



Tratamiento de tercera línea y sucesivas del cáncer colorrectal metastásico

Cristina Grávalos

Introducción

- El oxaliplatino, el irinotecan y las fluoropirimidinas, generalmente asociados a antiangiogénicos o anti-EGFR (RAS/BRAF wt), son los tratamientos sistémicos considerados estándares en 1ª y 2ª líneas
- Sin embargo, el CCRm es una enfermedad heterogénea con distintos subtipos moleculares
 - para los que se están desarrollando nuevas terapias dirigidas
 - y además, el perfil mutacional de RAS/BRAF/HER2 puede modificarse con el tiempo (biopsia líquida)
- La mayoría de los pacientes desarrollarán intolerancia o progresarán a estos fármacos y es necesario disponer de esquemas de $\geq 3^{\text{a}}$ línea que **prolonguen la supervivencia**
- Y de nuevas opciones de tratamiento no sistémico



Tratamiento **sistémico** de $\geq 3^{\text{a}}$ línea

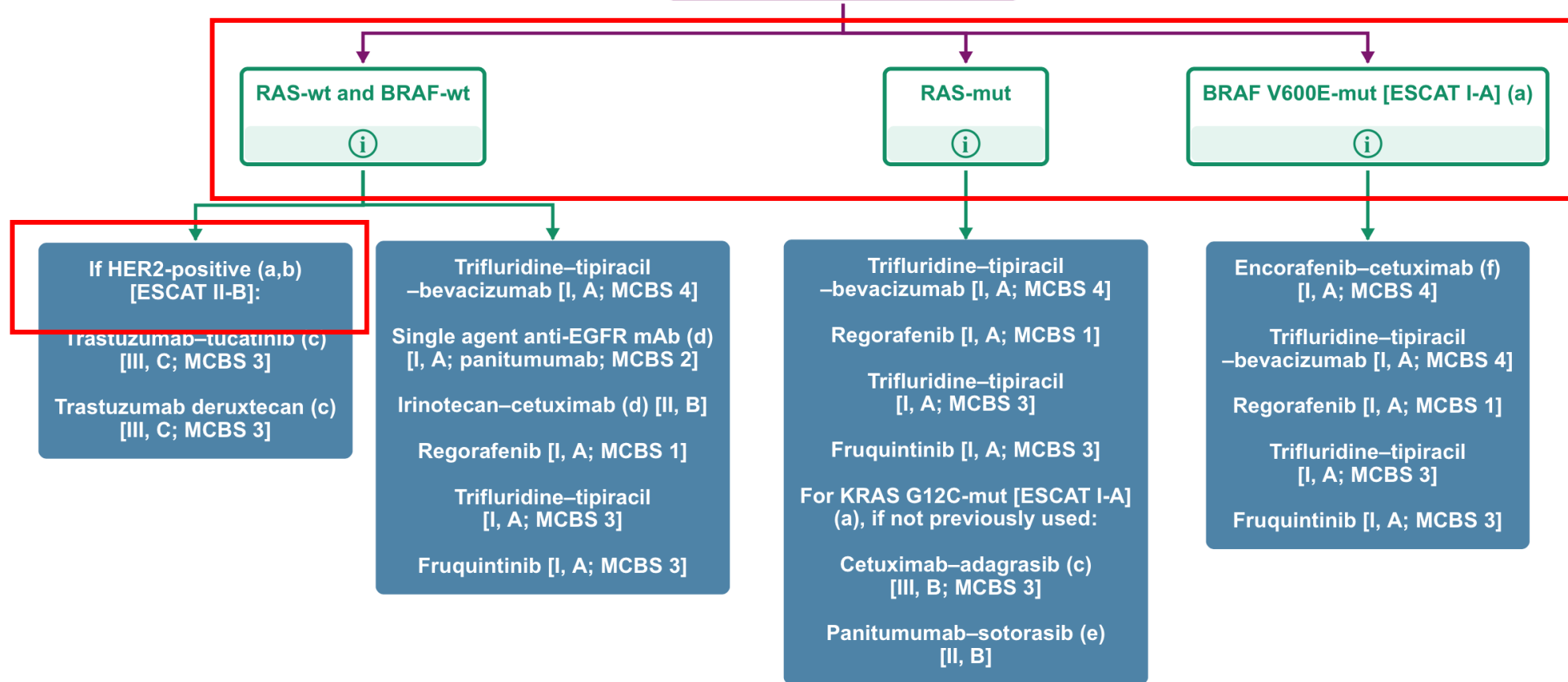
ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guidelines 2024:

3ª línea y sucesivas

Se excluyen CCRm MSI-H/dMMR

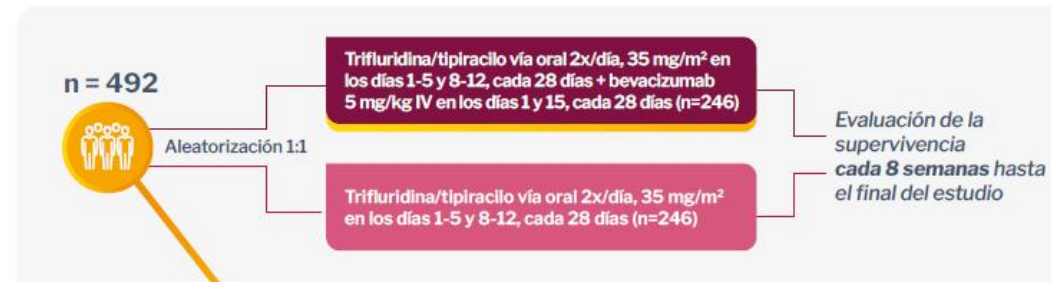
Stage IV unresectable mCRC:
third-line and beyond when
progressive disease on/after
second- or later-lines of therapy

v1.2 - September 2024



TAS 102 + bevacizumab: Diseño estudio fase III SUNLIGHT

Estudio fase III , aleatorizado, prospectivo, multicéntrico, en 3ª L CCRm



Criterios de elegibilidad

- Edad ≥18 años.
- CCRm confirmado histológicamente.
- No más de 2 regímenes de quimioterapia previos.*
- Progresión de la enfermedad o efectos adversos no aceptables con el último régimen.
- Estatus RAS identificado.
- Estado funcional ECOG: 0 o 1.

FP, oxaliplatino, irinotecan;
antiEGFR si RAS wt

SUNLIGHT



Objetivo principal

- Supervivencia global en la población completa del análisis.



Objetivos secundarios

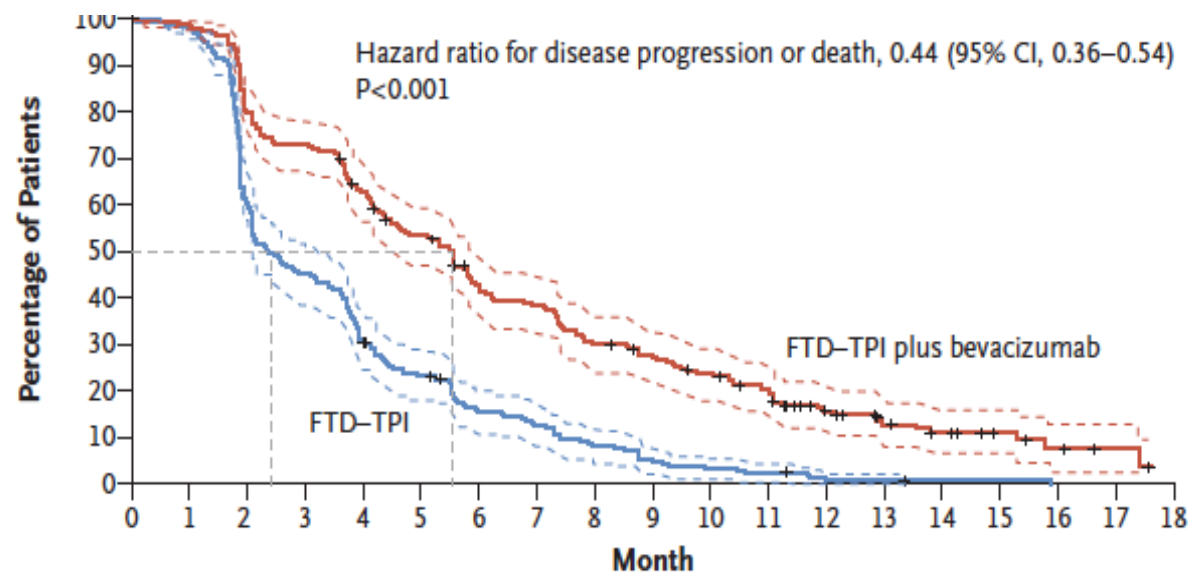
- Supervivencia libre de progresión (SLP).
- Tasa de respuesta objetiva (TRO) y tasa de control de la enfermedad (TCE) según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), versión 1.1.
- Calidad de vida.[†]
- Evaluación de seguridad que incluyó el tiempo desde la aleatorización hasta el empeoramiento del ECOG desde 0 o 1 a 2 o más.

