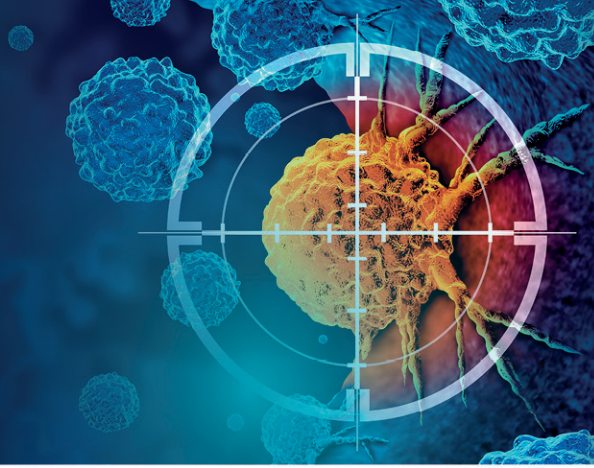
XVIII SIMPOSIUM

BASES BIOLÓGICAS DEL CÁNCER E INNOVACIÓN TERAPÉUTICA

MÁS DE 20 AÑOS A LA VANGUARDIA DE LA FORMACIÓN EN LA BIOLOGÍA Y TRATAMIENTO DEL CÁNCER



Cuando el tumor cambia: rebiopsia, ctDNA y nuevas decisiones tras la progresión

Dr. Alejandro Olivares Hernández

Servicio de Oncología Médica (Hospital Universitario de Salamanca)

Universidad de Salamanca

Disclosure Information

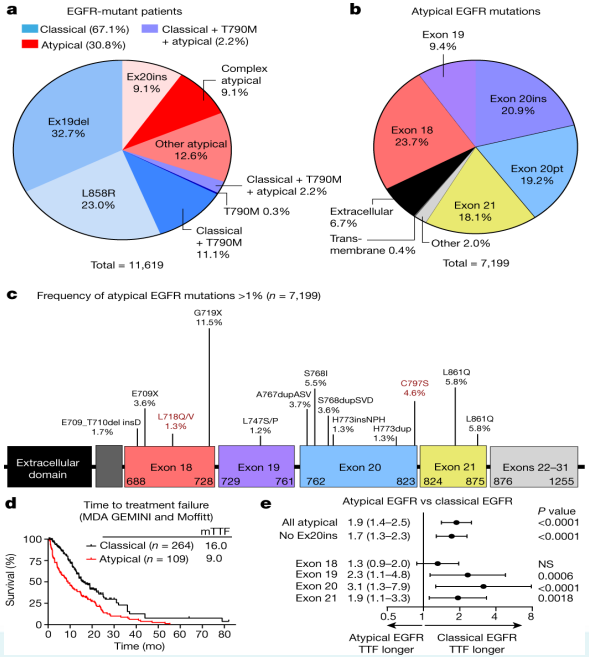
- ✓ The main author has received non-financial and educational support from Merck, MSD, Roche, Pfizer, Leo-Pharma, Rovi, Sanofi, Fresenius-Kabi, Ordesa, Persan, Ferrer, Astra-Zeneca, BeOne y GSK.
- ✓ Principal investigator in privately funded clinical trials: GSK, Novartis, J&J, BeOne.
- ✓ Research funding (Salamanca University Hospital): BMS.
- ✓ Advisor Board: Roche, BeOne, AstraZeneca

CASO CLÍNICO (febrero de 2024)

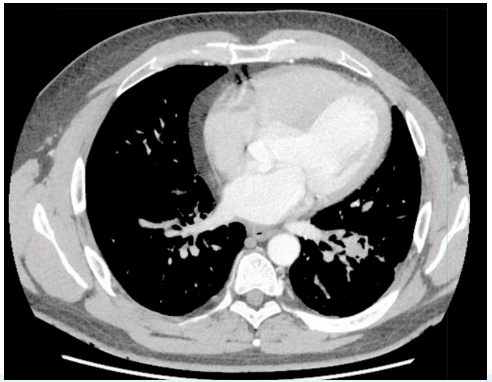
Paciente varón de **70 años con diagnóstico de cáncer de pulmón avanzado** (óseas múltiples).

Estudio molecular con ***EGFR* mutado Ex19del (FA 65,6%).** No comutaciones o fusiones. CNVs en *EGFR*.



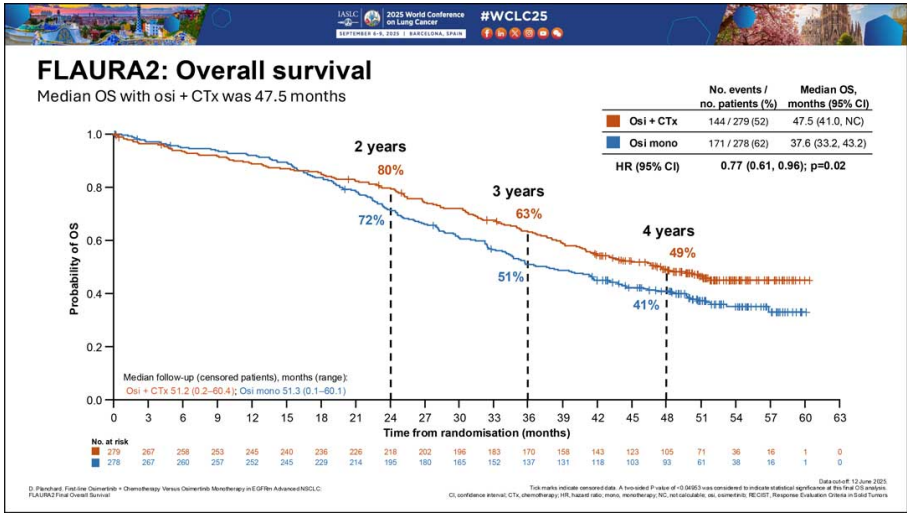


¿Opciones de tratamiento?

