

# COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO AVANZADO LARGO SUPERVIVIENTE

Julio César Nieto Ramírez<sup>1</sup>, Rosa Rodríguez Alonso<sup>1</sup>, María José Ortiz Morales<sup>1</sup>, Eduardo José Perdomo Zaldivar<sup>1</sup>, Enrique Aranda Aguilar<sup>1,2</sup>.  
1 Servicio de oncología médica Hospital universitario Reina Sofía. IMIBIC. 2. CIBERONC

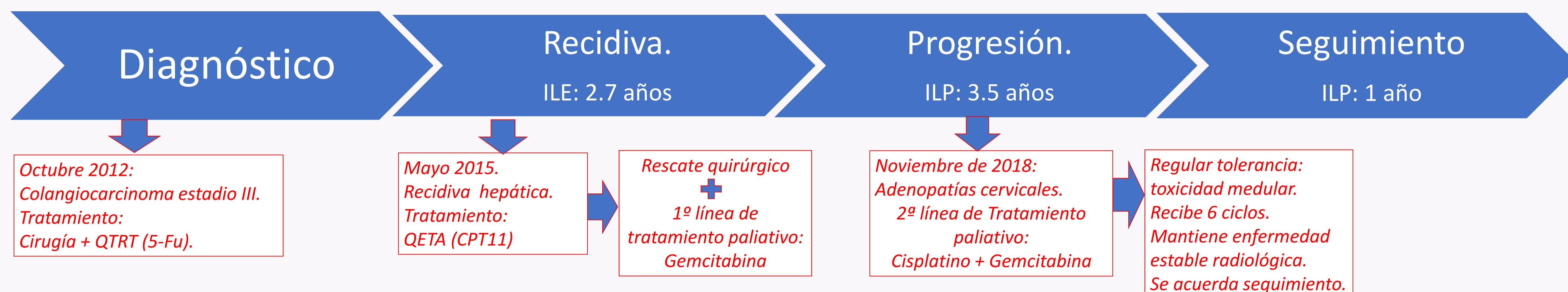
## • Introducción

El colangiocarcinoma es un tumor poco frecuente. Puede ser intrahepático (20%) o extrahepático, siendo la mayoría irresecable al diagnóstico con una supervivencia estimada a con tratamiento estándar inferior al año.

Recientemente se ha reclasificado en subgrupos moleculares en los que se describen algunos de mejor pronóstico; entre los que se puede incluir el caso que presentamos a continuación. Tras casi diez años sin avances en su tratamiento sistémico, nuevos estudios se están desarrollando con fármacos dirigidos hacia alteraciones diana (FGFR2, IDH1, BRAF) con resultados prometedores

Presentamos el caso de un colangiocarcinoma intrahepático localmente avanzado que debutó en 2012, cuya lenta progresión oligometastásica está permitiendo una excepcional supervivencia global de más de 7 años.

## • Historia clínica



**Exploración física (noviembre 2018):** ECOG 0 - 1. Buen estado general. Destacan: adenopatía dura adherida en fosa supraclavicular izquierda de 1 cm y de 2 cm en nivel II izquierdo. Resto incluyendo abdomen anodinos.

**Pruebas complementarias:** TAC enero 2019: adenopatías supraclavicular izquierda de 7 mm de diámetro y centro necrótico. Otras en cadena cervical yugular alta y baja de 9, 12 y 15 mm de diámetro. Cambios postquirúrgicos. PET en enero 2019 captación puntiforme a nivel del retroperitoneo, tiroidea izquierda asociada a bocio y en las adenopatías cervicales ya descritas. BAG por eco: AP: Colangiocarcinoma.

## • Tratamiento y evolución.

Considerando la lenta progresión oligometastásica que está suponiendo una excepcional supervivencia global de más de 7 años con paciente asintomática; se ha realizado el test Foundation Medicine dentro del programa de experiencia del GETHI con resultado: estabilidad de microsatélites, carga mutacional baja y hallazgo de mutaciones de NRAS -G12D, IDH2 R172K y BAP 1 (rearrreglo del intrón 2). (Tabla 1).

