

# INMUNOTERAPIA DEFINITIVA EN CARCINOMATOSIS PERITONEAL DE ORIGEN COLORRECTAL.

30 SIMPOSIO INTERNACIONAL TTD  
15 Y 16 DE DICIEMBRE DE 2022

Dra. Noelia Suárez Rodríguez<sup>1</sup>. Dra. Asia Ferrández Arias<sup>1</sup>. Dra. María Isabel Pamies Ramón<sup>1</sup>.  
Dr. Miguel Borregón Rivilla<sup>1</sup>. Dr. Javier Gallego Plazas<sup>1</sup>.

1. Hospital General Universitario de Elche

## INTRODUCCIÓN

Nos encontramos ante la época de la Medicina de precisión gracias al avance en el conocimiento del cáncer de colon y el desarrollo de la biología molecular. Presentamos un caso clínico de una paciente con **adenocarcinoma de colon metastásico MSI-H**.

### Imagen 1. Tomografía axial computarizada.

Estudio de extensión, marzo de 2021. Engrosamiento parietal irregular con realce del ciego con una extensión aproximada de 4-5cm, compatible con neoplasia, que infiltra la grasa en vecindad, sin poder descartar afectación de la válvula ileocecal e íleon terminal distal.



## CASO CLÍNICO

→ Mujer de 70 años

→ Sin antecedentes personales o familiares de interés

→ Consulta en Atención Primaria por estreñimiento y dolor abdominal de 3 meses de evolución.

→ Ante alteración en hábito intestinal, se solicita colonoscopia

en la que se objetiva una lesión que afecta al 90% de la circunferencia con diagnóstico histopatológico compatible con adenocarcinoma bien diferenciado de colon con pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 por inmunohistoquímica.

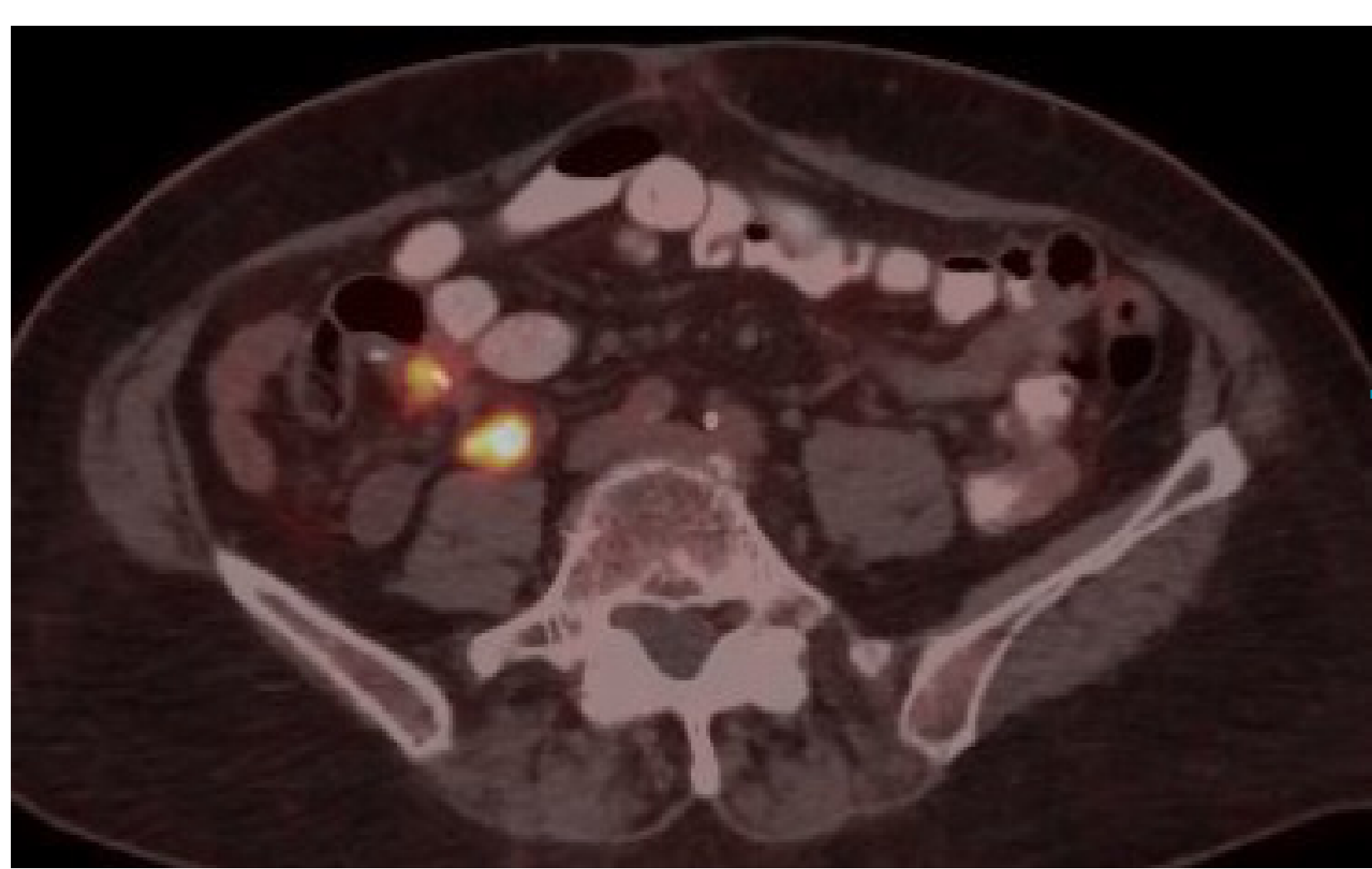
→ Se completa el estudio de extensión con un TAC en el que destaca la lesión primaria y tres adenopatías en el meso (**Imagen 1**).



