

localmente avanzado: retos del futuro.

Esteban Villarrubia, Jorge; Torres Jiménez, Javier; Orejana Martín, Inmaculada; Pozas Pérez, Javier; Martínez Delfrade, Íñigo.

Antecedentes personales

Antecedentes personales:

- No alergias medicamentosas conocidas.
- FRCV: HTA, DL, DM2.
- Intervenciones quirúrgicas: Prótesis bilateral de rodilla.

Antecedentes familiares:

- **Hermano** fallecido de **cáncer colorrectal** a los 60 años.
- **Hermana** diagnosticada de **carcinoma seroso de ovario** a los 66 años.



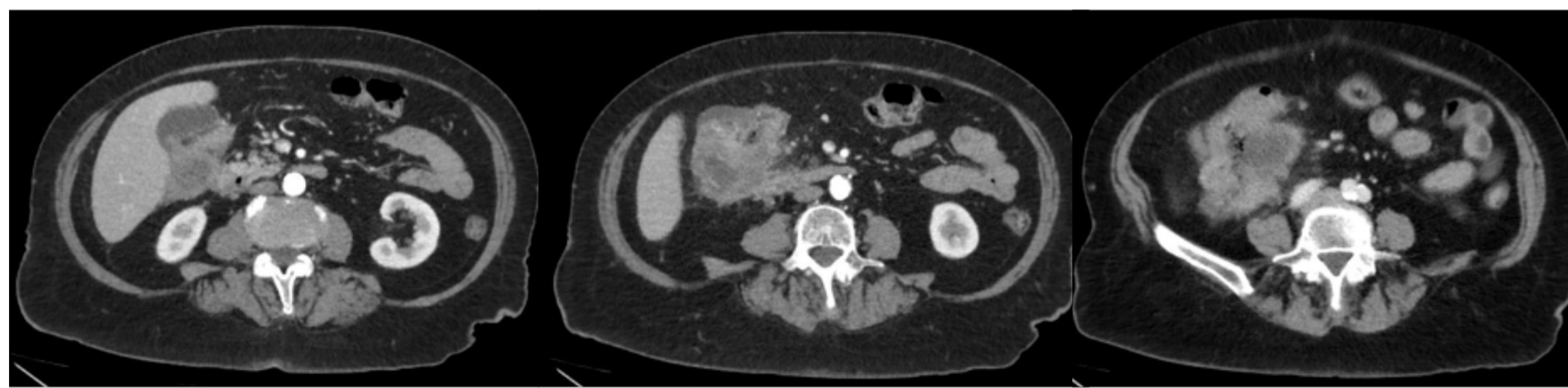
Diagnóstico

- Debut (*marzo/21*). **Sangre oculta en heces +**.
- Colonoscopia (*abril/21*). **Masa** mamelonada y friable en **ángulo hepático** del colon, impide paso de colonoscopia.
 - AP: **Carcinoma** pobremente diferenciado.
 - CKAE1/AE3 +, CK7, CK20, CDX2, sinaptofisina -.
 - **Pérdida MLH1/MSH2**.
 - KRAS, NRAS, BRAF wt. **Metilación del promotor MLH1**.
- TC TAP (*mayo/21*). **Masa necrótica en ángulo hepático del colon** de 8 cm de diámetro, con probable perforación contenida. **Adenomegalias** en raíz mesentérica derecha. **No otros datos de enfermedad a distancia**.

Evolución

1. Cirugía (*Junio/21*): Tumor en **ángulo hepático** del colon, que **infiltra** cabeza y cuerpo de **páncreas** y segmento IV **hepático**; no signos de carcinomatosis peritoneal. Se realiza **bypass ileo-cólico** con anastomosis latero-lateral mecánica ante **irresecabilidad**.
2. Diagnóstico: **carcinoma pobremente diferenciado de colon derecho localmente avanzado** potencialmente resecable con **inestabilidad de microsatélites** (dMMR).
3. Actitud:

A. Tratamiento neoadyuvante con **5 ciclos** de Pembrolizumab (la paciente presenta **RP** del 50%).



B. Cirugía (septiembre/21).

Hemicolectomía derecha y **resección ileal**, con los siguientes hallazgos AP:

- **ypT0N0**
- G0
- **Bordes quirúrgicos libres**.
- **Inflamación granulomatosa** necrotizante intra-peritumoral y pericólica

Ante la **respuesta completa patológica**, se decide no administrar tratamiento adyuvante y pasar a **seguimiento**.

Discusión

- El papel de la **inmunoterapia** en el tratamiento **neoadyuvante** del cáncer de colon **no está definido**.
- Estudio **NICHE**: fase II, 40 pacientes estadio III recibieron una dosis de **Ipilimumab** a 1mg/kg junto con dos dosis de **Nivolumab** (3mg/kg) **neoadyuvantes**.
 - **ORR: 100%** (CR: 60%) en pacientes **dMMR** y un 27% en pacientes pMMR. (1)
- Estudio **FOXTROT**, 1053 pacientes T3-4 N0-2 M0 randomizados a tratamiento perioperatorio vs. 3 ciclos de FOLFOX-Panitumumab neoadyuvante + 9 ciclos adyuvantes.
 - Población **dMMR: 7% de pCR**.
 - **Ausencia** estadísticamente significativa de **beneficio** del tratamiento neoadyuvante en **recaída a 2 años**, al contrario que la población pMMR (2).
- Estudio **KEYNOTE-177: beneficio** tanto en **supervivencia** como en **tasa de respuestas** frente a quimioterapia (3).
- En nuestra paciente también se observa un patrón de respuesta acorde a lo observado en el estudio NICHE, con **reacción histiocítica necrotizante** (1).
- En la decisión de no administrar tratamiento adyuvante se tuvieron en cuenta: **ausencia** de afectación **ganglionar** tras el tratamiento, el menor beneficio de **oxaliplatino** en pacientes **> de 70 años** y la ausencia de beneficio de tratamiento con **fluoropirimidinas** en pacientes **dMMR** sin afectación ganglionar (4). Esto es similar a lo realizado en el estudio NICHE.

Conclusiones

- El tratamiento **neoadyuvante** con **inmunoterapia** en pacientes **dMMR** presenta una **alta tasa de respuestas** y **baja toxicidad**.
- Existen **interrogantes** acerca de cómo integrar el tratamiento **adyuvante** en pacientes con **pCR** tras inmunoterapia.

Bibliografía:

1. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK, Van den Berg JG, Aalbers AG, Sikorska K, et al. Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. *Nat Med*. 2020 Apr;26(4):566–76.
2. Seligmann JF, FOXTROT Collaborative Group. FOXTROT: neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with or without panitumumab (Pan) for patients (pts) with locally advanced colon cancer (CC). *JCO*. 2020 May 20;38(15_suppl):4013–4013.
3. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207–2218. doi:10.1056/NEJMoa2017699
4. Argilés G, Tabernero J, Labianca R, Hochhauser D, Salazar R, Iveson T, et al. Localised colon cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020 Oct;31(10):1291–305.