

## REMISIÓN COMPLETA INDUCIDA POR INMUNOTERAPIA EN CARCINOMATOSIS PERITONEAL POR CÁNCER COLORRECTAL

LUCAS J. CARAM<sup>1</sup>, ANTONELLA CIPOLLONE<sup>1</sup>, ESTEBAN GONZÁLEZ SALAZAR<sup>1</sup>, JUAN P. CAMPANA<sup>1</sup>,  
GUSTAVO L. ROSSI<sup>1</sup>, LUIS BASBUS<sup>2</sup>, RICARDO E. MENTZ<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de cirugía general, Sección de Cirugía Colorrectal, <sup>2</sup>Servicio de Oncología Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

**Dirección postal:** Lucas J. Caram, Hospital Italiano de Buenos Aires, Tte. Gral. Juan D. Perón 4190, 1199 Buenos Aires, Argentina

**E-mail:** lucas.caram@hospitalitaliano.org.ar

**Recibido:** 21-VII-2025

**Aceptado:** 24-IX-2025

### Resumen

Se presentan los casos de dos pacientes operados de adenocarcinoma de colon derecho estadio III que, luego de realizar adyuvancia, presentaron recaída peritoneal precoz. El fenotipo molecular en ambos casos fue MSI-H/dMMR por lo que realizaron tratamiento con inmunoterapia con respuesta clínica completa.

La primera paciente, de 51 años, fue diagnosticada con adenocarcinoma moderadamente diferenciado (pT3N1bM0), el estudio de inmunohistoquímica (IHQ) evidenció déficit de MLH1 y PMS2. A seis meses de concluido tratamiento con CAPOX adyuvante, desarrolló recurrencia peritoneal. Inició tratamiento combinado de ipilimumab y nivolumab, alcanzando respuesta imagenológica y metabólica completa en el control por PET-CT a los 12 meses.

El segundo caso corresponde a una paciente de 81 años con adenocarcinoma (pT3N2Mx), con pérdida de expresión de MLH1 y PMS2. Presentó recaída peritoneal cinco meses después de completar adyuvancia. Inició tratamiento con pembrolizumab alcanzando respuesta completa sostenida a los 12 meses. Actualmente, a 22 meses de iniciado el tratamiento se encuentra en estado funcional óptimo (ECOG 0). Continúa con pembrolizumab 800 mg cada 42 días como régimen de mantenimiento.

Ambos casos ilustran el notable beneficio clínico de la inmunoterapia en pacientes con recurrencia peritoneal precoz por cáncer de colon MSI-H/dMMR, usualmente de mal pronóstico. Estos casos destacan la necesidad de considerar el perfil molecular en la planificación

terapéutica y refuerza el valor emergente de la inmunoterapia como pilar en el manejo de estos casos.

**Palabras clave:** carcinomatosis, cáncer colorrectal, inmunoterapia, respuesta completa

### Abstract

*Complete remission induced by immunotherapy in peritoneal carcinomatosis due to colorectal cancer*

We present the cases of two patients who underwent surgery for right-sided colon adenocarcinoma stage III and, after receiving adjuvant therapy, developed early peritoneal recurrence. In both cases, the molecular phenotype was MSI-H/dMMR, which led to treatment with immunotherapy, resulting in a complete clinical response.

The first patient, a 51-year-old woman, was diagnosed with moderately differentiated adenocarcinoma (pT3N1bM0). Immunohistochemistry revealed loss of MLH1 and PMS2. Six months after completing adjuvant treatment with CAPOX, she developed peritoneal recurrence. She started combination therapy with ipilimumab and nivolumab, achieving complete metabolic and imaging response as confirmed by PET-CT at 12 months.

The second case concerns an 81-year-old woman with adenocarcinoma (pT3N2Mx) and loss of expression of MLH1 and PMS2. She presented with peritoneal relapse five months after completing adjuvant therapy. She started treatment with pembrolizumab, achieving

a sustained complete response at 12 months. Currently, 22 months after starting treatment, the patient is in optimal functional status (ECOG 0). She continues with pembrolizumab 800 mg every 42 days as a maintenance regimen.

