

HIPERPROGRESIÓN EN PACIENTE CON CÁNCER COLORRECTAL Y DÉFICIT DE LAS PROTEÍNAS DE REPARACIÓN: UN DESAFÍO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO

LUCIANO E. RIERA¹, GRETA CATANI², ABRAHAM GALLARDO MARTINEZ³, FEDERICO ESTESO², LUISINA BRUNO², ANDRÉS RODRIGUEZ², BERENICE FREILE², MARÍA CECILIA CORIA², NATALIA MANZANO⁴, JUAN M. O'CONNOR²

¹Servicio de Oncología, Hospital Oncológico Provincial, Córdoba, ²Servicio de Tumores Gastrointestinales, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, ³Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática, Sanatorio Los Arcos, Buenos Aires, ⁴Servicio de Clínica Médica, Instituto Alexander Fleming, Buenos Aires, Argentina

Dirección postal: Juan Manuel O'Connor, Instituto Alexander Fleming, Crámer 1180, 1426, Buenos Aires, Argentina

E-mail: juanmanuel.oconnor@gmail.com

Recibido: 5-III-2025

Aceptado: 27-VI-2025

Resumen

El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) es un importante problema de salud pública global. La identificación de biomarcadores como inestabilidad de microsatélites (MSI) y el estado de las proteínas de reparación (MMR), entre otros, proporcionan información crucial para guiar las decisiones terapéuticas y predecir el pronóstico. Los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) son el tratamiento de elección en aquellos pacientes con déficit en MMR (dMMR) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H). La evaluación de la respuesta al tratamiento por iRECIST pone de manifiesto dos nuevos patrones: la pseudoprogresión y la hiperprogresión (HP). Esta última se caracteriza por un rápido deterioro clínico y duplicación de la carga tumoral en menos de dos meses. En este artículo presentamos el que, hasta nuestro conocimiento, es el primer caso reportado en la literatura de una paciente con CCRm que tras recibir tratamiento nivolumab/ipilimumab presentó HP. Aunque se han propuesto diversas hipótesis para explicar este fenómeno, hasta ahora no se han podido identificar factores predictivos claros. Se requiere de estudios prospectivos que permitan anticipar el desarrollo de esta entidad y así poder optimizar la selección de pacientes.

Palabras clave: hiperprogresión, cáncer de colon, inestabilidad microsatelital, inmunoterapia

Abstract

Hyperprogression in a patient with colorectal cancer and repair protein deficiency: a diagnostic and therapeutic challenge

Metastatic colorectal cancer (mCRC) represents a significant global public health challenge. The identification of biomarkers such as microsatellite instability (MSI) and the status of mismatch repair (MMR) proteins, among others, provides crucial information for guiding therapeutic decisions and predicting prognosis. Immune checkpoint inhibitors (ICIs) are the treatment of choice for patients with deficient MMR (dMMR) or high microsatellite instability (MSI-H). The assessment of treatment response using iRECIST highlights two new patterns: pseudoprogression and hyperprogression (HP). The latter is characterized by rapid clinical deterioration and a doubling of tumor burden within less than two months. In this article, we present, which, to our knowledge, is the first reported case in the literature of a patient with mCRC who developed HP after receiving nivolumab/ipilimumab treatment. Although various hypotheses have been proposed to explain this phenomenon, no clear predictive factors have been identified to date. Prospective studies are needed to anticipate the development of this entity and thereby optimize patient selection.

Key words: hyperprogressive disease, colon cancer, microsatellite instability, immunotherapy

