

Líneas de investigación en cáncer de esófago

MARTA MARTIN-RICHARD

Servicio de Oncología Médica. ICO Durán i Reynals. L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona

RESUMEN

Los avances en biología molecular han mostrado que los carcinomas escamosos (ESC) y los adenocarcinomas (ADC) son molecularmente dos entidades diferentes, con respuestas distintas a la quimio y radioterapia y deben investigarse por separado. En los ESC, los inhibidores de EGFR han dado resultados pobres pero la inmunoterapia ha aumentado la supervivencia frente a la quimioterapia (QT) tanto en monoterapia en 2.^a línea como asociado a QT en 1.^a línea, y debería convertirse en el tratamiento estándar. En ADC, los estudios en enfermedad avanzada son escasos, hay que remitirse a los avances en cáncer gástrico. Los resultados más llamativos se han producido en los tumores localmente avanzados que requieren quimiorradioterapia neoadyuvante. La asociación de inhibidores de HER2 en aquellos con sobreexpresión de HER2 o la adyuvancia posterior con inmunoterapia en tumores no seleccionados han alcanzado resultados muy alentadores y esperamos se trasladen a la práctica clínica. Revisaremos además los inhibidores de otras vías moleculares que son objeto de estudio actualmente.

PALABRAS CLAVE: Carcinoma escamoso de esófago. Adenocarcinoma. Inmunoterapia. Fármacos inhibidores de la polí ADP ribosa polimerasa (iPARP).

INTRODUCCIÓN

En el cáncer de esófago (CE) localizado o localmente avanzado, la decisión de la estrategia de tratamiento ha venido indicada tradicionalmente por su localización anatómica, independientemente del tipo histológico. Así mismo, en la enfermedad avanzada la propuesta de tratamiento quimioterápico ha sido la misma para los

ABSTRACT

The last advances in molecular biology have shown that squamous carcinomas and adenocarcinomas are two independent molecular entities with different response to chemotherapy and radiotherapy and should be investigated separately. In squamous carcinomas, EGFR inhibitors have achieved scarce results, however immunotherapy has increased overall survival in front of chemotherapy, in mono-therapy in 2nd line and associated to chemotherapy in 1st line treatment and must become standard treatment. In adenocarcinomas, advanced disease studies are rare and focused in gastric adenocarcinoma. The most appealing results concern locally advanced tumors where neoadjuvant chemo-radiotherapy is needed. The association with HER2 inhibitors in HER2+ tumors and adjuvant immunotherapy in non-selected tumors has achieved outstanding results and its clinical use are soon awaited. Other intracellular pathway inhibitors will be also revised.

KEYWORDS: *Squamous cell carcinoma. Adenocarcinoma. Immunotherapy. Poly (ADP-ribose) polymerase inhibition.*

carcinomas escamosos (ESC) que para los adenocarcinomas (ADC). Ante la práctica ausencia de ensayos clínicos propios en esta indicación, su uso se ha realizado por analogía a los resultados obtenidos de los ensayos en adenocarcinoma gástrico (AG) o de la unión gastroesofágica (UGE).

Los avances en biología molecular del CE han mostrado que los ESC y ADC comparten la alteración de

muchas vías intracelulares, pero los genes causantes de dichas alteraciones difieren claramente. Esto indica que la patofisiología es distinta (1). Además, estudios clínicos (EC) han mostrado respuestas muy diferentes a un mismo esquema de tratamiento como por ejemplo ante la quimiorradioterapia (esquema CROSS) (2). Todo ello muestra claramente, que, para poder progresar en el tratamiento del EC, se deben separar estas dos entidades. Por ello, en la siguiente revisión, trataremos por separado el ESC de los ADC de esófago.

CÁNCER ESCAMOSO DE ESÓFAGO (ESCE)

TERAPIAS DIRIGIDAS

En la actualidad no contamos con ninguna terapia dirigida que haya mostrado un beneficio clínico ni en monoterapia, ni asociada a quimioterapia, pero se han estudiado diversas dianas con resultados no muy alentadores.

EGFR

Es la diana molecular más estudiada hasta el momento; por un lado porque la sobreexpresión o amplificación de EGFR se ha correlacionado con mal pronóstico en ESC (3) y porque los inhibidores de esta vía están muy desarrollados en otros tumores con buenos resultados. Sin embargo los resultados obtenidos por ahora en CE no han sido en general favorables y detallaremos los estudios más relevantes.

Inhibidores tirosin kinasa

Gefitinib y erlotinib son fármacos orales, ampliamente utilizados en el cáncer de pulmón y cuya utilidad se ha explorado en EC.

- *Gefitinib*. Además de series de pacientes y pequeños estudios fase II, el fármaco se comparó frente a placebo en 2.^a línea en el estudio fase III COG (4) donde se incluyeron 450 pacientes de los cuales un 24 % era ESC. No se alcanzó el objetivo que era mostrar diferencias en supervivencia mediana (SM) y esta fue de 3,7 meses con gefitinib vs. 3,6 meses en placebo (HR 0,90, p 0,29). Un análisis preplanificado pudo analizar el 75 % de las muestras y mostró que aquellos pacientes con FISH positivo (definido como alta polisomía o amplificación), que se daba en el 20 % de los casos, presentaban un beneficio en SM frente a placebo con significación estadística, lo que no sucedía en el subgrupo con FISH negativo (5). A pesar de estos hallazgos no se ha continuado en esta línea.

