

SER O NO SER: EL DÉFICIT DE PROTEÍNAS REPARADORAS COMO CAMBIO DE PARADIGMA EN CÁNCER COLORRECTAL LOCALMENTE AVANZADO

María San Román Gil^{1*}, Javier Pozas¹, Jesús Chamorro Pérez¹, Ana Barrill¹, Íñigo Martínez Delfrade¹
 Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)
 *Contacto: mariasanro21@gmail.com

30 SIMPOSIO INTERNACIONAL TTD
 15 Y 16 DE DICIEMBRE DE 2022

Hospital Universitario Ramón y Cajal
 SaludMadrid

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) representa el 3º tumor más incidente y el 2º más mortal globalmente (1). Los tumores colorrectales con inestabilidad de microsatélites/déficit de proteínas reparadoras (dMMR/MSI-H) representan el **10-15% en estadios localizados**, con una **tasa de respuesta a quimioterapia neoadyuvante del 5-7%**. (2)

Presentamos el caso de un paciente cuya presencia de dMMR/MSI-H ha permitido un cambio en su paradigma terapéutico, siendo un caso predecesor del futuro de la neoadyuvancia en estos tumores.

Caso Clínico

Varón, 62 años

ABRIL 2022

Palpación de masa en flanco derecho
 Ecografía abdominal → hallazgo de masa dependiente de colon

TC toraco-abdomino-pélvico (TAP) → tumoración en colon ascendente de 6 cm de longitud con adenopatías locorreregionales patológicas y afectación extramural, sin enfermedad a otro nivel (cT3-T4N2bM0)

JUNIO 2022

COMITÉ MULTIDISCIPLINAR : Irreseccable
 ADENOCARCINOMA DE COLON dMMR/MSI-H
 BRAF V600E ESTADIO IIIC (cT3-4cN2bM0)

USO COMPASIVO:

NICHE1: Nivolumab-Ipilimumab D1+Nivolumab D15 → DENEGADO

KEYNOTE-177: PEMBROLIZUMAB → CONCEDIDO
 INICIO 16/06/2022

SEPTIEMBRE 2022

HEMICOLECTOMÍA DERECHA LAPAROSCÓPICA
 (30/09/2022)

AP: Ausencia de neoplasia residual con respuesta completa patológica (pCR)
 [ypT0ypN0 (0/43 ganglios linfáticos)]

MAYO 2022

Colonoscopia con biopsias:
 adenocarcinoma colorrectal con pérdida de expresión de MSH2/PML1 (dMMR/MSI-H), BRAF V600E
 Marcadores tumorales: Negativos

AGOSTO 2022

TC TAP reevaluación (4 ciclos):
 Respuesta parcial mayor (IMAGEN 1)

COMITÉ MULTIDISCIPLINAR :
 Resecable

Seguimiento

Discusión y conclusiones

La inmunoterapia se ha convertido en el estándar terapéutico en numerosas neoplasias consiguiendo respuestas a largo plazo. (3)

La inmunoterapia en el CCR dMMR/MSI-H metastásico está establecida en base a los resultados del Keynote177 (4), pendiente de valorarse el beneficio de nivolumab-ipilimumab frente a nivolumab en el EC fase III Checkmate8HW. (5)

