

FIT Cancer 12

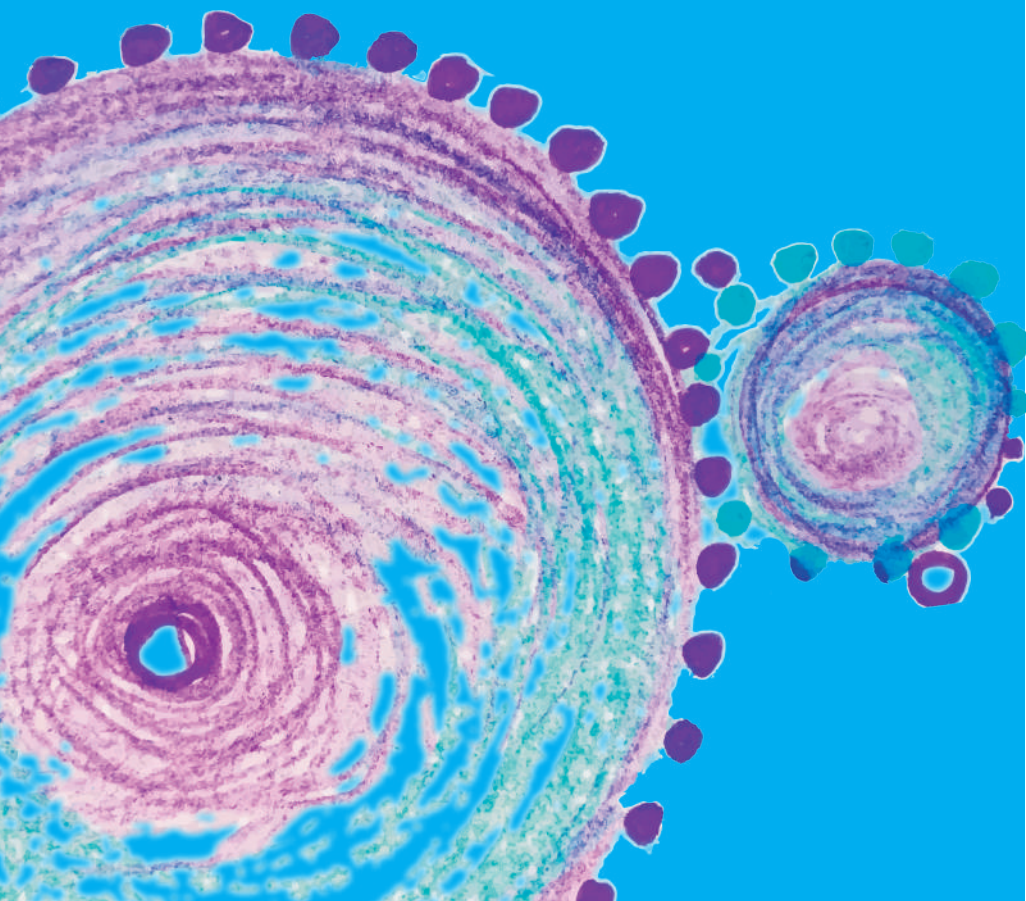
12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

12.º FORO DE Inmunología Traslacional e
INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

Málaga (Spain) 5 ▪ 6 March
Málaga (España) 5 ▪ 6 marzo

Revista de Casos Clínicos
de FIT Cancer 12

2026



Organized by / Organizado por



© Copyright 2026. Gética
© Copyright 2026. Arán Ediciones, S. L.



C/ Velázquez, 7 - 28001 Madrid
Tel. 628 88 64 20
e-mail: gestion@getica.org
<http://web: www.getica.org>



C/ Orense, 11, 4.º - 28020
Tel. 917820030
<http://www.grupoaran.com>

Reservados todos los derechos.

Esta publicación no puede ser reproducida o transmitida, total o parcialmente, por cualquier medio, electrónico o mecánico, ni por fotocopia, grabación u otro sistema de reproducción de información sin el permiso por escrito de los titulares del Copyright.

El contenido de este libro es responsabilidad exclusiva de los autores. La Editorial declina toda responsabilidad sobre el mismo.

ISBN: 979-13-88085-94-9

SUMARIO

RECHALLENGE tras toxicidad

<i>Rechallenge</i> con inhibidor PD-1 tras toxicidad cutánea inmunomediada de grado 3: ¿es siempre una contraindicación? R. Avilés Peña	1
Lesiones dérmicas en paciente con inestabilidad de microsatélites en tratamiento con pembrolizumab M. J. Contreras González, B. Moreno Muñoz, E. J. Perdomo Zaldívar	4
Derrame pericárdico inmunomediado de grado 4 secundario a pembrolizumab con taponamiento cardíaco: <i>rechallenge</i> seguro y respuesta completa duradera a largo plazo M. Cotaina Recio, J. F. Flores, M. Portu, S. Martínez, A. Barba, M. Majem	7
<i>Rechallenge</i> tras miastenia grave inmunomediada de inicio bulbar en paciente con melanoma uveal metastásico A. Frisuelos García, M. Izquierdo Chamarro, M. Uribarren Movilla, I. Garrido Solesio, M. Blanco Clemente, M. Provencio Pulla	10
Reintroducción de inmunoterapia tras reacción infusional grave: a propósito de un caso clínico M. González Campos, I. M. Beltrán Guerra, M. Chaves, G. García González, L. Bachaurid	14
<i>Rechallenge</i> tras toxicidad G3, ¿beneficio o riesgo? M. Izquierdo Chamarro, A. Frisuelos García, M. Uribarren Movilla, B. Rodríguez Alfonso, M. Provencio Pulla, L. Gutiérrez Sanz.	17

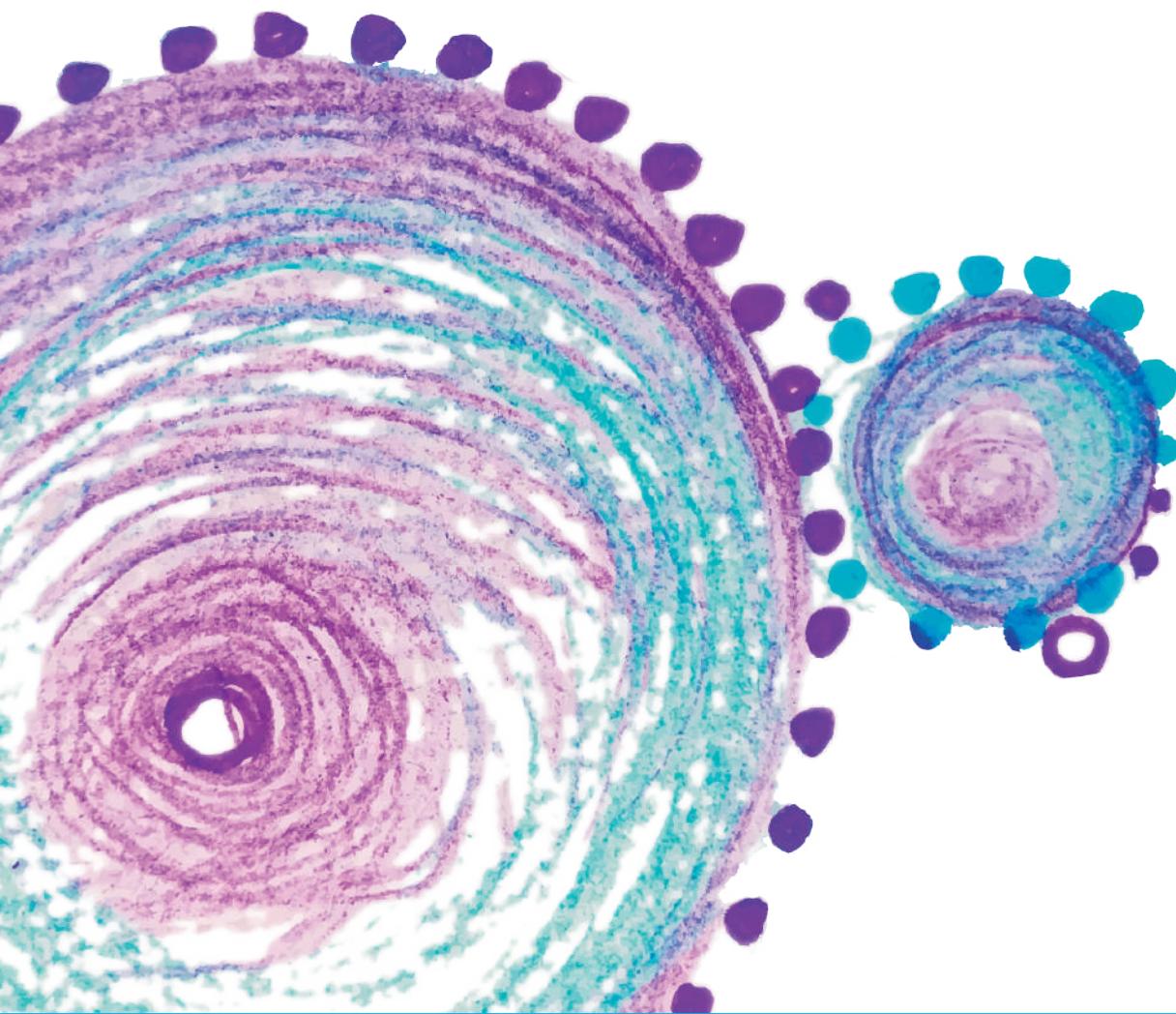
<i>Rechallenge</i> con inmunoterapia tras toxicidad endocrina de grado 3 en carcinoma endometrial dMMR: a propósito de un caso N. R. Mulchandani Dodani	20
Reinicio exitoso de pembrolizumab-lenvatinib tras síndrome de encefalopatía posterior reversible grave: 12 años de supervivencia en carcinoma endometrioide politratado A. Romero Alfaro, M. López Moreno, F. Ruiz Ramírez, C. Morales Vera, E. Ponce Buncharoen, M. García Obrero, R. Galán Moral, P. Cruz Castellanos, J. Portela.....	23
Toxicidad hepática inmune precoz, oligoprogresión y rescate con SBRT durante durvalumab de consolidación en cáncer de pulmón no microcítico de estadio III F. Ruiz Ramírez.....	26
Control prolongado en melanoma acral metastásico: <i>rechallenge</i> tras toxicidad y tratamiento local de oligoprogresiones M. I. Svelti Pérez, M. I. Domínguez Rullán, P. Gutiérrez Méndez, C. García-Mochales, R. Jiménez López, A. Z. Arranz Urdiales, S. García Pérez, M. Segura Nel-Lo, J. Sebastián Rodríguez, J. M. López Vega.....	28
<i>Rechallenge</i> con inmunoterapia tras miocarditis inmunomediada con elevación persistente de troponina T en melanoma avanzado J. A. Verdú de Juan, M. Barreto Nicolás, M. Á. Lozano Roig, P. A. Saavedra Ramírez, M. M. Ortega del Cerro, F. J. Belmonte Alarcón, C. S. Caro Martínez, P. Cerezuela Fuentes	31
Retratamiento con nivolumab tras toxicidades inmunomediadas recurrentes en carcinoma avanzado de células renales J. Zamudio García, X. Mielgo Rubio, E. Iza Rodríguez, J. M. Mañe Martínez, E. Iruarizaga Ovejas, R. Fernández Rodríguez, E. Novo Sukia	35

SUMARIO

SBRT a la progresión

Recidiva de carcinoma escamoso cutáneo en forma de masa retroauricular con respuesta completa mantenida tras tratamiento con cemiplimab seguido de radioterapia N. Amondarain Amenábar, L. Gabirondo Amenábar, E. Gutiérrez San José, M. García Álvarez, I. Arrondo Arizmendi, N. Bengoa Fernández, J. Martínez Amorena, K. Mujika Eizmendi.	41
Control prolongado de enfermedad oligoprogresiva mediante tratamiento local con radioterapia durante la inmunoterapia en cáncer de pulmón diseminado E. Gutiérrez San José, L. Gabirondo, N. Amondarain, M. García, I. Arrondo, N. Bengoa, J. Martínez, I. de Elejoste.	44
Contener y vencer cada oligoprogresión de melanoma con SBRT: cuidado con la evolución de las micrometástasis L. Gutiérrez Sanz, J. Velasco Jiménez, M. Izquierdo Chamarro, Y. Tisner Pensado, A. Frisuelos García, M. Provencio Pulla.	47
Papel fundamental de la inmunoterapia para prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en carcinoma epidermoide de cérvix metastásico J. Martínez-García, A. Puertes, M. Morella, M. D. Jiménez, P. Sánchez Henarejos, E. Soto, D. Sánchez, P. Saavedra, M. Á. Lozano, J. A. Verdú, M. Barreto, F. Belmonte, M. M. Ortega, C. Fuster, A. García-Pérez, G. Valdivia, C. Celdrán.	51
Oligoprogresión en melanoma: SBRT y rescate con ipilimumab-nivolumab tras tratamiento previo con PD-1 I. Mehamed Mohamed, Ó. I. Pérez López.	54
Progresión oligometastásica en curso de tratamiento con inmunoterapia de mantenimiento: a propósito de un caso M. Moneo Puig, M. Planelles Ripoll, A. Moreno Rodríguez, T. Pérez Oliván, C. Agra Martínez, A. Sádaba Martínez, A. Urtasun Rezusta, E. Cañete Dellamea, J. San Miguel Agudo, M. Sánchez Rubio, I. Hernández García.	57
Linfoma de Hodgkin durante tratamiento con pembrolizumab por carcinoma epidermoide de pulmón: retos en oligoprogresión y segundas neoplasias M. Á. Moreno Santos, C. García Grove, F. L. Tallafigo Moreno, S. P. Silva Romeiro, A. Muñoz Lerma, J. Corral Jaime.	60

Tratar la excepción para mantener la regla: radioterapia sobre oligoprogresión ganglionar durante inmunoterapia T. Pérez Oliván, C. Agra Martínez, A. Sádaba Martínez, A. Moreno Rodríguez, M. Planelles Ripoll, M. Moneo Puig, E. Cañete Dellmea, A. Ustasun Rezusta	64
Radioterapia estereotáctica corporal en la oligoprogresión suprarrenal del cáncer de pulmón microcítico metastásico: una estrategia para prolongar el control sistémico Y. Pernas Sánchez, R. Avilés Peña, M. Ramírez Sánchez, R. Sánchez Llofríu, J. Llorente Díez, E. Jiménez Aguilar, M. Fernández Ochoa, M. C. Martín Soberón, S. Hernando Polo, D. Moreno Muñoz, J. Silva Ruiz, A. Hurtado Nuño, J. C. Cámara Vicario, I. Plaza de las Heras, L. Bañuelos Andrío	67
Tratamiento dirigido de la oligoprogresión con SBRT en carcinoma de pulmón de estadio IIIB en curso de inmunoterapia S. Río Río, Y. García García, B. Mareque Rivas	70
Beneficio clínico duradero con inmunoterapia en adenocarcinoma de pulmón oligoprogresivo J. M. San Miguel Barros, B. Campos Vives, Á. Caveda Dorado, G. M. García-Ledo.	74
Mantenimiento de inmunoterapia en carcinoma microcítico de pulmón tras radiación ablativa a la progresión: a propósito de un caso S. Sangoi	77



FIT Cancer 12

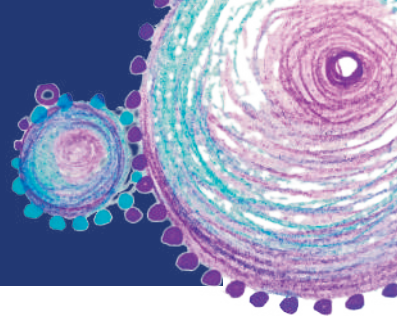
12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

12.º FORO DE Inmunología Traslacional e
INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

RECHALLENGE tras toxicidad

Organized by / Organizado por





Rechallenge con inhibidor PD-1 tras toxicidad cutánea inmunomediada de grado 3: ¿es siempre una contraindicación?

Rocío Avilés Peña

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

CASO CLÍNICO

La aparición de toxicidades inmunomediadas graves asociadas a inhibidores de puntos de control inmunitario suele condicionar la suspensión definitiva del tratamiento oncológico, lo que puede comprometer el control tumoral. Identificar estrategias que permitan controlar la toxicidad sin interferir con la eficacia antitumoral constituye un reto clínico relevante.

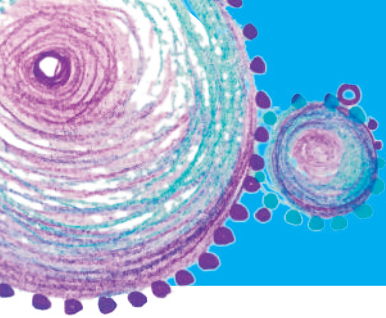
Se presenta el caso de una mujer de 74 años, fumadora activa, diagnosticada de adenocarcinoma de pulmón de estadio IV, con extensa afectación pulmonar y adenopatías hiliomediastínicas y alto expresor de PD-L1 (CPS 70 %). Se inició tratamiento de primera línea con carboplatino, pemetrexed y cemiplimab, con lo que se alcanzó una respuesta radiológica significativa después de dos ciclos, que se mantuvo posteriormente con cemiplimab en monoterapia.

Tras diez ciclos de cemiplimab trisemanal en fase de mantenimiento, desarrolló de forma progresiva lesiones cutáneas inflamatorias de nueva aparición, inicialmente leves,

que aumentaron en extensión y severidad hasta evolucionar a una reacción ecematososa extensa, generalizada e intensamente pruriginosa, compatible con toxicidad cutánea inmunomediada de grado 3.

Ante este cuadro se procedió a la suspensión de la inmunoterapia y al inicio de corticoides sistémicos, con mejoría clínica parcial; persistía la toxicidad de grado 2. Dada la necesidad de evitar una inmunosupresión prolongada, se consensuó con el servicio de dermatología el inicio del tratamiento con dupilumab, un anticuerpo monoclonal dirigido contra la subunidad alfa del receptor de IL-4 que inhibe la señalización de IL-4 e IL-13, citocinas claves en la inflamación cutánea mediada por la vía Th2.

Tras la introducción de dupilumab se objetivó una mejoría clínica rápida y sostenida del *rash*, lo que permitió la retirada progresiva de los corticoides sistémicos. Una vez controlada la toxicidad cutánea, se reintrodujo cemiplimab a dosis completas, sin reactivación de la toxicidad ni deterioro clínico, con mantenimiento del control oncológico.



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

DISCUSIÓN

Los inhibidores de control inmunitario (ICI) han supuesto una revolución en el tratamiento del cáncer en los últimos años y, de forma más particular, en el del cáncer de pulmón, consiguiendo un aumento de supervivencia en los pacientes con enfermedad avanzada.

En oncología existe un interés creciente en conocer biomarcadores que nos indiquen la sensibilidad de cada tumor a los diferentes tratamientos. En el caso del cáncer de pulmón, disponemos del PDL-1, una proteína expresada en la superficie de las células tumorales. La expresión alta de PDL-1 se correlaciona con mayor probabilidad de respuesta a la inmunoterapia. Así fue en el caso de la paciente referida en el caso clínico, diagnosticada de adenocarcinoma de pulmón de estadio IV alto expresor de PD-L1 (CPS 70 %), que, tras recibir tratamiento con quimioterapia combinada con inmunoterapia (cemiplimab), presentó una respuesta parcial mayor, según criterios iRecist (Fig. 1).

Del mismo modo, estos pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar eventos adversos asociados a los ICI (1). Después de varios meses de tratamiento con cemiplimab, la paciente presentó un cuadro de eccema y prurito generalizado compatible con toxicidad cutánea inmunomediada de grado 3 (Fig. 2). La recomendación actual por parte de las guías clínicas en estos casos es interrumpir la inmunoterapia e iniciar corticoides sistémicos (2), con riesgo de inmunosupresión prolongada y pérdida de control tumoral.

Por este motivo, se decidió iniciar tratamiento con dupilimumab, un anticuerpo monoclonal IgG 4 que se une a la subunidad alfa del receptor (IL-4R α), que inhibe la señalización de las interleucinas IL-4 e IL-13, inhibiendo la respuesta inflamatoria mediada por vía Th2, con lo que se consigue el control selectivo de la inflamación cutánea sin bloqueo global de la inmunidad citotóxica antitumoral (Th1/CD8).

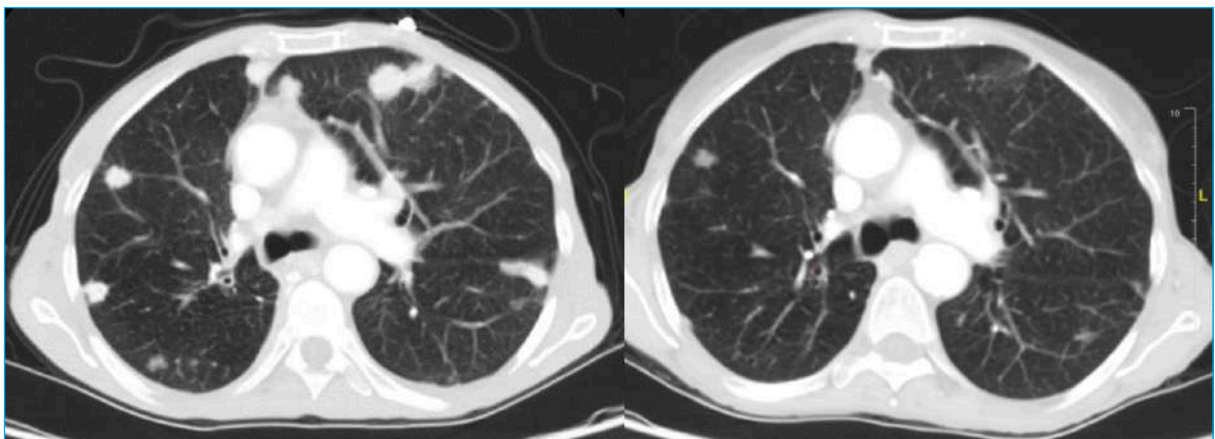


Figura 1. Respuesta parcial mayor según criterios iRecist después de tres ciclos de quimioterapia + inmunoterapia.

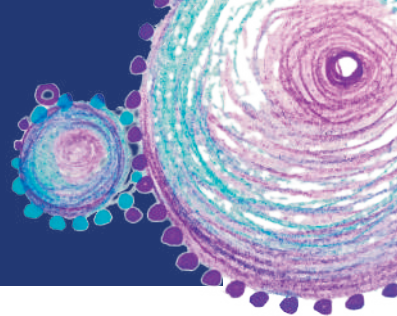


Figura 2. Toxicidad cutánea de grado 3 secundaria a cemiplimab.

En España este fármaco está aprobado para la dermatitis atópica grave en el adulto. No hay estudios prospectivos que analicen la efectividad del dupilumab en el manejo de la toxicidad cutánea inmunomediada. Hay series de casos de pacientes tratados con ICI que desarrollaron penfigoide ampollosa, que se trataron con dupilumab y que presentaron una resolución casi total de la toxicidad cutánea (3).

Dado que la paciente había completado menos de un año de tratamiento con inmunoterapia, después de conseguir una mejoría de la toxicidad hasta un grado 1, se reintrodujo cemiplimab. Hasta la fecha, está por definir la duración óptima del tratamiento de mantenimiento con ICI, pero algunos estudios observacionales recomiendan completar al menos 2 años (4).

CONCLUSIONES

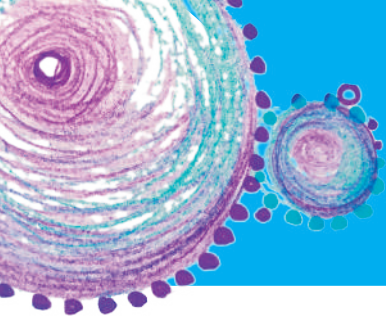
Este caso sugiere que la reintroducción de inhibidores de PD-1 después de toxicidad cutánea de grado 3 puede ser factible.

Es importante individualizar cada caso, teniendo en cuenta las características del paciente, el órgano afectado o la respuesta al tratamiento oncológico.

Por último, hay que destacar la relevancia del manejo multidisciplinar del paciente, ya que la implicación por parte del servicio de dermatología fue fundamental en la toma de decisiones.

BIBLIOGRAFÍA

1. Zhu Q, Hu H, OuYang L-Y, et al. The association of PD-L1 expression status and the PD-1/PD-L1 inhibitor-related toxicity profile in non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 2025;25(1):799. DOI: 10.1186/s12885-025-14218-5
2. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al; on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(12):1217-38. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001
3. Nykaza I, Moy A, Dusza SW, et al. Immuno-oncologyDupilumab for bullous pemphigoid related to immune checkpoint inhibitors: a retrospective case series. *Oncologist* 2025;30(9):oyaf208. DOI: 10.1093/oncolo/oyaf208
4. Gemelli M, Sala L, Morabito A, et al. Real-world outcomes of immunotherapy discontinuation at two years in advanced non-small cell lung cancer: Final results of the I-STOP study. *Eur J Cancer* 2026;237:116579. DOI: 10.1016/j.ejca.2026.116579



Lesiones dérmicas en paciente con inestabilidad de microsatélites en tratamiento con pembrolizumab

María José Contreras González¹, Belén Moreno Muñoz¹, Eduardo José Perdomo Zaldívar²

¹Hospital Universitario de Jerez de la Frontera, Jerez de la Frontera, Cádiz. ²Hospital Universitario Puerta del Mar, Cádiz

CASO CLÍNICO

Varón de 83 años que en agosto de 2024 inicia estudio por disfagia progresiva a sólidos de seis meses de evolución asociada a pérdida ponderal de 20 kg. La endoscopia digestiva alta evidencia una neoformación en esófago distal con extensión subcardial y el TAC de extensión muestra adenopatías en ligamento gastrohepático y un nódulo pulmonar de 7 mm en lóbulo inferior derecho. Tras su valoración en el Comité de Tumores se deriva al servicio de oncología médica para tratamiento sistémico.

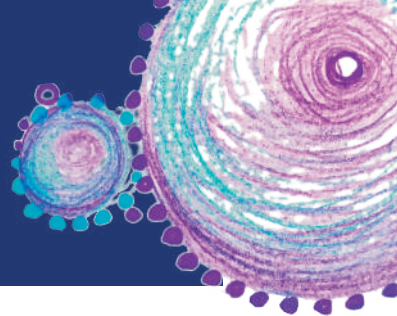
En octubre de 2024 inicia primera línea con capecitabina, que se suspende tras un ci-

clo por toxicidad inaceptable, con hematemesis y necesidad de radioterapia hemostática. En noviembre de 2024 se inicia tratamiento con pembrolizumab, con buena tolerancia inicial. El TC de reevaluación a las 14 semanas muestra una respuesta parcial mayor, con desaparición del nódulo pulmonar y reducción superior al 75 % de la lesión primaria y adenopatías. Se mantiene tratamiento.

En julio de 2025 presenta prurito y dolor. A la exploración destacan vesículas agrupadas con afectación de varios dermatomas. Dermatología diagnóstica herpes zóster extenso (Figs. 1 y 2). Se inicia valaciclovir de 1 g cada



Figuras 1 y 2. Debut de lesiones cutáneas.



8 horas durante 7 días, con excelente evolución. El tratamiento con inmunoterapia se interrumpe temporalmente y se reintroduce posteriormente sin complicaciones; la respuesta tumoral se mantiene.

DISCUSIÓN

La reactivación del virus varicela-zóster (VZV) es consecuencia de la pérdida del control inmunitario sobre el virus latente en los ganglios sensitivos. Aunque los inhibidores de *checkpoint* inmunitario (ICI), como pembrolizumab, potencian la respuesta inmune antitumoral, también pueden inducir alteraciones en el equilibrio inmunorregulador que favorezcan fenómenos infecciosos o inflamatorios paradójicos (1).

Las toxicidades cutáneas asociadas a los ICI son las más frecuentes, incluyendo *rash* maculopapular, prurito, vitíligo y reacciones ampollosas; sin embargo, también se han descrito infecciones cutáneas virales, incluida la reactivación del herpes zóster, especialmente en pacientes añosos o con comorbilidades (1,2). Aunque el mecanismo exacto no está completamente definido, se postula que la modulación de la inmunidad celular podría facilitar la reactivación viral en determinados contextos (2).

Además, revisiones más recientes han evidenciado que, aunque los ICI no son clásicamente inmunosupresores, sí se asocian a un espectro de infecciones oportunistas, particularmente en pacientes con factores predisponentes (edad avanzada,

tratamientos previos o corticoides, por ejemplo), incluyendo casos descritos de reactivación del VZV (3).

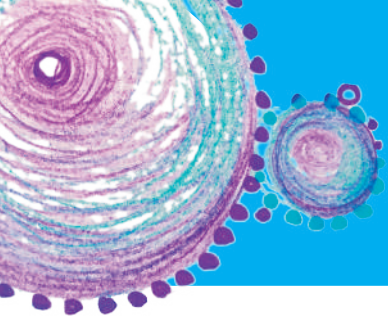
En este caso destaca la presentación multimetamérica, una forma poco frecuente de herpes zóster, habitualmente asociada a inmunosupresión significativa.

La evolución favorable después del tratamiento antiviral y la reintroducción segura de la inmunoterapia concuerdan con lo descrito en la literatura, en la que, en ausencia de complicaciones graves, puede considerarse la reanudación del ICI tras resolución del evento infeccioso (2,3).

Este escenario subraya la importancia de una vigilancia activa frente a infecciones oportunistas durante el tratamiento con inmunoterapia, así como la valoración de estrategias preventivas. En particular, diversas revisiones sugieren considerar la vacunación frente a herpes zóster en pacientes seleccionados antes del inicio de ICI, especialmente en población de edad avanzada (3).

CONCLUSIONES

1. La inmunoterapia consiguió una respuesta tumoral mayor y mantenida.
2. El herpes zóster multimetamérico puede aparecer en pacientes tratados con inmunoterapia y debe reconocerse precozmente.
3. El manejo adecuado permitió reintroducir la inmunoterapia sin complicaciones.
4. Debe considerarse la profilaxis vacunal en pacientes de alto riesgo antes de iniciar inmunoterapia.

