

28 SIMPOSIO INTERNACIONAL TTD

15, 16 Y 17 DE DICIEMBRE DE 2020



LIBRO ABSTRACTS

8º CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DIGESTIVOS

Organizado por



Acreditado por



Comisión de Formación Continuada de las Profesiones
Sanitarias de la Comunidad Autónoma de Cantabria

Con el aval científico de

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica



Fundación para la
Excelencia y la
Calidad de la
Oncología

ciberonc

28 SIMPOSIO **TTD**
INTERNACIONAL
15, 16 Y 17 DE DICIEMBRE DE 2020

LIBRO ABSTRACTS
8º CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 01

Título del caso: Paciente con cáncer de colon avanzado RAS nativo con buena respuesta a la reintroducción del anticuerpo monoclonal anti-EGFR en el tratamiento oncológico.

Autores: Martín Núñez Abad, Miriam Lobo de Mena, Amaya Fernández-Díaz, María José Safont Aguilera

Institución Hospital General Universitario de Valencia

INTRODUCCIÓN

El interés de este caso radica en la eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-EGFR en pacientes con cáncer colorrectal (CCR) avanzado RAS nativo, tras progresión a varias líneas de tratamiento; así como la introducción de la biopsia líquida como herramienta en la ayuda de decisiones en la práctica clínica.

DESCRIPCIÓN

Historia clínica: Mujer de 78 años sin antecedentes médicos ni familiares de interés. Fumadora de 45 años/paquete. Diagnosticada en enero de 2019 de adenocarcinoma (ADC) de colon descendente E-IV (hepáticas múltiples, ganglionares retroperitoneales, ascitis maligna) RAS y BRAF nativos, sin amplificación HER2, sin inestabilidad de microsatélites (MSS).

Tras una buena respuesta inicial a la quimioterapia con FOLFOX-panitumumab; presentó posteriormente progresión de enfermedad a pesar de tratamiento de segunda línea con FOLFIRI-bevacizumab y de tercera línea con trifluridina-tipiracilo (TAS-102). En la tabla 1 se resume la cronología de la historia oncológica.

Exploración física: ECOG 0. Exploración cardiopulmonar y neurológica normal. Abdomen distendido, molesto a la palpación, sin signos de irritación peritoneal ni ascitis a tensión.

Pruebas complementarias:

- TAC: Aumento de lesiones hepáticas y aparición de otras nuevas (imagen 1). Líquido ascítico peritoneal.
- Analítica: Hemoglobina 11.2 g/dL. Hipertransaminasemia G1. CEA 33 µg/L. Resto del hemograma y bioquímica dentro de parámetros normales.
- Biopsia líquida: Se realiza una secuenciación masiva detectándose mutación somática en TP53 y variaciones en el número de copias de MET y EGFR, sin mutaciones en RAS; observándose una fracción de ADN tumoral circulante (ADNtc) de 27.1 ng/µL (imagen 2).

Diagnóstico: ADC colon descendente E-IV (hepáticas y ganglionares) RAS y BRAF nativos, sin amplificación HER2, MSS, en progresión de enfermedad a 3ª línea de tratamiento.

Tratamiento y evolución: Debido a la buena respuesta que la paciente había obtenido en la primera línea con un anti-EGFR, se decide iniciar una 4ª línea con irinotecan asociado a cetuximab. Tras 3 ciclos se observó una respuesta clínica y bioquímica (CEA 24 µg/L), además de una disminución del ADNtc (16.8 ng/ µL); pendiente de reevaluación radiológica.

DISCUSIÓN

Panitumumab y cetuximab son anticuerpos monoclonales que bloquean el lugar de unión del EGFR inhibiendo la señalización intracelular. Ambos están aprobados para su uso en el CCR avanzado en pacientes sin mutación del onco-gen KRAS o NRAS^[1-3]. KRAS/NRAS son protooncogenes frecuentemente mutados en el CCR (~40%). Las mutaciones activadoras en RAS son el principal factor predictivo negativo de eficacia en pacientes que reciben cetuximab y panitumumab. Las mutaciones somáticas en este gen permiten una activación intrínseca de la cascada de señalización dependiente de EGFR, de forma que esta activación es independiente de la expresión de EGFR y, por tanto, no puede inhibirse por anti-EGFR^[4,5]. Varios estudios han demostrado que añadir anti-EGFR al tratamiento de primera línea en CCR no es beneficioso en pacientes con mutaciones en RAS^[6,7], restringiéndose su uso a los enfermos sin mutaciones en RAS^[8]. Recientemente se ha observado que mutaciones de genes como BRAF, PI3K o MET (como en el presente caso) pueden asociarse con mecanismos de resistencia a los anti-EGFR^[1,9]. Actualmente, la biopsia líquida nos permite analizar el onco-gen RAS sin necesidad de rebiopsiar las lesiones tumorales, por lo que se ha convertido en un instrumento de gran utilidad para monitorizar la aparición de mutaciones secundarias, así como la fracción de ADNtc^[10,11] y ayudarnos a decidir cuál es la mejor estrategia terapéutica en cada momento.

Fecha	Historia oncológica	CEA	ADNtc
Enero 2019	Diagnóstico de adenocarcinoma (ADC) colon descendente E-IV (hepáticas múltiples, ganglionares, ascitis maligna) RAS y BRAF nativos, sin amplificación HER2, MSS. Sin polimorfismos DPYD ni UGT1A1. Inicia tratamiento con quimioterapia esquema FOLFOX-panitumumab.	42 µg/L	
Abril 2019	Tras 6 ciclos se objetivó una respuesta parcial radiológica (reducción de lesiones hepáticas y ascitis) y disminución del CEA. Desde el 11º ciclo continuó quimioterapia sin oxaliplatino, manteniendo la respuesta hasta completar 24 ciclos.	6.5 µg/L	
Marzo 2020	Progresión de enfermedad con aparición de nuevas lesiones hepáticas y aumento de CEA, por lo que inició una segunda línea con FOLFIRI-bevacizumab.	12 µg/L	
Julio 2020	Tras 6 ciclos presento progresión a nivel hepático. En biopsia líquida no se detectaron mutaciones de RAS, además de observó una fracción de ADN tumoral circulante (ADNtc) de 1.83 ng/µg. Se inició tercera línea con trifluridina-tipiracilo (TAS-102).	24 µg/L	1.83 g/µL
Septiembre 2020	Tras 3 ciclos de TAS-102 se produjo una progresión clínica y radiológica.	33 µg/L	27.1 g/µL

Tabla 1. Resumen de la historia oncológica.

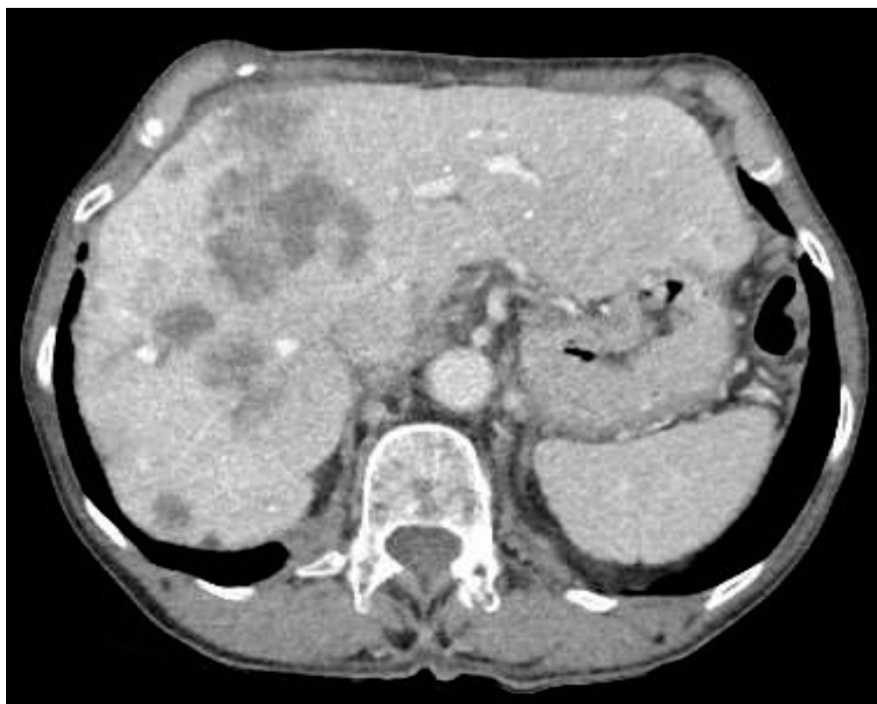


Imagen 1. TC de Septiembre de 2020 (corte hepático) en el que se observa un aumento de las lesiones hepáticas y aparición de otras nuevas.

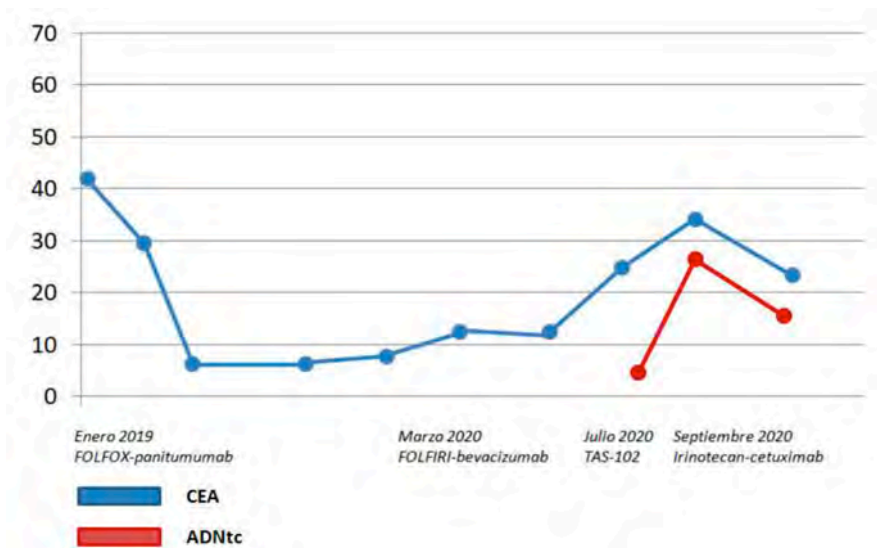


Imagen 2. Monitorización de CEA desde el inicio de la enfermedad y del ADNtc en biopsia líquida desde Julio de 2020.

BIBLIOGRAFÍA

1. Moreira I, Balaguer F. Implicaciones clínicas de la investigación básica Inhibidores del EGFR: ¿qué pacientes se benefician de estos fármacos? *GH CONTINUADA* 2010. Vol. 9 N.º 5, 237.
2. Mendelsohn J, Baselga J. Status of epidermal growth factor receptor antagonists in the biology and treatment of cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:2787-99.
3. Okamoto I. Epidermal growth factor receptor in relation to tumor development: EGFR-targeted anticancer therapy. *Febs J* 2010; 277:309-15.
4. Heinemann V, Stintzing S, Kirchner T. Clinical relevance of EGFR- and KRASstatus in colorectal cancer patients treated with monoclonal antibodies directed against the EGFR. *Cancer Treat Rev* 2009; 35:262-71.
5. Jimeno A, Messersmith WA, Hirsch FR. KRAS mutations and sensitivity to epidermal growth factor receptor inhibitors in colorectal cancer: practical application of patient selection. *J Clin Oncol* 2009; 27:1130-6.
6. Bokemeyer C, Bondarenko I, Makhson A. Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:663-71.
7. Douillard J, Siena S, Cassidy J. Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer: The PRIME trial. *Eur J Cancer* 2009; 7:S6.
8. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ. K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2008; 359:1757-65.
9. Bertotti A, Papp E, Jones S. The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nature* 2015; 526, 263–267.
10. Palmirotta R, Lovero D, Cafforio P. Liquid biopsy of cancer: a multimodal diagnostic tool in clinical oncology. *Therapeutical Advances in Medical Oncology* 2018; 10:175.
11. Vitiello PP. Clinical Practice Use of Liquid Biopsy to Identify RAS/BRAF Mutations in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: A Single Institution Experience. *Cancers* 2019; 11(10): 1504.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 02

Título del caso: Tumor neuroendocrino pancreático funcional. Revisión a raíz de un caso.

Autores: Édgar Villena Maciá, Blanca Riesco Montes, Neus Cuadra Catalá, María Nevado Rodríguez, M^a Carmen Alonso Pérez

Institución Hospital General Universitario de Albacete

INTRODUCCIÓN

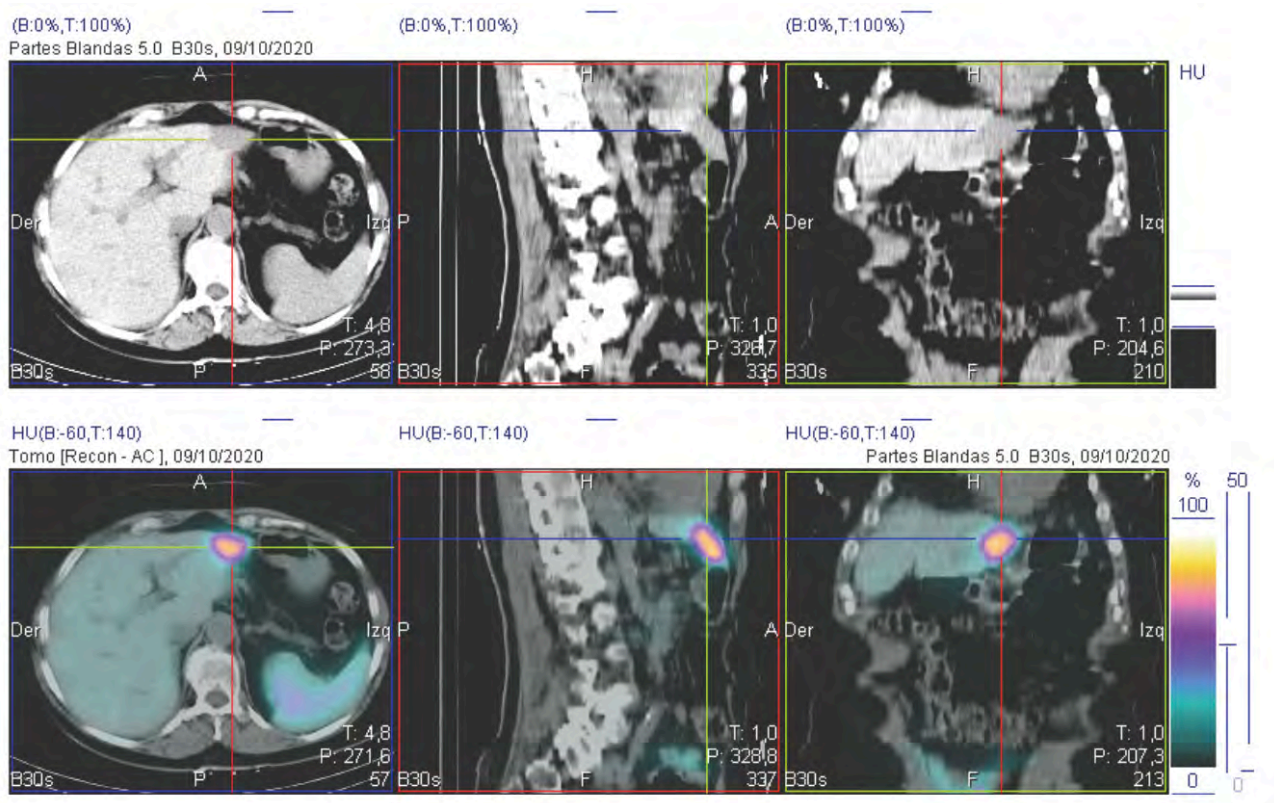
La incidencia de los tumores neuroendocrinos pancreáticos (pNET) en EEUU fue de 5,6 casos por millón de habitantes en 2010, aunque esta cifra podría estar subestimada¹. Podemos distinguir entre tumores no funcionales (70-90%) y funcionales (10-30%). El VIPoma es un tumor neuroendocrino pancreático funcional poco frecuente, secretor de péptido intestinal vasoactivo (VIP), responsable del síndrome de Verner-Morrison (diarrea acuosa, hipopotasemia y aclorhidria). Si se diagnostica en estadio inicial y resecable, la cirugía puede ser curativa, de ahí la importancia de hacer un diagnóstico temprano.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 65 años, con los siguientes antecedentes: diabética (antidiabéticos orales), discopatía lumbar (oxicodona/naloxona) y epilepsia (levetiracetam). Inicia estudio en medicina interna por pérdida de más de 10kg de peso en los dos últimos años y diarrea acuosa de cuatro meses de evolución. A la exploración física, no hay hallazgos de interés. Tras la realización de una ecografía abdominal, un TAC toraco-abdomino-pélvico con contraste y un TAC con contraste dinámico, se llega al diagnóstico de una lesión en cabeza pancreática de 4 cm, junto con 15 lesiones hepáticas bilaterales (las mayores de 4 cm en lóbulo hepático derecho y 3cm en el izquierdo) y adenopatías locorregionales. En la ecoendoscopia, la lesión pancreática infiltra la vena porta y la pared duodenal. La PAAF pancreática es compatible con tumor neuroendocrino, cromogranina y sinaptofisina positivo. Una biopsia hepática confirma metástasis de tumor neuroendocrino bien diferenciado G3 con Ki67 25%. El TNM sería T3N1M1a. Analíticamente, destaca la elevación de cromogranina A, enolasa neuroespecífica y polipéptido pancreático, CEA y CA 19.9. Una gammagrafía octreoscan muestra sobreexpresión de receptores de somatostatina en páncreas e hígado. Finalmente, tras descartar cirugía, se inicia 1ª línea con capecitabina-temodal. En los controles posteriores, persiste la diarrea y la hipopotasemia secundaria, por lo que se inicia tratamiento con análogos de la somatostatina, con mejoría. Posteriormente, se obtiene el resultado del VIP (>100), que confirma el diagnóstico de VIPoma. En el último TAC de control tras el 11º ciclo, las lesiones hepáticas son más visibles, algunas de ellas de mayor tamaño, sin más cambios. Se solicita un gammagrafía octreoscan para eventual terapia con radioisótopos de receptores peptídicos, que muestra sobreexpresión de receptores de somatostatina a nivel pancreático y hepático. Ante ausencia de progresión clara, se decide continuar con el tratamiento, con vigilancia estrecha.

DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial de diarrea crónica incluye causas motoras, osmóticas, secretoras o inflamatorias². Dentro de las motoras, habría que descartar la neuropatía autonómica diabética o el hipertiroidismo. Otras causas son los síndromes de malabsorción, el síndrome carcinoide (poco probable al no presentar clínica como flushing), el carcinoma medular de tiroides, la insuficiencia suprarrenal, la colitis microscópica o la pelagra. El hecho de ser una diarrea acuosa hace menos probable la malabsorción de grasas, como la pancreatitis, la hepatitis colestásica, la celiaquía o el somatostatinoma, así como los mecanismos inflamatorios, que cursarían con heces sanguinolentas como enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa, pólipos colónicos o causas infecciosas. El gastrinoma se asocia a dolor abdominal o reflujo gastroesofágico y el síndrome de intestino irritable sería un diagnóstico de exclusión tras descartar otras causas.



BIBLIOGRAFÍA

1. Fraenkel, M., Kim, M. K., Faggiano, A., & Valk, G. D. (2012). Epidemiology of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *Best practice & research. Clinical gastroenterology*, 26(6), 691–703. <https://doi.org/10.1016/j.bpg.2013.01.002>
2. Grupo científico DTM (2015). *New Green Book*. Madrid, España. Marban.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 03

Título del caso: Paciente con cáncer de páncreas metastásico ¿Hay cabida para la Inmunoterapia?

Autores: José Antonio López López, Irene López Martínez, Natalia Luque Caro.

Institución Hospital Universitario de Jaén

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas metastásico es uno de los tumores con peor tasa de supervivencia actualmente. La quimioterapia sigue siendo la principal arma terapéutica en este estadio, pero el arsenal terapéutico es reducido y las incorporaciones en los últimos años han sido escasas. Pese al positivo impacto que ha supuesto la llegada de la inmunoterapia a otro tipo de tumores, desgraciadamente en cáncer de páncreas no se han reproducido estos resultados.

Sin embargo, sí estaría indicada en aquellos tumores de páncreas con inestabilidad de microsatélites. Presentamos un caso que ejemplifica esta nueva posibilidad de tratamiento.

DESCRIPCIÓN

-ANAMNESIS: Mujer de 47 años, sin antecedentes reseñables, que acude a urgencias por ictericia en Enero de 2019. Se realiza TC urgente, apreciándose masa en cabeza pancreática y dilatación de vía biliar. Se realiza CPRE (colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) con colocación de prótesis biliar. Se presenta el caso en comité de Tumores y se realiza duodenopancreatectomía cefálica (DPC) en Febrero de 2019. Se deriva a Oncología para valorar adyuvancia.

-EXPLORACIÓN: Normal -P. COMPLEMENTARIAS -Analítica: sin alteraciones. Ca 19.9 normal. -TC: (Enero 19) masa en cabeza pancreática con extensión hacia duodeno. Contacta, sin infiltrar, vena porta y mesentérica superior en menos de 180°. Adenopatías regionales portocavas y celiacas. Vía biliar dilatada.

-DIAGNÓSTICO Adenocarcinoma de cabeza de páncreas pT2N2 (G2, ILV+, Perineural+, 15+/31 ganglios, márgenes libres).

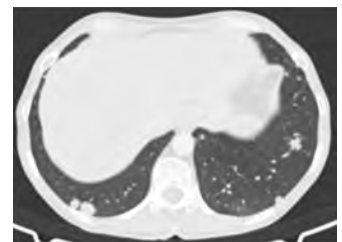
-EVOLUCIÓN El TC postquirúrgico constata metástasis pulmonares, por lo que inicia 1ª línea de quimioterapia paliativa esquema FOLFIRINOX en abril 2019. Igualmente, se solicita panel de genes, incluyendo BRCA, sin presentar mutaciones. Tras 3 meses de tratamiento presenta respuesta completa radiológica. En Agosto de 2018, tras reacción de hipersensibilidad a oxaliplatino, continúa FOLFIRI manteniendo respuesta. En Febrero de 2020, presenta progresión pulmonar e inicia Nabpaclitaxel-gemcitabina. Se confirma progresión a nivel pulmonar y ganglionar 5 meses después.

Ante el agotamiento de opciones de tratamiento estándar, se solicita mutación en NTRK (negativa) así como la determinación de inestabilidad de microsatélites apreciándose pérdida de expresión de MLH-1 y PMS-2. Dado los resultados, se concede Pembrolizumab (uso compasivo) en Julio 2020. Actualmente, sigue dicho tratamiento con excelente tolerancia, tras constatar beneficio clínico y estabilización de enfermedad radiológica.

DISCUSIÓN

El abordaje del cáncer de páncreas supone un reto dado la fragilidad de los pacientes, las limitadas opciones de tratamiento y el mal pronóstico esperado. Aunque el porcentaje estimado de tumores de páncreas con inestabilidad de microsatélites es inferior al 1%, no debemos rendirnos en solicitar estas determinaciones ya que pueden derivar en nuevas opciones terapéuticas para beneficio de nuestros pacientes. El estudio fase II (Keynote-158) que empleaba Pembrolizumab en pacientes que presentaban tumores con alta inestabilidad de microsatélites (entre los que se encontraba el cáncer de páncreas) reportó una tasa de respuesta del 34,3% y una mediana de supervivencia libre de progresión de 4.1 meses. En el caso de nuestra paciente, esta opción le ha permitido recuperar calidad de vida y seguir sumando meses de supervivencia, siendo la global actual de 22 meses.

JULIO 2020



OCTUBRE 2020



BIBLIOGRAFÍA

Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020;38(1):1-10. doi:10.1200/JCO.19.02105.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 04

Título del caso: Metástasis inusual en adenocarcinoma del tercio inferior de esófago.

Autores: Mònica Aguiló Domingo, Jordi Alfaro Gamero, Aleydis Pisa Gatell, Remei Blanco Guerrero, Emma Dotor Navarro

Institución Consorci Sanitari de Terrassa

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de esófago habitualmente metastatiza en ganglios linfáticos, a nivel pulmonar, hepático y peritoneal. La presentación en otras localizaciones, es inusual, por lo que a continuación se expone un caso con metástasis muscular.

DESCRIPCIÓN

Hombre de 45 años, exfumador desde los 35 años. No enolismo. Antecedentes de hipertensión arterial, síndrome de apnea obstructiva del sueño y funduplicatura de Nissen. Diagnosticado de adenocarcinoma infiltrante pobremente diferenciado del tercio inferior de esófago T3N1 por ecoendoscopia en 2016.

Recibió quimioterapia con carboplatino y paclitaxel y radioterapia con intención preoperatoria (esquema CROSS). En enero de 2017 se realiza esofagectomía transhiatal con histología compatible con adenocarcinoma mucinoso grado 3, asociado a esófago de Barret, localizado en esófago distal; ypT3 N2 (5/9), con extensión extracapsular. En setiembre de 2018, es valorado por clínica de dolor persistente en zona glútea izquierda con dificultad para la sedestación, sin antecedente de traumatismo. En la exploración destaca masa palpable de 2 cm a zona glútea izquierda interna. Se realizó ecografía de partes blandas objetivándose masa hipoecoica de márgenes irregulares de 3 cm inespecífica.

Resonancia magnética que objetivó lesión focal sólida nodular en músculo glúteo mayor izquierdo de 23 mm de márgenes espiculados. Ecografía con punción compatible con infiltración por adenocarcinoma (imagen 1). Perfil inmunohistoquímico compatible con la neoplasia primaria conocida. Células tumorales positivas para citoqueratinas AE1/AE3, citoqueratina 7 (imagen 2), focalmente positiva en CDX-2 y citoqueratina 20 negativa (imagen 3).

Se solicita PET/TAC para estudio de extensión previo a decisión terapéutica que muestra nódulos pulmonares hipermetabólicos sugestivos de metástasis, adenopatía hipermetabólica en el hilio pulmonar derecho de origen tumoral y lesión hipermetabólica en el glúteo izquierdo, que se corresponde con la lesión metastásica conocida (imagen 4).

DISCUSIÓN

Continuación de descripción del caso: Se valora como recidiva pulmonar, ganglionar hiliar y a nivel glúteo izquierdo y se propone quimioterapia paliativa esquema docetaxel, cisplatino y capecitabina que inicia en octubre de 2018; presentando buena evolución clínica con desaparición del dolor en región glútea tras primer ciclo. Presenta respuesta objetiva por PET/TC post 3 y 6 ciclos y se suspende el tratamiento por toxicidad ungueal, neurológica y constitucional. En octubre de 2019, presenta reaparición del dolor y tumoración palpable a nivel de la región glútea izquierda. Se realiza PET/TAC (imagen 5) que objetiva progresión pulmonar, ganglionar hiliomediastínica y se vuelve a visualizar la metástasis glútea conocida. Se propone de nuevo quimioterapia paliativa con docetaxel, cisplatino y capecitabina, precisando ajuste de dosis por toxicidad en 3º ciclo. Finaliza la quimioterapia en el 6º ciclo por toxicidad acumulada y de acuerdo con el paciente, manteniendo respuesta por PET/TAC en abril de 2020. En PET/TAC de setiembre de 2020 se objetiva progresión adenopática hilio-mediastínica (posiblemente también infraclavicular izquierda) y metastásica pulmonar con clínica de tos persistente de 3 semanas de evolución, por lo que se propone de nuevo quimioterapia paliativa con docetaxel, cisplatino y capecitabina. Actualmente en curso de 3º ciclo (11/2020), presentando respuesta clínica tras 2 ciclos.

Discusión: En el momento del diagnóstico de recidiva se decidió inicio de quimioterapia paliativa con triple terapia con el objetivo de conseguir mejor tasa de respuesta, mayor supervivencia libre de progresión y supervivencia global. Ante la recidiva clínica y radiológica que se ha repetido de forma anual, se decidió realizar el mismo esquema de quimioterapia paliativa (docetaxel, cisplatino y capecitabina) dada la buena respuesta y con buena tolerancia, a pesar de ajustar la dosis por toxicidad.

METÁSTASIS INUSUAL EN ADENOCARCINOMA DEL TERCIO INFERIOR DE ESÓFAGO.

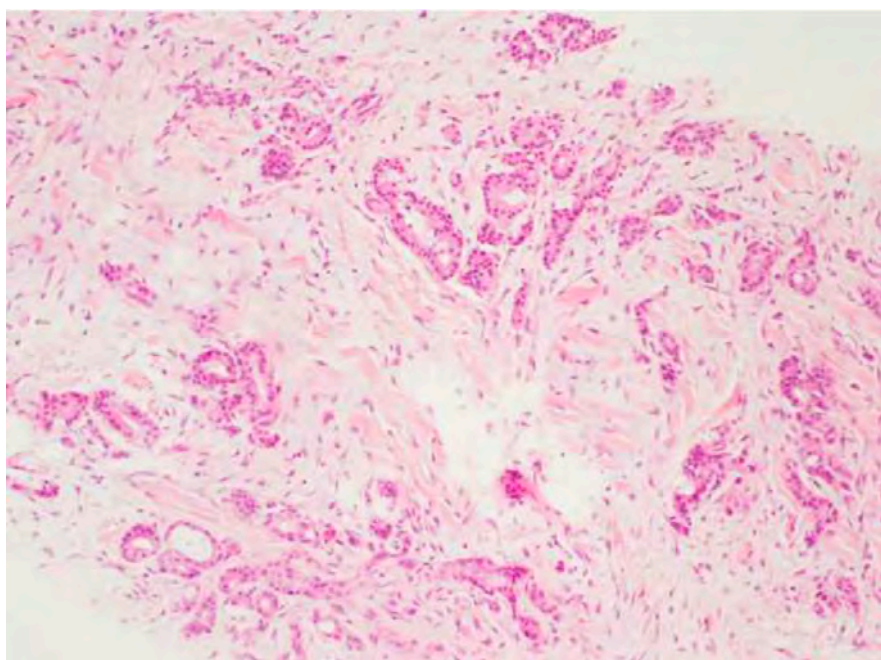


Imagen 1: Infiltración por adenocarcinoma en biopsia de músculo glúteo con tinción hematoxilina- eosina.

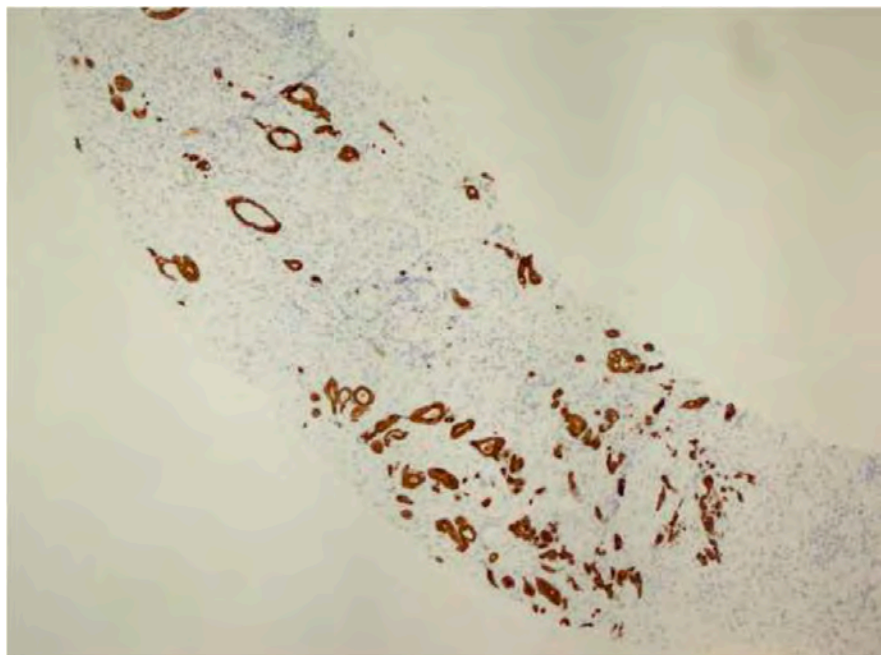


Imagen 2: Biopsia muscular con inmunohistoquímica positiva para citoqueratina 7.

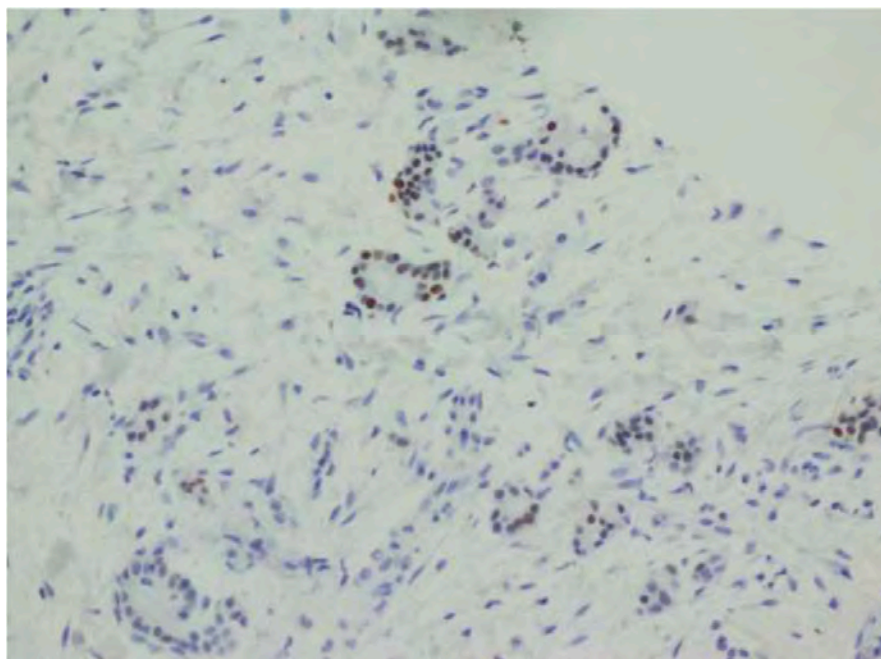


Imagen 3: Biopsia muscular con inmunohistoquímica negativa para citoqueratina 20.

Imagen 4: PET TAC 2018.

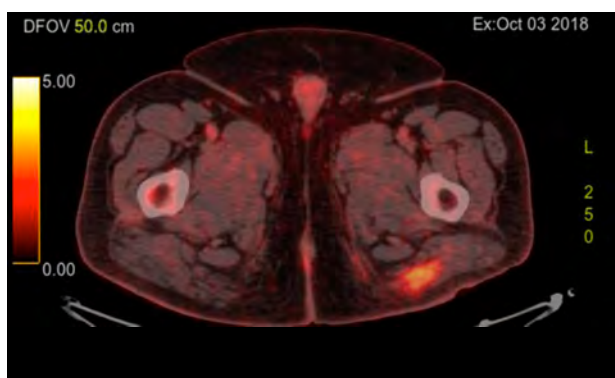
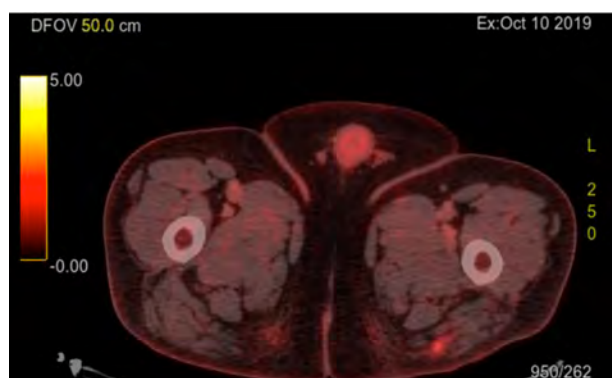


Imagen 5: PET TAC 2019.



BIBLIOGRAFÍA

- F. Lordick, C. Mariette, K. Haustermans, R. Obermannová, D. Arnold, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up.
- P. van Hagen, M.C.C.M. Hulshof, J.J.B. van Lanschot.

Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer. N Engl J Med 2012;366:2074-84. - Jaffer A. Ajani, Vladimir M. Moiseyenko, Sergei Tjulandin, Alejandro Majlis, Manuel Constenla, Corrado Boni, Adriano Rodrigues, Miguel Fodor, Yee Chao, Edouard Voznyi, Cindy Marabotti, and Eric Van Cutsem. Clinical Benefit With Docetaxel Plus Fluorouracil and Cisplatin Compared With Cisplatin and Fluorouracil in a Phase III Trial of Advanced Gastric or Gastroesophageal Adenocarcinoma: The V-325 Study Group.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 05

Título del caso: Hipermetilación del promotor de MLH1 como causa de cáncer colorrectal no polipósico hereditario.

Autores: Aida Bujosa Rodríguez, Consol López Sanmartín, Adriana Lasa Laborda, Marta Pineda Riu, Teresa Ramón y Cajal Asensio

Institución Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ICO – IDIBELL, l'Hospitalet de Llobregat.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Lynch (SL) es el síndrome hereditario de cáncer colorrectal (CCR) más frecuente (2-3%). Se produce por una mutación germinal en los genes de reparación de los errores de apareamiento del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), globalmente denominados genes MMR ("mismatch repair"). La inactivación somática del gen mutado germinalmente puede desencadenar el desarrollo de tumores, caracterizados por la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI) y pérdida de expresión de las proteínas reparadoras. La mayoría de los casos de CCR con MSI son esporádicos y se producen como consecuencia de la inactivación somática bialélica de los genes MMR, pero el 10-20% corresponderá a individuos con SL.⁽¹⁾ El mecanismo más habitual de inactivación somática de los genes MMR en CCR es la metilación del promotor de MLH1, que es un cambio epigenético, e implica el silenciamiento de la transcripción del gen. Tanto la presencia de la mutación V600E en el exón 15 en BRAF como la hipermetilación del promotor de MLH1 orientan hacia el origen esporádico de la MSI, pero existen algunos casos excepcionales en los que la hipermetilación puede ser de origen germinal.^(2,3)

DESCRIPCIÓN

Mujer de 46 años, sana, con antecedentes oncológicos familiares de 1º y 2º grado de ovario por rama materna (Ver imagen adjunta). A raíz de la alteración del ritmo deposicional, se realiza una colonoscopia que objetiva una tumoración a nivel de la válvula íleo-cecal con biopsia compatible con adenocarcinoma infiltrante.

Se completa el estudio de extensión, que es negativo, y es intervenida mediante hemicolectomía derecha, confirmándose la presencia de un adenocarcinoma de alto grado con células en anillo de sello e infiltración de la submucosa y la muscular (T2), sin diseminación ganglionar (0/20), estadio II. Al completar el estudio inmunohistoquímico, se objetiva la pérdida de expresión de mlh1/pms2 y MSI.

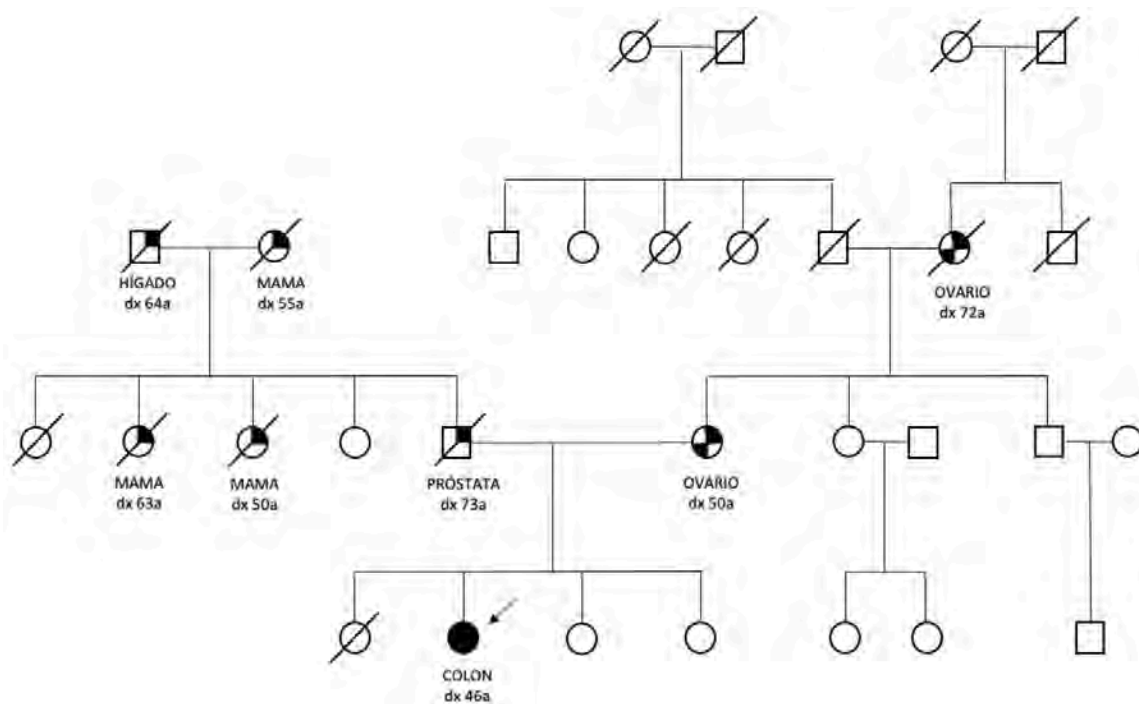
Posteriormente, se realiza el estudio de BRAF (negativo) y el estudio de metilación mediante PCR (positiva). Se orienta el origen tumoral hacia una causa esporádica y descarta la indicación del estudio germinal de MLH1. En una colonoscopia de control a los dos años, se evidencia un nuevo adenoma túbulo-veloso con displasia de alto grado, que es nuevamente estudiado con resultados similares y metilación positiva.

Ante estos resultados en dos lesiones metacrónicas, se procede al estudio de metilación del promotor de MLH1 a nivel germinal, que confirma finalmente su origen constitucional. Posteriormente, se completa el estudio en familiares de 1º grado, confirmando la procedencia materna del patrón de hipermetilación. A los 4 años de la primera neoplasia, la paciente es diagnosticada de mieloma múltiple.

DISCUSIÓN

La hipermetilación del promotor de MLH1 es uno de los mecanismos causales de la MSI presente en el 15% de los CCR esporádicos. Sin embargo, su presencia es insuficiente para excluir el SL, especialmente a edades jóvenes o tumores múltiples.^(4,5) Como ocurre con nuestra paciente, aunque infrecuente, el fenómeno de epimutación de MLH1 constitucional ha sido descrito recientemente en la literatura. Se recomienda el estudio exhaustivo de estos casos con el objetivo de identificar la presencia de variantes genéticas en cis, confirmar el impacto de la metilación en la expresión del gen y el estudio de familiares de 1º grado. Hay que tener en cuenta que el patrón de herencia no siempre es mendeliano (las epimutaciones pueden ser reversibles durante la meiosis) y a menudo se asocia cierto grado de mosaicismo, que aumenta la posibilidad de falsos negativos.^(6,7) En conclusión, estamos ante un caso inusual de cáncer de colon hereditario asociado a una hipermetilación constitucional del promotor de MLH1 heredada por vía materna. El caso pone de manifiesto la necesidad de interpretar con cautela los resultados de determinaciones de cribado del SL en los pacientes diagnosticados de CCR en seguimiento.

Imagen: Árbol familiar.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ruth V et al. (SEOM). *Cáncer Hereditario [Internet]*. Seom. 2019.
2. Valle L, Carbonell P, Fernandez V, Dotor AM, Sanz M, Benitez J, et al. MLH1 germline epimutations in selected patients with early-onset non-polyposis colorectal cancer. *Clin Genet*. 2007;71(3):232–7.
3. Hitchins MP. Finding the needle in a haystack: identification of cases of Lynch syndrome with MLH1 epimutation. *Fam Cancer*. 2016;15(3):413–22.
4. Kientz C, Prieur F, Clemenson A, Joly MO, Stachowicz ML, Auclair J, et al. MLH1 promoter hypermethylation: are you absolutely sure about the absence of MLH1 germline mutation? About a new case. *Fam Cancer [Internet]*. 2020;19(1):11–4. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10689-019-00151-7>.
5. Yokoyama T, Takehara K, Sugimoto N, Kaneko K, Fujimoto E, Okazawa-Sakai M, et al. Lynch syndrome associated endometrial carcinoma with MLH1 germline mutation and MLH1 promoter hypermethylation: A case report and literature review. *BMC Cancer*. 2018;18(1):4–7.
6. Hitchins MP, Ward RL. Constitutional (germline) MLH1 epimutation as an aetiological mechanism for hereditary non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet*. 2009;46(12):793–802.
7. Dámaso E, Castillejo A, Arias M del M, Canet-Hermida J, Navarro M, del Valle J, et al. Primary constitutional MLH1 epimutations: a focal epigenetic event. *Br J Cancer [Internet]*. 2018;119(8):978–87. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41416-018-0019-8>

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 06

Título del caso: Hipermetilación del promotor de MLH1 como causa de cáncer colorrectal no polipósico hereditario.

Autores: Aida Bujosa Rodríguez, Consol López Sanmartín, Adriana Lasa Laborda, Marta Pineda Riu, Teresa Ramón y Cajal Asensio

Institución Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona; ICO – IDIBELL, l'Hospitalet de Llobregat.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Lynch (SL) es el síndrome hereditario de cáncer colorrectal (CCR) más frecuente (2-3%). Se produce por una mutación germinal en los genes de reparación de los errores de apareamiento del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), globalmente denominados genes MMR ("mismatch repair"). La inactivación somática del gen mutado germinalmente puede desencadenar el desarrollo de tumores, caracterizados por la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI) y pérdida de expresión de las proteínas reparadoras. La mayoría de los casos de CCR con MSI son esporádicos y se producen como consecuencia de la inactivación somática bialélica de los genes MMR, pero el 10-20% corresponderá a individuos con SL.⁽¹⁾ El mecanismo más habitual de inactivación somática de los genes MMR en CCR es la metilación del promotor de MLH1, que es un cambio epigenético, e implica el silenciamiento de la transcripción del gen. Tanto la presencia de la mutación V600E en el exón 15 en BRAF como la hipermetilación del promotor de MLH1 orientan hacia el origen esporádico de la MSI, pero existen algunos casos excepcionales en los que la hipermetilación puede ser de origen germinal.^(2,3)

DESCRIPCIÓN

Mujer de 46 años, sana, con antecedentes oncológicos familiares de 1º y 2º grado de ovario por rama materna (Ver imagen adjunta). A raíz de la alteración del ritmo deposicional, se realiza una colonoscopia que objetiva una tumoración a nivel de la válvula íleo-cecal con biopsia compatible con adenocarcinoma infiltrante.

Se completa el estudio de extensión, que es negativo, y es intervenida mediante hemicolectomía derecha, confirmándose la presencia de un adenocarcinoma de alto grado con células en anillo de sello e infiltración de la submucosa y la muscular (T2), sin diseminación ganglionar (0/20), estadio II. Al completar el estudio inmunohistoquímico, se objetiva la pérdida de expresión de mlh1/pms2 y MSI.

Posteriormente, se realiza el estudio de BRAF (negativo) y el estudio de metilación mediante PCR (positiva). Se orienta el origen tumoral hacia una causa esporádica y descarta la indicación del estudio germinal de MLH1. En una colonoscopia de control a los dos años, se evidencia un nuevo adenoma túbulo-veloso con displasia de alto grado, que es nuevamente estudiado con resultados similares y metilación positiva.

Ante estos resultados en dos lesiones metacrónicas, se procede al estudio de metilación del promotor de MLH1 a nivel germinal, que confirma finalmente su origen constitucional. Posteriormente, se completa el estudio en familiares de 1° grado, confirmando la procedencia materna del patrón de hipermetilación. A los 4 años de la primera neoplasia, la paciente es diagnosticada de mieloma múltiple.

DISCUSIÓN

La hipermetilación del promotor de MLH1 es uno de los mecanismos causales de la MSI presente en el 15% de los CCR esporádicos. Sin embargo, su presencia es insuficiente para excluir el SL, especialmente a edades jóvenes o tumores múltiples.^(4,5) Como ocurre con nuestra paciente, aunque infrecuente, el fenómeno de epimutación de MLH1 constitucional ha sido descrito recientemente en la literatura. Se recomienda el estudio exhaustivo de estos casos con el objetivo de identificar la presencia de variantes genéticas en cis, confirmar el impacto de la metilación en la expresión del gen y el estudio de familiares de 1° grado. Hay que tener en cuenta que el patrón de herencia no siempre es mendeliano (las epimutaciones pueden ser reversibles durante la meiosis) y a menudo se asocia cierto grado de mosaicismo, que aumenta la posibilidad de falsos negativos.^(6,7) En conclusión, estamos ante un caso inusual de cáncer de colon hereditario asociado a una hipermetilación constitucional del promotor de MLH1 heredada por vía materna. El caso pone de manifiesto la necesidad de interpretar con cautela los resultados de determinaciones de cribado del SL en los pacientes diagnosticados de CCR en seguimiento.

TABLAS Y GRÁFICOS

Gráfico 1: Evolución de los marcadores tumorales (MT) desde el inicio de tratamiento con Encorafenib y Cetuximab. Se objetiva un descenso marcado de los MT hasta su negativización desde la introducción del tratamiento (junio de 2020); CEA (eje secundario, derecha) y Ca 19.9 (eje principal, izquierda), ambos en U/ml.

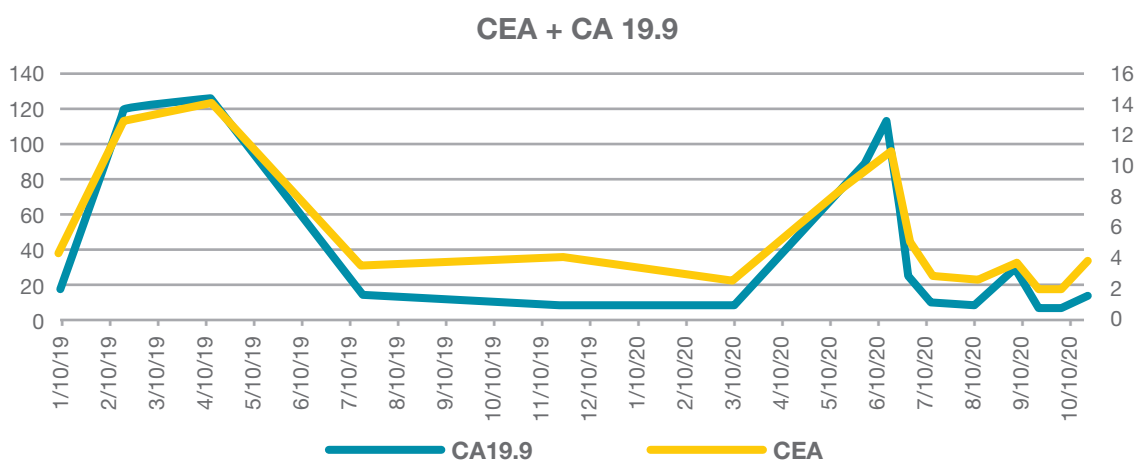


Tabla 1: Comparación de algunos de los estudios basados en tratamientos anti-diana o inmunoterapia (nuevas dianas moleculares) que han demostrado mayor beneficio en el CCR avanzado y que actualmente pueden considerarse como una alternativa a los tratamientos estándar.

	HER-2	BRAF	PD-L1
NOMBRE DEL ESTUDIO	HERACLES-A (Fase II) ⁴	BEACON (Fase III) ¹⁻²	KEYNOTE 177 (Fase III) ⁵
AÑO	2016	2019	2020
SUBTIPO TUMORAL	ERBB2 (Her-2) amplificado	Mutación de BRAF V600E	Alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H)
TIPO DE TRATAMIENTO	Trastuzumab + Lapatinib (Pacientes refractarios a tratamiento estándar)	Encorafenib, Binimetinib, Cetuximab (grupo triplete) vs Encorafenib, Cetuximab (grupo doblete) vs tratamiento estándar (grupo control) en > 2L.	Pembrolizumab vs Tratamiento estándar, 1L de tratamiento.
RESULTADOS	SLP; media 4.7 meses; 95% CI 3.7–6.1. SG; 10.0 meses; 95% CI 7.9–15.8	SG (grupo triplete); 9 vs 5,4 mese; HR 0,52; 95% CI 0,39-0,70; P<0,001. SG (grupo doblete); 8,4 meses; HR 0,60; 95% CI 0,45-0,79; P<0,001.	SLP; media de 16.5 vs 8.2 meses; HR 0.60; 95% CI, 0.45-0.80; P=0.0002. SG todavía no reportada.

IMÁGENES

Imagen 1: Respuesta de las metástasis pulmonares tras 6 meses de tratamiento (Encorafenib y Cetuximab). Comparación de diferentes cortes del TAC toraco-abdominal del 03/06/20 y 12/09/20, señaladas mediante flechas la lesiones con mayor respuesta, se objetiva incluso la respuesta completa en algunas de ellas.

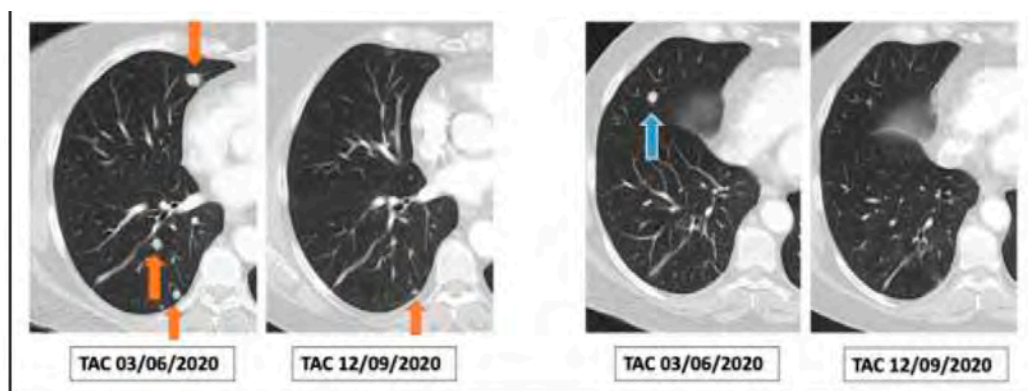
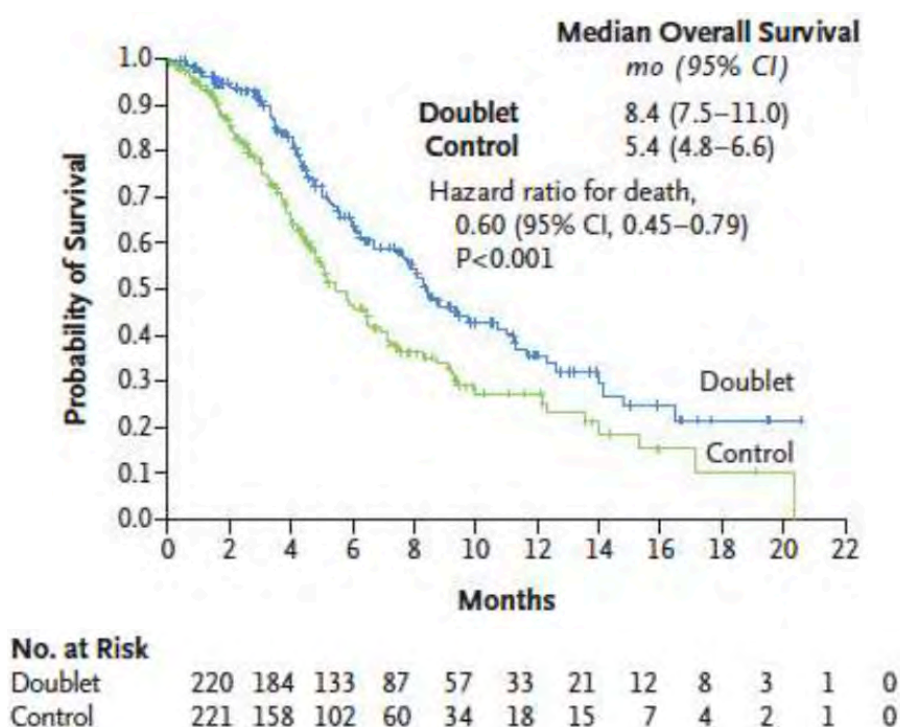


Imagen 2: Análisis de supervivencia global (SG) del estudio BEACON en el subgrupo de pacientes en tratamiento con el doblete (Encorafenib + Cetuximab) vs. control. Se objetiva un aumento significativo de la supervivencia global a favor del grupo tratado con el doblete frente al grupo control (8,4 meses vs. 5,4 meses), con una HR de 0,60 IC 95% (0,45-0,79) y $p < 0,001$.

* Adaptado de; Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. Scott Kopetz, M.D., Ph.D., Axel Grothey, M.D., Rona Yaeger, M.D., et al. *N Engl J Med* 2019; 381:1632-1643



BIBLIOGRAFÍA

1. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. Scott Kopetz, M.D., Ph.D., Axel Grothey, M.D., Rona Yaeger, M.D., et al. *N Engl J Med* 2019; 381:1632-1643, DOI: 0.1056/NEJMoa1908075.
2. Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). Scott Kopetz, Axel Grothey, Eric Van Cutsem, et al. *Journal of Clinical Oncology* 38, no. 4_suppl (February 01, 2020) 8-8. DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.8
3. Christophe Massard, Stefan Michiels, Charles Ferte, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. *Cancer Discov* June 1 2017 (7) (6) 586-595; DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1396
4. Silvia Ghezzi, Cosimo Martino, Katia Bencardino, et al. Long-term Clinical Outcome of Trastuzumab and Lapatinib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 2020, ISSN 1533-0028. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.06.009>.
5. Thierry Andre, Kai-Keen Shiu, Tae Won Kim, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:18_suppl, LBA4-LBA4

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 07

Título del caso: Tumor Pseudopapilar sólido de páncreas (Tumor de Frantz): manejo diagnóstico y terapéutico. A propósito de dos casos.