Both cases illustrate the remarkable clinical benefit of immunotherapy in patients with early peritoneal recurrence of MSI-H/dMMR colon cancer, which is usually associated with poor prognosis. These cases highlight the need to consider the molecular profile in therapeutic planning and reinforce the emerging value of immunotherapy as a cornerstone in the management of these cases.

**Key words:** peritoneal carcinomatosis, colorectal cancer, immunotherapy, complete response

El cáncer colorrectal (CCR) sigue siendo una de las neoplasias malignas más prevalentes a nivel mundial, contribuyendo significativamente a la morbilidad y mortalidad relacionadas con el cáncer<sup>1,2</sup>. Una forma frecuente y especialmente agresiva de progresión de esta enfermedad es la carcinomatosis peritoneal, caracterizada por la diseminación de células malignas dentro de la cavidad peritoneal<sup>3</sup>.

El tratamiento actual de la carcinomatosis peritoneal puede incluir quimioterapia perioperatoria más cirugía citorreductora, asociada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). Aunque este abordaje ha logrado mejorar la supervivencia en algunos pacientes seleccionados, sigue siendo controvertido y presenta como limitaciones importantes la complejidad del procedimiento y la elevada mortalidad asociada<sup>4</sup>.

En los últimos años se han logrado importantes avances en la comprensión del perfil molecular e inmunológico del cáncer colorrectal, especialmente en tumores con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiencia en la reparación de errores del ADN (dMMR). Estos tumores, caracterizados por una elevada carga mutacional y una mayor presentación de neoantígenos, han mostrado una notable respuesta a la inmunoterapia, especialmente a los inhibidores de puntos de control inmunitarios dirigidos a las vías de muerte programada-1 (PD-1) y del antígeno-4 asociado al linfocito T citotóxico (CTLA-4)<sup>5,6</sup>. Esta modalidad terapéutica ha sido validada mediante ensayos clínicos fundamentales, representando un cambio de paradigma en el manejo del CCR avanzado MSI-H/dMMR.

Sin embargo, existe una notable brecha en el conocimiento sobre la eficacia específica y la seguridad de la inmunoterapia en el contexto particular de la carcinomatosis peritoneal. La mayoría de los ensayos clínicos han excluido o no han evaluado explícitamente este subgrupo de pacientes, dejando incertidumbre sobre el beneficio real de estas terapias innovadoras en pacientes con diseminación peritoneal<sup>7</sup>.

En series previas, como la de Barraud y col.<sup>8</sup>, se han descrito respuestas completas sostenidas y ausencia de progresión en pacientes tratados con inmunoterapia, lo que sugiere un cambio potencial de paradigma, alejando el foco de tratamientos agresivos como HIPEC y orientando el manejo hacia estrategias sistémicas dirigidas. Este reporte contribuye a un cuerpo de evidencia todavía limitado que respalda el uso de inmunoterapia en carcinomatosis peritoneal asociada a CCR MSI-H/dMMR.