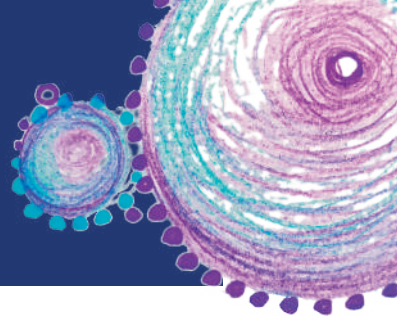


FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

BIBLIOGRAFÍA

1. Belum VR, Benhuri B, Postow MA, Hellmann MD, Lesokhin AM, Segal NH, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. *Eur J Cancer* 2016;60:12-25.
2. Hwang SJE, Carlos G, Wakade D, Byth K, Kong BY, Chou S, et al. Cutaneous adverse events of anti-programmed cell death 1 therapy in patients with metastatic melanoma. *Br J Dermatol* 2016;175(3):497-505.
3. Del Castillo M, Romero FA, Argüello E, Kyi C, Postow MA, Redelman-Sidi G. The spectrum of serious infections among patients receiving immune checkpoint blockade for the treatment of melanoma. *Clin Infect Dis* 2016;63(11):1490-3.



Derrame pericárdico inmunomediado de grado 4 secundario a pembrolizumab con taponamiento cardíaco: *rechallenge* seguro y respuesta completa duradera a largo plazo

María Cotaina Recio, Juan Francisco Flores, Mikel Portu, Sergio Martínez, Andrés Barba, Margarita Majem

Servicio de Oncología. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

CASO CLÍNICO

Varón de 49 años, exfumador (IPA 35), con antecedente de cardiopatía isquémica y portador de *stent* coronario. Diagnosticado en marzo de 2013 de carcinoma escamoso de pulmón cT3N2M0 (estadio IIIA, TNM, 7.ª edición), con expresión de PD-L1 del 5 %, tratado con quimiorradioterapia concomitante con respuesta parcial.

En enero de 2014 presenta progresión mediastínica y pleuropulmonar. El estudio molecular confirma EGFR nativo y ALK no traslocado. El 20 de marzo de 2014 inicia tratamiento con pembrolizumab cada 3 semanas dentro de ensayo clínico.

A los 15 días del primer ciclo acude a Urgencias por un cuadro de inestabilidad hemodinámica. Se objetiva un derrame pericárdico severo con signos de taponamiento cardíaco, sin evidencia de afectación miocárdica, que requiere pericardiocentesis urgente. Se descartaron causas infecciosas y progresión

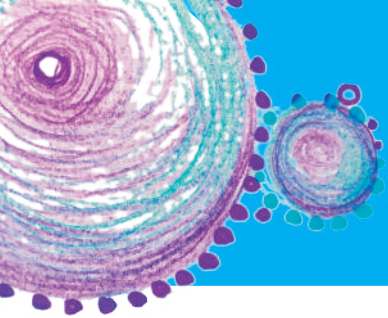
tumoral pericárdica; se orienta como derrame pericárdico inmunomediado de grado 4 (CTCAE v5.0).

Tras resolución completa del cuadro y evaluación multidisciplinar, se decidió reintroducir pembrolizumab. El paciente completó 35 ciclos (2 años) sin recurrencia del evento pericárdico ni otros efectos adversos inmunomediados (irAE), alcanzando respuesta completa.

En noviembre de 2016, tras un intervalo libre de tratamiento de 6 meses, presentó progresión según criterios iRECIST y se reinició pembrolizumab. Desde entonces, mantiene respuesta completa sin recurrencia de la toxicidad pericárdica. En la actualidad, continúa el tratamiento cada seis semanas.

DISCUSIÓN

La enfermedad pericárdica asociada a inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) constituye una toxicidad cardiovascular



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

infrecuente pero clínicamente relevante, con una prevalencia de pericarditis < 1 % y de derrame pericárdico del 4 %; el taponamiento cardíaco es una complicación excepcional (1). Con una mediana de aparición en torno a los 30 días desde el inicio del tratamiento, la mortalidad puede alcanzar el 21 % en estudios de farmacovigilancia, si bien la mayoría de los eventos son potencialmente reversibles con un diagnóstico y un tratamiento precoces (2).

El diagnóstico es de exclusión y requiere descartar progresión tumoral, etiología infecciosa y toxicidad secundaria a radioterapia (1,3-5). En el caso presentado, la negatividad de los estudios microbiológicos, la ausencia de células malignas en la citología del líquido pericárdico, los niveles de troponina dentro de los parámetros de normalidad y la adecuada correlación temporal con la administración de pembrolizumab apoyan firmemente un origen inmunomediado.

El manejo depende de la gravedad clínica. En presencia de taponamiento cardíaco, la pericardiocentesis constituye una intervención prioritaria (3). Las principales guías internacionales recomiendan la suspensión del ICI e iniciar corticoterapia sistémica en casos de enfermedad pericárdica inmunomediada complicada, especialmente cuando existe pericarditis asociada a derrame moderado-grave o afectación miocárdica. Por el contrario, en formas no complicadas, es posible mantener el tratamiento inmunoterápico bajo tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos y colchicina (1,3,4). Revisiones como la de Inno y cols. sugieren que el uso de corticoterapia podría asociarse a mayores

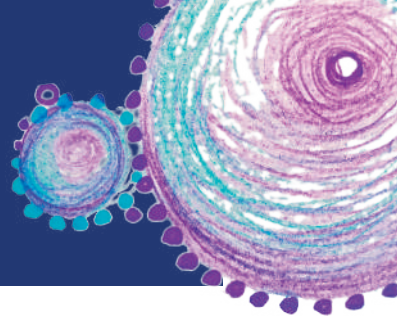
tasas de resolución (5). En nuestro caso, la resolución completa se logró mediante pericardiocentesis, sin necesidad de corticoterapia sistémica.

El *rechallenge* con ICI tras irAE cardíaco continúa siendo un aspecto controvertido. Las guías NCCN recomiendan la discontinuación permanente en casos de miocarditis de grado ≥ 2 , mientras que no establecen una contraindicación absoluta en pacientes con afectación pericárdica aislada en ausencia de miocarditis (3). La guía IC-OS (International Cardio-Oncology Society) contempla la posibilidad de reintroducir el tratamiento en casos seleccionados de afectación pericárdica no complicada, habitualmente con colchicina como profilaxis, aunque advierte de una tasa de recurrencia cercana al 30 % (1,3). No obstante, la evidencia disponible es limitada y deriva principalmente de series de casos.

Nuestro caso refuerza la viabilidad de esta estrategia. Tras un episodio de derrame pericárdico de grado 4 con taponamiento cardíaco resuelto mediante pericardiocentesis y en ausencia de miocarditis concomitante, la reintroducción de pembrolizumab fue segura y permitió mantener un beneficio oncológico sostenido durante más de nueve años.

CONCLUSIONES

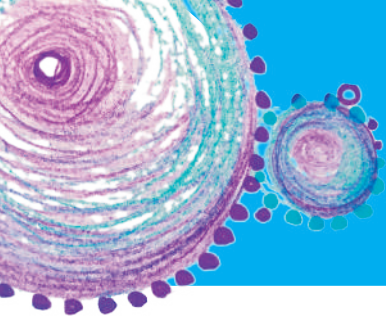
La enfermedad pericárdica asociada a ICI es infrecuente, pero potencialmente grave. En ausencia de miocarditis, el *rechallenge* con inmunoterapia puede ser seguro y puede asociarse a un beneficio oncológico sostenido, por lo que puede considerarse en pacien-



tes seleccionados tras la resolución completa del evento en el marco de una evaluación individualizada y multidisciplinar.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrmann J, Barac A, Carver J, et al. Immune checkpoint inhibitor–associated cardiovascular toxic effects: International Cardio-Oncology Society position statement. *JAMA Oncol* 2022;8(1):e214092.
2. Ma Z, Pei J, Sun X, et al. Pericardial toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance analysis of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) database. *Front Pharmacol* 2021;12:663088.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Management of immune checkpoint inhibitor-related toxicities. Version 1.2026.
4. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4073-126.
5. Inno A, Maurea N, Metro G, et al. Immune checkpoint inhibitors-associated pericardial disease: a systematic review of case reports. *Cancer Immunol Immunother* 2021;70(10):3041-53.



Rechallenge tras miastenia grave inmunomediada de inicio bulbar en paciente con melanoma uveal metastásico

Alicia Frisuelos García¹, María Izquierdo Chamarro¹, María Uribarren Movilla¹, Ignacio Garrido Solesio², Mariola Blanco Clemente¹, Mariano Provencio Pulla¹

Servicios de ¹Oncología Médica y de ²Medicina Nuclear. Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

CASO CLÍNICO

El melanoma uveal representa el 5 % de los melanomas, con una incidencia de metástasis del 50 % a los 10 años del diagnóstico. Presentamos una mujer de 70 años con melanoma uveal del ojo izquierdo tratado mediante enucleación en 1996. En septiembre de 2023 se confirma histológicamente una recaída hepática y subcutánea (BRAF nativo). Se inicia primera línea con ipilimumab/nivolumab en octubre de 2023. Tras dos ciclos, desarrolló toxicidad cutánea de grado 2 y hepatotoxicidad de grado 3. Requirió suspensión temporal del tratamiento y corticoterapia. Después del tercer ciclo, presentó clínica neurológica (anartria y disfagia) compatible con miastenia grave inmunomediada de inicio bulbar con afectación ocular (grado 2b), que precisó tratamiento con inmunoglobulinas, corticoides a dosis altas y piridostigmina.

Después de la resolución rápida y completa de la toxicidad inmunomediada, a pesar de su gravedad clínica, se decidió realizar

un *rechallenge* con nivolumab en monoterapia en febrero de 2024 (Fig. 1). Completó once ciclos sin toxicidad relevante. La enfermedad se mantuvo estable hasta octubre de 2024, cuando se evidenció progresión hepática y subcutánea.

Ante el beneficio clínico y la ausencia de alternativas terapéuticas, en febrero de 2025 se inició segunda línea con relatlimab/nivolumab. En mayo de 2025, el PET-TC mostró la disminución de la captación hepática, pero la aparición de nuevos nódulos subcutáneos. Se realizó resección quirúrgica de las lesiones accesibles (Fig. 2). En septiembre de 2025, pese a la discreta progresión radiológica, se decidió mantener el tratamiento hasta enero de 2026, sin toxicidad inmunomediada añadida.

Este caso manifiesta que el *rechallenge* con inmunoterapia después de toxicidad inmunorrelacionada grave puede considerarse en pacientes seleccionados bajo monitorización estrecha.

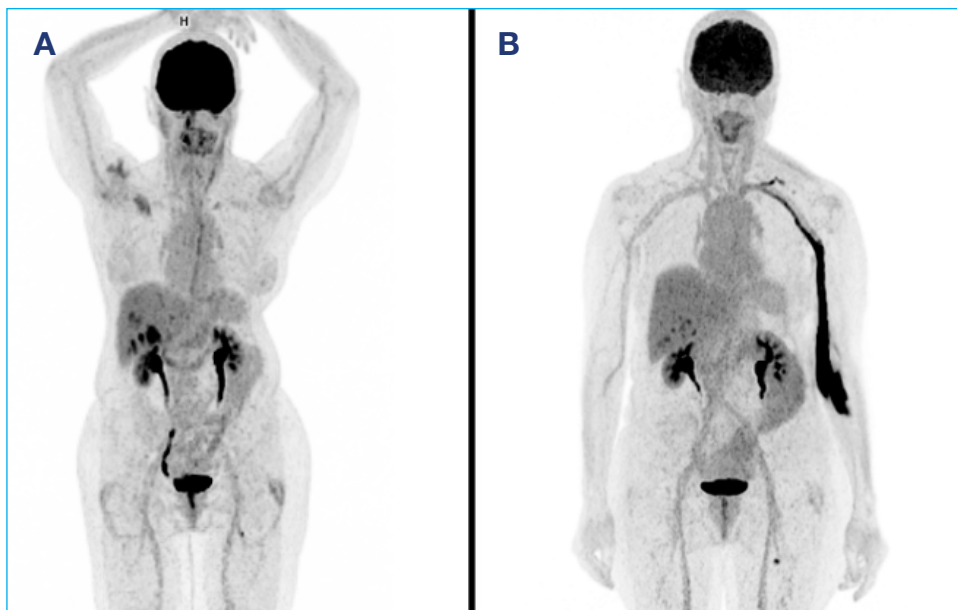
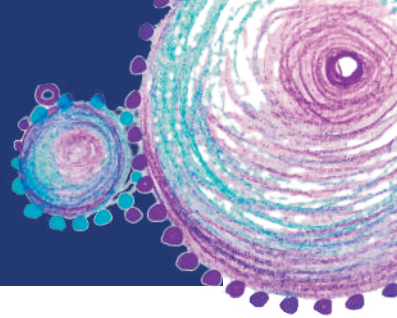


Figura 1. PET-TC de septiembre de 2023 (A) frente a febrero de 2024 (B): estabilidad hepática y subcutánea después de tres ciclos de inmunoterapia.

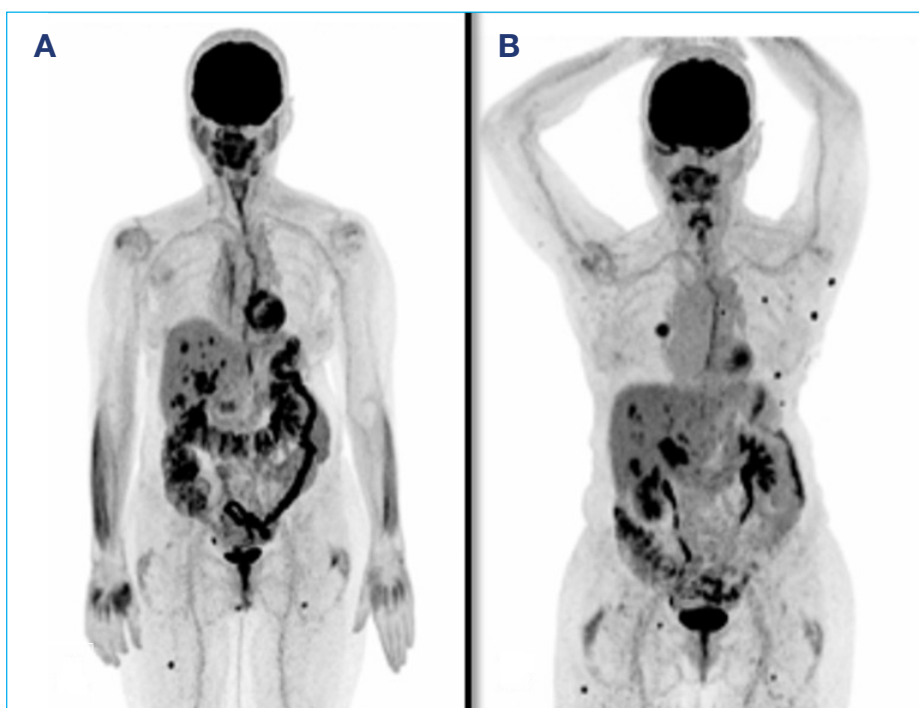
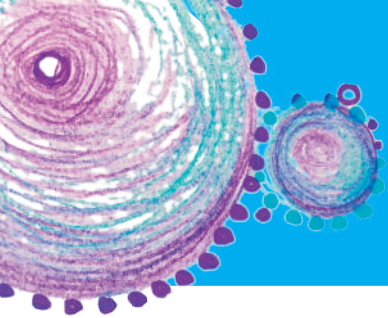


Figura 2. PET-TC de octubre de 2024 (A) frente al de mayo de 2025 (B). Respuesta disociada, menor captación hepática y nuevos nódulos subcutáneos.



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

En el melanoma uveal, a diferencia del cutáneo, la respuesta a inmunoterapia es limitada, pero la secuencia con anti-PD-1 y posteriormente anti-LAG3/anti-PD-1 puede aportar beneficio clínico mantenido.

DISCUSIÓN

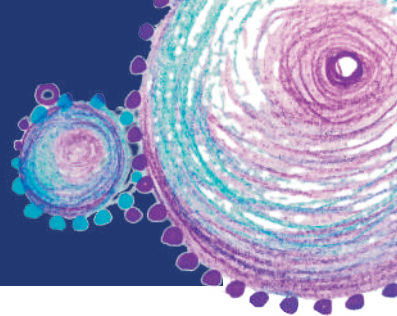
El interés de este caso radica en varios aspectos críticos para la práctica clínica oncológica actual. En primer lugar, presenta una miastenia grave inmunomediada de inicio bulbar tras el bloqueo dual con anti-CTLA-4 y anti-PD-1. Se trata de una toxicidad neurológica infrecuente pero potencialmente letal, cuyo reconocimiento precoz es fundamental debido al riesgo de deterioro respiratorio rápido y a su asociación con otras complicaciones neuromusculares, como miositis o miocarditis, lo que puede requerir un manejo intensivo con inmunoglobulinas o plasmaféresis (1). En segundo lugar, ilustra la viabilidad de reintroducir la inmunoterapia tras la resolución de un evento neurológico grave, situación con escasa representación en la literatura. Finalmente, el caso destaca por producirse en un melanoma uveal metastásico, un subtipo biológicamente distinto al cutáneo, con alta tendencia a la diseminación hepática y sensibilidad limitada a los inhibidores de puntos de control inmunitario (2).

El melanoma uveal metastásico representa un escenario de mal pronóstico con opciones sistémicas limitadas (2). Aunque la combinación de ipilimumab y nivolumab ha mostrado una actividad superior a la monoterapia, las tasas de respuesta siguen sien-

do modestas (5-20 %), según los estudios disponibles, y se asocian a una toxicidad significativa (3,4). En este contexto, la estrategia terapéutica debe individualizarse cuidadosamente.

Un elemento central es la reexposición o *re-challenge* tras la toxicidad grave. Las guías clínicas suelen desaconsejar la reintroducción tras eventos neurológicos de grado 3-4, especialmente con afectación bulbar. Sin embargo, la evidencia sugiere que, en pacientes seleccionados, tras una recuperación clínica completa y bajo monitorización estrecha, el *rechallenge* puede plantearse tras valorar el balance riesgo-beneficio (1). En nuestra paciente, la resolución de la sintomatología y el beneficio previo alcanzado con el bloqueo de PD-1 apoyaron la reexposición inicial con nivolumab en monoterapia, con lo que se logró mantener la enfermedad estable, sin recurrencia de la toxicidad neurológica.

Tras la progresión, se optó por la combinación de nivolumab y relatlimab. El bloqueo combinado de anti-LAG3 y anti-PD-1 ha mostrado actividad clínica y seguridad manejable en melanoma refractario a anti-PD-1, con tasas de respuesta del 9-12 % en el estudio RELATIVITY-020 (5). Su administración permitió prolongar el beneficio clínico sin reaparición de la miastenia grave. La respuesta disociada observada (Fig. 2), con control hepático y progresión de nódulos subcutáneos, refleja la heterogeneidad biológica del tumor y respalda el uso de estrategias combinadas que integren el tratamiento sistémico con abordajes locorre-



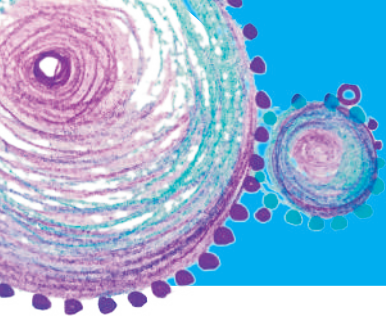
gionales (5). En conjunto, este caso sugiere que una toxicidad grave no excluye absolutamente la reexposición en pacientes seleccionados.

CONCLUSIÓN

La miastenia grave inmunomediada es una complicación grave y potencialmente letal (1). No obstante, tras su resolución completa y en pacientes seleccionados, el *rechallenge* secuencial con anti-PD-1 y posteriormente con anti-LAG3/anti-PD-1 es factible y puede aportar un beneficio clínico mantenido en el melanoma uveal metastásico (5). Este caso refuerza la necesidad de un manejo multidisciplinar e individualizado para optimizar los resultados en tumores con limitadas alternativas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Weaver JM, Shafae MN, Guntupalli JS, Guntupalli KK. Myasthenia gravis associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review of the literature. *Support Care Cancer* 2023;31(9):518.
2. Jager MJ, Shields CL, Cebulla CM, Abdel-Rahman MH, Grossniklaus HE, Stern MH, et al. Uveal melanoma. *Nat Rev Dis Primers* 2020;6(1):24.
3. Piulats JM, Espinosa E, De la Cruz Merino L, Varela M, Alonso Carrión L, Martín-Algarra S, et al. Nivolumab plus ipilimumab for treatment-naïve metastatic uveal melanoma: an open-label, multicenter, phase II trial by the Spanish Multidisciplinary Melanoma Group (GEM-1402). *J Clin Oncol* 2021;39(6):586-98.
4. Pelster MS, Gruschkus SK, Bassett R, Gombos DS, Shephard M, Posada L, et al. Nivolumab and ipilimumab in metastatic uveal melanoma: results from a single-arm phase II study. *J Clin Oncol* 2021;39(6):599-607.
5. Ascierto PA, Lipson EJ, Dummer R, Larkin J, Long GV, Sanborn RE, et al. Nivolumab and relatlimab in patients with advanced melanoma that had progressed on anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy: results from the phase I/IIa RELATIVITY-020 trial. *J Clin Oncol* 2023;41(15):2724-35.



Reintroducción de inmunoterapia tras reacción infusional grave: a propósito de un caso clínico

Míriam González Campos, Isabel María Beltrán Guerra, Manuel Chaves, Guillermo García González, Leonid Bachaurid

Hospital Universitario Virgen de Valme. Sevilla

CASO CLÍNICO

Varón de 62 años con antecedentes de tabaquismo. En 2021 se diagnosticó de carcinoma de células escamosas, laríngeo, de estadio IV (cT4cN2bcM0).

Se realizó laringectomía total con vaciamiento cervical radical bilateral. La anatomía patológica confirmó carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, con afectación supraglótica y subglótica, invasión vascular y metástasis en 1 de 8 ganglios izquierdos, sin extensión extracapsular. Márgenes quirúrgicos inferiores a 5 mm, pT4pN2bcM0. Se realizó radioterapia adyuvante.

En noviembre de 2021, en tomografía computarizada (TAC), metástasis pulmonares. Inició tratamiento sistémico de primera línea (cisplatino, 5-fluorouracilo y cetuximab). Después del tercer ciclo, respuesta parcial en TAC. Se suspendió tratamiento después del quinto ciclo por decisión del paciente (toxicidad digestiva de grado 1); se continuó con cetuximab.

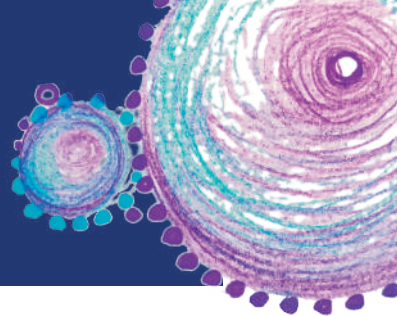
En noviembre de 2022, progresión de metástasis pulmonares. Se inició tratamiento

con nivolumab quincenal. Después de nueve ciclos sin incidencias, durante la administración del fármaco en el décimo ciclo, el paciente presentó un episodio agudo con mareo, sudoración profusa, hipertensión arterial severa y desaturación. Requirió oxigenoterapia, corticosteroides intravenosos y antistamínicos y monitorización. La evolución fue favorable, con recuperación completa.

Ante sospecha de reacción infusional de grado 3, se decidió la suspensión del fármaco, TAC con respuesta parcial. Triptasa sérica negativa.

En enero de 2024, progresión pulmonar. Se planteó al paciente la reintroducción con nivolumab. Recibió premedicación con polaramine y paracetamol i. v. Se mantuvo la velocidad de infusión. Recibió seis ciclos sin incidencias.

En junio de 2024, progresión pulmonar. Se inició tratamiento con paclitaxel. En septiembre de 2024, sin respuesta disociada, por lo que se añadió cetuximab por efecto sinérgico. En control posterior, progresión radiológica.



ca pulmonar y deterioro clínico significativo (PS 4). Se decidió no continuar con el tratamiento oncológico.

DISCUSIÓN

La inmunoterapia basada en inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) ha supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento del cáncer, especialmente en tumores sólidos avanzados como el carcinoma escamoso de cabeza y cuello. Su capacidad para restaurar la respuesta antitumoral del sistema inmunitario y generar respuestas duraderas en un subgrupo de pacientes ha permitido ampliar las opciones terapéuticas más allá de la quimioterapia convencional y de las terapias dirigidas, posicionando a los anti-PD-1/PD-L1 como alternativas estándares en líneas posteriores, con beneficio en supervivencia global y mejor calidad de vida.

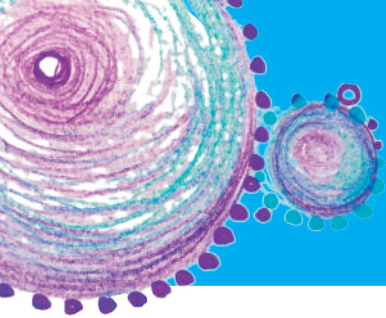
No obstante, el creciente uso de ICI ha puesto de manifiesto los denominados eventos adversos inmunomediados (irAE), que pueden afectar a prácticamente cualquier órgano. La fisiopatología se relaciona con una activación inmune desregulada. Aunque la mayoría de irAE son de grado leve a moderado y manejables con corticosteroides, un subgrupo puede evolucionar a formas graves, que en ocasiones requieren suspensión del tratamiento.

Entre los efectos adversos menos frecuentes se encuentran las reacciones infusionales, cuya incidencia varía según el ICI. Mientras que agentes como avelumab presentan tasas más elevadas (hasta un 25 %), los anti-PD-1/

PD-L1 generalmente se asocian a reacciones leves o moderadas. Sin embargo, pueden presentarse episodios graves (de grado 3) caracterizados por broncoespasmo, angioedema, labilidad hemodinámica, hipoxemia o síncope, que requieren suspensión inmediata de la infusión y soporte médico urgente. Estas reacciones constituyen una emergencia oncológica, ya que comprometen la seguridad del paciente y obligan a valorar la continuidad del tratamiento.

La reintroducción del ICI tras la resolución de una reacción infusional grave es un aspecto clínico controvertido. La evidencia es escasa y deriva mayoritariamente de series pequeñas y reportes de casos. La decisión debe basarse en múltiples factores: beneficio clínico previo, gravedad del evento, tiempo hasta la resolución, estado funcional, alternativas terapéuticas disponibles y preferencia del paciente. Aunque la tasa de recurrencia de toxicidades inmunomediadas tras reintroducción oscila entre el 30 y el 50 %, la mayoría no suelen ser más severas que el evento inicial y el riesgo parece menor con anti-PD-1/PD-L1 frente a combinaciones o anti-CTLA-4. Sin embargo, no existen algoritmos específicos para la reintroducción tras reacciones infusionales, lo que dificulta estandarizar el manejo.

Las guías actuales coinciden en que la reintroducción debe ser excepcional, individualizada, realizada en centros con experiencia y bajo monitorización estrecha, especialmente durante las primeras administraciones. Pueden considerarse estrategias como la premedicación, la reducción de la velocidad



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

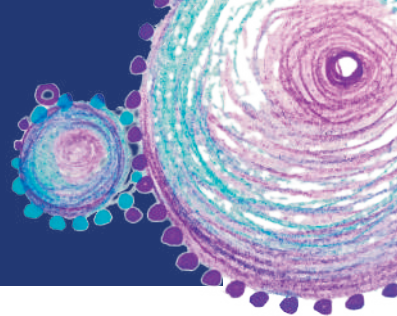
de infusión y la vigilancia intensiva, aunque la evidencia que respalda estas intervenciones sigue siendo limitada.

CONCLUSIÓN

El tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario se asocia a reacciones adversas específicas, entre ellas, las reacciones infusionales. Aunque la mayoría de estas reacciones son leves, algunos casos graves obligan a interrumpir el tratamiento y plantean dudas sobre su reintroducción. La evidencia disponible sobre el retratamiento tras este tipo de toxicidades es limitada, por lo que la comunicación de casos clínicos resulta de especial interés para orientar la práctica clínica.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Billan S, Kaidar-Person O, Gil Z. Treatment After Progression in the Era of Immunotherapy. *Lancet Oncol* 2020;21(10):e463-76. DOI: 10.1016/S1470-2045(20)30328-4
2. Kartolo A, Holstead R, Khalid S, et al. Safety of Immunotherapy Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients with Advanced Cancer. *J Immunother* 2021;44(1):41-8. DOI: 10.1097/CJI.0000000000000337
3. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated with Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol* 2021;39(36):4073-126. DOI: 10.1200/JCO.21.01440
4. Shah M, Jomaa MK, Ferrarotto R, et al. Serious Immune-Related Adverse Events in Patients with Head and Neck Cancer After Checkpoint Blockade: Systematic Review. *Head & Neck* 2019;41(11):4036-50. DOI: 10.1002/hed.25911
5. Zhao Q, Zhang J, Xu L, et al. Safety and Efficacy of the Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients with Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Frontiers Immunol* 2021;12:730320. DOI: 10.3389/fimmu.2021.730320



Rechallenge tras toxicidad G3, ¿beneficio o riesgo?

María Izquierdo Chamarro, Alicia Frisuelos García, María Uribarren Movilla, Begoña Rodríguez Alfonso, Mariano Provencio Pulla, Lourdes Gutiérrez Sanz

Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda, Majadahonda, Madrid

CASO CLÍNICO

Varón de 44 años diagnosticado de melanoma BRAF V600E mutado metastásico cTxNxM1c(0) (estadio IV TNM, 8.^a edición) por afectación del septo interventricular cardíaco, pulmonar y ganglionar. En abril de 2021 inicia primera línea de tratamiento con nivolumab. En julio de 2021, después de 4 ciclos, presenta progresión ósea, subcutánea, ganglionar, cardíaca y retroperitoneal; comienza segunda línea con encorafenib-binimetinib. En noviembre de 2021, nueva progresión ósea, subcutánea, ganglionar, cardíaca y retroperitoneal (Fig. 1), con inicio de tercera línea con nivolumab/ipilimumab. En marzo de 2022, después de 4 ciclos, necesita ingresar por diarrea G3. Se realiza colonoscopia

con toma de biopsias, que muestran actividad inflamatoria aguda. Bajo sospecha diagnóstica de colitis inmunomediada G3, se inicia metilprednisolona de 1 mg/kg/día, sin respuesta. Tras dosis única de infliximab, presenta mejoría. Es dado de alta con corticoterapia en pauta descendente. Durante el ingreso se realiza PET-TC, con hallazgos de respuesta completa subcutánea y ósea, y parcial cardíaca, retroperitoneal y ganglionar (Fig. 2). En consulta posterior, se ha autolimitado colitis y se plantea monoterapia con nivolumab. En marzo de 2024, después de 2 años con nivolumab (44 ciclos), en situación de respuesta, se suspende inmunoterapia. En diciembre de 2025 mantiene respuesta (Fig. 3), asintomático, con excelente estado general.

