

Toxicidad muscular secundaria a inmunoterapia en un carcinoma microcítico de pulmón. A propósito de un caso

DOMINGO ANTONIO SÁNCHEZ

Hospital Clínico Universitario Virgen de Arrixaca

TUTOR:

Dr. Silverio Ros Martínez

INTRODUCCIÓN

El **cáncer de pulmón constituye la primera causa de muerte** por tumores a nivel europeo.¹ Si bien, esta mortalidad ha experimentado un ligero descenso debido entre otros, al control de los factores de riesgo como es el caso de la disminución del hábito tabáquico en la población en general. **El carcinoma microcítico de pulmón (CMP) o carcinoma de pulmón de célula pequeña (CPCP) representa aproximadamente el 12-15% de todos los cánceres de pulmón** y se caracteriza por su rápido crecimiento, diseminación muy precoz y una rápida respuesta inicial al tratamiento pero limitada en el tiempo.²

Los pacientes con CMP sin tratamiento presentan supervivencias muy limitadas. La integración adecuada de la quimioterapia y la radioterapia han sido tradicionalmente la base del tratamiento.

Los esquemas de quimioterapia más utilizados son la combinación de cisplatino o carboplatino asociando etopósido. Tras la estadificación inicial, los pacientes se agrupan en los que tienen enfermedad limitada al tórax y los que presentan enfermedad diseminada.³

A pesar de tasas de respuesta iniciales al tratamiento alrededor del 60-65%, los progresos terapéuticos en las últimas dos décadas han sido escasos; con resultados pobres y con una mediana de supervivencia global de aproximadamente 10 meses.^{4,5} Los esquemas clásicos por lo general tienen toxicidades manejables y conocidas en base a la amplia experiencia en su utilización. Toxicidades hematológicas como alteraciones de la serie blanca son bastantes frecuentes. Otras como la neurotoxicidad asociada a los regímenes con platinos son también frecuentes en la

práctica clínica real. Si bien, la inclusión de la inmunoterapia en el mundo de la oncología y más en el caso del cáncer de pulmón⁶ ha supuesto la inclusión de una nueva oportunidad en el abordaje de estos tumores con escasas opciones. **La inclusión de la inmunoterapia como arsenal terapéutico ofrece la oportunidad de mejorar no sólo en resultados de supervivencia y respuestas observadas, sino también en el descubrimiento y conocimiento de una serie de toxicidades nuevas que debemos aprender a manejar.**

La inclusión de la inmunoterapia como arsenal terapéutico ofrece la oportunidad de mejorar no sólo en resultados de supervivencia y respuestas observadas, sino también en el descubrimiento y conocimiento de una serie de toxicidades nuevas que debemos aprender a manejar

DESCRIPCIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Mujer de 69 años sin alergias medicamentosas conocidas, sin hipertensión arterial, diabetes mellitas, fumadora activa hasta mayo de 2020 con acúmulo de 20 paquetes/año y síndrome ansioso depresivo en tratamiento y revisión por Psiquiatría.

La paciente como tratamiento crónico tomaba un fármaco hipolipemiante (atorvastatina), insulina y un fármaco antidepresivo (ISRS).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

La paciente es diagnosticada en julio de 2020 de carcinoma microcítico de pulmón estadio IV cT4N3M1 (metástasis hepáticas) a partir de un cuadro de astenia y disnea de esfuerzo de meses de evolución. De forma incidental al diagnóstico se diagnosticó igualmente de tromboembolismo pulmonar (TEP) de arteria principal izquierda pulmonar por lo que se inicia anticoagulación con HBPM.

En la tomografía axial computarizada (TAC) de tórax-abdomen-pelvis con contraste i.v en julio de 2020 revela un proceso neoforrmativo maligno pulmonar, de confirmarse probable T4N3M1c (metástasis hepáticas) y trombo tumoral en arteria pulmonar principal izquierda. (Figura 1) En anatomía patológica (AP) de LOE hepática de evidencia carcinoma de célula pequeña (*small cell carcinoma*).

