



Clase magistral: Tratamiento neoadyuvante y adyuvante del colangiocarcinoma.

Autor: Dr. Jorge Adeva. Hospital Universitario 12 de Octubre.

Tratamiento sistémico del carcinoma de vías biliares (colangiocarcinoma) avanzado

El término cáncer de vías biliares o cáncer del tracto biliar (CTB) aglutina un heterogéneo grupo de neoplasias epiteliales originadas a lo largo de cualquier punto del árbol biliar, incluyendo la vesícula biliar y la ampolla de Vater. Desde el punto de vista anatómico, los CTB se clasifican en carcinoma de vesícula biliar (CVB), adenocarcinoma de ampolla de Vater (AAV) (también conocido como ampuloma) y colangiocarcinoma (CC). Los CC a su vez, se clasifican en intrahepáticos (CC-IH) y extrahepáticos (CC-EH); estos últimos se subdividen en perihiliares (CC-PH) (clásicamente conocidos como tumores de Klatskin) y distales (CC-DI).

Extrapolando datos recientes (2022) del registro de cáncer en EEUU, los CTB representan alrededor del 1.01% de casos nuevos de cáncer en global y el 5.7% casos de los casos nuevos de cáncer digestivo(1). El CTB se considera una enfermedad rara en países occidentales, con una incidencia anual habitualmente por debajo de los 3 casos /100.000 habitantes anuales. Sin embargo, en los últimos años su incidencia está aumentando, especialmente la del subtipo del CC-IH. Existen además regiones endémicas como Tailandia (debido a la alta incidencia de infestaciones parasitarias) donde la incidencia puede alcanzar los 100 casos /100.000 habitantes anuales(2).

Según datos del registro español de tumores digestivos (RETUD), alrededor del 70% de los pacientes debutan en un estadio irresecable. Para el subgrupo de pacientes en estadio resecable (30%), la cirugía supone la única opción potencialmente curativa; sin embargo, la tasa de recidiva, a pesar del nuevo estándar de quimioterapia adyuvante basado en capecitabina, es de alrededor del 50%. De esta manera, alrededor del 80-90% de los pacientes pasan por un estadio avanzado o metastásico en algún momento de la enfermedad, donde el tratamiento sistémico paliativo representa la única opción potencialmente activa. El pronóstico es malo, con una supervivencia global a 5 años que varía según las series: AAV (48,5 %), CVB (28,5 %), CC-EH (19,9 %) y CC-IH (10,8 %).



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

El especialista en Aparato digestivo conoce de sobra como cada subgrupo anatómico presenta diferencias a múltiples niveles tales como su epidemiología, factores de riesgo, presentación clínica, tratamientos locorregionales o pronóstico. Entre las pruebas complementarias empleadas para el diagnóstico, estadificación y derivación de la vía biliar destacan: ecografía abdominal simple, tomografía computarizada multifásica, colangiorresonancia, colangiografía (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica o CPRE y/o colangiografía percutánea transparietohepática o CPTH) y los marcadores tumorales (antígeno carbohidratado 19-9 (CA 19-9) y el antígeno carcinoembrionario (CEA). El diagnóstico definitivo exige una confirmación histológica(3).

A pesar de esta gran heterogeneidad, desde el punto de vista clásico del oncólogo médico del tratamiento sistémico, todos se han agrupado en una única entidad. La quimioterapia basada en el doblete de CISGEM ha constituido durante más de una década el tratamiento estándar de primera línea, tras demostrar en el estudio fase III (ABC-02) un beneficio del doblete frente a gemcitabina en monoterapia, tanto en supervivencia global (SG) (11.7m vs 8.1m, HR 0.64,) como en Supervivencia libre de progresión (SLP) y Tasa de respuesta objetiva (TRO)(4).

Desde entonces ningún estudio aleatorizado había conseguido superar al CISGEM ni añadiéndole un nuevo “partner” (mayoritariamente antiangiogénicos como ramucirumab, antiEGFR como cetuximab o panitumumab o inhibidores multikinasa como cediranib o merestinib) o enfrentándolo frente a esquemas teóricamente más potentes (FOLFIRINOX modificado, Cisplatino-acelarin o GAP (gemcitabina-abraxane-cisplatino)(5).