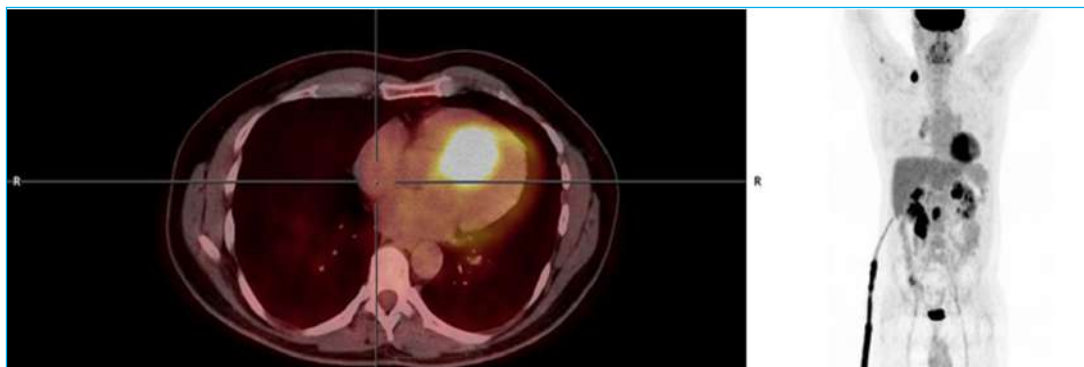
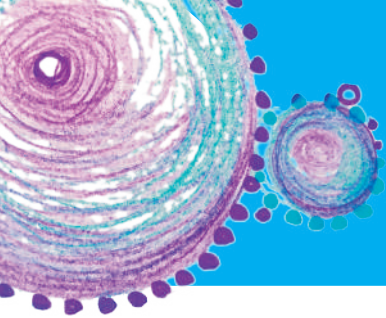


Figura 1. PET-TC previo al inicio de la tercera línea con nivolumab/ipilimumab.



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

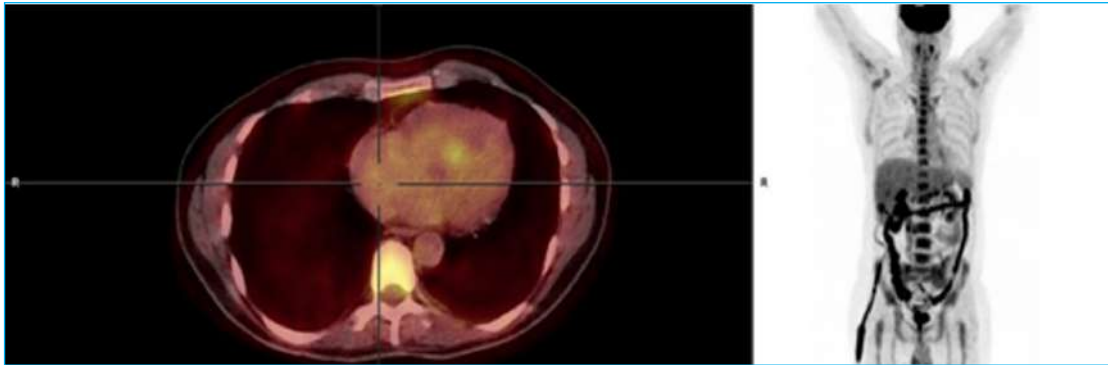


Figura 2. PET-TC después de 4 ciclos de nivolumab/ipilimumab con hallazgos de respuesta.

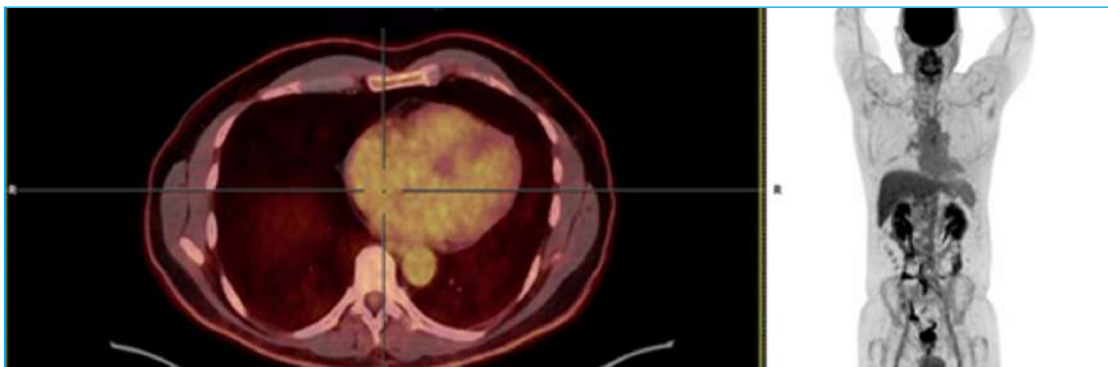


Figura 3. Último PET-TC de reevaluación con evidencia de respuesta.

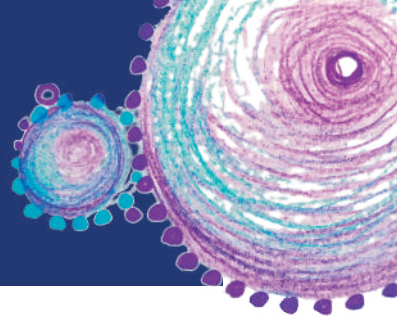
DISCUSIÓN

Históricamente, el melanoma metastásico se ha asociado a medianas de supervivencia global (mSG) inferiores al año. El tratamiento con inmunoterapia, con mSG de 71,9 meses (CheckMate 067) (1), ha modificado la historia natural de la enfermedad, consolidándose como estándar de tratamiento (2,3).

No obstante, la potencial toxicidad de la inmunoterapia puede conllevar la disconti-

nuación del tratamiento y, con ello, la disminución del posible beneficio asociado.

Las principales guías de manejo oncológico recomiendan discontinuar el tratamiento con inmunoterapia en caso de toxicidad inmunomediada G3, aunque en colitis inmunomediada G3 con mejoría G1 o resolución, dado el bajo riesgo de recurrencia, es posible valorar el retratamiento con monoterapia anti-PD-(L)1 (4). El manejo de colitis mediante inmunosupresores ha demostrado descenso de recurrencia sin detrimento en supervivencia (5).

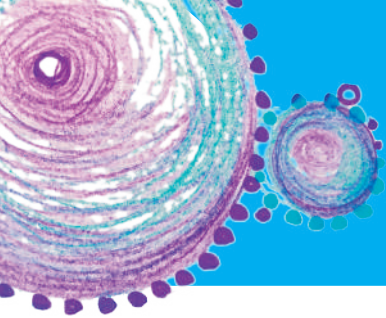


CONCLUSIONES

Nuestro caso muestra el beneficio del *rechallenge* con inmunoterapia tras toxicidad inmunomediada G3 en un paciente que debutó con melanoma metastásico, actualmente asintomático, con supervivencia global de 57 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hindié E. CheckMate 8HW and the future of dual immunotherapy. *The Lancet* 2025;406(10516):2218-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(25)02010-0
2. Committee EG, Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiarion-Sileni V, et al. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2025;36(1):10-30. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.006
3. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) for Guideline Melanoma. Cutaneous V.1.2026. Disponible en: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/melanoma.pdf
4. Committee EG, Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbonnel F, Wang Y, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(12):1217-38. DOI: 10.1016/j.annonc.2022.10.001
5. Horvat TZ, Adel NG, Dang TO, Momtaz P, Postow MA, Callahan MK, et al. Immune-Related Adverse Events, Need for Systemic Immunosuppression, and Effects on Survival and Time to Treatment Failure in Patients with Melanoma Treated with Ipilimumab at Memorial Sloan Kettering Cancer Center. *J Clin Onc* 2015;33(28):3193-8. DOI: 10.1200/JCO.2015.60.8448



Rechallenge con inmunoterapia tras toxicidad endocrina de grado 3 en carcinoma endometrial dMMR: a propósito de un caso

Neha Rajender Mulchandani Dodani

Hospital Universitario Virgen Macarena. Sevilla

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia con inhibidores del eje PD-1 ha supuesto un avance significativo en el tratamiento del carcinoma de endometrio con deficiencia del sistema de reparación de errores de apareamiento (dMMR). No obstante, su empleo se asocia a toxicidades inmunomediadas (irAE), algunas de ellas potencialmente graves. El manejo del *rechallenge* tras toxicidad de grado III continúa siendo un desafío clínico, con evidencia limitada y necesidad de valoración individualizada.

CASO CLÍNICO

Mujer de 55 años, sin hábitos tóxicos y con ECOG 0, diagnosticada de carcinoma endometrial de tipo endometriode moderadamente diferenciado. La biopsia mostró tumor con receptores de estrógenos positivos, p53 con patrón normal y deficiencia del sistema de reparación de errores de apareamiento (dMMR), con pérdida de MLH1 y PMS2 (Fig. 1).

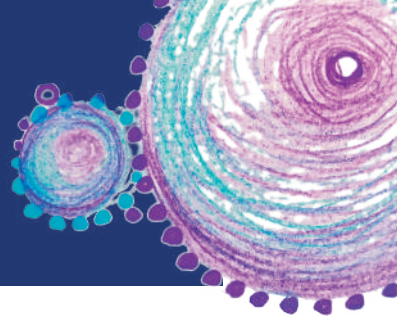
Tras histerectomía total con doble anexectomía y biopsia de ganglio centinela, se ob-

jetivó infiltración miometrial < 50 % (pT1a), invasión linfovascular y micrometástasis ganglionar pélvica (pN1mi).

Como parte del estadiaje posquirúrgico, se realizó tomografía por emisión de positrones (PET-TC), que evidenció adenopatías pélvicas hipermetabólicas sugestivas de enfermedad ganglionar residual, así como adenopatías



Figura 1. RM pélvica: lesión endometrial inicial en fundus uterino.



retroperitoneales subcentimétricas de baja captación; se clasificó como estadio IIIC.

Se inició tratamiento de primera línea con carboplatino y paclitaxel asociado a dostarlimab; se completaron seis ciclos. La reevaluación mediante PET-TC evidenció respuesta metabólica completa, por lo que se inició mantenimiento con dostarlimab.

Durante el mantenimiento desarrolló astenia, alteraciones cognitivas leves y alopecia. Se objetivó hipotiroidismo subclínico, que respondió a tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Posteriormente presentó clínica compatible con insuficiencia suprarrenal y se confirmó hipocortisolemia con alteraciones de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) en contexto de sospecha de hipofisitis inmunomediada (toxicidad de grado 3).

Ante este hallazgo, se suspendió temporalmente la inmunoterapia y se inició tratamiento sustitutivo con hidrocortisona, con clara mejoría clínica y normalización funcional. Tras valoración multidisciplinar y una vez estabilizada la toxicidad a grado ≤ 1 bajo tratamiento sustitutivo, se decidió realizar *rechallenge* con dostarlimab, que se reintrodujo sin reaparición de la toxicidad inmunomediada. La paciente continúa en mantenimiento, con estabilidad oncológica y adecuada calidad de vida (Fig. 2).

DISCUSIÓN

El carcinoma endometrial con deficiencia del sistema de reparación de errores de apareamiento (dMMR) se asocia a una mayor inmunogenicidad, lo que ha permitido

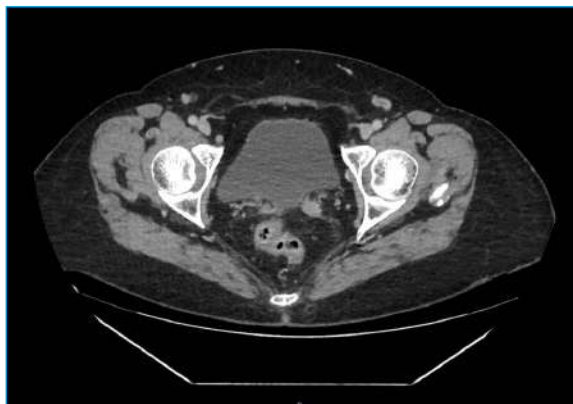
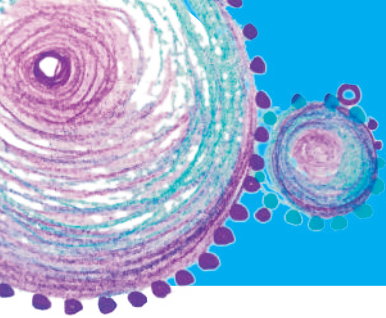


Figura 2. TC abdominopélvica: ausencia de enfermedad tras tratamiento sistémico.

el desarrollo de terapias dirigidas como los inhibidores de PD-1, entre ellos dostarlimab. Estos fármacos han demostrado tasas elevadas de respuesta y duraderas en enfermedad avanzada (1). No obstante, su uso se asocia a efectos adversos inmunomediados (*immune-related adverse events*, irAE), que pueden aparecer en un porcentaje significativo de pacientes; son menos frecuentes los de alto grado (2). Entre ellos, las toxicidades endocrinas son relativamente frecuentes y, a diferencia de otras irAE, suelen requerir tratamiento sustitutivo prolongado (2).

La hipofisitis inmunomediada es una entidad poco frecuente con inhibidores de PD-1, aunque clínicamente relevante por su potencial gravedad (3). Suele manifestarse como insuficiencia suprarrenal secundaria, con sintomatología inespecífica. El diagnóstico suele ser complejo debido a su presentación con síntomas inespecíficos, como astenia o deterioro del estado general, lo que requiere un alto índice de sospecha clínica.



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

El manejo de estas toxicidades incluye la suspensión temporal del tratamiento en casos de grado ≥ 3 y la instauración de tratamiento sustitutivo hormonal. Sin embargo, uno de los principales retos clínicos es la decisión de reintroducir la inmunoterapia tras una toxicidad grave. Las guías actuales recomiendan individualizar esta decisión en función del tipo de toxicidad, de su control clínico y del beneficio oncológico esperado (4).

Aunque la evidencia es limitada, los datos disponibles sugieren que el *rechallenge* tras toxicidad endocrina presenta una baja tasa de recurrencia, especialmente cuando la toxicidad está adecuadamente controlada (5).

A diferencia de otras toxicidades inmuno-mediadas potencialmente graves, como la neumonitis o la colitis, las endocrinopatías presentan la particularidad de que, una vez instaurado el tratamiento sustitutivo, permiten en muchos casos la continuidad del tratamiento oncológico sin un incremento significativo del riesgo. Este aspecto resulta especialmente relevante en tumores con alta sensibilidad a inmunoterapia, como este subtipo tumoral (2,4).

En nuestro caso, la reintroducción de dostarlimab tras una hipofisitis inmunomediada de grado 3 no condicionó la reaparición de la toxicidad, con mantenimiento del beneficio clínico, lo que refuerza que el *rechallenge*

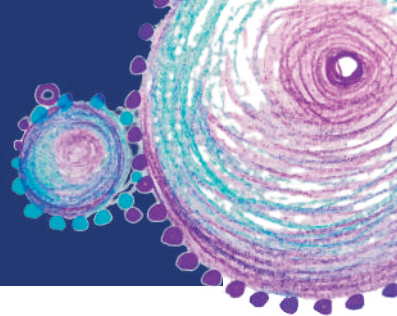
puede ser una estrategia viable en pacientes seleccionados.

CONCLUSIÓN

El *rechallenge* con inhibidores de PD-1 tras toxicidad endocrina de grado 3 puede ser una estrategia segura en pacientes seleccionados. El adecuado control mediante tratamiento sustitutivo y el seguimiento multidisciplinar son claves para minimizar riesgos. Este caso refuerza la importancia de individualizar la decisión terapéutica, permitiendo mantener el beneficio clínico de la inmunoterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Oaknin A, Tinker AV, Gilbert L, Samouëlian V, Mathews C, Brown J, et al. Dostarlimab in advanced or recurrent mismatch repair-deficient endometrial cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(30):3469-77. DOI: 10.1200/JCO.21.01900
2. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitors therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol* 2018;36(17):1714-68. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385
3. Faje A. Immunotherapy and hypophysitis: clinical presentation, treatment, and biologic insights. *Pituitary* 2016;19(1):82-92. DOI: 10.1007/s11102-015-0671-4
4. Haanen JBAG, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2017;28(Suppl.4):iv119-42. DOI: 10.1093/annonc/mdx225
5. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, Le Pavec J, Collins M, Lallart A, et al. Safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge after discontinuation for immune-related adverse events. *Eur J Cancer* 2019;121:49-55. DOI: 10.1016/j.ejca.2019.08.005



Reinicio exitoso de pembrolizumab-lenvatinib tras síndrome de encefalopatía posterior reversible grave: 12 años de supervivencia en carcinoma endometrioide politratado

Ana Romero Alfaro¹, Marina López Moreno¹, Fátima Ruiz Ramírez¹, Carmen Morales Vera¹, Elisa Ponce Buncharoen¹, María García Obrero¹, Rocío Galán Moral¹, Patricia Cruz Castellanos¹, Jaime Portela²

¹Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real. ²Hospital Universitario Mancha Centro. Alcázar de San Juan, Ciudad Real

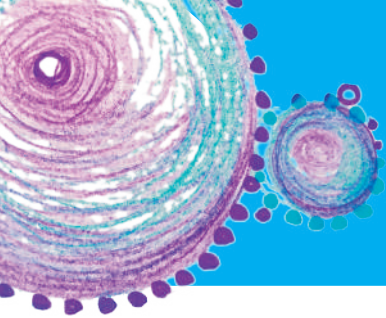
CASO CLÍNICO

Mujer de 62 años diagnosticada de carcinoma endometrioide de endometrio de estadio IIIC1 en 2013. Tras tratamiento quirúrgico con histerectomía total con doble anexectomía, quimioterapia adyuvante y radioterapia pélvica con braquiterapia, permaneció libre de enfermedad durante 4 años. Después de tratamiento con intención radical, presentó recaída peritoneal e inició sucesivas líneas de tratamiento sistémico: carboplatino-paclitaxel en dos ocasiones tras alcanzar respuestas completas mantenidas seguido de gemcitabina con control excepcional de la enfermedad durante 3 años.

Ante nueva progresión mesogástrica en 2024, se inició cuarta línea con pembrolizumab (inhibidor del punto de control inmunitario anti-PD-1) y lenvatinib (inhibidor multikinasa de receptores tirosina-cinasa [ITK]).

A los 10 días de iniciar la doble terapia, desarrolló deterioro neurológico agudo con desorientación global, agitación psicomotriz, hemiparesia derecha y crisis hipertensivas. La exploración neurológica no evidenció signos meníngeos y se descartó meningitis infecciosa mediante análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR). La resonancia magnética cerebral confirmó hiperintensidades córtico-subcorticales occipitoparietales bilaterales compatibles con síndrome de encefalopatía posterior reversible (Fig. 1).

Ante el diagnóstico de PRES, se suspendió el esquema terapéutico y se administraron bolos de metilprednisolona de 1 g/día durante 5 días, con resolución completa del cuadro neurológico sin secuelas. Dada la llamativa toxicidad, se modificó el plan terapéutico a retratamiento con carboplatino-paclitaxel, con lo que nuevamente se logró respuesta completa, con esperable progresión de la en-



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

fermedad, que reaparece a nivel peritoneal en mayo de 2025.

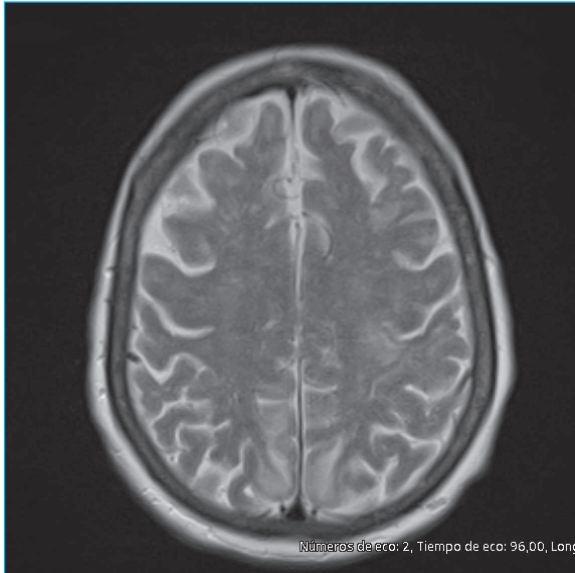


Figura 1. RM cerebral: hiperintensidades T2/FLAIR corticosubcorticales occipitales y parietales bilaterales de predominio izquierdo y, en menor medida, frontales bilaterales, sugestivas de síndrome de encefalopatía posterior reversible.

La ausencia de alternativas terapéuticas viables y la preservación de un excelente estado funcional plantean la reintroducción de pembrolizumab-lenvatinib a dosis reducidas bajo estrecha monitorización. A los 6 meses de seguimiento, la paciente mantiene enfermedad estable, sin toxicidades asociadas, sin reducción ni interrupción de dosis y con tolerancia óptima, alcanzando una supervivencia global de 12 años desde el diagnóstico inicial.

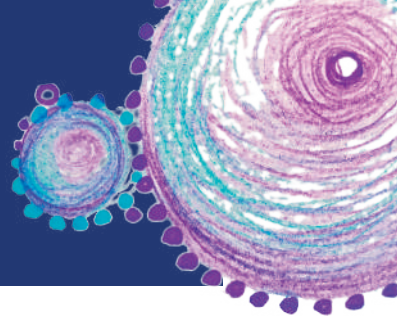
DISCUSIÓN

El carcinoma de endometrio avanzado o recurrente representa un reto terapéutico de elevada complejidad.

El ensayo aleatorizado de fase III KEYNOTE-775 demostró que la combinación de lenvatinib con pembrolizumab mejoraba significativamente la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG) frente a la quimioterapia de elección del investigador en pacientes previamente tratadas con platino, con una mediana de SG de 18,3 frente a 11,4 meses en la población global (HR: 0,62; IC 95 %, 0,51-0,75; $p < 0,001$) (1). Este beneficio se mantuvo independientemente del estado pMMR, como en el caso presentado. La combinación constituye el estándar de segunda línea en este contexto.

El PRES es una complicación neurológica infrecuente pero potencialmente grave, caracterizada por edema vasogénico subcortical de distribución preferentemente occipitoparietal en secuencias T2/FLAIR de la RM.

La fisiopatología vinculada al lenvatinib se relaciona con la inhibición de los receptores del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGFR, del inglés *vascular endothelial growth factor receptor*): la supresión de la síntesis endotelial de óxido nítrico y la estimulación de endotelina-1 generan vasoconstricción, hipertensión y pérdida de la autorregulación de la perfusión cerebral, con rotura de la barrera hematoencefálica y edema vasogénico (2). La incidencia del PRES con lenvatinib en monoterapia se estima en un 0,3 % de los pacientes. El inicio a los 10 días del tratamiento es especialmente precoz respecto a los casos publicados en la literatura, en la que la aparición suele producirse semanas o meses después del inicio. Se han comunicado casos de PRES en carcinoma endometrial tratado



con la combinación lenvatinib-pembrolizumab (esquema LEAP, del inglés *lenvatinib and pembrolizumab*) con buena evolución tras la suspensión del tratamiento y el inicio de corticoterapia (3). El diagnóstico diferencial con encefalitis autoinmune por inhibidores del punto de control inmunitario (ICI, del inglés *immune checkpoint inhibitors*) es fundamental; la RM y el análisis del LCR permiten orientar la etiología.

La reintroducción del esquema ICI tras un evento adverso inmunológico grave (irAE, del inglés *immune-related adverse event*) es una decisión compleja. El estudio de Dolladille y cols. sobre el registro de farmacovigilancia francés documentó una tasa de recurrencia del irAE en el *rechallenge* de aproximadamente el 29 % (IC 95%, 22-37 %), sin diferencias significativas en función del grado del evento previo, con un beneficio clínico objetivable en una proporción considerable de pacientes (4). Datos adicionales sugieren que la resolución completa del irAE previo y un intervalo prolongado hasta el *rechallenge* son factores asociados a un perfil de seguridad más favorable, aunque la evidencia en eventos neurológicos graves es escasa (5). En la paciente presentada, el *rechallenge* con el esquema LEAP a dosis reducidas, instaurado 11 meses después del episodio de PRES y tras resolución neurológica completa, permitió mantener la enfermedad estable durante 6 meses sin recurrencia neurológica ni otras toxicidades significativas, con una supervivencia global de 12 años desde el diagnós-

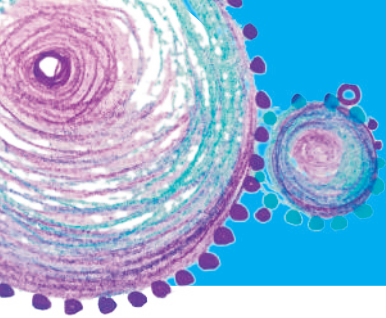
tico inicial, resultado excepcional en el contexto de carcinoma endometrial avanzado pMMR multirrefractario.

CONCLUSIONES

El PRES es una toxicidad grave pero reversible asociada a lenvatinib que puede presentarse de forma muy precoz e impone suspensión inmediata del tratamiento y corticoterapia a dosis altas. El *rechallenge* con la combinación lenvatinib-pembrolizumab a dosis reducidas, tras resolución neurológica completa, representa una estrategia oncológicamente válida en ausencia de alternativas bajo monitorización estricta de la PAS y del estado neurológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Makker V, Colombo N, Casado Herráez A, Santin AD, Colomba E, Miller DS, et al. Study 309-KEYNOTE-775 Investigators. Lenvatinib plus pembrolizumab for advanced endometrial cancer. *N Engl J Med* 2022;386(5):437-48.
2. Matsuura Y, Nishida H, Kosaka T, Shigekawa K, Takasaki K, Ichinose T, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome, an adverse effect of lenvatinib and pembrolizumab combination therapy, in a patient with advanced endometrial cancer. *Front Oncol* 2023;12:1079716.
3. Tseng YJ, Chen CN, Hong RL, Kung WM, Huang APH. Posterior reversible encephalopathy syndrome after lenvatinib therapy in a patient with olfactory neuroblastoma. *Brain Sci* 2023;13(1):33.
4. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(6):865-71.
5. Allouchery M, Lombard T, Martin M, Rouby F, Sassier M, Bertin C, et al. Safety of immune checkpoint inhibitor rechallenge after discontinuation for grade ≥ 2 immune-related adverse events in patients with cancer. *J Immunother Cancer* 2020;8(2):e001622.



Toxicidad hepática inmune precoz, oligoprogresión y rescate con SBRT durante durvalumab de consolidación en cáncer de pulmón no microcítico de estadio III

Fátima Ruiz Ramírez

Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real

CASO CLÍNICO

Varón de 63 años, exfumador de 50 paquetes al año, diagnosticado de carcinoma epidermoide de pulmón de estadio IIIA (T2bN2M0), con expresión de PD-L1 del 40 % y sin alteraciones moleculares accionables.

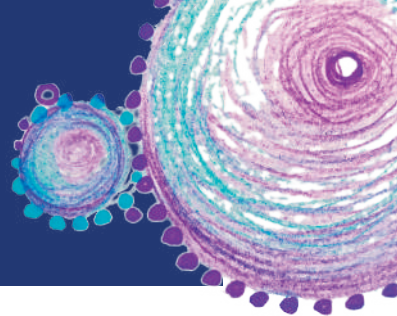
Recibe quimiorradioterapia concurrente basada en platino (cisplatino-etopósido) junto con radioterapia torácica (60 Gy). Alcanza respuesta parcial sin toxicidad limitante. Posteriormente inicia inmunoterapia de consolidación con durvalumab, según esquema PACIFIC, con buena tolerancia.

Tras el cuarto ciclo, presenta elevación de transaminasas (GOT hasta 8 veces el límite superior de la normalidad), sin hiperbilirrubinemia ni clínica asociada. Descartadas etiologías infecciosas, virales y farmacológicas, se establece el diagnóstico de hepatitis inmunomediada de grado 3 según CTCAE v5.0. Se procede a la suspensión del tratamiento y se inicia corticoterapia intravenosa

(metilprednisolona 1 mg/kg), con descenso progresivo durante 8 semanas hasta normalización analítica.

Se presenta el caso en el comité multidisciplinar. Se considera favorable la reintroducción por buen estado general (ECOG 0), respuesta previa y ausencia de afectación extrahepática. Se reinicia inmunoterapia con monitorización estrecha, sin recurrencia de toxicidad durante los 6 meses posteriores, con respuesta mantenida en PET-TC.

A los 10 meses se objetiva oligoprogresión en PET-TC (nódulo pulmonar contralateral de 12 mm y adenopatía supraclavicular ipsilateral), con estabilidad mediastínica. Se indicó radioterapia estereotáctica pulmonar (SBRT) (50 Gy/5 fracciones) y radioterapia ganglionar (30 Gy/10 fracciones), manteniendo inmunoterapia hasta completar 12 meses. En la reevaluación posterior, 2 meses y medio después, respuesta metabólica completa en mediastino y del nódulo pulmonar tratado con SBRT.



DISCUSIÓN

La inmunoterapia de consolidación tras quimiorradioterapia concurrente es el estándar en cáncer de pulmón no microcítico irresecable de estadio III, con beneficio demostrado en supervivencia global y libre de progresión (1).

Las toxicidades inmunomediadas constituyen un reto clínico relevante. La hepatitis inmunomediada, aunque poco frecuente, puede ser grave y requiere suspensión del tratamiento e inicio de corticoterapia sistémica en grados ≥ 3 (2). No obstante, la reintroducción de inmunoterapia puede considerarse en pacientes seleccionados tras resolución completa de la toxicidad, especialmente si existe beneficio clínico previo y buen estado general. Series retrospectivas muestran tasas de *rechallenge* exitoso del 60-70 % con monitorización estrecha (3).

Por otro lado, la oligoprogresión durante inmunoterapia refleja la heterogeneidad tumoral, con coexistencia de clones sensibles y resistentes. En este contexto, las terapias locales ablativas permiten controlar focos progresivos manteniendo el tratamiento sistémico activo. La SBRT ha demostrado ser una estrategia eficaz en enfermedad oligometastásica u oligoprogresiva, pudiendo prolongar el control tumoral y retrasar cambios de línea terapéutica (4).