Autores: Elisa Mañas Mora, Maria Sánchez Camarasalta, Alberto Rafael Sevillano Tripero, Miriam Esther Pérez García, Beatriz González Astorga

Institución Hospital Clínico Universitario San Cecilio de Granada

INTRODUCCIÓN

El tumor sólido pseudopapilar de páncreas o tumor de Frantz, es una enfermedad rara descrita por primera vez en 1959 por el patólogo Virginia K. Frantz. Constituye <1% de todos los tumores del páncreas. Su etiología es aún incierta, y suele presentarse en mujeres jóvenes entre 18 y 35 años, con una relación hombre-mujer de 1:9. La manifestación clínica suele ser una masa abdominal de crecimiento lento que puede o no acompañarse de dolor abdominal. Aunque es de bajo potencial maligno, algunos casos pueden ser localmente agresivos e infiltrativos, produciendo metástasis en hígado, pulmón y piel. La resección quirúrgica es el tratamiento de elección, y su pronóstico es excelente, con una tasa de supervivencia a los 5 años del 94-97%.

DESCRIPCIÓN

ANTECEDENTES: sin antecedentes de interés. **ENFERMEDAD ACTUAL:** PACIENTE1: Mujer, 33 años, dolor abdominal persistente, cólicos y espasmos. Es estudiada en digestivo diagnosticándose de síndrome colon irritable, dispepsia y anemia ferropénica. En centro privado RMN abdominal que observa masa en cabeza páncreas compatible con tumor pseudopapilar sólido, no metastásico. PACIENTE2: Varón, 40 años en decúbito nota sensación de distensión abdominal. Se realiza ecografía y TC abdominal que describe neoplasia en cola pancreática con calcificaciones periféricas y realce tras contraste. **EXPLORACIÓN:** Palpación de masa abdominal en el varón, no en la mujer. Resto de exploración anodina.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: PACIENTE 1: anemia ferropénica de 9.6 g/l. RMN abdominal: lesión en cabeza páncreas de 9x7x6cm, que capta contraste. No existen lesiones metastásicas. PACIENTE 2: Marcadores tumorales Ca19.9 y CEA normales. Ecografía y TC abdominal: masa abdominal de 12x13x8cm, con calcificaciones periféricas y realce tras contraste, en cola de páncreas, comprometiendo vena esplénica.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: adenoma seroso microquístico, las neoplasias quísticas mucinosas, tumores de islotes celulares, pancreatoblastomas, carcinomas células acinares, hemangioma vascular «tumorlike» y pseudoquistes hemorrágicos calcificados.

TRATAMIENTO: Ambos pacientes tenían neoplasia pancreática sin afectación metastásica. Como primera opción fueron a cirugía: Paciente 1: duodenopancreatectomía cefálica. PACIENTE 2: exéresis tumoral + pancreatectomía distal + esplenectomía. Se estadificaron pT3N0M0, bien diferenciados, con ausencia de invasión vascular o perineural. Estos tumores resecados y sin signos histológicos de agresividad son bajo grado y rara diseminación metastásica, no precisando tratamiento adyuvante. Se continuó con revisiones, TC abdominal y analítica cada 6 meses, sin signos de recidiva ni progresión tumoral hasta ahora en ninguno (ILP paciente 1: 2 meses, ILP paciente 2: 2 años).

DISCUSIÓN

El tumor sólido pseudopapilar o tumor de Frantz es una lesión pancreática infrecuente, formada por áreas sólidas, pseudoquistes y pseudopapilas, intercaladas con zonas de necrosis y hemorragias⁽¹⁾. Esta neoplasia tiene crecimiento lento con curso indolente, aunque se ha descrito en algunos pacientes, como es el caso de nuestra paciente 1, dolor abdominal o masa palpable en epigastrio – mesogastrio (paciente 2) que puede estar acompañado de síntomas o signos obstructivos biliares o duodenales en el 4% de los casos, secundario al gran tamaño que pueden alcanzar para el momento del diagnóstico^(2,3). En el caso presentado, al tener ambos pacientes enfermedad localizada (pT3pN0M0), se sometieron a cirugía radical, ya que el tratamiento, tanto de la patología primaria como de su diseminación y recurrencia del tumor, es la resección completa, preservando la mayor cantidad de tejido pancreático que sea posible^(4,5). La pancreatectomía distal con o sin preservación esplénica se puede realizar para los tumores en el tronco o la cola del páncreas, y la pancreatoduodenectomía del páncreas para los tumores de la cabeza del páncreas⁽⁶⁾. El pronóstico es muy bueno y la supervivencia a los 5 años es del 94-97%^(7,8). En más del 90% de los casos son tratados solo con cirugía, no precisando de tratamiento adyuvante. En el caso de que nuestros pacientes hubieran sido metastásicos existe el consenso general de que estos tumores deben de ser resecados ya que a diferencia de otras neoplasias de páncreas la supervivencia en algunos de estos pacientes es de más de 10 años después de la cirugía, con rangos que van desde los 6 meses hasta más de 17 años, si bien es cierto que su comportamiento incierto precisa de seguimiento, tal y como se está haciendo en nuestro centro^(9,10).

IMAGEN 1. RMN ABDOMINAL DE LA PACIENTE 1.

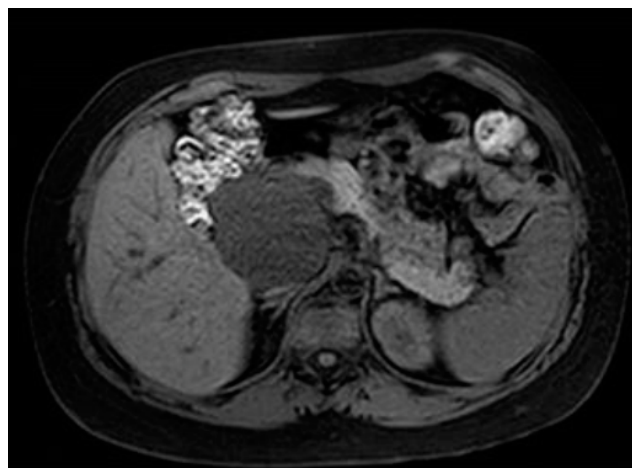
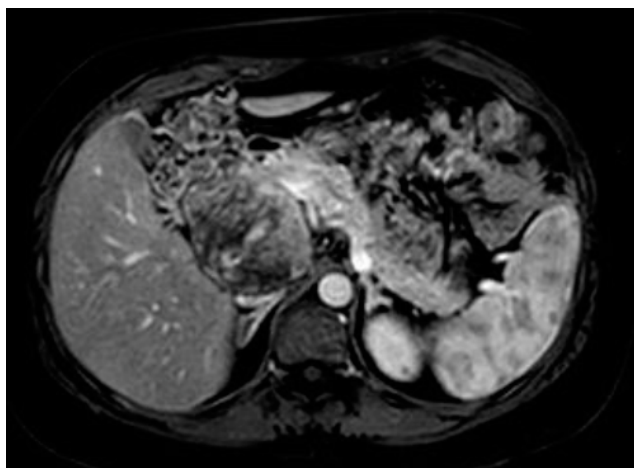


IMAGEN 2. TC ABDOMINAL Y ECOGRAFÍA PACIENTE 2.



BIBLIOGRAFÍA

1. Frantz VK. Tumors of the pancreas. In: Rosai J, Sorbin L, eds. *Atlas of Tumor Pathology, Section VII, fasc. 27 and 28*. Washington, DC: Armed Forces Institute of Pathology, 1959: 32-33.
2. Mao C, Guvendi M, et al. Papillary Cistic and solid tumors of the páncreas: a pancreatic embryonic tumor? Studies of three cases and cumulative review of the worl literature. *Surgery*. 1995; 118:821-28.
3. Francis W, et al. Solid-pseudopapillary tumors of the pancreas: Case report and literature review. *Current Surgery*. 2006;63(6):556-64.
4. Tafur Anzola A, Suarez Jimenez D. Tumor de Frantz: el tumor de las mujeres jóvenes. *Correlación Radiológica - Patológica de dos casos en tomografía revisión de la literatura*. *Revista Med*. 2017; 25(1): 70- 77.
5. Tumores Sólidos Pseudopapilares de páncreas. Reporte de siete casos y revisión de la literatura. Javier Targarona, luis Poggi , Rafael Gorotea , Cesar Romero , José Luis Rosamediana , Alfonso Lara , Jorge Beltran, Cesar Rotta, Eduardo Montoya.
6. Słowik-Moczyłowska Z, Gogolewski M, Yaqoub S, Piotrowska A, Kaminski A. Solid pseudopapillary tumor of the páncreas (Frantz tumor): two case reports and a review of the literatura. *J Med Case Rep*. 2015; 9(268): 1-6.
7. Law J, Ahmed A, Singh V, Akshintala V, Olson M, Raman S, et al. A systematic review of solid pseudopapillary neoplasm: Are these rare lesions?. *Pancreas*. 2014; 43(3): 331–337.
8. Hao Wu, Yan Fen Huang, Xiang Hong, Mei Hua Xu. Extrapaneatatic solid pseudopapillary neoplasm follower by multiple metastases: case report. *World J Gastrointest Oncol*. 2017; 9(12): 497-501.
9. Horisawa M, Niinomi N, Satot, et al. Frantz's tumor (solid and cystic tumor of the pancreas) with liver metastasis: successful treatment and long-term followup. *J Pediatr Surg* 1995;30: 724-726.
10. Zinner Mj, Shurbaji Ms, Cameron J. L. Solid and papillary epithelial neoplasm of the pancreas. *Surgery* 1990;108:475-480.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 08

Título del caso: Manejo multidisciplinar del paciente oncológico durante la pandemia por coronavirus 2 (SARS-CoV-2).

Autores: Marta Sotelo García, Marina Serrano Fernández, Belén Caramelo Hernández, Patricia García Valiente, Carlos López López

Institución Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de una mujer de 57 años con un carcinoma rectal metastásico en tratamiento quimioterápico que sufre una neumonía por SARS-CoV-2 con necesidad de oxigenoterapia y ventilación mecánica no invasiva (VMNi). Resaltamos la importancia del manejo multidisciplinar en la toma de decisiones. Nuestra paciente debuta a los 50 años (2013) con un adenocarcinoma moderadamente diferenciado de recto, pT4a pN2b (10/32), con permeación vascular y neural, estadio IIIC de la AJCC, tratado con cirugía, adyuvancia con oxaliplatino y capecitabina (seis ciclos) y posterior quimiorradioterapia con capecitabina.

Sigue revisiones hasta febrero-15 cuando se evidencia recaída pulmonar, hepática y retroperitoneal. Recibe tratamiento dentro de ensayo clínico con leucovorina, fluorouracilo, irinotecán (FOLFIRI) y bevacizumab, alcanzando respuesta parcial (RP). Continúa intervalos de mantenimiento y retratamiento hasta que en febrero-19 presenta progresión sistémica por lo que inicia leucovorina, fluorouracilo, oxaliplatino (FOLFOX) y cetuximab consiguiendo RP a todos los niveles, después nuevo mantenimiento hasta marzo-20. Progresión entonces a nivel hepático y retroperitoneal, retomando de nuevo FOLFOX-Cetuximab que se ve interrumpido por un cuadro respiratorio.

DESCRIPCIÓN

Refiere entonces disnea progresiva para medianos esfuerzos con tos y opresión centrotorácica. Radiológicamente presenta un patrón compatible con infiltración bilateral sugestivo de neumonía por SARS-CoV-2 e ingresa iniciando tratamiento con hidroxiclороquina y lopinavir/ritonavir. En la exploración física destaca febrícula de 37.8 grados y saturación basal del 90%; en la auscultación pulmonar, crepitantes en tercios inferiores. El cuadro evoluciona a un síndrome de distrés respiratorio (SDRA) moderado, con progresivo empeoramiento clínico y analítico. Por su patología oncológica se desestima ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) o el uso de Tocilizumab, asociándose corticoterapia. El cuadro alcanza un SDRA grave con marcadores serológicos de mal pronóstico, por lo que, tras comentar el caso con su oncólogo de referencia, tratándose un tumor de lenta progresión y con excelente respuesta a líneas previas, se acuerda dosis única de Anakinra® y soporte con VMNi con CPAP durante trece días como techo terapéutico. Precisa su retirada por un neumotórax iatrogénico bilateral.

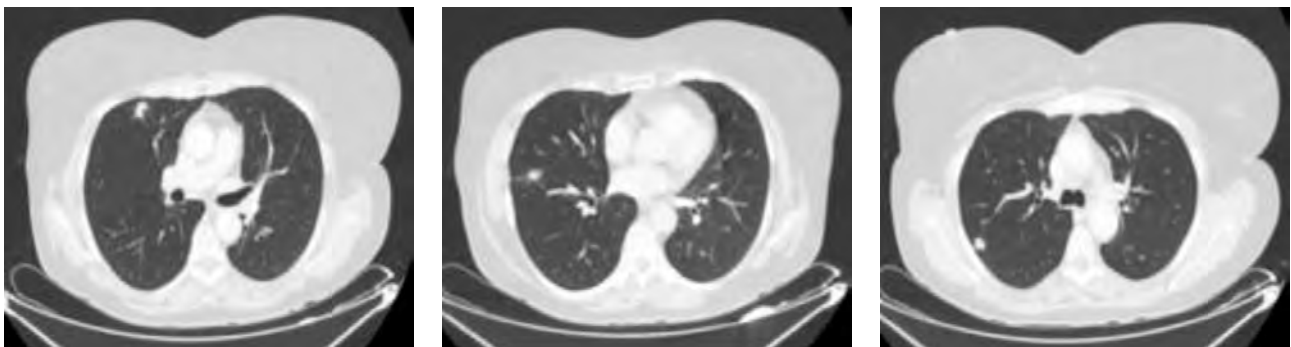
La evolución es mala, pasando a terapia de alto flujo continua que mantiene durante dos semanas. Dado el estancamiento, precisando oxigenoterapia continua y manteniendo un Índice de Karnofsky (IK) de 50, se desestima tratamiento y se traslada a un centro de cuidados continuos. Tras un largo proceso de recuperación, la paciente vuelve en octubre-20 a consultas de Oncología Médica. Refiere disnea de grandes esfuerzos y astenia, pero es autónoma y mantiene un IK de 70.

Mediante TAC corporal se documenta progresión pulmonar y hepática, por lo que se plantea retomar el esquema interrumpido en marzo.

DISCUSIÓN

La pandemia global por SARS-CoV-2 ha conducido a la sanidad a un escenario límite, donde el trabajo en equipo y la perseverancia de los sanitarios han sido la única respuesta posible. Los enfermos oncológicos han visto limitadas sus opciones terapéuticas, por su pronóstico vital y las restricciones para ingreso en UCI, así como simplificado el manejo de su patología con el consiguiente riesgo de progresión y muerte asociados a un potencial “infratratamiento” indicado para evitar toxicidades que comprometiesen su respuesta ante una potencial infección. Nuestra paciente no pudo adscribirse a las recomendaciones de simplificación de tratamiento o telemedicina actuales, pero su edad <60 años, ausencia de comorbilidades, IK en la recaída, características de su enfermedad y respuesta previa, junto con una monitorización estrecha de su evolución y la perseverancia del equipo médico, son un ejemplo de la capacidad de lucha contra este virus y la importancia del abordaje multidisciplinar, colaboración con especialistas UCI, para poder optimizar los cuidados continuos en nuestra población.

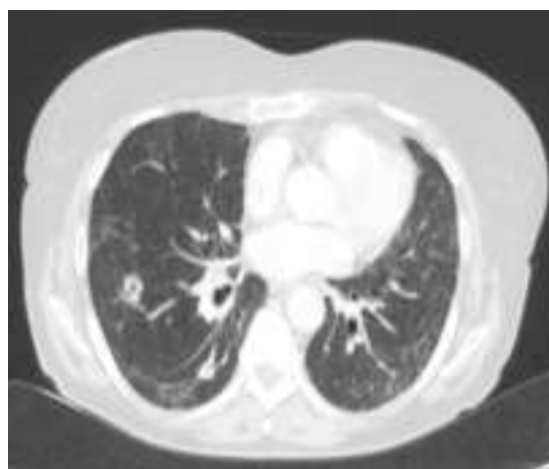
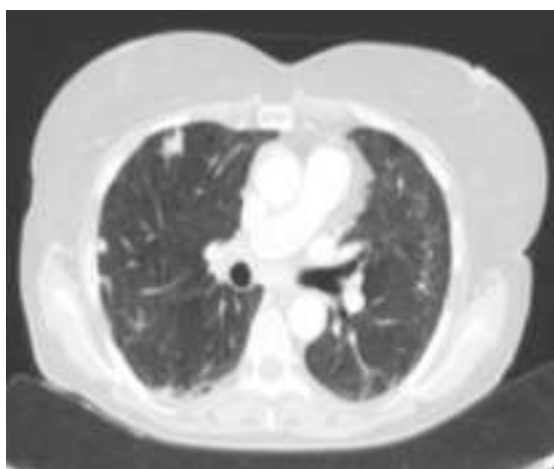
IMÁGENES CASO CLÍNICO TTD. Marta Sotelo García.

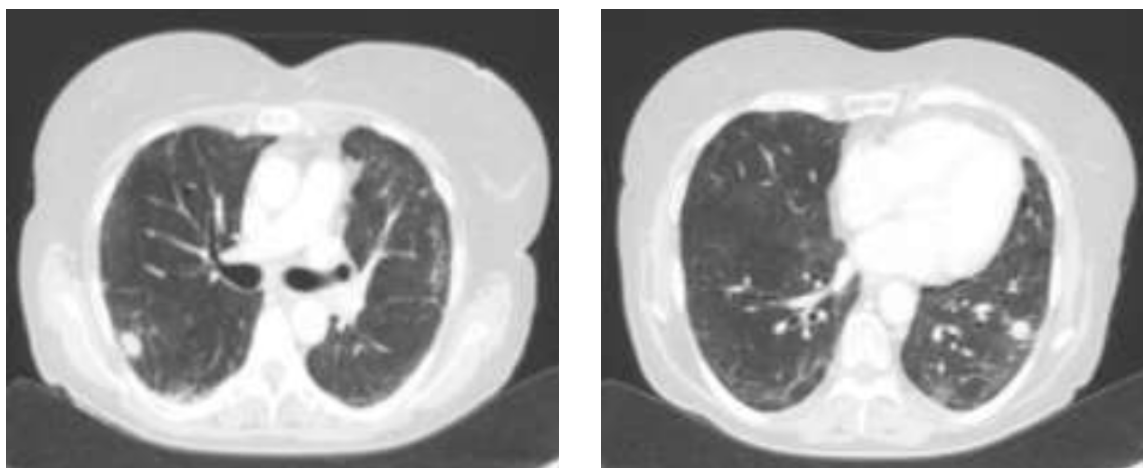


Progresión en marzo-2020



Patrón intersticial bilateral compatible con neumonía por SARS-CoV-2





Progresión en octubre-2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Vecchione L, Stintzing S, Pentheroudakis G, et al. ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: colorectal cancer. *ESMO Open* 2020; 5: e000826. doi:10.1136/esmoopen-2020-000826.
2. Nicole M Kuderer, Toni K Choueiri, Dimpy P Shah, et al. Clinical impact of COVID-19 on patients with cancer (CCC19): a cohort study. *Lancet* 2020; 395: 1907-18.
3. Justin Jee, Michael B. Foote, Melissa Lumish, et al. Chemotherapy and COVID-19 Outcomes in Patients With Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 38, no, 30 (October 2020) 3538-3546.
4. Astrid Lièvre, Anthony Turpin, Isabelle Ray-Coquard, et al. Risk factors for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) severity and mortality among solid cancer patients and impact of the disease on anticancer treatment: A French nationwide cohort study (GCO-002 CACOV19). *European Journal of Cancer*, volume 141, December 2020, pages 62-81.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 09

Título del caso: Fusión de RET como diana terapéutica en un Adenocarcinoma de Páncreas Kras wild type con componente mixto neuroendocrino: generando evidencia de medicina de precisión en un entidad infrecuente.

Autores: Augusto Valdivia Bustamante, Helena Verdaguer Mata, Jose Luis Cuadra Urteaga, Guzman Alonso Casal, Daniel Acosta Eyzaguirre

Institución Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, España.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma (ADC) de páncreas es una de las neoplasias malignas con mayor letalidad.¹ No contamos con evidencia sólida de un tratamiento dirigido por un biomarcador más allá de BRCA.² El estatus wild type (WT) de KRAS predice un enriquecimiento en alteraciones moleculares con potencial terapéutico.^{3,4} El diagnóstico de neoplasias mixtas neuroendocrinas-no neuroendocrinas (MINEN) es raro y probablemente infraestimado por su complejidad, lo que conlleva a dificultades en definir el pronóstico y tratamiento en estos pacientes.⁵ Presentamos el caso de un paciente inicialmente orientado como un adenocarcinoma de páncreas KRAS WT asociado a una fusión de RET que conlleva a recibir un tratamiento dirigido y posteriormente reorientado como una neoplasia mixta, probable MINEN.

DESCRIPCIÓN

Varón de 54 años sin antecedentes de importancia que en marzo/2019, a raíz de pérdida ponderal e ictericia obstructiva se realizó una tomografía (TC) abdominal que mostró una tumoración en cabeza de páncreas 26mm cuya biopsia por ecoendoscopia reveló un ADC.

La PET-TC mostró múltiples metástasis hepáticas. Inicia una primera línea de tratamiento con gemcitabina-nab paclitaxel, logrando una respuesta parcial tras 2 ciclos de tratamiento. Se realiza un panel genómico local que no detecta mutaciones patogénicas. Al tratarse de un tumor KRAS wild type se decide completar estudio con una plataforma molecular ampliada que reveló una fusión de CDCC6-RET. El paciente presenta una progresión local y hepática tras 7 meses de tratamiento por lo que inicia una segunda línea con un inhibidor de RET dentro de un ensayo clínico en octubre/2019. Presenta buena tolerancia al fármaco y obtiene una respuesta parcial por criterios RECIST v1.1 (reducción del 46% como mejor respuesta). Durante el tratamiento se evidencia aparición de una lesión hepática sospechosa de proceso infeccioso que no mejora tras pauta antibiótica. Se realiza una biopsia que evidencia una metástasis hepática de un carcinoma neuroendocrino (CNE) de célula grande con un Ki67 del 65%.

Comparamos la biopsia pancreática con la biopsia hepática confirmando en ambas muestras la presencia de dos componentes: ADC y CNE. Así, tras 9 meses de tratamiento, se confirma una progresión hepática. Dada la presencia de un CNE se decide iniciar una tercera línea con Carboplatino y etopósido, alcanzando una respuesta parcial. A noviembre del 2020 ha recibido 7 ciclos, manteniendo respuesta y presentando buena tolerancia.

DISCUSIÓN

El presente caso demuestra la importancia de un estudio molecular extenso en el adenocarcinoma de páncreas KRAS WT. Este subgrupo se encuentra enriquecido de alteraciones con potencial terapéutico. Las aberraciones del protooncogen RET se han encontrado en 1.8% de tumores sólidos y en 0.6% de los pacientes con ADC de páncreas.^{6,7} No existe ningún caso descrito en el MINEN. Los inhibidores de RET han demostrado tener actividad en múltiples tipos tumorales, incluidos los tumores de páncreas como en nuestro paciente, alcanzando 9 meses de supervivencia libre de progresión.^{8,9} Otro aspecto a destacar es la presencia de un componente mixto ADC-CNE. El diagnóstico formal de MINEN (al menos 30% de ambos componentes) está basado en un límite cuantitativo y, dependiendo del material tumoral disponible, infraestima el diagnóstico como probablemente ocurrió en nuestro caso. Aun así, el hallazgo de este componente mixto cambió la decisión terapéutica, del cual el paciente se benefició clínicamente.^{5,10} En conclusión, es importante conocer el estatus de KRAS en el ADC de páncreas y es imperativo un estudio molecular extenso en aquellos WT. Asimismo, aunque el diagnóstico de MINEN es raro, es una entidad infraestimada y en nuestro caso fue de utilidad rebiopsiar y revisar la anatomía patológica ya que nos llevó a cambiar la estrategia terapéutica de nuestro paciente.

Figura 1. Reducción de metástasis hepática tras inicio de tratamiento con inhibidor de RET.

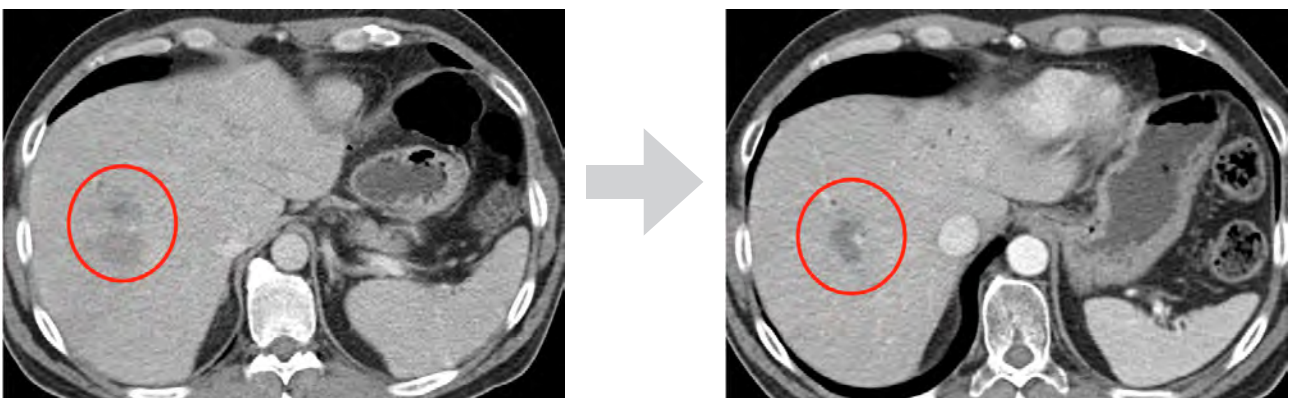


Figura 2. Líneas de tratamiento y mejores respuestas.

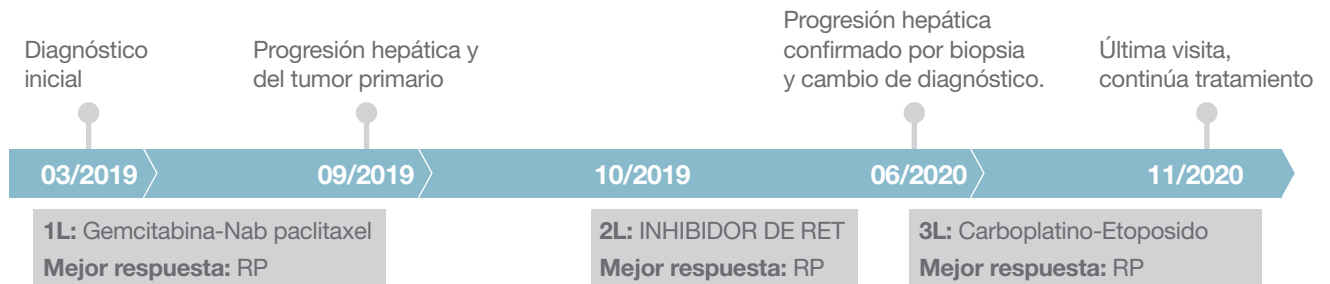


Figura 3. Microscopía de metástasis hepática de un CNE de célula grande.

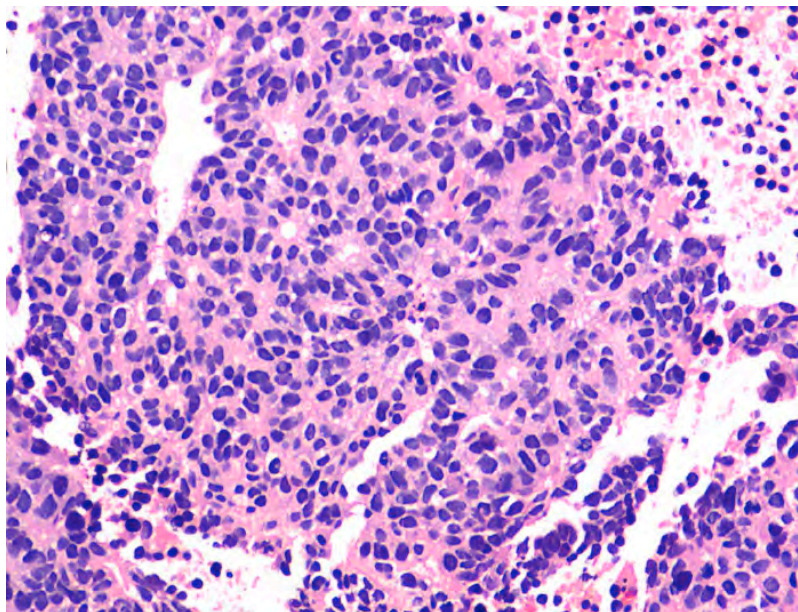
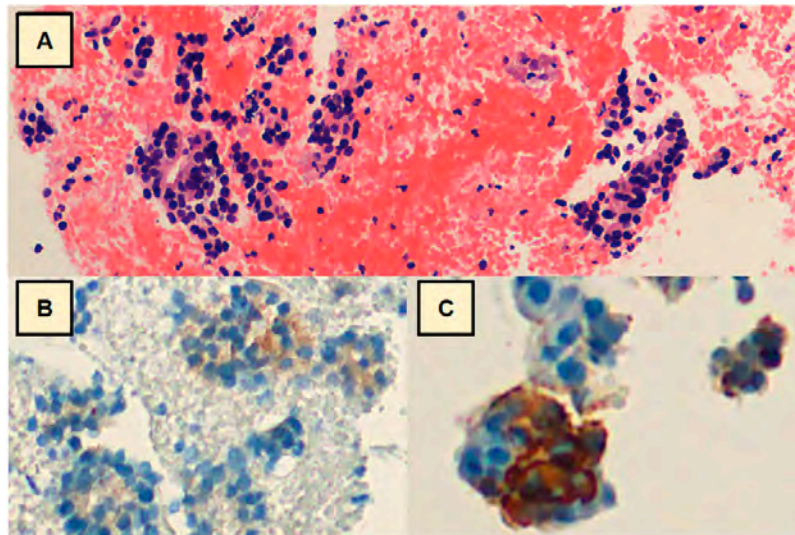


Figura 4. Bloque celular pancreático donde se evidencian: A. grupos neoplásicos con morfología de CNE. B. IHQ positiva para Cromogranina. C. IHQ positiva para Sinaptofisina.



BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2019;69(1):7-34.
2. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall M et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. New England Journal of Medicine. 2019;381(4):317-327.
3. Acosta Eyzaguirre D, Verdaguer H, Buxò E, Garcia-Alvarez A, Sardo E, Hernando J et al. 1549P Molecular alterations (MA) with potential therapeutic implications in KRAS wild-type (WT) pancreatic cancer patients. Annals of Oncology. 2020;31:S948.
4. Philip P, Xiu J, Hall M, Hendifar A, Lou E, Hwang J et al. Enrichment of alterations in targetable molecular pathways in KRAS wild-type (WT) pancreatic cancer (PC). Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):4629-4629.
5. de Mestier L, Cros J, Neuzillet C, Hentic O, Egal A, Muller N et al. Digestive System Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology. 2017;105(4):412-425.
6. Li A, McCusker M, Russo A, Scilla K, Gittens A, Arensmeyer K et al. RET fusions in solid tumors. Cancer Treatment Reviews. 2019;81:101911.
7. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin S, Carter J, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. Clinical Cancer Research. 2016;23(8):1988-1997.
8. Drilon A, Oxnard G, Tan D, Loong H, Johnson M, Gainor J et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2020;383(9):813-824.
9. Ducreux M, Cuhna A, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015;26:v56-v68.
10. Subbiah V, Gainor J, Rahal R, Brubaker J, Kim J, Maynard M et al. Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET-Driven Cancers. Cancer Discovery. 2018;8(7):836-849.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 10

Título del caso: Lesiones Ocupantes de Espacio (LOES) hepáticas en paciente con glucagonoma de difícil diagnóstico.

Autores: Elena Serrano, Raquel Serrano, María Padilla, María José Ortiz, Enrique Aranda

Institución Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

INTRODUCCIÓN

El glucagonoma tiene una incidencia de 0,01-0,1/105 habitantes/año. Pese a su lento crecimiento, un 50-80% debuta con metástasis (fundamentalmente hepáticas) con pobre supervivencia a los 5 años (15,5%).(1) (2) Su manejo diagnóstico/terapéutico resulta complejo requiriendo de la actuación coordinada de diversos especialistas. Nuestro caso refleja cómo el abordaje multidisciplinar constituye la mejor opción no sólo para el tratamiento de la paciente, también para la correcta caracterización de la enfermedad.

DESCRIPCIÓN

Mujer, 47 años. En mayo/2010 presenta lesiones descamativas generalizadas con mala respuesta a tratamientos tópicos/sistémicos, realizándose biopsia (informada como psoriasis). En diciembre/13 se aprecian glositis/queilitis severas y lesiones cutáneas que se vuelven a biopsiar siendo sugestivas de eritema necrolítico migratorio. Con deterioro importante del estado general, pérdida de 15kg y diarrea es derivada a Endocrinología que objetiva hiperglucemias de difícil control y desnutrición proteico-calórica, solicitándose niveles de glucagón (elevado). Sospechando glucagonoma, es derivada a nuestro servicio donde completa estudio con TC, SPET-TC, RM hepática y PET-TC. Inicia tratamiento con Lanreótide 120mg/28 días IM ECOG 2. Acude en silla de ruedas. 46kg. Lesiones eritemato-descamativas confluentes pustulosas, malolientes y dolorosas en plantas de pies, piernas, ingles y periné. (imágenes 1,2 y 3). Glositis/queilitis severas (imágenes 4 y 5). Analítica (diciembre/2013): glucagón 503pg/ml (59-177). - TAC (diciembre/2013): masa hipervascular (5 cm) en cuerpo pancreático. LOES hepáticas y adenopatías (locorregionales, ligamento gastrohepático, hilio hepático). (Imagen 6) - SPET-TC (diciembre/2013): actividad de receptores de somatostatina en masa pancreática. (Imagen 6). - RM hepática (enero/2014): LOES hepáticas (segmento II, IVa, V y VIII) compatibles con metástasis aunque no hipervasculares. (Imagen 7) - PET-TC (enero/2014): captación patológica pancreática (SUVmax 5.37); actividad aumentada en segmentos III (SUVmax 3.70) y IVa (SUVmax 2.38). (Imagen 7) Dada la sospecha de glucagonoma estadio IV funcional y el ECOG2, inicia Lanreótide 120mg /14 días. Importante mejoría tras dos dosis: ECOG0, deambula y espectacular respuesta de las lesiones cutáneo-mucosas (imágenes 8 y 9).

Presentado el caso en Subcomisión de Tumores Digestivos, es intervenida el 27/02/2014 (pancreatectomía córpore-caudal, linfadenectomía y resección de lesiones hepáticas) con resultado anatomopatológico: Tumor Neuroendocrino (TNE) G2 (17 mitosis/cga; Ki 67 12%) pT3pN1(3/3), IIIB. Sinaptofisina (+); cromogranina-A (+); glucagón (+). Todas las lesiones hepáticas resultaron adenomas hepatocelulares. Tras la desaparición de las lesiones cutáneomucosas, normalización de niveles de glucagón y la ausencia de enfermedad postcirugía, inicia seguimiento. En mayo/2017 (ILE 3 años y 3 meses) recidiva en lecho quirúrgico y adenopatía paraórtica izquierda en SPECT-TC. Reinicia Lanreótide. Tras estabilización prolongada, es reintervenida el 28/01/2019 (linfadenectomía, omentectomía y esplenectomía) continuando el análogo por dudosa captación en lecho quirúrgico. En junio/2019, adenopatía periportal por lo que inicia Sunitinib 37,5mg/día, suspendido por intolerancia. Actualmente sin tratamiento, en seguimiento estrecho con enfermedad estable y manteniendo calidad de vida.

DISCUSIÓN

En los TNE es primordial el diagnóstico histológico para su correcto tratamiento. En aquellos funcionantes, es fundamental el tratamiento con análogos; además, la cirugía parece haber demostrado beneficio en supervivencia a largo plazo y control sintomático aun cuando no se consigue una cirugía oncológica completa. (3)(4) Nuestra paciente llegó en una situación crítica, con importante deterioro tras más de 3 años hasta llegar al diagnóstico y con alta sospecha clínica, analítica y radiológica de glucagonoma por lo que, considerando su buen perfil de toxicidad, se inició tratamiento con análogo sin biopsia. La cirugía nos permitió estadificar la enfermedad y la posterior retirada del tratamiento. De no haberse intervenido, podríamos haber limitado futuras opciones terapéuticas. Cabe mencionar que el adenoma hepatocelular es una lesión benigna, infrecuente y normalmente única. No está descrita relación con TNE(5) por lo que su coexistencia con el glucagonoma sería meramente casual. Por último destacar que, en nuestro caso, el abordaje multidisciplinar ha conllevado una larga supervivencia (82 meses), con excelente calidad de vida.

IMÁGENES

Imágenes 1,2 y 3: lesiones eritemato-descamativas y supurativas en plantas, miembros inferiores, ingles y periné compatibles con eritema necrolítico migratorio.



Imágenes 4 y 5: glositis y queilitis severas (respectivamente)

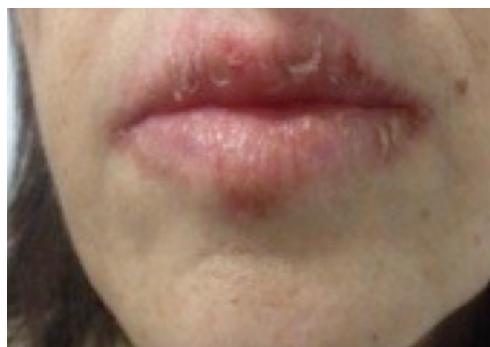
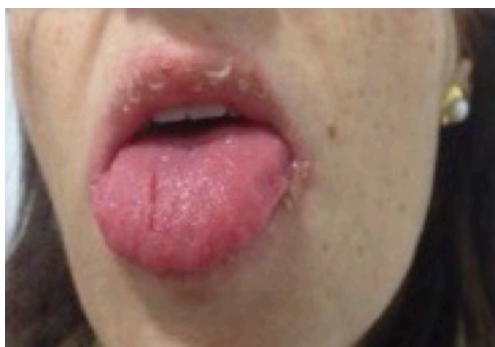


Imagen 6: En la mitad superior, señalados el tumor primario (izquierda) y LOE hepática (derecha). En la mitad inferior se objetiva la captación del tumor primario (izquierda) y la ausencia de captación de LOE hepática (derecha).

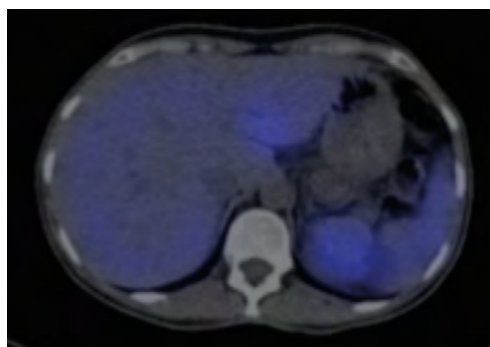
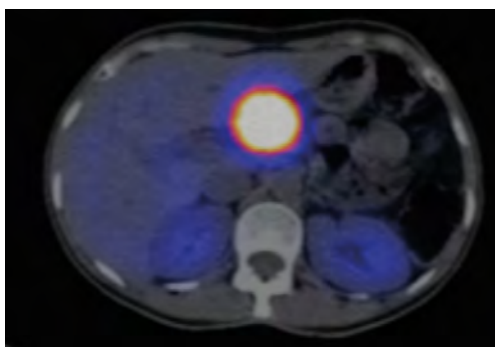
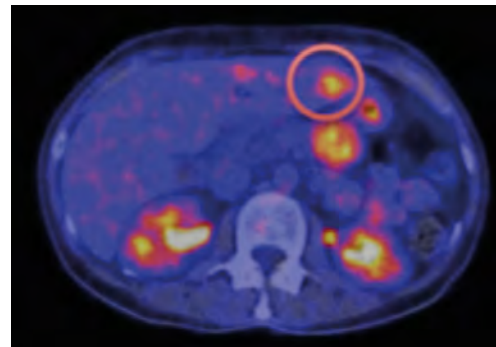
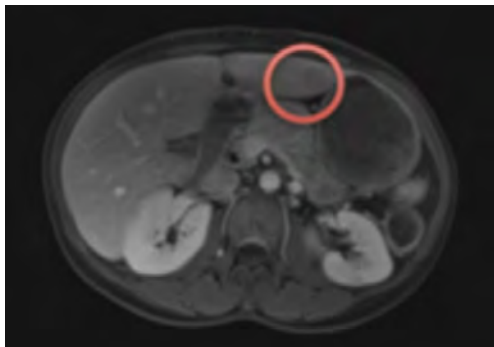


Imagen 7: Lesión hepática en segmento III sugestiva de metastásica por RM (izquierda) e hipercaptante en PET-TC (derecha).



Imágenes 8 y 9: Mejoría de las lesiones cutáneas plantares y de la glositis/queilitis tras iniciar tratamiento con Lanreótide 120mg/14días IM.



BIBLIOGRAFÍA

1. Jensen RT. ENETS Consensus Guidelines for the management of patients with digestive neuroendocrine neoplasms: functional pancreatic endocrine tumor syndromes. *Neuroendocrinology* [Internet] 2012 [Consultado Nov 2020]; 95(2): 98-119. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3701449>.
2. Glazer ES. Long-term survival after surgical management of neuroendocrine hepatic metastases. *HPB(Oxford)*[Internet] 2010 [Consultado Nov 2020]; 12(6):427. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3028584>.
3. Bagante F. Neuroendocrine liver metastasis: The chance to be cured after liver surgery. *J Surg Oncol* [Internet] 2017 [Consultado Nov 2020]; 115(6): 687. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/jso.24563>.
4. Fairweather M. Management of Neuroendocrine Tumor Liver Metastases: Long-Term Outcomes and Prognostic Factors from a Large Prospective Database. *Ann Surg Oncol*. [Internet] 2017 [Consultado Nov 2020]; 24(8):2319. Disponible en: file:///Users/elenaserranomoreno/Downloads/Fairweather2017_Article_ManagementOfNeuroendocrineTumo.pdf.
5. Adarsh V. Hepatocellular adenoma: An update. *WJH*. [Internet] 2015 [Consultado Nov 2020]; 7(25): 2603–2609. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4635146>.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 11

Título del caso: Raro caso de paciente añoso con metástasis única de adenocarcinoma de colon en segundo metacarpiano.

Autores: Berta Martín Cullell, Ana Peiró, Anna C. Virgili

Institución Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

INTRODUCCIÓN

Presentamos un caso clínico de un paciente geriátrico con neoplasia de colon y metástasis única en segundo metacarpiano. Plantea la necesidad de incorporar la valoración geriátrica integral en el manejo multidisciplinar de los pacientes. Además, describimos la rareza de la localización metastásica en huesos de la mano y la complejidad de su tratamiento.

DESCRIPCIÓN

Varón de 91 años con antecedentes de hipertensión arterial, fibrilación auricular e infección por COVID-19. En agosto de 2019 se intervino mediante sigmoidectomía de un adenocarcinoma pT4aN2a (5/27 ganglios) con rotura capsular e invasión perineural. Dada la edad del paciente y sus comorbilidades se decidió no realizar tratamiento adyuvante. En diciembre de 2019 consultó por dolor en mano izquierda observándose una lesión osteolítica en 2º metacarpiano. El marcador tumoral CEA aumentó a 13,8ug/l (basal 2.2ug/l) y la gammagrafía ósea confirmó una captación única. Se orientó como metástasis de neoplasia de colon en paciente añoso y se realizó tratamiento con radioterapia, 8Gy en marzo 2020. El paciente reconsultó en mayo de 2020 por dolor y crecimiento de la tumoración. A la exploración destacaba tumefacción a nivel de mano izquierda con flexión de 3er a 5º dedos conservada con imposibilidad para la flexión de 1er y 2º dedo. - Marcador tumoral: CEA 7,3ug/l. - Radiografía mano (17/05/20): lesión osteolítica en 2º metacarpiano izquierdo. - PET TC (20/05/20): lesión osteolítica 2º metacarpo izquierdo, con hipermetabolismo (SUV máx 9,7) y componente de partes blandas con áreas de necrosis intralesional. Ingresa en Oncología planteándose un diagnóstico diferencial entre metástasis única en localización poco habitual y lesión tumoral primaria tipo tumor mesenquimal. Se biopsió el 21/05/20 siendo la anatomía patológica compatible con metástasis de adenocarcinoma (células tumorales positivas para CK20 y CDX2).

Durante el ingreso se ajustó el tratamiento analgésico sin conseguir un buen control del dolor por lo que se intervino el 03/06/2020 mediante amputación del segundo radio de mano izquierda. La anatomía patológica mostró una metástasis de adenocarcinoma intestinal de 7cm con márgenes a 0,1cm. Actualmente el paciente se encuentra con buen estado general; en la última TC de octubre 2020 no había signos de recidiva y el marcador tumoral se ha negativizado.

DISCUSIÓN

El cáncer de colon metastásico es una entidad heterogénea en su presentación pudiendo variar el pronóstico según la localización de las metástasis y la posibilidad de cirugía. La localización metastásica más frecuente es el hígado debido al drenaje venoso, siendo también frecuente el pulmón y el peritoneo (1). En el caso describimos un paciente con metástasis en metacarpo siendo extremadamente rara en cualquier tumor. Las metástasis en huesos de la mano son poco habituales y la mayoría son secundarias a neoplasias de pulmón, renal o mama (2-3). En las revisiones publicadas relacionan este tipo de diseminación con un mal pronóstico a corto plazo debido a la escasez de experiencia (4-5). El tratamiento incluye la resección quirúrgica, radioterapia o quimioterapia, así como paliación de síntomas (6). El abordaje quirúrgico debería ser lo menos complejo posible, no recomendándose la reconstrucción de miembro en estos pacientes en el mismo acto quirúrgico (6). El caso clínico además plantea otra cuestión de importancia creciente como es la atención oncológica en el paciente anciano. Al paciente no se le ofrece inicialmente la cirugía debido a la edad; condicionando un mal control de la enfermedad y de síntomas. La edad cronológica del paciente no siempre va de la mano de la edad funcional (7). Ya se ha demostrado que la valoración geriátrica en oncología ayuda a predecir toxicidades y optimizar el tratamiento de estos pacientes por lo que deberíamos incluirla en el manejo multidisciplinar (8).

IMÁGENES

Imagen 1: Radiografía mano izquierda al diagnóstico de lesión osteolítica en 2º metacarpo (05/02/2020).



Imagen 2: Radiografía de mano izquierda (17/05/20) mostrando lesión osteolítica en 2º metacarpo.

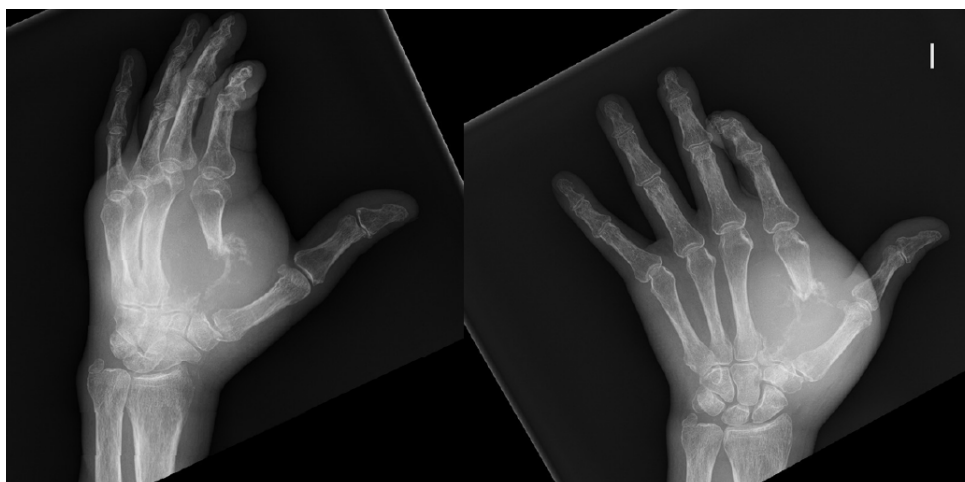


Imagen 3: PET TC (22/05/20) con lesión única hipermetabólica en mano izquierda.



Imagen 4: RMN del 28/05/20 que informa de tumoración esférica de 57mm de diámetro que comporta la destrucción de la mitad proximal del segundo metacarpo de la mano izquierda.



Imagen 5: tumoración metastásica mano izquierda previo a la cirugía



Imagen 6: Radiografía mano izquierda tras la resección metástasis.



Imagen 7: Mano izquierda del paciente tras la amputación 2º metacarpiano.



BIBLIOGRAFÍA

1. M. Riihimäki, A. Hemminki, J. Sundquist et al. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016; 6: 29765.
2. H. C. Chang, K. H. Lew, C. O. Low. Metastasis of an adenocarcinoma of the stomach to the 4th metacarpal bone. *Hand Surg*. 2001; 6 (2): 239-242.
3. J. M. Mendez, R. García, G. Salvà. Metastasis of an adenocarcinoma of the colon to the 1st metacarpal bone. *Ann Chir Main Memb Super*. 1997; 16(2): 134-7.
4. Morris DM, House HC. The significance of metastasis to the bones and soft tissues of the hand. *J Surg Oncol* 1985; 28: 146-150.
5. K.K. Wu, E. R. Guise. Metastatic tumors of the hand: a report of six cases. *J Hand Surg Am*. 1978; 3 (3): 271-6.
6. P. C. Amadio, R. M. Lombardi. Metastatic tumors of the hand. *J Hand Surg Am*. 1987; 12 (2):311-6.
7. H. D. Klepin, M. Rodin, A. Hurria. Treating older adults with cancer: geriatric perspectives. *ASCO educational book*. 2015; 35: 544-552.
8. MJ Molina, C Guillén-Ponce, R. Blanco et al. Delphi consensus of an expert committee in oncogeriatrics regarding comprehensive geriatric assessment in seniors with cancer in Spain. *J Geriatr Oncol*. 2018; 9(4):337-345.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 12

Título del caso: Cáncer gástrico localizado e inestabilidad de microsatélites.

Autores: Mirian Esther Pérez García, Lidia Carnerero Córdoba ,Alberto Rafael Sevillano Tripero, Elisa Mañas Mora, Beatriz González Astorga

Institución Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.

INTRODUCCIÓN

Los recientes estudios en cáncer gástrico localizado ponen en entredicho el papel de la quimioterapia adyuvante/perioperatoria en presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI-H), observando un efecto deletéreo en estos pacientes.

DESCRIPCIÓN

Varón 54 años. Hipertensión arterial, fumador. Diciembre 2018 inicia estudio por Digestivo por vómitos de carácter episódico desde hace dos años. Endoscopia: gran lesión ulcerada en cuerpo gástrico. Biopsia gástrica: adenocarcinoma de tipo intestinal con predominio de áreas sólidas pobremente diferenciadas (G3). Ecoendoscopia: masa ulcerada que ocupa toda la incisura y que provoca engrosamiento de todas las capas con invasión y rotura de la muscular sin llegar a invadir órganos vecinos. Presencia de adenopatías en región de tronco celiaco. TAC: no evidencia de enfermedad a distancia. Juicio clínico: adenocarcinoma de cuerpo gástrico uT3N1. Se propone tratamiento con quimioterapia perioperatoria, esquema FLOT en base al estudio AIO-43.

Antes de recibir el primer ciclo de tratamiento es ingresado por hemorragia digestiva alta, precisando cirugía urgente. Es intervenido mediante gastrectomía total y linfadenectomía D2. Anatomía patológica de la pieza quirúrgica: adenocarcinoma pobremente diferenciado de 7x6.7x1.8cm. Presencia de invasión linfovascular y perineural. Ganglios afectos 1/33. Márgenes quirúrgicos libres de tumor. AP: pT3pN1. Se realiza estudio inmunohistoquímico: ausencia de expresión nuclear de MLH1 y PMS2. Inmunofenotipo inestable. Se explica al paciente indicación de adyuvancia con esquema Mcdonald frente a seguimiento. En consenso con el paciente inicia revisiones sin adyuvancia en marzo 2019. En la actualidad continua sin evidencia de enfermedad.

DISCUSIÓN

Los pacientes con tumores resecables gástricos inestables parecen tener mejor supervivencia que los estables cuando se tratan solo con cirugía, no observándose beneficio al añadir quimioterapia perioperatoria^{1, 2}. En los recientes datos de análisis retrospectivos del estudio MAGIC, los pacientes con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) tratados con cirugía sola aún no habían alcanzado la mediana de supervivencia global (SG), mientras que aquellos con baja inestabilidad (MSI-L) y estables (MSS) tuvieron una mediana de SG de 20.3 meses. En los pacientes MSI-H que recibieron quimioterapia perioperatoria la mediana de SG fue de 9.6 meses frente a 22.5 meses en MSI-L y MSS. Recientemente se han publicado los resultados del metaanálisis que incluye los estudios de quimioterapia perioperatoria y adyuvante (MAGIC, CLASSIC, ITACA-S y ARTIST) para evaluar este posible efecto predictivo y pronóstico de la inestabilidad de microsatélites en cáncer gástrico². Se observa mayor SLP y SG en pacientes inestables frente a estables independientemente del tratamiento recibido.

Además, se comprueba el detrimento en SG cuando se añade quimioterapia en MSI-H (SG a 5 años del 75% con quimioterapia vs 83% cirugía). Tras estos resultados, aunque el número de pacientes inestables en los estudios no es elevado², parece razonable realizar estudio inmunohistoquímico a todos los pacientes con cáncer gástrico resecable y tener en cuenta el efecto deletéreo asociado a la quimioterapia antes de iniciar un tratamiento. Son necesarios más estudios para consolidar estos resultados y para ofrecer nuevas opciones terapéuticas en este escenario.

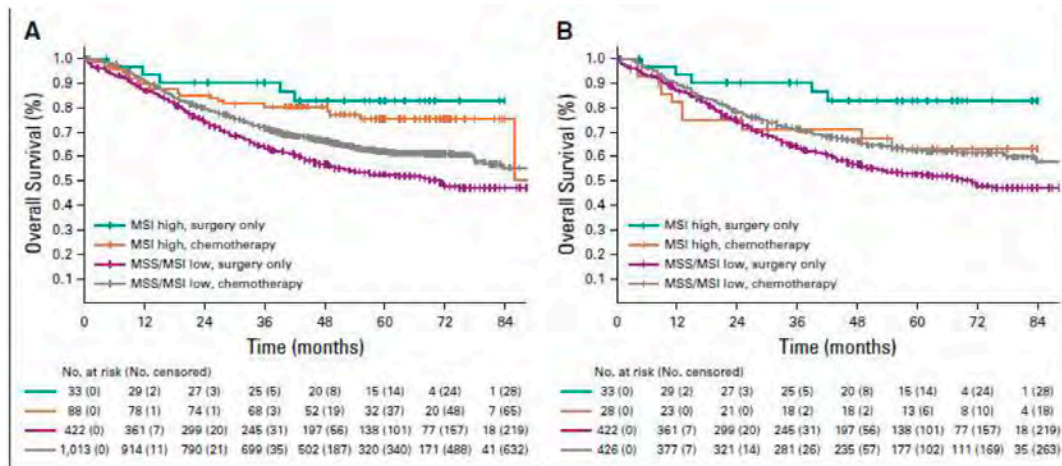


FIG 4. Kaplan-Meier curves of overall survival according to treatment (surgery plus chemotherapy v surgery only) and microsatellite-instability (MSI) status (MSI-high v microsatellite stable [MSS]/MSI-low) in (A) whole trial population and (B) MAGIC and CLASSIC trials only.

3398 © 2019 by American Society of Clinical Oncology

Volume 37, Issue 35

BIBLIOGRAFÍA

1. Elizabeth C et al. "Mismatch Repair Deficiency, Microsatellite Instability, and Survival: An Exploratory Analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) Trial." *JAMA oncology* vol. 3,9 (2017): 1197-1203.
2. Pietrantonio et al. "Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer". *JCO* vol. 37 (2019): 3392-3401.
3. Salah-Eddin Al-Batran et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019 May 11;393(10184):1948-1957.
4. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001;345(10):725-30.
5. Dikken JL, Jansen EP, Cats A et al. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 2010;28(14):2430-6.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 13

Título del caso: ¿Es siempre fiable el comportamiento dinámico radiológico para diagnosticar un hepatocarcinoma?

Autores: Ana Torres Domínguez, Celia María Martín Bravo, Salvador Jofré Peralta, Juan Khaled Bisso Zein, José Miguel Rosales Zabal

Institución Agencia Sanitaria Costa del Sol.

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma es el tumor hepático primario y la sexta neoplasia más frecuente a nivel mundial, constituyendo una de las principales muertes por cáncer(1). Fundamentalmente se desarrolla en pacientes con hepatopatía de base secundaria a infecciones virales, alcohol o enfermedad metabólica hepática, entre otras causas(2). El diagnóstico se basa tanto en criterios no invasivos mediante la identificación de patrones típicos en pruebas de imagen dinámicas como la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RMN), como en criterios histológicos(1,3).

DESCRIPCIÓN

ANAMNESIS: Mujer de 64 años, fumadora y en abstinencia alcohólica desde hace 2 años, con hepatopatía crónica post-etílica y datos de hipertensión portal, estadio Child-Pugh A5 diagnosticada tras un primer episodio de hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a sangrado variceal hace dos años, y asociada a una hipertensión portopulmonar grave. Ingresa por HDA de origen variceal, y en planta se estudia una lesión hepática objetivada hace meses en consulta de cribado ecográfico, que estaba pendiente de tipificar por estudios radiológicos dinámicos.

