

HIPERPROGRESIÓN CON INMUNOTERAPIA, ¿REALIDAD O MITO?

María C. Garijo¹, Jonnathan Roldán¹, Daniel Morchón¹, Emilio Fonseca¹, Belén Cigarra¹.

1. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).

INTRODUCCIÓN:

La inmunoterapia ha supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer de colon metastásico (CCRm) con déficit de expresión de proteínas reparadoras (dMMR) o inestabilidad de microsatélites (MSI). Sin embargo, existen algunos aspectos que desconocemos como cuáles son los pacientes que más se benefician o el tipo de respuesta desarrollada. Presentamos el caso de una paciente con CCRm y síndrome de Lynch, que presenta hiperprogresión tumoral con inmunoterapia.

CASO CLÍNICO:

Paciente mujer de 69 años, con antecedentes personales de interés de *diabetes mellitus*, hipertensión arterial y dislipemia.

Como antecedentes oncológicos, fue diagnosticada en 2009 de un adenocarcinoma endometriode estadio-I, resecado mediante histerectomía y doble anexectomía, con seguimiento posterior. En octubre-2014 fue intervenida mediante resección anterior de recto, siendo diagnosticada de adenocarcinoma de colon izquierdo estadio II (pT4N0Pn1L0V0), con expresión conservada de proteínas reparadoras (pMMR). Inició Capecitabina adyuvante, suspendida tras cinco ciclos por un tromboembolismo pulmonar (TEP), con seguimiento posterior.

Fue derivada a la Unidad de Consejo Genético, encontrando la mutación en MSH6 c.2680C>T (exón 4) y siendo diagnosticada de Síndrome de Lynch.

En febrero-2017, presenta recidiva de la enfermedad a nivel hepático, que es resecada e inicia tratamiento con Capecitabina-Oxaliplatino durante 6 meses. Mantiene seguimiento con revisiones normales hasta mayo-2019, con aparición de enfermedad pulmonar. Se realiza estudio molecular de RAS y BRAF, resultando NRAS mutado (Q61R). Comienza tratamiento con Irinotecán-Bevacizumab, con enfermedad estable, hasta marzo-2022 cuando se suspende Bevacizumab por nuevo TEP. En junio-2022, presenta nueva progresión pulmonar, iniciando tratamiento con Pembrolizumab.

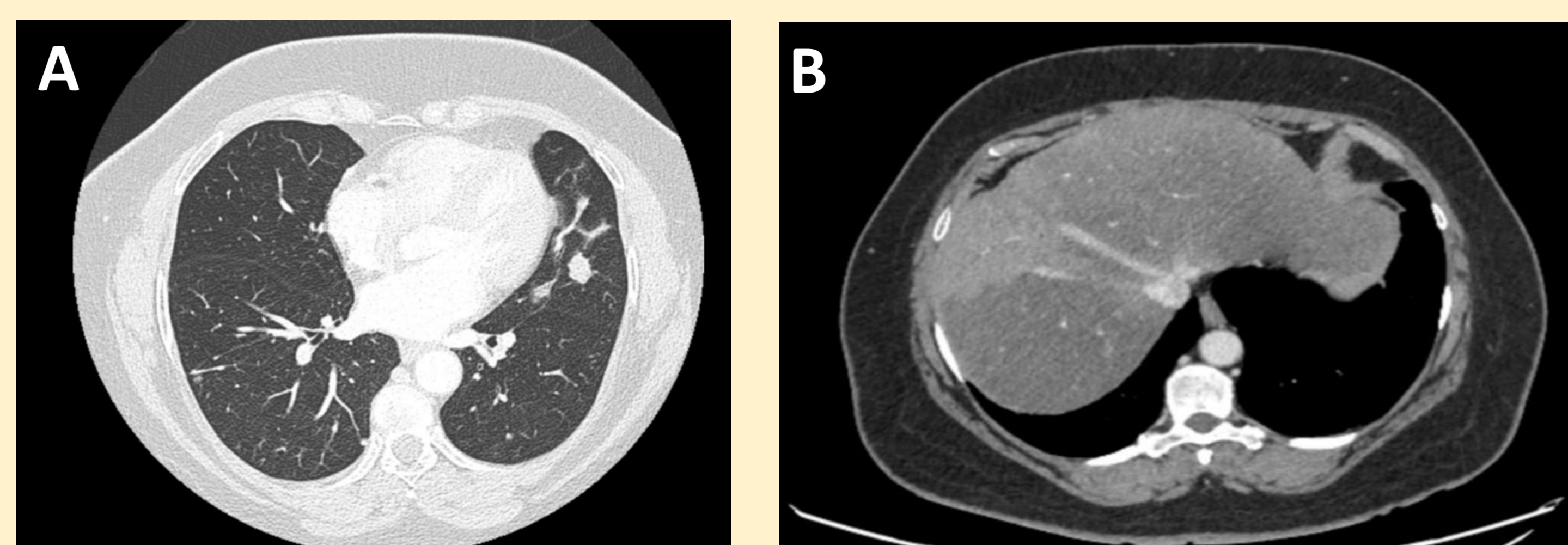


Imagen 1: Cortes axiales de TC realizado en junio-2022 que muestra la enfermedad pulmonar (A) y los cambios postquirúrgicos en parénquima hepático (B) previos al inicio de inmunoterapia.

