

Cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con pérdida de expresión de proteínas reparadoras del ADN (MSI-H): respuesta a inmunoterapia (IT).

Autor principal: Laura Ferreira Freire. Residente de quinto año del Servicio de Oncología Médica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, Santander. Número de colegiado: 393906767; Teléfono de contacto: 666 39 41 75; Correo electrónico: lauff12@gmail.com.

Otros autores: Lucía Andrea Alonso Buznego, residente de quinto año (1); Belén Caramelo Hernández, residente de cuarto año (1); Patricia García Valiente, residente de cuarto año (1).

(1) *Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Cantabria.*

Resumen del caso clínico: Presentamos el caso de un varón de 49 años que acude a urgencias por dolor abdominal y clínica compatible con obstrucción intestinal. Se realiza TC abdominal urgente donde se evidencia una masa en colon derecho precisando cirugía urgente. La anatomía patológica es de adenocarcinoma intestinal con pérdida de expresión de proteínas reparadoras del ADN, MLH-1 y PMS2.

Se administra quimioterapia adyuvante durante 8 ciclos y a los pocos meses presenta una recaída ganglionar irresecable y hepática bilobar metastásica. Ante la alteración molecular que presentaba en las proteínas reparadoras, se incluye en un ensayo clínico fase III KEYNOTE-177 donde recibe tratamiento con pembrolizumab (antiPD-1) presentando una respuesta completa que mantiene hasta la actualidad y sin toxicidades relevantes.

A continuación, se presenta el caso clínico de forma completa, resaltando la importancia de las nuevas caracterizaciones moleculares en la Oncología y en concreto, en la inestabilidad de microsatélites.

Palabras clave: *cáncer colorrectal metastásico, inmunoterapia, antiPD-1, inestabilidad de microsatélites, MLH-1, PMS2.*

CASO CLÍNICO:

Varón de 49 años con antecedentes de hipertensión arterial bien controlada y una hernia discal L4-L5-S1 y apendicectomizado vía laparoscópica en 1987. Como antecedentes familiares presenta madre con cáncer colorrectal a los 56 años.

Asintomático hasta septiembre-2014 cuando comienza con estreñimiento al que se asocia dolor abdominal en enero-2015 así como hiporexia y pérdida de peso de unos 7 Kg en los últimos 6 meses. Acude a su Médico de Atención Primaria quien solicita un tránsito esófago-gástrico que no muestra alteraciones reseñables. Las molestias abdominales van aumentando progresivamente por lo que acude a urgencias en marzo-2015 con dolor intenso tipo cólico localizado en fosa ilíaca derecha y ausencia de ventoseo en las últimas 24 horas. Se realiza una radiografía de abdomen que resulta compatible con obstrucción intestinal.

Con dichos hallazgos, se lleva a cabo una hemicolectomía derecha ampliada de urgencia por vía laparoscópica. El resultado de anatomía patológica fue de adenocarcinoma moderadamente diferenciado (G2), pT3 pN1 (1/29) con permeación vascular y perineural, estadio III de UICC/AJCC R0 y con pérdida de expresión de MLH-1 y PMS2. Durante el postoperatorio presenta como complicaciones una dehiscencia de sutura resuelta con manejo conservador y un síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) con coronariografía que demuestra descendente anterior distal ocluida por émbolo y ecocardiograma cardíaco con aquinesia en ápex pero con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) conservada.

Dados los antecedentes cardiológicos, recibe tratamiento adyuvante con quimioterapia basada en el esquema TOMOX (ralitrexed y oxaliplatino) cada 3 semanas durante 8 ciclos (seis meses de tratamiento) con buena tolerancia y sin toxicidad relevante.

Mantiene revisiones de forma periódicas hasta que en febrero del 2016 se objetiva una recaída ganglionar peripancreática que se confirma mediante tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada (PET y TC, respectivamente). En abril del 2015 se realiza una laparotomía exploradora objetivando una masa irresecable por afectación del tronco celíaco. Se toman únicamente biopsias con resultado de adenocarcinoma intestinal con mutación en el exón 2 de KRAS. En el TC postquirúrgico (mayo-2016, imagen 1,2 y 3) se evidencia una progresión ganglionar en la localización afecta y una diseminación metastásica hepática bilobar (segmentos V, VI y VII). En ese momento el paciente se encuentra con un Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) de 1 y dolor epigástrico (escala analógica visual de 8/10) que precisa del uso de opioides con oxicodona/naloxona 40/20 mg cada 12 horas y rescates a demanda con morfina oral a dosis de 10 mg cada 4 horas. Analíticamente solo destaca una elevación del antígeno carcinoembrionario (CEA) de hasta 40,1 ng/ml y CA 19.9 de 343.0 U/ml.

