



## GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR EN CÁNCER DIGESTIVO

MAYO 2013



<http://www.gemcad.es/>  
Secretaría técnica GEMCAD  
telf: 93 434 44 12  
email: [secretaria@gemcad.org](mailto:secretaria@gemcad.org)

*Estimados compañeros:*

*Deseo aprovechar esta página para agradecer y felicitar al Dr. J. Maurel y a la anterior Junta Directiva del GEMCAD por su magnífica labor al frente del grupo. Todos los comienzos son difíciles y los del GEMCAD no fueron una excepción. Sin embargo, gracias al trabajo y al esfuerzo de la Junta anterior se pudieron superar las dificultades y situar al grupo como uno de los referentes nacionales en la investigación multidisciplinar en el cáncer del aparato digestivo. Los que integramos la nueva junta del GEMCAD iniciamos este nuevo periodo con ilusión y ganas de afrontar los retos propios de una etapa en la que esperamos consolidar lo ya alcanzado, y continuar creciendo tanto en miembros del grupo como en ensayos clínicos y proyectos de investigación. Probablemente, a lo largo de este año y del siguiente asistamos a la publicación de los primeros ensayos clínicos del grupo, lo que nos ayudará a reforzar el prestigio del GEMCAD.*

*Deseamos agradeceros vuestro esfuerzo reclutador, y animaros a continuar así. Llevamos cerca de 500 enfermos incluidos en los ensayos del grupo, lo que da una idea de la capacidad reclutadora de GEMCAD.*

*Finalmente, me gustaría hacer un llamamiento a todos los miembros del grupo a que tengan una participación más activa, aportando nuevas ideas y proyectos o ayudando en la gestión y organización. Queremos que el GEMCAD sea un grupo vivo, dinámico y transparente.*

Un abrazo.

**Jaime Feliu**



## Ensayo clínico canal anal

## GEMCAD 0902 - VITAL

Coordinador:  
Dr. Jaime Feliu

*Estudio de fase II para evaluar la eficacia y la seguridad de la quimio-radioterapia con 5-fluorouracilo, mitomicina C y panitumumab como tratamiento del carcinoma anal de células escamosas*  
NCT01285778

Sponsor: AMGEN  
CRO: TFS  
[elisabet.molina@tfsro.com](mailto:elisabet.molina@tfsro.com)

**Objetivo principal:** estimar la tasa de supervivencia libre de progresión a los 3 años

**Objetivos secundarios:**

La tasa sin fracaso locorregional a los 3 años, la supervivencia global y la tasa de supervivencia libre de colostomía a los dos años.

Describir el perfil de seguridad de este tratamiento combinado en el tratamiento definitivo del CCE del canal anal, incluidos la incidencia de AE y los cambios significativos en los parámetros anatómicos.

**Objetivos exploratorios:**

Investigar el potencial predictivo de los diferentes biomarcadores implicados en las diferentes vías sobre las variables de eficacia y/o seguridad.

Describir la presencia de infección por PVH, el estudio con isótopos y el impacto del estado sobre la eficacia y/o la seguridad.

Evaluar la función de la resonancia magnética (RM) en la valoración de la eficacia terapéutica y el seguimiento de estos pacientes.

### Diseño del estudio

Estudio de fase II, no controlado y multicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de 5-FU más mitomicina C más panitumumab y radioterapia como tratamiento de primera línea del carcinoma anal de células escamosas.

Los pacientes recibirán tratamiento con:

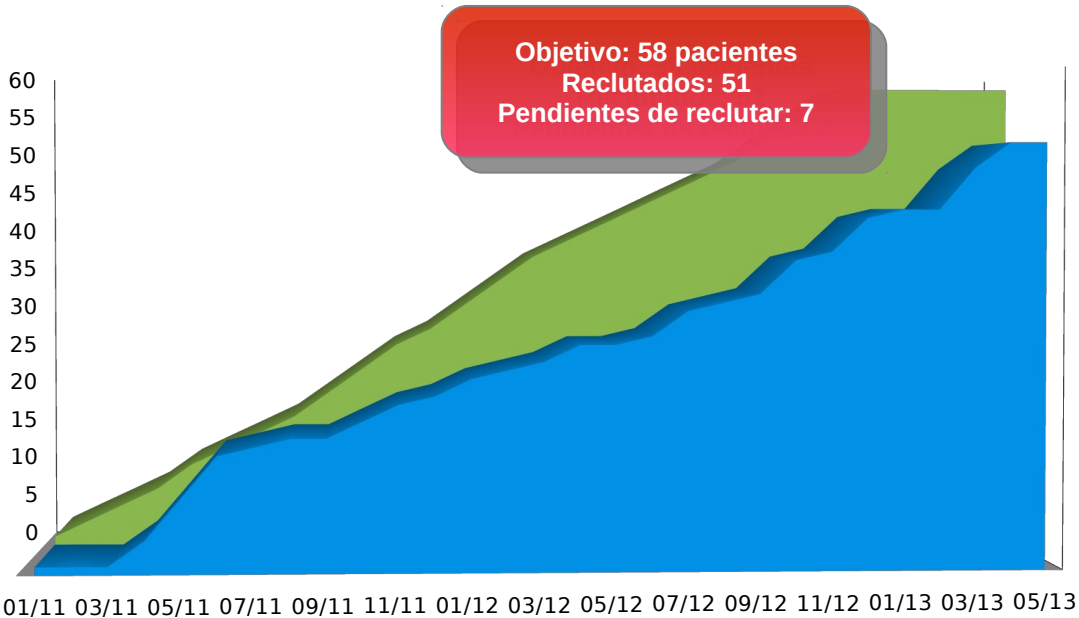
- 1.000 mg<sup>2</sup> de 5-FU en los días 1-4 y 29-32.
- 10 mg/m<sup>2</sup> de mitomicina C los días 1 y 29.
- 6 mg/m<sup>2</sup> de panitumumab el día 1 y cada 2 semanas durante 8 semanas.
- Radioterapia: 45 Gy (1,8 Gy por fracción) en los ganglios regionales e inguinales y el tumor primario, y a continuación un refuerzo de 10-15 Gy en el tumor primario y ganglios linfáticos afectados.