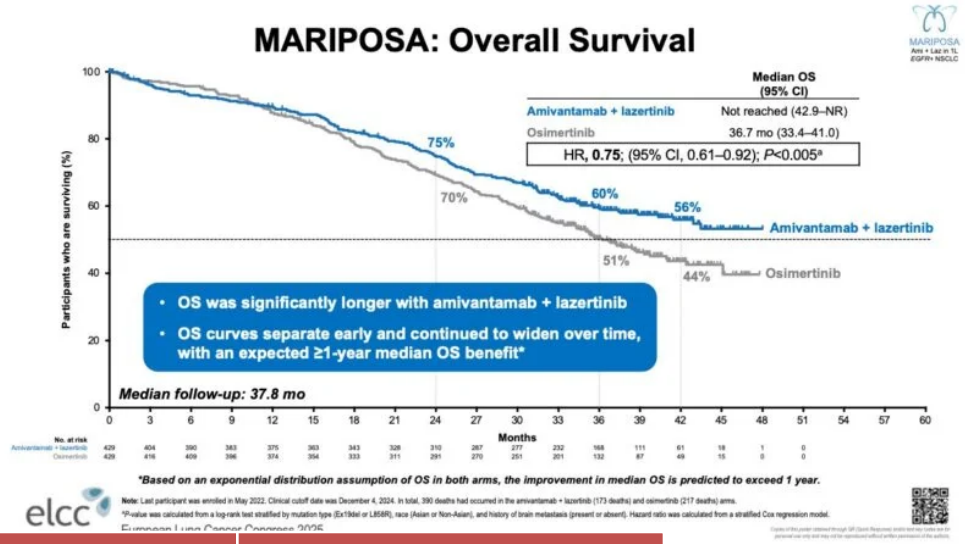


Nature 597, 732–737 (2021)

Platino-pemetrexed-osimertinib



Amivantamab-lazertinib



Variables eficacia / toxicidad	FLAURA 2	MARIPOSA
Supervivencia global (meses)	47,5m frente 37,6m (HR 0,77)	NA frente 36,7m (HR 0,75)
Supervivencia global (3 años)	63%	60%
Supervivencia libre de progresión	25,5m frente 16,7m (HR 0,62)	23,7m frente 16,6m (HR 0,70)
ORR	83% frente 76%	80% frente 77%
Toxicidad grado ≥3	70% frente 34%	80% frente 52%



CASO CLÍNICO (febrero de 2024)

El paciente recibió tratamiento con esquema FLAURA2.

Tratamiento con cuatro ciclos de triplete, seguimiento con pemetrexed-osimertinib durante 9 meses y posteriormente osimertinib en monoterapia.

>>> Tras 17 meses de monoterapia: **progresión en julio de 2026 (óseas nuevas y hepáticas múltiples).**

¿ctDNA?

REBIOPSIA TISULAR

Transformación a cáncer microcítico (2-10%)	No alteración nueva accionable (35-45%)	Alteración nueva accionable (50-60%)

¿Cómo son las progresiones a anti-EGFR (osimertinib)?



Estudio del ctDNA en el estudio FLAURA a la progresión de osimertinib

1. Amplificaciones MET 16%
2. Mutaciones C797S 6%
3. PI3KCA 6%
4. BRAF V600E 3%
5. HER2 amplificaciones 2%
6. KRAS G12 3%
7. Ex20ins 1%

Nature Communications volume 14, Article number: 1070 (2023)

¿Y las progresiones a FLAURA2 y MARIPOSA?

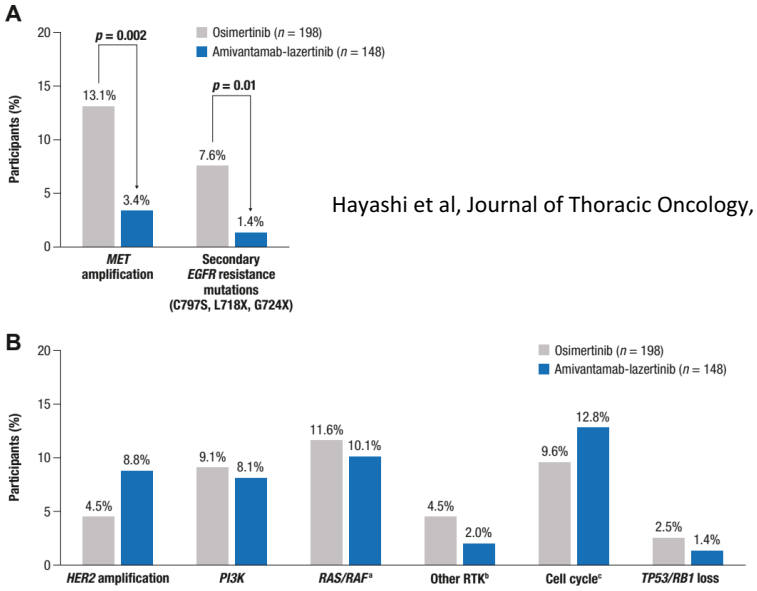
FLAURA2

Table: 514MO Lee CK, Annals of Oncology Abstract 2023

Acquired gene alterations, n (%)*	Osi + CT (n=53)†	Osi monotherapy (n=73)
EGFR C797S mutation	2 (4)	9 (12)
Other uncommon *EGFR* mutations	ND	3 (4)
MET amp	5 (9)	10 (14)
ERBB2 amp	3 (6)	1 (1)
BRAF V600E	ND	4 (5)
KRAS mutations	3 (6)	6 (8)
PIK3CA mutations	2 (4)	6 (8)
Cyclin D/E amp	3 (6)	1 (1)
CDK4/6 amp	3 (6)	4 (5)
RET fusion	1 (2)	3 (4)
BRAF fusion	1 (2)	3 (4)
ALK fusion	ND	2 (3)
Other fusions	2 (4)	5 (7)
No known acquired resistance alterations detected	40 (75)	36 (49)‡

