

DESPUÉS DE ESMO, ¿ALGO MÁS?: ¿QUÉ CAMBIAREMOS EL LUNES?

XVIII SIMPOSIUM BASES BIOLÓGICAS DEL CÁNCER E INNOVACIÓN TERAPÉUTICA

María del Carmen Garijo Martínez
Servicio de Oncología Médica de Complejo Asistencial de Zamora
06 de Noviembre de 2026

SIN CONFLICTOS DE INTERÉS PARA LA PREPARACIÓN DE ESTA CHARLA

PRINCIPALES ESTUDIOS EN TUMORES GASTROINTESTINALES

- CLARITY-GASTRIC 01
- HARMONI-GI1
- AZUR-1

CLARITY-GASTRIC 01: LA PREGUNTA CLÍNICA

1ª línea guiada por biomarcadores

El perfil molecular (HER2, PD-L1, MMR, CLDN18.2) decide el tratamiento inicial

Tras progresar: beneficio modesto

SG mediana < 10 m en 2L (ramucirumab + paclitaxel) y < 6 m en 3L (Irinotecán, TAS-102…)

CLDN18.2: diana accionable

Expresada en el 40–80 % según umbral

¿? En pacientes con carcinoma esófago-gástrico avanzado o metastásico **CLDN18.2-positivo** que han progresado a **≥ 1 línea previa** de tratamiento sistémico, ¿**SONESITATUG VEDOTINA** mejora la **supervivencia** frente al tratamiento estándar elegido por el investigador?

CLDN18.2+: ≥ 25 % de células tumorales con tinción membranosa (cualquier intensidad) · ADC anti-CLDN18.2 + MMAE

Alsina Maqueda M, et al. Clin Transl Oncol. 2025;27(9):3580-94. Xu RH, et al. ESMO Congress 2026, LBA7 (NCT06346392). Terán E, et al. ESMO Open. 2026;11(2):106053. Díaz del Arco C, et al. Oncol Res. 2026;34(6):14.

DISEÑO DEL ESTUDIO: CLARITY-GASTRIC 01

Estudio fase 3 global, aleatorizado, que compara la eficacia y la seguridad de SONESITATUG VEDOTINA (Sone-Ve) con el tratamiento elegido por el investigador en pacientes con carcinoma gastroesofágico (CGE) avanzado en 2L y posteriores con expresión de CLDN18.2

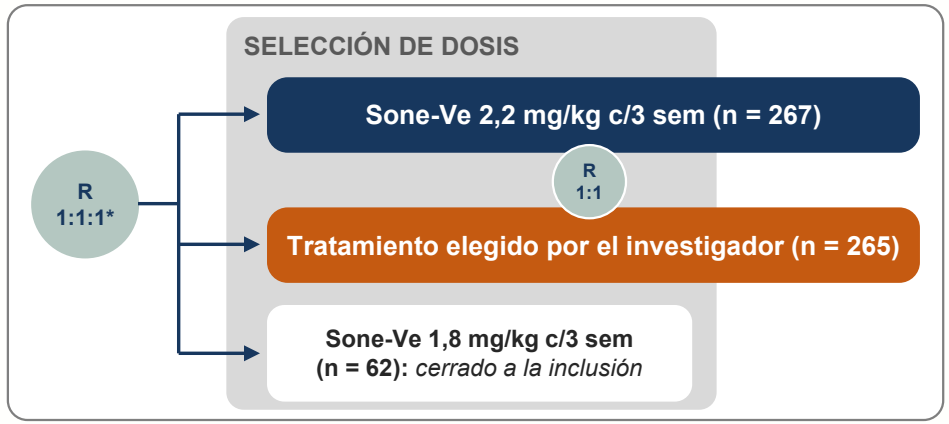
POBLACIÓN DEL ESTUDIO

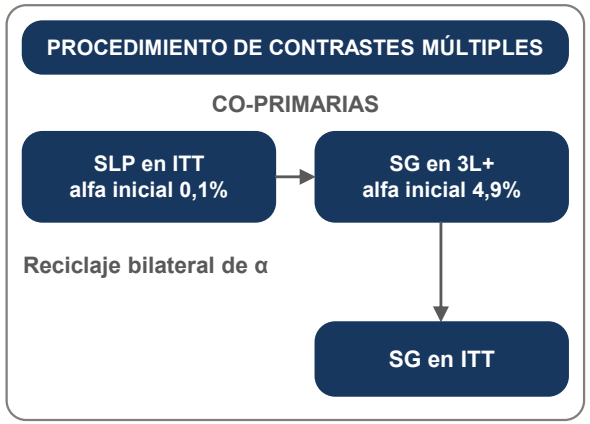
N = 594

CGE en 2L+ con expresión de CLDN18.2 (≥25% de células tumorales con tinción membranosa de cualquier intensidad)