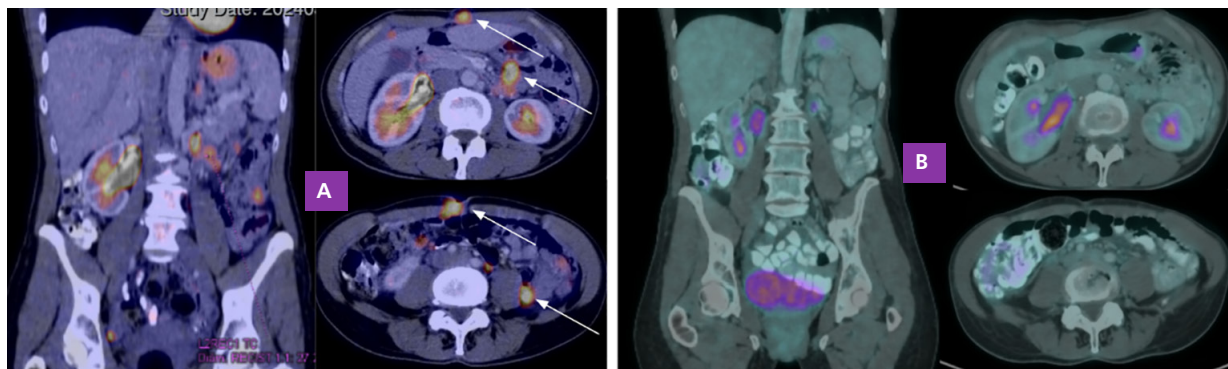
### Caso clínico 1

Mujer de 51 años con antecedentes de padre con cáncer de colon a los 70 años, que en colonoscopia de vigilancia se detectó un adenocarcinoma en colon transverso. Se realizó resección quirúrgica en mayo de 2023 y el examen histopatológico confirmó adenocarcinoma moderadamente diferenciado con invasión de grasa pericólica (pT3), con afectación de 3 de 25 ganglios linfáticos regionales examinados (pN1b), sin evidencias por imágenes de enfermedad a distancia (M0). El análisis inmunohistoquímico mostró deficiencia en la expresión de las proteínas MLH1 y PMS2, confirmando el fenotipo dMMR/MSI-H, mientras que el análisis molecular indicó ausencia de mutaciones en BRAF.

La paciente completó posteriormente un curso de tres meses de quimioterapia adyuvante (esquema CAPOX) sin complicaciones mayores. A los 10 meses de la cirugía se produjo un aumento del antígeno carcinoembrionario (CEA) como primera manifestación de recurrencia. Inmediatamente se realizó PET-CT que evidenció recurrencia con múltiples implantes peritoneales hipermetabólicos (Fig. 1 A). El caso fue discutido en comité multidisciplinario y se recomendó inmunoterapia como tratamiento de primera línea en función del perfil molecular del tumor.

Se inició tratamiento a los 11 meses de la cirugía con inmunoterapia combinada de ipilimumab (1 mg/kg) y nivolumab (3 mg/kg), administrados cada 21 días. Luego de un año de tratamiento, las imágenes PET-CT de seguimiento demostraron la resolución completa de las lesiones peritoneales previamente detectadas (Fig. 1 B).

**Figura 1** | Panel izquierdo: PET/CT basal. A: Se observan múltiples formaciones nodulares hipermetabólicas en la cavidad abdominopélvica, señaladas con flechas blancas, sugestivas de implantes peritoneales (fosa iliaca derecha, peritoneo por debajo del hilio renal izquierdo, región periumbilical), con valores SUV elevados (máximos 8.5–14). B: PET/CT post-inmunoterapia que demuestra desaparición completa de la captación metabólica en las zonas previamente afectadas, compatible con respuesta metabólica completa



Actualmente, la paciente continúa con nivolumab en régimen de mantenimiento y se encuentra sin evidencia clínica de enfermedad.

## Caso clínico 2

Mujer de 81 años, sin antecedentes familiares oncológicos. En colonoscopia realizada por anemia se evidenció adenocarcinoma estenosante en colon ascendente. Sin evidencias de enfermedad a distancia y con niveles de CEA normales se realizó colectomía derecha ampliada por laparoscopia. El estudio anatomopatológico informó un adenocarcinoma moderadamente diferenciado, con invasión a grasa perivisceral (pT3) y metástasis en 4 de 19 ganglios linfáticos regionales (pN2). Se identificaron además las siguientes características histológicas de mal pronóstico: patrón infiltrativo, tumor *budding* intermedio (Bd2, 8 brotes en hotspot de 0.785 mm<sup>2</sup>), linfocitos intra-tumorales (TILs) abundantes, y respuesta linfoide tipo Crohn. El perfil inmunohistoquímico mostró pérdida de expresión de MLH1 y PMS2, confirmando fenotipo dMMR/MSI-H. El análisis molecular determinó la presencia de mutación BRAF V600E.

Realizó quimioterapia adyuvante con CAPOX por tres meses, que la paciente completó a los 4 meses de realizada la cirugía. Dos meses después de finalizada la adyuvancia presentó elevación del CEA por lo que se realizó PET-CT que evidenció múltiples implantes pelvianos y una lesión hipermetabólica en lóbulo medio del pulmón derecho. El caso fue discutido en comité multidisciplinario, y dado el patrón de diseminación y el perfil molecular del tumor, se descartó cirugía citorreductora y se indicó

inmunoterapia como tratamiento de primera línea. La paciente inició tratamiento con pembrolizumab a dosis fija de 200 mg cada 3 semanas en enero de 2024 con buena tolerancia. A 10 meses de iniciado el tratamiento el PET-CT no mostró imágenes patológicas (Fig. 2 A y B. En la actualidad, a 22 meses de iniciado el tratamiento con inmunoterapia, la paciente se encuentra en estado funcional óptimo (ECOG 0) y continúa con pembrolizumab 400 mg cada 6 semanas como régimen de mantenimiento, sin evidencias de progresión.

