

INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES, ¿INFLUYE EL ORIGEN TUMORAL?

Fernando Leopoldo Tallafigo Moreno^{1,2}, Rocío Pérez Velasco¹, Carlos Torrado Martín¹, Esaú Javier Monescillo Calzado¹, Inmaculada Gallego Jiménez³.

¹ Médico Interno Residente de Oncología Médica – Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica, Radioterapia y Radiofísica. Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR). Sevilla. España. ²Correo: fernando.t.moreno@gmail.com.

³ Especialista en Oncología Médica - Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica, Radioterapia y Radiofísica. Hospital Universitario Virgen del Rocío (HUVR). Sevilla. España.

INTRODUCCIÓN

La inestabilidad de microsatélites (MSI) es el resultado de la disfunción de las proteínas reparadoras del DNA (dMMR). En tumores de vías biliares (VB), a diferencia de tumores colorrectales (CCR), el impacto y la elección del esquema terapéutico en pacientes con MSI no está bien definido.

CASO CLÍNICO

ANAMENESIS

Varón de 60 años:

Antecedentes personales: Síndrome de Lynch (mutación MSH2-6).

Durante su **seguimiento:**

2000: Diagnóstico de 2 adenocarcinomas síncronos de colon por lo que se somete a colectomía subtotal: pTis sobre pólipo veloso en colon descendente, pT3N0M0-V1-L1 en ángulo hepático. No necesidad de adyuvancia posterior.

2013: Reintervenido nuevamente por foco sugestivo de adenocarcinoma en la anastomosis, practicándose una resección anterior baja (pT0N0).

2019: Nefrectomía parcial izquierda por lesión quística compleja, diagnosticándose de carcinoma renal de células claras, G1.

2021: Encontrándose asintomático, en TAC de control se describe lesión focal en lóbulo hepático izquierdo.

EXPLORACIÓN

Performance status 0. Anodina.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

-RMN hepática: Lesión dependiente del conducto hepático izquierdo que infiltra rama portal ipsilateral, sugerente de colangiocarcinoma intrahepático.

DIAGNÓSTICO

Hemihepatectomía izquierda (Enero 2022), con hallazgo de adenocarcinoma pobremente diferenciado, pT1aN0M0-MSI-(MSH-2/6).

TRATAMIENTO Y SEGUIMIENTO

Tras no constatarse mutaciones en DPYD, se completaron 8 ciclos con capecitabina adyuvante 1250 mg/m², finalizando en Septiembre de 2022. Actualmente se encuentra libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

La MSI favorece la aparición de una amplia gama de tumores, marcando unas características particulares tanto a nivel pronóstico como terapéutico. De hecho, en CCR se ha descrito en un metaanálisis, que incluyó numerosos ensayos fase III con estadios II y III, que la MSI está asociada con un mejor pronóstico (1). Por este motivo, en las últimas guías, para estadios II de riesgo intermedio MSI no es necesaria la adyuvancia, tal y como ocurre en el caso expuesto. Además, esta característica confiere a la célula resistencia a los daños producidos por las fluoropirimidinas; por lo que en el caso de que se requiriese un tratamiento complementario, sería necesario asociar oxaliplatino, cuyo daño al DNA, formando puentes intra-intercatenarios, no es reconocido por el sistema MMR (1). Sin embargo, no existe evidencia de resistencia a fluoropirimidinas en colangiocarcinomas MSI. De hecho, el *standard of care* (SOC) actual para colangiocarcinomas resecaados, independientemente de MMR, es el tratamiento adyuvante según el esquema BILCAP (2), como el que recibió el paciente del caso clínico descrito.

Por otro lado, aunque actualmente se encuentre libre de enfermedad, no existe evidencia de que los tumores de VB resecaados con dMMR tengan mejor pronóstico, tal y como ocurre en CCR. De hecho, la tasa de recidiva según la literatura es muy alta (>50%) (2); por lo que, en este caso, si recidiva, frente al esquema tradicional de 1^aL cisplatino-gemcitabina (EC ABC02, fase III, OS 11.7 meses), dado los datos recientemente publicados en ESMO 2022, se abre la puerta a posicionarse como nueva 1^aL a cisplatino-gemcitabina-durvalumab (EC TOPAZ, fase III, OS 12.9 meses) (3). Probablemente, aunque no detallan el porcentaje de pacientes con dMMR, al asociar inmunoterapia, los resultados sean mejores en pacientes MSI.

Asimismo, para colangiocarcinomas MSI existe aprobación de pembrolizumab en 2^aL, dado los prometedores datos del EC Keynote-158 (fase II, cohorte colangiocarcinomas, OS 24.3 meses) (4). Quizá, dado los buenos resultados de este último ensayo, sería interesante analizar si para colangiocarcinomas MSI metastásicos, podría ser también la inmunoterapia el nuevo SOC en 1^aL frente a la quimioterapia, tal y como ocurre en CCR metastásicos MSI (EC Keynote-177) (5).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gelibert A, Caponnetto S, Urbano F, Emiliani A, Scagnoli S, Sirgiovanni G, et al. Adjuvant chemotherapy in resected colon cancer: When, how and how long? *Surg Oncol*. 2019; 30: 100-7.
2. Lamarca A, Edeline J, Goyal L. Hoy I treat biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2022; 7 (1):100378.
3. Oh DY, He AR, Qin S, Chen LT, Okusaka T, Vogel A, et al. Durvalumab plus gemcitabine and cisplatin in advanced biliary tract cancer. *NEJM*. 2022; 1 (8).
4. Marabelle A, Le D, Ascierto P, Di Giacomo AM, De Jesus Acosta A, Delor JP, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorrectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: results from the phase II Keynote-158 study. *J Clin Oncol*. 2019; 38 (1): 1-10.
5. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *NEJM*. 2020; 383: 2207-18.