Amplificaciones de MET 9%
Amplificaciones HER2 6%
Mutaciones KRAS 6%

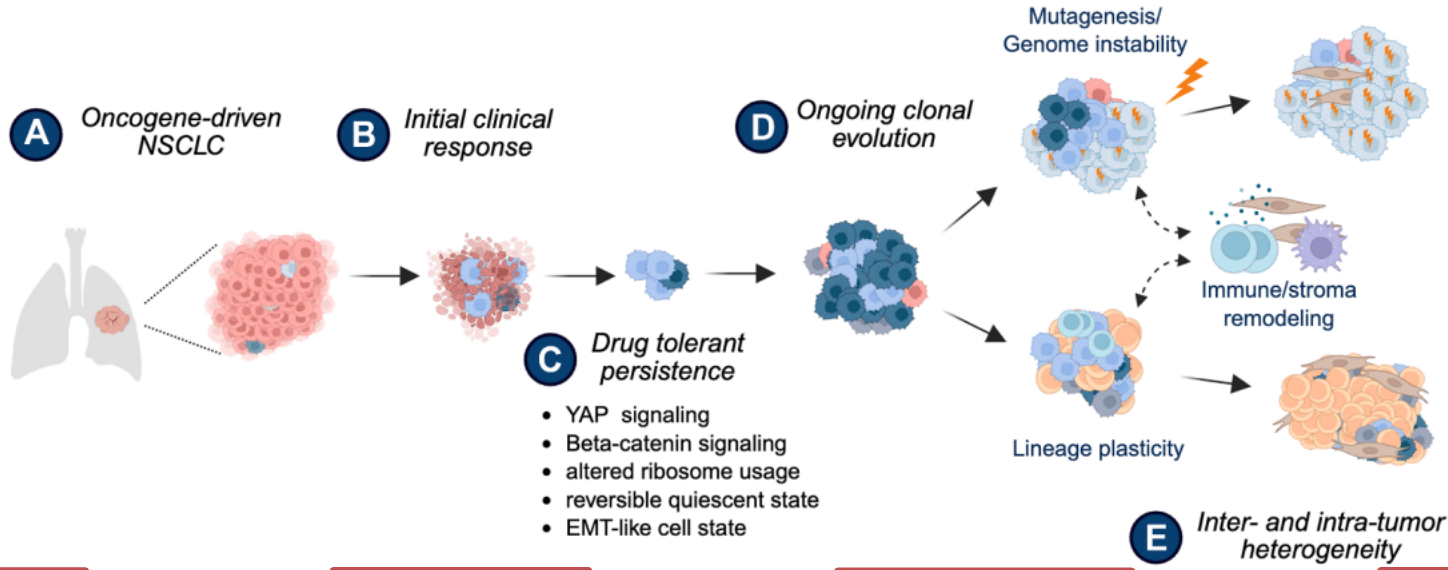
MARIPOSA



Hayashi et al, Journal of Thoracic Oncology, 2026

Amplificaciones de HER2 8,8%
PI3K 8,1%
Vía de RAS 10,1%

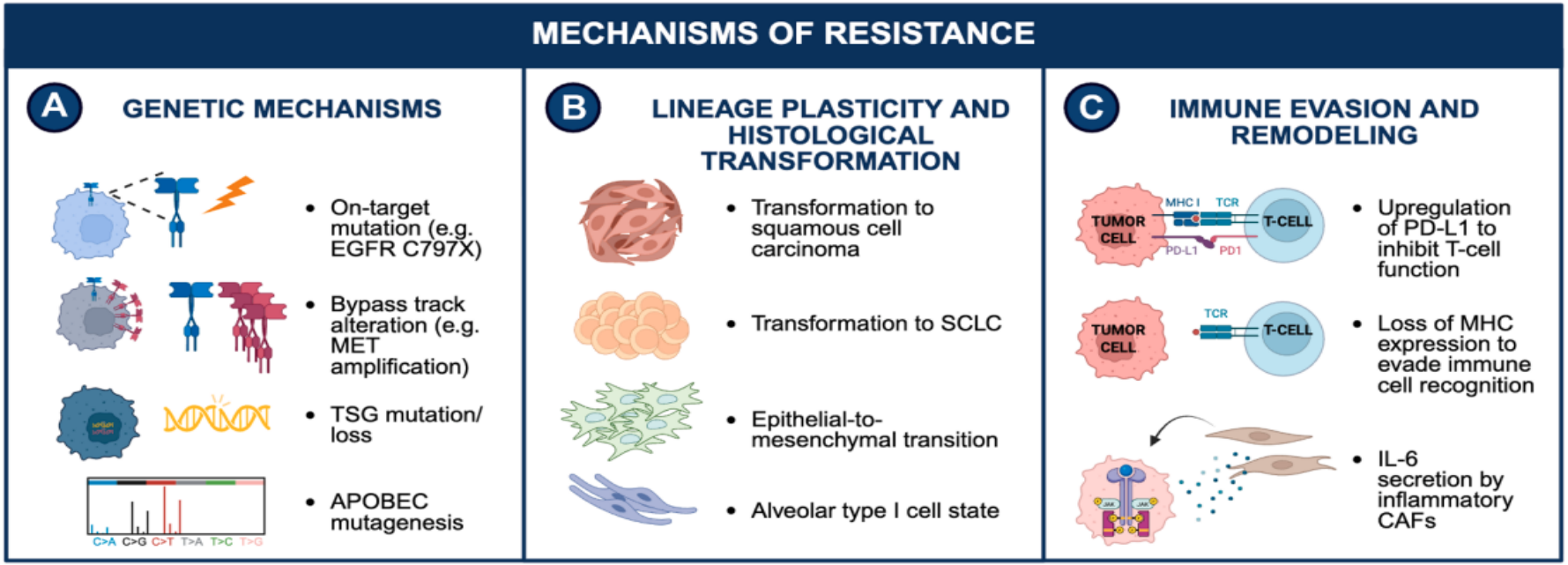
El tratamiento selecciona las clonas celulares y controla las poblaciones tumorales, así como las selecciona



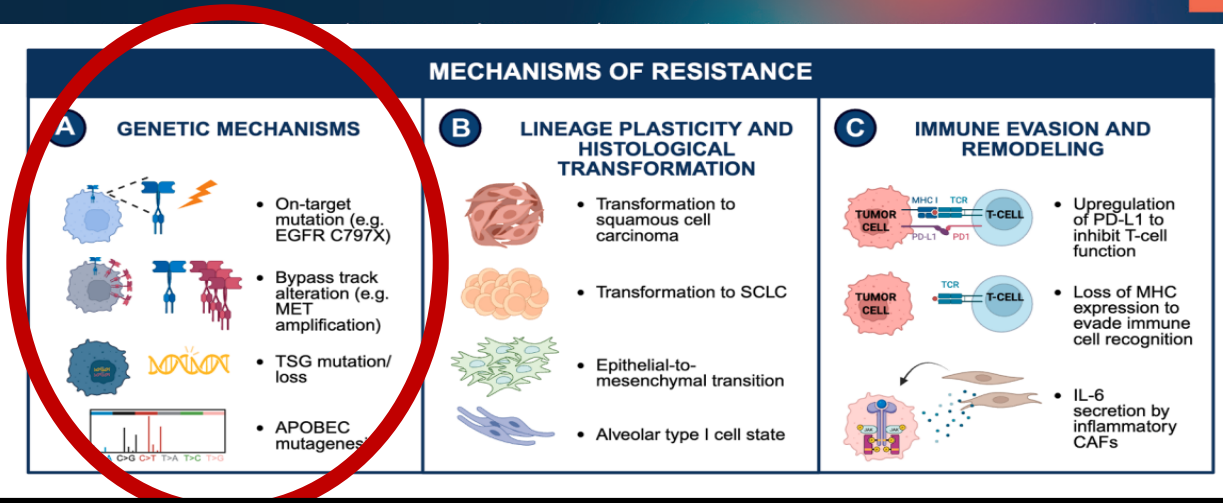
Heterogeneidad clonal inicial → Respuesta clínica inicial → Selección clonal y adaptación → Progresión tumoral

