



TEST DE ACREDITACIÓN

Para obtener la acreditación correspondiente usted deberá obtener al menos un 70% de este test evaluación.

Al finalizar el examen tendrá acceso a su puntuación y a la corrección del test.

Una vez superado el test de evaluación usted podrá descargar su certificado, pasadas de 24 a 48 horas, desde el apartado de "Mis certificados" (una vez recibidos los créditos).

El presente test está orientado a la certificación de este material formativo, solo existe una oportunidad para superarlo.

Compruebe si sus respuestas son las definitivas antes de finalizar el mismo.

1 ¿Qué biomarcador predice mayor beneficio de inmunoterapia en CCR metastásico?

- KRAS mutado.
- BRAF mutado.
- PD-L1.
- dMMR/MSI-H.**
- Ausencia de deficiencia de proteínas reparadoras (ausencia de dMMR).

El biomarcador más importante para predecir respuesta a inmunoterapia en cáncer colorrectal metastásico es la **inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiencia del sistema de reparación de errores de emparejamiento (dMMR).**

- **MSI-H/dMMR** identifica tumores con alta carga mutacional, lo que genera más **neoantígenos**, aumentando la probabilidad de que el sistema inmune reconozca y destruya las células tumorales con el uso de inhibidores de puntos de control inmunitario como **pembrolizumab**.
- En cambio:
 - **KRAS mutado** y **BRAF mutado** son alteraciones pronósticas negativas, pero **no predicen beneficio inmunoterápico**.
 - **PD-L1** tiene menor valor predictivo en CCR que en otros cánceres.
 - La **ausencia de dMMR** (es decir, ser **pMMR** o **MSS**) indica baja probabilidad de respuesta a inmunoterapia.

2 ¿Cuál NO es una toxicidad inmunomediada frecuente con anti-PD1?

- Colitis.
- Hipotiroidismo.
- Neutropenia.**

Neumonitis. Dermatitis.

Las toxicidades inmunomediadas asociadas a los inhibidores de **PD-1**, como **pembrolizumab**, derivan de una activación exagerada del sistema inmune, que ataca órganos y tejidos sanos. Las más frecuentes afectan a:

- **Colon:** colitis inmunomediada (diarrea, dolor abdominal).
- **Tiroides:** hipotiroidismo o hipertiroidismo autoinmune.
- **Pulmón:** neumonitis inmunomediada.
- **Piel:** dermatitis, prurito, exantemas.

Sin embargo, **la neutropenia NO es una toxicidad típica de la inmunoterapia anti-PD1**, sino de la **quimioterapia citotóxica**. En inmunoterapia, las alteraciones hematológicas son excepcionales y no constituyen una toxicidad característica.

3 ¿Qué afirmación es CIERTA sobre CCR MSI-H?

- Responde peor a inmunoterapia que CCR MSS.
 - Tiene menor frecuencia de BRAF mutación que el CCR MSS.
 - Presenta baja carga mutacional.
 - Presenta menor respuesta a quimioterapia que el CCR MSS.**
 - Se asocia a mejor pronóstico que CCR MSS en estadio II y III.
-

El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) **MSI-H/dMMR** se caracteriza por:

- **Alta carga mutacional** (no baja), generando muchos neoantígenos.
- **Mayor frecuencia de mutación de BRAF** respecto a los CCR MSS.
- **Peor respuesta a quimioterapia estándar** (FOLFOX/FOLFIRI ± antiangiogénicos) comparado con CCR MSS, motivo por el cual la inmunoterapia es el tratamiento de elección en primera línea.
- **Mejor respuesta a inmunoterapia** que los CCR MSS, que prácticamente no responden a inhibidores de PD-1.
- En estadio metastásico, su pronóstico global suele ser peor que el de CCR MSS debido a su biología agresiva si no reciben inmunoterapia, al contrario de lo que ocurre en estadio M0 donde su pronóstico es mejor.

Por tanto, la afirmación correcta es que **los CCR MSI-H presentan menor eficacia con quimioterapia que los CCR MSS**, y por eso es clave la selección de inmunoterapia como estrategia preferente.