Ante estos hallazgos y con el resultado previo de pérdida de expresión de MLH-1 y PMS2 se comienza tratamiento con pembrolizumab dentro de Ensayo Clínico Fase III KEYNOTE-177 en mayo del 2016. Se objetiva de forma progresiva disminución del

marcador, como puede objetivarse en la gráfica 1, así como mejoría clínica, encontrándose en julio del 2016 sin dolor y sin precisar analgésicos. La imagen 3, 4 y 5 muestra la disminución volumétrica de las lesiones hepáticas y del conglomerado ganglionar objetivados por el TC en diciembre-2016. Presenta muy buena tolerancia al tratamiento refiriendo como única toxicidad diarrea grado 1 que se controla con dieta y loperamida esporádicamente.

Continúa así durante 35 ciclos (2 años completos de tratamiento) con respuesta completa radiológica y asintomático procediéndose, de acuerdo al protocolo, al fin del tratamiento en mayo-2018 (1). Continúa hasta la fecha revisiones sin evidencia de recaída (último TC de reevaluación en enero-2020) con una supervivencia libre de progresión (SLP) de 45 meses.

Discusión:

En pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) la recaída precoz tras quimioterapia adyuvante y la existencia de MSI-H son, ambos, considerados factores de mal pronóstico. En estos enfermos la quimioterapia suele aportar un escaso beneficio clínico siendo habitualmente refractarios a los tratamientos convencionales. Las nuevas caracterizaciones moleculares del CCRm consiguen una mejor clasificación de los tumores y podrían ser útiles para personalizar tratamientos (2).

Aproximadamente el 20% de los pacientes con CCR presentan mutaciones en los genes implicados en la reparación del ADN que conducen a una deficiencia de la proteína y la inestabilidad de microsatélites o pérdida de expresión de las proteínas de reparación (MSI) (3). Los defectos en los mecanismos de reparación conducen a una situación de mayor susceptibilidad a mutaciones de otros genes, lo que contribuye a la carcinogénesis del colon, ya que es bien sabido que el fenómeno de acumulación de alteraciones genéticas es determinante y afecta a oncogenes y genes supresores. Esta carga de mutaciones está relacionada con el aumento de neoantígenos que a su vez, son la base en la que sustenta el tratamiento con inmunoterapia.

Los tratamientos inmunoterápicos se basan en la premisa de que el sistema inmunitario (SI) desempeña un papel clave en la vigilancia y erradicación de la neoplasia, y que los tumores desarrollan formas de eludirlo. Los mismos mecanismos de tolerancia que suprimen la respuesta inmune (RI) a los autoantígenos para minimizar la enfermedad autoinmune también pueden servir para mitigar la RI a estos antígenos tumorales in vivo (4). Se ha planteado la hipótesis de que los neoantígenos generados a partir de mutaciones específicas de tumor de autoantígenos pueden ser reconocidos por el SI como extraños y, por lo tanto, podrían desencadenar una respuesta antitumoral inmune. Se requieren varios pasos para que el SI ataque las células tumorales (captación de antígeno tumoral por las células presentadoras de antígeno, activación de linfocitos T,...) y existen varios puntos de control inmunes para amortiguar la respuesta inmune. Un punto de control bien definido y dirigido a varios tipos de tumores es la muerte celular programada (PD-1). Tras la activación de los linfocitos T, éstos aumentan la

expresión del receptor PD-1 que les permitirá unirse a su ligando PDL-1 o PDL-2 y provocar la supresión de la proliferación linfocitaria. Si podemos bloquear el receptor de PD-1 o sus ligandos, no se produciría la señal inmunomoduladora, permitiendo que las células T continúen activas contra el tumor.

El pembrolizumab (anticuerpo monoclonal antiPD-1) ha demostrado una importante actividad antitumoral en ensayos clínicos fase I/II en términos de tasa de respuesta, SLP y supervivencia global (SG) en pacientes con tumores sólidos de origen digestivo con pérdida de expresión de proteínas reparadoras del ADN (5). Los resultados en muchos casos se alcanzan de forma precoz, se mantienen en el tiempo y en general no se asocian con toxicidades de relevancia.

Actualmente, este fármaco está aprobado desde mayo del 2017 por la Food and Drugs Administration (FDA) en CCRm con MSI-H ras progresión a oxaliplatino, irinotecán y fluoropirimidinas (6). Aguardamos resultados de los ensayos clínicos fase III.