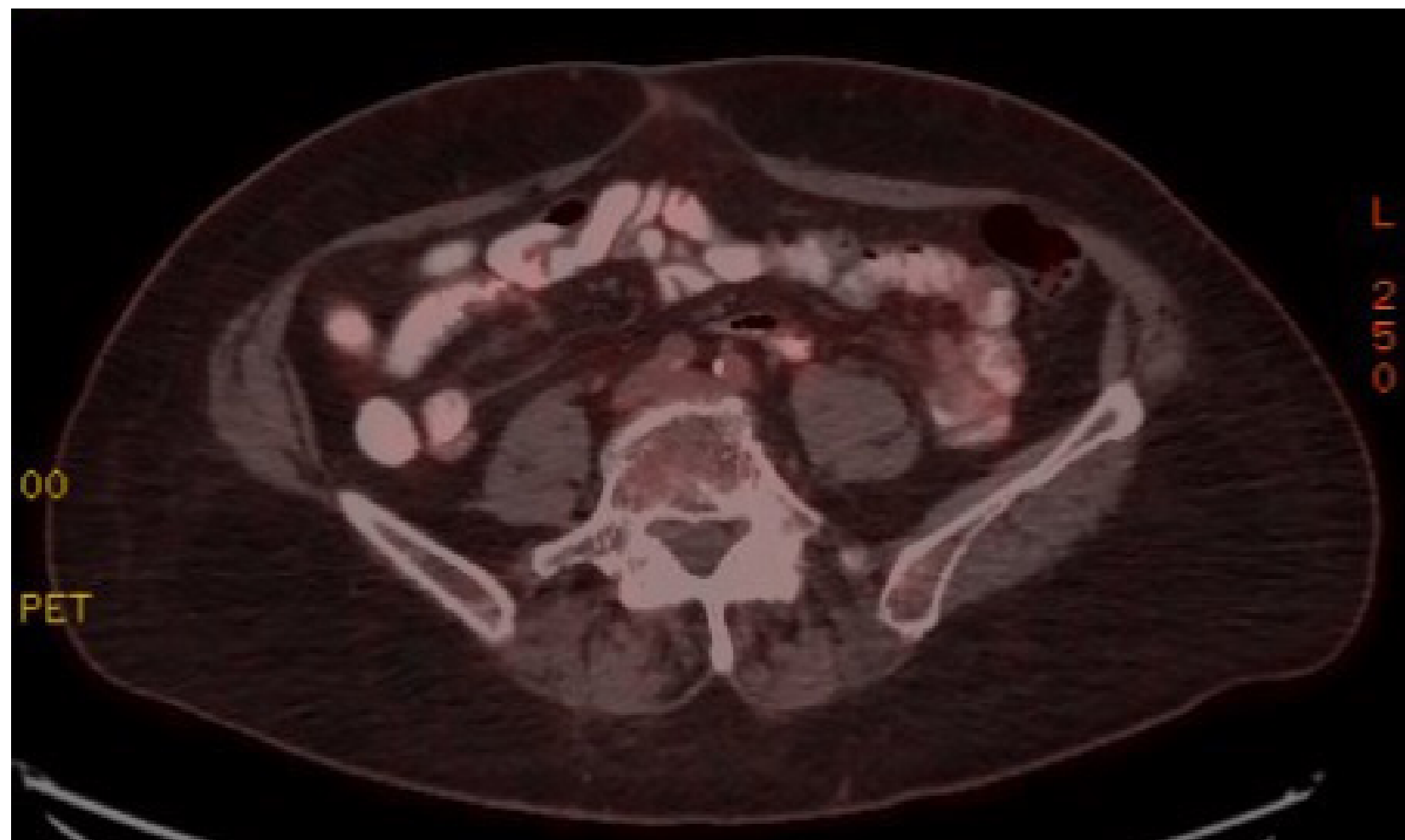
**Imagen 2.** Tomografía axial computarizada de intervalo, septiembre de 2021. Hemicolecotomía derecha con anastomosis lateral ileocólica sin signos de recidiva local o a distancia.



