

TÍTULO: COMPLICACIÓN POCO FRECUENTE, RESPUESTA PERSISTENTE.

AUTORES: Natalia López Zurita, Carla Climent Vicente, Sandra Soriano Sanchez, Pablo Villacé Gallego, Ismael Macías Declara
Parc Taulí Hospital Universitario (Sabadell)

INTRODUCCIÓN:

En tumores digestivos, el beneficio de la inmunoterapia se ha probado en pacientes con inestabilidad de microsatélites y en tumores esofagogástricos. El papel en cáncer colorrectal sin inestabilidad de microsatélites (MSS) está todavía por determinar. La toxicidad por inmunoterapia normalmente es manejable ambulatoriamente. Sin embargo, pueden darse complicaciones potencialmente mortales.

DESCRIPCIÓN:

Historia clínica

Varón de 71 años, diagnóstico en marzo de 2022: **adenocarcinoma de recto cT3N+M0** (Imagen 1). MSS.

Inicia quimioterapia **FOLFOX + durvalumab** neoadyuvante dentro de ensayo clínico.

Tras primer ciclo(C), artralgias grado (G) 1, toxicidad cutánea G1 y elevación de TSH.

C 3 y 4 con esquema FOLFOX sin inmunoterapia.

Previo al C5, transaminitis G3 + debilidad, mialgias, disnea, disfagia y disfonía. Se decide nuevo ingreso para estudio.

