

Respuesta clínica completa a inmunoterapia en cáncer de recto MSI-H. A propósito de un caso

Complete Clinical Response to Immunotherapy in MSI-H Rectal Cancer: A Case Report

Joaquín Cuadrado¹ , Nicolás Mailo¹ , Melina Winocur¹ , Nicolás Castagneris¹ , Matías Cortes¹ , Santiago Bella^{1,2,3} , Cristina Baiud¹ 

1. Universidad Católica de Córdoba, Facultad de Ciencias de la Salud. Clínica Universitaria Reina Fabiola, Servicio de Oncología Clínica. Córdoba Argentina.

2. Instituto Oulton. Servicio de Oncología. Córdoba, Argentina

3. Sanatorio Allende. Servicio de Oncología. Córdoba, Argentina

Correspondencia: Joaquín Cuadrado. Email: joaquin.cuadrado012@gmail.com

Resumen

El abordaje estándar del cáncer de recto localmente avanzado (estadios clínicos II–III; T3–T4 y/o N+) consiste en la administración de quimiorradioterapia de curso largo con fluoropirimidinas, seguida de la resección quirúrgica total del mesorrecto. En los últimos años, la estrategia de terapia neoadyuvante total, que incorpora quimioterapia sistémica con FOLFOX o CAPOX antes o después de la quimiorradioterapia, ha demostrado aumentar las tasas de respuesta patológica completa y facilitar la preservación del órgano. En el ensayo PRODIGE 23, la inducción con mFOLFIRINOX previo a la quimiorradioterapia mejoró de manera significativa la supervivencia libre de enfermedad y las tasas de respuesta, aunque su aplicación se restringe a pacientes seleccionados en centros especializados debido a su perfil de toxicidad.

Aproximadamente entre 2 y 4% de los adenocarcinomas de recto presentan inestabilidad microsatelital alta (MSI-H) o deficiencia en la reparación de errores de apareamiento (dMMR). Estos tumores muestran una eficacia limitada con la quimioterapia basada en fluoropirimidinas, pero son altamente sensibles al bloqueo de PD-1. En un estudio pivotal de Cercek y colaboradores, la inmunoterapia neoadyuvante con un anticuerpo anti-PD-1 logró una tasa de respuesta clínica completa del 100%, evitando la necesidad de quimiorradioterapia y cirugía en todos los pacientes tratados. Este hallazgo resalta la importancia de la determinación universal de MSI/dMMR en cáncer de recto y posiciona a la inmunoterapia como una estrategia transformadora en este subgrupo molecularmente definido.

Palabras claves: Cáncer de recto, Inestabilidad microsatelital, Deficiencia de reparación de errores de apareamiento, Inmunoterapia, Inhibidores de PD-1.

Abstract

The standard approach to locally advanced rectal cancer (clinical stage II–III; T3–T4 and/or N+) consists of long-course chemoradiotherapy with fluoropyrimidines, followed by total mesorectal excision. In recent years, total neoadjuvant therapy, incorporating systemic chemotherapy with FOLFOX or CAPOX before or after chemoradiotherapy, has been shown to increase rates of pathological complete response and facilitate organ preservation. In the PRODIGE 23 trial, induction mFOLFIRINOX prior to chemoradiotherapy significantly improved disease-free survival and response rates, although its use remains restricted to selected patients in specialized centers owing to its toxicity profile.

Approximately 2 to 4% of rectal adenocarcinomas harbor high microsatellite instability (MSI-H) or mismatch repair deficiency (dMMR). These tumors derive limited benefit from fluoropyrimidine-based chemotherapy but exhibit marked sensitivity to PD-1 blockade. In a pivotal study by Cercek and colleagues, neoadjuvant anti-PD-1 therapy achieved a 100% clinical complete response rate, obviating the need for chemoradiotherapy and surgery in all treated patients. This finding underscores the importance of universal MSI/dMMR testing in rectal cancer and highlights immunotherapy as a transformative strategy in this molecularly defined subgroup

Keywords: Rectal cancer, Microsatellite instability, Mismatch repair deficiency, Immunotherapy, PD-1 inhibitors.