ESTRATIFICADO POR:

- Región
- Gastrectomía previa
- Línea de tratamiento





Tratamiento elegido por el investigador

Segunda línea (2L)

- Ramucirumab + paclitaxel
- Paclitaxel (si contraindicación para ramucirumab)
- Docetaxel (si contraindicación para ramucirumab)

Tercera línea o posteriores (3L+)

- Irinotecán
- TAS-102 (excepto China)
- Apatinib (solo China)

OBJETIVOS

CO-PRIMARIOS

- SG (3L+)†
- SLP por BICR (ITT [todos 2L+])‡

SECUNDARIO PRINCIPAL

- SG (ITT)

SECUNDARIOS / EXPLORATORIOS ADICIONALES

- SLP por BICR (3L+)
- TRO y DR por BICR (ITT, 3L+)
- Seguridad
- SG según expresión de CLDN18.2 (ITT)
- SLP, TRO y DR por investigador (ITT, 3L+)
- SG en subgrupos preespecificados (ITT, 3L+)

Modificado de : Xu RH, et al. CLARITY-Gastric01. ESMO Congress 2026.

OBJETIVOS CO-PRIMARIOS DE CLARITY-GASTRIC 01

SG en 3L+

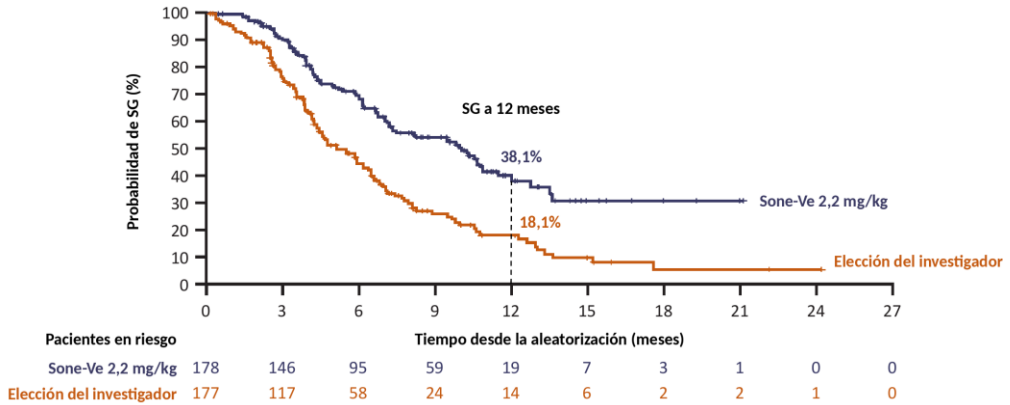
≥2 líneas previas · n = 178 vs 177 · α inicial 0,049

HR (IC 95%)

0,47 (0,36–0,62)

p < 0,000001

mSG: 10,0 (7,2-11,4) vs **5,0 (4,2-6,4)** meses



SLP por BICR en ITT

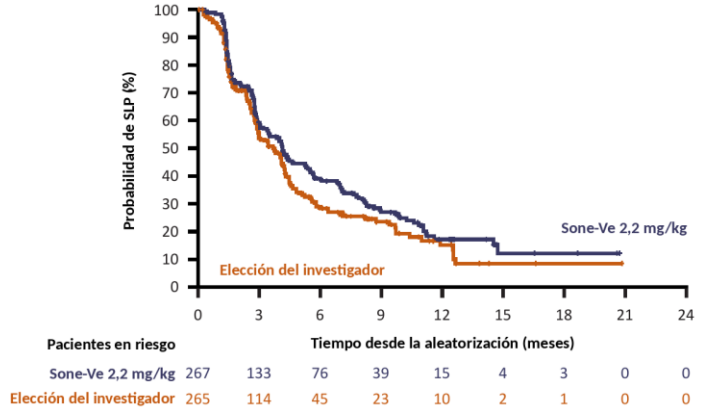
≥1 línea previa · n = 267 vs 265 · α inicial 0,001

HR (IC 95%)

0,77 (0,62–0,96)

p = 0,053

mSLP: 4,2 (3,5-5,3)vs **3,8** (3,0-4,2)meses



Análisis de SLP complementarios

SLP por BICR en 3L+

HR 0,56 (0,43–0,74)