Este caso ilustra un enfoque individualizado en una situación clínica compleja, combinando la reintroducción segura de inmunoterapia tras toxicidad hepática grave y el uso de radioterapia dirigida para el control de la oligoprogresión. La integración de ambas

estrategias permite maximizar el beneficio clínico sin comprometer la seguridad del paciente.

El manejo multidisciplinar resulta clave en la toma de decisiones, especialmente en escenarios en los que la evidencia procede fundamentalmente de estudios retrospectivos y experiencia clínica.

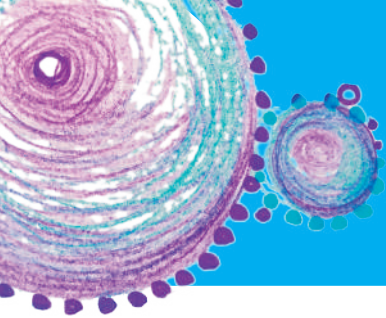
CONCLUSIONES

La toxicidad inmunomediada de grado 3 no contraindica de forma absoluta la reintroducción de inmunoterapia en pacientes seleccionados y bajo estrecha monitorización.

La oligoprogresión puede tratarse con SBRT, lo que permite mantener el tratamiento sistémico y prolongar el control de la enfermedad. El abordaje multidisciplinar es fundamental en estos escenarios.

BIBLIOGRAFÍA

1. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage iii non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2017;377:1919-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1709937
2. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: american society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2018;36:1714-68. DOI: 10.1200/JCO.2017.77.6385
3. Simonaggio A, Michot JM, Voisin AL, et al. Evaluation of readministration of immune checkpoint inhibitors after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2019;5(9):1310-7. DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.1022
4. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus standard of care palliative treatment in patients with oligometastatic cancers (SABR-COMET): a randomised, phase 2, open-label trial. *Lancet* 2019;393:2051-8.



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

Control prolongado en melanoma acral metastásico: *rechallenge* tras toxicidad y tratamiento local de oligoprogresiones

María Isabel Svelti Pérez, María Isabel Domínguez Rullán, Paula Gutiérrez Méndez, Carlos García-Mochales, Raquel Jiménez López, Ana Zulema Arranz Urdiales, Sara García Pérez, Mariona Segura Nel-Lo, Julia Sebastián Rodríguez, José Manuel López Vega

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

CASO CLÍNICO

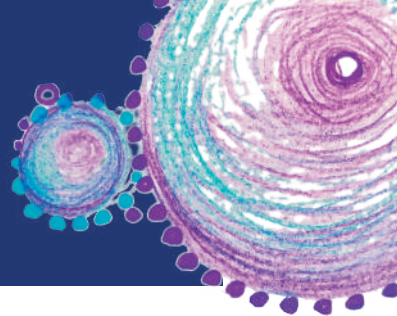
Varón de 76 años sin antecedentes de interés, diagnosticado en marzo de 2018 de adenocarcinoma de recto cT3N1M0, pMMR (sin pérdida de proteínas reparadoras) y tratado con quimiorradioterapia neoadyuvante seguida de cirugía.

Durante la cirugía rectal, se identifica una lesión ileal, que es reseca, con resultado histológico de melanoma BRAF V600 no mutado. Ante dicho hallazgo, se realiza examen cutáneo, en el que se identifica lesión plantar derecha sugestiva de origen melanocítico, confirmada mediante biopsia. Posteriormente, se realiza PET-CT, que demuestra afectación pulmonar, mesentérica, muscular y ganglionar, por lo que en junio de 2019 inició la toma de nivolumab. Presentó muy buena tolerancia y respuesta de la enfermedad.

En agosto de 2020 presentó progresión ganglionar inguinal, tratada mediante linfadenectomía; se mantuvo nivolumab.

En septiembre de 2022 se evidencia progresión cutánea, que se trata mediante cirugía paliativa; se continúa igualmente con la inmunoterapia.

En febrero de 2024, ante nueva progresión cutánea y ganglionar, inicia la toma de ipilimumab de 3 mg/kg. Tras 2 ciclos, acude a Urgencias por diarrea de más de 10 deposiciones. Al examen físico destaca importante deshidratación mucocutánea, asociado a hipotensión y taquicardia. Se realiza analítica, que muestra deterioro de la función renal, alteraciones iónicas y acidosis metabólica. Se inicia sueroterapia intensiva; sin embargo, persiste la inestabilidad hemodinámica, por lo que precisa ingreso en UCI el 24 de marzo de 2024. Tras despistaje infeccioso, se inicia antibioterapia empírica y metilprednisona de 1 mg/kg, con muy leve mejoría inicial. Después de 72 horas, ante la persistencia de la clínica y la ausencia de aislamientos microbiológicos, se diagnosticó diarrea inmunomediada G4 e iniciamos metilprednisona



a 2 mg/kg, con posterior mejoría clínica y desescalada progresiva de corticoterapia.

El 29 de abril de 2024 se objetivó respuesta de la adenopatía inguinal con estabilidad de la satelitosis. Tras mejoría de la toxicidad, en mayo de 2024 se reinició ipilimumab a 1 mg/kg, completando 4 ciclos, con diarrea G2 controlada con prednisona 10 mg. Posteriormente continuó con nivolumab de mantenimiento, que mantiene en la actualidad, con adecuado control de la enfermedad.

DISCUSIÓN

El melanoma acral (MA) es una entidad infrecuente que representa aproximadamente el 2-3 % de todos los melanomas. A diferencia del melanoma cutáneo (MC), presenta particularidades en su epidemiología, perfil molecular, clínica y pronóstico, con tasas de supervivencia a 5 años cercanas al 15 % en el caso de los metastásicos (1). Aun así, debido a la ausencia de ensayos específicos, el MA suele tratarse siguiendo las mismas estrategias que el MC, pese a obtener menores tasas de respuesta y un pronóstico desfavorable (2).

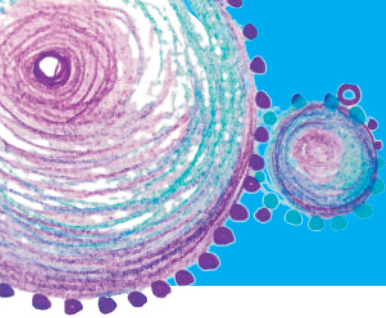
La estrategia de tratamiento del melanoma metastásico ha cambiado radicalmente con la introducción de la inmunoterapia, que es capaz de inducir respuestas profundas y duraderas (2). No obstante, algunos de los retos a destacar son: las resistencias primarias y/o adquiridas y las toxicidades inmunomediadas potencialmente graves, que pueden condicionar interrupciones del tratamiento y, por tanto, comprometer el pronóstico.

Este caso clínico describe la evolución de un paciente con melanoma metastásico en el que la inmunoterapia constituye la única opción terapéutica con eficacia demostrada. A pesar de haber desarrollado una toxicidad inmunomediada de grado 4, lo que habitualmente conlleva la suspensión definitiva del tratamiento, en pacientes seleccionados y tras la resolución del evento, la reintroducción del fármaco puede considerarse una estrategia terapéutica válida, especialmente en aquellos casos en los que se ha documentado previamente un beneficio clínico significativo. No obstante, dicha decisión debe realizarse tras una valoración individualizada y teniendo en cuenta el balance riesgo-beneficio, en particular el potencial riesgo de recurrencia de la toxicidad inmunomediada frente a la expectativa de control de la enfermedad (3,4).

Asimismo, este caso manifiesta la importancia de un abordaje multidisciplinar en el melanoma metastásico, integrando tratamientos locales dirigidos a oligoprogresiones (como la cirugía y/o la radioterapia) con el objetivo de prolongar el beneficio del tratamiento sistémico y retrasar la necesidad de cambios terapéuticos en un contexto en el que las alternativas disponibles son limitadas (5).

CONCLUSIÓN

Este caso ilustra una evolución excepcionalmente favorable en un melanoma acral metastásico, una entidad habitualmente de mal pronóstico. Resalta la importancia de un enfoque multidisciplinar en el que se integren



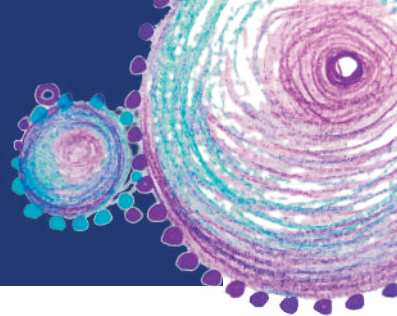
FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

tratamientos locales para el control de oligoprogresiones con el objetivo de prolongar una opción de tratamiento efectiva. Además, pone de manifiesto que el *rechallenge* es una opción, incluso tras una toxicidad grave en pacientes seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bian SX, Hwang L, Hwang J, Ragab O, In GK, Peng D, et al. Acral lentiginous melanoma: population, treatment, and survival using the NCDB from 2004 to 2015. *Pigment Cell Melanoma Res* 2021;34(6):1049-61. DOI: 10.1111/pcmr.12999
2. Amaral T, Ottaviano M, Arance A, Blank C, Chiari-on-Sileni V, Donia M, et al; ESMO Guidelines Committee. Cutaneous melanoma: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2025;36(1):10-30. DOI: 10.1016/j.annonc.2024.11.006
3. Da Silva IP, Zimmer L, Blay J-Y, et al. Retreatment, rechallenge, and escalation with subsequent immune checkpoint inhibitor therapies across cancers after initial failure. *ESMO Open* 2024;10(11):105833.
4. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(6):865-71. DOI: 10.1001/jamaoncol.2020.0726
5. Versluis JM, Hendriks AM, Weppler AM, Brown LJ, de Joode K, Suijkerbuijk KPM, et al. The role of local therapy in the treatment of solitary melanoma progression on immune checkpoint inhibition: a multicentre retrospective analysis. *Eur J Cancer* 2021;151:72-83. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.04.003



Rechallenge con inmunoterapia tras miocarditis inmunomediada con elevación persistente de troponina T en melanoma avanzado

José Antonio Verdú de Juan, Maravillas Barreto Nicolás, Miguel Ángel Lozano Roig,
Pedro Antonio Saavedra Ramírez, María del Mar Ortega del Cerro, Francisco Javier
Belmonte Alarcón, César Santiago Caro Martínez, Pablo Cerezuela Fuentes

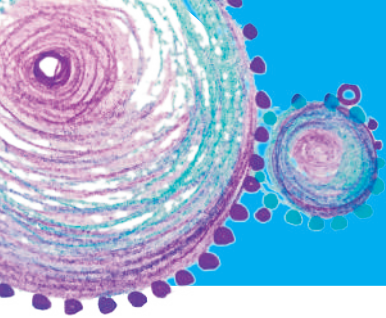
Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

CASO CLÍNICO

Paciente de 69 años diagnosticado en noviembre de 2024 de melanoma de estadio IV. En diciembre de 2024 inicia tratamiento de primera línea con ipilimumab + nivolumab. En enero de 2025 el paciente acude a Urgencias por episodio de síncope. El electrocardiograma mostró bloqueo auriculoventricular, mientras que la determinación de troponina T fue de 837 pg/ml. La ecocardiografía mostró una FEVI normal. Con la sospecha de miocarditis inmunomediada, se iniciaron bolos de metilprednisolona i. v. Se completó estudio con cateterismo, sin alteraciones y con RMN cardíaca, que mostró realce mesocárdico en región inferolateral basal (Fig. 1). Después del inicio del tratamiento inmunosupresor, el paciente no presentó nuevas alteraciones electrocardiográficas ni manifestaciones clínicas, pero se decidió la colocación de un marcapasos definitivo. A pesar de ello, los niveles de troponina T no mostraron mejora, por lo que se intensificó el tratamiento inmunosupresor con micofenolato de mofe-

tilo, sin mejora igualmente en los niveles de troponinas. Se inició tercera línea inmunosupresora con abatacept, con lo que tampoco se mostró normalización. En febrero de 2025 se iniciaron inmunoglobulinas i. v., así como fotoaféresis extracorpórea, sin mejora (Fig. 2). Ante la discordancia clínicoanalítica, se solicitó determinación de troponina isoforma I, que fue de 43 pg/ml, mientras que la determinación de la isoforma T ese mismo día fue de 487 pg/ml. Sospechando de falsa elevación de la troponina T, finalmente se desescaló la inmunosupresión: se suspendió la fotoaféresis, abatacept y el micofenolato y se pautaron dosis descendentes de prednisona. En abril de 2025 se evidenció progresión de enfermedad, por lo que se realizó *rechallenge* con pembrolizumab, con monitorización de isoformas de troponina T e I previo a cada ciclo.

Actualmente, el paciente ha recibido un total de 13 ciclos de pembrolizumab, sin observar repunte en la isoforma I de troponina. En la última reevaluación se encuentra en respuesta parcial.



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

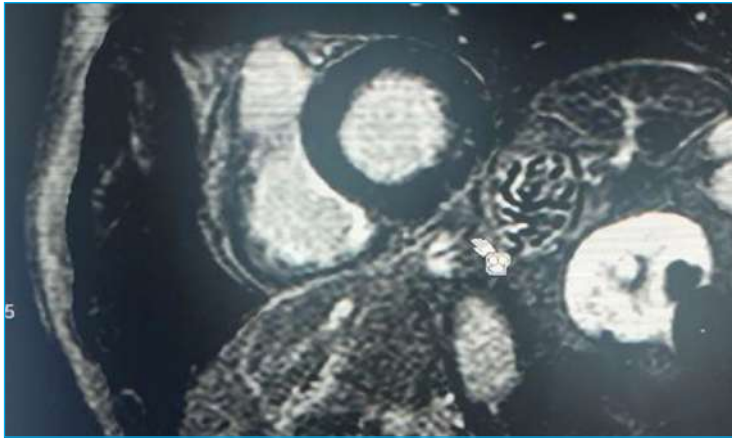


Figura 1. RMN cardíaca. Adquisición tardía potenciada en T1. Realce mesocárdico en región inferolateral basal.

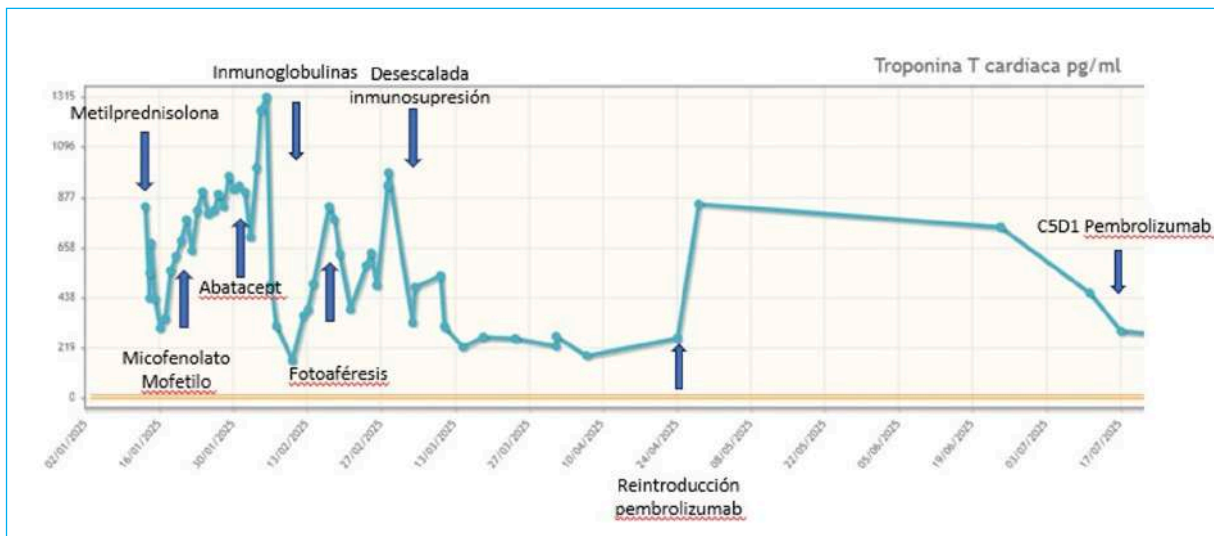
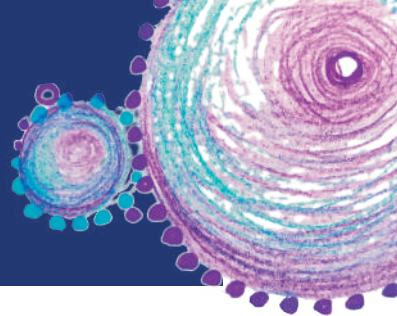


Figura 2. Evolución de los niveles de troponina T ultrasensible durante el curso clínico del cuadro.

DISCUSIÓN

El uso de inmunoterapia con inhibidores de *checkpoint* se ha extendido en los últimos años. Se ha convertido en una pieza fundamental en el tratamiento de tumores, como el melanoma, entre otros. Aunque el perfil de seguridad suele ser favorable, su uso puede conllevar toxicidades importantes. En este

sentido, la miocarditis inmunomediada es una de las toxicidades más severas asociadas con la inmunoterapia. Se calcula que su incidencia está en torno al 1 %, mientras que su mortalidad alcanza un 20-50 % (1). Su diagnóstico se basa en criterios clínicos, analíticos (en los que la medición de la troponina supone un pilar fundamental) y de imagen (en la que la resonancia magnética



cardíaca se considera la prueba de imagen de referencia). Cabe destacar que en algunos casos se ha descrito una elevación persistente en los niveles de troponina incluso tras la estabilización clínica, con un tiempo mediano para la normalización de la troponina T de 133 días y para la troponina I de 17 días. La biopsia endomiocárdica se reserva para casos dudosos debido a su complejidad y a sus posibles complicaciones. El tratamiento de este cuadro clínico se basa en la suspensión del tratamiento con inmunoterapia y el inicio inmediato de dosis altas de esteroides i. v. (2). En aquellos pacientes sin mejoría en los niveles de troponina, ausencia de respuesta clínica o recaída al descender la corticoterapia, se aconseja añadir agentes inmunosupresores, cuyo uso en estos casos se extrapola de otros escenarios, como el rechazo de trasplante cardíaco. En este sentido, la última evidencia parece indicar que la adición de abatacept y ruxolitinib disminuye la mortalidad de manera significativa, por lo que estos fármacos podrían convertirse de elección en casos corticorrefractarios (3). Es interesante destacar que, en el caso presentado, ante la ausencia de respuesta, se realizó fotoaféresis extracorpórea. Esta técnica se ha empleado en el tratamiento de toxicidades inmunomediadas, como la hepatitis o la colitis corticorrefractarias en pacientes con melanoma, con un excelente perfil de seguridad y eficacia, por lo que supone una alternativa prometedora en casos corticorrefractarios como el presentado (4). En lo que respecta a la elevación mantenida de troponinas descrita en el caso expuesto, esta se debió probablemente a la generación de an-

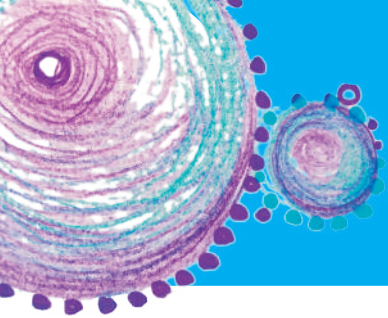
ticuerpos heterófilos tras el episodio agudo inmunomediado, lo que desembocó en interferencias en el análisis de laboratorio, con falsas elevaciones persistentes de troponina T sin cambios clínicos, lo que conllevó al uso de múltiples inmunosupresores. Aunque se trata de un fenómeno muy raro, se ha descrito su aparición en pacientes con otras enfermedades autoinmunes o inflamatorias (5). A pesar que las guías desaconsejan la reintroducción de inmunoterapia tras un episodio de miocarditis, esta decisión ha de individualizarse. En nuestro caso, la reintroducción de la inmunoterapia con estrecho seguimiento resultó en una respuesta sin nuevos episodios de toxicidad.

CONCLUSIONES

La miocarditis inmunomediada es una toxicidad infrecuente pero potencialmente fatal asociada al uso de inmunoterapia. Aunque su diagnóstico y la monitorización de la respuesta al tratamiento dependen de la medición de los niveles de troponinas, ante una discordancia clínico-analítica han de descartarse falsas elevaciones persistentes tras el episodio agudo debido, entre otras causas, a la generación de anticuerpos. El *rechallenge* con inmunoterapia es una posibilidad en casos seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

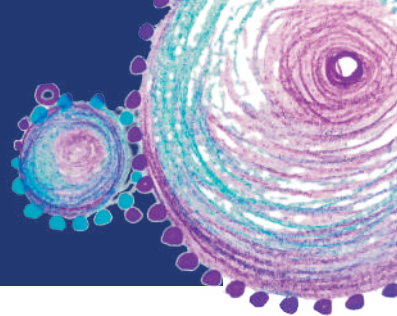
1. Haanen J, Obeid M, Spain L, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(12):1217-38.
2. Ganatra S, Barac A, Armenian S, et al. Diagnosis and Management of Cardiovascular Adverse Effects of Tar-



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

- geted Oncology Therapies: Bruton's Tyrosine Kinase, Immune Checkpoint and Vascular Endothelial Growth Factor Inhibitors: 2025 ACC Concise Clinical Guidance: A report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol* 2026;87(5):654-82.
3. Salem JE, Bretagne M, Abbar B, et al. Abatacept/Ruxolitinib and Screening for Concomitant Respiratory Muscle Failure to Mitigate Fatality of Immune-Checkpoint Inhibitor Myocarditis. *Cancer Discov* 2023;13(5):1100-15.
 4. Thielmann CM, Seier JA, Schielke L, et al. Extracorporeal photoapheresis as a therapeutic approach for treatment resistant immune-related adverse events in anti-PD-1-treated melanoma patients. *Front Immunol* 2025;16:1727312.
 5. Lai JSY, Yeong N, Tan XY, et al. When troponin results lie: A narrative review and practical approach to spurious hypertroponinemia. *Am J Med* 2026:S0002-9343(26)00018-5.



Retratamiento con nivolumab tras toxicidades inmunomediadas recurrentes en carcinoma avanzado de células renales

Jorge Zamudio García, Xabier Mielgo Rubio, Estíbaliz Iza Rodríguez, Juan Manuel Mañe Martínez, Eluska Iruarrizaga Ovejas, Ricardo Fernández Rodríguez, Eneko Novo Sukia

Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Cruces. Barakaldo, Bizkaia

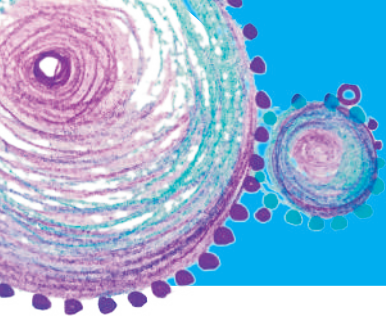
CASO CLÍNICO

Varón de 72 años con antecedentes de diabetes *mellitus* de tipo 2 y situación de monorreno funcional. En 2010 fue diagnosticado de carcinoma de células renales (CCR), de células claras con recidiva pulmonar. Recibió primera línea con sunitinib hasta mayo de 2011; alcanzó respuesta parcial y pasó a seguimiento. En junio de 2018, ante progresión radiológica, se reinició sunitinib. Frente a nueva progresión ósea, ganglionar y pulmonar, se inició segunda línea con nivolumab a 3 mg/kg cada 14 días; se completaron 14 ciclos hasta marzo de 2020. Durante este periodo presentó episodios recurrentes de nefritis inmunomediada de grado 2 que obligaron a la interrupción definitiva del tratamiento, sin necesidad de corticoterapia.

En mayo de 2022, ante progresión peritoneal, pulmonar, ganglionar y pancreática, se reintrodujo nivolumab y se obtuvo una nueva respuesta parcial. No obstante, reaparecieron episodios de nefritis inmunomediada

de grado 2 que obligaron a suspender el tratamiento en julio de 2022. Dada la presencia de enfermedad renal crónica (ERC) multifactorial (diabetes *mellitus*, inmunotoxicidad y monorreno), fue derivado al servicio de nefrología. Se le implantó un catéter peritoneal ante eventual necesidad de diálisis peritoneal.

En enero de 2025, ante progresión ganglionar, se realizó nuevo retratamiento (*rechallenge*) con nivolumab. Tras el primer ciclo presentó hepatitis inmunomediada de grado 3 con elevación de aspartato aminotransferasa (AST: 337 U/L), alanina aminotransferasa (ALT: 868 U/L) y gamma-glutamilttransferasa (GGT: 196 U/L), sin hiperbilirrubinemia ni colestasis; se resolvió con prednisona de 1 mg/kg oral en pauta descendente. En marzo de 2025 se inició tercera línea con cabozantinib; se documentó progresión clínica y radiológica en septiembre de 2025. Dado el beneficio previo obtenido con inmunoterapia y la ausencia de alternativas equivalentes, se decidió nuevo *rechallenge* con nivolumab



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

a 3 mg/kg con monitorización estrecha, seguido de escalada a 6 mg/kg mensuales, sin que se evidenciara deterioro de la función renal ni la hepática en el seguimiento.

DISCUSIÓN

El *rechallenge* con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI, del inglés *immune checkpoint inhibitors*) tras el desarrollo de toxicidades inmunomediadas (irAE, del inglés *immune-related adverse events*) graves constituye uno de los dilemas más frecuentes en la oncología clínica actual. Las principales guías de práctica clínica, como las de la Sociedad Europea de Oncología Médica, establecen la suspensión permanente del ICI ante irAE de grado ≥ 3 , aunque reconocen que en casos seleccionados puede contemplarse la reintroducción tras resolución completa del episodio (1).

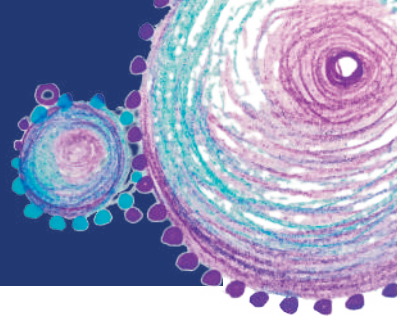
El CCR avanzado representa un escenario especialmente relevante para este debate. Nivolumab, anticuerpo monoclonal anti-PD-1 (receptor de muerte celular programada 1, del inglés *programmed death-1*), demostró beneficio en supervivencia global frente a everolimus en CCR refractario en el ensayo CheckMate 025 (2), lo que refuerza el interés clínico por mantener la exposición a la inmunoterapia siempre que sea factible.

La nefritis inmunomediada afecta al 1-5 % de los pacientes tratados con anti-PD-1 y puede recurrir tras el *rechallenge* (1). Un aspecto singular de este caso es el cambio en el órgano diana de la toxicidad entre los sucesivos *rechallenges*: de toxicidad renal a hepática.

Este fenómeno, aunque infrecuente, se ha descrito en la literatura y subraya que la reintroducción no siempre reproduce la irAE previa ni afecta al mismo órgano (3). Resulta igualmente destacable que los primeros episodios de nefritis de grado 2 se resolvieron espontáneamente sin corticoterapia, lo que podría reflejar una contribución de la ERC preexistente al cuadro clínico, lo que dificulta la atribución causal exclusiva a la inmunoterapia.

La presencia de ERC multifactorial añadía una complejidad sustancial al manejo, dado que cualquier nuevo episodio de nefritis sobre un riñón único funcional podría comprometer de forma irreversible la función renal residual. La derivación al servicio de nefrología y la colocación preventiva de catéter peritoneal ilustran la necesidad de un abordaje multidisciplinar en pacientes con irAE de órgano diana crítico (4).

En cuanto a la evidencia disponible sobre *rechallenge*, procede principalmente de series retrospectivas y registros. Un amplio estudio publicado en *JAMA Oncology* demostró que la recurrencia de irAE tras la reintroducción ocurre en aproximadamente el 29 % de los pacientes, que en muchos casos es manejable con tratamiento inmunosupresor precoz y que la mortalidad atribuible es baja cuando se actúa de forma oportuna (5). La evolución favorable del último *rechallenge* en este paciente (con escalada de dosis progresiva, vigilancia analítica estrecha y ausencia de nuevas irAE) respalda la viabilidad de esta estrategia en pacientes cuidadosamente seleccionados, en quienes la inmunoterapia representa la mejor opción terapéutica dis-



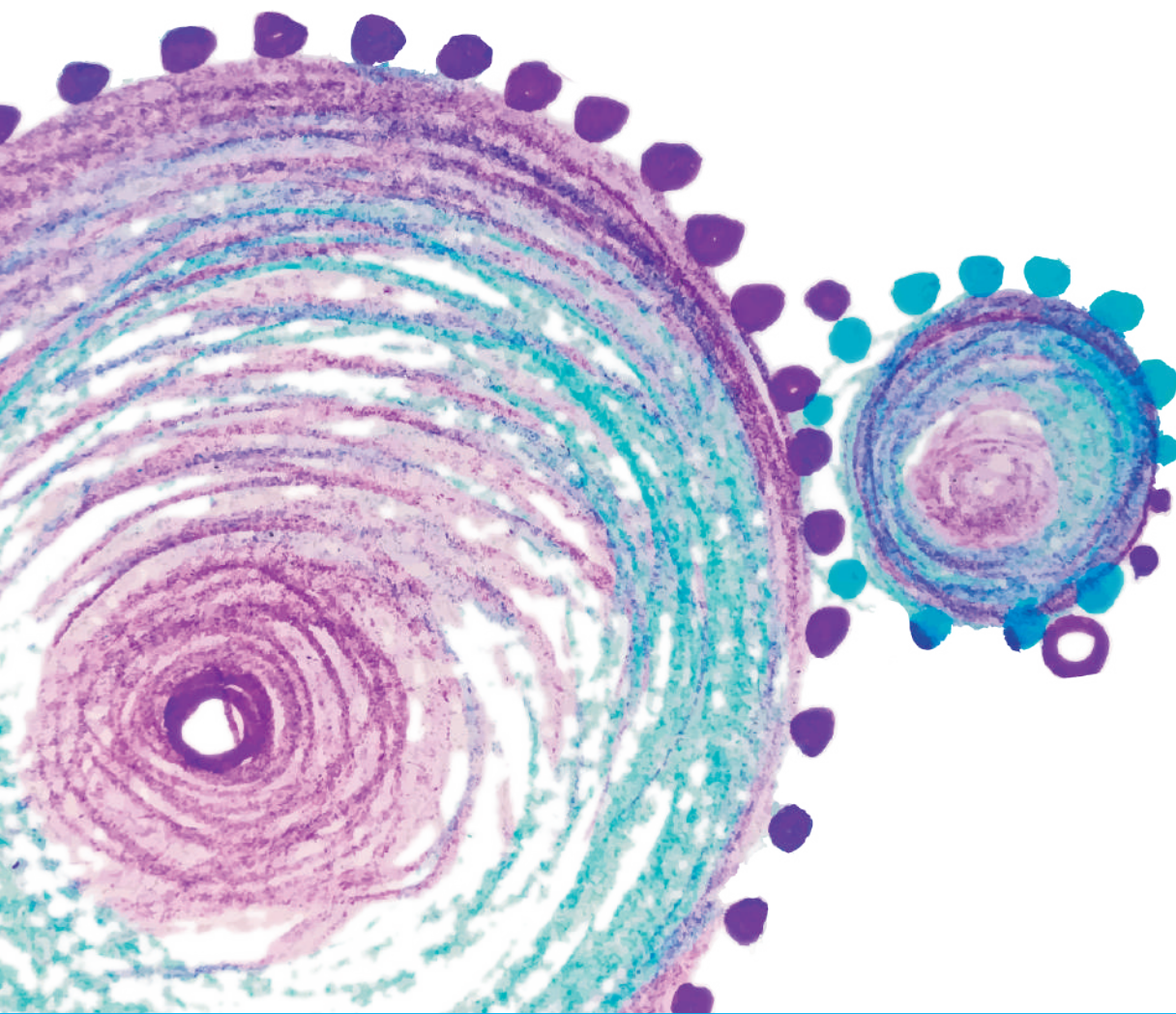
ponible y la toxicidad previa se ha resuelto por completo.