Bibliografía:

- (1) Robert C, Ribas A et al. Durable complete responde after discontinuation of pembrolizumab in patients with metastatic melanoma. J Clin Oncol 2018 Jun 17: 1668-1674.
- (2) Guinney J, Dienstmann R et al. The consensus molecular subtypes of colorectal cáncer. Nat Med 2015 Oct 21: 1350-6.
- (3) Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, et al. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. JCO Precis Oncol 2017; 2017.
- (4) Oh DY, Venook AP, Fong L. On the Verge: Immunotherapy for Colorectal Carcinoma. J Natl Compr Canc Netw 2015; 13:970.
- (5) Le DT, Durham JN, Smith KN et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017 Jul 28;357(6349):409-413.
- (6) <http://www.fda.gov/Drugs/InformationOnDrugs/ApprovedDrugs/ucm560040.html>.

Anexo (gráfico e imágenes):

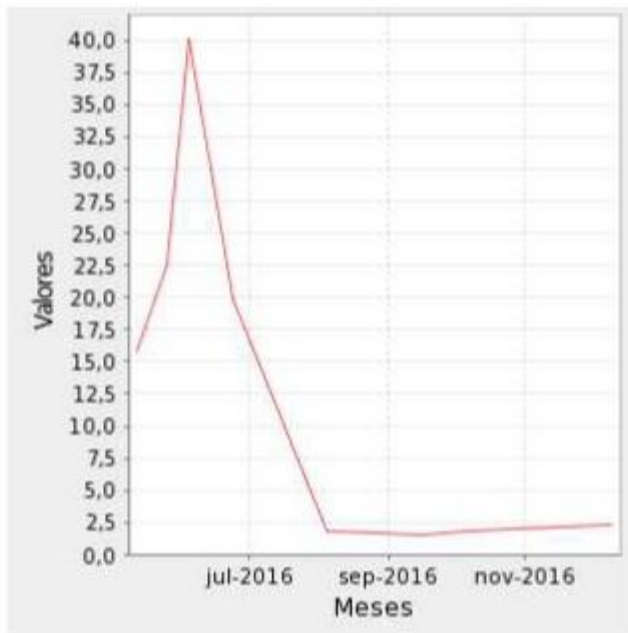


Gráfico 1. Valores de CEA desde mayo-2016 hasta diciembre-2016.

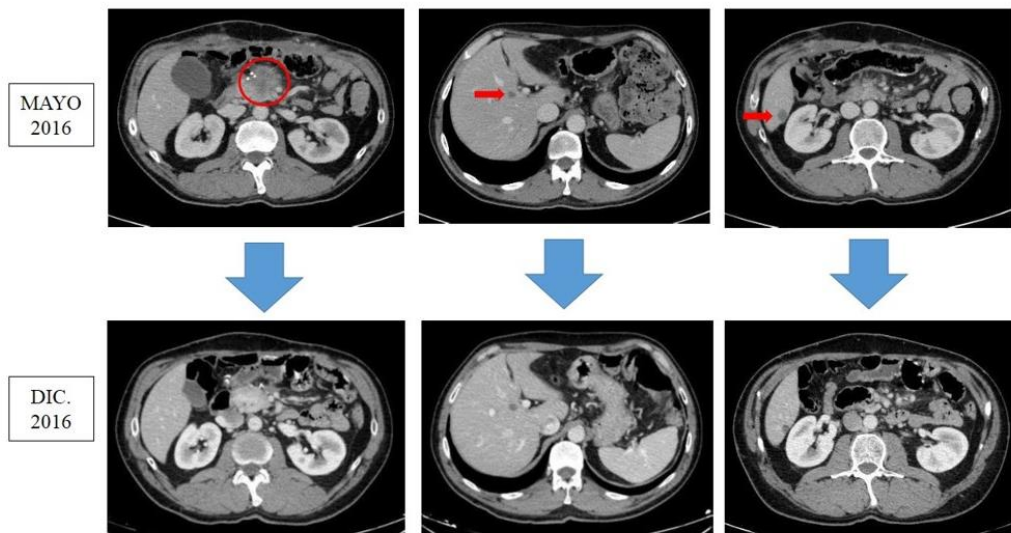


Imagen 1, 2, 3, 4, 5 y 6, respectivamente. Imágenes de TC con cortes equivalentes que muestran una masa ganglionar peripancreática rodeando el eje vascular celiaco (círculo rojo) y dos nódulos hepáticos hipodensos (flechas rojas) (imagen 1,2 y 3) correspondientes a metastásis; Respuesta parcial en las dos lesiones hepáticas y práctica desaparición de la masa ganglionar peripancreática (imagen 4,5 y 6).