

Cáncer esofagogástrico en la era de inmunoterapia y terapias blanco

Molecularly directed therapy and immunotherapy in esophagogastric cancer

» Pedro Luis Ramos ¹ MD. MSc. Medicina Interna-Oncología



¹ Clínica Sanitas Oncocare

Doi: <https://doi.org/10.51643/22562915.397>

Hay unos cambios epidemiológicos en la histología y localización del cáncer esofagogástrico. Anteriormente la histología en cáncer de esófago más frecuente era escamocelular y la localización a nivel proximal; actualmente, el de mayor incidencia es el adenocarcinoma y de localización en el tercio distal. El cáncer gástrico distal ha disminuido en incidencia y actualmente es más frecuente el proximal.⁽¹⁻⁴⁾

Coincidentemente el tratamiento del cáncer de esófago y gástrico convergen. En estados avanzados los objetivos son prolongar la supervivencia, mejorar la calidad de vida y paliar síntomas. Se requiere valoración inicial por cuidados paliativos, nutrición, psicooncología y soporte social, que permiten mejorar la supervivencia media de 14.8 vs 11.9 meses.⁽⁵⁾

Es necesario realizar estudios de biomarcadores para la selección de la terapia sistémica inicial como el HER2, dMMR/MSI-H y PDL-1.

Con las diferencias de la alteración genómica en las vías biológicas entre histología escamocelular y adenocarcinoma, los tratamientos que antes eran independientes de la histología han cambiado con la introducción de la inmunoterapia y terapia molecular dirigida.⁽⁶⁾

Si la histología es adenocarcinoma, debe realizarse estudio HER2 y deficiencia en el sistema reparación del DNA o altos niveles de

inestabilidad microsatélite dMMR/MSI-H Y PDL-1.

El tratamiento sistémico inicial está basado en histología y biomarcador; siempre es preferible ingresar el paciente a un ensayo clínico y, si no es posible, se indica tratamiento sistémico de combinación con terapia Blanco, inmunoterapia y quimioterapia.

En cáncer escamocelular de esófago se indica quimioterapia más inmunoterapia, independiente del PDL-1, aunque el mayor beneficio es en pacientes positivos (TPS>1 y CPS>=10), basados en los estudios CheckMate 648, KEYNOTE 590 ESCORT-1.⁽⁷⁻⁹⁾

En la histología adenocarcinoma y HER2 positivo se sugiere pembrolizumab más trastuzumab y quimioterapia basada en platinos KEYNOTE-811.^(10,11)

En pacientes con sobreexpresión de PDL-1 con un score combinado positivo (CPS>=5) se sugiere inmunoterapia y quimioterapia. Si el CPS>= 10 y es asintomático y no hay enfermedad voluminosa, se sugiere pembrolizumab monoterapia; en caso de CPS 1-4, solo se recomienda quimioterapia sin inmunoterapia.⁽¹²⁾

En pacientes con dMMR/MSI-H se sugiere inmunoterapia y quimioterapia basada en platinos o pembrolizumab monoterapia.^(13,14)

En pacientes sin biomarcadores moleculares o con contraindicación para su uso, la elección del

régimen de quimioterapia es empírico. En general, las combinaciones ofrecen mejores respuestas, pero modestas mejoras en la duración del control de la enfermedad y supervivencia. En los candidatos a terapias agresivas se prefiere dobles a tripletes; para pacientes mayores con pobre estado funcional o con comorbilidades se prefiere Fluorouracilo con leucovorin, capecitabine, Irinotecan, taxanos semanal o xelox en dosis atenuadas.⁽¹⁵⁻²⁴⁾

La evaluación de respuestas se hace con estudios radiológicos cada tercer ciclo con recist 1.1, antígeno carcinoembrionario si el basal estaba elevado y con la condición clínica, teniendo claro que en elevación del marcador, debe ser confirmada la progresión con radiología y que si la condición clínica del paciente muestra

beneficio y aun con progresión radiológica, se puede continuar el tratamiento.^(25,26)