CONCLUSIONES

El *rechallenge* con ICI tras irAE graves puede ser factible en pacientes seleccionados con enfermedad oncológica activa, toxicidad previa resuelta y ausencia de alternativas terapéuticas equivalentes. La monitorización analítica estrecha, la escalada de dosis progresiva y el abordaje multidisciplinar son elementos esenciales para minimizar el riesgo. El órgano diana de la toxicidad puede variar entre *rechallenges* sucesivos, lo que obliga a mantener una vigilancia activa no limitada al órgano afectado previamente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbone F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(12):1217-38.
2. Motzer RJ, Escudier B, McDermott DF, George S, Hammers HJ, Srinivas S, et al. Nivolumab versus everolimus in advanced renal-cell carcinoma. *N Engl J Med* 2015;373(19):1803-13.
3. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, et al. Immune checkpoint inhibitor rechallenge after immune-related adverse events in patients with cancer. *JAMA Oncol* 2020;6(6):865-71.
4. Perazella MA, Shirali AC. Immune checkpoint inhibitor nephrotoxicity: what do we know and what should we do? *Kidney Int* 2020;97(1):62-74.
5. Santini FC, Rizvi H, Plodkowski AJ, Lacouture M, Garbarin-Gelwan M, Wilkins O, et al. Safety and efficacy of re-treating with immunotherapy after immune-related adverse events in patients with NSCLC. *Clin Cancer Res* 2018;24(12):2954-61.



FIT Cancer 12

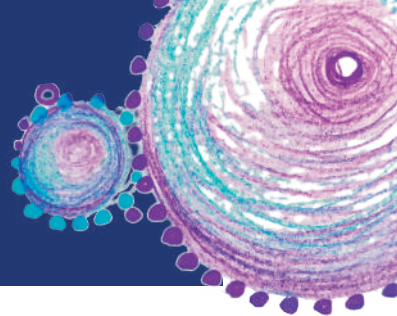
12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

12.º FORO DE Inmunología Traslacional e
INMUNOTERAPIA DEL CÁNCER

SBRT a la progresión

Organized by / Organizado por





Recidiva de carcinoma escamoso cutáneo en forma de masa retroauricular con respuesta completa mantenida tras tratamiento con cemiplimab seguido de radioterapia

Naroa Amondarain Amenábar, Laura Gabirondo Amenábar, Elide Gutiérrez San José, Malena García Álvarez, Iera Arrondo Arizmendi, Nerea Bengoa Fernández, Javier Martínez Amorena, Karmele Mujika Eizmendi

Hospital Universitario Donostia. Donostia

CASO CLÍNICO

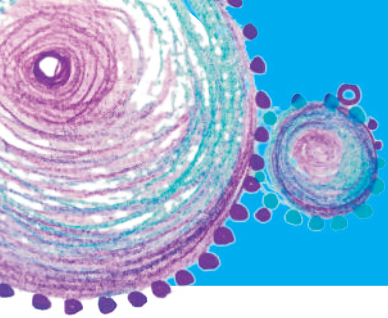
Se presenta el caso de un varón de 80 años con antecedentes de enfermedad de Crohn ileal, estenosis aórtica severa con recambio valvular en 2014 y epilepsia. Como antecedente oncológico, destaca un melanoma cutáneo en región lumbar pT4aN0M1a, tratado con pembrolizumab entre octubre de 2018 y febrero de 2022, con respuesta completa.

En enero de 2023 fue diagnosticado de carcinoma escamoso de cuero cabelludo de estadio IV por múltiples nódulos subcutáneos. Inició primera línea de tratamiento sistémico con carboplatino-paclitaxel. Después de 3 ciclos presentó progresión de la enfermedad a nivel del cuero cabelludo, de la región retroauricular izquierda y adenopatías laterocervicales izquierdas.

En agosto de 2023 inició una segunda línea con cetuximab, con la que alcanzó una respuesta parcial, por lo que el caso se presentó en el comité de tumores, en el que se decidió resección quirúrgica de las lesiones.

Así, el 30 de enero de 2024 se realizó exéresis amplia de la piel temporoparietal izquierda, parotidectomía suprafacial izquierda y vaciamiento cervical radical izquierdo, con resultado anatomopatológico de carcinoma escamoso pobremente diferenciado, ypT3N2b. En el TAC de control posquirúrgico no se objetivó enfermedad.

En agosto de 2024 presentó recidiva en forma de masa retroauricular izquierda, por lo que se inició una tercera línea con cemiplimab. Después de 4 ciclos presentó progresión de dicha lesión. El caso se presentó nuevamente en comité de tumores y se decidió tratamiento radioterápico sobre la tumoración, administrado entre octubre y diciembre de 2024. Presentó buena tolerancia, desarrollando como única toxicidad dermatitis peritumoral de grado 2. En la valoración de respuesta se objetivó respuesta clínica y radiológica completas, mantenidas hasta la actualidad (1 año y 1 mes tras finalizar la radioterapia).



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

DISCUSIÓN

Cemiplimab ha demostrado elevadas tasas de respuesta en el carcinoma escamoso cutáneo, tanto en enfermedad diseminada como localmente avanzada. En un estudio de fase II que incluyó a 193 pacientes con enfermedad diseminada o localmente avanzada no candidatos a cirugía, se observó una tasa de respuesta global del 47,2 % (1). Asimismo, en el contexto neoadyuvante también se han comunicado resultados prometedores, con una tasa de respuesta patológica completa del 51 % en un estudio de fase II que incluyó a 79 pacientes con enfermedad resecable en estadios II, III y IV (2).

Por su parte, la radioterapia también ha demostrado una elevada eficacia en el tratamiento del carcinoma escamoso cutáneo. Un metaanálisis publicado en 2013, que incluyó 14 estudios observacionales y un total de 1018 casos de carcinoma escamoso cutáneo primario, mostró una tasa de recurrencia local del 6,4 % tras tratamiento radioterápico (3). Con base en esta evidencia, la radioterapia está recomendada en las guías internacionales como una alternativa terapéutica en pacientes no candidatos a cirugía.

Además, existe evidencia experimental que respalda que la irradiación tumoral con altas dosis de radioterapia puede potenciar la activación de la respuesta inmunológica antitumoral, lo que sugiere un posible efecto sinérgico entre radioterapia e inmunoterapia (4).

Sobre esta base biológica, en febrero de 2025 Koukorakis y cols. publicaron un es-

tudio que incluyó a 30 pacientes con carcinoma escamoso cutáneo localmente avanzado. En este trabajo, los pacientes fueron tratados inicialmente con cemiplimab y aquellos que presentaban una respuesta mínima o parcial recibieron posteriormente radioterapia. Esta estrategia combinada incrementó la tasa global de respuesta completa del 50 % al 70 % (5).

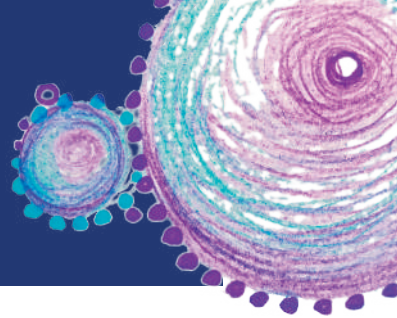
En el caso de nuestro paciente, la radioterapia posterior a la inmunoterapia se asoció con una respuesta completa mantenida durante más de un año, hallazgo que resulta consistente con la evidencia emergente sobre el beneficio potencial de la combinación de ambos tratamientos.

CONCLUSIÓN

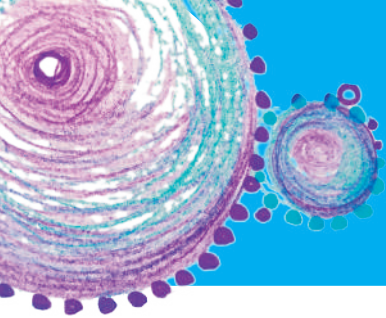
Este caso apoya el potencial beneficio de la combinación secuencial de cemiplimab y radioterapia en el carcinoma escamoso cutáneo localmente avanzado. La respuesta completa mantenida más de un año tras progresión a múltiples líneas previas sugiere un posible efecto sinérgico entre ambas modalidades. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de estudios prospectivos que definan su papel en pacientes seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hughes BGM, Guminski A, Bowyer S, Migden MR, et al. A phase 2 open-label study of cemiplimab in patients with advanced cutaneous squamous cell carcinoma (EMPOWER-CSCC-1): Final long-term analysis of groups 1, 2, and 3, and primary analysis of fixed-dose treatment group 6. *J Am Acad Dermatol* 2025;92(1):68-77.



2. Gross ND, Miller DM, Khushalani NI, Divi V, et al. Neoadjuvant Cemiplimab for Stage II to IV Cutaneous Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022;387(17): 1557-68.
3. Lansbury L, Bath-Hextall F, Perkins W, Stanton W, et al. Interventions for non-metastatic squamous cell carcinoma of the skin: systematic review and pooled analysis of observational studies. *BMJ* 2013;347:f6153.
4. Koukourakis IM, Tiniakos D, Kouloulas V, Zygogianni A. The molecular basis of immuno-radiotherapy. *Int J Radiat Biol* 2023;99(5):715-36.
5. Koukourakis IM, Karpouzis A, Filippatos K, Mamalis P, et al. Integration of immunotherapy and radiotherapy in a therapeutic algorithm for locally advanced squamous cell skin cancer. *Med Oncol* 2025;42(7):238.



Control prolongado de enfermedad oligoprogresiva mediante tratamiento local con radioterapia durante la inmunoterapia en cáncer de pulmón diseminado

Elide Gutiérrez San José, Laura Gabirondo, Naroa Amondarain, Malena García, Iera Arrondo, Nerea Bengoa, Javier Martínez, Ibone de Elejoste

UGC de Oncología Médica. Hospital Universitario de Donostia. Donostia

CASO CLÍNICO

Mujer de 65 años, fumadora ocasional, sin comorbilidades relevantes.

En septiembre de 2019 se diagnostica, mediante biopsia bronquial, de adenocarcinoma pulmonar del lóbulo superior derecho, estadio cT4N3M1a, con afectación pleural y ganglionar supraclavicular, correspondiente a estadio IVA, según la 8.ª edición TNM. La resonancia magnética craneal descartó metástasis cerebrales.

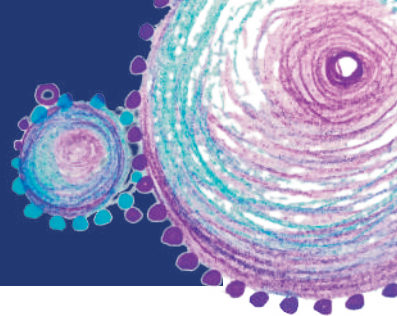
El estudio molecular mediante secuenciación masiva no mostró alteraciones accionables y la expresión de PD-L1 fue del 60 %. La paciente debutó con síndrome de vena cava superior, lo que requirió la colocación de prótesis endovascular, con buena evolución clínica.

Se inició tratamiento sistémico con pembrolizumab en monoterapia en primera línea (200 mg cada 3 semanas) el 18 de octubre del 2019. Después de cuatro ciclos se objetivó respuesta parcial pulmonar y ganglionar; posteriormente se mantuvo estabilidad prolongada.

En enero de 2021, después de 15 meses de tratamiento, se evidenció progresión localizada pulmonar y ganglionar mediastínica asociada a disnea por progresión a nivel bronquial (Fig. 1). El caso se valoró en comité multidisciplinar y se indicó radioterapia sobre la lesión progresiva (24 Gy en 3 fracciones), con mejoría clínica y radiológica, manteniéndose el tratamiento inmunoterápico.



Figura 1. TAC TAP del 25 de enero del 2021, con gran masa en LSD similar a previa, con amputación del bronquio lobar y progresión a nivel de bronquio intermediario, condicionando su estenosis.



Posteriormente se objetivó nueva respuesta parcial. Se completaron un total de 58 ciclos de tratamiento con inmunoterapia, que se suspendió en marzo de 2023 después de alcanzar respuesta completa metabólica en PET-TC (Fig. 2).



Figura 2. PET-TAC de mayo del 2023 con cambios pos-RT y sin hallazgos metabólicos sugestivos de malignidad.

Desde entonces, la paciente permanece en seguimiento, asintomática (ECOG 0), sin toxicidades inmunomediadas relevantes. En el último control radiológico (diciembre de 2025) no se evidenció progresión tumoral, únicamente consolidación atelectásica residual en relación al proceso tratado. Se mantiene libre de enfermedad activa después de más de 3 años desde el inicio del tratamiento y más de 2 años tras su suspensión.

DISCUSIÓN

La inmunoterapia con inhibidores de PD-1 ha modificado de forma significativa el pronóstico del cáncer de pulmón no microcítico avan-

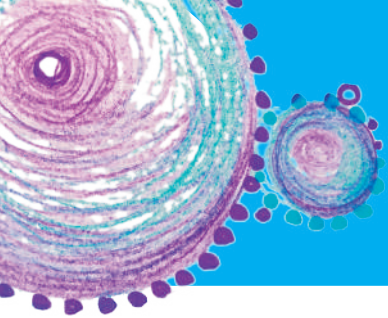
zado, especialmente en pacientes con alta expresión de PD-L1, en los que puede inducir respuestas profundas y duraderas (1). Los datos a largo plazo han confirmado que un subgrupo de pacientes alcanza supervivencias prolongadas, con tasas de supervivencia a 5 años superiores a las observadas históricamente (2).

No obstante, durante el tratamiento pueden aparecer patrones atípicos de progresión, como la oligoprogresión, definida como la progresión limitada a uno o pocos focos tumorales en el contexto de control sistémico. Este fenómeno se ha descrito en pacientes tratados con inhibidores de *checkpoint* inmunario y se ha asociado a la emergencia de clones tumorales resistentes (3).

En este contexto, el tratamiento local mediante radioterapia sobre los focos progresivos puede permitir el control de la enfermedad resistente, lo que prolonga el beneficio clínico del tratamiento sistémico sin necesidad de modificar la línea terapéutica. Datos prospectivos sugieren que la combinación de radioterapia con inmunoterapia puede mejorar el control tumoral en comparación con la inmunoterapia en monoterapia (4).

Además, la radioterapia puede ejercer un efecto inmunomodulador, lo que favorece la liberación de antígenos tumorales y potencia la respuesta inmune sistémica, fenómeno descrito como *efecto abscopal* (5).

Por otro lado, la duración óptima del tratamiento con inmunoterapia continúa siendo un aspecto controvertido. En los ensayos clínicos pivotaes se establece habitualmente



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

una duración máxima de dos años; sin embargo, la suspensión tras alcanzar respuestas profundas puede ser una estrategia segura en pacientes seleccionados, como ilustra este caso (2).

Este caso pone de manifiesto el papel de las estrategias combinadas y la importancia de una aproximación multidisciplinar en el manejo de la enfermedad oligoprogresiva bajo tratamiento inmunoterápico.

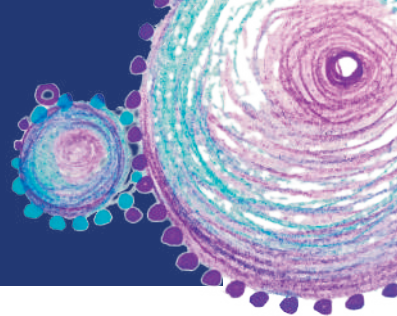
CONCLUSIÓN

La radioterapia dirigida a focos oligoprogresivos durante la inmunoterapia puede prolongar el beneficio clínico en cáncer de pulmón avanzado. En pacientes seleccionados, la suspensión del tratamiento después

de una respuesta completa puede asociarse a un control mantenido de la enfermedad, lo que destaca la importancia de estrategias individualizadas y multidisciplinarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reck M, Rodríguez-Abreu D, Robinson AG, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for PD-L1-positive non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2016;375:1823-33.
2. Herbst RS, Garon EB, Kim DW, et al. Five-year survival update from KEYNOTE-024. *J Clin Oncol* 2021;39:2339-49.
3. Rheinheimer S, Heussel CP, Mayer P, et al. Oligoprogression in non-small cell lung cancer under immune checkpoint inhibition. *Lung Cancer* 2020;144:1-6.
4. Theelen WSME, Peulen HMU, Lalezari F, et al. Pembrolizumab after stereotactic body radiotherapy vs pembrolizumab alone in metastatic NSCLC. *JAMA Oncol* 2019;5:1276-82.
5. Demaria S, Golden EB, Formenti SC. Role of local radiation therapy in cancer immunotherapy. *JAMA Oncol* 2015;1:1325-32.



Contener y vencer cada oligoprogresión de melanoma con SBRT: cuidado con la evolución de las micrometástasis

Lourdes Gutiérrez Sanz, Joaquín Velasco Jiménez, María Izquierdo Chamarro, Yago Tisner Pensado, Alicia Frisuelos García, Mariano Provencio Pulla

Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda. Majadahonda, Madrid

CASO CLÍNICO

Varón de 57 años con melanoma nodular en miembro inferior izquierdo (pT2a, Breslow 1.6mm, pN0, estadio IB). Tras cirugía y ganglio centinela negativo (junio de 2021), desarrolló recidiva ganglionar retroperitoneal e ilíaca externa en septiembre de 2024. Presentaba mutación en BRAF V600E, PD-L1 66 %, LDH normal con poca carga tumoral y se encontraba totalmente asintomático.

Inició nivolumab en octubre de 2024 y en la primera reevaluación mostró respuesta, excepto de la adenopatía interaortocava biopsiada. En el PET-TC posterior se evidenció crecimiento de dicha lesión con centro hipometabólico con progresión en una adenopatía retrocava y aparición de una lesión pararrenal izquierda.

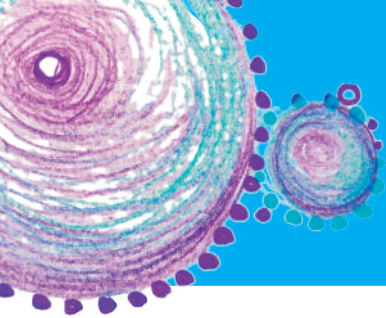
Se administró SBRT (radioterapia ablativa estereotáctica) sobre lesiones interaortocava y pararrenal (7 Gy/fracción, 5 fracciones, total: 35 Gy) más inicio de la combinación de ipilimumab y nivolumab. Presentó hepatitis

de grado 2 (resuelta con corticoides) y neuropatía periférica de grado 2 persistente. En el control posterior se objetivó progresión supraclavicular con respuesta completa de lesiones irradiadas y continuó nivolumab con nueva SBRT supraclavicular.

En noviembre de 2025, con excelente respuesta del conglomerado supraclavicular irradiado, se objetiva la reaparición de las adenopatías retroperitoneales iniciales y una nueva lesión lítica escapular, por lo comenzó terapia dirigida frente a BRAF, con lo que se encuentra actualmente en respuesta completa.

DISCUSIÓN

La oligoprogresión en melanoma metastásico constituye un escenario en la que la SBRT con dosis ablativas representa una estrategia consolidada con tasas elevadas de control local (1). Esta combinación tiene potencial para prolongar el beneficio de terapia sistémica al erradicar clones resistentes en aquellas localizaciones con oligoprogresión.



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

Nuestro caso ilustra el marcado control local con SBRT en lesiones irradiadas. Contrasta con el recrecimiento de lesiones en respuesta previa con anti PD-1, como eran las adenopatías retroperitoneales, lo que evidencia una reorganización biológica tumoral.

Publicaciones recientes (2,3) evidencian cómo la radioterapia induce la expresión del ligando amfiregulina de EGFR en las células tumorales, lo que reprograma EGFR para expresar células mieloides con un fenotipo inmunosupresor y reduce la fagocitosis. De ahí que, teóricamente, pudiera tener un efecto negativo “badscopal”, promocionando el crecimiento tumoral.

Además, se propone que habría que tener en cuenta la dualidad de los efectos del tra-

tamiento de radioterapia, que actúa inhibiendo el desarrollo y la progresión de la célula tumoral tratada, pero desesmascando otras células que estaban dormidas (como micrometástasis ya presentes en el momento de la administración de la radioterapia) (3).

La secuencia óptima radioterapia-inmunoterapia permanece en investigación y, en lo que se refiere a la dosis y al fraccionamiento, la evidencia actual sugiere que el hipofraccionamiento puede optimizar la activación inmunitaria sin deplecionar linfocitos T. En lo que se refiere a la localización irradiada, cada vez hay más evidencia de intentar reducir las dosis de irradiación de las regiones más ricas en linfocitos, como, por ejemplo, los ganglios linfáticos (Figs. 1-3).

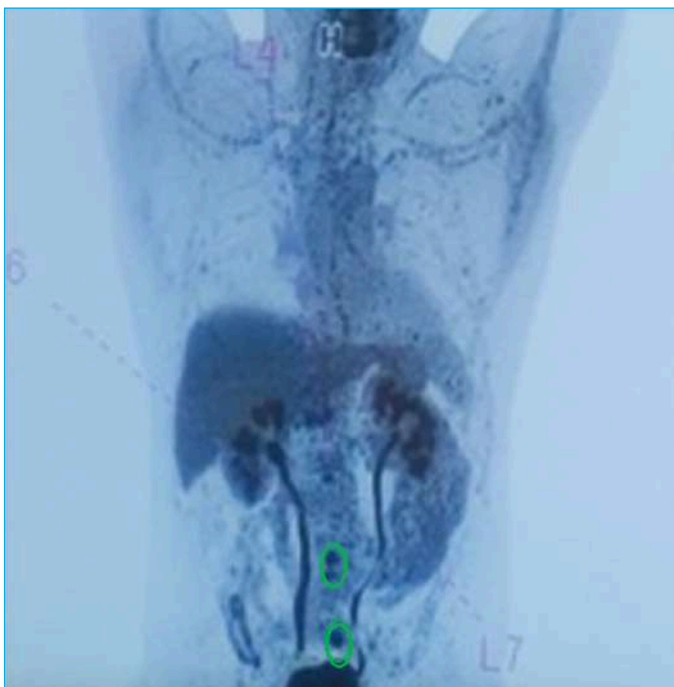


Figura 1. PET basal con presencia de adenopatías retroperitoneales y a nivel ilíaco. Realizada biopsia de adenopatía interaortocava con positividad para células de melanoma.

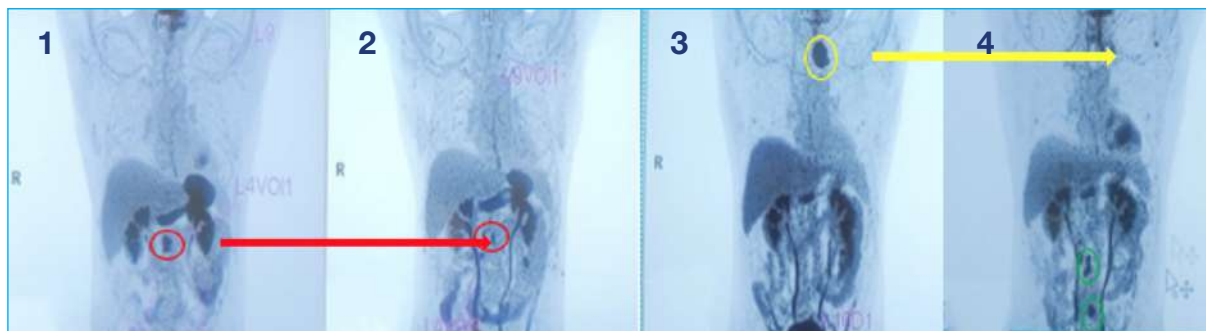
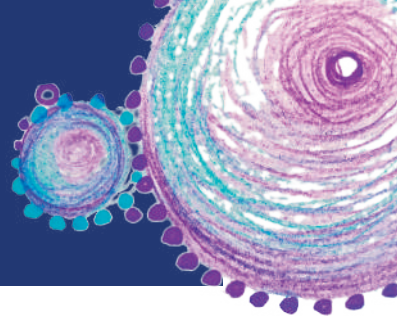


Figura 2. Evolución de las lesiones por PET de derecha a izquierda (el último PET es el número 4). Las adenopatías que ahora han progresado son las que inicialmente responden al tratamiento con nivolumab en monoterapia (verde). La respuesta a la radioterapia en las zonas tratadas es muy importante, como vemos en la adenopatía interaortocava (rojo) o en las supraclaviculares (amarillo).

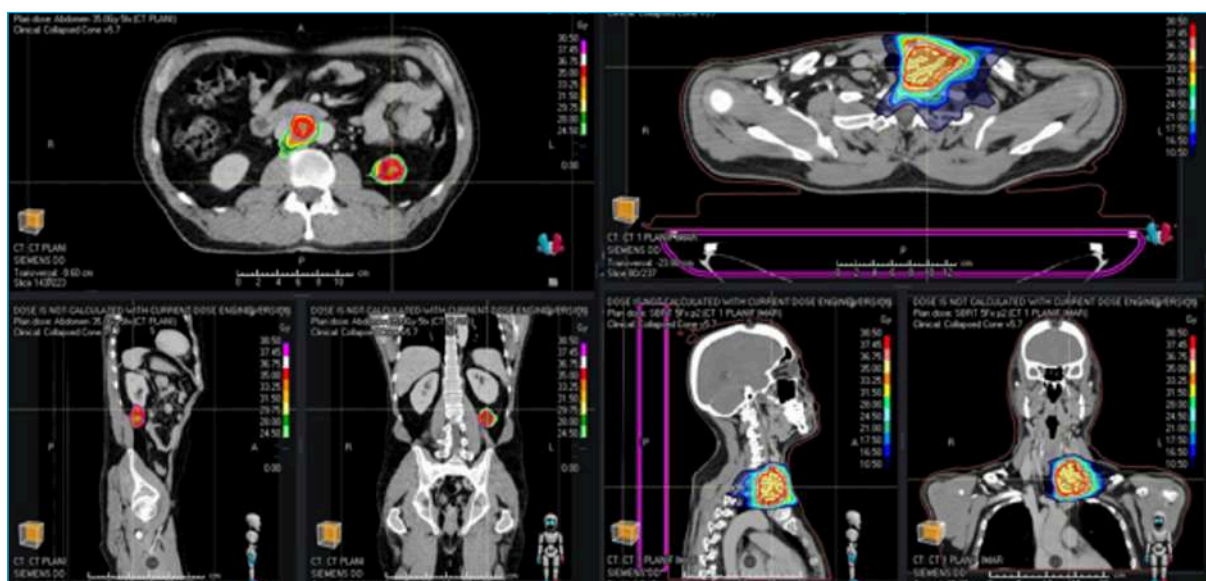
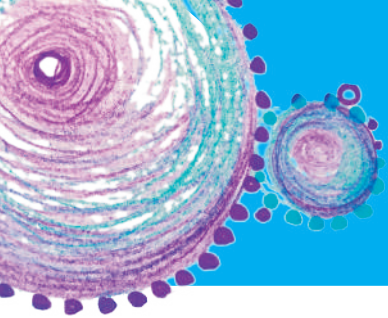


Figura 3. Planificación del tratamiento con SBRT de la lesión interaortocava junto con pararenal izquierda y la lesión supraclavicular con los campos de radioterapia.

CONCLUSIONES

El papel de la radioterapia es claro para el control de la oligoprogresión durante el tratamiento con inmunoterapia, pero este caso

clínico demuestra que no hay que olvidar la evolución de la enfermedad no tratada con radioterapia a pesar de estar en respuesta previamente con anti-PD-1.

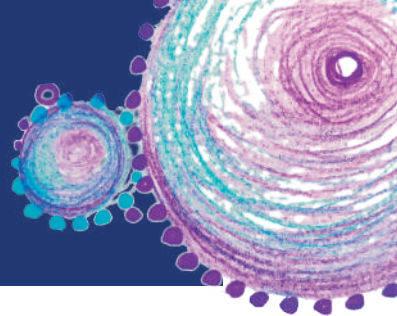


FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

BIBLIOGRAFÍA

1. Trentesaux V, Maiezza S, Bogart E, et al. Stereotactic body radiotherapy as a viable treatment on extracranial oligometastases in melanoma patients: a retrospective multicentric study. *Front Oncol* 2024;14:1322515. DOI: 10.3389/fonc.2024.1322515
2. Piffkó A, Yang K, Panda A, et al. Radiation-induced amphiregulin drives tumour metastases. *Nature* 2025;643(8072): 810-9.
3. Pitroda SP, Weichselbaum RR. Radiotherapy Duality in Metastatic Disease—Inhibiting Seeding, Unmasking Dormancy. *JAMA Oncol* 2026;12(1):24-5. DOI: 10.1001/jamaoncol.2025.4733



Papel fundamental de la inmunoterapia para prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida en carcinoma epidermoide de cérvix metastásico

Jerónimo Martínez-García, Ana Puertes, Marta Morella, M.^a Dolores Jiménez, Pilar Sánchez Henarejos, Elena Soto, Domingo Sánchez, Pedro Saavedra, Miguel Ángel Lozano, José Antonio Verdú, Maravillas Barreto, Francisco Belmonte, María del Mar Ortega, Carmen Fuster, Ana García-Pérez, Geancarlo Valdivia, Christian Celdrán

Servicio de Oncología Médica. Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca. Murcia

CASO CLÍNICO

Mujer de 45 años diagnosticada en febrero de 2020 de carcinoma epidermoide de cérvix de estadio IVB (ósea) HPV y VIH negativos.