Biopsia a las 8 semanas tras la finalización de la Quimio-radioterapia en los casos con enfermedad residual.

- Se han recogido todos los datos para la realización del **abstract para presentar los resultados preliminares del estudio a ASCO 2013**. Les agradecemos el esfuerzo realizado para hacer posible esta tarea en un tiempo tan reducido.
- De cara a la publicación de los resultados finales del estudio les recordamos la importancia de recoger todos los datos relacionados con la toxicidad del tratamiento.

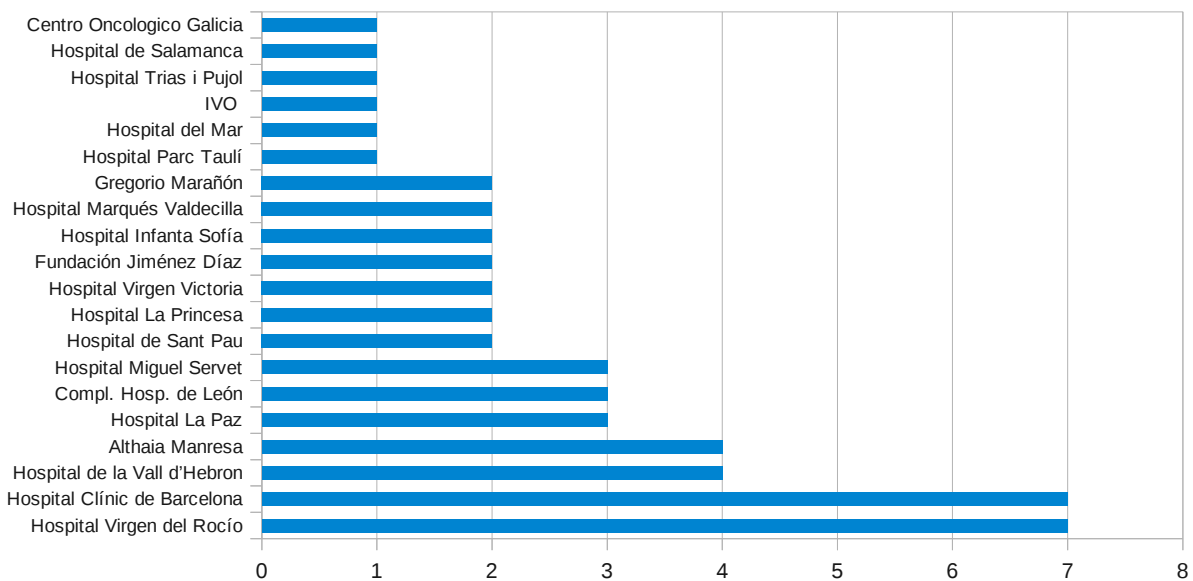


### Evolución del ensayo:



- El **periodo de reclutamiento se ha prolongado hasta septiembre de 2013**. Restan 7 pacientes para alcanzar el objetivo por lo que animamos a iniciar la inclusión de pacientes a aquellos centros que aún no lo han hecho, así como alentar a los demás centros activos a realizar un esfuerzo para alcanzar el objetivo que nos propusimos al inicio del ensayo.