4,1 (3,0-5,3) vs 2,7 (2,4-3,0) meses

SLP por investigador en ITT

HR 0,59 (0,48–0,73)

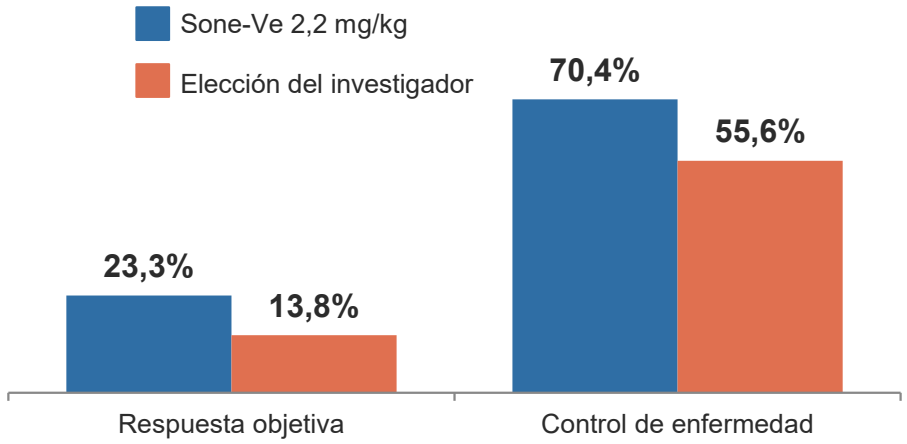
4,4 (3,8-5,7) vs 3,0 (2,7-4,1) meses ·

Modificado de : Xu RH, et al. CLARITY-Gastric01. ESMO Congress 2026.

RESPUESTAS Y DE SEGURIDAD ESTUDIO CLARITY GASTRIC 01

TASA DE RESPUESTA

Pacientes con enfermedad medible al inicio (n = 189 por brazo)



Diferencia en respuesta objetiva
+10,2 puntos

Respuestas completas
3,7% vs **0,5%**

Mediana de duración de la respuesta*
8,5 vs **6,8** m

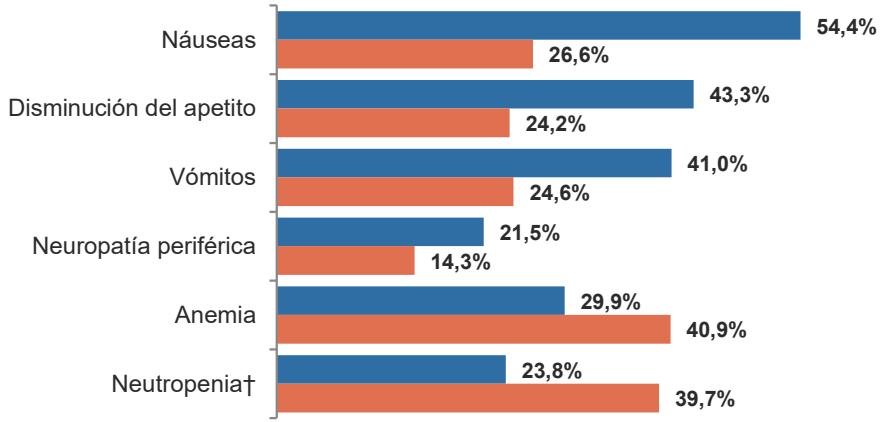
PRINCIPALES EFECTOS SECUNDARIOS

Población de seguridad (n = 261 vs 252) · exposición mediana 3,9 vs 2,1 meses

EA de grado ≥3
52,9% vs **61,1%**

EA graves
34,9% vs **31,3%**

Suspensión por EA
5,0% vs **4,4%**



Sone-Ve demuestra mayor tasa de respuesta y de control de la enfermedad con un perfil de toxicidad aceptable y en ocasiones menor a las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

Modificado de : Xu RH, et al. CLARITY-Gastric 01. ESMO Congress 2026.

¿Cómo cambia mi práctica clínica?

Luz y esperanza en el cáncer gastroesofágico avanzado pretratado, un escenario en el que las opciones disponibles ofrecen resultados modestos

DE FORMA INMEDIATA

Determinar CLDN18.2 en todos los pacientes con enfermedad avanzada

Ensayo clínico como vía de acceso

Sin terapias anti-CLDN18.2 financiadas en nuestro medio

A TENER EN CUENTA

¿Resultados trasladables a nuestro medio?