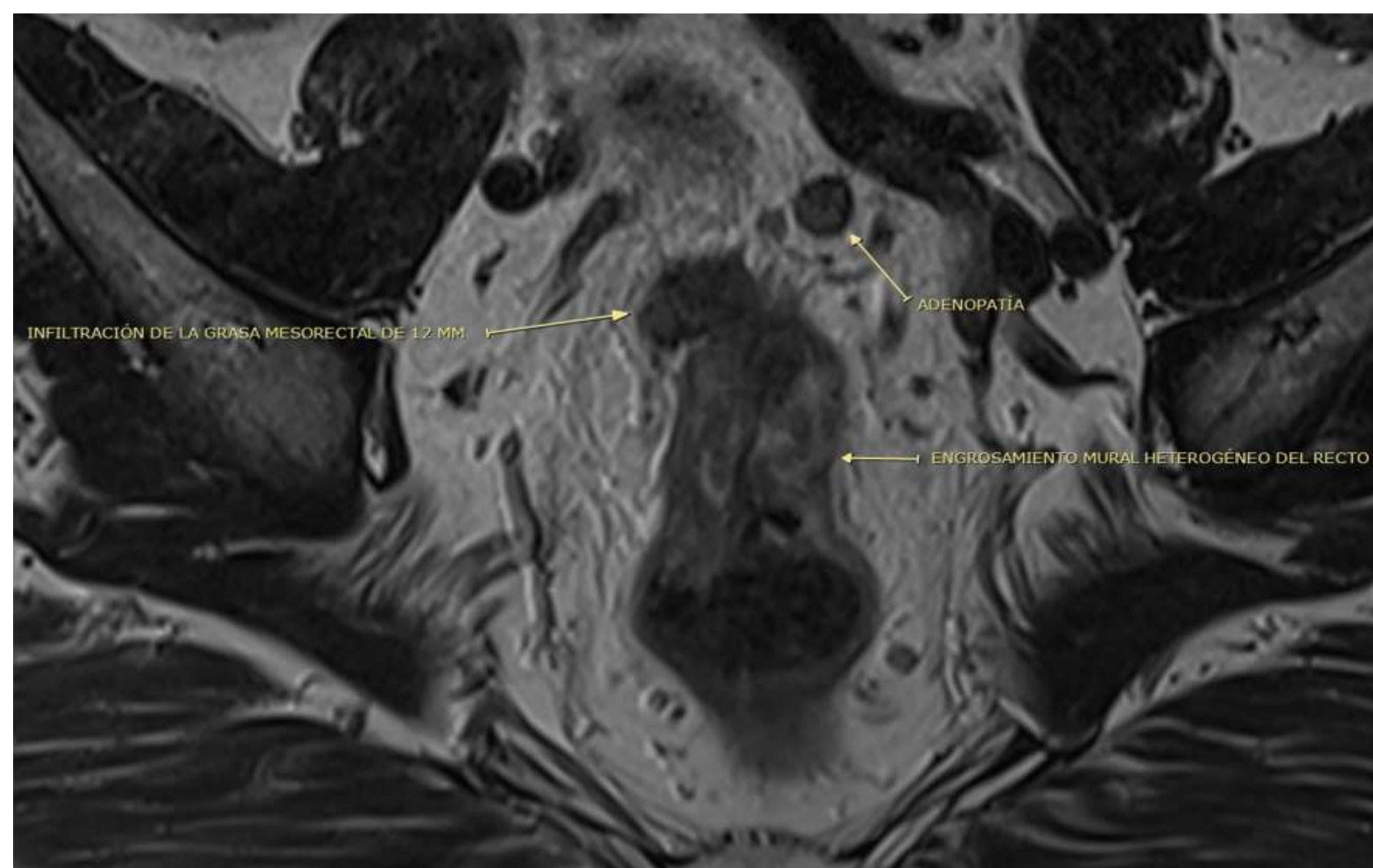


Imagen 1: Resonancia magnética rectal al diagnóstico en Marzo/22



Imagen 2: Neumonitis por inmunoterapia.

Exploración física:

Disartria + disfonía. Debilidad cervical + proximal de extremidades. Empeora con maniobras de fatigabilidad.

Exploraciones complementarias:

- Analítica con GOT 250U/L, GPT 157U/L, CKs 3546 U/L y troponinas 1442 ng/L.

- TC tórax-abdominal: Importante disminución del engrosamiento mural a nivel del recto y de los ganglios loco-regionales. Infiltrados en vidrio esmerilado subpleurales sugestivos de toxicidad (Imagen 2).

- Pruebas de autoinmunidad con anticuerpos anti-PM-scl (**síndrome overlap polimiositis**) y Ac antitiroglobulina positivos.

- Ecografía hepática, Ecocardiografía, resonancia cardíaca y Electromiograma normales.

Diagnóstico, tratamiento y evolución:

Toxicodermia, tiroiditis, miocarditis, síndrome overlap polimiositis-miastenia gravis, neumonitis y hepatitis inmunomediadas. Reinicia MTP a 1mg/Kg + piridostigmina e Inmunoglobulinas a 0.4mg/Kg/d por 5 días cada 3 semanas.

Evolución tórpida (Tabla 1) se inicia micofenolato, a 360mg/12h con progresivo aumento hasta 720mg/12h. Empeoramiento de la clínica bulbar. Ingresa en UCI requiriendo IOT. Continúa tratamiento corticoide, inmunoglobulinas, micofenolato y piridostigmina. Progresiva mejoría (gráficas 1 y 2). El 22/08/22 es dado de alta de la UCI.

Resonancia magnética rectal (06/09/22, al alta hospitalaria): disminución de la afectación en profundidad, de más del 50%, actualmente 5 mm, previa de 12 (Imagen3)