### Reclutamiento por centro





**Ensayo clínico colorrectal  
enfermedad metastásica  
en KRAS nativo**

**GEMCAD 0903 - PULSE**

Coordinador:  
Dr. Joan Maurel

*Estudio abierto de fase II para evaluar los posibles marcadores tumorales predictivos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y tumor con KRAS no mutado tratados con FOLFOX 6m y panitumumab como tratamiento de primera línea NCT01288339*

Sponsor: AMGEN  
CRO: TFS  
[elisabet.molina@tfscro.com](mailto:elisabet.molina@tfscro.com)

**Objetivo principal:** determinar el tiempo a progresión en función de la doble expresión de MMP-7 y pIGF-1R.

**Objetivos secundarios:**

Evaluar la tasa de respuesta objetiva, la tasa de control de la enfermedad, la duración de la respuesta, el tiempo hasta la respuesta, el tiempo hasta la progresión de la enfermedad, el tiempo hasta el fracaso del tratamiento, la duración de la enfermedad estable, la duración de la respuesta y la supervivencia global en sujetos tratados con panitumumab en combinación con FOLFOX6m como régimen de quimioterapia de primera línea para sujetos con cáncer colorrectal metastásico con KRAS no mutado, de acuerdo con la expresión de IGFRp y MMP-7.

Describir el perfil de seguridad de este tratamiento combinado en el contexto de primera línea incluida la incidencia de AE y los cambios significativos en los parámetros analíticos. Todas las variables de seguridad relevantes se dispondrán en una tabla de forma descriptiva por expresión de IGFRp y MMP-7 y global.

**Objetivos exploratorios:**

Investigar el potencial predictivo de los distintos biomarcadores (niveles de LDH y MMP-7, IGF-1, IGFBP-3/5 [HCB]) sobre las variables de eficacia y/o seguridad.

**COMUNICADO DE FIN DE RECLUTAMIENTO**

*Estimados compañeros,*

*me gustaría daros las gracias por el trabajo realizado que nos ha hecho posible alcanzar nuestro objetivo y finalizar la fase de reclutamiento con 78 pacientes. Para ello, se ha hecho un gran esfuerzo y se ha hecho screening de un total de 196 pacientes.*

*A partir de ahora habrá que seguir trabajando para disponer de los datos de los pacientes incluídos en el ensayo.*

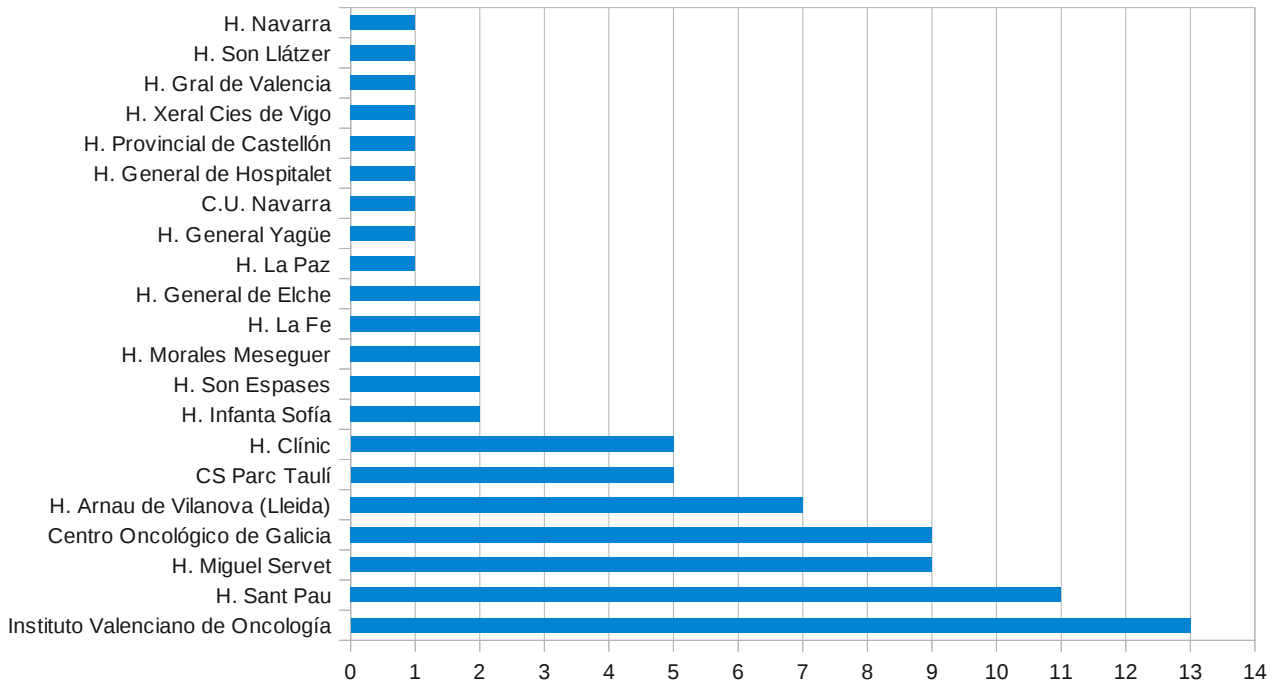
*Enhorabuena a todos y un saludo,*

*Joan Maurel*



### Reclutamiento por centro:

- Se ha cerrado la fase reclutamiento del ensayo con **78 pacientes incluidos**.