Proceso dinámico

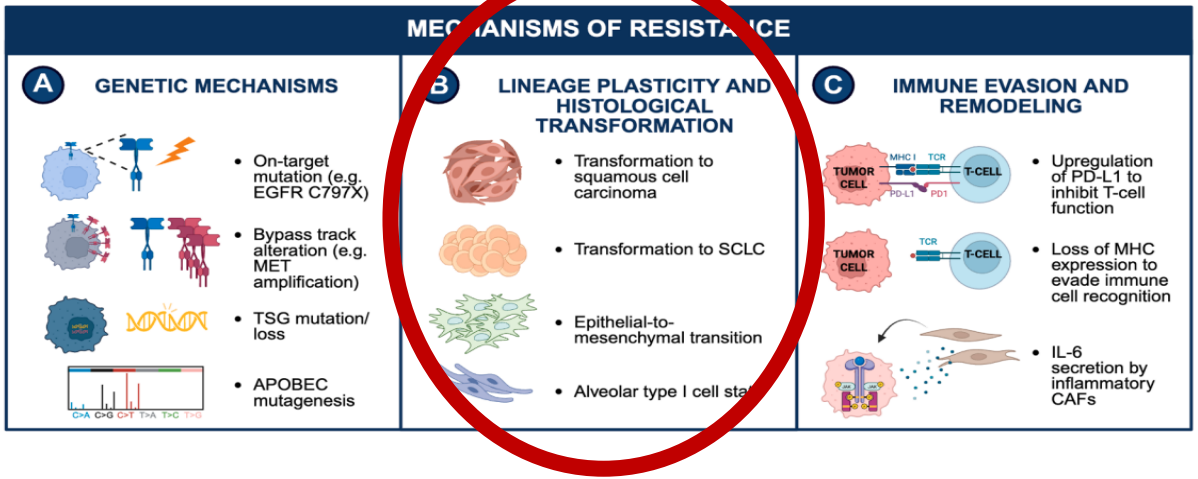
¿Cómo aparecen las resistencias en la dinámica celular?

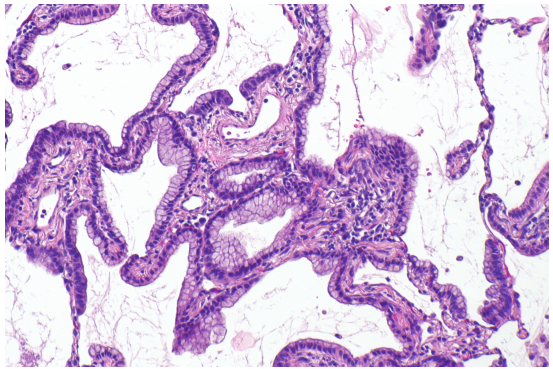


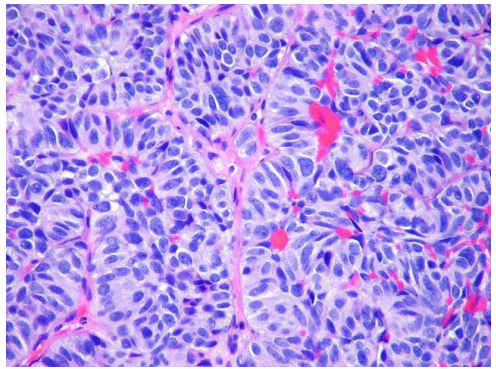
Sánchez-Céspedes M et al, JTO Clinical and Research Reports, 2026



TIPO DE RESISTENCIA	ACCIÓN	EJEMPLO
On-target	Cambio en la propia diana terapéutica	*EGFR* C797S o T790M
Off-target en misma vía celular	Cambio en componente de señalización celular de la misma vía terapéutica	BRAF V600E, KRAS o PI3KCA
Off-target en vía celular paralela (*bypass*)	Cambios en otras vías celulares que realizan bypass a la diana	Amplificación de MET o fusión de RET
Mutación o pérdida en gen supresor	Pérdida mecanismo de control del crecimiento celular	TP53 o RB1
Mutaciones APOBEC	Mecanismo evolutivo no resistencia única	Enzimas que inducen cambios en ADN (APOBEC3A y APOBEC3B)

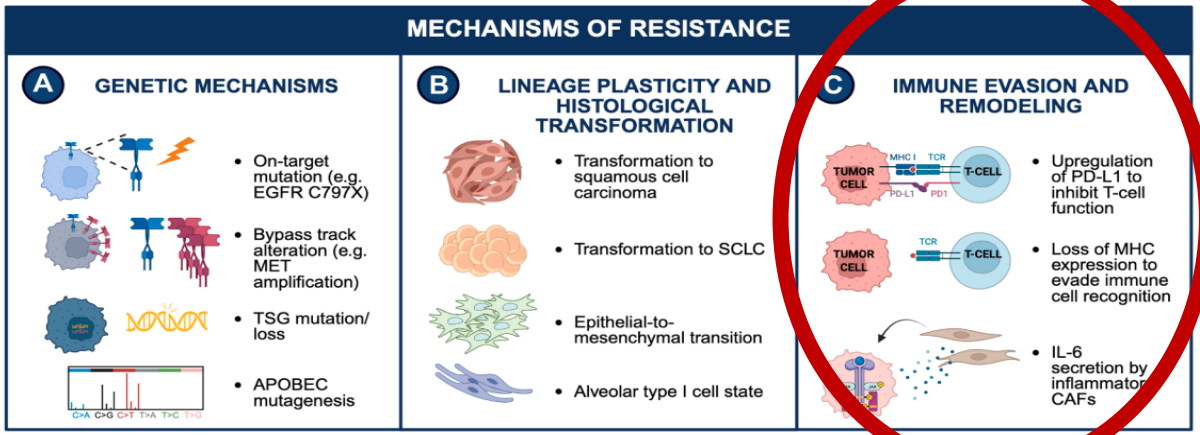






Plasticidad línea

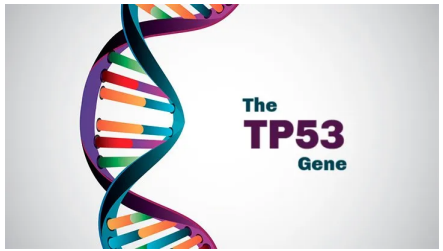
- ✓ Series muy dudosas (alrededor del 3-12%).
- ✓ Transformación a CPM
- ✓ Excepcional a escamoso o neuroendocrino de célula grande