Presenta al diagnóstico masa cervical de 6,8 cm con posible infiltración de recto y metástasis ósea en rama isquiopubiana derecha, con biopsia positiva (Fig. 1).

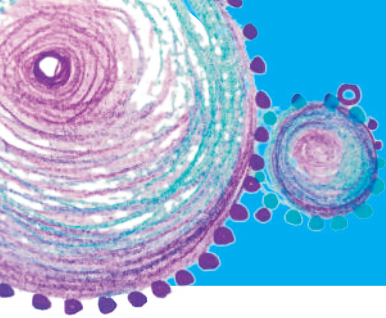


Figura 1. Imagen de antes del inicio del tratamiento.

El 23 de abril de 2020 se incluye en un ensayo clínico BEAT, se aleatoriza y se pauta primer ciclo de quimioterapia con paclitaxel/carboplatino/bevacizumab/atezolizumab el 27 de abril de 2020. El 17 de julio de 2020, tras el cuarto ciclo, presenta respuesta parcial y gran mejoría clínica hasta estar asintomática. El 27 de octubre de 2020, tras 6 ciclos, alcanza respuesta completa (Fig. 2). Continúa tratamiento de mantenimiento con bevacizumab y atezolizumab.

La paciente mantiene un estado asintomático, ECOG 0. Recupera una gran actividad física previa al diagnóstico y una vida normal.

Como toxicidad, solo presentó en agosto de 2022 hipotiroidismo subclínico asintomático. En septiembre de 2024 presentó progresión oligometastásica suprarrenal izquierda, ganglionar paraaórtica y lesión ósea en rama isquiopubiana derecha, sugestivas de enfermedad metastásica diseminada en PET-TC.



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

La progresión se confirma con biopsia y sale del ensayo clínico.



Figura 2. Respuesta completa después de 6 ciclos de quimioterapia, bevacizumab y atezolizumab.

Se decide continuar mantenimiento con atezolizumab y bevacizumab y tratamiento local con radioterapia de tipo SBRT sobre las 3 lesiones con dosis de 30,00 Gy en fraccionamiento 5 x 6 Gy.

En PET-TC de febrero de 2025 presenta nuevas lesiones óseas (cuerpo vertebral de C7 (SUVmáx. 6,45) y otra lesión en D5 de SUVmáx. 10,8, sugestivas de malignidad) y adenopatías mediastínicas y retroperitoneales pericavas. El 13 de febrero de 2025 inicia segunda línea con paclitaxel-carboplatino, completando 6 ciclos en junio de 2025 con respuesta completa ganglionar y parcial ósea.

En septiembre de 2025 presenta nueva progresión a nivel de D5 con afectación medular. Actualmente la paciente presenta progresión retroperitoneal no reirradiable y hepática y está pendiente de nueva línea de quimioterapia.

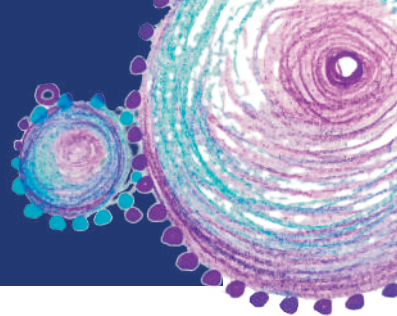
DISCUSIÓN

El carcinoma de cérvix supone un importante problema de salud en la población femenina, con tratamientos de eficacia limitada. En los últimos años han aparecido nuevos fármacos que, combinados a quimioterapia basada en platino, han mejorado la tasa de respuestas y la supervivencia global (OS). En el año 2017 se comunicaron los resultados finales de OS de la combinación de quimioterapia añadiendo bevacizumab, con 16,8 meses frente a 13,3 meses con placebo (1), lo que en ese momento constituye el nuevo tratamiento estándar.

La inmunoterapia ha supuesto un nuevo avance en el tratamiento del carcinoma de cérvix. Primero, mostrando beneficio en pacientes previamente tratados (2) y, posteriormente, en primera línea, junto con el tratamiento estándar de bevacizumab-paclitaxel-carboplatino, alcanzando una OS de 26,4 meses añadiendo pembrolizumab frente a 16,8 meses con placebo (HR 0,60 [IC 95 %, 0,49-0,74]) (3,4).

Atezolizumab más bevacizumab y quimioterapia basada en platino ha mostrado también beneficio en primera línea de tratamiento en cáncer de cérvix metastásico, tanto en supervivencia libre de progresión (13,7 meses con atezolizumab frente a 10,4 meses con placebo; HR: 0,62 [IC 95 %, 0,49-0,78]) y OS (32,1 meses frente a 22,8 meses, respectivamente; HR: 0,68 [IC 95 %, 0,52-0,88]).

En nuestro caso presentamos una paciente joven con carcinoma de cérvix metastásico que presentaría una expectativas de vida de aproximadamente un año con el tratamiento anterior a los nuevos anticuerpos (bevacizumab



e inmunoterapia), pero que, tras su inclusión en un ensayo clínico de combinación con quimioterapia, bevacizumab y atezolizumab, cambió su evolución clínica: ha conseguido una respuesta completa prolongada durante 4 años, sin precedentes en el carcinoma de cérvix metastásico, se encuentra asintomática y ha recuperado su calidad de vida.

Además, a la progresión oligometastásica pudo tener la opción de tratamiento local con radioterapia, que permitió mantener el tratamiento de mantenimiento y retrasar la progresión sistémica generalizada que implicó cambio de tratamiento sistémico.

Nuestro caso clínico muestra el beneficio clínico importante para las pacientes de carcinoma de cérvix metastásico de los nuevos tratamientos antiangiogénicos e inmunoterapia, además del beneficio de inclusión precoz en ensayos clínicos.

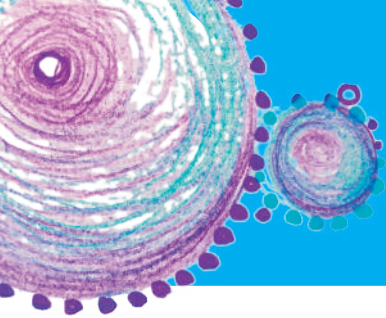
CONCLUSIONES

El tratamiento del carcinoma de cérvix metastásico ha presentado una importante me-

joría de supervivencia libre de progresión y supervivencia global con la administración de inmunoterapia junto al tratamiento de quimioterapia con paclitaxel-carboplatino-bevacizumab, lo que permite mejorar la calidad de vida y, en algunos casos como el que presentamos, recuperar el estado general y la actividad anterior al inicio de la enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tewari KS, Sill MW, Penson RT, et al. Bevacizumab for advanced cervical cancer: final overall survival and adverse event analysis of a randomised, controlled, open-label, phase3 trial (GOG240). *Lancet* 2017;390(10103): 1654-63.
2. Chung HC, Ros W, Delord J-P, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab in Previously Treated Advanced Cervical Cancer: Results from the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol* 2019;37(17):1470-8.
3. Monk BJ, Colombo N, Tewari KS, et al. First-Line Pembrolizumab + Chemotherapy Versus Placebo + Chemotherapy for Persistent, Recurrent, or Metastatic Cervical Cancer: Final Overall Survival Results of KEYNOTE-826. *J Clin Oncol* 2023;41(36):5505-11.
4. Oaknin A, Gladieff L, Martínez-García J, et al. Atezolizumab plus bevacizumab and chemotherapy for metastatic, persistent, or recurrent cervical cancer (BEATcc): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 2024;403(10421):31-43.



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

Oligoprogresión en melanoma: SBRT y rescate con ipilimumab-nivolumab tras tratamiento previo con PD-1

Ismael Mehamed Mohamed, Óscar Iván Pérez López

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

CASO CLÍNICO

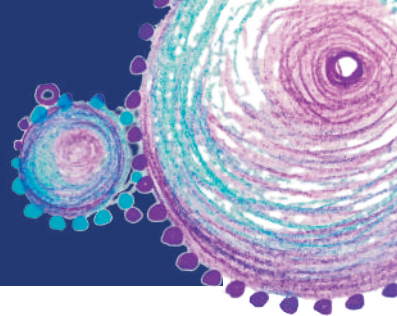
Varón de mediana edad. Como únicos antecedentes médicos presenta hipertensión arterial y dislipemia. En noviembre de 2021 se resecó un melanoma cutáneo localizado en el tronco (preesternal), de estadio IIC (pT4bN0M0). A principios de septiembre de 2022 presentó recidiva pulmonar múltiple irresecable (M1b). El estudio molecular mostró mutación BRAF V600. Inició tratamiento dentro del ensayo clínico en octubre de 2022, con pembrolizumab ± anti-BRAF / anti-MEK (ciego). Durante el seguimiento el paciente mantuvo excelente tolerancia. En la reevaluación de enero de 2024 se objetivó oligoprogresión a nivel costal izquierdo, tratada con radioterapia estereotóxica (SBRT). Presentó reducción del componente de partes blandas, por lo que decidimos continuar con la inmunoterapia y, en efecto, mantuvimos la enfermedad estable cerca de 17 meses.

En junio de 2025 presentó nueva oligoprogresión costal donde el resto de la enfermedad permaneció estable. Tras la apertura de ciego, se confirmó que pertenecía al brazo de pembrolizumab y consensuamos la aplicación

de un rescate con ipilimumab de 1 mg/kg y nivolumab de 3 mg/kg cada tres semanas (cuatro ciclos), seguido de mantenimiento con nivolumab. El tratamiento se toleró bien, con prurito leve y un episodio autolimitado de diarrea. La reevaluación por tomografía computarizada (TC) mostró una reducción superior al 50 % de la lesión costal y estabilidad en el resto de localizaciones, por lo que se descartó nueva radioterapia. Actualmente, en enero de 2026, el paciente se mantiene en tratamiento con nivolumab, sin evidencia de progresión ni toxicidades inmunes relevantes, con buen estado funcional, ECOG 0 y excelente calidad de vida.

DISCUSIÓN

La oligoprogresión durante tratamiento inmunoterápico representa un desafío clínico relevante en el melanoma metastásico; existe poca evidencia al respecto. En este caso, se combinó una estrategia local dirigida (SBRT) con la continuación del anti-PD-1 y, posteriormente, un rescate secuencial con doble inmunoterapia, en consonancia con las guías SEOM-GEM 2023 (1). La evidencia actual respalda el uso de SBRT



para controlar focos resistentes sin suspender la inmunoterapia eficaz, lo que prolonga la supervivencia libre de progresión y evita toxicidad sistémica adicional (2). En la segunda progresión, la decisión de emplear ipilimumab + nivolumab se basó en los resultados del ensayo S1616 (3), que demostró una tasa de respuesta del 28 % en pacientes refractarios a PD-1, con perfil de seguridad aceptable. Asimismo, la literatura reciente, en la que destacan algunas revisiones sistemáticas, apoya el retratamiento inmunoterápico (4-6). Reschke et al. Reportaron en 2020 una tasa de control de enfermedad del 40-50 % con respuestas objetivas del 15-20 % y con reinducción de PD-1 tras intervalo libre pro-

longado (5), mientras que Tawbi et al., en 2021, describieron beneficio clínico con un control de la enfermedad de cerca del 30 % con ipilimumab + nivolumab en pacientes previamente expuestos a PD-1 (7). Este manejo secuencial (tratamiento con inmunoterapia + SBRT dirigida, rescate con doble bloqueo y mantenimiento con inmunoterapia posterior) evidencia la importancia de la individualización terapéutica y de la coordinación multidisciplinar, lo que permite preservar la eficacia inmunológica y optimizar la calidad de vida con mínima toxicidad. Así pues, optimizamos las líneas disponibles, lo que se traduce en un aumento de la supervivencia para los pacientes (Fig. 1).

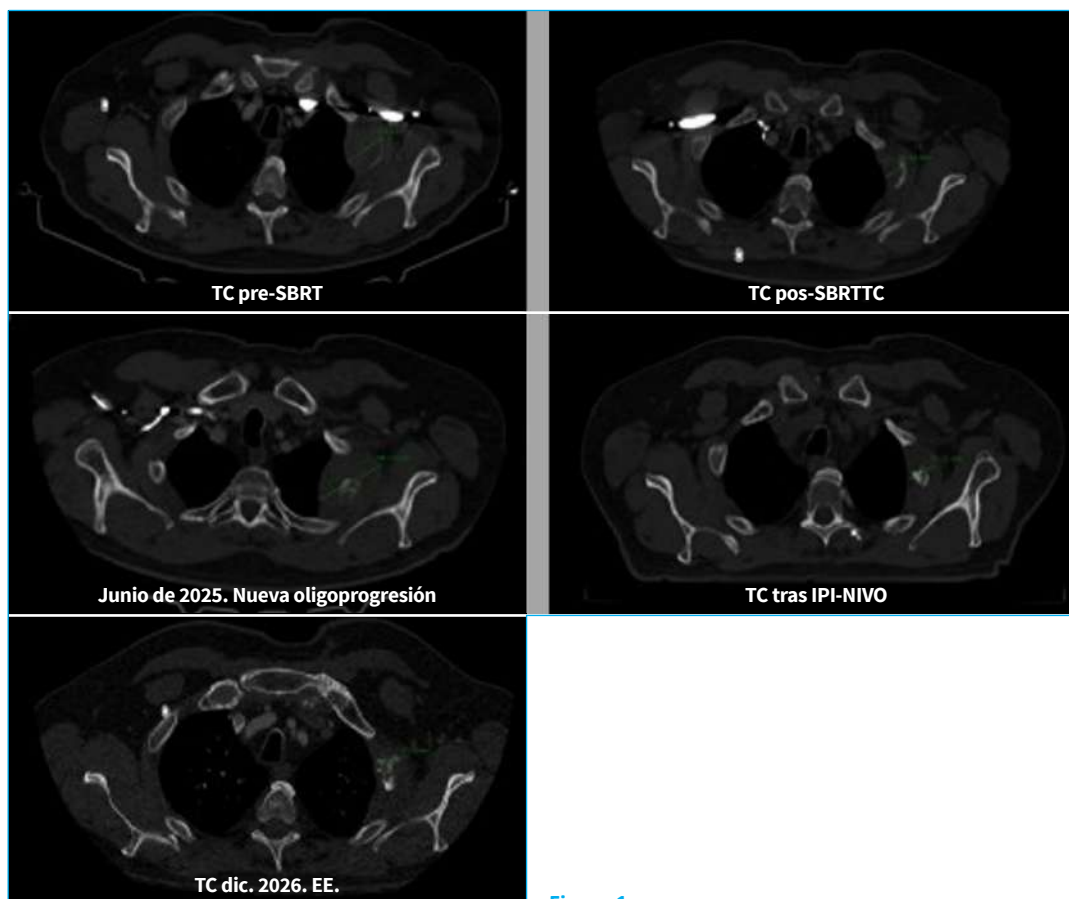
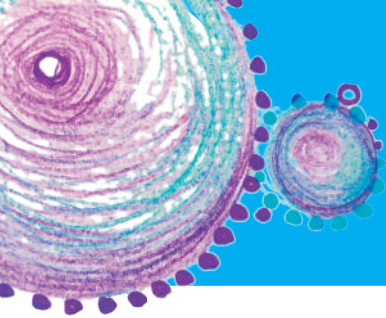


Figura 1.



FIT Cancer 12

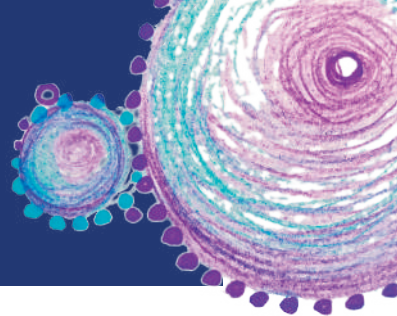
12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

CONCLUSIÓN

La combinación de SBRT y de estrategias secuenciales de inmunoterapia permite mantener el control de la enfermedad en pacientes con melanoma metastásico y oligoprogresión. El rescate con ipilimumab-nivolumab es una opción eficaz tras el fracaso de PD-1; ofrece beneficios sostenidos en pacientes seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Márquez-Rodas A, Muñoz Couselo E, Rodríguez Moreno JF, et al. SEOM–GEM clinical guidelines for cutaneous melanoma (2023). *Clin Transl Oncol* 2024;26(11):1395-419. DOI: 10.1007/s12094-024-03497-2
2. Kroeze SGC, Pavic M, Stellamans K, et al. Metastases-directed stereotactic body radiotherapy in combination with targeted therapy or immunotherapy: systematic review and consensus recommendations by the EORTC–ESTRO OligoCare consortium. *Lancet Oncol* 2023;24(3):e121-32. DOI: 10.1016/S1470-2045(22)00752-5
3. Campbell KM, Bustami Z, Chen DG, et al. Abstract 6550: Biopsy analysis of trial S1616: ipilimumab plus nivolumab versus ipilimumab alone in patients with anti-PD-1 refractory melanoma. *Cancer Res* 2024;84(Suppl.6): 6550. DOI: 10.1158/1538-7445.AM2024-6550
4. Zaremba A, Eggermont AMM, Robert C, et al. The concepts of rechallenge and retreatment with immune checkpoint blockade in melanoma patients. *Eur J Cancer* 2021;155:268-80. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.07.002
5. Reschke R, Ziemer M. Rechallenge with checkpoint inhibitors in metastatic melanoma. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020;18(5):429-36. DOI: 10.1111/ddg.14091
6. Nardin C, Hennemann A, Diallo K, et al. Efficacy of Immune Checkpoint Inhibitor (ICI) Rechallenge in Advanced Melanoma Patients' Responders to a First Course of ICI: A Multicenter National Retrospective Study of the French Group of Skin Cancers (Groupe de Cancérologie Cutanée, GCC). *Cancers (Basel)* 2023;15(14):3564. DOI: 10.3390/cancers15143564
7. Tawbi HA, et al. Ipilimumab plus anti-PD-1 vs ipilimumab alone in anti-PD-1-resistant melanoma (S1616). *Lancet Oncol* 2021;22(7):977-89.



Progresión oligometastásica en curso de tratamiento con inmunoterapia de mantenimiento: a propósito de un caso

Marta Moneo Puig, Marina Planelles Ripoll, Asier Moreno Rodríguez, Teresa Pérez Oliván, Claudia Agra Martínez, Amaya Sádaba Martínez, Amaia Urtasun Rezusta, Eugenia Cañete Dellamea, Jorge San Miguel Agudo, María Sánchez Rubio, Irene Hernández García

Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

CASO CLÍNICO

Varón de 74 años intervenido en marzo de 2020 de un colangiocarcinoma extrahepático, estadio pT1N0. En seguimiento, ingresa en junio de 2024 por probable colangitis aguda con elevación progresiva de Ca 19.9. Se realiza TAC que objetiva adenopatías inguinales izquierdas de aspecto patológico confirmadas por biopsia.

Valorado como recidiva, inicia tratamiento de primera línea en agosto de 2024, según esquema cisplatino + gemcitabina + durvalumab. Completa un total de 8 ciclos con respuesta menor, por lo que continua posteriormente con durvalumab de mantenimiento.

En julio de 2025 presenta elevación de marcador tumoral con lenta progresión a nivel adenopático inguinal, sin evidencia de otras lesiones. Comentado en comité multidisciplinar, y dada la progresión oligometastási-

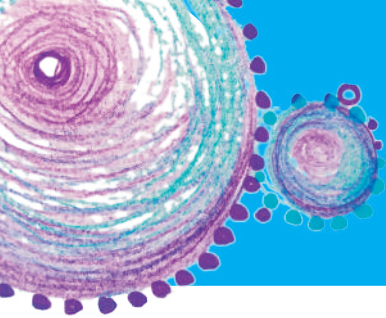
ca, se plantea radioterapia sobre conglomerado inguinal, continuando posteriormente el tratamiento inmunoterápico.

En prueba de imagen siguiente, en octubre de 2025, se aprecia disminución del tamaño de la lesión tratada, sin nuevas imágenes sospechosas, así como descenso de Ca 19.9, por lo que continúa tratamiento inmunoterápico, que mantiene actualmente (Fig. 1).

DISCUSIÓN

El paradigma del cáncer oligometastásico plantea la hipótesis de que pacientes con un número limitado de metástasis (de 1 a 5) pueden lograr un control de la enfermedad a largo plazo si todos los focos a distancia se abordan de manera radical (1).

Dado que los inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI) ofrecen respuestas más duraderas a expensas de menor toxicidad que otras terapias sistémicas, resulta clínicamente relevante determinar qué pacientes podrían be-



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

neficiarse de continuar de forma segura dicha línea de tratamiento. Factores clínicos, incluida la presencia de lesiones viscerales y la duración del tratamiento previo con ICI, pueden ayudar a seleccionar estos pacientes (2).

La evidencia disponible incluye 5 estudios prospectivos tempranos, como el ensayo

fase II SABR-COMET (histología múltiple), pero fundamentalmente series retrospectivas multicéntricas con resultados que muestran altas tasas de control local, supervivencia libre de progresión y supervivencia global sin empeoramiento sustancial de toxicidad ni impacto en la calidad de vida (1,3-6) (Fig. 2 A y B).

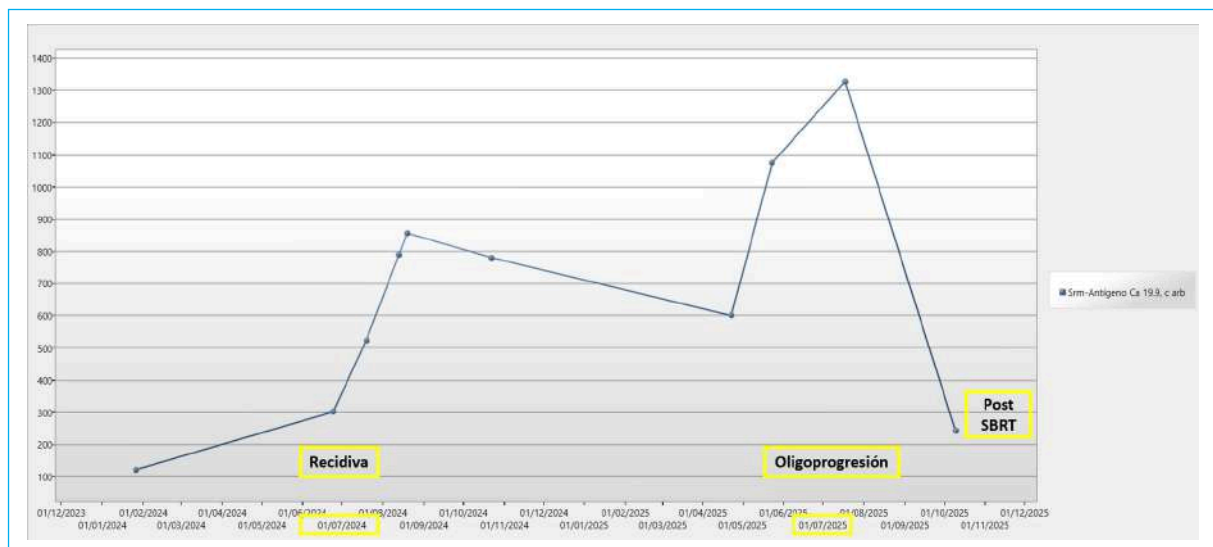


Figura 1. Evolución de marcador tumoral Ca 19.9 en sangre.

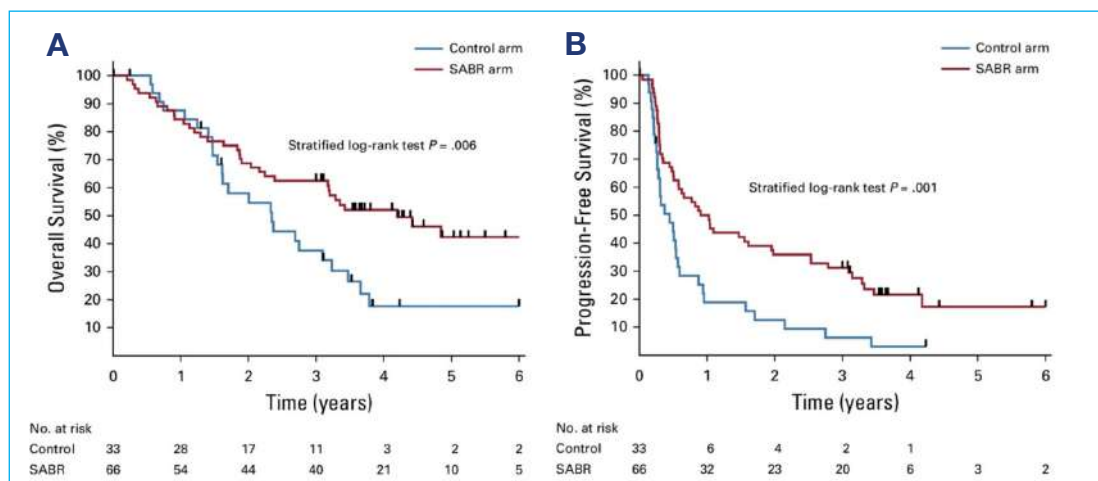
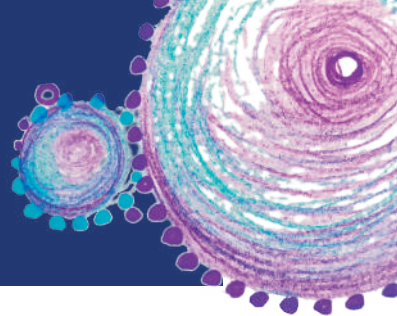


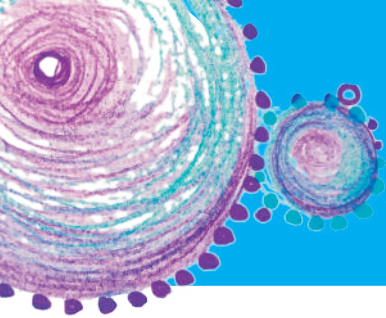
Figura 2. Supervivencia global (A) y supervivencia libre de progresión (B) en pacientes con oligometástasis (hasta 5) abordados con SBRT dentro del ensayo de fase II SABR-COMET.



Estos hallazgos deben interpretarse como generadores de hipótesis y requieren validación en ensayos clínicos prospectivos. Actualmente varios fase III, como SABR-COMET-3, SABR-COMET-10 o el ensayo CORE, intentan consolidar esta evidencia (2).

BIBLIOGRAFÍA

1. Palma DA, Olson R, Harrow S, Gaede S, Louie AV, Haasbeek C, et al. Stereotactic Ablative Radiotherapy for the Comprehensive Treatment of Oligometastatic Cancers: Long-Term Results of the SABR-COMET Phase II Randomized Trial. *J Clin Oncol* 2020;38(25):2830-8.
2. Mahmood U, Josephides E, Coupe N, Smith D, Ahmad S, Al-Salihi O, et al. Outcomes Following Radiotherapy for Oligoprogressive NSCLC on Immune Checkpoint Inhibitors: A Real-World, Multinational Experience. *Cancers (Basel)* 2026;18(1):71.
3. Iyengar P, Wardak Z, Gerber DE, Tumati V, Ahn C, Hughes RS, et al. Consolidative radiotherapy for limited metastatic non-small-cell lung cancer: A phase 2 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 2018;4(1):e173501.
4. Gómez DR, Blumenschein GR Jr, Lee JJ, Hernández M, Ye R, Camidge DR, et al. Local consolidative therapy versus maintenance therapy or observation for patients with oligometastatic non-small-cell lung cancer without progression after first-line systemic therapy: A multicentre, randomised, controlled, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2016;17(12):1672-82.
5. Ost P, Reynders D, Decaestecker K, De Meerleer G, De Mans W, Neant B, et al. Surveillance or metastasis-directed therapy for oligometastatic prostate cancer recurrence: A prospective, randomized, multicenter phase II trial. *J Clin Oncol* 2018;36(5):446-53.
6. Ruers T, Van Coevorden F, Punt CJA, Pierie JPEN, Borel-Rinkes I, Ledermann JA, et al. Local treatment of unresectable colorectal liver metastases: Results of a randomized phase II trial. *J Natl Cancer Inst* 2017;109(9):dx015.



Linfoma de Hodgkin durante tratamiento con pembrolizumab por carcinoma epidermoide de pulmón: retos en oligoprogresión y segundas neoplasias

María Ángeles Moreno Santos, Clara García Grove, Fernando Leopoldo Tallafigo Moreno, Silvia Patricia Silva Romeiro, Amelia Muñoz Lerma, Jesús Corral Jaime
Hospital Universitario de Jerez de la Frontera. Jerez de la Frontera, Cádiz

CASO CLÍNICO

Varón de 64 años, fumador (IPA = 100) y hábito enólico severo. Diagnosticado en noviembre de 2018 de carcinoma epidermoide pulmonar estadio IV (adenopatías mediastínicas y suprarrenales), PD-L1: 98 %. Inicia pembrolizumab y alcanza respuesta parcial (RP) por TC y respuesta completa (RC) metabólica por PET en marzo de 2019 (Fig. 1), con excelente tolerancia (toxicidad cutánea y tiroidea G1).

En diciembre de 2020 presenta oligoprogresión (OP) mediastínica. Se opta por tratamiento local con SBRT y mantenimiento de pembrolizumab, recuperando RP mantenida. En junio de 2024 desarrolla toxicidad cutánea G3 (dermatitis ampollosa inmunomediada [Fig. 2]), por lo que se suspende pembrolizumab.