The study was designed to have 90% power to detect a HR of 0.70 (a 30% reduction in risk of death) in the FTD/TPI and bevacizumab group compared with the FTD/TPI monotherapy group, with a one-sided Type I error rate of 0.025. Given the treatment assignment ratio of 1:1, we calculated that 490 patients had to be enrolled



Aumento en SGm: 7.1 a 10.1 meses

Eficacia: SLP



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
FTD-TPI plus bevacizumab	246	242	198	179	153	128	99	89	70	61	52	43	25	18	13	7	4	2	0
FTD-TPI	246	236	147	109	74	56	36	29	19	12	8	6	2	2	1	1	0	0	0

FTD-TP + B 5.6 m

FTD-TP 2.4 m

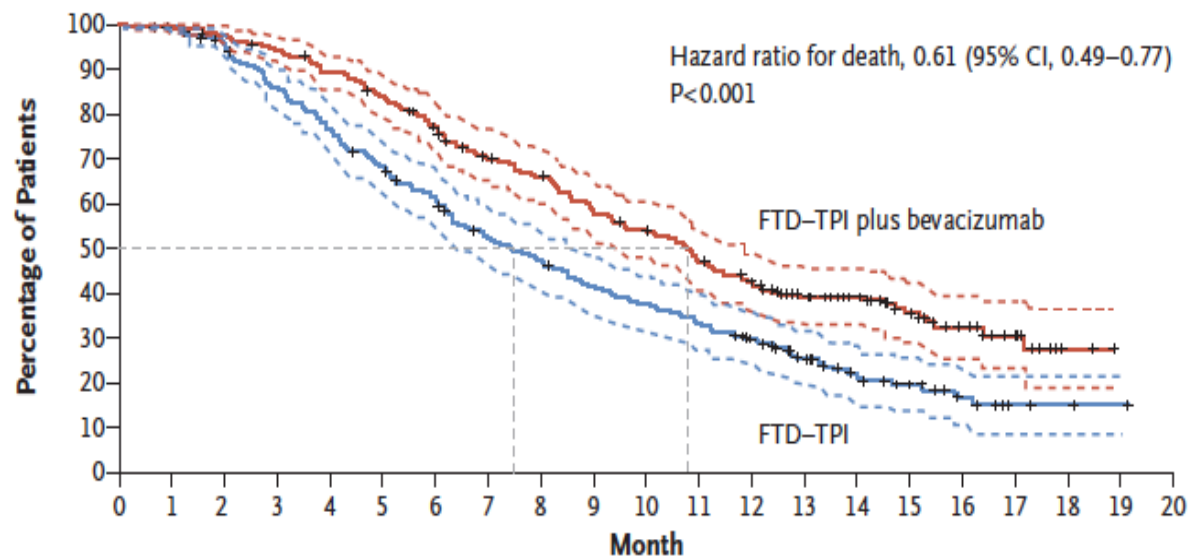
+ 3.2 m

Figure S2: Progression-Free Survival by Subgroup

Subgroup	FTD/TPI Plus Bevacizumab Group	FTD/TPI Group	FTD/TPI Plus Bevacizumab Group	FTD/TPI Group	Hazard Ratio
	No. of events/total no.		Median progression-free survival (95% CI)		
Region					
European Union	134/158	153/157	4.8 (4.1–5.8)	2.1 (2.0–2.8)	0.42 (0.33–0.53)
North America	3/8	5/8	NE (2.2–NE)	3.0 (1.5–4.4)	0.36 (0.08–1.51)
Rest of the world	69/80	78/81	5.9 (5.6–7.4)	3.4 (2.1–4.0)	0.50 (0.36–0.70)
Time from diagnosis of first metastasis					
<18 months	86/104	100/105	5.6 (4.4–6.0)	2.0 (1.9–2.1)	0.36 (0.26–0.49)
≥18 months	120/142	136/141	5.5 (4.3–6.2)	3.7 (2.5–3.8)	0.51 (0.39–0.65)
RAS status					
Mutant	147/171	162/170	5.1 (4.2–5.8)	2.5 (2.1–3.6)	0.51 (0.41–0.64)
Wild	59/75	74/76	6.0 (4.8–7.9)	2.3 (2.0–3.1)	0.29 (0.20–0.42)
Location of primary disease					
Left	155/184	160/169	5.6 (4.6–6.1)	2.6 (2.1–3.6)	0.44 (0.35–0.56)
Right	51/62	78/77	5.2 (3.8–6.2)	2.1 (2.0–3.7)	0.44 (0.31–0.64)
ECCO PS					
0	96/119	103/106	5.8 (4.7–7.4)	2.6 (2.1–3.8)	0.37 (0.27–0.49)
≥1	116/127	133/140	5.3 (4.1–5.9)	2.1 (2.0–3.1)	0.50 (0.39–0.65)
Sex					
Female	102/124	108/112	5.6 (4.1–6.2)	2.1 (1.9–3.7)	0.46 (0.35–0.61)
Male	104/122	128/134	5.5 (4.4–6.0)	2.6 (2.1–3.6)	0.42 (0.32–0.56)
Age, years					
<65	124/146	122/129	5.3 (4.2–5.8)	2.1 (1.9–2.7)	0.41 (0.31–0.53)
≥65	82/100	114/117	5.8 (4.5–7.5)	3.1 (2.1–3.8)	0.46 (0.34–0.62)
No. of metastatic sites					
1 or 2	121/152	137/141	5.9 (5.5–7.4)	2.7 (2.1–3.7)	0.39 (0.31–0.51)
≥3	85/84	98/105	4.1 (3.5–4.8)	2.1 (1.9–3.2)	0.54 (0.40–0.72)
Neutrophil/lymphocyte ratio					
<3	101/128	110/115	5.8 (5.3–7.2)	3.7 (2.5–3.9)	0.46 (0.35–0.61)
≥3	104/117	126/131	4.2 (3.7–5.8)	2.0 (1.9–2.2)	0.40 (0.30–0.53)
No. of prior metastatic drug regimens					
1	8/11	13/15	4.8 (3.6–11.1)	1.9 (1.7–2.1)	0.37 (0.15–0.93)
≥2	198/235	223/231	5.6 (4.6–5.9)	2.6 (2.1–3.5)	0.44 (0.36–0.54)
BRAF status					
Mutant	5/8	10/11	7.8 (1.9–NE)	2.8 (1.9–7.3)	0.39 (0.12–1.27)
Wild	134/159	150/156	5.6 (4.3–6.0)	2.3 (2.1–3.3)	0.40 (0.31–0.51)
MMR/MSI status					
MSI high/MMR deficient	11/13	8/8	7.4 (2.2–10.1)	2.0 (1.1–4.2)	0.20 (0.06–0.62)
MSI stable or low/MMR proficient	116/139	142/145	5.3 (4.1–5.8)	2.1 (2.0–2.8)	0.41 (0.32–0.53)
Prior bevacizumab					
No	52/68	65/69	7.7 (6.2–9.4)	2.6 (2.0–3.9)	0.29 (0.19–0.43)
Yes	154/178	171/177	4.5 (4.1–5.5)	2.2 (2.1–3.4)	0.51 (0.41–0.63)
Prior surgical resection					
No	132/153	145/152	4.7 (4.1–5.6)	2.1 (1.9–2.3)	0.43 (0.33–0.55)
Yes	74/83	91/84	7.4 (5.6–8.0)	3.7 (2.6–4.2)	0.43 (0.31–0.59)
Overall	206/248	236/246	5.6 (4.5–5.9)	2.4 (2.1–3.2)	0.44 (0.36–0.53)

0.1 0.5 1 1.5

Eficacia: SG



No. at Risk

FTD-TPI plus bevacizumab	246	244	239	230	217	203	183	160	149	131	119	104	88	69	52	37	24	13	2	0	0
FTD-TPI	246	242	230	205	184	163	143	120	108	95	85	76	63	44	24	16	10	5	2	1	0