Evasión inmune

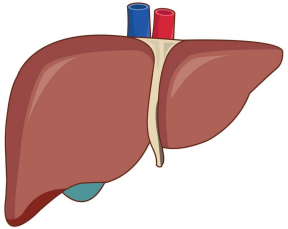
- ✓ **Sobreexpresión del receptor PD-L1**
  - ➢ Reconocimiento inmune, pero inhibición de la señal antitumoral.
- ✓ **Pérdida de MHC**
  - ➢ Ausencia de reconocimiento inmune ante la pérdida de presentación de antígenos.
- ✓ **Aumento de fibroblastos inflamatorios asociados al cáncer (iCAF) --> secreción de IL6.**

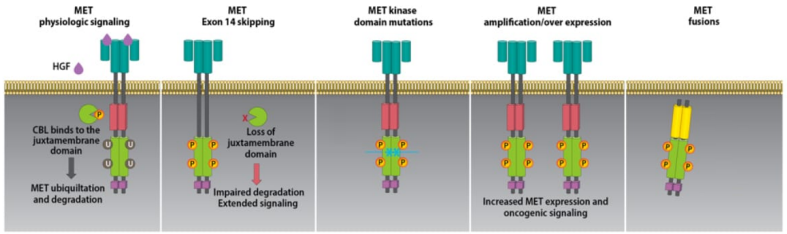
La evolución dinámica del tumor obliga a una correcta selección del tratamiento en la primera línea y a la progresión













OPCIONES DEL TRATAMIENTO PARA EL PACIENTE

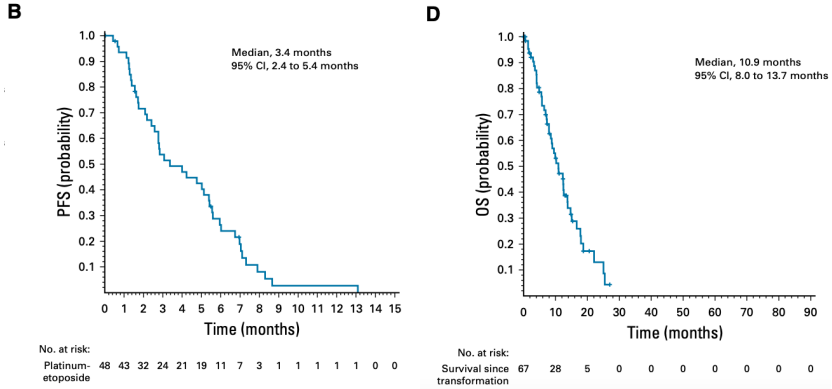
Transformación a CPM	Alteración genómica identificada	No alteración genómica identificada

OPCIONES DEL TRATAMIENTO PARA EL PACIENTE

Transformación a CPM

EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes

Nicolas Marcoux, MD[1,12]; Scott N. Gettinger, MD[2]; Grainne O'Kane, MD[3]; Kathryn C. Arbour, MD[4]; Joel W. Neal, MD[5]; Hatim Husain, MD[6]; Tracey L. Evans, MD[7,13]; Julie R. Brahmer, MD[8]; Alona Muzikansky, MA[1]; Philip D. Bonomi, MD[9]; Salvatore del Prete, MD[10]; Anna Wurtz, BS[2]; Anna F. Farago, MD, PhD[1]; Dora Dias-Santagata, PhD[1]; Mari Mino-Kenudson, MD[1]; Karen L. Reckamp, MD[11]; Helena A. Yu, MD[4]; Heather A. Wakelee, MD[5]; Frances A. Shepherd, MD[3]; Zofia Piotrowska, MD[1]; and Lecia V. Sequist, MD, MPH[1]



Pronóstico malo con escasa respuesta al tratamiento

Tratamiento con platino-etósido +/- osimertinib

- ✓ ORR: 54%
- ✓ Supervivencia libre de progresión: 3,4 meses
- ✓ Supervivencia global: 10,9 meses

DUDAS DEL TRATAMIENTO

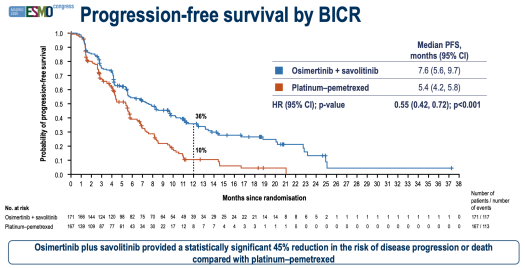
1. ¿Continuar con osimertinib?
2. ¿Adición de inmunoterapia?
3. ¿Taxanos a la progresión?
4. ¿Papel de ADCs o biespecíficos?

Múltiples opciones

OPCIONES DEL TRATAMIENTO PARA EL PACIENTE

Alteración genómica identificada

Amplificación o sobreexpresión de MET

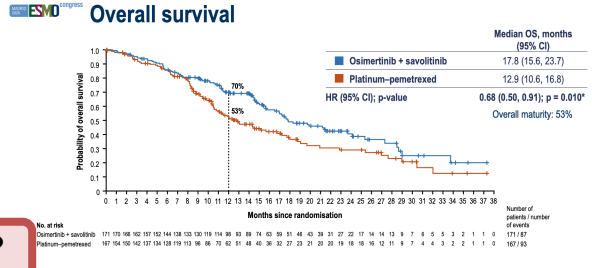


Estudio SAFFRON

Osimertinib + savolitinib

PFS 7,6m vs. 5,4m (HR 0,55)

OS 17,8m vs. 12,9m (HR 0,68)



¿QT-amivantamab?