EXPLORACIÓN: Arañas vasculares. Orofaringe normal, no adenopatías locorregionales. Abdomen anodino. **PRUEBAS:** TC hepática dinámica: signos de hepatopatía crónica avanzada con ascitis leve. Lesión de 3cm en segmento VIII con realce en fase arterial y lavado en fase portal y tardía. TC torácico de extensión: opacidad de 23mm en el lóbulo superior pulmonar izquierdo sospechosa de malignidad.

PET: sin captación de 18F-FDG a nivel pulmonar, aunque sí en la lesión hepática conocida y en la amígdala y las adenopatías cervicales izquierdas. AP amígdala izquierda: p40, CK5-6 y p16 positivos. PD-L1: CPS 90 (90% células tumorales, 5% células inmunes intratumorales), compatible con carcinoma escamoso. AP de lesión hepática: CK5-6 y p40 positivos, con antígeno hepatocitario específico y TTF-1 negativos, compatible con metástasis de carcinoma escamoso.

DX: Inicialmente se diagnosticó de un hepatocarcinoma por el comportamiento radiológico típico de la lesión sobre una hepatopatía crónica avanzada, e incidentalmente de un carcinoma escamoso amigdalino tras la PET solicitada para el estudio de la lesión pulmonar. Finalmente, a pesar del claro diagnóstico por imagen de la lesión hepática, se biopsió para confirmación histológica, siendo compatible con una metástasis del carcinoma amigdalino.

TRATAMIENTO: Por el ECOG basal se decidió radioterapia local del carcinoma escamoso de amígdala, y radiofrecuencia para la metástasis hepática.

DISCUSIÓN

En pacientes con hepatopatía crónica, los estudios radiológicos dinámicos con contraste (TC o RMN) para la evaluación de lesiones hepáticas son esenciales, ya que si presentan un comportamiento típico de hepatocarcinoma (realce hipervascular en fase arterial con lavado del contraste en fase portal o tardía), es suficiente para establecer el diagnóstico sin necesidad de confirmación histológica, lo que le diferencia respecto al diagnóstico de otras neoplasias. La biopsia hepática no está exenta de riesgos aunque sean poco frecuentes, quedando reservada fundamentalmente para lesiones que no presenten dicho patrón típico o en pacientes no cirróticos(1,3). Con el avance en el conocimiento de nuevas vías moleculares que determinan la aparición de hepatocarcinoma y el desarrollo de nuevas terapias específicas, existe controversia sobre la recomendación de realizar biopsias para confirmación diagnóstica y obtención de tejido para evaluar marcadores moleculares(1,4). Además, casos como el que exponemos nos hace replantear las indicaciones de la misma, ya que podríamos tratar erróneamente lesiones hepáticas que presenten este comportamiento dinámico.

IMÁGENES



Imagen 1: TC en fase arterial: lesión en segmento VII con realce hipervascular.

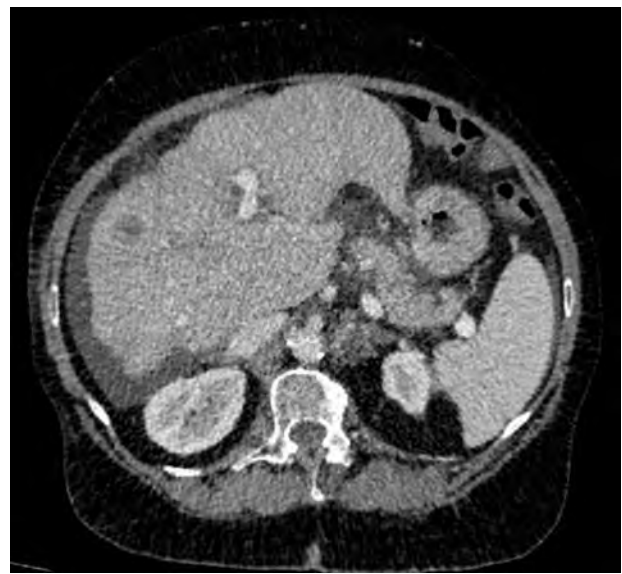


Imagen 2: TC en fase tardía: la lesión hepática presenta lavado de contraste.

BIBLIOGRAFÍA

1. Galle PR, Forner A, Llovet JM, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2018;69(1):182–236.
2. Collaboration GB of DLC. The Burden of Primary Liver Cancer and Underlying Etiologies From 1990 to 2015 at the Global, Regional, and National Level: Results From the Global Burden of Disease Study 2015. *JAMA Oncol*. 2017;3(12):1683–91.
3. Marrero JA, Kulik LM, Sirlin CB, Zhu AX, Finn RS, Abecassis MM, et al. Diagnosis, Staging, and Management of Hepatocellular Carcinoma: 2018 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*. 2018;68(2):723–50.
4. Forner A, et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH. *Med Clin (Barc)*. 2016.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS**CASO 14**

Título del caso: Cáncer Gástrico: Inmunoterapia y COVID19. A propósito de un caso

Autores: Alba Rosa Díaz, José Enrique Lorenzo Barreto, Andrés Ila Ráez, Rocío Álvarez Ambite, Marta Llanos Muñoz

Institución Hospital Universitario de Canarias.

INTRODUCCIÓN

La inestabilidad de microsatélites (dMMR-IMS) se encuentra en un 2-4% de todos los tumores(1) . En el cáncer gástrico se objetiva dMMR-IMS en un 9-22%(1) . El ambiente inmunológico podría favorecer la respuesta a tratamientos inmunomoduladores(2) . La población oncológica es especialmente vulnerable a la enfermedad del coronavirus (COVID-19)(3) . Encontrar el equilibrio entre disminuir la exposición al coronavirus y continuar ofreciendo terapias oncológicas efectivas supone un complicado reto(4). Presentamos un caso de cáncer gástrico metastásico con dMMR-IMS en respuesta con pembrolizumab, que sufre además, como incidencia, infección por SARS-CoV-2.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 62 años, adenocarcinoma gástrico, HER2 negativo, con progresión peritoneal y visceral tras cuatro ciclos de quimioterapia perioperatoria. Se realiza gastroyeyunostomía paliativa y se inicia paclitaxel-ramucirumab. Tras 6 ciclos, presenta aumento de la masa gástrica, de las adenopatías perigástricas y progresión peritoneal. La determinación de dMMR-IMS resulta positiva para déficit de MLH1. PDL1>50%. Inicia nueva línea con pembrolizumab, con notable mejoría clínica tras el primer ciclo. El TC de febrero-2020 muestra reducción de la masa gástrica y desaparición de los implantes peritoneales. En mayo 2020 vuelve a presentar respuesta parcial, y en agosto-2020, la enfermedad estable. La paciente presenta hipotiroidismo asintomático, iniciando levotiroxina. Tras 11 ciclos, ingresa por salmonelosis y posteriormente, por C.Difficile. Durante este ingreso, se diagnostica de infección asintomática por SARS-CoV-2. Estos ingresos conllevaron interrupción del tratamiento durante dos meses. En Octubre 2020 un nuevo estudio de extensión previo a la reintroducción del tratamiento, constata que mantiene enfermedad estable por criterios RECIST-1.1

DISCUSIÓN

Los tumores con dMMR-IMS expresan entre 10-100 veces más mutaciones que aquellos sin déficit. Expresan además ligandos moduladores de la respuesta inmune, indicando que su microambiente inmunológico reprime la respuesta inmune del huésped(2). El beneficio de inmunoterapia en tumores dMMR-IMS se objetivó por primera vez en un fase I con nivolumab. Sólo el paciente con cáncer de colon metastásico (CCRm) con dMMR-IMS presentó respuesta completa(5). La mayoría de los datos sobre los beneficios de la inmunoterapia en dMMR-IMS se presentan en pacientes previamente tratados, pero actualmente, los resultados del KEYNOTE-177 posicionan al pembrolizumab en primera línea de tratamiento en el CCRm con dMMR-IMS, con mejoría en supervivencia libre de progresión (SLP) y respuesta objetiva (RO)(6). La FDA aprobó en 2017 pembrolizumab para tumores sólidos con dMMR-IMS pre-tratados(7). Los resultados del KEYNOTE-158 son consistentes. Se estudiaron 233 pacientes con dMMR-IMS.

Se objetivó ORR en un 34.3%, y aproximadamente un tercio alcanzó respuesta completa(1). La mediana de tiempo de respuesta general fue de 2.1 meses, consistente con nuestro caso. El cáncer gástrico supuso un 10.3% (24 pacientes). 45.8% obtuvieron RO, y la mediana de SLP fue de 11 meses(1). El efecto adverso inmunomediado más frecuente fue el hipotiroidismo (9%)(1). Los factores de mal pronóstico en pacientes oncológicos con COVID-19 son concordantes con los de la población general(3). Sin embargo, estudios recientes evidencian que ninguna terapia oncológica condiciona mayor riesgo de infección o complica la evolución de la COVID-19(8). La infección prolongada por SARS-CoV-2 induce hiperactivación de células-T, con su consecuente agotamiento, mermando la inmunidad celular. El bloqueo de la vía PD1 aumenta la cantidad y funcionalidad de los CD4+ y CD8+9. Basándose en estos resultados, el tratamiento con inmunoterapia, podría suponer una condición beneficiosa contra la infección vírica(9).



TC DICIEMBRE 2019



TC FEBRERO 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/ mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):1-10.
2. Viale G, Trapani D, Curigliano G. Mismatch Repair Deficiency as a Predictive Biomarker for Immunotherapy Efficacy. *Biomed Res Int.* 2017;2017:1-7.
3. Paz M, Estrada V, Bertaina M, Romero R, Uribarri A, Trabattini D. Factores pronósticos en pacientes oncológicos COVID-19 + a su llegada a Urgencias : Resultados del registro internacional HOPE.
4. Gosain R, Abdou Y, Singh A, Rana N, Puzanov I, Ernstoff MS. COVID-19 and Cancer: a Comprehensive Review. *Curr Oncol Rep.* 2020;22(5). doi:10.1007/s11912-020-00934-7.
5. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, et al. Phase I study of single-agent anti-programmed death-1 (MDX-1106) in refractory solid tumors: Safety, clinical activity, pharmacodynamics, and immunologic correlates. *J Clin Oncol.* 2010;28(19):3167-3175.
6. André, Thierry, Kai-Keen Shiu, Tae Won Kim, Benny Vittrup Jensen, Lars Henrik Jensen, Cornelis Punt, Denis Smith, Rocio García-Carbonero, Manuel Benavides, Peter Gibbs, Christelle de la Fouchardiere, Fernando Rivera, Elena Elez, Johanna Bendell DTL. Pembrolizumab versus Chemotherapy for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. *ASCO* 2020.
7. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA approval summary: Pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clin Cancer Res.* 2019;25(13):3753-3758. doi:10.1158/1078-0432.CCR-18-4070.
8. Poortmans PM, Guarneri V, Cardoso MJ. Cancer and COVID-19: what do we really know? *Lancet.* 2020;395(10241):1884-1885.
9. Vivarelli S, Falzone L, Grillo CM, Scandurra G, Torino F, Libra M. Cancer management during covid-19 pandemic: Is immune checkpoint inhibitors based immunotherapy harmful or beneficial? *Cancers (Basel).* 2020;12(8):1-22.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 15

Título del caso: Síndrome paraneoplásico neurológico en paciente con cáncer de recto metastásico.

Autores: Jonatan Zacarías Benoit Perejón, Javier Requena Aguilar, José Antonio López López, Rosario Dueñas García, Francisco José García Verdejo

Institución Hospital Universitario de Jaén.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes paraneoplásicos neurológicos son poco comunes y afectan a menos del 1% de pacientes oncológicos. Se caracterizan por su cuadro clínico y la detección de anticuerpos antineuronales en sangre, y están asociados, sobre todo, a cáncer microcítico y no microcítico de pulmón, cáncer de mama y ovario, y linfomas. Presentamos una paciente con cáncer de recto y metástasis hepáticas que presentó un síndrome paraneoplásico neurológico asociado a anticuerpos anti-SOX1 y anti-ZIC4, y una progresión fatal de su enfermedad oncológica.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 52 años sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos registrados, hipertensa y dislipémica. Tomaba lisinopril. Diagnosticada de un adenocarcinoma de recto intervenido quirúrgicamente, previo tratamiento neoadyuvante con capecitabina y radioterapia, y con estadíaje final T3N1Mx (RAS mutado, B-RAF nativo y MSS); durante adyuvancia con capecitabina más oxaliplatino, se detectan metástasis hepáticas en pruebas de imagen (Fig. 1). Se decide entonces cambio de tratamiento a 5-FU con leucovorin e irinotecán.

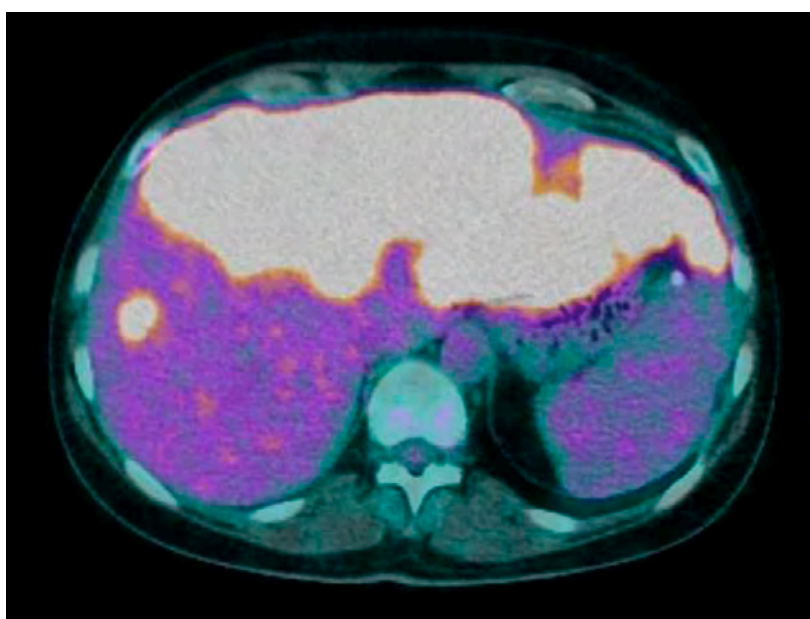
Ingresa durante el primer ciclo por deterioro neurológico de un mes de evolución con bradipsiquia, pérdida de memoria, desorientación, ataxia de la marcha, mareos y astenia. Exploración física: disartria, reflejos osteotendinosos débiles en miembro superior derecho, rotuliano izquierdo abolido, Babinski derecho, marcha con apertura de base e incapacidad de tándem. Hallazgos: • Resonancia magnética craneal con leucoencefalopatía extensa (Fig. 2). • Anticuerpos anti-SOX1 y anti-ZIC4 en suero. • Electromiografía: respuestas motoras en extremidades con amplitudes disminuidas de forma moderada-intensa, sugerentes de alteración presináptica de la placa motora. Diagnóstico diferencial: Degeneración cerebelosa subaguda. Síndrome de Eaton-Lambert paraneoplásico. Leucoencefalopatía asociada a 5-FU. Metástasis cerebrales. Carcinomatosis meníngea. Inicialmente tratada con dexametasona comenzó con pérdida de fuerza progresiva. Tras los estudios, se pautaron inmunoglobulinas intravenosas, amifampridina, y una combinación de irinotecán con bevacizumab. La paciente mejoró neurológicamente tanto de la bradipsiquia como de la pérdida de fuerza, no así de la ataxia y los mareos, dificultando su alta. A la semana comenzó con dolor abdominal y de miembros inferiores que requirió de perfusión de cloruro mórfico, y sin causa identificada.

Finalmente, ante persistencia del dolor, rápido deterioro progresivo y escasa respuesta al tratamiento, se pactó sedación paliativa.

DISCUSIÓN

Los anticuerpos anti-SOX1 y anti-ZIC4 se han asociado en la literatura científica a la degeneración cerebelosa subaguda y al síndrome de Eaton-Lambert en pacientes con carcinomas de pulmón y ovario. Si bien está descrito que ambos síndromes pueden presentarse conjuntamente, sólo existen 3 casos en los que estos dos anticuerpos se hayan detectado simultáneamente y no encontramos casos descritos asociados a cáncer de recto. En nuestra paciente, tras descartar causas metabólicas del cuadro neurológico, se plantearon como posibles diagnósticos: metástasis cerebrales (descartadas por tomografía axial), carcinomatosis meníngea (descartada mediante punción lumbar y resonancia) y leucoencefalopatía asociada a 5-FU, debido a los hallazgos en la resonancia craneal (descartada porque la paciente toleró excelentemente la capecitabina en neoadyuvancia y no se hallaron elevaciones de amonio en sangre). Considerando los síntomas, el hallazgo de proteinorraquia en el líquido cefalorraquídeo y los anticuerpos antineuronales, concluimos que debía tratarse de un proceso inflamatorio inmunomediado a nivel del sistema nervioso central, sobre todo en cerebelo. El tratamiento de estas patologías tan complejas y poco frecuentes tampoco está bien definido y a menudo se basa en el uso de inmunosupresores y quimioterapia. En nuestro caso, queremos destacar el uso de la amifampridina, indicado en pacientes con Eaton-Lambert, que aumenta los niveles de calcio en las células presinápticas permitiendo una mayor liberación de acetilcolina en la placa motora. Estos síndromes suponen un reto diagnóstico y terapéutico para los clínicos y la lectura de casos publicados puede ser una herramienta de apoyo importante en su manejo.

Figura 1: Estudio de tomografía por emisión de positrones que muestra extensas lesiones hepáticas metastásicas.



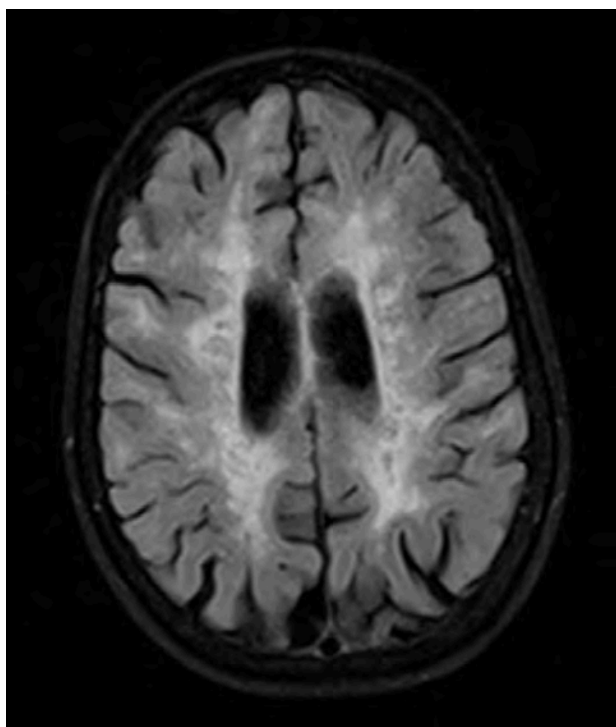


Figura 2: Resonancia magnética craneal que muestra múltiples lesiones en sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales, de distribución confluyente y simétrica, en relación con leucoencefalopatía.

BIBLIOGRAFÍA

- Martel S, De Angelis F, Lapointe E, Larue S, Speranza G. Paraneoplastic neurologic syndromes: clinical presentation and management. *Curr Probl Cancer*. 2014 Jul-Aug;38(4):115-34. doi: 10.1016/j.crrprobcancer.2014.08.002. o Rodríguez P, Laura, Yurgaky S, James, Otero R, William, & Faizal, Michel. (2017). A Review of Paraneoplastic Syndromes in Gastrointestinal Tumors. *Rev Colomb Gastroenterol*, 32(3), 230-244. <https://dx.doi.org/10.22516/25007440.155>.
- Sun X, Tan J, Sun H, et al. Anti-SOX1 Antibodies in Paraneoplastic Neurological Syndrome. *J Clin Neurol*. 2020;16(4):530-546. doi:10.3988/jcn.2020.16.4.530.
- Loehrer, P.A., Timmermann, L., Pehl, A. et al. Rhombencephalitis associated with isolated Zic4-antibodies in Paraneoplastic cerebellar degeneration: a case report. *BMC Neurol* 20, 208 (2020). <https://doi.org/10.1186/s12883-020-01788-z>.
- Kerasnoudis A, Rockhoff M, Federlein J, Gold R, Krogias C. Isolated ZIC4 antibodies in paraneoplastic cerebellar syndrome with an underlying ovarian tumor. *Arch Neurol*. 2011 Aug;68(8):1073. doi: 10.1001/archneurol.2011.176.
- Anwar A, Saleem S, Ahmed MF, Ashraf S, Ashraf S. Recent Advances and Therapeutic Options in Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Cureus*. 2019 Aug 21;11(8):e5450. doi: 10.7759/cureus.5450. PMID: 31637147; PMCID: PMC6799875.
- Velásquez, Juan Carlos et al. Encefalopatía inducida por 5-fluorouracilo: Un mismo agente, dos entidades diferentes. *Acta Med Colomb [online]*. 2015, vol.40, n.4, pp.345-348. ISSN 0120-2448.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 16

Título del caso: Desdiferenciación neuroendocrina de adenocarcinoma de recto con diseminación atípica coroidea bilateral.

Autores: Aida Piedra Cascón, Berta Martín Cullell, Victoria Fusté Chimisana, Anna Cristina Virgili Manrique

Institución Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis coroideas constituyen una forma de diseminación atípica, frecuentemente originadas de tumores primarios de mama o pulmón. A continuación, presentamos el caso de una paciente diagnosticada de un adenocarcinoma de recto medio que progresa a nivel multiorgánico, con diseminación coroidea bilateral, subcutánea, hepática y cerebral con biopsia compatible con desdiferenciación neuroendocrina del tumor.

DESCRIPCIÓN

Paciente mujer de 68 años con antecedentes de triple neoplasia metacrónica (mama derecha en 1998, mama izquierda en 2007 y linfoma folicular en 2011) en remisión completa. En Abril de 2019, en PET-TC de control de linfoma, se evidencia una lesión hipermetabólica en unión rectosigmoidea. Se realiza vídeocolonoscopia con toma de biopsias, mostrando la Anatomía Patológica un adenocarcinoma infiltrante moderadamente diferenciado. La resonancia magnética (RMN) confirma neoplasia de recto a 93 mm de margen anal cT3cN2b EMVI positivo (4). El estudio de extensión descarta diseminación a distancia. La paciente realiza quimioterapia neoadyuvante con capecitabina 825mg/m²/12h. La RMN de valoración de respuesta muestra un grado de regresión (TRG) grado 4 (mínima fibrosis). Se interviene quirúrgicamente el 31/10/2019 mediante resección anterior baja + exéresis total del mesorrecto. La Anatomía Patológica informa de adenocarcinoma moderadamente diferenciado, con focos de diferenciación neuroendocrina (20%), estadio ypT4aN2a, grado de respuesta 3 (predominio de fibrosis sobre tumor). Realiza quimioterapia adyuvante esquema FOLFOX6m que finaliza el 23/3/20. En Mayo de 2020 consulta por pérdida de visión bilateral, que posteriormente progresa a ceguera casi total. Se realiza PET/TC, en el que se objetivan signos de enfermedad metastásica extensa con afectación adenopática supra e infradiaphragmática, hepática, pulmonar, ósea, muscular, en partes blandas y en ambas coroideas. En RMN de SNC se confirman metástasis coroideas bilaterales con desprendimiento asociado, sobre las que se realiza RT paliativa (20Gy/5Fx). Valorado el caso como progresión multiorgánica rápidamente progresiva atípica, se decide biopsia de lesión subcutánea, mostrando la Anatomía Patológica infiltración dérmica por un carcinoma neuroendocrino con Ki67 del 99%, sin objetivarse componente de adenocarcinoma. (Fig. 2). La paciente presenta deterioro clínico y finalmente es éxitus letalis el 13/7/2020.

DISCUSIÓN

Los órganos más frecuentes de metastatización de adenocarcinoma colorrectal comprenden el hígado (77%), peritoneo (25%) y los pulmones (22%)(1), siendo muy infrecuentes las metástasis intraoculares. Tras realizar una revisión de la literatura, éstas se presentan frecuentemente en estadios avanzados de la enfermedad, frecuentemente con diseminación multiorgánica, y presentan mal pronóstico a corto plazo. Los tratamientos utilizados varían: radioterapia paliativa, inyección intravítrea de Bevacizumab, indicado en lesiones de pequeño tamaño(2), o enucleación, siendo ésta última la opción menos utilizada, reservándola para casos con afectación ocular muy extensa (1). En el caso que presentamos, la paciente, tras recibir tratamiento estándar presentó una pérdida de visión súbita y por exploración oftalmológica con fondo de ojo se observó desprendimiento de retina exudativo bilateral subtotal con masas múltiples subretinianas en ambos ojos, con diagnóstico de metástasis coroideas.

El estudio de extensión mostró diseminación multiorgánica extensa adenopática, hepática, subcutánea, ósea y cerebral, así como recaída local en lecho quirúrgico. Se realizó biopsia de una de las metástasis subcutáneas con diagnóstico anatomopatológico de carcinoma neuroendocrino con positividad para cromogranina A y sinaptofisina y Ki67 del 99%. Revisando la Anatomía Patológica del tumor primario al diagnóstico se trataba de un adenocarcinoma que tras resección quirúrgica presentaba un 20% de diferenciación neuroendocrina y en la diseminación a distancia únicamente encontramos el componente de carcinoma neuroendocrino de alto grado. Analíticamente presentaba elevación de CEA 18, CA 19.9 482,1, enolasa neuronal específica (NSE) 67,9 y Cromogranina A 151,5. Pese a intentar tratamiento sistémico con Carboplatino–Etopósido y Radioterapia corioidea, el tiempo de supervivencia tras la diseminación a distancia fue de 2 meses, sin presentar respuesta alguna.

Fig. 1. Pieza quirúrgica (31/10/2019). Adenocarcinoma de recto medio moderadamente diferenciado con focos de diferenciación neuroendocrina (20%) en tinción H&E (A). Estudio inmunohistoquímico mostró tinción de sinaptofisina en un 20% (B), con un índice de proliferación (Ki67) del 90% (C).

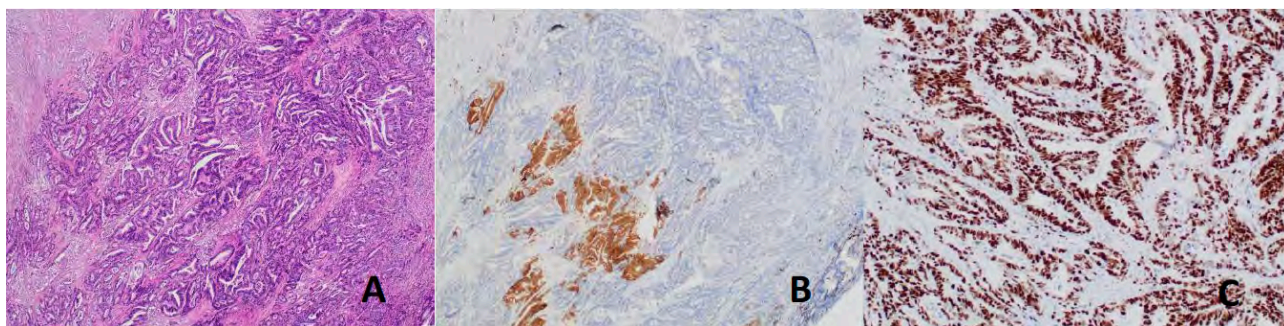


Fig. 2. Punch dérmico (21/5/2020). Metástasis cutánea de carcinoma neuroendocrino de probable origen rectal en tinción H&E (A). Estudio inmunohistoquímico mostró expresión de sinaptofisina (B), con un índice de proliferación (Ki67) del 99% (C).

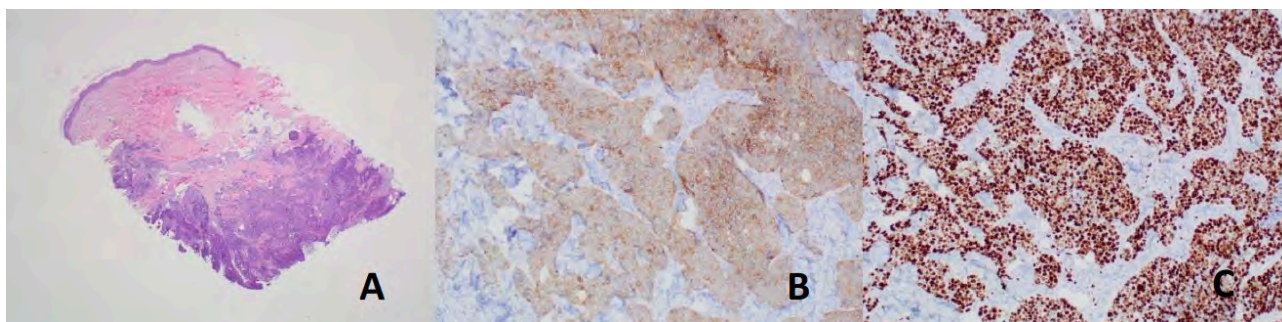
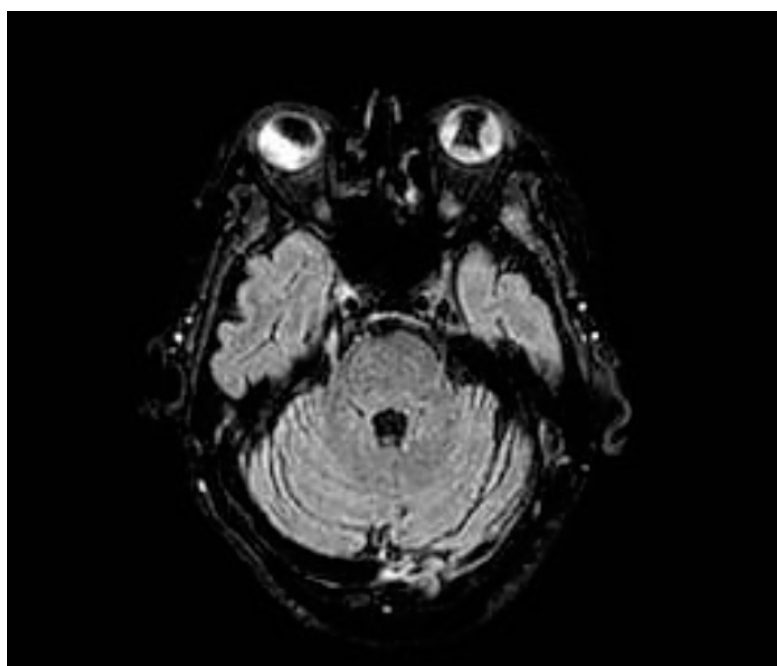
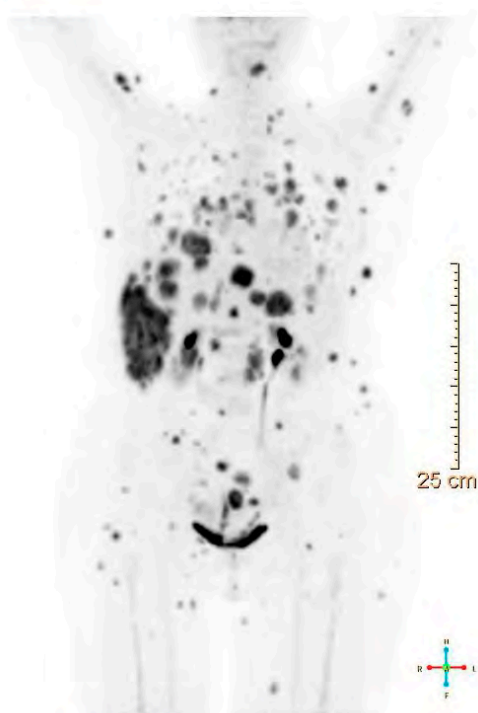


Fig. 3. RMN cerebral secuencia FLAIR. Aumento de la región coroidea de ambos globos oculares, con presencia de tejido con señal hiperintensa en FLAIR, sugestivos de M1 coroides con desprendimiento corioideo bilateral asociado.



[DetailWB_CTAC] V PET
19/05/2020



Serie: 2945 / Corte: 16

unitless LL:0.00 UL:324.41

Fig. 4. Estudio PET que muestra signos de enfermedad metastática extensa con afectación adenopática supra e infradiafragmática, hepática, pulmonar, ósea, muscular, en partes blandas y en ambas coroides.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cruzado-Sánchez D, Saavedra-Mejía LA, Tellez WA, Maquera-Torres G, Serpa-Frias S. Metastatic Intraocular Tumor Due to Colorectal Adenocarcinoma: Case Report and Literature Review. *J Ophthalmic Vis Res* 2020;15:565–570.
2. Lin, C.-J., Li, K.-H., Hwang, J.-F., & Chen, S.-N. (2009). The effect of intravitreal bevacizumab treatment on choroidal metastasis of colon adenocarcinoma—case report. *Eye*, 24(6), 1102–1103.
3. Hawaja MR, Minturn JT, Spittler AJ, Chiorean EG. Ocular metastasis of colorectal cancer: An uncommon presentation of a common malignancy. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2015 Dec;8(4):176-80.
4. Miyamoto H, Kurita N, Nishioka M, Ando T, Tashiro T, Hirokawa M, Shimada M. Poorly differentiated neuroendocrine cell carcinoma of the rectum: report of a case and literal review. *J Med Invest*. 2006 Aug;53(3-4):317-20.
5. Song LJ, Yuan L. Comparative analysis of colorectal mixed adenoneuroendocrine carcinoma and adenocarcinoma with neuroendocrine differentiation: a population-based study. *Int J Clin Exp Pathol*. 2019 Mar 1;12(3):922-932.
6. Shields, C. L., Shields, J. A., Gross, N. E., Schwartz, G. P., & Lally, S. E. (1997). Survey of 520 Eyes with Uveal Metastases. *Ophthalmology*, 104(8), 1265–1276. doi:10.1016/s0161-6420(97)30148-1

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 17

Título del caso: La inmunoterapia como terapia agnóstica: Respuesta de larga duración con pembrolizumab en paciente con adenocarcinoma de probable origen en tracto digestivo superior con pérdida de expresión de proteínas reparadoras.

Autores: Beatriz Alonso de Castro, Sofia Silva Diaz Martin, Igor Rodriguez-Randulfe Gomez, Patricia Cordeiro Gonzalez, Nieves Martinez Lago

Institución Hospital Universitario A Coruña (A Coruña).

INTRODUCCIÓN

Los tumores de origen desconocido (TOD) representan un grupo heterogéneo de neoplasias metastásicas en las que no se consigue identificar el tumor primario al diagnóstico. Constituyen el 3-5% de los tumores y, habitualmente, se asocian con medianas de supervivencia inferiores a 1 año.

DESCRIPCIÓN

ANAMNESIS: Varón, 73 años. Antecedentes personales: fumador de 50 paquetes/año, HTA y dislipemia. Acude a Urgencias por síndrome general, dolor pleurítico y masa en pared costal derecha. **EXPLORACIÓN FÍSICA:** ECOG PS2. Masa en línea axilar mediaanterior, dolorosa y adherida a planos profundos. Resto sin hallazgos. **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:** Analítica: CEA 609.6, resto normal. TC-toracoabdominopélvico: 2 nódulos de 17,3 mm y 10 mm en base pulmonar derecha. Lesión ósea lítica, con masa de partes blandas, en línea axilar anterior de 7º arco costal izquierdo. Biopsia costal: adenocarcinoma compatible con origen en tracto digestivo superior (CK7, MOC31 y CDX2 positivo; vimentina, p40, CK5/6, GATA3, TTF-1, napsina A, SATB-2 y PAX8 negativa). HER2 negativo. Pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 (dMMR) MLH1 y PM2. CPS 1%. Colonoscopia y Gastroscopia: Sin hallazgos.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y FINAL: Adenocarcinoma de origen desconocido (probable tracto digestivo superior) estadio IV. dMMR. **TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN:** Se inicia tratamiento de 1ª línea con mFOLFOX6, recibiendo 2 infusiones, con aparición de dolor en cadera izquierda, múltiples nódulos subcutáneos y aumento de CEA. En PET-TC se objetiva aparición de adenopatías patológicas a múltiples niveles; nódulos pulmonares bilaterales; metástasis óseas en 6º y 7º costilla izquierda, acetábulo izquierdo; y múltiples lesiones musculares. Dada la presencia de dMMR y la ausencia de alternativas eficaces, inicia, en septiembre 2019, tratamiento con pembrolizumab 200 mg IV Q3W recibiendo 9 ciclos hasta marzo 2020. El paciente presenta mejoría clínica, desaparición de lesiones subcutáneas, normalización del CEA (Fig.1) y respuesta parcial (Fig.2). En marzo 2020, ante pandemia COVID-19, se modifica posología a 400 mg Q6W, recibiendo 15 ciclos hasta la actualidad con excelente tolerancia, presentando como toxicidades astenia grado II y diarrea grado I.

DISCUSIÓN

El diagnóstico de los TOD requiere la realización de múltiples pruebas complementarias, así como de un análisis anatomopatológico exhaustivo, incluyendo técnicas de inmunohistoquímica y/o moleculares, con el fin de identificar el origen tumoral. El tratamiento debe individualizarse de acuerdo al subgrupo clínico-patológico del tumor. La combinación de oxaliplatino y fluoropirimidinas ha sido testada en estudios fase II en 1ª y 2ª línea de adenocarcinomas de origen desconocido con resultados modestos y un perfil de toxicidad favorable. Recientemente, gracias al desarrollo de test moleculares y técnicas de secuenciación, se han identificado alteraciones relevantes en hasta un 85% de los tumores, permitiendo establecer estrategias de tratamiento personalizado. La expresión de proteínas reparadoras (dMMR)/inestabilidad de microsatélites (MSI-H), presente en el 1.6% de pacientes con TOD, se ha identificado como un biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia.

Pembrolizumab, un antiPD1, representa la primera terapia tumor agnóstica aprobada por la FDA, en mayo 2017, para el tratamiento de tumores sólidos dMMR/MSI-H, tras progresión a tratamiento previo y en ausencia de alternativas terapéuticas eficaces. Dicha aprobación se basa en el análisis de 149 pacientes procedentes de 5 estudios abiertos, no controlados, de un solo brazo (KN-016, KN-012, KN-028, KN-164 y KN-158) en los que se objetivó una tasa de respuestas del 39.6% (IC 95% 31.7-47.9%) con una duración de la respuesta >6 meses del 78%. Gracias a terapias tumor agnósticas, como la que presentamos en nuestro caso, se ha abierto una importante vía de innovación en el tratamiento de los TOD permitiendo a nuestros pacientes alcanzar largas supervivencias.

Figura 1. Evolución de los niveles de CEA.

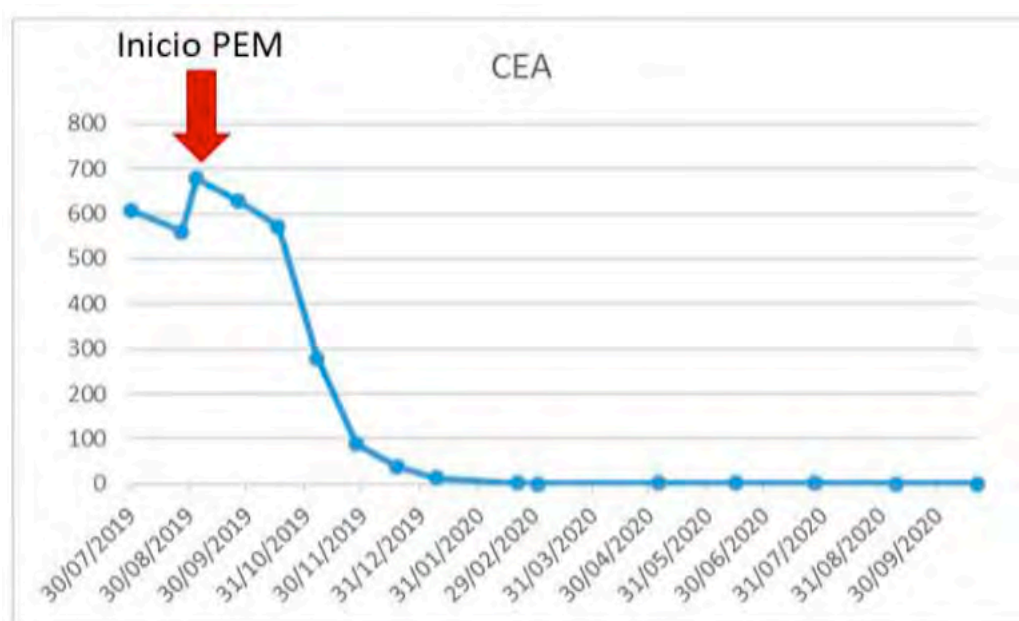
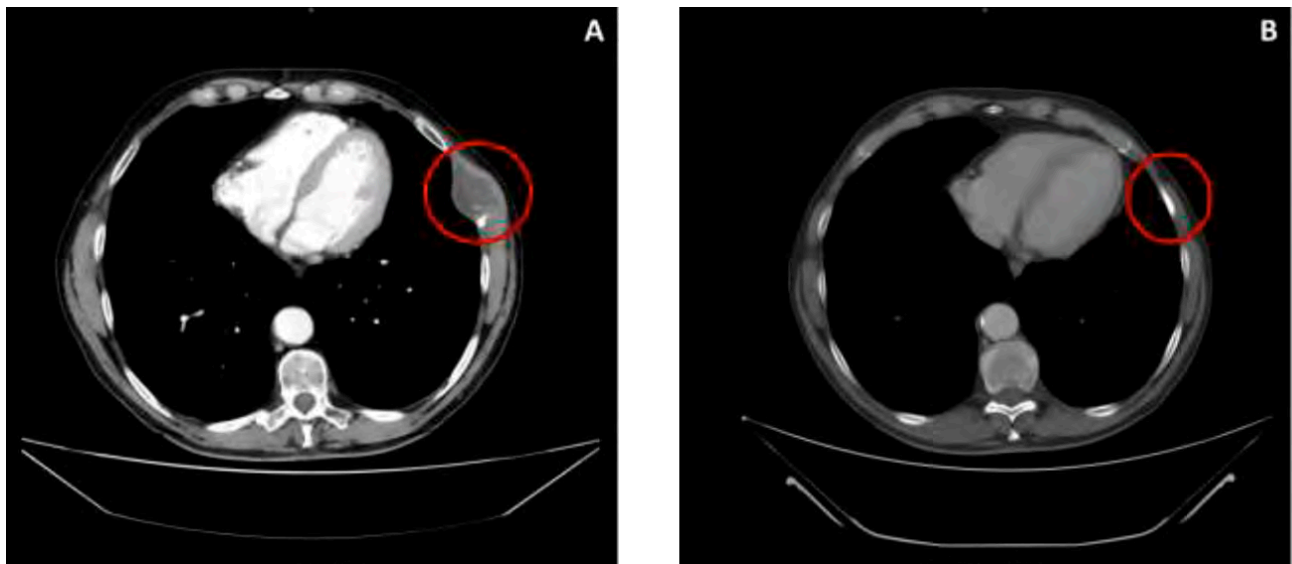


Figura 2. Lesión ósea lítica en línea axilar anterior de 7º arco costal izquierdo. A. TC basal (septiembre 2019). B. En la actualidad, tras 15 ciclos de pembrolizumab (octubre 2020).



BIBLIOGRAFÍA

1. Pavlidis N, Pentheroudakis G. Cancer of unknown primary site. *Lancet*. 2012; 379: 1428-35.
2. Zarkavelis G, Pentheroudakis G. Cancer of Unknown Primary Site. En: Lugowska I, Blay JY, Gelderblom H, editores. *Sarcoma and Gastrointestinal Stromal Tumours plus Cancer of Unknown Primary Site Essentials for Clinicians*. Lugano: ESMO Press; 2020. 58-63.
3. Greco AF, Pavlidis N. Treatment for patients with unknown primary carcinoma and unfavorable prognostic factors. *Semin Oncol*. 2009; 36: 65-74.
4. Ross JS, Wang K, Gay L, Otto GA, White E, Iwanik K et al. Comprehensive genomic profiling of carcinoma of unknown primary site: new routes to targeted therapies. *JAMA Oncol*. 2015; 1: 40-49.
5. Kato SM, Krishnamurthy N, Banks KC, De P, Williams K, Williams C et al. Utility of genomic analysis in circulating tumor DNA from patients with carcinoma of unknown primary. *Cancer Res*. 2017; 77: 4238-4246.
6. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 1-10.
7. Marcus, L., Lemery, S. J., Keegan, P., & Pazdur, R. FDA approval summary: pembrolizumab for the treatment of microsatellite instability-high solid tumors. *Clinical Cancer Research* 2019; 25(13), 3753-3758.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 18

Título del caso: Pseudomixoma peritoneal masivo como entidad de buen pronóstico

Autores: Óscar Valle Cárcel, Irene M. González Cebrián, Elisa Mañas Mora, Lidia Carnerero Córdoba, Miriam Esther Pérez García

Institución Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada

INTRODUCCIÓN

El término “pseudomixoma peritoneal” (PMP) se refiere a un síndrome clínico con afectación peritoneal mucinosa difusa, a menudo en asociación con una lesión apendicular mucinosa. Es más común en mujeres y se encuentra inesperadamente en 2 de cada 10,000 laparotomías. El síntoma de presentación más común es aumento circunferencia abdominal y hernia inguinal.¹ Ciertos autores consideran que los adenocarcinomas mucinosos diseminados (carcinomatosis mucinosa peritoneal) pueden caracterizarse como PMP, pero éstos tienen una peor evolución que los DPAM (adenomucinositis peritoneal diseminada) siendo estos más indolentes². Nuestro caso se basa en un debut de PMP como hernia inguinal donde intraoperatoriamente se observa material mucinoso e implantes en peritoneo. Anamnesis: Varón de 41 años sin antecedentes de interés, derivado a oncología tras hallazgo incidental en cirugía de herniorrafia inguinal (05/2019) de un saco herniario duro, con abundante material seromucoso e implantes peritoneales sugerentes de neoplasia. Exploración física: ECOG: 0. Abdomen no doloroso a la palpación, no palpación de masas ni claros signos de ascitis.

DESCRIPCIÓN

Pruebas complementarias: -Biopsia saco herniario: Metástasis peritoneal de adenocarcinoma enteróide tipo mucinoso. RAS y BRAF wild-type. Inmunofenotipo estable. - Analítica: CA 19.9: 612 U/ml, CEA: 59.1U/ml. -TAC: extensa carcinomatosis peritoneal “omental cake” con implante en fondo de saco recto vesical. No se ve tumoración primaria de otro origen. -PET/TAC: Ascitis con hipercaptación metabólica difusa peritoneal por carcinomatosis, con tasa de actividad baja. Hipercaptación gástrica con paredes engrosadas. - Endoscopia digestiva alta y baja: sin hallazgos. - Estudio Foundation One® con mutación PI3KCA E54K y PTEN Q24J con reordenamiento exon 1. Diagnóstico: Carcinomatosis peritoneal secundaria a adenocarcinoma enteróide tipo mucinoso (sin primario conocido) TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN En julio 2019 inicia tratamiento con FOLFOX6m asumiendo el posible origen digestivo. Tras 6 ciclos se evidencia respuesta bioquímica con estabilización radiológica. Como toxicidad solo neuropatía grado 1. Planteándose como posibilidad diagnóstica el pseudomixoma peritoneal se decide remitir al paciente a un centro especializado en este tipo de tumores. Allí se decide llevar a cabo una laparoscopia exploradora con hallazgo de Pseudomixoma con ascitis mucinosa “omental cake”. PCI =36 con intestino delgado libre. En Octubre 2019 se realiza cirugía citorreductora combinada con HIPEC (Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal) a 43°C con mitomicina C.

El resultado histopatológico fue adenocarcinoma mucinoso de bajo grado en colon ascendente con implantes mucoides de moderada actividad neoplásica sin células en anillo de sello que alcanza la muscular, sin metástasis en 3 adenopatías aisladas. En el resto de muestras infiltración por carcinoma mucinoso de bajo grado. CK20 y MUC2 +; p53: 60% y Ki67<10%. Actualmente el paciente continúa revisiones en remisión completa.

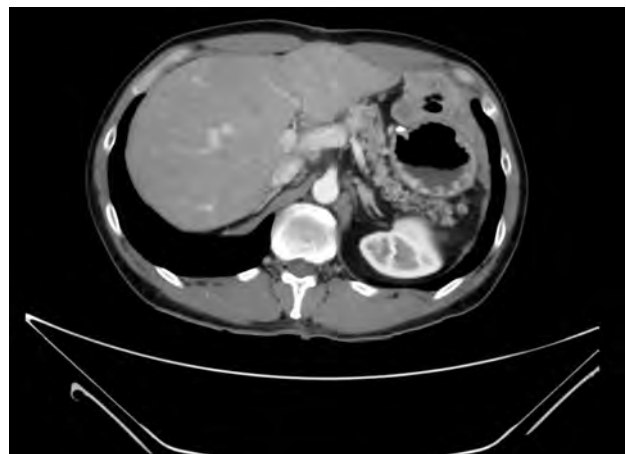
DISCUSIÓN

PMP no es un término de base histológica, solo debe usarse para la apariencia de ascitis mucinosa. Se puede dividir según sus características histológicas en PMP de bajo y alto grado. Una de las características del PMP de bajo grado es la progresión lenta pudiendo estar asintomático incluso en enfermedad muy avanzada como sucedió en nuestro paciente. Ante la sospecha enfatizamos la importancia de derivarlo a centros de referencias donde completar un correcto diagnóstico y tratamiento ya que esto impacta en la supervivencia. La cirugía citorreductora combinada con HIPEC incluso con índices de carcinomatosis peritoneal muy elevado tal y como refleja nuestro caso puede ofrecer un alivio prolongado de los síntomas y supervivencia a largo plazo, en centros experimentados que pueden reseca toda la enfermedad con baja mortalidad y buena calidad de vida³. Señalar la trascendencia que tiene la caracterización molecular de estos tumores para proporcionar información sobre la variabilidad biológica, mejorar nuestra comprensión en los mecanismos de progresión y poder buscar nuevas dianas terapéuticas. Nosotros nos encontramos mutaciones somáticas en PI3K y PTEN, aunque las más frecuentes descritas son KRAS y GNAS.⁴

IMÁGENES



JUNIO 2019



SEPTIEMBRE 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Overman MJ, Asare EA, Compton CC, et al. Appendix-Carcinoma. In: *AJCC Cancer Staging Manual*, 8th ed, Amin MB. (Ed), AJCC, Chicago 2017. p.237.
2. Delhorme, J. B., Elias, D., Varatharajah, S., Benhaim, L., Dumont, F., Honoré, C., & Goéré, D. (2016). Can a benefit be expected from surgical debulking of unresectable pseudomyxoma peritonei?. *Annals of surgical oncology*, 23(5), 1618-1624.
3. Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, et al. Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach. *Ann Surg.* 1994;219:112-9.
4. Stein, A., Strong, E., Gamblin, T. C., Clarke, C., Tsai, S., Thomas, J, & Mogal, H. (2020). Molecular and genetic markers in appendiceal mucinous tumors: a systematic review. *Annals of Surgical Oncology*, 27(1), 85-97.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 19

Título del caso: Linitis Plástica Rectal: a propósito de un caso

Autores: Patricia García Valiente, Belén Caramelo Hernández, Marina Serrano Fernández, Marta Sotelo García, Eva Martínez de Castro

Institución Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

INTRODUCCIÓN

La linitis plástica se define como una infiltración de la capa submucosa intestinal por células cancerígenas que crecen en profundidad, siendo característico una mucosa intacta pero poco distensible y con baja peristalsis. La localización más frecuente es el estómago, sin embargo, la localización rectal puede estar también involucrada en menor medida, siendo en la mayoría de los casos secundaria a un tumor primario de otra localización (fundamentalmente gástrico, siendo menos frecuente próstata, pulmón o vejiga). Son poco frecuentes, de baja sospecha clínica existiendo un retraso diagnóstico e inicio de tratamiento, lo que condiciona un peor pronóstico.

DESCRIPCIÓN

Presentamos el caso de un varón de 72 años con antecedentes de hipertensión arterial y síndrome de apnea obstructiva del sueño tratado con medidas higiénico-dietéticas. Diagnosticado en julio de 2018 de un adenocarcinoma gástrico con células en anillo de sello cT4N3M0, HER2 negativo, sin pérdida de expresión de proteínas reparadoras. Recibe QT con esquema 5-fluorouracilo + oxaliplatino hasta noviembre de 2018 quedando en enfermedad estable pero manteniendo criterios de irsecabilidad, por lo que continúa tratamiento con fluoropirimidina oral de mantenimiento hasta junio de 2019. Durante el seguimiento, presenta cuadro de estreñimiento y ausencia de ventoseo. Al examen físico destaca un abdomen distendido y timpánico con ruidos hidroaéreos apagados. Asocia además un deterioro agudo de la función renal por lo que se decide ingreso para completar estudio. Se amplía con TC abdominal (Figura 1. 06/07/2019) donde se objetiva una obstrucción intestinal condicionada por un engrosamiento mucoso a nivel rectosigma de aspecto inflamatorio. De cara a plantear opciones quirúrgicas, se realiza sigmoidoscopia (Figura 2. 09/07/2019) en la que se ve un engrosamiento infiltrativo concéntrico rectal que estenosa la luz. Se toman biopsias, con mucosa inflamatoria pero con submucosa infiltrada por metástasis de carcinoma gástrico. Tras confirmar el diagnóstico de linitis plástica rectal secundaria a carcinoma gástrico, se decide realizar una colostomía en asa de descarga e iniciar nueva línea en agosto 2018 con paclitaxel semanal y ramucirumab. En diciembre 2019 a raíz de ascitis recidivante y ECOG 3 pasa a seguimiento conjunto con la Unidad de Cuidados Paliativos, falleciendo finalmente en marzo de 2020.

DISCUSIÓN

La linitis plástica consiste en una infiltración submucosa por células epiteliales malignas, generando colagenización con fibrosis y desembocando en rigidez de la pared dando lugar a cuadros de obstrucción intestinal. La localización más común es el estómago, secundaria a una infiltración de su pared por un tumor primario de dicha localización. Sin embargo, el recto también puede estar involucrado tanto como lesión primaria como metastásica. Cuando la infiltración submucosa progresa, aparece sintomatología de tenesmo rectal, alteración del ritmo deposicional, dolor y finalmente cuadros de obstrucción secundaria a falta de elasticidad de la pared. Ya que afecta de forma circunferencial a la submucosa rectal, puede progresar e infiltrar la muscular propia con la consiguiente diseminación vía linfática, siendo relativamente frecuente la carcinomatosis peritoneal. La imagen radiológica y la endoscopia muestran hallazgos inespecíficos con biopsias negativas ya que la mucosa no está infiltrada, lo que hace difícil diferenciarlo de patologías inflamatorias. Por ello, en los últimos años, el desarrollo de la ecoendoscopia rectal permite valorar con mayor definición las paredes del recto siendo factible punciones dirigidas que permitan filiar el origen de la linitis. El manejo clínico de esta entidad no está establecido, siendo dependiente de la sintomatología. La cirugía derivativa se reserva para casos refractarios a tratamiento conservador. El pronóstico de la linitis plástica es desfavorable, debido a la baja sospecha clínica, el retraso diagnóstico y ausencia de tratamientos efectivos, confiriendo en estos casos supervivencias menores al año. Por este motivo, resulta de vital importancia conocer esta entidad para solicitar las pruebas complementarias adecuadas y realizar un diagnóstico y tratamiento precoz que mejore el pronóstico de estos pacientes.

IMÁGENES

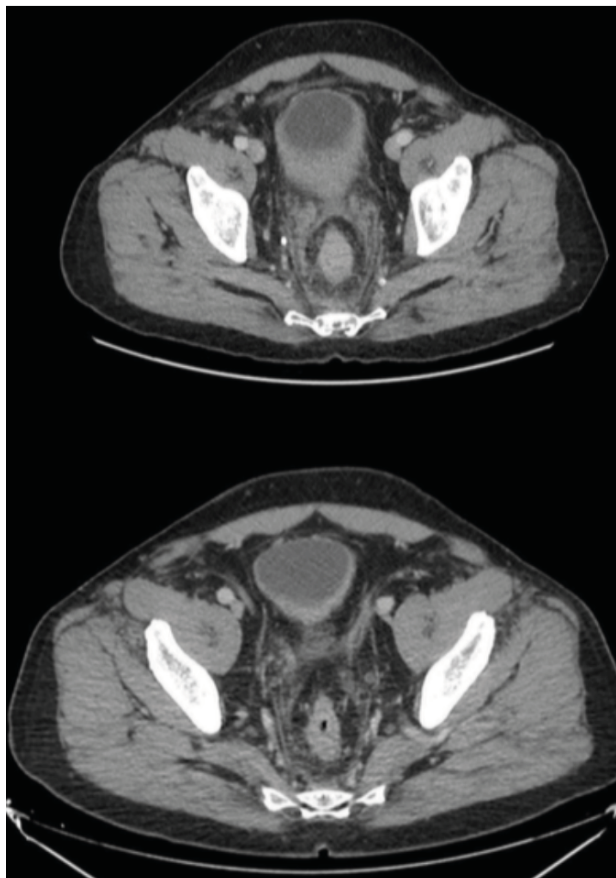


Figura 1. Obstrucción intestinal sin datos de sufrimiento de asas, condicionada por un engrosamiento concéntrico mucoso de la transición rectosigma de aspecto inflamatorio.

