

**CONCURSO
DE CASOS
CLÍNICOS**



GEODA 2025



**Inmunoterapia de precisión en
adenocarcinoma gástrico MSI-H metastásico
como segundo primario tras cáncer de colon:
un caso de respuesta completa mantenida.**

Paolo Vinueza Hidalgo
R5 de Oncología Médica
Hospital Universitario de Jaén.

Introducción:

- Series de “dual primary gastric and colorectal cancer” describen que la mayoría de segundos primarios aparecen en los primeros 5 años de seguimiento y que el estadio del tumor gástrico condiciona la supervivencia.
- El cáncer gástrico avanzado sigue asociándose a una supervivencia limitada a pesar de la quimioterapia basada en platino y fluoropirimidinas .
- Un pequeño subgrupo de tumores gástricos ($\approx 5\text{--}10\%$) presenta inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H)/dMMR, con un comportamiento biológico diferenciado y alta inmunogenicidad.
- En este contexto, la inmunoterapia con anticuerpos anti-PD-1 ha demostrado respuestas profundas y prolongadas, hasta el punto de recibir una aprobación tumor-agnóstica en tumores MSI-H/dMMR refractarios a tratamientos previos.

Antecedentes y primer primario (colon).

- Datos del paciente:
 - Varón, 66 años (2018). APP: HTA, DM2, obesidad, hipertrigliceridemia
 - Exfumador (1 paquete/día, cese hace 20 años).
 - Bebedor moderado.

Consulta por síndrome constitucional de dos meses (astenia, pérdida ponderal de 10 kg y cambios en el hábito intestinal).



Primer tumor (colon):

- Colonoscopia: Lesión exofítica estenosante a 30 cm del margen anal.
- 7/11/2018: colectomía subtotal por obstrucción de colon izquierdo con ileostomía.
- AP: Adenocarcinoma bien diferenciado colon descendente pT3N1b (3/19 ganglios).
- Márgenes libres, invasión perineural, budding tumoral MSS, RAS mutado (G12X).
 - Estadio III →XELOX adyuvante x 8 ciclos, fin julio 2019.
 - Colonoscopia 2019: normal.

Segundo primario: gástrico MSI-H estadio IV

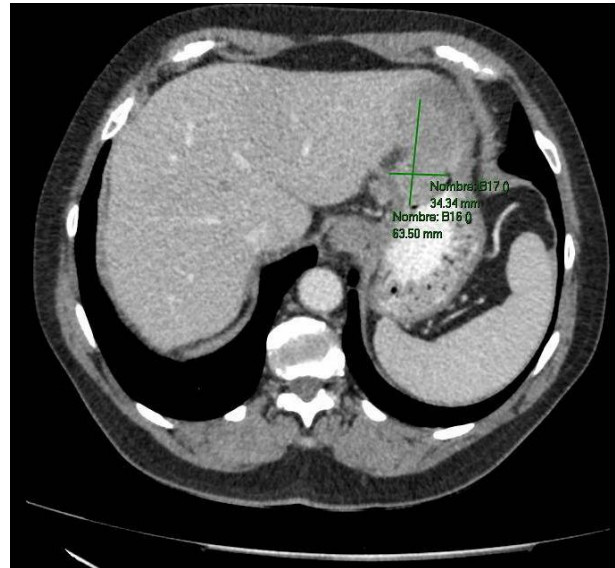
- **Debut del segundo primario (04/2020):**

- Melenas + anemia severa
- TAC: lesión gástrica + múltiples metástasis hepáticas

- **Endoscopia y AP gástrica**

- Lesión en curvatura menor
- IHQ:
 - CK7+, CDX2+
 - CK20–, MUC2–
 - **HER2 negativo**
 - **MSI-H (pérdida MLH1/PMS2)**

Estudio germinal negativo para variantes patogénicas.