FTD-TP + B 10.8 m

FTD-TP 7.5 m

+ 3.3 m

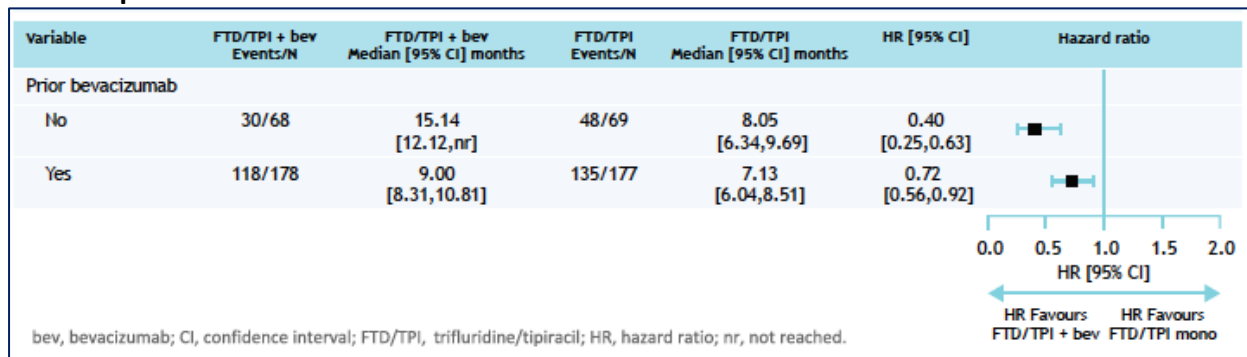
Figure S1: Overall Survival by Subgroup

Subgroup	FTD/TPI Plus Bevacizumab Group No. of events/total no.	FTD/TPI Group No. of events/total no.	FTD/TPI Plus Bevacizumab Group Median overall survival (95% CI)	FTD/TPI Group Median overall survival (95% CI)	Hazard Ratio
Region					
European Union	97/158	121/157	10.6 (9.0–11.8)	7.0 (6.0–8.5)	0.61 (0.47–0.80)
North America	0/8	4/8	—	6.0 (4.2–NE)	<0.01 (<0.01–NE)
Rest of the world	51/80	58/81	10.7 (8.5–14.2)	8.5 (6.3–10.7)	0.70 (0.48–1.02)
Time from diagnosis of first metastasis					
<18 months	85/104	82/105	10.8 (8.8–12.5)	6.1 (5.1–7.4)	0.52 (0.37–0.72)
≥18 months	83/142	101/141	10.8 (9.0–12.1)	8.6 (7.2–10.6)	0.70 (0.53–0.94)
RAS status					
Mutant	103/171	128/170	10.6 (9.0–11.3)	7.5 (6.3–8.6)	0.62 (0.48–0.81)
Wild	45/75	55/76	11.9 (9.0–14.9)	7.1 (5.9–10.9)	0.64 (0.43–0.96)
Location of primary disease					
Left	108/184	120/169	10.7 (9.3–12.2)	8.2 (6.7–9.3)	0.65 (0.50–0.85)
Right	40/62	63/77	10.8 (8.5–11.9)	6.2 (5.2–8.0)	0.59 (0.40–0.87)
ECOG PS					
0	70/119	74/106	10.8 (8.8–14.5)	9.3 (7.7–11.6)	0.74 (0.53–1.02)
≥1	78/127	109/140	10.8 (9.0–11.9)	6.3 (5.4–7.5)	0.54 (0.41–0.73)
Sex					
Female	79/124	85/112	10.7 (9.0–11.4)	6.9 (6.0–9.0)	0.62 (0.46–0.85)
Male	69/122	98/134	10.8 (9.0–14.6)	7.8 (6.5–9.4)	0.62 (0.45–0.84)
Age, years					
<65	89/146	94/129	10.7 (8.5–12.1)	7.5 (6.3–9.3)	0.65 (0.48–0.87)
≥65	59/100	89/117	11.0 (9.4–12.9)	7.2 (6.0–8.8)	0.69 (0.42–0.81)
No. of metastatic sites					
1 or 2	83/152	97/141	11.9 (10.7–15.1)	8.8 (7.5–10.5)	0.62 (0.46–0.83)
≥3	65/94	86/105	8.5 (6.7–10.6)	6.0 (5.2–7.1)	0.66 (0.47–0.91)
Neutrophil:lymphocyte ratio					
<3	86/128	75/115	14.2 (10.8–16.4)	11.0 (8.7–12.5)	0.67 (0.48–0.93)
≥3	81/117	108/131	9.0 (7.5–10.6)	6.0 (5.1–6.8)	0.58 (0.44–0.78)
No. of prior metastatic drug regimens					
1	6/11	11/15	9.9 (8.1–NE)	5.1 (3.9–8.0)	0.35 (0.12–1.0)
≥2	142/235	172/231	10.8 (9.4–11.9)	7.8 (6.5–8.9)	0.64 (0.51–0.80)
BRAF status					
Mutant	4/8	7/11	11.4 (4.7–NE)	5.9 (3.2–NE)	0.69 (0.20–2.41)
Wild	91/159	116/156	10.8 (9.0–12.2)	7.8 (6.3–9.1)	0.59 (0.45–0.78)
MMR/MSI status					
MSI high/MMR deficient	6/13	7/8	NE (8.6–NE)	5.5 (2.3–13.3)	0.33 (0.11–0.99)
MSI stable or low/MMR proficient	85/139	114/145	10.7 (9.0–11.4)	7.0 (6.0–8.2)	0.57 (0.43–0.76)
Prior bevacizumab					
No	30/68	48/69	15.1 (12.1–NE)	8.1 (6.3–9.7)	0.40 (0.25–0.63)
Yes	118/178	135/177	9.0 (8.3–10.8)	7.1 (6.0–8.5)	0.72 (0.56–0.92)
Prior surgical resection					
No	99/153	113/152	9.0 (8.3–10.8)	6.3 (5.6–7.9)	0.67 (0.51–0.87)
Yes	49/93	70/94	11.9 (10.9–16.4)	9.0 (7.2–10.7)	0.54 (0.37–0.78)
Overall	148/246	183/246	10.8 (9.4–11.8)	7.5 (6.3–8.6)	0.62 (0.50–0.77)

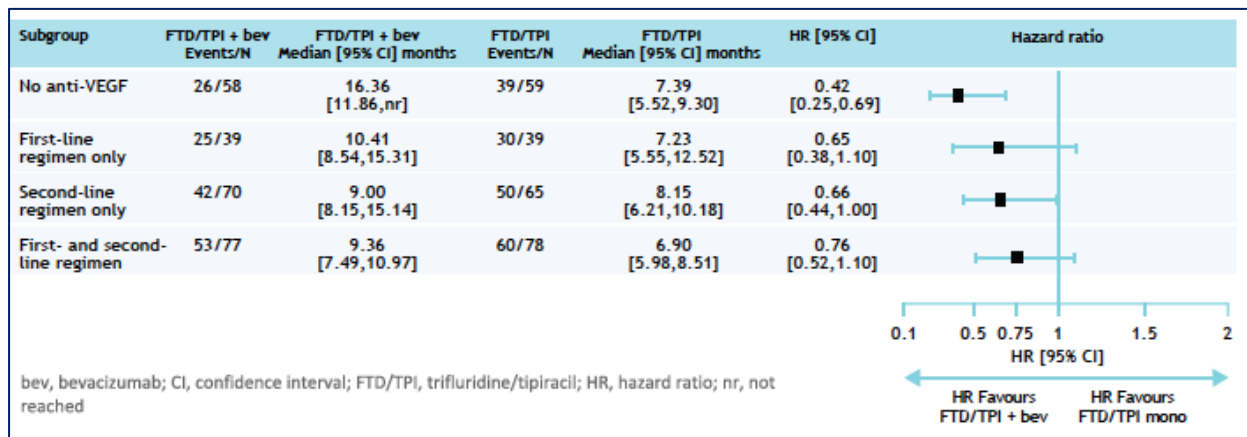
0.1 0.5 11.5

TAS 102 + BEVACIZUMAB: Análisis de SG por subgrupos según bevacizumab/antiVEGF previo o no

Beva previo o no



AntiVEGF en líneas previas o no



Conclusión:

El beneficio de TAS 102 + B vs TAS 102 en SG es independiente:

- de administración y momento de administración de antiVEGF
- de si el tto antiVEGF no se mantuvo durante las líneas previas



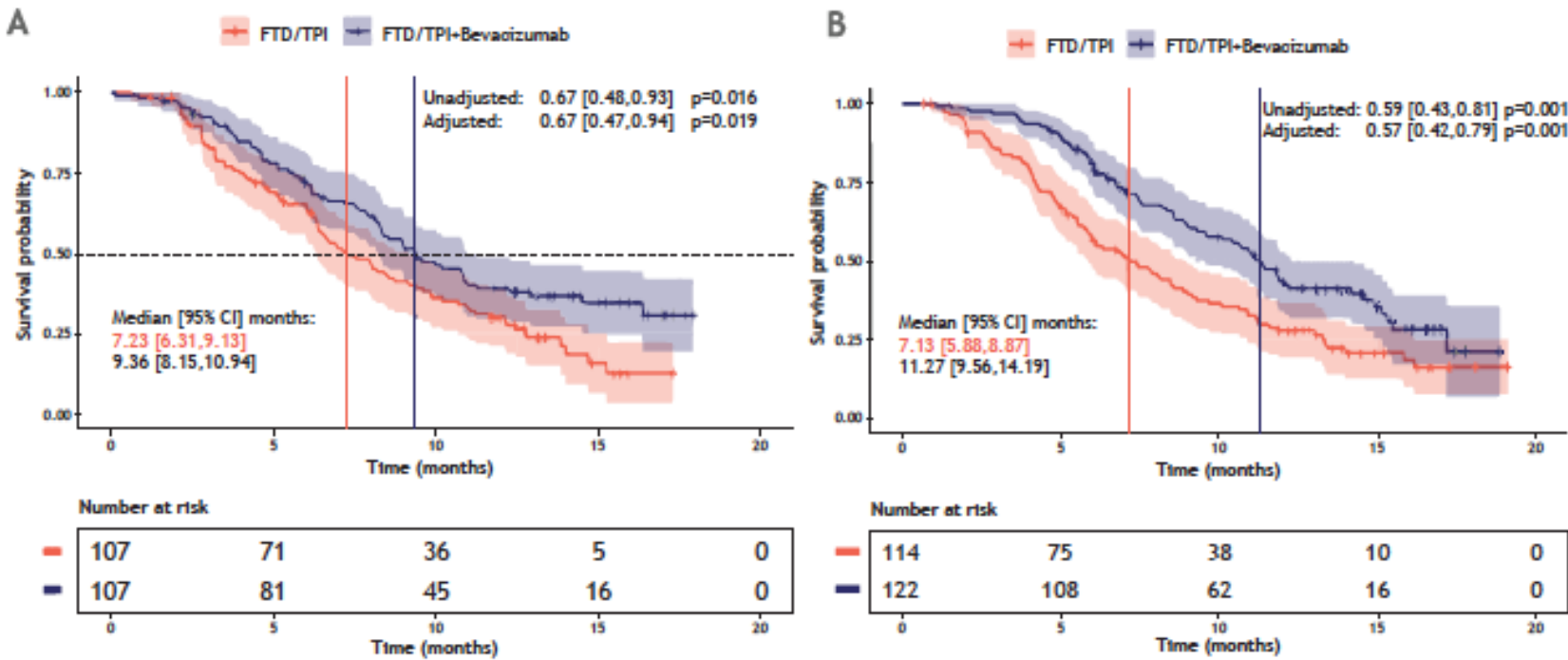
TAS 102 + BEVACIZUMAB: SG por estado mutacional KRAS G12