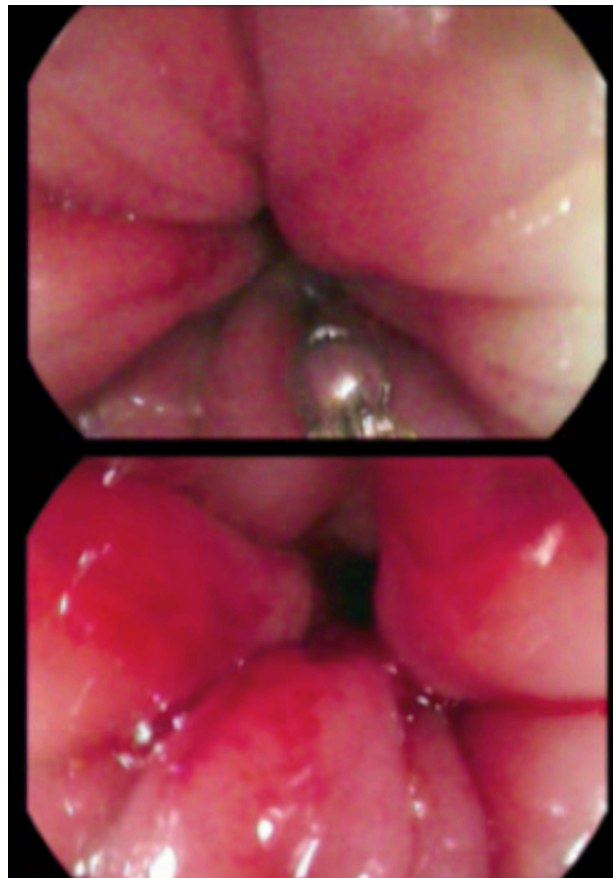


Figura 2. Engrosamiento mucoso y concéntrico del recto, que estenosa la luz a nivel de la unión rectosigma que no impresiona de neoformación primaria, sino que tiene un aspecto infiltrativo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Keogh CF et al. Linitis plastica of the rectum: utility of transrectal ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 21 (2002), pp. 103-6 Medline.
2. Venturini F et al. Linitis plastica of the rectum as a clinical presentation of metastatic lobular carcinoma of the breast. *J Clin Oncol* 2016; 34: 54-6.
3. L. Adán Merino et al. Diagnóstico atípico de linitis plástica gástrica. *Rev Esp Dig (Madrid)* Vol. 101, N.º 1, pp. 71-80, 2009.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 20

Título del caso: Colangiocarcinoma extrahepático, nuevas posibilidades en adyuvancia.

Autores: Cristina Alemán Sánchez, Jose Enrique Lorenzo Barreto, Carla María Martín Abreu, Andrés Ila Ráez, Raquel Hernández San Gil

Institución Complejo Hospitalario Universitario de Canarias (CHUC)

INTRODUCCIÓN

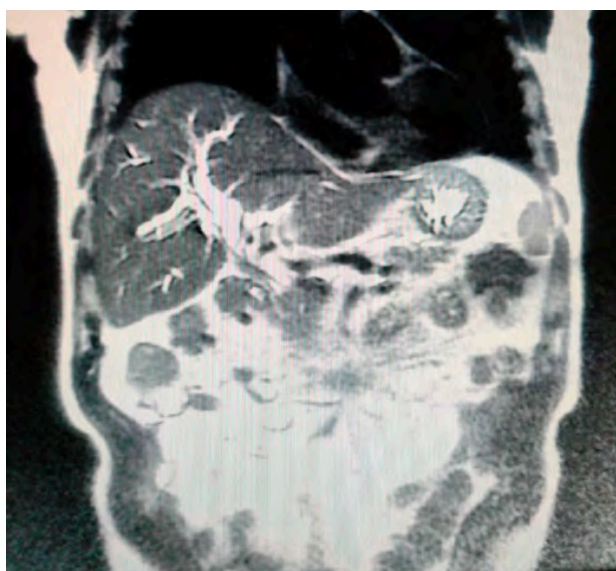
El colangiocarcinoma extrahepático es una entidad relativamente poco frecuente que se caracteriza por su gran infiltración locorregional y su alta tasa de diseminación sistémica (1). La resección completa es el único tratamiento potencialmente curativo, pero es algo muy poco frecuente dado que en la mayoría de los casos la enfermedad está localmente avanzada (1). El pronóstico es desfavorable, con una supervivencia global a los 5 años del 5-19% y una supervivencia media tras la intervención de 18-30 meses (2). El papel de la quimioterapia y la radioterapia como tratamiento adyuvante tras la resección aún es controvertido. Sin embargo, existen algunos estudios que sugieren que existe beneficio en cuanto al uso de quimiorradioterapia posterior, tanto en términos de supervivencia global como de supervivencia libre de progresión y control de recidiva local (3).

DESCRIPCIÓN

Varón de 70 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia, heterocigosis del factor V de Leiden y colecistectomía. En enero de 2019 debuta con dolor abdominal localizado en flanco derecho, acolia, coluria e ictericia; por lo que es ingresado para estudio. A la exploración física destaca ictericia cutáneo-conjuntival y dolor a la palpación profunda en hipocondrio-flanco derecho. En pruebas complementarias se objetiva hiperbilirrubinemia grave, colestasis e hipertransaminasemia grave. Se realiza ecografía abdominal donde se objetiva dilatación de la vía biliar intra y extrahepática, sin visualizar causa aparente de la misma. En colangioRM se observa esa misma dilatación con obstrucción brusca a nivel del hilio hepático-inicio del colédoco, hallazgos sugestivos de colangiocarcinoma hiliar Klastskin tipo II de la clasificación de Bismuth. Sin hallazgos de enfermedad metastásica en estudio de extensión. Tras drenaje biliar mediante CPTH y despigmentación, se interviene en marzo de 2019 mediante hepatectomía derecha y anastomosis hepatoyeyunal con resultado de adenocarcinoma moderadamente diferenciado de hilio hepático (tumor de Klastskin), con infiltración del margen de la vía biliar y metástasis en una adenopatía hiliar: pT2aN1M0 R1 (estadio IIIB). En mayo de 2019, siguiendo el esquema propuesto en el estudio SWOG S0809, inicia adyuvancia con gemcitabina-capecitabina y quimiorradioterapia posterior con capecitabina; destacando como únicos efectos adversos toxicidad hematológica (neutropenia grado 4 afebril) y cutánea leve que no condicionaron la suspensión del tratamiento. Finaliza adyuvancia en septiembre de 2019 sin evidencia radiológica de enfermedad y comienza seguimiento trimestral con pruebas de imagen. Actualmente sin evidencia de enfermedad tras un año y medio desde el diagnóstico.

DISCUSIÓN

Actualmente no existe un régimen estándar para adyuvancia en tumores de la vía biliar. Se podría asumir que el más aceptado es la capecitabina, dado que se ha objetivado un claro beneficio en cuanto a supervivencia global y supervivencia libre de progresión, todo ello en comparación con tratamiento quirúrgico exclusivamente (4). Sin embargo, hay datos que sugieren que la quimioterapia basada en capecitabina y gemcitabina, con quimiorradioterapia posterior con capecitabina, obtiene mejores tasas de respuesta, especialmente en aquellos pacientes de alto riesgo por afectación ganglionar y/o resecciones incompletas (5). Se precisan más estudios, pero esto son resultados esperanzadores que sientan las bases de un posible régimen adyuvante eficaz, en términos de supervivencia y con un perfil de toxicidad tolerable (3).



BIBLIOGRAFÍA

1. Gut 2002 Nov;51 Suppl 6 (Suppl 6):VI1-9. doi: 10.1136/gut.51.suppl_6.vi1.
2. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/livibd.html>.
3. SWOG S0809: A phase II intergroup trial of adjuvant Capecitabine and Gemcitabine followed by radiotherapy and concurrent Capecitabine in extrahepatic colangiocarcinoma and gallbladder carcinoma Edgar Ben-Josef, Katherine A. Guthrie, Anthony B. El-Khoueiry, Christopher L. Corless, Mark M. Zalupski, Andrew M. Lowy, Charles R. Thomas Jr, Steven R. Alberts, Laura A. Dawson, Kenneth C. Micetich Melanie B. Thomas, Abby B. Siegel, and Charles D. Blake.
4. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study John N Primrose, Richard P Fox, Daniel H Palmer, Hassan Z Malik, Raj Prasad, Darius Mirza, Alan Anthony, Pippa Corrie, Stephen Falk, Meg Finch-Jones, Harpreet Wasan, Paul Ross, Lucy Wall, Jonathan Wadsley, Jeff T R Evans, Deborah Stocken, Raaj Praseedom, Yuk Ting Ma, Brian Davidson, John P Neoptolemos, Tim Iveson, James Raftery, Shihua Zhu, David Cunningham, O James Garden, Clive Stubbs, Juan W Valle, John Bridgewater, on behalf of the BILCAP study group.
5. Systemic adjuvant chemotherapy for cholangiocarcinoma surgery: A systematic review and meta-analysis Karan Rangarajana,b, George Simmons, Derek Manasc, Hasan Malikd,Zaed Z. Hamadya <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2019.11.499>.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 21

Título del caso: Inmunoterapia en el Hepatocarcinoma: perfil de seguridad e implicaciones en la calidad de vida de los pacientes.

Autores: Sara Coca Membribes, Diego Díaz Jiménez, Cristina Alemán Sánchez, Carla María Martín Abreu, José Enrique Lorenzo Barreto.

Institución Complejo Hospitalario Universitario de Canarias.

INTRODUCCIÓN

La incidencia mundial y las tasas de mortalidad de carcinoma hepatocelular (HCC) continúan aumentando. Una amplia proporción se diagnostica en etapas avanzadas, limitándose la viabilidad de la terapia locorregional por lo que el tratamiento sistémico constituye la única opción terapéutica.¹ La terapia molecular multidirigida con sorafenib supone el pilar de tratamiento en primera línea del HCC avanzado (aHCC). El hígado constituye el mayor órgano inmunológico, con una alta tasa de exposición a neoantígenos; por ello el tratamiento con inhibidores de puntos de control supone una de las estrategias en investigación actualmente². En nuestro caso clínico presentamos a un paciente diagnosticado de HCC estadio C en el sistema BCLC que fue tratado con inmunoterapia con nivolumab en segunda línea.

DESCRIPCIÓN

Varón de 74 años con antecedentes de cirrosis hepática por VHC Child A5, tratada con sofosbuvir/ledipasvir en respuesta sostenida. En abril 2018, se objetivan mediante RMN dos lesiones focales hepáticas sugestivas de hepatocarcinoma (Fig 1). Se diagnostica de hepatocarcinoma estadio B del sistema BCLC. Comentado en Comité Multidisciplinar, se realiza ablación percutánea mediante radiofrecuencia de ambas lesiones. Posteriormente se objetiva persistencia de tumor viable por lo que se somete a quimioembolización transarterial con doxorubicina en dos ocasiones con respuesta parcial. En RMN se objetiva además lesión nodular adrenal sugestiva de metástasis adrenal izquierda, modificándose a estadio C del sistema BCLC. (Fig 2) El paciente es candidato a iniciar tratamiento con sorafenib a dosis estándar, presentando toxicidad cutánea con eritrodisestesia palmo-plantar grado 2 y toxicidad digestiva grado 3 precisando ajustes de dosis y finalmente suspendiéndose el tratamiento tras alcanzar una supervivencia libre de progresión (SLP) de 3 meses. Tras discutirse nuevamente en Comité Multidisciplinar, se autoriza administración como uso compasivo de nivolumab a dosis de 3 mg/kg en base al estudio Check-Mate 040, con buena tolerancia al mismo y sin presentar toxicidad. Finalmente se suspende a los 4 meses tras objetivar nueva progresión de enfermedad. Posteriormente, el paciente presenta deterioro clínico con datos analíticos de insuficiencia hepática aguda grave y síndrome hepatorenal secundario, falleciendo en enero 2020.

DISCUSIÓN

Tanto sorafenib como lenvatinib están asociados a importantes efectos secundarios con impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes. El tratamiento en monoterapia con inhibidores de PD-L1 a pesar de ser una opción prometedora no ha demostrado mejorar de forma significativa la supervivencia global (SG) en el aHCC respecto a sorafenib 3,4, tal y como se evidenció recientemente en el ensayo en fase III Check-Mate 4594. No obstante sí se reportó mejor tasa de respuesta objetiva (ORR) así como una disminución de la toxicidad grado 3 y 4 para el grupo tratado con nivolumab.3,4 Al evaluar la efectividad de nivolumab y regorafenib en segunda línea tampoco se han encontrado diferencias de supervivencia entre ambos grupos, si bien en pacientes tratados con nivolumab se observó mayor ORR así como mejor tolerabilidad y perfil de efectos adversos más seguro.5 La combinación de atezolizumab (anti-PDL1) con bevacizumab (anti-VEGF) en pacientes con aHCC ha demostrado mejorar significativamente la SG así como las tasas de SLP respecto a sorafenib, con un perfil de efectos secundarios aceptable.

Además, la evaluación de Patient-Reported Outcomes (PROs) puso de manifiesto que la combinación atezolizumab-bevacizumab retrasa el tiempo medio de aparición de deterioro en la calidad de vida y funcionalidad de estos pacientes. 6 CONCLUSIÓN: La inmunopatogénesis inflamatoria del HCC lo hace subsidiario de terapias inmunitarias que hasta la fecha suponen una opción prometedora pero limitada en la aplicación clínica debido al complejo microambiente tumoral y a la falta de biomarcadores robustos. La selección de combinaciones inmunoterapéuticas puede suponer una oportunidad para mejorar estos resultados.

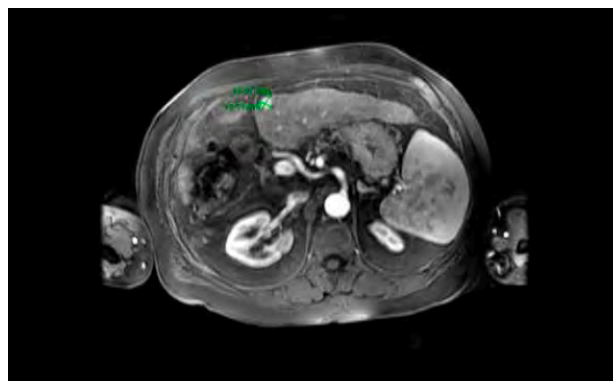
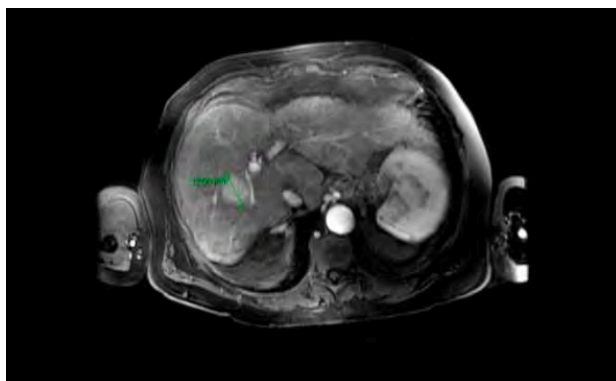


FIGURA 1. RMN abril 2018: Se evidencian dos lesiones focales hepáticas, en segmento 7 con un diámetro mayor de 32 mm y otra subcapsular en segmento 3 de 15 mm, con realce en fase arterial con lavado en fases tardías. Estos hallazgos son sugestivos de hepatocarcinoma bifocal. Hígado con características cirróticas. Gran esplenomegalia homogénea. Varices paraesofágicas y circulación colateral en hilio esplénico.

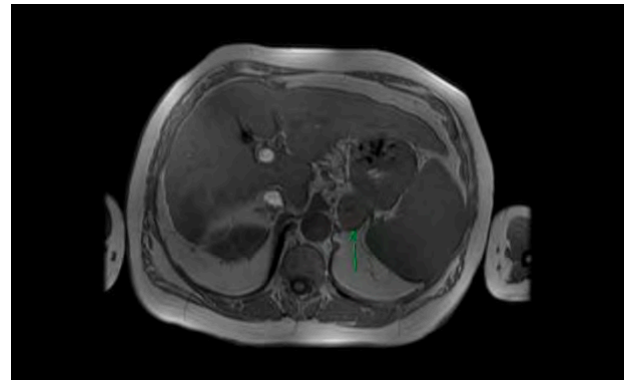
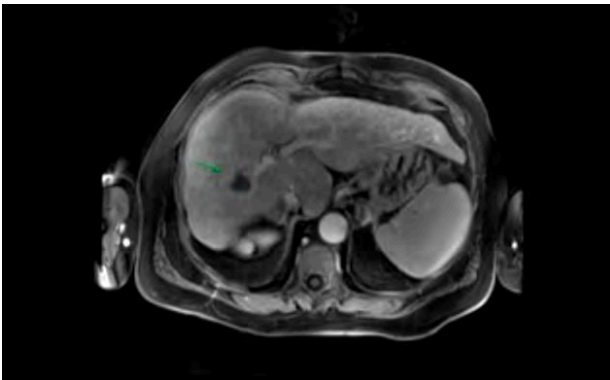


FIGURA 2. RMN febrero 2019: Foco de hepatocarcinoma en segmento 7 sugestivo de respuesta parcial con áreas de tumor viable en la periferia. Glándula suprarrenal izquierda con lesión nodular bien definida de 3,2 cm con realce intenso en fase arterial con focos hipovasculares/necróticos intralesionales.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pinato, D.J., Guerra, N., Fessas, P. et al. Immune-based therapies for hepatocellular carcinoma. *Oncogene* 39, 3620–3637 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41388-020-1249-9>.
2. Onuma AE, Zhang H, Huang H, Williams TM, Noonan A, Tsung A. Immune Checkpoint Inhibitors in Hepatocellular Cancer: Current Understanding on Mechanisms of Resistance and Biomarkers of Response to Treatment. *Gene Expr.* 2020;20(1):53-65.doi:10.3727/105221620X15880179864121.
3. El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, Kim TY, Choo SP, Trojan J, Welling TH Rd, Meyer T, Kang YK, Yeo W, Chopra A, Anderson J, Dela Cruz C, Lang L, Neely J, Tang H, Dastani HB, Melero I. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. *Lancet.* 2017 Jun 24;389(10088):2492-2502. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31046-2. Epub 2017 Apr 20. PMID: 28434648; PMCID: PMC7539326.
4. Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: a randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). *Ann Oncol* 2019;30(Suppl. 5):v874-v875.
5. Choi, W.-M., Choi, J., Lee, D., Shim, J.H., Lim, Y.-S., Lee, H.C., Chung, Y.-H., Lee, Y.-S., Park, S.R., Ryu, M.-H., Ryoo, B.-Y., Lee, S.J. and Kim, K.M. (2020), Regorafenib Versus Nivolumab After Sorafenib Failure: Real-World Data in Patients With Hepatocellular Carcinoma. *Hepatol Commun*, 4: 1073-1086. doi:10.1002/hep4.1523.
6. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, Kudo M, Breder V, Merle P, Kaseb AO, Li D, Verret W, Xu DZ, Hernandez S, Liu J, Huang C, Mulla S, Wang Y, Lim HY, Zhu AX, Cheng AL; IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745. PMID: 32402160.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 22

Título del caso: Rápida y espectacular respuesta en paciente con adenocarcinoma de colon metastásico Braf mutado

Autores: Ana Sofía de Freitas Matos Parreira, Evelin Horváth, Sandra Giménez Garrigues, Pablo Luna Fra, Mónica Guillot Morales

Institución Hospital Universitario Son Espases

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal metastásico (mCRC) Braf V600E mut+ supone el 8-10% de los pacientes con CRC. Condiciona mayor agresividad y peor pronóstico, con aproximadamente 4 y 6 meses de supervivencia, tras la primera línea de tratamiento. Presentamos el primer caso de mCRC Braf V600E mut+ tratado en nuestro centro con la combinación de encorafenib, binimetinib y cetuximab en segunda línea.

DESCRIPCIÓN

Anamnesis: Varón de 46 años, exfumador, sin antecedentes patológicos. Clínica de astenia y molestias abdominales desde hace 2 años. Exploración física: ECOG 1. Exploración física normal. Pruebas complementarias: Colonoscopia de abril 2019 se visualiza a 80 cm de margen anal estenosis de aspecto neoplásico. TAC del 03/04/2019 con engrosamiento de colon de 6 cm de longitud, múltiples adenopatías en la grasa, retroperitoneal, interaortocava. PET confirma gran afectación ganglionar abdominal, y supradiaphragmática (paratraqueal, retrotraqueal, hiliares, paraaórticos). CEA preoperatorio 3,2 ng/mL. Diagnóstico diferencial: La biopsia confirma adenocarcinoma.

Paciente de 46 años, afecto de adenocarcinoma de colon derecho con gran afectación ganglionar supra e infradiaphragmática. Tratamiento y evolución: Se realiza hemicolectomía derecha el 10/06/2019 con resultado de adenocarcinoma, G2, invasión peritoneo visceral, implantes en epiplón e invasión neoplásica en 13/18 ganglios (pT4apN2bM1, estadio IV). KRAS, NRAS no mutado, microsatélite estable, BRAF V600E mut+. Recibe FOLFOX más bevacizumab 12 ciclos con respuesta parcial > 75%. En abril 2020 presenta progresión clínica (disnea, dolor) y radiológica, linfangitis carcinomatosa, ganglionar, hepática y ósea, confirmado por PET del 14/04/2020 (Imagen 1), además leve aumento de CEA. Precisa colocación de endoprótesis biliar por ictericia causada por progresión ganglionar. Tras la autorización del Comité de Utilización Excepcional del Medicamento, se inicia segunda línea el 05/05/2020 con encorafenib 300mg/día, binimetinib de 45 mg/12 horas y cetuximab 400 mg/m², posteriormente 250 mg/m² semanal. Presenta rápida respuesta clínica, confirmada por TAC del 17/7/2020: respuesta radiológica mayor tanto a nivel pulmonar como hepático, ganglionar (Imagen 2. 3.). Normalización de CEA (Imagen 4). Efectos secundarios leves, diarrea grado 1, insuficiencia renal leve con creatinina 1,5 ng/ml. Actualmente sigue en tratamiento, ECOG 0.

DISCUSIÓN

El excelente resultado de nuestro primer caso tratado con encorafenib, binimetinib y cetuximab concuerda con los resultados del estudio BEACON1, primer estudio fase 3, que demuestra la efectividad de los tres fármacos en combinación en adenocarcinoma metastásico de colon BRAF V600E mut+. Los pacientes en el brazo con tres fármacos presentaron una mediana de supervivencia de 9,0 meses, frente a 5,4 meses del grupo de control. El brazo de la combinación de encorafenib-cetuximab, obtiene resultados similares, con supervivencia global de 8,4 meses, por lo que ha recibido la aprobación por las autoridades. Es probable que el uso de tres fármacos en pacientes con alta carga de enfermedad metastásica y sintomática siga teniendo un papel importante a la hora de obtener una rápida y pronta respuesta.

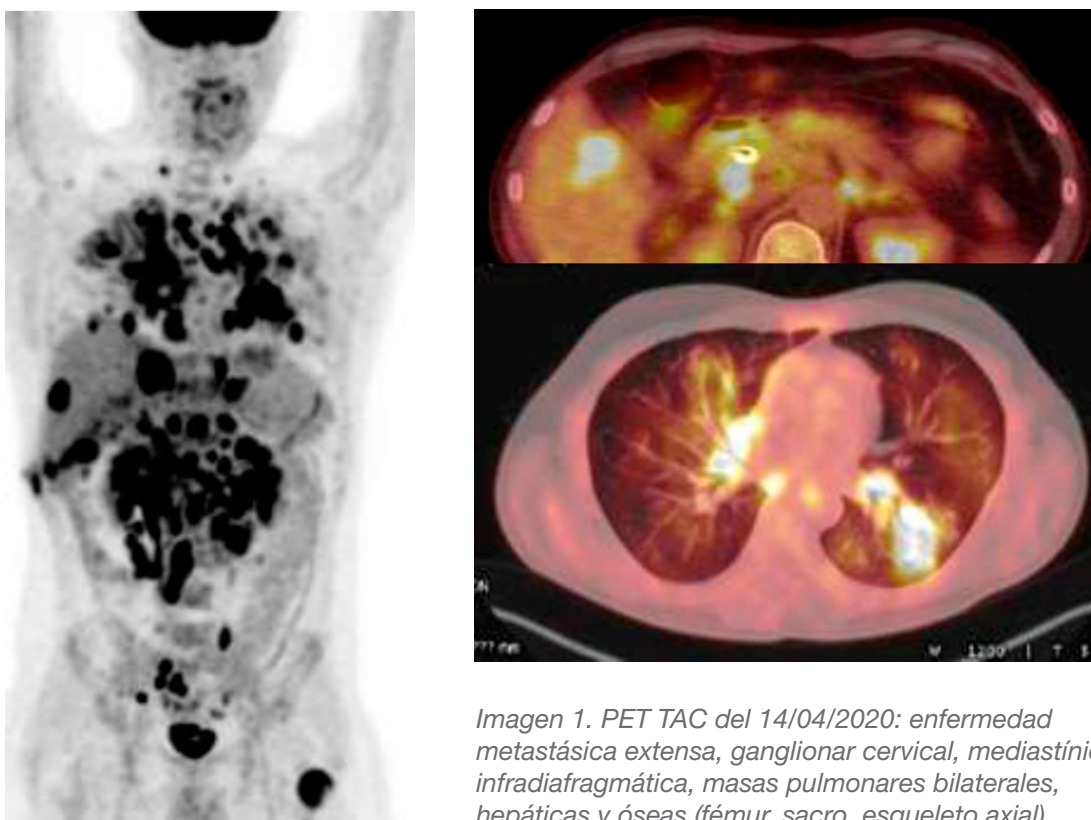


Imagen 1. PET TAC del 14/04/2020: enfermedad metastásica extensa, ganglionar cervical, mediastínica, infradiafragmática, masas pulmonares bilaterales, hepáticas y óseas (fémur, sacro, esqueleto axial).

Imagen 2.a TAC del 14/04/2020 con masas pulmonares bilaterales 2.b TAC del 17/07/2020 con respuesta pulmonar más de 80%.

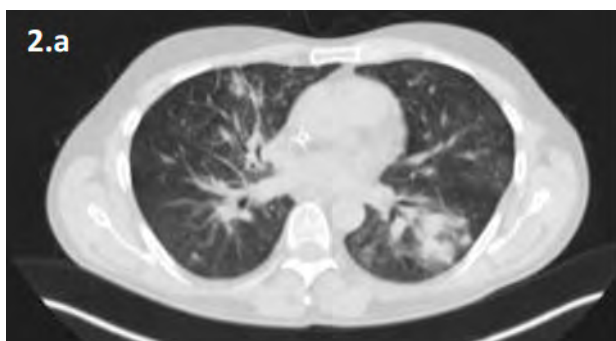


Imagen 3.a TAC del 14/04/2020 con metástasis hepáticas, ganglionares abdominales 3.b TAC del 17/07/2020 con respuesta ganglionar abdominal y hepática.

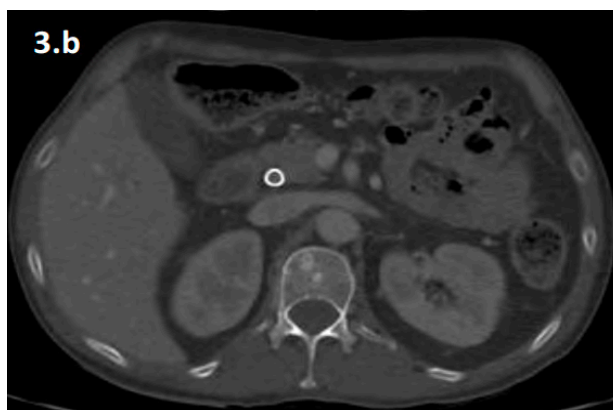
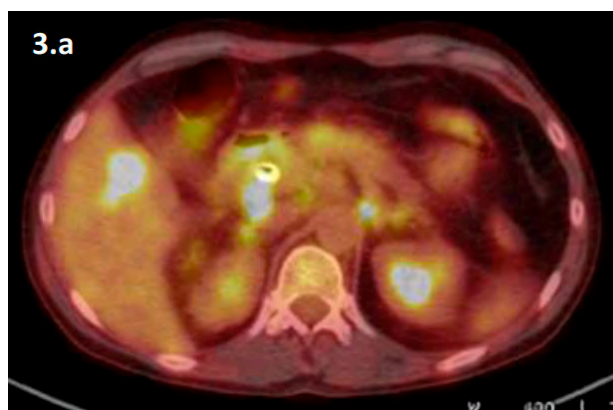
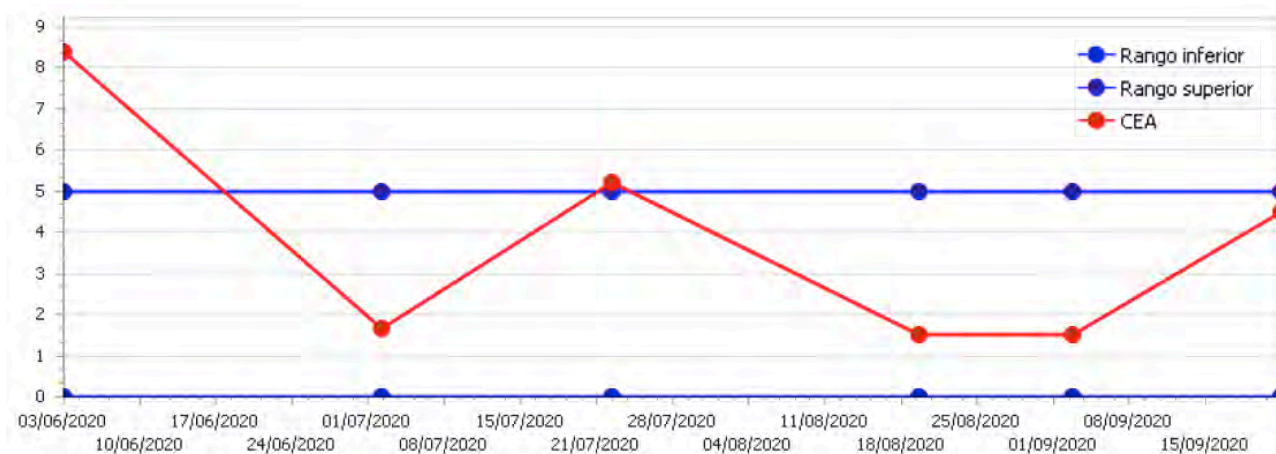


Imagen 4. Evolución de CEA desde inicio de tratamiento con encorafenib, binimetinib y cetuximab.



BIBLIOGRAFÍA

1. Scott Kopetz, Axel Grothey, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019; 381:1632-1643

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 23

Título del caso: Dinámica de la expresión de HER2 en adenocarcinoma gástrico bajo tratamiento.

Autores: Paula Sàbat Viltró, Mariona Calvo Campos, Òlbia Serra Soler, Zara Vidales Sepúlveda.

Institución Hospital Universitario Son Espases

INTRODUCCIÓN

Un 15-20% de los adenocarcinomas (ADC) gástricos sobreexpresan HER2. El tratamiento dirigido asociado a quimioterapia estándar se ha establecido como la primera línea de tratamiento en estos casos, pero no ha demostrado beneficio en líneas posteriores. La pérdida de expresión de HER2 es una de las causas descritas de resistencia adquirida al bloqueo. También es conocida la heterogeneidad de HER2 en una misma lesión, y se hipotetiza la selección de clonas con los tratamientos aplicados. Aquí exponemos un caso que ejemplifica esta secuencia.

DESCRIPCIÓN

Varón de 49 años sin alergias conocidas ni hábitos tóxicos que consultó por epigastralgia, anorexia y pérdida de peso de 6 meses. La endoscopia digestiva alta objetivó una lesión infiltrante subcardial, y la biopsia resultó positiva para ADC de tipo intestinal poco diferenciado, con sobreexpresión de HER2 (3+) y expresión de proteínas reparadoras del ADN conservada (MSS). El PET-TC mostró infiltración de la grasa peritumoral y adenopatías hipermetabólicas locorregionales y retroperitoneales (FIG. 1,2,3). Valorado como ADC de cardias Sievert III estadio IV de debut HER2 positivo MSS, inició primera línea de quimioterapia paliativa con platino y fluoropirimidina combinada con trastuzumab. Completó un total de 8 ciclos con muy buena respuesta del primario y desaparición de las adenopatías retroperitoneales e inició trastuzumab de mantenimiento. El paciente recibió 38 ciclos de trastuzumab (más de dos años), hasta progresión a nivel ganglionar paraesofágico. Dada la excepcionalidad del caso se planteó reestadificación para valorar tratamiento radical fuera de protocolo. Por PET-TC se observó que los territorios adenopáticos afectados inicialmente se mantenían normometabólicos, pero había nuevas adenopatías hipermetabólicas a nivel mediastínico y supraclavicular (FIG. 4,5,6,7). Dado el intervalo libre de enfermedad, también se planteó el retratamiento con trastuzumab, pero una nueva biopsia mostró pérdida de expresión de HER2 (2+), y al realizar el SISH no se detectó amplificación génica. Realizó tratamiento de 2ª línea con docetaxel y 3ª línea dentro de ensayo clínico fase 1 con BGB290-130 y temozolamida sin respuesta, y 4ª línea con irinotecan con respuesta hasta suspensión por toxicidad. Se realizó screening molecular detectando amplificación del gen PIK3CA y sorprendentemente, amplificación de ERBB2, pero no se disponía de ensayo clínico para tratamiento dirigido. Actualmente realiza tratamiento con FOLFOX manteniendo enfermedad estable.

DISCUSIÓN

El cáncer gástrico es la quinta neoplasia más frecuente y la tercera causa de mortalidad por cáncer (1). La mayoría son adenocarcinomas, y se pueden subclasificar según diferentes características clínicas, histológicas, moleculares o genéticas. Aproximadamente un 15-20% sobreexpresan la proteína HER2 o tienen amplificación del gen que la codifica (HER2 o ERBB2). Es más frecuente en subtipos intestinales, bien diferenciados y en la localización en la unión gastroesofágica. El diagnóstico se establece por inmunohistoquímica 3+, y en casos equívocos (2+), se realiza la hibridación in situ argéntica o fluorescente (SISH o FISH). Hay resultados contradictorios respecto al valor pronóstico del status HER (5,6), pero sí tiene valor predictivo para el tratamiento con trastuzumab. Con los resultados del estudio ToGA, la adición de trastuzumab a la quimioterapia (QMT) se ha convertido en tratamiento de primera línea (3,4).

En el cáncer de mama, el beneficio del bloqueo de HER2 se mantiene en líneas posteriores de tratamiento (7); pero no parece ser así en el caso del cáncer gástrico (8). La pérdida de expresión de HER2 puede ser una de las causas de resistencia adquirida al tratamiento, llegando hasta el 30% en algunos estudios (9). También se ha descrito la “ganancia” de HER2+ a la progresión de tumores inicialmente negativos. Dada la heterogeneidad de la expresión de HER2 observada en una misma lesión en diferentes estudios, el efecto seleccionador de clones tumorales por parte de los diferentes tratamientos es un campo por explorar en cáncer gástrico.

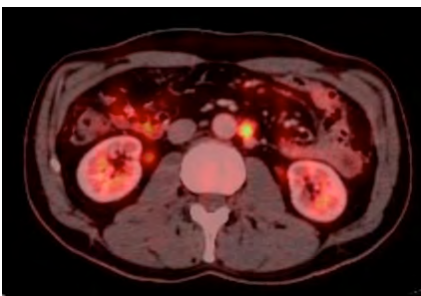


Imagen 1

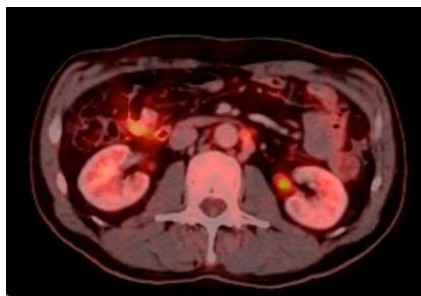


Imagen 2

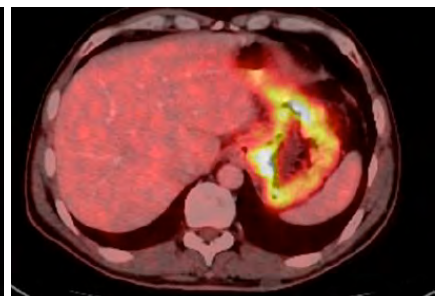


Imagen 3

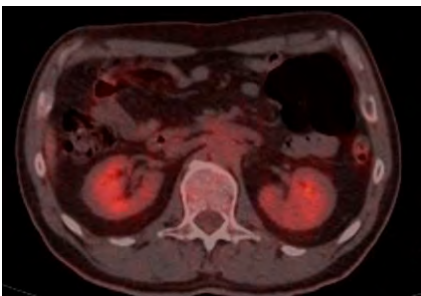


Imagen 4

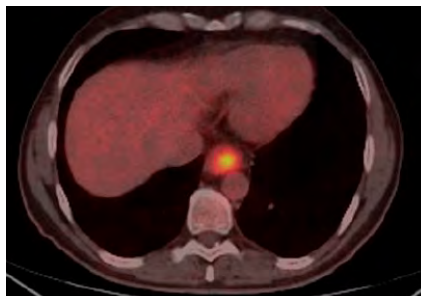


Imagen 5



Imagen 6

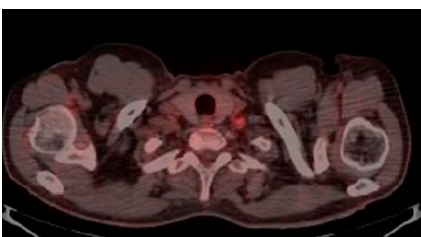


Imagen 7

BIBLIOGRAFÍA

1. Torre LA, Siegel RL, Ward EM, Jemal A. Global cancer incidence and mortality rates and trends — an update. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2016;25:16-27.
2. Van Cutsem E, Bang Y-J, Feng-Yi F, et al. HER2 screening data from ToGA: targeting HER2 in gastric and gastroesophageal junction cancer. *Gastric Cancer* 2015;18: 476-84.
3. National Comprehensive Cancer Network. Gastric cancer. Vol. 4 of Clinical practice guidelines in oncology. 2019 (https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf).
4. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, openlabel, randomised controlled trial. *Lancet* 2010;376:687-97.
5. Grabsch H, Sivakumar S, Gray S, Gabbert HE, Müller W. HER2 expression in gastric cancer: rare, heterogeneous and of no prognostic value - conclusions from 924 cases of two independent series. *Cell Oncol* 2010;32:57-65.
6. Grillo F, Fassan M, Sarocchi F, Fiocca R, Mastracci L. HER2 heterogeneity in gastric/ gastroesophageal cancers: from benchside to practice. *World J Gastroenterol* 2016;22:5879-87.
7. Verma, Sunil et al. "Trastuzumab emtansine for HER2-positive advanced breast cancer." *The New England journal of medicine* vol. 367,19 (2012): 1783-91.doi:10.1056/NEJMoa1209124.
8. K. Shitara et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer. *N Engl J Med* 2020;382:2419-30.
9. Pietrantonio F, Caporale M, Morano F, et al. HER2 loss in HER2-positive gastric or gastroesophageal cancer after trastuzumab therapy: implication for further clinical research. *Int J Cancer* 2016; 139:2859-64.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 24

Título del caso: Neoadyuvancia en cáncer de colon metastásico.

Autores: Diego Díaz Jiménez, Jose Enrique Lorenzo Barreto, Sara Coca Membribes, Rocio Alvarez Ambite, Raquel Hernandez San Gil

Institución Hospital Universitario de Canarias.

INTRODUCCIÓN

El carcinoma colorrectal es el segundo cáncer más frecuente y representa el 13,2% y el 12,7% de todos los casos de cáncer en hombres y mujeres, respectivamente. Representa el 11,6% y el 13,0% de todas las muertes por cáncer en hombres y mujeres, respectivamente. Aproximadamente el 25% de los pacientes presentan metástasis en el diagnóstico. [1,2]

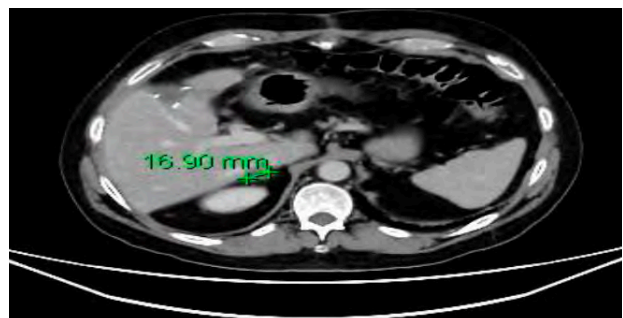
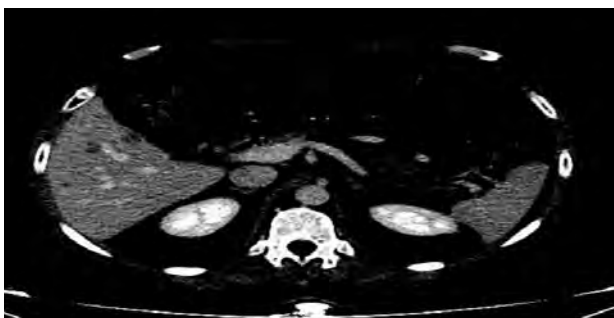
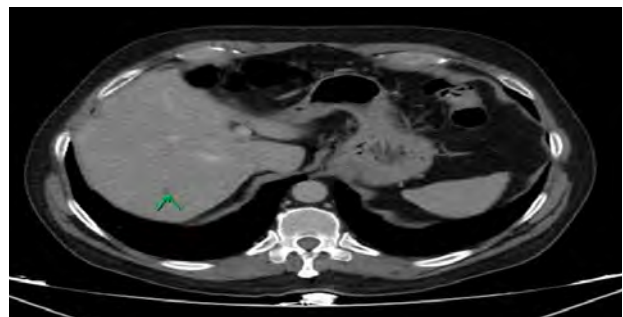
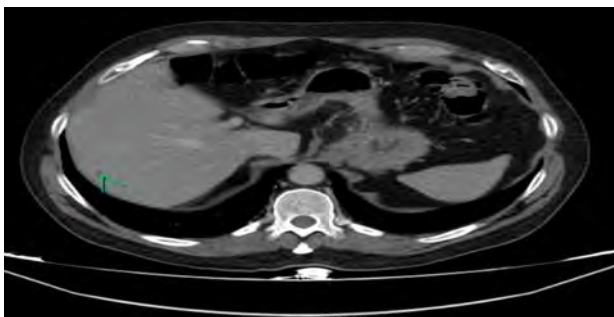
Descripción: Historia clínica: varón, 60 años, remitido por test de sangre oculta en heces positivo. Exploración física: sin datos de interés. Pruebas complementarias: colonoscopia en septiembre de 2019 que objetivó adenocarcinoma de sigma no estenosante. TC y RMN que objetivan enfermedad hepática potencialmente resecable. Diagnóstico diferencial y final: Adenocarcinoma de colon izquierdo K-RAS, N-RAS y B-RAF nativos, MSS, estadio IV. Tratamiento y evolución: Se comenta en el Comité de Tumores Digestivos y se deriva a Oncología Médica. Se inicia tratamiento en primera línea con mFOLFOX6-Cetuximab con excelente tolerancia, solo destacando rash acneiforme grado 2 que se maneja con tratamientos tópicos. Tras cuarto ciclo se realiza RM con respuesta parcial de las lesiones. En febrero de 2020 se intervienen las metástasis hepáticas con segmentectomía V + resección de cicatriz del segmento VI, y en marzo de 2020 se realiza hemicolectomía izquierda. En marzo de 2020 realizamos nuevo TC con aparición de un nódulo suprarrenal sugestivo de metástasis. Con confirmación radiológica mediante RMN. Continúa tratamiento sistémico esquema mFOLFOX6. Tras finalizar tratamiento, se reevalúa en comité multidisciplinar y se decide suprarrenalectomía. Actualmente en seguimiento sin evidencia de enfermedad. **Discusión:** Nos encontramos ante un paciente del grupo 1 de la clasificación de la ESMO. El objetivo es obtener un estado libre de enfermedad tras reducir el tamaño mediante quimioterapia, lo que permite una cirugía secundaria, que brinde potencial de supervivencia o cura a largo plazo.

DESCRIPCIÓN

La resección completa de las metástasis hepáticas puede ofrecer supervivencias a 5 años en torno al 20-45%. Por lo tanto, se debe seleccionar la quimioterapia de “inducción” más activa. [3] La afectación suprarrenal en estos tumores presenta una incidencia variable, dependiendo de las series, con una frecuencia entre el 12 y el 27%. No está claro el papel de la cirugía en estas situaciones, pero los datos extrapolados de otras neoplasias, hacen pensar que la resección de una lesión suprarrenal única, podrían mejorar la supervivencia de dichos pacientes. [5,6,7] Los datos de los ensayos aleatorizados sugieren que la adición de un agente dirigido a un doblete citotóxico puede ser la combinación más eficaz. Hasta la fecha, no hay grandes estudios aleatorizados ni conjuntos de datos de las comparaciones directas (FIRE-3, CALGB / SWOG 80405) en esta cohorte específica que permitan una conclusión definitiva sobre qué régimen se debe utilizar preferiblemente. Según las comparaciones de ensayos cruzados en tumores (K) RAS WT con FOLFIRI / FOLFOX y una evaluación planificada prospectivamente en el ensayo AIO / FIRE-3, los anticuerpos anti-EGFR parecen ser los más eficaces en términos de reducción del tumor (y, por lo tanto, resecabilidad teóricamente secundaria). [4,8,9] Aún no está claro el papel de las terapias dirigidas en el tratamiento de inducción del cáncer de colon metastásico, estando su uso condicionado por la localización de las metástasis y por la biología del tumor. [10,11] Conclusiones El manejo multidisciplinar de la enfermedad diseminada potencialmente curable es fundamental. Los factores relevantes para la toma de decisiones son las características relacionadas con el tumor y la enfermedad, así como la presentación clínica y los patrones de biología del tumor y el enfermo.

DISCUSIÓN

Los factores relevantes para la toma de decisiones son las características relacionadas con el tumor y la enfermedad, así como la presentación clínica y los patrones de biología del tumor y el enfermo.



BIBLIOGRAFÍA

1. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. Directrices de consenso de la ESMO para el tratamiento de pacientes con cáncer de colon y recto: un enfoque personalizado para la toma de decisiones clínicas. *Ann Oncol*. 2012; 23:2479-2516.
2. B. Nordlinger, E. Van Cutsem, T. Gruenberger, et al., European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: recommendations from an expert panel. *Ann Oncol*, 20 (2009), pp. 985-992.
3. Heinemann V, Modesta D, Fischer von Weikersthal L, et al. Evaluación radiológica independiente de la respuesta objetiva, reducción temprana del tumor y profundidad de respuesta en FIRE-3 (AIO KRK-0306). *Ann Oncol*. 2014; 25:ii117.
4. E. Van Cutsem, B. Nordlinger, R. Adam, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer*, 42 (2006), pp. 2212-2221.
5. Liu YY, Chen ZH, Zhai ET, et al. Case of metachronous bilateral isolated adrenal metastasis from colorectal adenocarcinoma and review of the literature. *World J Gastroenterol*. 2016;22(14):3879-3884. doi:10.3748/wjg.v22.i14.3879.
6. Uemura M, Kim HM, Ikeda M, et al. Long-term outcome of adrenalectomy for metastasis resulting from colorectal cancer with other metastatic sites: a report of 3 cases. *Oncol Lett* 2016; 12:1649-1654.
7. Curr Opin Oncol. 2018 Jul; 30 (4):262-268. doi: 10.1097/ CCO.0000000000000453. The concept of oligometastases in colorectal cancer: from the clinical evidences to new therapeutic strategies. Edouard Massaut, Ali Bohlok, Valerio Lucidi, Alain Hendlitz, Jean A Klastersky, Vincent Donckier.
8. CALGB/SWOG 80405: Phase III Trial of Irinotecan/5-FU/Leucovorin (FOLFIRI) or Oxaliplatin/5-FU/Leucovorin (MFOLFOX6) with Bevacizumab (BV) or Cetuximab (CET) for Patients (PTS) with KRAS Wild-Type (WT) Untreated Metastatic Adenocarcinoma of the Colon A. Venook D. Niedzwiecki H. J. Lenz C. Blanke Cancer and Leukemia Group B SWOG and ECOG, DOI:https://doi.org/10.1093/annonc/mdu193.19.
9. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial Prof Volker Heinemann, MD Ludwig Fischer von Weikersthal, MD Thomas Decker, MD Prof Alexander Kiani, MD Ursula Vehling-Kaiser, MD Prof Salah-Eddin Al-Batran, MD et al. July 31, 2014 DOI:https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70330-4.
10. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis (New EPOC): long-term results of a multicentre, randomised, controlled, phase 3 trial Autores: JA Bridgewater, SA Pugh, T Maishman, Z Eminton, J Mellor, A Whitehead, L Stanton, M Radford, A Corkhill, GO Griffiths, D O'Reilly, AK Siriwardena, T Hickish, OJ Garden, D Cunningham, TS Maughan, JN Primrose.
11. Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein WO, Raab HR, Lordick F, Hartmann JT, Lang H, Frilling A, Stoecklacher J, Weitz J, Liersch T, Ockert D, Herrmann T, Goekkurt E, Parisi F, Köhne CH. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2010 Jan;11(1):38-47. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70330-4. Epub 2009 Nov 26. PMID: 19942479.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 25

Título del caso: Cáncer colorrectal (CCR) en adultos jóvenes: una pandemia emergente, una identidad propia.

Autores: Nadia Saoudi González, Francesc Salvà, Iosune Baraibar, Javier Ros Elena Élez.

Institución Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, España

INTRODUCCIÓN

La incidencia de CCR en pacientes jóvenes ha aumentado en los últimos años⁽¹⁾, tanto es así que en octubre de 2020 las agencias sanitarias en Estados Unidos han recomendado disminuir la edad de inicio de cribado de 50 a 45 años⁽²⁾. Existe cada vez más evidencia para afirmar que el CCR en pacientes jóvenes es una entidad única que merece un abordaje terapéutico exclusivo, no solo por las particularidades inherentes a la edad (fertilidad, efectos secundarios largo término) sino también por características clínico-patológicas y moleculares propias^(3,4). Se conoce que alteraciones en genes reparadores del ADN son más frecuentes en este subtipo de población gracias a la secuenciación de nueva generación (NGS)⁽⁵⁾. Sin embargo, en una proporción de estos pacientes, los biomarcadores empleados en práctica clínica rutinaria (inestabilidad de microsatélites y mutaciones en KRAS, NRAS y BRAF) no reflejan la complejidad molecular de dicha entidad y, lo que puede ser más importante, potenciales dianas terapéuticas.

Este caso clínico ejemplifica esta entidad única del CCR en el paciente joven y la implicación de NGS para optimizar el tratamiento esta población.

DESCRIPCIÓN

Paciente de 29 años, sin antecedentes patológicos o familiares relevantes. Ante inicio de cuadro tóxico se diagnostica en noviembre de 2019 de un adenocarcinoma de colon derecho KRAS, NRAS y BRAF no mutado, MSS estadio IV (T4N2M1) por afectación hepática múltiple. Se realiza en diciembre de 2019 hemicolectomía derecha. El paciente inicia primera línea en centro externo con FOLFOX-Panitumumab, progresando rápidamente tras 4 ciclos e iniciando posteriormente FOLFIRI-Aflibercept, con progresión hepática y pulmonar tras 5 ciclos (tabla 1). Siendo un paciente allRAS/BRAF nativo MSS refractario a tratamiento estándar, se deriva a nuestro centro en mayo 2020 para valorar opciones terapéuticas. Se solicita inicialmente análisis de NGS en tejido y en ADN circulante. Análisis NGS DNA circulante (técnica GuardantR): múltiples mutaciones, destacan: E2981* BRCA2 y R213* TP53 (tabla 3).

Tratamiento: Ante importante sintomatología derivada de la enfermedad y alta carga tumoral hepática (imagen1), a la espera de resultados de NGS y TMB en tejido (requisito para inclusión en ensayo clínico con inmunoterapia), se inicia olaparib en uso compasivo el 5 junio 2020.

Análisis NGS tejido (AmpliconSeq): 77 mutaciones en genes relacionados con cáncer, a destacar en TP53, BRCA2 y variante V411L POLE . TMB 442 mut/mb (tabla 2). Evolución: El 06 julio se realiza TC que objetiva progresión hepática. Sin opciones de tratamiento dentro de ensayo clínico por insuficiencia hepática, el paciente inicia pembrolizumab en uso compasivo el 13 julio. 24h después, precisa de intubación orotraqueal por insuficiencia respiratoria secundaria a neumonía bilateral por *P Jirovecii*. Pese a tratamiento de soporte intensivo, el paciente fallece el 28 julio. La unidad de consejo genético realiza un panel de genes en línea germinal (obteniendo el resultado postmortem) sin identificarse variantes patogénicas.

DISCUSIÓN

A la espera de los resultados de TMB y NGS de nuestro paciente en tejido, se inició olaparib basado en su evidencia preclínica en CCR⁽⁷⁾. Posteriormente objetivamos que el TMB elevado se explicaba por la presencia de la mutación V411LPOLE, identificada en otros pacientes con CCR jóvenes y con alto TMB⁽⁸⁾. TMB alto es un evento predictivo positivo de respuesta a inmunoterapia⁽⁹⁾, teniendo pembrolizumab aprobación tumor-agnóstica en pacientes con TMB alto por las agencias americanas reguladoras^(9,10). Conclusiones Es necesario mejorar el conocimiento y el tratamiento de los pacientes jóvenes con CCR, una entidad emergente y de características únicas. Integrar la información del análisis de NGS con el estudio del exposoma (factores ambientales, dieta, estrés o microbiota) es fundamental para el avance contra esta pandemia.

TABLAS, GRÁFICOS E IMÁGENES

Tabla 1. Tratamiento

Línea tratamiento	Tratamiento	Inicio-Fin tratamiento	Toxicidades	Mejor respuesta tratamiento	Motivo fin tratamiento
1ª (C. externo)	FOLFOXPanitumumab	C1 16.12.2019 C4 03.02.20	Diarreas G2	PD Hepática (10.02.20) CEA 78 (dic 19) →126 (feb 20)	PD Hepática
2ª (C. externo)	FOLFIRIAflibercept	C1 02.03.2020 C5 04.05.2020	Diarrea G1	PD Hepática, peritoneal CEA 131 (mar 20) →196 (abr 20)	PD Hepática, peritoneal
3ª L	Olaparib	C1 05.06.2020 C2 03.07.2020	NA	PD Hepática CEA 200 → 375	PD Hepática
4ª L	Pembrolizumab	C1 13.07.2020	Ingreso y éxitus 28.07		

Tabla 2. NGS: AMPLICON

RESULTADOS NGS AMPLICONSeq PANEL 300	
ABL1:NM_007313.2:exon8:c.1427G>A;p.R476H	SMAD4:NM_005359.5:exon9:c.1082G>A;p.R361H
CHD4:NM_001273.5:exon29:c.4284T>G;p.I1428M	ASXL2:NM_018263.6:exon12:c.2959G>T;p.E987X
MAPK7:NM_139033.2:exon4:c.479G>A;p.R160H	GATA6:NM_005257.5:exon5:c.1512C>A;p.C504X
RAD54L:NM_003579.4:exon6:c.458T>C;p.L153S	PIK3CA:NM_006218.4:exon2:c.263G>A;p.R88Q
AKT3:NM_181690.2:exon7:c.694G>A;p.E232K	SMARCB1:NM_003073.5:exon2:c.214dupA;p.T72fs
CTCF:NM_006565.4:exon5:c.1006G>T;p.E336X	ASXL2:NM_018263.6:exon2:c.133G>T;p.E45X
MAPK7:NM_139033.2:exon4:c.686C>T;p.A229V	GNAQ:NM_002072.5:exon4:c.547C>T;p.R183X
RASA1:NM_002890.3:exon20:c.2655G>A;p.W885X	PIK3R1:NM_181504.4:exon3:c.232C>T;p.R78X
AMER1:NM_152424.4:exon2:c.2823_2824delinsTT;p.R942X	SPTA1:NM_003126.4:exon11:c.1420C>T;p.Q474X
DCUN1D1:NM_020640.4:exon4:c.448G>T;p.E150X	B2M:NM_004048.3:exon3:c.349C>T;p.R117X
MET:NM_000245.4:exon17:c.3496C>T;p.R1166X	JAK1:NM_002227.4:exon19:c.2628G>T;p.K876N
RASA1:NM_002890.3:exon9:c.1285G>T;p.E429X	PLCG2:NM_002661.5:exon22:c.2350C>T;p.R784X
APC:NM_000038.6:exon16:c.2451delC;p.N818fs	SPTA1:NM_003126.4:exon49:c.6811G>T;p.E2271X
E2F3:NM_001243076.2:exon5:c.520C>T;p.R174X	BMPR1A:NM_004329.2:exon12:c.1354G>T;p.E452X
MSH2:NM_000251.2:exon15:c.2575G>T;p.E859X	JAK2:NM_001322194.1:exon21:c.2764C>T;p.R922W
RHEB:NM_005614.4:exon7:c.443C>A;p.S148Y	POLE:NM_006231.3:exon30:c.3697C>T;p.R1233X
APC:NM_000038.6:exon16:c.4630G>T;p.E1544X	STAG2:NM_006603.5:exon32:c.3625G>T;p.E1209X
EPHA5:NM_004439.8:exon5:c.1105A>C;p.N369H	BRCA2:NM_000059.3:exon11:c.4144G>T;p.E1382X
EPHA5:NM_004439.8:exon5:c.1105A>C;p.N369H	JAK3:NM_000215.3:exon4:c.394C>T;p.P132S
RICTOR:NM_152756.5:exon5:c.292G>T;p.E98X	PREX2:NM_025170.6:exon1:c.79G>A;p.V27M
APC:NM_000038.6:exon16:c.6709C>T;p.R2237X	TBX3:NM_016569.4:exon2:c.652G>T;p.G218X
ERBB4:NM_001042599.1:exon21:c.2522A>G;p.H841R	BRIP1:NM_032043.2:exon7:c.736A>C;p.I246L
MTOR:NM_004958.4:exon23:c.3481C>T;p.R1161X	KIT:NM_000222.2:exon2:c.159G>T;p.E53D
ROS1:NM_002944.2:exon12:c.1612G>T;p.E538X	PREX2:NM_025170.6:exon9:c.979G>A;p.G327R
APC:NM_000038.6:exon16:c.7013C>T;p.P2338L	TGFBR1:NM_001130916.3:exon3:c.491C>T;p.S164L
ERCC5:NM_000123.3:exon1:c.46C>T;p.Q16X	BRIP1:NM_032043.2:exon9:c.1315C>T;p.R439X
NF1:NM_000267.3:exon49:c.7285C>T;p.R2429X	LATS1:NM_004690.4:exon5:c.2209C>T;p.R737X
ROS1:NM_002944.2:exon39:c.6224T>C;p.F2075S	PTEN:NM_000314.7:exon2:c.118G>T;p.E40X
APC:NM_000038.6:exon16:c.7391C>T;p.S2464F	TGFBR1:NM_001130916.3:exon6:c.1006C>T;p.R336X
FGFR1:NM_001174063.2:exon6:c.625C>T;p.R209C	CHD2:NM_001271.4:exon35:c.4489G>T;p.E1497X
NF2:NM_000268.3:exon2:c.172G>T;p.E58X	LRP1B:NM_018557.2:exon13:c.2002G>T;p.E668X
SLIT2:NM_001289135.3:exon15:c.1465C>T;p.R489X	PTEN:NM_000314.7:exon5:c.389G>A;p.R130Q
ARID1A:NM_139135.4:exon18:c.4248dupC;p.M1417fs	TOP1:NM_003286.4:exon12:c.1127G>A;p.R376Q
FLT1:NM_002019.4:exon11:c.1540G>T;p.G514X	CHD4:NM_001273.5:exon29:c.4261C>T;p.R1421X
NTRK1:NM_002529.3:exon8:c.1039C>T;p.R347C	LRP1B:NM_018557.2:exon7:c.1012G>T;p.G338X
SLIT2:NM_001289135.3:exon15:c.1590C>A;p.Y530X	PTPN11:NM_002834.4:exon5:c.598A>C;p.N200H
ASXL1:NM_015338.5:exon8:c.745G>T;p.E249X	TP53:NM_000546.5:exon6:c.637C>T;p.R213X
FLT3:NM_004119.2:exon14:c.1767C>A;p.Y589X	TSC1:NM_000368.4:exon14:c.1432G>T;p.E478X
PDGFRA:NM_006206.6:exon6:c.787G>T;p.E263X	

Tabla 3. NGS: Guardant

RESULTADOS NGS AMPLICONSeq			
BRAF E221* 1.2%	MAP2K1 R47Q 0.1%	ARID1A M1634fs 31.7%	PIK3CA R93Q 1.6%
KIT V530I 0.2%	IDH1 R132C 0.2%	APC N818fs 29.6%	ATM R2691C 0.3%
BRCA2 E2981* 34.9%	ARID1A R1989* 0.2%	TP53 R213* 63.0%	PIK3CA R38C 0.1%
PTEN R130Q 32.4%	APC R232* 0.2%	FBXW7 R479Q 30.6%	MET R417Q 0.1%
APC E1544* 30.9%	PIK3CA R88Q 0.2%	FBXW7 R505H 1.9%	APC R2204* 0.4%
CDK12 SpliceSite SNV 27.9%	APC R1114* 0.1%	SMAD4 R361H 49.7%	RB1 R787* 28.8%
ATM R250* 23.6%	APC R1920* 0.1%		

Fig.1. Evolución radiológica durante el tratamiento.