### Actualización de seguridad:

Se ha enviado a los investigadores una carta "**Panitumumab-Important Safety Information Regarding Additional Mutations of RAS beyond KRAS Codons 12/13 in Subjects Administered Panitumumab in Combination with Oxaliplatin-based Chemotherapy**" con fecha 12 abril 2013. En ella se informa acerca de las acciones implementadas por Amgen así como las recomendaciones a los Investigadores que participan en estudios con panitumumab en cáncer colorectal metastásico. En su caso, al estar implicados en un ensayo clínico de panitumumab y quimioterapia basada en oxaliplatino, será necesario llevar a cabo las siguientes acciones:

- realizar el estudio de KRAS (exones 3 y 4) y NRAS, a través de un laboratorio especializado, a todos aquellos pacientes que estén en tratamiento con panitumumab + FOLFOX dentro del estudio PULSE.
- los pacientes incluidos en el estudio deberán firmar un nuevo consentimiento informado con las actualizaciones de seguridad.



## Ensayo clínico colorrectal enfermedad metastásica en KRAS nativo

## GEMCAD 1002 - POSIBA

Coordinador:  
Dr. Jesús García-Foncillas  
Dr. Xabier García Albéniz

*Ensayo clínico fase II de un solo brazo, multicéntrico y prospectivo para la evaluación de biomarcadores en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y/o metastásico con gen KRAS no mutado tratados con quimioterapia mas cetuximab bisemanal como terapia de primera línea*  
NCT0126379

Sponsor: Merck  
CRO: secretaría GEMCAD  
[secretaria@gemcad.org](mailto:secretaria@gemcad.org)

**Objetivo principal:** evaluación de los biomarcadores BRAF, IGF1R/MMp7 (DP) y PI3K-PTEN para predecir la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer colorrectal avanzado y/o metastásico con gen KRAS no mutado tratados con quimioterapia estándar más cetuximab bisemanal como terapia de primera línea.

**Objetivo Secundario:**

Analizar los marcadores biológicos MMP-7, IGF-1 e IGFBP3, anfirregulina y epirregulina en suero y tejido tumoral para predecir resistencia adquirida.

Supervivencia global basado en la clasificación propuesta.

Respuesta objetiva según RECIST 1.1.

Seguridad de la administración de cetuximab 500mg/m<sup>2</sup> cada 2 semanas.

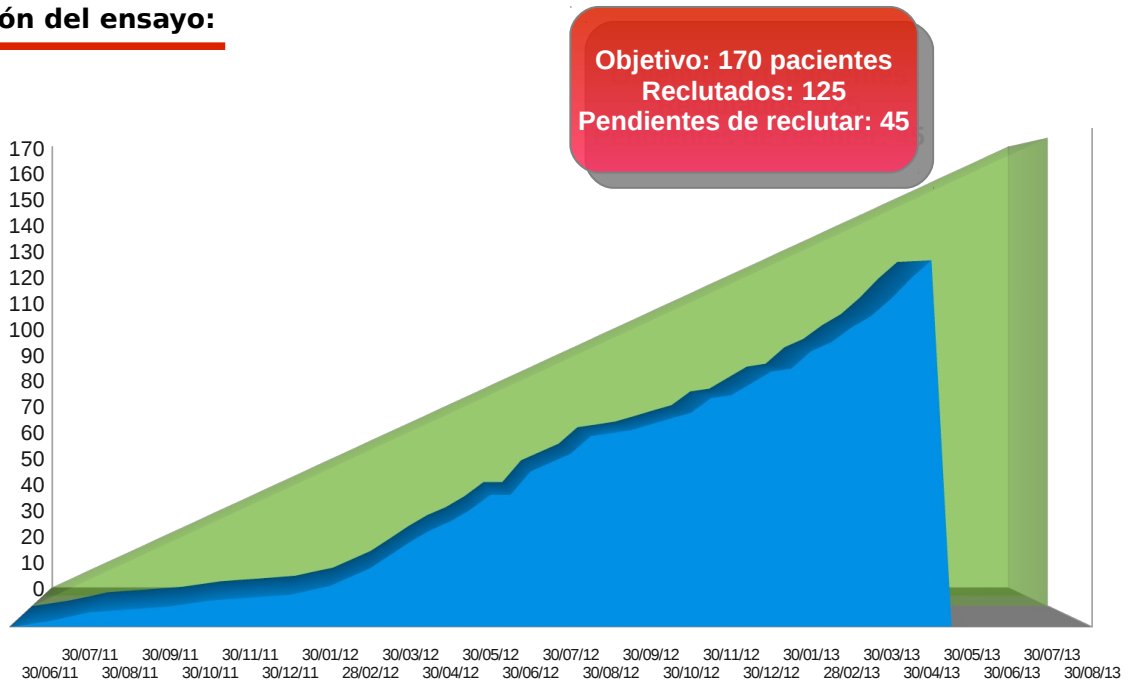
### Diseño del estudio

Ensayo clínico de fase II prospectivo de un solo brazo. FOLFIRI (m) / FOLFOX6 (m) se administrarán una vez cada 2 semanas hasta los 6 meses de tratamiento, progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Cetuximab se administrará cada 2 semanas hasta progresión de la enfermedad. Si los pacientes no presentan progresión tras 6 meses de tratamiento con FOLFIRI y FOLFOX, seguirán recibiendo cetuximab bisemanal en monoterapia hasta progresión.