Introducción

El cáncer de recto localmente avanzado representa un desafío terapéutico frecuente y clínicamente relevante, con elevada incidencia y morbilidad asociada a los tratamientos convencionales¹. El abordaje estándar en estadios clínicos II–III (T3–T4 y/o N+) consiste en la administración de quimiorradioterapia (QT-RT) de curso largo con fluoropirimidinas, seguida de resección quirúrgica total del mesorrecto^{2,3}.

En la última década, la estrategia de terapia neoadyuvante total (TNT), que combina QT-RT con quimioterapia sistémica —habitualmente FOLFOX o CAPOX— antes o después de la radiación, ha demostrado mejorar las tasas de respuesta patológica completa y facilitar estrategias de preservación del órgano^{2,3}. El ensayo PRODIGE 23 evaluó la incorporación de mFOLFIRINOX como inducción antes de la QT-RT, mostrando un beneficio significativo en la supervivencia libre de enfermedad y en la tasa de respuestas patológicas completas en comparación con el estándar, aunque su aplicación se reserva a centros especializados por el perfil de toxicidad⁴.

Paralelamente, las guías internacionales recomiendan el análisis universal de inestabilidad microsatelital (MSI) o deficiencia en la reparación de errores de apareamiento (dMMR) en todo cáncer colorrectal localizado^{2,5}. Aproximadamente 2–4% de los adenocarcinomas de recto presentan esta alteración, la cual se asocia a resistencia relativa a la quimioterapia con fluoropirimidinas^{5,6}. Estos tumores, sin embargo, son altamente inmunogénicos y muestran tasas de respuesta excepcionales a la inmunoterapia con inhibidores de PD-1. En un estudio pivotal, Cercek y colaboradores reportaron una tasa de respuesta clínica completa del 100% con un anticuerpo anti-PD-1 en pacientes con cáncer de recto

localmente avanzado MSI-H/dMMR, evitando la necesidad de cirugía o radioterapia⁷.

Este hallazgo ha redefinido el paradigma terapéutico, posicionando a la inmunoterapia como estrategia transformadora en este subgrupo molecularmente definido, con potencial para desplazar a los tratamientos multimodales convencionales en pacientes seleccionados^{6,7}. En este contexto, el objetivo del presente trabajo es reportar un caso de cáncer de recto localmente avanzado MSI-H/dMMR tratado con inmunoterapia anti-PD-1, que alcanzó una respuesta clínica completa sostenida sin requerir quimiorradioterapia ni cirugía, y analizar las implicancias clínicas y diagnósticas de esta estrategia en la práctica clínica.

Caso clínico

Un varón de 40 años, residente en Córdoba, Argentina, padre de tres hijos, sin antecedentes médicos ni quirúrgicos relevantes, consultó en junio de 2024 por proctorragia de tres meses de evolución. El cuadro se había iniciado tras un episodio de fiebre y diarrea vinculado al uso de antibióticos posteriores a una extracción dental. La historia familiar era significativa: la madre había fallecido por cáncer de colon a los 41 años, una hermana presentó la misma enfermedad a la misma edad, un hermano fue diagnosticado a los 35 años y otra hermana tenía un estudio genético positivo no especificado.

La colonoscopia del 7 de junio de 2024 evidenció una lesión circunferencial, exofítica, parcialmente móvil y franqueable a 9 cm del margen anal. La biopsia confirmó adenocarcinoma de recto. La tomografía computada de tórax, abdomen y pelvis del 7 de junio de 2024 mostró engrosamiento concéntrico de la pared rectal en un segmento de 55 mm, con adenopatías adyacentes menores de 10 mm y sin enfermedad a distancia. La resonancia magnética pélvica del 7 de junio de 2024 (Figura 1)

corroboró una lesión infiltrativa transmural en el recto medio y superior, con adenopatías perirrectales y presacras aumentadas de tamaño, clasificándose como cT2N2b. Los marcadores tumorales fueron: CEA 1,71 ng/ml y CA 19-9 17,54 U/ml.

Con diagnóstico de cáncer de recto localmente avanzado, se indicó inducción con mFOLFIRINOX según el protocolo PRODIGE 23. El primer ciclo se administró el 8 de julio de 2024 y el segundo el 5 de agosto.