MAYO 2020



JULIO 2020

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020. *CA Cancer J Clin*. 2020 May;70(3):145–64.
2. US Preventive Services. Recommendations made by USPSTF: Colorectal Cancer: Screening. <https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/draft-recommendation/colorectalcancer-screening3#fullrecommendationstart>.
3. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo A-G, et al. Early-onset colorectal cancer in young individuals. *Mol Oncol*. 2019 Feb;13(2):109–31.
4. Willauer AN, Liu Y, Pereira AAL, et al. Clinical and molecular characterization of early-onset colorectal cancer. *Cancer*. 2019 Jun;125(12):2002–10.
5. Puccini A, Lenz H-J, Marshall JL et al. Impact of Patient Age on Molecular Alterations of Left-Sided Colorectal Tumors. *Oncologist*. 2019 Mar;24(3):319–26.
6. Mauri G, Arena S, Siena S, et al. The DNA damage response pathway as a land of therapeutic opportunities for colorectal cancer. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. 2020 Sep;31(9):1135–47.
7. Wang C, Jette N, Moussienko D, et al. ATM-Deficient Colorectal Cancer Cells Are Sensitive to the PARP Inhibitor Olaparib. *Transl Oncol*. 2017 Apr;10(2):190–6.
8. Hu H, Cai W, Wu D, Hu W, et al. Ultra-mutated colorectal cancer patients with POLE driver mutations exhibit distinct clinical patterns. *Cancer Med*. 2020 Oct;n/a(n/a).
9. Fabrizio DA, George TJJ, Dunne RF et al. Beyond microsatellite testing: assessment of tumor mutational burden identifies subsets of colorectal cancer who may respond to immune checkpoint inhibition. *J Gastrointest Oncol*. 2018 Aug;9(4):610–7.
10. FDA. FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors [Internet]. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/drug-approvals-and-databases/fda-approves-pembrolizumabadults-and-children-tmb-h-solid-tumorsv>

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 26

Título del caso: Nuevos horizontes para pacientes con cáncer gástrico.

Autores: María Padilla Vico, Rosa María Rodríguez Alonso, María José Ortiz Morales, Elena Serrano Moreno, Enrique Aranda Aguilar

Institución Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

INTRODUCCIÓN

Aproximadamente la mitad de los pacientes intervenidos con intención curativa por cáncer gástrico recaen, hasta 40% en peritoneo, sin alcanzar habitualmente la supervivencia esperable inferior al año en cáncer gástrico avanzado HER2 negativo. Esto supone una merma en su calidad de vida y es causa de muerte en la mayoría.

DESCRIPCIÓN

HISTORIA CLÍNICA/EXPLORACIÓN FÍSICA/EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS Varón de 58 años, sin antecedentes de interés. Diagnosticado en octubre de 2015 de Adenocarcinoma gástrico (cardias) moderadamente diferenciado ulcerado tipo intestinal estadio cT3 cN1 M0 IIB. Recibe tratamiento perioperatorio según esquema ECX (Epirubicina/Cisplatino/Capecitabina) 3 ciclos y se interviene en marzo de 2016 mediante gastrectomía total y linfadenectomía D1 con anastomosis esofagoyeyunal termino lateral, con estadio definitivo ypT3ypN0 sin afectación peritoneal. Recibe 2 de los 3 ciclos previstos adyuvantes por tromboembolismo pulmonar derecho con buena evolución tras anticoagulación con HBPM. En junio de 2017 -intervalo libre de enfermedad 15 meses- encontrándose asintomático y sin neurotoxicidad, presenta recaída peritoneal: nódulo subfrénico izquierdo de 16x11mm hipermetabólico en PET (imágenes 1 y 2), no accesible por biopsia percutánea. Her2 negativo, MSS. CEA y Ca 19.9 normales. Recibe primera línea para enfermedad avanzada: mFOLFOX6 (fluorouracilo-oxaliplatino) desde julio de 2017 con máxima respuesta enfermedad estable (imagen 3) continuando desde los 6 meses en monoterapia con fluoropirimidinas considerando respuesta y toxicidad hematológica. En julio de 2018, con intervalo libre de progresión (ILP) de 13 meses y continuando asintomático, presenta progresión peritoneal (imagen 5) proponiéndose tratamiento de segunda línea: PACLITAXEL-RAMUCIRUMAB con respuesta completa radiológica por criterios RECIST 1.1 en primera valoración de respuesta (imagen 6) con aceptable tolerancia, presentando una fístula perineal tras 5 ciclos de ramucirumab. En enero de 2019, con ILP de 5 meses, en TC progresión radiológica peritoneal (imagen 6) por lo que se propone tratamiento de tercera línea con intención paliativa con IRINOTECAN con respuesta parcial (RP) mantenida al año.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL: Considerando la excepcional evolución, con supervivencia global mayor a 24 meses desde recidiva peritoneal y con RP mantenida en tercera línea 12 meses, manteniendo ECOG 0 y con parámetros de buen pronóstico, presentamos el caso en subcomisión multidisciplinar de Tumores Digestivos y proponemos laparoscopia exploradora y valoración de resecabilidad. **TRATAMIENTO/EVOLUCIÓN** Se realizó laparoscopia exploradora considerándolo resecable. En marzo de 2020 se intervino mediante CITORREDUCCIÓN PERITONEAL COMPLETA (CCO) + HIPEC (PACLITAXEL) describiendo implantes en peritoneo parietal izquierdo e implante único en peritoneo parietal derecho confirmando adenocarcinoma de origen gástrico. Continuamos tratamiento con el mismo esquema hasta septiembre de 2020. Actualmente en seguimiento activo sin tratamiento oncológico específico con TC trimestrales sin evidencia de recaída y con ILP tras cirugía de 8 meses (imagen 7).

DISCUSIÓN

En los últimos años se viene incorporando al arsenal terapéutico de los tumores digestivos, con un papel controvertido, la CCO + HIPEC en centros de referencia. Las contraindicaciones a su elección serían la imposibilidad de conseguir CCO, PCI > 12, edad > 70 años, comorbilidades, malnutrición, metástasis extraabdominales, metástasis hepáticas irresecables, afectación ganglionar masiva o retroperitoneal y empeoramiento tras quimioterapia. En cáncer gástrico, los metaanálisis de estudios aleatorizados de HIPEC con carcinomatosis establecida son discutibles, sin demostrar diferencias significativas en favor de la CCO + HIPEC frente a los tratados solo con quimioterapia sistémica. Actualmente se encuentran en marcha ensayos con HIPEC para estadios localmente avanzados (PREVENT AIO, GASTRIPEC) pendientes de resultados. En nuestro paciente, la combinación de tratamientos sistémicos y abordaje quirúrgico están permitiendo alcanzar una inesperada supervivencia global, manteniendo una excelente calidad de vida a pesar de la recaída peritoneal. En pacientes seleccionados, la CCO presenta un nuevo horizonte en el arsenal terapéutico, que sumada a la cirugía del primario +/-HIPEC y tratamiento sistémico podría suponer incluso la curación de algunos pacientes, impensable hasta hace unos años en un estadio avanzado.

IMÁGENES.

Imágenes 1 y 2. TAC 15.05.2017 con nódulo de 16 mm de nueva aparición; PET/TAC 29/06/2017 nódulo hipermetabólico que sugiere la presencia de tejido tumoral viable.

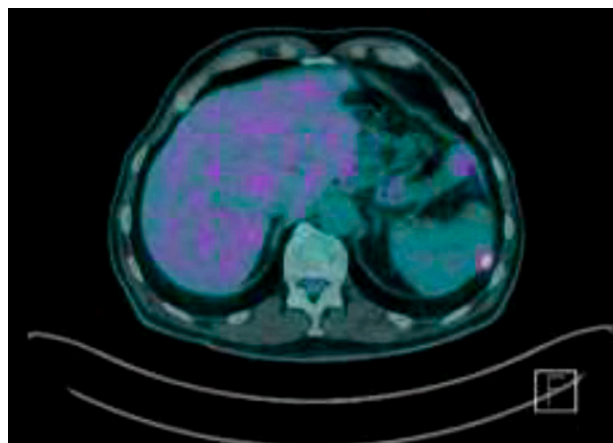
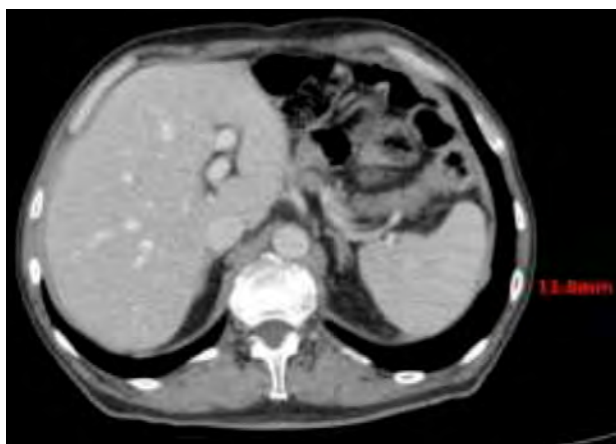


Imagen 3. TAC de 09.11.2017 con enfermedad estable con disminución del nódulo de 16 a 11.6 mm.



Imágenes 5. PET/TAC 04.07.2018 presenta aumento del metabolismo del nódulo subfrénico izquierdo sugestivo de tumor viable y no permite descartarlo a nivel axilar derecho

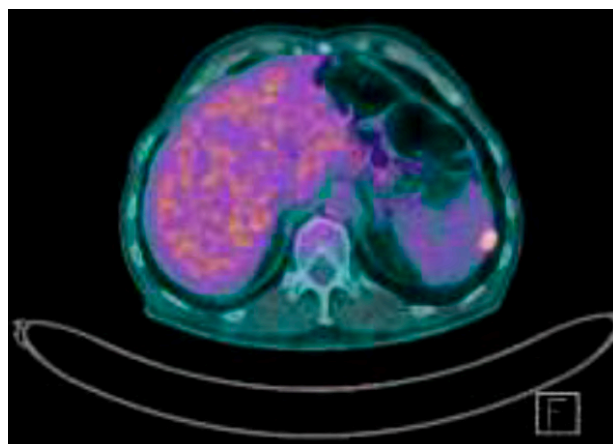


Imagen 6. TAC 27.09.2018 con nódulo subfrénico de unos 11 mm, similar a medidas previas.

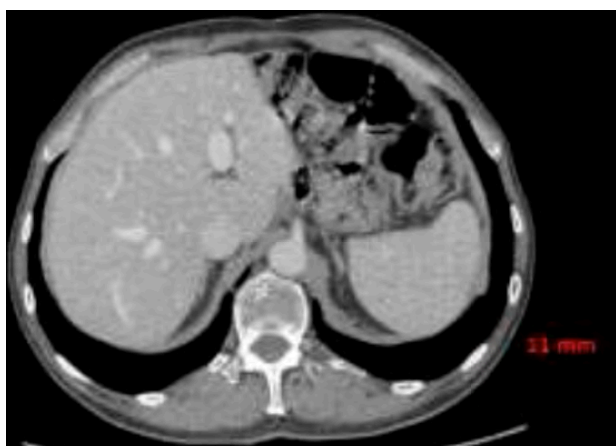


Imagen 7. TAC 18.12.2018 progresión de enfermedad a nivel de nódulo subfrénico izquierdo de 19 mm.



Imagen 8. TAC 19.10.2020 sin evidencia de enfermedad peritoneal ni recaída de enfermedad.



BIBLIOGRAFÍA

- Glehen O et al. Carcinomatosis from Gastric Cancer: A Multi-Institutional Study of 159 Patients Treated by Cytoreductive Surgery Combined with Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 17, 2370–2377 (2010).
- Brenkman H.J.F et al. Prophylactic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer-A Systematic Review. *J. Clin. Med.* 2019;8:1685.
- Yang, X et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Improves Survival of Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Gastric Cancer: Final Results of a Phase III Randomized Clinical Trial. *Ann Surg Oncol* 18, 1575–1581 (2011).
- Smyth EC et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* (2016) 27 (suplemento 5): v38-v49.
- Desiderio J, Chao J, Melstrom L, et al. The 30- year experience. A meta-analysis of randomized and high quality non randomized studies of hipertermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2017; 79:1-14.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 27

Título del caso: Respuesta completa mantenida a los tres años con capecitabina en monoterapia en carcinoma de recto avanzado.

Autores: Rocío Álvarez Ambite, José Enrique Lorenzo Barreto, Andrés Ila Raez, Alba Rosa Díaz, Marta Llanos Muñoz

Institución Hospital Universitario de Canarias

INTRODUCCIÓN

Aunque el tratamiento del cáncer de colon metastásico está estandarizado, en el recto la actitud terapéutica no está tan definida, y se infiere del estándar en colon, a pesar de la evidencia sobre las diferencias etiológicas y factores de riesgo.^{1,2} Presentamos un caso inusual de respuesta completa con capecitabina en monoterapia en carcinoma de recto avanzado.

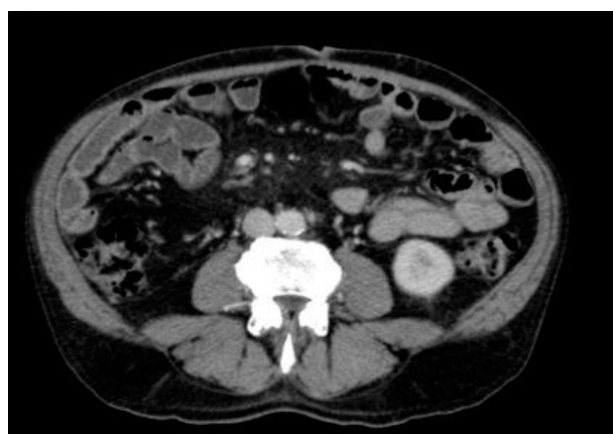
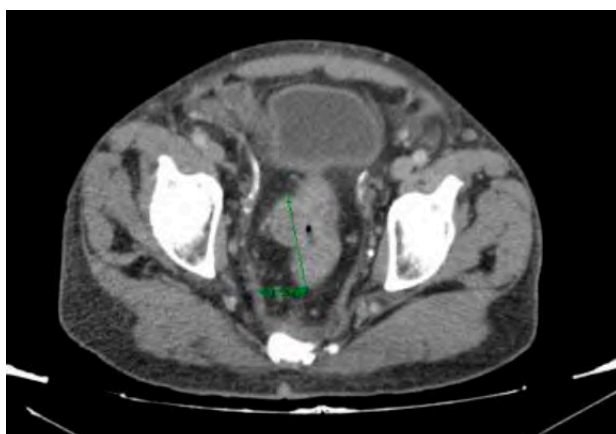
DESCRIPCIÓN

Varón de 71 años con antecedentes personales de exbebedor y exfumador, diabetes mellitus tipo 2 con complicaciones secundarias, cirrosis hepática de origen enólico CHILD B con gastropatía de la hipertensión portal leve e insuficiencia cardíaca con FEVI conservada. En octubre de 2017, cuadro de rectorragias con síndrome constitucional, se realiza colonoscopia evidenciándose neoplasia rectal avanzada estenosante a 4-5 cm de margen anal con histología de adenocarcinoma de recto K-Ras, N-Ras y B-Raf nativo (wt). En TC de extensión, carcinomatosis peritoneal y adenopatías para-aórticas inespecíficas. Con estadio inicial T3a N1b M1c (Estadio IV), tras comentar en Comité Multidisciplinar, y dadas las comorbilidades del paciente, iniciamos tratamiento en marzo de 2018 con capecitabina en monoterapia a 1000 mg/m² (reducción del 25%). Tras 4 ciclos, TC de evaluación presenta disminución del tumor primario, (Reducción del diámetro mayor de 3,5 a 1,7 cm) y resolución de las lesiones mesentéricas. Dada la respuesta parcial, se plantea nuevamente en Comité para valorar rescate quirúrgico, pero al ser un paciente de alto riesgo, se desestima la intervención. Continuamos capecitabina en monoterapia, tras 8 ciclos se decide suspender por toxicidad hematológica (anemia grado 2, trombopenia grado 1). A los dos meses de finalizar tratamiento, se realiza TC de control con disminución significativa de la densidad nodular pararectal derecha con trabeculación de la grasa local con desaparición de los implantes peritoneales, respuesta parcial, y colonoscopia lesión neoplásica residual de 12 mm a 20 cm de margen anal, con histología de adenoma sin displasia. En TC de evaluación de febrero de 2019, resolución de la lesión. Desde ese momento, seguimiento en nuestro servicio sin evidencia de enfermedad a los 3 años.

DISCUSIÓN

Según recomendaciones en guías clínicas, se podría haber usado como opción terapéutica un doblete de platino y fluoropirimidina más biológico, pero se optó por capecitabina en monoterapia con reducción de dosis dadas las comorbilidades del paciente.^{3,4,5} En los fase III que comparaban la monoterapia de capecitabina contra 5FU, se observó una respuesta completa del 0,3% en el grupo de pacientes que recibieron capecitabina, sin especificar si la localización fue colon o recto.^{6,7} El estudio de este subgrupo de pacientes que realizan respuestas completas nos ayudarían a entender mejor los mecanismos de eficacia de los tratamientos en el cáncer colorrectal. Existen pocos estudios específicos en el tratamiento de cáncer de recto metastásico, por lo que sería interesante para el futuro, trabajos dirigidos al estudio del papel de marcadores moleculares en estos tumores.

Ilustración 1. Imágenes superiores: tumor en recto al diagnóstico e implantes peritoneales Parte inferior: tras 4 ciclos de tratamiento, disminución del volumen tumores y desaparición de implantes.



BIBLIOGRAFÍA

1. R. Glynne-Jones et al. *Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* Annals of Oncology 28 (Supplement 4): iv22–iv40, 2017.
2. Gérard J, Azria D. *Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405-Prodige 2.* J Clin Oncol. 2010; 28: 1638-1644.
3. E. Van Cutsem, A. Cervantes, B. Nordlinger et al. *Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up* Annals of Oncology 25 (Supplement 3): iii1–iii9, 2014.
4. Salud, Escudero P, Feliú J et al: *XELOX (capecitabine and oxaliplatin) as 1st line treatment for elderly patients (pts) with advanced/metastatic colorectal cancer (MCRC).* Journal of Clinical Oncology 23, no. 16_suppl (June 01, 2005) 3620-3620.
5. D Papamichae et al. *Treatment of colorectal cancer in older patients: International Society of Geriatric Oncology (SIOG) consensus recommendations 2013.* Ann Oncol; 26(3):463-76, 2015.
6. Van Cutsem E, Twelves C, Cassidy J et al: *Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer: results of a large phase III study.* J Clin Oncol 19: 4097-4106, 2001.
7. M. Hoff P, Ansari R, Batist G et al: *Comparison of Oral Capecitabine Versus Intravenous Fluorouracil Plus Leucovorin as First-Line Treatment in 605 Patients With Metastatic Colorectal Cancer: Results of a Randomized Phase III* J Clin Oncol 19:2282-2292, 2001.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 28

Título del caso: Revisión del tratamiento del ampuloma a propósito de un caso.

Autores: Carla M Martín Abreu, Cristina Alemán Sánchez, Alba Rosa Díaz, Rocío Álvarez Ambite
José Enrique Lorenzo Barreto

Institución Hospital Universitario de Canarias

INTRODUCCIÓN

Los ampulomas son tumores infrecuentes del aparato digestivo. Se cifran en torno a un 0.2% de los tumores gastrointestinales y en un 7% del total de las neoplasias periampulares ^[1] Descripción del caso: 1. Historia clínica: Varón de 57 años que ingresa por ictericia obstructiva y sospecha de masa en cabeza de páncreas. 2. Exploración física. Tinte icterico en piel y mucosas. Resto sin hallazgos. 3. Pruebas complementarias: Se solicita una ecoendoscopia en la que se objetiva una lesión en cabeza de páncreas que se biopsia. El resultado anatomopatológico es de neoplasia epitelial bien diferenciada. Estudio de extensión sin evidencia de enfermedad metastásica (Fig 1). 4. Diagnóstico diferencial y final: Con este resultado se somete al paciente a una duodenopancreatectomía cefálica. El diagnóstico histológico definitivo es de adenocarcinoma tipo intestinal de la ampolla de Vater pT3bN1M0. 5. Tratamiento y evolución. Debido al fenotipo histológico (tipo intestinal) se propone inicialmente esquema de capecitabina-oxaliplatino, pero tras revisión de la bibliografía actual, se inicia esquema FOLFIRINOX modificado. En el momento actual sin evidencia de enfermedad. Discusión La cirugía es el tratamiento de elección para el ampuloma, sin embargo, a pesar del alto índice de resecciones completas, más de la mitad de los pacientes recidivan. La elección de un tratamiento adyuvante adecuado ha generado controversia en las últimas décadas ya que los diferentes ensayos clínicos desarrollados no han obtenido resultados sólidos como para establecer guías de consenso sobre su manejo ^[2] y que la mayoría de datos se extrapolan de estudios en cáncer biliopancreático.

DESCRIPCIÓN

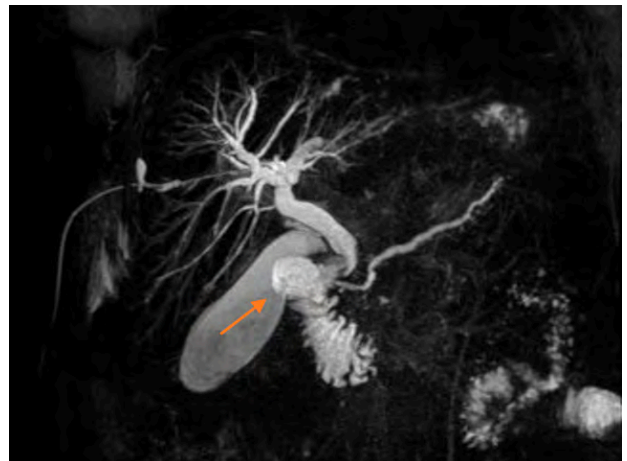
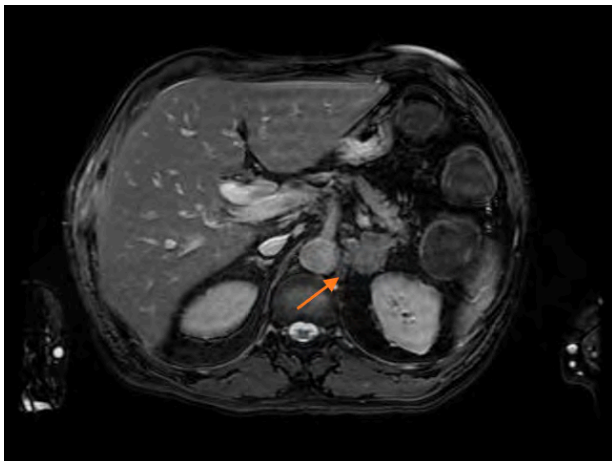
La mayoría de los grupos europeos abogan por quimioterapia. El ensayo CONKO-001 ^[3] demostró que el tratamiento con gemcitabina tenía un impacto positivo en la supervivencia libre de progresión. En contraposición, el ensayo ESPAC-1 con radioquimioterapia ^[4], mostró un detrimento en la supervivencia, y un ensayo desarrollado por The European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) ^[5] no alcanzó significación estadística. La duda surge, como ocurre en nuestro caso, en qué protocolo elegir y si la histología tumoral juega o no un papel determinante. No se ha descrito una clara relación entre el subtipo histológico y el pronóstico, pero parece que el fenotipo pancreatobiliar (CDX negativo, MUC1 positivo) puede tener un comportamiento más agresivo y por tanto peor pronóstico que el fenotipo intestinal (CDX positivo y MUC1 negativo) ^[6].

Independientemente de la histología, incluso en aquellos con fenotipo intestinal, las últimas recomendaciones sugieren tratar los ampulomas como neoplasias de origen pancreático^[2,7]. El protocolo usado fue FOLFIRINOX modificado basándonos en los resultados obtenidos en el ensayo PRODIGE-24^[8]. En él se randomizaron 493 pacientes a recibir gemcitabina o mFOLFIRINOX. Las medianas de supervivencia libre de progresión fueron de 21.8 meses para el grupo de mFOLFIRINOX versus 12.8 meses en el grupo de gemcitabina. La supervivencia global fue de 54.4 meses en el grupo de mFOLFIRINOX frente a 35 meses en el de gemcitabina. Si bien, hay que tener en cuenta que hubo más efectos secundarios grado 3-4 en el grupo de mFOLFIRINOX. Dada la ausencia de protocolos, proponemos que los pacientes con ECOG 0-1 sean tratados con mFOLFIRINOX y aquellos con un ECOG ≥ 2 con gemcitabina o gemcitabina-capecitabina como se describe en el ensayo ESPAC-4^[9]. Debemos destacar que no hay ensayos que comparen mFOLFIRINOX con gemcitabina-capecitabina.

DISCUSIÓN

Como conclusión resaltar que los ampulomas son una neoplasia infrecuente y que la elección del tratamiento adyuvante más adecuado está aún por determinar. Actualmente se considera que, incluso en aquellos con fenotipo intestinal, deben ser tratados como una neoplasia de origen pancreático.

Figura 1 (Fig 1): Tumoración en la encrucijada biliopancreática.



BIBLIOGRAFÍA

1. Daniel H. Ahn and Tanios Bekaii-Saab. Ampullary Cancer: An Overview. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2014; 112–115.
2. Ryan D, Mamon H, Fernández Del Castillo C. Ampullary carcinoma: Treatment and prognosis. Last update Oct 23, 2020. UpToDate.
3. Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant Chemotherapy with Gemcitabine vs Observation in Patients Undergoing Curative-Intent Resection of Pancreatic Cancer: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 2007;297(3):267–277. doi:10.1001/jama.297.3.267.
4. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, Bassi C, Dunn JA, Hickey H, Beger H, Fernandez-Cruz L, Dervenis C, Lacaine F, Falconi M, Pederzoli P, Pap A, Spooner D, Kerr DJ, Büchler MW; European Study Group for Pancreatic Cancer. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2004 Mar 18;350(12):1200–10. doi: 10.1056/NEJMoa032295. Erratum in: *N Engl J Med*. 2004 Aug 12;351(7):726. PMID: 15028824.
5. Klinkenbijn, Jean H.; Jeekel, Johannes; Sahmoud, Tarek; van Pel, Renée; Couvreur, Marie Laure; Veenhof, Cees; Arnaud, Jean Pierre; Gonzalez, Dionisio; de Wit, Laurens Th; Hennipman, Adriaan; Wils, Jacques. Adjuvant Radiotherapy and 5-Fluorouracil After Curative Resection of Cancer of the Pancreas and Periapillary Region: Phase III Trial of the EORTC Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group, *Annals of Surgery*: December 1999 - Volume 230 - Issue 6 - p 776.
6. Robert, Pierre-Emmanuel; Leux, Christophe; Ouassii, Mehdi; Miguet, Mathieu; Paye, François; Merdrignac, Aude; Delpero, Jean Robert; Schwarz, Lilian; Carrere, Nicolas MD; Muscari, Fabrice; Gayet, Brice; Dussart, David; Hamy, Antoine; Regenet, Nicolas. Predictors of Long-Term Survival Following Resection for Ampullary Carcinoma: A Large Retrospective French Multicentric Study, *Pancreas*: July 2014 - Volume 43 - Issue 5 - p 692-697. doi: 10.1097/MPA.0000000000000112.
7. David K. Chang, Nigel B. Jamieson, Amber L. Johns, Christopher J. Scarlett, Marina Pajic, Angela Chou, Mark Pinese, Jeremy L. Humphris, Marc D. Jones, Christopher Toon, Adnan M. Nagrial, Lorraine A. Chantrill, Venessa T. Chin, Andreia V. Pinho, Ilse Rooman, Mark J. Cowley, et al. Histomolecular Phenotypes and Outcome in Adenocarcinoma of the Ampulla of Vater. *Journal of Clinical Oncology* 2013 31:10, 1348-356.
8. Thierry Conroy, Pascal Hammel, Mohamed Hebbar, Meher Ben Abdelghani, Alice C. Wei, Jean-Luc Raoul, Laurence Choné, Eric Francois, Pascal Artru, James J. Biagi, Thierry Lecomte, Eric Assenat, Roger Faroux, Marc Ychou, Julien Volet, Alain Sauvanet, Gilles Breysacher, Frédéric Di Fiore, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2395-2406. DOI: 10.1056/NEJMoa1809775.
9. John P Neoptolemos, Daniel H Palmer, Paula Ghaneh, Eftychia E Psarelli, Juan W Valle, Christopher M Halloran, Olusola Faluyi, Derek A O'Reilly, David Cunningham, Jonathan Wadsley, Suzanne Darby et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial, *The Lancet* 2017, 389: 1011- 1024, DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32409-6.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 29

Título del caso: Tumor Neuroendocrino de Páncreas y mutación de BRCA2: a propósito de un caso.

Autores: Isabel Garcia Fructuoso, Lucía Llavata Marti, Joan Maria Brunet Vidal, Raquel Guardado Sánchez, Adelaida García Velasco.

Institución Institut Català d'Oncologia (ICO) de Girona

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (NETs) son un grupo heterogéneo de neoplasias derivadas del sistema neuroendocrino difuso. Se consideran “tumores raros” pero su incidencia en las últimas tres décadas está en aumento(1-3). La mayoría de los casos son esporádicos, pero los NETs de localización gastroenteropancreática pueden asociarse a síndromes hereditarios como el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN1) o la neurofibromatosis(2). Los NETs pancreáticos (Pan-NETs) representan la segunda neoplasia epitelial más frecuente del páncreas. A nivel clínico se subdividen en funcionantes y no funcionantes dependiendo de la secreción hormonal. Es imprescindible la valoración del grado de diferenciación tumoral y la determinación del marcador de proliferación Ki-67 para su clasificación patológica, la cual se asocia con el pronóstico(4). En 2017 el Consorcio Internacional para el Genoma del Cáncer (ICGC) publicó un análisis integral de secuenciación del genoma de los Pan-NETs. Destaca en este estudio que el 17% de los Pan-NETs que se consideran esporádicos presentan mutaciones germinales entre las que se incluyen genes implicados en la reparación del DNA como MUTYH, CHEK2 y BRCA2(5). Presentamos el caso de un paciente joven, miembro de una familia con alto riesgo de cáncer de mama y ovario, portador de una mutación BRCA2 germinal al que se le diagnosticó un Pan-NET durante su seguimiento.

DESCRIPCIÓN

Varón de 49 años en seguimiento por la unidad de Consejo Genético desde enero de 2017 por ser portador de mutación BRCA2 patogénica, con antecedentes familiares de neoplasia de ovario y mama en rama materna. En abril de 2020 consulta en urgencias por cuadro de poliuria y polidipsia. Analíticamente destaca una glicemia de 350 mg/dl con cetonuria. Resto de pruebas de laboratorio y exploración física sin hallazgos significativos. Con diagnóstico sindrómico de debut diabético se inicia insulino terapia, metformina y medidas higienicodietéticas. Se completa estudio: -Analítica: hemograma, función renal y hepáticas correctas. HbA1c 10%. FR, C3 y C4 no elevados. TSH 3.05 y Péptido C 0.82. ANA, anti-GAD, antiinsulina, anti-isletos de Langerhans negativos. Proinsulina intacta en plasma 0.70. CEA i CA 19.9 negativos.

Los resultados analíticos descartan una DM de causa inmune y se plantea posibilidad de una causa local pancreática. -TAC toraco-abdominal: ocupación tumoral de la cola pancreática que asocia lesión hepática en s.V de 35 mm. El estudio radiológico evidencia una neoplasia de páncreas agresiva y como primera posibilidad diagnóstica un adenocarcinoma. - BAG hepática: Infiltración por tumor neuroendocrino bien diferenciado g2. Inmunohistoquímica positiva intensa y difusa para sinaptofisina y CKAE1/3, y granular y focal para cromogranina. Ki67 3.11% i 0 mitosis por 10 CGA. El octreoscan y el PET-TC muestran diseminación hepática y ganglionar de la neoplasia. Estudio hormonal en sangre: Cromogranina 130.7 ng/mL, Glucagón >250 pg/mL. Diagnóstico final: Tumor neuroendocrino pancreático diseminado, funcionante (glucagonoma), bien diferenciado, de grado intermedio, en paciente joven portador de mutación germinal en BRCA2. Se inicia como primer tratamiento oncoespecífico Lanreótido 120 mg sc cada 28 días. Inicialmente se objetiva una disminución de cromogranina con estabilización posterior. El primer TC control 16/10/20 evidencia enfermedad estable.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un paciente de 49 años en seguimiento por BRCA2 germinal y con diagnóstico de un PAN-NET. A pesar de que el estudio de pérdida de heterogocidad en la muestra tumoral está pendiente, la posibilidad de que BRCA2 pueda estar implicado en la tumorigénesis del tumor podría abrir nuevas posibilidades terapéuticas dirigidas. Se han revisado las familias BRCA de nuestro centro y se han identificado 5 familias portadoras de mutación BRCA2 con individuos con diagnóstico de tumores neuroendocrinos. Estos hallazgos, junto a la revisión de la bibliografía(3,5,6) merecen una investigación más amplia que se llevará a cabo en los próximos meses.

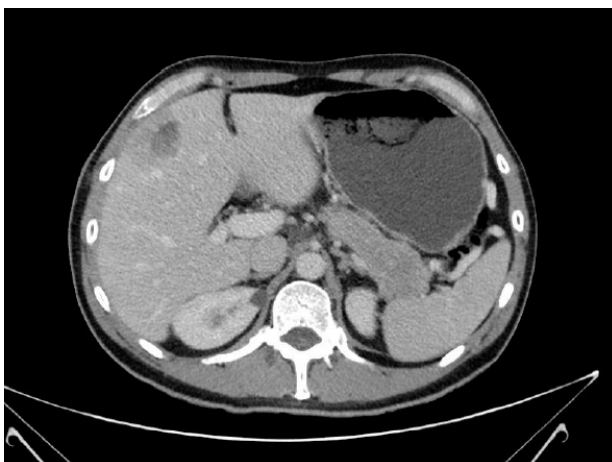


Imagen 1. TC toracoabdominal: se observa lesión pancreática de difícil delimitación y lesión hepática compatible con M1.

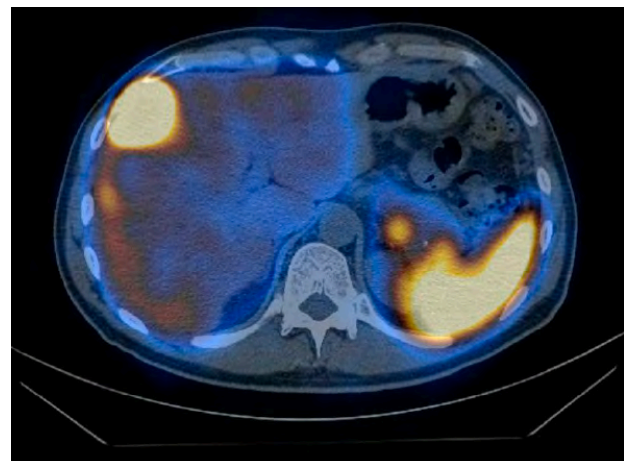


Imagen 2. Octreoscan: estudio que muestra proceso neoformativo en cola de páncreas y adenopática regional con una heterogeneidad expresión de receptores de la somatostatina y M1 hepática a segmento V que sí muestra intensa expresividad de SSTR delimitación y lesión hepática compatible con M1.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cives M, Strosberg JR. Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *CA Cancer J Clin.* 2018;68(6):471-487.
2. Pavel M, Öberg K, Krenning EP et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2020;31(7):844-860.
3. Mafficini A, Scarpa A. Genomic landscape of pancreatic neuroendocrine tumours: the International Cancer Genome Consortium. *J Endocrinol.* 2018;236(3):R161-R167.
4. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol.* 2018;31(12):1770-1786.
5. Scarpa A, Chang DK, Nones K, et al. Whole genome landscape of pancreatic neuroendocrine tumors. *Nature.* 2017;543:65-71.
6. Shariff MZ, Curras-Martin D, Campbell N, et al. Carcinoid tumor of lung and BRCA mutation: a case report. *J Med Case Rep.* 2019;13:132.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 30

Título del caso: Tratamiento del carcinoma anal localmente avanzado.

Autores: María Sánchez, Fernando Berdugo, Paula Blasco, Elisa Mañas Jose Carlos Villén

Institución Hospital Universitario Clínico San Cecilio (Granada)

INTRODUCCIÓN

El cáncer anal constituye el 3% de todos los tumores gastrointestinales, siendo más predominante en mujeres⁽¹⁾. El tratamiento estándar para esta patología se basa en el uso combinado de quimioterapia y radioterapia, con cirugía posterior en casos seleccionados⁽²⁾. A continuación presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de cáncer de anal en estadio localmente avanzado y analizamos la actitud terapéutica llevada a cabo.

DESCRIPCIÓN

HISTORIA CLÍNICA: ANTECEDENTES FAMILIARES: Hermana con cáncer colorrectal. ANTECEDENTES PERSONALES: No relevantes. **ENFERMEDAD ACTUAL:** Mujer de 58 años que acude a servicio de Urgencias por presentar masa exofítica anal de meses de evolución, intenso dolor y rectorragia. Valorada endoscópicamente un año antes por sangre oculta en heces positiva, con hallazgo endoscópico de hemorroides internas. Dada la clínica actual, se realiza rectosigmoidoscopia, observándose masa ulcerada y necrosada, de la que se toman biopsias.

EXPLORACIÓN FÍSICA: Visualizamos externamente tumoración excrecente indurada dependiente de margen anal de 3cm, sin alteraciones cutáneas groseras. Región perianal y glútea proximal a la lesión con marcado empastamiento. Tacto rectal doloroso, palpándose masa pétrea en continuidad con lesión externa. **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS** Rectosigmoidoscopia: Desde 2cm hasta 9cm del margen anal se observa masa ulcerada, necrosada y friable extendiéndose circunferencialmente. Anatomía Patológica: Carcinoma de células escamosas. TC toracoabdominal: Neoplasia anal extendida a recto, dudosa infiltración de pared posterolateral izquierda de vagina. Numerosas adenopatías iliacas significativas. RM pelvis: Tumor originado en canal anal con extensión rectal e invasión de grasa subcutánea de glúteo izquierdo y vagina. Adenopatías sospechosas inguinales bilaterales, iliacas bilaterales y perirrectales. RM pelvis de control: Desaparición prácticamente completa de la masa tumoral. **DIAGNOSTICO DIFERENCIAL Y FINAL** Sospecha inicial de hemorroides externas, prolapso rectal o condiloma acuminado. Tras pruebas complementarias diagnóstico final de carcinoma escamocelular anal T4N3M0. **TRATAMIENTO** - Quimioterapia y radioterapia concomitantes: 50Gy a 2 Gy por fracción con bolus en piel y boost de 10Gy a 2Gy por fracción, asociando 2 ciclos de 5-Fluoruracilo y Mitomicina.

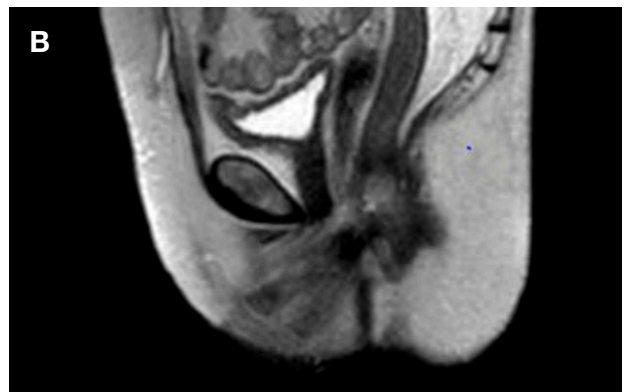
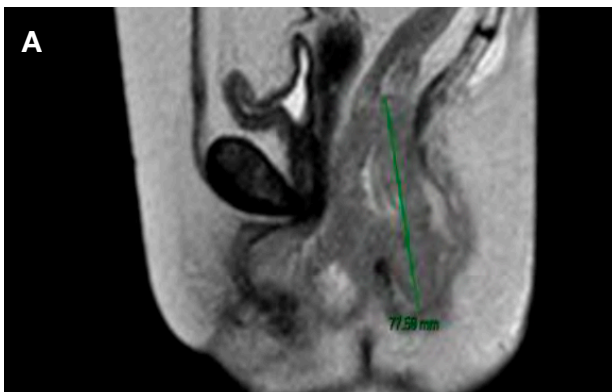
DISCUSIÓN

Dado el estadio de la enfermedad y siguiendo las actuales guías terapéuticas⁽³⁾, iniciamos tratamiento con 5-Fluoruracilo, mitomicina y radioterapia concomitante; consiguiendo una respuesta tumoral casi completa. Este tratamiento ofrece un intervalo libre de enfermedad a 5 años del 75%, frente al 70% en aquellos pacientes en los que se usaron esquemas con platinos⁽⁴⁾. Sin embargo, los buenos resultados en supervivencia van de la mano de una alta tasa de toxicidad aguda; nuestra paciente presentó como toxicidad un cuadro de insuficiencia renal aguda que nos obligó a suspender el segundo ciclo de quimioterapia, además de necesitar una colostomía de descarga por estreñimiento. La tasa de efectos adversos gastrointestinales y genitourinarios se ha visto disminuida con el uso de técnicas de radioterapia más actuales como es la IMRT, utilizada en este caso⁽⁵⁾.

Figura 1. Inspección externa región perianal (A): tumoración exofítica de 3cm dependiente del margen anal, indurada y sin alteraciones cutáneas groseras. Rectosigmoidoscopia (B): Masa ulcerada que se extiende circunferencialmente por la totalidad de mucosa rectal con numerosas áreas de necrosis friables al paso del endoscopio.



Figura 2. RM diagnóstica (A): Extenso tumor con probable origen en el canal anal con extensión superior al recto, que invade la grasa subcutánea de gluteo izquierdo y la vagina, con presencia de adenopatías sospechosas inguinales bilaterales y con iliacas externas bilaterales y perirrectales inespecíficas. Estadío RM T4N3Mx RM de control (B): Los hallazgos sugieren respuesta tumoral casi completa (regresión tumoral grado 2).



BIBLIOGRAFÍA

1. Valvo F, Ciurlia E, Avuzzi B, et al. Cancer of the anal region. *CI Rev Onc/Hem*. 2019;135:115-27.
2. Young A, Jacob E, Willauer P, et al. Anal Cancer. *Surg CI North Am*. 2020;100(3):629-34.
3. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Anal Carcinoma Version 2.2020. 2020.
4. Ajani JA, Winter KA, Gunderson LL, et al. Fluorouracil, mitomycin, and radiotherapy vs fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy for carcinoma of the anal canal: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1914-21.
5. Milano M, Jani A, Farrey K, et al. Intensity-modulated radiation therapy (IMRT) in the treatment of anal cancer: toxicity and clinical outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2005;63(2):354-61.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 31

Título del caso: Cardiotoxicidad asociada a Bevacizumab en largo superviviente con cáncer colorrectal metastásico

Autores: María José Contreras González, Eduardo José Perdomo Zaldívar, María José Ortiz Morales, Rosa Rodríguez Alonso, Enrique Aranda Aguilar

Institución Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal representa el tumor más frecuente en España en 2019¹. Un 25% presenta metástasis al diagnóstico y hasta 50% las desarrollarán. El manejo del cáncer colorrectal metastásico (CCRM) ha evolucionado en la última década. Los esquemas de quimioterapia basados en dobles o triples y la incorporación de anticuerpos monoclonales antiVEGF y antiEGFR, en función de factores pronósticos y predictivos de respuesta, han prolongado significativamente la supervivencia en primera y segunda línea.² El mantenimiento con Bevacizumab (BVZ) solo o en combinación con Fluoropirimidinas en pacientes estables tras 4-6 meses de tratamiento con quimioterapia +/- terapia biológica, no está estandarizado en términos de duración.³ Descripción del caso: Anamnesis Paciente de 58 años, sin comorbilidades. Diagnosticado en agosto de 2015 de Adenocarcinoma de recto inferior, estadio IIIA (rT3N2aM0) con margen circunferencial libre. Tras presentar el caso en Subcomité de Tumores Digestivos (SCTD) se inicia quimiorradioterapia con capecitabina, finalizando en noviembre. Pendiente de intervención quirúrgica presenta elevación de transaminasas. Se realiza ecografía objetivando múltiples lesiones hepáticas metastásicas confirmadas con RM y PETTAC.

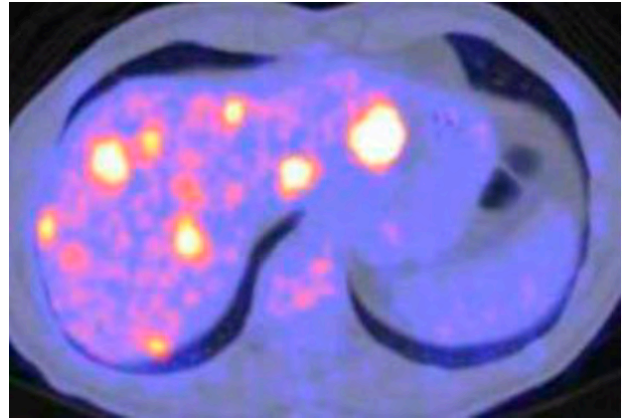
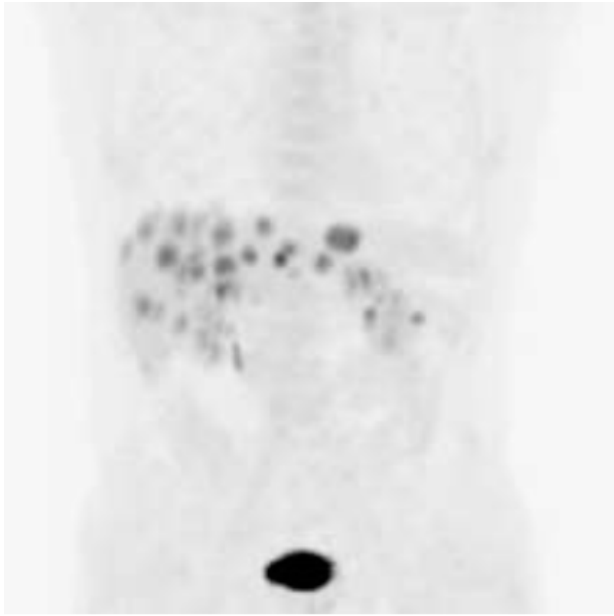
En SCTD se desestima cirugía del tumor primario. Se completa estudio molecular: mutación KRAS exón 12 y MSS. En febrero 2016, inicia tratamiento de primera línea FOLFOX+BVZ recibiendo 10 ciclos. Obtiene respuesta parcial tras sexto. En julio de 2016 se suspende Oxaliplatino por neurotoxicidad continuando mantenimiento con 5FU-Bevacizumab hasta completar 34 ciclos. Tras Intervalo Libre de Progresión de 2 años es comentado en SCTD; se desestima cirugía e inicia mantenimiento con BVZ trisemanal, recibiendo 14 ciclos. Ante respuesta radiológica completa se decide descanso terapéutico e inicio de seguimiento. A los 3 meses de la suspensión del BVZ presenta disnea y dolor torácico. Ingresa en Cardiología.

DESCRIPCIÓN

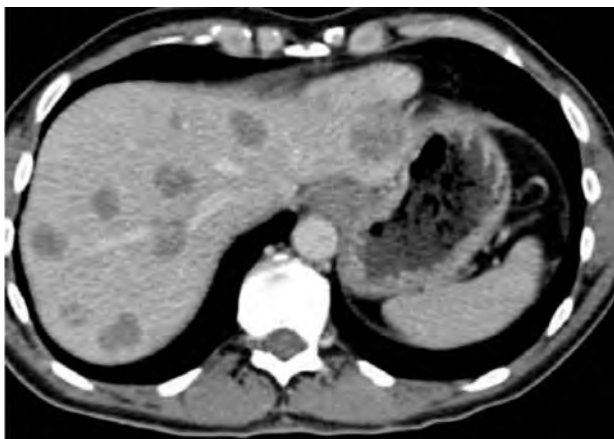
Exploración física: ECOG 1. Buen estado general. Auscultación Cardiorrespiratoria, exploración abdominal y miembros inferiores dentro de la normalidad. Pruebas complementarias: Analítica incluyendo Dímero D y Troponina normal. Ecocardiograma: disfunción moderada de ventrículo izquierdo (FEVI 40%). AngioTAC de coronarias: lesión severa en Coronaria Derecha (CD). Diagnóstico Diferencial: en Tablas 1 y 2 se resumen las principales causas de disnea y dolor torácico.^{4,5} Tratamiento y Evolución: Se realiza cateterismo confirmando lesión en CD con necesidad de stent fármacoactivo. A los 9 meses consulta por astenia con disnea de mínimos esfuerzos. El ecocardiograma evidencia hipocinesia global (FEVI 35%), siendo diagnosticado de cardiotoxicidad secundaria a BVZ. El paciente continúa estable en seguimiento por Cardiología. En respuesta completa y sin tratamiento oncológico.

DISCUSIÓN

La duración del mantenimiento en primera línea es controvertida, debido a la toxicidad en tratamientos prolongados. Los ensayos clínicos que han evaluado el beneficio del mantenimiento con BVZ frente a observación, sugieren que BVZ en monoterapia tras un esquema combinado con quimioterapia tiene un limitado beneficio. El ensayo AIO0207 mostró un aumento estadísticamente significativo en términos de SLP con el mantenimiento de BVZ (4.6 vs 3.5, $p=0.0018$) sin aumento en supervivencia global.^{6, 7, 8} Se observó que aquellos pacientes que recibían terapia de mantenimiento con BVZ presentaban una mayor toxicidad, especialmente cardiovascular.⁹ El mecanismo molecular no es aún bien conocido.¹⁰ Su uso en combinación con otros fármacos como el 5-FU, se asociaba con un incremento del riesgo de toxicidad en forma de eventos isquémicos, siendo de 74 días la mediana de presentación¹¹. Estudios recientes señalan que los miRNAs cardioespecíficos, son útiles en la identificación de pacientes con cardiotoxicidad subclínica.¹² Nuestro paciente ha obtenido una eficacia antitumoral con Bevacizumab, alcanzando SG de 60 meses. Además constituye un ejemplo representativo de cardiotoxicidad severa a largo plazo. Evidencia la necesidad de realizar investigación clínica para definir aquel subgrupo de pacientes que más se beneficiaría de recibir una terapia de mantenimiento al alcanzar respuesta de la enfermedad tras quimioterapia intensiva valorando riesgo/beneficio, y su duración idónea.



PET-TAC 29/01/2016: Múltiples lesiones hepáticas bilobares hipermetabólicas compatibles con metástasis conocidas en prácticamente todos los segmentos.



TAC 10/02/16: Hígado con múltiples metástasis bilobares, la mayor de ellas de 35 mm en el segmento II. No dilatación de vía biliar.



TAC 04/05/16: Múltiples lesiones en parénquima hepático, con disminución en su tamaño; pasando la mayor de 35 a 16 mm, distribuidas por todos los lóbulos. Apareciéndose todas ellas más hipodensas, de aspecto quístico.



TAC 07/09/20: Hígado con algunas pequeñas lesiones hipodensas, de aspecto benigno, sin cambios.

Cateterismo 01/10/19: estenosis crítica en Coronaria Derecha, con implante de stent fármacoactivo.