44% de los pacientes tenían mutación en KRAS (la mayoría en codón G12)

RAS subgroup	OS	
	T+B	T
KRAS G12 mt	9.36	7.23
No mt KRAS G12	11.27	7.13

KRAS G12 mt

No KRAS G12 mt

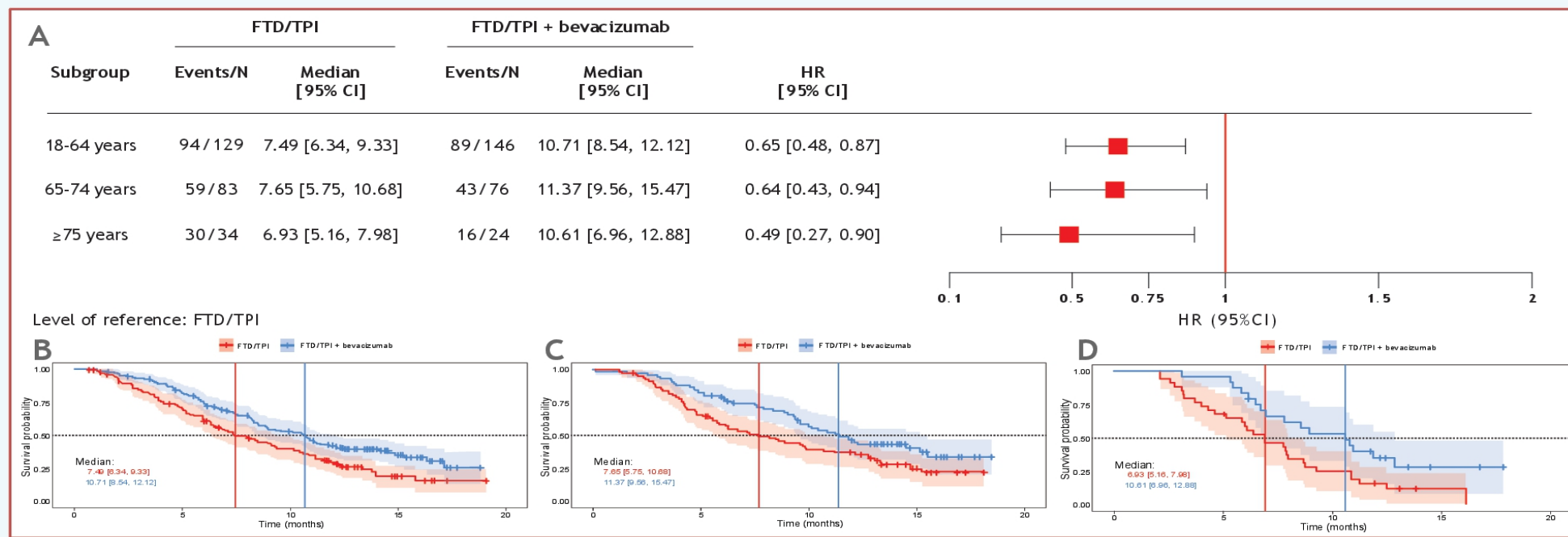


Conclusión: El beneficio de TAS 102 + beva vs TAS 102 es independiente del estado de KRAS G12

TAS 102 + BEVACIZUMAB: Eficacia por subgrupos de edad

Age subgroup	Time to ECOG w		PFS		OS	
	T+B	T	T+B	T	T+B	T
18-64 y	8.6	6.3	5.3	2.1	10.7	7.5
65-74 y	10.1	6.2	5.8	2.9	11.4	7.6
≥ 75 y	8.6	6.0	5.0	3.3	10.6	6.9

Figure 1: Subgroup analysis of OS: (A) forest plot according to age group, and Kaplan-Meier analysis in patients aged (B) <65 years, (C) 65-74 years, and (D) ≥75 years

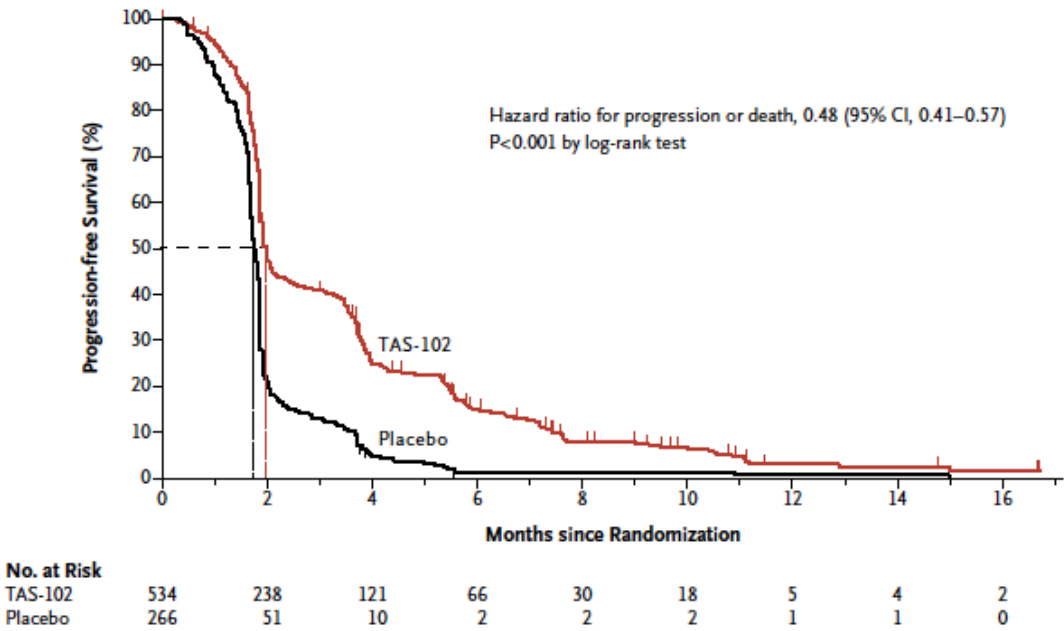


Conclusión: El beneficio de TAS 102 + beva (tiempo a deterioro del ECOG, SLP y SG) vs TAS 102 es independiente de la edad

TAS 102 en monoterapia: Fase III RECOURSE

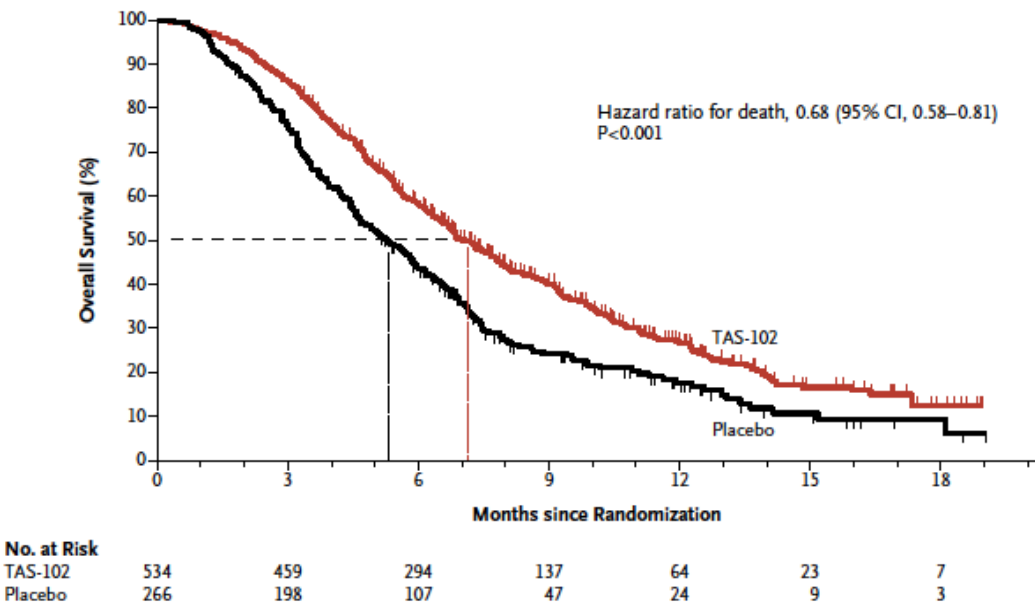
N = 800, randomización 2:1 a TAS 102 vs placebo

