

1. TÍTULO

Indicación de pembrolizumab (Keytruda®) más quimioterapia basada en platino y fluoropirimidina en el tratamiento de primera línea de pacientes afectos de carcinoma de esófago o adenocarcinoma de la unión gastroesofágica HER-2 negativo y PD-L1 positivo (CPS \geq 10) localmente avanzado irresecable o metastásico.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Pembrolizumab (Keytruda®) es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la proteína de muerte celular programada 1 (PD1) y bloquea su interacción con los ligandos PD L1 y PD L2. El receptor PD 1 es un regulador negativo de la actividad de las células T que se ha demostrado que está involucrado en el control de las respuestas inmunitarias de las células T. Pembrolizumab potencia las respuestas de las células T, incluyendo las respuestas antitumorales, mediante el bloqueo de PD 1, unido a PD L1 y PD L2, que se expresan tanto en las células presentadoras de antígenos como en células tumorales u otras células en el microambiente tumoral.

Pembrolizumab se administra mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos (200mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas).

El uso de pembrolizumab está aprobado por la European Medicines Agency (EMA) y por la U.S. Food and Drug Administration (FDA) en múltiples tipos tumorales. En concreto, para tumores de esófago:

- La EMA aprobó su uso en junio del 2021, en combinación con una 1ª línea de quimioterapia basada en platinos y fluoropirimidinas, en pacientes afectos de cáncer de esófago y cáncer de la unión gastroesofágica HER2-negativo y con expresión de PD-L1 con un CPS (*score* positivo combinado) \geq 10.
- La U.S. FDA aprobó su uso en marzo 2021, en combinación con una 1ª línea de quimioterapia basada en platinos y fluoropirimidinas, en todos los pacientes afectos de cáncer de esófago y de la unión gastroesofágica HER2-negativo independientemente de la expresión del biomarcador PD-L1.

Existen dos biomarcadores tumorales validados para inmunoterapia en cáncer de esófago. El primero es la expresión de PD-L1 evaluada mediante el *score* CPS, resultado del cálculo de la expresión de PD-L1 en las células tumorales, macrófagos y linfocitos dividido por el número total de células tumorales viables¹. El segundo es la inestabilidad de microsatélites (MSI-H); este último biomarcador está validado en distintos tipos tumorales (cáncer

gástrico, cáncer de colon, cáncer de intestino delgado, cáncer de vías biliares, cáncer de endometrio)^{2,3}.

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME:

Mayo 2022.

4. INTRODUCCIÓN

Epidemiología y factores de riesgo

El cáncer de esófago, con 604.000 nuevos casos y 544.000 muertes estimadas globalmente en 2020⁴, representa la 7ª causa de cáncer y la 6ª causa de muerte por cáncer. Aproximadamente el 70% de los casos se diagnostican en hombres, existiendo una diferencia de 2 a 3 veces en las tasas de incidencia y mortalidad entre sexos. Las tasas de incidencia en hombres son más altas en los países en vías de desarrollo, siendo comparables en el caso de las mujeres⁵. La incidencia regional más alta se sitúa en Asia oriental, seguida de África meridional, África oriental, Europa del norte y Asia central y meridional⁴. En España, se estiman 2.249 nuevos casos de cáncer de esófago en el año 2022⁶. Debe reconocerse que las estadísticas del cáncer de esófago normalmente no recogen el adenocarcinoma de la unión gastroesofágica (CUGE); éste último suele contabilizarse como cáncer gástrico.

El cáncer de esófago tiene dos subtipos histológicos principales: el carcinoma de células escamosas o carcinoma escamoso (CEE) y el adenocarcinoma (ACE). Aunque el CEE representa aproximadamente el 90% de los casos de cáncer de esófago a nivel global, la incidencia de ACE ha aumentado considerablemente superando a la del CEE en varias regiones de Europa y en ciertas áreas de alto riesgo de Asia, como por ejemplo en China. Este aumento ha sido asociado a una mejoría del nivel económico y dietético⁴. De hecho, el ACE representa aproximadamente dos tercios de los casos de cáncer de esófago en los países del primer mundo⁷.

El principal factor de riesgo del CEE en la población occidental asocia la sinergia derivada de un hábito alcohólico excesivo y el tabaquismo⁷. Sin embargo, en los países en vías de desarrollo, en los cuales el CEE representa el 90% de los tumores esofágicos, los principales factores de riesgo todavía se desconocen; derivarían probablemente de ciertos componentes dietéticos (p. ej., deficiencias nutricionales y nitrosaminas)⁸, de la masticación de *betel quid* (subcontinente indio), y del consumo de conservas en escabeche (p. ej., en China) y de alimentos y bebidas muy calientes (p. ej., en Uruguay, Irán y Tanzania)⁷.

Los principales factores de riesgo del ACE incluyen la obesidad, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, y el esófago de Barrett^{7,9,10}. De hecho, el aumento de incidencia del ACE es secundario al aumento de los mismos en la sociedad del primer mundo. La infección crónica por *H. pylori*, relacionada inversamente con el ACE, se cree que también haya podido contribuir al aumento de casos, debido a la disminución de la misma a nivel poblacional^{11,12}.