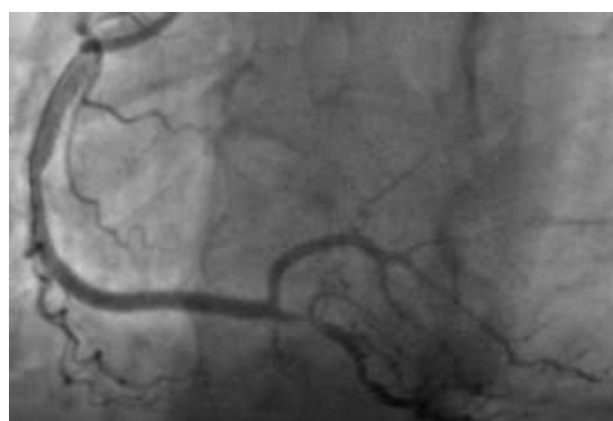
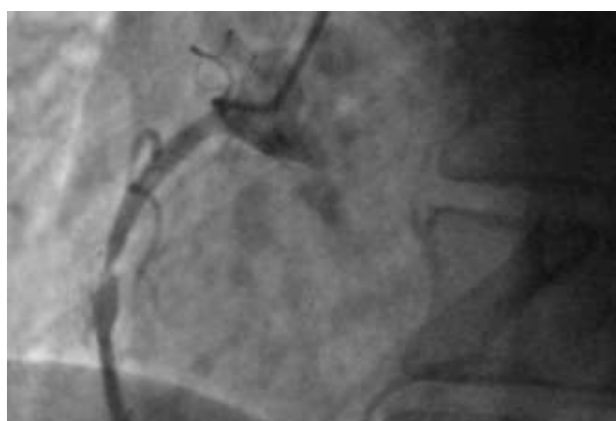


Tabla 1. Diagnóstico diferencial de causas de disnea aguda. ⁴

PERFIL	LOCALIZACIÓN	CUALIDAD	AGRAVANTES	SIGNOS Y SÍNTOMAS	HALLAZGOS
Isquemia miocárdica	Retroesternal, precordial, irradiación a cuello y mandíbula	Opresión y sensación urente	Estrés y frío	Sudoración fría, náuseas y vómitos	Elevación Troponina y ECG: alteración ST y onda T.
Pericárdico	Retroesternal, irradiación a trapecios	Punzante y localizado	Inspiración y decúbito	Fiebre, respiración superficial	ECG: elevación cóncava del ST.
Tromboembolia pulmonar	Costal y central	Pleurítico y punzante	Respiración y tos	Hemoptisis, hiperventilación	Elevación Dímero D, taquicardia sinusal
Pleurítico (neumotórax, neumonía, derrame pleural)	Costal, irradiación a espalda	Punzante y en ocasiones lanzinante	Inspiración y tos	Disnea, hiperventilación y fiebre	ECG: bajos voltajes

Tabla 2. Diagnóstico diferencial del dolor torácico. ⁵

PERFIL	LOCALIZACIÓN	CUALIDAD	AGRAVANTES	SIGNOS Y SÍNTOMAS	HALLAZGOS
Isquemia miocárdica	Retroesternal, precordial, irradiación a cuello y mandíbula	Opresión y sensación urente	Estrés y frío	Sudoración fría, náuseas y vómitos	Elevación Troponina y ECG: alteración ST y onda T.
Pericárdico	Retroesternal, irradiación a trapecios	Punzante y localizado	Inspiración y decúbito	Fiebre, respiración superficial	ECG: elevación cóncava del ST.
Tromboembolia pulmonar	Costal y central	Pleurítico y punzante	Respiración y tos	Hemoptisis, hiperventilación	Elevación Dímero D, taquicardia sinusal
Pleurítico (neumotórax, neumonía, derrame pleural)	Costal, irradiación a espalda	Punzante y en ocasiones lanzinante	Inspiración y tos	Disnea, hiperventilación y fiebre	ECG: bajos voltajes

BIBLIOGRAFÍA

1. SEOM. Información sobre el cáncer de colon y recto[<https://seom.org/infosobreelcancer/colonrecto>].
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L: Bevacizumab plus irinotecan and fluorouracil for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 350:2335-2342.
3. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group.
4. Simon PM, Schwartzstein RM. Distinguishable types of dyspnea. *Am Rev Respir Dis*;142.
5. M. Martínez Sellés, H. Bueno, A. Sacristán. Dolor torácico en urgencias. *Rev Esp Cardio* (2008).
6. Hegewisch Becker S, Graeven U. Maintenance strategies after first-line oxaliplatin plus fluoropyrimidine plus bevacizumab for patients with metastatic colorectal cancer (AIO 0207) *Lancet Oncol* 16.
7. Koeberle D, Betticher DC. Bevacizumab continuation versus no continuation in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III trial (SAKK 41/06) *Ann Oncol* 26.
8. Simkens LH, Van Tinteren H. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): A phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet*.
9. Giantonio BJ, Catalano PJ. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 25.
10. Chen J, Du F, Hu B, Chi C. Severe Cardiotoxicity in a Patient with Colorectal Cancer Treated with Bevacizumab. *Anticancer Res*.2017.
11. Abdel-Rahman O. 5-Fluorouracil-related Cardiotoxicity in Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2019
12. Skála M, Hanousková B. MicroRNAs in the diagnosis and prevention of drug-induced cardiotoxicity. *Toxicol*. 2019

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 32

Título del caso: Lesiones hepáticas en paciente intervenido de adenocarcinoma ampular duodenal.

Autores: Ana Armenta Triviño, María José Contreras González, Marina Montero Gómez, Raquel Serrano Blanch, Enrique Aranda Aguilar

Institución Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Reina Sofía; Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Universidad de Córdoba (UCO).

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de un paciente intervenido de adenocarcinoma ampular duodenal estadio I, que tras 2 años libre de enfermedad presenta dolor abdominal, fiebre, hiperbilirrubinemia y elevación de marcadores tumorales. Tras primera valoración clínico-radiológica existe sospecha de progresión hepática. DESCRIPCIÓN Anamnesis: Paciente de 51 años diagnosticado en febrero de 2017 de adenocarcinoma ampular que infiltra pared duodenal, G3 pT2N0M0 (estadio I). Intervenido mediante pancreatomectomía proximal.

Posteriormente inicia seguimiento. En septiembre de 2019 ingresa por dolor abdominal, fiebre, hiperbilirrubinemia (2.3 mg/dl) y elevación de Ca 19.9 (166.6 U/ml). En TC se describe lesión en lóbulo hepático derecho y en RM progresión metastásica hepática múltiple. Inicia tratamiento con CAPOX (Oxaliplatino 130mg/m²-Capecitabina 1000mg/m²). Tras cuarto y octavo ciclo presenta estabilización por TC y normalización de marcadores. Continúa con capecitabina en monoterapia. En abril de 2020 se describe en TC lesiones hipodensas de aspecto benigno, sin observarse lesiones hepáticas sospechosas y dilatación de la vía biliar por posible estenosis de anastomosis. Pendiente de RM ingresa por fiebre, ictericia y dolor abdominal.

DESCRIPCIÓN

Exploración Física: ECOG-1. Ictericia. Afebril. Auscultación cardiorrespiratoria, abdomen y extremidades inferiores normales. Pruebas complementarias: En analítica destaca bilirrubina 3.6mg/dl a expensas de directa. En colangiografía se observa dilatación de vía biliar intra y extrahepática y defectos de repleción compatibles con litiasis en conducto hepático común. La RM describe nueva lesión milimétrica en segmento VI, con restricción en difusión y realce en anillo, que podría corresponder a metástasis, sin otros hallazgos. Diagnóstico diferencial: En la tabla 1 y 2 se resume el diagnóstico diferencial de lesiones focales hepáticas y las condiciones asociadas con niveles séricos elevados de CA 19-9.

Tratamiento y evolución: Se realiza drenaje biliar, dilatación de anastomosis y eliminación de litiasis por colangiografía transhepática percutánea. Ante la dilatación de la vía biliar con indicación de colocación de prótesis biliar plástica vs metálica, se comenta el caso en comité de tumores digestivos. Tras objetivar resolución completa de las lesiones hepáticas, con aparición de una única lesión de 6mm en segmento VI inespecífica, no se descarta que se trataran de abscesos hepáticos secundarios a colangitis y se acuerda colocación de prótesis biliar plástica transitoria. Tras informar al paciente se consensua finalizar quimioterapia y seguimiento conjunto por oncología y cirugía. En última revisión (octubre 2020) el paciente se encuentra asintomático, sin nuevos episodios de colangitis, pendiente de retirada de prótesis y sin datos de recaída tumoral.

DISCUSIÓN

El diagnóstico diferencial más probables de LOEs hepáticas en nuestro paciente son metástasis y abscesos. Con respecto a las metástasis hepáticas, se tratan del tumor hepático maligno más frecuente, suele presentarse en forma de lesiones múltiples y deben sospecharse en pacientes con antecedentes de neoplasia^{1,2}. El patrón de realce de las metástasis varía según la neoplasia primaria. Las metástasis hepáticas de colon, estómago y páncreas suelen mostrar una menor atenuación en comparación con el parénquima hepático circundante³. En relación a los abscesos hepáticos, se deben sospechar en pacientes con fiebre, dolor en hipocondrio derecho y suelen tener un foco infeccioso intrabdominal, fundamentalmente biliar.

Habitualmente se presentan como lesiones con contenido fluido heterogéneo y captación en anillo en las pruebas de imagen con contraste¹. La relevancia de nuestro caso radica en el hecho de que, debido al antecedente de neoplasia, las pruebas radiológicas fueron encaminadas al diagnóstico de progresión hepática. Al analizar retrospectivamente las pruebas realizadas, la clínica y evolución del paciente, el diagnóstico orientó hacia abscesos hepáticos. Esta situación debería hacernos recalcar la importancia de la historia clínica detallada y el estudio de la anatomía patológica de las lesiones sospechosas para así tratar de forma adecuada al paciente. En nuestro caso las metástasis resultaron ser abscesos hepáticos secundarios a episodios de colangitis.

TABLAS Y GRÁFICOS

Tabla 1. Principales lesiones focales hepáticas. ¹

Lesiones solidas benignas	Lesiones solidas malignas	Lesiones fluidas o quísticas
Hemangioma hepático	Hepatocarcinoma	Quiste simple
Adenoma hepatocelular	Colangiocarcinoma	Enfermedad poliquística hepática
Hiperplasia nodular focal	Intrahepático	Quiste hidatídico
Hiperplasia nodular regenerativa	Metástasis hepáticas	Absceso hepático
Pseudolipoma		Quiste coledociano
Hemangioendotelioma infantil		Cistoadenoma / cistoadenocarcinoma
Hamartoma mesenquima		

Tabla 2. Condiciones asociadas con niveles séricos elevados del marcador tumoral CA 19-9.⁵

Maligno
Cánceres pancreáticos exocrinos y neuroendocrinos
Cáncer biliar (vesícula biliar, colangiocarcinoma, cánceres ampulares)
Cáncer hepatocelular
Cáncer de estómago, de ovario y colorrectal (con menor frecuencia)
Cáncer de pulmón, mama, útero (raro)
Benigno
Colangitis aguda
Cirrosis y otras enfermedades colestásicas (incluidos cálculos biliares)

Figura 2. RM: dos lesiones confluentes de unos 42 mm en su totalidad en segmento Iva.

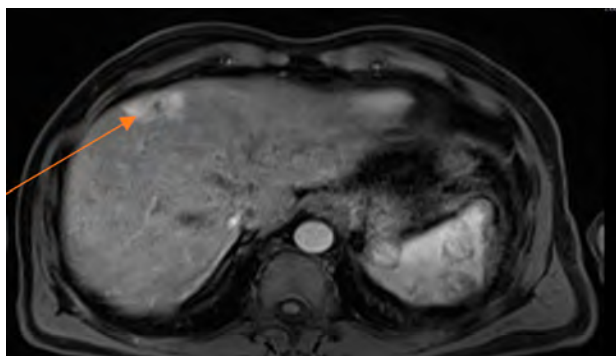


Figura 4. RM: lesión en Segmento VI de 6 mm.

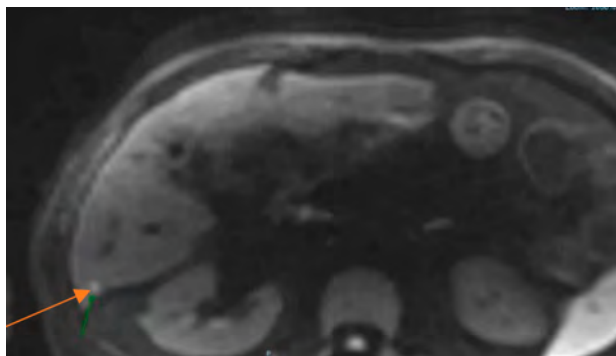


FIGURA 1. RM: lesión de 43 mm en segmento VI periférico.

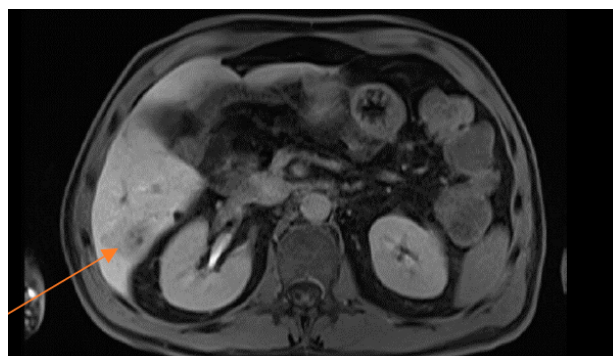


FIGURA 3. RM: Lesión de 43 mm en segmento VI periférico.

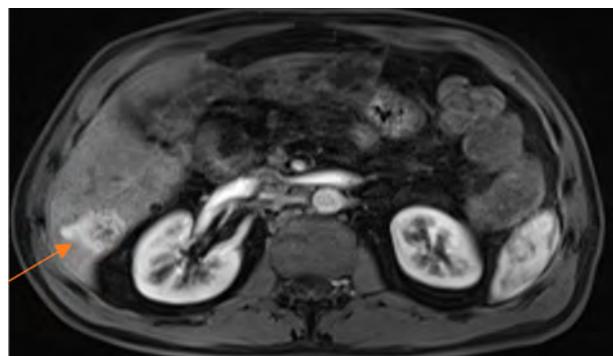


Figura 5. RM: Parénquima hepático sin lesiones.

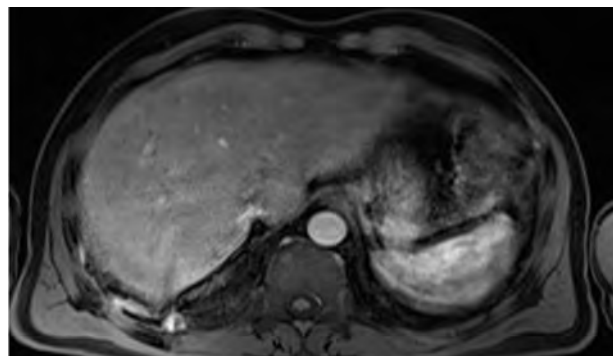


Figura 1-3 correspondiente a RM del 17/09/2019 Donde se observaban varias lesiones focales hepáticas compatibles con metástasis:

- De 20 mm en segmento VII periférico
- Dos confluentes de unos 42 mm en su totalidad en segmento Iva (figura2)
- De 8 mm en segmento V
- De 43 mm en segmento VI periférico (figura1 y 3)
- De 6 mm en segmento III periférico

Conclusión: hallazgos compatibles con metástasis hepáticas múltiples.

Figura 4-5 correspondiente a RM del 28/08/2020: Lesión en segmento VI de 6 mm inespecífica, que podría tratarse de una metástasis. Resto sin hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fajes, JL Herrera, O. Ortega Lobete, and L. Carrión Martín. Protocolo diagnóstico de las lesiones focales hepáticas en el hígado no cirrótico. *Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado* 13.12 (2020): 693-698.
2. C. Fenioux, C. Tournigand, A. Luciani, A. Laurent, E. Kempf . *Metástasis hepáticas* EMC - Tratado de Medicina, Volume 24, Issue 1, 2020, Pages 1-12.
3. Ros PR, Davis GL. The incidental focal liver lesion: photon, proton, or needle? *Hepatology*. 1998 May;27(5):1183-90. doi: 10.1002/hep.510270501. PMID: 9581669.
4. Molina V, Visa L, Conill C, Navarro S, Escudero JM, Auge JM, Filella X, Lopez-Boado MA, Ferrer J, Fernandez-Cruz L, Molina R. CA 19-9 in pancreatic cancer: retrospective evaluation of patients with suspicion of pancreatic cancer. *Tumour Biol*. 2012 Jun;33(3):799-807. doi: 10.1007/s13277-011-0297-8. Epub 2011 Dec 29. PMID: 22203495.
5. Carlos Fernández-del Castillo, MD. Manifestaciones clínicas, diagnóstico y estadificación del cáncer de páncreas exocrino. En: Kenneth K, ed *UpToDate*. UpToDate, 2020.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 33

Título del caso: Eventos adversos de los fármacos antiangiogénicos en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm)

Autores: María Gómez, Javier González, Marina Montero, María José Contreras, Enrique Aranda

Institución Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) se basa en asociaciones que usan quimioterapia y fármacos biológicos dependiendo del perfil molecular y lateralidad. Aflibercept¹ (proteína de fusión recombinante que actúa como receptor soluble uniéndose a VEGF-A, VEGF-B y factor de crecimiento placentario) es un antiangiogénico aprobado en combinación con FOLFIRI (5-Fluorouracilo, Leucovorin e Irinotecan) para segunda línea en CCRm tras progresión a Oxaliplatino². Sin embargo, como tantos tratamientos, no está exento de riesgos. ANAMNESIS Paciente de 71 años, hipertenso, broncopata y obeso, tratado con enalapril, diagnosticado en 2018 de adenocarcinoma infiltrante de células en anillo de sello de colon derecho (ángulo hepático) estadio IV (adenopatías locorregionales, retroperitoneales, retrocrurales, mediastínicas). KRAS/NRAS/BRAF nativos. Estabilidad de microsatélites. Tras considerarse irresecable en Comité Multidisciplinar, en diciembre de 2018 inicia 1ª línea según esquema CAPOX (Oxaliplatino 130mg/m²-Capecitabina 1000mg/m²)+Bevacizumab (7.5mg/kg) cada 21 días dentro del ensayo clínico PERSEIDA3, obteniendo respuesta parcial tras 6 meses. Posteriormente se suspende Oxaliplatino por neurotoxicidad grado III, quedando en mantenimiento con fluoropirimidina-bevacizumab. En mayo de 2020, tras intervalo libre de progresión de 17 meses, sale de ensayo por progresión ganglionar. Considerándolo paciente frágil (>70 años), se propone en junio de 2020 segunda línea con FOLFIRI+Aflibercept (4mg/kg) (ensayo AFEMA4).

DESCRIPCIÓN

Acude a consulta para 6º ciclo refiriendo disnea progresiva de días de evolución de moderados esfuerzos, ortopnea y dolor costal derecho a punta de dedo, intensificado en inspiración y sedestación. No refería fiebre, tos, expectoración, edemas, recorte de diuresis ni alteraciones del hábito intestinal. Ingresa en planta. EXPLORACIÓN ECOG 1. Eupneico. Saturación: 97% con gafas nasales a 2 litros. Afebril. FC:66lpm. TA:140/92mmHg Auscultación: rítmico sin soplos. Murmullo vesicular conservado, crepitantes e hipoventilación basal derecha. Abdomen y miembros inferiores sin alteraciones. Pruebas complementarias - Analítica sin alteraciones. - Radiografía de tórax (Imagen1): aumento de densidad en base derecha.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL La disnea y el dolor a punta de dedo obligaban a descartar afectación pleural, bien secundaria a enfermedad de base (progresión), a derrame pleural por insuficiencia cardíaca, TEP o a proceso infeccioso intercurrente (derrame paraneumónico). Se incluye diagnóstico diferencial de perforación intestinal ante primario no intervenido.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN Se solicitó TC (Imagen2), hallándose signos compatibles con TEP en arteria segmentaria del lóbulo inferior derecho, infarto pulmonar, pequeño derrame pleural, atelectasia subyacente y respuesta parcial. El paciente evolucionó favorablemente tras iniciar heparina de bajo peso molecular a dosis anticoagulantes, analgesia y oxigenoterapia, encontrándose clínica y hemodinámicamente estable al alta. Ante evento tromboembólico grado 4, según protocolo de ensayo clínico se suspendió Aflibercept. Actualmente continúa tratamiento con FOLFIRI sin toxicidades relevantes ni requiriendo reajuste de dosis. Remitido a Unidad de Trombosis, mantiene Tinzaparina 18000sc/24h.

DISCUSIÓN

Tras los datos publicados en los estudios CALGB/SWOG-804055, la terapia antiangiogénica es el pilar del tratamiento en primera línea en pacientes con cáncer de colon derecho. Teniendo en cuenta la historia natural de la enfermedad relega a líneas posteriores la terapia anti-EGFR, realizando el uso de Aflibercept en segunda línea. Aunque el Aflibercept asociado a FOLFIRI ha demostrado mayor eficacia en comparación con pacientes que no recibieron este antiangiogénico², no está exento de complicaciones¹ (infecciones, hipertensión, fístulas, perforación intestinal, fenómenos tromboembólicos... Tabla 16). Los antiangiogénicos no están claramente relacionados con eventos tromboembólicos venosos (ETV), pero sí aumentan el riesgo de eventos tromboembólicos arteriales² (ETA). Ante un ETV grado 3 debe suspenderse el Aflibercept e iniciar anticoagulación⁶. Podría reintroducirse una vez estabilizada la situación, al menos dos semanas después, si no hay complicaciones hemorrágicas. Sin embargo, un ETV grado 4 (embolismo pulmonar, ACV, isquemia arterial, con inestabilidad hemodinámica), ETA o nuevo fenómeno tromboembólico en pacientes anticoagulados/antiagregados, obligan a suspender permanentemente el Aflibercept⁶; su reintroducción en caso de ETA podría considerarse en pacientes seleccionados.

EVENTOS ADVERSOS DE LOS FÁRMACOS ANTIANGIOGÉNICOS EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO (CCRM)

TABLAS

Tabla 1: Clasificación de la enfermedad tromboembólica según CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events)⁶

Grados	
Grado 1	Trombosis Venosa (ejemplo: trombosis superficial)
Grado 2	Trombosis Venosa (ejemplo: TVP no complicada). Intervención médica
Grado 3	Trombosis (ejemplo: embolismo pulmonar no complicado, trombo cardíaco mural no embólico) Intervención médica indicada
Grado 4	Riesgo para la vida (ejemplo: embolismo pulmonar, ACV, isquemia arterial, con inestabilidad hemodinámica). Intervención urgente indicada
Grado 5	Muerte

Imagen 1: aumento de densidad en base pulmonar derecha

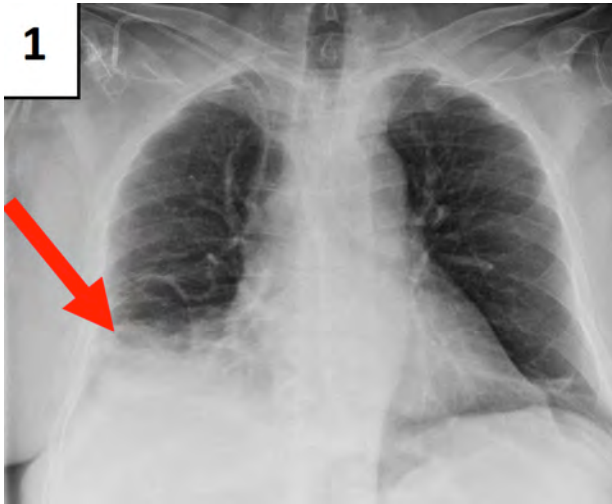
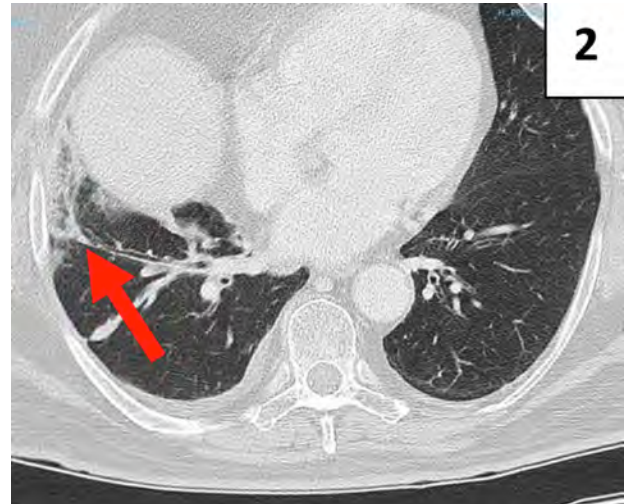


Imagen 2: infarto pulmonar en lóbulo inferior derecho



BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica ZALTRAP (aflibercept). https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/zaltrap-epar-productinformation_es.pdf
2. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *J. Clin. Oncol.* 2012; 30(28):3499-506.
3. Determination of RAS Mutation Status in Liquid Biopsies in Subjects With RAS Wild-type. PERSEIDA Study (PERSEIDA). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT02792478. Last Update Posted: June 30, 2020.
4. Study to Assess the Efficacy and Safety of Treatment With FOLFIRI-aflibercept Compared to Initial Treatment With FOLFIRI/aflibercept (for 6 Cycles) Followed by Maintenance With 5FU-aflibercept, in an Elderly Population With mCRC After Failure of an Oxaliplatin-based Regimen (AFEMA). *ClinicalTrials.gov* Identifier: NCT03279289. Last Update Posted: October 29, 2020.
5. Alan P. Venook, Donna Niedzwiecki et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with KRAS wild-type (wt) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). *J. Clin. Oncol.* 2014.
6. Manual de Manejo de toxicidades asociado al uso de la combinación de FOLFIRI+AFLIBERCEPT, 2ª EDICIÓN. González Flores E, González Astorga B, Delgado Ureña M. ISBN: 978-84-606-7141-1.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 34

Título del caso: Cáncer de colon en paciente con síndrome de Lynch y la inestabilidad de microsatélites como biomarcador pronóstico y predictivo

Autores: Zara Vidales, Mercedes Martínez-Villacampa, Alexandre Teulé, Cristina Santos, José Carlos Ruffinelli

Institución Institut Català d'Oncologia – H. Duran i Reynals. Servicio Oncología médica

INTRODUCCIÓN

La inestabilidad de microsatélites (MSI) es consecuencia de errores en la reparación del ADN mediada por el mismatch repair system. Su presencia a nivel somático representa en torno al 10-15% del cáncer colorrectal (CCR) esporádico, mientras que las mutaciones en la línea germinal condicionan la aparición del síndrome de Lynch (SL) y 1% de casos de CCR. Pese a corresponder a un pequeño porcentaje de casos, es un biomarcador clave ya que tiene implicaciones diagnósticas, pronósticas y predictivas^(1,2).

DESCRIPCIÓN

Varón de 36 años portador de mutación en MLH1 en familia con SL (FIG.1-2). Estando asintomático es diagnosticado en colonoscopia de control de adenocarcinoma (ADC) de ciego localizado. Se realizó hemicolectomía derecha en mayo de 2013 confirmando ADC mucinoso pT4aN2b/R0 con pérdida de expresión MLH1/PMS2 (inmunohistoquímica). Recibió quimioterapia (QT) adyuvante mFOLFOX6 hasta 27/12/2013. En agosto de 2016 tras hematuria y resección transuretral se diagnosticó un carcinoma urotelial infiltrativo, pT1G3 con pérdida de expresión MLH1/PMS2. En octubre de 2016 se detectaron dos masas hipodensas en peritoneo pélvico (IM.1) con biopsia transrectal de metástasis de ADC mucinoso CDX2+; RAS y BRAF nativos, MSI-High(PCR). En comité multidisciplinar se consideró enfermedad potencialmente resecable e inició QT perioperatoria con FOLFIRI y Cetuximab con enfermedad estable previo a la cirugía citorreductora peritoneal R0 (incluyendo cistectomía radical e íleo-ureterostomía tipo Bricker) y HIPEC con irinotecan. Se confirmó implantes peritoneales de ADC sin infiltración vesical. Reanudó FOLFIRI, completando 12 ciclos en julio 2017. Por rectorragia en marzo de 2018 se detectó recidiva local en la anastomosis colorrectal (IM.2), realizándose resección de colon descendente y colostomía terminal (ADC rpT3pN2/R0). El paciente rechazó QT adyuvante. En marzo de 2019 presentó recidiva irresecable por enfermedad adenopática iliaca externa bilateral y metástasis pulmonar (IM.3). No candidato a ensayo clínico por tumor vesical previo, inició QT paliativa con FOLFOX6 y Bevacizumab con enfermedad estable. Recibió 14 ciclos hasta progresión en noviembre de 2019 (IM.4). Tras 3 años de la cirugía del tumor vesical, inició en diciembre de 2019 segunda línea dentro de ensayo clínico fase I con TSR042 (dostarlimab, anticuerpo monoclonal antiPD1). La tolerancia es buena y presenta enfermedad estable mantenida en última valoración, continuando tratamiento actualmente.

DISCUSIÓN

El SL confiere un riesgo significativamente aumentado a de CCR y otras neoplasias, principalmente endometrio, ovario y gástrico; si bien también están descritos los tumores urológicos (2-20%)⁽³⁾. De forma general, el CCR asociado a MSI aparece a edades más precoces, predominantemente en colon derecho, con histología mucinosa poco diferenciada y abundante infiltrado linfocitario⁽⁴⁾. La MSI es más frecuente en estadios precoces, supone un mejor pronóstico en ausencia de adyuvancia y un beneficio discutible con fluoropirimidinas, sobre todo en el síndrome de Lynch^(5,6). Por el contrario, se presenta solo en un 5% de estadios avanzados e implica un peor pronóstico en supervivencia pero a la vez predice el beneficio clínico con fármacos que bloquean puntos de control inmune con pembrolizumab^(4,7-9). Por todo ello, estos tumores son un subgrupo a tratar de forma diferente dentro del CCR y en el que actualmente se ha abierto un nuevo escenario gracias al uso de la inmunoterapia, incluyendo la posibilidad de encontrar largos supervivientes en los que se podría replantear la actitud global de forma multidisciplinar. Este caso es un ejemplo de las características clínico-patológicas de CCR asociado a MSI y al síndrome de Lynch, así como el valor actual de MSI como biomarcador predictivo y sus implicaciones terapéuticas en el contexto de la inmunooncología.

TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS

Figura 1: Árbol Genealógico

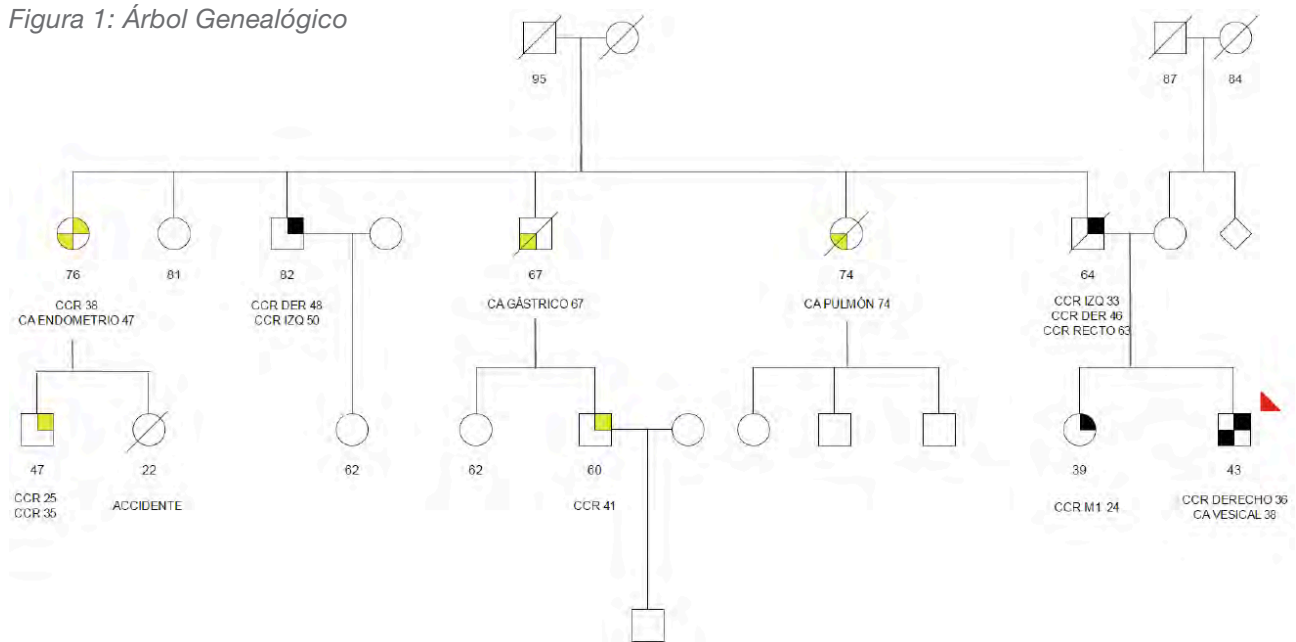


Figura 2: Línea Temporal

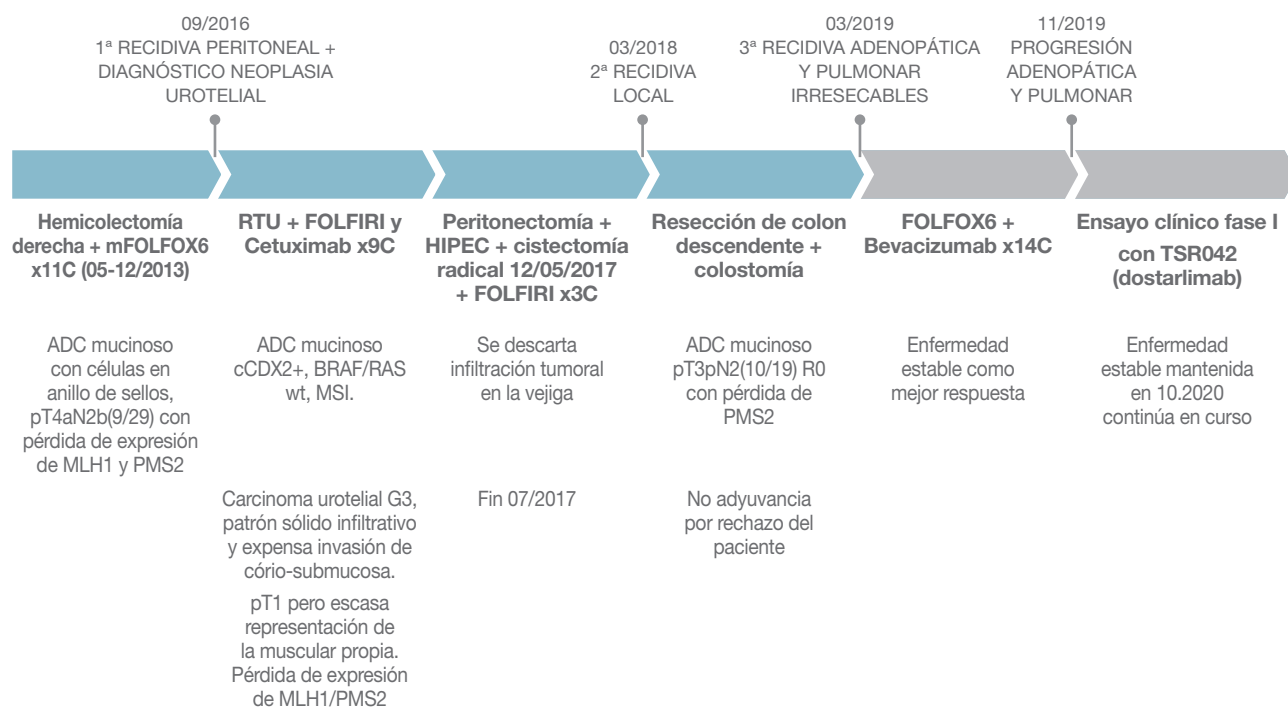


IMAGEN 1: TC toracoabdominal 10/2016. Engrosamiento mural vesical hipercaptante (carcinoma urotelial). Dos masas hipodensas de 44x35 y 30x36 mm, desplazan lateralmente el recto, sin plano graso entre las estructuras.

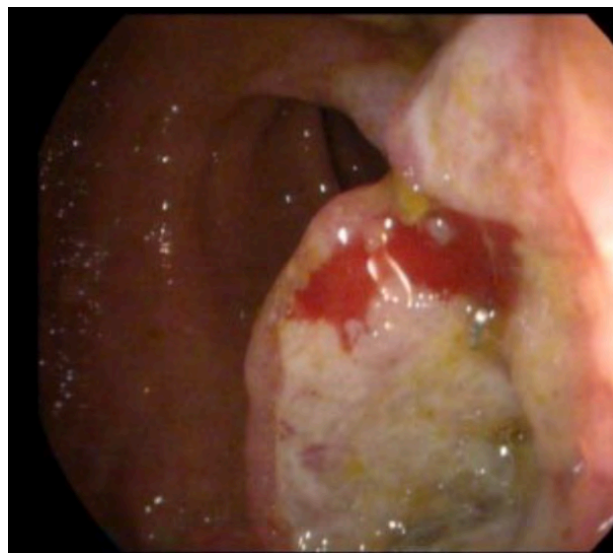


IMAGEN 2: Colonoscopia 03/2018. A 6 cm del margen anal, lesión infiltrativa con gran úlcera deprimida de bordes irregulares.

IMAGEN 3: TC toracoabdominal 03/2019. Nódulo pulmonar lóbulo inferior izquierdo. Adenopatías ilíacas externas bilaterales, de predominio izquierdo.

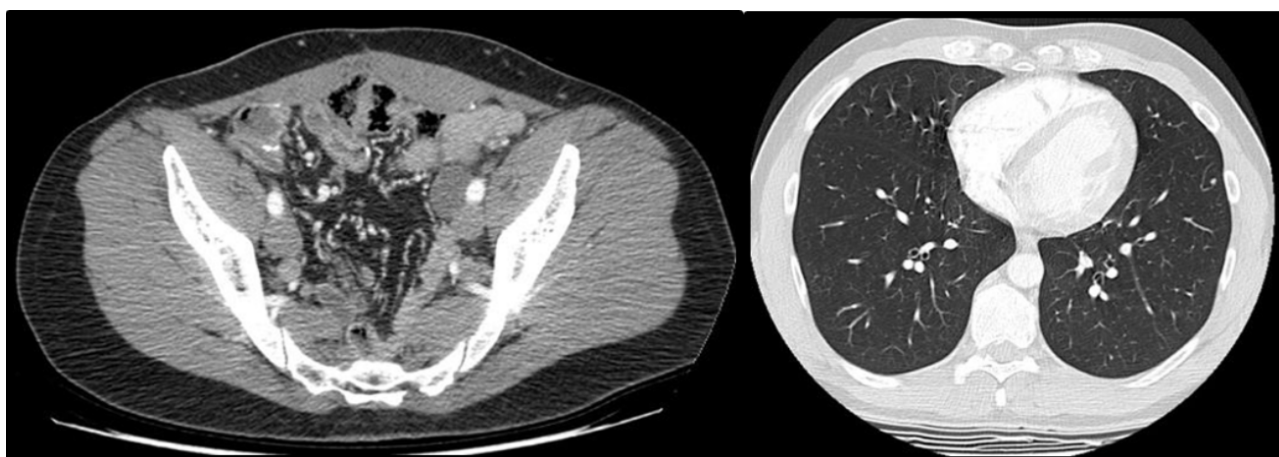


IMAGEN 4: TC toracoabdominal 11/2019: Crecimiento de nódulo pulmonar y adenopatías ilíacas externas bilaterales.



BIBLIOGRAFÍA

1. Markowitz, S. D., Bertagnolli, M. M. *Molecular origins of cancer: Molecular basis of colorectal cancer.* *New Eng J Med* 361(25):2449–2460 (2009).
2. Boland, C. R., Koi, M., Chang, D. K., Carethers, J. M. *The biochemical basis of microsatellite instability and abnormal immunohistochemistry and clinical behavior in Lynch syndrome: from bench to bedside.* *Fam Cancer* 7(1):41–52 (2008).
3. Myrhoj, T., Andersen, M. B., Bernstein, I. *Screening for urinary tract cancer with urine cytology in Lynch syndrome and familial colorectal cancer.* *Fam Cancer*. 7: 303–307 (2008).
4. Battaglin, F., Naseem, M., Lenz, H. J., Salem, M. E. *Micro satellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives.* *Clinical Adv Hematol Oncol*, 16(11):735–745 (2018).
5. Samowitz, W. S., Curtin, K., Ma, K. N., Schaffer, D. et al. *Microsatellite instability in sporadic colon cancer is associated with an improved prognosis at the population level.* *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 10(9):917–923 (2001).
6. Ribic, C. M., Sargent, D. J., Moore, M. J., Thibodeau, S. N., et al. *Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer.* *New Eng J Med* 349(3):247–257 (2003).
7. Le, D. T., Uram, J. N., Wang, H., Bartlett, B. R., et al. *PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency.* *New Eng J Med* 372(26):2509–2520 (2015).
8. Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, et al. *Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study.* *Lancet Oncol.* 18(9):1182–1191 (2017).
9. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, et al. *Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High / Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164.* *J Clin Oncol* 38(1):11–19 (2020)

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 35

Título del caso: Cáncer colorrectal y mutaciones genéticas

Autores: Valle Rodríguez Morón, José Enrique Lorenzo Barreto, Sergio Pérez Fernández, Sara Coca Membribes, Raquel Hernández San Gil

Institución Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

INTRODUCCIÓN

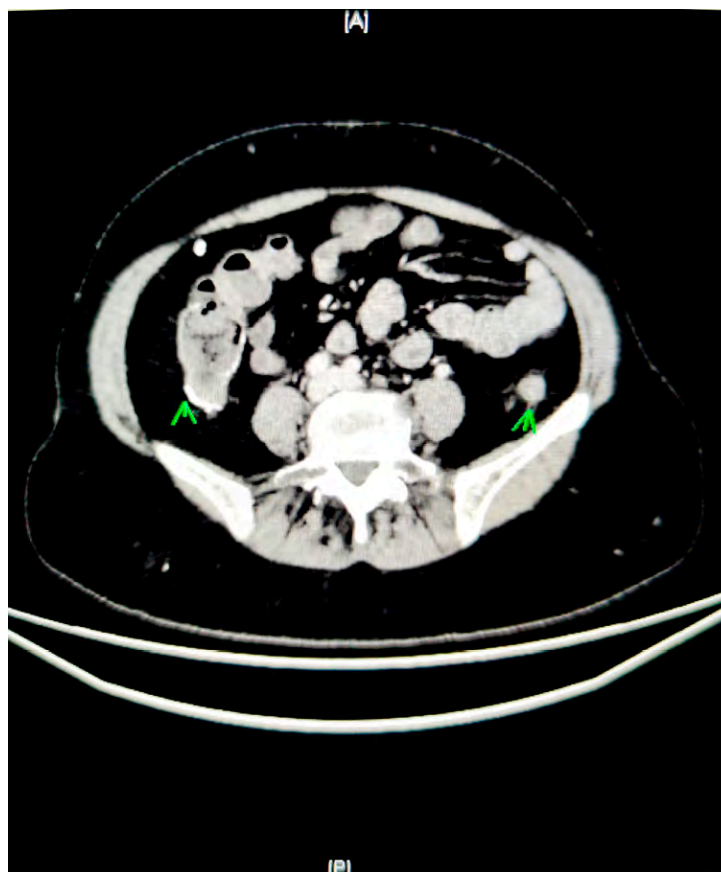
Las tasas de incidencia y mortalidad del cáncer colorrectal (CCR) son elevadas globalmente, siendo el tercer cáncer más comúnmente diagnosticado en hombres y el segundo en mujeres, con 1,8 millones de casos nuevos y casi 861.000 muertes en 2018.¹ Se predice que la incidencia del CCR va a incrementarse en 2.5 millones de casos nuevos en 2035, y aunque la genética, el estilo de vida, la obesidad y los factores ambientales pueden tener alguna participación, las razones exactas para este incremento no se comprenden aun del todo.²

DESCRIPCIÓN

Historia clínica: Mujer de 64 años, fumadora (IPA 40), con antecedente familiar de hermano con cáncer gástrico fallecido a los 52 años y padre de 70 años con cáncer esofágico. Tras realización de test de sangre oculta en heces positivo, es remitida a Digestivo. Exploración física: sin hallazgos relevantes. Pruebas complementarias: en colonoscopia de marzo de 2019 se objetiva adenocarcinoma en ángulo hepático estenosante. En TC no se observa afectación metastásica. Diagnóstico: adenocarcinoma pobremente diferenciado de colon ascendente. Tratamiento y evolución: Se realiza hemicolectomía derecha el 4 de julio de 2019, con estadio final pT3 pN0 (Estadio IIA). La inmunohistoquímica refleja ausencia de expresión de MLH1 y PMS2, con determinación de B-RAF normal, por lo que se remite a Consejo Genético. Tras realización de panel de genes en línea germinal, se descartan variantes patogénicas de genes de proteínas reparadoras, aunque como hallazgo casual se observa variante patogénica de BRCA2 (c.6024dupG) en heterocigosis. En el momento actual, pendiente de cirugía de disminución de riesgo (mastectomía bilateral y ooforectomía).

DISCUSIÓN

En cáncer colorrectal se han descrito varias alteraciones genéticas en línea germinal que aumentan la susceptibilidad a padecerlo, entre las que destacan variantes patogénicas de APC y MUTYH y genes de reparación del ADN, si bien hay otros síndromes, como los dependientes de POLE o de PTEN que también están descritos. En relación al caso, y respecto a los genes de reparación, el fallo en el mecanismo de mismatch repair (MMR) da lugar al síndrome de Lynch, que supone un riesgo de hasta un 80% de posibilidades de sufrir cáncer de colon a edad temprana, además de otros tumores.⁽¹⁾ Mutaciones supresoras de estos genes conllevan una menor capacidad celular de reconocimiento de estos errores, lo que terminaría en una carga mutacional incrementada⁴. Esto ocurre especialmente en regiones microsatélite del DNA, generando el fenotipo celular que se conoce por inestabilidad de microsatélites (MSI). Estas mutaciones no están implicadas directamente en la carcinogénesis, pero su presencia favorece una mayor susceptibilidad al generar inestabilidad genómica.⁵ Respecto a las mutaciones de BRCA y cáncer colorrectal, existen datos que parecen asociar un mayor riesgo de cáncer colorrectal a pacientes con variantes patogénicas de BRCA1, si bien no parece estar tan claro en BRCA2.⁶ En CCR esporádicos, la pérdida de alelos en el locus BRCA1 se ha detectado en casi el 50%, menos frecuentemente ha sido detectado este desbalance en el gen BRCA2. No obstante, este mecanismo patogénico ha sido descrito en otras células que no exhibían mutaciones en los genes BRCA, por ello no se han obtenido resultados definitivos en estudios sobre el riesgo de CCR en portadores de mutaciones de genes BRCA1/2.⁷



BIBLIOGRAFÍA

1. Finlay A Macrae M. *Colorectal cancer: Epidemiology, risk factors, and protective factors*. UptoDate. 2018.
2. Dekker E, Tanis PJ, Vleugels JLA, Kasi PM, Wallace MB. *Colorectal cancer*. *The Lancet* [Internet]. 2019;394(10207):1467–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32319-0](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32319-0)
3. Aarnio M, Sankila R, Pukkala E, Salovaara R, Aaltonen LA, de La Chapelle A, et al. *Cancer risk in mutation carriers of DNA-mismatch-repair genes*. *International Journal of Cancer*. 1999;81(2):214–8.
4. Reilly NM, Novara L, di Nicolantonio F, Bardelli A. *Exploiting DNA repair defects in colorectal cancer*. *Molecular Oncology*. 2019;13(4):681–700.
5. Jaspersion KW, Tuohy TM, Neklason DW, Burt RW. *Hereditary and Familial Colon Cancer*. *Gastroenterology*. 2010;138(6):2044–58.
6. Phelan CM, Iqbal J, Lynch HT, Lubinski J, Gronwald J, Moller P, et al. *Incidence of colorectal cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: Results from a follow-up study*. *British Journal of Cancer*. 2014;110(2):530–4. <https://doi.org/10.1038/bjc.2013.741>
7. Cullinane CM, Creavin B, O'Connell EP, Kelly L, O'Sullivan MJ, Corrigan MA, et al. *Risk of colorectal cancer associated with BRCA1 and/or BRCA2 mutation carriers: systematic review and meta-analysis*. *British Journal of Surgery*. 2020;107(8):951–9.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 36

Título del caso: Familia con déficit de DPD

Autores: Blanca Riesco Montes, Neus Cuadra Català, Edgar Villena Macià,
María Nevado Rodríguez

Institución Hospital General de Albacete

INTRODUCCIÓN

Se estima que más de un 80% del 5-fluorouracilo (5-FU) administrado es detoxificado a través de la ruta catabólica de las pirimidinas¹. La dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD) es la enzima limitante de esta degradación y tiene un papel fundamental tanto en la efectividad antitumoral como en la toxicidad del 5-FU². Aproximadamente el 31-34% de los pacientes con cáncer desarrollan toxicidad grave relacionada con 5-FU.³ La deficiencia de DPD es un síndrome familiar como resultado de las mutaciones alélicas dentro del gen DPYD.⁴ La deficiencia parcial de DPD, cuya prevalencia se estima en un 3-5% en la población general, no se manifiesta fenotípicamente hasta que se produce la exposición a 5-FU.

DESCRIPCIÓN

Paciente de 64 años, exfumador y como único antecedente médico cardiopatía isquémica crónica(1996) con función sistólica conservada. Diagnosticado en mayo 2012 de neoplasia rectal baja T3N1M0, se decide neoadyuvancia con quimioterapia(Capecitabina)-radioterapia. Tras una semana de tratamiento acude hasta cuatro veces a Urgencias por dolor abdominal y vómitos con deposiciones diarreicas explosivas(15-20 al día), además de pancitopenia y mucositis grado 3, ingresa con sospecha clínica de déficit de DPD. Durante su estancia en planta, presenta isquemia arterial de miembro inferior derecho con trombo aortoiliaco iniciándose anticoagulación. Se realiza TAC que informa de derrame pleural, ascitis, engrosamiento de la pared con cierto realce en una longitud importante de todo el sigma así como del colon ascendente e íleon terminal con dilatación de delgado que se interpreta como secundario a toxicidad. Requiere nutrición parenteral y posteriormente comienza con disnea progresiva hasta hacerse de reposo, por lo que ingresa en UCI. Desde su llegada a UCI presenta deposiciones diarreicas y hematoquecia abundante, por lo que se realizó colonoscopia siendo diagnosticado de Colitis pseudomembranosa (toxinas C.difficile negativas).Debido a las abundantes pérdidas sanguíneas requirió múltiples transfusiones sanguíneas. El paciente fue dado de alta a planta el 21/8/2012.

DISCUSIÓN

Una vez en planta continuó con mejoría clínica hasta el 1/9/2012 que vuelve a presentar empeoramiento clínico, con dolor abdominal tipo cólico asociado a un aumento del número de deposiciones (rectorragia). Se solicitó gastroscopia que resultó normal, y colonoscopia en la que persistía la colitis pseudomembranosa. Ante la persistencia de rectorragia a pesar del tratamiento pautado se decide cirugía urgente (14/9/2012), con colectomía subtotal. Posteriormente, presenta neumonía por citomegalovirus precisando reingreso en UCI con intubación con buena evolución clínica tras tratamiento intensivo. Tras cuatro años el paciente presenta recaída pulmonar y pélvica recibiendo varias líneas de tratamiento hasta fallecer en julio 2017. Por otro lado, en noviembre de 2019 su hermana de 57 años es diagnosticada de carcinoma de recto alto. Se intenta tratamiento neoadyuvante con XELOX en lugar de FOLFOX por historia familiar de déficit de DPD. Tras 2 ciclos pésima tolerancia con suspensión de tratamiento realizándose radioterapia de ciclo corto y posterior cirugía.

Finalmente, en este caso se confirma déficit parcial de DPD. Recientemente la AEMPS ha informado que los pacientes tratados con dihidropirimidinas, como capecitabina, 5-fluorouracilo, tegafur, que tienen deficiencia completa o parcial de la actividad de dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), tienen mayor riesgo de reacciones adversas que pueden ser muy graves. Recomiendan realizar pruebas de genotipo y/o fenotipo de deficiencia de DPD en pacientes candidatos a estos tratamientos Dada la prevalencia relativamente alta de la deficiencia de DPD en la población (3-5%), la toxicidad importante que conlleva y el uso frecuente de 5FU en la práctica clínica, los pacientes con cáncer se beneficiarían de la detección de la deficiencia de DPD antes de iniciar tratamiento con capecitabina o 5 -FU.5

BIBLIOGRAFÍA

1. G.D. Heggie, J.P. Sommadossi, D.S. Cross, W.J. Huster, R.B. Diassio. *Clinical pharmacokinetics of 5-fluorouracil and its metabolites in plasma, urine, and bile..Cancer Res*, 47 (1987), pp. 2203-2206
- 2 .M. López Sobellaa, M. T. Criado Illanaa, B. Esteban Herreraab, M. C. López Arranz. *Toxicidad grave por 5-fluorouracilo asociada a deficiencia de dihidropirimidina deshidrogenasa.Elsevier*. Vol. 32. Núm. 1.Páginas 54-56 (Febrero 2008)
3. Grem JL. *5-Fluorouracil: forty-plus and still ticking. A review of its preclinical and clinical development. Investigational New Drugs*. 2000;18(4):299-313.
4. *Population study of dihydropyrimidine dehydrogenase in cancer patients*. Etienne MC, Lagrange JL, Dassonville O, Fleming R, Thyss A, Renée N, Schneider M, Demard F, Milano G *J Clin Oncol*. 1994 Nov; 12(11):2248-53.
5. M. Wasif Saif, Kostas Syrigos, Ranee Mehra, Lori K. Mattison, and Robert B Diasio *DIHYDROPYRIMIDINE DEHYDROGENASE DEFICIENCY (DPD) IN GI MALIGNANCIES: EXPERIENCE OF 4-YEARS*. *Pak J Med Sci Q*. 2007; 23(6): 832-839.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 37

Título del caso: mFOLFIRINOX como terapia adyuvante del cáncer de páncreas.

Autores: Sergio Pérez Fernández, José Enrique Lorenzo Barreto, Valle Rodríguez Morón, Diego Díaz Jiménez, Beatriz Alonso Álvarez

Institución Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

INTRODUCCIÓN

A nivel mundial, el cáncer de páncreas es la séptima causa principal de muerte por cáncer tanto en hombres como en mujeres. ⁽¹⁾ La incidencia de cáncer de páncreas está aumentando y es probable que sea la segunda causa principal de muerte por cáncer en 2030. ^(2,3) En la actualidad el tratamiento eficaz del cáncer del adenocarcinoma de páncreas sigue siendo un gran desafío. ⁽⁹⁾ En este caso presentamos a una paciente que fue tratada con la terapia adyuvante basada en mFOLFIRINOX, una de las terapias adyuvantes que ha conseguido resultados en la mejoría tanto de la supervivencia libre de enfermedad como de la supervivencia global. ⁽¹⁰⁾

DESCRIPCIÓN

Mujer de 67 años, HTA, DLP, DM2, obesa, sin hábitos tóxicos y apendicectomizada, diagnosticada de ADENOCARCINOMA DUCTAL PANCREÁTICO resecable de inicio. Tras comentar en Comité Multidisciplinar, se decide pancreatectomía corporocaudal con esplenectomía y colecistectomía el 12/11/2019, con estadio anatomopatológico definitivo pT2 pN0 cM0 G2 R0, con focos de panIN-2 e invasión perineural. Con este resultado, el 30/01/2020 comienza quimioterapia adyuvante esquema mFOLFIRINOX. Completa los 12 ciclos presentado como efectos adversos diarreas grado 1, temblor distal en mano derecha, alopecia grado 1, y neuropatía sensitiva grado 1. En el seguimiento posterior se objetiva resolución de dichas toxicidades y se mantiene sin evidencia de enfermedad.

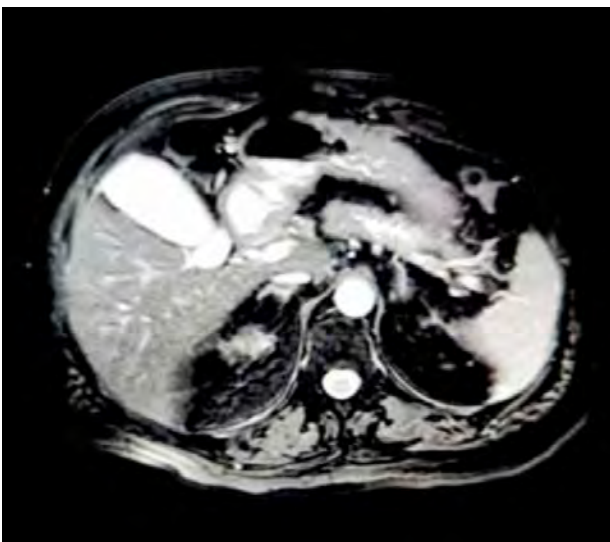
DISCUSIÓN

La adyuvancia en el cáncer de páncreas continúa siendo un tema controvertido. El estudio ESPAC-1 fue el primero en demostrar que la administración de 5-fluorouracilo más ácido folínico duplicaba la supervivencia estimada a los 5 años hasta un 21,1%, en comparación al logrado con la cirugía sola o la quimiorradioterapia. ^(11,12) Posteriormente, el estudio ESPAC-3 demostró que el tratamiento con gemcitabina igualaba el resultado del esquema propuesto de 5-fluorouracilo y folínico, con menor tasa de efectos adversos.

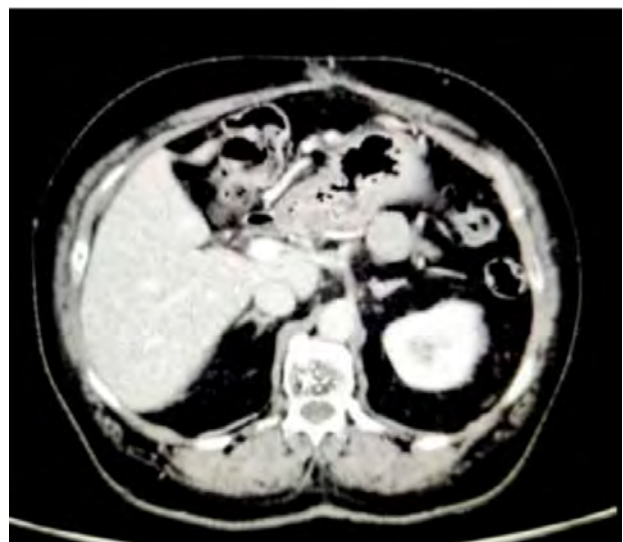
Más recientemente, el ESPAC-4 analizó el beneficio de la quimioterapia de combinación basada en fluoropirimidina (capecitabina) y gemcitabina, con mejoría en la supervivencia global de 28 meses frente a 25,5 meses, con un perfil de seguridad aceptable, si bien este beneficio es más patente en el grupo de pacientes con márgenes libres.⁽⁷⁾

El tratamiento propuesto al paciente presentado se basa en los resultados del PRODIGE-24, que demostró que tratar con mFOLFIRINOX conseguía una supervivencia libre de enfermedad de 21,6 meses y una supervivencia global de 54,4 meses frente a los 12,8 meses y 35 meses, respectivamente, en los pacientes tratados con gemcitabina. El beneficio se mantiene en los grupos de mal pronóstico, como márgenes positivos, ganglios positivos o T3-T4. Los efectos adversos grado 3-4, aparecieron con mayor frecuencia en el grupo tratado con mFOLFIRINOX, 72,9% frente a un 52,4%. Todos los efectos tóxicos fueron reversibles, excepto el efecto neurotóxico periférico inducido por oxaliplatino, que fue persistente a los 3 años en 2 pacientes del grupo de mFOLFIRINOX.⁽¹⁰⁾ Con la evidencia científica probada hasta el momento se cree que en pacientes que estén cualificados para soportarlo, el tratamiento adecuado es mFOLFIRINOX. No obstante, muchos son los avances que quedan por determinar en este campo para conseguir no solo mejores terapias sino la capacidad de realizar un diagnóstico precoz.