Preguntas abiertas

¿Se benefician todos los pacientes por igual?

Opinión personal

¿PODEMOS MEJORAR EL RENDIMIENTO ACTUAL DE LA PRIMERA LÍNEA EN TUMORES DE VÍAS BILIARES LA O METASTÁSICOS?

EVOLUCIÓN DEL ESTÁNDAR EN PRIMERA LÍNEA

2010 ABC-02
CisGem vs gemcitabina
mSG 11,7 vs 8,1 m
HR 0,64
Se establece CisGem

2022 TOPAZ-1
+ durvalumab (PD-L1)
mSG 12,8 vs 11,5 m
HR 0,80 (0,66–0,97)
TRO 26,7% vs 18,7%

2023 KEYNOTE-966
+ pembrolizumab (PD-1)
mSG 12,7 vs 10,9 m
HR 0,83 (0,72–0,95)
TRO 28,7% vs 28,7%

NECESIDAD NO CUBIERTA

1. **Beneficio absoluto modesto:** +1,3–1,8 m en mSG; ~1 de cada 4 vivo a 24 meses
2. **Rápido deterioro a la progresión:** la primera línea es la gran oportunidad
3. **Sin biomarcador predictivo:** PD-L1 no selecciona beneficio en ningún estudio
4. **Antiangiogénicos sin éxito previo:** cediranib y ramucirumab (fase 2) negativos

PREGUNTA CLÍNICA

¿Cómo podemos mejorar el rendimiento de la quimioterapia – inmunoterapia en la primera línea?

¿Añadir **IVONESCIMAB** + CisGem prolonga la supervivencia frente al estándar actual, **durvalumab + CisGem**?

Valle J, et al. N Engl J Med 2010;362:1273-81 · Oh DY, et al. NEJM Evid 2022;1(8) · Kelley RK, et al. Lancet 2023;401:1853-65 · Zhou J, et al. ESMO 2026 (HARMONi-GI1).

DISEÑO DEL ESTUDIO HARMONI-GI1

Ivonescimab

Biespecífico anti-PD-1/VEGF.



Bloqueo PD-1: reactiva los linfocitos T antitumorales

Bloqueo VEGF: antiangiogénico; reduce la inmunosupresión del microambiente

Unión cooperativa a ambas dianas en una sola molécula

Fase 3 · aleatorizado · doble ciego · CHINA

Criterios clave

- Tumores LA o metastásicos.
- Irresecable de inicio o recurrente tras cirugía
- Sin tratamiento sistémico previo*
- ECOG 0–1

R 1:1

N=682

Ivonescimab
20 mg/kg c/3 sem
+ CisGem ×8 ciclos

Ivonescimab
c/3 sem + placebo
c/4 sem

Durvalumab
1500 mg c/3 sem
+ CisGem ×8 ciclos

Durvalumab
c/4 sem + placebo
c/3 sem

Estratificación

- Extensión: localmente avanzado vs metastásico.
- Localización.

Objetivos

Primario: SG

Secundarios clave: SLP y TRO (investigador, RECIST 1.1)

