

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
UFRGS
Hospital de Clínicas de Porto Alegre - HCPA
Programa de Residência Médica do HCPA – Oncologia Clínica

Leonardo de Brittes Andrade

**DOENÇA HIPERPROGRESSIVA DURANTE USO DE PEMBROLIZUMABE EM
PACIENTE COM CÂNCER RETAL AVANÇADO: RELATO DE CASO**

Porto Alegre - RS, 2022

LEONARDO DE BRITTES ANDRADE

**DOENÇA HIPERPROGRESSIVA DURANTE USO DE PEMBROLIZUMABE EM
PACIENTE COM CÂNCER RETAL AVANÇADO: RELATO DE CASO**

Trabalho de conclusão de curso apresentado ao Hospital de Clínicas de Porto Alegre como parte dos requisitos para obtenção do grau de especialista em Oncologia Clínica.

Orientadora Bianca Fontana Marrone

Porto Alegre - RS, Fevereiro de 2022

DOENÇA HIPERPROGRESSIVA DURANTE USO DE PEMBROLIZUMABE EM PACIENTE COM CÂNCER RETAL AVANÇADO: RELATO DE CASO

Bianca Fontana Marrone ¹

Leonardo de Brittes Andrade ²

1 Médica Preceptora do Programa de Residência Médica em Oncologia Clínica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA)

2 Médico residente do PRM em Oncologia Clínica do HCPA, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Introdução: Doença hiperprogressiva (HPD) é um fenômeno caracterizado pela rápida progressão tumoral em pacientes tratados com inibidores de checkpoint imunológico; seu mecanismo é desconhecido. **Apresentação do caso:** Feminino, 26 anos, branca, sem comorbidades, procurou atendimento médico por dor abdominal em 01/2018. Uma colonoscopia diagnosticou um adenocarcinoma retal. A doença foi estadiada como cT3cN2 com CEA elevado e foi tratada com TRC neoadjuvante. Na cirurgia, o estadiamento permaneceu o mesmo: ypT3ypN2b (estágio IIIC com K-RAS tipo selvagem e dMMR/MSI-H). Nenhuma variante patogênica foi identificada em um painel genético de 20 genes; portanto, o status dMMR/MSI-H representou uma mutação somática, e a paciente não foi diagnosticada com Síndrome de Lynch. Iniciado tratamento adjuvante com CAPOX; no entanto, apresentou progressão de doença após 2 ciclos em 07/2018 (novas lesões nos linfonodos pélvicos e na topografia do pâncreas). Após isso, foi tratada com FOLFIRI-Cetuximabe por 24 ciclos até nova progressão em 04/2020 (aumento da lesão pancreática; novos linfonodos e lesão óssea- escápula). À luz do status dMMR/MSI-H, Pembrolizumab foi iniciado. Após o primeiro ciclo de Pembrolizumabe em 04/2020, a lesão pancreática anterior de 82 mm foi posteriormente medida em 99x81 mm, juntamente com o agravamento da linfadenopatia. Pensava-se que era muito cedo para classificá-lo como falha do tratamento, então foram realizadas mais 2 doses até o agravamento da dor. Uma nova tomografia computadorizada revelou que a lesão pancreática foi medida em 162x125mm, a

lesão anterior da escápula aumentou de 84x70mm para 125x96cm e todos os linfonodos aumentaram seus tamanhos; além disso, surgiu uma lesão pleural com invasão da caixa torácica. O tratamento foi descontinuado e a paciente recebeu os melhores cuidados de suporte, falecendo 2 meses após a suspensão do tratamento. **Discussão:** A paciente tinha mais de 2 sítios de doença metastática, mas nenhum outro fator de risco, como idade avançada e presença de variante patogênica genômica, tornando-se uma apresentação ainda mais atípica. Além disso, atendeu às definições mais aceitas de HPD em termos de taxa de crescimento tumoral (TGR), cinética de crescimento tumoral (TGK) e tempo até a falha do tratamento (TTF). **Comentários finais:** A melhor definição, patogênese e alguns fatores de risco para HPD, especialmente no câncer colorretal (CCR), permanecem desconhecidos, portanto, mais estudos são necessários nesta área. Ao nosso conhecimento este é um dos poucos casos de HPD em CCR avançado, particularmente em paciente jovem, em que se esperava tanto maior taxa de resposta ao tratamento quanto sobrevida.

Palavras-chave: Doença hiperprogressiva; câncer retal; pembrolizumabe.