SLP



SLP: **2,0 m** vs 1,7 m
HR 0,48; p<0,001

SG

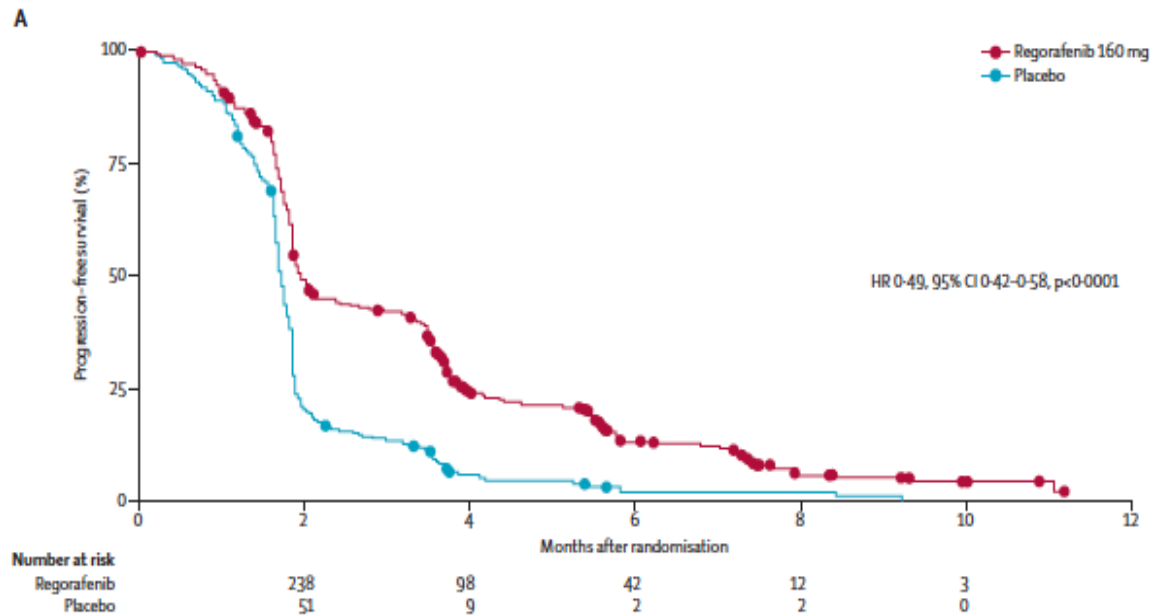


SG: **7,1 m** vs 5,3 m
HR 0,68; p<0,001

Regorafenib en monoterapia: Fase III CORRECT

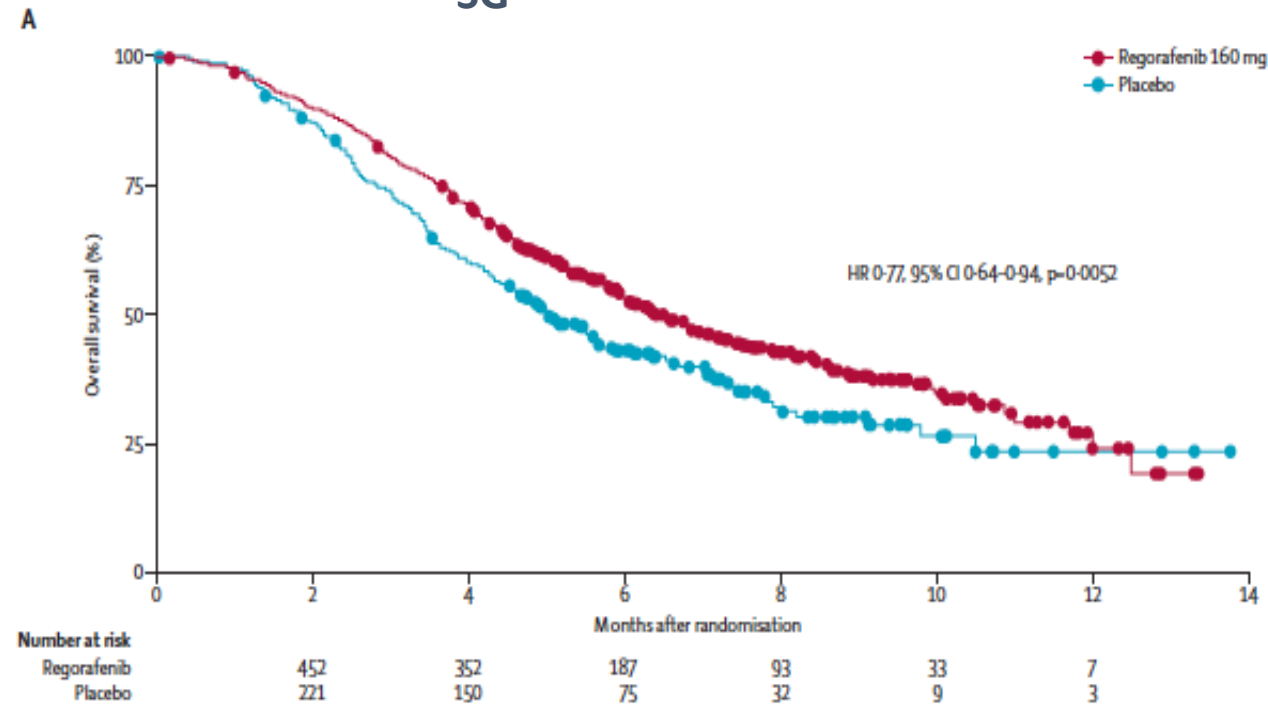
TKI multiquinasa con actividad antiangiogénica, antitumoral y antiestromal

