)	29 (7)	19 (12)	16 (13)

- El beneficio en PFS y en tasa de resección de FOLFOXIRI-bevacizumab no se tradujo en ventaja significativa de OS (HR 0.90; IC95% 0.70–1.17; p=0.44)
- El tratamiento local (resección/ablación) marcó una diferencia muy superior en OS dentro de cada brazo que el propio régimen de inducción — el determinante pronóstico dominante
- Mortalidad total al momento del análisis: 219/291 (75%) en grupos A y B en conjunto

Sobrevida global (OS): Grupo C vs Grupo D

Mediana de seguimiento 60.8 meses

B Left-sided and RAS and BRAF^{V600E} wild-type primary tumors



No. at risk (No. censored)

FOLFOX or FOLFIRI + bevacizumab	114 (0)	112 (0)	106 (0)	102 (0)	87 (1)	65 (8)	50 (11)	43 (13)	31 (17)	25 (17)	19 (21)
FOLFOX or FOLFIRI + panitumumab	116 (0)	109 (0)	102 (0)	91 (0)	84 (2)	68 (7)	53 (15)	41 (19)	32 (24)	25 (26)	15 (31)

39.9 meses

GRUPO C — FOLFOX/FOLFIRI + Bev
IC95% 30.7–44.6 meses

38.3 meses

GRUPO D — FOLFOX/FOLFIRI +
Panitumumab
IC95% 35.3–51.3 meses

Sin diferencia atribuible a panitumumab vs bevacizumab en OS (C vs D). El tratamiento local vuelve a ser el principal determinante pronóstico dentro de cada brazo. Mortalidad total: 125/230 (54%) — datos con menor madurez que A vs B.

Tratamientos posteriores

Table 2. Systemic Treatment on First Progression or Recurrence

Outcome	No. (%)							
	Patients with a right-sided and/or RAS or BRAF ^{V600E} -variant tumor				Patients with a left-sided and RAS and BRAF ^{V600E} wild-type tumor			
	FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (n = 147)		FOLFOXIRI plus bevacizumab (n = 144)		FOLFOX or FOLFIRI plus bevacizumab (n = 114)		FOLFOX or FOLFIRI plus panitumumab (n = 116)	
	Prior no or incomplete local treatment (n = 94)	Prior complete local treatment (n = 53)	Prior no or incomplete local treatment (n = 70)	Prior complete local treatment (n = 74)	Prior no or incomplete local treatment (n = 48)	Prior complete local treatment (n = 66)	Prior no or incomplete local treatment (n = 49)	Prior complete local treatment (n = 67)
Alive without progression or recurrence	1 (1)	6 (11)	0	12 (16)	1 (2)	10 (15)	1 (2)	4 (6)
Death without progression or recurrence	4 (4)	0	10 (14)	3 (4)	1 (2)	0	5 (10)	1 (1)
Progression or recurrence	89 (95)	47 (89)	60 (86)	59 (80)	46 (96)	56 (85)	43 (88)	62 (93)
Any systemic treatment on progression or recurrence	77 (87)	31 (66)	47 (78)	37 (63)	42 (91)	43 (77)	34 (79)	47 (76)
Use of drugs in patients on progression or recurrence								
Fluoropyrimidine	61 (69)	26 (55)	40 (67)	32 (54)	36 (78)	38 (68)	27 (63)	44 (71)
Oxaliplatin	24 (27)	13 (28)	18 (30)	22 (37)	19 (41)	17 (30)	12 (28)	25 (40)
Irinotecan	62 (70)	19 (40)	22 (37)	21 (36)	34 (74)	30 (54)	29 (67)	35 (56)
Trifluridin/tipiracil	19 (21)	10 (21)	18 (30)	12 (20)	10 (22)	10 (18)	10 (23)	12 (19)
Anti-EGFR treatment	4 (4)	2 (4)	5 (8)	2 (3)	33 (72)	30 (54)	15 (35)	29 (47)
Bevacizumab	32 (36)	14 (30)	27 (45)	18 (31%)	14 (30)	18 (32)	25 (58)	31 (50)
Other systemic treatment	5 (6)	4 (9)	3 (5)	7 (12)	4 (9)	3 (5)	2 (5)	3 (5)

Abbreviations: FOLFIRI, folinic acid, fluorouracil, and irinotecan; FOLFOX, folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin; EGFR, epidermal growth factor receptor.

El protocolo recomendaba que los pacientes con tumor RAS/BRAF wild-type y tumor izquierdo (grupos C y D) recibiesen, al progresar, el fármaco dirigido no utilizado en primera línea (es decir, que los pacientes del grupo C recibiesen panitumumab y los del D recibiesen bevacizumab). Para los grupos A y B, se recomendaba cambio del esquema de quimioterapia con continuación o discontinuación de bevacizumab.

Conclusiones de los autores:

Actualización 2025:

Los resultados a largo plazo del ensayo clínico aleatorizado CAIRO5 respaldan el uso de FOLFOX/FOLFIRI más bevacizumab en pacientes con metástasis hepáticas de cáncer colorrectal inicialmente irresecables. Este hallazgo fue independiente del estado de la variante RAS/BRAFV600E y de la lateralidad del tumor.

Implicancia clínica: la quimioterapia en base a **FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab se mantiene como base del tratamiento en el contexto de conversión hepática**. FOLFOXIRI-bevacizumab es una opción a considerar en pacientes seleccionados (buen PS, sin comorbilidad relevante) con tumor derecho o RAS/BRAF mutado en quienes maximizar la conversión a resecabilidad es el objetivo, ponderando el aumento de toxicidad y el beneficio magro de 1,6 meses en SLP.

Agregar panitumumab en lugar de bevacizumab no mejoró la SLP (HR 1.11), la tasa de resección completa (58% vs 58%) ni la SG (HR 0.95), pese a una TRO mayor (80% vs 53%)

2. Enfermedad irresecable de inicio, pero potencialmente resecable luego de tratamiento de inducción / conversión

Quimioterapia de inducción con planes para enfermedad diseminada realizando evaluación precoz de la respuesta. De convertirse en resecable, cirugía del tumor primario y las metástasis, de no ser resecable se continuará con tratamiento paliativo sistémico. En cuanto a la enfermedad irresecable pero potencialmente convertible se recomienda la realización de tratamiento sistémico de conversión en base planes utilizados en la enfermedad diseminada irresecable con buena tasa de respuesta (FOLFOX/XELOX, FOLFIRI/XELIRI, asociados a Bevacizumab, o FOLFIRI asociado a cetuximab en los casos con KRAS salvaje) (Lancet Oncol 2010, 11; 38, Ann Surg 2004;240: 644; Ann Oncol, 2004, 15; 933). La valoración imagenológica debe realizarse cada 2 o 3 ciclos para definir la mejor oportunidad quirúrgica una vez se logre la conversión (J Clin Oncol 24:3939-3945).

o Enfermedad RAS mutado con metástasis hepáticas exclusivas

El estudio BECOME estudio el beneficio de adicionar Bevacizumab a mFOLFOX6 en pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico a hígado (irresecable) con RAS mutado como primera línea en pacientes sin tratamiento sistémico previo (vírgenes a tratamiento). Se analizaron 241 pacientes (121 en brazo experimental y 120 en brazo control). El objetivo primario fue la tasa de conversión de resecabilidad de las lesiones hepáticas.

El brazo experimental consistía en mFOLFOX6 + bevacizumab cada 2 semanas con evaluación de respuesta cada 4 ciclos hasta alcanzar posibilidad de márgenes negativos sin compromiso funcional y con límite de preservación hepático de hasta 30%. La cirugía se llevaba a cabo en cualquier momento en que el equipo multidisciplinario consideraba pertinente con un máximo de 12 ciclos de tratamiento. En caso de enfermedad estable se rechazaba la opción quirúrgica y se procedía a mantenimiento con 5FU/Bevacizumab en el brazo experimental o 5FU en el brazo control. En aquellos pacientes que eran resecados antes de los cumplir con los 12 ciclos de tratamiento sistémico, una vez recuperado del procedimiento de resección se procedía a continuar con tratamiento sistémico precisamente iniciado hasta completar los 12 ciclos. Los resultados mostraron tasa de resección R0 de hasta 22.3% en el brazo con bevacizumab y 5.8% en el brazo control ($p < 0.001$). Las tasas de respuesta mostraron una respuesta completa de 0.8 vs 0.8%, respuesta parcial de 53.7% vs 35.8%, enfermedad estable en 31.4% vs 28.3%, con una respuesta objetiva de 54.5% vs 36.7% en brazo experimental con bevacizumab vs brazo control respectivamente ($p < 0.001$).

La sobrevida global tuvo impacto alcanzando una media de 25.7m en brazo experimental y 20.5m en brazo control (HR 0.71, 95% CI 0.52–0.97; $p < 0.031$). Mientras que la SLP media fue de 9.5m vs 5.6m, brazo experimental vs control respectivamente (HR 0.49, 95% CI 0.38–0.65; $p < 0.001$). Los eventos adversos más comunes en el brazo experimental fueron hemorragia, hipertensión y proteinuria. La incidencia de EA grado 3 o mayores fue de 39.7% en brazo experimental vs 26.7% en brazo control (J Clin Oncol. 2020 Sep 20;38(27):3175-3184).

El estudio BECOME ofrece evidencia sólida de que en pacientes con enfermedad metastásica irresecable hepática exclusiva y perfil RAS mutado el uso de mFOLFOX6 + Bevacizumab es una opción viable que en manos de un equipo multidisciplinario puede alcanzar a resección R0 de la enfermedad hepática con impacto en beneficio en sobrevida global y libre de progresión.

El estudio de fase III CAIRO5 (Lancet Oncol 2023; 24: 757–71) evalúa de forma prospectiva diferentes regímenes de inducción en pacientes con CCR y metástasis hepáticas inicialmente irresecables. Se incluyeron 530 pacientes con estado mutacional RAS/BRAFV600E conocido, PS 0-1, metástasis hepáticas irresecables de inicio, vírgenes de tratamiento. La mediana del número de metástasis hepáticas colorrectales fue de 12 en cada brazo de estudio, 80-90% tenían metástasis sincrónicas y potencialmente resecables.

Un total de 294 pacientes con tumores de colon derecho o con mutaciones en RAS y/o BRAFV600E fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir

- 1) FOLFOX o FOLFIRI más bevacizumab (según preferencia del paciente; el 90% eligió FOLFOX) (grupo A)
- 2) FOLFOXIRI más bevacizumab (grupo B).

El 60% tenían cáncer de colon izquierdo, 86% de los pacientes tenían mutaciones RAS y 7% mutaciones BRAF.

Un total de 236 pacientes con tumores de colon izquierdo y RAS y BRAFV600E salvaje fueron aleatorizados (1:1) a recibir

- 1) FOLFOX/FOLFIRI (por preferencia del paciente) más bevacizumab (brazo C)
- 2) FOLFOX/FOLFIRI (por preferencia del paciente) mas panitumumab (brazo D).

Los pacientes recibieron hasta 12 ciclos seguidos de tratamiento QT y bevacizumab o panitumumab según correspondiera. El objetivo primario del estudio fue la SVLP. Los objetivos secundarios fueron: tasa de resección R0-1, SVG, TRO y la toxicidad. En marzo 2022 los grupos C y D se cerraron prematuramente dado panitumumab no demostró ser superior y se asoció a mayor toxicidad.