RMN 05/09/19 Nódulo pancreático de 10mm que condiciona dilatación del Wirsung.



TC 13/10/20 Sin evidencia radiológica de enfermedad.



BIBLIOGRAFÍA

1. GBD 2017 Pancreatic Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4:934.
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(1):7-34.
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913-2921.
4. Strobel O, Neoptolemos J, Jäger D, Büchler MW. Optimizing the outcomes of pancreatic cancer surgery. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(1)
5. Groot VP, Rezaee N, Wu W, et al. Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ann Surg.* 2018;267(5):936-945.
6. Khorana AA, Mangu PB, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2017;35(20):2324-2328.
7. Neoptolemos JP, Palmer DH, Ghaneh P, et al; European Study Group for Pancreatic Cancer. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet.* 2017;389(10073):1011-1024.
8. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al; Canadian Cancer Trials Group and the Unicancer-GI-PRODIGE Group. FOLFIRINOX or gemcitabine as adjuvant therapy for pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2395-2406.
9. Kleeff J, Korc M, Apte M, et al. Pancreatic cancer. *Nat Rev Dis Primers.* 2016;2:16022.
10. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med* 2018; 379:2395.
11. Neoptolemos JP, Dunn JA, Moffitt DD et al. for the members of the European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) ESPAC-1: A European, randomized controlled study of adjuvant chemoradiation and chemotherapy in resectable pancreatic cancer. *Lancet.* 2001; 358: 1576-1585.
12. Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H et al. for the members of the European Study Group for Pancreatic Cancer (ESPAC) A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. *N Engl J Med.* 2004; 350: 1200-1210.
13. Valle JW, Palmer D, Jackson R, et al. Optimal duration and timing of adjuvant chemotherapy after definitive surgery for ductal adenocarcinoma of the pancreas: ongoing lessons from the ESPAC-3 study. *J Clin Oncol* 2014; 32:504.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 38

Título del caso: Respuesta al tratamiento con FOLFOXIRI - Panitumumab en una paciente con metástasis hepáticas irresecables: a propósito de un caso

Autores: Mariola Blanco Clemente, Ana María Morito Aguilar, Blanca De la Puente Orteu, Guillermo Visedo de Ceballos, Ana Isabel Ruiz Casado

Institución Hospital Universitario Puerta de Hierro Majadahonda

INTRODUCCIÓN

La supervivencia a 5 años en cáncer colorrectal (CCR) en Europa ha aumentado en los últimos años, y esto se debe principalmente a los programas de cribado, tratamientos adyuvantes, la cirugía de las metástasis hepáticas y las nuevas terapias en CCR metastásico. Respecto a la cirugía de las metástasis hepáticas, sabemos que tiene un impacto en supervivencia global siendo el objetivo principal conseguir una cirugía R0. Es importante que se lleve a cabo en centros especializados y plantear todos los casos en comité multidisciplinar para un adecuado abordaje terapéutico. El caso clínico que presento es el de una paciente con un adenocarcinoma de sigma RAS nativo y afectación hepática sincrónica considerada irresecable, que tras 7 ciclos de tratamiento sistémico asociando terapia antiEGFR, se consigue llevar a cabo una cirugía R0 de las metástasis hepáticas.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 54 años sin antecedentes de interés, que consulta en febrero de 2020 por dolor abdominal de 2 meses de evolución. No presentaba síndrome constitucional, alteraciones del ritmo deposicional ni rectorragia. A la exploración, destacaba dolor en fosa iliaca izquierda, sin otros hallazgos relevantes. Se realizó una colonoscopia con hallazgo de lesión neoformativa en sigma que ocupaba el 100% de la circunferencia. El diagnóstico anatomopatológico fue de un adenocarcinoma de origen colorrectal, RAS y BRAF V600E no mutado y proteínas reparadoras conservadas. Se realizó un TAC (imagen 1) donde se objetivaron múltiples lesiones hipocaptantes hepáticas, destacando las existentes en segmento 8 y 7 (12 x 16 cm) así como el tumor primario en sigma. Los marcadores tumorales se encontraban elevados al diagnóstico (CEA 97.8 ng/ml, Ca 19-9 243 U/ml). Se presentó el caso en el comité de tumores y se consideró que la afectación hepática era irresecable; se solicitó una RMN hepática donde, además de la afectación ya descrita, se objetivó una lesión de 9 mm en segmento 3, así como un PET-TAC (imagen 2) donde no se describe afectación extrahepática. Valorada en oncología médica, dada la edad y buena situación funcional (ECOG 1) se decide tratamiento con FOLFOXIRI – Panitumumab el 28/2/2020. Completa 7 ciclos, precisando reducción de dosis por diarrea y mucositis grado 2. En el TAC tras 7 ciclos se objetiva importante respuesta a nivel hepático (imagen 3), junto con descenso de marcadores, por lo que se plantea de nuevo el caso en comité de tumores siendo considerada potencialmente resecable.

Dado que no había suficiente remanente hepático se realiza una embolización portal derecha el 11/6/2020. Finalmente es intervenida el 3/8/2020 mediante una hepatectomía derecha ampliada a segmento 1 y metastasectomía de la lesión del segmento 3, consiguiendo una cirugía R0 con bordes libres. El 9/10/2020 se lleva a cabo la cirugía del tumor primario con estadio patológico ypT3 ypN0.

DISCUSIÓN

Este caso clínico pone de manifiesto la relevancia del manejo multidisciplinar de los pacientes con CCR con el objetivo de ofrecerles el mayor arsenal terapéutico disponible y, por tanto, conseguir un impacto en la supervivencia. Sabemos que el gold estándar es la cirugía de las metástasis hepáticas, si bien las terapias locorregionales han demostrado impacto en supervivencia (1). En nuestro caso, se trata de una paciente con metástasis hepáticas sincrónicas irresecables y escaso remanente hepático (menor del 25%). Dado que se trataba de una paciente RAS wild type, sabemos gracias a los datos obtenidos en el estudio VOLFI, que estos pacientes obtienen altas tasas de respuesta (en torno al 87%) y aumento del porcentaje de cirugías R0 (50%) cuando reciben el tratamiento con el triplete (FOLFOXIRI) y Panitumumab, en comparación con los datos obtenidos con el tratamiento estándar de quimioterapia basada en oxaliplatino o irinotecán, a expensas de una mayor toxicidad (2). Si bien es cierto que este estudio demostró tendencia al beneficio en supervivencia global sin ser estadísticamente significativo, sabemos por otros estudios, que conseguir una cirugía R0 de las metástasis hepáticas en CCR metastásico ha demostrado impacto en supervivencia global en estos enfermos (3,4). Así mismo, es importante una reevaluación precoz con el objetivo de realizar la cirugía lo antes posible y evitar la toxicidad hepática derivada de la quimioterapia (4).

Imagen 1. Afectación hepática en el TAC toracoabdominal al diagnóstico.

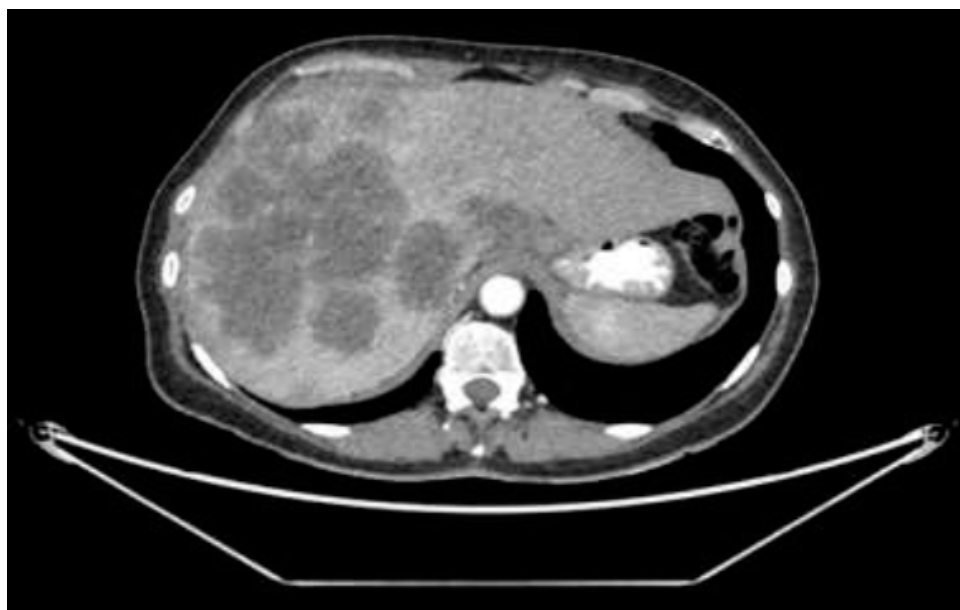


Imagen 2. Afectación hepática en el PET-TAC.

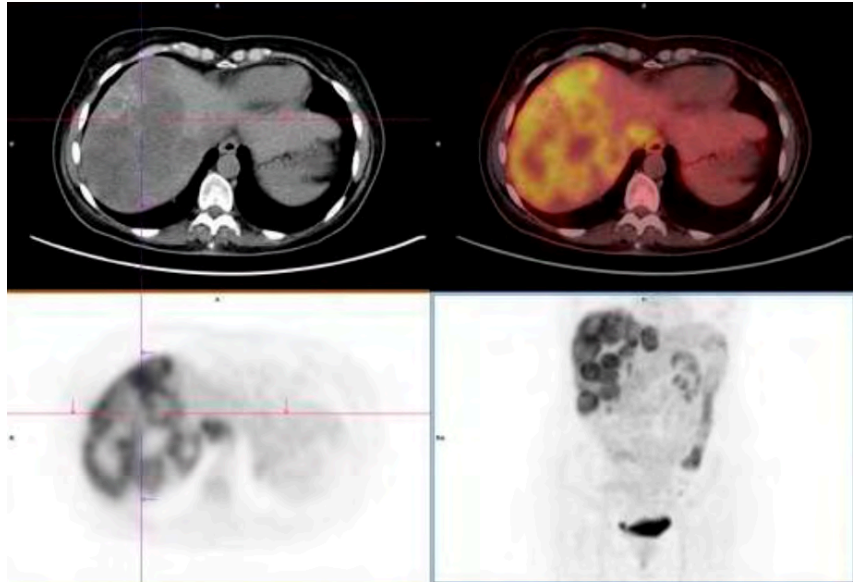


Imagen 3. Respuesta de la afectación hepática en el TAC toracoabdominal de reevaluación tras 7 ciclos de quimioterapia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ruers T, Van Coevorden F, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases: Results of a Randomized Phase II Trial. *J Natl Cancer Inst.* 2017 Sep 1;109(9)
2. Modest DP, Martens UM, et al. FOLFOXIRI Plus Panitumumab As First-Line Treatment of RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Randomized, Open-Label, Phase II VOLFI Study (AIO KRK0109). *J Clin Oncol.* 2019 Dec 10;37(35):3401-3411.
3. Adam R, Delvart V, Pascal G, et al. Rescue surgery for unresectable colorectal liver metastases downstaged by chemotherapy: a model to predict long-term survival. *Ann Surg.* 2004 Oct;240(4):644-57.
4. Vera R, González- Flores E, Rubio C, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clin Transl Oncol.* 2020 May;22(5):647-662.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 39

Título del caso: Larga supervivencia en cáncer de colon metastásico con inestabilidad de microsatélites. A propósito de un caso.

Autores: Andrés Ila Ráez, Rocío Álvarez Ambite, Alba Rosa Díaz, Cristina Alemán Sánchez, José Enrique Lorenzo Barreto

Institución Hospital Universitario de Canarias

INTRODUCCIÓN

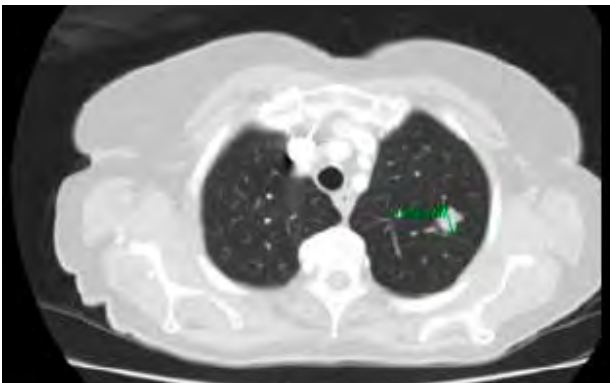
El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con inestabilidad de microsatélites (IMS) es una entidad con un pronóstico desfavorable y con escaso beneficio tras uso de quimioterapia convencional. Dicha entidad, presenta una alta carga mutacional y de neoantígenos, con una densa infiltración linfocitaria tumoral, características asociadas con una respuesta favorable al bloqueo de PD-1.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 80 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo, y hermano con carcinoma folicular de tiroides intervenido. Desde agosto de 2016 presentaba dolor y distensión abdominal. En noviembre de 2016, se objetiva anemia leve y CEA 7,3 ng/ml. Se realiza TC donde se objetivan nódulos pulmonares, masa hipervascular en FID y adenomegalias necróticas en meso local y retroperitoneo. En diciembre de 2016, se realiza hemicolectomía derecha y el resultado anatomopatológico es de adenocarcinoma mucinoso de ciego pT3cd pN1a, BRAF y KRAS nativos con pérdida de expresión del complejo PMS2-MLH1, presentando un ECOG 2 a la exploración tras la cirugía. Se considera candidata a primera línea metastásica con capecitabina, la cual comienza en febrero de 2017 y, tras cuatro ciclos con astenia grado II, se realiza TC en mayo de 2020 con enfermedad en progresión según criterios RECIST. Dada la mala tolerancia a quimioterapia y las características del tumor, inicia segunda línea metastásica con nivolumab en junio de 2017, manteniéndose hasta el momento actual en enfermedad estable por criterios RECIST tras 76 ciclos de tratamiento, a pesar de una interrupción temporal por la situación global de pandemia COVID-19, sin complicaciones atribuibles al tratamiento. DISCUSIÓN: En el estudio CheckMate 142, nivolumab proporcionó respuestas objetivas (RO) hasta en un tercio de los pacientes con CCRm con alta IMS tratados previamente con quimioterapia convencional (fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecán), proporcionando control de la enfermedad (CE) durante 12 o más meses en el 69% de los pacientes, con buena tolerabilidad incluso en aquellos con edad avanzada y comorbilidades¹.

DISCUSIÓN

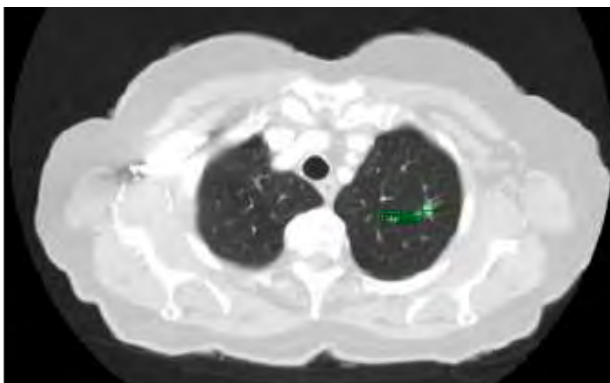
En otra cohorte de ese estudio, se objetivó un beneficio incluso mayor al combinarlo con ipilimumab, obteniendo una mayor tasa de RO (55%) con un perfil de toxicidades manejable². En el mismo escenario, el estudio KeyNote 164 demostró el beneficio del tratamiento con pembrolizumab en pacientes de similares características⁴. En el momento actual, las guías NCCN recomiendan el uso de cualquiera de estos fármacos en progresión a primera línea estándar⁶. El beneficio en primera línea se evalúa en el ensayo KeyNote-177. Con los datos presentados, pembrolizumab en primera línea fue superior en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) con una mediana de 16,5 meses vs 8,2 meses en comparación a quimioterapia convencional, obteniendo una tasa de RO más duradera y con mejor tolerabilidad. Con estos datos, este fármaco se ha posicionado en la primera línea y actualmente cuenta con la aprobación de la Food and Drugs Administration (FDA)⁵. Sin embargo, a pesar de que la IMS parece ser un biomarcador de respuesta apropiado, es necesario disponer de otros que permitan individualizar más el tratamiento¹. En este aspecto, se han recogido datos clinicopatológicos mediante secuenciación de próxima generación (SPG) en pacientes con tumores con alta IMS tratados con IPCIs. Esta carga mutacional tumoral (CMT) ha demostrado tener una fuerte asociación con la tasa de RO y la SLP. En análisis retrospectivos, se evidencia que aquellos pacientes con alta CMT aún no han alcanzado la SLP a más de 18 meses de seguimiento, frente a 2 meses en aquellos con baja CMT³. Como conclusión, se presenta una escena esperanzadora para esta enfermedad considerada de mal pronóstico, disponiendo de nuevos biomarcadores que optimizan la respuesta al bloqueo con IPCIs.



TC JUNIO 2017:



TC SEPTIEMBRE 2020:



BIBLIOGRAFÍA

1. *Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study.* Michael J Overman, Ray McDermott, et al. (2017)
2. *Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair-Deficient/Microsatellite Instability-High Metastatic Colorectal Cancer.* Michael J. Overman, Sara Lonardi, et al. (2018)
3. *Tumor mutational burden is predictive of response to immune checkpoint inhibitors in MSI-high metastatic colorectal cancer.* A. B. Schrock, C. Ouyang, et al. (2019)
4. *Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164.* Dung T Le, Tae Won Kim, et al. (2020)
5. *Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study.* Thierry Andre, Kai-Keen Shiu, et al. (2020)
6. *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Colon cancer.* <https://www.nccn.org/>

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 40

Título del caso: ¿Cuál es el tratamiento óptimo en el paciente anciano con cáncer colorrectal metastásico?

Autores: Lidia Carnerero Córdoba, Mirian Pérez García, Óscar Valle Cárcel, Alberto Sevillano Tripero, Beatriz González Astorga

Institución Hospital San Cecilio (Granada)

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es una enfermedad que ocurre mayoritariamente en pacientes de edad avanzada, aproximadamente el 50% se diagnostica en mayores de 70 años, sin embargo, este grupo de edad está infrarrepresentado en los ensayos clínicos. Nuestro caso nos proporciona la oportunidad de valorar y cuestionar el abordaje del paciente anciano con cáncer colorrectal metastásico.

DESCRIPCIÓN

Varón de 79 años que consulta en Urgencias por dolor abdominal asociado a no emisión de heces ni gases. Exploración física: Abdomen distendido, timpánico, con ruidos de “lucha”. Pruebas complementarias: TAC abdominal: dilatación de asas de colon hasta sigma donde se aprecia engrosamiento circunferencial de 3 cm de longitud, con pared 0.9 cm de grosor que estenosa la luz, compatible con neoplasia. 7-12-2015 se realiza sigmoidectomía y colostomía terminal con diagnóstico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado que invade subserosa en profundidad (pT3), metástasis en 2 de 17 adenopatías aisladas (pN1b). Diagnóstico final: Adenocarcinoma de sigma pT3pN1bM0. Estadío IIIB. Tratamiento y evolución: Tras la cirugía se decide no tratamiento oncológico y seguimiento por Cirugía. En Marzo-2018 se interviene para reconstrucción del tránsito intestinal, observándose en la cirugía nódulo de consistencia dura en la región pararrectal izquierda que se extirpa con diagnóstico de adenocarcinoma. Se remite a Oncología. Se decide realizar seguimiento al considerar la cirugía R0. Se solicita estudio de mutaciones con resultado KRAS, NRAS y BRAF nativo y ausencia de inestabilidad microsatélites. Con un intervalo libre de progresión (ILP) de 12 meses se detecta recaída local en TAC. Intervenido en Abril-2019 con extirpación macroscópica completa, continua seguimiento. En octubre-2019, ILP de 9 meses, ascenso de CEA. Se realiza PET-TAC que detecta recaída hepático, suprarrenal y ganglionar. Inicia quimioterapia paliativa con CETUXIMAB en monoterapia con muy buena tolerancia. A los 4 meses de tratamiento, en Enero-2020 consigue respuesta metabólica completa en PET por lo que pasa a revisiones hasta progresión. En Junio-2020, ILP de 5 meses, el paciente presenta ascenso de CEA, se reintroduce de nuevo CETUXIMAB, permaneciendo con enfermedad controlada hasta actual re-evaluación con TAC, en la que se detecta nueva progresión. Valoramos la inclusión en cuidados paliativos.

DISCUSIÓN

Los únicos estudios fases III realizados en población anciana utilizan dobletes de quimioterapia sin anti-EGFR, FOCUS2 usa FOLFOX a dosis reducida y AVEX capecitabinabevacizumab, pero dado que el estándar de tratamiento en primera línea de colon izquierdo RAS nativo es el doblete de quimioterapia con anti-EGFR y que la guía ESMO recomienda en pacientes “unfit” el uso de un anti-EGFR en monoterapia, nuestra elección fue utilizar CETUXIMAB como primera línea de tratamiento. J Sastre et al. explora en un fase II el uso de cetuximab¹ en población anciana no seleccionada por RAS, con una mediana de SG de 11.1 meses, aunque al ser población no seleccionada por RAS se espera que en población RAS nativa, como es el caso de nuestro paciente, el beneficio sea mayor, como así queda demostrado en el estudio fase II FRAIL con panitumumab², en el que sí se disponen de los datos en población RAS nativa con una SG de 12.3 meses en comparación con 7.3 meses en población RAS mutada. Si bien al ser estudios fases II la muestra de pacientes es reducida.

Imagen 1. Recaída hepática, suprarrenal y ganglionar en Octubre-2019

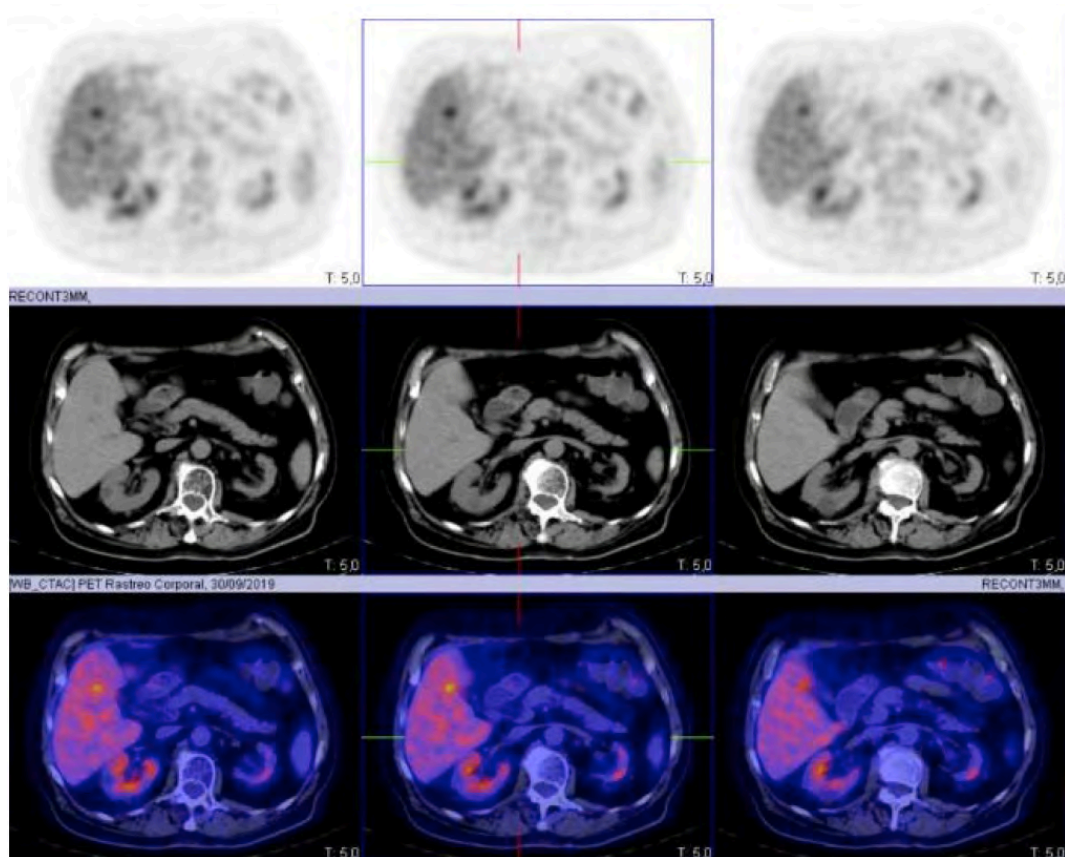
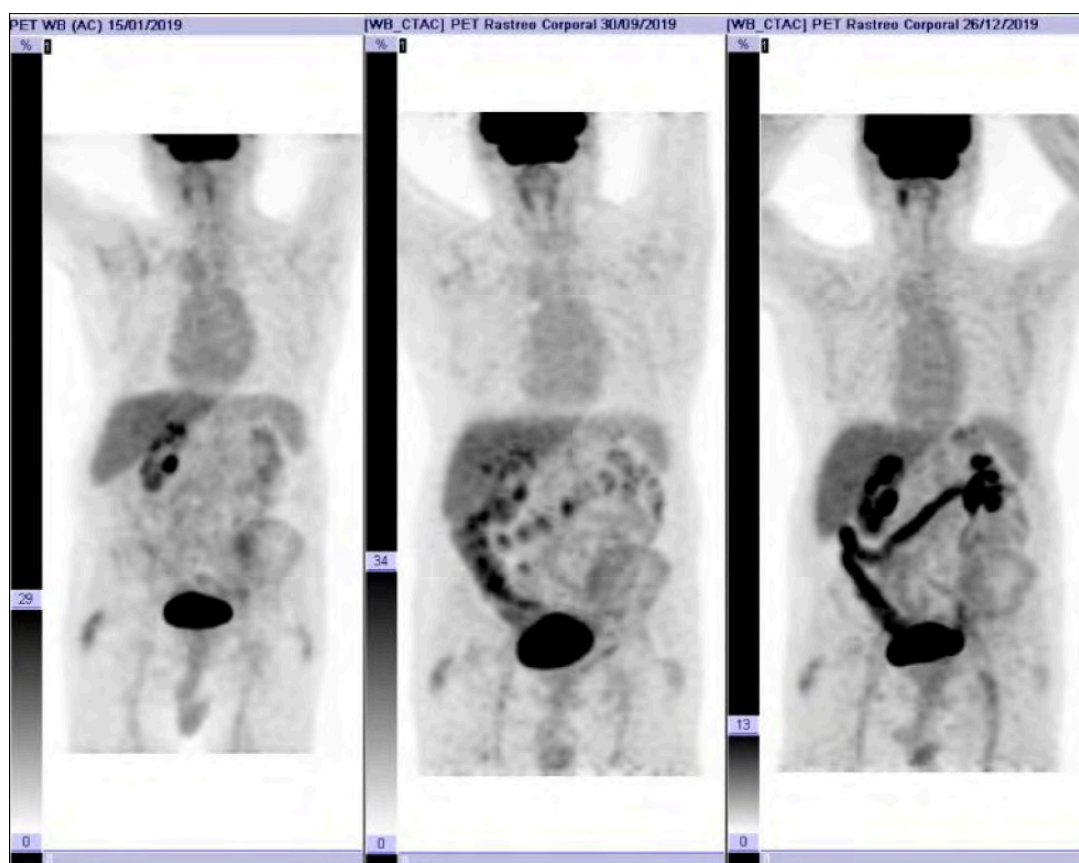


Imagen 2. PET comparativa de Enero-Septiembre-Diciembre del 2019



BIBLIOGRAFÍA

1. J Sastre, et al. First-line single-agent cetuximab in elderly patients with metastatic colorectal cancer. A phase II clinical and molecular study of the Spanish group of digestive tumor therapy (TTD). *Clinical reviews in Oncology/Hematology* 77 (2011) 78-84.
2. J Sastre, et al. Firstline single-agent panitumumab in frail elderly patients with wild-type KRAS metastatic colorectal cancer and poor prognostic factors: A phase II study of the Spanish Cooperative Group for the Treatment of Digestive Tumours. *Eur J Cancer*.2015 Jul; 51 (11):1371-80.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 41

Título del caso: Ausencia de recaída de la enfermedad tras el manejo multidisciplinar de un adenocarcinoma colorrectal con metástasis hepáticas masivas. Abordaje quirúrgico inverso: una valiosa alternativa.

Autores: Blanca Távara, Luis Felipe Sanchez, Mariam Rojas, Maria Luisa Garrido, Carmen Castañón

Institución Complejo Asistencial Universitario de León

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es la segunda causa de muerte en España. Alrededor del 25% de pacientes debutan con metástasis. Entre el 35 - 50% desarrollan metástasis hepáticas a lo largo de su enfermedad. Presentamos una paciente con metástasis hepáticas irresecables de debut. La secuencia del manejo multidisciplinar es imprescindible para el adecuado abordaje. Se presenta este caso en el que se logró una respuesta completa mantenida.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 51 años. Presenta dolor en hipocondrio derecho de 2 meses de evolución. Se solicita: -Colonoscopia: Pólipo de aspecto degenerado a 8 cm de margen anal. -Biopsia: Adenocarcinoma bien diferenciado sobre adenoma vellosa. KRAS mutado. -TC toracoabdominal: Lesión hepática en segmento IVA de 4,6 cm y VI de 7,6 cm. Masa en recto proximal. -RMN pélvica y hepática: Neoplasia de recto medio, estadio cT2N2bM1. Lesiones en segmento IVA de 5,6 cm y otra en segmento posterior del lóbulo derecho de 8,1 cm sugestivas de metástasis. Dudosa lesión en segmento III de 1,2 cm. Con el diagnóstico de adenocarcinoma de recto KRAS mutado estadio IV por metástasis hepáticas, se presenta en el comité multidisciplinar. Se decide iniciar tratamiento con quimioterapia de conversión y en función de respuesta valorar rescate quirúrgico. Inicia tratamiento con FOLFOX-Bevacizumab. Recibe 8 ciclos, con toxicidad neurológica residual grado 2. En reevaluación presenta respuesta parcial mayor de la enfermedad. En comité se decide rescate quirúrgico con un primer abordaje hepático, mediante bipartición en 2 tiempos. El primer tiempo con metastasectomía de 2 lesiones hepáticas (segmento IVA y III). El segundo tiempo con hepatectomía derecha ampliada. La anatomía patológica es compatible con metástasis de adenocarcinoma de colon. Luego inicia quimioterapia perioperatoria con 5FU, desestimando Oxaliplatino por toxicidad neurológica residual y Bevacizumab por la intervención quirúrgica de alta complejidad. Recibe un total de 4 ciclos. Posteriormente se aborda el tumor primario con quimiorradioterapia neoadyuvante, recibiendo un total de 25 Gy con Capecitabina concomitante. Se realiza resección anterior de recto. La anatomía patológica es compatible con un adenocarcinoma bien diferenciado ypT2 ypN1a (0/20). En pruebas de reevaluación no se evidencia enfermedad a distancia. Actualmente se encuentra libre de enfermedad tras un seguimiento de seis años.

DISCUSIÓN

El manejo de las metástasis hepáticas colorrectales conlleva un desafío importante siendo esencial el abordaje multidisciplinar. Con ello conseguiremos seleccionar el mayor número de pacientes que puedan beneficiarse del rescate quirúrgico. Ante la gran respuesta obtenida, el abordaje quirúrgico inverso permitió afianzar la respuesta hepática. Esta secuencia daba más garantías para el tratamiento posterior del tumor primario, manteniendo el control a distancia de la enfermedad. En este contexto resaltamos el inestimable valor de la asociación de Quimioterapia y Bevacizumab para lograr la máxima respuesta con la cirugía de consolidación. Es fundamental el abordaje inicial por el comité multidisciplinar para establecer el óptimo manejo de la paciente. Conclusión: FOLFOX y Bevacizumab consiguió una respuesta parcial mayor que permitió el rescate quirúrgico de una enfermedad inicialmente irresecable. Esto se ha traducido en una larga y mantenida supervivencia. Nuestro caso reafirma el valor de la combinación de los tratamientos locales y sistémicos logrando aumentar la supervivencia global. La secuencia del tratamiento decidida en comité permitió en este caso el óptimo abordaje. Esto se ha traducido en una larga supervivencia.

Imagen 1: TAC abdominal con contraste intravenoso. A) Lesión hepática en segmento IVA al diagnóstico. B) Lesión hepática en segmento VI y segmento III al diagnóstico. C) y D) Hepatectomía derecha, con hipertrofia compensadora de los lóbulos caudado e izquierdo tras bipartición hepática y a los 6 años de reevaluación respectivamente.

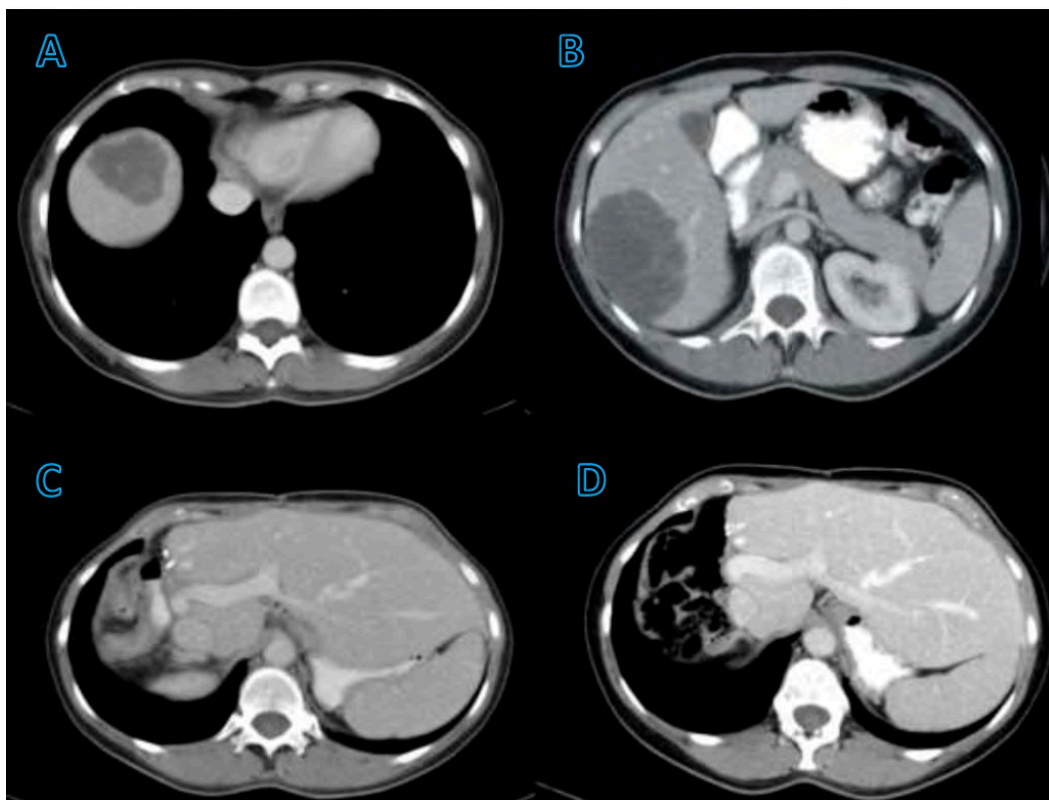


Imagen 2: Reconstrucción volumétrica mediante tomografía. A) Lesión hepática que ocupa gran parte del segmento posterior de lóbulo derecho. B) 1. Lesión hepática en segmento IVA. 2. Lesión hepática en segmento VI.

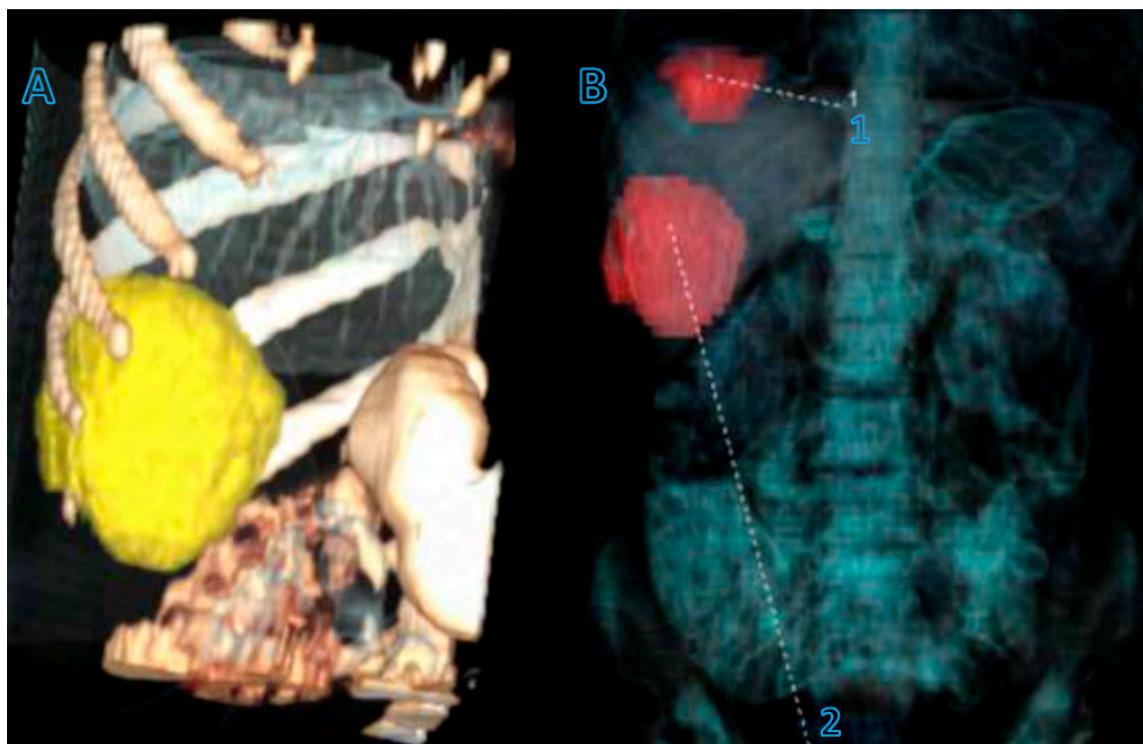
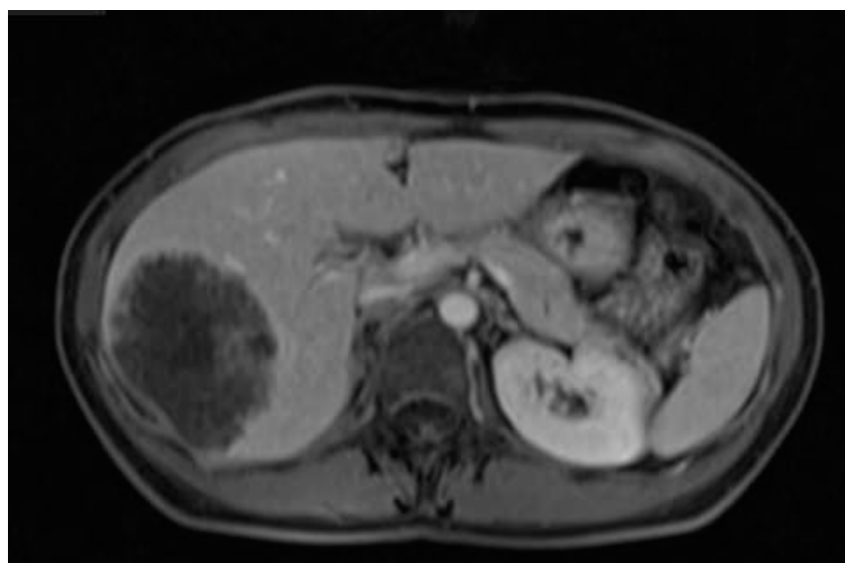


Imagen 3: Corte axial de RM hepática en secuencia T-T2. Lesión hipertensa que ocupa gran parte en del segmento posterior de lóbulo derecho, mide 8,1 cm x 5,6 cm.



BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019;21(1):46-54.
2. Vera R, González-Flores E, Rubio C, et al. Multidisciplinary management of liver metastases in patients with colorectal cancer: a consensus of SEOM, AEC, SEOR, SERVEI, and SEMNIM. *Clin Transl Oncol*. 2020;22(5):647-662.
3. Zhu D, Zhong Y, Wei Y, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy in patients with resectable colorectal liver metastases. *PLoS One*. 2014;9(1):e86543.
4. Pawlik TM, Choti MA. Surgical therapy for colorectal metastases to the liver. *J Gastrointest Surg*. 2007;11(8):1057-1077.
5. Akgül Ö, Çetinkaya E, Ersöz S, Tez M. Role of surgery in colorectal cancer liver metastases. *World J Gastroenterol*. 2014;20(20):6113-6122.
6. Araujo RL, Gönen M, Herman P. Chemotherapy for patients with colorectal liver metastases who underwent curative resection improves long-term outcomes: systematic review and metaanalysis. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(9):3070-3078.
7. Lim C, Doussot A, Osseis M, et al. Bevacizumab improves survival in patients with synchronous colorectal liver metastases provided the primary tumor is resected first. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(10):1274-1279.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 42

Título del caso: Enterotoxidad inducida por quimioterapia asociada a déficit enzimático (DPD): a propósito de dos casos clínicos.

Autores: Javier Requena Aguilar, Francisco José García Verdejo, Jonatan Zacarías Benoit Perejón, Jose Antonio López López, Pedro Sánchez Rovira

Institución Hospital Universitario de Jaén

INTRODUCCIÓN

El fluorouracilo (FU) es uno de los citostáticos más frecuentemente utilizados en el tratamiento del cáncer, y puede producir efectos secundarios importantes asociando tasas de mortalidad relacionadas con el tratamiento entre el 0'2-2% (1). Existen diversos factores de riesgo que predisponen a su desarrollo, siendo el déficit de la enzima dihidropirimidindeshidrogenasa (DPD) responsable del metabolismo del FU una de ellas, debido a variaciones genéticas en el gen que la codifica (DPYD). Aunque raras, su alteración está asociada a un riesgo significativo de toxicidad. La descripción de los presentes casos clínicos pretende dar cabida a un evento clínico de actualidad y que impacta tanto directa e indirectamente en la supervivencia de los pacientes que la portan.

DESCRIPCIÓN

Paciente A: varón de 64 años sin antecedentes personales de interés con diagnóstico de colangiocarcinoma intrahepático en Febrero/20 sometido a segmentectomía hepática y colecistectomía. Inicia adyuvancia con capecitabina en Marzo/2020. A los 10 días del primer ciclo comienza con clínica de náuseas, vómitos, fiebre y diarrea con rectorragia de 7-10 deposiciones diarias. Analíticamente destaca neutropenia grado 4 y linfopenia grado 4. Se realiza TC de abdomen y pelvis que muestra distensión gástrica y de asas intestinales. Se realiza endoscopia digestiva baja que muestra ulceraciones con patrón geográfico distribuidos por colon e íleon terminal (imágenes A y B). Se solicita estudio genético de déficit de DPD, siendo portador de la variante DPYD*2A (c.1905 + 1G>A) en heterocigosis. Tras ingreso hospitalario prolongado de más de 2 meses, finalmente es dado de alta hospitalaria. Paciente B: mujer de 70 años sin antecedentes personales de interés con diagnóstico de adenocarcinoma de sigma localmente avanzado en Diciembre/19 sometida a hemicolectomía izquierda con colostomía de descarga. Inicia FOLFOX6 adyuvante en Enero/20, comenzando a los 7 días con una clínica superponible al paciente A, predominando mucositis (grado 4) y dolor abdominal tipo cólico. Se realiza TC de abdomen que muestran hallazgos compatibles con íleo adinámico. Endoscópicamente destaca mucosa hiperémica con focos hemorrágicos sin claras ulceraciones (imágenes C y D). Se realiza determinación de déficit de DPD siendo portadora del polimorfismo DPYD c.2846A>T. Dada la escasa tolerancia oral producida por mucositis, condiciona ingreso muy prolongado (más de 3 meses) con lenta mejoría hasta alta hospitalaria. En ambos casos, nuestros pacientes eran portadores de dos de las variantes genéticas más frecuentes del gen DPYD, y el tratamiento consistió en soporte hemodinámico con fluidoterapia intensiva, dieta absoluta, antibioterapia empírica de amplio espectro y soporte hematológico (GCS-F).

DISCUSIÓN

De acuerdo con los datos proporcionados en la literatura hasta un 9% de la población caucásica europea presenta una deficiencia parcial en la actividad de la enzima DPD, estando completamente ausente hasta en el 0'5%. Es por este motivo que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) ha recomendado determinar la deficiencia de DPD previo al inicio de regímenes terapéuticos que contengan FU (5-FU, capecitabina y tegafur) en todos los pacientes, al menos, de las 4 variantes genéticas DPYD más frecuentes (1). Estas recomendaciones se expusieron oficialmente por parte de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) en Mayo/20 (3), adoptándose en consecuencia por las distintas sociedades científicas de Oncología Médica: SEOM, ESMO. Sirva la presente exposición de sendos casos clínicos como ejemplo ilustrativo de la importancia de la determinación de estas variantes genéticas de manera rutinaria en aquellos pacientes subsidiarios de recibir regímenes que contengan FU, dada la potencial repercusión clínica y toxicidad amenazante para la vida.

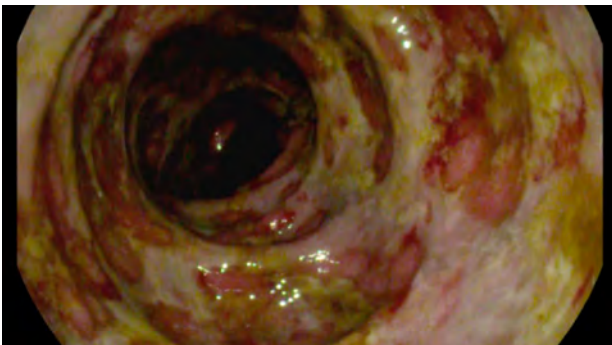


IMAGEN A

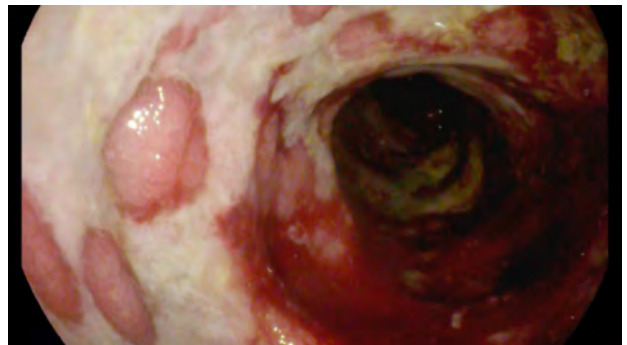


IMAGEN B



IMAGEN C



IMAGEN D

BIBLIOGRAFÍA

1. Wörmann, B.; Bokemeyer, C; Burnmeister, T; Köhne, CH, et al. Dihydropyrimidine Dehydrogenase Testing prior to Treatment with 5-Fluorouracil, Capecitabine, and Tegafur: A Consensus Paper. *Oncol Res Treat* 2020;43:628–636
2. European Medicines Agency. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/fluorouracil-fluorouracil-relatedsubstancesarticle-31-referral-ema-recommendations-dpdttesting_en.pdf (accessed October 15, 2020).
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota de seguridad: Fluorouracilo, capecitabina, tegafur y flucitosina en pacientes con déficit de dihidropirimidina deshidrogenasa. MUH (FV) 8/2020.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 43

Título del caso: Cuando la inmunoterapia no es la solución.

Autores: Marina Serrano Fernández, Marta Sotelo García, Patricia García Valiente, Belén Caramelo Hernández, Marina de Cos Gómez

Institución Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

INTRODUCCIÓN

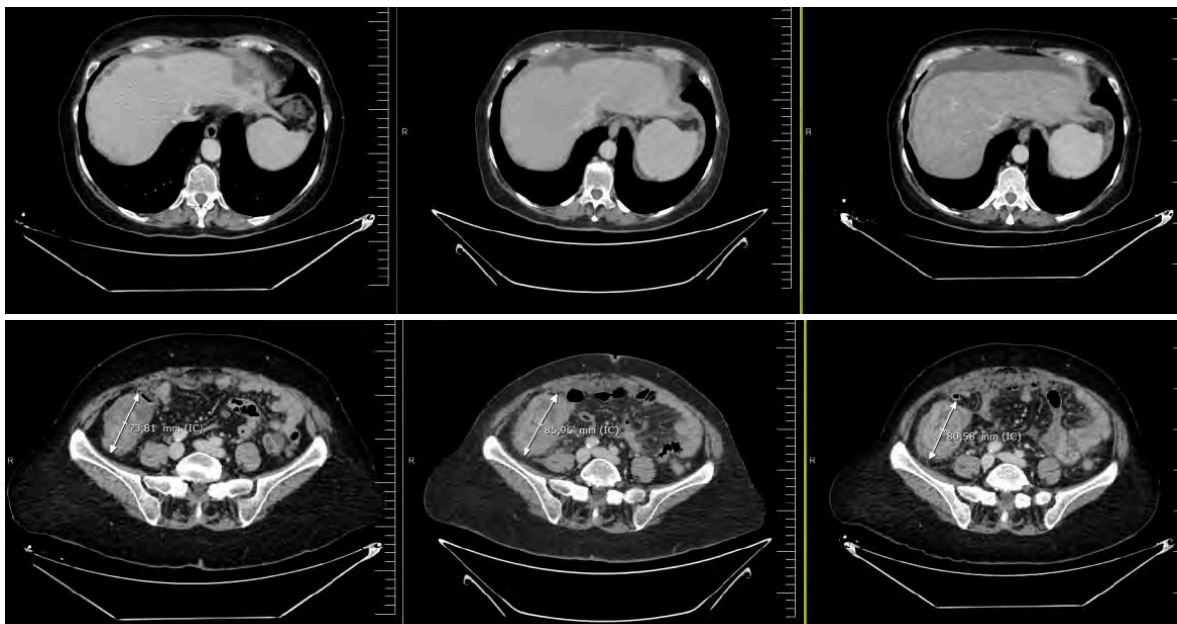
El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor más frecuente en ambos sexos y el segundo en mortalidad. En los últimos años hemos conocido distintas vías carcinogénicas implicadas en su generación, siendo la más habitual la vía de inestabilidad cromosómica (80%). La vía de inestabilidad de microsatélites, caracterizada por un defecto en la reparación del ADN, aparece en un 15% de tumores de colon. Los tumores esporádicos generados por esta última vía son en su mayoría secundarios al silenciamiento epigénético del promotor del gen MLH1, que implica la inactivación de estos genes. Una parte importante de estos tumores asocian mutaciones en el oncogén BRAF (V600E). Globalmente la mutación de BRAF en CCR es infrecuente (en torno al 10%) y se ha asociado a un determinado fenotipo: mujeres, tumores proximales, avanzados, indiferenciados e histología mucinosa. Además, suelen presentar más metástasis peritoneales y menos hepáticas o pulmonares. Los nuevos estudios moleculares han adquirido un papel esencial en nuestra práctica clínica, y nos permiten seleccionar los tratamientos más adecuados para cada paciente, lo que ejemplificamos en este caso.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 60 años, sin alergias, como antecedentes: exfumadora de 40 paquetes/año e hipertensa en tratamiento. Su historia oncológica comienza en noviembre-2019 cuando consulta por pérdida de peso y distensión abdominal. La exploración era normal. Se realizó una analítica que mostraba anemia (Hb 9,5 mg/dl), completándose el estudio con un test de sangre oculta en heces que fue positivo y una colonoscopia que objetivó una neoformación estenosante en colon derecho. La biopsia confirmó un adenocarcinoma mucinoso, G2, con pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 (inmunohistoquímica), RAS y BRAF nativos (análisis molecular por PCR). Como estudio de extensión se realizó un TC corporal que describía adenopatías locorregionales y carcinomatosis peritoneal, esta última confirmada por PET y laparoscopia exploradora (estadio IV). Su ECOG era 1 y, ante irreseccabilidad inicial se optó por tratamiento con Capecitabina-Oxaliplatino para alcanzar potencial reseccabilidad. Sin embargo, tras 4 ciclos, en abril-2020 presentó progresión peritoneal. Tras ello, debido a la pérdida de expresión de proteínas reparadoras y estado no mutado de RAS y BRAF, se solicitó tratamiento con inmunoterapia (Pembrolizumab) en segunda línea, con buena tolerancia, pero con ascenso progresivo de marcadores tumorales. En TC de reevaluación precoz (junio-2020) presentaba progresión local y peritoneal. Ante progresión precoz y escaso beneficio del tratamiento, se solicitó NGS (secuenciación masiva) que describía la existencia de mutación patogénica en BRAF (exón 15), discordante con el estudio molecular previo. Con estos resultados se solicitó, de acuerdo con estudio BEACON, tratamiento de tercera línea con Encorafenib-Cetuximab, que recibe desde entonces con excelente tolerancia y alcanzando respuesta parcial (en las imagen vemos la evolución del tumor, las imágenes de la izquierda corresponden a la actualidad (noviembre-2020) y las de la derecha a la progresión tras XELOX y Pembrolizumab).

DISCUSIÓN

De este caso me gustaría destacar que, la sospecha clínica y la posibilidad de utilizar nuevas técnicas para el diagnóstico molecular (en este caso, la secuenciación masiva) fueron cruciales para seleccionar el tratamiento más adecuado para esta paciente, del que se beneficia en la actualidad. El avance en el conocimiento de la biología molecular y el desarrollo de técnicas de diagnóstico molecular nos permite ir descubriendo marcadores pronósticos y predictivos de respuesta, muchos de ellos con aplicabilidad en nuestra práctica clínica actual, cada vez más compleja, y seleccionar los tratamientos más adecuados para cada subgrupo de pacientes. Además, la incorporación de estas técnicas, abre un camino apasionante que cambiará la forma de abordar el tratamiento de los tumores.



BIBLIOGRAFÍA

1. Galceran J, Ameijide A, Carulla M et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(7):799-825.
2. Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet.* 2012;49(3):151-7.
3. Seligmann JF, Fisher D, Smith CG et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2017;28(3):562-8.
4. Kopetz S, Grothey A, Yager R et al. Update results of the BACON colorectal cancer (CRC) safety lead-in: Encorafenib (ENCO)+Binimetinib (BINI)+Cetuximab (CETUX) for BRAFV600E-Mutant CRC. *Gastrointestinal Cancer Symposium (ASCO GI).* *J Clin Oncol.* 2019;37, suppl 4: abstr 688.shidrogenasa. MUH (FV) 8/2020.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 44

Título del caso: Trombocitopenia inmune secundaria en cáncer de colon: un síndrome paraneoplásico

Autores: Eduardo Terán Brage, María del Rosario Vidal Tocino, Marta Belén Navalón Jiménez, Álvaro López Gutiérrez, Juan Jesús Cruz Hernández

Institución Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (CAUSA). Servicio de Oncología Médica.

INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune (PTI) secundaria como síndrome paraneoplásico ha sido referenciada en la literatura. Se relaciona comúnmente con neoplasias hematológicas como leucemia linfocítica crónica y linfoma de Hodgkin, causando la destrucción de plaquetas mediada por el sistema inmunitario y la inhibición de su producción. Sin embargo, su asociación con tumores sólidos, especialmente al cáncer colorrectal, resulta excepcional [1,2]. Presentamos el caso de un paciente con un cuadro de PTI secundaria en el contexto diagnóstico de un adenocarcinoma de colon EIV.

DESCRIPCIÓN

Paciente varón de 50 años que acude a Urgencias por cuadro de astenia, pérdida de peso de 6kg e inapetencia de 3 semanas de evolución. Asimismo, comenta ictericia, coluria y rectorragia asociadas. A la exploración física destaca un importante tinte icterico cutáneomucoso, una hepatomegalia pétérea no dolorosa y edema de miembros inferiores. Sin otros datos reseñables. Analíticamente, se observa una hiperbilirrubinemia de 16.30mg/dL y un estudio ecográfico evidencia múltiples lesiones hepáticas sugestivas de malignidad. Posteriormente y tras finalización del estudio diagnóstico, se etiqueta el cuadro de adenocarcinoma de colon EIV por afectación a nivel hepático, peritoneal, pulmonar y ganglionar. IHQ MMR+, NRAS y KRAS nativos, BRAF mutado V600. Durante el ingreso, se realiza CPRE con colocación de prótesis a dicho nivel con disminución paulatina de cifras de bilirrubina. En controles analíticos posteriores, se evidencia trombocitopenia aguda grave ($5 \times 10^3/\mu\text{l}$) y anemia microcítica (7.7g/dL) con patrón compatible con ferropenia. El examen de extensión de sangre periférica no muestra esquistocitos ni agregados plaquetarios, excluyendo la pseudotrombocitopenia por EDTA. Dado el reciente diagnóstico de neoformación colónica y ausencia de un cuadro infeccioso concomitante, se emite el juicio diagnóstico de PTI secundaria. Ante cuadro de PTI paraneoplásica, sangrado reciente y realización de técnicas instrumentales, se decide administración de tratamiento “puente” hasta el tratamiento de la neoplasia subyacente: dexametasona 40mg cada 24hx4 días e inmunoglobulinas IV 1g/kg cada 48hx2 dosis. Dada la imposibilidad de administración de esquemas de quimioterapia basados en fluoropirimidinas por bilirrubina elevada y alteración del perfil hepático, se decide pautar tratamiento con cisplatino (40mg/m²) semanal. El paciente evoluciona favorablemente, con disminución de niveles de bilirrubina y normalización de plaquetas, siendo alta hospitalaria tras 4ª dosis de cisplatino.