- **Metástasis hepáticas**

- Biopsia: adenocarcinoma poco diferenciado con diferenciación intestinal (No concluyente)
- Correlación radiológico-endoscópica:
 - Compatible con **origen gástrico**
 - Diferente perfil frente al colon MSS, RAS mutado

**Segundo primario gástrico MSI-H estadio IV
con metástasis hepáticas**

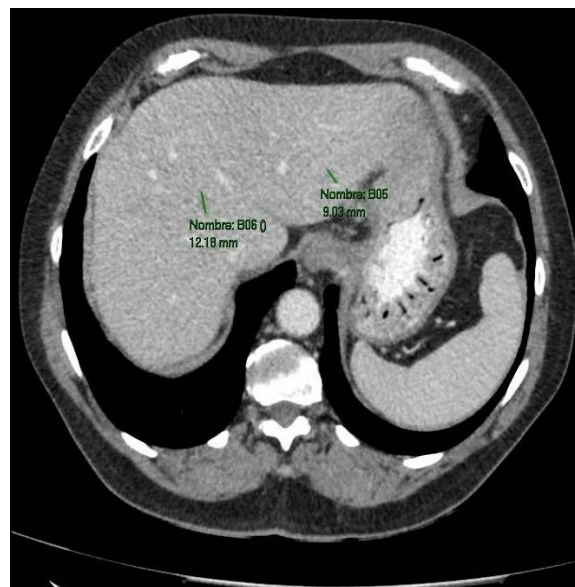
1ª línea para cáncer gástrico y progresión:

Tratamiento inicial cáncer gástrico avanzado

- Mayo–octubre 2020: XELOX → FOLFOX (HER2–, por tanto, sin trastuzumab).
- Cumple criterios de 1.ª línea estándar basada en platino.

Evolución

- Octubre 2020:
 - Progresión radiológica hepática
 - Lesiones hepáticas más numerosas y de mayor tamaño
 - CEA y CA 19.9 elevados
- Clínicamente:
 - ECOG 0
 - Sin deterioro del estado general



Candidato idóneo para **anti-PD-1** según evidencia y uso compasivo.

Decisión de inmunoterapia (pembrolizumab)

Razonamiento:

Tumor gástrico **MSI-H/dMMR**:

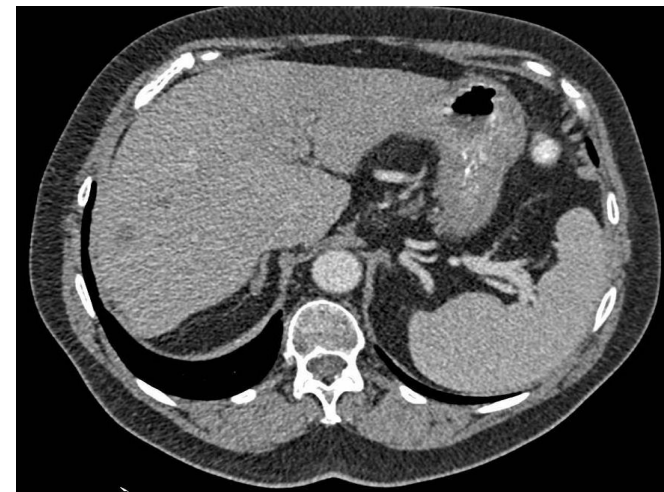
- Alta tasa de respuesta y beneficio prolongado con pembrolizumab en estudios KEYNOTE (059/061/062).
- Aprobación tumores MSI-H/dMMR independientemente del origen (desde el 2022).
- En la actualidad: informes SEOM/AEMPS recomiendan su uso en gástrico MSI-H irresecable/metastásico tras QT.

Tratamiento

- Solicitud de **uso compasivo** → aprobada
- **Pembrolizumab 2 mg/kg cada 21 días**. Inicio: **19/11/2020**
- TACs sucesivos 2021–2022: RP disminución mantenida y estabilidad de LOES hepáticas, sin nuevas lesiones.