El estudio TOPAZ-1 pone fin a esta racha negativa de más de una década empleando inmunoterapia, en este caso el antiPDL1 durvalumab, como partner de CISGEM. Presenta un diseño clásico con una aleatorización 1:1 doble ciego de DURVA frente a placebo, empleando ambas ramas el combo estándar de CISGEM(6). El estudio es positivo ya que la SG (Objetivo principal) fue superior para el grupo experimental respecto a PBO (mSG 12.8m vs 11.5m respectivamente, con una HR 0.80). Esto se traduce en una SG estimada a 2 años de 24.9% vs 10.4%. a favor de la rama con DURVA. El estudio también fue positivo para SLP (7.2m vs 5.7m, HR 0,75) y TRO (26.7% vs 18.7%. Atendiendo a la



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

toxicidad, destaca una tasa de eventos adversos relacionados con el tratamiento G3-5 (CTCAE v5.0) de 62,7% y 64.9% para DURVA vs PBO respectivamente. La tasa de EA inmunomediados de cualquier grado fue de 12.7% vs 4.7% ocupando el hipotiroidismo la primera causa (5.9% vs 1.5%). El 2 de septiembre de 2022 la FDA ha aprobado durvalumab en combinación con CISGEM para pacientes con CTB avanzado. Es destacable que el estudio no selecciona por biomarcador. La expresión de PD-L1 medida por TAP score (“Tumor Área Positive”) se analiza exploratoriamente pero no demuestra ser factor predictivo de beneficio estadísticamente significativo.

Pasando a la segunda línea, hasta hace muy poco tiempo las principales guías (ESMO/NCCN) recomendaban cuidados de soporte tras la progresión a una primera línea basado en el clásico CISGEM debido a que no había opciones terapéuticas en segunda línea con una evidencia basada en estudios aleatorizados. El estudio ABC-06 rompe esta barrera ya que consigue posicionar el esquema FOLFOX (ácido folínico, 5-fluorouracilo y oxaliplatino)(7). Se trata de una fase III de 161 pacientes que demuestra beneficio en SG del régimen FOLFOX frente al tratamiento de soporte activo [6.2m vs 5.3m, HR 0,69], convirtiéndose FOLFOX en el nuevo estándar de segunda línea no guiada por biomarcador.

Sin embargo, la verdadera revolución en segunda línea viene de la mano del rápido avance en el conocimiento de la riqueza y heterogeneidad biológica de estos tumores. La identificación de alteraciones moleculares accionables está permitiendo la llegada de nuevas opciones terapéuticas anti-diana guiadas por biomarcador. El CTB es una enfermedad muy rica desde el punto de vista molecular de cara al empleo de terapias dirigidas; esto es especialmente importante en el CC-IH donde hasta el 40% presentan alteraciones moleculares accionables. En 2020, basándose en el número de pacientes que habría que analizar por *next-generation sequencing* (NGS) de cada tipo de tumor para identificar a uno que pudiera beneficiarse de un tratamiento dirigido, el ESMO Precisión Medicine Working Group recomendó la realización rutinaria de NGS para cuatro tumores siendo el colangiocarcinoma una de ellos (junto a pulmón no microcítico, próstata y ovario)(8).



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

En 2022 se han publicado las nuevas guías ESMO de CTB dejando claro que la secuenciación por NGS debe ser un estándar estableciendo al menos 5 dianas moleculares con su correspondiente terapia dirigida: mutaciones en IDH1 (mIDH1), fusiones / reordenamiento de FGFR2 (f/rFGFR2), mutaciones V600E de BRAF (mBRAF), inestabilidad de microsatélites (MSI) y sobreexpresión de HER2 (HER2+). Mientras que mIDH1 y r/fFGFR2 son casi exclusivas del CC-IH (13% y 8% respectivamente), HER2+ es claramente superior en el CC-EH / CVB (15-20% aproximadamente)(9).

Respecto a mIDH1, el estudio ClarIDHy ha sido la primera fase III positivo en CTB evaluando una terapia dirigida guiada por biomarcador. En este estudio aleatorizado doble-ciego, se demostró beneficio en términos de SLP (2,7 meses vs. 1,4 meses; HR: 0,37) con ivosidenib (inhibidor oral de IDH1) frente a placebo en 186 pacientes con CC avanzado, mIDH1 y refractario a quimioterapia en progresión a 1-2 líneas de tratamiento previo(10). La SLP a los 6 y a los 12 meses en la rama tratada con ivosidenib fue del 32 y 22%, respectivamente, mientras que ningún paciente de la rama tratada con placebo estaba libre de enfermedad a los 6 meses. Fue aprobado (ago 2021) por FDA y muy recientemente (Feb 2023) por EMA, aunque aún no lo tenemos disponible en España.