- *Erlotinib*. Se han realizado pequeños estudios que asociaban erlotinib a quimiorradioterapia o radioterapia. Un estudio fase II incluyó solo ESCE. Trescientos cincuenta y dos pacientes con tumores localmente avanzados no quirúrgicos fueron randomizados a 4 ramas. Se consideró como tratamiento estándar la quimiorradioterapia radical con CDDP –paclitaxel con radioterapia (dosis de 60 Gy). Se comparó dicho tratamiento a la adición de erlotinib y/o *boost* de radioterapia (denominada radioterapia nodal extendida). La rama que asociaba las 3 estrategias obtuvo la mayor SM. Sin embargo cuando se compararon las 2 ramas con erlotinib frente a las que no lo llevaban no se hallaron diferencias en supervivencia, aunque sí se observaron menos recidivas locoregionales. Este estudio concluyó que la adición de radioterapia nodal extendida mejoraba la supervivencia, pero no pudo demostrar claramente el beneficio global de la adición de erlotinib (6).

En enfermedad metastásica se exploraron en un pequeño estudio fase II 30 pacientes previamente tratados, donde el 43 % eran ESCE. Las respuestas radiológicas (RR) alcanzadas fueron de un 15 % en este subgrupo (7).

Anticuerpos anti-EGFR

Al menos tres de ellos han sido probados en EC. Cetuximab y panitumumab son parte del tratamiento estándar en el adenocarcinoma de colon metastásico en tumores RAS wt y el cetuximab además en pacientes con carcinoma escamosos de cabeza y cuello. El tercero, de ellos, nimotuzumab, menos conocido, tiene un desarrollo más reciente. A diferencia de lo que ocurre en adenocarcinoma de colon, pero igual que en los estudios en carcinomas escamosos de cáncer de cabeza y cuello, los estudios en CE no seleccionan los pacientes por el estado de RAS.

- *Cetuximab*. En enfermedad localmente avanzada existen varios estudios pequeños, donde en la mayoría de ellos analizan combinación con quimiorradioterapia. Los resultados fueron interesantes y esto llevó a la realización de 2 estudios fase III con quimiorradioterapia con intención radical. En ambos estudios se incluyeron ambas histologías. El primero de ellos, SCOPE 1 (8), incluyó 258 pacientes (73 %ESC). No alcanzó el objetivo planteado que era demostrar una mejoría en ratio de pacientes libres de fallo a 2 años. Además, se objetivó una peor SM en la rama con cetuximab: 22,1 meses vs. 25,4 meses (HR 1,53, p 0,003) con un aumento de la toxicidad grado 3-4 no hematológica, entre ellas la disfgia y astenia en la rama con cetuximab. El segundo de los estudios, RTOG 0436 (9), incluyó a 344 pacientes (85 % ESC) y buscaba demostrar diferencias en

SM a 2 años. El estudio se cerró prematuramente tras el análisis intermedio al objetivarse futilidad de la adición de cetuximab siendo la SM a 2 años de: 45 % vs. 44 %.

En enfermedad avanzada, un pequeño estudio fase II randomizado incluyó a 62 pacientes con ESCE con sobreexpresión de en la muestra de tejido EGFR (esta se determinaba por inmunohistoquímica) que debían recibir una primera línea de tratamiento. Se randomizaron a realizar CDDP-FU con/sin cetuximab. El diseño estaba planteado para demostrar una RR > 40 % en la rama en investigación, pero las RR obtenidas fueron de 19 % y 13 % respectivamente. Tampoco se observó diferencia en SLP. Como curiosidad, el análisis de las muestras no detectó ninguna mutación de KRAS (10).

- *Panitumumab*. Este fármaco también se exploró en Enfermedad avanzada. El estudio fase III POWER incluyó a 146 pacientes con ESCE que fueron randomizados a recibir como esquema en primera línea CDDP-FU con o sin panitumumab. El estudio se paró tras el primer análisis intermedio al detectar un empeoramiento de las SM con un HR 1,77 (p 0,028). Las SM definitivas fueron de 9,4 meses vs. 10,2 meses (11) en parte debido al aumento de muertes tóxicas de 23 % en la rama con panitumumab frene al 4 % (p 0,0025).
- *Nimotuzumab*. En un pequeño estudio fase II randomizado se incluyeron 107 pacientes con ESCE. Se randomizaron a recibir quimiorradioterapia radical con o sin nimotuzumab. La combinación con nimotuzumab mostró mayor RCp endoscópicas, siendo estas del 62 % vs. 37 % (p 0,02) (12). Ahora está en marcha un EC fase III.

Parece por tanto que en monoterapia estos fármacos son poco efectivos o no se ha determinado si existe un subgrupo que pudiera beneficiarse. La combinación con radioterapia o quimioterapia aumenta la toxicidad y es una línea que se ha abandonado.

Dianas multiquinasas

En ESCE, también se han probado diversos inhibidores de multiquinasas aunque los resultados no han sido muy brillantes. Entre ellos:

- *Apatinib*: este fármaco oral inhibe principalmente el VEGFR2. En enfermedad avanzada, un fase II mostró en 2.^a o 3.^a línea cierta actividad en monoterapia. En los 30 pacientes incluidos, las RR alcanzadas fueron del 12,5 % con una SM de 5,2 meses a expensas de una toxicidad no despreciable en forma de astenia, HTA y eritrodistesia palmo-plantar (13). Actualmente la línea de investigación que se sigue la asociación con inhibidores de PD1.

