

# ¿CUÁNDO INTERRUPIR EL TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA EN CÁNCER GÁSTRICO METASTÁSICO CON INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES CON RESPUESTA COMPLETA TRAS 2 AÑOS DE TRATAMIENTO?

Clara García<sup>1</sup>, Mireia Gil<sup>1,2</sup>, María José Safont<sup>1,2</sup>, Miriam Lobo<sup>1,2</sup>, Amaya Fernández<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario de Valencia. <sup>2</sup>CIBERONC.

## INTRODUCCIÓN

Diversos estudios han demostrado el valor de la inestabilidad de microsatélites (IMS) como biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia en cáncer gástrico (CG), consiguiendo respuestas mantenidas en el tiempo (1). En el caso presentado, planteamos cuándo es el momento óptimo para la interrupción del tratamiento sin detrimento en supervivencia, evitando toxicidad a largo plazo y aumentando calidad de vida, una cuestión no establecida actualmente.

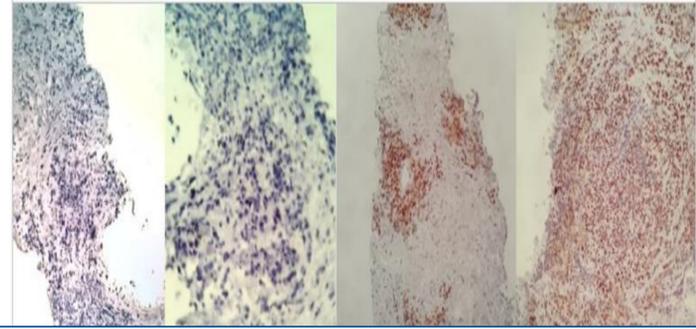


Figura 2. Inmunohistoquímica de las proteínas reparadoras MLH1 y PMS2 (1ª y 2ª fotografías) donde no se observa tinción de las células tumorales, por lo que existe alteración de las proteínas reparadoras en el tumor; MSH2 y de MSH6 (3ª y 4ª fotografía) donde se aprecia la tinción nuclear de las células tumorales, por lo que no hay una alteración en estas proteínas reparadoras.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 59 años. En agosto 2016 fue diagnosticada de adenocarcinoma gástrico estadio IIIC (cT3N2M0) HER2-. Recibió 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (CAPOX), observándose respuesta parcial. En febrero 2017 se realizó una gastrectomía subtotal con linfadenectomía D2, con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico tipo intestinal, grado 3, estadio II-B (pT3pN1(1/18)M0) HER2-. Entre abril y mayo 2017 recibió tratamiento adyuvante (capecitabina y radioterapia). En noviembre 2018, se objetiva progresión de enfermedad (páncreas, peritoneal) (fig. 1). La biopsia pancreática confirmó recidiva de adenocarcinoma gastrointestinal, con IMS (fig. 2). Recibió quimioterapia (CAPOX). Tras 3 ciclos precisó ingreso por toxicidad digestiva G3, suspendiéndose quimioterapia. Solicitamos aprobación de Pembrolizumab 200 mg trisemanal (inicio enero 2019). Diagnóstico Final: Recidiva de adenocarcinoma gástrico E-IV (carcinomatosis peritoneal), HER2-, IMS+. En la TAC de evaluación tras 4 ciclos de Pembrolizumab, se objetiva respuesta completa (RC) (fig. 1). Tras 46 ciclos mantiene respuesta, con excelente tolerancia y performance status 0.