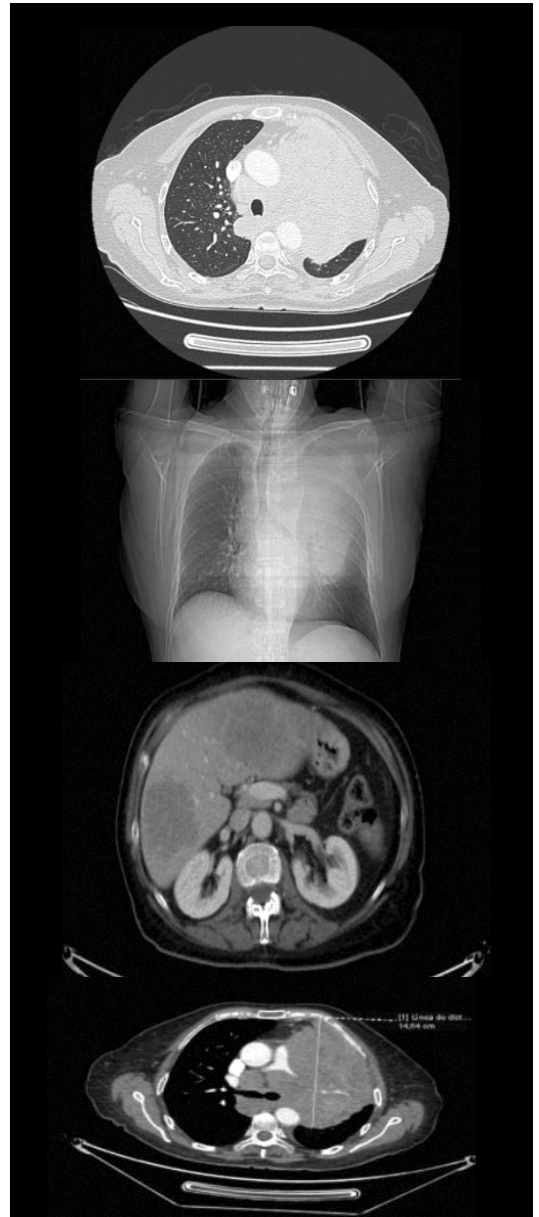


Figura 1. Imágenes del TAC-TAP realizado al diagnóstico de la paciente donde evidencia enfermedad pulmonar voluminosa y con enfermedad extendida extratorácica (metástasis hepáticas).

Se completa estudio de extensión con TAC cerebral sin evidencia de enfermedad en SNC.

Con diagnóstico documentado histológicamente de carcinoma microcítico de pulmón metastásico, se propone a la paciente su participación en el estudio ML41599 (IMFIRST), aceptando dicho ensayo. Se indica quimioterapia de primera línea con primer ciclo del ensayo ML-41599; propuesta de carboplatino AUC 5 + etopósido 100 mg/m² + atezolizumab 1200 mg cada 21 días durante 4 ciclos y posterior mantenimiento con atezolizumab 1200 mgc/21 días. La paciente inicia primer ciclo en **agosto de 2020** con adecuada tolerancia y sin presentar toxicidad medicamentosa destacable.

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

Tras cuatro ciclos de carboplatino/etopósido/atezolizumab alcanza criterios de respuesta parcial en TAC en **octubre de 2020 (Figura 2)** por lo que continúa con atezolizumab 1200 mgc/21 días de mantenimiento recibiendo la primera dosis de mantenimiento a finales de **octubre de 2020**.

En **noviembre de 2020** la paciente ingresa en planta de hospitalización de Oncología Médica por cuadro de ptosis palpebral asimétrica de instauración progresiva sin dolor, asociada a diplopía y debilidad generalizada.



Figura 2. Imágenes de la reevaluación realizada a la paciente durante el ingreso por la toxicidad muscular documentada que evidencia clara respuesta tras la administración del tratamiento inmuno-quimioterápico recibido.

Al ingreso se realiza estudio completo tanto analítico como de imagen. Los análisis sanguíneos revelan marcadores de daño muscular elevado (CK, aldolasa y LDH). El estudio de imagen de reevaluación consistente en TAC cerebro-tórax-abdomen pelvis no evidencia recaída sistémica de la enfermedad. Se decide entonces realizar biopsia de músculo vasto anterior izquierdo. Tras descartar patología de placa neuromuscular, se inicia tratamiento esteroide, con leve mejoría clínica, pero con clara disminución de los marcadores de daño muscular.

El resultado de la biopsia muscular (**Figura 3**) refleja infiltrado inflamatorio crónico moderado de localización endomisial, heterogéneo, con presencia de histiocitos (CD68+), Linfocitos T (CD4+, CD8+), y aislados linfocitos B (CD20+), donde parecen observarse fibras necróticas asociadas al infiltrado aunque no se puede precisar con exactitud. Se envía muestra a centro de referencia que concluye que la opción más probable sea una miopatía inflamatoria necrotizante autoinmune de origen paraneoplásico.

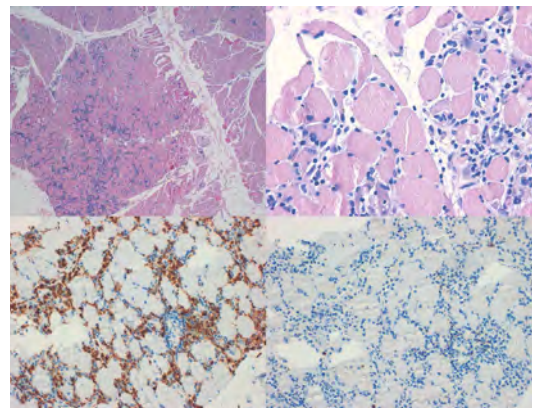


Figura 3. Cortes histológicos de la muestra de la biopsia muscular del vasto interno con tinciones de hematoxilina-eosina donde se evidencia infiltración linfocitaria. Se presenta también tinción específica para CD68 y CD20.