Tolerancia inicial

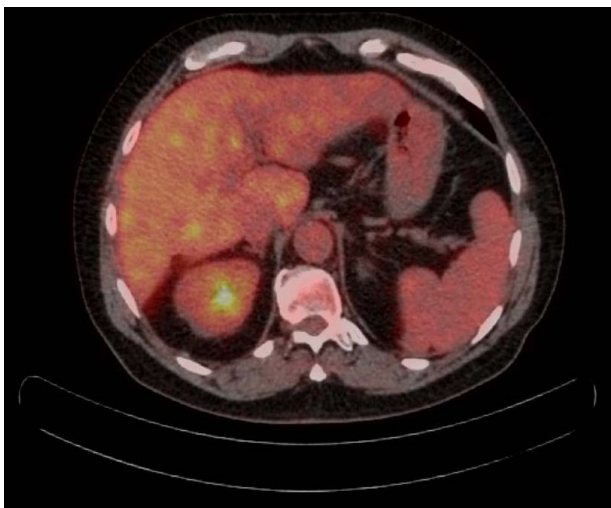
- Ausencia de toxicidad digestiva, hepática o endocrina relevante.
- Solo exantema cutáneo leve transitorio.
- ECOG 0 y buena calidad de vida desde el inicio.



RC metabólica, suspensión y seguimiento

RC metabólica

- **PET-TAC 11/2022:**
 - Sin lesiones ni adenopatías hipermetabólicas
 - Solo cambios postquirúrgicos → **Respuesta completa metabólica**

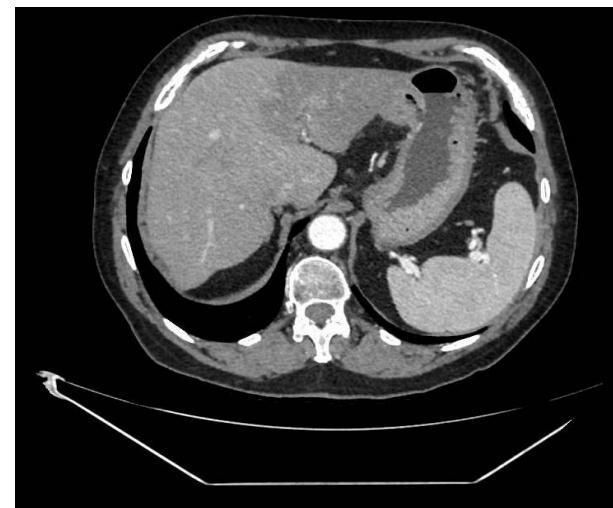


- **Se suspende pembrolizumab tras 2 años de tratamiento.**
- **Estrategia coherente con ensayos pivotaes (duración máxima $\approx$ 2 años) y práctica clínica en IO.**

Duración de inmunoterapia Pembrolizumab desde 19/11/2020 hasta el 25/11/2022. ciclos ($\sim$ 2 años, 35 ciclos).

Seguimiento (2023–2025)

- TAC seriados 2023–2025:
 - Estabilidad de cambios hepáticos residuales
 - Sin nuevas lesiones ni recidiva gástrica
- Paciente asintomático, ECOG 0, vida normal



Discusión:

Tumores digestivos múltiples:

- Colon MSS RAS mutado (2018)
- Gástrico MSI-H (2020) → No MSI-H en metástasis hepática, sino **segundo primario** con biología distinta.

MSI-H como biomarcador clave

- En gástrico avanzado, MSI-H redefine el abordaje terapéutico:
 - Mayor beneficio de IO frente a QT clásica
 - Necesidad de **test sistemático MSI/MMR**.

Duración de la inmunoterapia

- Tras IO por 2 años -> RC metabólica y sin toxicidad relevante
- Parada programada con:
 - **RC mantenida > 2 años tras suspensión**
 - Sin necesidad de retratamiento

Mensajes clave:

1. En cáncer gástrico avanzado, el estudio MSI/MMR debe ser sistemático: puede abrir la puerta a inmunoterapia de precisión.
2. En enfermedad MSI-H/dMMR progresada a QT, pembrolizumab ofrece respuestas profundas y duraderas, incluso en contexto metastásico hepático extenso.
3. En pacientes seleccionados con RC metabólica, suspender IO tras 2 años puede ser una estrategia razonable, con RC mantenida bajo vigilancia estructurada.
4. La distinción entre segundo primario y recidiva de colon fue crítica para no infra-tratar al paciente.



¡GRACIAS!