Finalmente, y a pesar de no estar uniformemente clasificados, la incidencia del CUGE parece haber aumentado moderadamente durante las últimas décadas¹³. Igual que en el caso del ACE; la obesidad, la enfermedad por reflujo gastroesofágico y el alto consumo de grasas son sus principales factores de riesgo¹⁰, e inversamente la infección por *H. pylori*¹¹.

Tratamiento del cáncer de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico

La mayoría de los pacientes diagnosticados con cáncer de esófago en estadio localmente avanzado irresecable o metastásico tienen mal pronóstico, con una tasa de supervivencia del 5% a los 5 años⁴. En este contexto, la quimioterapia ofrece un beneficio modesto¹⁴.

El CEE y el ACE derivan de células diferentes del epitelio esofágico, y representan dos entidades tumorales claramente distintas, con notorias diferencias descritas tanto a nivel epidemiológico como a nivel histológico y molecular¹⁵. A pesar de ello, y probablemente debido a su origen en el mismo órgano (esófago), se han estudiado históricamente como si fueran la misma entidad. De hecho, las guías clínicas históricamente han considerado el tratamiento del cáncer de esófago similar al tratamiento del cáncer gástrico¹⁴, en base a los estudios clínicos realizados en pacientes afectados de cáncer gástrico (Tabla 1). Este hecho es en parte debido a la falta de ensayos fase 3 específicos para cáncer de esófago, y también debido a la cercanía entre ambos órganos (el esófago y el estómago) y a un perfil molecular similar entre el ACE y el cáncer gástrico^{16,17}. Gracias a la reciente publicación de estudios clínicos de fase 3 con inmunoterapia específicamente en cáncer de esófago^{1,18-23}, las nuevas guías clínicas probablemente incorporen tratamientos específicos para el mismo.

A día de hoy, se recomienda un tratamiento de quimioterapia en 1ª línea de cáncer de esófago con una combinación de un agente platinado y una fluoropirimidina. En el caso del ACE con expresión del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (ERBB2/HER2), y debido al beneficio ofrecido por el anticuerpo trastuzumab en esta subpoblación de cáncer gástrico y CUGE en el ensayo pivotal de fase 3 TOGA²⁴, se recomienda añadir trastuzumab en los casos de ACE HER2-positivo¹⁴.

| Nombre | Biomarcador | Nº pac. | Tipo de tratamiento | Supervivencia global (meses) | HR |
|---|-------------|---------|---------------------|------------------------------|---|
| REAL-2 (único estudio de no-inferioridad) | n/a | 964 | ECF | 9.9 | X vs F: HR=0.86 O vs C: HR=0.92 (p = 0.36) |
| | | | ECX | 9.9 | |
| | | | EOF | 9.3 | |
| | | | EOX | 11.2 | |
| MLN17032 | n/a | 316 | XP | 10.5 | HR = 0.85 p < 0.01 |
| | | | CF | 9.3 | |
| V325 | n/a | 457 | DCF | 9.2 | HR = 1.29 p = 0.02 |
| | | | CF | 8.6 | |
| TOGA | HER2 | 594 | Ttz-CF/CX | 13.8 | HR 0.74 p < 0.01 |
| | | | CF/CX | 11.1 | |

Tabla 1. Principales estudios clínicos fase III realizados para evaluar la primera línea de tratamiento en pacientes con cáncer gástrico o cáncer de la unión gastro-esofágica. E: epirrubicina, C: cisplatino, O: oxaliplatino, F 5-fluorouracilo, X: capecitabina, D: docetaxel, Ttz: trastuzumab, HR: riesgo relativo (del inglés, *hazard ratio*).

En base a los resultados del estudio KEYNOTE-590 (Tabla 2), en junio del 2021 la EMA aprobó el uso de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en un agente platinado y una fluoropirimidina para el tratamiento de 1ª línea de pacientes con cáncer de esófago (CEE y ACE) o CUGE localmente avanzado irresecable o metastásico, HER2-negativo. Esta aprobación es dependiente del biomarcador de sensibilidad a la inmunoterapia PD-L1 (ligando 1 de muerte programada), y solamente aplica a pacientes con tumores con expresión PD-L1 con CPS ≥ 10 ¹. El estudio KEYNOTE-590 se centraba básicamente en pacientes afectados de cáncer de esófago (73% CEE, 27% ACE); entre los ACE, el 56% eran realmente tumores de esófago y el 44% CUGE.

Por otro lado, y dados los resultados de los estudios Checkmate-648 y Checkmate649 (Tabla 2), la EMA también aprobó el uso de nivolumab en combinación con ipilimumab en pacientes con CEE con expresión de PD-L1 en células tumorales (TPS) $\geq 1\%$, en combinación con quimioterapia basada en un agente platinado y una fluoropirimidina en pacientes con CEE con expresión de PD-L1 TPS $\geq 1\%$, y en combinación con quimioterapia basada en un agente platinado y una fluoropirimidina en pacientes con ACE con expresión de PD-L1 CPS $\geq 5\%$ ^{18,19}. Cabe destacar que el estudio Checkmate-648 se realizó sobre una cohorte homogénea de pacientes con CEE, y el estudio Checkmate-649 se centró sobre todo en pacientes con cáncer gástrico, aunque también incluyó pacientes con CUGE (18%) y ACE (12%).