4 ¿Qué acción es adecuada ante sospecha de pseudoprogresión en paciente con cáncer colorrectal IV dMMR/MSI-H tratado con inmunoterapia?

- Suspender tratamiento y cambiar a quimioterapia y antiangiogénico.
- Realizar PET/TC FDG.
- Mantener tratamiento y repetir imagen en 6 semanas.**
- Iniciar corticoides sistémicos.
- Incrementar la dosis de inmunoterapia.

En pacientes con **cáncer colorrectal metastásico (MSI-H)** tratados con inmunoterapia, es fundamental considerar la posibilidad de **pseudoprogresión**, especialmente en los primeros meses de tratamiento. La pseudoprogresión consiste en un aumento transitorio del tamaño tumoral o aparición de nuevas lesiones debido a la infiltración inmune antes de la verdadera respuesta.

Por tanto, ante progresión radiológica dudosa, con mejoría clínica y analítica (como descenso del **CEA**, aumento de peso o mejor tolerancia oral), se debe mantener pembrolizumab y repetir TC en 6 semanas aplicando criterios **iRECIST** para confirmar si se trata de progresión real o pseudoprogresión.

Suspender inmunoterapia y pasar a quimioterapia es prematuro sin confirmar progresión real.

PET/TC FDG no aporta utilidad clara en este contexto.

Corticoides sistémicos solo se usan si hay toxicidades inmunomediadas.

Incrementar la dosis de inmunoterapia no está indicado.

5 ¿Qué comorbilidad contraindica la administración de inmunoterapia en CCR estadio IV MSI-H?

- Diabetes mellitus tipo 1 a tratamiento con insulina desde hace 22 años con leve daño microangiopático renal.
- Psoriasis a tratamiento con metotrexato, ciclosporina en los brotes y leflunomida para la artropatía.**
- Artritis reumatoide con deformidad articular difusa.
- Hipotiroidismo por tiroiditis autoinmune controlado con hormona tiroidea.
- Alopecia areata.

Las enfermedades autoinmunes **activas** que requieren tratamiento **inmunosupresor sistémico** (como metotrexato, ciclosporina o leflunomida) representan una contraindicación relativa para iniciar inmunoterapia debido al riesgo de exacerbación de la enfermedad de base o aparición de toxicidades severas. En cambio, se permite el uso de inmunoterapia en pacientes con enfermedades autoinmunes **controladas** o **residuales**, que no requieren tratamiento inmunosupresor, como:

- **Diabetes tipo 1** compensada con insulina.
- **Hipotiroidismo autoinmune** controlado con hormona tiroidea.
- **Alopecia areata** sin tratamiento sistémico.
- Algunas artritis estables sin inmunosupresión activa, aunque deben valorarse individualmente.

Por tanto, en el caso de psoriasis **activa** que precisa inmunosupresión mantenida, **la inmunoterapia está contraindicada** o debe valorarse con especial precaución debido al riesgo de reactivación grave.

5 Respecto a los biomarcadores para indicar pembrolizumab en colangiocarcinoma intrahepático, ¿cuál es cierta?

- Pembrolizumab no está indicado en inestabilidad de microsatélites en colangiocarcinoma.
- Pembrolizumab asociado con quimioterapia está indicado con una expresión de PD-L1 CPS igual o superior a 1.
- Pembrolizumab asociado con quimioterapia está indicado con una expresión de PD-L1 CPS igual o superior a 5.
- Pembrolizumab en primera línea está indicado en colangiocarcinoma estadio IV MSI-H.**
- Determinar PD-L1 no es necesario para iniciar pembrolizumab, gemcitabina y cisplatino en 1ª línea de colangiocarcinoma.**

La expresión de **PD-L1 CPS** no predice la respuesta a inmunoterapia en colangiocarcinoma y **no es necesaria para iniciar pembrolizumab**, a diferencia de otros tumores.

Pembrolizumab está aprobado como tratamiento en **segunda línea** o posteriores en **colangiocarcinoma, cáncer gástrico y cáncer de ovario metastásicos con inestabilidad de microsatélites alta (MSI-H) o deficiencia de reparación de errores de emparejamiento (dMMR)**.

