

BIOMARCADOR COMO OBJETIVO: EFICACIA DE PEMBROLIZUMAB EN PACIENTE METASTÁSICA MSI-H/dMMR CON DOS TUMORES PRIMARIOS DIFERENTES, #36.

Autores: Celia Martín Bravo, Marta Robles, David Fernández, Santiago López, Cristina Quero.
Servicio de Oncología médica, Agencia Sanitaria Costa del Sol.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Lynch (SL) es el síndrome hereditario de predisposición al cáncer colorrectal (CCR) más frecuente y puede asociar otros tumores extracolónicos. Es causado por una alteración germinal en los genes de reparación del ADN (dMMR), como MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Este déficit confiere a los tumores una mayor susceptibilidad a acumular mutaciones en las secuencias repetitivas de ADN, llamadas microsatélites (1).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

HISTORIA CLÍNICA: Mujer de 62 años con hipertensión arterial y gastritis crónica. Diagnosticada de **Síndrome de Lynch** en 2012 en base a antecedentes familiares de CCR y CE en su madre y hermanas. La paciente es intervenida en 2013 de CE tipo endometriode estadio IA. En noviembre de 2018, consulta por plenitud precoz y vómitos postprandiales.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: En gastroscopia se evidencia estómago de retención y lesión ulcerada y estenosante en bulbo duodenal, con biopsia compatible con adenocarcinoma infiltrante moderadamente diferenciado. Por inmunohistoquímica se detecta **pérdida de expresión MLH1 y PMS2**. En TAC de extensión destacan únicamente adenopatías periportales infracentimétricas.