INTRODUÇÃO

Atualmente, no tratamento oncológico associado à imunoterapia, os inibidores de checkpoint imunológico (ICIs) direcionados ao antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4) e à proteína de morte celular programada 1 (PD-1) ou seu ligante (PD-L1) são frequentemente usados em vários tipos de câncer tanto em ensaios quanto na prática clínica.

Entretanto, o advento da imunoterapia também resultou em um novo conjunto de resultados adversos e respostas tumorais, um desses efeitos adversos foi denominado como doença hiperprogressiva (HPD).¹

Acredita-se que a HPD é um padrão de acelerado crescimento tumoral sendo provocado por um efeito idiossincrático dos ICIs como intensificadores da progressão do tumor. Até o momento, não há uma definição padronizada, sendo estabelecidas de inúmeras maneiras, além disso a incidência de HPD variando de 5,9% a 43,1%.²

Estudos anteriores relataram que pacientes com HPD apresentaram menor sobrevida global (SG) e sobrevida livre de progressão (SLP) em comparação com pacientes com doença progressiva natural.³⁻⁵

HPD foi relatada em uma ampla variedade de casos, incluindo melanoma, NSCLC, linfoma, neoplasias ovarianas, câncer urotelial e raramente em câncer colorretal. Existem alguns preditores sugeridos de HPD em tumores sólidos tratados com ICIs como, por exemplo, idade avançada, pior performance status, mais de um sítio de metástases.^{3,6}

A seguir, relatamos um caso de HPD após tratamento com pembrolizumab em uma paciente jovem de câncer de cólon estágio IV não relacionado à síndrome de Lynch. Até onde sabemos, este é um dos poucos relatos de casos de HPD em câncer de cólon em estágio avançado tratado com pembrolizumabe.

APRESENTAÇÃO DO CASO

Feminino, 26 anos, branca, sem comorbidades, procurou atendimento médico por dor abdominal há 01 semana, difusa, intensidade (10/10) em janeiro/2018, associada a astenia, fadiga e inapetência.

Submetida a um PETCT, foi evidenciada presença de espessamento circunferencial das paredes do reto, iniciando na altura do canal anal, com aumento metabólico (SUV_{máx} 9,4), com indefinição da gordura pararretal adjacente e linfonodos ilíaco comum e obturador esquerdo. Uma colonoscopia diagnosticou lesão infiltrativa circunferencial dos 3 aos 10cm da

margem anal e o laudo histopatológico revelou um adenocarcinoma retal. O nível sérico do antígeno carcinoembrionário (CEA) estava elevado. A doença foi estadiada como cT3cN2M0 e foi tratada com quimiorradioterapia neoadjuvante (Capecitabina 1000mg/m² + 50.4Gy em 28 frações).

Após abordagem cirúrgica, com amputação abdominoperineal de reto Maio/18, o estadiamento patológico definido foi: ypT3ypN2b - estágio IIIC.

Verificou-se o K-RAS tipo selvagem e deficiência de MMR/MSI-H (MSH2/MSH6 negativos), e além disso nenhuma variante patogênica foi identificada em um painel genético de 20 genes. Portanto, o status dMMR/MSI-H representou uma mutação somática, e a paciente não foi diagnosticada com Síndrome de Lynch.

Iniciado tratamento adjuvante com CAPOX; no entanto, apresentou progressão de doença após 2 ciclos em Julho/2018 (novas lesões nos linfonodos pélvicos e na topografia do pâncreas).

Após isso, foi tratada com FOLFIRI-Cetuximabe por 24 ciclos até nova progressão em Abril/2020 (aumento da lesão pancreática; novos linfonodos e lesão óssea - escápula D ou esquerda).

À luz do status dMMR/MSI-H, Pembrolizumab foi iniciado. Após o primeiro ciclo de Pembrolizumabe em Abril/2020, a lesão pancreática anterior de 82 mm foi posteriormente medida em 99x81 mm, juntamente com o agravamento da linfadenopatia. Pensava-se que seria precoce para classificá-la como falha do tratamento, então foram realizadas mais 2 doses até o agravamento da dor. Uma nova tomografia computadorizada revelou que a lesão pancreática foi medida em 162x125mm, a lesão anterior da escápula aumentou de 84x70mm para 125x96cm e todos os linfonodos aumentaram as dimensões; além disso, surgiu uma lesão pleural com invasão da caixa torácica. Ademais, houve significativa piora da performance clínica, com dor controlada após radioterapia antiálgica orientada a escápula.