DISCUSIÓN

Múltiples etiologías se han relacionado con el desarrollo de PTI secundarias como infecciones, desórdenes autoinmunes y síndromes linfoproliferativos. La trombocitopenia inmunorrelacionada como manifestación paraneoplásica es una entidad rara. Si ocurre, se ve típicamente en neoplasias hematológicas. Su asociación con tumores sólidos se ha descrito en cáncer de mama [3], pulmón y en raras ocasiones en cáncer de próstata y riñón [4]. En la mayoría de casos, las trombocitopenias inmunes han sido descritas como primera manifestación de una neoplasia subyacente, en el momento diagnóstico, como el caso aquí expuesto [2]. El procedimiento diagnóstico se basa en un estudio de exclusión, un frotis de sangre periférica compatible, con ausencia de agregados plaquetarios y esquistocitos y test serológicos negativos para VIH, Hepatitis A, B y C entre otros. La primera aproximación terapéutica incluye el uso de corticoesteroides, inmunoglobulinas solas o en combinación, junto con el abordaje del proceso neoplásico [5,6]. Nuestro caso muestra un fenómeno poco usual, una trombocitopenia inmune secundaria como síndrome paraneoplásico tras el debut diagnóstico de un adenocarcinoma de colon, con buena evolución clínica con el tratamiento pautado. Serán necesarios más estudios futuros acerca del tratamiento de trombocitopenias inmunes asociadas a tumores sólidos.

TROMBOCITOPENIA INMUNE SECUNDARIA EN CÁNCER DE COLON: UN SÍNDROME PARANEOPLÁSICO

Tabla 1. Evolución de cifras plaquetarias y bilirrubina tras inicio de administración de dexametasona e inmunoglobulinas IV.

	DÍA +1	DÍA +3	DÍA +5	DÍA +7
Plaquetas	5.000/ μ l	13.000/ μ l	69.000 / μ l	240.000 / μ l
Bilirrubina Directa	15.9 mg/dL	12.1 mg/dL	11.2 mg/dL	9.6 mg/dL

Imagen 1. TC abdominal. Corte axial. Múltiples loes hepáticas compatibles con metástasis.

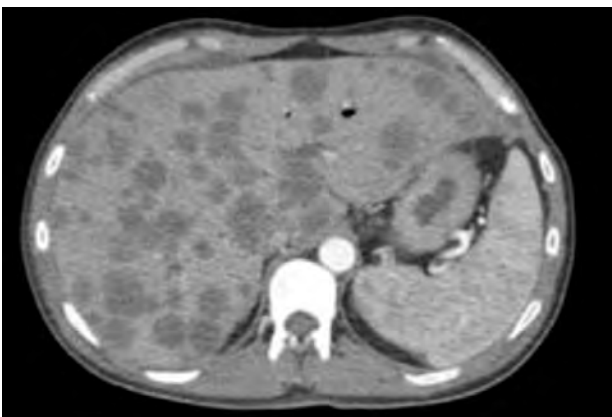
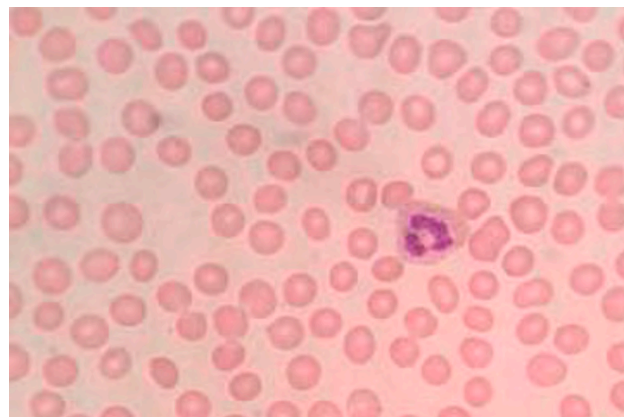


Imagen 2. Frotis de sangre periférica con ausencia de esquistocitos y agregados plaquetarios.



BIBLIOGRAFÍA

1. Autoimmune hemolytic anemia as a paraneoplastic phenomenon in solid tumors: a critical analysis of 52 cases reported in the literature. Puthenparambil J, Lechner K, Kornek G. *Wien Klin Wochenschr.* 2010;122:229–236.
2. Paraneoplastic autoimmune thrombocytopenia in solid tumors. Krauth M, Puthenparambil J, Lechner K. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2012;81:75–81.
3. Breast cancer associated with idiopathic thrombocytopenic purpura: a single center series of 10 cases. de Latour RP, Des Guetz G, Laurence V, Palangié T. *Am J Clin Oncol.* 2004;27:333–336.
4. Immune thrombocytopenic purpura in a patient with renal cell carcinoma. Cho EJ, Lee HJ, Park KU, Kim UY. *Korean J Intern Med.* 2014;29:671–674.
5. Neunert CE, Cooper N. *ASH Education Program Book. Vol. 2018. ASH; 2018. Evidence-based Management of Immune Thrombocytopenia: ASH Guideline Update; pp. 568–575.*
6. Resolution of paraneoplastic immune thrombocytopenia following everolimus treatment for metastatic renal cell carcinoma. Zheng S, Chan H, Epstein R, Joseph J. *J Intern Med.* 2015;45:666–669

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 45

Título del caso: Neumonitis toxica grave por quimioterapia en paciente con adenocarcinoma de páncreas

Autores: Evelin Horváth, Sandra Giménez Garrigues, Pablo Luna Fra, Cristina Gómez Bellvert, Mónica María Guillot Morales

Institución Hospital Universitario Son Espases

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de inducción en el cáncer de páncreas borderline es una estrategia comúnmente aceptada. El uso de gemcitabina-nabpaclitaxel ha demostrado un papel relevante en este contexto. La toxicidad pulmonar ocasionada por gemcitabina es una complicación poco frecuente y asociada a una alta morbilidad (1) y raramente se ha descrito toxicidad pulmonar por la combinación gemcitabina-nabpaclitaxel. Su diagnóstico es de exclusión y exige descartar previamente otras posibilidades.

DESCRIPCIÓN

Varón de 68 años, exfumador, hipertensión, osteoporosis como antecedentes, que consulta por epigastralgia y pérdida de peso. Exploración física normal. ECOG 1. TAC abdominal visualiza una masa de 23 mm en la cabeza pancreática, que contacta e infiltra la vena porta y afectación ganglionar locorregional. El Ca19.9 normal. Mediante cepillado de colédoco se diagnostica adenocarcinoma. Valorado en comité multidisciplinar, se considera adenocarcinoma de páncreas borderline, recibe 3 ciclos de nabpaclitaxel 125 mg/m² y gemcitabina 1000 mg/m². Mala tolerancia con artralgias, astenia y disnea importante. TAC con respuesta parcial de la masa en páncreas, y aparición de condensaciones pulmonares y engrosamiento septal de distribución periférica subpleural de predominio en campos superiores (Imagen 1a). Se plantea el diagnóstico de linfangitis carcinomatosa, neumonitis intersticial, hemorragia intrapulmonar e infección respiratoria si bien el paciente no presentaba clínica infecciosa ni alteraciones analíticas. Al presentar respuesta del tumor primario, se plantea la cirugía, por lo tanto se realiza biopsia pulmonar mediante toracoscopia para descartar metástasis: proceso inflamatorio de predominio intersticial, no infeccioso, con patrones histológicos variados, como neumonitis crónica intersticial inespecífica, neumonitis por hipersensibilidad y bronquiolitis obliterante compatible con cambios secundarios a toxicidad farmacológica (Imágenes 2.3.4). Al suspender la quimioterapia, presenta mejoría de la clínica, sin necesidad de corticoides y resolución de condensaciones pulmonares (Imagen 1b). Una vez mejorado el cuadro, se realiza duodenopancreatectomía cefálica: adenocarcinoma, G1, invasión vascular, linfática y perineural, ypT2ypN1. Se consideró no apto para adyuvancia por ECOG 2 y por toxicidad pulmonar grave a la quimioterapia previamente recibida. Actualmente en seguimiento, sin evidencia de recidiva.

DISCUSIÓN

La toxicidad pulmonar por quimioterapia se estima entre 10-20%. La patogenia es probablemente el efecto citotóxico directo. Tanto la gemcitabina como los taxanos son potencialmente neumotóxicos. La frecuencia de neumotoxicidad grave de cada fármaco se estima entre 1-2% (1-2) pero la incidencia aumenta hasta 20% si se combinan entre ellos (3).

Puede manifestarse como neumonitis intersticial, daño alveolar difuso, hemorragia alveolar, efusiones pleurales y neumonía aguda eosinofílica (4). En general los cambios radiológicos aparecen aproximadamente 48 días después de inicio de tratamiento (3). La biopsia de pulmón suele dar el diagnóstico de certeza. El tratamiento es sintomático, que implica la suspensión de citotóxico, en algunos casos graves precisa corticoidoterapia. La mortalidad de neumotoxicidad grave por gemcitabina es entorno de 20 % (5). En estos casos, la reintroducción del fármaco está contraindicada.

Imagen 1.a: TAC del 21/10/2019: Condensaciones y engosamiento septal pulmonar bilateral.

1.b: TAC del 02/11/2020: Resolución de condensaciones pulmonares bilaterales

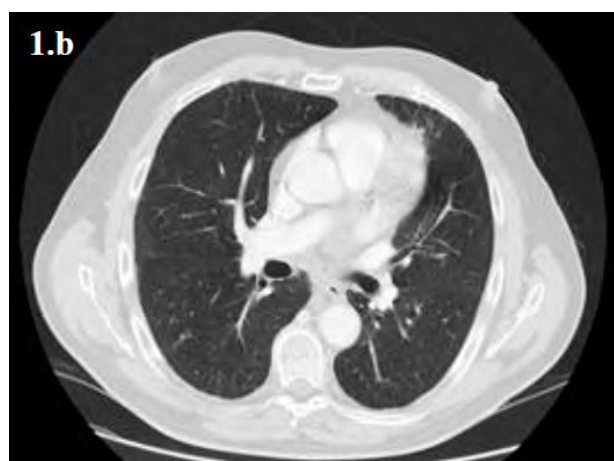


Imagen 2. Imagen microscopico de pulmón (200x) con múltiples estructuras fibromixoides (flechas) que crecen hacia la luz alveolar formando pseudopólipos con patrón de neumonía organizada con arquitectura del pulmón subyacente normal

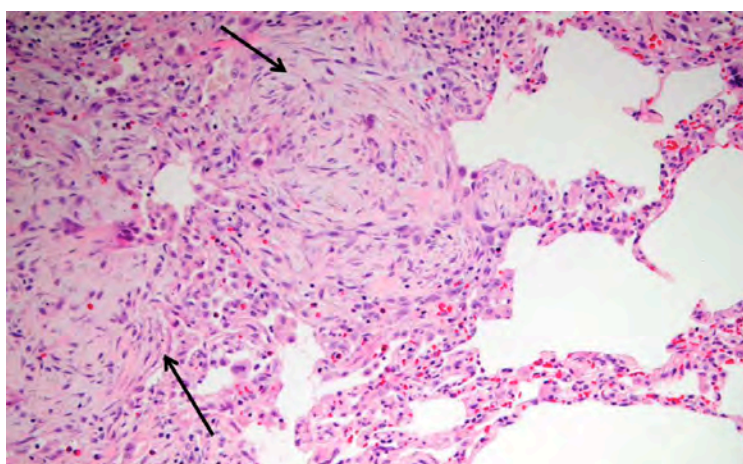


Imagen 3. Imagen microscópica de pulmón (200x) con múltiples microgranulomas de histiocitos epitelioides mal conformados peribronquiales, intersticiales y perivasculares con células gigantes multinucleadas (flechas)

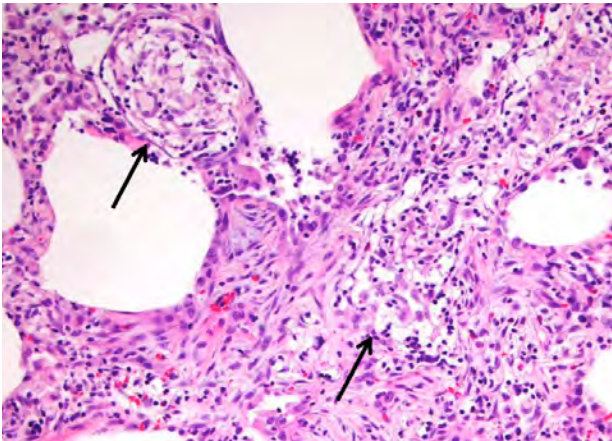
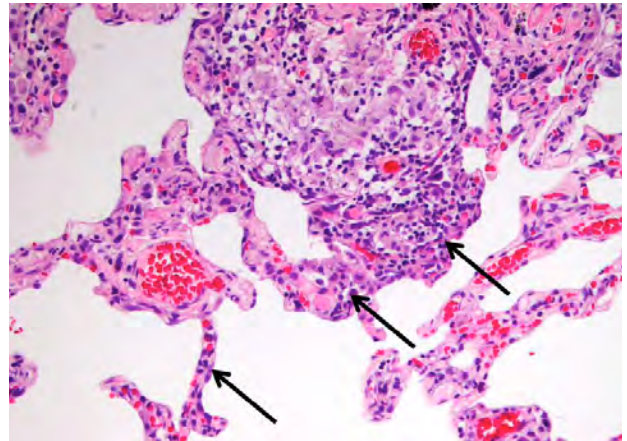


Imagen 4. Imagen microscópica de pulmón (200 x) con abundante infiltración inflamatorio linfocitario (flechas) con patrón de neumonía intersticial crónica inespecífica



BIBLIOGRAFÍA

1. A report on serious pulmonary toxicity associated with gemcitabinebased therapy. Roychowdhury DF, Cassidy CA, Peterson P, Arning M. Invest New Drugs. 2002;20(3):311.
2. Severe acute lung injury induced by gemcitabine. Linskens RK, Golding RP, van Groeningen CJ, Giaccone G. Neth J Med. 2000;56(6):232.
3. Clinical features and correlates of gemcitabine-associated lung injury: findings from the RADAR project. Belknap SM, Kuzel TM, Yarnold PR, Slimack N, Lyons EA, Raisch DW, Bennett CL. Cancer. 2006;106(9):2051
4. Pulmonary complications of novel antineoplastic agents for solid tumors. Vahid B, Marik PE. Chest. 2008;133(2):528.
5. Gemcitabine-induced severe pulmonary toxicity. Barlési F, Villani P, Doddoli C, Gimenez C, Kleisbauer JP. Fundam Clin Pharmacol. 2004;18(1):85.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 46

Título del caso: Lesiones pulmonares bilaterales tardías en paciente con carcinoma escamoso de esófago curado

Autores: Celia Martín, Julia Alcaide, Ana Torres, Marta Robles, Cristina Quero

Institución Hospital Costa del Sol

INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es el noveno más común en el mundo y presenta una alta tasa de mortalidad como resultado de la progresión de la enfermedad tanto locorregional como a distancia a pesar del tratamiento [1,2]. Los pacientes con cáncer de esófago localmente avanzado que fueron tratados con quimiorradioterapia (QTRT) seguida de cirugía presentaron una supervivencia global y libre de enfermedad significativamente mayor a los pacientes tratados sólo con cirugía (49.4 meses vs 24 meses; HR 0.657; 95% CI, 0.495-0.871) [3]. Además, se han observado tasas de respuesta patológica completa del 49% para el carcinoma escamoso tras la QTRT, así como una disminución de la recidiva locorregional, carcinomatosis peritoneal y diseminación hematogena (29% frente a 35%), en comparación con la cirugía única [4].

DESCRIPCIÓN

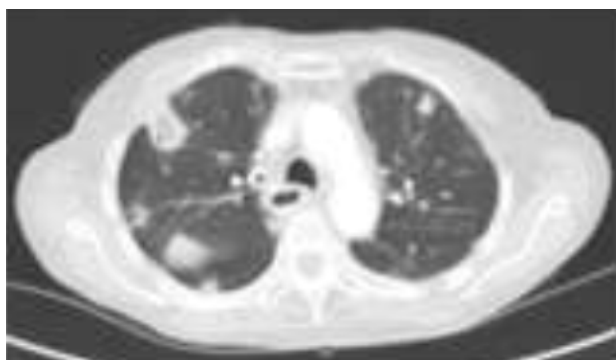
ANAMNESIS Mujer de 66 años, fumadora de 37 paq/año y bebedora severa. Consulta en 10/2013 por impactación de cuerpo extraño, disfagia a sólidos y pérdida de 7kg. ECOG 1. **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS** En 2014 se realiza gastroscopia con lesión en esófago infiltrativa, ulcerada y estenosante a 23 cm de la arcada dental superior, que no permite el paso del endoscopio. Se diagnostica de carcinoma escamoso infiltrante G1-G2. En el TAC destaca dilatación de esófago proximal y una masa de 3 cm de grosor y 5 cm de longitud, que se extiende desde el cayado aórtico hasta la carina y comprime y desplaza el bronquio principal izquierdo. Sin adenopatías patológicas. CEA y Ca 19.9 normales. **DIAGNÓSTICO** Carcinoma escamoso de esófago medio G1-G2 estadio II. **TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN** Se trata mediante QT (CDDP-5FU) y RT concomitantes, finalizando en 07/2014, con respuesta parcial en TAC y gastroscopia normal, con biopsia negativa. En 10/2014, esofagectomía y gastroplastía, con respuesta patológica completa. En 12/2016, se elevan los marcadores tumorales y presenta síndrome constitucional.

En TAC, nódulos pulmonares bilaterales diseminados, cavitados, compatibles con metástasis. Broncoscopia sin lesiones, BAS negativo para micobacterias y ausencia de células malignas. En 01/2017, ante la alta sospecha de recaída, se inicia taxol. A los días del inicio, hace un primer pico febril autolimitado, con crecimiento en hemocultivos de *Pseudomona aeruginosa* sensible a quinolonas, iniciándose tratamiento con ciprofloxacino. En TAC de control, se evidencia una disminución evidente de los nódulos pulmonares en tamaño, número y grosor de la pared de las cavitaciones, hallazgos en contra del diagnóstico inicial. En febrero de 2017 desarrolla nuevo pico febril, aislándose tanto en PortACath como en hemocultivos, *P. aeruginosa* multirresistente, iniciándose imipenem. En el TAC de control en 04/2017, resolución de todas las lesiones.

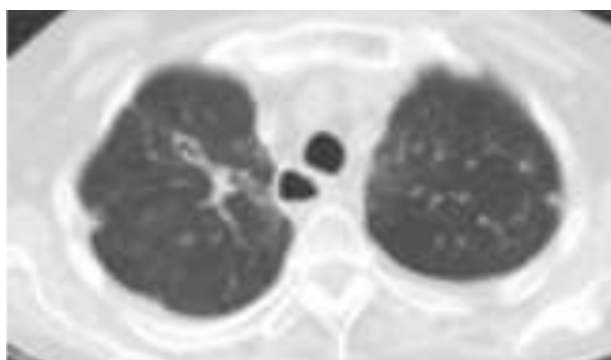
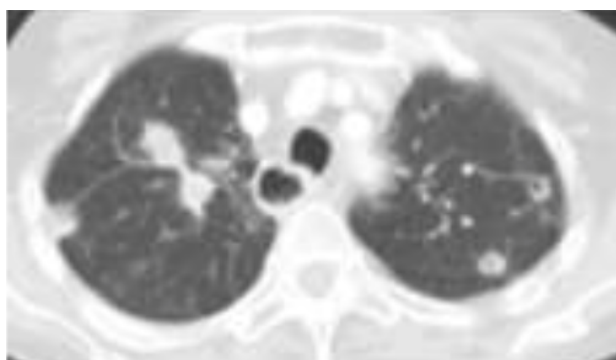
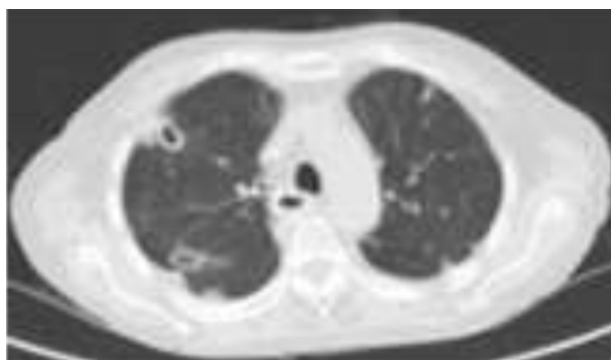
DISCUSIÓN

Ante nódulos pulmonares bilaterales, debemos plantearnos un diagnóstico diferencial basado en la historia natural del tumor y la presentación clínica de las lesiones. A pesar del bajo riesgo de recaída dado el estadio y la respuesta patológica tras la cirugía, debido a la alta sospecha radiológica se inició tratamiento con taxol. Los datos acerca del diagnóstico diferencial de las lesiones pulmonares en pacientes ya diagnosticados de cáncer son escasos, asumiéndose en la mayoría de los casos el carácter metastásico de las mismas. Caparica et al, presentan los resultados de 228 pacientes con lesiones pulmonares biopsiadas que previamente habían sido diagnosticados de un tumor sólido no pulmonar. El 64% de los resultados fueron compatibles con metástasis del tumor primario. El 36% restante no tuvieron relación con el tumor primario (el 70% de éstas correspondieron a un nuevo tumor primario de pulmón, el 20% a causa infecciosa (neumonía, micobacterias o fúngica) y el resto fueron lesiones benignas). En el 36% de los casos, el resultado de la biopsia pulmonar condicionó un cambio radical en el manejo diagnóstico y terapéutico de estos pacientes [5].

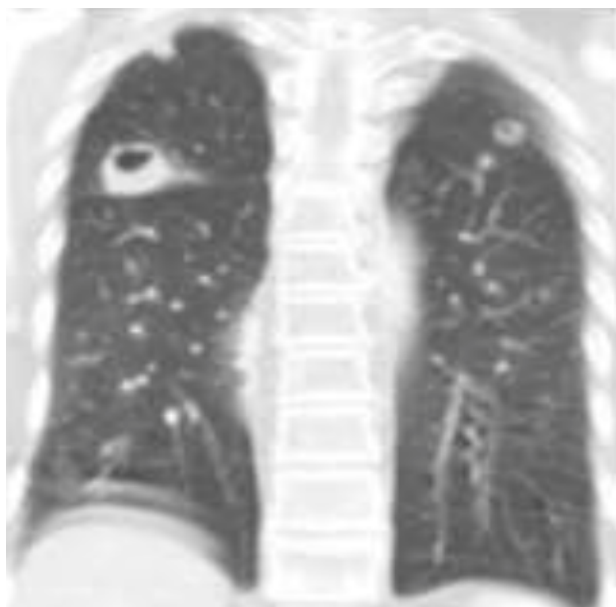
TAC noviembre 2016



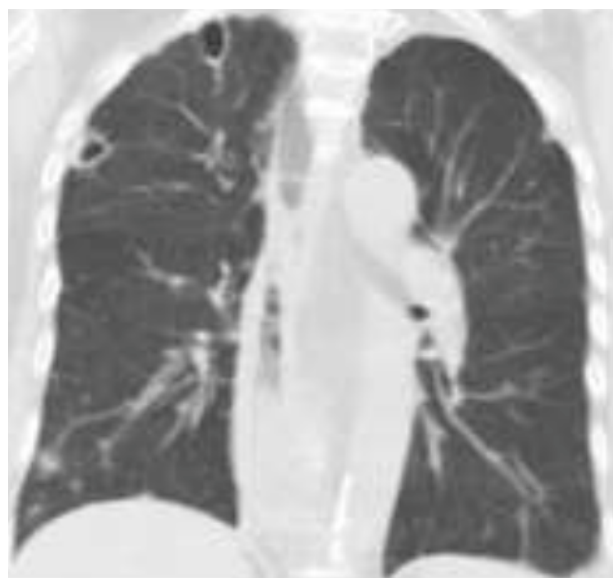
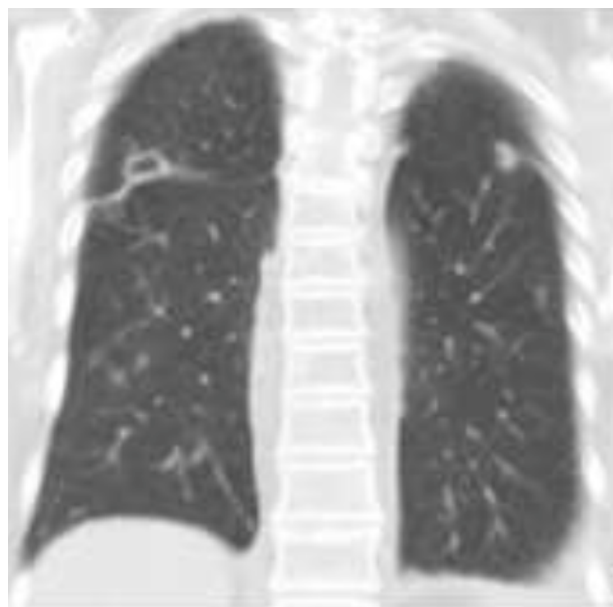
TAC enero 2017



TAC noviembre 2016



TAC enero 2017



BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *Ca cancer j clin* 2018; 68:394–424.
2. Cook MB, Chow WH, Devesa SS. Oesophageal cancer incidence in the United States by race, sex, and histologic type, 1977-2005. *Br J Cancer*, 2009; 101:855-59.
3. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, et al; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015;16:1090-98.
4. Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, et al. Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. *J Clin Oncol* 2014; 32:385-91.
5. Caparica R, Mak MP, Rocha CH, et al. Pulmonary Nodules in Patients With Nonpulmonary Cancer: Not Always Metastases. *J Glob Oncol* 2016; 2(3):138-144. doi:10.1200/JGO.2015.002089

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 47

Título del caso: Carcinoma epidermoide de recto metastásico ex-novo inducido por el virus del papiloma humano tipo 16.

Autores: María Luisa Garrido Onecha, Samuel Saez Álvarez, Francisco José Somalo Alfaro, Mercedes Hernando Martín, Carmen Castañón López

Institución Complejo Asistencial Universitario de León

INTRODUCCIÓN

Los tumores escamosos de localización rectal son extremadamente raros. Es incierta su etiopatogenia y biología tumoral. Un subgrupo se relaciona en su carcinogénesis con el virus del papiloma humano (VPH). El tratamiento se basa en la escasa evidencia reportada. Presentamos un paciente con cáncer epidermoide rectal metastásico al diagnóstico, con excelente respuesta a la quimioterapia consiguiendo una clara mejoría sintomática.

DESCRIPCIÓN

Hombre de 66 años, ex-fumador y heterosexual. En mayo de 2020 consulta por cambios en el ritmo intestinal y tenesmo rectal, de tres meses de evolución. Exploración: tacto rectal normal. La rectoscopia objetiva neoplasia de recto estenosante a 9 cm de margen anal, sin lesiones en mucosa anal. La biopsia es compatible con infiltración por carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, con rasgos basaloides. Se realiza inmunohistoquímica con citoqueratina (CK) 7, p 40 y p16 positivos, CK 20 y CDX 2 negativos, GATA 3 positividad débil, confirmando el diagnóstico anterior. Se determina con PCR que el VPH 16 es positivo. La resonancia magnética (RM) de pelvis objetiva una neoplasia de recto medio-superior, estadio T3d N2b, que infiltra la fascia mesorrectal y el margen de resección circunferencial (MRC), con invasión vascular extramural. La tomografía computerizada (TAC) concluye que además del tumor primario localmente avanzado presenta metástasis hepáticas múltiples.

Se realiza cistoscopia que descarta que el tumor rectal tenga un origen urológico. Las serologías de VIH, VHB-C, lúes, schistosoma y entamoeba fueron negativas. Se hace biopsia con aguja gruesa (BAG) de una metástasis hepática que confirma metástasis de carcinoma epidermoide pobremente diferenciado. Con diagnóstico de carcinoma epidermoide pobremente diferenciado, en recto medio y superior, cT3d cN2b cM1, estadio IV, inicia tratamiento de primera línea con cisplatino (CDDP) más 5-fluorouracilo (5-FU). En TAC tras tercer ciclo se objetiva una respuesta parcial.

Actualmente ha terminado el sexto ciclo, con buena tolerancia, obteniendo un buen control sintomático de la enfermedad. Después del TAC de control de tratamiento se valorará un descanso terapéutico o mantenimiento con 5-FU.

DISCUSIÓN

La localización rectal de un cáncer epidermoide es infrecuente, con una incidencia de 0.1-0.25 por 1000 de las neoplasias colorrectales. Dentro de los subtipos histológicos, el epidermoide es el 0.3%. No hay datos de incidencia para el debut metastásico. En el diagnóstico es importante descartar el origen urológico mediante cistoscopia. Como se trata de un tumor pobremente diferenciado es fundamental la concordancia histológica de la metástasis hepática con el tumor primario. El VPH 16 está implicado en la carcinogénesis de este tipo de tumor. Las células neoplásicas asociadas al VPH suelen expresar en la inmunohistoquímica fuerte positividad para p16. Todavía no se ha determinado que sea un factor pronóstico, pero podría influir en la respuesta al tratamiento. En la enfermedad metastásica de debut no hay un tratamiento establecido. Se extrapolan las escasas opciones disponibles en la localización anal: cisplatino, 5-FU, taxanos e irinotecan. Hay nuevas aproximaciones prometedoras con avelumab más cetuximab y para pacientes con cáncer no resecable asociado al VPH se ha obtenido un beneficio clínico con la combinación de atezolizumab con bevacizumab. También hay datos en progresión a platino con retifanlimab. Dada la extraordinaria rareza de la localización rectal de un carcinoma epidermoide nos exige ser meticulosos en su diagnóstico, descartando otros orígenes pélvicos (ginecológicos y urológicos). Debemos testar el VPH, por su posible valor pronóstico y predictivo. Quizá dispongamos en el futuro de terapias emergentes pendientes de confirmar su actividad.

Figura 1. Colonoscopia incompleta: A 9 cm de margen anal, lesión estenosante, compatible con neoplasia de recto.



Figura 2. RM pélvica. A. T2 axial oblicuo: Se observa la grasa mesorrectal (*) con adenopatías patológicas (flechas) en su espesor. El tumor infiltra la fascia mesorrectal en la circunferencia anterolateral izquierda, con afectación del MRC (punta triangular). B. T2 coronal oblicuo: se visualiza invasión vascular extramural (flecha amarilla), predictor de recurrencia local, a distancia y de menor supervivencia global. C. T2 sagital: tumor en recto medio-superior, la línea amarilla representa el margen anal y la línea roja representa la unión ano-rectal

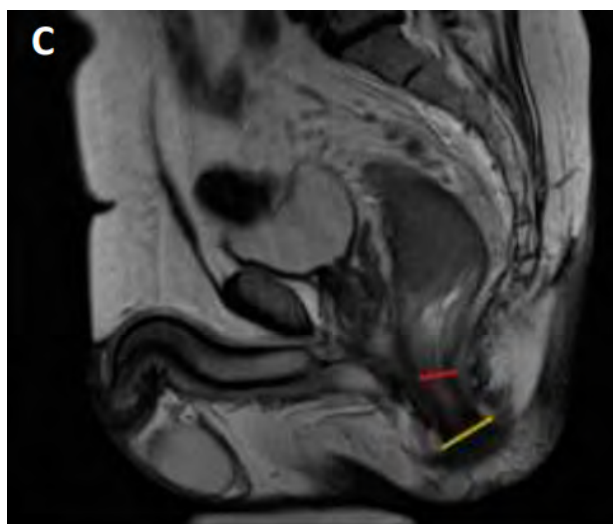
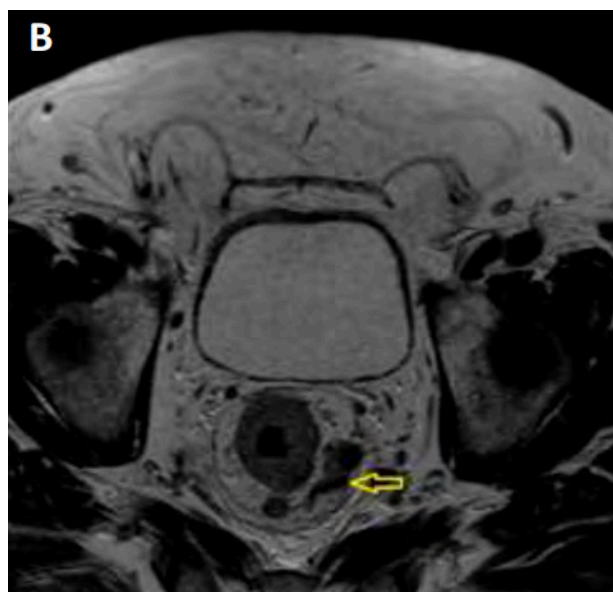
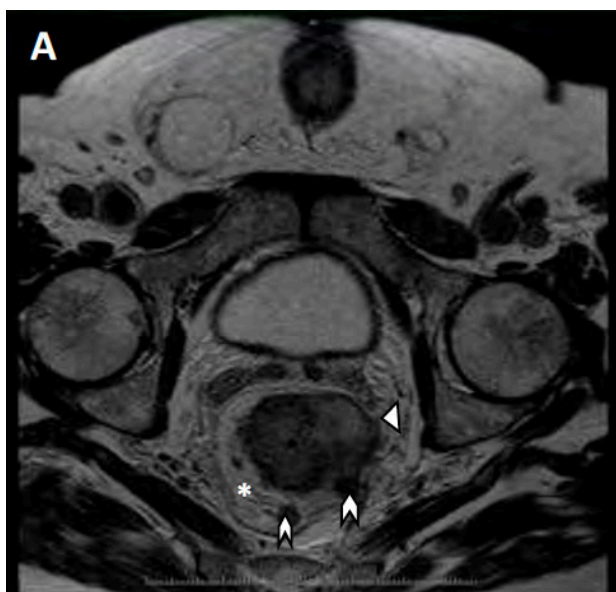


Figura 3. Histología del cáncer epidermoide rectal (Todas las imágenes están tomadas con objetivo 4x). Tinción de hematoxilina-eosina donde se observa una tumoración maligna dispuesta en grandes nidos y cintas anchas con células con características escamosas. Inmunohistoquímica: CDX2 se tiñe en adenocarcinoma de origen colorrectal, en este caso es negativo, la imagen especular se muestra con la tinción p40, que se tiñe en el cáncer de células escamosas; p16 es positivo para las células escamosas relacionadas con VPH.

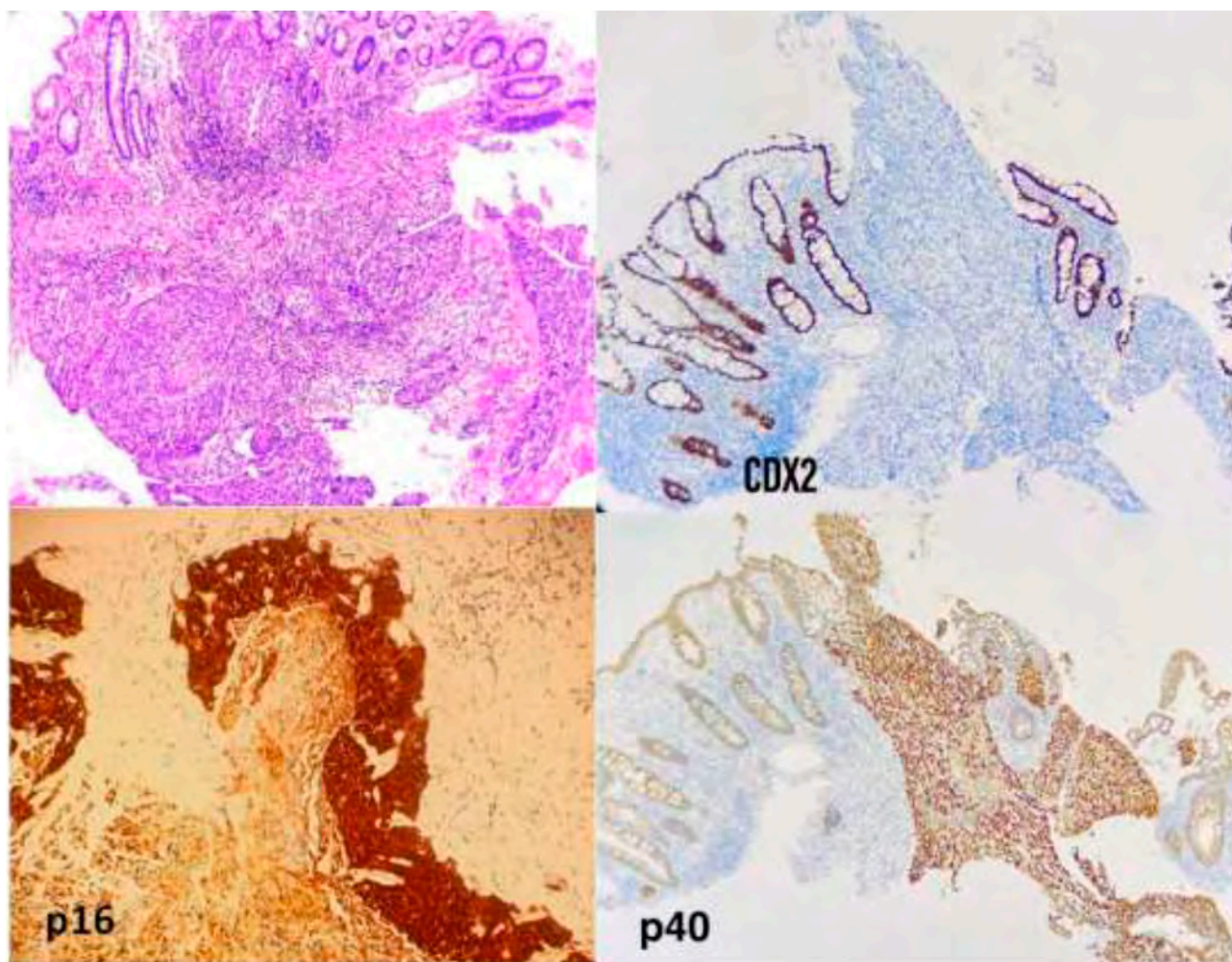
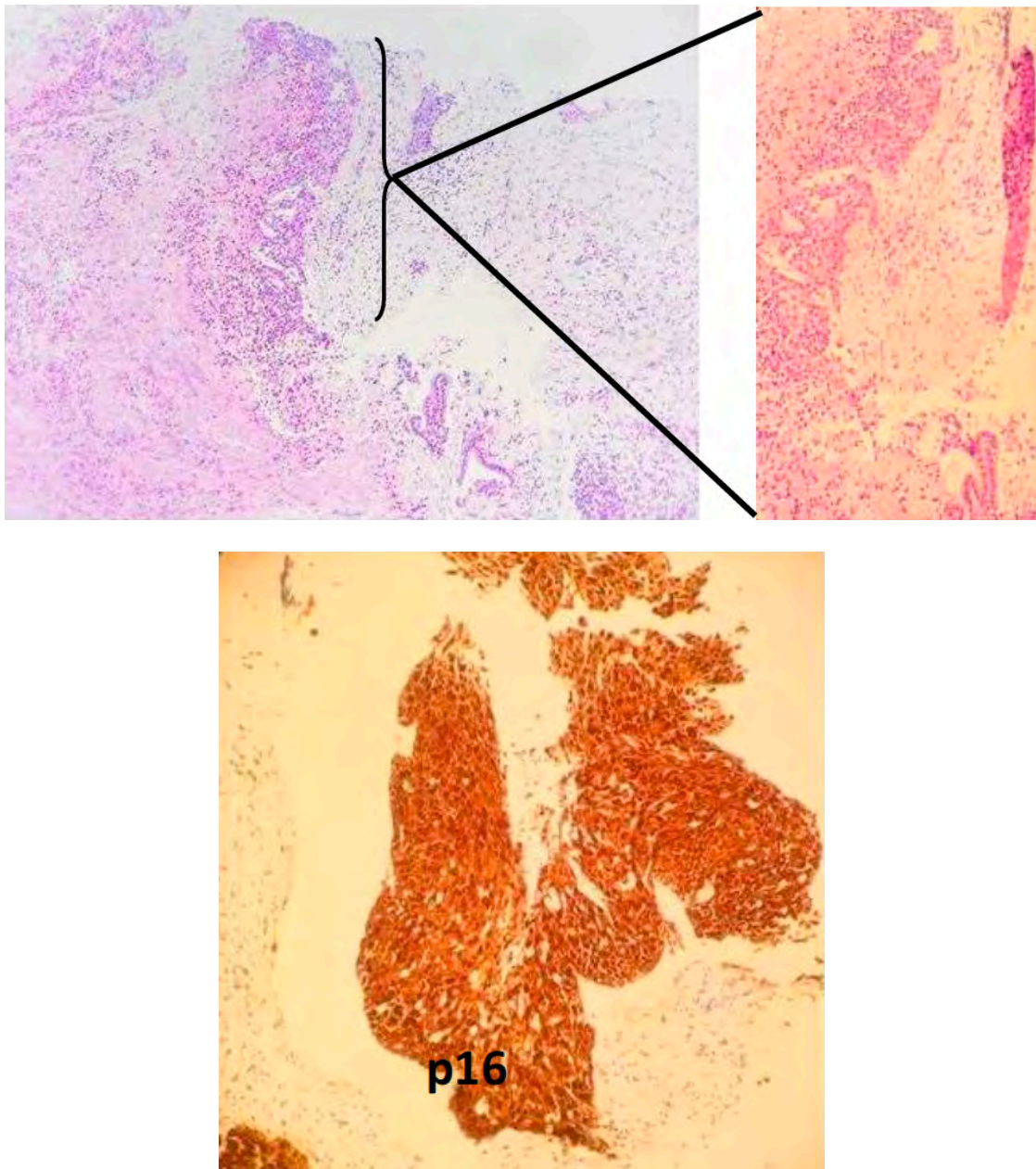


Figura 4. Histología de metástasis hepática de carcinoma epidermoide rectal (objetivo 4x). Tinción de hematoxilina-eosina, donde se visualiza tumoración epitelial maligna (llave) dispuesta en cintas anchas con células con núcleos hipercromáticos y citoplasmas eosinófilos, observando la misma morfología que en tumor rectal (imagen tomada con objetivo 10x). Inmunohistoquímica para p16 (objetivo 4x), que muestra positividad en las células escamosas tumorales inducidas por VPH.



BIBLIOGRAFÍA

1. Ballester A., Abadía P., García-Moreno F., et al. Carcinoma epidermoide primario de recto medio: una histología atípica. *RevEspEnfermDig*.2016, Vol. 108, N.º 12, pp. 826-835.
2. Kassir R., Baccot S., Bouarioua N., et al. Squamous cell carcinoma of middle rectum: Literature review. *Int J. Surg.* 2013 Dec, 5 (2): 86-90.
3. Glen R Guerra, Cherng H Kong, Satish K Warriar, et al. Primary squamous cell carcinoma of the rectum: An update and implications for treatment. *World J GastrointestSurg.* 2016 Mar; 8 (3): 252-265.
4. Anna E. Coghill, Andrew M. Bellizzi, Charles F. Lynch, et al. Pathology characterization and detection of human papillomavirus type 16 in rectal squamous cell carcinomas. *ClinGastroenterolHepatol.* 2019 Sept; 17 (10): 2129-2131.
5. Ambrosio MR., Vernillo R., De Carolis S., et al. Putative role of circulating human papillomavirus DNA in the development of primary squamous cell carcinoma of the middle rectum: a case report. *Front Oncol.* 2019 Feb; 9: 93.
6. Theodosopoulos TK, Marinis AD, Dafnios NA, et al. Aggressivetreatment of metastatic squamous cell carcinoma of the rectum to the liver: A case report and a brief review of the literature. *World J SurgOncol.* 2006 Aug; 4:49-52.
7. Lonardi S., Pietrantonio F., Prete A.A., et al. Final results of the CARACAS study: Randomized phase II trial of avelumab alone or with cetuximab for unresectable, locally advanced or metastatic squamous cell anal carcinoma progressed to at least one line of treatment. *Annals of Oncology.* 2020 Sept; 31.
8. Morris V., Liu S., Johnson B., et al. Atezolizumab in combination with bevacizumab for patients with unresectable/metastatic anal cancer.
9. Rao S., Capdevila J., Gilbert D., et al. Phase II study of retifanlimab in patients with squamous carcinoma of the anal canal who progressed following platinum-based chemotherapy. *Annals of Oncology,* 2020 Sept

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 48

Título del caso: Desarrollo de hipertensión portal y lesiones nodulares hepáticas durante el seguimiento de cáncer colorrectal intervenido. La importancia del diagnóstico diferencial.

Autores: Edurne Muruzábal Huarte, Virginia Arrazubi Arrula, Natalia Castro Unanua, Arturo Lecumberri Aznárez, Ruth Vera García

Institución Complejo Hospitalario de Navarra

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de un varón intervenido de una neoplasia de sigma y una metástasis hepática única sincrónica, que recibió FOLFOX adyuvante durante seis meses, y que durante su seguimiento años después presenta una trombosis extensa del eje mesentérico portal sin causa aparente y con signos indirectos de hipertensión portal (HTP). El interés docente de este caso radica en la importancia del diagnóstico diferencial, del correcto diagnóstico y, por ende, su ulterior manejo clínico.

DESCRIPCIÓN

Anamnesis Se trata de un varón de 63 años sin antecedentes de interés. En enero de 2016 es diagnosticado de una neoplasia en sigma con afectación metastásica única de 1.2 cm en el segmento IVB hepático. El 15 de febrero de 2016 es intervenido, confirmándose que se trataba de un adenocarcinoma de sigma pT4a N1a M1. Recibió 12 ciclos de FOLFOX adyuvante, finalizando en septiembre de 2016. Exploración física PS 0. Buen estado general y exploración anodina. **Pruebas complementarias** En octubre de 2019, permaneciendo asintomático, se evidenció en TAC de control trombosis extensa del eje mesentérico portal, esplenomegalia y repermeabilización de la vena paraumbilical, sin imágenes de recidiva local ni a distancia (Imagen 1). El CEA era de 0.1 ng/ml y se realizó un PET que resultó normal, por lo que se inició anticoagulación y se decidió control estrecho. El TAC de enero de 2020 evidenciaba dos lesiones hepáticas de nueva aparición y resolución de la trombosis portal. El CEA se mantenía normal y se realizó RM hepática que objetivó lesiones nodulares en el parénquima con características atípicas para metástasis (Imagen 2 y 3). **Diagnóstico diferencial y final** Se trataba de un paciente intervenido de un adenocarcinoma de sigma y metastasectomía única hepática hacía 4 años, en el que había aparecido trombosis de etiología incierta y posteriormente se habían puesto de manifiesto lesiones nodulares hepáticas atípicas para metástasis, por lo que se biopsiaron. En resultado anatomopatológico fue de hiperplasia nodular regenerativa (HNR). **Tratamiento y evolución** Con el diagnóstico de enfermedad vascular postsinusoidal (HNR) secundaria a tratamiento con oxaliplatino con HTP secundaria, el paciente fue valorado por Digestivo. Se realizó endoscopia que evidenció varices esofágicas de gran tamaño por lo que inició tratamiento con carvedilol oral. Actualmente sigue controles en Digestivo y en Oncología médica, sin evidencia de recidiva tumoral.

DISCUSIÓN

El oxaliplatino puede producir un daño sinusoidal hepático, que raramente puede progresar a síndrome de obstrucción sinusoidal e HNR con HTP de origen no cirrótico, como el caso clínico descrito. La HNR generalmente requiere entre 6 y 18 meses para su desarrollo y acontece tras el tratamiento con oxaliplatino. Las elevaciones en las enzimas hepáticas y en la bilirrubina son mínimas, siendo la trombocitopenia el hallazgo más persistente y progresivo, que refleja el desarrollo de esplenomegalia e HTP. La primera manifestación de la HNR puede ser la ascitis, una hemorragia digestiva secundaria a varices esofágicas o encefalopatía hepática. En nuestro caso, el debut es una trombosis portomesentérica con datos indirectos de HTP y es en el seguimiento estrecho cuando se evidencian lesiones nodulares hepáticas. Aunque el origen tumoral de las lesiones fuese una opción, la RM hepática era atípica para metástasis y el desarrollo de HTP no estaba justificado por lo que se biopsiaron dichas lesiones. Un correcto diagnóstico diferencial es fundamental para llegar a esta patología, y es mandatorio realizar una biopsia hepática que confirme esta sospecha.

Imagen 1. TAC octubre 2019. Trombosis parcial del eje mesentérico-portal

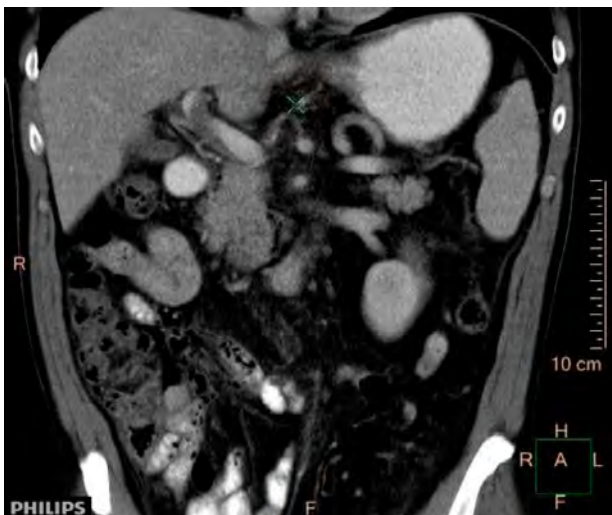
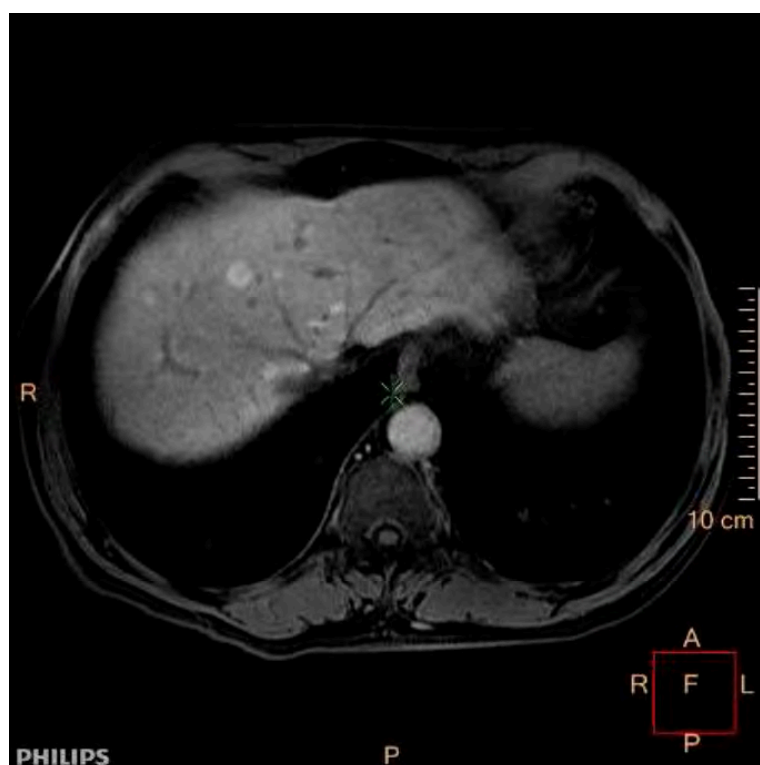


Imagen 2. RM hepática enero 2020. Múltiples lesiones nodulares en el parénquima hepático con realce arterial.



Imagen 3. RM hepática enero 2020. Múltiples lesiones nodulares en el parénquima hepático con anillo de hiperrealce en fase hepatobiliar



BIBLIOGRAFÍA

DeLeve LD. Liver sinusoidal endothelial cells and liver injury. Drug induced liver disease. 3º edition Amsterdam. Elsevier, 2013

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS

CASO 49

Título del caso: Carcinoma sarcomatoide de origen colónico. Entidad desconocida

Autores: Juncal Claros Ampuero, Elena Escalera Martín, María García Muñoz, Teresa Martín Gómez, Juan Jesús Cruz Hernández

Institución Hospital Clínico Universitario de Salamanca. Oncología Médica

INTRODUCCIÓN

A continuación presentamos el caso clínico de una paciente intervenida por un carcinoma fusocelular sarcomatoide de origen colónico, entidad muy poco frecuente con apenas casos descritos en la literatura y que, salvo que conlleva un pronóstico infausto, apenas se conocen opciones terapéuticas adecuadas.

DESCRIPCIÓN

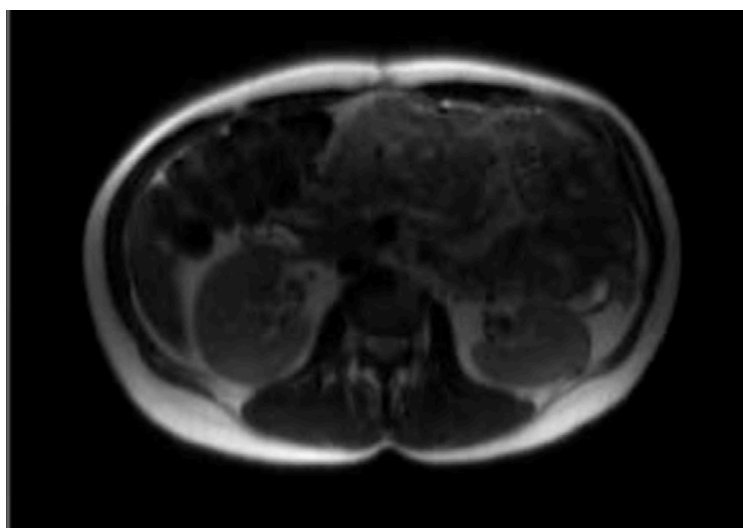
Paciente de 39 años con antecedentes de Linfoma de Hodgkin en 1999, síndrome de ovario poliquístico y síndrome de Wolff-Parkinson-White. Acude a urgencias por dolor abdominal en hipocondrio izquierdo. A la exploración física, se constata masa en región paraumbilical. Analíticamente, presenta hemoglobina de 6'8 g/dl, que precisa de soporte transfusional. Se realiza TAC abdominopélvico de urgencia, con hallazgo de masa de 6 cm en colon transverso, con signos de abscesificación y severa esplenomegalia. Se interviene de urgencia mediante hemicolectomía izquierda objetivando tumoración abscesificada de 6 cm en colon transverso, con anatomía patológica posterior de carcinoma fusocelular sarcomatoide, pobremente diferenciado, (pT3), con 21 ganglios aislados negativos (pN0), con genes reparadores conservados en muestra. Acude a consulta de oncología médica en agosto/20. Se completa estudio de extensión que no objetiva datos de recidiva local ni a distancia. Ante dicha histología y ante los pocos datos referidos en la literatura, no se propone adyuvancia y se decide seguimiento. En la actualidad, la paciente se encuentra pendiente de obtención de biopsia ante hallazgos en pruebas de imagen de extensa afectación ganglionar mesentérica, sugiriendo como primeras posibilidades síndrome linfoproliferativo vs recidiva tumoral. (Figura 1).

DISCUSIÓN

Los carcinomas sarcomatoides (CS) son tumores raros que se originan a partir de las estirpes carcinomatosas y sarcomatoide en proporción variable. Con apenas unos 200 casos publicados, la localización más frecuente es el tracto digestivo superior (esófago y estómago), respiratoria y útero. Es extremadamente infrecuente la localización colorrectal. Hasta 2011, apenas unos 23 casos de CS colónicos habían sido reportados (1). Sus características principales se basan en un crecimiento rápido, con una alta tasa de recurrencias y un pronóstico extremadamente malo.

Se considera la existencia de que ambos componentes provienen de un mismo componente clonal. (2). Se han reportado casos de carcinomas indiferenciados, epidermoides, adenocarcinomas y neuroendocrinos. La inmunohistoquímica de estos tumores permite eliminar las diferencias del resto de tumores mesenquimales malignos, representando una gran ayuda diagnóstica. Es sabido que la diseminación ganglionar y a distancia la genera principalmente el componente carcinomatoso, con solo un caso reportado de metástasis de componente sarcomatoso, diseminando preferentemente a hígado. No hay ninguna línea de tratamiento establecida debido a la rareza de estos tumores. Sin embargo, cirugía radical seguida de quimioterapia adyuvante y seguimiento estrecho parece el tratamiento más óptimo. (3) En conclusión, el CS colorrectal es un tumor raro compuesto de una población doble, carcinomatosa y sarcomatoso. La IHQ es un paso esencial de certeza. Conllevan mal pronóstico por importante agresividad local y su capacidad de metastatización. Aunque ningún esquema de tratamiento se ha propuesto, la combinación de cirugía y quimioterapia parece ser el tratamiento a proponer.

Figura 1. Afectación mesentérica ganglionar.



BIBLIOGRAFÍA

1. Choi YY, Jeon YM, Kim YJ. Sarcomatoid carcinoma of colon: extremely poor prognosis. *J Korean Surg Soc.* 2011 Jun;80 Suppl 1(Suppl 1):S26-30. doi: 10.4174/jkss.2011.80.Suppl1.S26. Epub 2011 Jun 17. PMID: 22066078; PMCID: PMC3205376.
2. Gilles Macaigne, Khalil Aouad, Jean-François Boivin, Annie Bellaïche, Marie-Luce Auriault, Daniel Picard, Renaud Deplus, Carcinome sarcomatoïde du côlon: Présentation d'un cas et revue de la littérature, *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, Volume 28, Issues 6-7, Part 1, 2004, Pages 600-604, ISSN 0399-8320.
3. Kim, J H et al. "Sarcomatoid carcinoma of the colon: a case report." *Journal of Korean medical science* vol. 16,5 (2001): 657-60. doi:10.3346/jkms.2001.16.5.657.

Organizado por / Organized by



Con el aval científico de /
Under the auspices of



Acreditado por / Accredited by



Comisión de Formación Continuada
de las Profesiones Sanitarias de la
Comunidad Autónoma de Cantabria

ISBN 978-84-123024



9 782424 412300