**Imagen 3.** Tomografía axial computarizada post-adyuvancia, noviembre de 2021. En relativa vecindad de la anastomosis se visualizan 2 lesiones nodulares (1,3 y 1,7cm) sugestivas de implantes que podrían considerarse recidiva locorregional.



**Imagen 4.** Tomografía por emisión de positrones (PET-TAC), noviembre de 2021. Lesiones nodulares hipermetabólicas sugestivas de implantes de 18 x 17mm con SUV 12.88 g/mL. Foco hipermetabólico sobre clips quirúrgicos en colon derecho (SUV 8.82 g/mk) con sospecha de recidiva.



**Imagen 5.** Tomografía por emisión de positrones (PET-TAC) tras tercer ciclo de tratamiento con pembrolizumab, marzo de 2022. Respuesta completa metabólica.

→ Se realiza estudio de metabolismo de fluoropirimidinas sin mutaciones y se remite a la Unidad de Consejo Genético que confirma pérdida de expresión somática.

→ Se interviene en abril de 2021 de hemicolecotomía derecha laparoscópica (resección R0) e inicia tratamiento con intención adyuvante según esquema CAPOX.

→ Se realiza TAC de intervalo (**Imagen 2**) sin evidencia de recaída, pero en TAC postadyuvancia (**Imagen 3**) se objetiva probable recaída locorregional y peritoneal, confirmada por PET-TAC (**Imagen 4**).

→ Ante paciente con cáncer de colon estadio IV MSI-H, se solicita aprobación de uso de **Pembrolizumab en primera línea** que inicia en enero de 2022.

→ Tras tercer ciclo la paciente presenta respuesta completa metabólica por PET-TAC (**Imagen 5**) por lo que se comenta en Comité de Tumores digestivos decidiéndose realización de laparoscopia exploradora (con intención de descartar enfermedad residual o resecabilidad en caso de persistencia) que confirma respuesta completa (**Imagen 5**).

→ La paciente continúa seguimiento y tratamiento con Pembrolizumab hasta la fecha.

## DISCUSIÓN

Ante un nuevo diagnóstico de cáncer de colon, lo primero a establecer es el alcance de enfermedad y el estadio de la misma según lo establecido en base a la clasificación TNM<sup>1</sup>. Pero a medida que ha aumentado el aprendizaje sobre las características de esta patología, es cada vez más evidente que esta información es incompleta a la hora de establecer grupos pronósticos y tomar decisiones terapéuticas dada la importante variabilidad que existe en pacientes con enfermedad avanzada.

Actualmente hablamos de Medicina de Precisión e individualizada en base a características del paciente, histopatológicas (grado, afectación linfovascular y perineural), relacionadas con el tumor primario (localización) o las metástasis (localización, resecabilidad) y relacionadas con el perfil molecular (déficit de proteínas reparadoras, estado mutación al de RAS, BRAF HER2)<sup>1</sup>.

Clásicamente, los pacientes MSI-H presentaban una menor respuesta a quimioterapia convencional con peor pronóstico. La pérdida de expresión de proteínas reparadoras conlleva una incapacidad de reparación de errores del ADN y presenta un importante potencial inmunogénico por lo que en los últimos años se han desarrollado estudios que han demostrado respuesta a tratamientos de inmunoterapia<sup>2</sup>.

En el estudio Keynote 177 se incluyeron pacientes con adenocarcinoma de Colon estadio IV a recibir tratamiento de primera línea con Pembrolizumab frente a quimioterapia elegida por el investigador. Los objetivos primarios del estudio fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). La SLP fue de 16 meses frente a 8 meses (HR 0.6; IC 95% 0.45-0.8 p=0.0002) a favor del grupo tratado con Pembrolizumab. En relación con la SG, la mediana no ha sido alcanzada en los pacientes tratados con inmunoterapia mientras que en el grupo control fue de 36,7 meses (0.74; IC 95% 0.53-1.03, p=0.036). En relación a la tasa de respuesta, establecida como objetivo secundario, el 43.8% pacientes que recibieron Pembrolizumab presentaron algún tipo de respuesta (siendo un 11% respuestas completas) y con respuestas mantenidas en el tiempo sin alcanzar la mediana de duración de respuesta 54 meses<sup>3,4</sup>.

## CONCLUSIONES

→ La información basada en la clasificación TNM es esencial pero incompleta a la hora de establecer el pronóstico de los pacientes y de su consecuente decisión terapéutica.

→ La Medicina de Precisión y el desarrollo de la Genética Molecular van a generar un gran impacto a nivel terapéutico y pronóstico.

## BIBLIOGRAFÍA

- Jessup J, Benson A, Chen V: Colon and Rectum. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer; 2017
- Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017; 357: 409-413
- Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22: 665-677
- Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C; KEYNOTE-177 Investigators. 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 May;23(5):659-670. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427471; PMCID: PMC9533375.