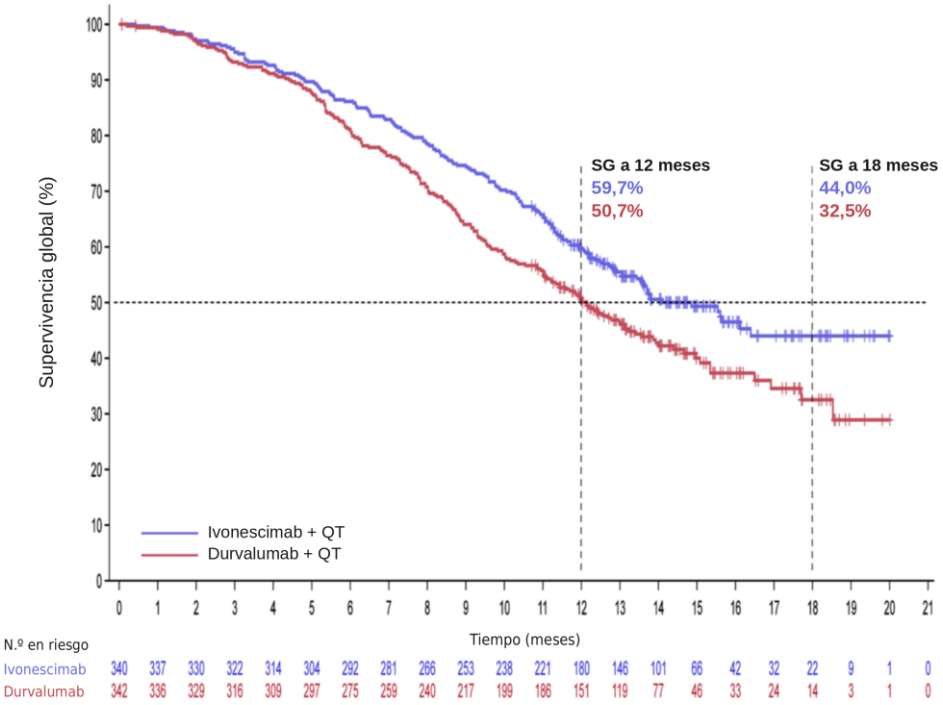
Análisis intermedio

- Intermedio: 363 eventos (81,6%); umbral p 0,0131
- El diseño indica un test multiple jerarquizado.

Modificado de : Zhou J, et al. ESMO 2026 (HARMONI-GI1).

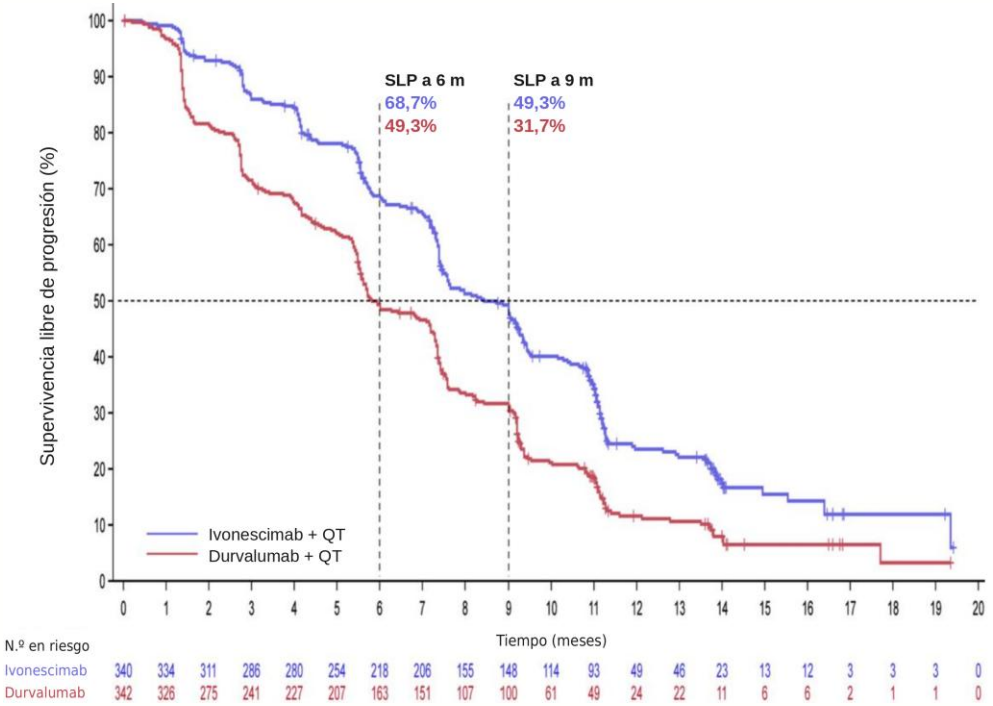
OBJETIVO PRIMARIO Y SECUNDARIO DEL ESTUDIO HARMONI-GI1

OBJETIVO PRIMARIO: SUPERVIVENCIA GLOBAL



Mediana (meses)	HR estratificado	p unilateral
14,9 vs 12,1	**0,75**	**0,0031**
IC95%: 12,9–NE / 11,0–13,4	IC95%: 0,61–0,92	

SECUNDARIO CLAVE: SUPERVIVENCIA LIBRE DE PROGRESIÓN



Mediana (meses)	HR estratificado	p unilateral
8,4 vs 5,8	**0,61**	**<0,0001**
IC95%: 7,5–9,3 / 5,6–7,2	IC95%: 0,51–0,72	

Modificado de : Zhou J, et al. ESMO 2026 (HARMONI-GI1).