7 Si se descarta progresión, ¿cuál es la actitud correcta tras completar 8 ciclos de cisplatino, gemcitabina y pembrolizumab según el esquema del ensayo fase 3 de Keynote-966?

- Continuar con el mismo esquema.
- Suspender cisplatino y continuar con pembrolizumab.**
- Continuar con cisplatino y gemcitabina.
- Retirar todo el tratamiento.
- Continuar con cisplatino y pembrolizumab hasta progresión.

Según el ensayo clínico de fase 3 **Keynote-966**, el cisplatino se administra hasta un máximo de **8 ciclos**, tras lo cual se suspende, aunque no haya toxicidad, manteniendo el pembrolizumab. La continuidad o suspensión de la gemcitabina es opcional.

3 ¿Qué marcador inmunohistoquímico o dato patológico apoya el diagnóstico de colangiocarcinoma frente a hepatocarcinoma?

- Patrón glandular con abundante fibrosis.**
- Células tumorales poligonales con citoplasma eosinófilo y granular.
- Ausencia de CK7 y CK19.
- HepPar-1 y Arginasa-1 positivos.
- Presencia de cirrosis.

El **CK17 y CK19** es un marcador característico de colangiocarcinoma, mientras que **Arginasa-1** y **HepPar-1** son propios del hepatocarcinoma.

El **colangiocarcinoma** tiene un **patrón glandular con abundante fibrosis** mientras que el hepatocarcinoma se caracteriza por células tumorales poligonales con citoplasma eosinófilo y granular.

La cirrosis es una lesión premaligna para hepatocarcinoma no para colangiocarcinoma.

3 ¿Qué afirmación es correcta respecto a la trombosis esplácnica en colangiocarcinoma?

- No precisa anticoagulación si es causada por tumor.
- Requiere tratamiento anticoagulante salvo contraindicación.**
- Obliga a retrasar el inicio de tratamiento oncológico.
- Requiere profilaxis anticoagulante.
- Solo requiere tratamiento anticoagulante si afecta a la vena portal principal.

La trombosis esplácnica, aunque sea secundaria a infiltración tumoral, **debe tratarse con heparina de bajo peso molecular**, salvo contraindicación, para evitar su progresión.

El tratamiento antitumoral no debe demorarse.

10 ¿Qué actitud es adecuada ante una progresión inicial en TC con buena evolución clínica bajo inmunoterapia?

- Suspender el tratamiento de primera línea.
- Continuar tratamiento y repetir TC a los 3 meses.**
- Cambiar a segunda línea con fluoropirimidina.
- Cambiar a segunda línea con un esquema diferente asociado con pembrolizumab.

Continuar tratamiento y repetir imagen en 6 semanas aplicando criterios iRECIST.

Ante progresión radiológica con respuesta clínica se debe sospechar **pseudoprogresión** en tratamientos inmunoterápicos.

Se recomienda mantener el tratamiento y reevaluar con nueva TC a corto plazo aplicando criterios **iRECIST**.

11 ¿En qué contexto de cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites tiene indicación pembrolizumab?

- Como tratamiento adyuvante.
- Como tratamiento neoadyuvante.
- En monoterapia, en primera línea de enfermedad avanzada.**
- En combinación con quimioterapia, en primera línea de enfermedad avanzada.
- En enfermedad avanzada refractaria a la quimioterapia estándar.

El **ensayo fase 3 KEYNOTE-177** demostró que **pembrolizumab en monoterapia** es superior a la quimioterapia estándar como **tratamiento de primera línea** en cáncer colorrectal metastásico con **MSI-H/dMMR**, estableciendo así su uso como estándar de tratamiento en este contexto.

12 En cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites el tratamiento con pembrolizumab en primera línea comparado con quimioterapia ha demostrado todo lo siguiente EXCEPTO.

- Incremento de la supervivencia libre de progresión.
- Menor toxicidad.
- Mejoría en la calidad de vida.

Mayor supervivencia global sin alcanzar la significación estadística.

Menor tasa de respuestas.