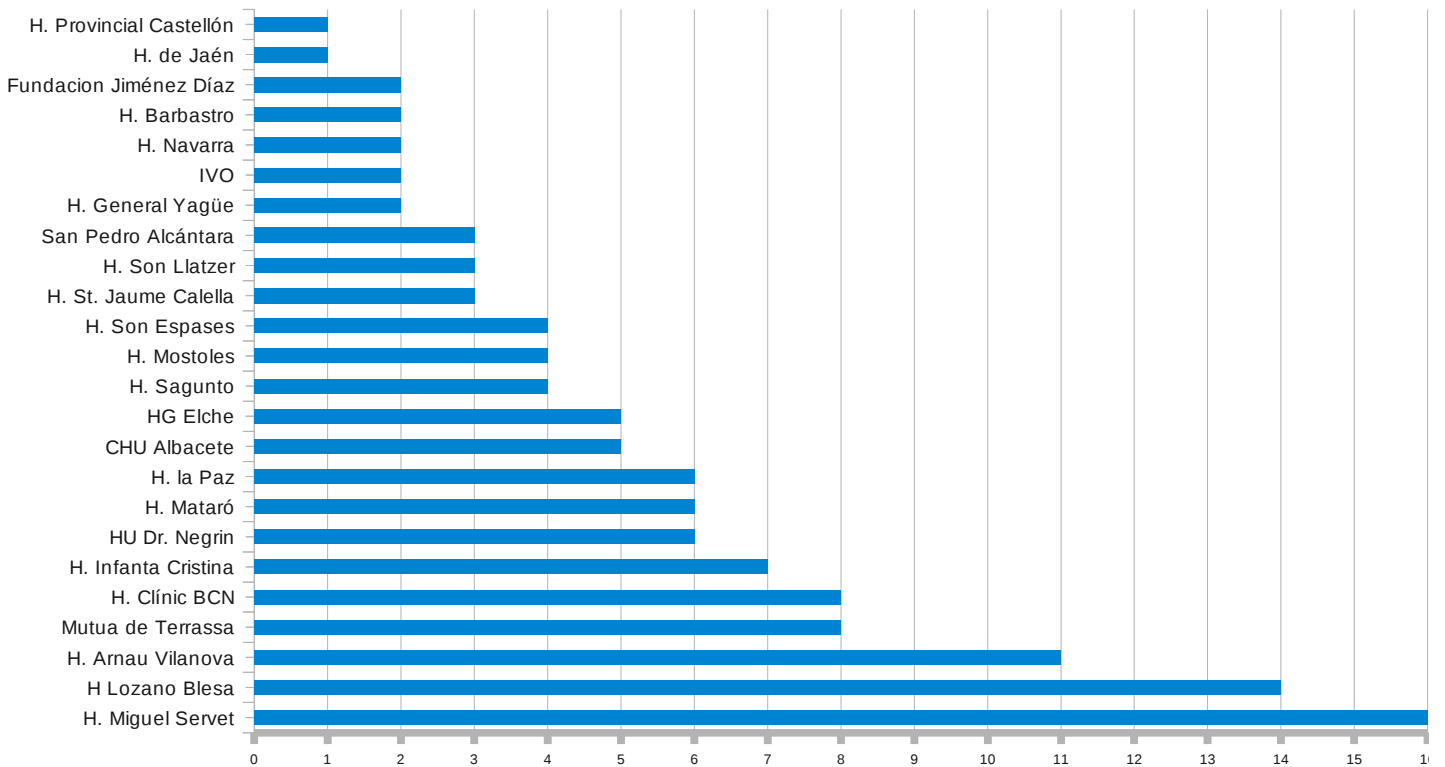
- En vista de los numerosos estudios sobre biomarcadores publicados desde el diseño del ensayo, se ha decidido revisar la lista de biomarcadores a estudiar, en caso de que tengan alguna propuesta pueden contactar con la secretaria: [secretaria@gemcad.org](mailto:secretaria@gemcad.org)
- Se ha aprobado la participación de **4 nuevos centros en el ensayo** que se abrirán en las próximas semanas:
  - Hospital General de Granollers - Dra. Pilar Vicente
  - Hospital Donostia - Dra. Adelaida La Casta
  - Hospital Plató - Dr. Joaquín Pérez de Olaguer
  - Hospital Sant Joan Despí - Dr. Ferrán Losa