SLP



SLP **1,9 m** vs **1,7 m**

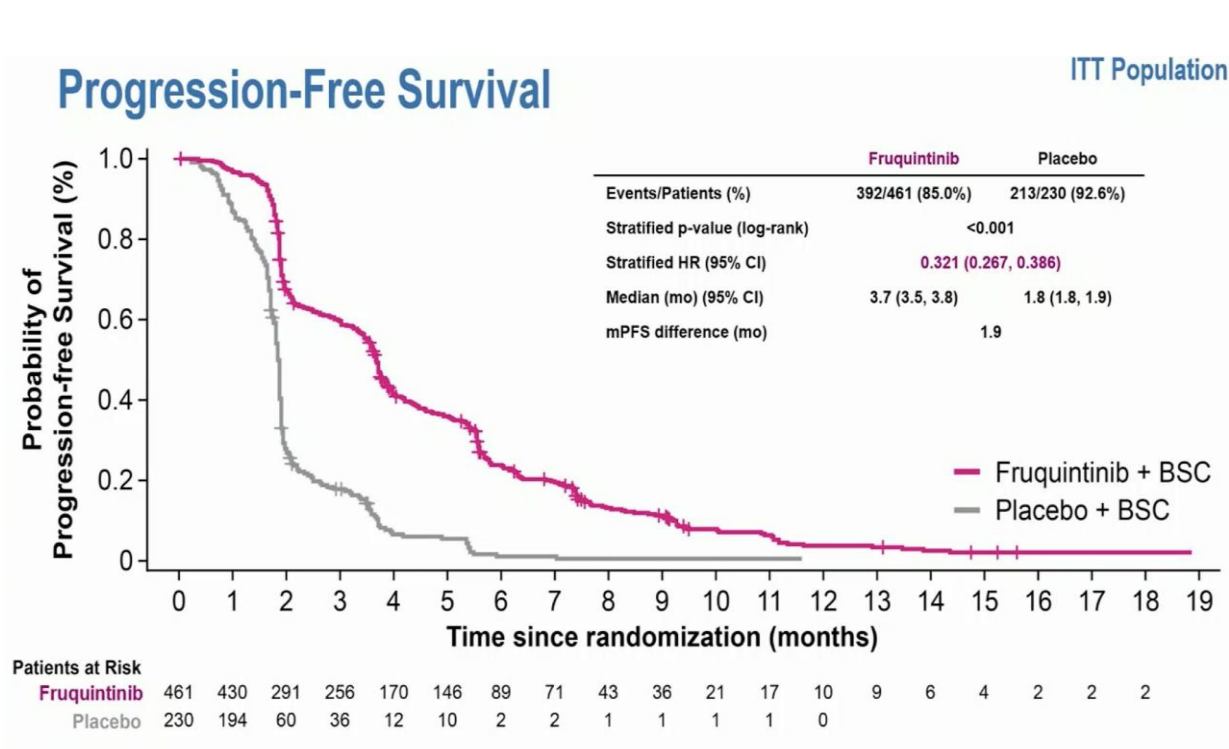
SG



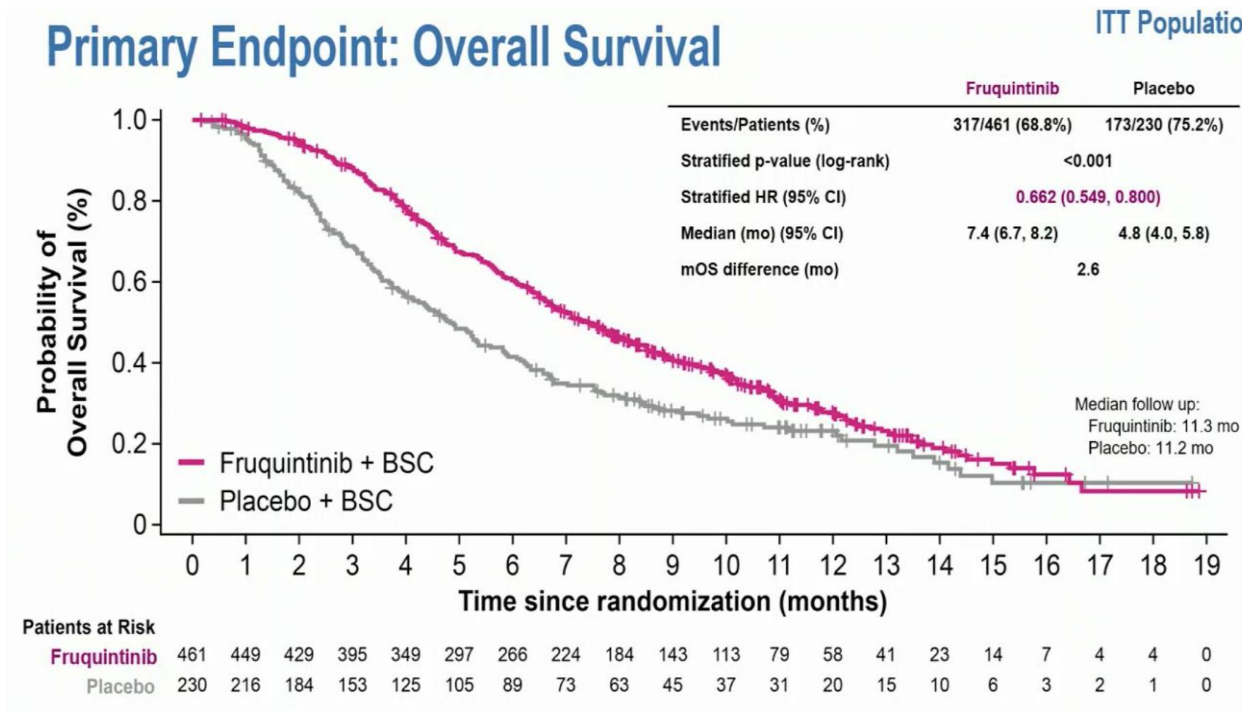
SG **6,4 m** vs **5,0 m**

Fruquintinib en monoterapia: Fase III FRESCO-2

TKI con actividad antiangiogénica



SLP 3.7 vs 1.8 meses



SG 7.4 vs 4.8 meses

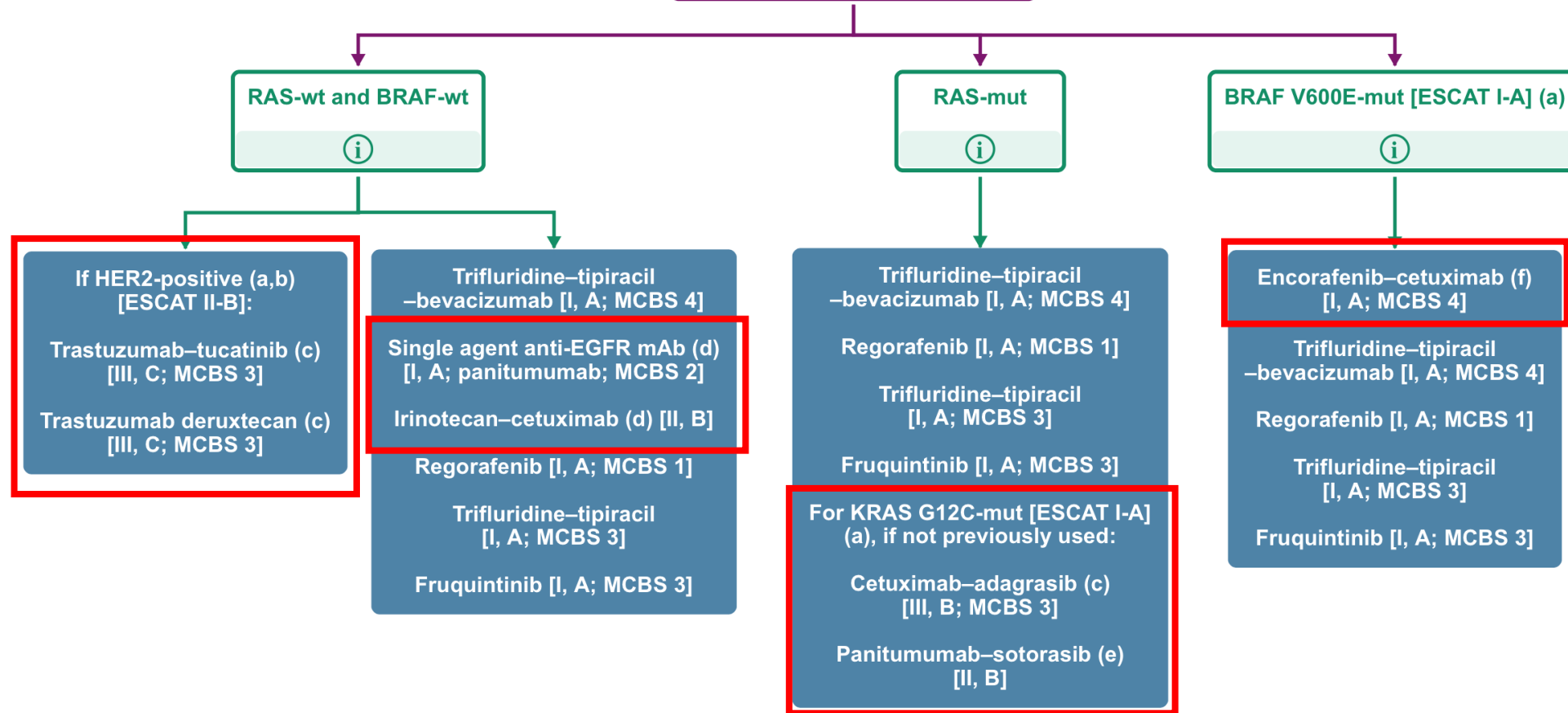
ESMO Metastatic Colorectal Cancer Living Guidelines 2024:

3ª línea y sucesivas **según subtipo molecular**

Se excluyen CCRm MSI-H/dMMR

Stage IV unresectable mCRC:
third-line and beyond when
progressive disease on/after
second- or later-lines of therapy

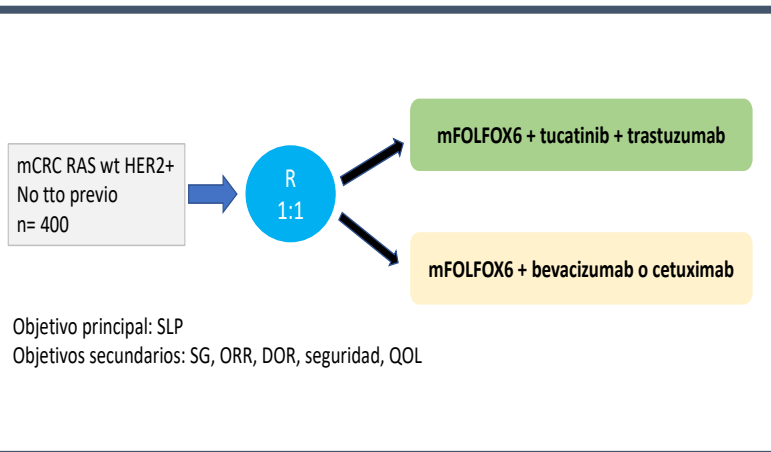
v1.2 - September 2024



Ensayos clínicos fase III en 1ª línea (MSS)