EGFR C797X

Combinación de osimertinib con inhibidores de primera generación

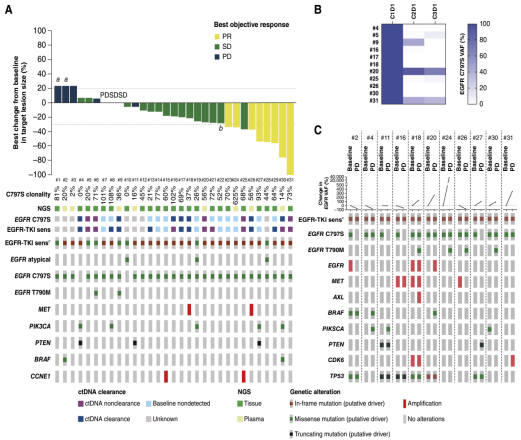
Estudio ORCHARD

Osimertinib + gefinitib

PFS 5,1 meses

OS 19 meses

ORR 26%



Múltiples opciones

OPCIONES DEL TRATAMIENTO PARA EL PACIENTE

Alteración genómica identificada

Fusión de *RET*

Rotow J, et al. Clin Cancer Res 2023

Osimertinib + selpercatinib

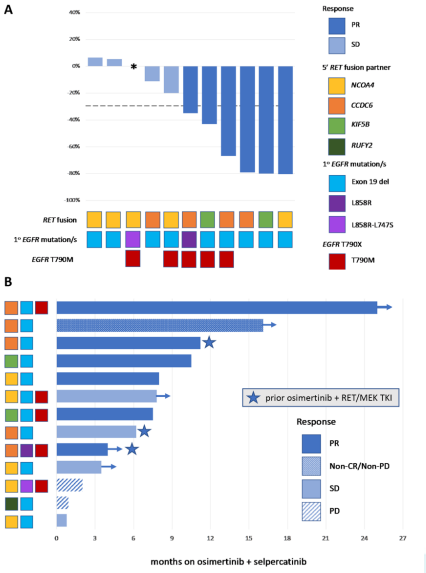
(80mg/12h)

14 pacientes

ORR 50%

DCR 83%

Duración media tto: 7,9m



Otras dianas (*BRAF, HER2, RAS*, etc)

Efficacy and tolerability of osimertinib with dabrafenib and trametinib in *BRAF* V600E acquired *EGFR*-mutant non-small cell lung cancer: a case series

Kevin Lu^, Victoria Tse, Ghaith Altaie, Hatim Husain

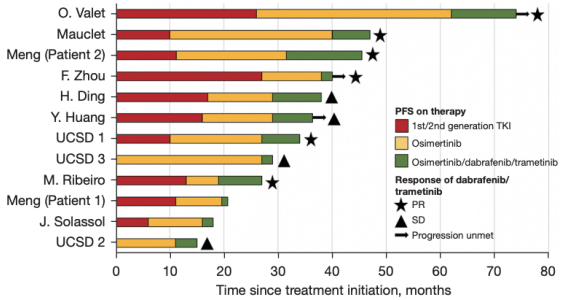
Osimertinib + dabrafenib + trametinib

12 pacientes

PFS 7 meses

ORR 60%

Elevada toxicidad



OPCIONES DEL TRATAMIENTO PARA EL PACIENTE

No alteración genómica identificada

Múltiples opciones de tratamiento

Estándar en práctica clínica

1. COMPEL: añadir carboplatino-pemetrexed a osimertinib.
2. QT clásica: carboplatino-pemetrexed
3. MARIPOSA-2: QT-amivantamab (no financiado en España)
4. Taxano + antiangiogénico

Opciones presentes y futuras

1. ADCs: sacituzumab-tiromutecan, datopotamab-deruxtecan, ruzaltatug rezetecan, izalontamab brengitecan
2. Biespecíficos: ivonescimab, MCLA-129

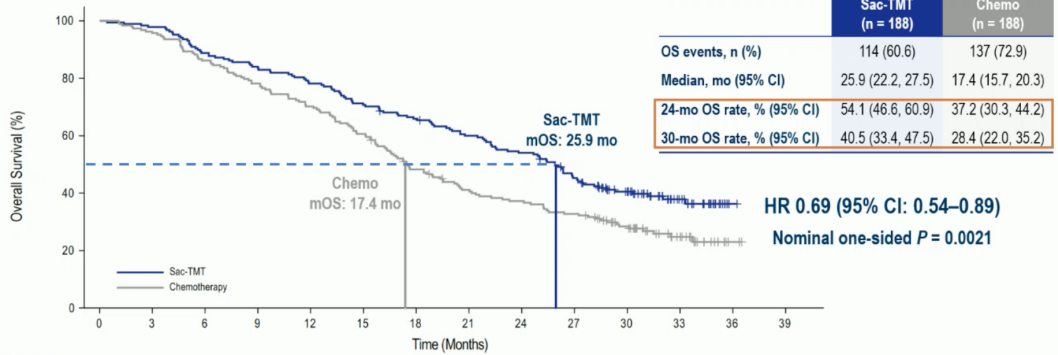
OPCIONES DEL TRATAMIENTO PARA EL PACIENTE

No alteración genómica identificada

Estudio OptiTROP-Lung04 (Sac-tiromutecan, ADC anti-TROP2)

Overall Survival

Sac-TMT demonstrated a sustained OS benefit over chemotherapy, with a 31.0% reduction in the risk of death, corresponding to an 8.5-month difference in median OS between the two groups.



	Sac-TMT (n = 188)	Chemo (n = 188)
OS events, n (%)	114 (60.6)	137 (72.9)
Median, mo (95% CI)	25.9 (22.2, 27.5)	17.4 (15.7, 20.3)
24-mo OS rate, % (95% CI)	54.1 (46.6, 60.9)	37.2 (30.3, 44.2)
30-mo OS rate, % (95% CI)	40.5 (33.4, 47.5)	28.4 (22.0, 35.2)

HR 0.69 (95% CI: 0.54–0.89)

Nominal one-sided $P = 0.0021$

Median follow-up: 32.3 months

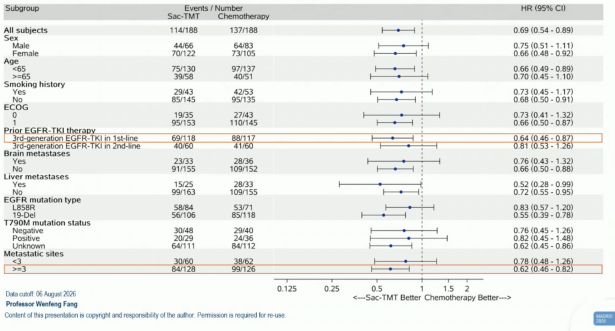
Beneficio en pacientes que progresan a 1L.

Beneficio en L858R

Beneficio en mts multinivel

Overall Survival: Subgroup Analyses

A consistent OS benefit of sac-TMT over chemotherapy was observed across all subgroups.