**Evolución del ensayo:**



**Reclutamiento por centro:**





## Estudio observacional de recto

## GEMCAD 1001

Coordinador:  
Dr. Enrique Casado

*Estudio observacional retrospectivo para la validación independiente de un perfil génico predictivo de respuesta al tratamiento preoperatorio con quimioterapia y radioterapia en adenocarcinoma de recto*

CRO: Secretaría GEMCAD  
[sonia.diez@mfar.net](mailto:sonia.diez@mfar.net)

**Objetivo principal:** Confirmar la sensibilidad y especificidad del perfil de 13 genes para diferenciar a los pacientes con adenocarcinoma de recto respondedores de los no respondedores a la QMT pre-operatoria en una serie de casos independiente.

**Objetivos secundarios:**

Comparar la supervivencia libre de enfermedad (SLE) entre respondedores y no respondedores.

Confirmar la sensibilidad y especificidad del perfil de 13 genes para diferenciar a los pacientes con adenocarcinoma de recto con infraestadificación de los que no tienen infraestadificación a la QRT preoperatoria (definidos como ypT0-2 vs el resto).

Comparar respondedores y no respondedores.

Comparar el tiempo a la recurrencia a distancia entre respondedores y no respondedores.

### Diseño del estudio

Validación empleando muestras de archivo procedentes de pacientes incluidos en ensayos clínicos con las mismas características de contexto clínico (adenocarcinoma de recto en estadios II/III que reciben tratamiento preoperatorio con radioterapia y quimioterapia basada en 5-fluoruracilo con o sin oxaliplatino).

- Se han obtenido las muestras de los ensayos:
  1. Multicenter Randomized phase II study of chemoradiation (CRT) followed by surgery (S) and chemotherapy (CT) versus induction CT followed by CRT and S in high-risk rectal cancer: GCR-3 final efficacy and safety results.
  2. Preoperative uracil, tegafur, and concomitant radiotherapy in operable rectal cancer: a phase II multicenter study with 3 years' follow-Up.
  3. Preoperative chemoradiotherapy with capecitabine and oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: a phase II trial. (código: XELOX-RT, flI)
  4. Oxaliplatin (OXA), uracil/tegafur (UFT) and radiotherapy (RT) in operable rectal cancer (RC). Preliminary results of a multicenter phase II study.
- Actualmente, se están analizando en el laboratorio de revisión centralizada del Hospital Infanta Sofía las muestras de los 14 centros participantes y se está trabajando en la base de datos del estudio. Se espera tener el análisis final en Julio.





**Muestras por centro:**

Centro	Investigador Principal	Bloque tejido colonoscopia diagnóstica (A)	Bloque pieza quirúrgica tumor residual (post QRT) (C)	Pacientes completos (A+C)
H. Clínic	Dr. J. Maurel	4	4	4
H. de Navarra	Dra. R. Vera	5	5	5
H. Miguel Servet	Dr. V. Alonso	24	19	18
H. Lozano Blesa	Dra. P. Escudero	24	28	23
HGU. de Alicante	Dr. B. Masutti	8	9	8
HGU. de Valencia	Dra. M.J. Safont	14	12	12
H. Arnau Vilanova Lleida	Dra. A. Salud	3	18	2
H. La Fe	Dr. J. Aparicio	56	48	48
Corporació Parc Taulí	Dr. C. Pericay	19	25	19
H. Dr. Peset	Dr. C. Bosch	26	29	24
H. Lluís Alcanyis	Dr. P. López Tendero	14	15	14
H. Infanta Sofía	Dr. E. Casado/Dra. P. Cejas	-	-	-
Fundación IVO	Dr. C. Fernández Martos	14	13	13
H. Sant Pau	Dr. D. Páez	3	3	3
<b>TOTAL</b>		<b>214</b>	<b>228</b>	<b>193</b>



## **Ensayo colorrectal metástasis hepáticas**

## **GEMCAD 1006 - AVAMET**

Coordinador:  
Dra. Ruth Vera

*Estudio Fase IV, multicéntrico, para evaluar la correlación de las respuestas objetivas globales según criterios RECIST v1.1 evaluadas por técnicas de imagen convencionales, con la respuesta morfológica mediante TAC y la respuesta patológica tras la reseccabilidad de las metástasis hepáticas secundarias a cáncer colorrectal tratadas con bevacizumab en combinación con Xelox*  
NCT01493713

Sponsor: Roche  
CRO: Pivotal  
[patricia.fernandez@pivotal.es](mailto:patricia.fernandez@pivotal.es)

**Objetivo principal:** comparar las respuestas morfológicas con la respuesta por RECIST 1.1 y su correlación con la respuesta patológica de forma prospectiva

**Objetivos secundarios:**

Tasa de reseccabilidad R0/R1/R2.