CONTROL DE LA ENFERMEDAD Y PERFIL DE SEGURIDAD

OBJETIVO SECUNDARIO: TASA DE RESPUESTA OBJETIVA

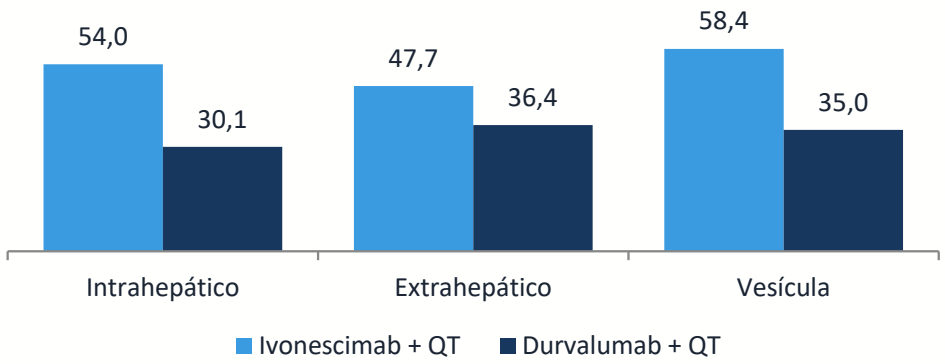
Ivonescimab + QT
53,8%
IC95%: 48,4–59,2

p < 0,0001

Durvalumab + QT
32,5%
IC95%: 27,5–37,7

Control de la enfermedad: 91,5% vs 77,8%

TRO por localización del tumor primario (%)



SEGURIDAD: EVENTOS ADVERSOS

Evento adverso	Ivonescimab + QT Todos	Ivonescimab + QT G ≥3	Durvalumab + QT Todos	Durvalumab + QT G ≥3
Hematológicos				
Neutropenia	82,0%	**54,6%**	67,8%	41,3%
Trombocitopenia	72,0%	**36,0%**	58,7%	22,1%
Leucopenia	81,4%	**34,5%**	68,7%	27,4%
Anemia	82,9%	**24,5%**	80,8%	24,5%
De clase anti-VEGF				
Proteinuria	32,2%	**2,7%**	11,8%	0,3%
Hipertensión arterial	15,0%	**5,6%**	2,4%	0,6%
Hemorragia	9,7%	**1,5%**	6,5%	1,8%
Tromboembolismo venoso	2,7%	**0,3%**	1,5%	0,3%
Inmunorrelacionados				
Hipotiroidismo	10,0%	**0,3%**	4,1%	0%
Exantema	9,1%	**0,6%**	6,2%	0,3%

Perfil de toxicidad manejable. Destacan la toxicidad hematológica y los efectos secundarios típicos de la actuación sobre VEGF.

Modificado de : Zhou J, et al. ESMO 2026 (HARMONI-GI1).

¿Cómo cambia mi práctica clínica?

Estudio con unos resultados muy prometedores: seguimos avanzando en los tumores de vías biliares LA o metastásicos con un esquema de tratamiento que supera al actual SOC de quimioterapia-inmunoterapia.

DE FORMA INMEDIATA

El estándar no cambia

CisGem + durvalumab o pembrolizumab, con **perfil molecular completo** desde el diagnóstico

Ensayo clínico como vía de acceso

Bloqueo VEGF en el punto de mira tras fracasos iniciales en estos tumores

A TENER EN CUENTA

¿Un paciente de Shanghái o de Manganeses de la Lampreana?

¿Para todos los tumores biliares?

Opinión personal

CONTEXTO Y JUSTIFICACIÓN DE AZUR-1

Tratamiento estándar actual en estadios iniciales

21–41 %

cCR con QT-RT ± cirugía

Combinación que puede alterar de forma importante la calidad de vida de los pacientes.

Subgrupo dMMR/MSI-H

5–10 %

de los tumores de recto

Menor beneficio esperado con QT-RT; se buscan alternativas que mejoren la eficacia manteniendo la QoL.

Inmunoterapia en dMMR/MSI-H

100%
(49/49)

pacientes en un estudio previo fase 2

Elevada tasa de cCR con respuestas duraderas.

