

LOS ANÁLISIS BASADOS EN RMST MUESTRAN UNA TENDENCIA CONSISTENTE HACIA UNA MAYOR SUPERVIVENCIA ACUMULADA EN PACIENTES CON CÁNCER DEL TRACTO BILIAR E INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES TRATADOS CON INMUNOTERAPIA COMPARADO CON PACIENTES TRATADOS SOLAMENTE CON QUIMIOTERAPIA.



Análisis de la inestabilidad de microsatélites (IMS) en pacientes con cáncer del tracto biliar (CTB) del registro RETUD

A Muñoz¹, F Castet², R Martín¹, M Lobo³, A la Casta⁴, B Graña⁵, J Gallego⁶, MT Cano⁷, R Vidal-Tocino⁸, E Martínez⁹, M Salgado¹⁰, R Álvarez¹¹, I Ghanem¹², M Granja¹³, I Gallego¹⁴, J Soto¹, I Gardeazabal⁹, T Macarulla²

¹Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Universidad Complutense, Madrid. ²Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. ³Servicio de Oncología Médica, Hospital General de Valencia, Valencia. ⁴Servicio de Oncología Médica, UGC Oncología Guipúzcoa, Donostia. ⁵Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de A Coruña, A Coruña. ⁶Servicio de Oncología Médica, Hospital General Universitario de Elche, Elche. ⁷Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. ⁸Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de Salamanca, IBSAL, Salamanca. ⁹Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. ¹⁰Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense. ¹¹Servicio de Oncología Médica, Centro Integral de Oncología Clara Campal (CIOCC), Madrid. ¹²Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario La Paz, Madrid. ¹³Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Clínico San Carlos, Madrid. ¹⁴Servicio de Oncología Médica, Hospital Virgen del Rocío, Sevilla.

1 Introducción

La IMS ocurre en aproximadamente un 1% de los CTB¹. A pesar de su baja frecuencia es clínicamente relevante ya que los pacientes con IMS presentan mayor sensibilidad a inhibidores de puntos de control inmunitarios (IPC)². La respuesta tumoral de estos pacientes a los IPC es más duradera y se observan mejoras significativas en supervivencia³.

La caracterización clínica de estos pacientes es limitada por lo que es necesario describir sus características en práctica real.

2 Objetivo

El objetivo de este estudio fue analizar las características clínicas, tratamiento y evolución de pacientes con CTB e IMS incluidos en el registro TTD-RETUD (NCT06711211).

3 Métodos

Análisis descriptivo de pacientes de CTB con IMS diagnosticados entre el 1 de enero de 2017 y el 31 de diciembre de 2022.

Se empleó estadística descriptiva para analizar los datos sociodemográficos, las características del tumor y la respuesta al tratamiento sistémico.

La supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) se estimaron mediante el método de Kaplan-Meier para cada grupo de tratamiento. Las diferencias entre ambos grupos (inmunoterapia [IO] vs. quimioterapia [QT]) se evaluaron mediante la prueba de log-rank. Dado que el tratamiento con inmunoterapia no siempre cumple el supuesto de proporcionalidad de riesgos, los análisis se complementaron con la estimación del tiempo medio de supervivencia restringido (Restricted Mean Survival Time, RMST) a 40, 60 y 79 meses, con el fin de cuantificar la magnitud de las diferencias en supervivencia).

Se utilizó el software estadístico R, versión 4.5.1.

5 Conclusiones

Este estudio proporciona información sobre la epidemiología, supervivencia y características de los pacientes con cáncer del tracto biliar e inestabilidad de microsatélites en España, y permite analizar tendencias en su evolución.

Aunque las diferencias en la mediana de supervivencia global no fueron significativas, los análisis basados en RMST muestran una tendencia consistente hacia una mayor supervivencia acumulada en el grupo tratado con inmunoterapia, especialmente en horizontes de tiempo más largos. Esta aproximación puede ser más sensible para detectar beneficios en tratamientos inmunológicos donde el efecto se manifiesta tardíamente.

