

29

SIMPOSIO
INTERNACIONAL
INTERNATIONAL
SYMPOSIUM

TTD

16 Y 17 DE DICIEMBRE DE 2021



LIBRO ABSTRACTS

9º CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DIGESTIVOS

ADVANCES IN THE TREATMENT OF DIGESTIVE TUMOURS

Organizado por / Organized by



Acreditado por / Accredited by



Comisión de Formación Continuada de
las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

Con el aval científico de /
Under the auspices of

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica

eco | Fundación para la
Excelencia y la
Calidad de la
Oncología

cíberonc

Declarado de interés sanitario
por / Scientific and sanitary
interest accredited by





16 Y 17 DE DICIEMBRE DE 2021

LIBRO ABSTRACTS
9º CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS

Carcinoma adenoescamoso de páncreas: Revisión de un caso en nuestro centro.

Autores: Clara García Grove, Francisco José García Fernández, Carmen Bejarano Jurado, Fernando Leopoldo Tallafigo Moreno, Inmaculada Gallego Jimenez

Institución Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla

INTRODUCCIÓN

El carcinoma adenoescamoso de páncreas es una neoplasia infrecuente, diagnosticada en estadios avanzados con mal pronóstico. Su infrecuencia y la escasa evidencia para su tratamiento y manejo motiva la revisión de este caso.

DESCRIPCIÓN

Varón de 71 años con antecedente de linfoma folicular grado 3, estadio IV, FLIPI 3 diagnosticado a los 41 años y en remisión completa tras recibir 6 ciclos de R-CHOP y dos años de rituximab de mantenimiento. Además, hija fallecida por cáncer de mama a los 23 años. Dado sus antecedentes, se solicitó estudio germinal encontrándose una mutación en la región codificante de BRCA1 mediante estudio NGS. En las revisiones por el linfoma comenta dolor epigástrico intenso de un mes de duración, con exploración física normal. Se realiza TAC-body donde se objetiva una masa en cuerpo pancreático de 8.2 cm de diámetro con infiltración de tronco celiaco, arteria mesentérica superior, vena mesentérica superior y porta, así como alteración de la perfusión en segmento IV hepático indeterminada. Analítica anodina salvo Ca 19.9 en 1347 U/mL. Se realiza eco-endoscopia para diagnóstico histológico donde se observa la lesión principal, heterogénea y mal delimitada, infiltrando arteria esplénica y acompañada de conglomerados adenopáticos patológicos. El resultado anatomopatológico de la biopsia muestra áreas de adenocarcinoma pancreático convencional y otras más abundantes de morfología claramente escamosa, siendo el diagnóstico final de carcinoma adenoescamoso. Inicia tratamiento con esquema cisplatino - gemcitabina con intención paliativa y anticoagulación profiláctica. En paralelo requiere tratamiento del dolor por parte de la clínica del dolor, con colocación de bomba subcutánea de morfina. A los 10 días de recibir el ciclo 2 acude a urgencias por cuadro de disnea súbita e hipotensión arterial. Ante la sospecha de tromboembolismo pulmonar agudo, se somete a angioTAC que confirma dicha sospecha, con TEP masivo bilateral y aparición de numerosas metástasis hepáticas. El paciente fallece a las pocas horas dada la gravedad del cuadro.

DISCUSIÓN

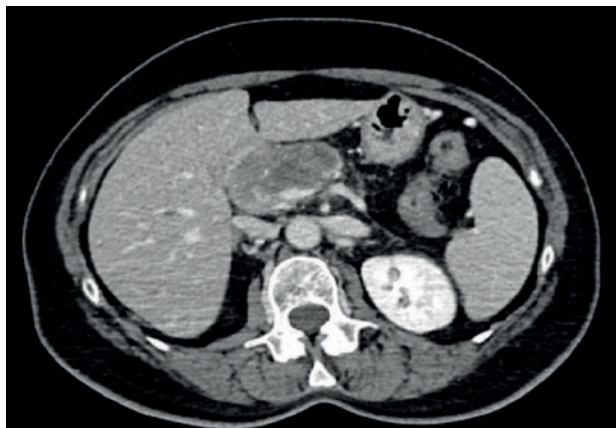
El 90% de los tumores pancreáticos son adenocarcinomas, siendo la histología adenoescamosa muy rara, entre 1%-4% de las neoplasias malignas exocrinas del páncreas según algunas series. Predomina en varones en edades superiores a 60 años, se localizan habitualmente en cabeza pancreática y no disponemos de datos radiológicos que lo diferencien de las otras variantes anatomopatológicas. El pronóstico es malo, con medianas de supervivencia en algunas series de 5.7 meses. Los mejores resultados en supervivencia se han obtenido en pacientes sometidos a resecciones completas seguidas de tratamiento adyuvante, aunque la mayoría de los pacientes no son candidatos a esta opción debido a que se diagnostican en estadios metastásicos. Además, presentan escasa respuesta a quimioterapia. Todo ello pone de manifiesto la necesidad de realizar más estudios sobre esta variante que aumenten la expectativa de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Aranha, G. V., Yong, S., & Olson, M. (1999). Adenosquamous carcinoma of the pancreas. *Int J Pancreatol*, 26(2), 85–91.
2. Madura, J. A., Jarman, B. T., & Doherty, M. G. (1999). Adenosquamous carcinoma of the pancreas. *Arch Surg*, 134(6), 599–603.
3. Youn, J. N., Ki-Nam Shim, & Min Sun Cho. (2011). Primary adenosquamous cell carcinoma of the pancreas: A case report with a review of the Korean literature. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 26(3), 348–351.
4. Youn, J. N., Ki-Nam Shim, & Min Sun Cho. (2011). Primary adenosquamous cell carcinoma of the pancreas: A case report with a review of the Korean literature. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 26(3), 348–351.

CARCINOMA ADENOESCAMOSO DE PÁNCREAS: REVISIÓN DE UN CASO EN NUESTRO CENTRO

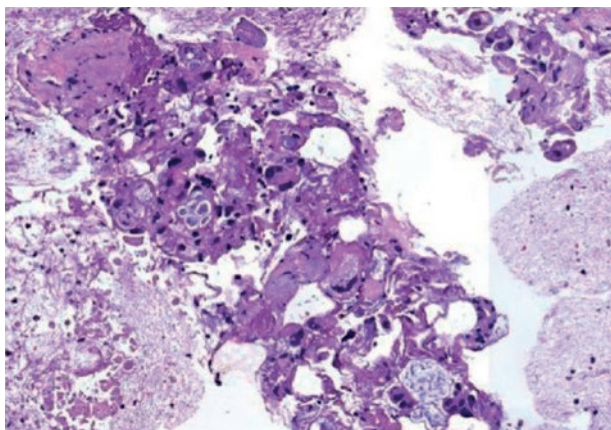
TAC al diagnóstico



Ecoendoscopia



Histología



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 2

Manejo inmuno-radioterapia en melanoma gigante de ano.

Autores: Verónica C Hernández Uribe, María Sánchez Camarasalta, Javier Montoya García, Paula Blasco Valls

Institución Oncología radioterápica. Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada

INTRODUCCIÓN

El melanoma anorrectal es un tumor poco frecuente y agresivo, generalmente es diagnosticado en estadios avanzados. En los últimos años los inhibidores de punto de control inmunitarios (ICI), han sido utilizados en primera línea para el melanoma, los cuales han revolucionado la respuesta y supervivencia en estos pacientes. En ocasiones se evidencian resistencias a estas terapias, lo que nos lleva a combinar estrategias como la radioterapia más inmunoterapia con la intención de estimular la respuesta inmune, para no agotar nuevas líneas terapéuticas. La dosis de RT y fraccionamiento pueden ser clave en la respuesta inmunoestimuladora.

DESCRIPCIÓN

Varón de 66 años, valorado en octubre 2019 por tumoración perianal de 2 meses de evolución de 10 cm excrecente y friable, se realiza una biopsia de la lesión con resultado de melanoma maligno. En estudio de extensión y locorregional se realiza un TAC y RMN pélvica se clasifica el tumor como T4aN3bM0 (BRAF, KRAS y CKIT negativo). Recibe 20 ciclos de Pembrolizumab con respuesta parcial hasta Diciembre de 2020 que presenta nuevamente exofítico de la lesión residual. Se decide radioterapia con intención inmuno-potenciadora con hipofraccionamiento de 45 Gy a pelvis (1.8 Gy/fracción) con un Boost hasta 50 Gy (2 Gy/fracción). El paciente consiguió una respuesta completa mantenida por 6 meses y continuó recibiendo Pembrolizumab, sin embargo, presentó un cierre por segunda intención con múltiples complicaciones infecciosas por lo que requirió una colostomía de descarga.

DISCUSIÓN

Los resultados de la combinación de radioterapia con inmunoterapia parecen prometedores, se necesitan más estudios para incluir esta estrategia en la práctica clínica habitual y analizar la influencia del fraccionamiento, dosis de radiación y secuenciación de tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

Brastianos HC, Nguyen P, Sahgal A, Eisenhauer EA, Baetz T, Hanna TP. Association of Innovations in Radiotherapy and Systemic Treatments With Clinical Outcomes in Patients With Melanoma Brain Metastasis From 2007 to 2016. *JAMA Netw Open*. 2020 Jul 1;3(7)e208204. doi 10.1001/jamanetworkopen.2020.8204. PMID 32663310; PMCID PMC7339137. Nguyen MT, Nguyen VM, Tran VH, Pham AV.

A case report of anorectal malignant melanoma in the transitional zone. *Int J Surg Case Rep*. 2020;75264-268. doi 10.1016/j.ijscr.2020.09.091. Epub 2020 Sep 17. PMID 32979823; PMCID PMC7519280. Nguyen MTA case report of anorectal malignant melanoma in the transitional zone. *Cancers* 2020, 12, 2178; doi10.3390/cancers12082178.

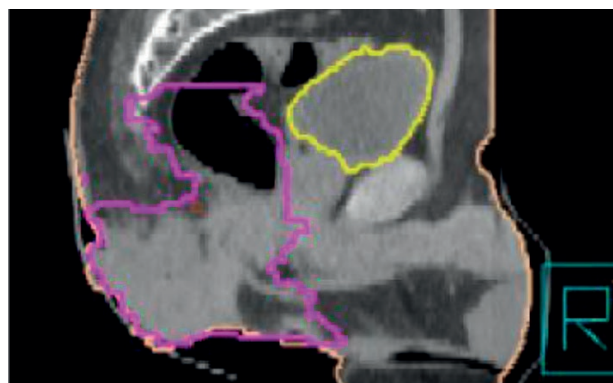
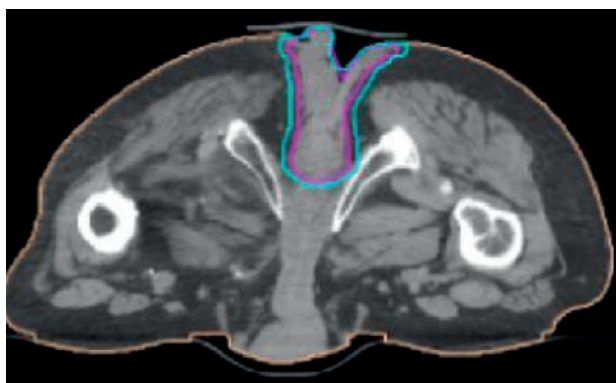
Foto del tumor previo al inicio de radioterapia.



Foto de respuesta tras finalización de radioterapia.



Imágen de planificación de radioterapia: A). Inicial. (corte transversal con Bous en piel), B)_ corte sagita de imagen k C). re-planificación del volumen residual. D). corte sagibl de imagen C_



RT/QT radical en el tratamiento de carcinoma de esófago.

Autores: Javier Montoya Garcia, Maria Sanchez Camarasalta, Veronica Hernandez Uribe, Cristina de Haro Bueno, Antonio Lazo Prados

Institución Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada

INTRODUCCIÓN

El tratamiento endoscópico y la esofagectomía en el carcinoma epidermoide de esófago son el tratamiento de elección. Sin embargo, la radioterapia con quimioterapia concomitante radical es la principal modalidad de tratamiento para los pacientes que no son candidatos a cirugía, ofreciendo un adecuado control local, sin repercutir en la calidad de vida del paciente.

DESCRIPCIÓN

Paciente de 82 años sin AP de interés, exfumador y bebedor de 3 copas de vino/día, que consulta en Digestivo por disfagia a sólidos y líquidos y pérdida de peso de 6Kg. Buen estado general, caquéctico, KPS 80%. Auscultación cardiorrespiratoria normal. Abdomen blando, depresible, no doloroso, sin masas ni megalias. *EDA (2 jun 2020): Esófago normal hasta 25cm de arcada dentaria, donde se aprecia neoformación que ocupa aproximadamente 1/4 de luz, ulcerada, que biopsiamos. Diagnóstico AP: carcinoma epidermoide pobremente diferenciado. *TC cuerpo entero (11 jun 2020): Engrosamiento mural irregular de un segmento de aproximadamente 57 mm de longitud a nivel del tercio medio esofágico, en probable relación con neoplasia ya conocida. Se observan adenopatías subcarinales, la mayor de ellas de 17mm. Resto sin hallazgos. *PET-TC (15 jul 2020): Masa hipermetabólica en el tercio medio del esófago que presenta un SUV máx de 10.64. *PET-TC (8 oct 2020): Respecto a la anterior exploración del 15 de julio, ha desaparecido la lesión esofágica. *TC torácico (21 sept 2021): No se evidencian lesiones sugerentes de afectación tumoral macroscópica, ni ganglios axilares, hiliares o mediastínicos de tamaño valorable.

Diagnóstico: Carcinoma Epidermoide de esófago medio cT3N1M0.

Evolución: Se decide en Comité Multidisciplinar RT/QT neoadyuvante y reevaluación para cirugía según respuesta. Se programa RT (41.40Gy a 1.8Gy/fx) y QT neoadyuvante según esquema CROSS que inicia el 27 jul 2020. No presenta efectos adversos ni toxicidad durante el tratamiento, con excelente tolerancia, mejorando de forma progresiva la disfagia. Se evaluó la posibilidad de cirugía en sesión clínica, desestimándose dada la edad del paciente. Se completa tratamiento de RT con intención radical subiendo dosis a 50.40Gy. Finaliza el 4 sept 2020, sin efectos adversos, ganancia de peso y mejoría de disfagia hasta recuperación completa. Actualmente, se encuentra asintomático, con un intervalo libre de enfermedad de 13 meses.

DISCUSIÓN

El tratamiento del carcinoma de esófago medio localmente avanzado se basa en el esquema CROSS con cirugía de rescate. En casos seleccionados en los que se desestima la intervención por comorbilidad o edad avanzada del paciente, como el que nos ocupa, se puede optar por completar tratamiento con intención radical subiendo la dosis de radioterapia, con excelentes resultados.

BIBLIOGRAFÍA

*Hulshof MCCM, Geijssen ED, Rozema T, Oppedijk V, Buijsen J, Neelis KJ, Nuyttens JJME, van der Sangen MJC, Jeene PM, Reinders JG, van Berge Henegouwen MI, Thano A, van Hooft JE, van Laarhoven HWM, van der Gaast A. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). *J Clin Oncol*. 2021 Sep 1;39(25):2816-2824.

*Wu AJ, Bosch WR, Chang DT, Hong TS, Jabbour SK, Kleinberg LR, Mamon HJ, Thomas CR Jr, Goodman KA. Expert Consensus Contouring Guidelines for Intensity Modulated Radiation Therapy in Esophageal and Gastroesophageal Junction Cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2015 Jul 15;92(4):911-20.

*Toxopeus E, van der Schaaf M, van Lanschot J, Lagergren J, Lagergren P, van der Gaast A, Wijnhoven B. Outcome of Patients Treated Within and Outside a Randomized Clinical Trial on Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: Extrapolation of a Randomized Clinical Trial (CROSS). *Ann Surg Oncol*. 2018 Aug;25(8):2441-2448.

*Li J, Jia Y, Cheng Y, Wang J. Chemoradiotherapy vs radiotherapy for nonoperative early stage esophageal cancer: A seer data analysis. *Cancer Med*. 2020 Jul;9(14):5025-5034.



Tratamiento dirigido a las metástasis en cáncer de recto. Alternativa a cirugía con SBRT.

Autores: María Sánchez Camarasalta, Verónica Hernández Uribe, Javier Montoya García, Antonio Lazo Prados

Institución Hospital Universitario Clínico San Cecilio

INTRODUCCIÓN

El 25% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan enfermedad metastásica al diagnóstico, siendo, en este contexto, la quimioterapia el tratamiento indicado. Con frecuencia se tratan de tumores oligometastásicos (1-5 lesiones), localizadas principalmente en hígado y pulmón. En pacientes oligometastásicos el tratamiento quirúrgico de las lesiones ha demostrado un aumento en la supervivencia global. En los pacientes no candidatos a cirugía, el tratamiento con SBRT puede ser una alternativa eficaz.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 55 años, diagnosticada en Diciembre de 2018 de adenocarcinoma de recto alto cT3N2M1 (metástasis en vagina y pulmón). Se inicia tratamiento con FOLFOX-Bevacizumab (6 ciclos). Tras finalizar, se reestadia la enfermedad como cT2N0M0, sin identificar las lesiones metastásicas. Se decide realizar tratamiento con radioterapia, consistente en 50,4Gy sobre recto, 45Gy mesorrecto y cadenas ganglionares y sobreimpresión de 10,8Gy sobre vagina, finaliza en junio de 2019. Posteriormente se realiza resección anterior baja, con respuesta patológica completa (ypT0pN0). Recibe FOLFOX adyuvante. En Septiembre de 2020 recidiva de metástasis pulmonar, se plantea tratamiento con SBRT, debido a que el uso de los quirófanos está limitado por la pandemia COVID. Exploración física ECOG0 Pruebas complementarias *RM al diagnóstico: Tumoración de 5cm que se localiza a 13-14cm del margen anal, con adenopatías perirrectales patológicas. En vagina se observa lesión de 16mm que sugiere extensión tumoral. Estadio T3aN2M1 *TC al diagnóstico: Nódulo pulmonar en lóbulo medio. *TC y RM tras finalizar quimioterapia: reestadiaje tumoral T3bN0M0. *TC T-A-P de control: Nódulo pulmonar en lóbulo superior derecho de 16x14x16 mm.

Diagnóstico: Adenocarcinoma de recto T3aN2M1 , con estadiaje tras QT, RT y cirugía T0N0M0. Progresión posterior estadio T0N0M1.

Tratamiento y evolución: Se decide tratamiento de la lesión pulmonar con SBRT, con una dosis total de 50Gy a 10Gy por fracción en días alternos. Recibió tratamiento entre el 19 y el 30 de noviembre de 2020. Durante y tras finalización del tratamiento la paciente no presenta toxicidad según los criterios RTOG. En controles radiológicos posteriores (6 meses tras SBRT) se observa una discreta disminución de la lesión pulmonar (10mm), así como datos de neumonitis postradiación en LSD y LM. En el momento actual, se mantiene la enfermedad estable por pruebas radiológicas tras 10 meses de la realización de la SBRT.

DISCUSIÓN

El tratamiento con SBRT de las metástasis pulmonares en pacientes con cáncer colorrectal oligometastático ha registrado un control local entre 62-92% en el primer año tras el tratamiento, 53-92% tras dos años, con una supervivencia libre de progresión entre 9 y 14 meses. En relación a la toxicidad secundaria a SBRT se ha registrado toxicidad grado 3 en menos del 10% de los pacientes, siendo rara la toxicidad grado 4. Estos resultados se han obtenido de estudios retrospectivos, siendo necesario seguir investigando en esta línea y aportar evidencia con estudios prospectivos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wild A., Yamada Y. *Treatment options in oligometastatic disease: stereotatic body radiation therapy- Focus on colorectal cancer. Visc Med.* 2017;33:54-61.
2. Kobiela J., Spsychalski P., Marvaso G., et al. *Ablative stereotactic radiotherapy for oligometastatic colorectal cancer: Systematic review. Clinical Reviews in Oncology/Hematology.* 2018;129:91-101.
3. Jingu K., Matsushita H., Yamamoto T., et al. *Stereotactic Radiotherapy for pulmonary oligometastases from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. Technol Cancer Res Treat.* 2018;17.
4. Gil-Raga M., Meri-Abad M., Safont MJ., et al. *Long term control stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic colorectal cancer: a single center study. Chin Clin Oncolo.* 2020;9(2):13.

Imagen 1. TC toracoabdominopélvico de control (Septiembre 2020): Nódulo pulmonar en lóbulo superior derecho de 16x14x16 mm de diámetro en relación a metástasis pulmonar.

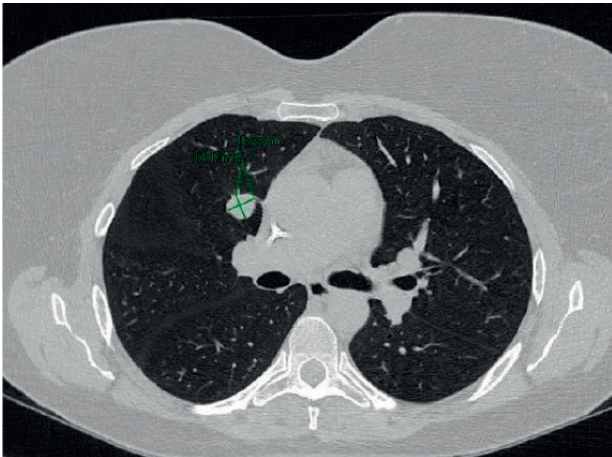


Imagen 2. TC de simulación: línea azul PTV 50Gy sobre lesión pulmonar.

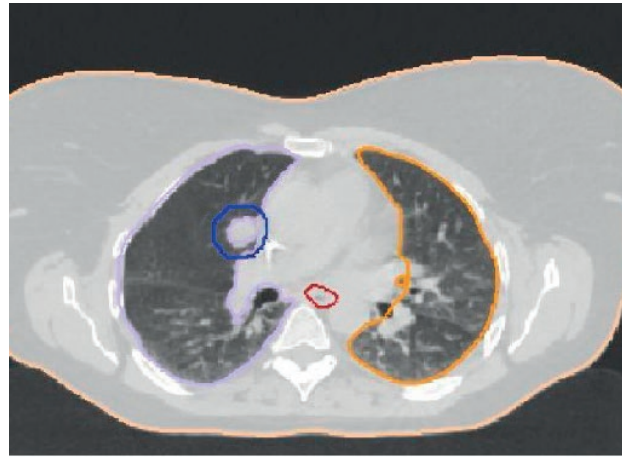
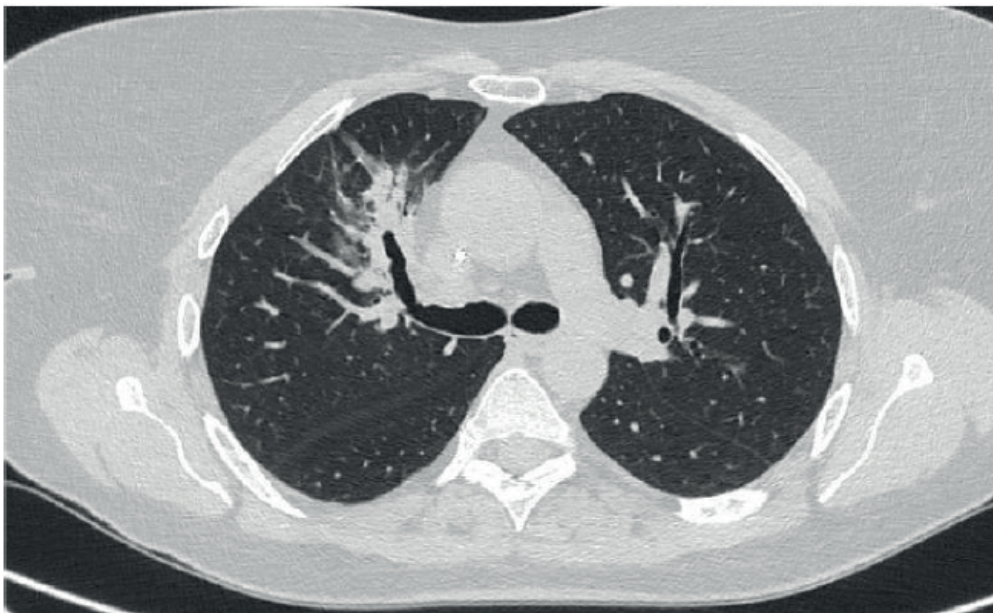


Imagen 3. TC toracoabdominopélvico de control (Agosto 2021): Modificaciones postratamiento en hilio pulmonar derecho sin cambios respecto a estudio previo de fecha 26/04/2021. No existen alteraciones sugerentes de progresión tumoral.



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 5

Schwannoma gástrico. A propósito de un caso.

Autores: Elisa Mañas Mora, Alberto Rafael Sevillano Tripero, Óscar Valle Carcel, Eva Isabel Morcillo Calero, Gema María Saavedra García

Institución Hospital Universitario Clínico San Cecilio de Granada

INTRODUCCIÓN

Los schwannomas del tracto gastrointestinal son poco frecuentes, mayoritariamente benignos y se incluyen dentro de la clasificación de tumores mesenquimatosos (2–8%). Se originan en la pared muscular a partir de las vainas periféricas de los nervios de los plexos de Meissner y Auerbach, siendo el estómago su localización más frecuente. Aparecen en torno a la cuarta y sexta década de la vida. Dichos tumores pueden alcanzar grandes dimensiones, suelen ser de superficie lisa y bien encapsulada. Pueden llegar a malignizar entre un 0-15%. Desde el punto de vista clínico, pueden cursar de forma asintomática, como epigastralgias o como formas complicadas (hemorragia digestiva alta o ulceración).

DESCRIPCIÓN

Antecedentes personales: la paciente padecía de fibrilación auricular, hipotiroidismo, hipertensión arterial y dislipemia. Correctamente tratadas.

Enfermedad actual: Mujer de 77 años que acude a Urgencias por crisis de dolor abdominal irruptivo que se irradia hacia la espalda de varios meses de evolución. No alteraciones del tránsito intestinal. No náuseas ni vómitos. No otra clínica acompañante. Se realiza una ecografía abdominal que evidencia presencia de masa a nivel gástrico. Posteriormente se realiza TC de abdomen que evidencia que depende de capa muscular.

Exploración física: Destaca la presencia de un abdomen blando, depresible y levemente doloroso a la palpación superficial. No se palpan masas ni megalias. No signos de irritación peritoneal. Murphy y Blumberg negativo. Resto de exploración anodina.

Pruebas complementarias: - Analítica de sangre sin alteraciones. - Ecografía y TC abdominal: se observa tumoración sólida en íntima relación con la curvatura menor gástrica sobre la cual impronta, de localización extraluminal, de 5 cm de diámetro mayor. Adenopatía mediastínica paraesofágica derecha de 13 mm. - Anatomía patológica: marcadores inmunohistoquímica que confirman el diagnóstico de schwannoma: S-100, NESTINA y SOX10: positivos. GFAP: positivo. C-KIT, CD34, DOG1, STAT6, DESMINA, actina muscular genérica, actina de músculo liso, caldesmón y beta-catenina: negativos.

Diagnóstico diferencial: el diagnóstico diferencial más importante por frecuencia es con los GIST, particularmente con aquellos con diferenciación nerviosa incompleta (CD117+//S-100 negativos, más frecuentes en intestino delgado) y con los leiomiomas (desmina+/- S-100 negativos).

Tratamiento: El tratamiento del schwannoma gástrico es principalmente quirúrgico. Se realizó resección completa del tumor mediante gastrectomía parcial laparoscópica con anastomosis gastroyeyunal mecánica L-L y reconstrucción en Y de Roux junto a colecistectomía laparoscópica de forma programada.

DISCUSIÓN

Los schwannomas son tumores de crecimiento lento que se originan en la vaina de Schwann que recubre las fibras nerviosas(1). Estos tumores ocurren con mayor frecuencia entre la cuarta y sexta década de la vida y se han reportado más frecuentemente en mujeres(2), como nuestro caso. La localización más común de estos tumores en el tubo digestivo es el estómago (60-70% de los casos), seguido de colon y recto(3). Generalmente son asintomáticos y descubiertos de manera incidental en una laparotomía o mediante estudios de imagen realizados para otras indicaciones. Sin embargo, en otras ocasiones y como presentamos en este trabajo, puede presentarse con dolor abdominal, malestar o sangrado gastrointestinal(4). El diagnóstico definitivo de los schwannomas gástricos se basa en el estudio histológico e inmunohistoquímico. Como ocurre en la muestra analizada de nuestra paciente y la cual permitió su diagnóstico, estos tumores expresan positividad difusa para la proteína S-100 y generalmente para proteína glial ácida (GFAP). Usualmente son negativos para CD34. Los marcadores musculares en algunos resultan ser positivos para vimentina y nestina, pero no para actina o desmina. Todos son negativos para la proteína KIT (CD117), situación que los hace distinguibles de los GIST(3,5). En nuestro caso se realizó el tratamiento de elección para estos tumores y la paciente se sometió a una resección quirúrgica completa, siendo el pronóstico sumamente favorable con prácticamente ausencia de recurrencias(6). Están descritas una pequeña proporción de schwannomas considerados como malignos y con potencial para metastatizar, siendo igualmente en estos tumores el tratamiento de elección el quirúrgico. Nuevas estrategias basadas en el uso de imatinib en schwannomas vestibulares están siendo exploradas con resultados prometedores, pero aun no existen datos suficientes para su uso en schwannomas gástricos(7).

BIBLIOGRAFÍA

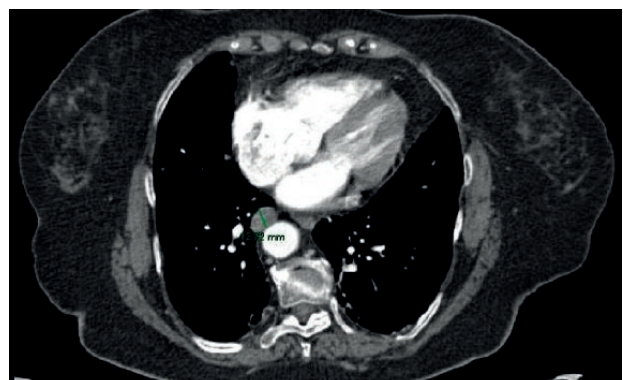
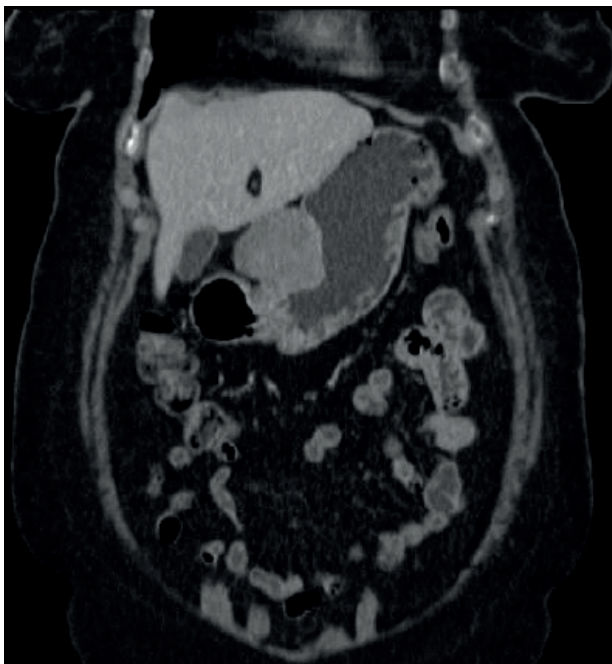
1. Bees NR, Ng CS, Dicks-Mireaux C, Kiely EM. Case report. Gastric malignant schwannoma in a child, 70 (Br J Radiol, 1997), pp. 952-5.
2. Hou YY, Tan YS, Xu JF, Wang XN, Lu SH, Ji Y, Wang J & Zhu XZ. Schwannoma of the gastrointestinal tract: a clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural study of 33 cases. 48 (Histopathology 2006), pp. 536-45.
3. Prevot S, Bienvenu L, Vaillant JC, de Saint-Maur PP. Benign Schwannoma of the digestive tract. A clinicopathologic and immunohistochemical study of five cases, including a case of esophageal tumor, 23 (Am J Surg Pathol 1999), pp. 431-6.

4.Khan AA, Schizas AM.P, Cresswell AB, Khan MK, Khawaja HT. Digestive trac schwannoma. 23 (Dig Surg 2006), pp. 265-9.

5.Miettinen M, Virolainen P, Sarlomo-Rikala M. Gastrointestinal stromal tumors: value of CD34 antigen in their identification and separation from true leiomyomas and schwannomas. 19 (Am J Surg Pathol 1995), pp. 207-16.

6.Snyder RA, Harris E, Hansen EN, Merchant NB, Parikh AA. Gastric schwannoma. 74 (Am Surg 2008), pp. 753-6.

7.Altuna X, Lopez JP, Yu MA, Arandazi MJ, Harris JP, Wang-Rodriguez J, An Y, Dobrow R, Doherty JK, Ongkeko WM. Potential role of Imatinib Mesylate (Gleevec®, STI-571) in the treatment of vestibular schwannoma. Otol Neurotol. 2011;32(1):163–170.



Largo respondedor a tratamiento con inmunoterapia en cáncer colorrectal, a propósito de un caso.

Autores: Javier Torres Jiménez, Jorge Esteban Villarrubia, Javier Pozas Pérez, María Victoria San Román Gil, Reyes Ferreiro Monteagudo

Institución Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de un varón, 79 años, con síndrome de Lynch y adenocarcinoma de colon estadio IV (afectación retroperitoneal y suprarrenal) tratado con nivolumab y con respuesta parcial mantenida después de dos años de tratamiento.

DESCRIPCIÓN

Varón, 79 años, con antecedente de adenocarcinoma de próstata Gleason 7 (4 + 3) tratado con radioterapia externa en 2003 y posterior recaída bioquímica en 2018 tratada con braquiterapia, diagnosticado en noviembre de 2014 de adenocarcinoma con células en anillo de sello a nivel cecal y segundo adenocarcinoma sincrónico con células en anillo de sello en colon descendente, tratado con colectomía total, anastomosis ileorrectal y linfadenectomía, estadio pT4aN2 y estadio pT3N0, respectivamente. El estudio molecular fue KRAS y NRAS no mutado MMR pérdida de expresión de MSH6, resto conservado. Recibió capecitabina como adyuvancia desde febrero hasta julio de 2015. Posteriormente, se diagnosticó de síndrome de Lynch por mutación en MSH6 en línea germinal. En mayo de 2018 presentó recaída metastásica peritoneal y suprarrenal derecha. El antecedente de otra neoplasia era criterio de exclusión en ensayo clínico e inició tratamiento de primera línea con FOLFOX-cetuximab. Recibió 10 ciclos y presentó progresión peritoneal y suprarrenal en noviembre 2018. Se inició tratamiento de segunda línea con FOLFIRI-bevacizumab y recibió cinco ciclos hasta marzo 2019, al objetivarse progresión tumoral adrenal y retroperitoneal, con afectación del hilio renal condicionando atrofia renal e infarto renal. En abril 2019 comenzó tratamiento con TAS-102, presentado progresión peritoneal en primera reevaluación. Inició cuarta línea con nivolumab 240 mg cada 15 días en agosto 2019. Presentó mejoría clínica pero en primera reevaluación en noviembre 2019 se objetivó crecimiento de masa retroperitoneal. Con la sospecha de pseudoprogresión, se continuó tratamiento y presentó respuesta parcial en reevaluación precoz. Siguió tratamiento hasta septiembre 2021, recibiendo 50 ciclos de nivolumab sin toxicidades destacables con respuesta parcial mantenida en reevaluaciones periódicas. Aunque fue informado de la posibilidad de suspender inmunoterapia, se decidió el seguimiento de nivolumab.

DISCUSIÓN

El antecedente de otra neoplasia fue criterio de exclusión para los diferentes ensayos clínicos que ofrecían la posibilidad de tratamiento con inmunoterapia. En el momento del diagnóstico de la recaída metastásica (mayo 2018) no era posible el inicio de tratamiento de primera línea con inmunoterapia, ya que aún no se conocían los resultados del KEYNOTE 177 (diciembre 2020). En el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites, la inmunoterapia ha demostrado su eficacia como tratamiento en líneas sucesivas, tal y como demostraron KEYNOTE-164 o CHECKMATE-142. En nuestro caso, a la progresión a la tercera línea, únicamente estaban disponibles los resultados de CHECKMATE-142. Se solicitó el uso compasivo de nivolumab-ipilimumab pero únicamente se autorizó nivolumab por la edad del paciente. Una cuestión candente en los pacientes tratados con inmunoterapia y respuesta completa parcial o mantenida tras dos años de tratamiento es la posibilidad de suspensión del tratamiento. En todos los casos se recomienda informar al paciente de las opciones posibles, así como sus beneficios y riesgos. En nuestro caso, se decidió la continuación de nivolumab ante la presencia de masa retroperitoneal, que generó infarto renal derecho, y la buena tolerancia al tratamiento, sin aparición de toxicidades relevantes.

BIBLIOGRAFÍA

Pembrolizumab in Microsatellite-Instability—High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.

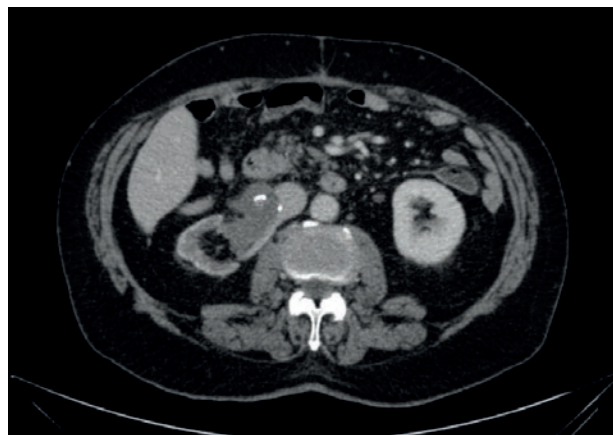
Nivolumab in patients with metastatic DNA mismatch repair-deficient or microsatellite instability-high colorectal cancer (CheckMate 142): an open-label, multicentre, phase 2 study. Lancet Oncol. 2017 Sept;18(9):1182-1191

Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164 J Clin Oncol . 2020 Jan 1;38(1):11-19.

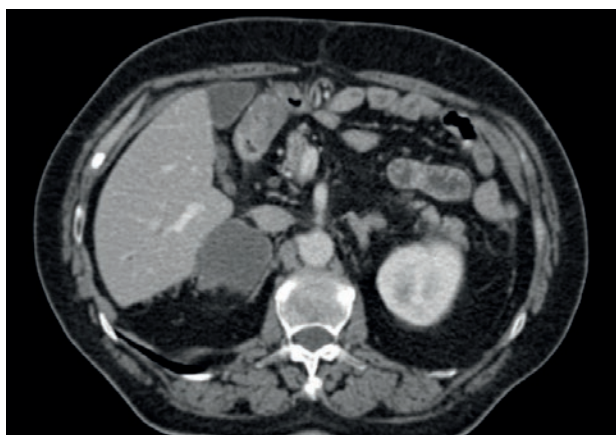
MAYO 2018



JUNIO 2019



OCTUBRE 2019



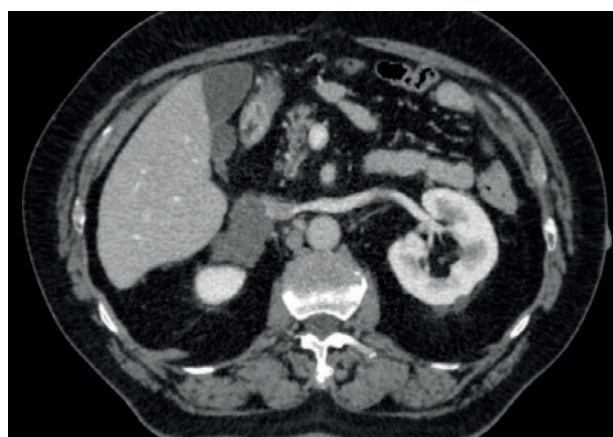
NOVIEMBRE 2019



SEPTIEMBRE 2020



AGOSTO 2021



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 7

Cáncer de páncreas irresecable metastásico. La importancia del comité multidisciplinar y de las evaluaciones seriadas en este contexto.

Autores: Lidia Carnerero Córdoba, Mirian Esther, Pérez García, Eva, Morcillo Calero, Beatriz, González Astorga

Institución Hospital Universitario San Cecilio de Granada

INTRODUCCIÓN

La resección quirúrgica es el único tratamiento potencialmente curativo en el cáncer de páncreas. Sin embargo, solo el 15-20% de los pacientes presenta una enfermedad potencialmente resecable al diagnóstico. En los pacientes con enfermedad localmente avanzada, con invasión de estructuras adyacentes, las opciones terapéuticas incluyen radioterapia, quimioterapia o la combinación de ambas modalidades de tratamiento sin existir un acuerdo sobre la mejor estrategia terapéutica en estos casos. El caso de nuestra paciente muestra la importancia del comité multidisciplinar en la valoración de la resecabilidad quirúrgica en el cáncer de páncreas.

DESCRIPCIÓN

Anamnesis: Mujer de 75 años sin comorbilidades de gravedad. Consulta por mal control de diabetes y síndrome constitucional.

Exploración física: Caquética, aceptable estado general. Abdomen: molestias a la palpación de epigastrio sin palpación de masa.

Pruebas complementarias: - TAC (noviembre 2019): masa pancreática heterogénea con dudosa infiltración de fundus gástrico. LOE suprarrenal izquierda, sospechosa de metástasis. - Ecoendoscopia con toma de biopsia de masa pancreática.

Diagnóstico final: Adenocarcinoma de páncreas estadio IV (metástasis suprarrenal y probable infiltración gástrica)

Tratamiento y evolución: Diciembre-2019 inicia gemcitabina en monoterapia como primera línea de quimioterapia paliativa. Re-evaluación con TAC a los 3, 6 y 9 meses: enfermedad estable pancreática. Se plantean dudas acerca de la lesión suprarrenal izquierda, catalogándola en ese momento de adenoma. Se redefine estadiaje y se considera un cáncer de páncreas localmente avanzado. Se presenta en comité y se decide tratamiento local por parte Oncología Radioterápica. Recibe radioterapia externa (50-54 Gy, 2 Gy/fracción) sobre lesión pancreática. TAC tras fin de radioterapia: disminución de lesión pancreática y estabilidad de lesión suprarrenal izquierda. Se presenta en comité y se decide cirugía. Intervenido en marzo-2021 mediante pancreatectomía, gastrectomía parcial y esplenectomía. Resultado anatómo-patológico: adenocarcinoma ductal infiltrante de páncreas ypT1cypN0 (0/11), margen de resección afecto (cirugía R1). Se inicia seguimiento. Julio-2021, en TAC de seguimiento: tromboembolismo pulmonar agudo y derrame pleural derecho sin signos de recidiva local. Agosto-2021 la paciente presenta importante deterioro clínico, se realiza TAC que informa de aumento del derrame pleural, e ingresa en Medicina Interna, produciéndose el óbito pocos días después del ingreso.

DISCUSIÓN

En el caso de nuestra paciente ante la sospecha de enfermedad extrapancreática inicial, se decidió comenzar con una primera línea de quimioterapia paliativa, el régimen elegido fue la gemcitabina en monoterapia dada la edad y la fragilidad de la paciente, este esquema aporta beneficio clínico y aumento de supervivencia (tasa de supervivencia a 12 meses del 18%)¹, además de ser un esquema bien tolerado. Tras evaluaciones seriadas se observó respuesta a nivel local de la neoplasia pancreática sin modificarse la metástasis adrenal izquierda, por lo que se redefine la situación diagnóstica inicial y se considera un adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado. Ante esta nueva situación clínica, se decide consolidar la respuesta obtenida con tratamiento local mediante radioterapia externa, con el objetivo de prolongar la supervivencia, aunque los datos publicados del ensayo LAP07 no apoyen este abordaje², existen estudios retrospectivos que muestran una mayor tasa de resección tras tratamiento radioterápico. Dada la buena respuesta a la radioterapia se decidió cirugía, ya que la posibilidad de resección quirúrgica en el cáncer de páncreas modifica de forma significativa el pronóstico³. A pesar del éxito de la cirugía, diagnóstico anatomopatológico final de adenocarcinoma ductal infiltrante de páncreas ypT1cypN0, la paciente fallece tras 20 meses de supervivencia desde el diagnóstico.