Los inhibidores de FGFR2 en pacientes con reordenamientos de *FGFR2* también han demostrado su eficacia y seguridad en ensayos fase II no aleatorizados. Existen múltiples fármacos en desarrollo. El pemigatinib (aprobado por la FDA y EMA), el infigratinib (FDA) y el Futibatinib o TAS-120 (FDA) son los tres más desarrollados clínicamente. En el estudio FIGHT-202, un ensayo clínico multicéntrico abierto no aleatorizado, se evaluó el pemigatinib(11) en 107 pacientes con CCA avanzado con reordenamiento o fusión de *FGFR2*, en progresión al menos a una línea de tratamiento, con pemigatinib. La TRO fue del 36% y la mSLP de 6.9 meses. Infigratinib se evaluó en una fase II no aleatorizado que incluyó a 108 pacientes con CCA avanzado t/f *FGFR2* en progresión a un tratamiento previo. La TRO fue del 23% y la SLP de 7,0m(12). Futibatinib (TAS120) se evaluó en un fase 2 no aleatorizado que incluyó a 103 pacientes de la mismas características que los anteriores logrando una TRO del 43%, y SLP de 8.9m(13).



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

Existen otros múltiples fármacos desarrollándose en este escenario como derazantinib, erdafitinib y RLY-4008. La llamativa actividad de los fármacos aFGFR ha llevado a sus promotores a investigar el papel de estos fármacos en la primera línea. Por motivos no científicos, la única fase III que sigue en marcha es el FIGHT-202, NCT03656536) que compara pemigatinib frente al antiguo estándar de primera línea (CISGEM). Un resultado positivo podría suponer un nuevo estándar en primera línea que competiría con el del TOPAZ-1.

Respecto a la mutación V600E de BRAF (3-5%) existe una terapia agnóstica de tumor aprobada por FDA que consiste en la combinación de dabrafenib-trametinib (inhibidor de BRAF e inhibidor de MEK respectivamente) en base al estudio ROAR(14). Se trata de una fase II en el que la cohorte de 43 pacientes con CTB avanzado en progresión a tratamientos previos y mutación V600E (N = 43) alcanza una TRO del 51% con una mSLP de 9 meses.

Para el subgrupo de pacientes HER2+ (15-20% en CC-EH y CVB), la doble inhibición de HER2 con trastuzumab y pertuzumab, ha demostrado eficacia en términos de TRO 23% con mPFS de 4.0m y mOS de 10.9m(15). A pesar de no contar con aprobación por ninguna agencia, parece razonable solicitar esta terapia en este subgrupo de pacientes si su estado general lo permite y no existe ensayo clínico disponible.

La presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) es el único biomarcador predictivo de respuesta validado a inmunoterapia (monoterapia en pacientes pretratados) en este caso con pembrolizumab. Aunque sólo entre el 1-2% de los pacientes con CTB presentan MSI-H, resulta importante determinarlo ya que la TRO descrita en con pembrolizumab en BTC avanzados pretratados inestables es del 40.9%(16).

Existen otras múltiples alteraciones accionables que van demostrando de forma agnóstica de tumor su accionabilidad clínica. Tal es el caso de reordenamientos en *NTRK* que, aunque infrecuentes en CTB (< 1%), son biomarcadores moleculares para el empleo de inhibidores de *NTRK*, como entrectinib y larotrectinib(17).



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

Otra de las razones para tipificar molecularmente por NGS todos los CTB es la posibilidad de encontrar ensayos clínicos basados en biomarcador dado que la oferta de éstos es cada vez mayor tanto en las alteraciones previamente mencionadas como en otras menos frecuentes. Esto es el caso de la alta carga mutacional tumoral (TMB-H), mutaciones de KRAS G12C, fusiones de RET, amplificaciones de MDM2, mutaciones de *FGFR2* o mutaciones de *HER2* entre otras.

El lector debe llevarse como mensaje clave que la obtención de una muestra tisular óptima que permita una correcta confirmación histológica y tipificación molecular que históricamente ha sido un reto para el especialista de Digestivo, es de vital importancia ya que de ella va a depender personalizar la terapia del paciente con CTB avanzado que ya de por sí cuenta con escasas opciones terapéuticas. No es una tarea fácil y de hecho se ha reportado que la tasa de fallo para llevar a cabo un estudio NGS sobre la muestra citohistológica en pacientes con CTB es del 26.8%, fundamentalmente por contenido tumoral insuficiente (definido como <20% de celularidad tumoral)(18).

Aunque aún el pronóstico es infausto y los resultados en términos crudos de supervivencia son lamentables, si los analizamos en términos relativos respecto a hace solamente una década la mejoría es más que apreciable. Sólo por medio de la investigación y la colaboración de equipos multidisciplinares muy motivados será posible seguir mejorando la supervivencia y calidad de vida de estos pacientes.