6 Agradecimientos

Los autores agradecen a los pacientes participantes y sus familias, así como al equipo de los centros participantes. Este estudio ha sido promovido por el grupo español TTD.

7 Referencias

1. Goeppert B et al. Mismatch repair deficiency is a rare but putative therapeutically relevant finding in non-liver fluke associated cholangiocarcinoma. Br J Cancer. 2018 Oct 31;120(1):109–114. 2. Yang X et al. Genomic characterization and immunotherapy for microsatellite instability-high in cholangiocarcinoma. BMC Med. 2024 Jan 29;22:42. 3. Le DT et al. Pembrolizumab for previously treated, microsatellite instability–high/mismatch repair–deficient advanced colorectal cancer: final analysis of KEYNOTE-164. Eur J Cancer. 2023 Jun;186:185-195

8 Información de contacto

andresmunmar@hotmail.com

4 Resultados

Se analizaron los datos de 24 pacientes procedentes de 14 centros españoles. En las tablas 1 y 2 se muestran las principales características y líneas de tratamiento de la población CTB-IMS incluida en RETUD.

La tasa de respuesta tumoral a primera línea en pacientes **tratados con QT** fue: 31,6% respuesta parcial (RP), 21,1% enfermedad estable (EE), 36,8% progresión de la enfermedad (PE) y 10,5% no evaluable (NE). En cuanto a pacientes **con IO** (90,9% en 2ª línea), la tasa de respuesta tumoral fue: 9,1% respuesta completa (RC), 36,7% RP, 18,2% EE, 27,3% PE y 9,1% NE

La mediana de SLP en primera línea para pacientes con tratamiento de **QT** fue de 3,4 meses (IC 95% 2,7-8,7). La mediana de SLP de pacientes que recibieron **IO** (90,9% en 2ª línea) fue de 12,3 meses (IC 95% 4,4-NA).

En cuanto a la SG, la mediana de supervivencia para los grupos tratados **con IO** y **sin IO** fue de 19,9 y 20,9 meses respectivamente (p = 0,630) (**figura 1**). En el análisis RMST a 79 meses se observó una diferencia de 9,0 meses a favor del grupo tratado con IO (p = 0,400) (**figura 2, tabla 3**).

Figura 1. Supervivencia global de la población dividida por tratamiento.