AZUR-1

dMMR/MSI-H, estadio II/III

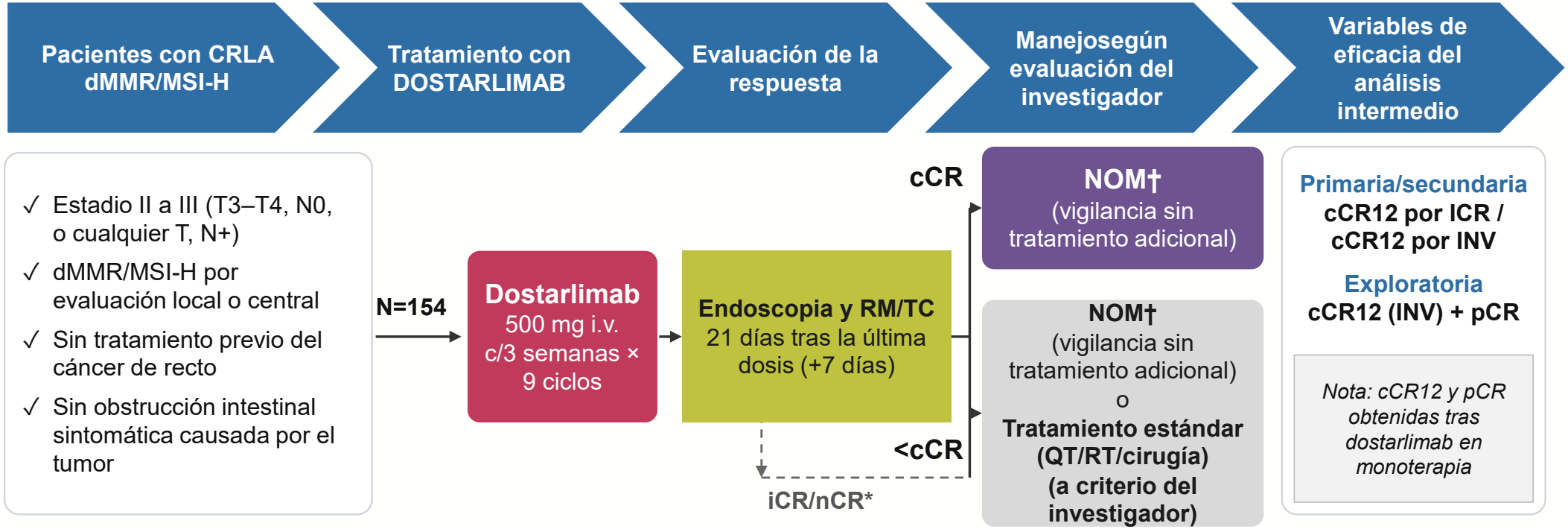
Resultados previos + necesidad de más beneficio con menor toxicidad/comorbilidad.

¿Es posible evitar el tratamiento con QT-RT ± cirugía en pacientes con CÁNCER DE RECTO estadio II/III dMMR/MSI-H empleando tratamiento neoadyuvante con inmunoterapia?

Cercek A, et al. N Engl J Med. 2022;386(25):2363-76. Cercek A, et al. N Engl J Med. 2025;392(23):2297-308.

DISEÑO DEL ENSAYO AZUR-1

Estudio multicéntrico fase 2, sin brazo comparador, de DOSTARLIMAB en monoterapia en cáncer de recto LA (estadio II/III) dMMR/MSI-H



Modificado de : Cercek A., et al. ESMO 2026 (AZUR-1).

CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA

Pacientes con enfermedad localmente avanzada: 86% en estadio III y 91% con tumores T3–T4

61,5 años
Edad mediana (rango 23–92); 42% tiene ≥65 años

62% / 38%
Varones / mujeres (95 / 59 pacientes)

71%
ECOG 0 (el 29% restante, ECOG 1)

86%
Estadio III (el 14% restante, estadio II)

Extensión tumoral

Estadio T clínico



- T1–T2 9% (14)
- T3 65% (100)
- T4 26% (40)

Ganglios clínicamente positivos (N+): **86% (132)**

Localización y morfología

Localización tumoral*



- Alta 16% (24)
- Media 44% (67)
- Baja 40% (62)

Tumor mucinoso†: **15% (23)**

Biomarcadores

Estado de reparación (MMR)



- dMMR 90% (138)
- MSI-H 10% (16)

Síndrome de Lynch



- Sí 23% (35)
- No 12% (18)
- No estudiado 66% (101)