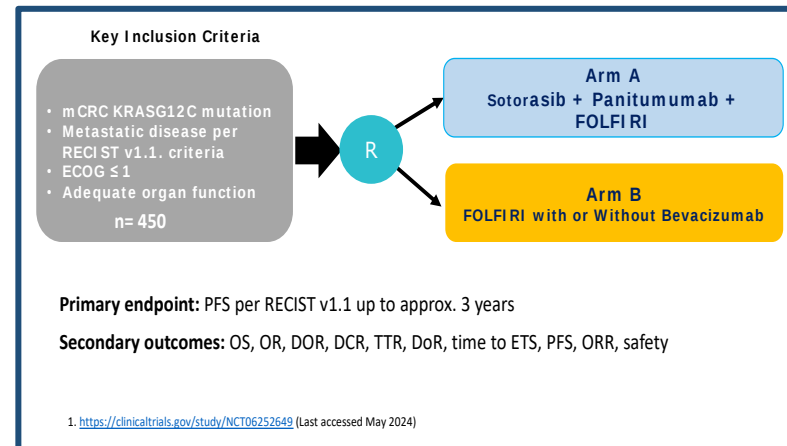
RAS wt y HER2+

Mountaineer-03



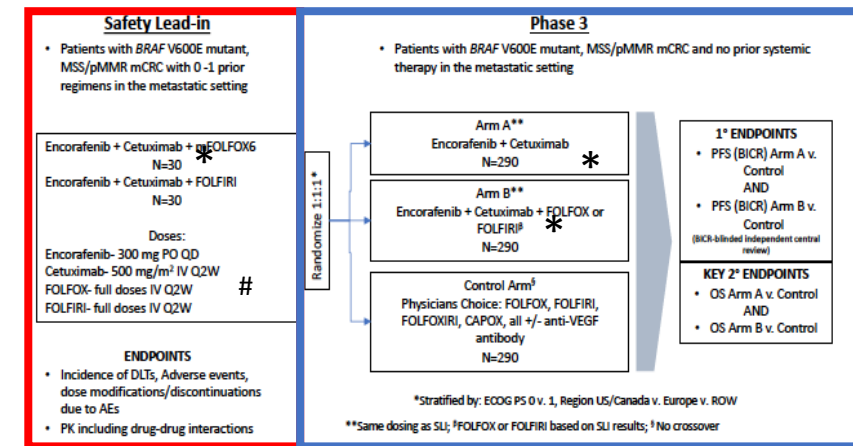
KRAS G12C mt

CodeBreak 301



BRAF v600E

Breakwater



Definirán la eficacia de terapia dirigida en combinación con QT vs el tratamiento estándar en 1ª L

Posible secuenciación de tratamiento de 2ª L y siguientes por perfil molecular



Tratamiento no sistémico de $\geq 3^{\text{a}}$ línea

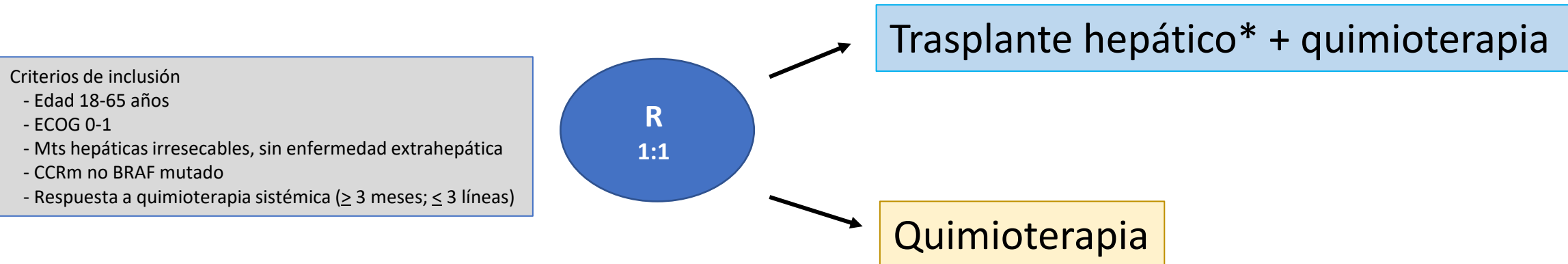
Trasplante hepático: TransMet

Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial

René Adam, Céline Pledvache, Laurence Chiche, Jean-Philippe Adam, Ephrem Salameh, Petru Buiu, Daniel Cheng, Olivier Scatton, Victoire Granger, Michel Dozaux, Umberto Cillo, François Cauchy, Jean-Yves Mabret, Chris Verslype, Laurent Couvreur, Jean Hardwigsen, Emmanuel Bielecki, Fabrice Merle, Heather Jordan, Denis Plant, Simon Heyl, Valérie Lucot, Karen Gebrey, Jan Leus, Pietro Magni, Lamine Grenaldi, Francis Ley, Matt Lewis, Maximiliano Gell on behalf of the Collaborative TransMet group*

Lancet 2024; 404; 1107–18

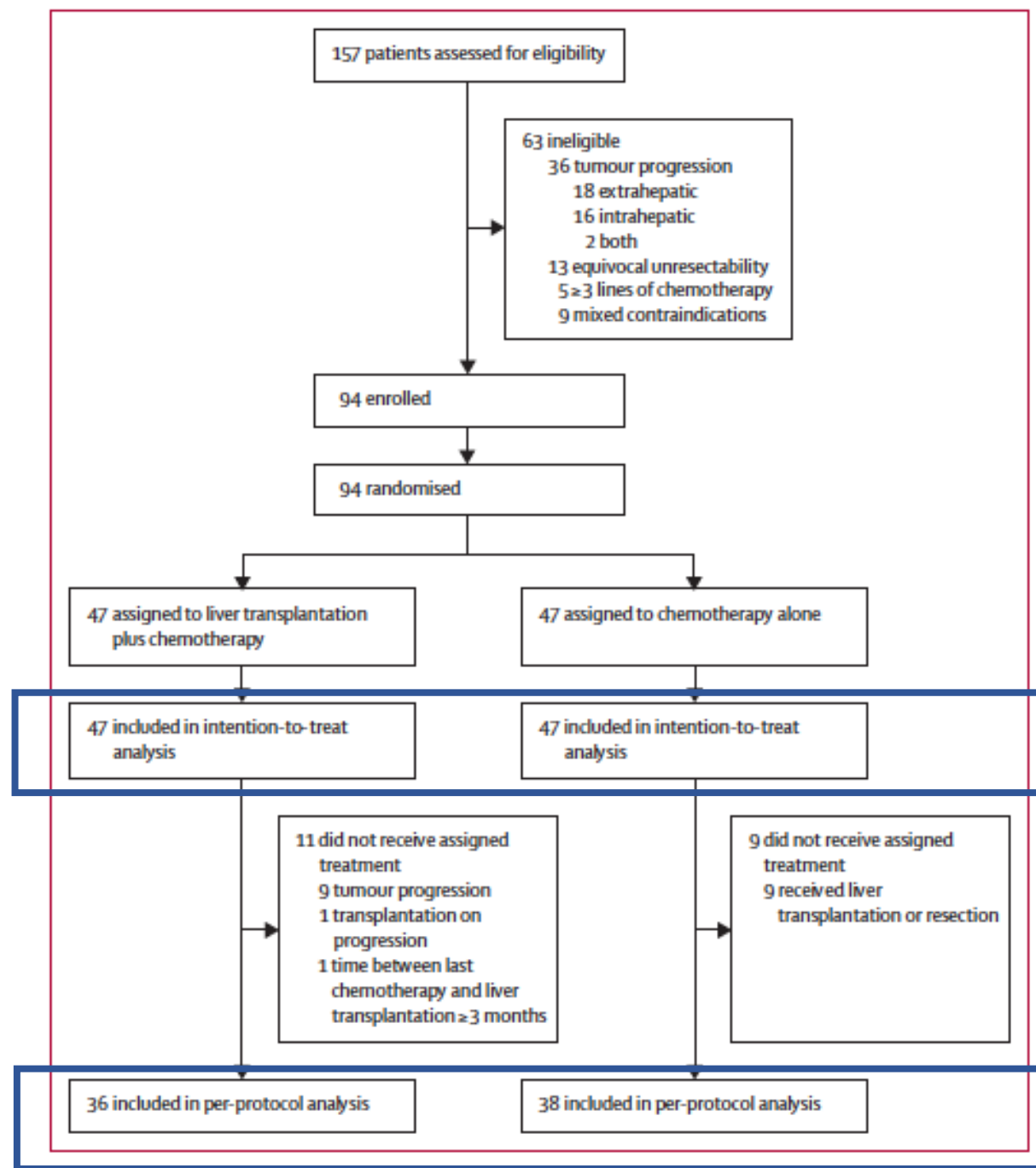
Estudio multicéntrico, abierto, prospectivo, aleatorizado y controlado realizado en 20 hospitales terciarios de Europa



Objetivo principal: SG a 5 años en población ITT y población por protocolo

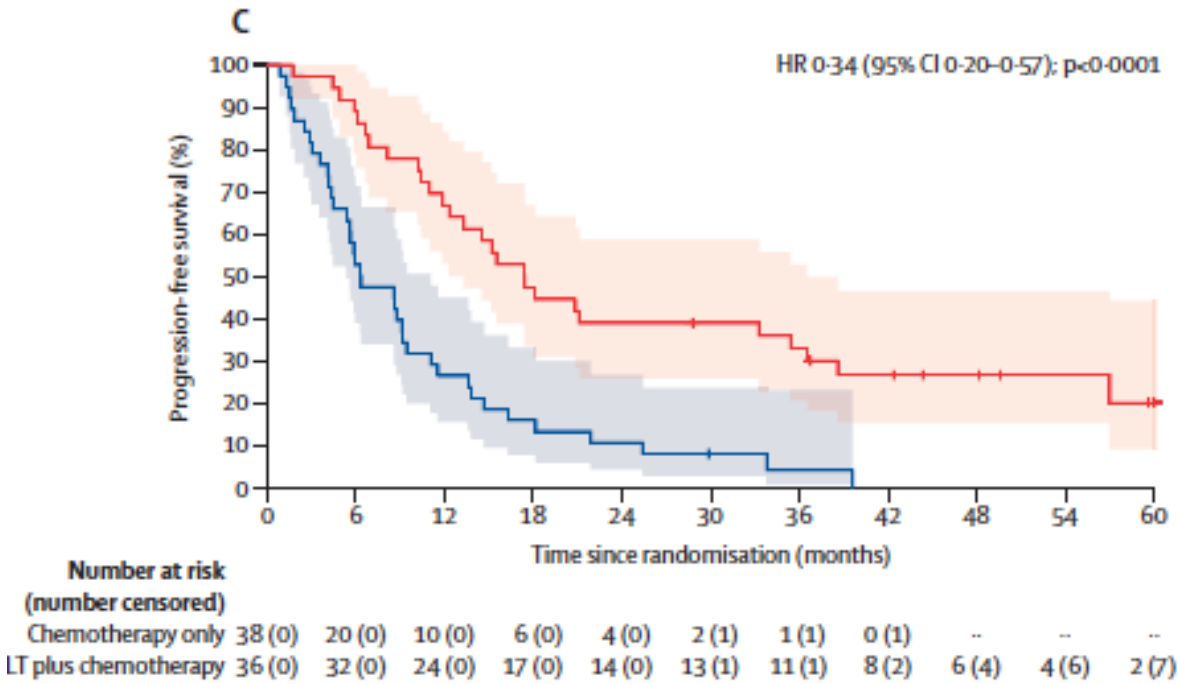
Trasplante hepático ≤ 2 meses después del último ciclo de QT.