Supervivencia libre de progresión (SLP), sólo en los pacientes no sometidos a resección metastásica.

Supervivencia libre de recaída (SLR), en los pacientes sometidos a resección metastásica.

Seguridad (quirúrgica y al tratamiento) y tolerabilidad.

Supervivencia global (SG) a los 2 y 3 años.

Investigar las correlaciones entre el potencial impacto del estado mutacional KRAS sobre los objetivos primarios y secundarios.

Caracterizar la resistencia a Bevacizumab en cáncer de colon en pacientes con enfermedad hepática reseccable.

### **Diseño del estudio**

Los pacientes recibirán 3 ciclos de tratamiento con el esquema completo de Bevacizumab + XELOX. Tras el tercer ciclo de tratamiento y dentro de los 30 días previos a la cirugía, se realizará la evaluación radiológica-morfológica con TAC con multidetectores y se evaluará el paciente por un equipo multidisciplinar compuesto por oncólogo, radiólogo y cirujano.

Los pacientes que no hayan progresado recibirán un ciclo más de tratamiento sin bevacizumab tras lo cual serán sometidos a resección quirúrgica hepática.

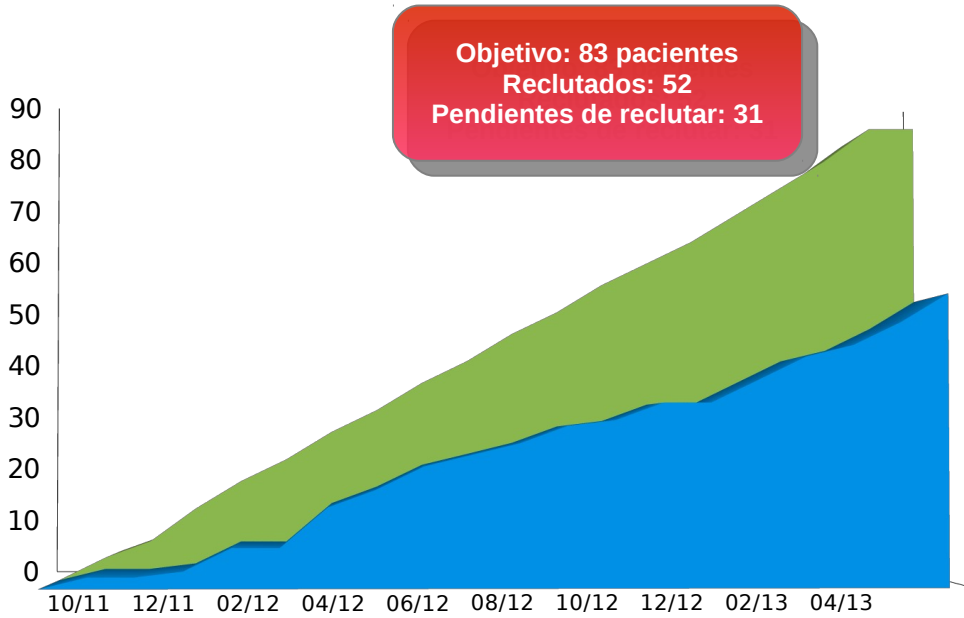
Los pacientes con progresión durante esta fase del tratamiento serán retirados del tratamiento activo del estudio, y recibirán su tratamiento de acuerdo con el criterio de investigador.

Aquellos pacientes a los que se les haya realizado resección de las metástasis hepáticas tras el tratamiento inicial (4 ciclos de tratamiento), posteriormente continuarán con el mismo esquema de tratamiento hasta un máximo de 4 ciclos.