En este informe se va a evaluar el beneficio clínico de añadir inmunoterapia a una 1ª línea metastásica de tratamiento con quimioterapia, con el anticuerpo anti-PD-1 pembrolizumab, en pacientes afectados de cáncer de esófago. Dado que el cáncer de esófago es un tumor de especial mal pronóstico, y de que no existen estudios clínicos randomizados de fase III que evalúen el beneficio de la quimioterapia en líneas posteriores, el mejor parámetro que se ajusta al análisis del beneficio clínico en 1ª línea de tratamiento es la supervivencia global (SG). Por otro lado, y dado que el “cáncer de esófago” agrupa a dos tumores histológica y molecularmente diferentes, es necesaria la identificación de un biomarcador molecular para poder seleccionar a la población que mejor se beneficie del tratamiento dirigido.

| Nombre (tipo de población incluida) | Nº pac. | Población | Tipo de tratamiento | Supervivencia global (meses) | |
|--|---------|---------------------------|---------------------|------------------------------|----------------------|
| KEYNOTE-590 Cáncer de esófago (CEE y ACE) & CUGE | 749 | PD-L1 CPS ≥ 10 | Pem + quimio | 13.5 | HR 0.62 p < 0.001 |
| | | | Quimio | 9.4 | |
| | | CEE | Pem + quimio | 12.6 | HR 0.72 p < 0.001 |
| | | | Quimio | 9.8 | |
| | | CEE & PD-L1 CPS ≥ 10 | Pem + quimio | 13.9 | HR 0.57 p < 0.001 |
| | | | Quimio | 8.8 | |
| | | ITT | Pem + quimio | 12.4 | HR 0.73 p < 0.001 |
| | | | Quimio | 9.8 | |
| Checkmate-648 Cáncer de esófago (CEE) | 970 | PD-L1 TPS $\geq 1\%$ | Nivo + quimio | 15.4 | HR 0.54 P < 0.001 |
| | | | Quimio | 9.1 | |
| | | | Nivo + ipi | 13.7 | |
| | | ITT | Quimio | 9.1 | HR 0.74 P 0.002 |
| | | | Nivo + quimio | 13.2 | |
| | | | Nivo + quimio | 10.7 | |
| | | | Nivo + ipi | 12.7 | |
| | | | Quimio | 10.7 | |

| | | | | | |
|--|------|--------------------|--------------|------|----------------------|
| CheckMate-649 Cáncer gástrico, CUGE y ACE de esófago | 1581 | PD-L1 CPS \geq 5 | Nivo + chemo | 14.4 | HR 0.71 p < 0.001 |
| | | | Chemo | 11.1 | |

Tabla 2. Estudios clínicos fase III que evalúan la inmunoterapia en el cáncer de esófago^{1,18,19}. Pac: pacientes, ITT: población tratada (del inglés, *intention to treat*), Pem: pembrolizumab, Nivo: nivolumab, ipi: ipilimumab, HR: riesgo relativo (del inglés, *hazard ratio*).

5. EFICACIA

El estudio **KEYNOTE 590**^{1,23} es un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego y multicéntrico que evaluó la eficacia y seguridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia (doblete de cisplatino y 5- fluorouracilo; el estándar en 1ª línea de tratamiento) frente a placebo y quimioterapia (mismo esquema) como primera línea de tratamiento en pacientes con carcinoma de esófago (CEE/ACE) y tumores de la unión gastroesofágica (CUGE) en estadio avanzado/metastásico o localmente irreseccable.

Entre Julio del 2017 y Junio del 2019, 749 pacientes recibieron **aleatoriamente** (1:1) **tratamiento** con:

- (373 pacientes) Pembrolizumab 200mg en el día 1 cada 3 semanas en combinación con cisplatino 80mg/m² IV en el día 1 cada 3 semanas hasta un máximo de seis ciclos y 5-fluorouracilo 800 ng/m² IV por día desde el día 1 hasta el día 5 de cada ciclo de 3 semanas o según el estándar local de administración de 5- fluorouracilo.
- (376 pacientes) Placebo en el día 1 del ciclo cada tres semanas en combinación con cisplatino 80mg/m² IV en el día 1 de cada ciclo de tres semanas hasta los 6 ciclos y 5- fluorouracilo 800ng/m² IV por día desde el día 1 hasta el día 5 de cada ciclo de tres semanas o según el estándar local de administración de 5- fluorouracilo.

El tratamiento con pembrolizumab o 5-fluorouracilo se continuó hasta progresión de la enfermedad, aparición de toxicidad inaceptable, o hasta un máximo de 24 meses.

La **evaluación radiológica** del tumor se realizó cada 9 semanas. De acuerdo al concepto de “pseudoprogresión” con inmunoterapia, a los pacientes asignados al azar a pembrolizumab se les permitía continuar más allá de la primera progresión radiológica (RECIST v1.1) si estaban clínicamente estables (beneficio clínico), hasta que la primera evidencia radiográfica de progresión de la enfermedad se confirmara al menos 4 semanas después con la repetición de las imágenes.