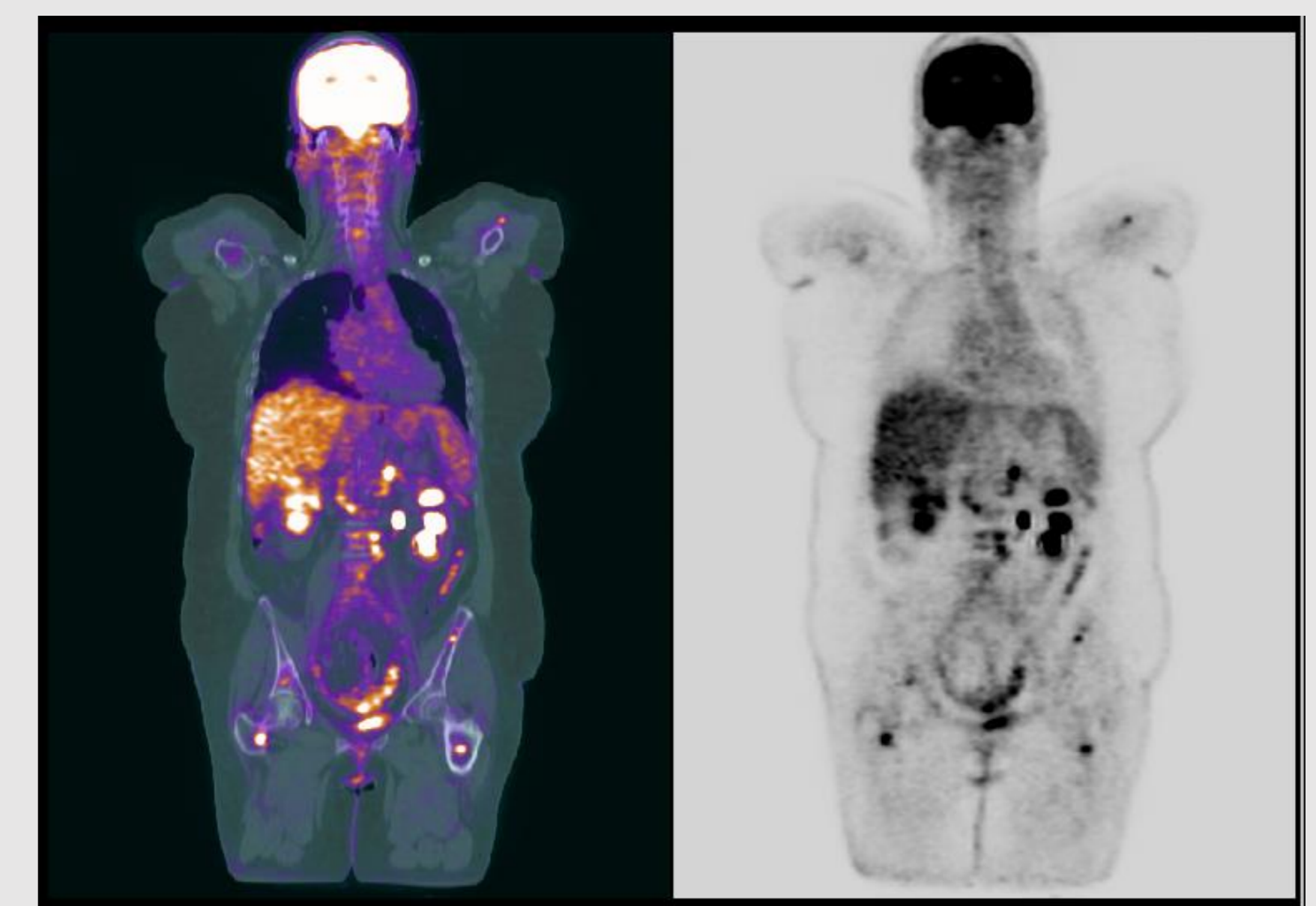
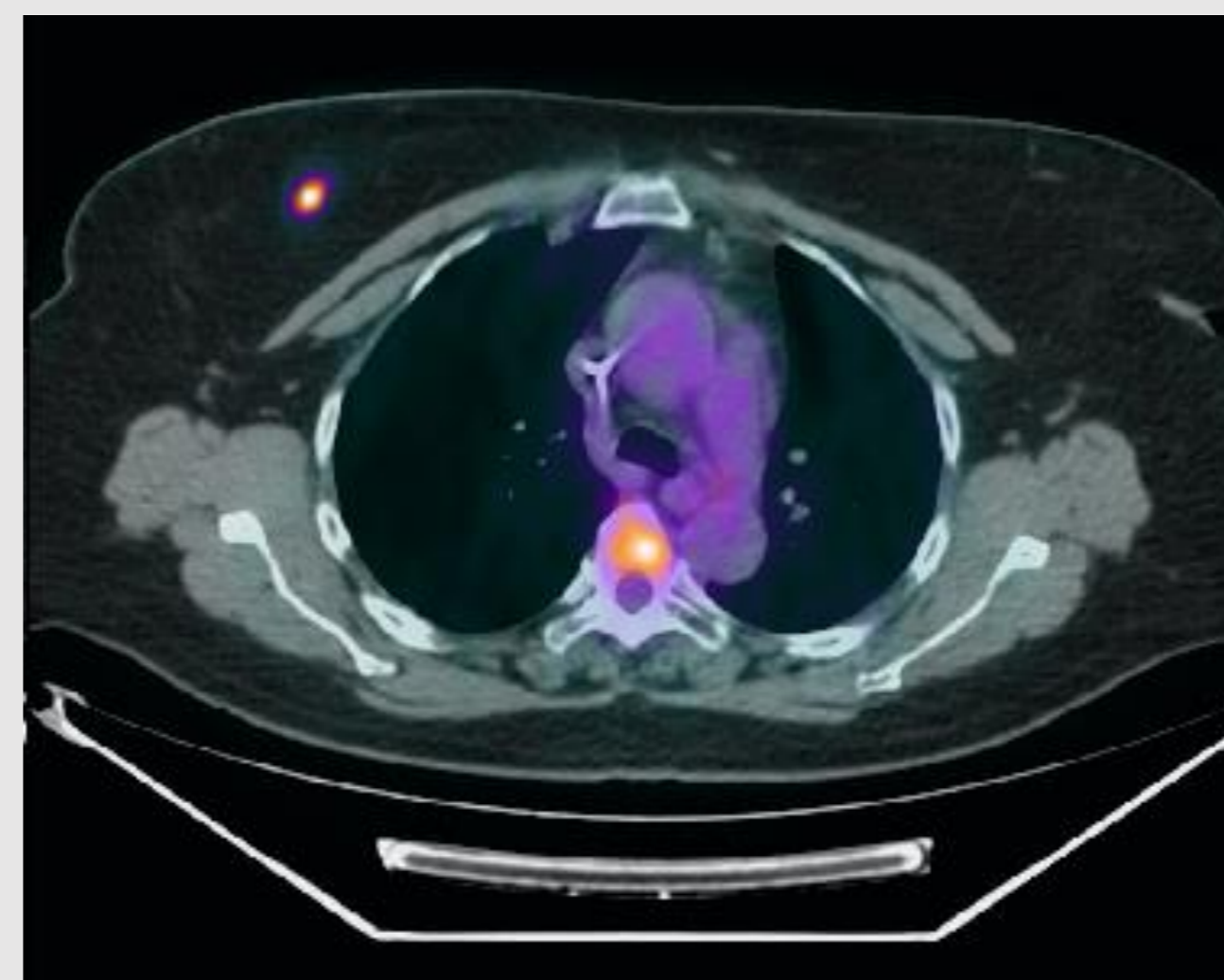
DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO: Se interviene en diciembre mediante duodenopancreatectomía cefálica con exéresis de adenopatías mesentéricas, resultando en **adenocarcinoma de bulbo duodenal moderadamente diferenciado pT4pN2(8/20)** con extensa invasión linfovascular. En julio de 2019 finaliza tratamiento adyuvante con XELOX.