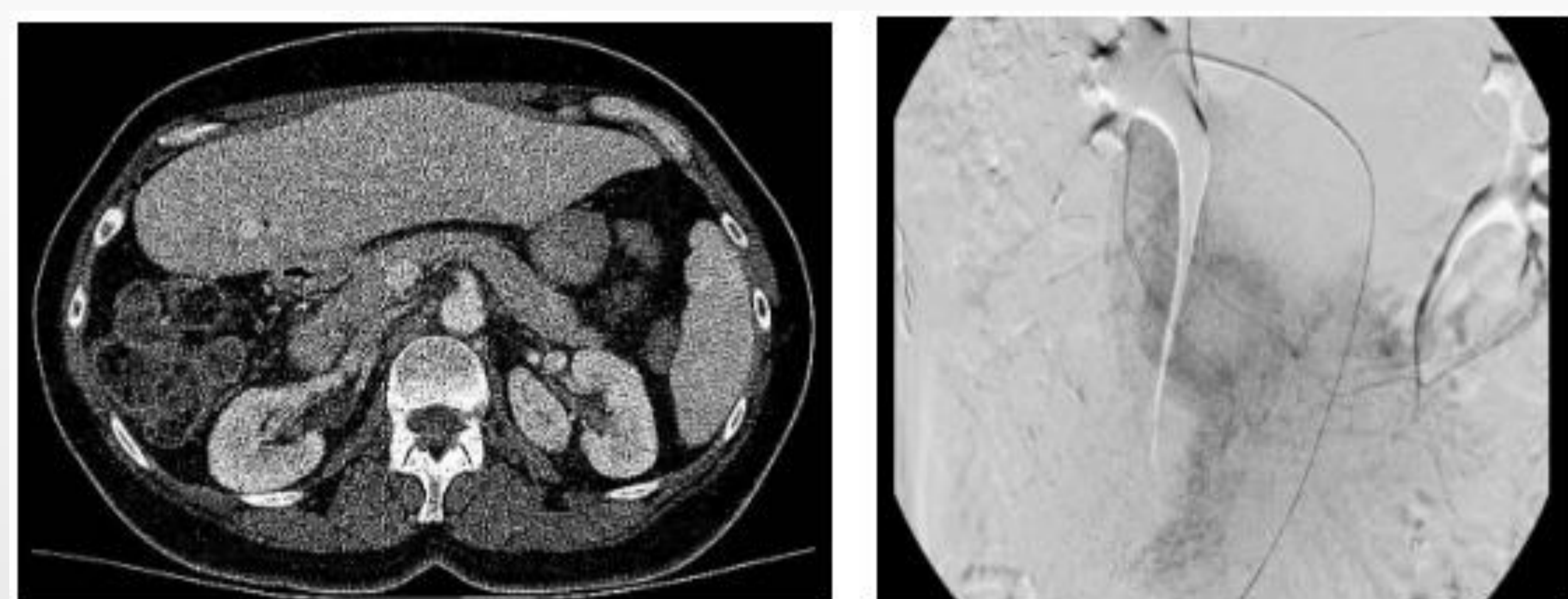


Imagen 1. TAC mayo 2015. Recidiva hepática y quimioembolización.