- *Anlotinib*: inhibidor multifunción con acción sobre VEGFR, FGFR, PDGFR y c-kit, recientemente aprobado en China como 3.^a línea en cáncer de pulmón de célula no pequeña. Está siendo investigado en múltiples tumores. EN ESCE, en un fase II randomizado, alcanzó su objetivo primario al demostrar una mejoría en SLP sobre la rama placebo. Se incluyeron 165 pacientes y la SLP determinada por revisores externos fue de 2,8 meses vs. 1,4 meses (HR 0,46, p < 0,001) a favor de la rama de anlotinib. No se encontraron diferencias en SM, pero esto pudiera ser debido en parte a que el 73 % de los pacientes de la rama placebo recibió otras líneas de tratamiento entre ellas inmunoterapia (14).

INMUNOTERAPIA

Los resultados tan esperanzadores obtenidos con nivolumab e ipilimumab en el tratamiento del melanoma, han supuesto la revolución en el tratamiento del cáncer en los últimos años. El desarrollo de estudios clínicos con inhibidores del *check point* (ICP) se ha extendido a la mayoría de tumores. Los resultados en ESCE, principalmente desarrollados en enfermedad avanzada, han sido muy buenos, más si tenemos en cuenta que las otras líneas de investigación en estos tumores han dado resultados mucho más pobres. Disponemos ya de diferentes estudios fase III que apoyan el uso de estos fármacos en enfermedad avanzada. Los resultados en enfermedad metastásica han llevado a que distintas agencias reguladoras hayan aprobado ya el uso de algunos de estos CPI como la FDA o la agencia china. Estamos a la espera de la decisión de la agencia europea y de la española para ver cómo van a posicionar estos fármacos, puesto que su decisión seguramente esté en parte influenciada por el alto coste de estos tratamientos. A demanda de las agencias, y por propia iniciativa de los investigadores, hay una intensa búsqueda de factores predictivos para facilitar la selección de pacientes. Por el momento, solo la inestabilidad de microsatélites (MSI) es el factor predictivo ampliamente aceptado. Otros como el “tumor mutational burden” (TMB), que se han correlacionado en muchos tumores, no parecen ser relevantes por la infrecuencia en EC: solo el 2 % de los ADC y 0 % de los ESC presenta una alta tasa de TMB (15). Otro factor que se ha correlacionado claramente con la respuesta y mejor supervivencia en la mayoría de los tumores es la expresión en tumor de PDL1. Pero aún queda por definir qué técnica es la más adecuada y cuál es el punto de corte a utilizar, que parece ser diferente para cada fármaco y en cada tumor. Pasaremos a describir los estudios fase III más relevantes siguiendo también el orden cronológico en el que se publicaron: primero los estudios en monoterapia en 2.^a línea y posteriormente en combinación con quimioterapia en 1.^a línea.

Monoterapia en 2.^a línea

Disponemos de 2 estudios donde solo se incluyeron ESCE en progresión tras platino-fluoropirimidina y cuyo objetivo era mostrar aumento de la SM. Ambos alcanzaron el objetivo. Los dos son en población asiática y por eso algunos críticos han dudado si los resultados serían extrapolables en nuestra población. El primero, ATTRACTION 3, randomizó 419 pacientes a recibir nivolumab a dosis fija de 240 mg cada 2 semanas o quimioterapia (taxotere o taxol a dosis estándar). No se encontraron diferencias en respuestas ni SLP pero las diferencias en SM fueron estadísticamente significativas: 10,9 meses vs. 8,4 meses, HR 0,77 ($p < 0,01$) aunque mayor del HR planteado (16). La toxicidad grave fue menor en la rama de NIVOLUMAB (10 % vs. 20 %) y hubo una mejoría en la calidad de vida de los pacientes. El 48 % de los tumores expresaban PDL1 pero el beneficio se vio en ambos subgrupos. El segundo estudio, ESCORT, incluyó 457 pacientes y fueron randomizados a recibir camrelizumab 200 mg cada 2 semanas (anticuerpo anti-PDL1) o quimioterapia (taxotere o irinotecán a dosis estándar). El estudio mostró diferencias en SLP con un HR 0,69 y una mejoría en la SM que fue de 8,3 meses vs. 6,2 meses, HR 0,71 ($p < 0,001$) (17). Se observó un menor deterioro de la calidad de vida de los pacientes en la rama de camrelizumab. No hubo diferencias significativas en toxicidad entre ambas ramas, excepto una toxicidad cutánea con el fármaco secundaria a una proliferación endotelial capilar que se resuelve con la interrupción momentánea del fármaco y que era GR3 en menos de 10 % de los casos. Un 41 % de los tumores eran PDL1 positivo, pero el test de interacción fue negativo y mostró beneficio del fármaco independientemente de la expresión de PDL1.

Un tercer estudio, KEYNOTE 181, realizado a nivel mundial, en el que la población asiática (81) solo correspondía a un 38 % de los pacientes, incluyó CE de ambas histologías, si bien el 68 % eran ESCE. La expresión de PDL1 se midió por CPS y fue > 10 en el 34 % de los pacientes. Se incluyeron 628 pacientes, randomizados a recibir pembrolizumab a dosis estándar o quimioterapia (irinotecán, taxotere o taxol). Se plantearon 3 objetivos principales: mostrar mejoría de SM en los pacientes con PDL1 positivo, en los ESC o en el global. Solo se alcanzó el primer objetivo; los pacientes con $CP > 10$ obtuvieron una SM de 9,7 meses vs. 6,7 meses, HR 0,69 ($p < 0,007$) (18). En el subgrupo de ESC la diferencia en SM no alcanzó la significación (8,2 meses vs. 7,1 meses, HR 0,78). A pesar de este último resultado, la mejoría de la supervivencia es en los otros dos estudios. La mejoría en calidad de vida y la toxicidad hacen concluir que el papel de los CPI en 2.^a línea parece claro y deberían considerarse estándares de tratamiento, aunque teniendo en cuenta el precio de los mismos, es posible que se deba perfilar mejor qué fármaco escoger y si el beneficio se suscribe a un subgrupo de pacientes o al total de los mismos.