Los **criterios de estratificación** incluyeron la región geográfica (Asia vs. no-Asia), la histología (CEE vs. ACE/CUGE), y el ECOG (0 vs. 1). La expresión de PD-L1 no se incluyó como criterio de estratificación.

Como **características principales de la población incluida**, destacar que:

- Aproximadamente un 50% de la población incluida era Asiática
- El 73% de los pacientes con diagnóstico de CEE; y el restante 27% compuesto por ACE (56%) y por CUGE Siewert 1 (44%)

- La mayoría de pacientes presentaban metastástasis; sólo un 9% de ellos eran localmente avanzados irresecables
- Aproximadamente el 50% de los pacientes expresaba PD-L1 con un CPS ≥ 10
 - Por histología, el 52% de los CEE y el 48% de los adenocarcinomas (ACE&CUGE)

Los **objetivos primarios** del estudio incluían:

- Supervivencia global (SG) en pacientes con CEE PD-L1 CPS ≥ 10
- SG en los pacientes con CEE
- SG en los todos los pacientes PD-L1 CPS ≥ 10
- SG en todos los pacientes del estudio
- Supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes CEE, evaluada por el investigador según criterios RECIST 1.1
- SLP en pacientes PD-L1 CPS ≥ 10 , evaluada por el investigador según criterios RECIST 1.1
- SLP en todos los pacientes, evaluada por el investigador según criterios RECIST 1.1

Se consideró que el estudio había cumplido su objetivo primario si al menos una de estas hipótesis sobre la superioridad de pembrolizumab en combinación con quimioterapia frente a quimioterapia resultaba estadísticamente significativa.

Los **objetivos secundarios** incluían la tasa de respuesta objetiva (TRO) en todos los pacientes (RECIST 1.1; determinada por el investigador), la TRO en las demás cohortes (mismas que para la SG), evaluación del perfil de seguridad y tolerabilidad, calidad de vida (cuestionarios EORTC-QLQ-C30 y EORTC-QLQ-OES18) en los pacientes con PD-L1 CPS ≥ 10 . Además, **objetivos exploratorios**, incluyendo el “patient reported outcome (cuestionario EQ-5D-5L), SLP según iRECIST (en las mismas cohortes que para la SG y SLP según RECIST 1.1), estudio de otros potenciales biomarcadores (por ej. MSI, WES y/o GEP).

Resultados de eficacia (objetivos primarios)

Tal como se describe en la Tabla 3, este estudio cumple los 4 objetivos referentes a la SG, con el mejor resultado (mejor Hazard ratio; HR) conseguido en la población afecta de CEE con PD-L1 CPS ≥ 10 (HR 0.57, $p < 0.001$) y en la población global con PD-L1 CPS ≥ 10 (HR 0.62, $p < 0.001$). Las HR que aplican a la población con CEE independiente de PD-L1 y a la población global serían más modestas (HR 0.72 y HR 0.73, respectivamente). En concreto, en la población con PD-L1 CPS ≥ 10 , independientemente de la histología, la SG pasa de 13.5 meses en el brazo de pembrolizumab más quimioterapia frente a 9.4 meses en el brazo de placebo más quimioterapia. Un estudio post-hoc muestra falta de beneficio al añadir pembrolizumab en el grupo de pacientes con PD-L1 CPS < 10 y en el grupo de solamente solamente adenocarcinoma muestra falta de beneficio al añadir pembrolizumab (Tabla 3).

| Nombre (tipo de población incluida) | Nº pac. | Biomarcador (específico para el objetivo primario) | Tipo de tratamiento | SG (meses) | |
|-------------------------------------|---------|--|---------------------|------------|--|
| | | | | | |

| | | | | | |
|--|-----|-----------------------------|--------------|------|------------------|
| KEYNOTE-590 Cáncer de esófago (CEE y ACE) & CUGE | 749 | *PD-L1 CPS \geq 10* | Pem + quimio | 13.5 | HR 0.62 |
| | | | Quimio | 9.4 | p < 0.001 |
| | | *CEE* | Pem + quimio | 12.6 | HR 0.72 |
| | | | Quimio | 9.8 | p < 0.001 |
| | | *CEE & PD-L1 CPS \geq 10* | Pem + quimio | 13.9 | HR 0.57 |
| | | | Quimio | 8.8 | p < 0.001 |
| | | *ITT* | Pem + quimio | 12.4 | HR 0.73 |
| | | | Quimio | 9.8 | p < 0.001 |
| | | PD-L1 CPS < 10 | Pem + quimio | | HR 0.86 |
| | | | Quimio | | 95% IC 0.68-1.10 |
| | | Adenocarcinoma | Pem + quimio | 11.6 | HR 0.74 |
| | | | Quimio | 9.9 | 95% IC 0.54-1.02 |

Tabla 3. Supervivencia global (SG) en meses en el estudio KEYNOTE-590. Pac: pacientes, CEE: carcinoma escamoso de esófago; ITT: población tratada (del inglés, *intention to treat*), Pem: pembrolizumab, HR: riesgo relativo (del inglés, *hazard ratio*), IC: intervalo de confianza. Con ** las cohortes incluídas como “objetivo primario”.