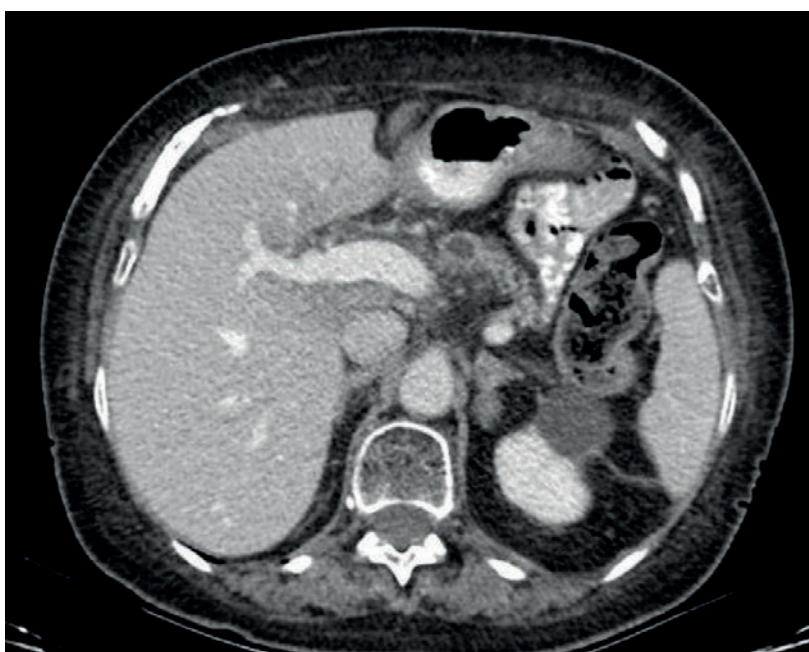
BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Burris HA, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol.* 1997;15(6):2403.
- ² Hammel P, et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2016;315(17):1844.
- ³ Benassai G, et al. Survival after pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the head of the pancreas. *Chir Ital.* 2000;52(3):263.

TAC inicial Noviembre-2019



TAC tras tratamiento de radioterapia en Febrero-2021



Dermatomiositis en paciente con antecedente de cáncer gástrico.

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

Institución Hospital Universitario Clínico San Cecilio. Granada.

INTRODUCCIÓN

Los síndromes paraneoplásicos se asocian a tumores con alta actividad biológica y condicionan deterioro funcional y discapacidad. La dermatomiositis se asocia a cáncer, por tanto obliga al estudio de neoplasias ocultas.

DESCRIPCIÓN

Mujer 70 años. Intervenida en 2017 de adenocarcinoma gástrico con células en anillo de sello G3, pT1bN0M0. Seis meses después de la cirugía aparecen lesiones eritematosas en el dorso de las articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas. Dos años después comienza con cuadro clínico de 3 meses de evolución: pérdida de 7 kilogramos, hiporexia y saciedad precoz, disnea de moderados esfuerzos, astenia y debilidad muscular generalizada. Asociado a la eritrodermia generalizada (de predominio en cara asociada a pápulas de Gottron) presenta prurito intenso. Ingresa para descartar probable dermatomiositis.

Exploración: a nivel cutáneo pápulas eritematosas en dorso de articulaciones interfalángicas y metacarpofalángicas. Lesiones dactilares distales sospechosas de calcinosis. Resto sin hallazgos patológicos.

Electromiograma: miopatía inflamatoria, con afectación preferente de musculatura de cinturas escapulares y paraespinal.

TAC: masa heterogénea en la grasa adyacente al segmento III hepático, adenopatías retroperitoneales y metástasis hepáticas.

Biopsia hepática: metástasis de adenocarcinoma de probable origen gástrico.

Diagnóstico: dermatomiositis paraneoplásica secundaria a cáncer gástrico metastásico. Inicia quimioterapia con Capecitabina, Oxaliplatino y Trastuzumab (Her2 positivo). Buena tolerancia salvo por empeoramiento inicialmente de las lesiones cutánea y conjuntivitis, por lo que se decide cambio de Capecitabina por 5-Fluorouracilo para disminuir la toxicidad dérmica. Requiere ingreso en dos ocasiones para administración intravenosa de metilprednisolona e inmunoglobulinas. Posteriormente presenta importante beneficio clínico con quimioterapia. Tras 6 ciclos, progresión tumoral a nivel hepático: inicia Paclitaxel semanal, con mejoría de nuevo de la dermatomiositis. Al cuarto ciclo deterioro clínico importante: progresión tumoral severa. Tratamiento sintomático exclusivo por fragilidad y fracaso hepático.

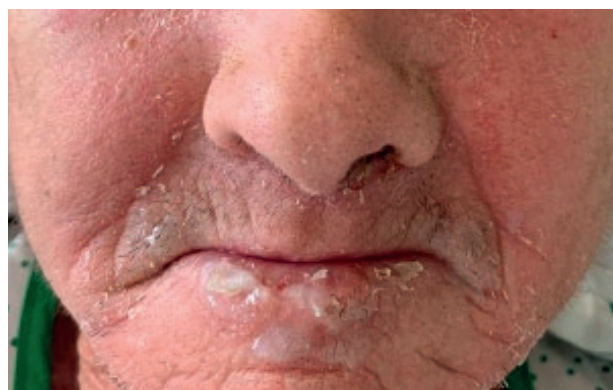
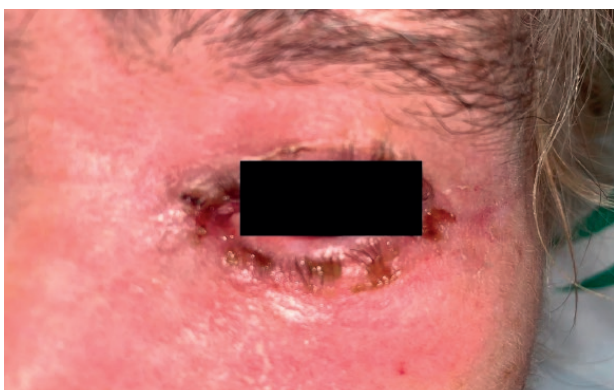
DISCUSIÓN

Entre un 15% y 30% de las dermatomiositis y polimiositis tienen un comportamiento paraneoplásico. La afectación inflamatoria del músculo y la piel parece originarse a partir de una reacción inmunológica cruzada entre antígenos del tejido tumoral (frente a los que se inicia la respuesta inmunitaria) y del músculo. En ocasiones, el síndrome paraneoplásico aparece meses o años antes del diagnóstico de la neoplasia. No existen marcadores específicos que permitan detectar una etiología paraneoplásica de la dermatomiositis, lo que dificulta poder realizar un diagnóstico precoz. La presencia de un tumor parece no afectar a la severidad de la dermatomiositis; sin embargo, podrían responder peor al tratamiento y tienen peor tasa de supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lu X, et al. *Factors predicting malignancy in patients with polymyositis and dermatomyositis: a systematic review and meta-analysis.* PLoS One. 2014 Apr 8;9(4):e94128.
2. Yang Z, et al. *Polymyositis/dermatomyositis and malignancy risk: a metaanalysis study.* J Rheumatol. 2015 Feb;42(2):282-91.
3. András C, et al. *Dermatomyositis and polymyositis associated with malignancy: a 21-year retrospective study.* J Rheumatol. 2008;35(3):438.

IMÁGENES



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 9

Tratamiento neoadyuvante con respuesta completa a inmunoterapia en cáncer de colon localmente avanzado dMMR.

Autores: Jorge Esteban Villarrubia, Javier Torres Jiménez, Inmaculada Orejana Martín, María Victoria San Roman Gil, Íñigo Martínez Delfrade

Institución Hospital Universitario Ramón y Cajal

INTRODUCCIÓN

Este caso presenta una respuesta completa patológica en un tratamiento neoadyuvante con Pembrolizumab en una paciente con MSI-H y el impacto en la toma de decisiones sobre el tratamiento adyuvante.

DESCRIPCIÓN

Se trata de una paciente de 76 años sin antecedentes personales relevantes y con antecedentes familiares de un hermano y una hermana con una neoplasia de colon y ovario, respectivamente. Inicia estudio por sangre oculta en heces positiva durante el cribado poblacional. Se realiza una colonoscopia observándose una neoplasia estenosante en ángulo hepático. En la biopsia se objetiva un carcinoma pobremente diferenciado, negativo para los marcadores inmunohistoquímicos habituales y con pérdida de proteínas MLH1 y MSH2. Se realiza también una secuenciación del gen RAS y BRAF, que es negativa (wild-type). Se completa estudio con una TC que muestra una masa necrótica en colon derecho de unos 8cm, con perforación contenida y ausencia de metástasis. Es intervenida en junio de 2021. En la cirugía se objetiva la tumoración conocida en ángulo hepático que infiltra páncreas y segmento VI hepático, sin diseminación a otros niveles. Se realiza un bypass ileo-cólico con anastomosis latero-lateral. Se valora el caso en comité multidisciplinar, y se remite a Oncología Médica. En consulta, la paciente refiere desánimo y pérdida de peso, con buen tránsito intestinal y tolerancia oral. La exploración física es normal, ECOG 1. Diagnosticada de carcinoma pobremente diferenciado de colon localmente avanzado potencialmente resecable con inestabilidad de microsatélites (dMMR), se inicia tratamiento neoadyuvante con Pembrolizumab. Recibe 5 ciclos con excelente tolerancia. En el TC de reevaluación se objetiva reducción >50% del tumor. La paciente es intervenida en septiembre de 2021 mediante una hemicolectomía derecha con resección ileal. En la anatomía patológica se informa de un tumor de 2,5x1cm, con ausencia de tejido tumoral viable, estroma fibroinflamatorio, gran reacción granulomatosa necrotizante, bordes quirúrgicos libres y 58 ganglios aislados (estadio ypT0ypN0). Ante la respuesta patológica completa, se decide no administrar tratamiento adyuvante e iniciar seguimiento.

DISCUSIÓN

El papel de la inmunoterapia en el tratamiento neoadyuvante del cáncer de colon no está definido. En el estudio NICHE, se objetiva un 100% de respuesta (60% completa) en pacientes dMMR y un 27% en pacientes con estabilidad de microsatélites (pMMR). En esta fase II los pacientes recibían una dosis de Ipilimumab a 1mg/kg junto con dos dosis de Nivolumab (3mg/kg) (1). Estos datos comparan favorablemente respecto al estudio FOxTROT, con FOLFOX-Panitumumab. En la población dMMR en este estudio se objetivó un 7% de respuestas patológicas mayores y una ausencia estadísticamente significativa de beneficio del tratamiento neoadyuvante en recaída a 2 años, beneficio que sí se obtuvo en la población pMMR (2). En el estudio KEYNOTE-177 también se objetiva un beneficio tanto en supervivencia como en tasa de respuestas frente a quimioterapia. 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 una serie de factores como la 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 (3). Esto es similar a lo realizado en el estudio NICHE.

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;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;38(15_suppl):4013-4013.
3. 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;31(10):1291-305.

En las imágenes 1, 2 y 3 se observa el tumor a nivel de ángulo hepático del colon, en contacto con hígado y cabeza de páncreas, así como su extensión caudal.

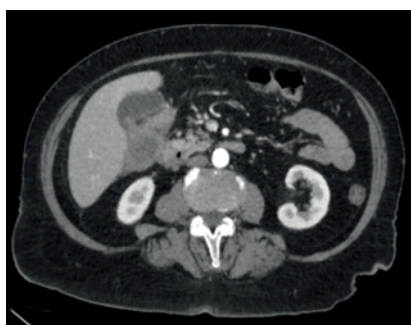


Imagen 1

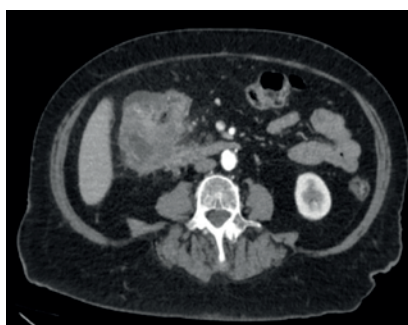


Imagen 2

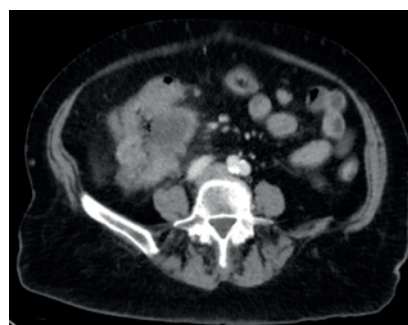


Imagen 3

En las imágenes 4, 5 y 6 se observa la importante reducción del tamaño tumoral tras el tratamiento neoadyuvante, en el TC de reevaluación previo al inicio de la cirugía.

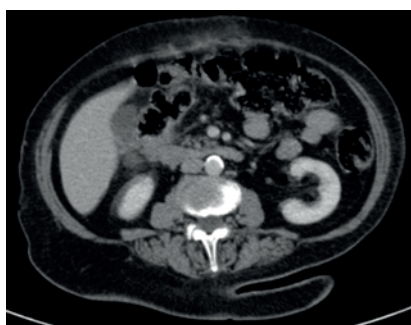


Imagen 4

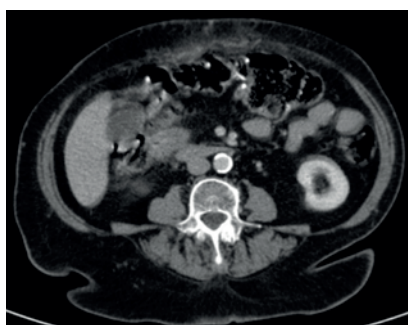


Imagen 5

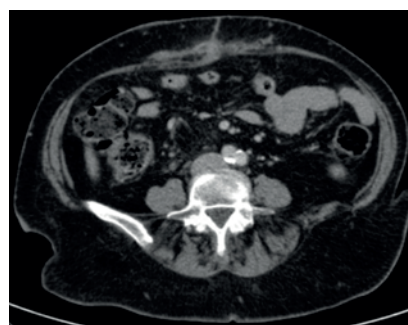


Imagen 6

A propósito de un caso: Compresión Medular como debut de un tumor neuroendocrino pancreático metastásico.

Autores: Alberto Rafael Sevillano Tripero, Miriam Esther Perez García, Elisa Mañas Mora, Oscar Valle Cárcel, Gema Duran Ogalla

Institución Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada.

INTRODUCCIÓN

La incidencia de las Neoplasias Neuroendocrinas se ha multiplicado por 6.4 en las últimas cuatro décadas siendo las originadas en el tracto digestivo las más frecuentes (3.56 casos/100.000 habitantes/año). Los tumores neuroendocrinos de páncreas son neoplasias poco frecuentes (<3% de los tumores pancreáticos) que, incluso en estadios avanzados, presentan mejores tasas de supervivencia que otras histologías. La compresión medular neoplásica es la segunda complicación neurológica más frecuente del paciente oncológico. Generalmente suele aparecer ante una progresión tumoral, aunque en un 20% de los casos puede ser el debut de una neoplasia no conocida.

DESCRIPCIÓN

Anamnesis. Varón de 71 años, que acude a urgencias por paraparesia brusca de miembros inferiores. Refiere dorsalgia interescapular de tres meses de evolución, que empeora con la marcha, así como pérdida de 10 kg. de peso. **Exploración física.** Nivel sensitivo T8 derecho, T6 izquierdo. **Balance Motor:** Destaca déficit motor flexor a nivel de cadera, rodilla y pie de ambas extremidades, con fuerza 3/5. Reflejos osteotendinosos aquileo y rotuliano bilaterales exaltados. Reflejo cutáneo plantar extensor bilateral. **Pruebas Complementarias.** RMN columna completa con contraste: Masa sólida con epicentro en el cuerpo vertebral y elementos posteriores de D4, que infiltra los cuerpos vertebrales y elementos posteriores de D3. La masa invade el canal raquídeo provocando estenosis y compresión severa de la médula espinal a este nivel. TAC toraco-abdominal con contraste: Tumoración de partes blandas de captación heterogénea y localización retroperitoneal, de 79 mm, que parece depender de la cola pancreática. Asocia adenopatías locorregionales de gran tamaño y múltiples metástasis hepáticas. **Diagnóstico diferencial y final.** El hallazgo de la masa retroperitoneal nos dirige como primera posibilidad hacia una neoplasia de páncreas metastásica, sin poder descartar un sarcoma mesentérico. **Tratamiento y evolución.** laminectomía dorsal descompresiva y toma de biopsia que confirma la infiltración metastásica vertebral por una Neoplasia Neuroendocrina Grado 2; 15 mitosis/10HPF, Ki67 15%. El paciente evoluciona favorablemente y recupera la movilidad.

Se realiza Octreoscan que confirma tumoración que expresa receptores para somatostatina, localizada a nivel de cola de páncreas, asociada a adenopatías locorregionales, metástasis hepáticas y óseas. Inicia primera línea de tratamiento quimioterápico con Temozolamida-Capecitabina, alcanzando respuesta parcial tras el cuarto ciclo. Actualmente ha recibido catorce ciclos y el paciente mantiene enfermedad estable.

DISCUSIÓN

El curso clínico de los pacientes con Tumores Neuroendocrinos gastroenteropancreáticos bien diferenciados es altamente variable. Algunos pacientes con tumores indolentes podrían permanecer asintomáticos durante varios años, incluso sin recibir tratamiento. En otras ocasiones, los pacientes presentan enfermedad sintomática, ya sea por la liberación péptidos vasoactivos, la masa tumoral primaria o metastásica, como en nuestro caso, que debuta con una compresión medular, hecho poco habitual. Las compresiones medulares generalmente aparecen en el contexto de una progresión tumoral en un paciente oncológico de enfermedad avanzada, siendo los tumores más frecuentemente implicados mama, pulmón y próstata. Cuando la compresión supone el debut de una neoplasia no conocida, nos enfrentamos a un verdadero reto diagnóstico, especialmente en tumores en los que las metástasis vertebrales no son tan frecuentes. A pesar de ser diagnosticados en estadios avanzados, los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos bien diferenciados generalmente presentan mejor pronóstico que otras estirpes histológicas, con una mediana de supervivencia de 60 meses y una tasa de supervivencia global a 5 años del 50%.

BIBLIOGRAFÍA

- Classification, epidemiology, clinical presentation, localization, and staging of pancreatic neuroendocrine neoplasms - UpToDate. (n.d.). Retrieved November 9, 2021, from https://www.uptodate.com/contents/classification-epidemiology-clinical-presentation-localization-and-staging-of-pancreatic-neuroendocrine-neoplasms?search=tumor%20neuroendocrino%20pancreatico&source=search_result&selectedTitle=1~122&usage_type=default&display_rank=1*
- Dasari, A., Shen, C., Halperin, D., Zhao, B., Zhou, S., Xu, Y., Shih, T., & Yao, J. C. (2017). Trends in the Incidence, Prevalence, and Survival Outcomes in Patients With Neuroendocrine Tumors in the United States. *JAMA Oncology*, 3(10), 1335–1342. <https://doi.org/10.1001/JAMAONCOL.2017.0589>
- González-Flores E, Serrano R, Sevilla I, Viúdez A, Barriuso J, Benavent M, et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2018). *Clin Transl Oncol*. 2019 Jan 25;21(1):55–63.
- Bilsky MH, Laufer I, Fourney DR, Groff M, Schmidt MH, Varga PP, et al. Reliability analysis of the epidural spinal cord compression scale. *J Neurosurg Spine*. 2010 Sep;13(3):324–8.
- Laufer I, Rubin DG, Lis E, Cox BW, Stubblefield MD, Yamada Y, et al. The NOMS Framework: Approach to the Treatment of Spinal Metastatic Tumors. *Oncologist*. 2013 Jun 1;18(6):744–51.
- Savage P, Sharkey R, Kua T, Schofield L, Richardson D, Panchmatia N, et al. Malignant spinal cord compression: NICE guidance, improvements and challenges. *QJM*. 2014 Apr 1;107(4):277–82.

IMÁGENES



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 11

Cáncer de páncreas avanzado con BRCA mutado, ¿nos cambia el paradigma terapéutico?

Autores: Belén de Frutos González, Juan Luis Catoya Villa, Sofía de la Torre Lázaro, Inmaculada Rodríguez Ledesma, Beatriz Llorente Ayala

Institución Hospital Universitario de Burgos.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas, potencialmente letal, cuya patogenia basada en mutaciones germinales es < 10%, siendo una de ellas la mutación en BRCA, muestra la importancia de su determinación y el cambio del paradigma terapéutico, tanto por su sensibilidad a esquemas con platino como por la utilización de inhibidores de PARP, activos en mantenimiento tras la no progresión a platino, situación que refleja el caso de nuestra paciente con respuesta bioquímica completa y respuesta parcial radiológica con excelente tolerancia al tratamiento 10 meses después de su inicio.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 54 años con antecedentes de carcinoma papilar de tiroides pT1a(7mm)cN0M0, estadio I, BRAF mutado(V600E) con tiroidectomía total y tratamiento con Yodo-131 en 2017, sin evidencia de enfermedad, en tratamiento con levotiroxina. No hábitos tóxicos ni antecedentes familiares. En mayo-20 acude a Urgencias por dolor abdominal en epigastrio que se irradia en cinturón. A la exploración, dolor en epigastrio y en analítica alteración del perfil hepático (GOT 31 UI/L, GPT 65 UI/L, FA 198 UI/L, GGT 274 UI/L) y Ca 19.9 973 U/mL. Se completa estudio con tomografía computarizada de tórax abdomen y pelvis (TC) observando en cuerpo pancreático tumoración (28 mm) que infiltra tronco celiaco y arteria esplénica, con dilatación arrosariada del conducto de Wirsung. Adenopatías retroperitoneales, paraaórticas izquierdas (la mayor de 20 mm superior al origen de arteria renal izquierda), en tronco celiaco, interaortocavas e iliacas comunes izquierdas. Se realiza ecoendoscopia identificando lesión en páncreas que infiltra grasa peripancreática y tronco celiaco. Se realiza PAAF de la lesión con diagnóstico final de adenocarcinoma de cuerpo pancreático G2 cT4 (tronco celiaco) cN2 M1 (ganglionar retroperitoneal inferior e iliacas) estadio IV. Se realiza Next Generation Sequencing (NGS) identificando mutación en BRCA2, iniciando 1ª línea de tratamiento con Gemcitabina-Oxaliplatino x11 ciclos(1ºC:27-05-20/11ºC:09-12-20) con reducción de dosis hasta el 65% por toxicidad hematológica y neurotoxicidad. Respuesta completa bioquímica y respuesta parcial radiológica tras 11 ciclos.

Dado la buena respuesta, se inicia mantenimiento con Olaparib (Inicio: 13-01-21) con excelente tolerancia clínica y hematológica, persistiendo ECOG 0. Hasta la fecha, continúa en respuesta completa bioquímica y respuesta parcial progresiva sin conseguir identificar en último TC clara masa pancreática, únicamente ligera dilatación del conducto de Wirsung y área de aumento de densidad residual por encima de la arteria renal.

DISCUSIÓN

El cáncer de páncreas es un tumor altamente letal, ya que es la cuarta causa de muerte por cáncer en EE. UU. y la sexta en Europa, siendo el número de muertes similar al número de casos diagnosticados. La mayoría de los casos son debidos a mutaciones esporádicas, siendo sólo una pequeña proporción (< 10%) debidas a mutaciones germinales, tales como BRCA2, p16, ATM, STK11, PRSS1/PRSS2, SPINK1, PALB2 y alteraciones en los genes de reparación homóloga. Los cánceres de páncreas relacionados con las mutaciones de BRCA1 y BRCA2 se han visto que son más sensibles a esquemas con platino. En 2019 se aprobó, tanto por la FDA como por la EMA, el tratamiento de mantenimiento con Olaparib (inhibidor de PARP) en aquellos pacientes con cáncer de páncreas metastásico que tuvieran mutación germinal de BRCA1 o BRCA2 que no hubiesen progresado a una 1ª línea de tratamiento con esquemas de quimioterapia basados en platino, en base a los resultados del ensayo clínico POLO, con supervivencia libre de progresión de 7,4 meses vs 3,8 meses (Hazard ratio de 0.53; intervalo de confianza del 95%, 0.35 - 0.82; p=0.004), datos que abren la puerta a nuevas terapias en un tumor con expectativa de vida del 5% a los 5 años y con un pronóstico que no ha mejorado en los últimos 20 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernandez del Castillo C. et al. *Epidemiology and nonfamilial risk factors for exocrine pancreatic cancer. UpToDate*. Feb 12, 2021.
2. Ducreux M, Cuhna A. Sa, Caramella C et al. *Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v56-v68, 2015.*
3. Golan T, Hammel P, Reni M et al. *Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2019;381:317-27.*

Figura 1. Respuesta parcial progresiva del tumor primario (basal, tras 11 ciclos de Gemcitabina-Oxaliplatino y tras inicio de Olaparib).

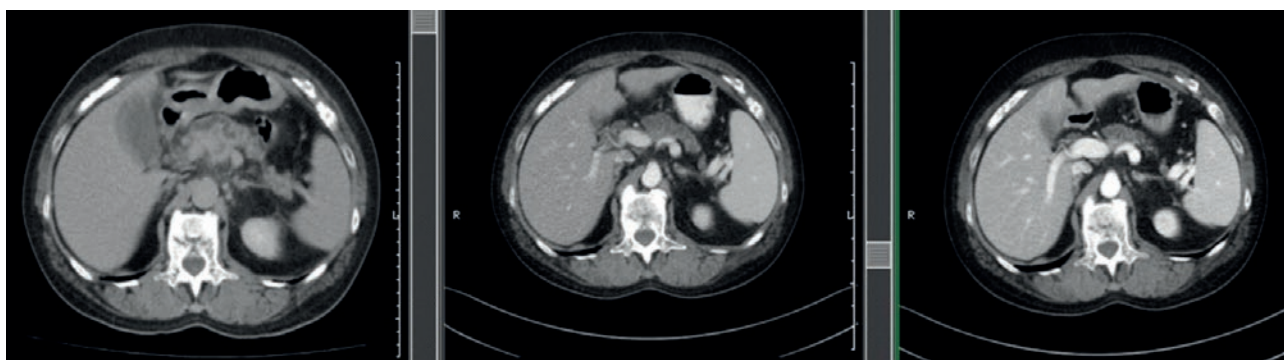
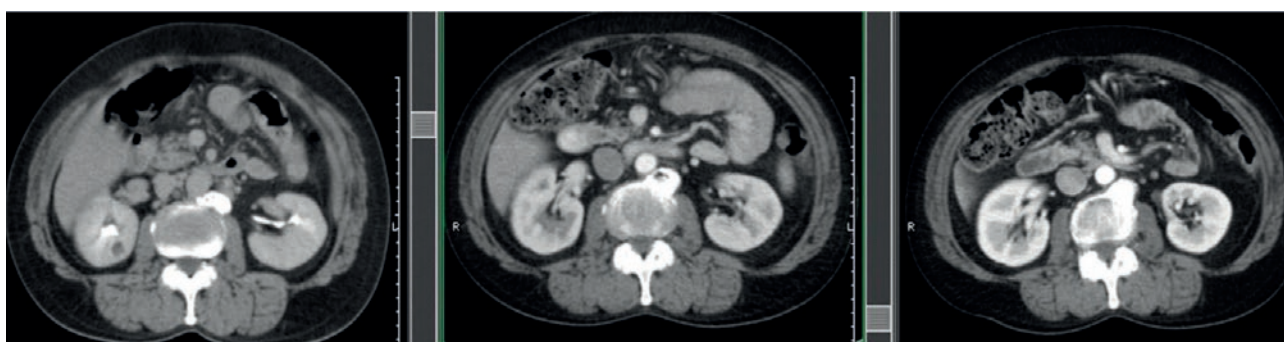


Figura 2. Respuesta parcial progresiva ganglionar (basal, tras 11 ciclos de Gemcitabina-Oxaliplatino y tras inicio de Olaparib).



Respuesta completa a pembrolizumab en uso asistencial de un adenocarcinoma de colon derecho estadio IV, dMMR, BRAF mutado.

Autores: Javier Pozas Pérez, María San Román Gil, Víctor Albarrán Fernández, Víctor Alía Navarro, Íñigo Martínez Delfrade

Institución Hospital Universitario Ramón y Cajal.

INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso de una paciente de 73 años con un adenocarcinoma de colon derecho BRAF mutado, dMMR, que ha alcanzado respuesta completa a tratamiento de primera línea con pembrolizumab. Es fundamental seguir investigando en la búsqueda de biomarcadores que nos permitan identificar qué subgrupo de pacientes se beneficia de los inhibidores checkpoint.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 73 años sin antecedentes de interés, que en mayo de 2019 consulta por estreñimiento de 1 año de evolución y hallazgo incidental de anemia de perfil ferropénico. La exploración física inicial fue normal. La colonoscopia describió una lesión plana de 5cm a nivel de colon ascendente distal, parcialmente estenosante, que ocupaba un 70% de la circunferencia. La biopsia fue compatible con adenocarcinoma con pérdida de expresión de las proteínas reparadoras PMS2/MLH-1 y mutación en BRAFV600E. El TC-body confirmó un engrosamiento hipercaptante en colon derecho junto con adenopatías locorregionales, sin datos de enfermedad a distancia. Los marcadores tumorales basales se encontraban elevados (CEA 9, Ca 19.9 182.7). El 3/7/2019 la paciente fue intervenida mediante hemicolectomía derecha con linfadenectomía, siendo la pieza quirúrgica compatible con un adenocarcinoma mucinoso G2, con bordes quirúrgicos libres y 10 de 23 ganglios afectados. El estadiaje definitivo corresponde a un estadio IIIC (pT4apN2bM0). Se confirma la mutación en BRAF y el estatus dMMR. Se inicia quimioterapia adyuvante según esquema FOLFOX x 12 ciclos. En el TC de fin de adyuvancia no se identifican datos de recidiva, por lo que la paciente pasa a seguimiento. En febrero de 2021, la paciente consulta por aparición de un nódulo subcutáneo en región prepectoral derecha.

Se adelanta TC-TAP, objetivando múltiples nódulos subcutáneos supra e infradiafragmáticos, implantes musculares a múltiples niveles y adenopatías hiliomediastínicas. Se realiza BAG de lesión pectoral, compatible con metástasis de adenocarcinoma de origen colorrectal, BRAF mutado, dMMR. En base a los resultados del KEYNOTE-177, se inicia primera línea de tratamiento sistémico con pembrolizumab el 17/3/21, alcanzando respuesta completa en la segunda reevaluación (15/09/2021). Hasta la fecha actual, la paciente ha completado 12 ciclos de tratamiento con excelente tolerancia y sin ningún efecto adverso inmunomediado.

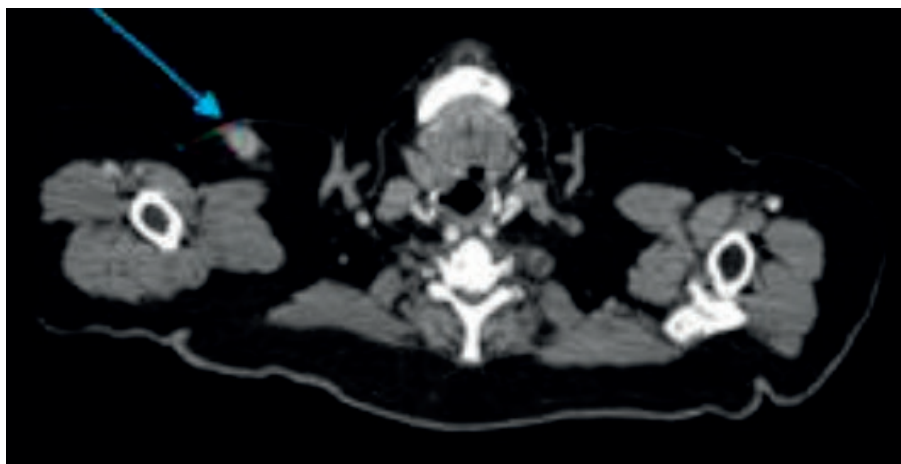
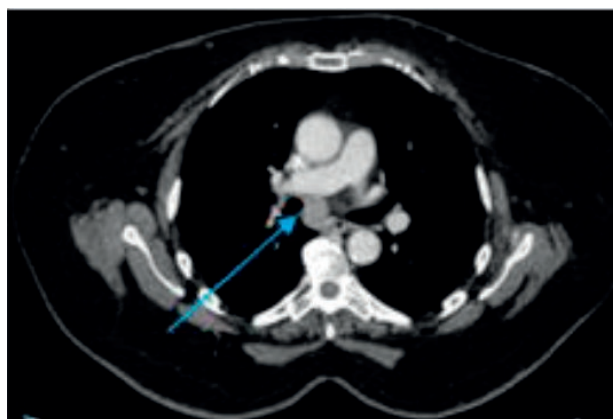
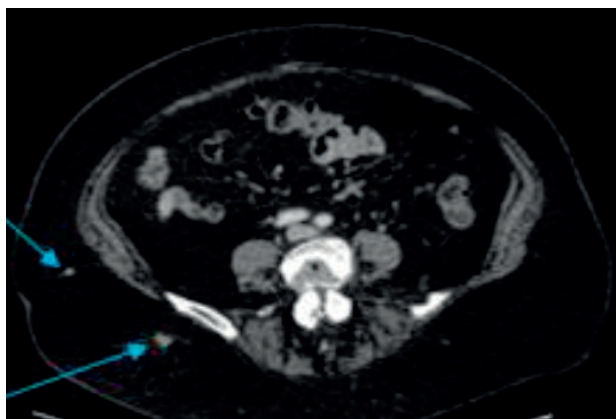
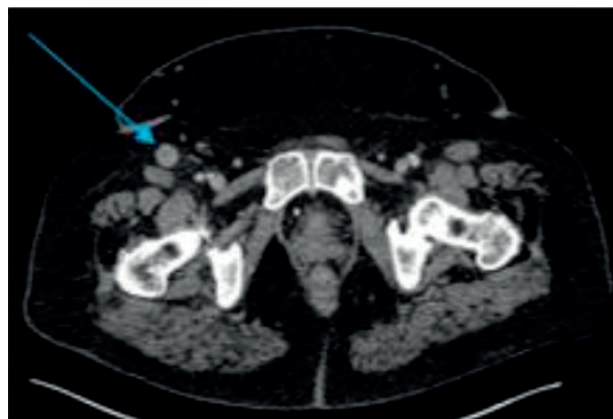
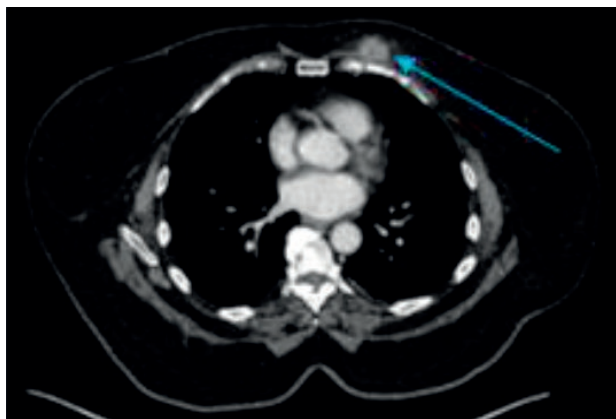
DISCUSIÓN

El EC fase III KEYNOTE-177 ha demostrado que la inmunoterapia es eficaz en el subgrupo de pacientes dMMR/MSI (1). Pembrolizumab en monoterapia fue superior a la primera línea de quimioterapia estándar (SLP 16.5 vs 8.2 meses; SLP2 no alcanzada vs 23.5 meses), con datos inmaduros de SG en el último corte de datos (2). Nuestra paciente está representada en la población del estudio. Hasta un 67% de los pacientes del brazo experimental presentaban el tumor primario en colon derecho. Un 22% de los pacientes recibieron pembrolizumab a la recaída tras quimioterapia adyuvante, y un 22% de los pacientes eran BRAF mutados. En el análisis post-hoc, los tres subgrupos se beneficiaron del tratamiento (HR 0.54, 0.53 y 0.48 respectivamente). De hecho, parece que el subgrupo de pacientes con adenocarcinoma de colon derecho se beneficia más del tratamiento con inmunoterapia, si bien no se pueden sacar conclusiones al ser un análisis por subgrupos. Por último, en la población global, hubo un 11.1% de respuestas completas. Por otro lado, en otras patologías como el cáncer de pulmón y el melanoma, donde existe más experiencia con el uso de inhibidores checkpoint, parece razonablemente seguro suspender el tratamiento a los 2 años si el paciente ha mantenido una respuesta profunda y duradera. En cáncer de colon únicamente disponemos de un corte de datos del estudio KEYNOTE-016 donde 18 pacientes (11 en respuesta completa y 7 con enfermedad residual), suspendieron pembrolizumab tras 2 años de tratamiento, sin objetivar ningún caso de recidiva o progresión de la enfermedad a los 8 meses de seguimiento (4).

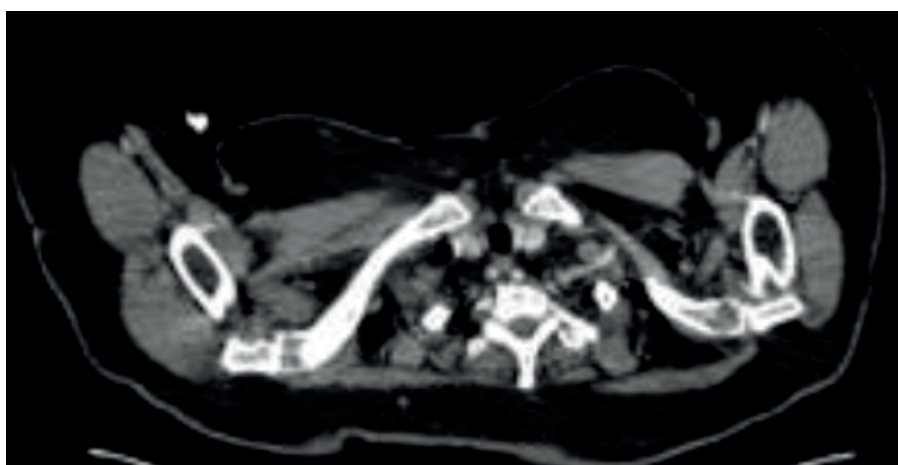
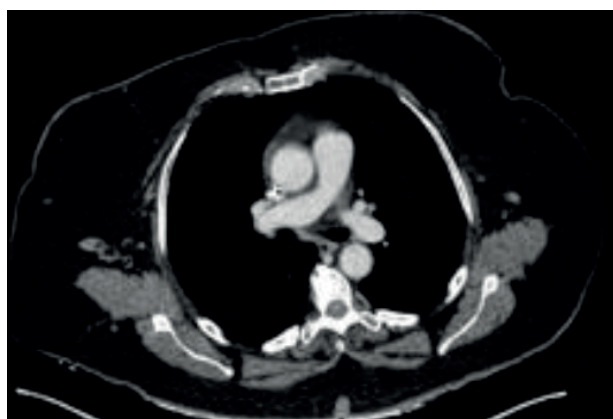
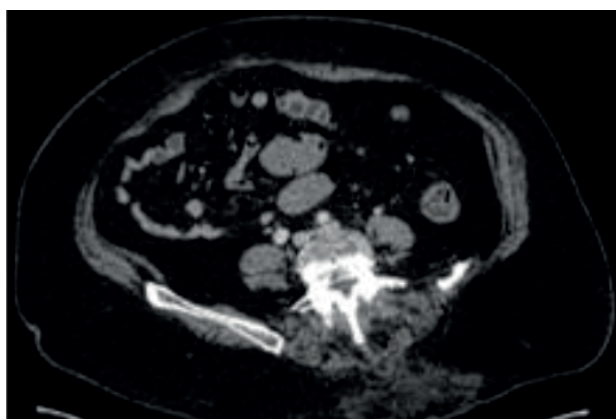
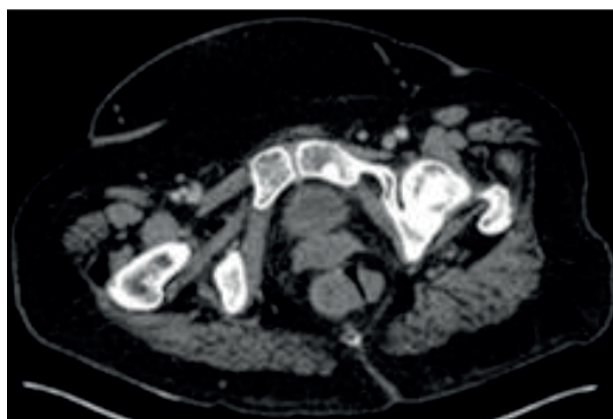
BIBLIOGRAFÍA

1. André, T., Shiu, K.-K., Kim, T. W., Jensen, B. V., Jensen, L. H., Punt, C., Smith, D., Garcia-Carbonero, R., Benavides, M., Gibbs, P., et al. (2020). Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *New England Journal of Medicine*. 383(23), 2207–2218.
2. Shiu, K.-K., Andre, T., Kim, T. W., Jensen, B. V., Jensen, L. H., Punt, C. J., Smith, D. M., Garcia-Carbonero, R., Benavides, M., Gibbs, P., et al. (2021). Keynote-177: Phase III randomized study of Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 39(3_suppl), 6–6.
3. Wookey, V., Grothey, A. (2021). Update on the role of pembrolizumab in patients with unresectable or metastatic colorectal cancer. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*. 14.
4. Thomas, J., Leal, A., Overman, M. J. (2020). Clinical development of immunotherapy for deficient mismatch repair colorectal cancer. *Clinical Colorectal Cancer*, 19(2), 73–81.

TC-TAP (3/21)



TC-TAP (9/21): RC tras 9 ciclos pembrolizumab



La importancia de llamarse fusión EML4-ALK en cáncer colorrectal.

Autores: María San Román Gil, Javier Pozas Pérez, Jesús Chamorro Pérez, Íñigo Martínez Delfrade, Reyes Ferreiro Monteagudo

Institución Hospital Universitario Ramón y Cajal

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal representa el tercer tumor más incidente y el segundo más mortal globalmente, con una mediana de supervivencia en casos avanzados de 30 meses. (1, 2) Presentamos el caso de una mujer de 31 años cuyos hallazgos inmunohistoquímicos (IHQ) y mediante next-generation sequencing (NGS) han supuesto un cambio en su paradigma terapéutico.

DESCRIPCIÓN

Se realiza ecografía ginecológica en noviembre de 2019 con hallazgo de nódulo hipoecogénico uterino, que requiere correlación con TC. Al realizarse el mismo se objetiva en recto-sigma neoformación de 5,5 centímetros, así como imágenes nodulares en mesosigma y raíz mesentérica, siendo la mayor la visualizada en ecografía. Se realiza colonoscopia con biopsias compatibles con adenocarcinoma colorrectal con estabilidad de proteína reparadoras (MMR) y KRAS, NRAS y BRAF wild type. En los marcadores tumorales destacaba antígeno carcinoembrionario (CEA) de 116.7 ng/mL. Se interviene quirúrgicamente en febrero de 2020 con hemicolectomía izquierda ampliada a recto medio y resección de mesorrecto. En la anatomía patológica se objetiva adenocarcinoma moderadamente diferenciado, con permeación linfocelular e invasión perineural, bordes quirúrgicos libres y hallazgo de 8/38 ganglios con diseminación tumoral, así como ganglio de cadena ilíaca derecha (pT3pN2bpM1a), pMMR. Se realiza estudio IHQ con hallazgo de ALK+ y de NGS con técnica Foundation One, destacando fusión EML4-ALK. En TC post quirúrgico presenta progresión hepática y peritoneal por lo que inicia 1ª línea con FOLFOX-Panitumumab en abril de 2020, recibiendo 10 ciclos, con reacción a oxaliplatino en el último. Ante respuesta favorable se realiza en octubre de 2020 resección hepática, apendicectomía y toma de muestras de peritoneo, con hallazgo de enfermedad tumoral a nivel hepático. Comienza mantenimiento con 5-FU-Panitumumab en noviembre de 2020, recibiendo 6 ciclos, con progresión hepática en febrero de 2021, por lo que inicia 2ª línea con FOLFIRI (sin bevacizumab por trombosis portal). En abril de 2021 presenta progresión hepática y elevación de CEA (344,1 ng/mL). Ante esta situación, se solicita Alectinib por uso compasivo como 3ª línea ante ALK+ y fusión EML4-ALK, que inicia en mayo de 2021, con normalización de marcadores (gráfica 1), respuesta parcial de la enfermedad (imagen 1) y mejoría de calidad de vida.