OPCIONES DEL TRATAMIENTO PARA EL PACIENTE

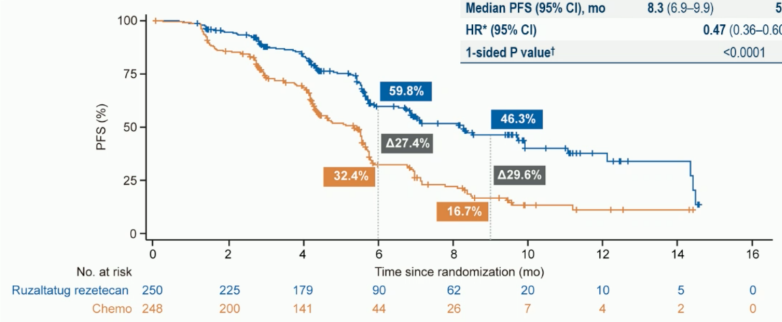
No alteración genómica identificada

HERON-Lung01
Ruzaltatug rezetecan (ADC *HER3*)

PANKU-Lung01
Izalontamab Brengitecan (ADC *EGFR*/*HER3*)

PFS per BICR

	Ruzaltatug rezetecan (n = 250)	Chemo (n = 248)
Event, n (%)	108 (43.2)	156 (62.9)
Median PFS (95% CI), mo	8.3 (6.9–9.9)	5.4 (4.4–5.6)
HR* (95% CI)	0.47 (0.36–0.60)	
1-sided P value†	<0.0001	

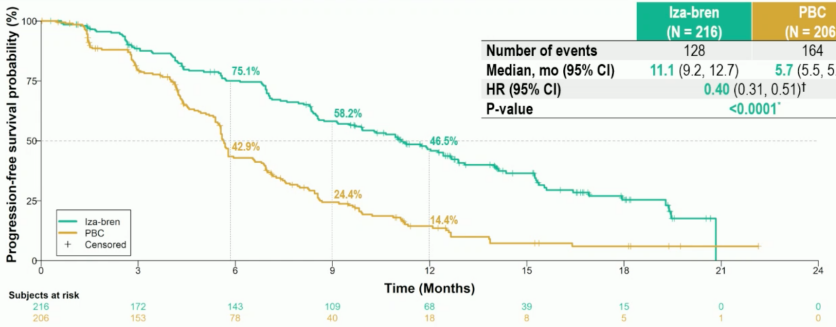


- Consistent PFS benefit per investigator assessment: HR **0.46** (95% CI 0.36–0.60)

PFS by BICR: Primary Endpoint

Iza-bren showed statistically significant and clinically meaningful improvement vs PBC with doubling of mPFS.

	Iza-bren (N = 216)	PBC (N = 206)
Number of events	128	164
Median, mo (95% CI)	11.1 (9.2, 12.7)	5.7 (5.5, 5.9)
HR (95% CI)	0.40 (0.31, 0.51)†	
P-value	<0.0001‡	



PFS (BICR) was evaluated in the mITT population. The median duration of follow-up for PFS was 14.6 months.
Similar results were observed for PFS (BICR) in the ITT population, with 129 events in the iza-bren arm and 164 events in the PBC arm. The hazard ratio (95% CI) was 0.40 (0.31, 0.51).
†Based on a stratified Cox regression model. ‡One-sided, based on a stratified log-rank test.

Li Zhang

Content of this presentation is copyright and responsibility of the author. Permission is required for re-use.

Data cut off: July 15, 2026



CASO CLÍNICO (marzo de 2026)

El paciente recibió tratamiento con esquema FLAURA2.

Tratamiento con cuatro ciclos de triplete, seguimiento con pemetrexed-osimertinib durante 9 meses y posteriormente osimertinib en monoterapia.

>>> Tras 12 meses de monoterapia: **progresión en julio de 2026 (óseas nuevas y hepáticas múltiples).**

REBIOPSIA TISULAR

No alteraciones accionables (35-45%)

Igual perfil molecular NGS (EGFR FA 65,6% a 7%)

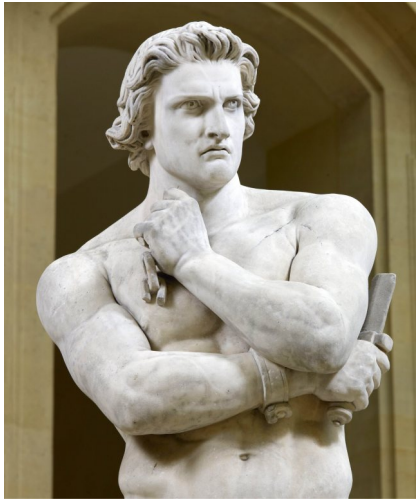
2L : inicio de tratamiento con esquema basado en paclitaxel-bevacizumab

Respuesta parcial tras tres meses, mantenimiento tratamiento hasta la fecha con ambos fármacos.

¿Opciones a la progresión?

¿La rebiopsia debe ser obligatoria tisular o es posible con ctDNA?





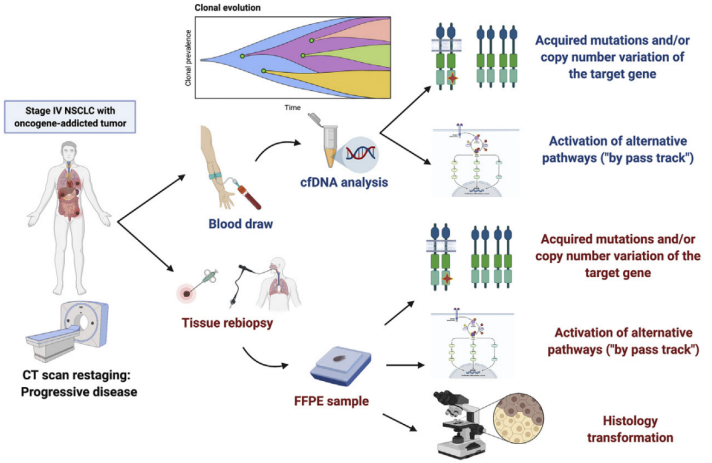
¿La dinámica del ctDNA permitiría predecir la aparición de resistencias y la progresión?

¿La rebiopsia debe ser obligatoria tisular o es posible con ctDNA?

La rebiopsia tisular es preferible al ctDNA, aunque es válido en ciertas circunstancias

ctDNA (pros y contras)

1. Es un valor dinámico que muestra un momento temporal concreto.
2. Positividad para una diana permite seleccionar el tratamiento.
3. La negatividad obliga a realizar biopsia tisular.
4. No permite conocer la histología (no valorar para la plasticidad tumoral)
5. En el caso concreto de la enfermedad CPNM EGFRmut no permite conocer correctamente el estado de MET.
6. Opción ideal: rebiopsia tisular + ctDNA (correlación y correcta valoración de la dinámica tumoral).