Asociado a quimioterapia en 1.^a línea

En los últimos meses se han presentado los resultados de 3 ensayos en los congresos de ESMO y de ASCO, y no han sido publicados todavía. El primero de los estudios, KEYNOTE 590, realizado en Europa, Norteamérica y Asia incluyó 749 pacientes (52 % de ellos asiáticos) con CE o UEG. La mayoría eran ESCE (73 %) y la mitad presentaba sobreexpresión de PDL1 (definida como CPS > 10). Se randomizaron a recibir cisplatino-fluoracilo con o sin pembrolizumab. Este estudio compartía 4 objetivos principales: mostrar mejoría en SLP en los ESCE; SM en los ESCE; S en ESCE con CPS < 10 ; y, por último, SM en todo el conjunto de pacientes. Los cuatro objetivos se alcanzaron con una significación estadística y la diferencia entre ambas ramas fue mayor en el subgrupo de ESCE con CPS > 10 en el que era de 13,9 meses vs. 8,8 meses (HR 0,57, $p < 0,0001$) con un *score* de beneficio clínico de ESMO de 4. En el global de pacientes, el *score* era de 3 y las diferencias en SM fueron de 12,4 meses vs. 9,8 meses (HR 0,73, $p < 0,001$). Estos resultados han llevado a la aprobación de pembrolizumab en 1.^a línea por la FDA en ambas histologías.

Los otros 2 estudios se circunscriben a ESCE. El estudio ESCORT-1 incluyó a 596 pacientes asiáticos (19), randomizados a recibir la combinación de cisplatino-taxol con o sin camrelizumab. Fue diseñado para demostrar 2 objetivos principales: la SLP con revisión externa radiológica y la SM en el total de pacientes. Ambos fueron alcanzados con un HR de 0,56 y 0,7, respectivamente, siendo la SM de 15,3 meses vs. 12 meses ($p, 0,001$). El beneficio en SM se objetivó en todos los subgrupos, incluido los PDL1 negativos (que representaban el 45 % de los casos) y sin diferencias en la toxicidad a excepción de la toxicidad cutánea de proliferación endotelial característica de este fármaco.

El segundo estudio, CHECKMATE 648, con 970 pacientes, el 70 % asiáticos con 3 ramas de tratamiento. Nivolumab con quimioterapia (cisplatino-5-FU), quimioterapia o nivolumab e ipilimumab. El 48 % de los pacientes presentaban sobreexpresión de PDL1 (definida como PDL1 > 1 %) y el objetivo era demostrar aumento de SLP y OS en el subgrupo de PDL1 positivos (20). Se comparó cada una de las 2 ramas de tratamiento experimental con la rama de quimioterapia estándar. En la comparación de nivo-quimioterapia con la rama de quimioterapia se alcanzaron los 2 objetivos con una HR de 0,65 y 0,54, respectivamente. Así la SM fue de 15,4 meses vs. 9,2 meses, $p < 0,001$. Sin embargo, en la rama de nivo-ipilimumab solo se hallaron diferencias en la SM que fue de 13,7 meses vs. 9,1 meses (HR 0,78, $p 0,002$). Se alcanzaron también diferencias en respuestas que fueron del 53 %, 35 % y 20 %, respectivamente. Aunque no era un objetivo primario, la mejoría en SM fue también estadísticamente significativa en el conjunto de pacientes (independiente de PDL1), tanto en la rama de nivo-qui-

mioterapia como en la de nivo-ipilimumab. El análisis por subgrupo sin embargo no mostró beneficio de ninguna rama experimental sobre la estándar en mujeres (20 % de la muestra) y en los tumores PDL1 negativos. Con estos resultados parece claro que se va a modificar el tratamiento estándar de primera línea en los ESCE donde la quimioterapia se deberá asociar a uno de los CPI.

Otras combinaciones

Se ha hipotetizado que la combinación de CPI y antiangiogénicos podría tener un efecto sinérgico y se ha comprobado en otros tumores como cáncer de pulmón de célula pequeña. Un fase II en 1.ª línea analizó la combinación de camrelizumab y apatinib con quimioterapia (nedaplatin y nabpaclitaxel). Incluyeron 30 pacientes y el estudio alcanzó el objetivo principal que era obtener más de 70 % de RR que era lo que los investigadores consideraban esperable con este esquema de QT. LAS RR fueron del 80 % con una SM de 19,4 meses, valor muy superior a lo esperado con quimioterapia. Solo el 16 % de los pacientes no presentaban expresión de PDL1 (medido por CPS), pero esta positividad no se correlacionó con mejor SM (21).

Estos resultados refuerzan el continuar con la línea de investigación que se está llevando a cabo en otros tumores, donde se está probando la asociación de CPI con otras dianas terapéuticas como inhibidores de las MAP quinasas, de la vía de PI3k entre otros.