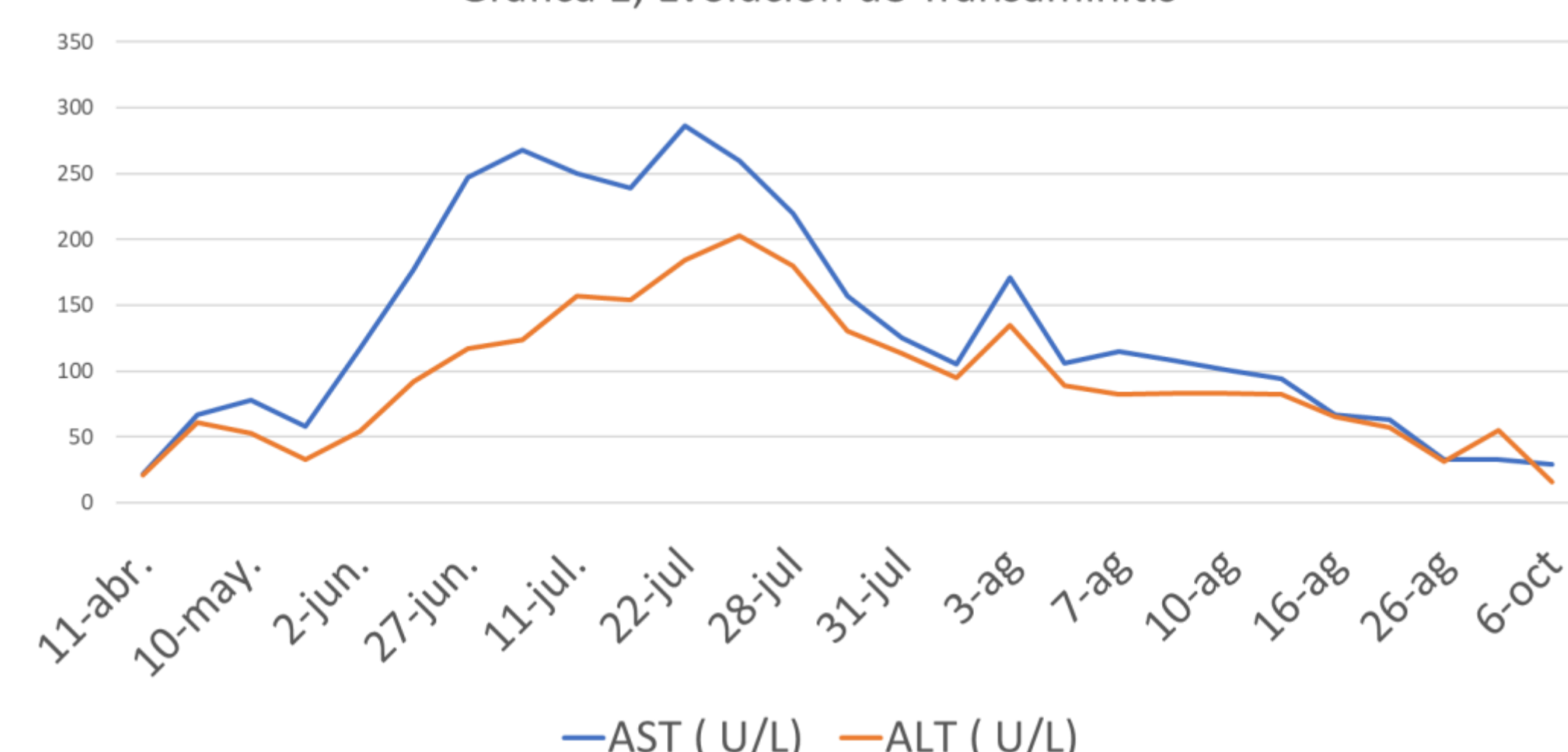
Ha completado tratamiento con radioterapia esquema 5x5. Actualmente, pendiente de cirugía y con la toxicidad resuelta.