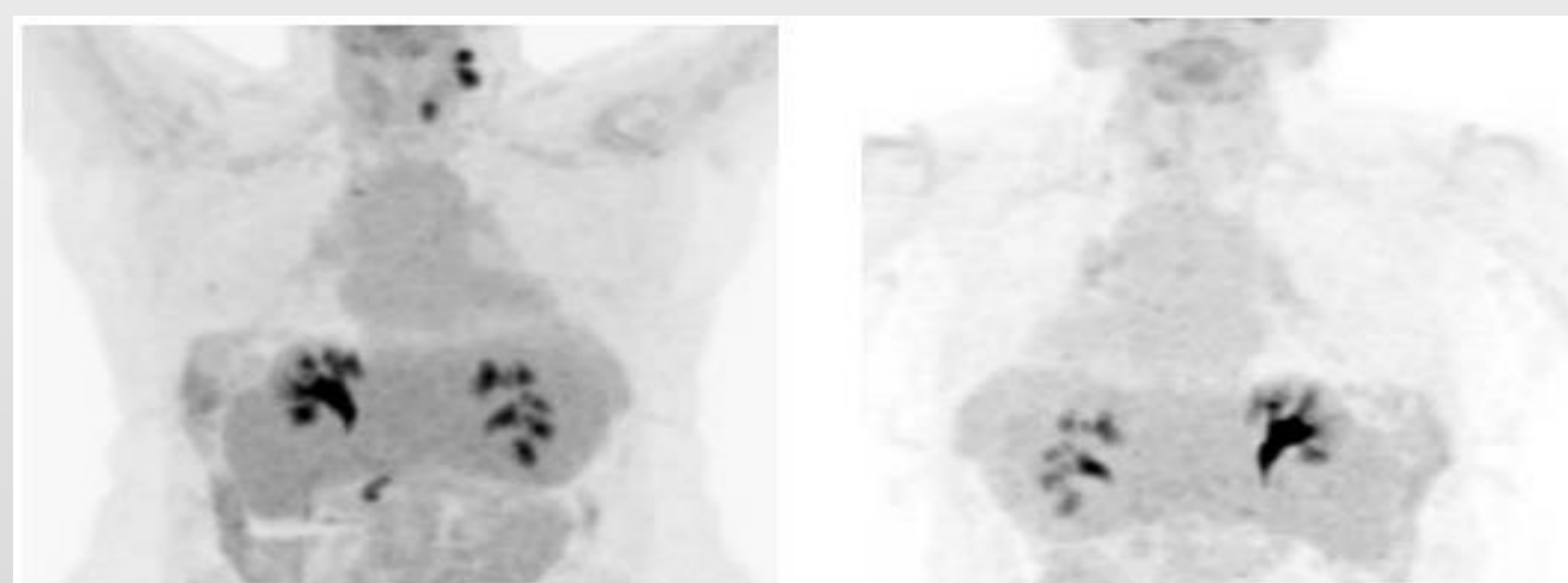


Imagen 2. PET nov 2018. Progresión ganglionar cervical y respuesta

## • Discusión.

El resultado del test molecular reproduce lo descrito en este subgrupo de pacientes, encontrando biomarcadores predictivos con opciones prometedoras (hasta 10 ensayos clínicos precoces dirigidos a nivel mundial) y pronósticos; con perfil de mutaciones que justifican la lenta evolución y la valoración de terapias locales no habituales en el cáncer avanzado de vías biliares. Las dianas moleculares representan una novedosa oportunidad terapéutica, aunque necesitamos estudios que avalen su uso con indicación agnóstica en tumores como el que nos ocupa huérfanos de tratamiento, para justificar introducirlos en nuestras guías de práctica clínica habitual y afianzar el tratamiento personalizado según biomarcadores.

Tabla 1 Hallazgos moleculares en FoundationOne CDx.

Hallazgo	Evidencia	Aplicación
Estabilidad de microsatélites (MSS)	Baja tasa de respuesta con inmunoterapia. Se correlaciona con adecuada actividad de proteínas reparadoras de ADN (MMR). *La MSI en colangiocarcinoma es infrecuente (< 1%)	MSI <u>pueden responder</u> mejor a inmunoterapia con anti PDL-1 (Nivolumab, Pembrolizumab)
Carga mutacional baja. (TMB)	Baja tasa de respuesta con inmunoterapia. *La TMB en colangiocarcinoma es en promedio de 2.5 mts/Mb (baja).	TMB alta <u>pueden responder</u> mejor a inmunoterapia con anti PDL-1, anti PD-1 y anti CTLA4
NRAS -G12D (COSMIC, Feb 2019)	Las alteraciones de los aminoácidos G12, G13, G60, y las mutaciones I24N,T50I,A146T son activadores de oncogénesis. *Presente en 7% de los casos de colangiocarcinoma.	Mutación <u>puede predecir</u> alta sensibilidad a inhibidores MEK (cobimetinib y trametinib).
IDH2 R172K (COSMIC, Feb 2019)	Las mutaciones R140 o R172 sobreactivan la enzima, generando exceso de potenciales oncometabolitos. *Mutaciones en IDH1 y 2 están en 10 al 23% de los colangiocarcinomas principalmente en intrahepáticos confiriendo mayor supervivencia global y mayor tiempo a la recurrencia.	Mutación <u>puede predecir</u> alta sensibilidad a inhibidores IDH2 (enasidenib, inhibidores BCL-2 (venetoclax), a inhibidores de ADN metiltransferasa (azacitidina, decitabina).
BAP1 (rearrreglo intrón 2) (COSMIC, Feb 2019)	Las mutaciones en aminoácidos 717 y 722 (caso presente) son inactivadoras. Predispone a múltiples cánceres. *Se vieron mutaciones en 7 a 27% de los colangiocarcinomas y pérdida de expresión hasta en 19%.	Mutación <u>puede predecir</u> alta sensibilidad a inhibidores EZH2 (Tazemostat en mesotelioma).

## • BIBLIOGRAFÍA:

- Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA: A Cancer Journal for Clinicians.
- Valle J., Wasan H., Palmer DH., Cunningham D., Anthony A., Maraveyas A., et al. 2010. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 8;362(14):1273-81.
- Jusakul, A., Cutcutache, I., Yong, C. H., Lim, J. Q., Huang, M. N., Padmanabhan, N., Tan, P., et al. 2017. Whole-genome and epigenomic landscapes of etiologically distinct subtypes of cholangiocarcinoma. *Cancer Discov*. 7(10):1116-1135.