ADENOCARCINOMA DE ESÓFAGO

La mayoría de los ensayos clínicos en adenocarcinomas se realizan en tumores localizados en la unión esofagogástrica o gástricos y por analogía se interpreta que los adenocarcinomas de esófago (ACE) responderían de la misma forma. La clasificación molecular propuesta por ATLAS mostró que la mayoría de los adenocarcinomas de esófago correspondían al subgrupo de inestabilidad cromosómica (CIN), que es también el subgrupo más frecuente en el cáncer gástrico por lo que esta actitud parece lógica. Por ello habrá que remitirse al capítulo de “cáncer gástrico” para revisar los ensayos más importantes en terapias dirigidas. En este capítulo, nos centraremos en aquellos ensayos o líneas de investigación que se han realizado propiamente en ACE.

- Al igual que ocurre en los CIN gástricos, existe una gran dificultad para avanzar en el tratamiento personalizado. Esto se debe a que estos tumores se caracterizan por una heterogeneidad intratumoral muy alta y por la amplificación de múltiples receptores tirosinquinasa en un mismo tumor. Muchas veces se produce coamplificación de varios receptores, lo que puede explicar la resistencia a

los fármacos diana (22). Estas amplificaciones pueden modificarse en el tiempo, haciéndose imprescindible el integrar el uso de biopsia líquida (análisis de CtDNA) en los ensayos, que permitiría definir bien las características moleculares de los tumores o es muy probable que continúen obteniendo resultados negativos en la mayoría de los ensayos de terapias diana.

- Se han conseguido importantes avances en el conocimiento de los posibles subtipos con el análisis de firmas mutacionales. De esta manera se han descrito 3 tipos de tumores. El más frecuente presenta un patrón mutacional C<A-T relacionado con el envejecimiento, donde el genoma parece 1 estable; se ha propuesto que respondiese a la quimioterapia. Un segundo donde predominan las alteraciones en la recombinación homóloga y donde se hipotetiza que podrían funcionar los inhibidores de IPAR. Y el tercer subtipo, donde predomina la mutación TP53 y que presentaría un TMB mayor. Se prevé que pudiera responder mejor a la inmunoterapia. Esperemos que esta clasificación se vaya implementando en los ensayos clínicos (23) para confirmar su validez y seleccionar mejor a los posibles candidatos.

TERAPIAS DIRIGIDAS

VEGR

En este apartado el fármaco con resultados más importantes es el ramucirumab que ha llevado a su aprobación en monoterapia o en combinación con taxol en 2.ª línea del CG o UEG (24,25). Los estudios con bevacizumab (AVAGAST) (26) y mRC OE 05 fueron negativos. No existen datos propios en AEC.

EGFR:

- *Cetuximab*. En el ámbito de la neoadyuvancia, disponemos un estudio fase III SAKK75/08 que comparó 2 ciclos de quimioterapia de inducción con CDDP-taxotere, seguido de el mismo esquema de quimioterapia con RDT (45 y) concomitante. A este esquema se le asociaba cetuximab semanal neoadyuvante y adyuvante frente a placebo. Se incluyeron 300 pacientes y el 85 % con adenocarcinomas de esófago distal o UEG. El objetivo del estudio era demostrar diferencias en el ratio de SLE a 3 años pero estas no alcanzaron la significación: 50 % vs. 41 % (HR 0,79, p 0,13). Tampoco se detectaron diferencias en SM: 5,1 años vs. 3 años (HR 0,73, p 0,055) a pesar de una mejoría en el control local de la enfermedad en la rama de cetuximab (27).

En enfermedad avanzada disponemos del estudio fase II CALGB 80403. Este estudio comparó la asociación de cetuximab a 3 esquemas distintos de quimioterapia: ECF, irinotecán-cisplatino y FOLFOX. Se incluyeron 213 pacientes de los que el 90 % era ADC. El 53 % de los casos incluidos eran CE y el resto mayoritariamente UEG. EL objetivo era mostrar diferencias en RR, que fueron 60 %, 45 % y 53 %, respectivamente. No se hallaron diferencias en SM y estas fueron de 11,6, 8,6 y 11,8 meses. La conclusión del estudio fue que ECF-cetuximab alcanzaba la mejor tasa de respuestas pero la menor toxicidad fue FOLFOX-cetuximab (28).

- *Matuzumab*. El único estudio se realizó en enfermedad avanzada en primera línea de quimioterapia en este se pequeño fase II; randomizó a 71 pacientes con ADC de esófago o estómago (40 %) a recibir ECX con o sin matuzumab. El objetivo fijado era demostrar diferencias en RR y no se alcanzó (31 % vs. 58 %). Tampoco se hallaron diferencias en SLP o SM, aunque estas eran numéricamente inferiores para la rama de investigación. No se ha proseguido con el desarrollo de este fármaco en CE (29).
- *HER2*. El estudio más relevante se ha realizado en neoadyuvancia. Es un estudio fase II donde se utilizó la quimiorradioterapia neoadyuvante del estudio CROSS con taxol-carboplatino asociando trastuzumab y pertuzumab. Los resultados obtenidos se compararon con el “proficiency score” de una cohorte que solo había recibido el esquema de quimiorradioterapia. Se incluyeron 40 pacientes con ADC esófago o de la UEG resecables con tumores HER2 positivos. En todos los pacientes se consiguió una resección R0 y un 34 % de los pacientes, una RC patológica en la muestra. La SM a 3 años fue del 71 %. Cuando se realizó la comparación con la cohorte por “proficiency score” se observó un aumento en SM con un HR 0,58 y una toxicidad similar a las del esquema CROSS excepto por un aumento de las diarreas (30). Esta combinación obtiene unos resultados muy prometedores y que ha dado pie a la puesta en marcha del estudio fase III.