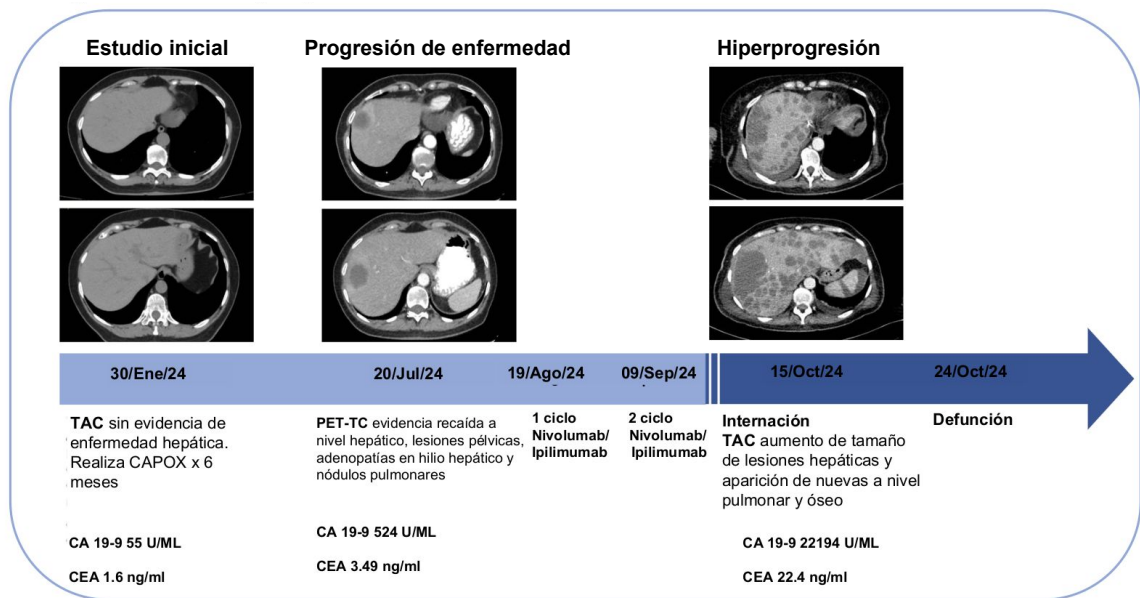
El cáncer colorrectal (CCR) representa uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial, siendo en incidencia el tercer cáncer más común y el segundo en mortalidad global. En Argentina, ocupa el segundo lugar tanto en incidencia como en mortalidad¹. La identificación de biomarcadores tumorales en el cáncer colorrectal metastásico (CCRm) ha proporcionado información crucial para guiar las decisiones terapéuticas y predecir el pronóstico, siendo la inestabilidad de microsatélites (MSI) y el estado de las proteínas de reparación (MMR) algunos de los más relevantes^{2,3}. Aproximadamente el 5% de los CCRm presentan déficit en MMR (dMMR) o inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H), mientras que en estadios tempranos esta cifra varía entre el 12% y el 15%⁴. Estos pacientes tienen una alta tasa de acumulación de mutaciones, favoreciendo a la formación de proteínas de cambio de marco de lectura del ADN o neoantígenos, pudiendo ser reconocidos por el sistema inmunológico, asociado a altos niveles de linfocitos infiltrantes de tumores (TILS)⁵. El bloqueo de los puntos de control inmunitario explica los notables resultados de los ensayos clínicos que posicionaron a los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) como tratamiento de primera línea en pacientes con tumores dMMR/MSI-H⁶⁻⁸. En la actualidad, existen criterios para la evaluación del tratamiento con inmunoterapia, denominados iRECIST (*immune response evaluation criteria in solid tumors*), que a diferencia del RECIST (*response evaluation criteria in solid tumours*) utilizado en la evaluación de tratamiento citotóxico o dirigido, existen dos entidades que en muchas ocasiones son difíciles de distinguir: la pseudoprogresión (PS) y la hiperprogresión (HP)⁹. La primera se caracteriza por aumento inicial del tamaño tumoral (o aparición de nuevas lesiones) luego del inicio de la inmunoterapia, seguidas por disminución en la carga tumoral⁹. La HP, por otro lado, puede ser definida como: tiempo de falla del tratamiento (TTF), entendido como tiempo desde el inicio del tratamiento hasta la interrupción del mismo menor a 2 meses; tasa de crecimiento tumoral (o en sus siglas en inglés tumor growth rate TGR), pone de manifiesto un aumento o duplicación en el volumen tumoral ($TGR \geq 2$); y la cinética de crecimiento tumoral (o en sus siglas en inglés tumor growth kinetic TGK), donde se ob-

jetivan cambios del tumor en un intervalo de tiempo determinado mediante la evaluación de los diámetros mayores según RECIST ($TGK \geq 2$)¹⁰. Presentamos, el que consideramos, hasta nuestro conocimiento, el primer caso documentado de una paciente con CCRm dMMR, que tras recibir la combinación de ICI en primera línea (nivolumab más ipilimumab) evolucionó con HP.