En cuanto a los objetivos primarios de SLP, el máximo beneficio se objetivó en el grupo de pacientes con PD-L1 CPS \geq 10, con una HR de aproximadamente 0.5 (Tabla 4).

| Estudio | Pac. | Grupo | Tratamiento | SLP (meses) | |
|--|------|---------------------|--------------|-------------|-----------|
| KEYNOTE-590 Cáncer de esófago (CEE y ACE) & CUGE | 749 | PD-L1 CPS \geq 10 | Pem + quimio | 7.5 | HR 0.51 |
| | | | Quimio | 5.5 | p < 0.001 |
| | | CEE | Pem + quimio | 6.3 | HR 0.65 |
| | | | Quimio | 5.8 | p < 0.001 |
| | | ITT | Pem + quimio | 6.3 | HR 0.65 |
| | | | Quimio | 5.8 | p < 0.001 |

Tabla 4. Supervivencia libre de progresión (SLP) en meses, evaluada según criterios RECIST 1.1 por el investigador, en el estudio KEYNOTE-590. Pac: pacientes, ITT: población tratada (del inglés, *intention to treat*), Pem: pembrolizumab, HR: riesgo relativo (del inglés, *hazard ratio*).

El análisis de calidad de vida muestra como el tratamiento con pembrolizumab más quimioterapia no empeora la calidad de vida de los pacientes, respecto al tratamiento con placebo más quimioterapia. Los datos actualizados en ASCO 2022 continúan mostrando el beneficio de la adición de pembrolizumab en cuanto a la SG y SLP en los subgrupos de interés, especialmente en el subgrupo de pacientes con PD-L1 CPS \geq 10, junto con una seguridad manejable y una calidad de vida estable.

Limitaciones del estudio

El estudio KEYNOTE-590 es el primer estudio randomizado fase 3 que evalúa el beneficio de la adición de inmunoterapia (el anticuerpo anti-PD1 pembrolizumab) a la quimioterapia de 1ª línea en pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado irresecable o metastásico. Así mismo, es el primer estudio randomizado fase 3 que muestra los resultados de un brazo control con quimioterapia (recordar que hasta el momento sólo disponíamos de evidencia científica de estudios fase 2), y por lo tanto es un estudio que mezcla ambas histologías del cáncer de esófago: CEE y ACE (para evitar un posible factor de confusión, la histología es criterio de estratificación). Posteriormente, se realizarán otros dos estudios randomizados fase 3 específicos para histología CEE (Checkmate-648) y ACE (Checkmate-649, diseñado para ACE, CUGE y cáncer gástrico).

Como limitaciones destacar 1) la mezcla de histologías (aunque fue un criterio de estratificación, y por tanto este factor sería “poco limitante”), y 2) la falta de estratificación según el biomarcador PD-L1 CPS $< o \geq 10$ (aunque aproximadamente hubo la misma proporción de pacientes positivos/negativos en cada brazo de tratamiento).

6. SEGURIDAD

El perfil de seguridad de pembrolizumab más quimioterapia en el estudio KEYNOTE 590 es consistente con el observado con pembrolizumab en múltiples tipos de tumores y el propio del esquema de quimioterapia utilizado.

Los eventos adversos ocurrieron en 370 (100%) pacientes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia versus 368 (99 %) en el grupo de placebo más quimioterapia en todos los pacientes (Tabla 5).

Los acontecimientos adversos (Aas) de grado 3 o mayor ocurrieron en 318 (86%) pacientes en el brazo de pembrolizumab más quimioterapia versus 308 (83%) en el grupo de placebo más quimioterapia. Los más comunes fueron: disminución del recuento de neutrófilos (24 % frente a 17 %), anemia (17 % frente a 22 %) y la neutropenia (15 % frente a 16 %). En cuanto a los eventos adversos inmunomediados ocurrieron en 95 (26%) pacientes en el brazo de pembrolizumab más quimioterapia versus 43 (12%) en el grupo de placebo más quimioterapia.

La interrupción del tratamiento debido a AAs fue de 90 (24%) pacientes en el grupo de pembrolizumab más quimioterapia frente a 74 (20%) en el grupo de placebo más quimioterapia. Las muertes debido a acontecimientos adversos fueron 28 (8%) en pacientes del grupo de pembrolizumab más quimioterapia frente a 38 (10%) en el grupo de placebo más quimioterapia.