EVOLUCIÓN

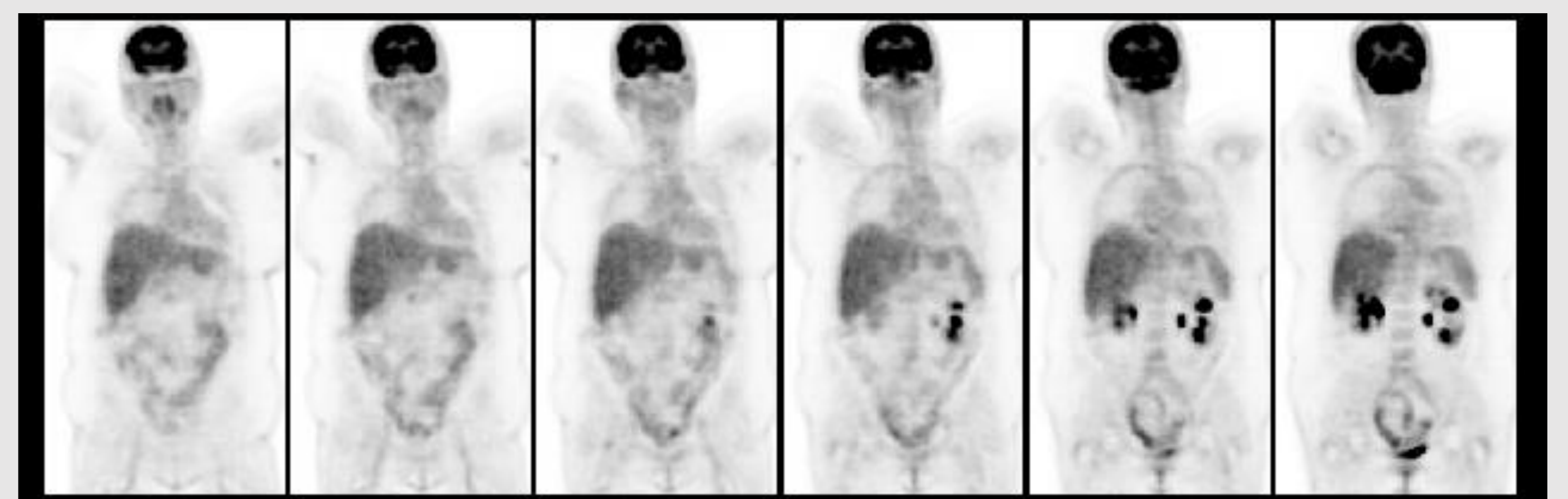
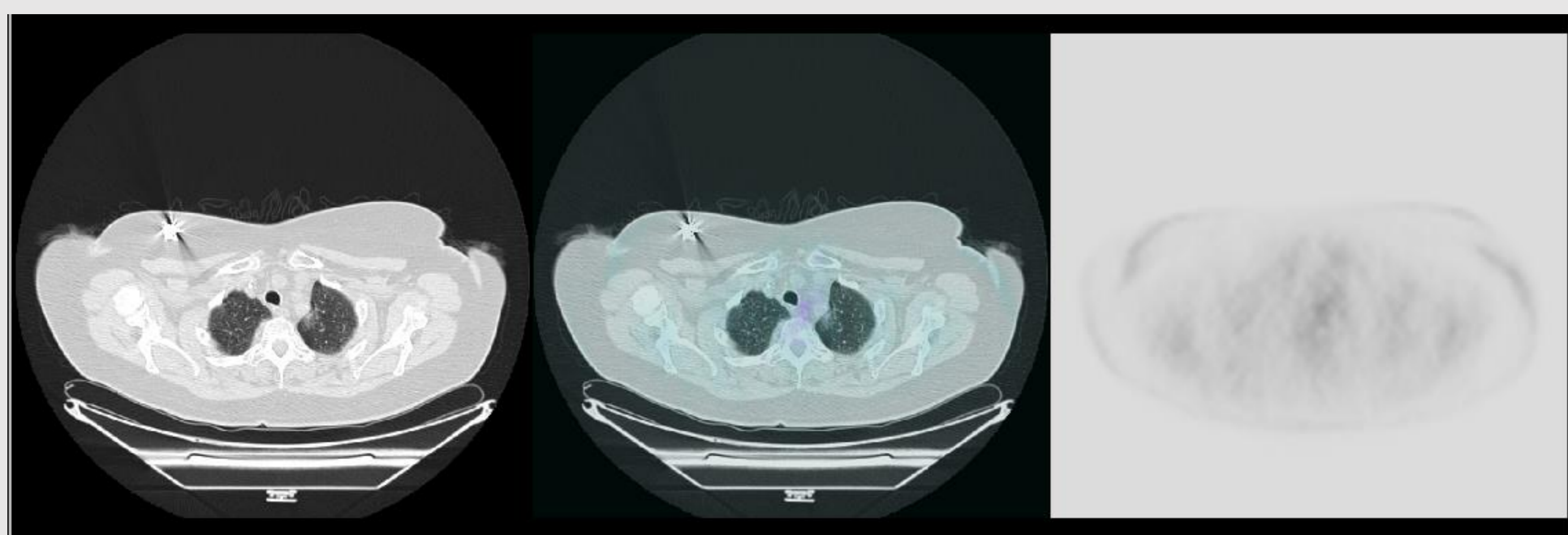
Se realiza screening molecular mediante FoundationOne sobre tejido tumoral dentro de estudio investigacional, detectándose alteraciones somáticas en **RNF43, SOX9 y MLH1**, con alta inestabilidad de microsatélites (**MSI-H**).