INMUNOTERAPIA

En ADC específicamente de esófago solo disponemos de un estudio fase III, pero este estudio, centrado en la adyuvancia tras una quimiorradioterapia neoadyuvante y cirugía radical, viene a revolucionar el tratamiento del CE puesto que, hasta la fecha, ningún tratamiento había demostrado beneficio en esta situación.

El estudio, CHECKMATE 577, incluyó 794 pacientes con CE que tras un tratamiento de quimiorradioterapia

y resección R0, presentaban un estadio II y III en el análisis de la pieza quirúrgica. Se randomizaron a recibir nivolumab por 1 año frente a placebo. Se aceptaban ambas histologías, pero el 70 % fueron adenocarcinomas. El 16 % de los pacientes eran asiáticos y el 70 % de los tumores eran PDL1 positivos. El estudio alcanzó su objetivo de encontrar diferencias en SLP. Estas fueron de 22,4 meses vs. 11 meses, HR 0,69, p 0,003 (31). El beneficio se objetivó en todos los subgrupos y fueron mayores las diferencias en los CE y en los pDL1 negativos. Estamos a la espera de los resultados finales de SM que eran un objetivo primario también y que, si confirman los observados en SLP, modificarán el tratamiento estándar además de dar lugar a explorar el beneficio en adyuvancia en otras situaciones.

LÍNEAS FUTURAS

Las que hasta el momento tienen una base racional más potente o están más avanzadas son las siguientes.

INHIBIDORES PARP

Esta línea de tratamiento citostático ha sido sobre todo desarrollada en el carcinoma de ovario donde las mutaciones de BCRA o de genes relacionados con la recombinación homóloga (RH) son muy frecuentes y varios inhibidores se utilizan ya en la práctica asistencial. Su uso se está probando en otros tumores, en monoterapia o en combinación con quimioterápicos que dañan el DNA para conseguir un efecto sinérgico de la combinación.

En los ADC esofagogástricos existen frecuentemente pérdidas de expresión de genes relacionados con la RH en los ADC como las de BRCA1 (en hasta un 21 %, ATM y ATR en 20 % de los casos) (32) haciendo potencialmente respondedores a estos inhibidores. El subtipo CIN de los ADC tiene frecuentemente amplificación de ciclina E. Se ha visto que la pérdida de BCRA y amplificación de ciclina E podría ser muy efectivo para la disminución tumoral (33). Los datos en ESC son todavía escasos, aunque estudios en líneas celulares demostró que actúan de manera sinérgica con el cisplatino (34) y otros quimioterápicos (35).

Todavía no disponemos de los resultados de los ensayos clínicos en marcha donde se estudia su asociación con quimioterapia o radioterapia.

INHIBIDORES CDK 4-6

Los adenocarcinomas, y en concreto los CIN, tienen frecuentemente alterada la regulación del ciclo celular. En especial, muestran frecuentemente amplificación de

la ciclina D1 y CDK6 y 4 (1,36), por lo que se hipotetiza que serán buenos candidatos para responder a estos fármacos. Los resultados preclínicos con abemaciclib son muy llamativos (37). Si bien un pequeño estudio en 2.ª línea con palbociclib no mostró respuestas radiológicas y una corta SM (38). Es muy posible que estos resultados dispares se deban a que no conocemos bien todavía todos los mecanismos por los que actúan estos fármacos.

VÍA *Wnt*

Esta vía se correlaciona con proliferación tumoral y en especial de las *stem cell* pluripotentes. Se encuentra frecuentemente hiperactivada en los ESC y en menor medida en los ADC (19 %) (1,39). Se están iniciando estudios con diferentes inhibidores en ESC principalmente de cabeza y cuello (40) pero aún no existen trabajos propios en ESCE.

Inh DE CLAUDINA

Los ADC difusos tienen hasta en un 75 % alta expresión de claudina. Se está investigando el papel de diferentes anticuerpos anticlaudina y el más desarrollado es zolbetuximab en CG y esófago distal. Un pequeño fase II mostró en monoterapia, en pacientes multitratados, un control de la enfermedad en un 23 % de los pacientes (41).

Actualmente hay varios estudios fase III en marcha con diferentes anticuerpos asociados a quimioterapia en primera línea.

VÍA *NRF2*

Es una vía que está frecuentemente alterada en los ESC no solo por mutación de NRF2, que se da hasta en un 20 % de los tumores, sino también por mutaciones inactivantes de inhibidores de la vía. La activación de NRF2 se ha correlacionado con la resistencia a quimiorradioterapia (42). La alteración de esta vía es mucho más frecuente en el subtipo molecular 1 definido por ATLAS y se da hasta en un 56 % (1,43). NRF2 es un factor de transcripción que regula más de 100 genes. Su activación produce hiperproliferación e hiperqueratosis de las células epiteliales. También está relacionado con la regulación del metabolismo (del proteosoma) y se ha establecido una relación cruzada con la vía de NOTCH y con la vía PI3K. Se están desarrollando diferentes estrategias para bloquearlo pero aún el desarrollo está en fases muy iniciales. Además hay que tener en cuenta que la regulación de un factor de transcripción puede producir efectos muy diversos (43) y a veces distintos a los buscados.