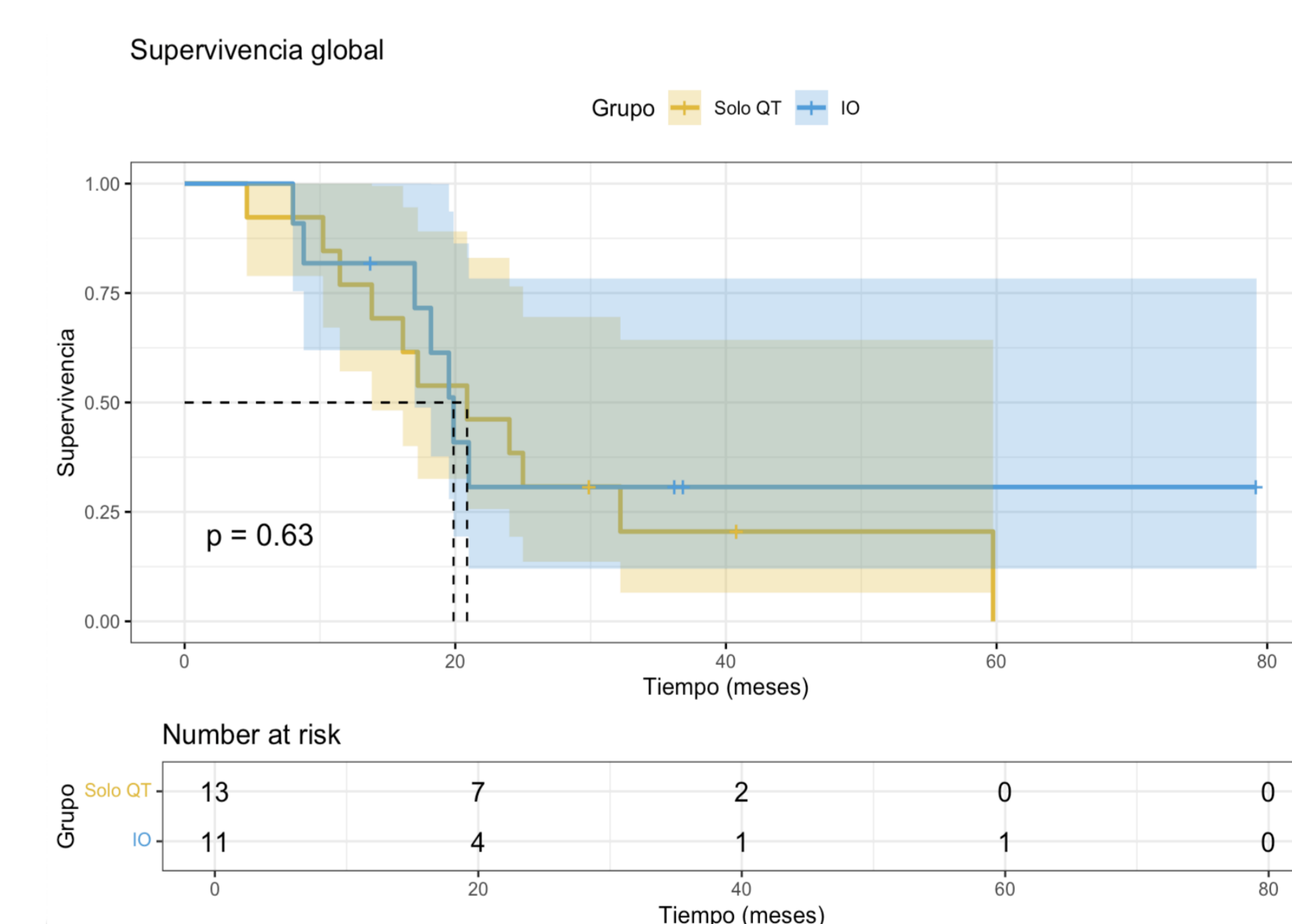


Figura 2. Diferencia de RMST a lo largo del tiempo entre los dos grupos de tratamiento.