Caso clínico

Mujer de 66 años con antecedentes de adenocarcinoma de colon sigmoide diagnosticado en 2013, tratada con hemicolectomía izquierda sin adyuvancia. En noviembre de 2023 presentó dolor abdominal y una resonancia magnética evidenció engrosamiento en el colon transverso. La biopsia confirmó adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Se solicitaron marcadores tumorales: CA 19-9 55 U/ml y CEA 1.6 ng/ml y estudios de extensión que fueron negativos, decidiendo la realización de una colectomía total en diciembre de 2023. La anatomía patológica informó un adenocarcinoma moderadamente pT4a pN2a pMx (estadio IIIC) según la 8va edición de TNM y pérdida de expresión nuclear de MSH2 y MSH6 por inmunohistoquímica (IHQ). En febrero de 2024 inició adyuvancia con capecitabina/oxaliplatino (CAPOX), completando en julio 2024, 6 meses de tratamiento (4 ciclos de CAPOX y luego capecitabine monoterapia). El tratamiento con oxaliplatino tuvo que ser discontinuado por disestesia laríngea grado 3. En dicho momento en los estudios de reevaluación, se constató elevación de CA 19-9 524 U/ml (y CEA 3.49 ng/ml) y en la tomografía por emisión de positrones (PET-TC), aparición de lesiones hepáticas, pulmonares, pelvianas y adenopatías en hilio hepático (Fig. 1). El caso clínico fue discutido en comité multidisciplinario y se decidió iniciar tratamiento con nivolumab más ipilimumab (cada 21 días) realizando el primer ciclo en agosto 2024. Luego del segundo ciclo, la paciente comenzó con astenia grado 3, disnea CF III y palpitaciones, por lo que consultó en emergencias. Allí, el laboratorio constató anemia (Hb 11.5 g/dl), alteración del hepatograma (TGO 201 U/l, TGP 101 U/l, FAL 587 U/l, Br T 2.02 mg/dl) y aumento de CA 19-9 22194 U/ml y CEA 22.4 ng/ml. Para descartar una posible enfermedad de tejido conectivo, el servicio de inmunología solicitó distintas determinaciones (CPK; aldolasa; troponina-I; CPK-MB; látex AR; PCR; Ig-G; Ig-A; Ig-M; FAN; anti-DNA, anti-RNP, anti-RO-SSA, anti-JO, anti-CCP, anti-SM, anti-SCL, anti-LA/Ssb) las cuales resultaron negativas. En los estudios de imágenes se constató un aumento de tamaño de las lesiones pulmonares, hepáticas y aparición de nuevas lesiones (pelvianas y óseas) (Fig. 1). Por deterioro del estado general fue internada, donde se inició tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro. A pesar de ello, la paciente continuó con empeoramiento clínico

Figura 1 | Evolución de imágenes y marcadores



TAC: tomografía axial computarizada; PET-TC: tomografía por emisión de positrones

(encefalopatía grado III) y analíticos (plaquetas 39 000 ml/mm³, tiempo protrombina 27%, RIN 2.77, TGO 434 U/L, TGP 148 U/L, FAL 1169 U/L, Br T 4.53 mg/dL y acidosis metabólica). Por sospecha de hepatitis inmunomediada, se decidió iniciar metilprednisolona a dosis inmunosupresoras. A pesar de ello, la paciente falleció tras 9 días de internación. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Alexander Fleming.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de la paciente para la publicación del caso.

Discusión

En esta publicación describimos el caso de una paciente con diagnóstico de adenocarcinoma CCRm dMMR, que presentó HP (cumpliendo los tres criterios propuestos por Wang y col.), tras haber recibido tratamiento de primera línea con nivolumab/ipilimumab¹⁰.

A pesar de que diversos ensayos clínicos han demostrado la eficacia de los ICI en pacientes con CCRm dMMR, se comprobó que entre un 13%⁸ y 29.4%¹¹ desarrolla resistencia primaria. Ésta es definida como aquella progresión radiográfica en el primer estudio de imagen tras haber descartado pseudoprogresión (6 a 8 semanas después del inicio de los ICI)¹². Es importante re-

saltar que generalmente la HP está acompañada de deterioro clínico¹², a diferencia de la pseudo-progresión en la cual se ha documentado una alta probabilidad de supervivencia al año¹⁴.

La HP fue descrita en aproximadamente 4-30% de tumores sólidos tratados con fármacos anti PD1/PDL1, pero la incidencia parece menor en pacientes tratados con anti CTLA4 ($\approx 7\%$)¹³. Champiat y col. detectaron un 9% de HP en pacientes tratados con anti-PD1/PDL-1 en ensayos fase I (un solo caso correspondía a CCR). La única variable predictiva estadísticamente significativa fue la edad (mediana 65.5 años, $p=0.007$)¹⁴.

La HP es un fenómeno complejo que involucra múltiples vías de señalización y mecanismos moleculares:

1. Regulación de la expresión génica: podría estar vinculada con cambios en la expresión de genes involucrados en la respuesta inmune, la proliferación celular y la apoptosis. Por ejemplo, sobreexpresión de genes como PD-L1, CTLA-4 y TIM-3¹⁴.

2. Señalización de las vías de PI3K/AKT y MAPK: fundamentales para la regulación de la proliferación celular, supervivencia y migración. La activación de estas puede promover la resistencia a la apoptosis y la proliferación celular¹⁵.

3. Regulación del microambiente tumoral: infiltración de células inmunosupresoras, la producción de factores de crecimiento y la remodelación de la matriz extracelular¹⁴.