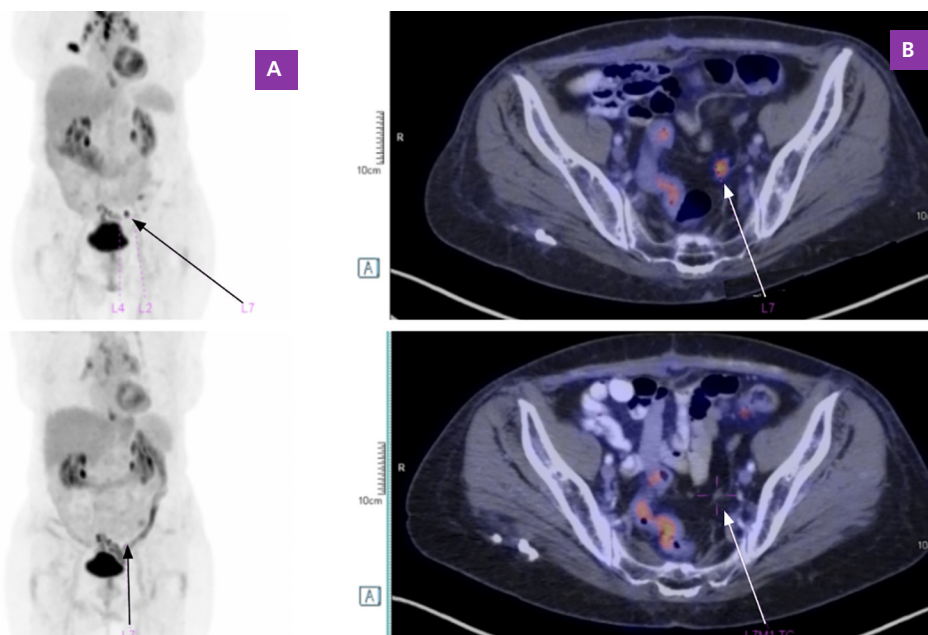
Se contó con el consentimiento informado de ambos pacientes para la publicación de estos casos.

## Discusión

La diseminación peritoneal del cáncer colorrectal (CCR) se asocia a un mal pronóstico, con tasas de supervivencia global significativamente menores que otros patrones de metástasis<sup>9,10</sup>. En este subgrupo, las estrategias tradicionales como la quimioterapia sistémica o la cirugía citorreductora con HIPEC han mostrado beneficios limitados y presentan alta morbilidad<sup>5,11,12</sup>. En contraposición, la inmunoterapia ha emergido como una herramienta terapéutica de gran utilidad en pacientes con tumores metastásicos MSI-H/dMMR, gracias a su respuesta clínica sostenida en ensayos clínicos (KEYNOTE-177 y CheckMate 8HW)<sup>5,12</sup>.

Los pacientes aquí presentados muestran una respuesta completa clínico-radiológica al tratamiento inmunoterápico, lo cual resulta

**Figura 2** | PET/CT comparativo del caso 2. A: Proyección coronal basal (arriba) y post-inmunoterapia (abajo), señaladas con flechas negras, muestra desaparición completa de la captación peritoneal tras 12 meses de tratamiento con pembrolizumab. B: Fusión axial PET/CT en el mismo nivel anatómico, pre (arriba) y post-inmunoterapia (abajo), indicadas con flechas blancas, que evidencia la desaparición de las lesiones hipermetabólicas en pelvis



destacable dada la escasa respuesta observable con tratamientos convencionales. En ambos casos, la elección de inmunoterapia como primera línea en la recaída fue basada en el perfil molecular del tumor, y se logró una respuesta completa evidenciada por PET-CT en menos de un año desde el inicio del tratamiento. Estos hallazgos coinciden con series recientes, como la colaboración BIG-RENAPE, que han documentado respuestas completas en carcinomatosis peritoneales tratadas con inhibidores de puntos de control inmunitario<sup>8</sup>.