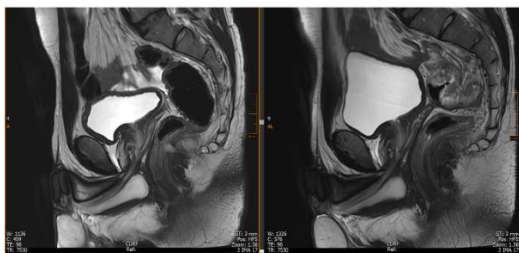


Figura 1. Resonancia magnética sagital: a la izquierda, control de agosto de 2025 sin lesión visible; a la derecha, estudio inicial previo a la inmunoterapia con engrosamiento rectal.

En agosto de 2024, el estudio molecular mostró inestabilidad microsatelital con pérdida de MLH1 y PMS2, hallazgo altamente sugestivo de síndrome de Lynch. Considerando la limitada eficacia de la quimioterapia en este contexto y la evidencia reciente, se suspendió la quimioterapia y se inició inmunoterapia con un inhibidor de PD-1. Ante la falta de cobertura para dostarlimab, se gestionó el acceso a pembrolizumab, que se administró el 27 de agosto de 2024 (primer ciclo) y el 18 de septiembre de 2024 (segundo ciclo), con excelente tolerancia.

La resonancia magnética pélvica del 1 de noviembre de 2024 mostró una marcada reducción de la lesión rectal, con persistencia de mínimas imágenes quísticas intramurales y reducción de las adenopatías perirrectales. Las biopsias endoscópicas realizadas el 13 de noviembre no evidenciaron malignidad. En el comité multidisciplinario se consensuó continuar con una estrategia de vigilancia activa (*watch and wait*).

En el control de febrero de 2025, el paciente permanecía asintomático y con marcadores tumorales dentro de rangos normales. En mayo de 2025, la tomografía de tórax y la resonancia de abdomen y pelvis no mostraron evidencia de recurrencia. La colonoscopia hasta ciego reveló un pólipo adenomatoso reseado y ausencia de neoplasia en la cicatriz rectal. En agosto de 2025,

los estudios por imágenes y de laboratorio continuaban normales. (Figura 2)

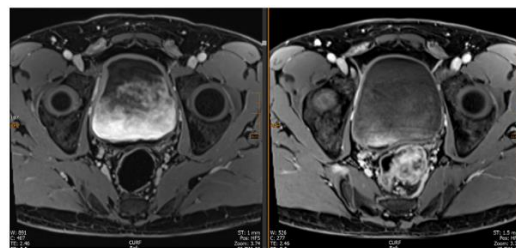


Figura 2. Resonancia magnética axial: a la izquierda, control de agosto de 2025 sin lesión visible; a la derecha, estudio inicial previo a la inmunoterapia con engrosamiento rectal.

A más de un año del inicio de la inmunoterapia, el paciente se encuentra en respuesta clínica completa sostenida, sin necesidad de quimiorradioterapia ni cirugía, y bajo seguimiento estricto. El análisis genético posterior confirmó la presencia de síndrome de Lynch, en concordancia con la agregación familiar y los hallazgos inmunohistoquímicos.

Discusión

El presente caso ilustra el impacto clínico de la inmunoterapia anti-PD-1 en el cáncer de recto localmente avanzado MSI-H/dMMR, demostrando su capacidad para inducir una respuesta clínica completa sostenida y evitar tratamientos convencionalmente más agresivos, como la quimio radioterapia y la cirugía. A partir de este caso, se analizan las implicancias terapéuticas, diagnósticas y de implementación de esta estrategia en la práctica clínica actual.

El cáncer de recto localmente avanzado (LARC) ha sido históricamente manejado con quimiorradioterapia (QT-RT) seguida de resección total del mesorrecto (TME), estrategia que redujo la recurrencia local, pero a expensas de morbilidad quirúrgica significativa y deterioro de la calidad de vida¹⁻³.