DISCUSIÓN

En los últimos años se ha extendido el concepto de oncología de precisión, cuyo objetivo es realizar un estudio a nivel genómico del tumor y, si está indicado, del paciente para realizar un tratamiento oncológico no solo basado en el tipo y subtipo histológico sino en las alteraciones que se encuentren ("tumor-agnostic strategy"). La fusión de genes con ALK se ha estudiado sobre todo en adenocarcinoma de pulmón no microcítico (principalmente con EML4 [5%]), con buenos resultados en el uso de terapias dirigidas. El hallazgo de este tipo de fusiones en cáncer colorrectal es raro (<1%), siendo más frecuente en colon derecho RAS wild type y resistentes a tratamiento con antiEGFR, por ser un posible mecanismo de resistencia. Se han descrito fusiones con EML4, STRN o C2orf44, entre otros, sin hallarse otras mutaciones driver concurrentes. Los reportes de casos coinciden en el fenotipo agresivo y el beneficio del uso de inhibidores de ALK (de primera a tercera generación), siendo beneficioso el uso secuencial de los mismos, al igual que sucede en el cáncer de pulmón; se han descrito casos con favorables resultados, como el expuesto, aunque sin llegar a los alcanzados en cáncer de pulmón. (3, 4, 5) Todo ello nos conduce a plantear estos casos como objeto de estudio. Además, resulta interesante analizar de nuevo la progresión para buscar posibles mecanismos de resistencias, persistencia de fusión de ALK o si se han desarrollado nuevas alteraciones moleculares, de cara a optimizar la estrategia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al: *Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*. 2021 May;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
2. Venook AP, Niedzwiecki D, Lenz HJ, et al: *Effect of first-line chemotherapy combined with cetuximab or bevacizumab on overall survival in patients with KRAS wild-type advanced or metastatic colorectal cancer: A randomized clinical trial*. *JAMA* 317:2392-2401, 2017
3. Yakirevich, E, Resnick MB, Mangray S, et al: *Oncogenic ALK Fusion in Rare and Aggressive Subtype of Colorectal Adenocarcinoma as a Potential Therapeutic Target*. *Clin Cancer Res* 2016;22:3831-3840
4. Hsiao SY, He HL, Weng TS, et al: *Colorectal Cancer with EML4-ALK Fusion Gene Response to Alectinib: A Case Report and Review of the Literature*
5. He X, Jiao XD, Liu K, et al: *Clinical Responses to Crizotinib, Alectinib, and Lorlatinib in a Metastatic Colorectal Carcinoma Patient With ALK Gene Rearrangement: A Case Report*. *JCO Precision Oncology* no. 5 (2021) 771-778. Published online May 3, 2021.

Gráfica 1. Evolución de CEA a lo largo de la evolución de la enfermedad

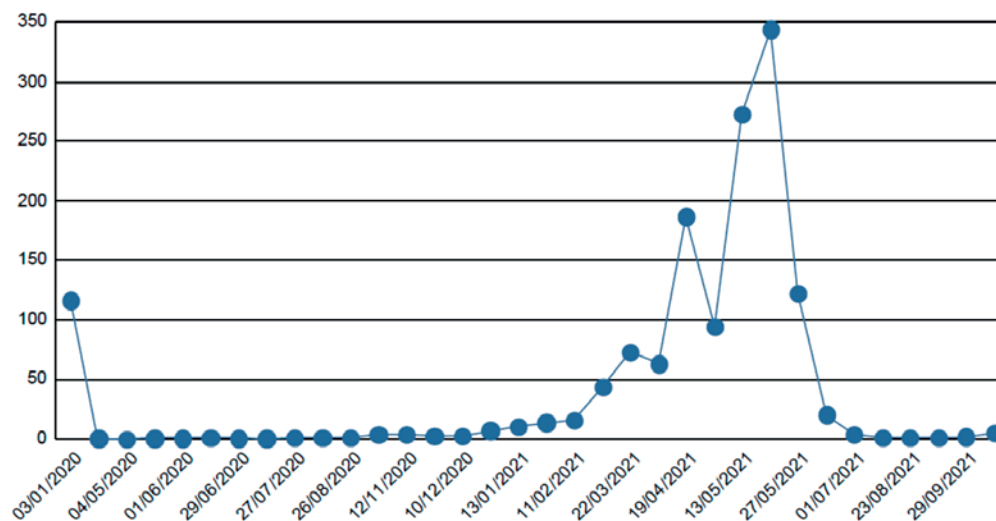
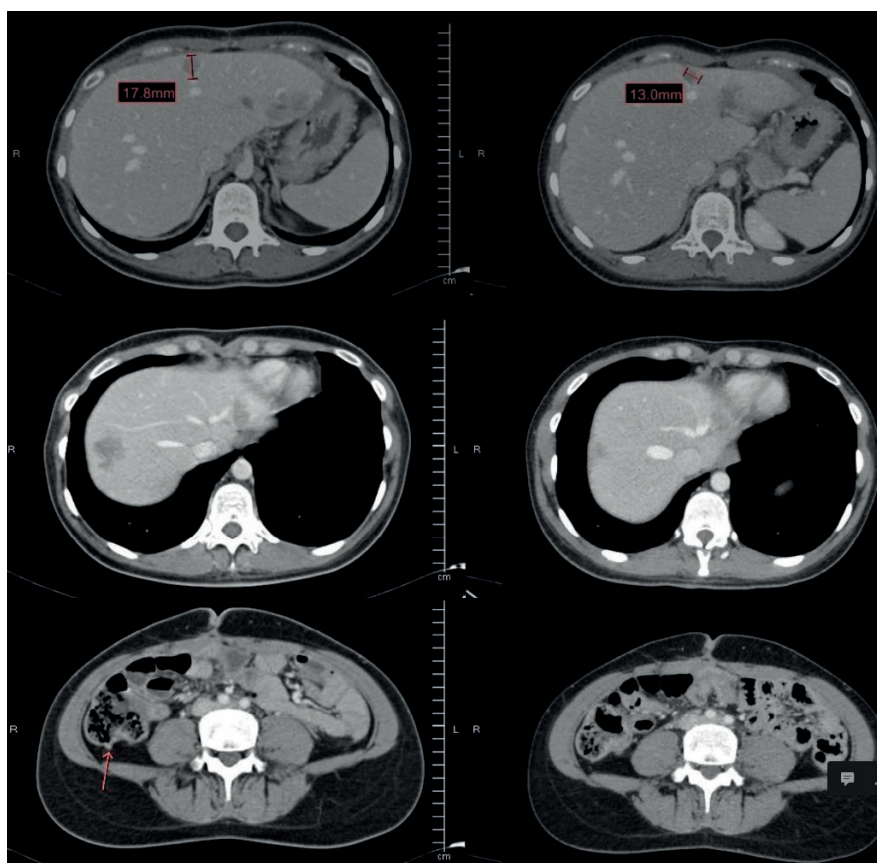


Imagen 1. TC con respuesta parcial de enfermedad hepática (abril 2021-julio 2021)



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 14

Largos supervivientes en cáncer de colon avanzado: ¿Podemos mejorar los resultados?

Autores: María Zapata, Alba Moratíel, María Álvarez, Irene Torres, Elisa Quílez

Institución Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el segundo tumor en frecuencia. Hasta un 50% de los pacientes desarrollarán metástasis, lo que contribuye a la alta tasa de mortalidad. Aun así, la tasa de supervivencia a 5 años alcanza el 60% (1). Las principales localizaciones metastásicas son el hígado y el pulmón, y su tratamiento con intención curativa mejora drásticamente el pronóstico, por lo que son importantes las reevaluaciones para plantear tratamientos quirúrgicos o locales en estas localizaciones. Los retratamientos y el uso de tratamientos de mantenimiento con esquemas simplificados ayudan a mantener la mejor respuesta obtenida y a conseguir una mayor supervivencia global (2).

DESCRIPCIÓN

Mujer de 72 años. Sin alergias medicamentosas conocidas. Antecedentes Personales: hipertensión arterial, dislipemia y osteopenia. Historia Oncológica: Diagnosticada en Abril/2012 de ADENOCARCINOMA DE COLON DERECHO pT3pN1b (IIIA) KRAS mutado codón 12/13 MSS. El 21/3/2012 se interviene mediante hemicolectomía derecha. Recibe CAPOX adyuvante x 8 ciclos (Fin: Octubre 2012) *Octubre/2014: Recaída hepática única. El 15/10/2014 metastasectomía hepática en segmento VIII (Anatomía Patológica (AP): Adenocarcinoma intestinal alto grado). *Enero/2016: Recaída hepática resecable. El 5/1/2016 metastasectomía hepática segmento I. (AP: Adenocarcinoma intestinal bien diferenciado, 2.5 centímetros, márgenes libres). *Septiembre/2016: Progresión pulmonar con lesiones bilaterales. Tratamiento 1ªLínea FOLFOX + Bevacizumab x 8 ciclos (con protocolo de desensibilización por reacción alérgica tras 2 ciclos de Oxaliplatino) y posterior mantenimiento con Bevacizumab + Capecitabina hasta Enero/2018. *Abril/2018: Progresión pulmonar. 2ªLínea dentro de Ensayo Clínico AFEMA TTD, esquema FOLFIRI+Aflibercept. Mejor respuesta enfermedad estable. Se suspende tratamiento, por toxicidad digestiva y hematológica, en Noviembre/2018 sale del ensayo. *Julio/2019: Progresión pulmonar. 3ªLínea con TAS-102 x 5 ciclos (hasta Diciembre/2019). Enfermedad estable.

Descanso por toxicidad hematológica. *Marzo/2020: Progresión pulmonar con aumento de número y tamaño de las metástasis. 4ª Línea con FOLFIRI+ Bevacizumab sin bolus 5FU x 12 ciclos y posterior mantenimiento con 5-FU + Bevacizumab hasta Febrero/2021. Toxicidad hipertensión arterial G1-2, astenia G1. *Febrero/2021: Progresión pulmonar. 5ª L dentro de Ensayo Clínico fase III FRESCO-2 (Fruquintinib/placebo). Enfermedad estable. Toxicidad pulmonar. Dolor dorso-lumbar. *Agosto/2021: Progresión ósea. Ante ausencia de mutación HER2, 6ª L con FOLFOX (protocolo de desensibilización) + radioterapia antiálgica. Enfermedad estable, continúa tratamiento.

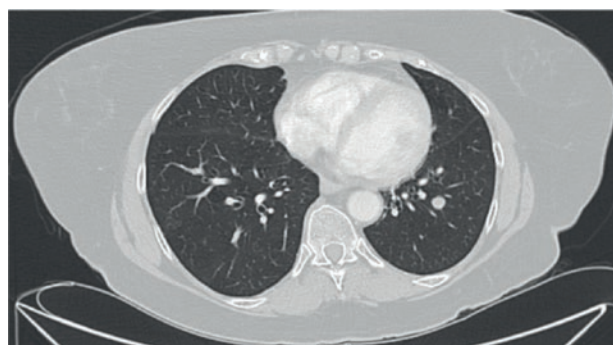
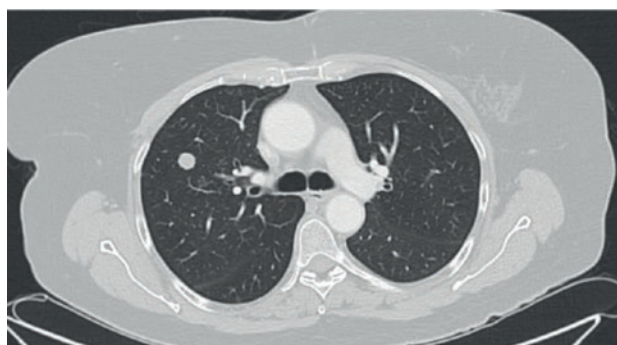
DISCUSIÓN

La primera línea de tratamiento del cáncer colorrectal metastásico se basa en un doblete de quimioterapia, más un antiVEGF o un antiEGFR, según la localización y el status mutacional de BRAF/RAS. Recientemente se ha aprobado, también en este escenario, la inmunoterapia en aquellos pacientes con IMS o dMMR (1). Ante las escasas opciones de tratamientos activos para estos tumores, su agresividad y la toxicidad acumulada que conllevan, están aprobadas estrategias de mantenimiento con esquemas simplificados y tratamiento intermitente con controles estrechos (1,3). Esto respalda la importancia de conocer la caracterización molecular de los tumores. Identificar diferentes biomarcadores en el tumor, mediante paneles de secuenciación NGS o análisis de genes individuales, nos puede ayudar a detectar dianas y utilizar terapias dirigidas, que podrían mejorar los resultados en supervivencia a largo plazo. Esto es especialmente importante en los pacientes, como nuestro caso, largos supervivientes ya que podríamos identificar qué características los hacen mejores respondedores al tratamiento y, sobre todo, otras opciones de tratamiento de las que podrían beneficiarse (3).

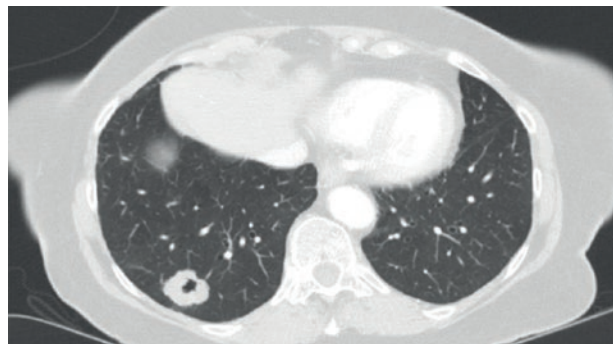
BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-España MA, Gallego J, González-Flores E, Maurel J, Páez D, Sastre J, et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol [Internet]*. 2019;21(1):46–54. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02002-w>
2. Van Cutsem E, Cervantes A, Nordlinger B, Arnold D, The ESMO Guidelines Working Group. Metastatic colorectal cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol [Internet]*. 2014;25(July):iii1–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdu260>
3. Al B. Benson, Venook AP, Al-Hawary MM, Mwanzi SA, Al EN et. Colon Cancer. *NCCN Guidel - Colon Cancer*. 2021;Version 3(Colon Cancer).

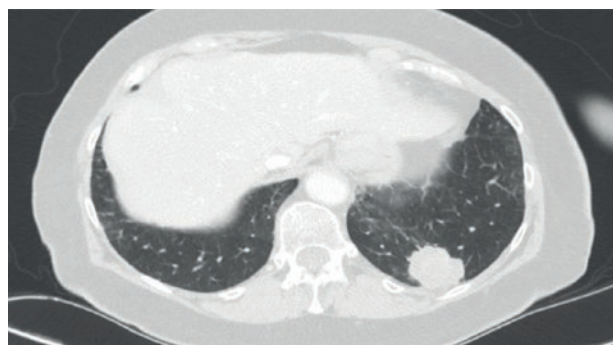
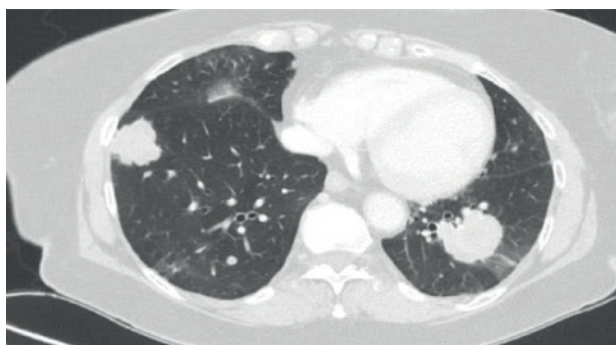
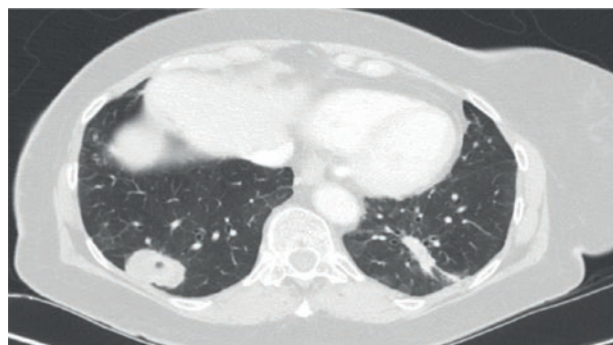
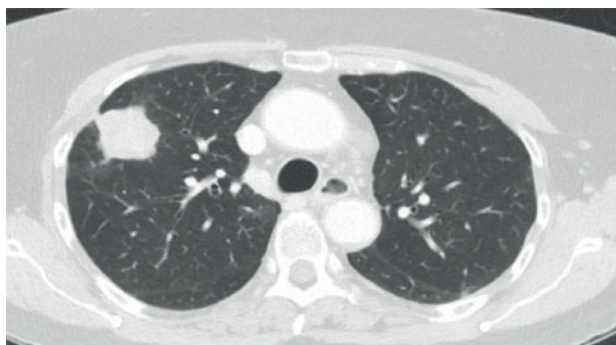
Progresión 09/2016



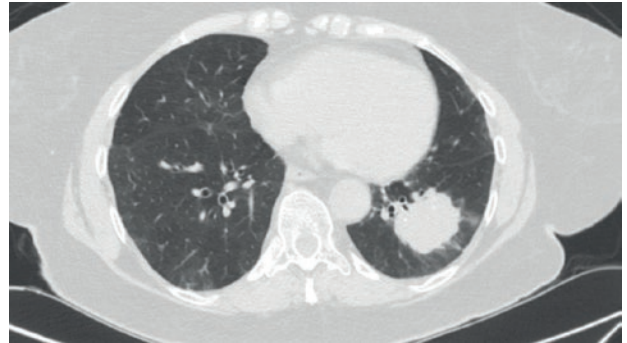
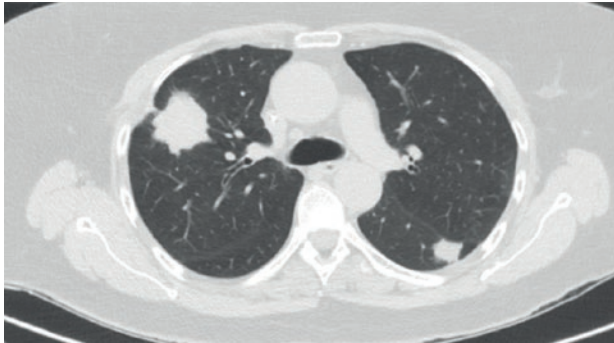
Progresión 04/2018



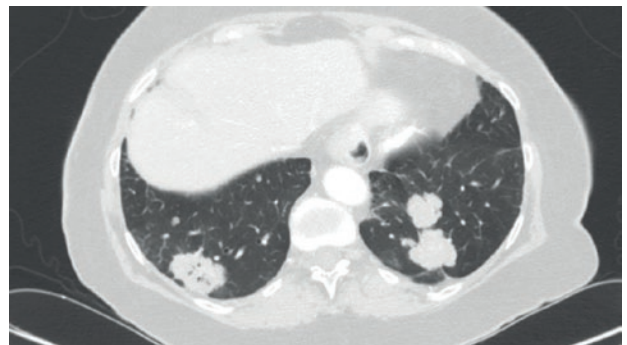
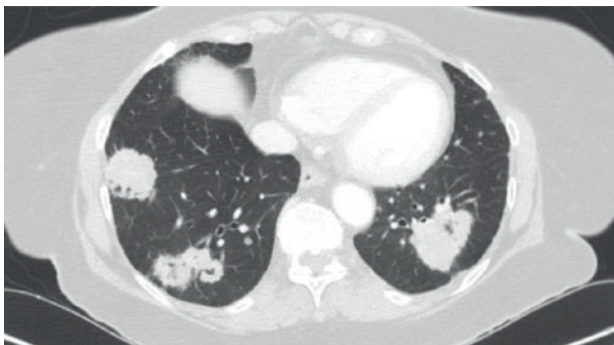
Progresión 07/2019



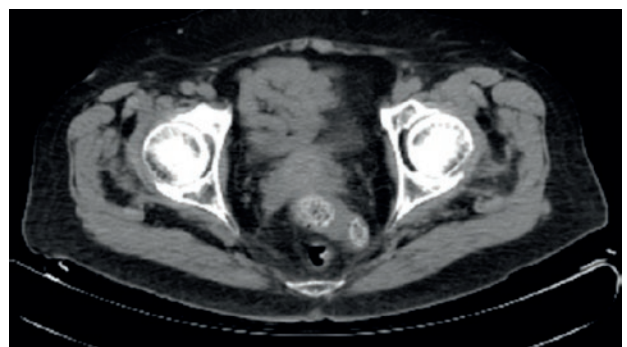
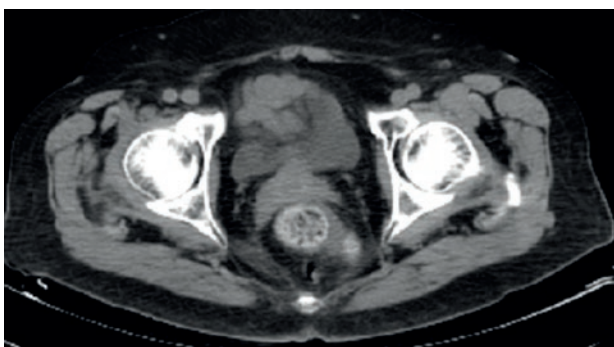
Progresión 03/2020



Progresión 02/2021



Progresión 08/2021



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 15

Cáncer colorrectal con fusión ALK-EML4 y respuesta a Alectinib: la importancia de la NGS.

Autores: Jesús Chamorro Pérez, Diana Isabel Rosero Rodríguez, María San Román Gil, Íñigo Martínez Delfrade, Reyes Ferreiro Monteagudo

Institución Hospital Ramón y Cajal, Madrid

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) supone la segunda causa de muerte por cáncer tanto en España como en el mundo (1). Es una enfermedad caracterizada por una alta heterogeneidad en la que las mutaciones en oncogenes o genes supresores son las principales alteraciones genéticas responsables de la patogenia del cáncer colorrectal, mientras que las fusiones de genes implicados en receptores tirosín kinasa han sido raramente descritas. Las fusiones del gen Anaplastic lymphoma kinase (ALK) constituyen una alteración genética frente a la que se han diseñado diversos inhibidores de tirosín kinasa (TKIs) como crizotinib, alectinib y lorlatinib. Las fusiones en ALK son muy infrecuentes en el CCR y el perfil clínico-patológico de esta entidad permanece inexplorado así como la efectividad que estos TKIs pueden presentar en el cáncer colorrectal.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 84 años diagnosticada de adenocarcinoma colorrectal transversal pT3N3b en 2017, intervenida mediante hemicolectomía derecha ampliada. Recibe capecitabina adyuvante hasta 04/2018. Sufre recaída metastásica en 05/2019. El análisis molecular no muestra mutaciones en KRAS, NRAS ni BRAF. Conserva la estabilidad de microsatélites (MSS). Tras progresar a 4º líneas de tratamiento en 07/2021 se inicia nueva línea de tratamiento con FOLFOX y se solicita estudio secuenciación de nueva generación (NGS) en tejido (técnica FoundationOne DX1). En el análisis destaca la fusión ALK-EML4. La paciente ingresa en 09/2021 por cuadro de náuseas, vómitos y sensación de plenitud postprandial con práctica intolerancia oral. Se realiza tomografía axial computarizada (TAC) toraco-abdomino-pélvica (06/08/2021) donde se observa progresión de la enfermedad a nivel de conglomerado adenopático retroperitoneal adyacente a segunda y tercera porción duodenal que además condiciona dilatación de vía biliar. Así mismo se observa crecimiento de masa en pared abdominal y de implantes peritoneales. Dado que la clínica de la paciente viene condicionada por la progresión de la enfermedad, se decide iniciar tratamiento con Alectinib el 08/09 tras ser concedido su uso compasivo. En este contexto se coloca una prótesis duodenal endoscópicamente con mejoría subsecuente de la clínica. Dos días después presenta elevación de bilirrubina.

Con sospecha de ictericia obstructiva condicionada por la prótesis duodenal, se solicita TAC abdomino-pélvico (27/09) donde se observa respuesta parcial de la enfermedad, con disminución de la masa retroperitoneal así como de la masa en pared abdominal. Aun así, presenta empeoramiento de la dilatación de vía biliar y cuadro febril. Se solicita CPRE para intentar recanalizar la vía biliar. El procedimiento no es exitoso por imposibilidad de progresar a través del stent duodenal. El cuadro de sepsis biliar se agrava progresivamente hasta que finalmente la paciente fallece.

DISCUSIÓN

Las fusiones oncogénicas en ALK en pacientes con CCR son muy infrecuentes, estimándose una frecuencia de alrededor del 0,17- 1 % de casos (2,3) . La evidencia disponible sobre la efectividad de TKIs como crizotinib, entrectinib, alectinib y lorlatinib en CCR proviene mayoritariamente de casos reportados (4,5,6,7) en los que sí se observó una sensibilidad significativa, incluso en fusiones diferentes a ALK-EML4 (como por ejemplo STRN-ALK 6 o CAD-ALK 7). El caso que presentamos muestra la eficacia que puede presentar alectinib en CCR con fusión en ALK. Llama la atención la rápida respuesta radiológica que presenta nuestra paciente tras 19 días de tratamiento. Cabe destacar que el fallecimiento se produjo por complicaciones terapéuticas ajenas al tratamiento sistémico. El caso ilustra la importancia de realizar NGS en estos pacientes en búsqueda de alteraciones oncogénicas frente a las que podamos ofrecerles nuevas alternativas terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 May;71(3):209-249.
2. TCGA Research Network: <https://www.cancer.gov/tcga>.
3. Sheng Y, Gong FY, Wang GQ, et al: Novel ALK fusions are detected in patients with not only NSCLC but also other solid tumors NGS fusion assay is an optional method for screening novel fusion. Presented at the ASCO 2020 (poster 3555)
4. He X, Jiao XD, Liu K, et al. Clinical Responses to Crizotinib, Alectinib, and Lorlatinib in a Metastatic Colorectal Carcinoma Patient With ALK Gene Rearrangement: A Case Report. *JCO Precis Oncol.* 2021;5:PO.20.00534
5. Hsiao SY, He HL, Weng TS, et al. Colorectal Cancer with EML4-ALK Fusion Gene Response to Alectinib: A Case Report and Review of the Literature. *Case Rep Oncol.* 2021;14(1):232-238.
6. Yakirevich E, Resnick MB, Mangray S, et al. Oncogenic ALK Fusion in Rare and Aggressive Subtype of Colorectal Adenocarcinoma as a Potential Therapeutic Target. *Clin Cancer Res.* 2016;22(15):3831-3840.
7. Amatu A, Somaschini A, Cerea G, et al. Novel CAD-ALK gene rearrangement is drugable by entrectinib in colorectal cancer. *Br J Cancer.* 2015;113(12):1730-1734.

Tabla 1. Secuencia de nueva generación (NGS) del paciente

FoundationOne DX1	
Gene	Alteration
ALK	AL-EML4 fusion
TP53	P190S
PDGFRA	PDGFRA rearrangement
WHSC1L1	P1363L
MLL	R608Q
REL	N131S
POLE	P697R
EP300	Q2268del
MET	A179T
FBXW7	G687E
GNAS	E57K
BCOR	P837S

Imagen 1. Conglomerado adenopático adyacente a 2ª porción duodenal



Imagen 2. Respuesta del conglomerado adenopático



Imagen 3. Masa en pared abdominal a nivel hipogástrico

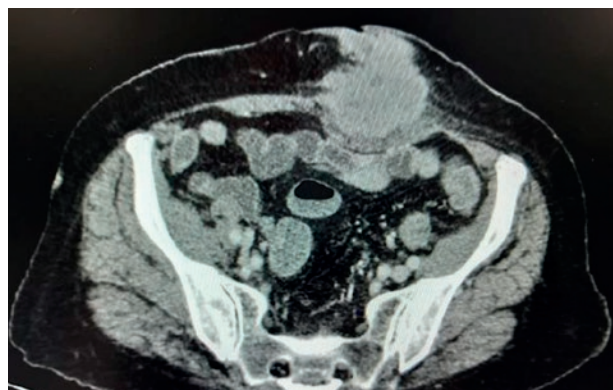
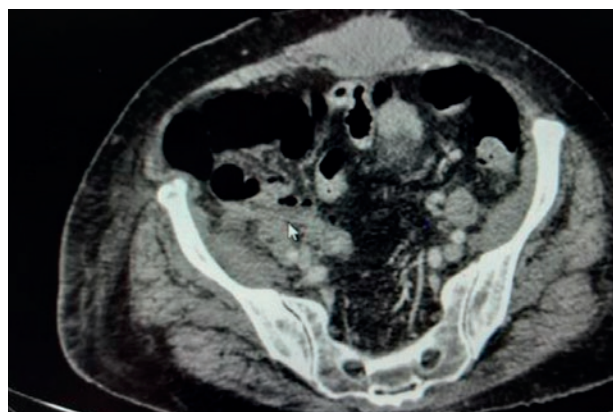


Imagen 4. Respuesta parcial de masa de pared abdominal



Importancia de la monitorización de la mutación de RAS en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm): ¿cuándo es el momento óptimo para el retratamiento?

Autores: Ana Armenta Triviño, María José Contreras González, María José Ortiz Morales, María Auxiliadora Gómez España, Enrique Aranda Aguilar

Institución 1.Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. 2.Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). 3.Universidad de Córdoba (UCO).

INTRODUCCIÓN

El perfil molecular del CCRm puede verse modificado a lo largo de la evolución de la enfermedad pudiendo aparecer mutaciones clonales en los genes RAS que conducen a la resistencia a la terapia anti-EGFR. Hasta ahora la determinación del estado de RAS se realiza sobre biopsia de tejido, bien del tumor primario o de la metástasis. La incorporación de la biopsia líquida (BL) permite de forma mínimamente invasiva conocer el estado de RAS en diferentes momentos de la enfermedad^{1,2}. Actualmente, una de las cuestiones a resolver es la posibilidad del retratamiento con anti-EGFR³, aunque necesitamos de mayor evidencia, de la selección adecuada del paciente y del momento óptimo para la reintroducción de dicho tratamiento. Presentamos el caso de un largo superviviente de CCRm donde la monitorización con BL de la mutación RAS nos ha apoyado en la toma de decisiones terapéuticas en la evolución de la enfermedad.

DESCRIPCIÓN

Varón de 54 años, sin antecedentes personales de interés, diagnosticado en junio 2015 de adenocarcinoma moderadamente diferenciado de recto localmente avanzado tratado con radioquimioterapia preoperatoria seguida de cirugía (pT3b pN1c, GRT-3) y quimioterapia adyuvante con esquema XELOX. En TAC postcirugía realizado tras primer ciclo de XELOX se detecta progresión hepática, se determinó RAS en tejido que fue wild type (WT). Desde entonces, como se refleja en la tabla 1, recibe varias estrategias de tratamiento y durante su evolución se realizaron de forma seriadas determinación de RAS en BL (tabla 2).

*Exploración física (septiembre 2021) ECOG 0. Exploración cardiopulmonar, abdominal y extremidades inferiores: colostomía en fosa iliaca derecha, resto sin hallazgos relevantes. *Pruebas complementarias (septiembre 2021): -Estatus de RAS en BL: mediante BEAMing (basada en PCR digital): WT -Hemograma y bioquímica: normal. -TC TORAX-ABDOMEN-PELVIS: Múltiples nódulos pulmonares que han aumentado de tamaño y aumento significativo de las lesiones en parénquima hepático (imagen 1 y 2). *Tratamiento y evolución. En octubre del 2021, dado el buen estado general del paciente, imposibilidad de inclusión dentro de ensayo clínico y tras resultado de BL, se propone retratamiento con anti-EGFR.

DISCUSIÓN

La terapia anti-EGFR se incluye dentro de las opciones de tratamiento para pacientes con CCRm que no presenten mutaciones en la vía RAS, bien en combinación con quimioterapia o en monoterapia. El 40% de los pacientes desarrollará mutaciones en esta vía que pueden detectarse en sangre y que, como hemos comentado, se asocian a resistencia a dichos tratamientos a pesar de una buena respuesta inicial y mantenida (1,4). Nuestro paciente, al diagnóstico, no presentaba mutaciones en la vía RAS, pero en BL sucesivas, se detectó una mutación en el codón 12 del gen KRAS. Teóricamente, durante el tratamiento dirigido se produce una supresión predominante de los clones WT y la selección indirecta de los mutados, que desaparecerían tras la interrupción de la inhibición del EGFR y el inicio de nuevo esquema de tratamiento (5). Concretamente, en nuestro caso, la disminución y desaparición de la carga mutacional (MAF) se confirmó en BL a los 10 meses tras el fin del tratamiento con anti-EGFR, orientándonos sobre el momento adecuado para valorar su retratamiento. Por tanto, realizar una visión a tiempo real, mediante BL de las modificaciones en RAS nos ha permitido añadir información predictiva de respuesta a la terapia anti-EGFR en un paciente con CCRm de larga evolución.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thomsen CB, Andersen RF, Lindebjerg J, et al. Plasma dynamics of RAS/RAF mutations in patients with metastatic colorectal cancer receiving chemotherapy and anti-EGFR treatment. *Clinical colorectal cancer*. 2019; vol. 18, no 1, p. 28-33.
2. Elez E, Chianese C, Sanz - García E, et al. Impact circulating tumor DNA mutant allele fraction on prognosis in RAS-mutant metastatic colorectal cancer. *Molecular Oncology*. 2019; vol. 13, no 9, pág. 1827-1835.
3. Cremolini C, Rossini D, Dell'Aquila E, et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2019 Mar 1;5(3):343-350.
4. Thierry AR, El Messaoudi S, Mollevi C, et al. Clinical utility of circulating DNA analysis for rapid detection of actionable mutations to select metastatic colorectal patients for anti-EGFR treatment. *Ann Oncol*. 2017; 28(9):2149-2159.
5. Siravegna G, Mussolin B, Buscarino M, et al. Evolución clonal y resistencia al bloqueo de EGFR en la sangre de pacientes con cáncer colorrectal. *Nat Med*. 2015; 21 (7).

Tabla 1. Resumen de historia oncológica

Fecha y evaluación de la enfermedad	Tratamiento
Junio 2015 Diagnóstico	Adenocarcinoma moderadamente diferenciado de recto medio intervenido mediante resección abdominoperineal tras neoadyuvancia con radioquimioterapia. Posteriormente, inicia primer ciclo de adyuvancia con XELOX.
Diciembre 2015 Progresión hepática (en TC postcirugía)	Se modifica tratamiento a FOLFOX - Panitumumab tras 2 meses → respuesta parcial → Se interviene mediante metastasectomía VI-VII y VIII (R0) en junio del 2016 y recibe FOLFOX complementario durante 4 meses.
Noviembre 2017 (ILE 17 meses) Progresión hepática	Intervenido mediante metastasectomía de segmento II y III (R0), perfil molecular: BRAF WT, MSS → Recibe FOLFOX complementario.
Agosto 2018 (ILE 9 meses) Progresión hepática	Inicia FOLFIRI-Aflibercept tras 3 meses → resección de las lesiones hepáticas (R0), continuando con FOLFIRI durante 3 meses.
Mayo 2019 (ILE 6 meses) Progresión hepática	Inicia Irinotecan y reintroducción de cetuximab, sustituyéndose por panitumumab por reacción infusional durante 17 meses.
Octubre 2020 (ILP 17 meses) Progresión hepática	Inicia 5FU-bevacizumab durante 3 meses.
Enero 2021 (ILP 3 meses) Progresión hepática y pulmonar	Inicia TAS 102 durante 2 meses y medio.
Marzo 2021 (ILP 2.5 meses) Progresión hepática y pulmonar	Fruquintinib dentro de ensayo clínico (FRESCO 2) durante 3 meses.
Junio 2021 (ILP 3 meses) Progresión hepática	Reintroducción de oxaliplatino (FUOX) durante 2 meses.
Septiembre 2021 (ILP 2 meses) Progresión pulmonar y hepática	Se propone retratamiento con anti-EGFR.

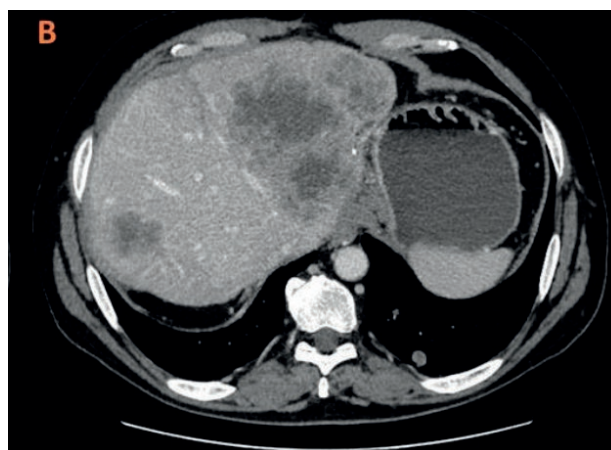
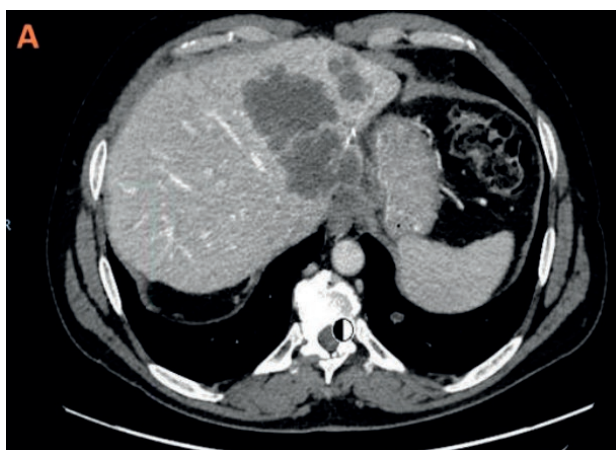
Tabla 2. Resultados de Biopsia líquida realizadas en diferentes momentos evolutivos.

Fecha	RAS (BL)	MAF (%)
Agosto 2018	WT	--
Mayo 2019	WT	--
Octubre 2020	WT	--
Enero 2021	Mutado Codón 12	3,748
Marzo 2021	Mutado Codón 12	0,229
Junio 2021	Mutado Codón 12	0,097
Septiembre 2021	WT	--

*Figura 1. Imágenes de TC: A) Nódulos pulmonares bilaterales en junio 2021
B) Progresión pulmonar septiembre 2021*



*Figura 2. Imágenes de TC: A) Metástasis hepáticas en Junio 2021,
B) Progresión hepática en Septiembre 2021*



La singular evolución de un caso de cáncer de páncreas metastásico.

Autores: Ester Gost, Aina Lescaudey de Maneville, Neus Mesquida, Alejandra Merce, Teresa Fernández

Institución Hospital Universitario Son Llàtzer

INTRODUCCIÓN

A continuación se presenta un caso de adenocarcinoma de páncreas metastásico de debut (BRCA2 mutado), cuya evolución refleja la importancia de individualizar y tratar de forma multidisciplinar al paciente oncológico. Describimos el caso de una mujer de 42 años sin alergias medicamentosas, hábitos tóxicos ni otros antecedentes médico-quirúrgicos de interés que, en marzo de 2017, consulta por dispepsia y epigastralgia progresiva irradiada a zona interescapular sin mejoría a pesar de ranitidina y que se asocia a una pérdida de 20 Kg de peso en el último año. Exploración física: ECOG 0. Peso: 76Kg, Talla: 163cm. Auscultación cardiopulmonar y exploración abdominal anodina. Exploraciones complementarias: - Marcadores tumorales: CEA: 6,59 ng/ml, CA 19.9: 5827,04 U/ml. - Ecografía abdominal: masa sólida de contornos polilobulados en región caudal de páncreas compatible con proceso neoformativo. Adyacente a dicha lesión se aprecia imagen nodular de 16 mm de diámetro compatible con adenopatía. -TAC toraco-abdomino-pélvico: Neoformación en cuerpo del páncreas, con extensión extrapancreática, con signos de infiltración del tronco celiaco y arteria hepática. Adenopatías en retroperitoneo superior. Metástasis hepáticas (segmento VIII y IV). Estadio radiológico T4N1M1 (Imagen 1). - PAAF de masa pancreática guiada por ecoendoscopia informa de hallazgos citológicos compatibles con adenocarcinoma. Diagnóstico inicial: Adenocarcinoma de cuerpo de páncreas irresecable cT4N1M1 (afectación hepática y adenopática retroperitoneal). Estadio IV.

DESCRIPCIÓN

En junio de 2017 inicia primera línea con intención paliativa con FOLFIRINOX. Tras 3 ciclos (C) se suspende oxaliplatino por hipersensibilidad y continúa FOLFIRI. En TAC de mayo de 2018, tras 29C, presenta respuesta completa hepática y ganglionar. Comentado en comité multidisciplinar e individualizando el caso (ECOG 0 y RC metastásica), se decide en noviembre de 2018 la realización de resección de cuerpo y cola pancreática vía abierta junto a esplenectomía con cirugía R2 por localización anatómica tumoral. El análisis anatomopatológico describe adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado, margen posterior afecto y sin afectación ganglionar (0/11). En TAC precoz tras la cirugía en diciembre de 2018 se observa progresión local a nivel de lecho quirúrgico, iniciándose en enero de 2019 Gemcitabina-Abraxane de 2ª línea.

En TAC de valoración de respuesta de mayo de 2019, tras 5C, aparece tumoración compleja anexial izquierda sospechosa de malignidad, con resto de enfermedad estable. De nuevo dado excelente tolerancia al tratamiento y buen ECOG, se decide anexectomía izquierda que confirma metástasis de origen pancreático. Reinicia FOLFIRI (completando 16C).

En TAC de marzo de 2020 presenta progresión local y ganglionar, se cambia tratamiento a capecitabina en monoterapia. Tras 6C, en octubre de 2020, progresión ganglionar y peritoneal. Dado ECOG 1 mantenido, se deriva a Hospital Vall Hebrón. Estudio genético CARIS concluye BRCA2 mutado, iniciándose Olaparib por uso compasivo y consiguiendo una SLP de 8 meses (Imagen 2). En TAC de julio de 2021, crecimiento de los implantes peritoneales pélvicos. Se reintroduce Gem-Abraxane quincenal, siendo el último y 3º ciclo el día 13/09/2021 (Figura 1). En octubre de 2021 la paciente presenta deterioro clínico con evidencia en TAC de progresión global de la enfermedad (Imagen 3). Ingresa en planta de Oncología por dolor pélvico refractario a analgesia de 4º escalón, siendo exitus en noviembre de 2021.

DISCUSIÓN

La supervivencia global de los pacientes con cáncer de páncreas metastásico a los cinco años es del 2-3%. Lograr una supervivencia de 4 años y 5 meses en este caso fue gracias a algunos factores tales como: el buen ECOG mantenido de la paciente durante todo el proceso, la posibilidad de resecar el tumor primario, el uso de Olaparib tras hallazgos de mutación BRCA2 (presente sólo en 4-7% de tumores pancreáticos) y el abordaje multidisciplinar e individualizado que se realizó durante toda la evolución.

BIBLIOGRAFÍA

- Conroy T, Desseigne F, Y chow M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011; 364: 1817-25.
- Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the páncreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2015; 26 (June):v56-68.
- Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline BRCA mutated metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2019; 381 (4): 317-27.
- Mukherjee S, Hurt CN, Bridgewater J, et al. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2013; 14: 317-26.
- National Cancer Institute: Cancer stat facts: Pancreatic cancer. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
- Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras de cáncer en España. 2021. 2021; 19. - Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, et al. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020; 38: 3217-3230.
- Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nabpaclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013; 369: 1691-703

Imagen 1. TAC tóraco-abdomino-pélvico al diagnóstico. A) Masa en cuerpo de páncreas con infiltración vascular de plexo celiaco y arteria esplénica (*). B) Afectación ganglionar retroperitoneal superior (flecha roja). C y D) Metástasis hepáticas (flecha roja).

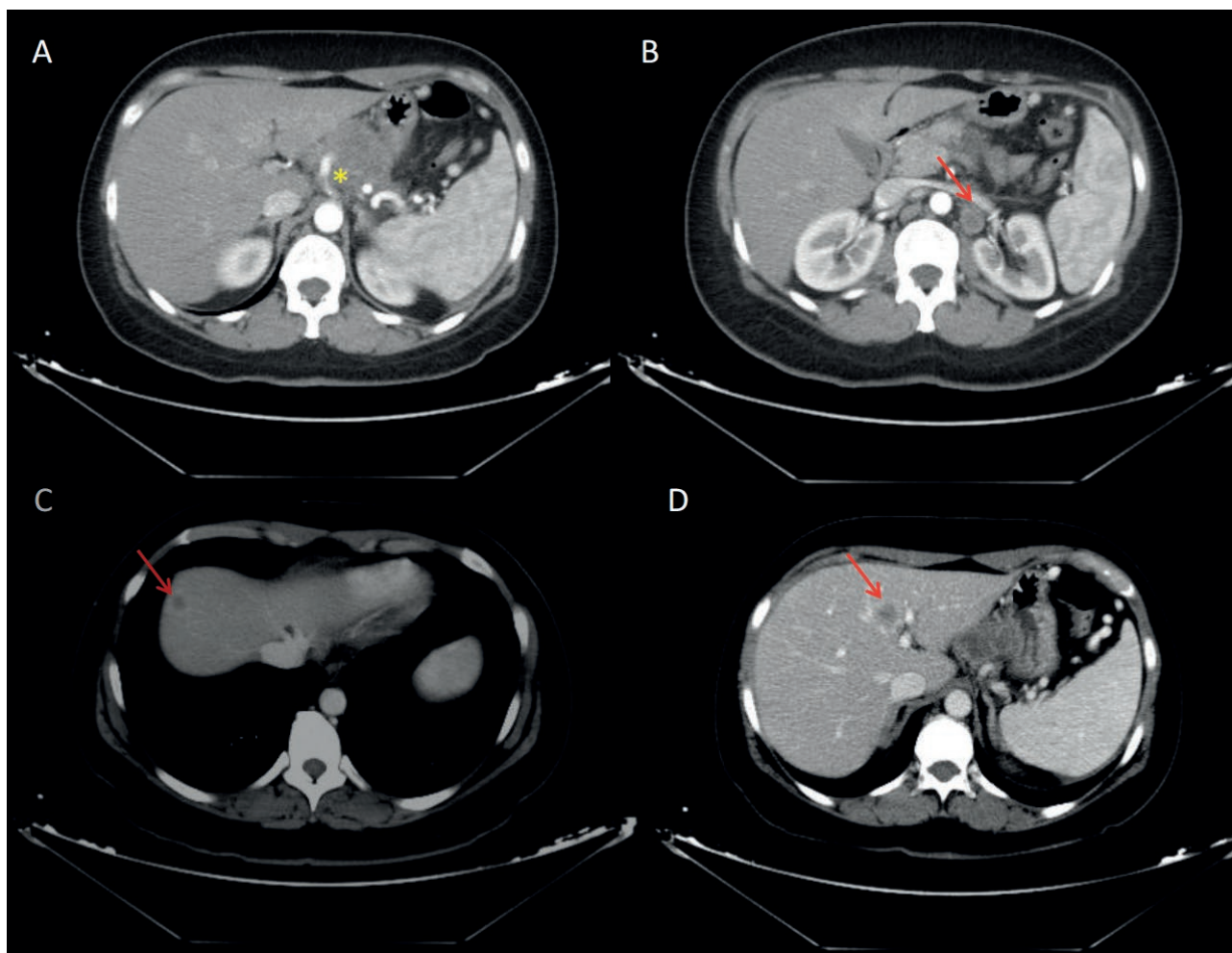


Imagen 2. Resultados de estudio genético de plataforma Caris.