O tratamento foi descontinuado e a paciente recebeu os melhores cuidados de suporte, falecendo 2 meses após a suspensão do tratamento.

DISCUSSÃO

O uso de ICIs revolucionou o tratamento oncológico, especialmente no subconjunto de indivíduos com expressão de PD-1, e com resultados promissores em pacientes com deficiências de reparo de incompatibilidade, uma vez que parecem ser mais responsivos ao anti-PD1. Pacientes com câncer colorretal com deficiência de reparo de mismatch, ao uso de

ICIs, experimentam de melhores taxas de sobrevida livre de progressão em relação aos que não possuem mutações/deleções no gene de reparo de incompatibilidade.^{7,8}

Entretanto, em um subgrupo de pacientes ainda não totalmente identificado, o uso de anti-PD1 e anti-PD-L1 pode levar ao acelerado crescimento tumoral denominado como HPD.¹

Xu-Monette et al. sugeriram que a imunossupressão paradoxal desencadeada pelos ICIs é a gênese da HPD, uma vez que sugerem que o anti-PD-1 atuará como um agonista em vez de antagonista nas células T citotóxicas, inibindo as células T auxiliares e alterando a expressão do gene PD-1, logo, ocasionando a supressão paradoxal das células T citotóxicas e um aumento da ligação PD-L1/PD-1. Porém, o mecanismo pressuposto da HPD ainda permanece inconclusivo.⁹

Em uma meta-análise realizada, a incidência e a definição de HPD em cada estudo foram heterogêneas. A variação dos dados entre os estudos leva a dificuldade de agrupamento e pouca clareza sobre qual definição reflete o verdadeiro comportamento agressivo do tumor. A maior parte dos estudos utiliza como parâmetros a taxa de crescimento tumoral (TGR), cinética de crescimento tumoral (TGK) e tempo até a falha do tratamento (TTF) para definir HPD, mas uma definição universalmente aceita ainda não foi estabelecida.¹⁰

No primeiro estudo sobre a HPD relatado por Champiat et al., a definição de progressão foi relacionada aos Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST) na primeira avaliação com um aumento maior ou igual a duas vezes no TGR da linha de base (antes da imunoterapia). O estudo também evidenciou associação de HPD com idade mais elevada (superior a 65 anos) e em pacientes com pior prognóstico clínico.¹

Sob outra perspectiva, Kato et al., definiram HPD com base em três critérios: TTF de menos de dois meses, aumento > 50% na carga tumoral em comparação com pré-imunoterapia, e maior ou igual a um aumento de duas vezes no ritmo de progressão. Além disso, de uma amostra de 155 pacientes, oito dos 10 com alteração do EGFR e todos os seis com MDM2/MDM4 apresentaram HPD, o que levou à conclusão de que aqueles que possuem indicação para uso de anti-PD1/PDL1 devem idealmente ser submetidos a testes genômicos antes da imunoterapia.⁵

Já Ferrara et al estabeleceram HPD como progressão da doença na primeira avaliação com variação da TGR superior a 50% antes do tratamento e após um mês de tratamento. De acordo com essa definição, o HPD é mais comum em pacientes com mais de dois sítios metastáticos antes do início da imunoterapia. Também observaram que a HPD está associada a pior prognóstico em pacientes tratados com anti-PD-1/PD-L1.³

A paciente descrita preenchia todas as definições propostas por Champiat et al., Kato et al. e Ferrara et al., com progressão da doença após a primeira dose de pembrolizumab. A paciente tinha TTF de menos de dois meses, 50% de aumento na carga tumoral antes do início da terapia e maior ou igual a um aumento de duas vezes no ritmo de progressão.

Antes da imunoterapia, apresentava metástase hepática, metástase em linfonodo retro-aórtico e mesentérico e massa mesentérica circundando a artéria e veia mesentérica superior. Corroborando para o conceito de que a HPD é mais comum em pacientes com mais de dois sítios metastáticos antes do início do anti-PD-1/PD-L1. ³

Um dos dados que diverge dos estudos prévios, é que a paciente não apresentava alteração do perfil genético como, por exemplo, a mutação do EGFR relacionada ao maior risco de HPD. Diferente do encontrado em dados prévios, em que boa parte dos pacientes tinham mais de 65 anos, não se esperava tal apresentação em uma paciente jovem. ^{1,5}

Tal caso é um dos poucos relatos sobre HPD em pacientes com câncer de colorretal avançado, ainda mais particular por se tratar de indivíduo jovem sem relação com a síndrome de Lynch.