La terapia neoadyuvante total (TNT), validada por el ensayo PRODIGE 23, mejoró las tasas de respuesta patológica completa (pCR) y la supervivencia libre de enfermedad (DFS), estableciendo un nuevo estándar en pacientes con enfermedad de alto riesgo⁴. Sin embargo, este enfoque encuentra limitaciones en los tumores con inestabilidad microsatelital (MSI-H) o deficiencia en la reparación de errores de apareamiento (dMMR), que representan aproximadamente 2-4% de los cánceres de recto. Estos tumores muestran resistencia relativa a la quimioterapia basada en fluoropirimidinas^{2,5},

pero exhiben una marcada inmunogenicidad asociada a la elevada carga mutacional y producción de neoantígenos, lo que los convierte en candidatos ideales para el bloqueo de PD-1⁶. La evidencia clínica reciente ha transformado este escenario. En el estudio pionero de Cercek et al. (NEJM 2022), 12 pacientes con LARC dMMR tratados con dostarlimab alcanzaron una tasa de respuesta clínica completa (cCR) del 100%, evitando cirugía, QT-RT y quimioterapia convencional⁷. Un estudio multicéntrico en China reportó resultados consistentes: 90% de respuesta completa en 20 pacientes tratados con un anti-PD-1, con supervivencia global y libre de recurrencia del 100% a dos años⁹. Más recientemente, el seguimiento ampliado de la cohorte de Memorial Sloan Kettering (NEJM 2025) incluyó 117 pacientes con tumores sólidos dMMR, de los cuales 49 tenían cáncer de recto. Todos alcanzaron cCR tras seis meses de dostarlimab, con una supervivencia libre de recurrencia del 96% a dos años y sin comprometer la posibilidad de resección curativa diferida, confirmando la durabilidad de la estrategia y un perfil de toxicidad favorable⁸. Nuestro caso se enmarca en este cambio de paradigma. A pesar de la imposibilidad de acceder a dostarlimab, el uso de pembrolizumab permitió obtener una cCR sostenida, lo que valida la eficacia de la clase terapéutica más allá de un único agente. Aunque los estudios pivotaes emplearon dostarlimab^{7,8}, la literatura respalda la actividad de otros inhibidores de PD-1, como pembrolizumab y nivolumab, en tumores dMMR/MSI-H^{6,9}. Este hecho sugiere que, en contextos de acceso restringido, los distintos anti-PD-1 podrían ser intercambiables, facilitando la implementación de esta estrategia incluso en sistemas de salud con limitaciones regulatorias o de cobertura. La confirmación del síndrome de Lynch en este paciente refuerza la pertinencia del abordaje inmunoterapéutico, ya que los portadores de mutaciones germinales presentan fenotipos particularmente sensibles al bloqueo de PD-1^{8,9}. Además, subraya la importancia de la determinación universal de MSI/dMMR en el cáncer colorrectal, como recomiendan las guías internacionales^{2,3}, no solo por su impacto inmediato en la toma de decisiones terapéuticas, sino también por su implicancia en la prevención y vigilancia de familiares en riesgo. La evaluación de la respuesta también plantea desafíos, ya que los criterios morfológicos tradicionales pueden no reflejar con precisión la actividad biológica. El ADN tumoral circulante (ctDNA) emerge como un biomarcador

prometedor para monitorizar enfermedad mínima residual y predecir la durabilidad de las respuestas. La negativización del ctDNA tras inmunoterapia podría guiar tanto la duración del tratamiento como la frecuencia del seguimiento⁸. La duración óptima del tratamiento con anti-PD-1 en LARC dMMR/MSI-H continúa siendo incierta. En nuestro paciente, dos ciclos de pembrolizumab fueron suficientes para alcanzar cCR, en contraste con los seis meses de dostarlimab administrados en los estudios pivotaes⁷. Este hallazgo plantea la posibilidad de individualizar la duración del tratamiento en función de la respuesta, aunque se requieren ensayos prospectivos que establezcan criterios claros. La magnitud y consistencia de las respuestas también generan dilemas éticos para la realización de ensayos fase III aleatorizados, lo que refuerza la importancia de registros prospectivos multicéntricos, en particular en poblaciones latinoamericanas, donde la evidencia aún es escasa.