BIOMARKER	METHOD	ANALYTE	RESULT	THERAPY ASSOCIATION		BIOMARKER LEVEL*
BRCA2	Seq	DNA-Tumor	Pathogenic Variant Exon 3 p.L88fs	BENEFIT	cisplatin + gemcitabine +/- veliparib	Level 3A
					olaparib, rucaparib	Level 3A

Figura 1. Resumen cronológico de los tratamientos utilizados.

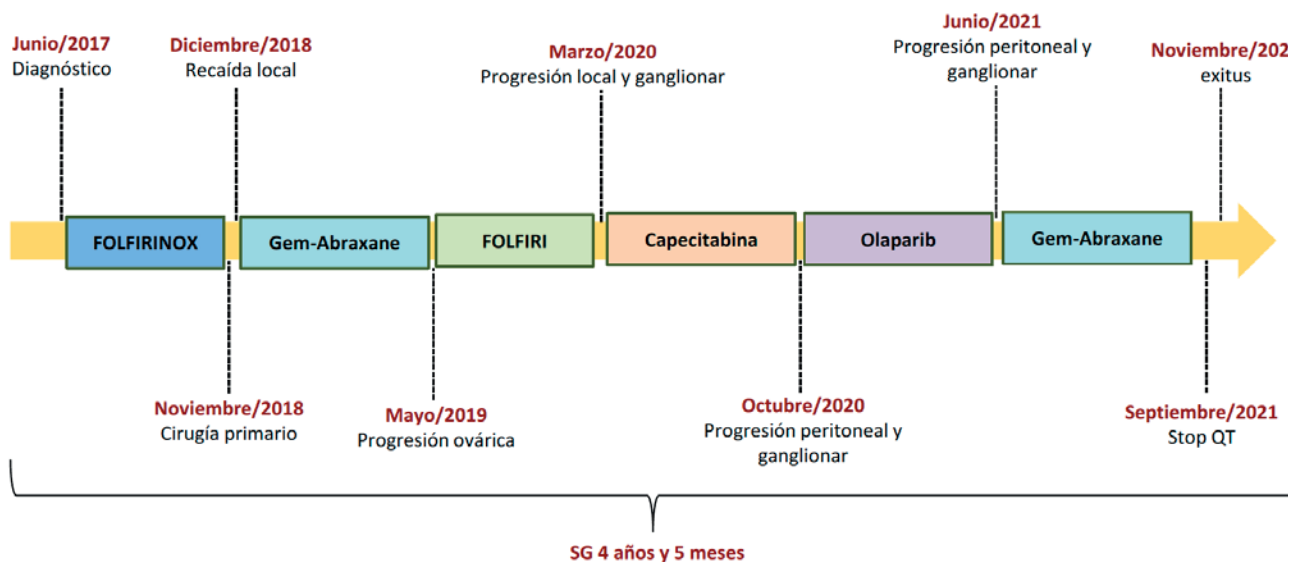
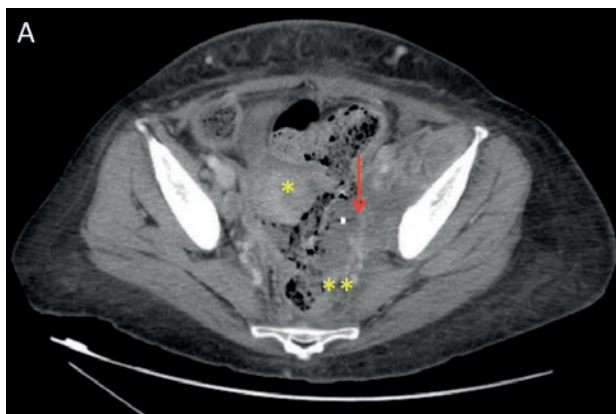


Imagen 3. Imágenes de TAC de octubre/2021 donde se describía progresión global de la enfermedad y sobre todo a nivel pélvico. A) Se aprecia gran masa tumoral pélvica con signos de infiltración de útero (*) y recto (**). Confluencia de tumoración junto a adenopatías locales, conformándose gran masa en hemipelvis izquierda que engloba catéter doble J izquierdo y paquete vascular ilíaco externo ipsilateral (flecha roja). B) Erosión ósea y lítica 2ª a la infiltración de pala ilíaca izquierda (flecha amarilla).



Endocarditis por *Streptococcus gallolyticus* y cáncer colorrectal: ¿existe un eslabón perdido?

Autores: Blanca Távara Silva, Maria Luisa Garrido Onecha, Beatriz Nieto Mangudo, Manuela Pedraza Lorenzo, Carmen Castañón Lopez

Institución Complejo Asistencial Universitario de León

INTRODUCCIÓN

La endocarditis infecciosa se presenta de forma habitual en nuestra práctica clínica. Se han descrito muchos microorganismos implicados; sin embargo, la especie *Streptococcus gallolyticus* (antes llamado “bovis”) se ha asociado históricamente al cáncer colorrectal. El *S. gallolyticus* es un coco gram positivo, anaerobio, comensal del tubo digestivo, con poca capacidad patogénica si el sistema inmune del hospedador esta indemne. La infección por este patógeno oportunista especialmente la endocarditis, presenta una mayor asociación con lesiones premalignas y malignas en colon. Presentamos el caso de un paciente con espondilitis anquilopoyética y reciente diagnóstico de cáncer rectal que presentó endocarditis sobre válvula aórtica secundaria a bacteriemia por *S. gallolyticus*.

DESCRIPCIÓN

Varón de 50 años con espondilitis anquilopoyética tratado con Adalimumab. Diagnosticado en abril de 2021 de un adenocarcinoma de recto medio cT3N2aM0, estadio IIIB. Inicia tratamiento neoadyuvante con quimiorradioterapia concurrente con Capecitabina y recibe una dosis total de 50 Gy hasta julio de 2021. A la semana de finalizar el tratamiento ingresa por enteritis postrádrica G2, con evolución favorable tras tratamiento de soporte. Se mantuvo en todo momento afebril por lo que no se realizaron aislamientos microbiológicos. Reingresa una semana después por malestar general y fiebre. Se aprecia soplo diastólico en foco aórtico de nueva aparición. Destaca elevación de reactantes de fase aguda, con signos de enteritis inflamatoria-infecciosa y esplenomegalia de 19,5 cm en ecografía abdominal. Se extraen hemocultivos y se inicia Meropenem. En el ecocardiograma transtorácico se objetiva insuficiencia aórtica severa grado IV, con pequeña verruga en borde libre de velo aórtico. Finalmente se aísla *S. gallolyticus* multisensible. Además, se realiza TC abdominal donde se describe esplenomegalia ya conocida con imágenes de infartos esplénicos, que se asumen en el contexto de la respuesta inmune secundaria a endocarditis. Ante datos de endocarditis complicada, se inicia antibioterapia dirigida con Ceftriaxona y Gentamicina. Posteriormente es intervenido mediante sustitución valvular aórtica con bioprótesis. Tras buena evolución clínica y cultivos negativos se procede al alta. Tras completar 6 semanas de antibioterapia y posterior profilaxis, se realiza resección anterior baja con anastomosis colorrectal e ileostomía de protección. La anatomía patológica muestra cambios postneoadyuvancia sin evidencia de celularidad neoplásica residual. Presenta respuesta completa con grado de regresión 0 (escala Ryan y Cols).

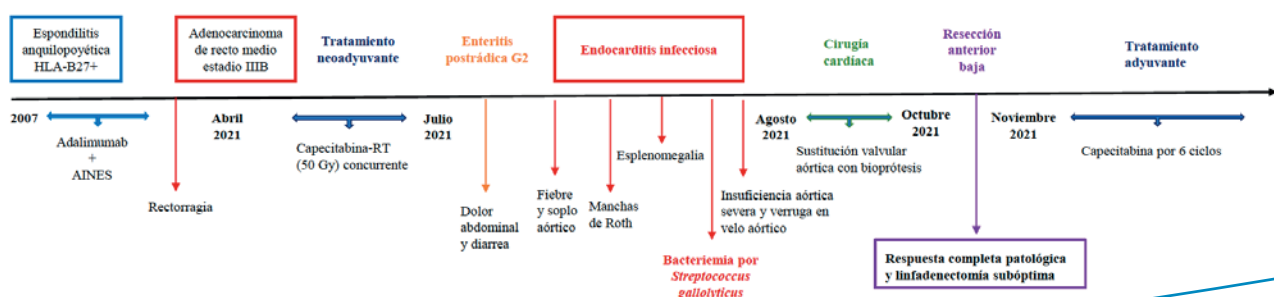
Se aíslan 4 ganglios sin evidencia de infiltración. Actualmente recibe quimioterapia adyuvante con Capecitabina por linfadenectomía subóptima con buena tolerancia.

DISCUSIÓN

S. gallolyticus es el principal agente causante de bacteriemia y endocarditis en personas de edad avanzada e inmunodeprimidas. Se ha asociado estrechamente al cáncer colorrectal. Nuestro caso afianza esta asociación, en un paciente con tratamiento crónico con anti-TNF, donde se ha descrito el riesgo aumentado de padecer infecciones oportunistas. La puerta de entrada pueden ser las lesiones malignas en el tracto gastrointestinal, exacerbado por la rotura de la barrera de mucosa intestinal secundario a la quimiorradioterapia. Así mismo, la bacteriemia ha podido ser favorecida por el estado inmunodeprimido del paciente. La inmunosupresión asociada a un tratamiento local agresivo puede considerarse el eslabón perdido que favorezca la bacteriemia por la familia de *Streptococcus* en pacientes con neoplasia digestiva preexistente, con el riesgo asociado de desarrollar una endocarditis infecciosa complicada. Este ha sido el caso de nuestro paciente. En un futuro sería interesante estudiar la relación entre el comensal *S. gallolyticus* y la inmunidad del huésped como factor importante en el desarrollo del cáncer colorrectal y su influencia en la respuesta patológica al tratamiento oncológico.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pasquereau-Kotula, E., Martins, M., Aymeric, L., & Dramsi, S. (2018). Significance of *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* association with colorectal cancer. *Frontiers in microbiology*, 9, 614.
2. Kumar, R., Herold, J. L., Schady, D., Davis, J., Kopetz, S., Martinez-Moczygemba, M., Murray, B. E., Han, F., Li, Y., Callaway, E., Chapkin, R. S., Dashwood, W. M., Dashwood, R. H., Berry, T., Mackenzie, C., & Xu, Y. (2017). *Streptococcus gallolyticus* subsp. *gallolyticus* promotes colorectal tumor development. *PLoS pathogens*, 13(7), e1006440.
3. Boleij, A., & Tjalsma, H. (2013). The itinerary of *Streptococcus gallolyticus* infection in patients with colonic malignant disease. *The Lancet. Infectious diseases*, 13(8), 719–724.
4. Abdulmir, A. S., Hafidh, R. R., & Abu Bakar, F. (2011). The association of *Streptococcus bovis/gallolyticus* with colorectal tumors: the nature and the underlying mechanisms of its etiological role. *Journal of experimental & clinical cancer research: CR*, 30(1), 11.
5. Boleij, A., van Gelder, M. M., Swinkels, D. W., & Tjalsma, H. (2011). Clinical Importance of *Streptococcus gallolyticus* infection among colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 53(9), 870–878.



Dos tumores sincrónicos en paciente con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria.

Autores: Alba Moratíel, María Zapata, Elisa Quílez, María Álvarez, Irene Torres

Institución: Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

INTRODUCCIÓN

La colangitis esclerosante primaria (CEP) es una inflamación irregular, fibrótica, esclerosante y progresiva de los conductos biliares sin causa conocida. No obstante, el 80% presenta también enfermedad inflamatoria intestinal, predominando la colitis ulcerosa (CU). Alrededor del 5% de pacientes con CU desarrollan CEP. El colangiocarcinoma (CCA) es la neoplasia maligna más común con un riesgo acumulado vital de 10-20% y elevada mortalidad (1). Nuestro paciente presenta un riesgo incrementado de neoplasias, desarrollando de forma sincrónica cáncer colorrectal (CCR) y CCA.

DESCRIPCIÓN

Varón de 56 años. Antecedentes: CU desde 1999, recibió mesalazina, suspendida por aplasia medular en 2003, sin tratamiento posterior; CEP desde 2017. Diciembre/17: Ante cuadro constitucional y dolor en flanco derecho se estudia y diagnostica de adenocarcinoma de ciego KRAS mutado E.IV (carcinomatosis peritoneal). Inicia 1ª línea con FOLFOX-Bevacizumab con respuesta metabólica completa por PET/TC en mayo/18 como mejor respuesta. Continuó tratamiento, seguido de intervención quirúrgica en octubre/18: resección del primario + peritonectomía + quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Tras cirugía no pudo retomar quimioterapia (QT) por ingresos frecuentes por colangitis. Enero/19: sospecha de 2º tumor mediante colangio-resonancia (Imagen 1-2) y colangiografía. Laparotomía para valorar resecabilidad: carcinomatosis peritoneal con histología compatible con CCR y masa en bifurcación del hepático común con extensión a lóbulo derecho compatible con CCA irresecable; hígado con fibrosis estadio III. No candidato a hepatectomía derecha por precisar hepatectomía ampliada sobre hígado cirrótico. Ante irresecabilidad, se realiza ablación por microondas y colocación de 3 prótesis metálicas, en hepático común y conductos hepáticos. Marzo/19: ingreso por nuevo cuadro febril, planteándose iniciar QT paliativa por ser el CCA el principal factor predisponente a colangitis persistentes. Primer ciclo FOLFIRI el 22/03/19, completando 5 ciclos (último 22/5/19). Mayo/19: nuevo ingreso por colangitis. En tomografía computarizada (TC): enfermedad estable y dilatación de vía biliar intrahepática. Se repermeabilizan los stents con balón e implantan 2 drenajes biliares interno-externos. Bacteriemia posterior, requiriendo nueva ablación con microondas de los segmentos estenóticos, repermeabilización de stents y recambio de los drenajes interno-externos. Nuevo ingreso por colangitis con evolución desfavorable a pesar de antibioterapia, falleciendo el 22/11/19.

DISCUSIÓN

El CCR representa una de cada seis muertes en la CU, con una mediana de edad menor al CCR esporádico (2). Existe mayor riesgo de CCR con CU y CCR o neoplasia del intestino

delgado con enfermedad de Crohn. La gravedad de la inflamación, endoscópica e histológica, determina el riesgo de CCR en la UC. La presencia de pólipos posinflamatorios, como marcador de inflamación grave previa, también aumenta el riesgo. La incidencia de CCR aumenta tras el diagnóstico de CU, siendo del 2-3% a los 10 años (3). La CEP asocia mayor riesgo de malignidad que la población general, principalmente de CCA, vesícula biliar, hepatocarcinoma y CCR. Casi el 50% de las muertes en pacientes con CEP se deben a neoplasias (4). El tratamiento de las complicaciones (infecciones biliares predominantemente), es en ocasiones tan importante como el del primario, ya que condicionan la evolución clínica. No hay fármacos probados para la prevención de la carcinogénesis en pacientes con CEP. Una estrategia sería el control por imagen mediante ecografía, TC o resonancia cada 6-12 meses, combinadas con el marcador sérico Ca19.9; especialmente el primer año y si presentan CU (5). Se necesitan estudios para evaluar mejor las técnicas e impacto de la vigilancia en pacientes con CEP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rabiee A, Silveira MG. Primary sclerosing cholangitis. *Transl Gastroenterol Hepatol*. 2021 Apr 5;6:29. doi: 10.21037/tgh-20-266. PMID: 33824933; PMCID: PMC7829069.
2. Eaden JA, Abrams KR, Mayberry JF. The risk of colorectal cancer in ulcerative colitis: a meta-analysis. *Gut* 2001;48:526–35. 10.1136/gut.48.4.526
3. Lamb CA, Kennedy NA, Raine T, et al. British Society of Gastroenterology consensus guidelines on the management of inflammatory bowel disease in adults [published correction appears in *Gut*. 2021 Apr;70(4):1]. *Gut*. 2019;68(Suppl 3):s1-s106. doi:10.1136/gutjnl-2019-318484
4. Fung BM, Lindor KD, Tabibian JH. Cancer risk in primary sclerosing cholangitis: Epidemiology, prevention, and surveillance strategies. *World J Gastroenterol*. 2019;25(6):659-671. doi:10.3748/wjg.v25.i6.659
5. Bowlus CL, Lim JK, Lindor KD. AGA Clinical Practice Update on Surveillance for Hepatobiliary Cancers in Patients With Primary Sclerosing Cholangitis: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019 Nov;17(12):2416-2422. doi: 10.1016/j.cgh.2019.07.011. Epub 2019 Jul 12. PMID: 31306801.

Título: Dos tumores sincrónicos en paciente con colitis ulcerosa y colangitis esclerosante primaria.

Autor principal: Alba Moratíel Pellitero.



Imagen 1. ColangioRM. No se representa la unión de los conductos biliares ni el segmento distal del conducto hepático derecho en un área de unos 18 mm (se señala con flechas).

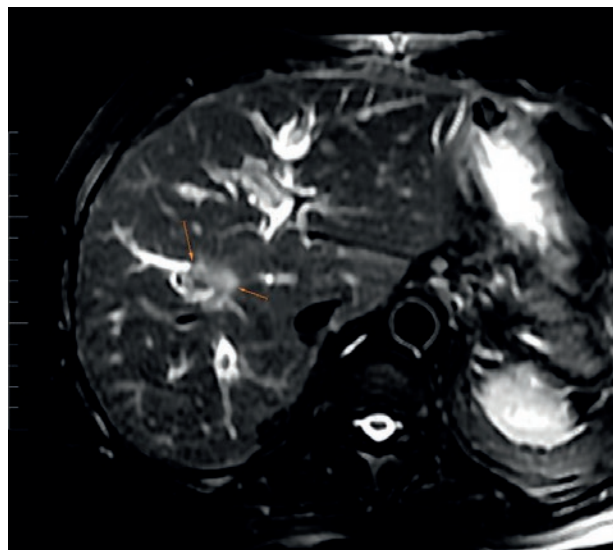


Imagen 2. ColangioRM. Ensanchamiento del espacio portal de irregular, lesión nodular irregular de unos 25 mm de diámetro en la que convergen las vías intrahepáticas derechas.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 20

Larga superviviente en cáncer de páncreas.

Autores: Mònica Aguiló Domingo, Aleydis Pisa Gatell, Emma Dotor Navarro

Institución Consorci Sanitari de Terrassa

INTRODUCCIÓN

La neoplasia de páncreas destaca por su alta mortalidad, escasa supervivencia y es la tercera causa de muerte por cáncer en Europa (1). Encontrar largos supervivientes es inusual, por lo que a continuación se expone un caso.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 78 años, fumadora. Antecedentes de neoplasia de mama izquierda (pT1pN0M0) en 2002. Inicia estudio en Uruguay por dolor abdominal y síndrome constitucional con pérdida de 9kg en 4 meses. Se realiza gastroscopia, TC abdomen que describe imagen de 4 mm en lóbulo hepático derecho y colonoscopia con pólipo compatible con adenoma tubular de bajo grado; resto sin hallazgos patológicos. Se traslada a Cataluña para proseguir estudio: Analítica sin alteraciones y marcadores tumorales (MT): CEA: 2,91 ng/ml [0-3,8], Ca 19.9: 114 UI/ml [0-39]. RMN abdominal: Tumoración pancreática de 37x24mm con infiltración de grasa adyacente y vena esplénica, dilatación del Wirsung y adenopatías retroperitoneales. TC toracoabdominal(TA): Masa hipodensa de 4 cm en el cuerpo del páncreas, dilatación del Wirsung, trombosis de la vena esplénica, estenosis de la vena renal izquierda, circulación colateral gastroesplénica, tronco celíaco y arteria mesentérica superior (AMS) rodeados por la tumoración >180° y nódulos peritoneales. Ecoendoscopia: Lesión en cuerpo de páncreas de 4x3 cm hipoecogénica de bordes irregulares y mal delimitados que infiltra confluyente esplenomesentérico y arteria esplénica, contacta con tronco celíaco, engloba parcialmente la AMS y varias adenopatías abdominales de >1 cm; con confirmación histológica de adenocarcinoma ductal de páncreas. Concluyendo diagnóstico de adenocarcinoma de cuerpo de páncreas, invasión vascular arterial y venosa y metástasis peritoneales, estadio IV en 6/2017. Candidata a quimioterapia (QT) paliativa esquema gemcitabina + nabpaclitaxel (80% dosis por edad), que inicia en 7/2017. Tras 6 ciclos, presenta respuesta objetiva por TC y MT. En 3/2018, progresión de la enfermedad a nivel locorregional y peritoneal; por lo que se reinició QT paliativa con gemcitabina + nabpaclitaxel (70% dosis), con inicio en 3/2018. Tras 3 ciclos, presenta respuesta objetiva por TC y MT por lo que se completan 6 ciclos. En 11/2018, progresión de la masa pancreática y de la carcinomatosis peritoneal, por lo que se reinicia QT con gemcitabina + nabpaclitaxel al 70%. Tras 3 ciclos, enfermedad estable en páncreas y progresión de la carcinomatosis peritoneal, por lo que se suspende. Se propone QT esquema XELOX (oxaliplatino + capecitabina 70% de dosis) que inicia en 2/2019.

En TC abdominal posterior a 4 ciclos, se objetiva control de la neoplasia de páncreas con disminución de los nódulos peritoneales; por lo que se completan 6 ciclos en 6/2019 con enfermedad estable por TC que se mantiene sin cambios en TC abdominal de control en 12/2019. En 4/2020, progresión peritoneal por TC y MT. Se reinicia QT paliativa esquema XELOX 70% en 5/2020, completa 5 ciclos en 9/2020 y mantiene respuesta por MT y TC; por lo que se decidió suspender QT por toxicidad acumulada. En 1/2021, progresión ganglionar a cadena ilíaca interna derecha condicionando hidronefrosis derecha. En TC TA de control a los 3 meses se describe enfermedad estable, pero aumento de la ureterohidronefrosis (UHN) derecha y aumento de MT (imágenes 1 y 2); por lo que se plantea capecitabina en monoterapia al 70% dosis, que recibe 2 ciclos y se suspende por toxicidad. En 10/2021, progresión peritoneal de la masa pararectal derecha con UHN y lesión pancreática estable. Ante paciente, actualmente con 82 años, PS 1 y voluntad de tratamiento, se inicia gemcitabina en monoterapia.

DISCUSIÓN

Ante la evolución y progresión de la enfermedad, se objetiva el retratamiento con QT y las diferentes líneas de tratamiento realizadas ante mantener buena calidad de vida e intención de tratamiento; en paciente con 4 años de supervivencia en el momento actual.

BIBLIOGRAFÍA

1. M^a A. Gómez-España, A. F. Montes, R. Garcia-Carbonero, T. M. Mercadé, J. Maurel, A. M. Martín, R. Pazo-Cid, R. Vera, A. Carrato, J. Feliu. *SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020)*.
2. M. Ducreux, A. Sa. Cuhna, C. Caramella, A. Hollebecque, P. Burtin, D. Goéré, T. Seufferlein, K. Haustermans, J. L. Van Laethem, T. Conroy & D. Arnold, on behalf of the ESMO Guidelines Committee. *Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice. Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up*.

Imagen 1: Evolución del marcador tumoral Ca 19.9.

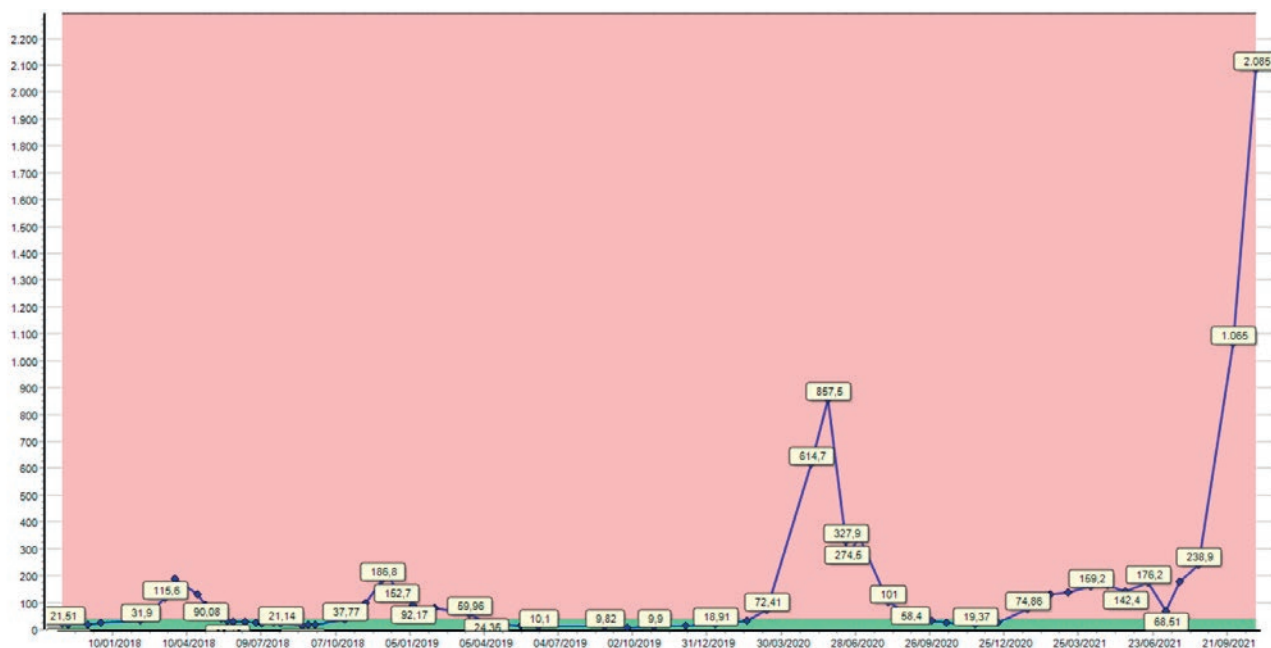
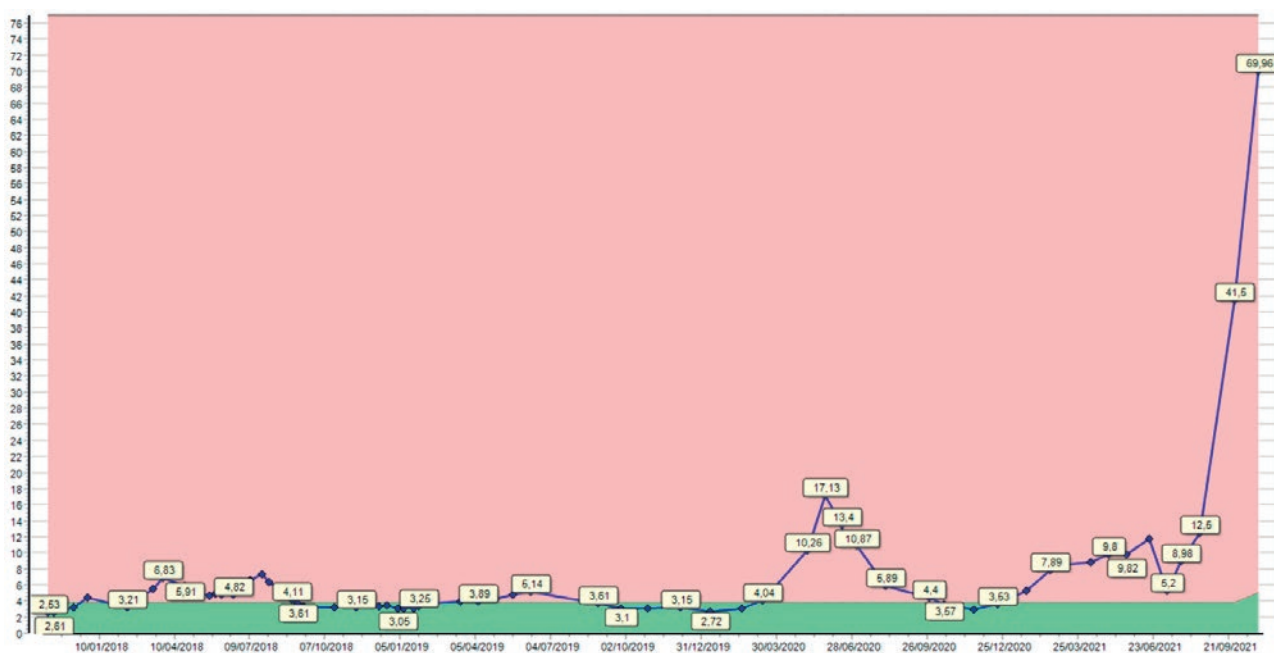


Imagen 2: Evolución del marcador tumoral CEA.



Cardiotoxicidad grave asociada a Sunitinib sin alternativas de tratamiento en tumor neuroendocrino metastásico.

Autores: Oscar Valle Cárcel, Elisa Mañas Mora, Eva Isabel Morcillo Calero, Lidia Carnerero Cordoba, Gema Duran Ogalla

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

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias neuroendocrinas (NET) son tumores de difícil diagnóstico y manejo, que a pesar de su baja frecuencia están aumentando en las últimas décadas. Actualmente se ha conseguido una detección más temprana, avances en la terapia con nuevos fármacos y mejoras en el pronóstico. ¹ Nuevas terapias dirigidas como everolimus y sunitinib están aprobadas para el tratamiento, y a pesar de que han demostrado un aumento significativo de la supervivencia libre de progresión (SLP) en pacientes con NET avanzado y cierta mejora de la supervivencia general (SG), el mecanismo farmacológico de estas terapias resulta en algunos pacientes altamente tóxico, lo que compromete en ocasiones su uso. En este caso clínico evidenciamos cómo la falta de alternativas terapéuticas menos tóxicas para la paciente pone en juego el tratamiento y control del proceso oncológico.

DESCRIPCIÓN

Antecedentes personales: Hipotiroidismo y pancreatitis aguda alitiásica de etiología no filiada (2017). Anamnesis: Mujer de 47 años con clínica de cuadro constitucional, dolor abdominal y pesadez posprandial. ECOG: 1, Constantes normales. Abdomen: blando con dolor intenso en epigastrio y sensación de masa, hepatomegalia con empastamiento generalizado. Pruebas complementarias: *Marcadores tumorales: Cromogranina A: 25623, Enolasa neuronal: 48 *TC abdominal: Múltiples lesiones focales (más de 15) hepáticas hipocaptantes, bilobares, con retracción capsular sugestivas de metástasis. Engrosamiento de la pared del fundus así como cola pancreática. Nódulos en ligamento gastroesplénico que sugieren implantes peritoneales. *Biopsia: tumor neuroendocrino bien diferenciado grado 2. índice mitótico <2mitosis/mm2, KI-67: 15%. *Octreoscan: Múltiples focos hipercaptantes en columna y sacro con múltiples focos hepáticos y captación peritoneal en ligamento gastroesplénico y cola pancreática. Sugiere masa neoplásica en cola de páncreas como probable primario. Todos con receptores de somatostatina. Al diagnóstico se inicia primera línea con lanreótido, pero a los dos meses se observa progresión radiológica y bioquímica (enolasa 48->82 en 3 meses), por lo que, basándonos en el estudio Radiant-4, añadimos al esquema everolimus. Tras un año con estabilidad tumoral, la enfermedad progresa, por lo que se inicia sunitinib 37,5mg/día ininterrumpidamente.

A los cuatro meses del inicio, se realiza ecocardiografía que muestra disminución brusca de la FEVI hasta el 33% con ventrículo izquierdo dilatado e hipoquinesia global. En comité cardiooncológico se decide continuar con el tratamiento manteniendo un control cardiológico más estricto mientras la paciente se muestre asintomática, dada las escasas posibilidades terapéuticas menos cardiotoxícas de las que disponemos. Actualmente tras varios meses se mantiene estable de su enfermedad y asintomática a nivel cardiológico.

DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos no cuentan con muchas líneas de tratamiento demostrado que permitan cambiar de esquema si este genera toxicidad³. En las últimas décadas, las terapias dirigidas han logrado aumentar la supervivencia libre de progresión de manera clara, pero a costa de numerosas toxicidades² como en este caso la cardiológica. La cardiotoxicidad producida por terapias dirigidas oncológicas es bien conocida sobre todo a largo plazo³, sin embargo, en este caso es llamativa la disminución tan brusca de la FEVI en tan solo 4 meses de tratamiento con sunitinib. Las técnicas de imagen cardíaca aplicadas a los pacientes oncológicos tratados con quimioterapia constituyen un paso esencial en el diagnóstico precoz de la cardiotoxicidad una vez producido el daño. 6 Queda patente la importancia de disponer de circuitos cardiooncológicos o comités multidisciplinares integrados que ayuden en esta identificación precoz de estas toxicidades y en la optimización del tratamiento; como en este caso de la insuficiencia cardíaca; con el fin de mejorar la calidad de vida y síntomas en estos pacientes. Esta ausencia de alternativas quimioterápicas en muchos casos condiciona la necesidad de asumir altos riesgos de toxicidad como única vía para controlar el proceso oncológico y con ello mantener un mayor intervalo libre de progresión. Se necesitan más estudios que ayuden a trazar nuevos esquemas de tratamiento que nos permitan cambiar de línea en caso de intolerancia o toxicidad grave, ya que se pone en jaque el control oncológico del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vargas Martínez, C. C, Castaño Llano, R. (2010). Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETS). *Revista Colombiana de Gastroenterología*, 25(2), 165-176.
2. González-Flores, E., Serrano, R., Sevilla, I., Viúdez, A., Barriuso, J., Benavent, M., García-Carbonero, R. (2019). SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs)(2018). *Clinical and Translational Oncology*, 21(1), 55-63.
3. Pavel, M., Öberg, K., Falconi, M., Krenning, E. P., Sundin, A., Perren, A., & Berruti, A. (2020). Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of oncology*, 31(7), 844-860.
4. Pérez, J.Á. Freixes, M. C.(2013). Cromogranina A y tumores neuroendocrinos. *Endocrinología y Nutrición*, 60(7), 386-395.
5. Capdevila, J., Argilés, G., Mulet-Margalef, N., & Tabernero, J. (2012). Tumores neuroendocrinos: la era de las terapias dirigidas. *Endocrinología y Nutrición*, 59(7), 438-451.
6. Madonna, R. (2017). Diagnóstico y prevención de la cardiotoxicidad inducida por fármacos antineoplásicos: de la imagen a las tecnologías «ómicas». *Revista Española de Cardiología*, 70(7), 576-582.

Imagen 1: Progresión niveles cromogranina A

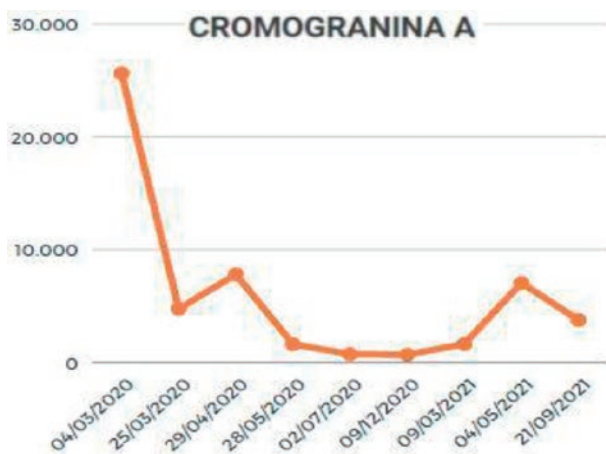
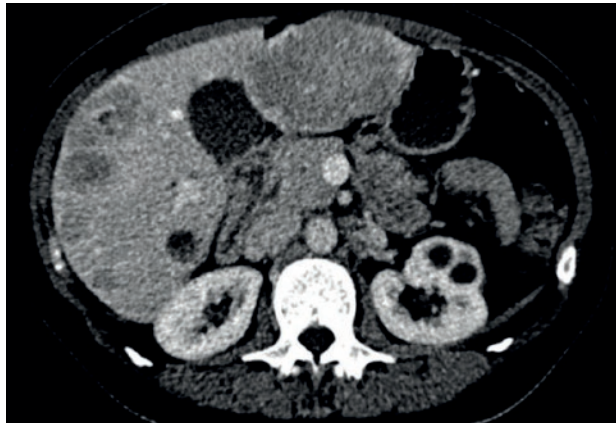
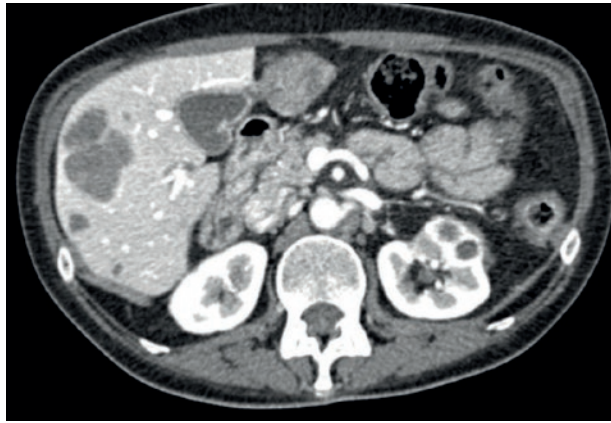


Imagen 2: Evolución radiológica durante el tratamiento:

ENERO 2020



OCTUBRE 2021



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 22

Neumonitis tóxica en paciente con adenocarcinoma de recto avanzado.

Autores: María José Contreras González, Ana Armenta Triviño, Rosa Rodríguez Alonso, María José Ortiz Morales, Enrique Aranda Aguilar

Institución Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

INTRODUCCIÓN

El tratamiento de elección del cáncer colorrectal metastásico RAS WT se basa en la combinación de FOLFOX o FOLFIRI más un anti-EGFR como Panitumumab; un anticuerpo monoclonal que bloquea el lugar de unión del EGFR, inhibiendo la señalización intracelular.¹ Se han descrito casos de Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) en pacientes tratados con Panitumumab, fundamentalmente en población japonesa. Descrito como evento adverso poco frecuente (<1/100). Suele aparecer en los primeros 90 días de tratamiento y obliga a la interrupción del fármaco y tratamiento específico con corticoterapia, pudiendo ser el desenlace fatal en un tercio de los casos.

DESCRIPCIÓN

Anamnesis: Varón de 63 años, diagnosticado en 2019 de adenocarcinoma de recto estadio IV (T4bN1bM1a: hepáticas múltiples). KRAS, NRAS, BRAF WT, MSS. Inicia en abril primera línea con FOLFOX-Panitumumab, alcanzando respuesta parcial. Sin oxaliplatino desde julio, al ser diagnosticado de alergia tras reacción infusional grave. En febrero de 2020, tras C20 de Fluorouracilo-Panitumumab, presenta episodio de disnea de reposo de 48 horas de evolución, tos seca y dolor pleurítico. Afebril. Exploración física: ECOG 2. Regular estado general. Taquipneico en reposo. TA:107/80, FC:105, SatO₂:89% basal. A la auscultación, crepitantes secos en hemitórax izquierdo. Pruebas Complementarias: Se realizó Angio TC descartando tromboembolismo pulmonar, objetivando patrón en vidrio deslustrado en pulmón izquierdo y pequeña consolidación en derecho. Analíticamente sin hallazgos, en GSA insuficiencia respiratoria. En PET-TC (Imagen1), respuesta metabólica mayor e infiltrados izquierdos de etiología inflamatoria/infecciosa. Fibrobroncoscopia sin hallazgos, con estudio microbiológico negativo. Evolución: Inició tratamiento antibiótico y ante persistencia de disnea, se realizó TC con hallazgos de toxicidad pulmonar aguda (Imagen2).

Se pautan corticoides con mejoría, observando en nuevo TC fase fibrótica de toxicidad pulmonar por fármacos (Imagen3). Continuó tratamiento con corticoterapia oral, con disminución de disnea y flujo de oxigenoterapia domiciliaria. En seguimiento conjunto con Neumología, realizó pauta descendente de prednisona hasta completar 6 meses, con buena respuesta clínica y en controles radiológicos, hasta la práctica desaparición de la afectación pulmonar en agosto 2020 (Imagen 4). Ante cuadro respiratorio severo y respuesta de la enfermedad, continuó sin tratamiento oncológico. Actualmente en segunda línea con FUIRI-Bevacizumab, manteniendo estabilización.

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de cáncer de recto estadio IV. Inició tratamiento de primera línea con FOLFOX-Panitumumab y experimentó cuadro de disnea aguda con patrón radiológico compatible con una EPI; imagen en vidrio deslustrado y consolidación (fase exudativa), seguido de bronquiectasias de tracción y fibrosis en panal de abeja (fase proliferativa). Se descartó cuadro infeccioso, progresión de la enfermedad y neumonitis por otras causas, por lo que, teniendo en cuenta el momento de presentación en el curso de su historia oncológica y la evolución tanto clínica como radiológica del cuadro, se asoció, tras valoración multidisciplinar, a neumonitis tóxica secundaria probablemente al anti-EGFR. Aunque el Panitumumab es bien tolerado, presenta efectos adversos considerables. La afectación dermatológica la más común, seguido de trastornos gastrointestinales. La toxicidad pulmonar es poco frecuente, pero ha de sospecharse ante inicio agudo o empeoramiento de síntomas respiratorios, interrumpiendo el tratamiento e iniciando corticoterapia, como con nuestro paciente. Un estudio realizado en población japonesa (3085 casos), demostró una incidencia de EPI de un 1.3%, en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico que habían recibido tratamiento con Panitumumab. Tasa de mortalidad del 51.3%. Algunos factores de riesgo relacionados con la aparición de EPI son sexo masculino, edad mayor de 65, hábito tabáquico y antecedentes de radioterapia.^{2, 3} Similar a nuestro caso, está descrito un patrón radiográfico equiparable en paciente caucásico tratado con Fluoropirimidinas, Oxaliplatino y Panitumumab. Presentó mala evolución falleciendo finalmente a causa de la EPI. A diferencia de nuestro paciente, que continuó tratamiento quimioterápico tras resolución de la clínica respiratoria.⁴

BIBLIOGRAFÍA

1. Ciardiello F., Tortora G. *EGFR Antagonists in Cancer Treatment. N Engl J Med* 2008; 358:1160-1174. DOI: 10.1056/NEJMra0707704
2. Osawa M., Kudoh, S., Sakai, F. et al. *Clinical features and risk factors of panitumumab-induced interstitial lung disease: a postmarketing all-case surveillance study. Int J Clin Oncol* 20; 1063–1071 (2015). DOI: 10.1007/s10147-015-0834-3
3. Yamada T., Moriwaki T., Matsuda K., et al. *Panitumumab-induced interstitial lung disease in a case of metastatic colorectal cancer. Onkologie.* 2013 ;36(4):209-212. DOI: 10.1159/000349959
4. Al-asadi O., Almusarhed M., Rizvi J. *Fatal interstitial lung disease caused by Panitumumab-containing chemotherapy regimen ecancer. Cancer Medical Sciencie.* 2018;12-8414. DOI:10.3332/ecancer.2018.84

Tabla 1. Diagnóstico diferencial de disnea con patrón radiológico intersticial

ENTIDAD	CLÍNICA	PATRÓN RADIOLÓGICO	TRATAMIENTO
Insuficiencia cardíaca	Disnea subaguda Ortopnea Bendopnea	Cardiomegalia Derrame pleural Infiltrados perihiliares bilaterales	Diuréticos
Neumonía	Disnea subaguda Tos con expectoración purulenta Dolor pleurítico	Consolidación con broncograma aéreo e imagen de árbol en brote	Antibioterapia
Enfermedad Pulmonar Intersticial Difusa	Disnea aguda subaguda o crónica Tos seca	Densidad en vidrio deslustrado Patrón en panal de abeja	Corticoterapia
Linfangitis carcinomatosa	Disnea subaguda Tos seca	Patrón alveolar Líneas B de Kerley	Corticoterapia Tratamiento oncológico
Hemorragia alveolar	Disnea aguda Tos con hemoptisis	Patrón alveolar Infiltrados bilaterales	Embolización Inmunosupresores

Imagen 1. PET-TC (enero 2020): Infiltrados pulmonares hipermetabólicos en el lóbulo superior e inferior izquierdos, de probable etiología inflamatoria/infecciosa.