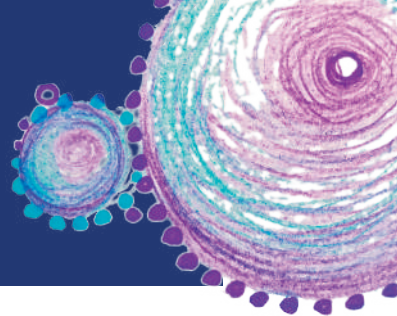
En marzo de 2025, ante sospecha de progresión sistémica ganglionar, se realiza biopsia de adenopatía axilar. Desde anatomía patológica confirman el diagnóstico de linfoma de Hodgkin (celularidad mixta) de estadio IV. Recibe 6

ciclos de tratamiento con adriamicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina, con respuesta significativa. En diciembre de 2025, la PET detecta nueva adenopatía interlobar solitaria, que ha sido negativa para malignidad tras la realización de CrioEBUS. El paciente continúa seguimiento por oncología médica, hematología y dermatología. Actualmente el paciente mantiene excelente estado general, con persistencia del prurito y la toxicidad cutánea G1, sin tratamiento oncológico activo.

DISCUSIÓN

Radioterapia (RT) a la oligoprogresión del carcinoma no microcítico de pulmón (CPNM) en tratamiento con inmunoterapia (ICI)

El estudio retrospectivo realizado por Mahmood et al. (1) corrobora la eficacia de añadir RT sobre la OP (≤ 5 lesiones). Analizó 103 pacientes con CPNM tratados con ICI que presentaron OP, a los que se trató con RT (1). La mediana de control local no se alcanzó,



la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 6,90 meses (5,75-12,91) y la de supervivencia global (SG), de 23,46 meses (17,54-37,16). Los pacientes que llevaban más de 5,55 meses de tratamiento con ICI previo a la progresión y los que reci-

bieron dosis de radiación mayores de 40 Gy EQD2 mostraron una SG significativamente mejor (1). Los pacientes que recibieron RT de la OP en localizaciones viscerales tuvieron una SLP mejor que aquellos que la recibieron en otras localizaciones (1).



Figura 1. Izquierda. PET TAC al diagnóstico (abril de 2018). Derecha. PET TAC que muestra la respuesta a pembrolizumab (octubre de 2019).

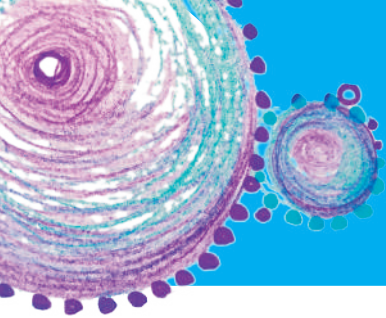
En nuestro caso, el paciente mantiene la respuesta tumoral sin necesidad actualmente de tratamiento activo.

Rebiopsia a la progresión tumoral

La transformación histológica (TH) ha sido ampliamente reportada a la progresión del CPNM

con mutaciones EGFR (2). Estudios recientes sugieren cambios similares en la progresión a ICI del CPNM sin mutaciones *driver* (2).

En el artículo de Zeng y cols. (2), 12 de 18 pacientes diagnosticados de carcinoma epidermoide de pulmón desarrollaron TH a carcinoma microcítico de pulmón (CMP),



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

11 de ellos en tratamiento con ICI (2), 4 pacientes con adenocarcinoma de pulmón sin mutaciones *driver*, con ICI, experimentaron TH a CMP. El tiempo a la TH osciló de 2 semanas a 33 meses (2). Aunque menos frecuente, también se han descrito casos de TH de carcinoma epidermoide a adenocarcinoma de pulmón y viceversa (2).



Figura 2. Toxicidad cutánea.

La rebiopsia a la progresión del CPNM es necesaria también para valorar mecanismos de resistencia (3).

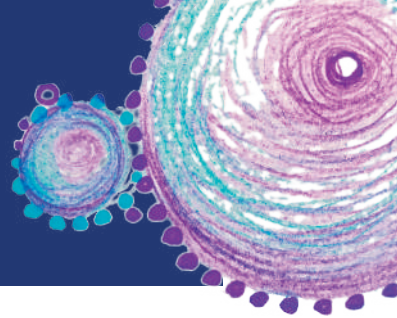
En el estudio de Scheffler y cols. (3) se analizaron 403 pacientes CPNM IV que se some-

tieron al menos a una rebiopsia. Se observó cambios en el perfil molecular en el 48,9 % (31,3 % con relevancia terapéutica). En más del 50 % se detectaron nuevas alteraciones en EGFR/ALK/ROS1, TP53 de MET o ERBB2. Los pacientes rebiopsiados mostraron una SG superior en comparación con el grupo de control, independientemente de la presencia (HR: 0,28) o ausencia (HR: 0,20, ambos $p < 0,001$) de una alteración *driver* (3).

En nuestro caso, el paciente desarrolló un segundo tumor de estirpe linfoide. Si no se hubiera realizado la nueva biopsia, no se hubiera detectado y el tratamiento del paciente hubiera sido subóptimo. La biopsia fue determinante para diagnosticar una segunda neoplasia curable y descartar fenómenos de pseudoprogresión o *sarcoidosis-like*. La aparición de patrones atípicos de progresión o disociados tras respuestas duraderas obliga a la confirmación histológica. Asumir una progresión del cáncer de pulmón habría conllevado un error terapéutico.

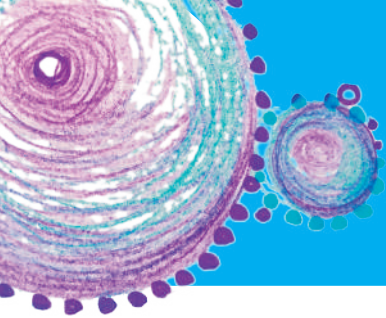
CONCLUSIONES

1. Existe evidencia científica que avala el beneficio de mantener la inmunoterapia y tratar de forma ablativa local la oligoprogresión en cáncer no microcítico de pulmón i. v.
2. La rebiopsia es necesaria en la progresión del CPNM para detectar mecanismos de resistencia a los fármacos, lo que mejora la supervivencia de los pacientes.
3. La aparición de patrones de progresión atípicos o disociados tras respuestas duraderas obliga a la confirmación histológica.



BIBLIOGRAFÍA

1. Mahmood U, Josephides E, Coupe N, Smith D, Ahmad S, Al-Salihi O, et al. Outcomes following radiotherapy for oligoprogressive NSCLC on immune checkpoint inhibitors: a real-world, multinational experience. *Cancers* 2025;18(1):7.
2. Zeng J, Ding X, Ding J, Wang X. Histological transformation into SCLC: An important resistance mechanism of NSCLC upon immunotherapy. *Front Immunol* 2023;14:1275957.
3. Scheffler M, Wiesweg M, Michels S, Nogová L, Kron A, Herold T et al. Rebiopsy in advanced non-small cell lung cancer, clinical relevance and prognostic implications. *Lung Cancer* 2022;168:10-20.



Tratar la excepción para mantener la regla: radioterapia sobre oligoprogresión ganglionar durante inmunoterapia

Teresa Pérez Oliván, Claudia Agra Martínez, Amaya Sádaba Martínez, Asier Moreno Rodríguez, Marina Planelles Ripoll, Marta Moneo Puig, Eugenia Cañete Dellmea, Amaia Ustasun Rezusta

Hospital Universitario de Navarra. Pamplona

INTRODUCCIÓN

La inmunoterapia con inhibidores de puntos de control (ICI) ha demostrado mejorar la supervivencia en carcinoma escamoso de cabeza y cuello recurrente o metastásico. No obstante, durante el tratamiento pueden aparecer patrones de progresión limitados a unas pocas lesiones, definidos como oligoprogresión, mientras persiste el control en otras localizaciones. El manejo de estos casos plantea un desafío clínico: cambiar de línea terapéutica precozmente puede disminuir el beneficio de la inmunoterapia, mientras que el uso de terapias locales, como la radioterapia dirigida, podría controlar las clonales resistentes y mantener el tratamiento sistémico.

CASO CLÍNICO

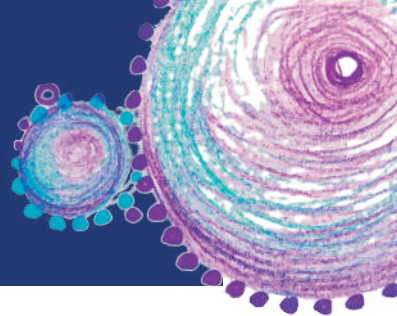
Varón de 59 años, exfumador, con antecedentes sin relevancia oncológica, diagnosticado en noviembre de 2024 de carcinoma escamoso de laringe localmente avanzado pT3N3b con márgenes afectados (R1). Fue tratado

mediante laringectomía total seguida de quimiorradioterapia adyuvante con cisplatino. Finalizó el tratamiento sin incidencias reseñables (Fig. 1).



Figura 1. Diagnóstico.

En agosto de 2025, en el seguimiento radiológico, se objetivó progresión de la enfermedad con aparición de adenopatías retrocla-



viculares, mediastínicas e hiliares, así como metástasis pulmonares bilaterales. Se inició tratamiento sistémico con nivolumab en contexto de enfermedad recurrente metastásica. Después de cinco ciclos, el paciente presentó respuesta parcial, con reducción significativa de las lesiones pulmonares y estabilidad del resto de localizaciones.

No obstante, durante la evolución clínica, desarrolló progresión aislada y sintomática a nivel de una adenopatía cervical izquierda (nivel V), con incremento progresivo del tamaño y dolor asociado, mientras el resto de la enfermedad permanecía controlada; este cuadro era compatible con oligoprogresión.

Ante esta situación, en el comité multidisciplinar se decidió mantener el tratamiento con nivolumab y administrar radioterapia paliativa dirigida sobre la lesión ganglionar progresiva, que se llevó a cabo entre noviembre y diciembre de 2025 (Fig. 2).

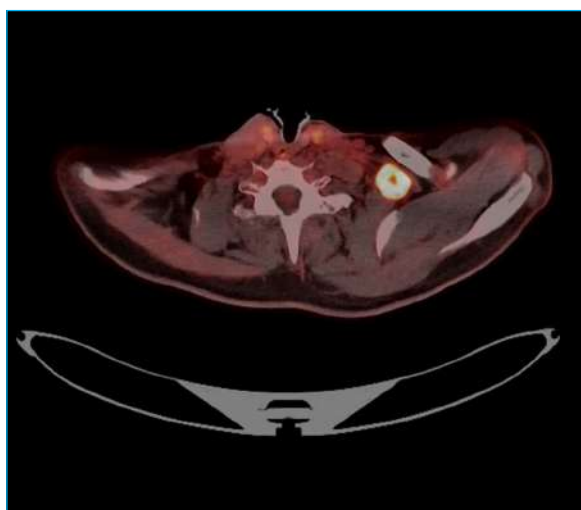


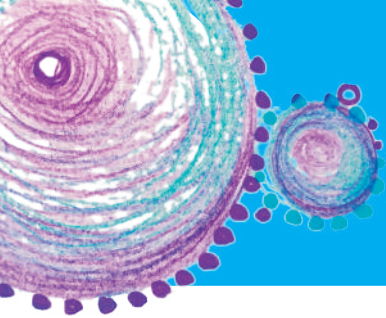
Figura 2. Adenopatía tratada con radioterapia.

El tratamiento fue bien tolerado, sin toxicidades agudas relevantes. Clínicamente, el paciente presentó mejoría significativa del dolor cervical, lo que permitió reducir el tratamiento analgésico. En el control radiológico mediante tomografía computarizada en enero de 2026 se objetivó una disminución del tamaño del conglomerado adenopático irradiado, sin evidencia de nueva progresión en otras localizaciones.

DISCUSIÓN

El manejo de la oligoprogresión en pacientes en tratamiento con inmunoterapia representa un área de creciente interés clínico. En estos casos, la progresión localizada puede reflejar la emergencia de clones tumorales resistentes, mientras que el resto de la enfermedad continúa siendo controlada por la inmunoterapia. Este fenómeno apoya la estrategia de tratamientos locales ablativos dirigidos a las lesiones progresivas sin necesidad de interrumpir el tratamiento sistémico (1,2).

Diversos estudios retrospectivos en tumores sólidos, especialmente en cáncer de pulmón no microcítico, han demostrado que la radioterapia sobre lesiones oligoprogresivas durante tratamiento con ICI se asocia con una prolongación significativa de la supervivencia libre de progresión y, en algunos casos, de la supervivencia global. Asimismo, se ha observado que esta estrategia permite retrasar el inicio de nuevas líneas de tratamiento, lo que es especialmente relevante en pacientes con opciones terapéuticas limitadas (1,2).



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

En el contexto del carcinoma escamoso de cabeza y cuello, la evidencia es más escasa, aunque los datos disponibles sugieren resultados concordantes. La radioterapia ofrece un control local eficaz, especialmente en lesiones sintomáticas, como en el caso presentado, en el que se logró una mejoría clínica significativa con reducción del dolor y del consumo analgésico (3).

Desde el punto de vista biológico, la combinación de radioterapia e inmunoterapia presenta una base racional sólida. La radiación induce muerte celular inmunogénica, favorece la liberación de neoantígenos y modula el microambiente tumoral, lo que aumenta la infiltración de linfocitos T. Estos efectos pueden potenciar la eficacia de los ICI y, en algunos casos, generar respuestas sistémicas a distancia (efecto abscopal), aunque este fenómeno sigue siendo poco frecuente en la práctica clínica (1,2).

No obstante, es importante destacar que la selección de pacientes es clave. Factores como el número de lesiones, su localización, el estado funcional del paciente y la duración de la respuesta previa a la inmunoterapia deben considerarse en la toma de decisiones. Además, el enfoque multidisciplinar resulta fundamental para optimizar los resultados.

A pesar de los datos prometedores, la evidencia disponible proviene principalmen-

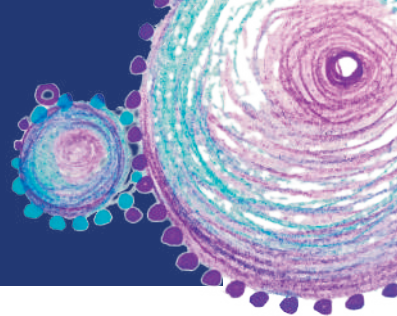
te de estudios retrospectivos y series de casos, por lo que son necesarios ensayos clínicos prospectivos que definan mejor el papel de la radioterapia en este contexto, así como los esquemas óptimos de tratamiento.

CONCLUSIONES

La radioterapia dirigida sobre lesiones oligoprogresivas durante inmunoterapia en carcinoma escamoso de cabeza y cuello constituye una estrategia eficaz para lograr control local, mejorar los síntomas y prolongar el beneficio del tratamiento sistémico. Su uso permite retrasar el cambio de línea terapéutica y debe considerarse en el contexto de un manejo multidisciplinar. Es necesaria mayor evidencia prospectiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brown LJ, Ahn J, Gao B, et al. Radiotherapy Improves Survival in NSCLC After Oligoprogression on Immunotherapy: A Cohort Study. *JTO Clin Res Rep* 2024;39(0):1-10. DOI: 10.1016/j.jtocr.2024.100695
2. Santonja C, Gougis P, Dumas E. Radiotherapy for oligoprogresive disease in non-small cell lung cancer treated with pembrolizumab in first-line setting: a retrospective study. *Transl Lung Cancer Res* 2024;13(12):3603-15. DOI: 10.21037/tlcr-24-554
3. Bahig H, Huang SH, O'Sullivan B. Oligometastatic Head and Neck Cancer: Challenges and Perspectives. *Cancers (Basel)* 2022;14(16):3894. DOI: 10.3390/cancers14163894



Radioterapia estereotáctica corporal en la oligoprogresión suprarrenal del cáncer de pulmón microcítico metastásico: una estrategia para prolongar el control sistémico

Yanelis Pernas Sánchez, Rocío Avilés Peña, María Ramírez Sánchez, Rocío Sánchez Llofriú, Julián Llorente Díez, Elisabeth Jiménez Aguilar, Marina Fernández Ochoa, María Cruz Martín Soberón, Susana Hernando Polo, Diana Moreno Muñoz, Jorge Silva Ruiz, Alicia Hurtado Nuño, Juan Carlos Cámara Vicario, Isabel Plaza de las Heras, Luis Bañuelos Andrío

Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón, Madrid

CASO CLÍNICO

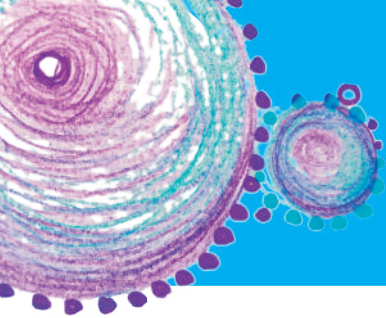
Mujer de 65 años, fumadora activa (IPA 40) y obesa, sin otras comorbilidades, diagnosticada en agosto de 2022 de carcinoma microcítico de pulmón del lóbulo inferior izquierdo, de estadio IV-B (T4N3M1b-c, 9.^a ed.), con afectación pleural y de la pared torácica, metástasis hepática única y lesión suprarrenal izquierda dudosa.

Se inició tratamiento sistémico de primera línea según esquema IMpower133 (carboplatino, etopósido y atezolizumab) en septiembre de 2022. Recibe tratamiento sin toxicidades relevantes, salvo hipotiroidismo de grado 1, en tratamiento sustitutivo con levotiroxina. Después de cuatro ciclos, el TAC de reevaluación evidenció respuesta parcial a nivel pulmonar y respuesta completa extrapulmonar. Inició atezolizumab en mantenimiento y, dada la respuesta ob-

tenida, se administró irradiación craneal profiláctica en enero de 2023, con buena tolerancia. La RT torácica no fue posible debido a la extensa afectación inicial.

En la TAC de reevaluación después de ocho ciclos de atezolizumab (mayo 2023) se objetivó la reaparición del engrosamiento nodular suprarrenal izquierdo de 15 mm. Los controles posteriores confirmaron la persistencia de la lesión, sin progresión en otros territorios. A nivel pulmonar persistía un manguito de partes blandas que rodeaba el bronquio principal izquierdo, sin cambios. Se decidió continuar el tratamiento con inmunoterapia y realizar seguimiento radiológico estrecho. El hallazgo se interpretó como oligoprogresión suprarrenal.

El PET-TAC de enero de 2024 (Fig. 1) mostró estabilidad del manguito peribronquial, sin captación patológica, compatible con cam-



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

bios residuales, y progresión del nódulo suprarrenal izquierdo de hasta 22 × 24 mm (15 mm), con SUV_{máx} de 4,74, sugestiva de metástasis.

Ante la ausencia de progresión sistémica y la presencia de oligoprogresión suprarrenal, en febrero de 2024 se administró radioterapia estereotáctica corporal (SBRT) sobre la glándula suprarrenal izquierda, con una dosis total de 50 Gy en 10 fracciones, sin toxicidad. El PET-TAC de abril de 2024 (Fig. 2) evidenció respuesta morfometabólica completa y la desaparición de la

lesión. La paciente reinició el atezolizumab de mantenimiento, con el que continúa hasta la actualidad (ciclo 45, cada 4 semanas), sin evidencia de enfermedad macroscópica metabólicamente activa en PET-TAC de diciembre de 2025.

Este caso ilustra el papel potencial de la SBRT en el control local de situaciones de oligoprogresión, lo que permite prolongar un tratamiento sistémico eficaz mediante una estrategia de *treat and continue*, con baja toxicidad, incluso en pacientes con carcinoma microcítico de pulmón.

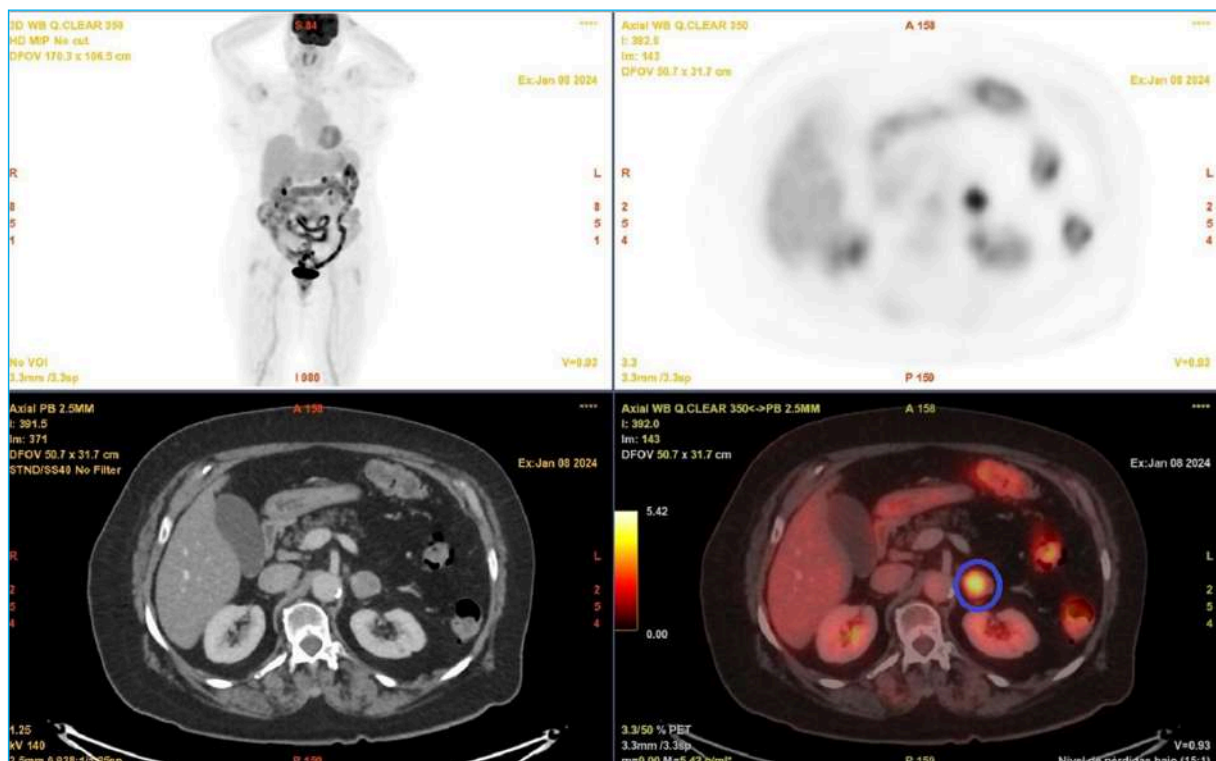


Figura 1. PET-TAC de enero de 2024 que muestra estabilidad del manguito peribronquial, sin captación patológica, compatible con cambios residuales, y progresión del nódulo suprarrenal izquierdo de hasta 22 × 24 mm (15 mm), con SUV_{máx} de 4,74, sugestiva de metástasis.

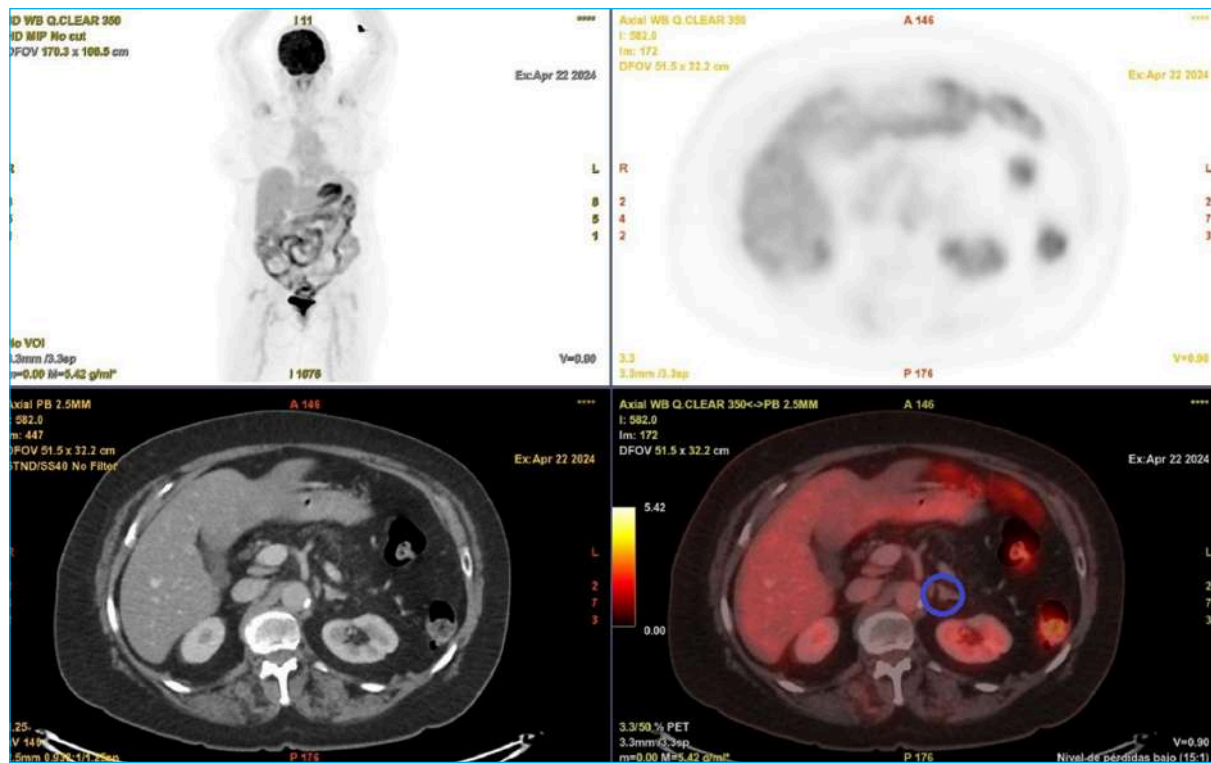
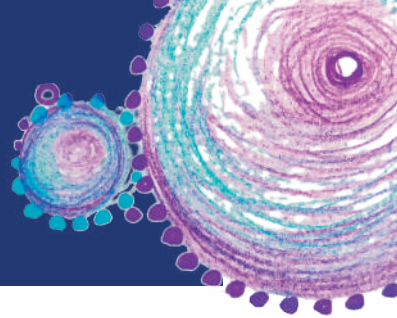
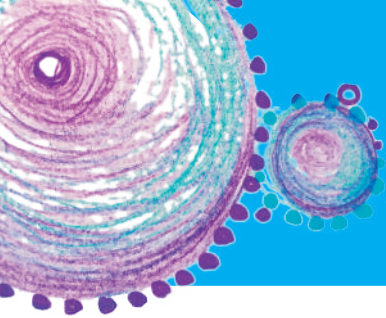


Figura 2. PET-TAC de abril de 2024 en el que se evidencia la respuesta morfometabólica completa y la desaparición de la lesión.



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

Tratamiento dirigido de la oligoprogresión con SBRT en carcinoma de pulmón de estadio IIIB en curso de inmunoterapia

Susana Río Río, Yolanda García García, Beatriz Mareque Rivas
Hospital Universitario Araba, Vitoria-Gasteiz

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un varón de 59 años, exfumador (28 paquetes al año) y con antecedente de EPOC de tipo enfisema que en septiembre de 2021 acude a Urgencias por disnea. El estudio mediante angio TAC confirma una masa pulmonar, por lo que ingresa para completar estudio diagnóstico. Se establece el diagnóstico de adenocarcinoma pulmonar de estadio IIIB (cT2aN3M0). El estudio molecular resulta negativo para EGFR, RAS, ALK y ROS, con alta expresión de PD-L1 (90 %) (Fig. 1).

Tras valoración en comité multidisciplinar se decide tratamiento con intención radical mediante abordaje multimodal. En octubre de 2021 inicia quimioterapia neoadyuvante con cisplatino (75 mg/m²) y pemetrexed (500 mg/m²) cada 21 días (1), completando cuatro ciclos con buena tolerancia, salvo astenia de grado 1. La reevaluación radiológica muestra respuesta parcial, por lo que se administra radioterapia radical secuencial con una dosis total de 62 Gy entre febrero y abril de 2022; presenta enfermedad estable posterior.

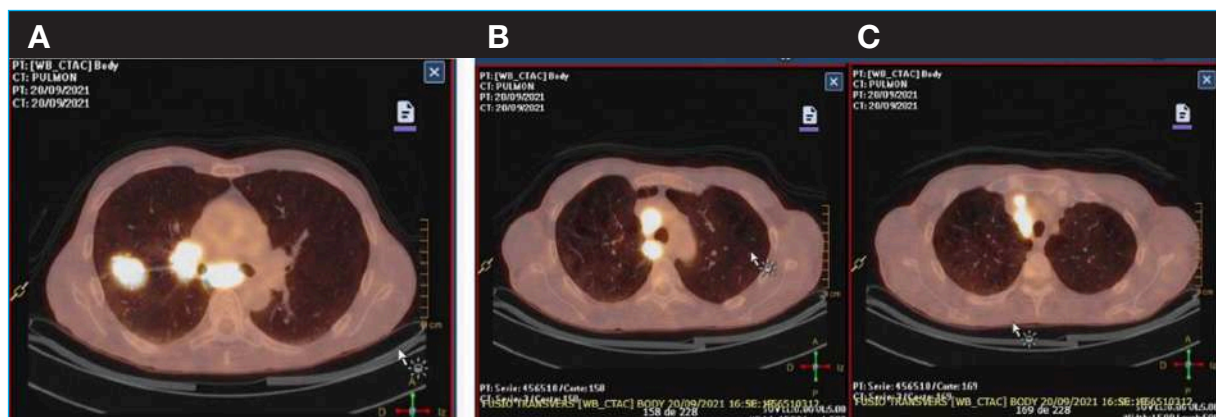
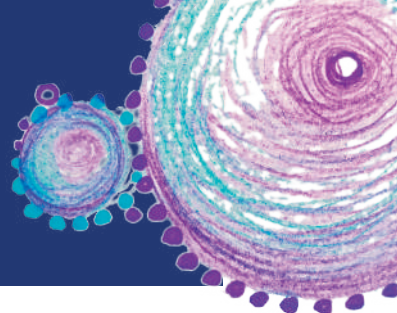


Figura 1. A-C. PET-TAC al diagnóstico en septiembre de 2021. Tumoración pulmonar maligna en LSD asociada a denopáticas hiliomediastínicas y supraclaviculares ipsilaterales sugerentes de afectación metastásica.



Durante el seguimiento, en enero de 2023 se objetiva progresión ganglionar cervical derecha y mediastínica. Se descarta nueva irradiación y se opta por iniciar inmunoterapia con cemiplimab (350 mg cada 3 semanas) (2). En marzo de 2023 se detecta progresión ósea localizada en la tibia izquierda (Fig. 2) tratada mediante enclavado profiláctico y radioterapia paliativa; se mantiene la inmunoterapia. Posteriormente, después de 18 ciclos de tratamiento, nueva progresión a nivel de adenopatías IIB y IV izquierdas, en el contexto de oligoprogresión. Se realiza radioterapia estereotáxica (SBRT) (3,4) (VMAT, DA: 45 Gy, 6 fracciones de 750 cGy, a días alternos),

que finaliza en mayo de 2024. El PET-TAC posterior muestra respuesta metabólica completa. Durante el tratamiento presenta colitis de grado 1 controlada con corticoides orales.