PARÁMETRO	Ciclos 2-3	1er Ingreso	Visitas previas a C5	2º Ingreso	DURANTE EL INGRESO	Ingreso en UCI	Alta de UCI	Alta de planta	Último control
AST (U/L)	N	N	117→177→247	235	242→239→249→281→253→286→260→220	125→105→171→122→108→93→67	63	N	N
ALT(U/L)	N	N	54→93→117	150	154→154→152→171→160→184→203→180	113→95→135→107→83→80→65	57	N	N
TSH (μU/ml)	17,60	15,70	12,5→22,3→12,8	N	N	17,6→10,8	N	N	N
CKs (U/L)	X	x	x	2178	2712→2444→2156→2746→2177→2489→1930→1396	1442→1083→770→845→759→520	297	N	N
T. Us (ng/L)	x	x	x	1442	2483→873→1936→2387→1591→1580→1838→935	1256→1082→830→714→660	479	223	153

Tabla 1; Evolución de las alteraciones de los parámetros analíticos en el tiempo y en relación al tratamiento administrado; MTP; metilprednisolona, Igs; Inmunoglobulinas, UCI; Unidad de cuidados intensivos, AST; aspartato amino transferasa, ALT; alanino aminotransferasa, TSH; tirotrópina, Cks; creatin-kinasa, T.us; troponina ultra sensible. N; Normal. X; Valor no determinado.