Desde la perspectiva del sistema de salud argentino, este caso refleja tanto las oportunidades como los desafíos de implementar medicina de precisión. Demuestra la factibilidad de aplicar terapias altamente efectivas basadas en biomarcadores en contextos de recursos limitados, pero también la necesidad de fortalecer las capacidades de diagnóstico molecular universal, garantizar la disponibilidad de inmunoterapia y desarrollar protocolos estandarizados de seguimiento. La construcción de redes multidisciplinarias y la incorporación de estos tratamientos en los programas de cobertura sanitaria resultan claves para democratizar el acceso.

En conclusión, este caso muestra cómo la inmunoterapia anti-PD-1 puede reemplazar la quimiorradioterapia y la cirugía en pacientes con LARC MSI-H/dMMR, consolidando un cambio de paradigma hacia un tratamiento personalizado basado en biomarcadores. Su implementación exitosa requiere un abordaje integral que considere aspectos terapéuticos, implicancias familiares, protocolos de vigilancia, barreras de acceso y la necesidad de evidencia a largo plazo que valide esta prometedora estrategia.

Conclusión

El presente caso ilustra el cambio paradigmático que representa la inmunoterapia anti-PD-1 en el cáncer de recto localmente avanzado MSI-H/dMMR. La respuesta clínica completa sostenida con pembrolizumab, evitando quimiorradioterapia y cirugía, valida la evidencia

reciente y demuestra su factibilidad en nuestro medio.

Este caso refuerza la necesidad de determinar MSI/dMMR universalmente en cáncer colorrectal, la importancia de adaptar el tratamiento según el perfil molecular, y la viabilidad de usar diferentes inhibidores de PD-1 ante limitaciones de acceso. El impacto trasciende lo oncológico al preservar la función intestinal y mejorar la calidad de vida, mientras que el diagnóstico de síndrome de Lynch tiene implicancias preventivas familiares.

Resulta fundamental desarrollar registros prospectivos latinoamericanos, incorporar biomarcadores como el ADN tumoral circulante en el seguimiento, y fortalecer las capacidades diagnósticas moleculares para garantizar el acceso equitativo a esta transformadora estrategia terapéutica basada en medicina de precisión.

Bibliografía

1. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021 Jun;9(6): e002435.
2. Bellaguarda E, Hanauer S. Checkpoint Inhibitor-Induced Colitis. *Am J Gastroenterol*. 2020 feb;115(2):202-210.
3. Mesonero F; López-Sanromán A; Madariaga A, et al. Colitis secundaria a ipilimumab: un nuevo reto para el gastroenterólogo. *Gastroenterología y Hepatología*. 2016; 39 (3): 233-238.
4. Kooshkaki O, Derakhshani A, Hosseinkhani N, et al. Combination of Ipilimumab and Nivolumab in Cancers: From Clinical Practice to Ongoing Clinical Trials. *Int J Mol Sci*. 2020 Jun 22;21(12):4427.
5. Kong X, Chen L, Su Z, et al. Toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic study. *Int J Surg*. 2023 jun 1;109(6):1753-1768.
6. Yamazaki N, Kiyohara Y, Uhara H, et al. Postmarketing surveillance of nivolumab plus ipilimumab combination therapy in Japanese patients with unresectable malignant melanoma. *J Dermatol*. 2023 Sep;50(9):1108-1120.
7. Prost DM, Cinat G. Manejo de toxicidades por inmunoterapias. *Oncología Clínica*. 2017; 22 (2): 46-51.

8. Moein HR, Rutledge B, Beydoun R, et al. Ipilimumab and Nivolumab-Induced Colitis in a Patient with Recurrent Metastatic Melanoma. *Cureus*. 2021 Apr 11;13(4): e14414.

9. Cañete F, Mañosa M, Lobatón T, et al. Nivolumab-induced immune-mediated colitis: an ulcerative colitis look-alike-report of new cases and review of the literature. *Int J Colorectal Dis*. 2019 May;34(5):861-865.

10. Wang Y, Abu-Sbeih H, Mao E, et al. Immune-checkpoint inhibitor-induced diarrhea and colitis in patients with advanced malignancies: retrospective review at MD Anderson. *J Immunother Cancer*. 2018 May 11;6(1):37.

11. Yamauchi R, Araki T, Mitsuyama K, et al. The characteristics of nivolumab-induced colitis: an evaluation of three cases and a literature review. *BMC Gastroenterol*. 2018 Aug 31;18(1):135.