Actualmente, después de 44 ciclos de cemiplimab, el paciente mantiene respuesta metabólica completa (Fig. 3) y continúa en tratamiento con inmunoterapia.

DISCUSIÓN

El caso presentado refleja varios aspectos de especial interés en el manejo actual del cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) localmente avanzado, en particular, la integración

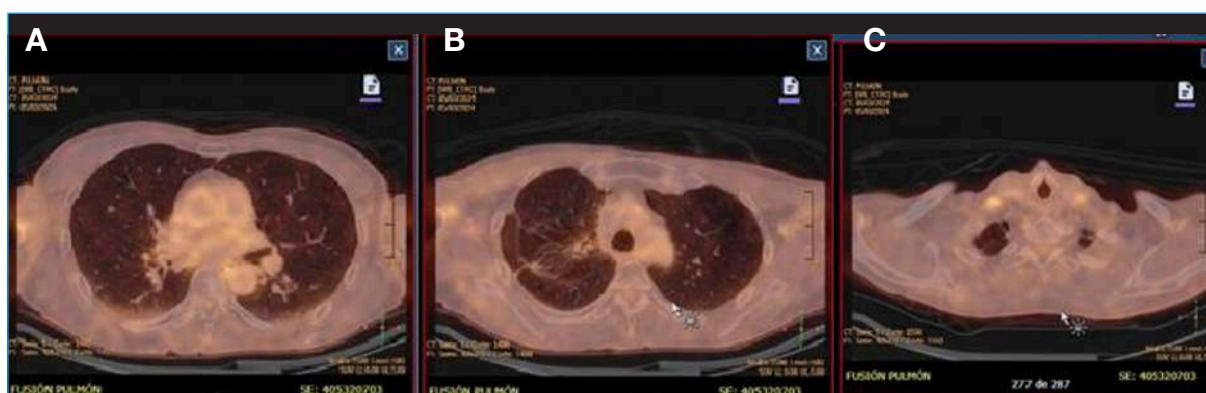


Figura 2. A-C. Adenopatías laterocervicales izquierdas hipermetabólicas (IIB y IV) de nueva aparición.

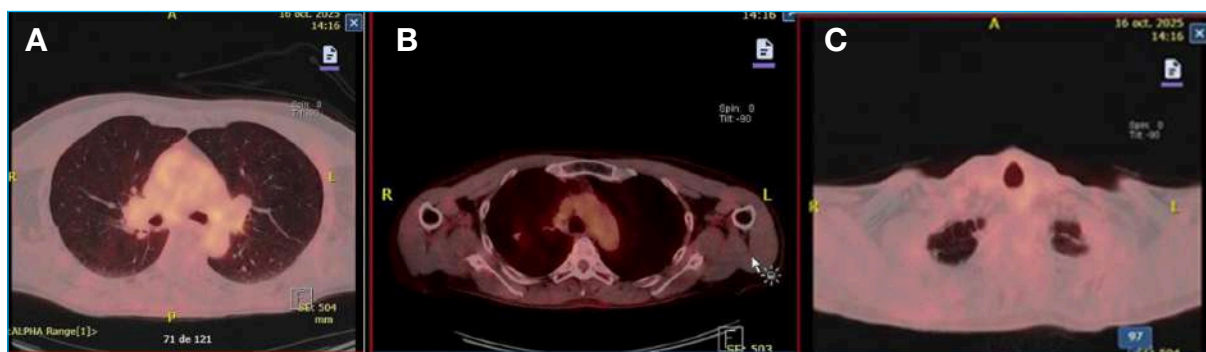
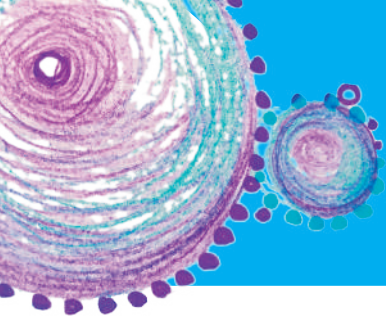


Figura 3. A-C. PET-TAC en respuesta completa de octubre de 2025.



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

de tratamiento local y sistémico en un paciente con adenocarcinoma de estadio IIIB, sin alteraciones moleculares accionables y con alta expresión de PD-L1 (90 %). En este subgrupo, la inmunoterapia ha modificado de forma sustancial la historia natural de la enfermedad (1).

En el contexto de estadio III irresecable, el estándar actual para pacientes candidatos suele ser quimiorradioterapia concurrente seguida de durvalumab de consolidación en ausencia de progresión a partir de los resultados del estudio PACIFIC, cuyos datos confirmaron un beneficio mantenido en supervivencia global y supervivencia libre de progresión (5). No obstante, el abordaje secuencial con quimioterapia basada en cisplatino-pemetrexed y radioterapia radical, como en este caso, continúa siendo una estrategia válida en pacientes seleccionados o cuando la concomitancia no es factible, en línea con consensos internacionales (1).

La posterior progresión ganglionar y ósea motivó el inicio de cemiplimab, decisión coherente dada la alta expresión de PD-L1 y la ausencia de mutaciones conductoras. El ensayo EMPOWER-Lung 1 demostró que cemiplimab mejora la supervivencia frente a quimioterapia en pacientes con CPNM avanzado y PD-L1 ≥ 50 % (2).

El aspecto más relevante del caso es la aparición de oligoprogresión durante inmunoterapia. Este fenómeno, caracterizado por progresión limitada en uno o pocos sitios con control del resto de la enfermedad, refleja heterogeneidad tumoral y resistencia clonal

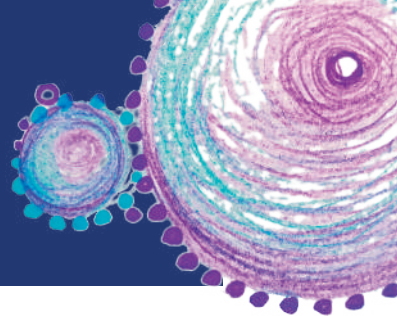
localizada y permite plantear estrategias de tratamiento local sin suspender la terapia sistémica eficaz.

En este contexto, la SBRT ha emergido como una herramienta clave. El ensayo SABR-COMET demostró que el tratamiento ablativo en enfermedad oligometastásica puede mejorar la supervivencia global, lo que apoya el papel del control local agresivo en enfermedad limitada (3). Aunque no se centra exclusivamente en oligoprogresión bajo inmunoterapia, refuerza el fundamento biológico de esta estrategia.

Asimismo, estudios en enfermedad oligoprogresiva han mostrado que el tratamiento local permite prolongar el beneficio de la inmunoterapia, retrasando el cambio de línea sistémica (4). Este enfoque se basa en la erradicación de clones resistentes localizados, manteniendo el control del resto de la enfermedad con el tratamiento sistémico en curso.

Desde el punto de vista radiobiológico, la SBRT puede potenciar la respuesta inmune mediante liberación de neoantígenos y modulación del microambiente tumoral, lo que sugiere una posible sinergia con los inhibidores de *checkpoint*. No obstante, el efecto abscopal sigue siendo infrecuente y no constituye el principal objetivo clínico.

En el caso presentado, la SBRT dirigida a las lesiones oligoprogresivas permitió mantener cemiplimab, alcanzando respuesta metabólica completa y control prolongado de la enfermedad. Este resultado es clínicamente relevante, ya que evita la escalada terapéutica



precoz y se asocia potencialmente a mejores resultados en pacientes seleccionados.

La toxicidad fue limitada, con colitis de grado 1 controlada, en línea con el perfil de seguridad descrito para la combinación de inmunoterapia y radioterapia. En conjunto, este caso respalda que, en pacientes con CPNM y oligoprogresión, la SBRT puede prolongar el beneficio clínico de la inmunoterapia dentro de un enfoque multidisciplinar y personalizado.

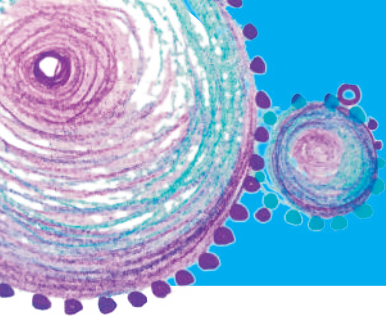
CONCLUSIÓN

Este caso pone de manifiesto la relevancia del abordaje multidisciplinar y secuencial en el cáncer de pulmón localmente avanzado. El tratamiento dirigido de la oligoprogresión mediante SBRT permitió mantener la inmunoterapia activa, evitando un cambio precoz de línea sistémica. La combinación estratégi-

ca con inmunoterapia y radioterapia dirigida logró un control eficaz de la enfermedad, incluso ante progresiones oligometastásicas, con una respuesta completa sostenida y un perfil de toxicidad aceptable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Eberhardt WEE, De Ruyscher D, Weder W, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: locally advanced stage III non- small-cell lung cancer. *Ann Oncol* 2015;26(8):1573-88.
2. Sezer A, Kilickap S, Gümüş M, et al. Cemiplimab monotherapy for first- line treatment of advanced NSCLC with high PD-L1 expression (EMPOWER-Lung 1). *Lancet* 2021;397:592-604.
3. Palma DA, Olson R, Harrow S, et al. SABR-COMET: stereotactic ablative radiotherapy for oligometastatic cancers. *Lancet* 2019;393:2051-58.
4. Patel RR, Verma V, Barsoumian HB, et al. Use of local therapy to prolong immunotherapy response in oligoprogressive solid tumours. *J Clin Oncol* 2021;39:e185-95.
5. Antonia SJ, Villegas A, Daniel D, et al. Durvalumab after chemoradiotherapy in stage III NSCLC (PACIFIC). *N Engl J Med* 2017;377:1919-29.



Beneficio clínico duradero con inmunoterapia en adenocarcinoma de pulmón oligoprogresivo

Joseline Maritza San Miguel Barros, Blanca Campos Vives, Álvaro Caveda Dorado, Gema María García-Ledo

Hospital Universitario Madrid Sanchinarro. Madrid

CASO CLÍNICO

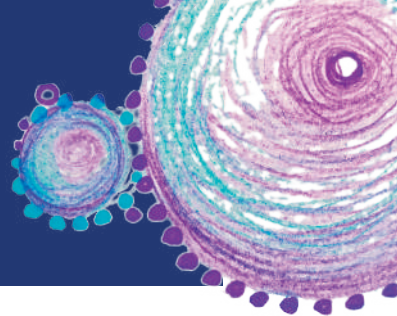
Varón de 79 años, exfumador, diagnosticado en 2018 de adenocarcinoma de pulmón bilateral sincrónico tratado mediante cirugía con intención curativa. El tumor del pulmón izquierdo correspondía a un adenocarcinoma predominantemente acinar pT3N0, con mutación KRAS G13C, expresión de PD-L1 del 2 % y baja densidad de linfocitos CD8 estromales. El tumor del pulmón derecho fue un adenocarcinoma predominantemente papilar pT3N0, KRAS nativo, PD-L1 0 %, sin alteraciones en EGFR, ALK ni ROS1. Se ofreció tratamiento adyuvante, que el paciente rechazó.

En marzo de 2019 presentó recaída ósea única en L4, confirmada histológicamente como adenocarcinoma pulmonar, tratada mediante radiocirugía. En agosto de 2019 se documentó progresión sistémica, con aumento de la expresión de PD-L1 hasta el 30 % y mutación de KRAS en exón 2. Se inició primera línea con carboplatino, pemetrexed y pembrolizumab, seguida de mantenimiento con pemetrexed y pembrolizumab. El paciente

alcanzó respuesta completa metabólica mantenida. Completó 35 ciclos hasta agosto de 2021, sin evidencia de enfermedad en controles seriados.

En septiembre de 2022 presentó recidiva oligometastásica en cuero cabelludo, reseada quirúrgicamente, con histología compatible con origen pulmonar (TTF-1 positivo) y expresión de PD-L1 del 50 %. El PET-TC mostró además captación en arco costal. Tras valoración multidisciplinar se decidió tratamiento local con radioterapia y reintroducción de pembrolizumab. Durante el seguimiento aparecieron nuevas oligoprogresiones óseas, así como lesiones intracraneales inicialmente interpretadas como metástasis y posteriormente consideradas meningiomatosis, tratadas con radioterapia focal. Se mantuvo la inmunoterapia hasta octubre de 2024.

En enero de 2025 desarrolló una metástasis coroidea única, tratada con radioterapia hipofraccionada. Actualmente el paciente se encuentra clínicamente estable y en seguimiento.



DISCUSIÓN

La oligoprogresión en cáncer de pulmón no microcítico (CPNM) ha emergido como un estado intermedio dentro del espectro evolutivo de la enfermedad metastásica, caracterizada por la progresión limitada a un número reducido de lesiones. Este patrón, frecuente tras beneficio inicial con inmunoterapia, podría reflejar un fenómeno de escape clonal focal más que una resistencia global al tratamiento. En este escenario, las guías internacionales recomiendan considerar tratamiento local en las lesiones progresivas manteniendo la terapia sistémica en curso (1).

La evidencia disponible, aunque predominantemente retrospectiva, respalda esta aproximación. Un metaanálisis reciente, que incluye más de 5000 pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunitario, muestra una ventaja en supervivencia global a favor de continuar el tratamiento más allá de la progresión (HR: 0,53; IC 95 %, 0,47-0,60), aunque estos resultados están condicionados por un importante sesgo de selección (2). En CPNM, múltiples cohortes han demostrado que la continuación de inmunoterapia tras progresión puede asociarse a beneficio clínico en subgrupos seleccionados, con tasas de control de enfermedad de hasta el 74 % y supervivencias globales cercanas a 15-17 meses (3-5). Los principales factores asociados a beneficio incluyen beneficio clínico evaluado por el investigador, estado funcional estable, tolerancia al tratamiento y ausencia de necesidad de intervención inmediata para prevenir complicaciones graves de la progresión (5).

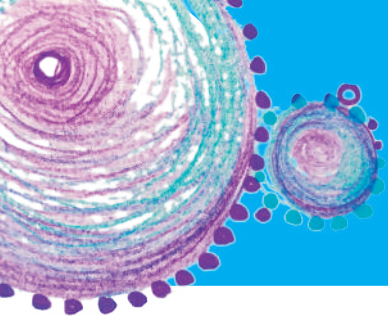
Desde un punto de vista mecanístico, la sinergia entre radioterapia e inmunoterapia podría explicarse por fenómenos de activación inmune sistémica, incluyendo el efecto abscopal. Estudios prospectivos han descrito tasas de respuesta a distancia de hasta el 65 % tras radioterapia estereotáctica en combinación con inmunoterapia, lo que sugiere un posible efecto amplificador del tratamiento local sobre la respuesta sistémica (6).

A nivel biológico, este caso también subraya la heterogeneidad tumoral. La discordancia inicial entre ambos tumores sincrónicos y el incremento posterior de PD-L1 en muestras de recaída son coherentes con la conocida variabilidad espacial y temporal de este biomarcador. Además, estudios genómicos recientes en cánceres pulmonares sincrónicos muestran que lesiones coexistentes pueden ser clonalmente independientes y presentar microambientes inmunes distintos, lo que podría contribuir a respuestas diferenciales y a patrones evolutivos complejos (7).

Aunque la evidencia es limitada aún, este escenario refleja una oportunidad para personalizar el tratamiento. Integrar mejor la información clínica y molecular será clave para identificar qué pacientes pueden beneficiarse de estas estrategias.

CONCLUSIONES

Este caso concuerda con la evidencia emergente que apoya la continuación o reintroducción de la inmunoterapia asociada al tratamiento local con radiocirugía en el contexto de oligoprogresión, especialmente



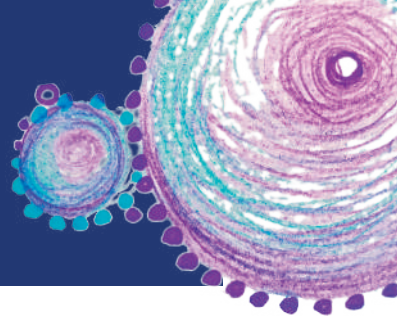
FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

en pacientes con beneficio clínico prolongado previo. Refuerza el valor de un abordaje multimodal e individualizado, incluso en tumores con baja probabilidad inicial de respuesta inmunológica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gombrich W, Eustace N, Liu Y, Muddasani R, Rock A, Salgia R, et al. Treatment Approaches for Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer: A Review of Ablative Radiotherapy. *Cancers* 2025;17(7). DOI: 10.3390/CANCERS17071233
2. Petrelli F, Ghidini A, Parati MC, Borgonovo K, Rossitto M, Ghilardi M, et al. Immune Checkpoint Inhibitors Beyond Progression in Various Solid Tumors: A Systematic Review and Pooled Analysis. *J Clin Med* 2025;14(18). DOI: 10.3390/JCM14186680
3. Stinchcombe TE, Miksad RA, Gossai A, Griffith SD, Torres AZ. Real-World Outcomes for Advanced Non-Small Cell Lung Cancer Patients Treated With a PD-L1 Inhibitor Beyond Progression. *Clin Lung Cancer* 2020;21(5):389-94. e3. DOI: 10.1016/j.clcc.2020.04.008
4. Tian T, Yu M, Yu Y, Wang K, Tian P, Luo Z, et al. Immune checkpoint inhibitor (ICI)-based treatment beyond progression with prior immunotherapy in patients with stage IV non-small cell lung cancer: a retrospective study. *Transl Lung Cancer Res* 2022;11(6):1027-37. DOI: 10.21037/TLCR-22-376/COIF)
5. Ricciuti B, Genova C, Bassanelli M, De Giglio A, Brambilla M, Metro G, et al. Safety and Efficacy of Nivolumab in Patients With Advanced Non-small-cell Lung Cancer Treated Beyond Progression. *Clin Lung Cancer* 2019;20(3):178-85.e2. DOI: 10.1016/J.CLCC.2019.02.001
6. Chicas-Sett R, Zafra J, Rodríguez-Abreu D, Castilla-Martínez J, Benítez G, Salas B, et al. Combination of SABR With Anti-PD-1 in Oligoprogressive Non-Small Cell Lung Cancer and Melanoma: Results of a Prospective Multicenter Observational Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2022;114(4):655-65. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2022.05.013
7. Mansfield AS, Aubry MC, Moser JC, Harrington SM, Dronca RS, Park SS, et al. Temporal and spatial discordance of programmed cell death-ligand 1 expression and lymphocyte tumor infiltration between paired primary lesions and brain metastases in lung cancer. *Ann Oncol* 2016;27(1):1953-8. DOI: 10.1093/annonc/mdw289



Mantenimiento de inmunoterapia en carcinoma microcítico de pulmón tras radiación ablativa a la progresión: a propósito de un caso

Serena Sangoi

Hospital Regional Universitario de Málaga. Málaga

CASO CLÍNICO

Varón de 68 años, de raza caucásica, exfumador desde 2022, con un consumo acumulado de 27 paquetes al año, sin otros antecedentes personales de interés. En abril de 2022 es diagnosticado de carcinoma microcítico de pulmón (CMP) en estadio IVB (T4N2M1c), con afectación pleural, hepática y ganglionar supra- e infradiaphragmática. En el momento del diagnóstico presenta un ECOG 0-1.

Inicia tratamiento sistémico en mayo de 2022 con carboplatino, etopósido e inmunoterapia con inhibidor de PD-L1. Recibe tres ciclos de quimioterapia, que se suspende posteriormente por toxicidad hematológica, y continúa con IT en monoterapia como mantenimiento. Como mejor respuesta alcanza respuesta parcial.

En TC de control en abril de 2023 se objetiva progresión radiológica según RECIST 1.1 a expensas del crecimiento de una adenopatía prevascular (Fig. 1), con estabilidad del resto de lesiones.

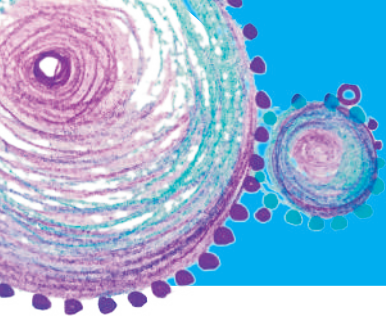


Figura 1. TC de abril de 2023. Progresión adenopática prevascular (flecha).

Ante la oligoprogresión mediastínica y el adecuado control sistémico, se decide mantener la inmunoterapia y administrar tratamiento local dirigido. Se realiza radioterapia corporal estereotáctica ablativa (SABR) sobre la adenopatía mediastínica en julio de 2023 (35 Gy en 5 fracciones), sin incidencias.

En TC de agosto de 2023 se observa disminución de la lesión irradiada y estabilidad del resto de enfermedad; se establece enfermedad estable según RECIST 1.1, que se mantiene en controles posteriores.

En febrero de 2026, el paciente continúa con inmunoterapia de mantenimiento con enfer-



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

medad estable y respuesta metabólica completa (Fig. 2), buena tolerancia y toxicidad inmunorrelacionada de grado 1 (prurito y prurigo nodular). Presenta ECOG 0, calidad de vida preservada y un intervalo libre de progresión de 34 meses desde la SABR.

DISCUSIÓN

El CMP en estadio metastásico presenta elevada agresividad biológica, rápida prolifera-

ción y desarrollo precoz de resistencia a los tratamientos sistémicos. La incorporación de inhibidores de PD-L1 en combinación con quimioterapia basada en platino-etopósido ha mejorado la supervivencia global, constituyendo el estándar de primera línea (1). Sin embargo, la progresión es frecuente, a menudo en forma de oligoprogresión.

La oligoprogresión se define como la progresión limitada a uno o pocos focos en un contexto de control sistémico bajo tratamien-

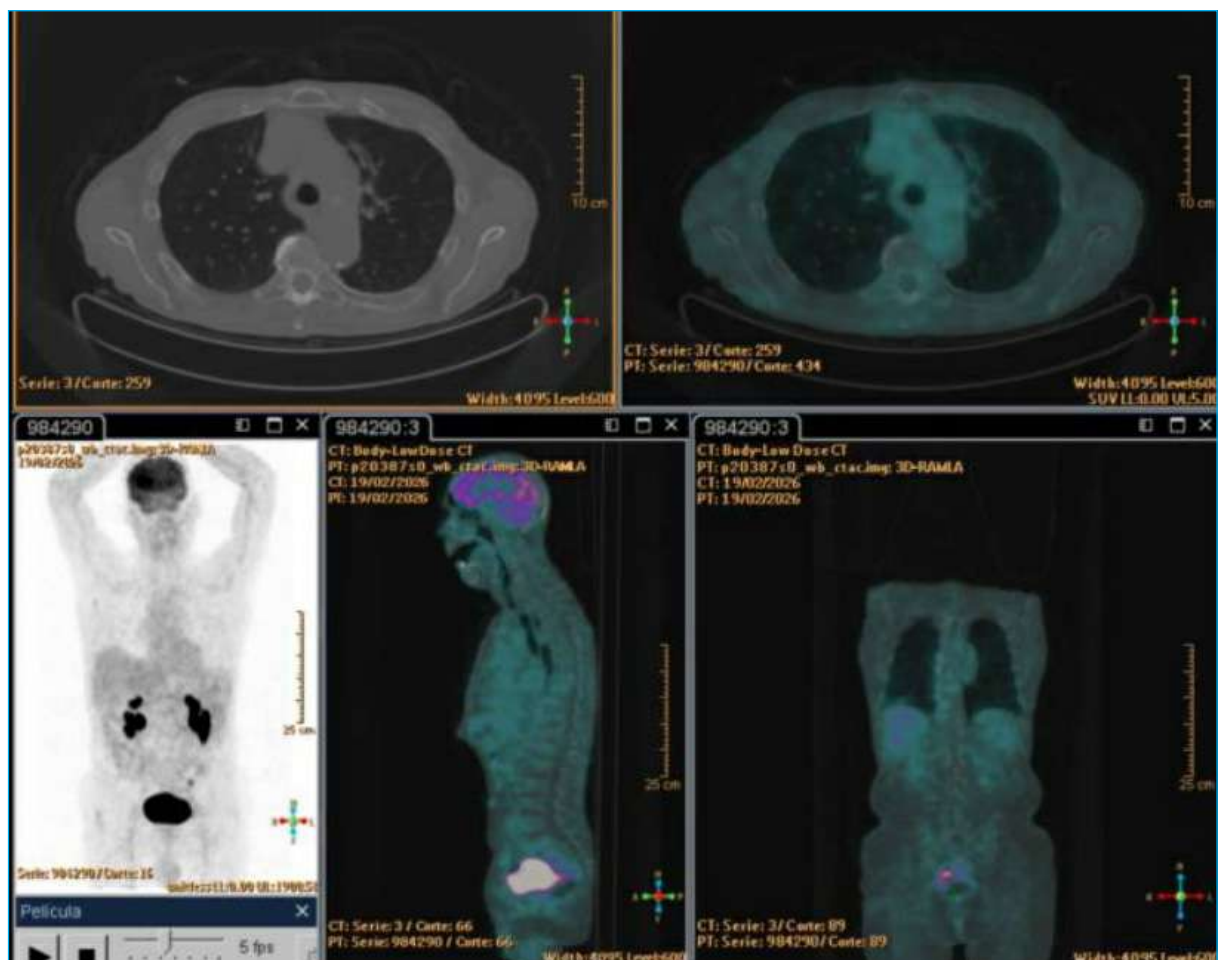
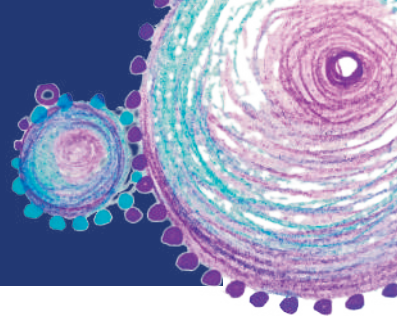


Figura 2. PET-TC de febrero de 2026. Respuesta metabólica completa a nivel pleural, hepático y ganglionar supra- e infra-diagrástico.



to activo, reflejando la selección de clones resistentes. En este escenario, las terapias locales permiten erradicar focos de escape y prolongar la eficacia del tratamiento sistémico sin necesidad de cambiar de línea (2,3). La radioterapia corporal estereotáctica ablativa (SABR) permite administrar altas dosis con elevada precisión y altas tasas de control local. En cáncer de pulmón metastásico, su uso en lesiones oligoprogresivas se asocia a prolongación del beneficio sistémico y adecuada tolerancia (3).

El racional de la combinación de radioterapia e inmunoterapia se basa en la inducción de muerte celular inmunogénica, liberación de antígenos tumorales y activación de linfocitos T CD8+, junto con la modulación del microambiente tumoral. Estos mecanismos potencian la actividad de los inhibidores de puntos de control inmunitario. La evidencia, principalmente en carcinoma no microcítico y melanoma, muestra que la combinación de SABR con inmunoterapia (I-SABR) incrementa la tasa de respuesta y puede inducir respuestas sistémicas fuera del campo irradiado (efecto abscopal) (4). Este fenómeno es infrecuente con radioterapia aislada, pero su frecuencia aumenta con inmunoterapia (5).

Asimismo, datos retrospectivos sugieren que, en pacientes con oligoprogresión bajo inmunoterapia, la adición de terapias ablativas permite prolongar el control de la enfermedad y retrasar el cambio de tratamiento (2,3), lo que apoya el concepto de tratamiento más allá de la progresión (2). Técnicamente, la SABR se administra en esquemas hipofraccionados (50-60 Gy en 4-5 fracciones),

de forma concomitante o secuencial con inmunoterapia, aunque el momento óptimo sigue en investigación (4).

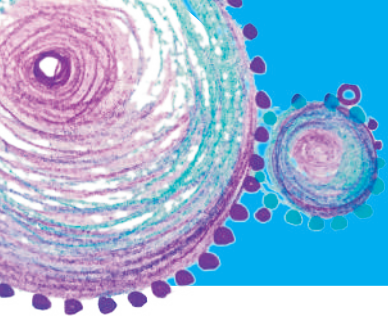
En el CMP, aunque la evidencia es limitada, su radiosensibilidad apoya estrategias combinadas. En este caso, la irradiación de una lesión mediastínica oligoprogresiva ha permitido mantener la inmunoterapia y lograr un intervalo libre de progresión de 34 meses. En conjunto, la combinación de SABR e inmunoterapia constituye una estrategia prometedora en pacientes seleccionados, lo que permite optimizar el control de la enfermedad y retrasar el cambio terapéutico.

CONCLUSIÓN

En pacientes con CMP en tratamiento con inmunoterapia, la oligoprogresión constituye un escenario clínico susceptible de abordaje local (2,3). La SABR permite erradicar focos de resistencia, mantener el tratamiento sistémico eficaz y prolongar el control de la enfermedad. Su combinación con inmunoterapia presenta un potencial efecto inmunomodulador sistémico, incluyendo el efecto abscopal (4,5). Esta estrategia debe considerarse en pacientes seleccionados con buen estado funcional. Se necesitan estudios prospectivos que definan su impacto en supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Horn L, Mansfield AS, Szczesna A, Havel L, Krzakowski M, Hochmair MJ, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive-stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2018;379(23):2220-9.
2. Billan S, Kaidar-Person O, Gil Z. Treatment after progression in the era of immunotherapy. *Lancet Oncol* 2020;21(10):e463-76.



FIT Cancer 12

12th FORUM ON Translational Immunology and
IMMUNOTHERAPY OF CANCER

3. Aquilano M, Loi M, Visani L, Livi L, Nuyttens JJ. Is stereotactic body radiotherapy an effective treatment in metastatic lung cancer with oligoprogressive disease? *Acta Oncol* 2023;62(5):561-8.
4. Theelen W, Chen D, Verma V, Hobbs BP, Peulen HMU, Aerts JGJV, et al. Pembrolizumab with or without radiotherapy for metastatic non-small-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials. *Lancet Respir Med* 2021;9(5):467-75.
5. Janopaul-Naylor JR, Shen Y, Qian DC, Buchwald ZS. The abscopal effect: a review of pre-clinical and clinical advances. *Int J Mol Sci* 2021;22(20):11061.