Gráfica 1; Evolución de Transaminitis



Gráfica 2: Evolución Cks y Troponinas

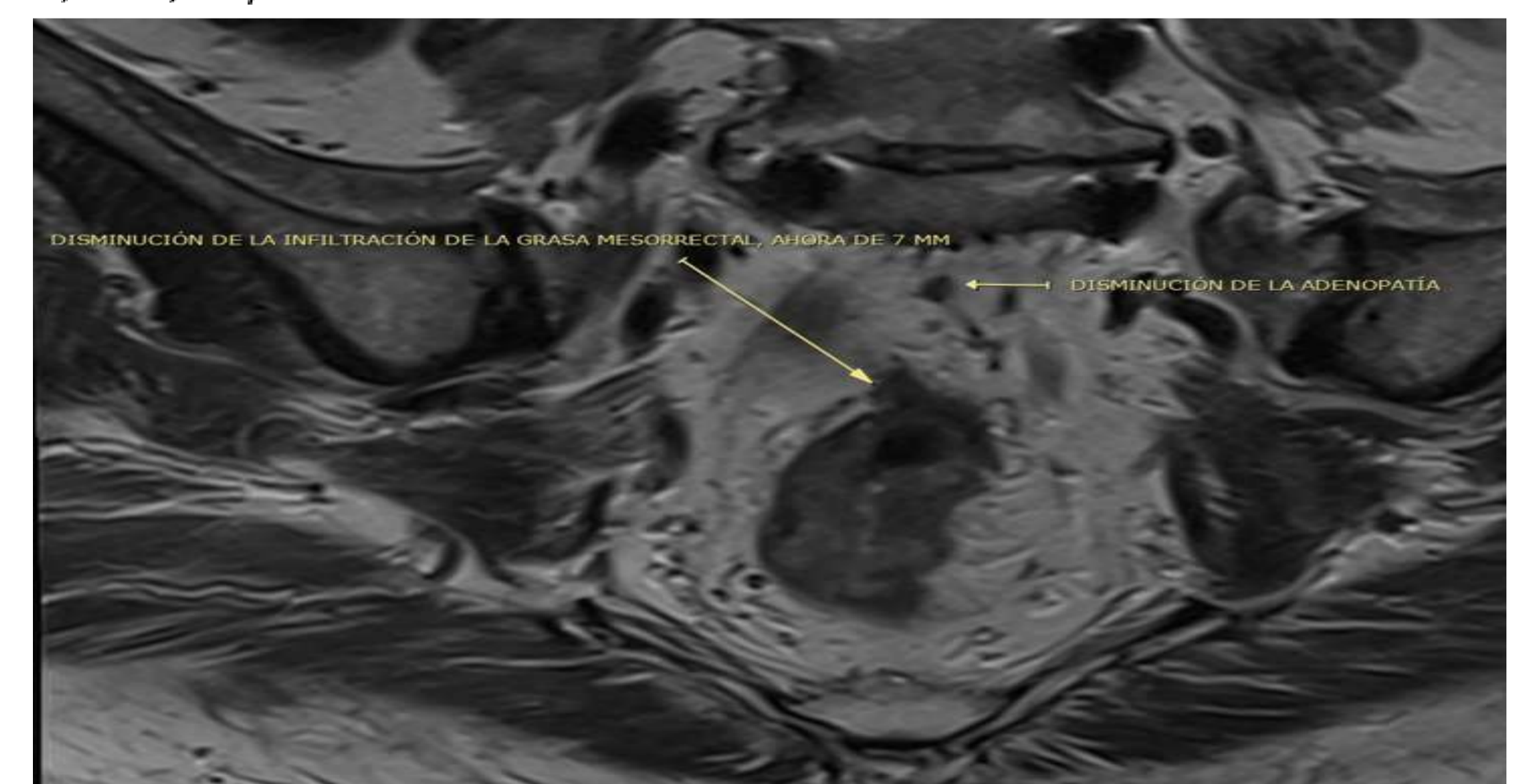
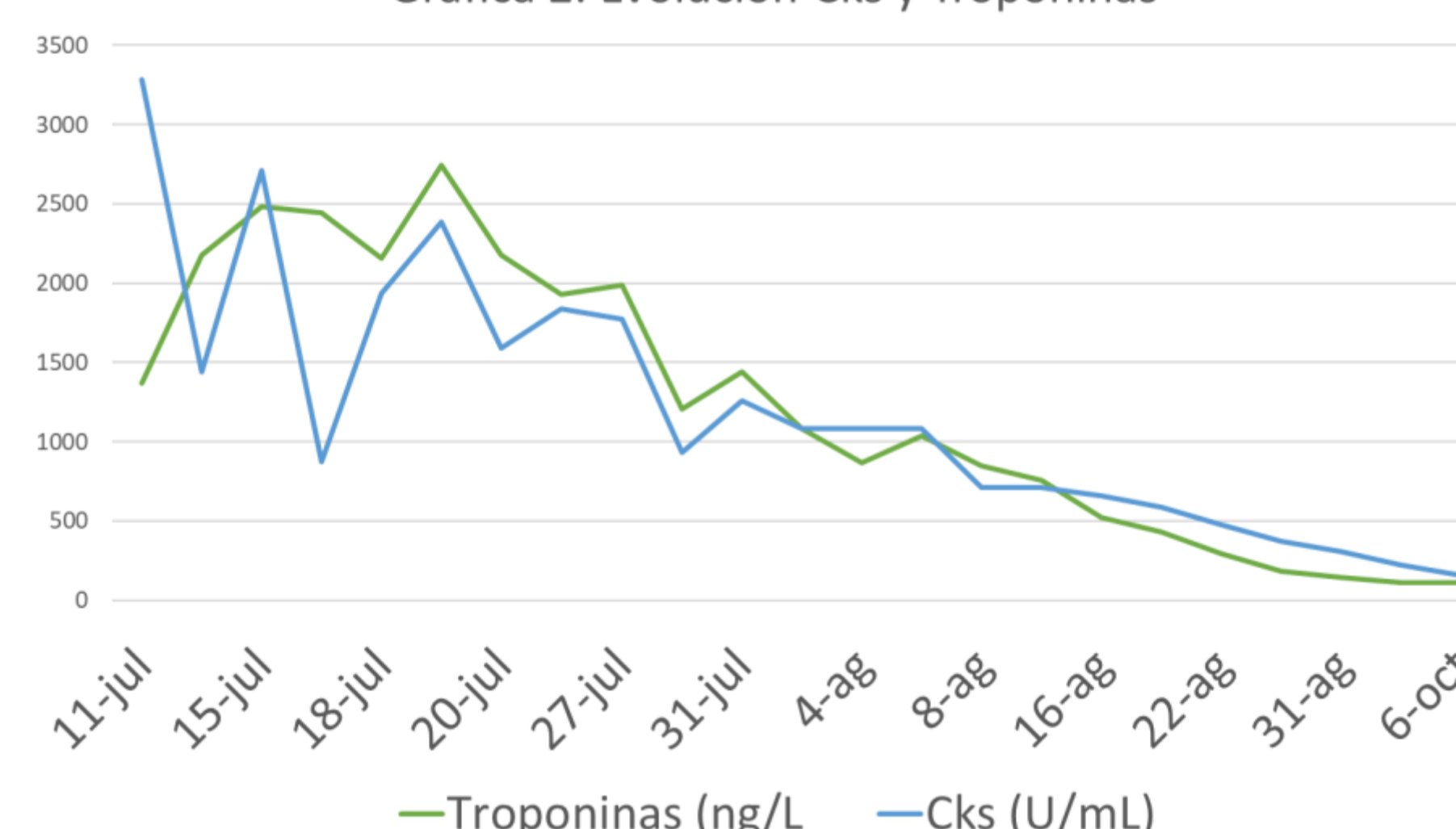