Sin embargo, hay consideraciones importantes que deben plantearse. En primer lugar, la respuesta completa fue definida por métodos de imagen sin confirmación histológica, por lo que no puede descartarse la presencia de enfermedad de pequeños nódulos residuales. En este sentido, algunos autores han sugerido la utilidad de la laparoscopia e incluso laparotomía diagnóstica con biopsias para confirmar el diagnóstico<sup>13</sup>. En segundo lugar, la duración óptima del tratamiento inmunoterápico en pacientes con respuesta completa sigue siendo incierta. Mientras que algunos protocolos proponen continuar el tratamiento hasta progresión o toxicidad,

otros sugieren suspender a los dos años en casos con respuesta completa mantenida, aunque no existe consenso al respecto.

Además, actualmente no hay protocolos estandarizados ni consensos claros para el seguimiento de pacientes con metástasis peritoneales de CCR, lo que genera una zona incierta en la práctica clínica. La evaluación de la enfermedad peritoneal mediante imágenes (TC, PET-CT) resulta difícil y muchas veces subestima la carga tumoral<sup>6,7</sup>.

Nuestros casos refuerzan la eficacia clínica de la inmunoterapia en pacientes con CCR MSI-H/dMMR y recaída peritoneal precoz. Sin embargo, también ponen de manifiesto interrogantes aún no resueltos, como la duración óptima del tratamiento, los métodos más adecuados para confirmar la respuesta completa y las estrategias de seguimiento. En este contexto, resulta fundamental el desarrollo de estudios apropiados que permitan definir estándares claros de manejo y seguimiento para pacientes con tumores de colon inestables con diseminación peritoneal.

**Conflicto de intereses:** Ninguno para declarar



## Bibliografía

1. Marcellinaro R, Spoletini D, Grieco M, et al. Colorectal cancer: current updates and future perspectives. *J Clin Med* 2023; 13: e40.
2. Morgan E, Arnold M, Gini A, et al. Global burden of colorectal cancer in 2020 and 2040: incidence and mortality estimates from GLOBOCAN. *Gut* 2023; 72: 338-44.
3. Werba G, Ongchin M. Treatment and management of peritoneal spread from colorectal cancer peritoneal metastasis. *Surg Oncol Clin N Am* 2025; 34: 211-26.
4. Quénet F, Elias D, Roca L, et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGE 7): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021; 22: 256-66.
5. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Ann Oncol* 2025; 36: 277-84.
6. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, et al. Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2017; 18: 1182-91.
7. Tseng J, Bryan DS, Poli E, Sharma M, Polite BN, Turaga KK. Under-representation of peritoneal metastases in published clinical trials of metastatic colorectal cancer. *Lancet Oncol* 2017; 18: 711-2.
8. Barraud S, Tougeron D, Villeneuve L, et al. Immune checkpoint inhibitors for patients with isolated peritoneal carcinomatosis from dMMR/MSI-H colorectal cancer, a BIG-RENAPE collaboration. *Dig Liver Dis* 2023; 55: 673-8.
9. Franko J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database. *Lancet Oncol* 2016; 17: 1709-19.
10. Bakkers C, Lurvink RJ, Rijken A, et al. Treatment strategies and prognosis of patients with synchronous or metachronous colorectal peritoneal metastases: a population-based study. *Ann Surg Oncol* 2021; 28: 9073-83.
11. Xia W, Geng Y, Hu W. Peritoneal metastasis: a dilemma and challenge in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Cancers (Basel)* 2023; 15: 5641.
12. André T, Elez E, Lenz HJ, et al. Nivolumab plus ipilimumab versus nivolumab in microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer (CheckMate 8HW): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2025; 405: 383-95.
13. Tonello M, Nappo F, Vassallo L, et al. Complete pathological response of colorectal peritoneal metastases in Lynch syndrome after immunotherapy case report: is a paradigm shift in cytoreductive surgery needed? *BMC Gastroenterol* 2022; 22: 17.