## DISCUSIÓN

Con la quimioterapia clásica, la posibilidad de obtener respuestas duraderas en el CG metastásico es anecdótica. Con los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) vemos respuestas sostenidas en el tiempo en varios tumores sólidos, planteando la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Determinar la duración óptima sigue siendo una cuestión sin resolver. El Pembrolizumab (anti-PD-L1) consiguió aprobación por la FDA en 2017 en tumores sólidos avanzados con alta IMS tras progresión a primera línea. Los datos del estudio KEYNOTE-158 muestran en CG con IMS una tasa de respuesta objetiva del 45.8% (2). En el estudio KEYNOTE-059 se objetiva una tasa de control de enfermedad del 71.4% en pacientes con IMS (4%), contemplando en su protocolo la posibilidad de interrumpir el tratamiento tras 35 ciclos de Pembrolizumab (3). No existen datos sobre si se debería suspender el tratamiento con ICI en CG. Los criterios actuales para considerarlo se basan en datos retrospectivos, sobre todo en melanoma y cáncer de pulmón. En el melanoma, los datos del KEYNOTE-001 apoyan la interrupción del tratamiento en pacientes con RC tras  $\geq 6$  ciclos, y al menos 2 tras la confirmación de la RC, ya que tras 5 años, el 91% permanecían libres de enfermedad (4). El análisis de 5 años de pacientes tratados con pembrolizumab durante 2 años en el KEYNOTE-006 proporciona evidencia adicional, con una tasa de SLP del 78.4% y de SG del 95.9% tras 2 años adicionales de seguimiento (5).

Parece que la suspensión más temprana del tratamiento (6 meses) impacta negativamente en el riesgo de recaída según un estudio retrospectivo con datos de vida real (6), en pacientes con RC que suspendieron de manera electiva la terapia anti-PD-1. Otro estudio similar en diferentes tipos de tumores en tratamiento con ICI asocia la interrupción a los 12 meses con mayor riesgo de recaída ( $p < 0.002$ ) (7).

## CONCLUSIONES

En conclusión, los datos actuales respaldan que los pacientes con RC con anti-PD-1 que interrumpen el tratamiento tras 2 años, mantienen buenos resultados. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos para establecer criterios específicos de su suspensión, que además, podrían variar de un tumor a otro. Se debe tomar una decisión conjunta con el paciente sobre los riesgos y beneficios de la interrupción del tratamiento.

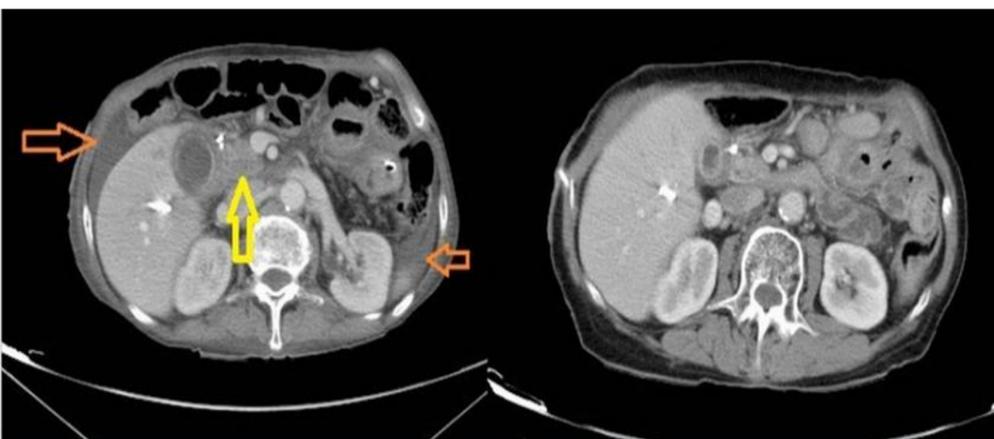


Figura 1. En la primera fotografía se observa un corte del TAC de Noviembre 2018 donde se observa una masa en cabeza de páncreas de 27 mm (flecha amarilla) y líquido libre perihepático y periesplénico en relación con carcinomatosis peritoneal (flecha naranja). La segunda fotografía corresponde al TAC de Marzo 2019 donde hay una resolución de la masa en páncreas, sin presencia de líquido libre abdominal, sin signos de carcinomatosis de peritoneal.