NCT02597348



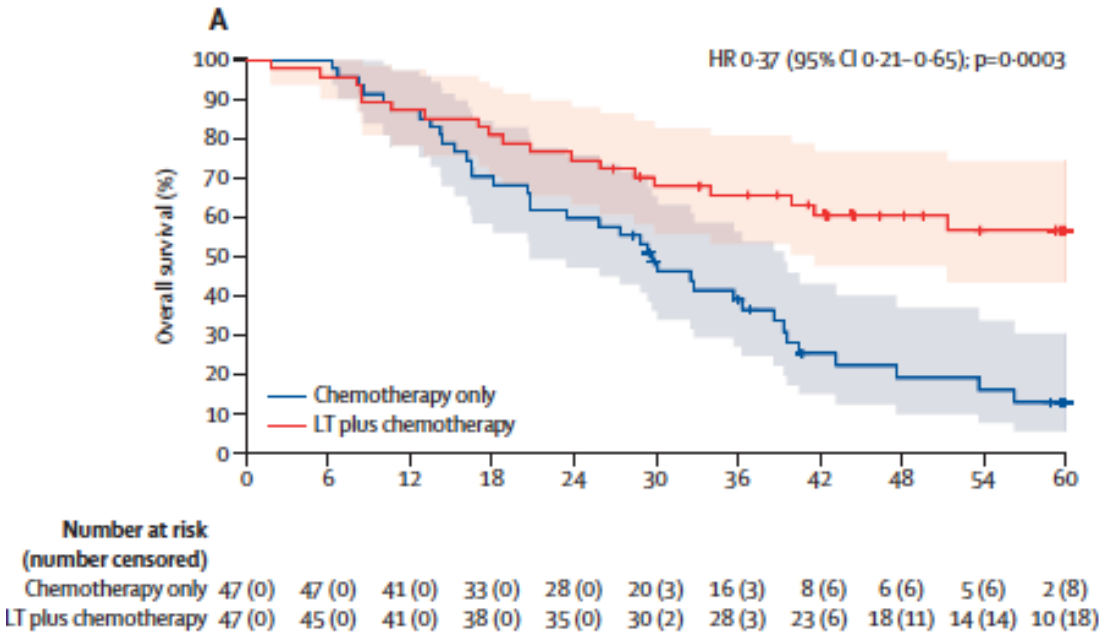
	Liver transplantation plus chemotherapy (n=47)	Chemotherapy alone (n=47)
Primary tumour		
Primary tumour site*		
Right	7 (15%)	7 (15%)
Left	25 (53%)	29 (62%)
Rectum	15 (32%)	11 (23%)
RAS mutation status		
Yes	17 (36%)	13 (28%)
No	29 (62%)	32 (69%)
Missing	1 (2%)	2 (4%)
Liver metastases at diagnosis		
Timing of metastases		
Synchronous†	47 (100%)	45 (96%)
Metachronous	0	2 (4%)
Number of colorectal liver metastases		
<10	5 (11%)	7 (15%)
10–20	19 (40%)	18 (38%)
>20	23 (49%)	22 (47%)
Diameter of largest colorectal liver metastases, mm		
CEA level, ng/mL	305.0 (32.9–762.0)	81.0 (20.0, 530.0)
CA19-9 level, U/mL	96.0 (19.7–800.0)	193.0 (20.9–1949.0)

Estudio TransMet: SLP por protocolo

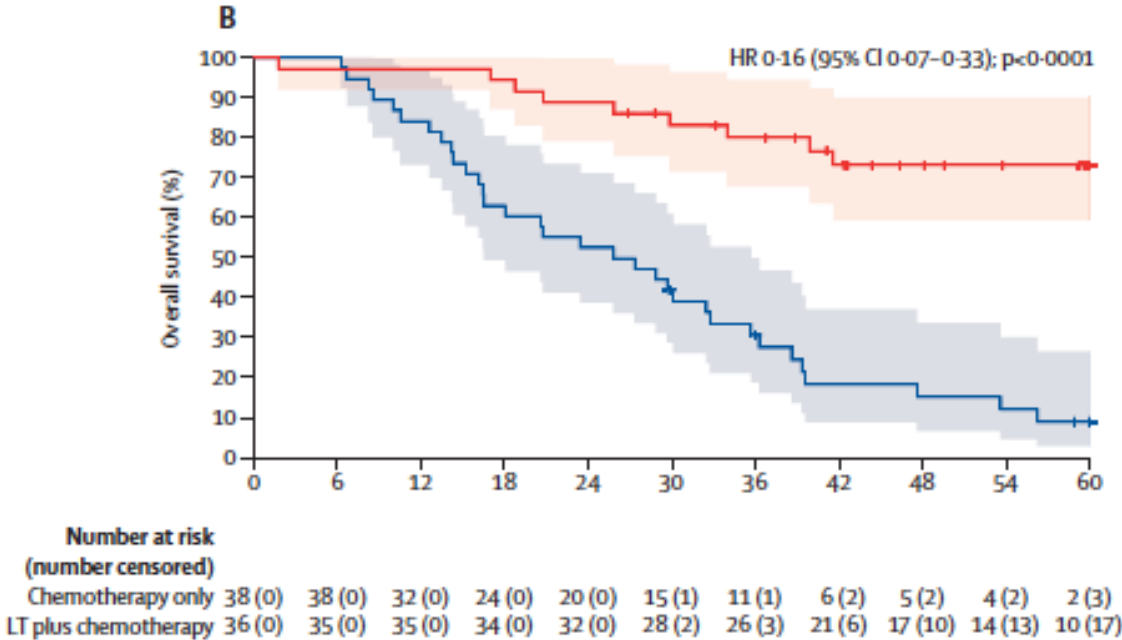


	Trasplante + QT	QT	HR (IC95%)	p
Población PP				
SLPm	17.4 m	6.4 m		
SLP 5 años	19.9%	0%	HR 0.34 (0.20-0.57)	<0.0001
SLP 3 años	32.9%	3.9%	--	--

SG población por intención de tratar



SG población por protocolo



	Trasplante + QT	QT	HR (IC95%)	p
Población ITT				
SGm	No alcanzada	29.7 m		
SG 5 años	56.6%	12.6%	HR 0.37 (0.21-0.65)	0.0003
SG 3 años	65.5%	38.9%	--	--
Población PP				
SGm	No alcanzada	26.6 m		
SG 5 años	73.2%	9.3%	HR 0.16 (0.07-0.33)	<0.0001

Seguimiento mediano
de población ITT: 59.3 meses

PROYECTO

Trasplante hepático en pacientes con metástasis hepáticas de carcinoma colorrectal irresecables (TRASMETIR)

Estudio piloto prospectivo abierto, sin rama control
N= 30

Objetivos: - Principal: SG a 5 años del trasplante
- Secundarios: - SLE 1, 3 y 5 años
- Identificación de factores pronósticos
- QOL ...

Principales criterios de inclusión

- ≥ 18 años y ≤ 65 años
- ECOG 0-1
- Tumor primario resecado
- Mts hepáticas irresecables (Comité de evaluación)
- Respuesta RECIST $\geq 10\%$ a ≤ 2 líneas de QT

Principales criterios de exclusión

- BRAF mt
- Enfermedad extrahepática
- CEA < 80

Conclusiones

- En $\geq 3^{\text{a}}$ L de CCRm MSS, existen distintas opciones de tratamiento sistémico que no son excluyentes:
 - Sin selección molecular: TAS 102 + bevacizumab, TAS 102, regorafenib, fruquintinib, retratamiento...
 - Con selección molecular: RAS wt, BRAF v600E mt, KRAS G12C mt, HER2+
- Es imprescindible conocer el perfil molecular del CCRm y la biopsia líquida es una herramienta muy útil para su estudio dinámico
- El trasplante hepático está surgiendo como una estrategia terapéutica para pacientes muy seleccionados