

CÁNCER DE RECTO Y SÍNDROME DE LYNCH, ¿RESISTENCIA U OPORTUNIDAD?

Daniel Morchón Araujo^{1,2}, Eduardo Terán Brage^{1,2}, Daniel Moríñigo Mazo³, Emilio Fonseca Sánchez^{1,2}, Rosario Vidal Tocino^{1,2}.

1. Servicio de Oncología Médica- Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). 2. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL).
3. Servicio de Radiodiagnóstico- Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA).

1 Introducción

La prevalencia de deficiencia en el sistema de reparación del DNA por apareamiento erróneo (dMMR) o alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) en el cáncer de recto es aproximadamente un 10%, siendo menor que en el cáncer de colon (15-20%).

La mayoría de los tumores de recto dMMR se producen en el contexto del Síndrome de Lynch, principalmente por mutaciones germinales en MSH2 y MSH6. Se han descrito diferencias clínicas y biológicas en los tumores dMMR, demostrándose en estos pacientes una mayor resistencia a la quimioterapia estándar basada en fluoropirimidinas¹. Esto ha llevado a buscar alternativas, como la inmunoterapia, que han demostrado eficacia recientemente²⁻⁴.

2 Caso clínico

Varón de 38 años de edad diagnosticado de síndrome de Lynch con una variante germinal patogénica en MSH2 [c.1598delT/p.(Arg534ValfsX9)].

En agosto de 2021, en una colonoscopia de control, se diagnostica de una neoformación a 10 cm de margen anal (Figura 1A), con resultado histológico de adenocarcinoma de recto dMMR (pérdida de expresión de MSH2 y parcial de MSH6 en tumor). Se realiza estudio de extensión mediante tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) pélvica (Figura 2A), con estadificación cT3bN2M0.

Se discute en comité multidisciplinar (CMD) y se decide ofrecer tratamiento neoadyuvante total (TNT) según esquema RAPIDO (ciclo corto de radioterapia (SCRT) 25Gy, seguido de quimioterapia (QT) esquema CAPOX (capecitabina-oxaliplatino) y, finalmente, escisión mesorrectal total -TME-). Recibe TNT con aceptable tolerancia, objetivándose en estudios de reevaluación (TC, RM y endoscopia) resultados compatibles con respuesta clínica completa (RCc) (Figura 1B y 2B).

En base a la RCc, tras discusión en CMD y con el paciente, se propone preservación de órgano con protocolo "watch and wait" que el paciente acepta; manteniéndose libre de recidiva local y a distancia hasta el momento actual, con un seguimiento de 9 meses tras el fin de la TNT.

3 Discusión

- El tratamiento neoadyuvante total, con diferentes estrategias (consolidación o inducción) se ha postulado como una terapia estándar en cáncer de recto localmente avanzado (CRLA), mejorando el control sistémico de la enfermedad y, en ocasiones, permitiendo la preservación de órgano en casos seleccionados (siendo más frecuente cuando se emplean estrategias de consolidación)⁵⁻⁷.
- El cáncer colorrectal de aparición temprana (EOCRC) es una entidad con una incidencia creciente, con frecuencia asociada a síndromes hereditarios de predisposición a cáncer⁸.
- dMMR/MSI-H es un biomarcador, tanto pronóstico como predictivo de respuesta, en cáncer colorrectal (CCR), demostrándose una resistencia intrínseca a la QT basada en fluoropirimidinas¹. Incluso, en el contexto neoadyuvante en cáncer de colon (estudio FOXTROT) se demuestra una peor respuesta a FOLFOX en este subgrupo de pacientes (ausencia de respuesta en 75% de pacientes con tumores dMMR/MSI-H)⁹. Por otro lado, es bien conocido su papel como biomarcador predictor de respuesta a inmunoterapia (inhibidores del punto de control inmunológico -ICI-) formando ya parte de la primera línea de tratamiento del CCR metastásico³. Recientemente, se han comunicado datos preliminares con el empleo de ICI en enfermedad localizada con resultados espectaculares y muy prometedores incluso para la preservación de órgano en estos pacientes².