El ensayo fase 3 KEYNOTE-177 demostró que **pembrolizumab en monoterapia** es superior a la quimioterapia estándar como **tratamiento de primera línea** en cáncer colorrectal metastásico con **MSI-H/dMMR**, mejorando la **supervivencia libre de progresión, tasa de respuestas, duración de las respuestas y la calidad de vida**. Además, se asoció con **menor toxicidad**.

Pembrolizumab **no alcanzó una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global** frente a la quimioterapia estándar (mediana 36,7 vs 26,5 meses; HR 0,74; p = 0,0359), probablemente debido al alto cruce a inmunoterapia en el brazo control (~60%), aunque **se observó una tendencia**.

13 En colangiocarcinoma avanzado o metastásico, ¿con qué esquema de quimioterapia se ha demostrado beneficio en supervivencia al asociar inmunoterapia (pembrolizumab o durvalumab) en primera línea?

- Carboplatino y Paclitaxel.
- FOLFOX.
- Cisplatino y 5FU.
- Cisplatino y Gemcitabina.**
- Gemcitabina y Nabpaclitaxel.

En el ensayo **KEYNOTE-966**, la combinación de **pembrolizumab** con **cisplatino y gemcitabina** en primera línea en colangiocarcinoma avanzado o metastásico **demostró una mejora estadísticamente significativa en la supervivencia global** frente a la quimioterapia sola.

En el ensayo **TOPAZ-1**, **durvalumab** con **cisplatino y gemcitabina** incrementó la **supervivencia** y está también indicado en primera línea.

Por tanto, **la única combinación con evidencia y aprobación actual** para inmunoterapia en colangiocarcinoma avanzado es **cisplatino + gemcitabina**.

14 En adenocarcinoma gástrico o de la unión gastroesofágica, ¿cuál de los siguientes esquemas de quimioterapia no está indicado en combinación con pembrolizumab en primera línea en tumores con expresión de PD-L1 (CPS ≥ 10)?

- Carboplatino y Paclitaxel.**
- Cisplatino y 5FU.
- Cisplatino y Capecitabina.
- Oxaliplatino y Capecitabina.
- FOLFOX.

El ensayo **KEYNOTE-590** que incluyó adenocarcinoma de unión gastroesofágica y el **KEYNOTE-859** que incluyó adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica han establecido la combinación de **pembrolizumab** con esquemas basados en **platino (cisplatino u oxaliplatino) más fluoropirimidina (5FU o capecitabina)** como tratamiento de primera línea en adenocarcinoma gástrico o de unión gastroesofágica con **PD-L1 CPS ≥ 10** .

Carboplatino y paclitaxel no han sido estudiados ni aprobados en combinación con pembrolizumab en este contexto, por lo que no tienen indicación en primera línea.

En cambio, esquemas como **FOLFOX, cisplatino + 5FU, cisplatino + capecitabina** u **oxaliplatino + capecitabina** están indicados en la práctica clínica combinados con pembrolizumab.

15 Todos los siguientes son criterios necesarios para la administración de pembrolizumab en pacientes con adenocarcinoma de estómago o unión gastroesofágica en España EXCEPTO.

- Estadio avanzado irresecable o metastásico.
- Sin tratamiento antitumoral sistémico previo.
- Estado general ECOG 3.**
- Combinación con quimioterapia.
- Expresión de PD-L1 por CPS ≥ 10 .

Según la **ficha técnica aprobada por la AEMPS** y los criterios de **financiación en España**, los requisitos para recibir pembrolizumab en primera línea en este contexto son:

- **Enfermedad avanzada irresecable o metastásica**
- **Ausencia de tratamiento sistémico previo para enfermedad avanzada**
- **Expresión de PD-L1 con CPS ≥ 10**
- **Combinación con quimioterapia estándar basada en platino + fluoropirimidina**
- **Buen estado general funcional**

Los pacientes con **ECOG 3** fueron excluidos de los principales ensayos clínicos (como **KEYNOTE-590** y **KEYNOTE-859**) y no están contemplados en los criterios de uso aprobados.

16 ¿Cuál de las siguientes moléculas presenta dos estudios fases III positivos en los que se incluían pacientes con tumores de la UEG?