CONCLUSIÓN

El desarrollo de nuevas líneas terapéuticas en EC ha sido mucho más lento que lo alcanzado en otros tumores y con resultados poco alentadores. Pero el conocimiento más profundo de la biología molecular ha llevado a indicar que la investigación de los ESC y de los ACE debe desarrollarse por separado y ha sido el impulso definitivo. Ello se ha objetivado con los resultados obtenidos con la inmunoterapia que debería ser incorporada a la práctica habitual. Otras vías están siendo exploradas y esperamos que vengan a mejorar el panorama del tratamiento del cáncer de esófago.

CORRESPONDENCIA:

Marta Martín-Richard
Servicio de Oncología Médica
ICO Durán i Reynals
Avinguda de la Granvia de l'Hospitalet, 199-203
08908 Hospitalet d'Llobregat, Barcelona
e-mail: martamartin@iconcologia.net

BIBLIOGRAFÍA

1. Cancer Genome Atlas Research N, Analysis Working Group: Asan U, Agency BCC, Brigham, Women's H, Broad I, et al. Integrated genomic characterization of oesophageal carcinoma. *Nature* 2017;541(7636):169-75.
2. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16(9):1090-8.
3. Wang Q, Zhu H, Xiao Z, Zhang W, Liu X, Zhang X, et al. Expression of epidermal growth factor receptor is an independent prognostic factor for esophageal squamous cell carcinoma. *World J Surg Oncol* 2013;11:278.
4. Dutton SJ, Ferry DR, Blazeby JM, Abbas H, Dahle-Smith A, Mansoor W, et al. Gefitinib for oesophageal cancer progressing after chemotherapy (COG): a phase 3, multicentre, double-blind, placebo-controlled randomised trial. *Lancet Oncol* 2014;15(8):894-904.
5. Petty RD, Dahle-Smith A, Stevenson DAJ, Osborne A, Massie D, Clark C, et al. Gefitinib and EGFR Gene Copy Number Aberrations in Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(20):2279-87.
6. Wu SX, Wang LH, Luo HL, Xie CY, Zhang XB, Hu W, et al. Randomised phase III trial of concurrent chemoradiotherapy with extended nodal irradiation and erlotinib in patients with inoperable oesophageal squamous cell cancer. *Eur J Cancer* 2018;93:99-107.
7. Ilson DH, Kelsen D, Shah M, Schwartz G, Levine DA, Boyd J, et al. A phase 2 trial of erlotinib in patients with previously treated squamous cell and adenocarcinoma of the esophagus. *Cancer* 2011;117(7):1409-14.
8. Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Mukherjee S, Staffurth J, et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 2013;14(7):627-37.
9. Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, Dicker AP, Kachnic L, Konski A, et al. Effect of the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy for Patients With Esophageal Cancer: The NRG Oncology RTOG 0436 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2017;3(11):1520-8.