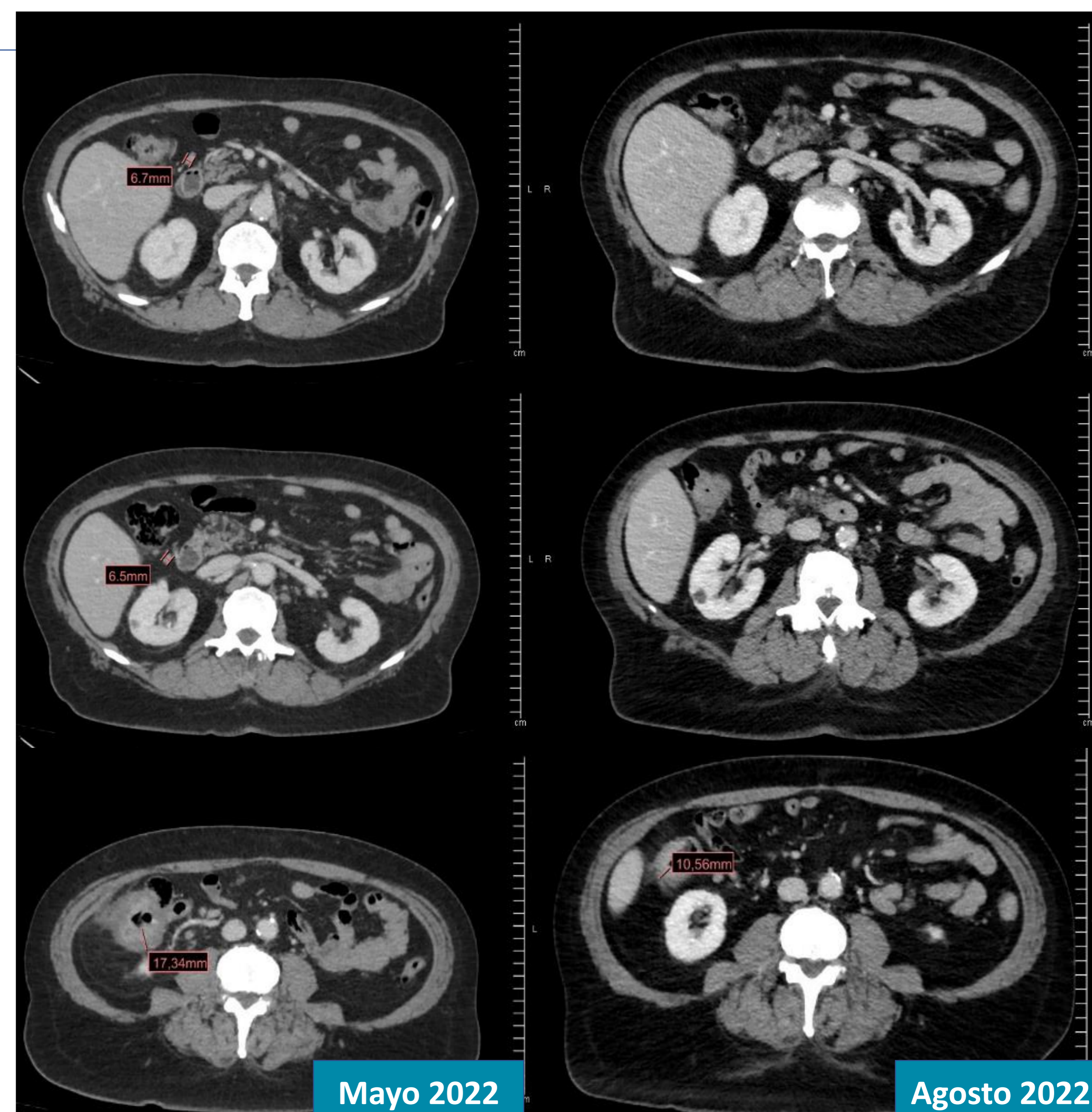
INMUNOTERAPIA EN LA NEOADYUVANCIA DE CCR dMMR/MSI-H EN PROCESO DE CONSOLIDACIÓN

- NICHE1: incluía pacientes dMMR/MSI-H y pMMR/non-MSI-H: **100% de respuestas patológicas** en dMMR/MSI-H
- NICHE2 (6): solo dMMR/MSI-H → **100% respuestas patológicas**:
 - **95% RESPUESTAS PATOLÓGICAS MAYORES**
 - **67% pCR**
 - TOXICIDAD ≥G3 DEL 4%
- EC fase II de brazo único (PUMA): pembrolizumab en CCR localmente avanzado (7).

LA RESISTENCIA PRIMARIA A INMUNOTERAPIA NO TIENE UN PAPEL RELEVANTE EN ESTADIOS LOCALIZADOS O LOCALMENTE AVANZADOS → estrategias de preservación de órgano en pacientes seleccionados.

Pacientes pMMR/non-MSI-H: Representan la mayoría de CCR

- La inmunoterapia no tiene un papel establecido en estadios avanzados, pero presenta cierta respuesta en estadios tempranos (NICHE 1 - 30% respuestas patológicas)
- Identificación de biomarcadores de respuesta (POLE (8)) + estrategias terapéuticas de combinación



Mayo 2022

Agosto 2022

Imagen 1

TC CON RESPUESTA PARCIAL MAYOR
 Reducción de 60x17mm a 36x11mm de masa colónica sin evidencia de ganglios patológicos circundantes ni invasión extramural

Bibliografía

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al: Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. CA Cancer J Clin. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Seligmann JF, FOxTROT Collaborative Group. FOxTROT: neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with or without panitumumab (Pan) for patients (pts) with locally advanced colon cancer (CC). JCO. 2020 May 20;38(15_suppl):4013-4013.
3. Wolchok et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9506 Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 9506-9506. Published online May 28, 2021)
4. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 2020;383:2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
5. André T, Van Cutsem E, Elez E, Bannoun J, de la Fouchardière C, Yoshino T, et al. P-12 A phase 3 study of nivolumab (NIVO), NIVO + ipilimumab (IPI), or chemotherapy for microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate 8HW. Annals of Oncology. 2022 Jun;33:S250.
6. Chalabi M, Verschoor Y, Van der Berg J. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study. ESMO 2022
7. The Netherlands Cancer Institute. Pembrolizumab for Locally Advanced, Irresectable, Non-metastatic dMMR Colorectal Cancers. The PUMA Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Oct [cited 2022 Nov 9]. Report No.: NCT05131919. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05131919>
8. Ma X, Dong L, Liu X, Ou K, Yang L. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. J Exp Clin Cancer Res. 2022 Dec;41(1):216.