| | Pembrolizumab plus chemotherapy group (n=370) | | Placebo plus chemotherapy group (n=370) | |
|--------------------------------------|---|-----------|---|-----------|
| | Any | Grade ≥3 | Any | Grade ≥3 |
| Any adverse event | 370 (100%) | 318 (86%) | 368 (99%) | 308 (83%) |
| Treatment-related adverse events* | | | | |
| Nausea | 233 (63%) | 26 (7%) | 220 (59%) | 24 (6%) |
| Decreased appetite | 145 (39%) | 13 (4%) | 119 (32%) | 16 (4%) |
| Anaemia | 143 (39%) | 46 (12%) | 162 (44%) | 54 (15%) |
| Fatigue | 135 (36%) | 23 (6%) | 107 (29%) | 20 (5%) |
| Decreased neutrophil count | 135 (36%) | 84 (23%) | 109 (29%) | 62 (17%) |
| Vomiting | 110 (30%) | 23 (6%) | 99 (27%) | 18 (5%) |
| Diarrhoea | 97 (26%) | 12 (3%) | 85 (23%) | 7 (2%) |
| Neutropenia | 96 (26%) | 53 (14%) | 88 (24%) | 60 (16%) |
| Stomatitis | 96 (26%) | 21 (6%) | 93 (25%) | 14 (4%) |
| Decreased white blood cells | 89 (24%) | 32 (9%) | 69 (19%) | 18 (5%) |
| Increased blood creatinine | 67 (18%) | 5 (1%) | 70 (19%) | 1 (<1%) |
| Decreased platelet count | 61 (16%) | 7 (2%) | 56 (15%) | 17 (5%) |
| Mucosal inflammation | 59 (16%) | 12 (3%) | 65 (18%) | 13 (4%) |
| Leukopenia | 24 (6%) | 6 (2%) | 28 (8%) | 11 (3%) |
| Thrombocytopenia | 25 (7%) | 5 (1%) | 33 (9%) | 10 (3%) |
| Tinnitus | 33 (9%) | 2 (1%) | 25 (7%) | 0 |
| Hyperthyroidism | 19 (5%) | 0 | 2 (1%) | 0 |
| Hypothyroidism | 38 (10%) | 0 | 22 (6%) | 0 |
| Constipation | 50 (14%) | 0 | 63 (17%) | 0 |
| Asthenia | 45 (12%) | 12 (3%) | 35 (9%) | 4 (1%) |
| Malaise | 43 (12%) | 2 (1%) | 39 (11%) | 4 (1%) |
| Increased aspartate aminotransferase | 18 (5%) | 3 (1%) | 19 (5%) | 2 (1%) |
| Decreased lymphocyte count | 21 (6%) | 7 (2%) | 20 (5%) | 5 (1%) |
| Decreased weight | 43 (12%) | 4 (1%) | 47 (13%) | 8 (2%) |
| Dehydration | 20 (5%) | 8 (2%) | 16 (4%) | 8 (2%) |
| Hypokalaemia | 34 (9%) | 17 (5%) | 41 (11%) | 19 (5%) |
| Hypomagnesaemia | 21 (6%) | 2 (1%) | 14 (4%) | 3 (1%) |
| Hyponatraemia | 32 (9%) | 20 (5%) | 40 (11%) | 20 (5%) |
| Dysgeusia | 34 (9%) | 0 | 32 (9%) | 0 |
| Peripheral neuropathy | 32 (9%) | 1 (<1%) | 32 (9%) | 0 |
| Peripheral sensory neuropathy | 34 (9%) | 1 (<1%) | 29 (8%) | 1 (<1%) |
| Hiccups | 40 (11%) | 0 | 33 (9%) | 0 |
| Pneumonitis | 20 (5%) | 7 (2%) | 0 | 0 |
| Alopecia | 51 (14%) | 0 | 39 (11%) | 0 |
| Pruritus | 23 (6%) | 1 (<1%) | 8 (2%) | 0 |
| Rash | 29 (8%) | 0 | 18 (5%) | 1 (<1%) |

(Table 2 continues on next page)

Tabla 5: efectos adversos generales y asociados al tratamiento, estudio KEYNOTE-590.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

El uso de pembrolizumab (Keytruda®) en combinación con quimioterapia basada en platino y fluoropirimidinas para el tratamiento de 1ª línea de pacientes adultos afectados de carcinoma de esófago o de la unión gastroesofágica localmente avanzado irresecable o metastásico HER2-negativo está avalado por:

- **EMA (European Medicines Agency)**, para pacientes cuyos tumores expresen PD-L1 con un CPS ≥ 10 (29 junio 2021).
- **U.S. FDA (U.S. Food and Drug Administration)**, sin necesidad de selección por ningún biomarcador (22 marzo 2021).

La puntuación de ESMO (**European Society for Medical Oncology**) según el ESMO-MCBS score (ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale) califica con una puntuación-magnitud de beneficio clínico de “4” en pacientes cuyos tumores expresen PD-L1 con un CPS ≥ 10 y en pacientes con CEE cuyos tumores expresen PD-L1 con un CPS ≥ 10 . La ESMO puntúa con “3” el beneficio clínico que se obtiene en los subgrupos de pacientes con CEE sin selección de PD-L1 y en la población global (CEE y ACE/CUGE).

En cuanto a la **magnitud de beneficio clínico “4”**, se especifica que:

- Subgrupo CEE PD-L1 CPS ≥ 10 : Ganancia de 4.1 meses (sobre un grupo control con una SG de 9.4 meses), HR 0.62 (0.49-0.78).
- Subgrupo cáncer de esófago (CEE & ACE/CUGE) PD-L1 CPS ≥ 10 : Ganancia de 5.4 meses (sobre un grupo control con una SG de 8.8 meses), HR 0.57 (0.43-0.75).

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El estudio KEYNOTE-590^{1,23} es el primer estudio randomizado fase 3 que valora el beneficio de añadir inmunoterapia a la quimioterapia estándar de 1ª línea, en pacientes afectados de cáncer de esófago y de la unión gastro-esofágica HER2-negativo.