10. Lorenzen S, Schuster T, Porschen R, Al-Batran SE, Hofheinz R, Thuss-Patience P, et al. Cetuximab plus cisplatin-5-fluorouracil versus cisplatin-5-fluorouracil alone in first-line metastatic squamous cell carcinoma of the esophagus: a randomized phase II study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* 2009;20(10):1667-73.
11. Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience PC, Brenner B, Meiler J, Ettrich TJ, et al. Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). *Ann Oncol* 2020;31(2):228-35.
12. de Castro Junior G, Segalla JG, de Azevedo SJ, Andrade CJ, Grabarz D, de Araujo Lima Franca B, et al. A randomised phase II study of chemoradiotherapy with or without nimotuzumab in locally advanced oesophageal cancer: NICE trial. *Eur J Cancer* 2018;88:21-30.
13. Chu L, Chen Y, Liu Q, Liang F, Wang S, Liu Q, et al. A Phase II Study of Apatinib in Patients with Chemotherapy-Refractory Esophageal Squamous Cell Carcinoma (ESO-Shanghai 11). *Oncologist* 2021;26(6):e925-e35.
14. Huang J, Xiao J, Fang W, Lu P, Fan Q, Shu Y, et al. Anlotinib for previously treated advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma: A double-blind randomized phase 2 trial. *Cancer Med* 2021;10(5):1681-9.
15. Ott PA, Bang YJ, Berton-Rigaud D, Elez E, Pishvaian MJ, Rugo HS, et al. Safety and Antitumor Activity of Pembrolizumab in Advanced Programmed Death Ligand 1-Positive Endometrial Cancer: Results From the KEYNOTE-028 Study. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2535-41.
16. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, 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. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1506-17.
17. Huang J, Xu J, Chen Y, Zhuang W, Zhang Y, Chen Z, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2020;21(6):832-42.
18. Shah MA, Xu RH, Bang YJ, Hoff PM, Liu T, Herraes-Baranda LA, et al. HELOISE: Phase IIIb Randomized Multicenter Study Comparing Standard-of-Care and Higher-Dose Trastuzumab Regimens Combined With Chemotherapy as First-Line Therapy in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma. *J Clin Oncol* 2017;35(22):2558-67.
19. Xu R-H. ESCORT-1st. A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase 3 trial of Camrelizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy in Patients With Untreated Advanced Metastatic Esophageal Squamous Cell carcinoma (ESC) ASCO; Chicago2021.
20. Chau I, Doki Y, Ajani JA, Xu J, et al. Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: first results of the Checkmate 648 study Chicago2021.
21. Zhang B, Qi L, Wang X, Xu J, Liu Y, Mu L, et al. Phase II clinical trial using camrelizumab combined with apatinib and chemotherapy as the first-line treatment of advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Commun (Lond)* 2020;40(12):711-20.
22. Liu Y, Sethi NS, Hinoue T, Schneider BG, Cherniack AD, Sanchez-Vega F, et al. Comparative Molecular Analysis of Gastrointestinal Adenocarcinomas. *Cancer Cell* 2018;33(4):721-35 e8.
23. Secrier M, Li X, de Silva N, Eldridge MD, Contino G, Bornschein J, et al. Mutational signatures in esophageal adenocarcinoma define etiologically distinct subgroups with therapeutic relevance. *Nat Genet* 2016;48(10):1131-41.
24. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, 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(11):1224-35.
25. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol* 2013;31(35):4438-44.
26. Ohtsu A, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al. Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol* 2011;29(30):3968-76.
27. Ruhstaller T, Thuss-Patience P, Hayoz S, Schacher S, Knorrenschild JR, Schneider A, et al. Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: a randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). *Ann Oncol* 2018;29(6):1386-93.
28. Enzinger PC, Burtness BA, Niedzwiecki D, Ye X, Douglas K, Ilson DH, et al. CALGB 80403 (Alliance)/E1206: A Randomized Phase II Study of Three Chemotherapy Regimens Plus Cetuximab in Metastatic Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancers. *J Clin Oncol* 2016;34(23):2736-42.
29. Rao S, Starling N, Cunningham D, Sumpter K, Gilligan D, Ruhstaller T, et al. Matuzumab plus epirubicin, cisplatin and capecitabine (ECX) compared with epirubicin, cisplatin and capecitabine alone as first-line treatment in patients with advanced oesophago-gastric cancer: a randomised, multicentre open-label phase II study. *Ann Oncol* 2010;21(11):2213-9.
30. Stroses CI, Schokker S, Creemers A, Molenaar RJ, Hulshof M, van der Woude SO, et al. Phase II Feasibility and Biomarker Study of Neoadjuvant Trastuzumab and Pertuzumab With Chemoradiotherapy for Resectable Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Esophageal Adenocarcinoma: TRAP Study. *J Clin Oncol* 2020;38(5):462-71.
31. RJ K. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer following neoadjuvant chemoradiation therapy: first results of the Checkmate 577 study. ESMO CONGRESS; Virtual2020.
32. Zhang ZZ, Liu YJ, Yin XL, Zhan P, Gu Y, Ni XZ. Loss of BRCA1 expression leads to worse survival in patients with gastric carcinoma. *World J Gastroenterol* 2013;19(12):1968-74.
33. Etemadmoghadam D, Weir BA, Au-Yeung G, Alsop K, Mitchell G, George J, et al. Synthetic lethality between CCNE1 amplification and loss of BRCA1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2013;110(48):19489-94.
34. Sakogawa K, Aoki Y, Misumi K, Hamai Y, Emi M, Hihara J, et al. Involvement of homologous recombination in the synergism between cisplatin and poly (ADP-ribose) polymerase inhibition. *Cancer Sci* 2013;104(12):1593-9.
35. Miyamoto K, Minegaki T, Tanahashi M, Yamamoto A, Moriyama Y, Wada A, et al. Synergistic Effects of Olaparib and DNA-damaging Agents in Oesophageal Squamous Cell Carcinoma Cell Lines. *Anticancer Res* 2019;39(4):1813-20.
36. Ismail A, Bandla S, Reveiller M, Toia L, Zhou Z, Gooding WE, et al. Early G(1) cyclin-dependent kinases as prognostic markers and potential therapeutic targets in esophageal adenocarcinoma. *Clin Cancer Res* 2011;17(13):4513-22.
37. Kosovec JE, Zaidi AH, Omstead AN, Matsui D, Biedka MJ, Cox EJ, et al. CDK4/6 dual inhibitor abemaciclib demonstrates compelling preclinical activity against esophageal adenocarcinoma: a novel therapeutic option for a deadly disease. *Oncotarget* 2017;8(59):100421-32.
38. Karasic TB, O'Hara MH, Teitelbaum UR, Damjanov N, Gian-tonio BJ, d'Entremont TS, et al. Phase II Trial of Palbociclib in

- Patients with Advanced Esophageal or Gastric Cancer. *Oncologist* 2020;25(12):e1864-e8.
39. Long A, Giroux V, Whelan KA, Hamilton KE, Tetreault MP, Tanaka K, et al. WNT10A promotes an invasive and self-renewing phenotype in esophageal squamous cell carcinoma. *Carcinogenesis* 2015;36(5):598-606.
 40. Xie J, Huang L, Lu YG, Zheng DL. Roles of the Wnt Signaling Pathway in Head and Neck Squamous Cell Carcinoma. *Front Mol Biosci* 2020;7:590912.
 41. Sahin U, Koslowski M, Dhaene K, Usener D, Brandenburg G, Seitz G, et al. Claudin-18 splice variant 2 is a pan-cancer target suitable for therapeutic antibody development. *Clin Cancer Res* 2008;14(23):7624-34.
 42. Zhang J, Jiao Q, Kong L, Yu J, Fang A, Li M, et al. Nrf2 and Keap1 abnormalities in esophageal squamous cell carcinoma and association with the effect of chemoradiotherapy. *Thorac Cancer* 2018;9(6):726-35.
 43. Ma S, Paiboonrungruan C, Yan T, Williams KP, Major MB, Chen XL. Targeted therapy of esophageal squamous cell carcinoma: the NRF2 signaling pathway as target. *Ann N Y Acad Sci* 2018;1434(1):164-72.