Tras dos ciclos, la paciente acude a Urgencias, por fiebre, abdominalgia y diarrea. En la exploración física presentaba un abdomen distendido, con ruidos hidroaéreos aumentados y dolor a la palpación. En la analítica destacaba elevación de PCR, sin otras alteraciones. Ante la sospecha de un proceso inflamatorio/infeccioso y tras visualizar dilatación de asas intestinales en la radiografía, se solicita un TC abdominal urgente que descarta complicaciones y muestra progresión hepática. Tras la administración de antibioterapia, antitérmicos y reajuste de analgesia, la paciente evoluciona favorablemente, y se decide seguimiento en consultas externas de Oncología. En un TC tóraco-abdomino-pélvico reglado, se confirma la hiperprogresión hepática y también pulmonar.

En septiembre-2022 se solicita estudio mutacional de NTRK y HER2, que resulta sin alteraciones y comienza Capecitabina con posterior adición de Oxaliplatino, con buena tolerancia, que mantiene en el momento actual.

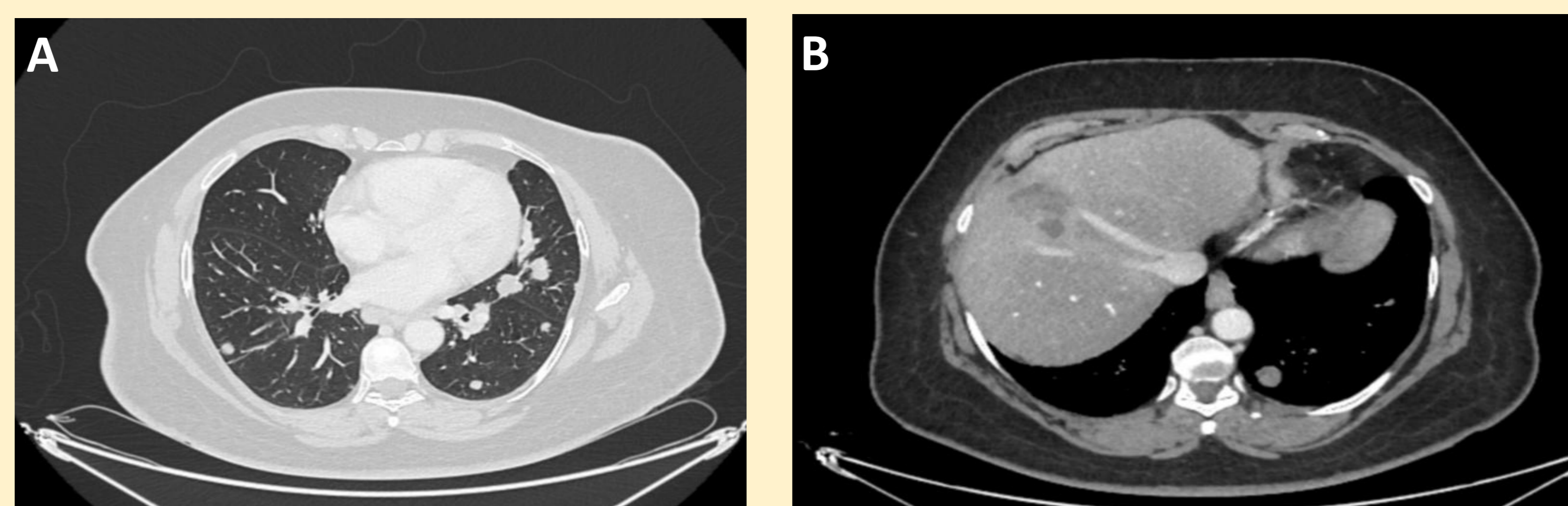


Imagen 2: Cortes axiales de TC realizado en septiembre-2022 que muestra la progresión de la afectación pulmonar (A) y hepática (B) durante el tratamiento con Pembrolizumab.

DISCUSIÓN:

La inmunoterapia en tumores con dMMR/MSI, incluido el CCRm, ha demostrado su superioridad frente a la quimioterapia, en términos de eficacia, seguridad y mantenimiento de la respuesta. Sin embargo, un grupo de pacientes no se beneficiará de dicho tratamiento y presentará una rápida progresión de la enfermedad, conocida como hiperprogresión¹.

No existe un consenso para definir este concepto, por lo que tampoco es posible establecer su frecuencia. Diversos estudios han intentado caracterizar los mecanismos fisiopatológicos que la generan, con resultados contradictorios por la falta de uniformidad. Tampoco ha sido posible identificar biomarcadores que diferencien a aquellos pacientes en los que la inmunoterapia pueda tener un efecto deletéreo².

En el estudio KeyNote-177, se comprobó el beneficio del empleo de inmunoterapia en pacientes con CCRm dMMR/MSI frente a quimioterapia. Lo llamativo de este estudio, es que, a pesar de que en el grupo de Pembrolizumab, se obtenían mejores resultados en términos de eficacia (supervivencia libre de progresión (SLP), supervivencia global y tasa de respuesta), casi un 30% de pacientes presentaban como mejor respuesta progresión, y existía un cruce inicial en las curvas de SLP^{3,4}. En este grupo es donde englobaríamos nuestro caso, donde es fundamental continuar investigando con la búsqueda de biomarcadores que permitan identificar a los pacientes que no se van a beneficiar de esta estrategia terapéutica, planteando alternativas para conseguir mejores resultados.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Frelaut M, Le Tourneau C, Borcoman E. Hyperprogression under Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2674.
2. Frelaut M, du Rusquec P, de Moura A, Le Tourneau C, Borcoman E. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. *BioDrugs.* 2020;34(4):463-76.
3. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207-18.
4. Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):659-70.