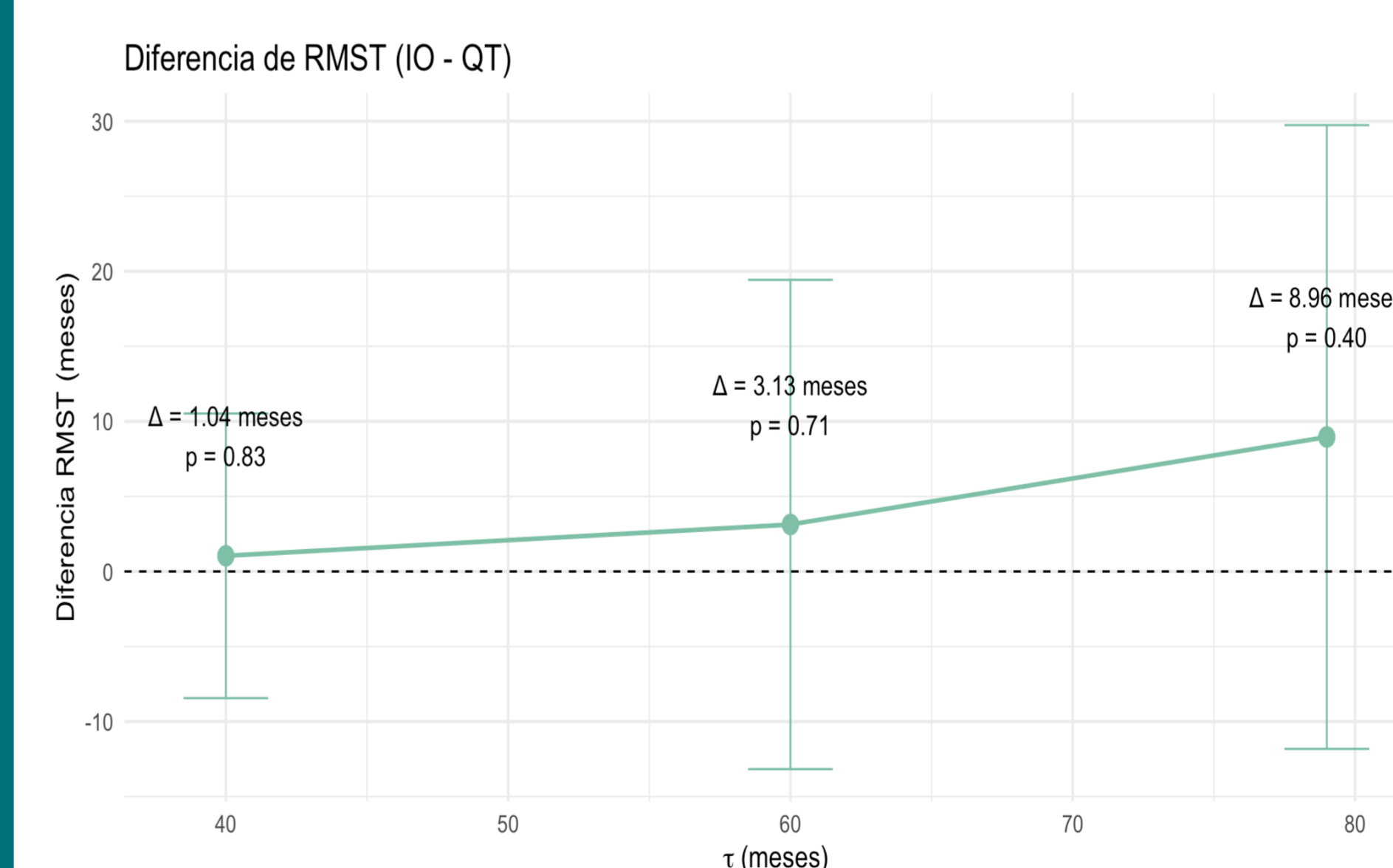


Tabla 3. Diferencia RMST absoluta y cociente a diferentes tiempos entre los dos grupos de tratamiento

Tiempo de corte (τ)	Diferencia RMST (meses)	IC 95% Diferencia	p valor	Cociente RMST (IO/solo QT)	IC 95% Cociente	p valor
40 meses	1,04	-8,44 ; 10,52	0,83	1,05	0,69 ; 1,58	0,83
60 meses	3,13	-13,17 ; 19,43	0,71	1,12	0,63 ; 1,99	0,70
79 meses	8,96	-11,82 ; 29,74	0,40	1,34	0,71 ; 2,53	0,37

Tabla 1. Descriptiva general de la población CTB-IMS.

Variable	N = 24
Mediana de edad (rango)	67,5 (37-79)
Sexo	Varón 9 (37,5%)
	Mujer 15 (62,5%)
ECOG	0 7 (29,2%)
	1 4 (16,7%)
	2 3 (12,5%)
	3 1 (4,2%)
	Desconocido 9 (37,5%)
Localización del tumor primario	Intrahepático 17 (70,8%)
	Hiliar extrahepático 2 (8,3%)
	Vesícula biliar 3 (12,5%)
	Ampuloma 1 (4,2%)
Distal extrahepático 1 (4,2%)	
Estado de la enfermedad al diagnóstico	Resecable 10 (41,7%)
	Localmente avanzada 7 (29,2%)
	Metastásica 7 (29,2%)
Cirugía	11 (45,8%)
Radioterapia	1 (4,2%)
Terapia adyuvante	8 (33,3%)
Primera línea	20 (80,3%)
Segunda línea	12 (50,0%)
Tercera línea	2 (8,3%)
Inmunoterapia	11 (45,8%)

Tabla 2. Distribución por líneas de tratamiento y tipo de tratamientos de inmunoterapia.

Inmunoterapia	N = 11
Línea de tratamiento	Primera 1 (9,1%)
	Segunda 10 (90,9%)
Tratamiento	Pembrolizumab 10 (90,9%)
	Pembrolizumab-lenvatinib 1 (9,1%)