Conclusiones

El estudio TOPAZ-1 es el primer estudio aleatorizado positivo en primera línea para pacientes con CTB avanzado tras el histórico ABC-02. Consigue demostrar beneficio estadísticamente significativo al añadir inmunoterapia (DURVA) al estándar de quimioterapia clásica (CISGEM) y para algunos autores debería considerarse el nuevo estándar de tratamiento. La secuenciación tumoral por NGS constituye un estándar para todos los pacientes con CTB, ya que existen alteraciones moleculares como IDH1, FGFR2, HER2, MSI-H o BRAF para las que existen terapias aprobadas guiadas por dichos marcadores además de la posibilidad de encontrar opciones en el contexto de ensayos clínicos. La



colaboración interhospitalaria y el manejo de los pacientes con CTB en Unidades de Oncología médica de referencia para la patología (que dispongan de diagnóstico por NGS, ensayos clínicos y unidades multidisciplinares con servicios de radiología intervencionista, cirugía hepatobiliopancreática y unidades de Medicina de aparato digestivo superespecializadas) se antoja clave en este complejo pero apasionante escenario para poder mejorar las calidad y cantidad de vida de este subgrupo tan necesitado de pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Facts & Figures 2022. 1930;
2. Baria K, De Toni EN, Yu B, Jiang Z, Kabadi SM, Malvezzi M. Worldwide Incidence and Mortality of Biliary Tract Cancer. *Gastro Hep Adv.* 1 de enero de 2022;1(4):618-26.
3. Izquierdo-Sanchez L, Lamarca A, La Casta A, Buettner S, Utpatel K, Klumpen HJ, et al. Cholangiocarcinoma landscape in Europe: Diagnostic, prognostic and therapeutic insights from the ENSCCA Registry. *J Hepatol.* mayo de 2022;76(5):1109-21.
4. Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med.* 8 de abril de 2010;362(14):1273-81.
5. Phelip JM, Desrame J, Edeline J, Barbier E, Terreboune E, Michel P, et al. Modified FOLFIRINOX Versus CISGEM Chemotherapy for Patients With Advanced Biliary Tract Cancer (PRODIGE 38 AMEBICA): A Randomized Phase II Study. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 20 de enero de 2022;40(3):262-71.
6. Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. A phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study of durvalumab in combination with gemcitabine plus cisplatin (GemCis) in patients (pts) with advanced biliary tract cancer (BTC): TOPAZ-1. *J Clin Oncol.* 1 de febrero de 2022;40(4_suppl):378-378.
7. Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* mayo de 2021;22(5):690-701.
8. Mosele F, Remon J, Mateo J, Westphalen CB, Barlesi F, Lolkema MP, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* noviembre de 2020;31(11):1491-505.
9. Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klumpen HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol [Internet].* 10 de noviembre de 2022 [citado 2 de febrero de 2023];0(0). Disponible en: [https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534\(22\)04699-3/fulltext](https://www.annalsofoncology.org/article/S0923-7534(22)04699-3/fulltext)
10. Abou-Alfa GK, Macarulla T, Javle MM, Kelley RK, Lubner SJ, Adeva J, et al. Ivosidenib in IDH1-mutant, chemotherapy-refractory cholangiocarcinoma (ClarIDHy): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol.* junio de 2020;21(6):796-807.



PROGRAMA DOCENTE ACADÉMICO
**GASTROENTEROLOGÍA
Y HEPATOLOGÍA**

11. Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, Vaccaro G, Melisi D, Al-Rajabi R, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* mayo de 2020;21(5):671-84.
12. Javle M, Roychowdhury S, Kelley RK, Sadeghi S, Macarulla T, Weiss KH, et al. Infigratinib (BGJ398) in previously treated patients with advanced or metastatic cholangiocarcinoma with FGFR2 fusions or rearrangements: mature results from a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* octubre de 2021;6(10):803-15.
13. Goyal L, Meric-Bernstam F, Hollebecque A, Valle JW, Morizane C, Karasic TB, et al. Futibatinib for FGFR2-Rearranged Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *N Engl J Med.* 19 de enero de 2023;388(3):228-39.
14. Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol.* 1 de septiembre de 2020;21(9):1234-43.
15. Javle M, Borad MJ, Azad NS, Kurzrock R, Abou-Alfa GK, George B, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 1 de septiembre de 2021;22(9):1290-300.
16. Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, Motola-Kuba D, Penel N, Cassier PA, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. *Ann Oncol.* septiembre de 2022;33(9):929-38.
17. Demetri GD, De Braud F, Drilon A, Siena S, Patel MR, Cho BC, et al. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res Off J Am Assoc Cancer Res.* 1 de abril de 2022;28(7):1302-12.
18. Lamarca A, Kapacze Z, Breeze M, Bell C, Belcher D, Staiger H, et al. Molecular Profiling in Daily Clinical Practice: Practicalities in Advanced Cholangiocarcinoma and Other Biliary Tract Cancers. *J Clin Med.* 3 de septiembre de 2020;9(9):2854.