- Atezolizumab.
- Nivolumab.**
- Pembrolizumab.**
- Tislelizumab.
- Ipilimumab.

Keynote-590 (esófago/UEG) y Keynote-859 (UEG/estómago) evaluaron pembrolizumab combinado con quimioterapia.

17 ¿Cuál es el punto de corte para prescribir pembrolizumab en cáncer de esófago, UEG y estómago?

- 1%.
- 10%.**
- 1.

10. 5.

La financiación de pembrolizumab en cánceres de esófago, UEG y estómago IV se basa en PD-L1 CPS ≥ 10 . El punto de corte de 5 por CPS se estableció para nivolumab en adenocarcinoma de esófago, UEG y estómago. El punto de corte de 5 por TAP se estableció para tislelizumab en adenocarcinoma de UEG y estómago.

18 ¿Qué diferencia principal existe entre TPS y CPS en la evaluación de PD-L1?

- TPS incluye células tumorales e inmunes; CPS solo tumorales.
 - TPS mide señal intensa; CPS mide señal moderada.
 - TPS considera solo % de células tumorales positivas; CPS suma células tumorales e inmunes divididas por total de células tumorales y multiplica por 100.**
 - TPS es específica para esófago; CPS para estómago.
 - TPS es un estudio más lento y costoso, pero más preciso.
-

TPS calcula el % de células tumorales con PD-L1 positivo, mientras CPS incluye además las células inmunes PD-L1 positivas en la fórmula.

19 ¿Qué agentes inmunoterápicos están indicados, en asociación con quimioterapia, en adenocarcinoma de esófago con PD-L1 ≥ 10 determinado por CPS?

- Pembrolizumab, nivolumab y atezolizumab.
Pembrolizumab, nivolumab y tislelizumab.
 - Nivolumab y avelumab.
 - Nivolumab e ipilimumab.
 - Pembrolizumab y nivolumab.**
-

El ensayo Keynote-590 demostró la eficacia de pembrolizumab combinado con quimioterapia en cáncer de esófago de cualquier histología y adenocarcinoma de UEG estadio IV y el Keynote 859 en adenocarcinoma gástrico y de UEG, ambos con financiación si PD-L1 por CPS es igual o mayor a 10.

El ensayo Checkmate-649 demostró la eficacia de nivolumab combinado con quimioterapia en adenocarcinoma de esófago, UEG y estómago estadio IV con indicación si PD-L1 por CPS es igual o mayor a 5.

El ensayo RATIONALE-305 demostró la eficacia de tislelizumab asociado a quimioterapia en carcinoma escamoso de esófago y adenocarcinoma de UEG y estómago IV, pero no en adenocarcinoma de esófago, con PD-L1 TAP igual o mayor a 5.

20 ¿Cuál es el estudio de PD-L1 necesario para prescribir pembrolizumab en cáncer de esófago, UEG y estómago?

- TPS.
- TAP.
- CPS.**
- TPS en cáncer de esófago y CPS en cáncer de estómago y UEG.
- Cualquiera de ellos.

La financiación de pembrolizumab en España para cáncer de esófago, UEG y estómago avanzado o localmente irreseccable se basan en PD-L1 CPS ≥ 10 . TPS se empleó en el ensayo de nivolumab en carcinoma escamoso de esófago (CM 648) y CPS en adenocarcinoma de esófago, UEG y estómago (CM 649). TAP se usó en los ensayos de tislelizumab de carcinoma escamoso de esófago (RATIONALE 306) y adenocarcinoma de UEG y estómago (RATIONALE 305).

¡Buen trabajo! Ha superado el test con una nota de 70%.

SALIR

Salir: Cerrarás la ventana del test y perderás tus respuestas si antes no a las has guardado con el botón “guardar”.

Guardar: Guardarás las respuestas del test. El test debe de estar completo para poder guardar las respuestas. Podrás volver a acceder para continuar con el test y cambiar las respuestas.

Enviar: Entregarás definitivamente el test. Una vez enviado no podrás modificar las respuestas y podrás ver la corrección del mismo.