4 Conclusión

Nuestro caso pretende mostrar la complejidad en el manejo del cáncer de recto localmente avanzado en una situación aún más compleja (EOCRC y síndrome de Lynch); y como, a pesar de que las evidencias más recientes postulan los ICI como tratamiento de elección en tumores dMMR/MSI-H, incluyendo la terapia neoadyuvante del CRLA, el tratamiento estándar con QT y RT puede ser activo en CRLA dMMR. Se destaca, también, el valor de la preservación de órgano en un paciente joven.

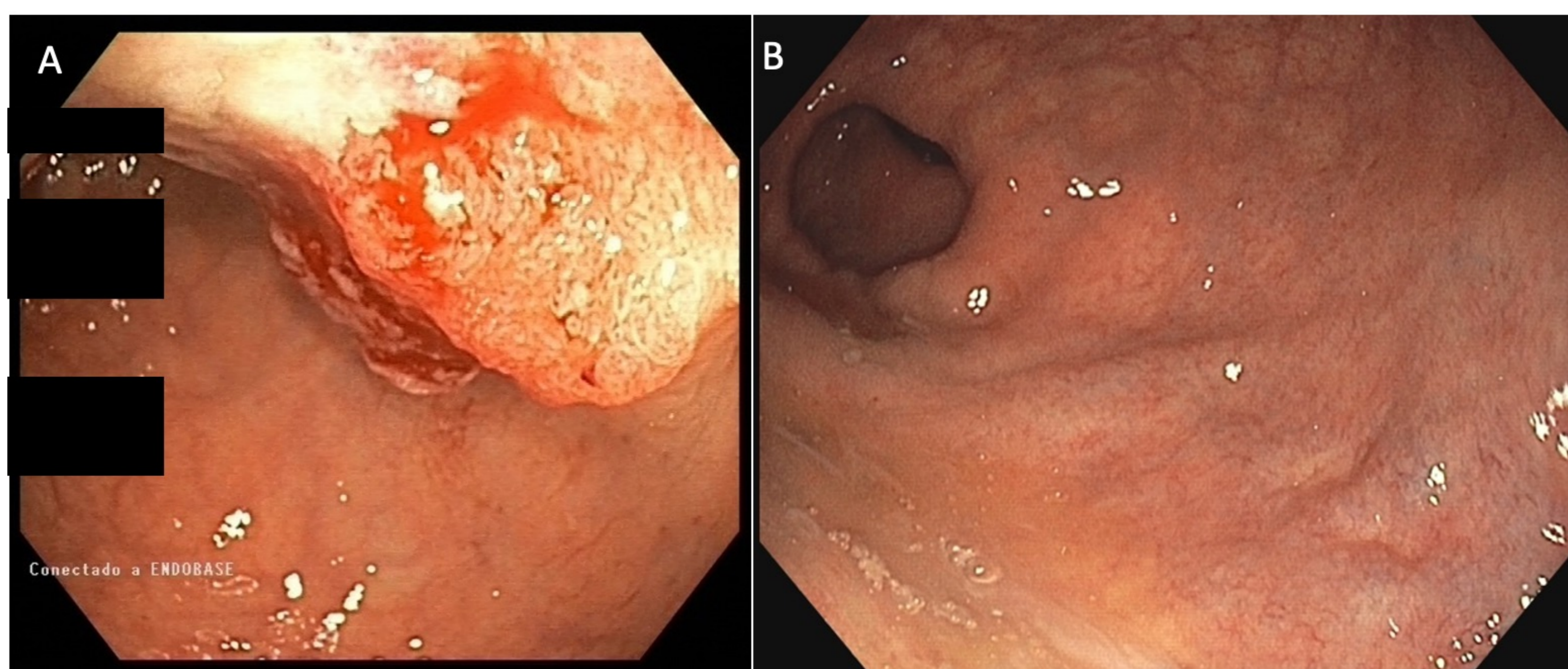


Figura 1. A.-Colonoscopia agosto 2021: neoplasia colónica no estenosante. B.-Colonoscopia marzo 2022: respuesta completa endoscópica.

