

1. TÍTULO

Indicación de pembrolizumab (Keytruda®) en tumores sólidos (**cáncer gástrico, de intestino delgado o biliar**), irresecable o metastásico con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o pérdida del mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR) que ha progresado durante o después de al menos un tratamiento previo.

2. RESUMEN DEL POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Pembrolizumab (Keytruda®) es un anticuerpo monoclonal humanizado frente a la proteína de muerte celular programada 1 (PD1) que potencia la respuesta inmunitaria antitumoral de las células T.

Pembrolizumab se administra mediante perfusión intravenosa durante 30 minutos (200mg cada 3 semanas o 400 mg cada 6 semanas). La administración de pembrolizumab se debería continuar hasta la progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable o negación del paciente, hasta un máximo de 35 ciclos (aproximadamente 2 años). No se recomienda la reducción de dosis. Puede ser necesario retrasar o discontinuar el tratamiento en función de la seguridad y tolerabilidad de cada paciente[1].

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 MSI-H/dMMR:

- La **EMA** aprobó su uso en **1ª línea de tratamiento en cáncer colorrectal** en el 2021, en base a los resultados del ensayo clínico fase 3 KEYNOTE 177[2, 3], y en el 2022 en **pacientes refractarios con cáncer de colon** en base al ensayo clínico fase II no aleatorizado KEYNOTE-164[4], y en **carcinoma de endometrio, cáncer gástrico, cáncer de intestino delgado, cáncer de vías biliares** en base al ensayo clínico fase II multicohorte no aleatorizado KEYNOTE-158[5, 6].
- La **U.S. FDA** aprobó su uso en el 2020 en la **1ª línea de tratamiento del cáncer colorrectal** en base a los resultados del ensayo clínico fase 3 KEYNOTE-177[2, 3], y en el 2017 en **todos aquellos pacientes refractarios** a tratamiento en base al análisis de 5 ensayos clínicos multi-cohorte no aleatorizados; los ensayos KEYNOTE-164, KEYNOTE-158, KEYNOTE-016, KEYNOTE-012 y KEYNOTE-028[4-9].

3. FECHA DE PRESENTACIÓN DEL INFORME

1 de febrero 2023

4. INTRODUCCIÓN

Los microsatélites son secuencias cortas de ácido desoxirribonucleico (ADN), con una unidad de longitud que oscila entre una y seis bases, repetidas en tándem a lo largo del genoma tanto en regiones codificantes como no codificantes. Son altamente polimórficos entre individuos, pero muy estables dentro del mismo individuo. La naturaleza repetitiva de estas regiones las hace particularmente sensibles a los errores de replicación. El mecanismo de reparación de apareamiento de bases del ADN (MMR; del inglés *mismatch repair system*) es un mecanismo altamente conservado, que restaura la integridad del ADN después de la aparición de errores durante la replicación del mismo. Existen cuatro genes que regulan este mecanismo: MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Las cuatro proteínas codificadas por estos genes forman heterodímeros: MLH1/PMS2 y MSH2/MSH6. La inactivación bialélica de cualquiera de estos cuatro genes implica defecto en el mecanismo de reparación de apareamiento de bases (dMMR; del inglés *deficient MMR*). Este concepto es equivalente al fenotipo “inestabilidad de microsatélites alta” (MSI-H; del inglés *microsatellite instability-high*), refiriéndose al fenotipo hipermutable causado por la pérdida de la actividad del mecanismo de reparación de apareamiento de bases. Esta condición causa miles de mutaciones y, en última instancia, cáncer[10].

El diagnóstico de tumores MSI-H o dMMR se puede realizar mediante el análisis de expresión de las proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) por inmunohistoquímica (IHQ), o mediante la evaluación basada en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) de alteraciones de microsatélites utilizando cinco marcadores que incluyen al menos BAT-25 y BAT-26. El diagnóstico por técnicas de nueva secuenciación masiva (NGS) que incluya la carga mutacional se propuso inicialmente (TMB; del inglés *tumor mutational burden*)[11]. El Colegio de Patólogos Americanos ha publicado recientemente un consenso para el diagnóstico de la condición MSI-H/dMMR, que incluye tanto la IHQ de proteínas reparadoras, la PCR de microsatélites y el NGS de MSI en el cáncer colorrectal; y la IHQ de proteínas reparadoras y la PCR de microsatélites en el cáncer esófago-gástrico y de intestino delgado. Se ha desestimado la recomendación del TMB como biomarcador subrogado, debido a la inconsistencia en la evidencia clínica[12].

Cáncer gástrico

El cáncer gástrico (CG) representa el quinto tumor más frecuente a nivel mundial, y la cuarta causa de muerte por cáncer[13]. Según el informe anual de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en España la incidencia del CG está disminuyendo; se estima que se diagnosticaron 7.313 nuevos casos en el 2021, siendo el 9º tumor más frecuente. Más de la mitad de los pacientes con CG debutan con metástasis al diagnóstico, y el pronóstico en este contexto es pobre; < 10% de los pacientes sobreviven los 5 años[14].

Aunque el CG ha sido históricamente estudiado como una única entidad, se puede clasificar en dos tipos tumorales según situación anatómica (proximal y distal), seis subtipos histológicos[15] y cuatro subtipos moleculares[16, 17]. Estas diferencias se sustentan en una carcinogénesis secundaria a diferentes factores de riesgo, así como en las características intrínsecas a cada individuo. Los factores de riesgo y características a nivel molecular del CG y del cáncer de la unión gastro-esofágica (CUGE) obligan a considerarlos como una misma entidad[16, 18]. En ambos tumores se ha descrito un porcentaje de pacientes que presentan inestabilidad de microsatélites: entre un 10-15% en el caso de tumores en estadios resecables, y un 5-7% en estadios metastásicos[14]. El CG y CUGE tipo MSI-H/dMMR debería considerarse una entidad distinta del resto de

tumores gástricos, y por tanto su abordaje terapéutico debe diferenciarse del que se aplica al CG/CUGE sin inestabilidad de microsatélites (MSS; del inglés, *microsatellite stable*) o con el sistema MMR funcional (pMMR; del inglés, *proficient MMR*); es por ello que sólo se discutirán las opciones terapéuticas del CG/CUGE MSI-H/dMMR en este apartado.

La supervivencia global (SG) de los pacientes con tumores MSI-H/dMMR en estadios IV tratados con quimioterapia es de aproximadamente 10 meses. Los análisis retrospectivos de los pacientes MSI-H/dMMR de los ensayos clínicos fase III de 1ª y 2ª línea en CG/CUGE con inmunoterapia demuestran como el tratamiento con inmunoterapia es eficaz; la SG de estos pacientes cuando son tratados con inmunoterapia en 1ª línea sobrepasa los 3 años [19-21], eficacia también demostrada en análisis combinado de pembrolizumab en pacientes con CG y CUGE MSI-H/dMMR considerando todas las líneas de tratamiento [22]. Además de la evidencia científica generada en los ensayos clínicos fase II y III específicos de patología, el ensayo clínico fase II multicohorte KEYNOTE-158 demuestra de forma consistente el beneficio del tratamiento con pembrolizumab en pacientes con CG MSI-H/dMMR refractarios al tratamiento estándar[6].

Cáncer de intestino delgado

El adenocarcinoma de intestino delgado es un tumor gastrointestinal poco frecuente (representa el 4% de todas las neoplasias malignas gastrointestinales), y por tanto carece de datos prospectivos que apoyen un manejo óptimo.. Debido a la inespecificidad de síntomas, esta enfermedad generalmente se diagnostica en estadios avanzados. Las consideraciones de tratamiento sistémico se basan en las pautas de tratamiento del cáncer colorrectal y pancreato-biliar, por analogía a los mismos. Así, se han descrito SG de 15-20 meses con una primera línea de tratamiento (normalmente basada en agentes platinados y fluoropirimidinas), y < 3 meses en líneas posteriores[23]. Se estima que el 15% de los pacientes con tumores de intestino delgado presentan MSI-H/dMMR[24]. Para ellos, pembrolizumab ha demostrado beneficio clínico, según los datos del ensayo clínico fase II multicohorte KEYNOTE-158[6] y del ensayo clínico fase II específico para adenocarcinoma de intestino delgado ZEBRA[25].

Cáncer de vías biliares

El cáncer de vías biliares representa <1% de todos los cánceres[26, 27], e incluye tres tipos tumorales: el colangiocarcinoma intra- y extrahepático (CC), el cáncer de vesícula biliar (CVB) y el tumor de la ampolla de Vater (ampuloma). Aunque el CC se considera un solo tipo tumoral, las diferencias a nivel molecular entre el CC intrahepático y el CC extrahepático obligan a considerar que se trata de dos entidades diferentes. La identificación de los distintos subtipos de tumores que expresan alteraciones moleculares diferenciales está cambiando el paradigma de tratamiento de los pacientes. La incidencia de los tumores de vías biliares es diferente según el tipo tumoral, y está en relación con los factores de riesgo inherentes a cada uno. En España, durante el 2019, se diagnosticaron 2873 nuevos casos, traducido en una incidencia de 61/100.000 habitantes[28].

La incidencia del **CC** es baja en los países desarrollados (0,3 - 3,5 casos por 100.000 habitantes/año), aunque es alta en regiones endémicas tales como son Tailandia y China, hasta 40 veces mayor[29]. Por otro lado, la incidencia del CC intrahepático en los países desarrollados está aumentando de forma significativa[13]. El **CVB** tiene una fisiopatología diferente a la del colangiocarcinoma, con factores de riesgo secundarios a la exposición ambiental y al estilo de vida. Su incidencia es baja en el oeste de Europa y Estados

Unidos (1,6 - 2 casos por 100.000 habitantes/año); en cambio, representa un problema significativo en Chile, India y la Europa Central y del Este. El tumor de la **ampolla de Vater (ampuloma)** es un tumor que se incluye como tumor de vía biliar por su localización, pero que histológicamente es diferente[26, 27].

La SG de los pacientes con tumores de vías biliares con enfermedad avanzada irresecable y/o metastásica es limitada. La quimioterapia de 1ª línea ofrece una SG de aproximadamente 12 meses[30], y los pacientes que pueden recibir una 2ª línea consiguen 6 meses más se SG[31]. Añadir durvalumab a la quimioterapia de 1ª línea, en todos los pacientes afectados de tumores de vías biliares e independientemente de biomarcador, ha demostrado ser eficaz [32], hecho que ha conllevado a su aprobación por parte de la EMA y de la U.S.FDA. De todas formas, y dado que aproximadamente el 40% de los pacientes con tumores de vías biliares presentan alteraciones genéticas potencialmente tratables con tratamientos dirigidos, se recomienda el análisis molecular mediante técnicas de secuenciación NGS (del inglés; *next generation sequencing*) al inicio de la 1ª línea o durante la misma (identificación de tumores que albergan alteraciones moleculares a nivel de IDH-1, FGFR2, BRAF V600E, HER2, NTRK y RET) [33-35].

La frecuencia de pacientes con tumores de vías biliares MSI-H/dMMR es <1%[26]. En estos casos, pembrolizumab ha demostrado ser beneficioso en el ensayo clínico fase II multicohorte KEYNOTE-158[6]. Este beneficio ha sido recientemente corroborado por datos de la vida real del registro Español del Tumores del Tracto Digestivo (TTD), que reporta una SG de 21 meses en aquellos pacientes refractarios a tratamiento estándar tratados con pembrolizumab (95% IC 19.5 – NA)[36].

5. EFICACIA

El estudio que conlleva a la aprobación del uso de pembrolizumab en 2ª línea en cáncer gástrico, de intestino delgado y biliar irresecable o metastásico MSI-H/dMMR que ha progresado durante o después de al menos un tratamiento previo es el ensayo clínico KEYNOTE-158, y por tanto el único que se discutirá en este apartado de “eficacia”. En el apartado de “valoración de beneficio” se discutirán los resultados de este ensayo clínico conjuntamente con los resultados de otros ensayos clínicos desarrollados en el mismo contexto, tanto con pembrolizumab como con otros fármacos de inmunoterapia.

El ensayo clínico **KEYNOTE-158** es un estudio de fase II no aleatorizado, abierto, multicohorte, multicéntrico, que evalúa el beneficio del tratamiento con pembrolizumab en pacientes con diferentes tipos de tumor sólido que habían progresado o eran intolerantes a como mínimo una línea previa de tratamiento. Las cohortes tumorales incluían carcinoma anal (cohorte A), adenocarcinoma de vías biliares (excepto ampulomas; cohorte B), tumores neuroendocrinos bien y moderadamente diferenciados (cohorte C), carcinoma endometrial (excepto sarcomas y tumores mesenquimales; cohorte D), carcinoma cervical de células escamosas (cohorte E), carcinoma vulvar (cohorte F), cáncer microcítico de pulmón (cohorte G), mesotelioma (cohorte H), carcinoma de tiroides papilar o folicular (cohorte I), carcinoma de glándulas salivares (excepto sarcomas y tumores mesenquimales; cohorte J), o cualquier tumor sólido avanzado (incluidos los anteriores y con excepción del cáncer colorrectal MSI-H/dMMR; cohorte K). Los resultados de los pacientes con tumores MSI-H/dMMR incluidos en la cohorte B (adenocarcinoma de vías biliares) y de los pacientes de la cohorte K (todos ellos MSI-H/dMMR; incluyendo adenocarcinoma gástrico y de intestino delgado) fueron publicados inicialmente por Marabelle et al. en el 2019[5], y han sido posteriormente actualizados por Maio et al. en junio el 2022[6].

El estado de MSI-H o dMMR se determinó mediante IHQ de las proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) o mediante análisis por PCR de cinco loci de microsatélites tumorales (cinco loci de mononucleótidos [BAT25, BAT26, NR21, NR24, Mono27] o cinco loci de mononucleótidos y dinucleótidos mixtos [BAT25, BAT26, Di5S346, Di 2S123, Di 17S250]). MSI-H/dMMR implicaba la ausencia de al menos uno de las cuatro proteínas reparadoras (IHQ), o cambio en la longitud de mínimo dos loci alélicos de microsatélites. La cohorte K permitía la determinación local del estado MSI-H/dMMR; en cambio la evaluación fue centralizada en la cohorte B. La enfermedad debía ser medible por criterios RECIST 1.1[37]. Pembrolizumab se administró a una dosis de 200 mg por vía intravenosa cada 3 semanas durante 35 ciclos (aproximadamente 2 años) o hasta progresión de la enfermedad, toxicidad inaceptable, enfermedad intercurrente, decisión del investigador o retirada de consentimiento informado. Los pacientes que presentaban respuesta completa (RC) podían suspender el tratamiento después de un mínimo de 8 ciclos. Los pacientes con progresión radiológica pero beneficio clínico podían continuar con pembrolizumab hasta la siguiente evaluación radiológica. Una vez suspendido el tratamiento con pembrolizumab, se podía considerar el re-tratamiento en aquellos pacientes que progresaban, sólo si habían presentado inicialmente RC, respuesta parcial (RP) o enfermedad estable (EE) (hasta 17 ciclos más; aproximadamente 1 año).

El **objetivo principal** era la tasa de respuesta objetiva (TRO; revisión centralizada), definida como la proporción de pacientes con RC y RP. Otros **objetivos secundarios** fueron la duración de la respuesta (DR), la supervivencia libre de progresión (SLP), y la supervivencia global (SG).

Con una mediana de seguimiento de 37.5 meses (rango, 0.2-29.7 meses), se incluyeron 351 pacientes con un total de 28 tipos de tumores diferentes. La mediana de edad fue de 60 años (rango; 20-89), 207 (59%) fueron mujeres, y 194 (55.3%) presentaban ECOG 1. La expresión de PD-L1 fue positiva en 33 de ellos (9.4%). En la Tabla 1. se presentan los números de pacientes con cáncer gástrico, cáncer de intestino delgado y cáncer de vías biliares MSI-H/dMMR incluidos en el estudio:

Cohorte	Tumor (MSI-H/dMMR)	Nº pacientes	%*
K	Cáncer gástrico	51	14.4
K	Cáncer de intestino delgado	26	7.4
B	Cáncer de vías biliares	22	6.3

Tabla 1. Relación de pacientes con cáncer gástrico, intestino delgado y de vías biliares MSI-H/dMMR incluidos en el estudio KEYNOTE-158. *respecto al total de pacientes MSI-H/dMMR.

En el análisis de eficacia se incluyeron 321 pacientes. Se observaron respuestas en todos los tipos tumorales, con una TRO del 30.8% (95% IC; 25.8-36.2). La TRO fue de el 41.3% (95% IC; 32.6-50.4) entre los 126 pacientes que sólo había recibido una línea de tratamiento previa, y del 23.4% (95% IC; 17.5-30.2) entre los 184 pacientes que habían recibido ≥ 2 líneas de tratamiento previo, y del 36.4% (95% IC; 10.9-69.2) en los 11 pacientes que no habían recibido quimioterapia previamente.

La Tabla 2. detalla los resultados en la población de eficacia así como en las subpoblaciones de cáncer gástrico, cáncer de intestino delgado y cáncer de vías biliares (análisis exploratorio de subgrupos).

Tipo tumoral	Población global MSI-H/dMMR	Cáncer gástrico	Cáncer intestino delgado	Cáncer de vías biliares
Nº pacientes	321	42	25	22
TRO	30.8% (95% IC; 25.8-36.2)	31.0% (95% IC; 17.6-47.1)	48.0% (95% IC; 27.8-68.7)	40.9% (95% IC; 20.7-63.6)
Mejor respuesta				
RC	27 (8.4%)	4 (9.5%)	4 (16.9%)	3 (13.6%)
RP	72 (22.4%)	9 (21.4%)	8 (32.0%)	6 (27.3%)
EE	61 (19.0%)	7 (16.7%)	7 (28.0%)	3 (13.6%)
Otras variables (meses)				
DR	47.5 (rango 2.1+ - 51.1+)	NC (rango 6.3+ - 51.5+)	NC (rango 2.1+ - 41.8+)	30.6 (rango 6.2+ - 40.5+)
SLP	3.5 (95% IC; 2.3-4.2)	3.2 (95% IC; 2.1-12.9)	23.4 (95% IC; 4.3-NC)	4.2 (95% IC; 2.1-24.9)
SG	20.1 (95% IC; 14.1-27.1)	11.0 (95% IC; 5.8-31.5)	NC (95% IC; 16.2-NC)	19.4 (95% IC; 6.5-NC)

Tabla 2. Resultados del análisis de eficacia de los pacientes con tumores MSI-H/dMMR del KEYNOTE-158. dMMR: mecanismo de reparación de apareamiento de bases deficiente; DR: duración de respuesta; EE: estabilidad; IC: intervalo de confianza; MSI-H: inestabilidad de microsatélites; Nº: número; RC: respuesta completa; RP: respuesta parcial; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuestas objetivas.

La limitación del estudio KEYNOTE-158 en cuanto a la valoración de eficacia en las subpoblaciones específicas de cáncer gástrico, cáncer de intestino delgado y cáncer de vías biliares deriva del propio diseño del ensayo KEYNOTE-158. Es un ensayo no aleatorizado y multicohorte con potencia estadística para la variable TRO reportada en la población global solamente. El tamaño muestras de los tumores que se discuten es pequeño si lo comparamos con el tamaño muestral de la población global, aunque es suficientemente representativo considerando la baja frecuencia de estos tumores (per se; y por la condición de MSI-H/dMMR). La variable principal (TRO) es lógica desde el punto metodológico de un estudio de estas características, aunque las variables secundarias de supervivencia tienen un mayor valor clínico. El hecho de no existir brazo comparador es también un factor limitante, aunque entendible desde el punto de vista metodológico de un ensayo clínico tipo “basket”. De hecho, debe reconocerse que gracias a su diseño “basket”[38], este estudio ha podido validar la eficacia de pembrolizumab en monoterapia en tumores tan infrecuentes como son el cáncer de intestino delgado y el cáncer de vías biliares MSI-H/dMMR.

6. SEGURIDAD

En el ensayo clínico **KEYNOTE-158**[6] se describen efectos adversos (AEs) en 227 pacientes (64.7%) de entre los 351 que recibieron ≥ 1 dosis de pembrolizumab; de grado 3-5 en 42 de ellos (12,0%). Tres pacientes (0,9%) fallecieron debido a un EA relacionado con el tratamiento: miocarditis, neumonía y síndrome de Guillaine-Barre. Veintitres pacientes (6,6 %) interrumpieron el tratamiento del estudio debido a una EA relacionado con el tratamiento.

Los EA relacionados con el tratamiento de cualquier grado más frecuentes fueron prurito (14,5 %), fatiga (12,3%) y diarrea (11,7%). En cuanto a los EA relacionados con el tratamiento de grado 3-5 más frecuentes, fueron el aumento de alanina aminotransferasa,

aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de gamma-glutamyltransferasa, hiperglucemia y neumonitis (todos n = 3; 0,9%). Los EA inmunomediados, independientemente de la atribución al tratamiento del estudio, ocurrieron en 69 pacientes (19,7%); en 17 pacientes (4,8%) de grado 3-5. Los AE inmunomediados más frecuentes fueron hipotiroidismo (9,7 %), hipertiroidismo (4,3 %) y neumonitis (2,6%). Dos pacientes (0,6 %) presentaron EA inmunomediado que acabaron en éxitos, sin otros factores contribuyentes: miocarditis y síndrome de Guillaine-Barre (n = 1 cada uno; 0,3%). Las reacciones infusionales ocurrieron en cuatro pacientes (1,1%). No hubo reacciones de grado 3-5.

El perfil de seguridad de la monoterapia con pembrolizumab en este estudio es comparable al perfil de seguridad ya conocido de pembrolizumab. No se identificaron nuevos problemas de seguridad y el perfil de toxicidad no ha mostrado diferencias sustanciales con lo ya comunicado en otros estudios con pembrolizumab en monoterapia.

7. VALORACIÓN DEL BENEFICIO CLÍNICO:

Tal como se ha comentado previamente, tanto la EMA (2022) como la FDA (2017) aprobaron el uso de pembrolizumab en monoterapia en cáncer gástrico, cáncer de intestino delgado y cáncer de vías biliares MSI-H/dMMR avanzado o metastásico refractario a com mínimo una línea de tratamiento previa, en base a ensayo clínico KEYNOTE-158[5, 6].

Por otro lado, la ESMO (European Society of Medical Oncology) valora con un beneficio clínico de “3” (ESMO-MCBS; Magnitude of Clinical Benefit Scale[39]) el beneficio de pembrolizumab en este contexto, en base al estudio discutido en este informe (KEYNOTE-158[5, 6]). Recientemente la ESMO ha actualizado las guías clínicas de tratamiento del cáncer gástrico y del cáncer de vías biliares, en las que también incorpora pembrolizumab en el algoritmo terapéutico de los pacientes con tumores MSI-H/dMMR en progresión a primera línea de tratamiento estándar[14, 33].

La evidencia científica se sustenta no solamente en los resultados del ensayo clínico fase II multicohorte KEYNOTE-158, sino también en otros múltiples ensayos clínicos que corroboran el ya mencionado beneficio clínico que obtienen los pacientes con tumores MSI-H/dMMR cuando son tratados con inmunoterapia. Así pues, el estado MSI-H/dMMR “per se” se considera un biomarcador tumoral válido para inmunoterapia con anticuerpos anti-PD1/PDL1 en tumores gastrointestinales[4, 5], y por tanto debemos tratar a los pacientes con estos tumores de forma diferenciada con respecto a los pacientes con tumores MSS/pMMR. De todas formas, existe un porcentaje de pacientes con tumores MSI-H/dMMR que no responden a la inmunoterapia. Este hecho pueda deberse a 1) una errónea determinación del biomarcador, a 2) que los criterios clásicos de evaluación tumoral (RECIST 1.1) no sean óptimos por no considerar el fenómeno de “hiperprogresión”[40], y a 3) que exista un número de tumores para los que la inmunoterapia sea insuficiente y deban recibir estrategias de combinación (de hecho, se sabe que las respuestas son mejores en tumores localizados que en metastásicos, con una sensibilidad a la inmunoterapia mejor en aquellos pacientes no previamente tratados)[6].

En CG/CUGE, dado que es bastante más frecuente que el cáncer de intestino delgado y el cáncer de vías biliares (y por tanto también lo son los pacientes con CG/CUGE MSI-H/dMMR), es en donde existe más evidencia científica. En los ensayos clínicos fase III de

primera línea de tratamiento de pacientes con CG/CUGE independiente del estado MSI/dMMR, los anticuerpos anti-PD1 pembrolizumab[20, 22] y nivolumab[19], y el anticuerpo anti-PDL1 avelumab[41] demuestran eficacia tanto clínica como estadísticamente muy significativa, en los subgrupos de pacientes con tumores MSI-H/dMMR. En segunda línea, el anticuerpo anti-PD1 pembrolizumab demostró resultados similares en un ensayo clínico fase III[21], así como en otros ensayos clínicos fase II[42], y en series retrospectivas de diferentes centros con considerable número de casos[43]. Finalmente, análisis retrospectivos demostraban una eficacia controvertida con la quimioterapia perioperatoria en pacientes con tumores potencialmente resecables MSI-H/dMMR[44-46], y recientemente se han reportado resultados muy satisfactorios conseguidos al tratar a estos pacientes con la combinación de nivolumab y ipilimumab en el ensayo fase II GERCOR NEONIPIGA[47] y con la combinación de durvalumab y tremelimumab en el ensayo fase II INFINITY, con una tasa de respuestas patológicas de hasta un 60%[48].

Las guías ESMO de tratamiento del CG[14] recomiendan realizar el test para identificar a los pacientes MSI-H/dMMR [II,A; ESCAT score: I-B] como biomarcador predictivo de respuesta, desaconsejan la quimioterapia adyuvante tras cirugía en pacientes MSI-H/dMMR [IV, D], y recomiendan el uso de pembrolizumab en segunda línea en aquellos pacientes MSI-H/dMMR [II, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT score: I-B]. En 1ª línea de tratamiento, se hace referencia al potencial beneficio.

En cáncer de intestino delgado MSI-H/dMMR, además del beneficio clínico demostrado en el ensayo clínico multicohorte KEYNOTE-158[6], el ensayo clínico fase II específico para adenocarcinoma de intestino delgado ZEBRA[25] demuestra una TRO del 50% en el subgrupo de pacientes con tumores MSI-H/dMMR.

En cuanto al cáncer de vías biliares MSI-H/dMMR, además del beneficio clínico demostrado en el ensayo clínico multicohorte KEYNOTE-158[6], datos de la vida real del registro Español del Tumores del Tracto Digestivo (TTD) reportan una SG de 21 meses en aquellos pacientes refractarios a tratamiento estándar que son tratados con pembrolizumab (95% IC 19.5 – NA)[36]. Las guías ESMO de tratamiento del cáncer de vías biliares[27] recomiendan el uso de pembrolizumab en pacientes refractarios a una línea previa de tratamiento estándar [III, A; ESMO-MCBS v1.1 score: 3; ESCAT score: I-C].

8. DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

Los tumores con MMRd exhiben alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) y alta carga tumoral mutacional en su genotipo. Tales tumores presentan un mal pronóstico en el contexto avanzado-metastásico y poco beneficio con los tratamientos convencionales, en comparación con tumores con un MMR competente (MMRp). Por otro lado, el estado dMMR y MSI-H se ha asociado con una mayor sensibilidad a la inmunoterapia, atribuido a una carga elevada de mutaciones inmunogénicas secundarias a neoantígenos. En consecuencia, el tratamiento mediante el bloqueo de los puntos de control inmune (anti-PD1/PDL1) ha revolucionado la supervivencia de estos pacientes, con estudios recientes que demuestran respuestas notables y duraderas tanto en el contexto neoadyuvante como avanzado-metastásico. De hecho, el especial mal pronóstico de este subgrupo de pacientes con tumores MSI-H/dMMR en fase metastásica ha cambiado radicalmente gracias a la incorporación de la inmunoterapia. La escasez de ensayos clínicos aleatorizados de fase III en este contexto refleja una complejidad inherente: la baja

incidencia de tumores MSI-H/dMMR, que aplica directamente sobre tumores no muy frecuentes tales como el CG/CUGE, cáncer de intestino delgado y cáncer de vías biliares con MSI-H/dMMR.

La eficacia de la inmunoterapia (anti-PD1/anti-PDL1) en diferentes ensayos clínicos y tipos tumorales con MSI-H/dMMR es reiterada y sin precedente, junto con un perfil de seguridad aceptable. Además, debe considerarse la alta tasa de largos supervivientes, sobretodo si el tratamiento con inmunoterapia se ofrece al principio del tratamiento en el estadio avanzado. El retraso en la aprobación de estos fármacos requiere su reconsideración. Un buen ejemplo es la aprobación de la que hizo la U.S. FDA de la terapia anti-PD1 como “tumor-agnostic” para tumores MSI-H/dMMR en 2017, según datos incipientes de varios ensayos de fase 2 que mostraron respuestas frecuentes y duraderas en pacientes refractarios a tratamiento estándar[4-9]. En Europa se consiguió la aprobación en el 2021, limitada a cáncer colorrectal no resecado o metastásico en primera línea después de la publicación del ensayo fase III KEYNOTE-177[2, 3], y posteriormente en el 2022 para cáncer de colon, gástrico, de intestino delgado, de vías biliares y de endometrio MSI-H/dMMR refractario a mínimo una línea de tratamiento sistémica previa[5, 6].

Los resultados del ensayo fase II multichorte KEYNOTE-158 muestran suficiente eficacia con el tratamiento con pembrolizumab en pacientes con cáncer gástrico, cáncer de intestino delgado y cáncer de vías biliares MSI-H/dMMR, con un perfil de seguridad aceptable. El beneficio clínico de pembrolizumab en este contexto se demuestra además en otros múltiples ensayos clínicos y registros de pacientes, hecho que aumenta notablemente la consistencia. Aunque idealmente la comunidad científica exigiría evidencia clínica en base a ensayos fase III, tal como se ha hecho en cáncer de colon MSI-H/dMMR, disponer de más evidencia en tumores tan infrecuentes como el cáncer gástrico, cáncer de intestino delgado y cáncer de vías biliares avanzado MSI-H/dMMR no es posible ni esperable. La evidencia de la que disponemos es suficientemente clara: en los pacientes con cáncer gástrico, cáncer de intestino delgado y cáncer de vías biliares se debe analizar el posible estado MSI-H/dMMR; estos pacientes merecen una consideración diferencial de los pacientes MMS/pMMR. Estos pacientes deben ser tratados con pembrolizumab en las indicaciones descritas, y su falta de aprobación supondría una pérdida de oportunidad.

9. 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.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf.
2. André, T., et al., *Pembrolizumab in microsatellite-instability–high advanced colorectal cancer*. New England Journal of Medicine, 2020. **383**(23): p. 2207-2218.
3. Diaz Jr, L.A., et al., *Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer*

- (KEYNOTE-177): *Final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study*. The Lancet Oncology, 2022. **23**(5): p. 659-670.
4. Le, D.T., 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**(1): p. 11.
 5. Marabelle, A., 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): p. 1-10.
 6. Maio, M., et al., *Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study*. Annals of Oncology, 2022. **33**(9): p. 929-938.
 7. Le, D.T., et al., *PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency*. New England Journal of Medicine, 2015. **372**(26): p. 2509-2520.
 8. Muro, K., et al., *Pembrolizumab for patients with PD-L1-positive advanced gastric cancer (KEYNOTE-012): a multicentre, open-label, phase 1b trial*. The lancet oncology, 2016. **17**(6): p. 717-726.
 9. Chung, H.C., et al., *Pembrolizumab after two or more lines of previous therapy in patients with recurrent or metastatic SCLC: results from the KEYNOTE-028 and KEYNOTE-158 studies*. Journal of Thoracic Oncology, 2020. **15**(4): p. 618-627.
 10. Vilar, E. and S.B. Gruber, *Microsatellite instability in colorectal cancer—the stable evidence*. Nature reviews Clinical oncology, 2010. **7**(3): p. 153-162.
 11. Luchini, C., et al., *ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach*. Annals of Oncology, 2019. **30**(8): p. 1232-1243.
 12. Vikas, P., et al., *Mismatch Repair and Microsatellite Instability Testing for Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Endorsement of College of American Pathologists Guideline*. Journal of Clinical Oncology, 2023: p. JCO. 22.02462.
 13. Sung, H., 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**(3): p. 209-249.
 14. Lordick, F., et al., *Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*. Ann Oncol, 2022. **33**(10): p. 1005-1020.
 15. Bosman, F.T., et al., *WHO classification of tumours of the digestive system*. Vol. 3. 2010, IARC WHO Classification of Tumours: World Health Organization.
 16. Network, C.G.A.R., *Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma*. Nature, 2014. **513**(7517): p. 202-9.
 17. Cristescu, R., et al., *Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes*. Nat Med, 2015. **21**(5): p. 449-56.
 18. Thun, M., et al., *Framework for understanding cancer prevention*. In *Schottenfeld and Fraumeni Cancer Epidemiology and Prevention, Fourth Edition* (pp. 1193-1204). 2017: Oxford University Press.
 19. Shitara, K., et al., *Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer*. Nature, 2022. **603**(7903): p. 942-948.
 20. Shitara, K., 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 oncology, 2020. **6**(10): p. 1571-1580.
21. Fuchs, C.S., et al., *Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated PD-L1-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: 2-year update of the randomized phase 3 KEYNOTE-061 trial*. Gastric Cancer, 2022. **25**(1): p. 197-206.
 22. Chao, J., 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 oncology, 7(6), 895-902, 2021.
 23. Chen, E.Y. and G.M. Vaccaro, *Small bowel adenocarcinoma*. Clinics in colon and rectal surgery, 2018. **31**(05): p. 267-277.
 24. Michel, S., et al., *Coding microsatellite instability analysis in microsatellite unstable small intestinal adenocarcinomas identifies MARCKS as a common target of inactivation*. Molecular Carcinogenesis: Published in cooperation with the University of Texas MD Anderson Cancer Center, 2010. **49**(2): p. 175-182.
 25. Pedersen, K.S., et al., *ZEBRA: A Multicenter Phase II Study of Pembrolizumab in Patients with Advanced Small-Bowel Adenocarcinoma*. Clinical Cancer Research, 2021. **27**(13): p. 3641-3648.
 26. Valle, J.W., et al., *Biliary tract cancer*. The Lancet, 2021. **397**(10272): p. 428-444.
 27. Vogel, A., et al., *Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up*☆. Ann Oncol. 2022 Nov 10:S0923-7534(22)04699-3, 2022.
 28. Gómez-España, M., et al., *SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020)*. Clinical and Translational Oncology, 2021. **23**(5): p. 988-1000.
 29. Patel, T., *Increasing incidence and mortality of primary intrahepatic cholangiocarcinoma in the United States*. Hepatology, 2001. **33**(6): p. 1353-1357.
 30. Valle, J., et al., *Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer*. N Engl J Med. **362**(14): p. 1273-81.
 31. Lamarca, 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*. The Lancet Oncology, 2021. **22**(5): p. 690-701.
 32. Oh, D.-Y., et al., *Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer*. NEJM Evidence, 2022: p. EVIDoA2200015.
 33. Committee, E.G., *Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for Peer Review diagnosis, treatment and follow-up*. Annals of Oncology, 2022.
 34. Jusakul, A., et al., *Whole-Genome and Epigenomic Landscapes of Etiologically Distinct Subtypes of Cholangiocarcinoma*Integrative Genomic and Epigenomic Analysis of Cholangiocarcinoma. Cancer discovery, 2017. **7**(10): p. 1116-1135.
 35. Sia, D., et al., *Integrative molecular analysis of intrahepatic cholangiocarcinoma reveals 2 classes that have different outcomes*. Gastroenterology, 2013. **144**(4): p. 829-840.
 36. Macarulla, T., et al., *Epidemiological biliary tract cancer characterization: A patient cohort from the Spanish RETUD registry*. 2022, Journal of Clinical Oncology 40, no. 4_suppl (480-480). .

37. Eisenhauer, E.A., et al., *New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1)*. Eur J Cancer, 2009. **45**(2): p. 228-47.
38. Lengliné, E., et al., *Basket clinical trial design for targeted therapies for cancer: a French National Authority for Health statement for health technology assessment*. The Lancet Oncology, 2021. **22**(10): p. e430-e434.
39. Cherny, N.I., et al., *A standardised, generic, validated approach to stratify the magnitude of clinical benefit that can be anticipated from anti-cancer therapies: the European Society for Medical Oncology Magnitude of Clinical Benefit Scale (ESMO-MCBS)*. Annals of Oncology, 2015. **26**(8): p. 1547-1573.
40. Matos, I., et al., *Capturing hyperprogressive disease with immune-checkpoint inhibitors using RECIST 1.1 criteria*. Clinical Cancer Research, 2020. **26**(8): p. 1846-1855.
41. Moehler, M., et al., *Phase III trial of avelumab maintenance after first-line induction chemotherapy versus continuation of chemotherapy in patients with gastric cancers: results from JAVELIN gastric 100*. Journal of Clinical Oncology, 2021. **39**(9): p. 966.
42. Kim, S.T., et al., *Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer*. Nature medicine, 2018. **24**(9): p. 1449-1458.
43. Janjigian, Y.Y., et al., *Genetic predictors of response to systemic therapy in esophagogastric cancer*. Cancer discovery, 2018. **8**(1): p. 49-58.
44. Al-Batran, S., et al., *1429P Pathological regression in patients with microsatellite instability (MSI) receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT vs. FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: results from the DANTE trial of the German gastric group at the AIO and SAKK*. Annals of Oncology, 2021. **32**: p. S1069.
45. Smyth, E.C., *Chemotherapy for resectable microsatellite instability-high gastric cancer?* The Lancet Oncology, 2020. **21**(2): p. 204.
46. Pietrantonio, F., et al., *Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer*. 2019.
47. André, T., et al., *Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability–High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study*. Journal of Clinical Oncology, 2023. **41**(2): p. 255-265.
48. Filippo Pietrantonio, A.R., Sara Lonardi et al., *INFINITY: A multicentre, single-arm, multi-cohort, phase II trial of tremelimumab and durvalumab as neoadjuvant treatment of patients with microsatellite instability-high (MSI) resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (GAC/GEJAC)*. J clin oncol, 2023. **41**.