La duración del tratamiento o uso de mantenimiento no está definida por estudios randomizados. Hay un estudio fase II pequeño, que compara discontinuar el tratamiento antes de progresión o continuarlo y mostrar mejor supervivencia libre de progresión en los que siguen en tratamiento 10.5 vs 7.2 meses. La supervivencia global y la duración del control de la enfermedad no fueron significativamente mejores y la calidad de vida de los pacientes se deterioró. En general, los tratamientos se administran hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable, por lo cual se debe individualizar cada caso dependiendo de la tolerancia, respuesta y deseo del paciente.⁽²⁷⁾

Referencias

1. National Cancer Institute SEER. Cancer Statistics. [Internet]. March 2011. Disponible en: <http://www.seer.cancer.gov/statistics/>.
2. Devesa SS, Blot WJ, Fraumeni JF Jr. Changing patterns in the incidence of esophageal and gastric carcinoma in the United States. *Cancer*. [Internet]. 1998;83(10):2049-53. Disponible en: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0142\(19981115\)83:10%3C2049::AID-CNCR1%3E3.o.CO;2-2](https://doi.org/10.1002/(SICI)1097-0142(19981115)83:10%3C2049::AID-CNCR1%3E3.o.CO;2-2)
3. Salvon-Harman JC, Cady B, Nikulasson S, Khettry U, Stone M, Lavin P. Shifting proportions of gastric adenocarcinomas. *Arch Surg*. [Internet]. 1994;129(4):381-389. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/archsurg.1994.01420280053007>
4. Wijnhoven BP, Siersema PD, Hop WC, van Dekken H, Tilanus HW. Adenocarcinomas of the distal oesophagus and gastric cardia are one clinical entity. *Br J Surg*. [Internet]. 1999;86(4):529-535. Disponible en: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.1999.01082.x>
5. Lu Z, Fang Y, Liu C, Zhang X, Xin X, He Y. Early Interdisciplinary Supportive Care in Patients With Previously Untreated Metastatic Esophagogastric Cancer: A Phase III Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. [Internet]. 2021;39(7):748-756. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01254>
6. Wang K, Johnson A, Ali SM, Klempner S, Bekaii-Saa T, Vacirca JL, Khaira D, Telensky R, Chmielecki J, Elvin JA, et al. Comprehensive Genomic Profiling of Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinomas and Esophageal Adenocarcinomas Reveals Similarities and Differences. *Oncologist*. [Internet]. 2015;20(10):1132-1139. Disponible en: <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2015-0156>
7. Chau I, Doki Y, Ajani JA, et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study (abstr act). *J Clin Oncol*. [Internet]. 39, 2021 (suppl 15; abstr LBA4001). Disponible en: <https://doi.org/10.6004/jadpro.2021.12.6.6>
8. Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-con-