Es importante reconocer que el estudio incluye pacientes afectados de las dos histologías de tumores que existen en el esófago: el CEE y el ACE. Dadas la similitud entre el ACE y el CUGE, este estudio también recoge pacientes afectados de CUGE¹⁵. Para poder evitar que la histología actuara como factor de confusión, el estudio estratificó a los pacientes según histología “CEE” vs. “ACE/CUGE”.

El beneficio clínico derivado de añadir pembrolizumab a la quimioterapia, expresado en términos de SG, se demuestra estadísticamente significativo en las 4 cohortes de pacientes pre-establecidas: 1) en la población global, 2) en la población afectada de CEE, 3) en la población afectada de CEE con PD-L1 CPS ≥ 10 , y 4) en la población global con PD-L1 CPS ≥ 10 . Aunque el beneficio sea estadísticamente significativo, existe un claro beneficio clínico específicamente en las dos cohortes que seleccionan a los pacientes en base al biomarcador PD-L1 CPS ≥ 10 . De hecho, en el análisis retrospectivo (post-hoc) de la cohorte que recoge los pacientes con tumores PD-L1 CPS < 10 , no existen diferencias en los brazos de tratamiento. El CPS es el cálculo de la expresión de PD-L1 en las células tumorales, macrófagos y linfocitos dividido por el número total de células tumorales viables. Debe entenderse que el punto de corte del CPS es una variable continua; por lo tanto, cuanto más alto, mejor el beneficio del tratamiento con pembrolizumab. Por ejemplo, en el estudio KEYNOTE-061, que comparaba el tratamiento con pembrolizumab en monoterapia vs. quimioterapia de 2ª línea en pacientes afectados de cáncer gástrico y CUGE, la HR de beneficio en términos de SG mejora cuando se seleccionan los pacientes en base a un PD-L1 CPS ≥ 10 vs. PD-L1 CPS ≥ 1 ²⁵.

Hasta la fecha, y tal como se indica en la introducción de este documento, se han reportado resultados de otros dos estudios fase 3 que evalúan el papel de la inmunoterapia, en este caso con el anticuerpo anti-PD1 nivolumab, en población con cáncer de esófago. El estudio Checkmate-648¹⁹, diseñado para pacientes con CEE, y el estudio Checkmate-649¹⁸,

diseñado para pacientes con cáncer gástrico, CUGE y ACE. Los resultados de los estudios KEYNOTE-590, Checkmate-648 y Checkmate-649 son consistentes; ambos tres muestran beneficio estadística y clínicamente significativo al añadir el anticuerpo anti-PD1 a la 1ª línea de quimioterapia, en pacientes con alta expresión del biomarcador PD-L1 (Tabla 2). En el caso del estudio Checkmate-648, la ratio de expresión de PD-L1 se objetiva en base al TPS (del inglés; tumor positive score), que evalúa el porcentaje de células tumorales con expresión de PD-L1 positiva. En el caso del Checkmate-649, se utiliza el CPS, però el punto de corte es “5” en vez de “10”.

En resumen, en un grupo de pacientes con una SG inferior al año, el estudio KEYNOTE-590 es el primer estudio randomizado fase 3 que demuestra un beneficio clínico significativo al añadir el anticuerpo anti-PD1 pembrolizumab a la 1ª línea de tratamiento en pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado o metastásico, con un perfil de toxicidad aceptable y sin empeorar la calidad de vida de los pacientes. El beneficio clínico demostrado aplica a aquellos pacientes con tumores con expresión de PD-L1 positiva (PD-L1 CPS \geq 10), tanto en tumores con histología escamosa (CEE) como adenocarcinoma (ACE y CUGE). La combinación logra aumentar la SG y sobrepasa la barrera del año, con una ganancia de 4.1 meses sobre el grupo control (HR 0.62; IC 95% 0.49 - 0.78). Los resultados de este estudio son consistentes con otros estudios que evalúan la inmunoterapia en el mismo contexto. Es por ello que tanto la FDA como la EMA han aprobado su uso, y que la ESMO valora los resultados de este estudio tanto en la población con CEE y PD-L1 CPS \geq 10 como en la población global del estudio con PD-L1 CPS \geq 10, con una magnitud del beneficio clínico en 4 (sobre 5).