En TC de control de junio 2020, se evidencian adenopatías retroperitoneales de nueva aparición. Se amplía estudio con PET, que objetiva múltiples focos hipercaptantes a **nivel óseo, ganglionar, hepático y lesión nodular en mama derecha**. La biopsia mamaria es compatible con carcinoma ductal infiltrante con perfil luminal A estadio IIA (cT2cN0).

Tras revisar el caso en comité multidisciplinar, se asume el origen duodenal de las lesiones metastásicas dado el estadiaje inicial frente al diagnóstico reciente del tumor de mama localizado. Dada la aprobación como terapia agnóstica en tumores sólidos previamente tratados (1), en agosto de 2020 se consensua iniciar **pembrolizumab** previa aprobación de la solicitud a servicio de farmacia.



En PET de reevaluación tras 6 ciclos, se evidencia desaparición de todos los focos de captación patológica óseos, adenopáticos, así como de la lesión mamaria, compatible con **respuesta completa metabólica**, que persiste en último PET de reevaluación en octubre 2021, tras 14 ciclos de pembrolizumab. Actualmente continúa en tratamiento, sin evidencia de enfermedad maligna macroscópica.



DISCUSIÓN

Los tumores con dMMR tienen de 10-100 veces más mutaciones somáticas que, a su vez, generan un estímulo al sistema inmunológico generando más infiltrados linfocitarios peritumorales, hallazgos relacionados con mayor respuesta inhibidores de PDL1 (2,3).

KEYNOTE-158 y Le DT et al, mostraron el claro beneficio de pembrolizumab en tumores dMMR, con tasas de respuesta y de SLP del 40% y 78% respectivamente en CCR dMMR, frente al 0% y 11% en aquellos con reparación conservada, consiguiendo datos similares en el resto de tumores (1,4). Tras estos resultados, la FDA aprobó pembrolizumab para pacientes con tumores irresecables o metastásicos MSI-H/dMMR en tumores sólidos, independientemente de la localización o histología (5).

Hay controversia sobre la asociación entre cáncer de mama y SL. Algunos estudios encontraron un incremento del riesgo en portadores de mutación patogénica en PMS2; sin embargo, otros no han llegado a demostrar su correlación, revelando un riesgo similar a la población general (6,7).

Nuestra paciente consiguió respuesta metabólica completa tras 6 ciclos de pembrolizumab, respuesta que mantiene tras 1 año desde el inicio del tratamiento, corroborando en este caso la eficacia de inmunoterapia en pacientes con MSI-H/dMMR.