- trolled, phase 3 study. *The Lancet*. [Internet]. 2021;398(10302):759-771. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01234-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01234-4)
9. Xu R-H, Luo H, Lu J, Bai Y, Mao T, Wang J, et al. ESCORT-1st: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial of camrelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in patients with untreated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) (abstract). *J Clin Oncol*. [Internet]. 2021;39 (15 suppl): abstr 4000. Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4000
 10. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. [Internet]. 2010;376:687-97. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61121-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61121-X)
 11. Janjigian YY, Kawazoe A, Yanez PE, Luo S, Leonard S, Kolesnik O, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2+ metastatic gastric or gastroesophageal junction (G/GEJ) cancer: Initial findings of the global phase 3 KEYNOTE-811 study (abstract). *J Clin Oncol*. [Internet]. 2021;39 (15 suppl; abstr 4013). Disponible en: https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.4013
 12. Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, Castro HR, Garrido M, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. [Internet]. 2020;6(10):1571-1580. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2020.3370>
 13. Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Cutsem EV, Bang YJ, De Vita F, Landers G, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol*. [Internet]. 2021;7(6):895-902. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0275>
 14. Moehler M, Shitara K, Garrido M, et al. LBA6_PR - Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study. *Ann Oncol*. [Internet]. 2020;31S:ESMO #S1142. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2020.08.2296>
 15. Ajani JA, Ilson DH, Daugherty K, Pazdur R, Lynch PM, Kelsen DP. Activity of taxol in patients with squamous cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus. *J Natl Cancer Inst*. [Internet]. 1994;86(14):1086-1091. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/86.14.1086>
 16. Mavroudis D, Kourousis C, Androulakis N, Kalbakis K, Agelaki S, Kakolyris S, Souglakos J, Sarra, E, Vardakis N, Hatzidaki D, Sarmonis G, Georgoulas V. Frontline treatment of advanced gastric cancer with docetaxel and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF): a phase II trial. *Am J Clin Oncol*. [Internet]. 2000;23(4):341-344. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00000421-200008000-00005>
 17. Sulkes A, Smyth J, Sessa C, Dirix LY, Vermorken JB, Kaye S, Wanders J, Franklin H, LeBail N, Verweij J. Docetaxel (TaxotereTM) in advanced gastric cancer: results of a phase II clinical trial. EORTC Early Clinical Trials Group. *Br J Cancer*. [Internet]. 1994;70:380-383. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/bjc.1994.310>
 18. Kato K, Tahara M, Hironaka S, Muro K, Takiuchi H, Hamamoto Y, Imamoto H, Amano N, Sriu T. A phase II study of paclitaxel by weekly 1-h infusion for advanced or recurrent esophageal cancer in patients who had previously received platinum-based chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol*. [Internet]. 2011;67:1265-1272. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s00280-010-1422-x>
 19. Kii T, Takiuchi H, Gotoh M, Kawabe S, Ohta S, Tanaka T, Kuwakado S, Nishitani H, Katsu K. [Weekly administration regimen of paclitaxel (PTX) in patient with inoperable or recurrent gastric

- cancer]. *Gan To Kagaku Ryoho*. 2006;33(5):621-4. Japanese. PMID: 16685160.
20. Köhne CH, Catane R, Klein B, Ducreux M, Thuss-Patience P, Niederle N, Gips M, Preusser P, Knuth A, Clemmens M, et al. Irinotecan is active in chemo-naïve patients with metastatic gastric cancer: a phase II multicentric trial. *Br J Cancer*. [Internet]. 2003;89:997-1001. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/sj.bjc.6601226>
 21. Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, Ryan DP, Kim H, Earle CC, Vicitore MM, Michelini AL, Mayer R, Fuchs CS. A phase II trial of irinotecan in patients with previously untreated advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. *Dig Dis Sci*. [Internet]. 2005;50:2218-2223. <https://doi.org/10.1007/s10620-005-3038-2>
 22. Kok TC, van der Gaast A, Splinter TA. Rotterdam Esophageal Tumor Study Group. 5-fluorouracil and folinic acid in advanced adenocarcinoma of the esophagus or esophago-gastric junction area. *Ann Oncol*. [Internet]. 1996;7:533-534. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.annonc.a010646>
 23. Alberts AS, Schoeman L, Burger W, Greef F, Falkson G. A phase II study of 5-fluorouracil and leucovorin in advanced carcinoma of the esophagus. *Am J Clin Oncol*. [Internet]. 1992;15(1):35-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1097/00000421-199202000-00007>
 24. Hara H, Kadowaki S, Asayama M, Ooki A, Yamada T, Yoshii T, Yamaguchi K. First-line bolus 5-fluorouracil plus leucovorin for peritoneally disseminated gastric cancer with massive ascites or inadequate oral intake. *Int J Clin Oncol*. [Internet]. 2018;23:275-280. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s10147-017-1198-7>
 25. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. [Internet]. 2009;45(2):228-47. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2008.10.026>
 26. Therasse P, Arbuck SG, Eisenhauer EA, Wanders J, Kaplan R, Rubinstein L, Verwrij, et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. *J Natl Cancer Inst*. [Internet]. 2000;92(3):205-216. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jnci/92.3.205>
 27. Park SR, Kim MJ, Nam BH, Cho SJ, Kong SY, Park YL. A randomised phase II study of continuous versus stop-and-go S-1 plus oxaliplatin following disease stabilisation in first-line chemotherapy in patients with metastatic gastric cancer. *Eur J Cancer*. [Internet]. 2017;83:32-42. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.06.008>