Imagen 3: Resonancia magnética rectal al alta en Septiembre/22

DISCUSIÓN.

- El uso de inmunoterapia en cáncer colorrectal MSS es controvertido. Estos tumores son menos inmunógenos que otros en los que su uso está ampliamente aceptado.
- Han cobrado relevancia conceptos relacionados con el microambiente tumoral que podrían favorecer la respuesta a inmunoterapia (Tumor Mutational Burden o inmunoscore).
- Algunas hipótesis defienden que la combinación de quimioterapia con radioterapia induce liberación de neoantígenos que estimularían el reclutamiento inmune y la respuesta a inmunoterapia. Los resultados publicados en ASCO 2022 del estudio NSBP FR-2 sugieren que esta combinación podría aumentar la respuesta tumoral.
- A pesar de la buena tolerancia a inmunoterapia, la tasa de efectos secundarios graves es aproximadamente de un 5%.La incidencia del síndrome overlap polimiositis-miastenia está en torno al 0,5%. Familiarizarnos con el uso de inmunosupresores y un tratamiento multidisciplinar es necesario
- Algunos estudios sugieren que la toxicidad G3-4 se asocia a mayor respuesta o duración de esta.

BIBLIOGRAFÍA.

- Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil B, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Elez E, Al-Batran SE, Boland PM, Crocenzi T, Atreya CE, Cui Y, Dai T, Marinello P, Diaz LA Jr, André T. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):11-19. doi: 10.1200/JCO.19.02107. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31725351; PMCID: PMC7031958.
- Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, Choy EH, Benesova K, Radstake TRDJ, Cope AP, Lambotte O, Gottenberg JE, Allenbach Y, Visser M, Rusthoven C, Thomassen L, Jamal S, Marabelle A, Larkin J, Haanen JBAG, Calabrese LH, Mariette X, Schaeferbeke T. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. Ann Rheum Dis. 2021 Jan;80(1):36-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217139. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32327425; PMCID: PMC7788064.
- Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, Walsh LA, Postow MA, Wong P, Ho TS, Hollmann TJ, Bruggeman C, Kannan K, Li Y, Elipenahli C, Liu C, Harbison CT, Wang L, Ribas A, Wolchok JD, Chan TA. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. N Engl J Med. 2014 Dec 4;371(23):2189-2199. doi: 10.1056/NEJMoa1406498. Epub 2014 Nov 19. Erratum in: N Engl J Med. 2018 Nov 29;379(22):2185. PMID: 25409260; PMCID: PMC4315319.
- Guezour N, Soussi G, Brosseau S, Abbar B, Naltet C, Vauchier C, Poté N, Hachon L, Namour C, Khalil A, Trédaniel J, Zalzman G, Gounant V. Grade 3-4 Immune-Related Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Are Correlated with Better Outcome: A Real-Life Observational Study. Cancers (Basel). 2022 Aug 11;14(16):3878. doi: 10.3390/cancers14163878. PMID: 36010872; PMCID: PMC9405595.