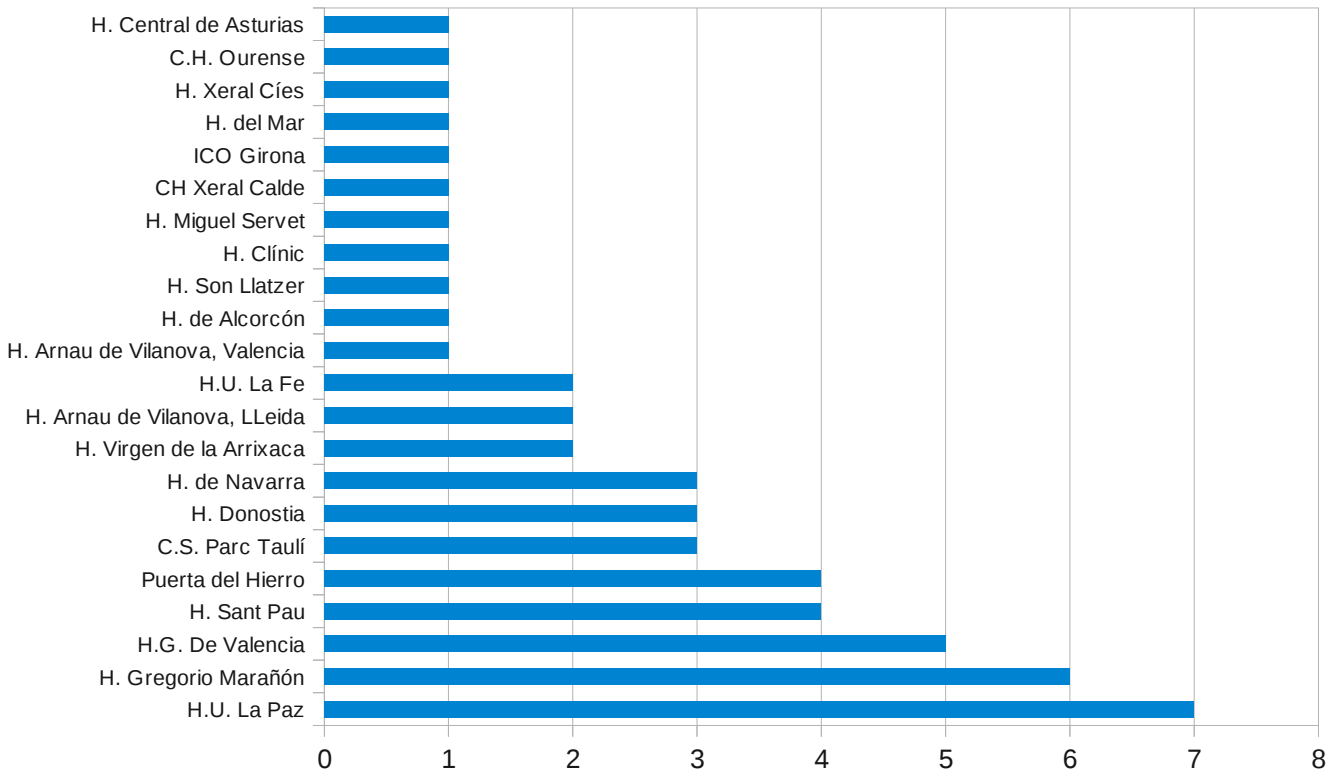
- Se ha aprobado la nueva versión del protocolo cuyo cambio fundamental es que **se pueden incluir pacientes a los que se vaya a reseccar conjuntamente el tumor primario y las metástasis hepáticas.**



### Evolución del ensayo:



### Reclutamiento por centro:





## **PROPUESTAS DE ESTUDIOS EN FASE DE DESARROLLO**

---

Están en discusión en estos momentos 3 nuevas propuestas en distintas áreas:

- *Phase I-II randomized study with aflibercept-capecitabine compared with capecitabine as first-line treatment for advanced colorectal cancer in the elderly patient*
- *Phase II randomized trial of induction FOLFOX vs FOLFOX plus aflibercept followed by CRT in high risk rectal adenocarcinoma*
- *Preoperative Panitumumab/CT Enriched Intermediate Risk Population*



GRUPO ESPAÑOL MULTIDISCIPLINAR  
EN CÁNCER DIGESTIVO

## PRESENTACIÓN A CONGRESOS



- **GEMCAD 0801:** *Estudio fase II, multicéntrico, abierto, no aleatorizado, de quimioterapia neoadyuvante con uso selectivo de radioterapia en pacientes con cáncer de recto de riesgo intermedio definidos con resonancia magnética*

Será presentación oral en el Congreso ESMO 15th World Congress on Gastrointestinal Cancer.



En el próximo congreso de la Sociedad Española de Oncología Médica (**SEOM**), que se celebrará el próximo mes de octubre en Salamanca, se presentarán los siguientes estudios del grupo:

- **GEMCAD 0801:** *Estudio fase II, multicéntrico, abierto, no aleatorizado, de quimioterapia neoadyuvante con uso selectivo de radioterapia en pacientes con cáncer de recto de riesgo intermedio definidos con resonancia magnética*

Se han enviado 2 abstracts, del estudio clínico y del radiológico.

- **BECOX** *"Estudio abierto, no aleatorizado, multicéntrico, en fase II, para evaluar la eficacia y seguridad en bevacizumab en combinación con capecitabina y oxaliplatino, como primera línea de tratamiento en pacientes ancianos con adenocarcinoma colorrectal metastásico indicados para recibir tratamiento poliquimioterápico"*
- **BECA-BECOX** *"Análisis conjunto de los estudios BECA y BECOX para determinar la posible correlación de la HTA y la proteinuria en la respuesta, TTP y SG en población geriátrica con CCR metastásico"*
- **VITAL** *"Estudio de fase II para evaluar la eficacia y la seguridad de la quimiorradioterapia con 5-fluorouracilo, mitomicina C y panitumumab como tratamiento del carcinoma anal de células escamosas"*