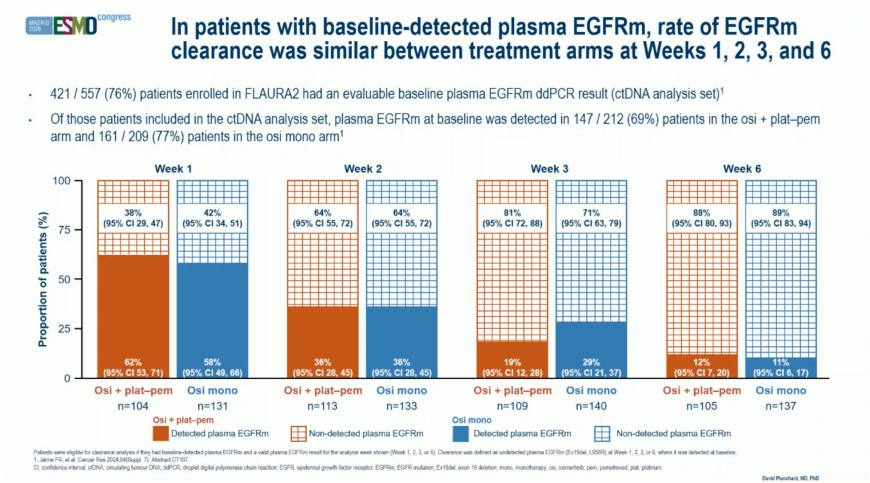


Consenso IASLC biopsia líquida en CPNM 2021

¿La dinámica del ctDNA permitiría predecir la aparición de resistencias y la progresión?

Aclaramiento del ctDNA en la respuesta a QT-osimertinib (CPNM *EGFR*mut 1L), Planchard D et al ESMO 2026

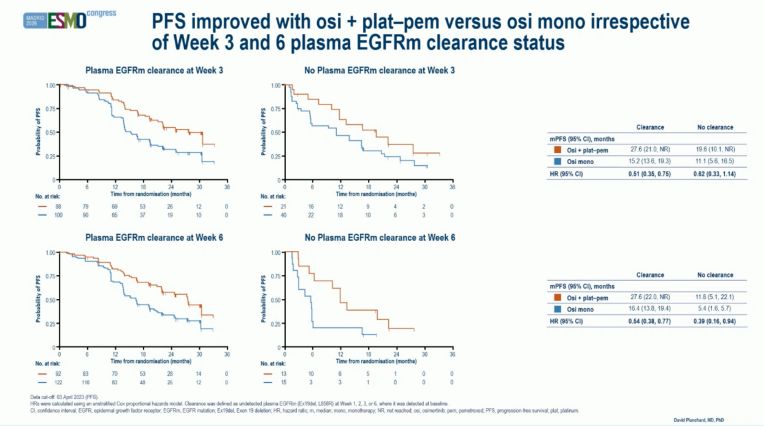
El aclaramiento de ctDNA en las tres primeras semanas es biomarcador pronóstico (no predictivo)



ctDNA (3 semanas)	Osimertinib + QT	Osimertinib
Aclarado	27,6 meses	15,2 meses
Persistente	19,6 meses	11,1 meses

Tras seis semanas de tratamiento alrededor del 90% de los pacientes aclara el ctDNA.

→ La diferencia de aclaramiento es durante las tres primeras semanas.



¿La dinámica del ctDNA permitiría predecir la aparición de resistencias y la progresión?

Detección de resistencias precoces a lorlatinib en el estudio CROWN mediante ctDNA (Solomon B, et al. ESMO 2026)

Resistance mechanism	Genes[c]	Patients with altered genes, n (%)[d]
DNA damage repair	*ATM, BRCA2, CHEK2, XRCC2*	6/17 (35%)
Inflammatory-response	*AXL, IL1R1, LYN, MET, MYC, and ROS1*	6/17 (35%)
RTK/RAS/MAPK	*FLT1/VEGFR1, KRAS, MAP2K1, MET, NTRK1*	6/17 (35%)
Oncogene amplification	*MET, MYC, NOTCH2*	5/17 (29%)
Tumor suppressor	*BRCA2, FAT1, LRP5, RB1*	5/17 (29%)
Angiogenesis	*FLT1/VEGFR1*	3/17 (18%)
Epigenetic regulation	*HDAC6*	2/17 (12%)

RESISTENCIA PRECOZ

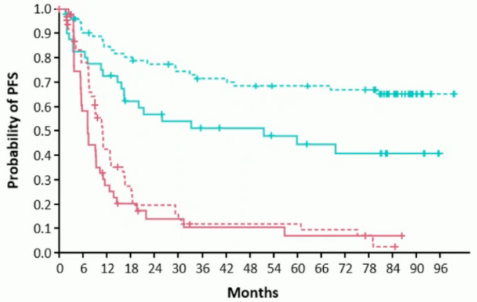
Heterogeneidad clonal

TP53 biomarcador más importante de resistencia a lorlatinib (no en crizotinib)

TP53wt NA frente TP53mut 51,6 meses

7-year PFS by baseline *TP53* mutation status

- Lorlatinib showed prolonged PFS vs crizotinib regardless of baseline *TP53* mutation status
- In the lorlatinib group, longer PFS was observed in the *TP53* mutation–negative vs mutation–positive subgroup; in the crizotinib group, PFS was short regardless of baseline *TP53* status



	Lorlatinib		Crizotinib	
	TP53 mut (–) n=73	*TP53* mut (+) n=43	*TP53* mut (–) n=65	*TP53* mut (+) n=44
PFS, median (95% CI), months	NR (NR-NR)	51.6 (16.4-NR)	10.9 (9.0-12.8)	7.2 (5.6-9.3)
7-year PFS (95% CI), %	65.0 (54.5-77.4)	40.8 (27.3-61.1)	2.3 (0.3-15.7)	6.9 (1.9-24.5)
HR (95% CI), mut (–) vs mut (+)	0.48 (0.268-0.857)		0.78 (0.513-1.186)	

CONCLUSIONES

1. La **rebiopsia es fundamental a la progresión** de una línea de tratamiento en **CPNM avanzado**, especialmente en enfermedad diana. La caracterización molecular es clave para poder determinar las siguientes opciones de tratamiento en los pacientes.

2. La dinámica tumoral conlleva la aparición de diferentes alteraciones moleculares tanto en las propias dianas moleculares como en vías celular paralelas o mecanismos de respuesta inmune antitumoral. **El ctDNA permite conocer esta dinámica tumoral** y su aplicación en la práctica clínica se hace cada vez más fundamental.

3. **La rebiopsia a la progresión se debería realizar tanto en tejido somático como en ctDNA.** Son dos caracterizaciones moleculares complementarias que aportan información clave en la elección de los tratamientos.



MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN

Email: aolivares@saludcastillayleon.es