Con un seguimiento mediano de 50 meses, la mediana de SVLP fue de 9 meses en el grupo A vs. 10.6 meses en el grupo B (HR 0.76 IC 95% 0.6-0.98; p=0.032) y de 10.8 meses en el grupo C vs. 10.4 meses en el grupo D (HR 1.11 IC 95% 0.84-1.48; p=0.46). La TRO fue del 33% en el grupo A vs. 54% en el grupo B (p=0.0004) y del 53% en el grupo C vs. 80% en el grupo D (p<0.0001). La tasa de resección R0-1 fue del 37% en el grupo A vs. 51% en el grupo B (p=0.013) y de 58% para los grupos C y D (p=1.00). La mediana de SVLP en pacientes que recibieron tratamiento local fue significativamente mayor que en pacientes que no lo recibieron en todos los brazos de tratamiento. La SVLP no fue significativamente diferente en pacientes con resecciones R0 frente a R1. La SVLP no fue significativamente diferente entre pacientes con cáncer de colon derecho RAS/BRAFV600E mutado y los salvajes en los grupos A y B (p=0.44). En 2024 se publicaron los datos de SG (JAMA Oncol. 2025;11(1):36 –45), con una mediana de seguimiento de 60 meses la SG fue de 23.6 meses en el grupo A vs 24.1 meses en el grupo B (HR 0.90; 95% CI, 0.70-1.17; P = 0.44) y de 39.9 en el grupo C vs 38.3 en el grupo D (HR, 0.95; 95% CI, 0.68-1.32; P = 0.75). Los eventos de grado 3-4 más frecuentes en los grupos A y B fueron neutropenia 13% pacientes en el grupo A vs. 40% en el grupo B (p<0.0001), HTA 14% vs. 14% y diarrea 3% vs. 28 19% (p<0.0001). En los grupos C y D fueron neutropenia 25% vs. 21% (p=0.44), toxicidad cutánea 1% vs. 25% (p<0.0001), HTA 18% vs. 7% (p=0.016) y diarrea 4% vs.16% (p=0.0072). Se produjeron EA graves en 31% pacientes en el grupo A, 52% en el grupo B, 36% en el grupo C y 42% en el grupo D. Se reportaron 7 muertes relacionadas con el tratamiento en el grupo B, una en el grupo C y 3 en el grupo D.

En suma: En el escenario de CCR con metástasis hepáticas exclusivas y potencialmente resecable de cáncer de colon derecho o mutación RAS/BRAFV600E, la combinación de FOLFOXIRI más bevacizumab aumenta significativamente la SVLP, la TRO y la tasa de resección R0-1 vs. FOLFOX o FOLFIRI más bevacizumab.

En pacientes con cáncer de colon izquierdo y RAS/BRAFV600E salvaje no se observó ningún beneficio en SVLP ni en la tasa de tratamiento local R0-1 con el agregado de panitumumab a FOLFOX o FOLFIRI vs. el agregado de bevacizumab, a pesar de que el agregado de panitumumab resultó en una TRO significativamente mayor, además el tratamiento con panitumumab se asoció con una mayor incidencia de EA.

Ante estos resultados FOLFOXIRI más bevacizumab debe considerarse actualmente como el régimen sistémico de inducción óptimo para pacientes con metástasis hepáticas de cáncer de colon derecho o RAS/BRAFV600E mutado inicialmente irresecables con PS 0-1. Para pacientes con cáncer colorectal izquierdo y RAS/BRAFV600E salvaje, el agregado de panitumumab no ofreció ninguna ventaja sobre bevacizumab en combinación con FOLFOX o FOLFIRI. Se aguardan los resultados en SVG para realizar una recomendación formal

Los datos maduros de SVG confirman que, pese a la ventaja en SVLP, TRO y tasa de resección R0-1, el agregado de FOLFOXIRI a bevacizumab no se traduce en beneficio SVG en pacientes con cáncer de colon derecho o RAS/BRAFV600E mutado. Del mismo modo, en pacientes con cáncer de colon izquierdo y RAS/BRAFV600E salvaje, el agregado de panitumumab tampoco demostró beneficio en SVG pese a su mayor TRO.

En suma: en pacientes con metástasis hepáticas colorrectales inicialmente irresecables el tratamiento con FOLFOX o FOLFIRI más bevacizumab constituyen una opción apropiada independientemente de la lateralidad y el perfil molecular.

En pacientes seleccionados con tumor derecho o mutación RAS/BRAF V600E, buen estado funcional y necesidad de máxima reducción tumoral, puede considerarse FOLFOXIRI más bevacizumab, teniendo en cuenta que aumenta la TRO, la SLP y la tasa de tratamiento local completo, pero no la SG, y se asocia con mayor toxicidad.