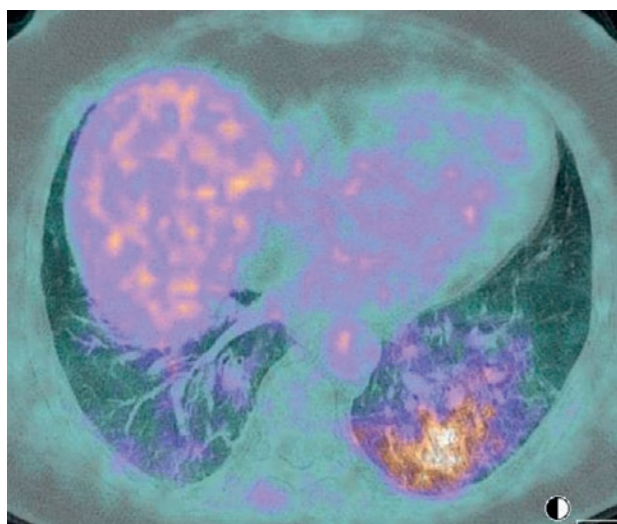


Imagen 2. TC tórax con contraste intravenoso (febrero 2020): imagen en vidrio deslustrado del lóbulo superior e inferior izquierdos. Pérdida de volumen de hemitórax izquierdo. Hallazgos sugestivos de toxicidad pulmonar aguda con marcada pérdida de volumen de hemitórax izquierdo.

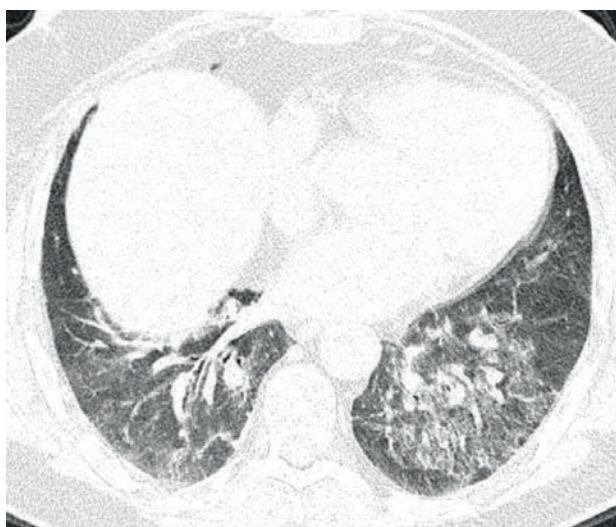
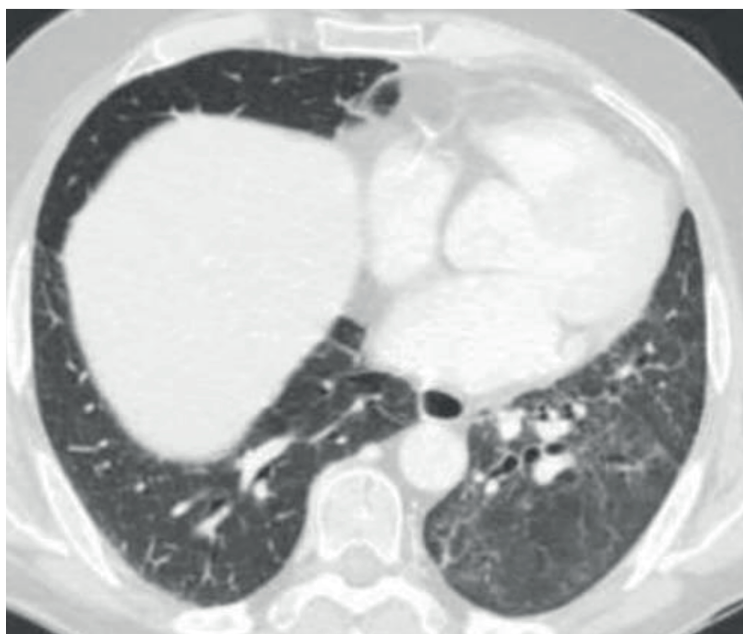


Imagen 3. TC de tórax con contraste intravenoso (marzo 2020): Pulmón izquierdo con patrón reticular de predominio en base y con bronquiectasias por tracción, así como distorsión de la arquitectura parenquimatosa. No se observa clara imagen de vidrio deslustrado. Estos hallazgos sugieren fase fibrótica de toxicidad pulmonar por fármacos como principal diagnóstico.

Imagen 4. TC de tórax con contraste iv (agosto 2020): marcada mejoría radiológica de la afectación del pulmón izquierdo, respecto a los estudios previos, persistiendo leves signos de fibrosis.



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 23

Mejorando la historia natural del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) y mutación BRAFV600E: A propósito de un caso.

Autores: Alicia Vargas Aliaga, Geraldina Guevara Madrid, María José Ortiz Morales, Gema Pulido Cortijo, Enrique Aranda Aguilar

Institución Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) es un tumor genéticamente heterogéneo. Concretamente, la mutación en el gen BRAFV600E, presente en el 5-12%, se asocia a una mayor resistencia terapéutica y constituye un factor de mal pronóstico, situando la mediana de supervivencia global entre los 9-12 meses. (1,2,3) El desarrollo de ensayos clínicos dirigidos a este subgrupo de pacientes(3), nos ha permitido el mejor conocimiento de su evolución y la aprobación de nuevas opciones terapéuticas. Presentamos el caso de una paciente con CCRm BRAFV600E mutado, donde una estrategia basada en una atención continuada ha supuesto un impacto positivo en su calidad de vida y supervivencia esperada.

DESCRIPCIÓN

Mujer, 66 años. Consulta por cuadro de astenia progresiva y anemia microcítica. Se realiza TC abdominal y colonoscopia, donde se objetiva neoformación en ciego. Es intervenida de manera programada mediante hemicolectomía derecha con resultado anatomopatológico de adenocarcinoma tipo intestinal mucinoso, moderadamente diferenciado pT4pN2, estadio IIIB. Recibe desde enero/2018 hasta junio/2018 tratamiento adyuvante con XELOX. Mantiene TAC/PET-TAC/RNM sin enfermedad, a pesar de un aumento progresivo de marcadores tumorales, por lo que realizamos estrecho seguimiento. A la exploración física presenta ECOG 0, con masa en región ovárica a la palpación. Pruebas complementarias: - TAC (octubre/2019): carcinomatosis peritoneal y masas en ambas regiones anexiales derecha (4,5cm) e izquierda (6cm), sugestivas de metástasis ováricas. (Imagen 1) - PET-TC (marzo/2020): EE con respecto a estudios previos según criterios RECIST. (Imagen 2) - TAC (enero/21): aumento progresivo de tamaño de la masa ovárica derecha (21.5cm). (Imagen 3). - TAC (julio/21): EE según criterios RECIST. (Imagen 4) Tratamiento y evolución: En Octubre/2019 presenta carcinomatosis peritoneal y metástasis ováricas, con perfil molecular: MSS. RAS WT, BRAFV600E mutado;

es valorada por cirugía, que considera potencialmente resecable. Desde noviembre/19 a junio/20 recibe primera línea terapéutica (FOLFOXIRI+Bevacizumab), manteniendo EE; sin posibilidad de resección al evidenciar en acto quirúrgico índice de carcinomatosis peritoneal >30. Tras ILP de 8 meses, progresión ovárica y en julio/20 inicia segunda línea con Encorafenib-Cetuximab, manteniendo EE hasta progresión peritoneal en enero/21 (ILP 6m). En este momento, se valora inicio de tercera línea dentro de ensayo clínico (TAS102-Bevacizumab), manteniendo EE y buen estado funcional hasta la fecha.

DISCUSIÓN

El abordaje terapéutico del CCRm en las últimas décadas ha supuesto un cambio de paradigma enfocado hacia un “continuum of care”, basado en la planificación individualizada por la que los pacientes pueden beneficiarse de la administración de todos los agentes activos con el objetivo de mejorar la supervivencia global y calidad de vida. Concretamente, en el subgrupo de pacientes con mutación BRAFV600E, de acuerdo con las últimas guías, la combinación de quimioterapia con fármacos anti-VEGF es considerado el esquema más indicado en primera línea.(1,4) Excepcionalmente, en nuestra paciente, optamos por la asociación del triplete con anti-VEGF, con la intencionalidad de incrementar la tasa de respuesta que nos permitiera conseguir una cirugía citorreductora, aunque finalmente no fue posible. La elección de una segunda línea tras un triplete está clara: consiste en apostar por la doble terapia con Encorafenib y Cetuximab, donde se estima una mediana de SLP de 4,3 meses, superada por nuestra paciente, con beneficio clínico añadido. (2,3) Finalmente, a la progresión nos inclinamos por ofrecerle la oportunidad de beneficio dentro de ensayo clínico ante la alternativa disponible en monoterapia. Como conclusión, destacamos que, independientemente de los factores pronósticos que indiquen el perfil molecular de un paciente con CCRm y mutación BRAFV600E, si el estado funcional lo permite, el uso de todas las opciones y fármacos activos aportarían beneficio, que en nuestro caso supera los 24 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Djanani, A., Eller, S., Öfner, D., Troppmair, J., & Maglione, M. (2020). The Role of BRAF in Metastatic Colorectal Carcinoma-Past, Present, and Future. *International journal of molecular sciences*, 21(23), 9001. <https://doi.org/10.3390/ijms21239001>
2. Mauri G, Bonazzina E, Amatu A, Tosi F, Bencardino K, Gori V, Massihnia D, Cipani T, Spina F, Ghezzi S, Siena S, Sartore-Bianchi A. The Evolutionary Landscape of Treatment for BRAFV600E Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers*. 2021; 13(1):137. <https://doi.org/10.3390/cancers13010137>
3. Ros, J., Baraibar, I., Sardo, E., Mulet, N., Salvà, F., Argilés, G., Martini, G., Ciardiello, D., Cuadra, J. L., Tabernero, J., & Élez, E. (2021). BRAF, MEK and EGFR inhibition as treatment strategies in BRAF V600E metastatic colorectal cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*, 13, 1758835921992974. <https://doi.org/10.1177/1758835921992974>
4. Cremolini, C., Antoniotti, C., Stein, A., Bendell, J., Gruenberger, T., Rossini, D., Masi, G., Ongaro, E., Hurwitz, H., Falcone, A., Schmoll, H. J., & Di Maio, M. (2020). Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, JCO2001225. Advance online publication. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01225>

Imagen 1. Se identifican sendas masas de baja densidad en ambas regiones anexiales en el lado derecho de unos 4,5 cm en el lado izquierdo de unos 6 cm sugestivas de corresponder a metástasis ováricas.

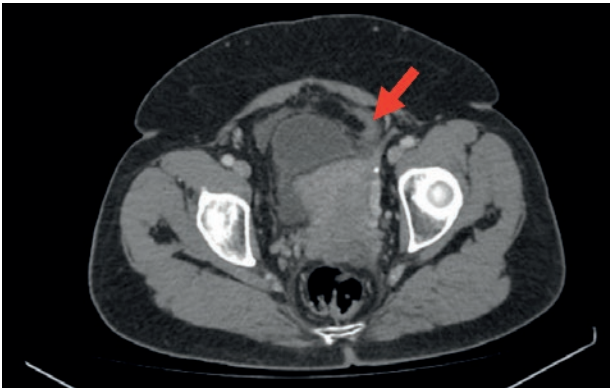


Imagen 2. Persisten lesiones anexiales descritas en estudios PET/CT y CT anteriores. Se observan las lesiones pélvicas anexiales referidas en TC, hipodensas. La derecha no muestra significativo hipermetabolismoglicídico, salvo leve en su periferia (SUVmax, de unos 50 mm).

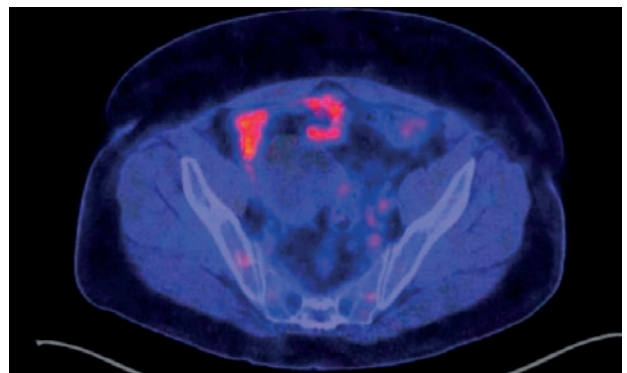


Imagen 3. Aumento progresivo de tamaño de la masa ovárica derecha (4.5 cm en Octubre/19 a 21.5 cm actualmente)

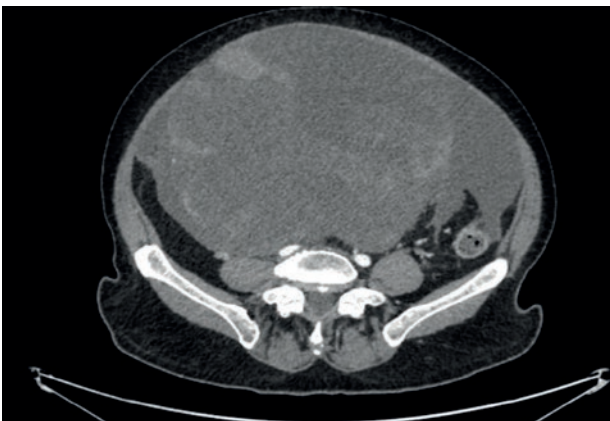
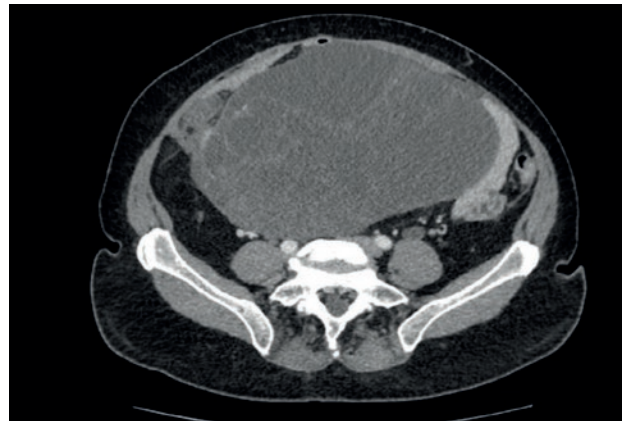


Imagen 4. Tamaño de la masa ovárica derecha descrita en estudios previos, de 218 mm, antes 222 mm de eje axial. Enfermedad estable.



Más genes, más vida: Cáncer de Páncreas metastásico (CPm) largo superviviente combinando quimioterapia clásica y nuevas dianas.

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

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

INTRODUCCIÓN

Actualmente, el tratamiento del CPm es la quimioterapia no existiendo un claro estándar tras primera línea. La inestabilidad de microsatélites para inmunoterapia y BRCA para los iPARP (alteraciones minoritarias, 5-8%), son los únicos biomarcadores predictivos disponibles en práctica clínica habitual(1)(2). Con una SG de 3 años y 3 meses, presentamos un ejemplo de largo superviviente de CPm gracias a la combinación de quimioterapia clásica y nuevas dianas moleculares.

DESCRIPCIÓN

Varón, 55 años. Epigastralgia y distensión abdominal de dos meses de evolución. EXPLORACIÓN FÍSICA: ECOG 1, ascitis no a tensión y hepatomegalia. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS. - Analítica (noviembre/2017): Ca 19.9 305 U/ml. - TAC (noviembre/2017): masa pancreática, metástasis hepáticas y peritoneales. - Biopsia hepática (diciembre/2017): carcinoma G3 de origen pancreatobiliar. IHQ: pMMR. - Biopsia líquida (diciembre/2017): KRAS nativo. TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN. En enero/2018 inicia tratamiento dentro de Ensayo Clínico (EC) SEQUENCE siendo asignado al brazo combinado: Gemcitabina/ Nab-paclitaxel y mFOLFOX. Recibe 10 ciclos con respuesta parcial (RP), beneficio clínico y normalización de Ca 19.9. Con intervalo libre de progresión (ILP) de 13 meses, progresión hepática. En marzo/2019 inicia 2º línea con Nal-Iri + 5-fluorouracilo, con estabilización de la enfermedad (EE) tras 4º ciclo. Con ILP 5 meses nueva progresión hepática. Se realiza panel de genes dentro de pre-screening de EC STARTRK no detectando alteración somática en NKTR ni BRCA1/2; destacando fusión FGFR2-RUFY1. Inicia XELOX en septiembre/2019 con progresión hepática a los 3 meses. Manteniendo ECOG 1 y considerando fusión de FGFR2, se derivó a EC fase II con paninhibidor FGFR para tumores sólidos; comenzando 4º línea en diciembre/2019 con buena tolerancia (hiperfosfatemia y cambios de coloración en piel/mucosas).

Sale del EC en mayo/2020 por progresión hepática presentando hipertransaminasemia G2. Persistiendo ECOG 1, sin toxicidad residual y ante demanda de tratamiento activo, decidimos retratamiento con Gemcitabina/Nab-Paclitaxel alcanzándose EE y normalizándose el perfil hepático. Aceptable tolerancia hasta progresión hepática, pulmonar y ósea en noviembre/2020. Se realiza nueva biopsia hepática para estudio de preselección de EC dirigido a fusión NGR1 del proyecto MERUS, resultando fallo de pre-screening. A destacar en NGS alteración en FGFR2 y en ATM. Valorado por Unidad Consejo Genético detectándose una variante clase IV en el gen ATM (c.8283_8284del) que motivó estudio familiar. Mantuvo vida profesional activa con excelente calidad de vida hasta última progresión continuando entonces seguimiento por la Unidad de Cuidados Paliativos. Fallece el 04/02/2021.

DISCUSIÓN

Las terapias agnósticas cobran especial relevancia en tumores de mal pronóstico como el CPm ya que carecemos de dianas moleculares eficaces frente a esta neoplasia(1). La fusión de FGFR2-RUFY1 permitió al paciente recibir terapia agnóstica con un panhibidor del FGFR. Esto supuso una alternativa eficaz (ILP 5 meses en 4ª línea) y bien tolerada, sumada al tratamiento estándar. Se han descrito fusiones de FGFR en aproximadamente un 8% de tumores sólidos(3). Por otro lado, la secuenciación masiva a nivel somático y germinal permitió identificar mutación en ATM. En CP no relacionado con BRCA, ATM constituye el gen reparador más frecuentemente alterado (4% de mutaciones somáticas). En línea germinal la frecuencia es 2,7% en CP familiar y un 3,4% presentan mutación germinal sin antecedentes familiares, como nuestro caso(2). Las alteraciones en ATM y otros genes reparadores del ADN dan lugar a un fenotipo de CP denominado “inestable”(2)(4). Diversas series han asociado esta inestabilidad con una mayor sensibilidad a tratamientos que inducen daños en el ADN (sales de platino e iPARP) lo que condiciona incrementos en SG (2-6). Además, las mutaciones en ATM podrían conferir mejor pronóstico independientemente del tratamiento recibido(5) como podría evidenciar nuestro caso con ILP de 13 meses en primera línea con QT con Oxaliplatino que no se volvió a conseguir con su reintroducción, aunque sí cuando retratamos con Gemcitabina/Nab-paclitaxel (ILP de 6 meses en 5º línea).

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez MA. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Trans Oncol* [Internet] 2021 [Consultado 18 Mar 2021]; 23, 988–1000. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02573-1>
2. Perkhof L. DNA damage repair as a target in pancreatic cancer: state-of-the-art and future perspectives. *Gut* [Internet] 2021 [Consultado 20 Mar 2021]; 70:606–617. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2019-319984>
3. De Luca A. FGFR Fusions in Cancer. From Diagnostic Approaches to Therapeutic Interventions. *Int .J .Mol. Sci* [Internet] 2020 [Consultado 20 Mar 2021]; 21, 6856. Disponible en: www.mdpi.com/journal/ijms
4. Choi M. ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications. *Mol Cancer Ther.* [Internet] 2016 [Consultado 22 Mar 2021]; 1781–91. Disponible en: www.aacrjournals.org
5. Gou R. Application an reflection of genomic scar assays in evaluating the efficacy of platinum salts and PARP inhibitors in cancer therapy. *Life Sciences* [Internet] 2020 [Consultado 24 Mar 2021]; 118434. Disponible en: www.elsevier.com/locate/lifescie
6. Zain H. Clinical Characteristics of Patients with Pancreatic Cancer and Patogenic ATM alterations. *JNCI Cancer Spectrum* [Internet] 2021 [Consultado 23 Mar 2021]; 5(2). Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jncics/pkaa121>

Supervivencia a largo plazo con primera línea de tratamiento en adenocarcinoma gástrico metastásico.

Autores: Eva Isabel Morcillo, Calero Óscar Valle Cárcel, Lidia Carnerero Córdoba, Miriam Esther Pérez, García Gema Durán Ogalla

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

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es el quinto tumor más frecuente en el mundo, y el tercero con mayor mortalidad.¹ La mayoría son adenocarcinomas que asientan en el estómago distal. Aproximadamente el 50% de los pacientes tienen enfermedad incurable al diagnóstico e incluso los que se someten a resecciones potencialmente curativas presentan elevadas tasas de recurrencia local y a distancia.² El manejo inicial en los casos avanzados requiere tratamiento sistémico y en algunos casos tratamiento paliativo local. En el caso que a continuación se presenta, se puede valorar el abordaje de un paciente de edad avanzada en primera línea de tratamiento.

DESCRIPCIÓN

-Anamnesis: Varón de 73 años, fumador, con antecedente de carcinoma urotelial de bajo grado. Tras estudio por anemia ferropénica crónica, se detecta masa sugerente de malignidad en estómago y un nódulo pulmonar
-Exploración física: ECOG 0. Abdomen con ascitis leve-moderada no doloroso a la palpación. No se palpan masas.
-Pruebas complementarias: -TC: Tórax: Presencia de nódulo de 12mm en segmento posterior basal de lóbulo inferior izquierdo. Abdomen: Engrosamiento de 23mm, con extensión aproximada de 6cm en pared de cuerpo distal-antro. Presencia de ganglios regionales. -EDA: Presencia en unión cuerpo-antro de una gran úlcera excavada y profunda de unos 4 cm compatible con neoformación gástrica. -Biopsia: Adenocarcinoma gástrico
-Biomarcadores: Her2 negativo -Diagnóstico: Adenocarcinoma gástrico T4 N2-3 M1. Estadio IV. -Tratamiento y evolución: En junio de 2018 se inicia primera línea con FOLFOX. Paciente asintomático, con buena tolerancia al tratamiento, presentando como efectos secundarios mucositis grado I y neuropatía grado III que se resuelve al suspender oxaliplatino tras 12 ciclos. Se continúa tratamiento con 5-FU en monoterapia. En seguimiento por TC, disminución del grosor del tumor gástrico con disminución de tamaño y número de ganglios regionales y estabilidad de la lesión pulmonar. Se solicita PET-TC en el que el nódulo pulmonar no capta FDG. Ante la ausencia de muestra histológica y la dificultad para distinguir entre neoplasia desvitalizada o lesión benigna, se presenta el caso en comité en marzo de 2019, donde se reevalúa estadiaje inicial y se ofrece gastrectomía.

El paciente rechazó la cirugía debido a la agresividad de la intervención y por la buena calidad de vida que mantenía con tratamiento QT, manteniendo buen apetito, buena actividad física e incluso aumento de la libido. Actualmente en tratamiento con revisiones, manteniéndose la enfermedad estable y aunque se le ha ofrecido suspender el tratamiento, ha preferido continuarlo.

DISCUSIÓN

Resulta llamativa la elevada supervivencia, con 41 meses de seguimiento en primera línea de tratamiento, teniendo en cuenta que la mediana de supervivencia en tumores gástricos metastásicos es de 8 a 15 meses³. Cabe cuestionar si el estadiaje inicial fue correcto ya que al no tener biopsia ni PET-TC inicial de la lesión pulmonar, y que no ha captado en ningún control posterior, no se puede afirmar con certeza que se trate de una metástasis. Según la literatura, en el caso de haber decidido realizar gastrectomía parcial o completa, los factores pronósticos más importantes son la profundidad del tumor y la afectación ganglionar⁴, por lo que el beneficio de la cirugía en la supervivencia en nuestro caso habría sido escaso y habría condicionado una mayor morbilidad que la quimioterapia. Aunque no existe evidencia sobre cuánto tiempo mantener el tratamiento con 5-FU, el seguimiento estrecho y el estado general del paciente guían la toma de decisiones en este caso.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). *Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries*. *CA Cancer J Clin*.
2. Richard M Goldberg, MD. *Local palliation for advanced gastric cancer*. En: UpToDate. (última actualización abril 2021).
3. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H. (2008) *Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie*. *J Clin Oncol*. 2008;26(9):1435
4. Rafael Medrano-Guzmán, Daniel Valencia- Mercado, Marisol Luna-Castillo et al. (2016) *Factores pronóstico de sobrevida en adenocarcinoma gástrico avanzado resecable*. *Cirugía y cirujanos*. Vol.84. Num.6 (459-476)

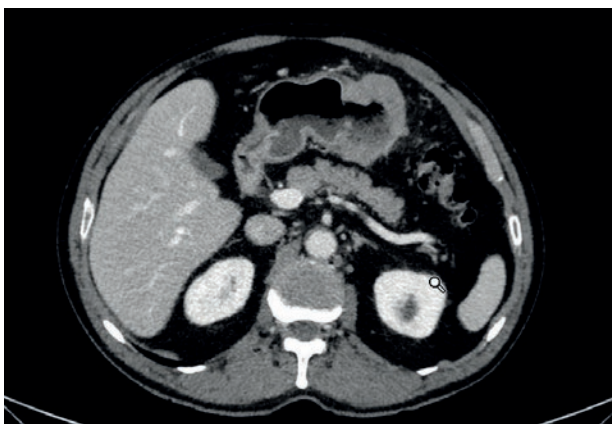


Imagen 1. TC al diagnóstico en 2018

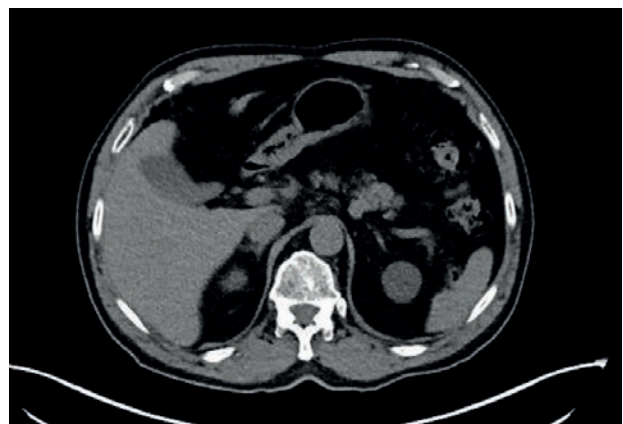


Imagen 2. TC de seguimiento en 2021

Colangiocarcinoma intrahepático. Nuevas dianas terapéuticas.

Autores: Sofía Silva Díaz, Beatriz Alonso de Castro, Igor Gómez Randulfe, Iria Parajó, Begoña Graña Suárez

Institución CHUAC (Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña)

INTRODUCCIÓN

Los tumores de vía biliar constituyen un grupo heterogéneo, con gran diversidad biológica y genética. La gran mayoría de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados, con una supervivencia global a 5 años del 18% (1). En la actualidad el estándar de tratamiento es la cirugía cuando el paciente es resecable y la quimioterapia con cisplatino asociado a gemcitabina en enfermedad avanzada (2,3). Se han detectado alteraciones genéticas con potencial de diana terapéutica en alrededor de un 40-60% de los casos, distribuyéndose en función de la localización del tumor (4).

DESCRIPCIÓN

Presentamos el caso de una mujer de 59 años, exfumadora desde hace 13 (CA 26 paquetes/año), sin antecedentes médicos ni intervenciones quirúrgicas; que, en diciembre de 2018, tras evidenciar un patrón de colestasis disociada en una analítica rutinaria, es diagnosticada de un colangiocarcinoma intrahepático grado 2, estadio clínico II (cT2cNxMx), con expresión de proteínas reparadoras conservada por inmunohistoquímica. Entre sus antecedentes familiares destacaban: madre afecta de carcinoma colorrectal a los 85 años, padre afecto de cáncer de próstata a los 90 años y hermana afecta de melanoma a los 62 años. Tras ser discutido el caso en comité multidisciplinar, se desestima la intervención quirúrgica dada la afectación de venas suprahepáticas, y se decide iniciar primera línea sistémica con el esquema clásico Cisplatino-Gemcitabina. La paciente completó 10 ciclos hasta julio de 2019, alcanzando una respuesta parcial, pero sin criterios de resecabilidad. Se decidió entonces vigilancia estrecha sin tratamiento. En este momento, se solicita ultrasecuenciación del tumor a través de la plataforma Foundation Medicine®, identificándose la mutación V600E en BRAF. En febrero de 2020 la paciente progresa a nivel local, retomándose tratamiento con Cisplatino-Gemcitabina, completando 7 ciclos hasta evidenciar progresión tumoral. Basándonos en los resultados del estudio clínico ROAR, en noviembre de 2020 se inicia tratamiento con la combinación de dabrafenib 150mg cada 12 horas asociado a trametinib 2mg cada 24 horas, cada 28 días.

En enero de 2021 y tras 2 ciclos de tratamiento se evidencia respuesta radiológica. En marzo de 2021, tras 4 ciclos, la paciente presenta toxicidad cutánea grado 3 con biopsia compatible con paniculitis tipo eritema nodoso, que mejora tras suspensión de tratamiento durante 14 días. Se reinició con reducción de dosis, manteniendo estabilidad radiológica hasta la fecha actual.

DISCUSIÓN

En los tumores de vía biliar se han reportado mutaciones en el gen BRAF únicamente en un 5-7% de casos, más frecuentemente en colangiocarcinomas intrahepáticos (5). Los pacientes con la mutación BRAFV600E se diagnostican en estadios más avanzados implicando una peor supervivencia global que aquellos nativos (6). Recientemente el estudio fase II ROAR demostró una actividad prometedora de la combinación de un inhibidor de BRAF (dabrafenib) con un inhibidor de MEK (trametinib), obteniendo tasas de respuesta del 47% (gráfico 1) con una mediana de duración de la respuesta de 9 meses (95% IC 6-14) y medianas de supervivencia global de 14 meses (95% IC 10-33) (7). Todo ello con un perfil de toxicidad aceptable. En el caso de nuestra paciente, tras la progresión a la primera línea iniciamos tratamiento con dabrafenib-trametinib, alcanzando una respuesta tanto radiológica como bioquímica, que se mantiene hasta la actualidad, tras 11 meses de tratamiento (imágenes 1 y 2). Como toxicidades relevantes presentó una paniculitis grado 3 (eritema nodoso) (imagen 3), con resolución progresiva tras suspensión de tratamiento y posterior ajuste de dosis. En el estudio ROAR fue reportado un único caso (2%). Por tanto, concluimos que la mutación BRAFV600E debería ser analizada de rutina en pacientes con tumores de la vía biliar, dada la actividad mostrada de la combinación de dabrafenib más trametinib en este subgrupo terapéutico tras la progresión a la primera línea sistémica.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. *CA Cancer J Clin* 2015; 65: 5–29.
2. Valle J, Wasan H, Palmer DH, et al. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med* 2010; 362: 1273–81.
3. Dierks J, Gaspers MP, Belkous A, et al. Translating the ABC-02 trial into daily practice: outcome of palliative treatment in patients with unresectable biliary tract cancer treated
4. GÓMEZ-ESPAÑA, M^a A., et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clinical and Translational Oncology*, 2021, vol. 23, no 5, p. 988-1000.
5. Jain A, Kwong LN, Javle M. Genomic profiling of biliary tract cancers and implications for clinical practice. *Curr Treat Options Oncol* 2016; 17: 58.
6. Robertson S, Hyder O, Dodson R, et al. The frequency of KRAS and BRAF mutations in intrahepatic cholangiocarcinomas and their correlation with clinical outcome. *Hum Pathol* 2013; 44: 2768–73.
7. WAINBERG, Zev A., et al. Efficacy and safety of dabrafenib (D) and trametinib (T) in patients (pts) with BRAF V600E-mutated biliary tract cancer (BTC): A cohort of the ROAR basket trial. 2019.

Gráfico 1. Tasa de respuestas de la combinación Dabrafenib + Trametinib en colangiocarcinoma $BRAF^{V600E}$, EC ROAR.

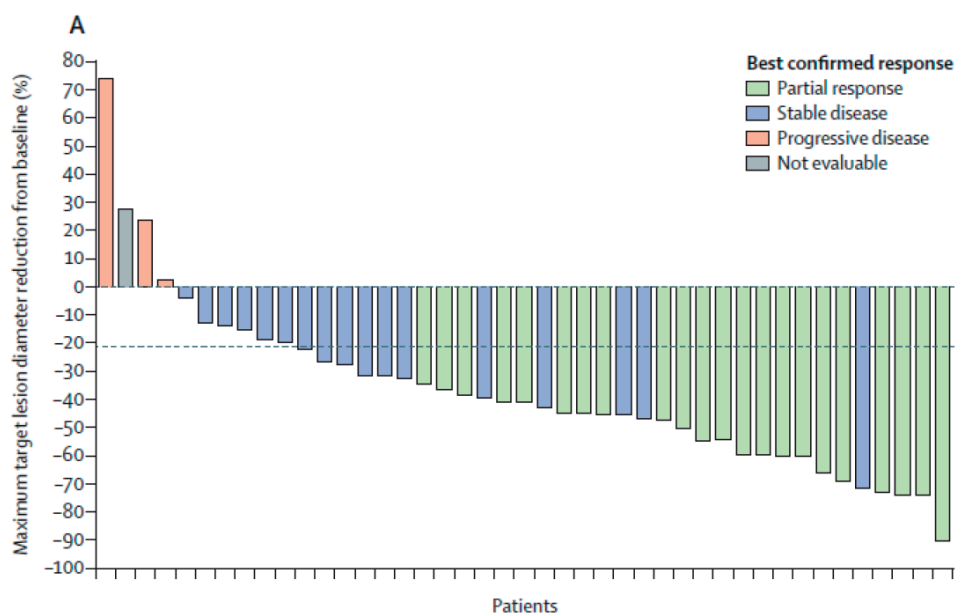


Imagen 1. Corte axial a nivel abdominal de TC-TAP de noviembre 2020 (izquierda) vs TC-TAP noviembre 2021 (derecha).

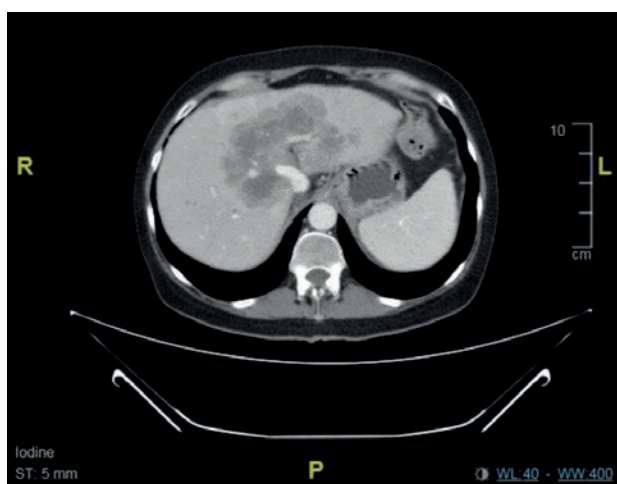


Imagen 2. Corte axial a nivel abdominal de TC-TAP de noviembre 2020 (izquierda) vs TC-TAP noviembre 2021 (derecha).

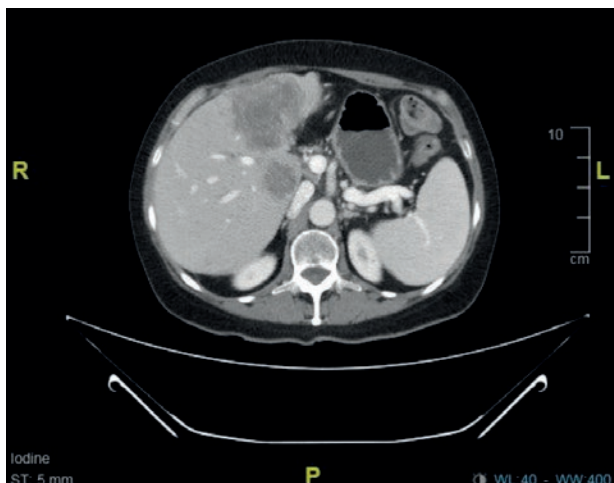


Imagen 3. Eritema nodoso 1 secundario a Dabrafenib-Trametinib.

Terapia secuencial y cambio de paradigma en el tratamiento del hepatocarcinoma metastásico: a propósito de un caso.

Autores: Javier Requena Aguilar, Jose Antonio López López, Natalia Luque Caro

Institución Hospital Universitario de Jaén

INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma es el tumor primario más frecuente del hígado. España es una zona de mediana incidencia suponiendo la 5ª causa de muerte por cáncer. Se da con más frecuencia en hombres y en edades superiores a los 65 años. Hasta en un 90% de casos existe una cirrosis hepática de base, y en nuestro medio, la etiología más frecuente de la misma es la enólica. Actualmente, el sistema de estadificación de la BCLC es el más empleado para estadiar y valorar el abordaje terapéutico de cada caso (1). Mostramos un caso tratado en nuestro Servicio con el que queremos poner en valor la secuenciación de terapias y la revolución a la que estamos asistiendo en el abordaje de esta patología.

DESCRIPCIÓN

Varón de 63 años bebedor habitual de 1'5-2 litros de cerveza diarios. Seguía revisiones por Digestivo ante diagnóstico de cirrosis enólica. En Abril de 2016 se realizó TC toracoabdominal a raíz de estudio por un cuadro infeccioso, en el que se objetivaron numerosas lesiones focales hepáticas de distribución bilobar con intensa captación de contraste en fase arterial seguido lavado en fase portal compatible con hepatocarcinoma multicéntrico. A la exploración, el paciente no presentaba estigmas de hepatopatía y mantenía un buen estado general (ECOG 0). Analíticamente, destacaba trombopenia con recuento de 104.000 U/microL, sin existir alteraciones de la coagulación y con niveles de bilirrubina y albúmina normales, y alfa-fetoproteína elevada (160ng/mL). Tras estos hallazgos se estableció el diagnóstico definitivo de hepatocarcinoma multicéntrico estadio BCLC-C. Desestimadas las opciones de trasplante por la amplia afectación hepática, es derivado a nuestra consulta para valoración de tratamiento sistémico paliativo. Dado que el paciente presentaba un buen estado general y función hepática conservada (Child Pugh A6), se propone primera línea de tratamiento con Sorafenib. La tolerancia al mismo fue buena, presentando como toxicidad astenia G1 y síndrome de mano-pie G1. En los controles radiológicos presentó respuesta radiológica favorable, hasta Noviembre 2017, cuando se evidencia progresión hepática. Por ello, inició tratamiento de segunda línea con Regorafenib.

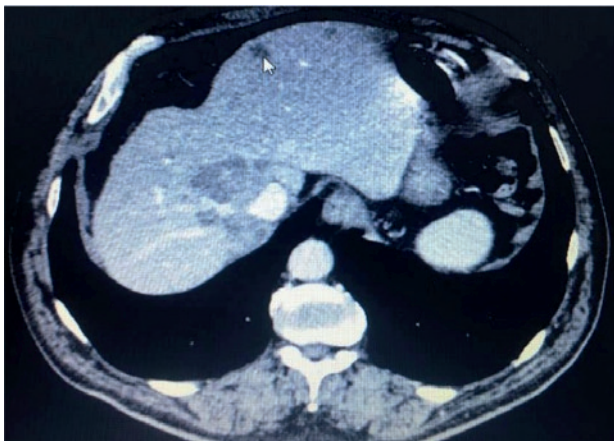
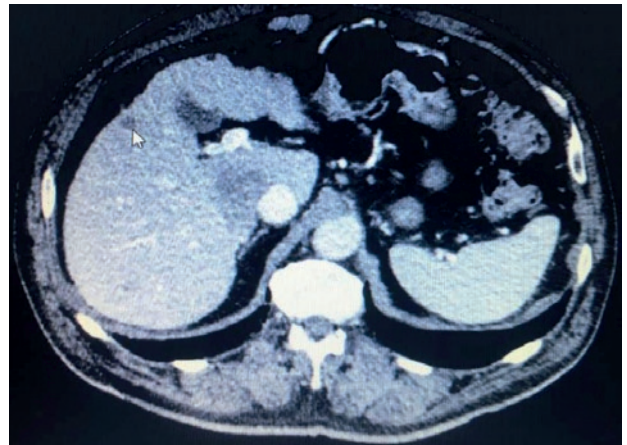
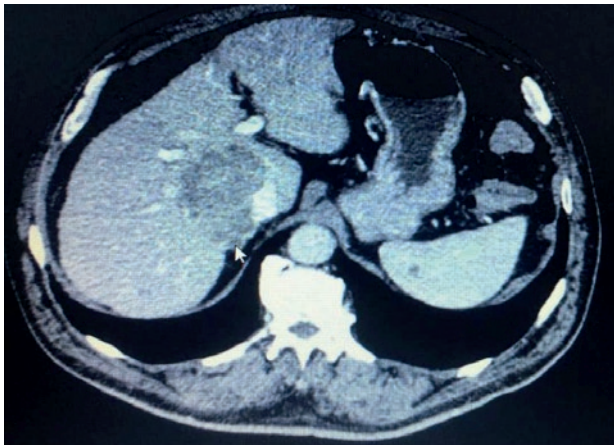
La tolerancia fue aceptable, salvo por síndrome mano-pie G3 que motivó reducción de dosis permanente de 160mg/día a 120mg/día. Alcanzó una respuesta radiológica prolongada hasta que en Octubre de 2019 se objetiva progresión hepática, ósea y suprarrenal; proponiéndose una tercera línea “por uso compasivo” con Cabozantinib. Tras dos meses del mismo presenta deterioro clínico que motiva suspensión del tratamiento siendo éxitus en enero 2020.

DISCUSIÓN

Hasta el 2017, el hepatocarcinoma ha sufrido una época de sequía de opciones terapéuticas, siendo el Sorafenib el único tratamiento disponible tras su aprobación en 2008. Sin embargo, actualmente este escenario ha cambiado drásticamente tras la publicación de los resultados de múltiples estudios, lo que ha supuesto la incorporación de diversos fármacos a la primera (2,3) y segunda línea (4,5,6) de tratamiento sistémico. Como refleja el presente caso clínico, gracias a esta estrategia terapéutica, nuestro paciente alcanzó una supervivencia global de 44 meses, muy por encima de la descrita en la literatura con Sorafenib (10'7 meses) (7). Cabe resaltar, que a día de hoy, posiblemente la secuencia de tratamiento hubiera sido diferente tras la irrupción de la combinación atezolizumab-bevacizumab (3) a la primera línea de tratamiento. Por otro lado, no podemos obviar, que a día de hoy, el uso de estos fármacos está supeditado a la solicitud de usos compasivos ante la falta de aprobaciones en nuestro país. En conclusión, estamos asistiendo a un cambio de paradigma en el abordaje de esta entidad permitiendo mejorar la supervivencia global y calidad de vida de nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Reig M, et al. *Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular. Actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI y SETH.* Med Clin (Barc). 2020. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2020.09.022>.
2. Kudo M, Finn RS, Qin S, Han K-H, Ikeda K, Piscaglia F, et al. *Lenvatinib versus sorafenib in first-line treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised phase 3 non-inferiority trial.* Lancet. 2018;391(10126):1163–73.
3. Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. *Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma.* N Engl J Med. 2020;382:1894–905.
4. Bruix J, Qin S, Merle P, Granito A, Huang Y-H, Bodoky G, et al. *Regorafenib for patients with hepatocellular carcinoma who progressed on sorafenib treatment (RESORCE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet. 2017;389(10064):56–66.
5. Zhu AX, Kang Y-K, Yen C-J, Finn RS, Galle PR, Llovet JM, et al. *Ramucirumab after sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma and increased alpha-fetoprotein concentrations (REACH-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial.* Lancet Oncol. 2019;20:282–96.
6. Abou-Alfa GK, Meyer T, Cheng A-L, El-Khoueiry AB, Rimassa L, Ryoo BY, et al. *Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma.* N Engl J Med. 2018;379:54–63.
7. Rimassa L, Santoro A. *Sorafenib therapy in advanced hepatocellular carcinoma: the SHARP trial.* Expert Rev Anticancer Ther. 2009 Jun;9(6):739–45. doi: 10.1586/era.09.41. PMID: 19496710.