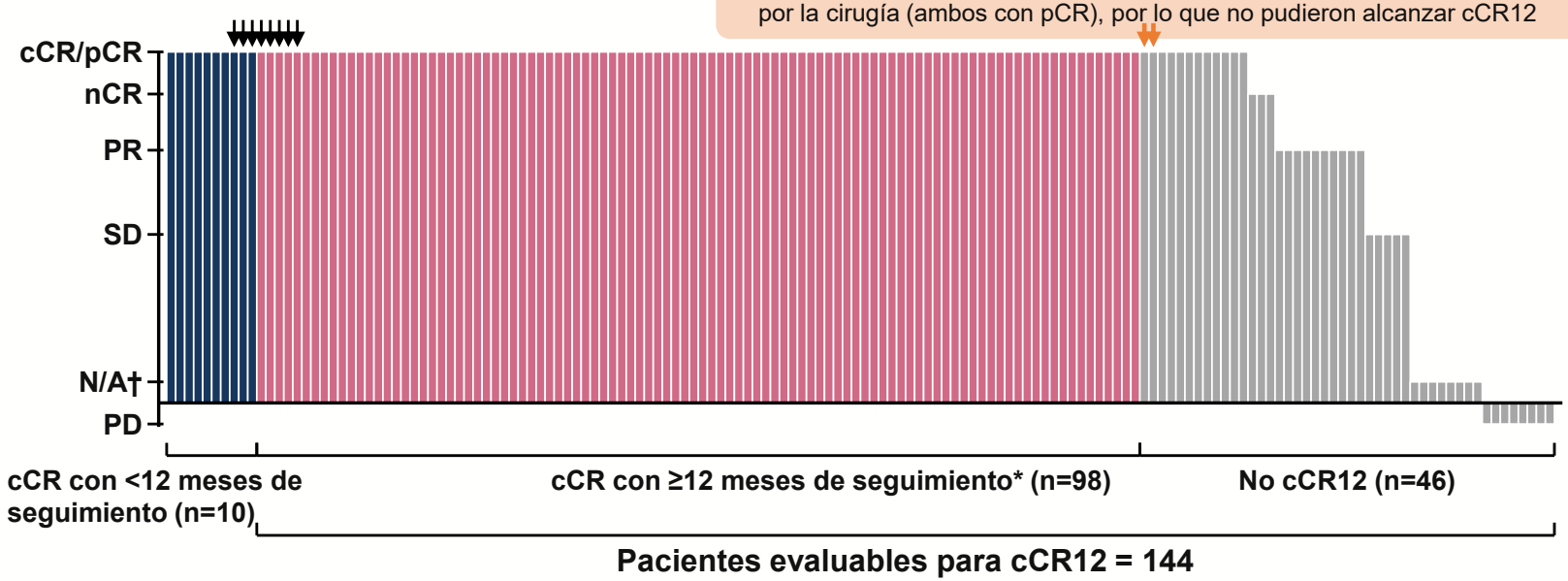
Modificado de : Cercek A., et al. ESMO 2026 (AZUR-1).

cCR12 CON DOSTALIMAB POR CRITERIO DE INVESTIGADOR

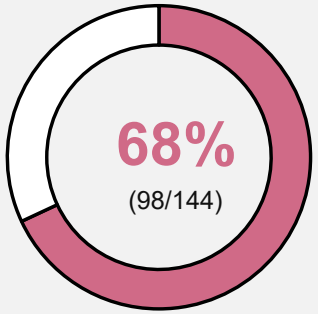
cCR12 = Pacientes que lograron **cCR tras dostarlimab en monoterapia** y la **mantuvieron ≥12 meses** sin tratamiento adicional

- cCR con <12 meses de seguimiento (n=10)
- cCR con ≥12 meses de seguimiento (n=98)
- No cCR12 (n=46)
- ↓ cCR tardía (n=8)

2 pacientes que lograron cCR en la evaluación de respuesta al FDT optaron por la cirugía (ambos con pCR), por lo que no pudieron alcanzar cCR12



cCR12 por INV



Modificado de : Cercek A., et al. ESMO 2026 (AZUR-1).

¿CÓMO CAMBIA MI PRÁCTICA CLÍNICA?

El cáncer de recto dMMR/MSI-H responde a la inmunoterapia neoadyuvante: AZUR-1 demuestra este efecto con posibilidad de evitar cirugías y tratamientos con grandes efectos secundarios.

DE FORMA INMEDIATA

Determinar MMR/MSI en todo cáncer de recto

Antes de decidir el tratamiento neoadyuvante

Decisión en comité multidisciplinary

Ya que de momento no está financiado … **derivar a ensayo clínico**

A TENER EN CUENTA

Falta seguimiento: ¿cCR duradera?

Recurrencias, rescate quirúrgico, preservación de órgano y QoL.

No todos los pacientes alcanzan cCR

Seguimiento estrecho y tratamiento estándar si hay respuesta incompleta o progresión

¿Cómo hacemos el segumiento?

Opinión personal

MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN