



## Inmunoterapia en adenocarcinoma gástrico metastásico, nuevos horizontes en el tratamiento de los tumores gástricos

DAVID MARTÍN GARCÍA  
CHU de Pontevedra

TUTOR:  
Dr. Francisco Ramón García Arroyo

### INTRODUCCIÓN

La aparición de las nuevas terapias de inmunoterapia ha revolucionado la práctica clínica de cualquier oncólogo médico. La irrupción de los tratamientos más modernos de anti-PDL1, anti-PD1 o anti-CTL4 ha supuesto un cambio en el paradigma del tratamiento de muchos pacientes, que ya fuera por su *performance status* (PS) o por situación de enfermedad, previamente no parecían subsidiarios de tratamientos oncológicos.

**En caso del adenocarcinoma gástrico, donde los últimos avances fueron la terapia dirigida a la expresión de HER-2<sup>1</sup> y el uso de ramucirumab<sup>2</sup> en segunda línea, la inmunoterapia abre una nueva vía terapéutica en pacientes seleccionados.**

Se presenta el caso de un paciente varón, diagnosticado de adenocarcinoma gástrico en 2018, que fue tratado con neoadyuvancia y cirugía con intención curativa. Tras recibir una primera línea de quimioterapia, se objetivó progresión en el

primer control. Ante la no expresión de MLH1 ni PMS2,<sup>3</sup> se decide solicitar una nueva línea de tratamiento con anti-PDL-1, en este caso pembrolizumab,<sup>4</sup> y se expone su evolución desde entonces.

**En caso del adenocarcinoma gástrico, donde los últimos avances fueron la terapia dirigida a la expresión de HER-2 y el uso de ramucirumab en segunda línea, la inmunoterapia abre una nueva vía terapéutica en pacientes seleccionados**

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

### ANTECEDENTES

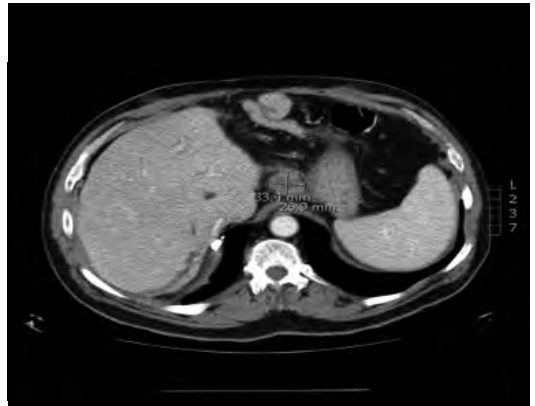
Varón de 63 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, sobrepeso, nefrectomía en 2005 por quiste benigno y secuelas de movilidad en miembro inferior izquierdo tras accidente de tráfico, que en **junio de 2018** acude a Urgencias por dolor abdominal y clínica de oclusión intestinal.

### DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

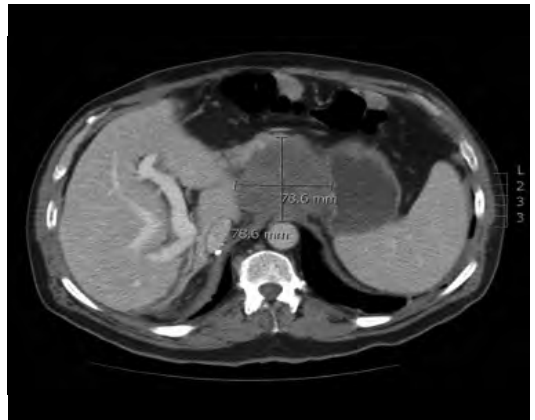
Ingresa en Cirugía General donde se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) que objetiva neoplasia gástrica. Se realiza endoscopia digestiva alta y ecoendoscopia con toma de biopsia, cuya anatomía patológica (AP) resulta adenocarcinoma de células en anillo de sello, estadio UT2N1 al diagnóstico. Se comenta en Comité de Tumores gastroesofágicos, decidiéndose tratamiento perioperatorio con FLOT al 80%, que inicia en **julio de 2018**. El paciente recibe 4 ciclos de FLOT hasta **septiembre de 2018**, con buena tolerancia y objetivándose respuesta en TAC de control. Tras comentar el caso nuevamente en Comité de Tumores, en **octubre de 2018** se realiza gastrectomía subtotal, linfadenectomía y colestectomía. Los resultados anatomopatológicos de la cirugía concordaban con la AP al diagnóstico, siendo adenocarcinoma gástrico pobremente cohesivo, estadio ypT2ypN1 (1 ganglio afecto de 8 examinados), HER-2 negativo, y no expresaba MLH1 ni PMS2. Debido a la recuperación tórpida tras la cirugía, con necesidad de reingreso, se decidió sólo seguimiento.

### SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

En **febrero de 2019**, se objetiva progresión de la enfermedad con aparición de un conglomerado adenopático en ligamento gastrohepático (**Figura 1**) y carcinomatosis peritoneal, por lo que se decide inicio de tratamiento con paclitaxel-ramucirumab.<sup>2</sup> El paciente recibe tres ciclos de tratamiento, experimentando como efecto adverso neurotoxicidad grado II en pies, que obligó a reducir la dosis de paclitaxel. En **abril de 2019** ante el empeoramiento clínico del paciente, aumento del dolor abdominal, se decide ingreso y reevaluación con pruebas de imagen. El TAC demostró progresión a nivel adenopático, con aumento del conglomerado (**Figura 2**) ya conocido y aparición de una nueva masa retroperitoneal periaortocava y aumento de la carcinomatosis peritoneal.

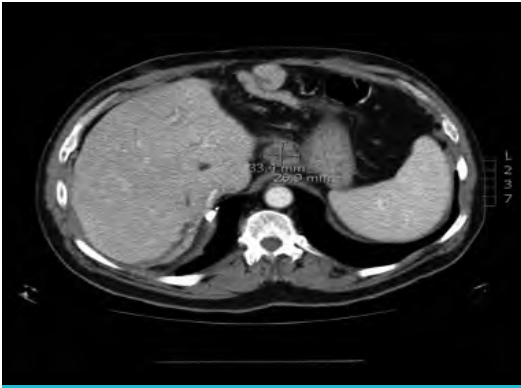


**Figura 1.** Conglomerado adenopático en ligamento gastrohepático tras la recaída.

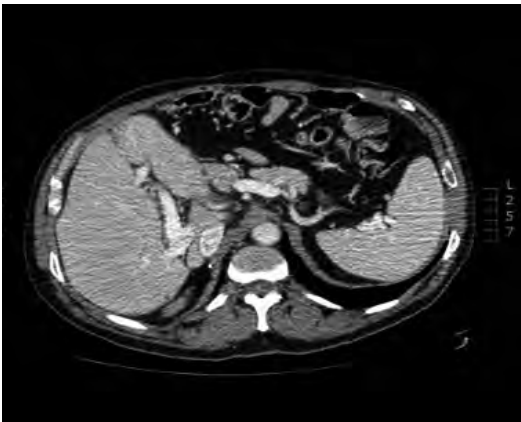


**Figura 2.** Aumento del conglomerado en TAC tras progresión a paclitaxel-ramucirumab.

Dado el estado general del paciente, en ese momento con un ECOG PS2, y la no expresión de proteínas reparadoras,<sup>3</sup> se comenta en sesión clínica del servicio. Se decide solicitar tratamiento de inmunoterapia con pembrolizumab.<sup>4</sup> Comienza con la nueva línea de tratamiento en **mayo de 2019**, con muy buena tolerancia, recuperando el estado general hasta un ECOG PS0 en revisiones posteriores. En el primer TAC de control en **agosto de 2019**, se objetiva respuesta parcial, con franca mejoría de los conglomerados adenopáticos conocidos, (**Figura 3**) y desaparición posterior completa en el siguiente control realizado en **diciembre de 2019**, (**Figura 4**) persistiendo estabilidad clínica en controles hasta la actualidad, sin datos de recidiva o progresión de la enfermedad.



**Figura 3.** Disminución del diámetro de las adenopatías en ligamento gastrohepático en TAC de control tras inicio de pembrolizumab



**Figura 4.** Desaparición de las adenopatías en último TAC de control.

## CONCLUSIONES

- En el caso presentado, el uso de un anti-PDL1, pembrolizumab, aprobado como tratamiento de un adenocarcinoma gástrico previamente tratado con quimioterapia y no expresión de proteínas reparadoras, nos aporta una buena respuesta con una recuperación del PS. En el caso podemos ver una excelente respuesta al tratamiento, mantenida durante un año y ocho meses.
- El tratamiento con inmunoterapia supone una nueva estrategia de tratamiento que ha demostrado beneficio en pacientes con adenocarcinoma gástrico seleccionados. Los

adenocarcinomas gástricos que no expresan proteínas reparadoras suponen una pequeña población dentro del total de casos, pero como ya se demostró en los estudios de Dungt. Le et al en 2015<sup>5</sup> y 2017,<sup>3</sup> son pacientes que se benefician en gran medida de las nuevas terapias con los distintos fármacos anti-PDL1 y anti-PD1. En 2018, tras los resultados expuestos en el ensayo KEYNOTE 059, un estudio fase II, se aprobó el pembrolizumab<sup>2</sup> como tratamiento de segunda línea en pacientes que habían progresado a quimioterapia y no expresen proteínas reparadoras. Este estudio de un solo brazo evaluó la seguridad del pembrolizumab como monoterapia en este tipo de pacientes, demostrándose una tasa objetiva de respuestas del 11,6% y una tasa de respuestas completas en un 2,3% de los evaluados.

- Los primeros datos del ensayo clínico Check-Mate 649,<sup>6</sup> presentado en ESMO 2020, comparando el uso de la combinación de nivolumab más un doblete de quimioterapia versus quimioterapia en primera línea en pacientes HER-2 negativos. Este ensayo clínico fase III ha cumplido con sus objetivos, demostrando una superior SG y SLP del tratamiento con inmunoterapia más doblete en pacientes no tratados previamente con quimioterapia, frente al tratamiento con quimioterapia clásica. Aunque se ha visto una mejor supervivencia libre de progresión (SLP) en todo tipo de paciente, hay un incremento estadísticamente significativo mayor en pacientes que expresan PDL-1 CPS>5, lo cual abre una nueva oportunidad de tratamiento en pacientes metastásicos que cumplan dichos criterios, como ya ha sido recogido en las guías NCCN en su última actualización
- En este caso, el PS del paciente hubiera desaconsejado un esquema de tratamiento quimioterápico agresivo. El uso de pembrolizumab, con un perfil de toxicidad distinto y mejor tolerancia nos permitió un tratamiento adecuado a la situación clínica del paciente y dirigido a los biomarcadores que expresaba el paciente.
- Este caso es un buen ejemplo de como la aparición de nuevos biomarcadores, terapias dirigidas y de los nuevos inmunoterápicos puede cambiar el pronóstico y calidad de vida de nuestros pacientes. Las actuales vías de investigación, y el futuro de nuestra especialidad, se deben centrar en la búsqueda de una medicina de precisión y personalizada, en la que cada vez podamos aportar mayores beneficios y limitar las toxicidades.

## COMENTARIOS DEL TUTOR

El tratamiento del adenocarcinoma gástrico metastásico/avanzado se ha caracterizado clásicamente por su pobre resultado en términos de supervivencia global. Las diferencias entre los diferentes esquemas de quimioterapia ensayados ha sido pequeña y a coste de toxicidad, con un carácter paliativo.

Sea bienvenida la irrupción de la moderna inmunoterapia en este campo, con aportación de un porcentaje de respuestas objetivas no muy elevado, pero con una duración prolongada de la respuesta en aquellos que responden, como ocurre en el caso presentado.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bang YJ, 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*. 2010;376:687-697.
2. Wilke H, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2014;15:1224-1235.
3. Le DT, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017;357:409-413.
4. Fuchs CS, et al. KEYNOTE-059 cohort 1: Efficacy and safety of pembrolizumab (pembro) monotherapy in patients with previously treated advanced gastric cancer [abstract]. *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35:4003-4003.
5. Le DT, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015;372:2509-2520.
6. Moehler M, et al. Nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal adenocarcinoma: first results of the CheckMate 649 study (abstract). Presented at the Oral Presentation, presented at the ESMO 2020 Annual Meeting; September 19-21,2020. Virtual meeting.