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 28

Cancer colorrectal BRAF mutado, revisión del perfil molecular y pronóstico: a propósito de un caso.

Autores: Mariam Rojas, Blanca Távara, Marisa Garrido, M. Concepción Álvarez, Carmen Castañón

Institución Complejo Asistencial Universitario de León

INTRODUCCIÓN

La mutación BRAF está presente en el 10% de cancer colorrectal, la más frecuente es la V600E (96%). Es una enfermedad de mal pronóstico, con una mediana de supervivencia de 10 meses en la enfermedad metastásica. A continuación, exponemos el caso excepcional de un paciente joven diagnosticado de cáncer de colon derecho BRAF mutado con metástasis hepáticas sincrónicas con supervivencia libre de enfermedad de 4 años, que mantiene actualmente.

DESCRIPCIÓN

Varón de 54 años, sin antecedentes de interés. En 2017, tras screening con sangre oculta en heces presenta un Adenocarcinoma (ADC) de colon derecho BRAF V600E MUTADO, RAS NATIVO, MSS. Se realiza en mayo de 2017 hemicolectomía derecha. Diagnóstico final: ADC pT3 pN1(3/22) cM0, invasión linfática y perineural (Fig.1). En la reevaluación tras cirugía se objetivan metástasis hepáticas. La RMN previa al tratamiento de conversión describe 4 lesiones: en II (1,8 cm), en III (3 cm), en VII (2 cm) y en VI (1,2 cm). Con PS0, exploración y marcadores tumorales normales, inicia quimioterapia de conversión con FOLFOXIRI y Bevacizumab recibiendo 10 ciclos con excelente tolerancia. En RMN tras sexto ciclo presenta respuesta parcial con disminución de las lesiones del III y VII (1 cm y 0.5 cm) y desaparición de las lesiones del II y VI (Fig.2). Se realiza cirugía hepática en enero de 2018 con metastasectomía de las lesiones remanentes, con GRADO DE REGRESIÓN DEL CONSENSO ESPAÑOL del 1-10% (Fig. 3). Una lesión alcanzó respuesta patológica completa. Inicia tratamiento adyuvante con 5-Fluoracilo completando 6 ciclos sin incidencias e inicia revisiones hasta la actualidad, sin datos de progresión tumoral.

DISCUSIÓN

BRAF+ condiciona mayor agresividad y mal pronóstico, con una mediana de supervivencia global (SG) de menos de un año en CCRm. Presenta mayor incidencia en el sexo femenino, > 60 años, histología mucinosa, estadios más avanzados, localización derecha, en patrón de diseminación ganglionar y peritoneal y en un 20% se asocia a MSI1. Es una enfermedad heterogénea con un subtipo molecular distinto en el que se ha descrito una resistencia intrínseca a la quimioterapia y a la terapia anti-EGFR. Se ha tratado de clasificar con distinto significado pronóstico y terapéutico, según los subtipos genéticos (BM1 y BM2), según su fenotipo molecular (BRAF V600E y BRAF no V600E) y según su asociación a RAS (Clase I, II y III) (tabla. 1). En los subtipos moleculares del consenso, la mutación BRAF se asocia con el CMS1 que tiene un peor pronóstico tras la recaída²⁻³. El TRIBE estableció como primera línea para CCRm BRAF mutado el triplete FOLFIRINOX + Bevacizumab ya que demostró un claro beneficio clínico frente a los dobletes⁴. Los estudios previos con terapia anti-EGFR en combinación con doblete (PRIME y PICCOLO) no lograron demostrar este beneficio⁵. En la actualidad hay datos de tripletes con terapia anti-EGFR prometedores (VOLFI)⁶. Un estudio de la Clínica Mayo de 2016 publica una mediana de supervivencia libre de enfermedad tras metastasectomía de 11 meses en pacientes nativos frente a 7 meses en BRAF mutados ($p=0.08$) con un impacto pronóstico claro, doblando la SG en nativos (47 meses Vs 20 meses $p<0.001$)⁷. A pesar del pronóstico de nuestro paciente, tras una respuesta parcial mayor al triplete con anti-angiogénico, se logró el rescate quirúrgico con resección R0. Esta respuesta se consolidó con fluoropirimidinas durante tres meses. Tras 4 años de seguimiento permanece libre de enfermedad. ¿Qué factores han favorecido el cambio de la historia natural de esta enfermedad? Todavía se nos escapan muchos datos que desconocemos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Cutsem E, Dekervel J. Not All BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancers Are Identical: Distinct Clinical Consequences of non-V600E BRAF Mutations. *J Clin Oncol.* 2017;35(23):2598-2599. doi:10.1200/JCO.2017.72.7057
2. Caputo F, Santini C, Bardasi C, et al. BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Clinical and Molecular Insights. *Int J Mol Sci.* 2019;20(21):5369. doi:10.3390/ijms20215369
3. Kopetz S, Guthrie KA, Morris VK, et al. Randomized Trial of Irinotecan and Cetuximab With or Without Vemurafenib in BRAF-Mutant Metastatic Colorectal Cancer (SWOG S1406). *J Clin Oncol.* 2021;39(4):285-294. doi:10.1200/JCO.20.01994
4. Cremolini C., Loupakis F., Antoniotti C., et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Up dated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol.* 2015;16:1306–1315. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00122-9.
5. Schirripa M., Bergamo F., Cremolini C., et al. BRAF and RAS mutations as prognostic factors in metastatic colorectal cancer patients undergoing liver resection. *Br. J. Cancer.* 2015;112:1921–1928. doi: 10.1038/bjc.2015.142.
6. Modest DP, Martens UM, Riera-Knorrenschild J, 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;37(35):3401-3411. doi:10.1200/JCO.19.01340
7. Yaeger R., Cercek A., Chou J.F., et al. BRAF mutation predicts for poor outcomes after metastasectomy in patients with metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2014;120:2316–2324. doi: 10.1002/cncr.28729.

Tabla. 1 Clasificación de BRAF dependiente de RAS.

CLASE	Estructura	Relación con RAS	Gen Mutado	Supervivencia global (mediana)	SG BRAF nativo: 42 meses
I	Monomera	Independiente	V600E	21 meses	
II	Dímero	Independiente	601 y 597	23 meses	
III	BRAF/CRAF Dímeror	Dependiente	594 y 596	44 meses	

Fig.1: A) ADC de colon bien diferenciado constituido por estructuras glandulares atípicas inmersas en un estroma desmoplásico. A la derecha de la imagen se identifica mucosa colónica preservada. He 40x. B) IHQ MLH1: positividad en los núcleos de las células tumorales concretamente para MLH1. C) positividad de membrana y citoplasmática para BRAF en las células tumorales. Inmunohistoquímica

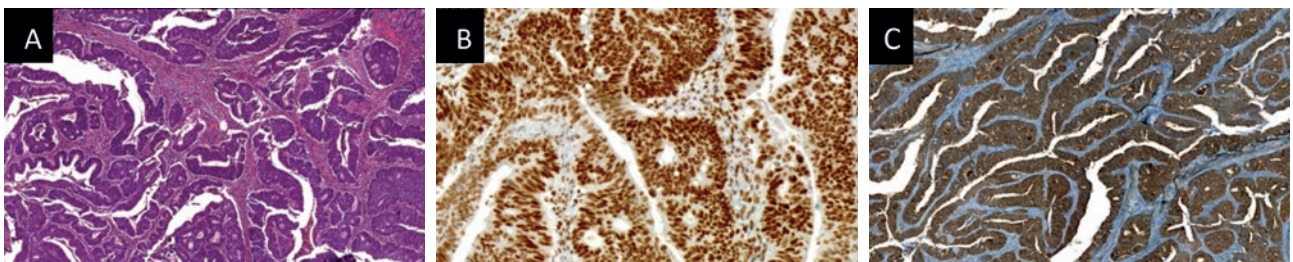
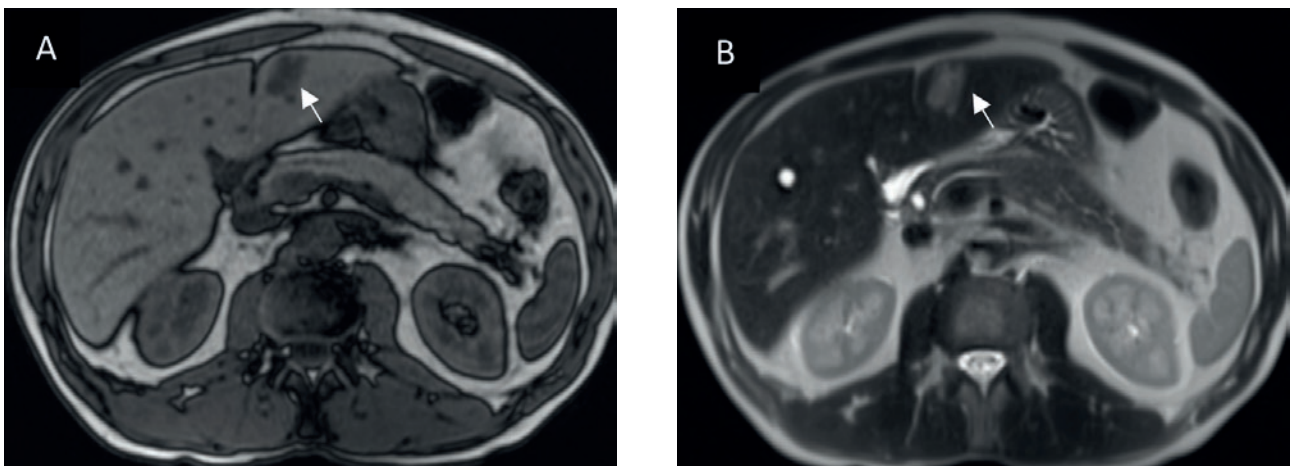


Fig. 2 RMN de LOES hepáticas antes y después de la terapia de conversión. A) Secuencia T1 previa a Quimioterapia. B) Secuencia T1 posterior a Quimioterapia.



C) Secuencia T2 previa a Quimioterapia. D) Secuencia T2 posterior a Quimioterapia.

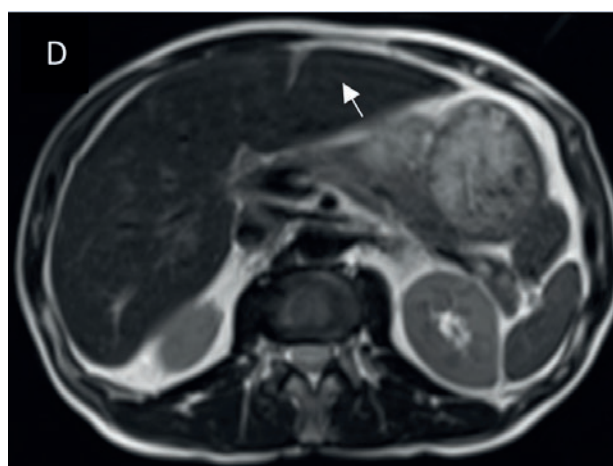
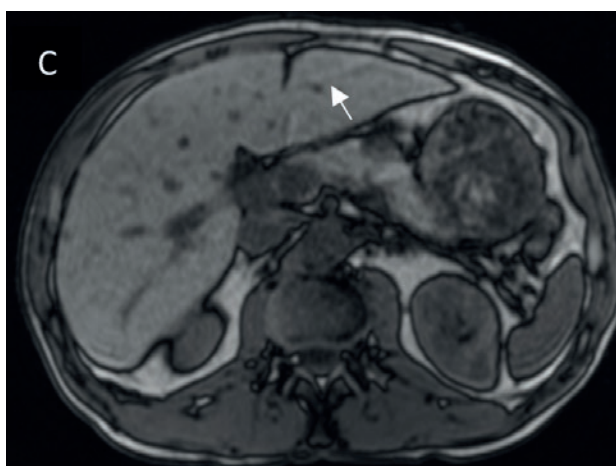
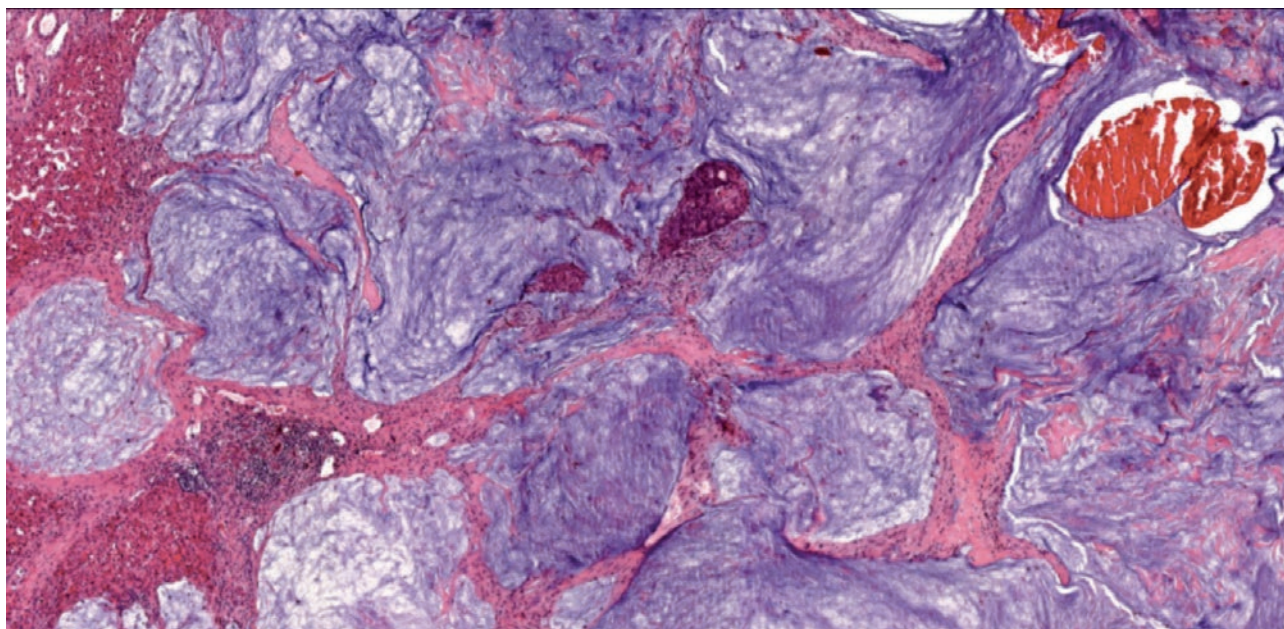


Fig. 3 Metástasis hepática de ADC en el que se identifican únicamente tres grupos de células tumorales inmersos en amplios lagos de mucina (grado de regresión del consenso español: 1-10% de tumor residual).



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 29

Recidiva de adenocarcinoma de vesícula biliar. Radioterapia estereotáxica corporal una herramienta a tener en cuenta.

Autores: Pablo Leonardo Loaiza Jaramillo, M^a Purificación Martínez del Prado, Borja López de San Vicente

Institución Oncología Médica Hospital Universitario Basurto/OSI Bilbao-Basurto. Servicio Vasco de Salud. Osakidetza

INTRODUCCIÓN

Las neoplasias de vía biliar representan < 1% de los tumores. La historia natural de la enfermedad se caracteriza por diseminación temprana con infiltración local en colédoco, hígado, duodeno y colon, metástasis ganglionares regionales y a distancia. En autopsias clínicas el 91-94% de pacientes presentan diseminación ganglionar, 65-82% hepática y pulmonar y 60% peritoneal. A través de diseminación portal infiltra mayoritariamente los segmentos IV y V hepáticos. [1] El 0,5-3% de las colecistitis diagnosticadas presentan colangiocarcinomas asociados. La intervención quirúrgica inicial habitualmente es colecistectomía laparoscópica, lo que requiere en un segundo tiempo colecistectomía abierta radical con resección de tejido hepático contiguo y cadenas ganglionares regionales. Lamentablemente el 60-70% tratados con intensidad radical presentan recidiva. [2,3].

DESCRIPCIÓN

Mujer de 61 años con antecedente de virus de inmunodeficiencia humana en tratamiento con antirretrovirales con carga viral indetectable, virus hepatitis C con remisión espontánea en 2016, enfermedad renal crónica estadio III con tasa de filtrado glomerular de 55 ml/min/1.73 m², cardiopatía isquémica crónica, miocardiopatía dilatada con FEVI 35% y síndrome depresivo descompensado con nulo soporte social. Diagnosticada incidentalmente por ecografía abdominal de lesión vesicular sin enfermedad a distancia por TAC TAP, el 26/09/17 se realiza colecistectomía laparoscópica con biopsia intraoperatoria que confirma la sospecha de adenocarcinoma de vesícula, por lo que se convierte a cirugía abierta, realizando resección de segmento IVB-V y linfadenectomía de ligamento hepatobiliar. AP: adenocarcinoma de tipo intestinal bien diferenciado que infiltra tejido conectivo perimuscular y 1/4 ganglios linfáticos resecaos presentando desbordamiento extracapsular. Impresión diagnóstica: Adenocarcinoma de vesícula biliar G1pT3pN1L0V0Pn1, estadio IIIB.

Dada la comorbilidad de la paciente, con cuadro psiquiátrico descompensado y distocia social se descarta tratamiento adyuvante con quimioterapia (QT). En TAC de julio/2019 presenta nódulo subcentimétrico hepático en lecho vesicular y en septiembre/2019 es presentado en comité de tumores con RMN que confirma recidiva intrahepática entre el segmento IV-V de una lesión de 15 mm. Se descarta reintervención quirúrgica por comorbilidades, así como ablación por radiofrecuencia por riesgo vascular. La paciente, encontrándose asintomática, en octubre/2020 presenta lesión hepática de mayor tamaño comprometiendo la vía biliar. Se decidió tratamiento con Radioterapia Estereotáctica Corporal (SBRT), entre el 18-21/12/20 recibiendo 60 Gy en 3 fracciones. En el seguimiento (octubre/2021) mantiene estabilidad de la enfermedad.

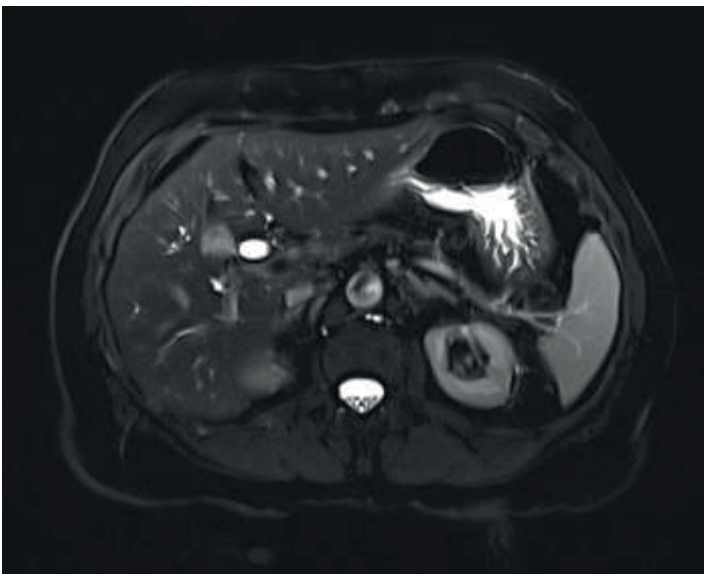
DISCUSIÓN

La SBRT en el tratamiento de recidiva local y oligometastásica en tumor sólido es controvertido. Un estudio retrospectivo de 51 pacientes con colangiocarcinomas oligometastásicos tratados con una dosis / fracción $\geq$ 5 Gy hasta una dosis biológica efectiva $\geq$ 40 Gy con una mediana de seguimiento de 14 meses, alcanzó una mediana de supervivencia global de 13,7 meses; y a 1 y 2 años fue de 58% y 41%, respectivamente, con una mediana de control local de 26,8 meses [4,5]. El papel ablativo de la SBRT es objeto de creciente atención en los últimos años, gracias a seguridad y eficacia demostrada [6,7]. Un metanálisis que incluye once estudios en enfermedad irresecable o recurrente, se analizaron un total de 226 pacientes que recibieron una dosis media de 45 Gy en 3-5 fracciones. La tasa combinada de control local a 1 año fue del 78,6%. [8] La paciente tanto en contexto adyuvante como paliativo no recibió tratamiento QT debido a su situación personal y comorbilidades, tras un intervalo libre de enfermedad de 24 meses con recidiva en lecho quirúrgico se trató por SBRT debido a la seguridad y escasa toxicidad, obteniéndose un control de la enfermedad con un intervalo libre de progresión de 10 meses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Perpetuo MD, Valdivieso M, Heilbrun LK, et al. Natural history study of gallbladder cancer: a review of 36 years experience at M. D. Anderson Hospital and Tumor Institute. *Cancer* 1978;42(1):330-335.
2. DeOliveira ML, Cunningham SC, Cameron JL, Kamangar F, Winter JM, Lillemoe KD, Choti MA, Yeo CJ, Schulick RD. Cholangiocarcinoma: thirty-one-year experience with 564 patients at a single institution. *Ann Surg*. 2007 May;245(5):755-62.
3. Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, Malik HZ, Prasad R, Mirza D, Anthony A, Corrie P, Falk S, Finch-Jones M, Wasan H, Ross P, Wall L, Wadsley J, Evans JTR, Stocken D, Praseedom R, Ma YT, Davidson B, Neoptolemos JP, Iveson T, Raftery J, Zhu S, Cunningham D, Garden OJ, Stubbs C, Valle JW, Bridgewater J; BILCAP study group. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2019 May;20(5):663-673.
4. Franzese C, Bonu ML, Comito T, Clerici E, Loi M, Navarria P, Franceschini D, Pressiani T, Rimassa L, Scorsetti M. Stereotactic body radiotherapy in the management of oligometastatic and recurrent biliary tract cancer: single-institution analysis of outcome and toxicity. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020 Sep;146(9):2289-2297.
5. Yeung R, Hamm J, Liu M, Schellenberg D. Institutional analysis of stereotactic body radiotherapy (SBRT) for oligometastatic lymph node metastases. *Radiat Oncol*. 2017 Jun 21;12(1):105.

6. Mahadevan A, Dagoglu N, Tseng JF, Khawaja K, Evenson A. Therapeutic Potential of Adjuvant Stereotactic Body Radiotherapy for Gallbladder Cancer. *Cureus*. 2015 Aug 10;7(8):e299.
7. Brunner TB, Seufferlein T. Radiation therapy in cholangiocellular carcinomas. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2016 Aug;30(4):593-602.
8. Correa RJM, Salama JK, Milano MT, Palma DA et al (2016) Stereo- tactic Body Radiotherapy for Oligometastasis: Opportunities for Biology to Guide Clinical Management. *Cancer J* 22(4):247–256



*Figura 1. RMN hepática
Lesión nodular de aproximadamente 15 mm, hiperintensa en T2, que restringe en difusión, que presenta captación anular de contraste*



Figura 2. TAC abdominal: En segmento 5 hepática lesión hipodensa de 2cm de diámetro, rodeada de parénquima hepático con hiper captación de contraste, secundario a cambios post radioterapia.

Medicina del siglo XXI. Abordaje multidisciplinar en un paciente portador de dos tumores sincrónicos y de una mutación germinal en BRCA1.

Autores: Eduardo Terán Brage, Eva María Sánchez Tapia, Enrique Montero Mateos, Emilio Fonseca Sánchez, Rosario Vidal Tocino

Institución Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Servicio de Oncología Médica.

INTRODUCCIÓN

Más allá del cáncer de mama y ovario, las mutaciones en los genes BRCA1 y BRCA2 incrementan el riesgo de padecer tumores como el cáncer de páncreas o el de próstata, con implicaciones importantes en la respuesta a fármacos alquilantes. Por otro lado, los agentes anti-EGFR se han posicionado como el estándar de tratamiento en pacientes con cáncer de colon metastásico RAS nativo. Presentamos el caso de un paciente diagnosticado de manera sincrónica de un cáncer de recto metastásico y un cáncer de páncreas, portador de una mutación germinal en BRCA1, con respuesta casi completa con la combinación de quimioterapia y anti-EGFR.

DESCRIPCIÓN

Varón de 63 años que pertenece a una familia con mutación patogénica en BRCA1 en línea germinal; c.1912delG p.(Glu638fs); sin embargo, el paciente había denegado la opción de testar su estado mutacional. Historia familiar (figura 1). En julio de 2020 consulta por dolor abdominal y pérdida ponderal de 3kg en el último mes. En el estudio diagnóstico se identifica una neoformación cefálica pancreática sin compromiso vascular, lesiones ocupantes de espacio (LOEs) hepáticas (de hasta 10cm) y una tumoración rectal con extensión extramural. El estudio histológico confirma la presencia de un adenocarcinoma (ADC) de recto, metástasis hepáticas de origen colorrectal (CK20+, CDX2+, CK7+focal, SATB+) y un ADC de páncreas (CK7+, CK20+focal, CDX2+focal, SATB-) (Imagen 1). Diagnóstico: ADC de páncreas resecable y ADC de recto estadio IV irresecable por afectación hepática extensa, IHQ MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 expresión conservada, KRAS, NRAS y BRAF nativos. Evolución: Inicia tratamiento sistémico de primera línea según esquema FOLFOX-Cetuximab. Se realiza estudio genético dirigiéndose a confirmarse la presencia de la mutación germinal familiar en BRCA1. Después de 10 meses de tratamiento, se objetiva respuesta parcial progresiva (Imagen 2y3).

Tras valoración en comité multidisciplinar de tumores y estudio hepático con Resonancia Magnética (RM), se identifica una única lesión viable en segmento IV (Imagen4), por lo que se propone abordaje quirúrgico. Se realiza duodenopancreatectomía cefálica y resección hepática, con resultado histológico de ADC páncreas ypT2N0 y datos de regresión casi completa de la metástasis hepática de origen colorrectal. Finalmente, se realiza estudio del tumor primario mediante RM, con criterios de respuesta completa, y colonoscopia que objetiva lesión cicatricial. Tras discusión en comité multidisciplinar se ha decidido resección de tumor primario a pesar de la excelente respuesta ya que no hay consenso, en el momento actual, para una estrategia de watch and wait.

DISCUSIÓN

Las mutaciones germinales en los genes BRCA son responsables del incremento de riesgo de aparición de tumores como el cáncer de mama, ovario, próstata o páncreas. Conocer el estado mutacional de estos genes cobra cada día más importancia debido a las implicaciones terapéuticas que se derivan, siendo conocida su mayor sensibilidad a sales de platino en diversos tumores, como el cáncer de páncreas; así como el potencial beneficio de iPARP [1,2,3]. En el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) conocer el estado mutacional de RAS, entre otros marcadores moleculares, es imprescindible para un correcto manejo, siendo la opción preferida en primera línea en tumores RAS nativo de localización izquierda la combinación de quimioterapia y anti-EGFR, con beneficio en términos de supervivencia y tasa de respuesta [4,5]. El caso presentado, enfatiza la necesidad de realizar estudios moleculares tempranos, tanto a nivel somático como germinal que pueden modificar el curso de la enfermedad. Además de tener presente potenciales rescates quirúrgicos, a priori imposibles, en aras de mejorar la supervivencia y calidad de vida de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Wattenberg MM, Asch D, Yu S, et al. Platinum response characteristics of patients with pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA1, BRCA2 or PALB2 mutation. *Br J Cancer*. 2020 Feb;122(3):333-339.
- 2- Yu, S., Agarwal, P., Mamtani, R., et al. Retrospective survival analysis of patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma and a germline BRCA or PALB2 mutation. *JCO Precision Oncol*. (2019).
- 3- Mylavaram S, Das A, Roy M. Role of BRCA Mutations in the Modulation of Response to Platinum Therapy. *Front Oncol*. 2018 Feb 5;8:16.
- 4- Qin S, Li J, Wang L, et al. Efficacy and Tolerability of First-Line Cetuximab Plus Leucovorin, Fluorouracil, and Oxaliplatin (FOLFOX-4) Versus FOLFOX-4 in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Open-Label, Randomized, Phase III TAILOR Trial. *J Clin Oncol*. 2018 Oct 20;36(30):3031-3039.
- 5- Chen D, Li L, Zhang X, et al. FOLFOX plus anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) monoclonal antibody (mAb) is an effective first-line treatment for patients with RAS-wild left-sided metastatic colorectal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(10):e0097.

Figura 1. Árbol genealógico de la familia a estudio con sospecha de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario (SCMOH).

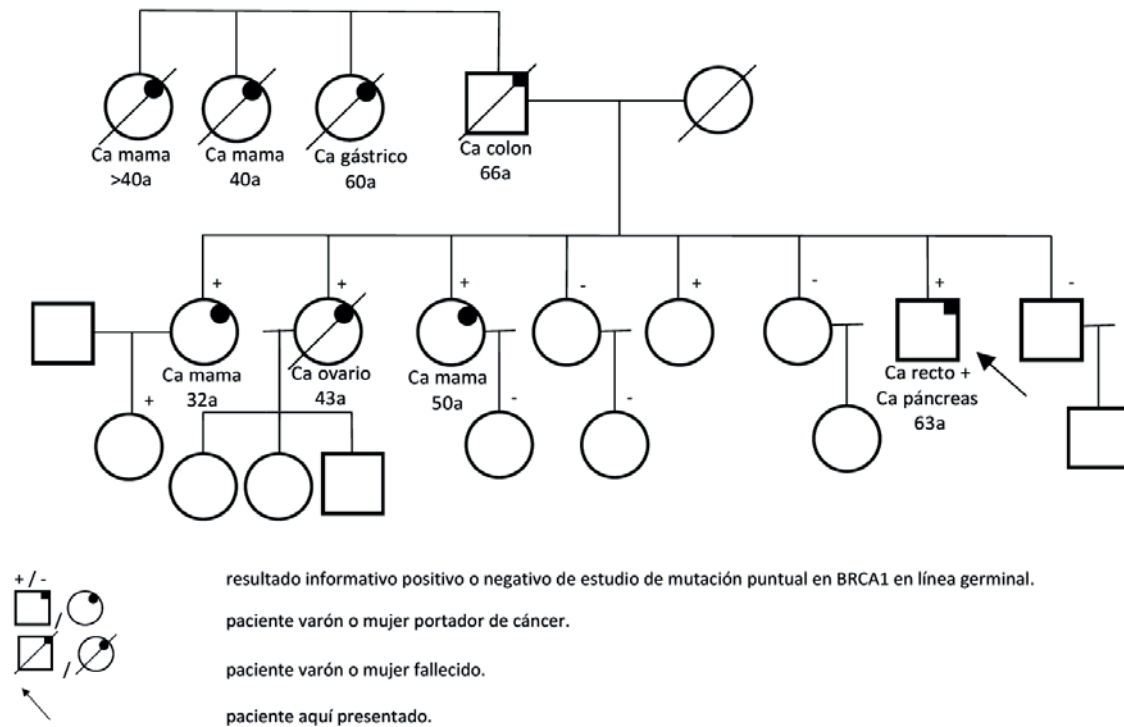


Imagen 1. Patrón IHQ de muestra anatomopatológica procedente del páncreas y el colon.

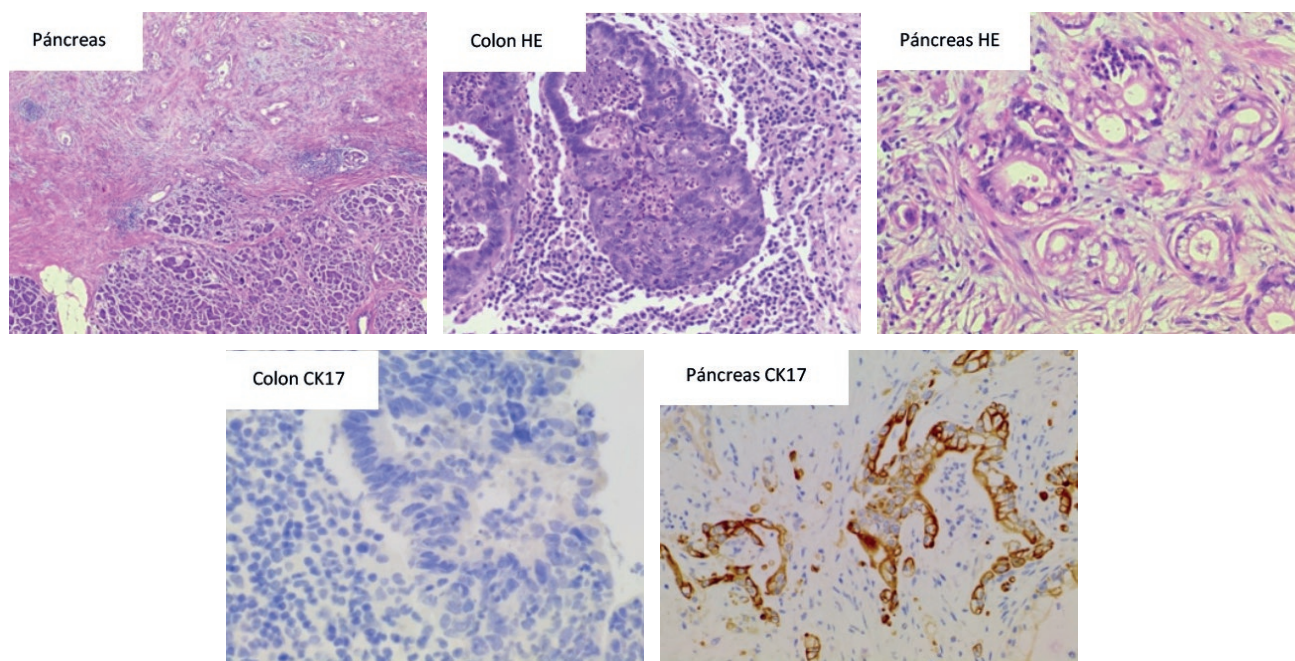


Imagen 2. TAC abdominal, corte axial, al diagnóstico con evidencia de LOEs hepáticas múltiples.

Imagen 3. TAC abdominal, corte axial, tras 10 meses de tratamiento quimioterápico.

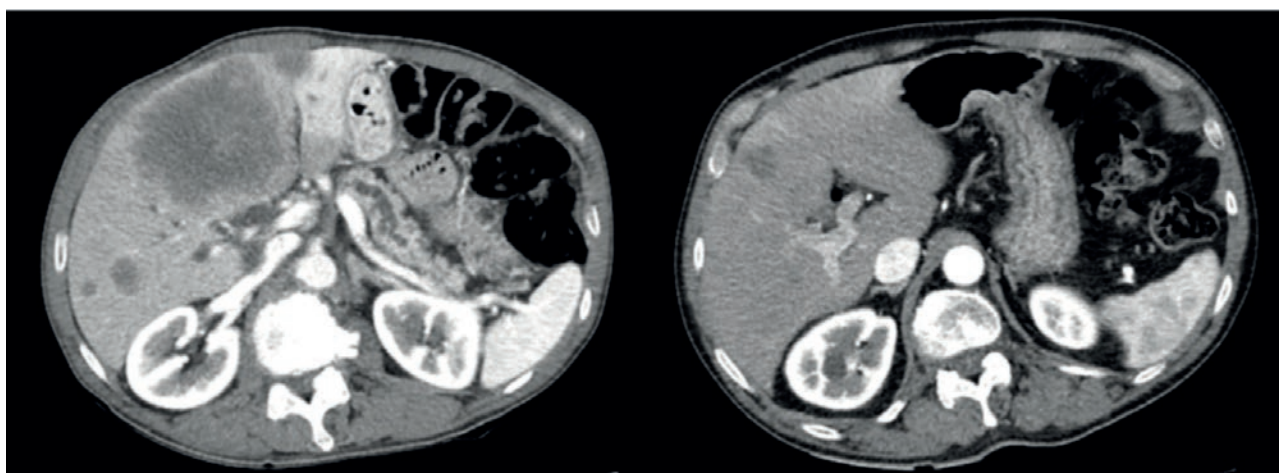
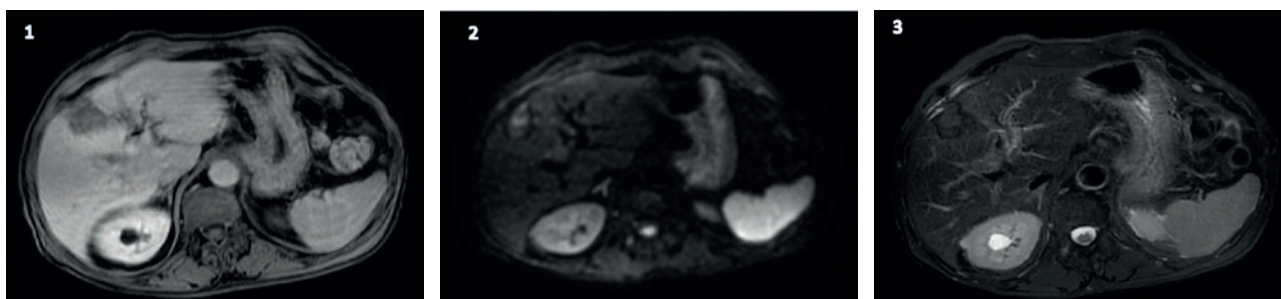


Imagen 4. RM hepática. Secuencias; contraste (1), estudio de difusión DWI (2), secuencia T2 (3).



Metástasis intracanalicular como causa de ictericia obstructiva en cáncer colorrectal.

Autores: Lucía Navarro, Rocio Plaza, Elizabeth Inga, M^a José Ortiz, Enrique Aranda

Institución Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). Universidad de Córdoba (UCO).

INTRODUCCIÓN

La ictericia obstructiva tumoral puede producirse por múltiples procesos, siendo el conducto biliar un lugar infrecuente para desarrollar metástasis(1). Disponemos de escasa bibliografía, limitada a series de casos, no existiendo un consenso sobre diagnóstico ni técnicas quirúrgicas y terapéuticas más adecuadas(2). La presencia de un margen quirúrgico afecto tras la resección de metástasis hepáticas en pacientes con cáncer colorrectal(CCR) se ha relacionado con mayor probabilidad de recidiva tumoral en la vía biliar(3).

DESCRIPCIÓN

Presentamos el caso de un paciente con CCR metastásico RAS wild-type (WT) con un pronóstico desfavorable, por la presencia de metástasis intracanalicular. Anamnesis. Varón de 59 años, AP de diabetes y dislipemia. En abril de 2018 fue intervenido de adenocarcinoma de sigma moderadamente diferenciado estadio IIA,pT3pN0(0/12)M0,sin factores de riesgo, iniciando seguimiento. Ante elevación de CEA, se realiza TAC en septiembre de 2020 describiéndose una lesión lobulada 11x7cm en lóbulo hepático izquierdo que afectaba a los segmentos I,II,III,IV y VIII(Imagen 1). Se presenta el caso en comité multidisciplinar y se decide realizar biopsia diagnóstica, que fue compatible con adenocarcinoma de origen colorrectal, RAS/BRAF WT, MSS, es catalogado como potencialmente resecable por lo que inicia quimioterapia de conversión con FOLFOX-Panitumumab recibiendo 6 ciclos, con enfermedad estable. En febrero 2021 se realiza hepatectomía parcial alcanzando una de las lesiones regresión tumoral completa y las otras regresión tumoral >50% con margen quirúrgico afecto. Posteriormente continuó con quimioterapia sin antiEGFR, suspendiéndose oxaliplatino por neurotoxicidad G2. Durante el curso del tratamiento complementario, en mayo de 2021 consultó por ictericia indolora ingresando para estudio y manejo. Exploración física: ECOG 0, Ictericia mucocutánea, resto sin hallazgos relevantes. Pruebas complementarias: Analíticamente: Bilirrubina total 8mg/dl, directa 6mg/dl, indirecta 2mg/dl, GGT 650U/L, FA 450U/L, AST 250U/L, ALT 180U/L. TAC abdomen (21.05.21): Cambios

postquirúrgicos sin lesiones focales hepáticas y dilatación de la vía biliar intrahepática izquierda con ocupación del colédoco. Colangio RMN biliar (1.06.21): Ocupación por material de partes blandas de la vía biliar con dilatación y afectación del conducto hepático común (Imagen 2). Diagnóstico diferencial y final: Existiendo dudas sobre el origen de la ictericia, consideramos como posibles causas: ocupación endoluminal por material postquirúrgico, microlitiasis biliar o progresión tumoral, solicitando CPRE la cual describe ocupación del colédoco por material carnoso, tomando biopsias y colocando prótesis metálica (Imagen 3), el diagnóstico AP fue metástasis de origen colorrectal. Tratamiento y evolución. Tras colocación de prótesis en colédoco, el paciente evoluciona favorablemente con normalización de enzimas hepáticas, colestasis y bilirrubina. En espera de inicio de tratamiento, el paciente reingresa por deterioro del estado general, ictericia y ascitis. En analítica destacaba cifras de bilirrubina 10mg/dl a expensas de directa. En TAC abdomen aparición de nueva lesión focal hepática con ocupación de conducto hepático común y radicales biliares compatible con recidiva tumoral y signos de carcinomatosis peritoneal, con deterioro progresivo del estado general, siendo derivado a la Unidad de Paliativos falleciendo en pocas semanas por progresión tumoral.

DISCUSIÓN

La invasión biliar por metástasis de CCR es una entidad rara que confiere peor pronóstico, siendo más frecuente en pacientes con margen afecto(4). En nuestro caso, la localización metastásica hepática exclusiva, el perfil molecular RAS/BRAF WT y el estado funcional del paciente fueron considerados como factores de pronóstico favorable para establecer la estrategia terapéutica y estimar su supervivencia, viéndose ensombrecida por la localización de la recidiva. Destacar la importancia de analizar los hallazgos de las pruebas de imagen, la toma de citología/biopsia para confirmación histológica y ante imposibilidad de resección quirúrgica, valorar colocación de prótesis que permita el drenaje de la vía biliar comprometida y la posibilidad de retomar tratamiento sistémico. En nuestro caso, la rápida evolución de la enfermedad no permitió valorar nuevas opciones terapéuticas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Tirapu de Sagrario MG, Baleato González S, García Figueiras R, et al. Intraductal biliary metastases from colorectal cancer: a report of two cases. *Radiología*.2014; 56: e34-e37.
2. Raquel A Latorre Fragua , Alba Manuel Vazquez , Yuri Rodrigues Figueira. Intrabiliary metastases in colorectal cancer: a systematic review. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* 2019 Jul;26(7):270-280.
3. Sara Coppola , Nicola Zucchini, Fabrizio Romano et al: Colorectal liver metastasis with intrabiliary growth: case report and review of the literatura. *Int J Surg Pathol*. 2014 May;22(3):272-9.
4. Reijonen P, Österlund P, Isoniemi H et al: Histologically verified biliary invasion was associated with impaired liver recurrence-free survival in resected colorectal cancer liver metastases. *Scand J Surg*. 2019 Sep;108(3):201-209.

Imagen 1: Lesión lobulada 11x7cm en lóbulo hepático izquierdo con afectación segmentos I,II,II,IV y VIII

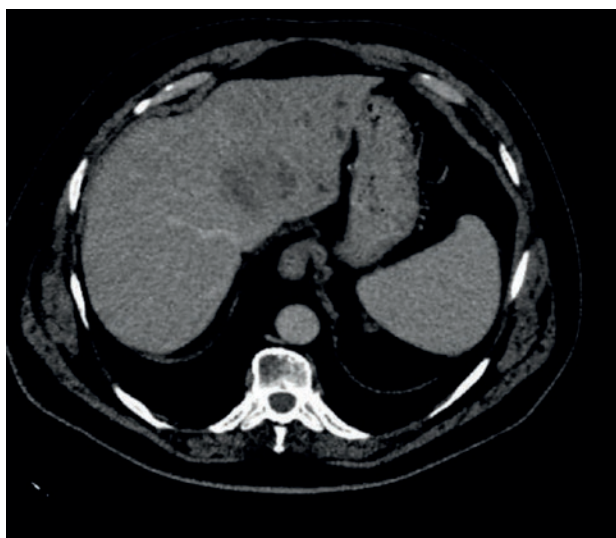


Imagen 2: Colangio RMN con ocupación de la vía biliar por material de partes blandas.