Se trata de una toxicidad infrecuente relacionada con la administración de un fármaco inmunotérapico que en un primer momento planteó un diagnóstico diferencial entre miastenia gravis vs. recaída cerebral y que tras un estudio exhaustivo del caso que concluyó con realización de biopsia se diagnosticó de toxicidad inmunomediada.

Se ha hecho intento terapéutico con bolos de corticoides, inmunoglobulinas (x2 ciclos), sin obtener una respuesta clínica completa, aunque se evidencia estabilidad clínica y mejoría de parámetros de daño muscular. Se decide en consenso con Neurología iniciar tratamiento con ciclosporina (2,5 mg/kg peso en dos tomas) que está pendiente de iniciar a fecha de realización del caso clínico.

CONCLUSIONES

- En el caso del carcinoma microcítico, supervivencias superiores a 14 meses son bastante infrecuentes en las series retrospectivas⁷ y en los últimos años se está intentando potenciar avances terapéuticos que demuestren mejores ratios de respuestas mantenidas con innovaciones terapéuticas como la mencionada utilización de quimioterapia e inmunoterapia en el tratamiento para el carcinoma microcítico de pulmón avanzado en primera línea.⁸
- La utilización de regímenes que combinan la quimioterapia clásica con la novedosa terapia inmunológica están teniendo una especial relevancia en el manejo del carcinoma microcítico de pulmón⁹ en los últimos años. Las toxicidades documentadas de los ensayos clínicos para estas localizaciones no suelen diferir de las expuestas para otras localizaciones. Si bien, el escaso tiempo desde que se están utilizando las mismas, hace más relevante si cabe conocer aquellas toxicidades infrecuentes que puedan tener una relación probada con la modificación del sistema inmune que lleva provoca la inmunoterapia para un adecuado diagnóstico y manejo de las mismas.¹⁰
- En el caso que nos atañe, la documentación de una miopatía inflamatoria con la utilización de inmunoterapia ha sido descrita en artículos que revelan el amplio rango de toxicidades con el uso de inmunoterapia ¹¹si bien, dicha

asociación con regímenes novedosos que están teniendo una importante irrupción en la práctica clínica, no habían sido documentados. La relevancia de su documentación, como el caso documentado, parte de la utilización de una molécula u otra en base al conocimiento exhaustivo de las posibles toxicidades que puedan llegar a producir.

COMENTARIOS DEL TUTOR

Se trata de un caso clínico con una especial relevancia debido al diagnóstico de una toxicidad muy poco frecuente en la literatura médica asociada al uso de inmunoterapia para el abordaje del carcinoma microcítico de pulmón. El novedoso uso de la inmunoterapia en el arsenal terapéutico del cáncer de pulmón nos debe mantener alerta para conocer y caracterizar toxicidades poco frecuentes debido al poco espacio de tiempo en el que estos fármacos están en el escenario clínico del manejo de estos tumores. Nuevos esquemas con nuevas moléculas dentro del campo de la inmunoterapia van a tener un papel relevante en el manejo de estos pacientes, por lo que casos con toxicidades infrecuentes como el que nos ocupa, resulta de interés para documentarlos y valorar su frecuencia relativa.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ferlay J, et al. GLOBOCAN 2017: Cancer incidence, mortality and prevalence worldwide. Lyon: IARC Press, 2017.
2. Rozman C, Cardellach, F. Tratado de Medicina Interna (16ª Edición). 2008; 785-799.
3. Rudin CM, et al. Treatment of small cell lung cancer: American Society of Clinical Oncology endorsement of the American college of chest physicians guideline. J Clin Oncol. 2015; 33: 4106-11. 49.
4. Stahel R, et al. 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. Ann Oncol. 2011; 22: 197-80.
5. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res. 2018; 7: 69-79.
6. Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer. Respirol. 2016;21(5):821-33.
7. Silva A, et al. Small cell lung cancer: Retrospective review of an institution. Abstracts SCLC. 2017;28(2):18-19.
8. Horn L, et al. First-Line Atezolizumab plus quimioterapia in Extensive-Stage Small-Cell Lung Cancer. N Engl J Med. 2021; 379 (23): 2220-2229.
9. Durvalumab ± tremelimumab + platinum-etoposide in first-line extensive-stage SCLC: updated results from the phase 3 CASPIAN study. J Clin Oncol 38: 2020.
10. Reynolds KL, Guidon AC. Diagnosis and Management of Immune Checkpoint Inhibitor-Associated Neurologic Toxicity: Illustrative Case and Review of the Literature. Oncologist. 2019;24(4):435-443.
11. Riveiro-Barciela M, Trallero-Araguás E, Martínez-Valle F, Vall d'Hebrón Group for the study of Immunotherapy immune-related adverse events; Vall d'Hebrón Committee for management of Immunotherapy immune-related adverse events. Toxicities from immunotherapy: From clinical trials to real-world clinical practice. Med Clin (Barc). 2020;155(12):541-547.