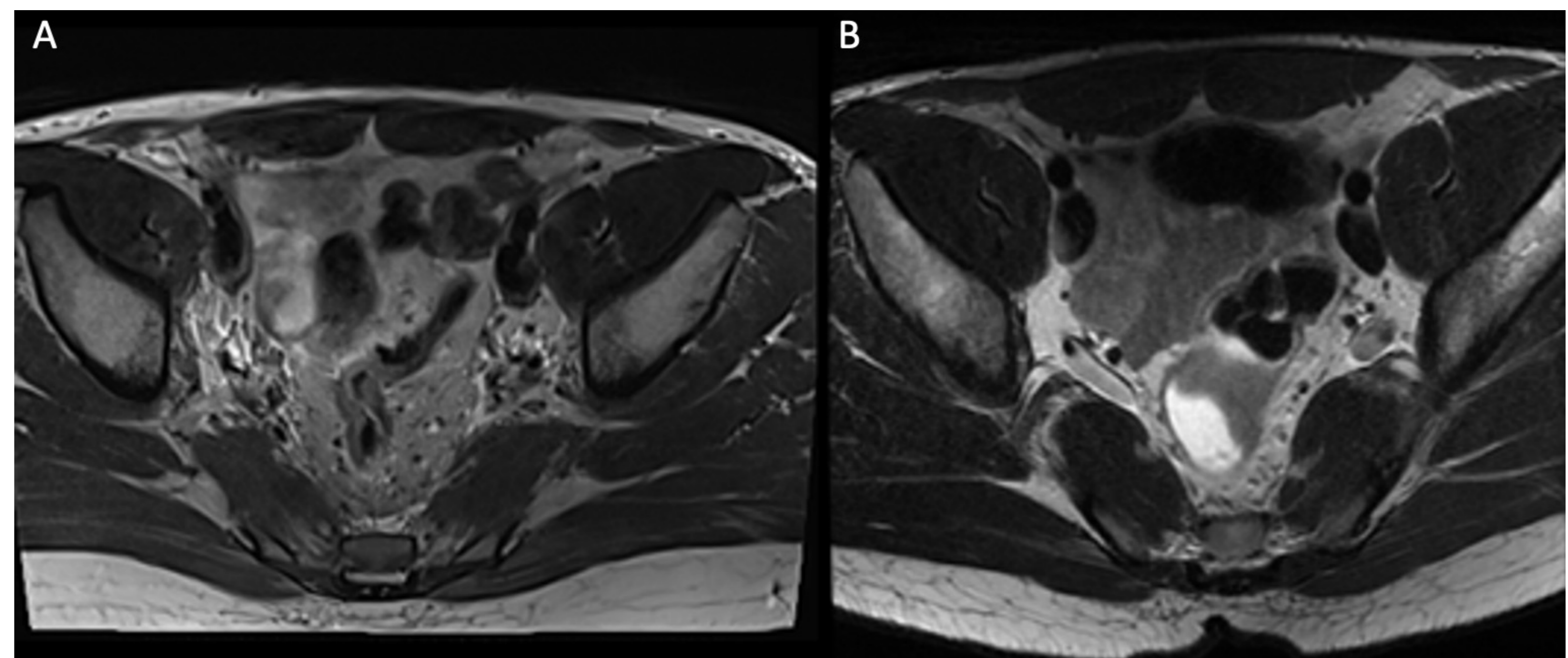


Figura 2. A.- RM pélvica agosto 2021: Tumor en recto medio T3bN2Mx con rmMRC negativo. B.-RM pélvica marzo 2022: engrosamiento fibroso de la pared de aspecto residual, sin evidencia de viabilidad tumoral macroscópica.

5 Bibliografía

1. Cercek A, Dos Santos Fernandes G, Roxburgh CS, et al. Mismatch repair-deficient rectal cancer and resistance to neoadjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2020;26(13):3271-9.
2. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2022;386:2363-2376.
3. Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-in instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:2207-18.
4. Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S808-S869. 10.1016/annonc/annonc1089
5. Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):29-42
6. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):702-15.
7. Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2022 Aug 10;40(23):2546-2556.
8. Daca-Alvarez M, Quintana I, Terradas M, et al. The inherited and familial component of Early-Onset Colorectal Cancer. *Cells* 2021 Mar 23;10:710.
9. Seymour MT, Morton D. FOXTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol.* 2019 May 20;37(15_suppl):3504-3504.

Contacto

Daniel Morchón Araujo, MD.
Complejo Asistencial Universitario de Salamanca- IBSAL.
dmorchon@gmail.com.