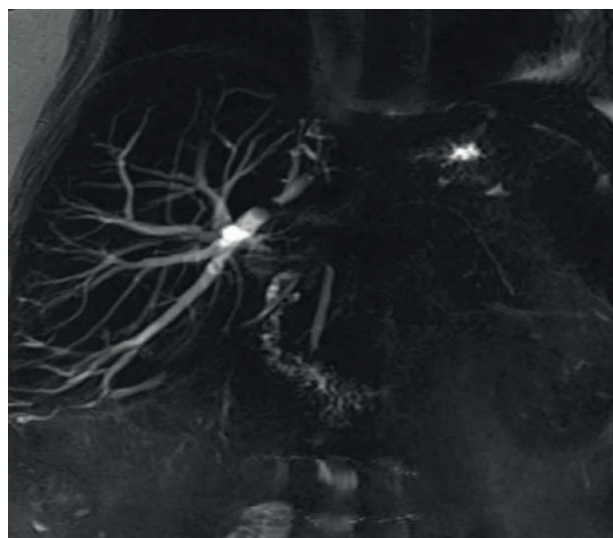
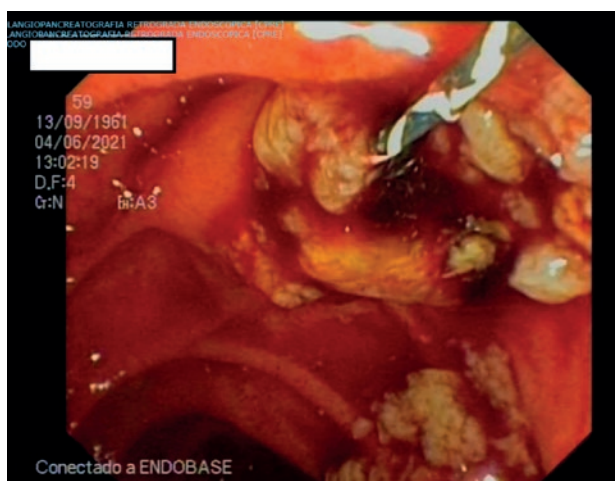


Imagen 3: Colocación de prótesis biliar metálica por CPRE



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 32

Fascitis necrotizante en paciente con cáncer de recto.

Autores: Pablo Flores Paco, María López-Herrero López, Rosa María Rodríguez Alonso, Enrique Aranda Aguilar

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

INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer de recto metastásico debe individualizarse en función de factores propios del tumor (como la resecabilidad potencial o el perfil molecular) y del paciente; atendiendo fundamentalmente a la situación funcional, comorbilidad, preferencias y toxicidad de fármacos. En cáncer de recto RAS mutado irresecable sin contraindicación para antiangiogénicos el tratamiento estándar de 1ª línea es habitualmente FOLFOX-Bevacizumab.

DESCRIPCIÓN

A continuación presentamos el caso de un paciente intervenido de cáncer recto con progresión pulmonar irresecable que presentó una complicación intercurrente muy grave durante el tratamiento de primera línea, precisando un abordaje adaptado. Anamnesis: Paciente de 64 años sin antecedentes relevantes. En mayo de 2016 se diagnostica de Adenocarcinoma ulcerado moderadamente indiferenciado de recto medio-superior rT3N1cM0 estadio IIIB. Recibe neoadyuvancia con quimiorradioterapia concomitante (Capecitabina 825mg/m²/12h + 50,8Gy). Intervenido mediante resección anterior baja (RAB) de recto con resultado anatomopatológico (AP) de adenocarcinoma ypT3ypN1b2/16)M0, Estadio IIIB, con invasión linfovascular y perineural, R0 y grado 3 de regresión tumoral. Recibe XELOX adyuvante (6 ciclos) precisando reducción de dosis de oxaliplatino por toxicidad neurológica(TN) y hematológica grado 2. En noviembre 2017, tras intervalo libre de enfermedad (ILE) de 14 meses, progresión pulmonar (1 nódulo). En subcomisión de tumores digestivos se decide resección diagnóstico-terapéutica (AP: metástasis de origen colorrectal). En TAC postquirúrgico, nueva progresión pulmonar. Ante perfil molecular KRAS wild type (WT), NRAS mutado codón 12, BRAF WT y MSS inicia 1ª línea el 15/05/18 con FOLFOX- Bevacizumab dada la ausencia de neuropatía residual. En julio 2018, tras cuatro ciclos, ingreso hospitalario por dolor glúteo izquierdo y fiebre sugestivos de celulitis. Exploración física: ECOG 1. SatO₂ 97% basal TA 98/66mmHg FC 89lpm. Eritema e induración extensa en glúteo derecho. Pruebas complementarias: *Analítica: Hb 10g/dl, Proteína C reactiva 300,6mg/l Procalcitonina 1,15ng/ml *TC abdomen-pelvis (21/07/18): Sospecha de fascitis necrotizante en miembro inferior derecho secundaria a dehiscencia de suturas de recto (Figura A).

Tratamiento y evolución: A las 48 horas evolución tórpida con inestabilidad hemodinámica que requiere manejo intensivo e intervención urgente el 21/07/18 mediante fasciesctomía, drenaje y desbridamiento de región glútea y miembro inferior derecho Permaneció 40 días en Cuidados Intensivos con antibioterapia, precisando reintervenciones por herida quirúrgica severa (Figura B) e ileostomía de protección por sospecha de fístula crónica de la anastomosis rectal. Lenta evolución favorable con secuela de pie equino que mejoró con tratamiento rehabilitador y curas de herida. En noviembre 2018, oligoprogresión doble pulmonar realizándose SBRT (PTV1-60Gy y PTV2-60 Gy). Al año, nueva progresión pulmonar única tratada con SBRT (60Gy). Continuó con intervenciones programadas de limpieza por fístula abierta (última en diciembre 2020) y seguimiento conjunto con infecciosas. Segunda línea con irinotecán (ILP 10 meses) y retratamiento con FUOX (ILP 9 meses). Actualmente enfermedad estable (EE) y 5-Fluoracilo en monoterapia tras suspender oxaliplatino por TN grado 2.

DISCUSIÓN

La fascitis necrotizante suele presentarse en pacientes con diabetes mellitus, desnutrición, traumatismos e intervenciones quirúrgicas(3). La literatura también describe casos en pacientes con antiangiogénicos sin factores de riesgo(4)(5.) Como efectos secundarios graves e infrecuentes, Bevacizumab puede ocasionar perforaciones gastrointestinales y fístulas (2,7%). Por otra parte, son frecuentes las colecciones postquirúrgicas tras RAB y sabemos que la quimioterapia incrementa el riesgo de infección pudiendo contribuir al desarrollo de fascitis en nuestro caso. La posibilidad de graves complicaciones derivadas del tratamiento oncológico específico requiere una rápida actuación a veces no contemplada en pacientes con enfermedad avanzada. Nuestro paciente actualmente continúa en tratamiento activo, con EE, oligometastásico pulmonar y buena calidad de vida. La actuación multidisciplinar (figuraC) combinando terapias locales y sistémicas, están condicionando una supervivencia global de más de 4 años desde el diagnóstico de enfermedad avanzada en un paciente vulnerable por secuelas de una entidad con alta mortalidad esperable.

BIBLIOGRAFÍA

1. Glynne-Jones, R. Wyrwicz, L. Tiret, E. Brown, G. Rödel, C. Cervantes, A. Arnold, D. et al. Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol.* 2017;28(suppl_4):iv22–40.
2. Gómez-España, M. A. Gallego, J. González-Flores, E. Maurel, J. et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol.* 2019 Jan 25;21(1):46–54.
3. Sehgal VN. Sehgal, N. Sehgal, R. Khandpur, S. Sharma, S. Necrotizing fasciitis. *J Dermatolog Treat.* 2006 Jun 1;17(3):184–6.
4. Sendur, MA. Aksoy, S. Özdemir, NY. Zengin, N. Necrotizing fascitis secondary to bevacizumab treatment for metastatic rectal adenocarcinoma. *Indian J Pharmacol.* 2014 Jan;46(1):125–6.
5. Gonzaga-López, A. Muñoz-Rodríguez, J. Ruiz-Casado, A. Necrotizing fasciitis in a patient treated with FOLFIRI-aflibercept for colorectal cancer: a case report. *Ann R Coll Surg Engl.* 2017 Nov 1;99(8):e225–6.

Figura A

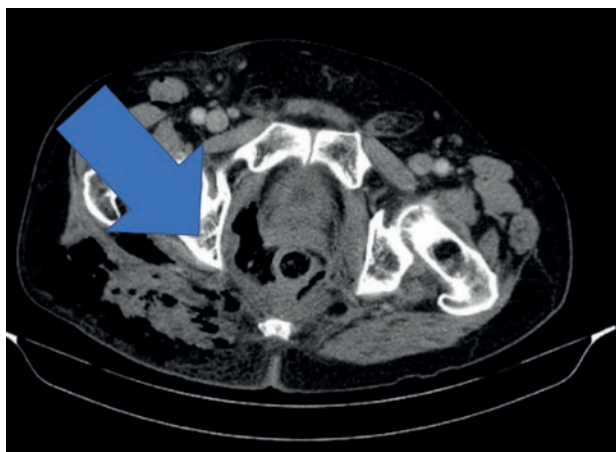
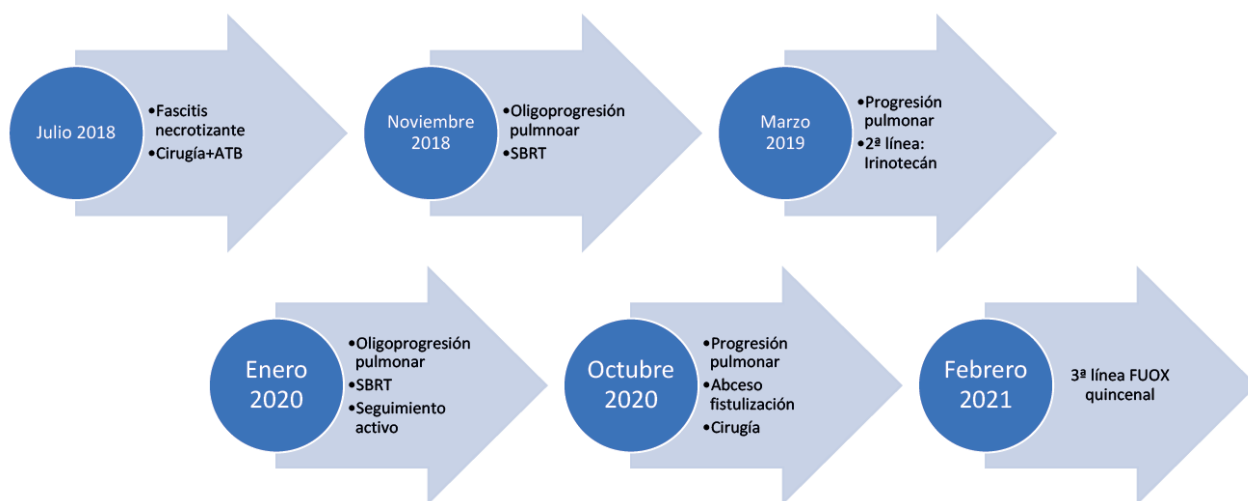


Figura B



Figura C



Cambiando el paradigma en cáncer colorrectal: desbancando a la quimioterapia.

Autores: Daniel Parra Trujillo, Guillermo Forner Cuenca, Ponce Lorenzo José, Lucía Gómez González, Ana Lucía Yuste Izquierdo

Institución Hospital General Universitario de Alicante

INTRODUCCIÓN

El ambiente inmunogénico de los tumores colorrectales con inestabilidad de microsatélites (MSI) supuso el racional para el estudio del tratamiento con inhibidores de checkpoints inmunitarios. En pacientes metatásicos (CCRM), los tumores con alteración de la expresión de proteínas reparadoras (dMMR) o MSI constituyen en torno al 2-4% (1), y el tratamiento inmunoterápico se ha introducido progresivamente en el algoritmo terapéutico en este contexto, constituyendo actualmente uno de los pilares fundamentales.

DESCRIPCIÓN

Historia clínica Hombre de 64 años con antecedentes de isquemia de miembro superior derecho con trombectomía transhumeral, intervenido en diciembre de 2017 mediante hemicolectomía derecha por carcinoma medular de colon estadio IIA (pT3pN0cM0 Lv0 Pn0) dMMR (pérdida de expresión de MLH1 y PMS2) BRAF wild type (wt). Reintervenido en febrero de 2018 por isquemia intestinal, acude a revisión programada objetivándose una tumoración en pared abdominal de reciente aparición. Exploración física Performance Status 1. A nivel hipogástrico se palpaba una gran tumoración de pared abdominal, con componente necrótico y signos de sobreinfección. Sin otras alteraciones. Pruebas complementarias: La Tomografía Computerizada (TC) de tórax-abdomen-pelvis objetivó una tumoración de pared abdominal con componente necrótico y recidiva tumoral a nivel ganglionar y de la anastomosis con importante componente adenopático e infiltración de duodeno. Analíticamente destacaba una elevación del antígeno carcinoembrionario. Se tomaron biopsias de la pared abdominal, compatibles con carcinoma conocido. Diagnóstico diferencial y final: Se completó el estudio con las pruebas mencionadas dada la sospecha de recaída tumoral, siendo menos probable que la lesión palpable se encontrara en relación con la intervención previa por isquemia intestinal, con diagnóstico final carcinoma medular de colon estadio IIA dMMR RASwt BRAFwt en recaída peritoneal, ganglionar y pared abdominal.

Tratamiento y evolución: Dados los antecedentes isquémicos, se inicia irinotecan y raltitrexed, con regular tolerancia. La reestadificación de junio de 2018, tras 3 ciclos, objetiva progresión iconográfica (figura 1, TC: aumento de la masa que engloba la anastomosis ileocólica, 11 cm, con infiltración duodenal, progresión ganglionar iliaca e inguinal, aumento de los implantes peritoneales, subcutáneos y de la masa en pared abdominal). Dada la progresión precoz al tratamiento quimioterápico en un tumor dMMR, se inicia tratamiento con pembrolizumab sin toxicidad inicial. Tras 4 ciclos se evidencia una respuesta parcial, con disminución de la masa que afectaba a la anastomosis ileocólica (3.5 cm), así como del resto de lesiones. Continúa tratamiento con mejoría de la respuesta previa y resolución clínica de la lesión palpable. Tras 2 años, con respuesta mantenida (figura 2, TC: únicamente objetiva una lesión subcentimétrica en la zona de la anastomosis y dos adenopatías retroperitoneales de 2 cm), el paciente presenta un cuadro de poliartritis polimiálgica grado 3, se interrumpe el tratamiento y se inicia prednisona con resolución de la clínica. Dado el tiempo de tratamiento, la respuesta alcanzada y toxicidad referida, se mantiene suspensión del mismo hasta la actualidad.

DISCUSIÓN

Los estudios iniciales de inmunoterapia en CCRm objetivaron tasas de respuesta de hasta el 50% en población MSI/dMMR politratada, un control de enfermedad hasta en el 89% de los pacientes y supervivencias globales a 24 meses del 66%, sin evidencia de respuesta en pacientes sin alteración de las proteínas reparadoras (1,2). Actualmente se han incorporado al arsenal terapéutico del CCRm MSI/dMMR los fármacos anti-PD1 en pacientes en progresión a quimioterapia y, más recientemente tras los resultados del KEYNOTE-177 (3), en primera línea. El caso expuesto pone de relevancia la escasa respuesta al tratamiento quimioterápico en este contexto y la eficacia y duración de la respuesta de la inmunoterapia, con un perfil de efectos secundarios inmunomediados diferente al de los quimioterápicos clásicos, favorable en pacientes con comorbilidades que limitan el uso de la quimioterapia clásica como el caso comentado.

BIBLIOGRAFÍA

- (1) Overman MJ, Ernstoff MS, Morse MA. *Where We Stand With Immunotherapy in Colorectal Cancer: Deficient Mismatch Repair, Proficient Mismatch Repair, and Toxicity Management*. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2018 May 23;38:239-247.
- (2) Le DT, Uram JN, Wang H, et al. *PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency*. N Engl J Med. 2015 Jun 25;372(26):2509-20.
- (3) Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. *Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer*. N Engl J Med 383:2207-2218, 2020.

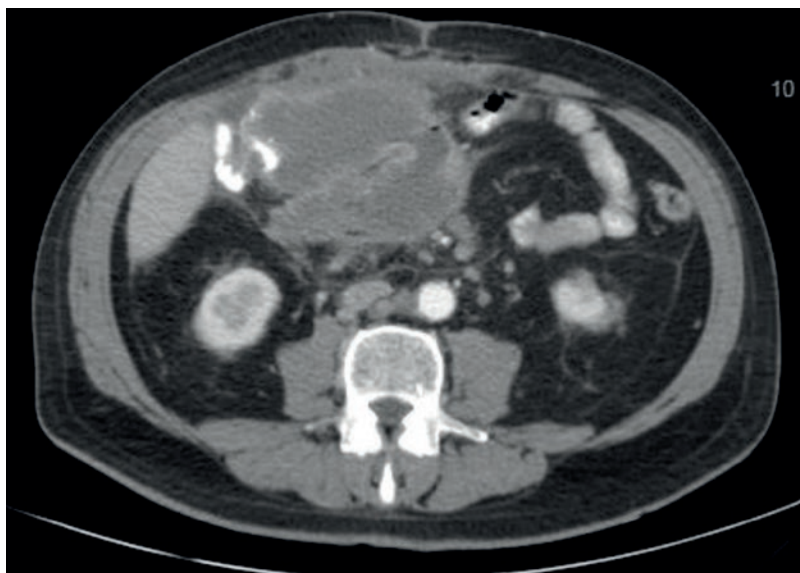


Figura 1. TC tórax-abdomen-pelvis. Corte axial que evidencia masa anterior a la cabeza del páncreas de 11 cm con centro necrótico y que engloba a la anastomosis ileocólica.



Figura 2. TC tórax-abdomen pelvis. Corte axial que objetiva práctica resolución de la masa abdominal previa.

SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 34

Tratamiento con encorafenib-cetuximab en primera línea metastásica en paciente con adenocarcinoma de colon BRAF V600E mutado.

Autores: Nerea González García, Natalia Fernández Díaz, María Mateos González, Francisca Vázquez Rivera, Sonia Candamio Folgar

Institución Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, Servicio de Oncología Médica

INTRODUCCIÓN

El uso de terapias dirigidas en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) ha sido objeto de estudio durante los últimos años. A pesar de los avances realizados, la supervivencia a los 5 años en estos pacientes no supera el 12%.⁽¹⁾ Existe un grupo de pacientes con CCRm, que se calcula que oscila entre un 5 a 21%, que presentan mutaciones en BRAF.^(2,3) BRAF es una serina-treonina quinasa con un papel clave en la activación de la vía de las MAP quinastas (Figura 1). La mutación de BRAF V600E ocasiona su sobre activación, resultando en aumento de varios mecanismos involucrados en la carcinogénesis.⁽⁴⁾ En aquellos subgrupos con mutación en BRAF V600E, los resultados con quimioterapias convencionales, tanto en primera como en posteriores líneas, son significativamente peores que aquellos con BRAF no mutado^(5,6,7). Por lo tanto, dicha mutación se considera un marcador de mal pronóstico ^(2,3). El caso clínico que presentamos se enmarca en este grupo de pacientes con BRAF V600E mutado. Nos centraremos en el tratamiento en primera línea metastásica de CCRm con la combinación de Encorafenib y Cetuximab, evaluada en el ensayo BEACON, aprobada en 2020 por la FDA y la EMA para su uso en segunda línea o posteriores.⁽²⁾

DESCRIPCIÓN

HISTORIA CLÍNICA: Mujer de 61 años. Antecedente de rinoconjuntivitis estacional con sensibilidad al polen de abedul. Sin hábitos tóxicos ni tratamiento habitual. No presenta antecedentes familiares de interés. **EXPLORACIÓN FÍSICA:** PS ECOG 1. Talla 156 cm. Peso 56 Kg. Exploración por aparatos sin alteraciones. **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:** - Hemograma: Hb 10,9 g/dl, resto sin alteraciones. - CEA: 2,9 ng/ml. - Colonoscopia: (Imagen 1) - TC toraco-abdomino-pélvico: Sin enfermedad a distancia. **DIAGNÓSTICO:** Adenocarcinoma de ciego pT4pN2bM0 (estadio IIIB) al diagnóstico, K-RAS y N-RAS nativos. BRAF V600E mutado. **TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN:** Se explica en el Esquema 1 la evolución de la enfermedad de la paciente desde su diagnóstico hasta el momento actual.

DISCUSIÓN

El uso de la combinación de Encorafenib (inhibidor de BRAF) y Cetuximab (anticuerpo monoclonal anti-EGFR) ha sido estudiado en el ensayo clínico fase III BEACON, que demostró que la combinación (con o sin Binimetinib, inhibidor de MEK) aumentaba significativamente la supervivencia global y la tasa de respuesta global en relación con el brazo control (irinotecan o FOLFIRI asociado a cetuximab) en pacientes con CCRm y BRAF V600E mutado, en segunda o posteriores líneas. Los perfiles de seguridad y tolerabilidad permitieron el mantenimiento de la terapia con altas dosis para la mayoría de los pacientes. Así mismo, demostraron mayor beneficio en la calidad de vida. (2, 8-10) En el caso que nos concierne utilizamos, de forma experimental, la combinación Encorafenib con Cetuximab en una primera línea metastásica, en una paciente que presenta escasa respuesta y gran toxicidad con los tratamientos de quimioterapia estándar, obteniendo una respuesta completa y mantenida con el mismo. Por tanto, se trata de un ejemplo ilustrativo de la relevancia y el potencial de cambio en la práctica clínica con el uso de estos agentes en CCRm BRAF V600E mutado, en concordancia con los resultados del BEACON y análisis posteriores. CONCLUSIONES: Con este caso pretendemos mostrar la importancia de buscar alternativas terapéuticas para grupos concretos de pacientes dentro del CCRm, en particular aquellos que presentan mutaciones en BRAF V600E, puesto que la respuesta a las terapias convencionales es significativamente peor. Será preciso incidir y realizar estudios en los que se valore la posibilidad de utilizar terapias dirigidas desde el momento inicial, así como encontrar nuevas combinaciones que permitan evadir la resistencia adquirida. En resumen, practicar una medicina basada en la evidencia, con un manejo individualizado.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin.* 2014 Jul;64(4):252–71.
2. Trullas A, Delgado J, Koenig J, Fuerstenau U, Dedorath J, Hausmann S, Stock T, Enzmann H, Pignatti F. The EMA assessment of encorafenib in combination with cetuximab for the treatment of adult patients with metastatic colorectal carcinoma harbouring the BRAFV600E mutation who have received prior therapy. *ESMO Open.* 2021 Feb;6(1):100031. doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100031. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33422765; PMCID: PMC7809377.
3. Sforza V, Martinelli E, Ciardiello F, et al. Mechanisms of resistance to anti-epidermal growth factor receptor inhibitors in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol.* 2016;22:6345–6361.
4. Kanat O, Ertas H, Caner B. Contemporary treatment approaches for metastatic colorectal cancer driven by BRAF V600 mutations. *World J Gastrointest Oncol.* 2020 Oct 15;12(10):1080–90.
5. Cremolini C, Di Maio M, Petrelli F, Berenato R, Loupakis F, Pietrantonio F. BRAF-mutated metastatic colorectal cancer between past and future. *Br J Cancer.* 2015;113:1634–1635.
6. Ursem C, Atreya CE, Van Loon K. Emerging treatment options for BRAFmutant colorectal cancer. *Gastrointest Cancer.* 2018;8:13–23.
7. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res.* 2014;20:5322–5330.
8. Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle PJ, Elez E, et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Safety lead-in results from the phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *J Clin Oncol.* 2019;37(17):1460–9.

9. Tabernero J, Grothey A, van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(4):273–84. Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088>

10. Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632–43.

Figura 1: Activación de vía de las MAP quinasas debido a mutaciones en BRAFV600E y tratamientos dirigidos a estas dianas en pacientes con CCRm. Adaptado de Kanat O et al. Treatment of BRAF-mutant mCRC.

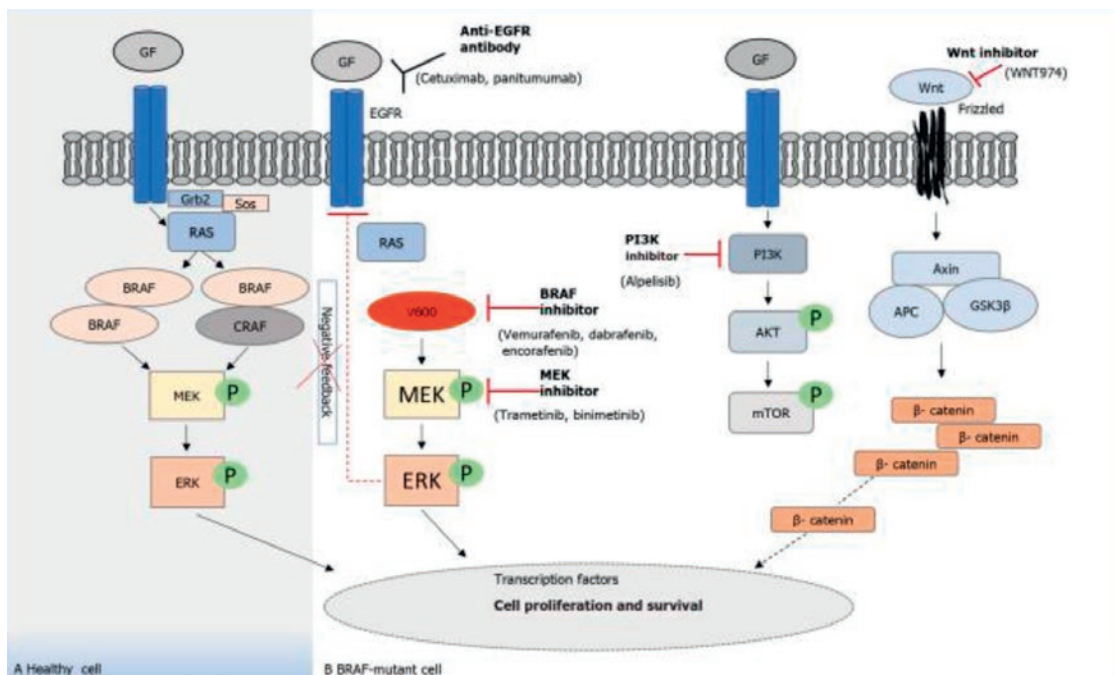


Imagen 1: Neoformación a 75 cm del ano que afecta a la totalidad de la circunferencia colónica, pareciendo incluir en su interior a la válvula ileocecal.

Esquema 1: Tratamiento y evolución de la paciente desde su diagnóstico

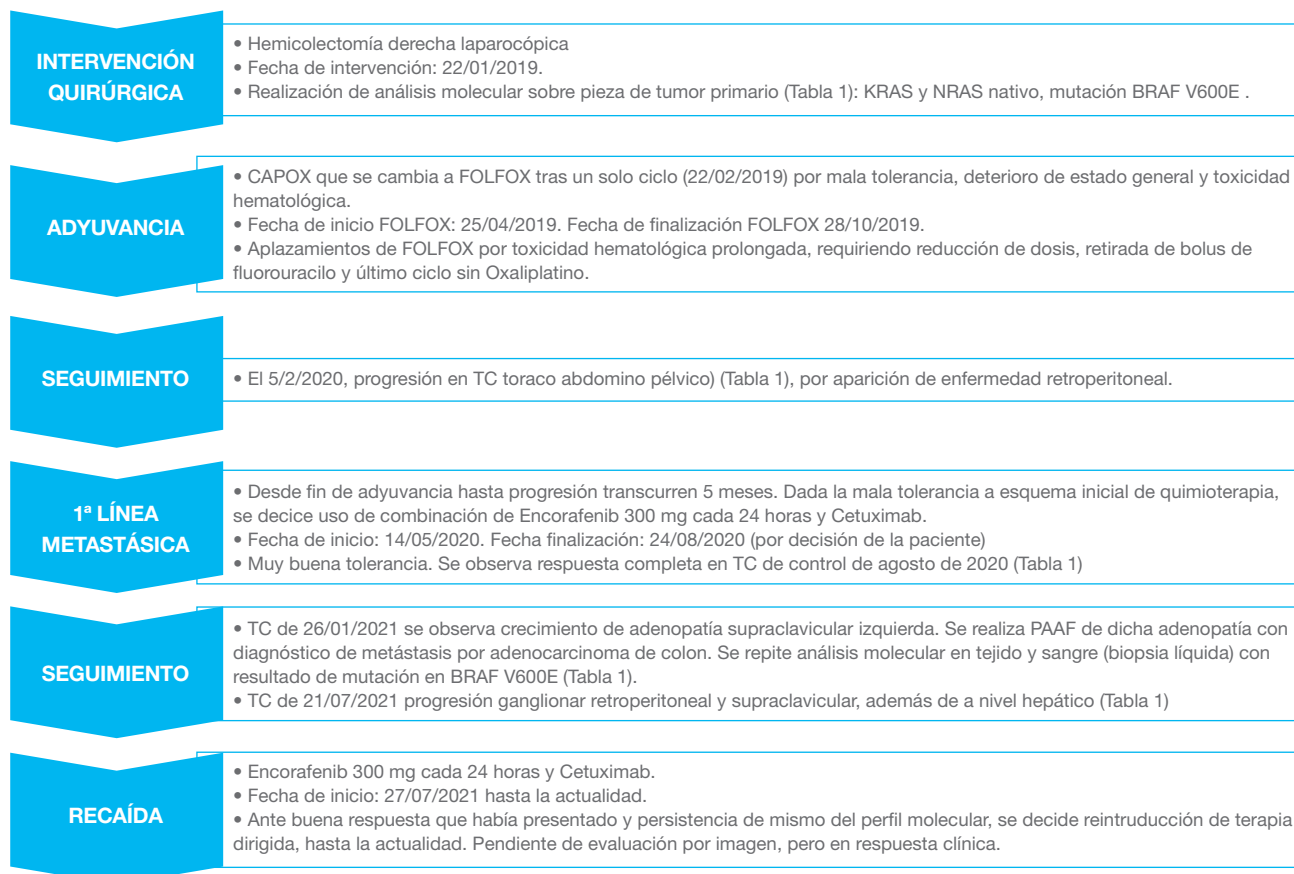
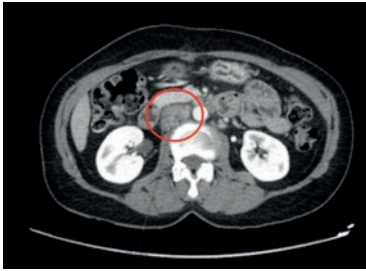
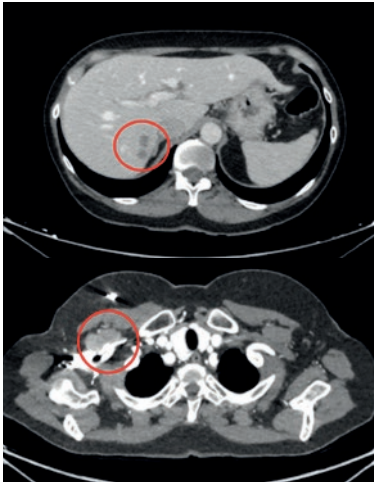
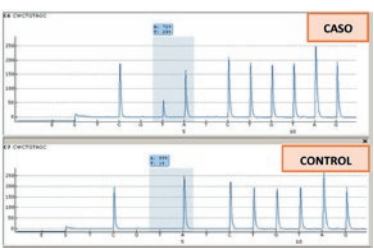


Tabla 1. Evolución radiológica de la enfermedad (fila 1). Detección de mutación de BRAF V600E en primera y segunda progresión (fila 2).

TC PRIMERA PROGRESIÓN (Marzo 2020)	TC DE EVALUACIÓN (Agosto 2020)	TC SEGUNDA PROGRESIÓN (Julio 2021)
		
	Práctica desaparición de las adenopatías retroperitoneales no evidenciándose adenopatías en rango patológico en las cadenas ganglionares exploradas.	
IMAGEN: Progresión a nivel retroperitoneal. ESTUDIO MOLECULAR: Se detecta mutación BRAF V600E en muestra extraída de pieza quirúrgica.		IMAGEN: Incremento tamaño de adenopatías supraclaviculares izquierdas, aparición de lesión ganglionar retroperitoneal y metástasis hepáticas. ESTUDIO MOLECULAR: Se constata la mutación en PAAF de adenopatía.

¿Sabemos cuándo interrumpir el tratamiento con inmunoterapia en cáncer gástrico metastásico con inestabilidad de microsatélites con respuesta completa tras 2 años de tratamiento?

Autores: Clara García González, Mireia Gil Raga, Maria José Safont Aguilera, Miriam Lobo de Mena, Martín Núñez Abad

Institución Hospital General Universitario de Valencia

INTRODUCCIÓN

Diversos estudios han demostrado el valor de la inestabilidad de microsatélites (IMS) como biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia en cáncer gástrico (CG), consiguiendo respuestas mantenidas en el tiempo (1). En el caso presentado, planteamos cuándo es el momento óptimo para la interrupción del tratamiento sin detrimento en supervivencia, evitando toxicidad a largo plazo y aumentando calidad de vida, una cuestión no establecida actualmente.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 59 años. En agosto 2016 fue diagnosticada de adenocarcinoma gástrico estadio IIIC (cT3N2M0) HER2-. Recibió 3 ciclos de quimioterapia neoadyuvante (CAPOX), observándose respuesta parcial. En febrero 2017 se realizó una gastrectomía subtotal con linfadenectomía D2, con diagnóstico de adenocarcinoma gástrico tipo intestinal, grado 3, estadio II-B (pT3pN1(1/18)M0) HER2-. Entre abril y mayo 2017 recibió tratamiento adyuvante (capecitabina y radioterapia). En noviembre 2018, se objetiva progresión de enfermedad (páncreas, peritoneal) (fig. 1). La biopsia pancreática confirmó recidiva de adenocarcinoma gastrointestinal, con IMS (fig. 2). Recibió quimioterapia (CAPOX). Tras 3 ciclos precisó ingreso por toxicidad digestiva G3, suspendiéndose quimioterapia. Solicitamos aprobación de Pembrolizumab 200 mg trisemanal (inicio enero 2019). Diagnóstico Final: Recidiva de adenocarcinoma gástrico E-IV (carcinomatosis peritoneal), HER2-, IMS+. En la TAC de evaluación tras 4 ciclos de Pembrolizumab, se objetiva respuesta completa (RC) (fig. 1). Tras 46 ciclos mantiene respuesta, con excelente tolerancia y performance status 0.

DISCUSIÓN

Con la quimioterapia clásica, la posibilidad de obtener respuestas duraderas en el CG metastásico es anecdótica. Con los inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) vemos respuestas sostenidas en el tiempo en varios tumores sólidos, planteando la posibilidad de interrumpir el tratamiento. Determinar la duración óptima sigue siendo una cuestión sin resolver. El Pembrolizumab (anti-PD-L1) consiguió aprobación por la FDA en 2017 en tumores sólidos avanzados con alta IMS tras progresión a primera línea. Los datos del estudio KEYNOTE-158 muestran en CG con IMS una tasa de respuesta objetiva del 45.8% (2). En el estudio KEYNOTE-059 se objetiva una tasa de control de enfermedad del 71.4% en pacientes con IMS (4%), contemplando en su protocolo la posibilidad de interrumpir el tratamiento tras 35 ciclos de Pembrolizumab (3). No existen datos sobre si se debería suspender el tratamiento con ICI en CG. Los criterios actuales para considerarlo se basan en datos retrospectivos, sobre todo en melanoma y cáncer de pulmón. En el melanoma, los datos del KEYNOTE-001 apoyan la interrupción del tratamiento en pacientes con RC tras ≥ 6 ciclos, y al menos 2 tras la confirmación de la RC, ya que tras 5 años, el 91% permanecían libres de enfermedad (4). El análisis de 5 años de pacientes tratados con pembrolizumab durante 2 años en el KEYNOTE-006 proporciona evidencia adicional, con una tasa de SLP del 78.4% y de SG del 95.9% tras 2 años adicionales de seguimiento (5). Parece que la suspensión más temprana del tratamiento (6 meses) impacta negativamente en el riesgo de recaída según un estudio retrospectivo con datos de vida real (6), en pacientes con RC que suspendieron de manera electiva la terapia anti-PD-1. Otro estudio similar en diferentes tipos de tumores en tratamiento con ICI asocia la interrupción a los 12 meses con mayor riesgo de recaída ($p < 0.002$) (7). En conclusión, los datos actuales respaldan que los pacientes con RC con anti-PD-1 que interrumpen el tratamiento tras 2 años, mantienen buenos resultados. Sin embargo, se requieren estudios prospectivos para establecer criterios específicos de su suspensión, que además, podrían variar de un tumor a otro. Se debe tomar una decisión conjunta con el paciente sobre los riesgos y beneficios de la interrupción del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. [Internet] *Nature international Journal of Science*. Philip Campbell, 2017
2. 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 Jan 1;38(1):1-10.
3. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 2018;4(5):e180013
4. Hamid O, Robert C, Daud A, et al: Five-year survival outcomes for patients with advanced melanoma treated with pembrolizumab in KEYNOTE-001. *Ann Oncol* 30:582-588, 2019
5. Robert C, Ribas A, Schachter J, et al: Pembrolizumab versus ipilimumab in advanced melanoma (KEYNOTE-006): Post-hoc 5-year results from an open-label, multicentre, randomised, controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 20:1239-1251, 2019
6. Jansen YJL, Rozeman EA, Mason R, et al: Discontinuation of anti-PD-1 antibody therapy in the absence of disease progression or treatment limiting toxicity: Clinical outcomes in advanced melanoma. *Ann Oncol* 30:1154-1161, 2019
7. Gauci, M.-L. et al. Long-term survival in patients responding to anti-PD-1/PD-L1 therapy and disease outcome upon treatment discontinuation. *Clin. Cancer Res*. 25, 946-956 (2019).

Figura 1. En la primera fotografía se observa un corte del TAC de Noviembre 2018 donde se observa una masa en cabeza de páncreas de 27 mm (flecha amarilla) y líquido libre perihepático y periesplénico en relación con carcinomatosis peritoneal (flecha naranja). La segunda fotografía corresponde al TAC de Marzo 2019 donde hay una resolución de la masa en páncreas, sin presencia de líquido libre abdominal, sin signos de carcinomatosis de peritoneal.

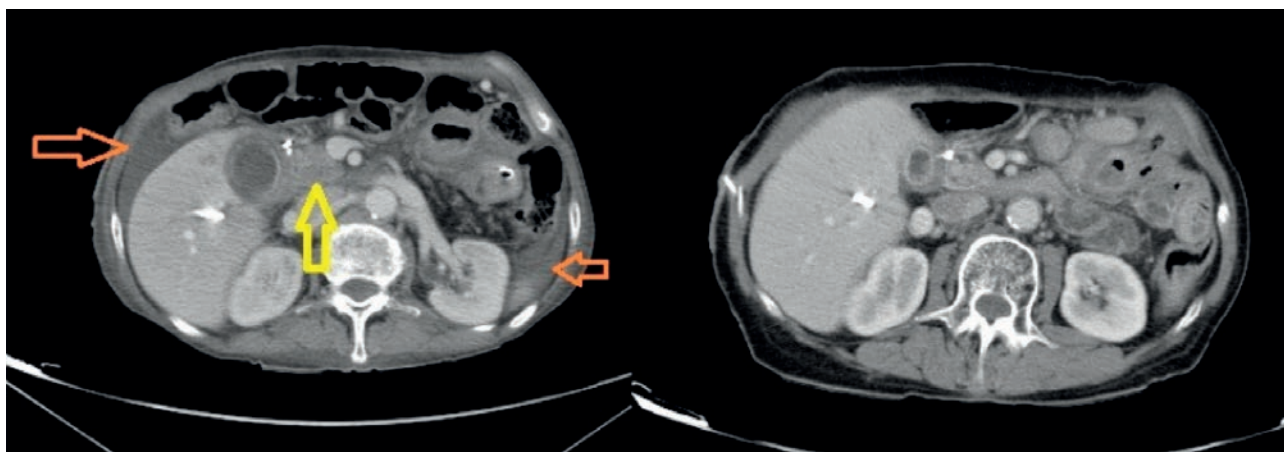
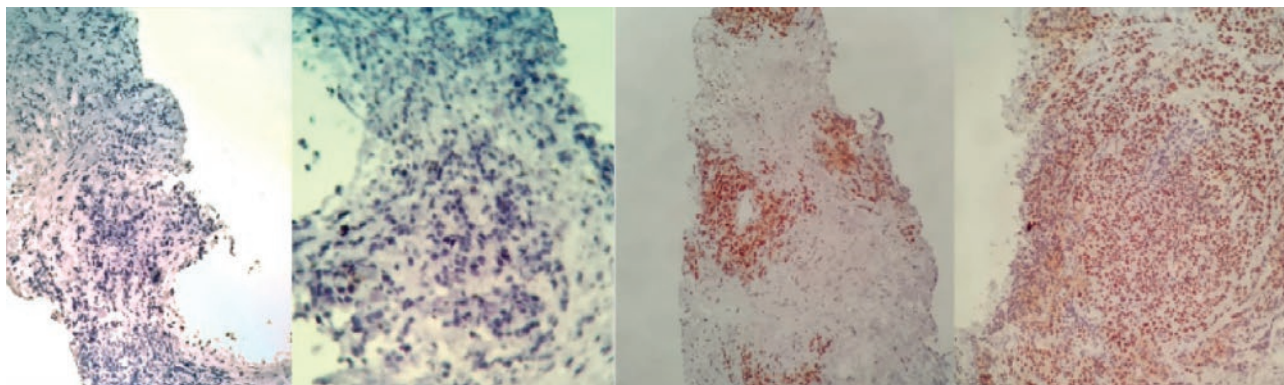


Figura 2. Inmunohistoquímica de las proteínas reparadoras MLH1 y PMS2 (1ª y 2ª fotografías) donde no se observa tinción de las células tumorales, por lo que existe alteración de las proteínas reparadoras en el tumor; MSH2 y de MSH6 (3ª y 4ª fotografía) donde se aprecia la tinción nuclear de las células tumorales, por lo que no hay una alteración en estas proteínas reparadoras.



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 36

Biomarcador como objetivo: eficacia de pembrolizumab en paciente metastásica MSI-H/DMMR con dos tumores diferentes.

Autores: Celia Martín Bravo, Marta Robles Lasarte, David Fernández Garay, Santiago López Subires, Cristina Quero Blanco

Institución Hospital Costa del Sol

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Lynch (SL) es el síndrome hereditario de predisposición al cáncer colorrectal (CCR) más frecuente, que comprende hasta el 5% de todos ellos y puede asociar otros tumores extracolónicos. Es causado por una alteración germinal en los genes de reparación del ADN (dMMR), como MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. Este déficit confiere a los tumores una mayor susceptibilidad a acumular mutaciones en las secuencias repetitivas de ADN, llamadas microsatélites (1).

DESCRIPCIÓN

HISTORIA CLÍNICA: Mujer de 62 años con hipertensión arterial y gastritis crónica. Diagnosticada de SL en 2012 en base a antecedentes familiares de CCR y CE en su madre y hermanas. La paciente es intervenida en 2013 de CE tipo endometriode estadio IA. En noviembre de 2018, consulta por plenitud precoz y vómitos postprandiales. **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.** En gastroscopia se evidencia estómago de retención y lesión ulcerada y estenosante en bulbo duodenal, con biopsia compatible con adenocarcinoma infiltrante moderadamente diferenciado. Por inmunohistoquímica se detecta pérdida de expresión MLH1 y PMS2. En TAC de extensión destacan únicamente adenopatías periportales infracentimétricas. **DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.** Se interviene en diciembre mediante duodenopancreatectomía cefálica con exéresis de adenopatías mesentéricas, resultando en adenocarcinoma de bulbo duodenal moderadamente diferenciado pT4pN2(8/20) con extensa invasión linfovascular. En julio de 2019 finaliza tratamiento adyuvante con XELOX. **EVOLUCIÓN.** Se realiza screening molecular mediante FoundationOne sobre tejido tumoral dentro de estudio investigacional, detectándose alteraciones somáticas en RNF43, SOX9 y MLH1, con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H). En TC de control de junio 2020, se evidencian adenopatías retroperitoneales de nueva aparición. Se amplía estudio con PET, que objetiva múltiples focos hipercaptantes a nivel óseo, ganglionar, hepático y lesión nodular en mama derecha. La biopsia mamaria es compatible con carcinoma ductal infiltrante con perfil luminal A estadio IIA (cT2cN0). Tras revisar el caso en comité multidisciplinar, se asume el origen duodenal de las lesiones metastásicas dado el estadiaje inicial frente al diagnóstico reciente del tumor de mama localizado.