Debido al especial mal pronóstico de los pacientes afectos de cáncer de esófago, el mayor impacto en supervivencia recae en la primera línea de tratamiento, y por lo tanto la inmunoterapia debería administrarse junto a la primera línea de quimioterapia. Además, el mayor beneficio del tratamiento con inmunoterapia lo obtendrían aquellos pacientes largos supervivientes; 30-40% de los pacientes vivos a \geq 24 meses. El hecho de que existan tres ensayos fase 3 dirigidos a la misma población, cáncer de esófago^{1,18,19} (Tabla 2), nos obliga a considerar si existe alguno mejor que otro, en cada subpoblación. Desafortunadamente, no podemos comparar los resultados de los ensayos entre ellos, pero parece que el beneficio de los dos anticuerpos sería similar cuando utilizamos en cada caso el biomarcador asociado a cada ensayo. El estudio KEYNOTE-590 recoge aproximadamente un 75% de población con cáncer de esófago histología escamosa (CEE); que en el estudio CheckMate-648 representa el 100% de la población. El estudio KEYNOTE-590 recoge aproximadamente un 25% de población con histología adenocarcinoma, tanto adenocarcinoma de esófago (ACE) como adenocarcinoma de la unión gastro-esofágica (CUGE); aproximadamente la misma proporción que en el estudio CheckMate-649. A pesar de mezclar ambas histologías, y por tanto dos tipos tumorales diferentes, la estratificación de los pacientes según histología en el estudio KEYNOTE-590 hace que el resultado global sea estadísticamente fiable. Los tres estudios asocian el mayor beneficio a una selección del pacientes en base a un biomarcador de evaluación de expresión de PD-L1, aunque la técnica mediante la cual se reporta el resultado es diferente. Entendiendo que la expresión de PD-L1 es una variable continua, el mayor beneficio lo obtienen aquellos pacientes con tumores con mayor expresión del mismo, siendo importante establecer el

valor cut-off de sensibilidad al tratamiento. Una vez aprobada la inmunoterapia como tratamiento en primera línea del paciente con cáncer de esófago, los datos de vida real podrán confirmar el beneficio previamente reportado en los ensayos clínicos.

En conclusión, la aprobación de pembrolizumab en combinación con quimioterapia basada en cisplatino y fluoropirimidinas en 1ª línea de tratamiento de pacientes con cáncer de esófago y de la unión gastro-esofágica localmente avanzado o metastásico HER2-negativo y PD-L1 CPS \geq 10 mejoraría de forma significativa su pronóstico, conservando la calidad de vida de los mismos.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Sun JM SL, Manish AS, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet* 2021;398:759-71.
2. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:1-10.
3. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:11.
4. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: a cancer journal for clinicians* 2021;71:209-49.
5. Arnold M, Abnet CC, Neale RE, et al. Global burden of 5 major types of gastrointestinal cancer. *Gastroenterology* 2020;159:335-49. e15.
6. Las cifras del cáncer en España 2022. *Sociedad Española de Oncología Médica* 2022;38.
7. Thun M, Linet MS, Cerhan JR, Haiman CA, Schottenfeld D. *Cancer epidemiology and prevention: Oxford University Press; 2017.*
8. McCormack V, Menya D, Munishi M, et al. Informing etiologic research priorities for squamous cell esophageal cancer in Africa: a review of setting-specific exposures to known and putative risk factors. *International journal of cancer* 2017;140:259-71.
9. El-Serag HB, Hashmi A, Garcia J, et al. Visceral abdominal obesity measured by CT scan is associated with an increased risk of Barrett's oesophagus: a case-control study. *Gut* 2014;63:220-9.
10. O'Doherty MG, Freedman ND, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet CC. A prospective cohort study of obesity and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Gut* 2011;gutjnl-2011-300551.
11. Parsonnet J, Friedman GD, Vandersteen DP, et al. *Helicobacter pylori* infection and the risk of gastric carcinoma. *New England Journal of Medicine* 1991;325:1127-31.
12. Arnold M, Laversanne M, Brown LM, Devesa SS, Bray F. Predicting the future burden of esophageal cancer by histological subtype: international trends in incidence up to 2030. *American Journal of Gastroenterology* 2017;112:1247-55.
13. Parfitt JR, Miladinovic Z, Driman DK. Increasing incidence of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction and distal stomach in Canada—An epidemiological study from 1964 to 2002. *Canadian journal of gastroenterology* 2006;20:271.
14. Lordick F, Mariette C, Haustermans K, Obermannová R, Arnold D. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 2016;27:v50-v7.

15. Network CGAR. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 2017;541:169-75.
16. Maron S.B. LJJ, Hovey R., Bao R., Gajewski T.F., Ji Y., Seiwert T.Y., Catenacci D.V.T. Molecular Characterization of T-Cell-Inflamed Gastroesophageal Carcinoma in TCGA. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Society for Immunotherapy of Cancer (SITC)2017.
17. Suh Y-S, Na D, Lee J-S, et al. Comprehensive molecular characterization of adenocarcinoma of the gastroesophageal junction between esophageal and gastric adenocarcinomas. *Annals of Surgery* 2022;275:706-17.
18. Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet* 2021.
19. Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *New England Journal of Medicine* 2022;386:449-62.
20. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:4138-48.
21. Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* 2019;20:1506-17.
22. Shen L, Kato K, Kim S-B, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *Journal of Clinical Oncology* 2022;JCO. 21.01926.
23. Metges J-P, Kato K, Sun J-M, et al. First-line pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy in advanced esophageal cancer: Longer-term efficacy, safety, and quality-of-life results from the phase 3 KEYNOTE-590 study. *American Society of Clinical Oncology*; 2022.
24. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, 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. *The Lancet* 2010;376:687-97.
25. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang Y-J, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2018;392:123-33.

10. DECLARACIÓN DE CONFLICTO DE INTERÉS

El autor de este informe ha participado en eventos educacionales, como consultor y recibido soporte de viaje y estancia para la asistencia a reuniones científicas por parte de Amgen, Bristol Myers Squibb, Lilly, Merck Serono, MSD, y Servier.