Com base nas avaliações atuais, a HPD pode ser super ou subestimada. Logo, a heterogeneidade das definições indica a necessidade de que sejam estabelecidos critérios uniformes e clinicamente relevantes baseados nas evidências atualmente disponíveis. Ademais, a compreensão da patogênese e o reconhecimento de fatores preditivos de HPD podem auxiliar na seleção de pacientes que se beneficiarão ou não do uso de ICIs.

Por ora, os pacientes em imunoterapia devem ser observados com rigor para qualquer evidência de HPD. A realização de exames imagiológicos seriados e a utilização de critérios de resposta à imunoterapia são condutas fundamentais. Na manifestação de HPD, o ICI deve ser suspenso e outros tratamentos devem ser atribuídos.

CONCLUSÃO

A imuno-oncologia e, por consequência, a HPD estão em expansão, uma vez que o uso de ICIs é primordial para tratamentos em diversos tumores. Assim, a padronização e validação de uma definição de HPD é uma questão importante, bem como o estabelecimento da sua patogênese e fatores de risco. Idealmente, mais estudos prospectivos são necessários, uma vez que além de poucos, a maior parte são análises retrospectivas. Apesar disso, médicos oncologistas que tratam pacientes em ICIs devem estar cientes da existência de

HPD, uma vez que seu reconhecimento precoce é fundamental para evitar desfechos ainda piores.

Ao nosso conhecimento, o caso descrito é um dos poucos relatados abrangendo a HPD em paciente jovem com câncer retal avançado sem relação com síndrome de Lynch, em que se esperava uma taxa de resposta ao tratamento e sobrevida melhores. Esperamos que tal relato atente médicos oncologistas sobre a possibilidade da ocorrência e diagnóstico precoce de HPD em pacientes que utilizam ICIs.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Champiat S, Dercle L, Ammari S, et al.: Hyperprogressive disease is a new pattern of progression in cancer patients treated by anti-PD-1/PD-L1. *Clin Cancer Res.* 2017, 23:1920- 1928. 10.1158/1078-0432.CCR-16-1741
2. Fuentes-Antrás J, Provencio M. Hyperprogression as a distinct outcome after immunotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2018; 70:16-21. doi:10.1016/j.ctrv.2018.07.006
3. Ferrara R, Mezquita L, Texier M, et al. Hyperprogressive disease in patients with advanced non–small cell lung cancer treated with PD-1/PD-L1 inhibitors or with single-agent chemotherapy. *JAMA Oncol.* 2018;4(11):1543-1552. doi:10.1001/jamaoncol.2018.3676
4. KimCG, KimKH,et al.Hyperprogressive disease duringPD-1/PD-L1 Blockade Patient With non–small-cell lung cancer. *Ann Oncol.* 2019;30(7):1104-1113. doi:10.1093/annonc/mdz123
5. Kato S et. al.Hyperprogressors after immunotherapy: analysis of genomic alterations associated with accelerated growth rate. *Clin Cancer Res.* 2017;23 (15):4242-4250. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-16-3133
6. Caramella C, Tazdait M, Mezquita L, et al.: 1164P: patterns of progression under antiPD1/PDL1 in advanced NSCLC patients allow discriminating pseudo-progression from real progression. *Ann Oncol.* 2017, 28: 10.1093/annonc/mdx376.029
7. Le DT, Uram JN, Wang H, et al.: PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015, 372:2509-2520. 10.1056/NEJMoa1500596
8. Kieler M, Scheithauer W, Zielinski CC, Chott A, Al-Mukhtar A, Prager GW: Case report: impressive response to pembrolizumab in a patient with mismatch-repair deficient metastasized colorectal cancer and bulky disease. *ESMO Open.* 2016, 1:e000084. Accessed: April 20, 2020: <https://esmoopen.bmj.com/content/1/6/e000084>. 10.1136/esmoopen-2016- 000084

9. Xu-Monette ZY, Zhou J, Young KH: PD-1 expression and clinical PD-1 blockade in B-cell lymphomas. *Blood*. 2018, 131:68-83. 10.1182/blood-2017-07-740993
10. Park HJ, et al. Definition, Incidence, and Challenges for Assessment of Hyperprogressive Disease During Cancer Treatment With Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2021 Mar 1;4(3):e211136. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2021.1136. PMID: 33760090; PMCID: PMC7991969.