4. Epigenética y metilación del ADN: como la metilación del promotor de genes involucrados en la respuesta inmune¹⁵.

Es por ello que se ha intentado explicar la HP como un fenómeno complejo mediante distintas hipótesis, entre las cuales podemos encontrar la gran infiltración de macrófagos M2 (detectados por expresión en IHQ de CD163) así como la amplificación de MDM2/MDM4 y aberraciones en el EGFR^{12,15}. Modelos preclínicos señalan que el tratamiento citotóxico podría disminuir el efecto de la inmunoterapia, debido a la selección de clones resistentes que serían liberados cuando se administra el tratamiento con ICI¹⁴. A pesar de lo expuesto previamente, el mecanismo exacto permanece desconocido y ello dificulta poder predecir qué pacientes son susceptibles de desarrollar este cuadro clínico.

Futuros estudios son necesarios para identificar factores predictivos que permitan anticipar el desarrollo de HP, para optimizar la selección de pacientes. Esto ayudará a evitar la administración de ICI en quienes podrían no beneficiarse de este tratamiento e incluso podrían verse perjudicados por su uso.

Conflicto de intereses: Greta Catani: Ha recibido una beca de investigación de Pfizer. Juan Manuel O'Connor: AD BOARD y Conferencias Simposios: Merck, MSD, BMS, Sanofi, Bioprofarma, Nutricia Bago, Ipsen, Tecnofarma, Pfizer, Amgen. Becas Congresos: Merck, Pfizer, Sanofi, Raffo, Amgen. Luisina Bruno: Honorarios personales (Advisory board/Speaker's Bureau/conferencias/simposios): AstraZeneca/Merck, MSD Oncology, Roche, Janssen Oncology, Pfizer, Merck Serono, Novartis, BMS, Elli-Lilly, Amgen, Raffo. Research funding: Roche, Novartis, INC. Becas congresos: Merck Serono, Bayer, Novartis, Roche, AstraZeneca/Merck, MSD Oncology, Amgen, Pfizer, Elli-Lilly, Ellea, BMS. Federico Estesio: Asesoramiento y conferencias: Merck, Adium, BMS, Servier, Astra, Elea, Takeda, Pfizer, Amgen, Nutricia Bago. Congresos: Nutricia Bago, Amgen, Merck, Servier, Takeda, AstraZeneca. El resto de los autores no tienen conflicto de intereses para declarar.

Bibliografía

- Bray F, Laversanne M, Sung H, et al. Global Cancer Statistics 2022: GLOBOCAN Estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2024; 74:229–63.
- Temporetti D. Recomendaciones de Tratamiento Oncológico 2023 - 2024. aaoc.org.ar. 2023. En: <https://www.aaoc.org.ar/recomendaciones-oncologicas-2023-2024/>; consultado enero 2025.
- Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. 2022. *Ann Oncol* 2022; 34:10–32.
- Ashouri K, Wong A, Mittal P, et al. Exploring predictive and prognostic biomarkers in colorectal cancer: a comprehensive review. *Cancers* 2024; 16: 2796.
- San-Román-Gil M, Martínez-Delfrade I, Albarrán-Fernández V, et al. Case report: Efficacy of immunotherapy as conversion therapy in dMMR/MSI-H colorectal cancer: a case series and review of the literature. *Front Immunol* 2024; 15: 1352262.
- Benson AB, Venook AP, Adam M, et al. Colon Cancer, Version 3.2024, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2024; 22:e240029.
- Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023; 34: 10-32.
- André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:2207–18.
- Ippolito D, Maino C, Ragusi M, et al. Immune response evaluation criteria in solid tumors for assessment of atypical responses after immunotherapy. *World J Clin Oncol* 2021; 12: 323–34.
- Wang X, Wang F, Zhong M, Yarden Y, Fu L. The biomarkers of hyperprogressive disease in PD-1/PD-L1 blockade therapy. *Mol Cancer* 2020; 19: 81.
- Lenz HJ, Van Cutsem E, Luisa Limon M, et al. First-line nivolumab plus low-dose ipilimumab for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *J Clin Oncol* 2022; 40: 161–70.
- Zhao L-P, Hu J-H, Hu D, et al. Hyperprogression, a challenge of PD-1/PD-L1 inhibitors treatments: potential mechanisms and coping strategies. *Biomed Pharmacother* 2022; 150: 112949.
- Guarini C, Todisco A, Tucci M, Porta C, Mannavola F. Massive hyper-progression during anti-PD1 immunotherapy in a young patient with metastatic mucinous adenocarcinoma of the right colon: a case report and literature review. *Precis Cancer Med* 2021; 4: 30.
- Denis M, Duruisseaux M, Brevet M, Dumontet C. How can immune checkpoint inhibitors cause hyperprogression in solid tumors? *Front Immunol* 2020; 11: 492.
- Zhang H, Fang X, Li D, et al. Hyperprogressive disease in patients receiving immune checkpoint inhibitors. *Curr Probl Cancer* 2021; 45: 100668.