

AMPULOMA DE TIPO PANCREATOBILIAR CON INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES: TRATAMIENTO CON PEMBROLIZUMAB EN USO COMPASIVO

Elisabet Bujóns Buscarons¹, Josep Sabaté Ortega¹, Lucía Llavata Martí¹, Raquel Guardado Sánchez², Adelaida García Velasco²
(¹Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, Girona; ²ICO Girona)

INTRODUCCIÓN

Los tumores ampulares, sean de origen pancreatobiliar o intestinal, tienen mejor pronóstico que las neoplasias malignas periampulares de origen pancreático o biliar, sobre todo en estadios precoces que permiten la cirugía radical. Tienen tasas de reseccabilidad más altas, por lo que las tasas de supervivencia a los cinco años son del 30-50% en pacientes sin afectación ganglionar. Sin embargo, en caso de presentar infiltración de ganglios, menos del 10% están vivos a los dos años, igual que en carcinomas ampulares con debut metastásico. Es importante dar con el tratamiento óptimo en este subtipo de pacientes, aparentemente con tumores comparativamente favorables, y las terapias dirigidas o la inmunoterapia abren un abanico terapéutico muy esperanzador.

CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 56 años, alérgica a la penicilina, exfumadora. Antecedentes médicos de acalasia, diagnosticada en febrero de 2021 de **adenocarcinoma moderadamente diferenciado intraampular de tipo pancreatobiliar** localmente avanzado, estadio IIB.

Duodenopancreatectomía cefálica → **pT2 pN1 (3/10) cM0**.
Cirugía R0.

Quimioterapia adyuvante según esquema FOLFIRINOX (Ac folínico, Oxaliplatino, Irinotecan y 5-FU) durante 4 meses

Quimioradioterapia concomitante con Capecitabina

Intervalo libre enfermedad 3 meses → **Recidiva hepática**

VALORACIÓN

Recidiva hepática con intervalo libre de enfermedad de 3 meses de ampuloma con histología de adenocarcinoma de origen pancreatobiliar **con inestabilidad de microsátélites** diagnosticada mediante NGS en muestra tumoral.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Inicialmente se decidió iniciar tratamiento convencional con quimioterapia basada en platinos. Después del primer ciclo la paciente presentó neutropenia g4 febril con sepsis secundaria a infección de port-a-cath que requirió ingreso hospitalario, retirada de port-a-cath y antibioterapia de amplio espectro.

Dada la mala tolerancia a la quimioterapia y la posibilidad de recibir Pembrolizumab por uso compasivo y teniendo en cuenta los buenos resultados de KEYNOTE-158¹ para colangiocarcinomas con tasas de respuesta del 40% y 18% en adenocarcinomas de páncreas, se optó por solicitar Pembrolizumab por uso compasivo, autorizándose en la Comisión de farmacia.

La paciente inició tratamiento con Pembrolizumab 2mg/kg cada 21 días con buena tolerancia. Después de 12 ciclos, la paciente sigue en respuesta parcial y sin efectos secundarios graves.



Enero 2022: Recidiva hepática con 3 lesiones hepáticas



Septiembre 2022: Respuesta parcial mantenida con desaparición de una M1 hepática y estabilidad de las otras lesiones.

DISCUSIÓN

Gracias a estudios como KEYNOTE-158¹ se ha demostrado la eficacia de la inmunoterapia en pacientes con inestabilidad de microsátélites, y las guías de ASCO² ya recomiendan su determinación rutinaria en pacientes con tumores de páncreas metastásicos, junto con mutaciones BRCA, y alteraciones de TRK, para seleccionar a los candidatos a terapias dirigidas como Pembrolizumab, ya sea dentro de ensayo clínico o en la práctica asistencial por uso compasivo³⁻⁵.

En el caso de nuestra paciente, que además de presentar una toxicidad excesiva al tratamiento convencional y una complicación grave, tuvo un intervalo libre de enfermedad muy breve, era incluso más necesario poder ofrecer una alternativa diferente a la quimioterapia, que impactara menos en su calidad de vida y permitiese un buen control de la enfermedad. Se obtuvo una buena respuesta al fármaco, que cuadra con la diferenciación pancreatobiliar del ampuloma. En el futuro, sería conveniente realizar más estudios en este subgrupo de pacientes para valorar las tasas de respuesta pertinentes y así justificar la búsqueda de inestabilidad de pacientes, no recogida en todas las guías de práctica asistencial del manejo de los tumores de vías biliares y pancreáticas metastásicos.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghorri R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. **Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study.** J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):1-10. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.
- 2) Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, Conroy T, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, Lau MW, Johnson T, Krishnamurthi S, Moravek C, O'Reilly EM, Philip PA, Pant S, Shah MA, Sahai V, Uronis HE, Zaidi N, Laheru D. **Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update.** J Clin Oncol. 2020 Aug 5;JCO2001364. doi: 10.1200/JCO.20.01364. Epub ahead of print. PMID: 32755482
- 3) Kubo S, Nagano H, Tsujie M, Seo S, Gotoh K, Wada H, Nakashima S, Ioka T. **Microsatellite instability in patients with hepato-biliary-pancreatic malignancies in clinical practice (KHBO 1903).** Int J Clin Oncol. 2022 Aug;27(8):1340-1347. doi: 10.1007/s10147-022-02187-9. Epub 2022 Jun 19. PMID: 35718824.
- 4) Kai Y, Ikezawa K, Takada R, Daiku K, Maeda S, Abe Y, Yamai T, Fukutake N, Nakabori T, Uehara H, Nagata S, Wada H, Ohkawa K. **Success rate of microsatellite instability examination and complete response with pembrolizumab in biliary tract cancer.** JGH Open. 2021 May 21;5(6):712-716. doi: 10.1002/jgh3.12576. PMID: 34124390; PMCID: PMC8171157.
- 5) Eso Y, Shimizu T, Takeda H, Takai A, Marusawa H. **Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers.** J Gastroenterol. 2020 Jan;55(1):15-26. doi: 10.1007/s00535-019-01620-7. Epub 2019 Sep 7. PMID: 31494725; PMCID: PMC6942585.