Dada la aprobación como terapia agnóstica en tumores sólidos previamente tratados (1), en agosto de 2020 se consensua iniciar pembrolizumab previa aprobación de la solicitud a servicio de farmacia. En PET de reevaluación tras 6 ciclos, se evidencia desaparición de todos los focos de captación patológica óseos, adenopáticos, así como de la lesión mamaria, compatible con respuesta completa metabólica, que persiste en último PET de reevaluación en octubre 2021, tras 14 ciclos de pembrolizumab. Actualmente continúa en tratamiento, sin evidencias de enfermedad maligna macroscópica.

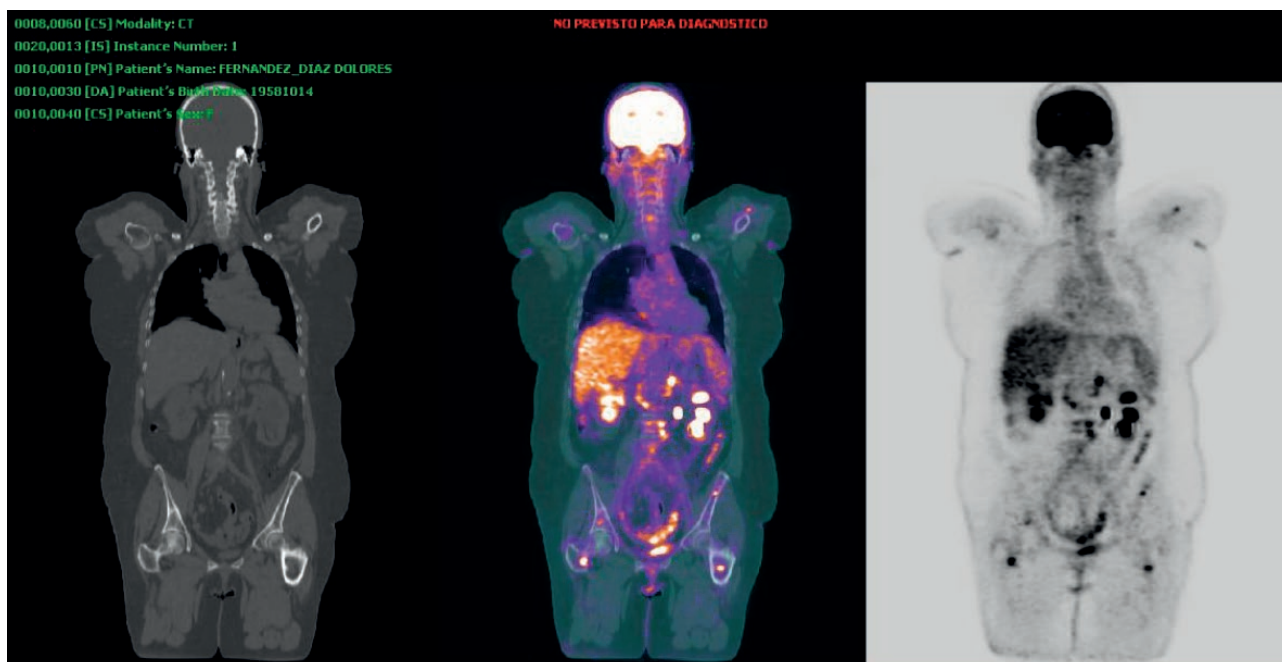
DISCUSIÓN

Los tumores con dMMR tienen de 10-100 veces más mutaciones somáticas que, a su vez, generan un estímulo al sistema inmunológico generando más infiltrados linfocitarios peritumorales, hallazgos relacionados con mayor respuesta inhibidores de PDL1 (2,3). KEYNOTE-158 y Le DT et al, mostraron el claro beneficio de pembrolizumab en tumores dMMR, con tasas de respuesta y de SLP del 40% y 78% respectivamente en CCR dMMR, frente al 0% y 11% en aquellos con reparación conservada, consiguiendo datos similares en el resto de tumores (1,4). Tras estos resultados, la FDA aprobó pembrolizumab para pacientes con tumores irresecables o metastásicos MSI-H/dMMR en tumores sólidos, independientemente de la localización o histología (5). Existe controversia sobre la asociación entre cáncer de mama y SL. Algunos estudios han encontrado un leve incremento del riesgo en portadores de mutación patogénica en PMS2; sin embargo, otros no han llegado a demostrar su correlación, revelando un riesgo similar a la población general (6,7). Nuestra paciente consiguió respuesta metabólica completa tras 6 ciclos de pembrolizumab, respuesta que mantiene tras 1 año desde el inicio del tratamiento, confirmando en este caso la eficacia de inmunoterapia en pacientes con MSI-H/dMMR.

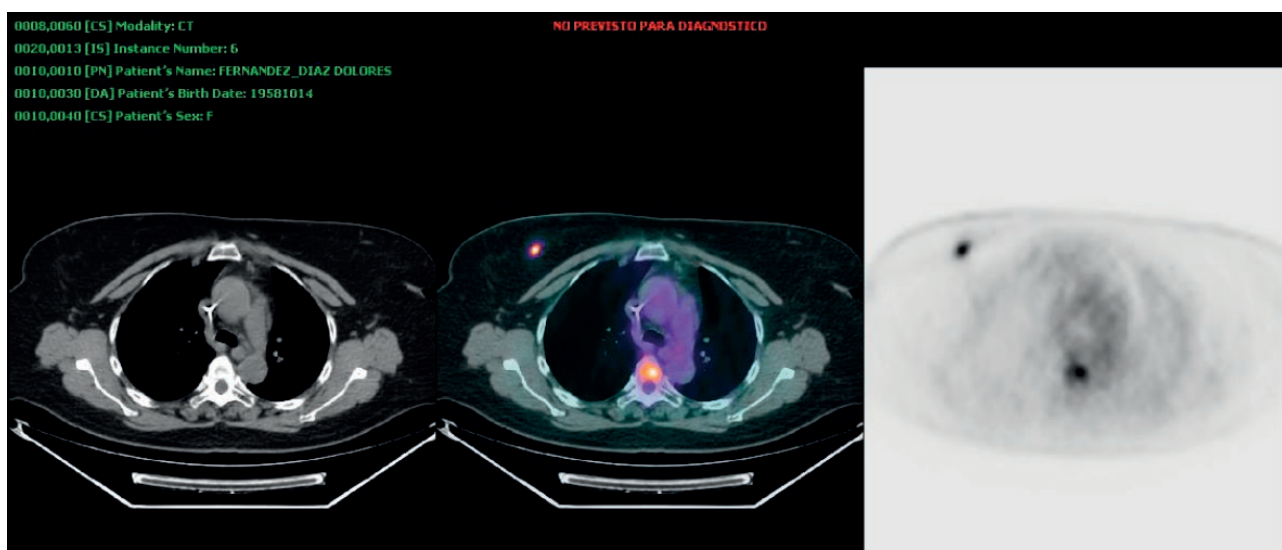
BIBLIOGRAFÍA

1. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Anna J, Giacomo M di, de Jesus-Acosta A, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/ Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. 2019; Available from: <https://doi.org/10.1200/JCO.2019.01.0001>.
2. Brahmer JR, Drake CG, Wollner I, Powderly JD, Picus J, Sharfman WH, 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. *Journal of Clinical Oncology*. 2010 Jul 1;28(19):3167–75.
3. Taube JM, Klein A, Brahmer JR, Xu H, Pan X, Kim JH, et al. Association of PD-1, PD-1 ligands, and other features of the tumor immune microenvironment with response to anti-PD-1 therapy. *Clinical Cancer Research*. 2014 Oct 1;20(19):5064–74.
4. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jun 25;372(26):2509–20.
5. Lemery S, Keegan P, Pazdur R. First FDA Approval Agnostic of Cancer Site — When a Biomarker Defines the Indication. *New England Journal of Medicine*. 2017 Oct 12;377(15):1409–12.
6. Stoll J, Rosenthal E, Cumming S, Willmott J, Bernishel R, Kupfer S. No Evidence of Increased Risk of Breast Cancer in Women With Lynch Syndrome Identified by Multigene Panel Testing. *JCO Prec Oncol* (4) 2020: 51–60.
7. Sheehan M, Heald B, Yanda C, et al. Investigating the Link between Lynch Syndrome and Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. 2020;16(2):106–109. Published 2020 Apr 1. doi:10.5152/ejbh.2020.5198.

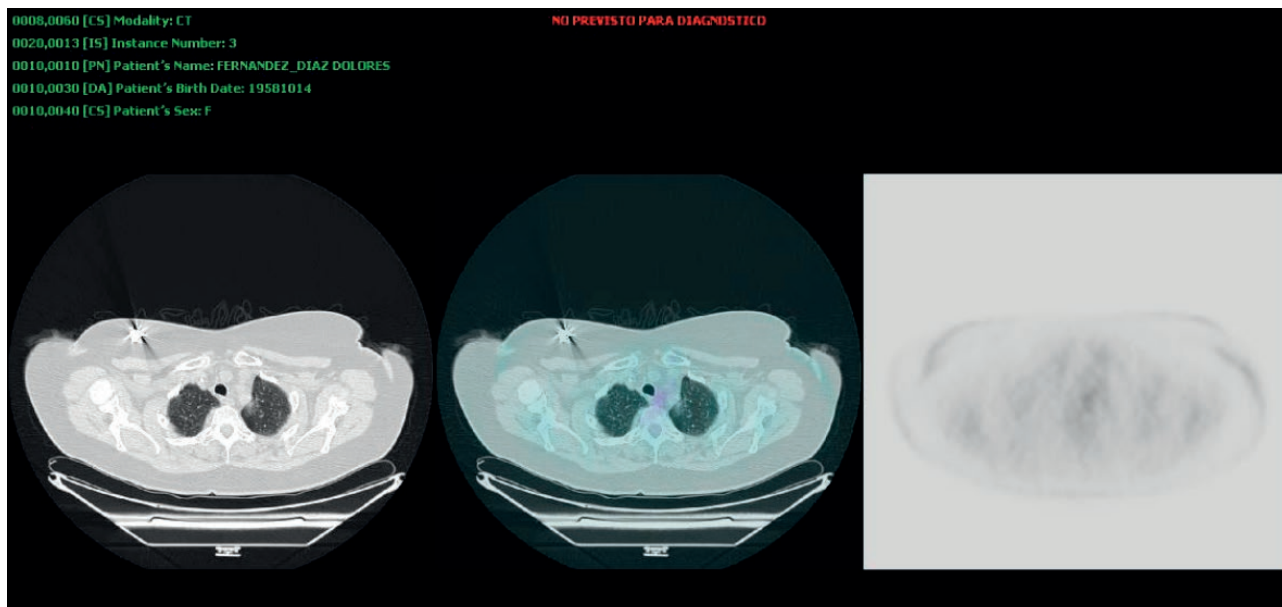
PET julio 2020 (enfermedad ósea, hepática, ganglionar)



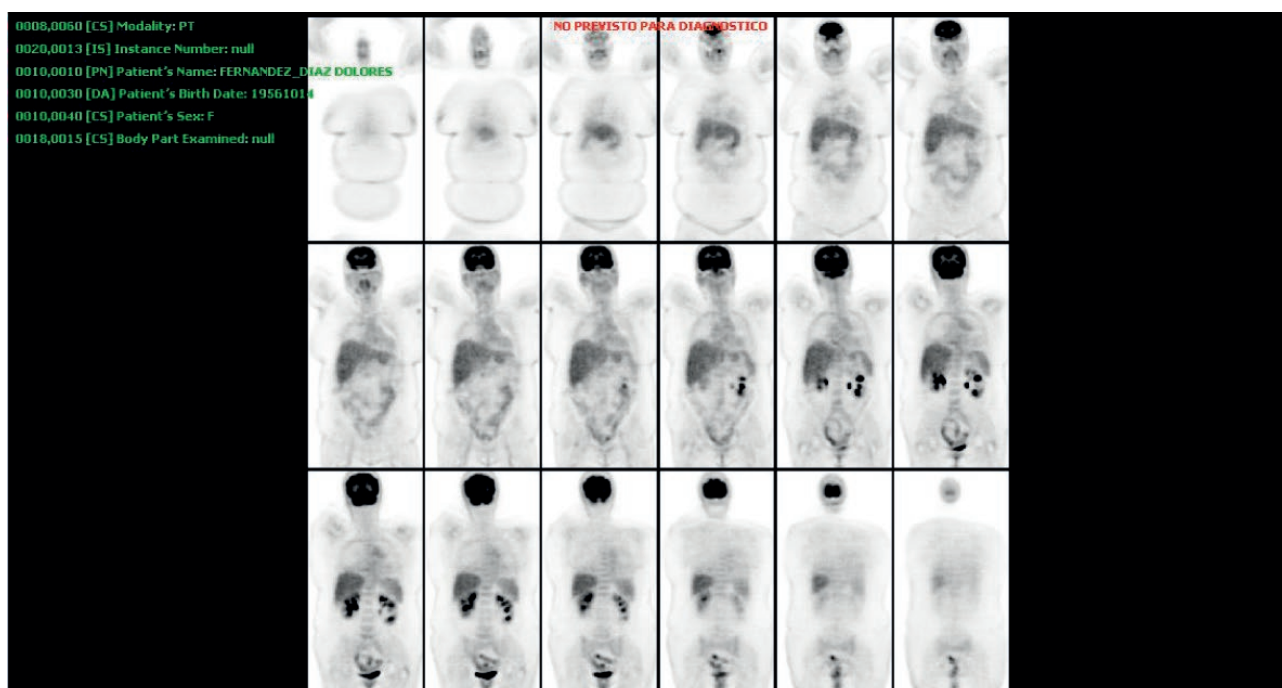
PET julio 2020 (nódulo mamario)



PET diciembre 2020 (nódulo mamario en respuesta)



PET octubre 2021 (persiste respuesta completa)



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 37

Cáncer de colon con mutación germinal en CHEK2.

Autores: Rocío Plaza, M^a Rocío De Haro, M^a José Ortiz, Raquel Serrano, Enrique Aranda

Institución 1. Unidad de Gestión Clínica Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía de Córdoba, España. 2. Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC). 3. Universidad de Córdoba.

INTRODUCCIÓN

El 5-10% de los cánceres colorrectales (CCR) son hereditarios, siendo el síndrome de Lynch la entidad más frecuente (1). La presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) y/o falta de expresión en la inmunohistoquímica de los genes reparadores del ADN (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2), hacen sospechar la existencia de una mutación a nivel germinal asociada a un síndrome hereditario. Sin embargo, el CCR esporádico la causa puede deberse a una metilación del promotor de MLH1 a nivel somático, que se correlaciona con el estado mutacional del tumor en BRAF (2). La incorporación de estudios de secuenciación masiva (NGS) en familias con sospecha de cáncer hereditario, nos ha llevado a encontrar mutaciones en genes de alta y moderada penetrancia que antes desconocíamos en familias con CCR (3).

DESCRIPCIÓN

Varón (probando) de 72 años con HTA, DM tipo 2, dislipemia y SAOS con CPAP nocturna. Antecedentes Familiares: Se presenta árbol genealógico (figura 1). Destacar que la hija del probando fue diagnosticada de cáncer de ovario bilateral a los 28 años, habiéndose realizado previamente estudio germinal en BRCA 1 y 2 sin encontrarse mutaciones patogénicas. Historia Oncológica: Diagnosticado e intervenido en enero 2020 mediante hemicolectomía derecha de un adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Estadio IIIB [pT3 pN2a (4/45)]. El tumor era MSI-H con pérdida de expresión de MLH1 y PMS2, BRAF mutado (V600E). Recibe tratamiento de quimioterapia adyuvante esquemaXELOX. En TAC de agosto 2020 se objetiva un pequeño engrosamiento en pared de colon descendente. Se completa estudio con colonoscopia objetivándose úlcera en ángulo esplénico con biopsia compatible con úlcera colónica. Comentado el caso en Comité de Tumores Digestivos, se decide repetir colonoscopia a los seis meses cuya biopsia definitiva fue de adenocarcinoma. En agosto 2021 es intervenido de tumor metacrónico mediante hemicolectomía izquierda con resultado anatomopatológico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado sobre adenoma tubular estadio I (pT1pN0/8). De nuevo el estudio molecular confirma MSI-H con pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 y BRAF mutado V600E. Con el resultado molecular de ambos tumores que orientan a probable origen esporádico, se deriva a consulta de Cáncer Hereditario. Exploración física: ECOG 0. Abdomen: cicatriz de laparotomía.

Pruebas complementarias: Valoración en consulta de Cáncer Hereditario: se realiza árbol genealógico y evaluación de riesgo (figura 1). Teniendo en cuenta la importante carga familiar, a pesar de que el estudio de BRAF orientaba hacia origen esporádico, se solicita panel de secuenciación masiva que incluía APC, ATM, AXIN2, BMPR1A, BRCA1, BRCA2, BRIP1, CDH1, CHEK2, EPCAM, MSH2, MSH6, MLH1, NTHL1, MUTYH, PALB2, RAD51C, RAD51D, PTEN, PMS2, POLD1, POLE, SAMD4, STK11 Y TP53. Se encuentra una mutación patogénica en heterocigosis clase IV en el gen CHEK2 (c.1427C>T) y se amplía el estudio a familiares de primer grado (figura 2).

DISCUSIÓN

La introducción de la NGS ha revolucionado el diagnóstico del cáncer hereditario en la última década, superando el conocimiento gen a gen (4,5). CHEK2 es un gen de moderada penetrancia localizado en el cromosoma 22 (22q12.1). Está aso-ciado a un aumento de riesgo para cáncer de mama [RR=3 (90% CI 2,6-3,5)], próstata, riñón, gástrico, sarcoma y CCR [RR=1,88 (95% CI 1,29-2,73)]. No está descrito su papel en el cáncer de ovario (6). En familias con alta sospecha de cáncer hereditario, estaría indicado la realización de un panel de genes a pesar de que los datos a nivel somático no lo confirmen y para ello cabe destacar la importancia del árbol genealógico. En nuestro caso, encontrar mutaciones patogénicas en genes diferentes a los relacionados con el síndrome de Lynch, nos ha permitido modificar las estrategias de seguimiento, incluyendo en portadores la realización de colonoscopia, mamografía o RNM en mujeres y PSA en varones con el objetivo de reducción de riesgo de cáncer y detección precoz (4,5,6).

BIBLIOGRAFÍA

1. Rahman, N. Realizing the promise of cancer predisposition genes. *Nature* 2014, 505, 302–308. [Google Scholar] [CrossRef].
2. Stolarova L, Kleiblova P, Janatova M et al. CHEK2 Germline Variants in Cancer Predisposition: Stalemate Rather than Checkmate. *Cells*. diciembre de 2020;9(12):2675.
3. Shah, P.D, Nathanson, K.L. Application of Panel-Based Tests for Inherited Risk of Cancer. *Annu. Rev. Genom. Hum. Genet.* 2017, 18, 201–227. [Google Scholar] [CrossRef].
4. Guillén-Ponce C, Lastra E, Lorenzo-Lorenzo I, et al. SEOM clinical guideline on hereditary colorectal cancer (2019). *ClinTransl Oncol.* 1 de febrero de 2020;22(2):201-12.
5. Weiss JM, Gupta S, Burke CA, et al. NCCN Guidelines® Insights: Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal, Version 1.2021. *J Natl Compr Canc Netw.* 15 de octubre de 2021;19(10):1122-32.
6. Alonso Sánchez MA, Balmaña Gelpí J, Benavides Orgaz M. et al. Consejo Genético en Cáncer - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica [Internet]. [citado 7 de noviembre de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/informacion-sobre-el-cancer/consejo-genetico>.

Figura 1. Árbol Genealógico

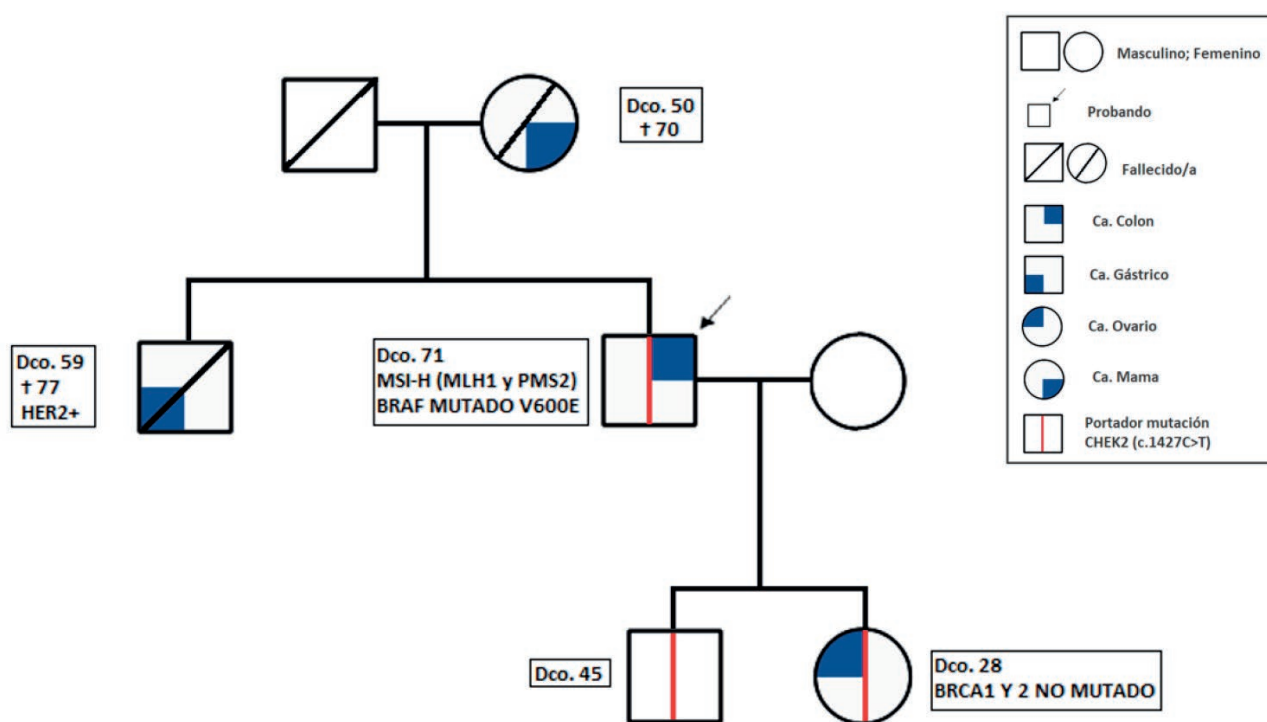


Figura 2. Estudio Genético



Enocarcinoma de colon metastásico con déficit de proteínas reparadoras. Respuesta parcial al tratamiento con Pembrolizumab.

Autores: Carla María Martín Abreu, Cristina Alemán Sánchez, Rocío Álvarez Ambite, Andrés Ila Ráez, Beatriz Alonso Álvarez

Institución Hospital Universitario de Canarias

INTRODUCCIÓN

El bloqueo del factor de muerte programada 1 (PD-1) se ha revelado como un tratamiento muy eficaz para los pacientes con cáncer colorrectal metastásico con inestabilidad de microsatélites o déficit de proteínas reparadoras. Presentamos el caso de un varón de 56 años con un adenocarcinoma de colon metastásico en respuesta parcial tras 14 ciclos de tratamiento con pembrolizumab.

DESCRIPCIÓN

Varón de 56 años sin antecedentes de interés que es diagnosticado a raíz de una anemia ferropénica de una neoplasia estenosante y ulcerada en colon derecho. Sin hallazgos relevantes en la exploración. En julio de 2020 se realiza una hemicolectomía derecha y el resultado histológico definitivo es de adenocarcinoma pobremente diferenciado de colon transversal, grado 3 (pT3N2aM0) con pérdida de expresión de PMS2 y MLH1, RAS y BRAF wild type. Se inicia tratamiento citostático adyuvante según el esquema XELOX (capecitabina-oxaliplatino) y tras 2 ciclos precisa ingreso por toxicidad gastrointestinal (diarreas grado III). Tras el alta se realiza una tomografía computarizada de control y se objetiva recidiva hepática. Por este motivo, en agosto de 2020 inicia pembrolizumab en monoterapia. Tras 4 ciclos se objetiva respuesta parcial que se mantiene hasta la actualidad tras 14 ciclos.

DISCUSIÓN

El tratamiento en primera línea de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) se fundamenta en regímenes basados en el 5-fluorouracilo (5-FU), como el FOLFOX (5-FU, oxaliplatino y leucovorina) o el FOLFIRI (5-FU, irinotecán y leucovorina) solos o en combinación con terapias que bloquean la señalización del factor de crecimiento epidérmico (EGFR) o del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) (1,2) según el estado mutacional de RAS y BRAF. El subgrupo de tumores con déficit de proteínas reparadoras (acrónimo en inglés dMMR), corresponde al 15% del total. La mayoría (aproximadamente el 80%) de los casos de cáncer colorrectal con dMMR esporádico están causados por la metilación del promotor del gen MLH1, mientras que los casos hereditarios están asociados a mutaciones en la línea germinal de los genes MLH1 y MSH2.

Ambas formas dan lugar a la incapacidad de las células para reconocer y reparar las mutaciones espontáneas, lo que conlleva un acúmulo de mutaciones en el DNA, así como a secuencias alteradas de microsatélites lo que provoca que estos tumores tengan una alta inestabilidad de microsatélites (acrónimo en inglés MSI-H). Cada vez hay más pruebas que sugieren que los tumores con MSI-H o dMMR responden peor a la quimioterapia convencional (3–5). Recientemente se han publicado los resultados del estudio Keynote 177, un estudio fase III, aleatorizado y abierto en el que se incluyeron pacientes con CCRm con inestabilidad de microsatélites alta o reparación deficiente. Se evaluó la eficacia del pembrolizumab versus quimioterapia convencional en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG). Los objetivos secundarios incluyeron la tasa de respuesta objetiva, duración de la respuesta y seguridad. Se concluyó que, como terapia de primera línea para pacientes con CCRm MSI-H/dMMR, el pembrolizumab frente a la quimioterapia convencional proporciona una SLP estadísticamente superior con menos efectos adversos y se asocia con una tendencia a la reducción de la mortalidad aunque sin alcanzar significación estadística, probablemente debido a la alta tasa de cruce entre los brazos de estudio. Por tanto, y atendiendo a estos resultados, se establece el pembrolizumab como el nuevo estándar de tratamiento en primera línea en los pacientes con cáncer colorrectal metastásico con MSI-H/dMMR (6)

BIBLIOGRAFÍA

1. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2016;27:1386–422.
2. Al B. Benson, Venook AP, Al-Hawary MM, Mwanzi SA, Al EN et. Colon Cancer Colon Cancer. NCCN Harmon Guidel Sub-Saharan Africa - Colon Cancer. 2018;Version 2.(Colon Cancer):1–5.
3. Innocenti F, Ou FS, Qu X, Zemla TJ, Niedzwiecki D, Tam R, et al. Mutational analysis of patients with colorectal cancer in CALGB/SWOG 80405 identifies new roles of microsatellite instability and tumor mutational burden for patient outcome. *J Clin Oncol*. 2019;37(14):1217–27.
4. Tougeron D, Sueur B, Zaanani A, de la Fouchardiére C, Sefrioui D, Lecomte T, et al. Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. *Int J Cancer*. 2020;147(1):285–96.
5. Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, Smith CG, Cheadle JP, Fisher D, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: A pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 2014;20(20):5322–30.
6. André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020;383(23):2207–18.

Recaída ganglionar de carcinoma epidermoide de recto con respuesta completa tras Carboplatino-Paclitaxel: ¿entidad análoga a cáncer de canal anal?

Autores: Juan Luis Catoya Villa, Belén De Frutos González, Carmen Blanco Abad, César Gutiérrez Pérez, Ana María López Muñoz

Institución Hospital Universitario de Burgos

INTRODUCCIÓN

El carcinoma rectal epidermoide es una entidad muy infrecuente, representando el 0,3% de los carcinomas de recto. Derivado de esta circunstancia, su epidemiología, patogénesis, pronóstico y manejo terapéutico no están bien definidos. No obstante, son las recomendaciones establecidas para el carcinoma epidermoide de canal anal las que gozan de mayor aceptación en el momento actual para estadificar y tratar este tumor. El caso que presentamos recibe dicho tratamiento estándar tanto para la enfermedad locorregionalmente avanzada al diagnóstico como para la recaída sistémica, obteniendo una respuesta completa que se mantiene en el momento actual.

DESCRIPCIÓN

Varón de 57 años sin alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes médico-quirúrgicos de interés. No hábitos tóxicos. En mayo de 2017 comienza con cuadro de alteración del ritmo intestinal y rectorragias. Colonoscopia con neoformación desde margen anal interno hasta 8 cm, ocupando toda la circunferencia de la ampolla rectal sin impedir el paso del endoscopio. Analítica de sangre sin alteraciones relevantes, con serología negativa para VIH. En el estudio de extensión (Tomografía Axial Computarizada, TC), múltiples adenopatías a nivel de grasa mesorrectal y presacro, informándose en Resonancia Magnética Nuclear (RMN) de pelvis de infiltración del músculo elevador del ano derecho, con el resto de hallazgos superponibles. Tomografía por Emisión de Positrones (PET) sin nuevos focos patológicos. Con diagnóstico de carcinoma epidermoide de origen rectal cT4 cN2b M0, Virus del Papiloma Humano (VPH) 16 negativo, inicia radioterapia (RT) radical (dosis total 54 Grays) concomitante con Capecitabina y Mitomicina C entre septiembre y octubre de 2017, objetivando respuesta completa radiológica y patológica en enero de 2018, habiendo precisado reducción de Capecitabina al 80% desde día +28 por enteritis grado 2. En mayo de 2018 se documenta en TAC y PET recaída ganglionar supradiaphragmática (adenopatía paratraqueal izquierda alta) e infradiaphragmática (adenopatías retrocrurol derecha, retroperitoneales, mesentéricas y en ambas cadenas ilíacas comunes).

En este contexto, inicia 1ª línea de tratamiento citostático para enfermedad avanzada según esquema Carboplatino – Paclitaxel, recibiendo 12 ciclos entre mayo de 2018 y marzo de 2019, obteniendo respuesta parcial radiológica <50% tras 4 ciclos y respuesta parcial completa tras 8º ciclo, mantenida tras 12º ciclo. En la actualidad continúa con revisiones periódicas sin evidencia de recurrencia y conservando un excelente estado general (ECOG 0).

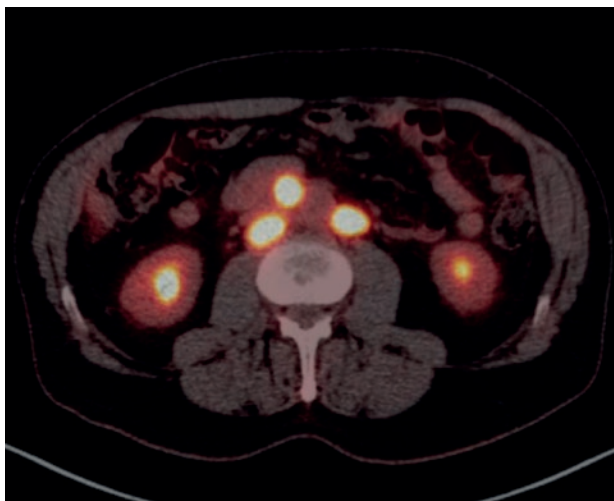
DISCUSIÓN

Al tratarse de una entidad con una incidencia casi excepcional, el tratamiento óptimo para el carcinoma epidermoide de recto no está bien establecido. En el contexto de la enfermedad local, sí parece evidente la superioridad de la quimiorradioterapia radical (con la combinación de Mitomicina C -o Cisplatino- y una fluoropirimidina como citostáticos con más actividad) comparada con la resección quirúrgica seguida de radioterapia o quimioterapia adyuvantes. Al respecto de la enfermedad sistémica, los datos que aporta la literatura son demasiado pobres para proporcionar recomendaciones firmes. Así, una de las mejores evidencias disponibles en el momento actual deriva de los resultados de un ensayo clínico fase II multicéntrico randomizado (InterAACT). Este estudio compara, en el contexto del cáncer de canal anal avanzado, la combinación de cisplatino más 5-fluorouracilo frente a carboplatino más paclitaxel, constatando similares tasas de respuesta (57% frente a 59%, respectivamente), con una tendencia a una mayor supervivencia global, SG (12,3 meses de mediana de SG frente a 20 meses, respectivamente) con este último esquema. Especialmente, el perfil de toxicidades resultó muy favorable con dicha combinación (62% de eventos adversos graves frente a 36%, respectivamente), pudiendo por lo tanto considerar la biterapia con carboplatino – paclitaxel como el tratamiento estándar en la enfermedad avanzada de cáncer de canal y, por los motivos referidos, también en el carcinoma epidermoide de recto metastásico, tal y como se constata en el caso presentado.

BIBLIOGRAFÍA

- Guerra GR, Kong CH, Warriar SK, Lynch AC, Heriot AG, Ngan SY. Primary squamous cell carcinoma of the rectum: an update and implications for treatment. *World J Gastrointest Surg.* 2016, 8:252-65.
- Rao S, Sclafani F, Eng C, Adams RA, Guren MG, Sebag-Montefiore D et al. International Rare Cancers Initiative Multicenter Randomized Phase II Trial of Cisplatin and Fluorouracil Versus Carboplatin and Paclitaxel in Advanced Anal Cancer: InterAACT. *Journal of Clinical Oncology.* 2020;38(22):2510-8.
- Astaras C, Bornand A, Koessler T. Squamous rectal carcinoma: a rare malignancy, literature review and management recommendations. *ESMO Open.* 2021;6(4):100180.

PET 08/05/2018: recaída ganglionar retroperitoneal.



TAC 28/05/2018: recaída ganglionar retroperitoneal.



TAC 30/08/2021: respuesta completa ganglionar retroperitoneal.



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 40

Larga superviviente con cáncer de colon metastásico con respuesta duradera a Regorafenib.

Autores: María Luisa Garrido, Mariam Rojas, Blanca Távara, Laura López, Carmen Castañón

Institución Hospital Universitario de León

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con adenocarcinoma de colon metastásico reciben más del 50% segundas líneas y más del 25% terceras líneas. El tratamiento de elección tras la primera progresión depende de tratamientos anteriores, estado general, función de órganos vitales, estado del RAS/BRAF y estabilidad de microsatélites. Presentamos un caso en el que se administró Regorafenib como 3ª línea de tratamiento, obteniendo una supervivencia libre de progresión (SLP) de 18 meses.

DESCRIPCIÓN

Paciente de 56 años, sin antecedentes de interés, diagnosticada en Julio de 2014 de adenocarcinoma de colon en ángulo esplénico. Tras hemicolectomía izquierda, precisa reintervención urgente por dehiscencia de anastomosis, precisando una colectomía subtotal. El estadio fue pT4b pN1a (1/32) cM0, IIIC, estable, RAS y BRAF nativo. Completó tratamiento adyuvante con XELOX por 8 ciclos, finalizando en febrero de 2015. Debido a recidiva locorregional inicia 1ª línea de quimioterapia en julio de 2017 con FOLFIRI-Cetuximab, por 11 ciclos, presentando enfermedad estable. Se decide en comité realizar rescate quirúrgico, que precisó esplenectomía, pancreatectomía distal y resección de asas de intestino delgado. En la progresión se confirma un adenocarcinoma KRAS mutado. Recibe FOLFIRI de consolidación durante 6 ciclos, finalizando en julio de 2018. Tras un 1 año, presenta progresión hepática con implantes peritoneales. Inicia 2ª línea con FOLFOX-Bevacizumab, suspendiendo el Oxaliplatino por reacción de hipersensibilidad. Tras estabilidad se desestima rescate quirúrgico, con descanso terapéutico durante 4 meses. Presenta progresión peritoneal e inicia 3ª línea con Regorafenib en octubre de 2019. Mantiene estabilidad con importante beneficio clínico y nula toxicidad con dosis plenas. Se consolida esta respuesta durante 18 meses. Inicia 4ª línea con TAS-102 por progresión hepática y pulmonar. En mayo de 2021 ingresa tras primer ciclo por neutropenia afebril. Se objetiva masa indurada con orificio fistuloso. El TAC muestra fístula abierta a pared abdominal que comunica con cavidad intraperitoneal, funcionando como una colostomía a natura. En esta situación se suspende quimioterapia. Fallece 5 meses después manteniendo adecuado control sintomático.

DISCUSIÓN

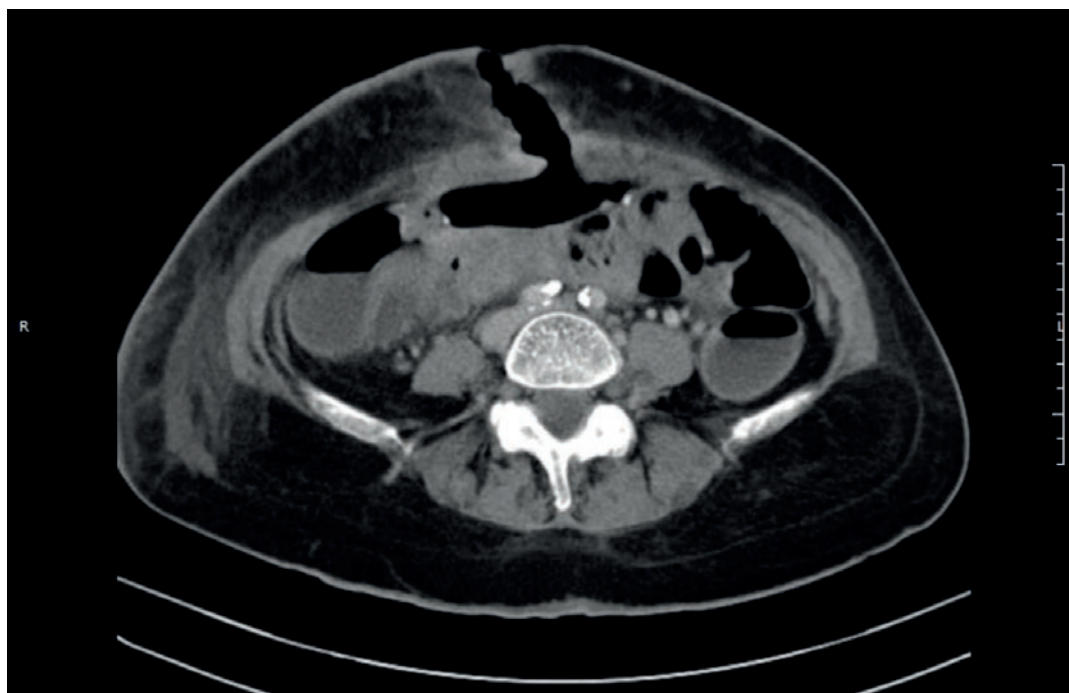
Los tratamientos secuenciales aumentan la supervivencia, con un buen control clínico de la enfermedad. Así nuestra paciente consiguió una supervivencia mayor de 7 años. En terapia anti-EGFR se puede producir un cambio en el status mutacional de RAS, que observamos

en nuestro caso. Con Regorafenib se consiguió una SLP de 18 meses, por ello es tan importante seleccionar adecuadamente los pacientes que se pueden beneficiar. En el ensayo CORRECT, el 98% eran adenocarcinomas, el 54% tenían mutación de KRAS, además todos habían recibido tratamiento previo con anti-VEGF y un 80% habían recibido fluoropirimidinas e Irinotecan, como en nuestra paciente. Es importante el aprendizaje del manejo con Regorafenib, para ajustar las dosis en función de la toxicidad sin detrimento en la actividad, optimizando el tratamiento para conseguir el máximo beneficio clínico. Los intervalos libres de progresión sin quimioterapia se pueden asociar a opciones de retratamiento. El tratamiento mantenido con este antiangiogénico, paninhibidor de quinasas, ha podido tener relación con la fístula abdominal que funcionó como una colostomía a natura. Por ello, se suspendió el tratamiento, sin empeoramiento de la calidad de vida, ya que la paciente mantuvo un ECOG 1. Las terceras y cuartas líneas han mejorado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes, sumando nuevas opciones a la estrategia de “continuum of care” en cáncer colorrectal metastásico refractario a la quimioterapia. Se abre la posibilidad de nuevas estrategias secuenciales, rechallenge y de combinación como Regorafenib más Nivolumab o Pembrolizumab más Levatinib a explorar en el futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómez-España, M.A., Gallego, J., González-Flores, E. et al. SEOM clinical guidelines for diagnosis and treatment of metastatic colorectal cancer (2018). *Clin Transl Oncol* 21, 46–54 (2019). <https://doi.org/10.1007/s12094-018-02002-w>
2. Van Cutsem E., Cervantes A., Nordlinger B., et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*, Volume 25, Supplement 3, 2014, Pages iii1-iii9, ISSN 0923-7534. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu260>.
3. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013;381:303-312. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23177514>.
4. Fakih M., Raghav K., Chang D., et al. Single-arm, phase 2 study of regorafenib plus nivolumab in patients with mismatch repair-proficient (pMMR)/microsatellite stable (MSS) colorectal cancer (CRC). *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 3560-3560. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3560.
5. Gomez-Roca C., Yanez E., Im S., et al. LEAP-005: A phase 2 multicohort study of lenvatinib plus pembrolizumab in patients with previously treated selected solid tumors. Results from the colorectal cancer cohort. *Journal of Clinical Oncology* 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 3564-3564. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3564.

Imagen 1. Efecto secundario de Regorafenib: fístula en pared abdominal anterior que funciona como una colostomía a natura.



Miastenia gravis anti-musk y cáncer colorrectal localizado. Dilemas y cuestiones prácticas.

Autores: Lucía Llavata Martí, Xavier Hernández Yagüe, Isabel García Fructuoso

Institución Institut Català d' Oncologia (ICO) de Girona

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades autoinmunes se relacionan con frecuencia con la presencia de neoplasias y, en ocasiones, lo hacen formado parte de síndromes paraneoplásicos (SPN). La aparición de estos en cáncer colorrectal localizado es poco frecuente. Algunos SPN presentan manifestaciones neurológicas, lo cual adquiere relevancia en cáncer colorrectal donde uno de los pilares de tratamiento es el oxaliplatino: fármaco utilizado en régimen adyuvante y en fase avanzada. El oxaliplatino provoca, como toxicidad principal, una alteración de la sensibilidad por afectación de fibras de pequeño y mediano calibre, pero no alteración motora. La miastenia gravis es una enfermedad autoinmune de la sinapsis neuromuscular que provoca como síntoma principal debilidad muscular. Cuando, de forma sincrónica, un paciente presenta una neoplasia colorrectal y miastenia gravis se nos plantean dudas diagnósticas (p. ej. ¿se trata de un síndrome paraneoplásico?) y terapéuticas (p. ej. ¿es seguro el tratamiento con oxaliplatino?). A continuación, se especifica el manejo diagnóstico y terapéutico de una paciente ante esta situación clínica.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 31 años sin alergias ni hábitos tóxicos. Con antecedente de diabetes mellitus tipo 1 autoinmune (anti-IA2, anti-GAD) e hipotiroidismo subclínico autoinmune. En diciembre de 2020 se realiza hemicolectomía izquierda urgente por oclusión intestinal, con diagnóstico de adenocarcinoma de sigma estenosante pT4pN0cM0 con estabilidad de microsatélites, estadio II de alto riesgo. Se considera candidata a FOLFOX x 12 adyuvante tras preservación ovárica e implantación de port-a-cath®. Previo al primer ciclo, explica visión borrosa de dos semanas de evolución que empeora al final del día. A la exploración destaca una ptosis bilateral de predominio izquierdo y paresia del músculo oculomotor externo izquierdo. En urgencias se realiza analítica y TAC craneal, que resultan normales. Se orienta como posible miastenia gravis vs síndrome miasteniforme paraneoplásico, se administran 60mg de piridostigmina con mejoría clínica y se alta para continuar estudio ambulatorio. Se realiza: RMN cerebral que resulta anodina; PET-TAC sin evidencia de enfermedad oncológica; EMG que muestra alteración de la unión neuromuscular y analítica con Ac anti-MUSK positivos (1.49 nmol/L) y Ac R acetil-Co negativos (<1 nmol/L). Se confirma el diagnóstico de miastenia gravis Musk+. En marzo de 2021 inicia FOLFOX adyuvante. A los 3 días, empeora la diplopía y la ptosis, aparece disfagia y leve disnea.

Dada miastenia gravis oculobulbar en fase moderada, se ingresa para tratamiento con inmunoglobulinas (se suspende tratamiento quimioterápico a la espera de evolución). Presenta resolución de la disfagia y disnea, así como mejoría de la ptosis y diplopía. Continúa piridostigmina y se solicita PPD y quantiferon (resultan negativos) y vacunación de pneumococo. Se planea inicio de tratamiento con rituximab a las 4 semanas. A la espera de ingreso, presenta nueva crisis que se controla con prednisona. En mayo 2021 inicia rituximab x 6 con mejoría progresiva a partir de la 3ª dosis hasta control completo de los síntomas. En septiembre de 2021 reinicia quimioterapia (esquema De Gramont c/14 días) con buena tolerancia y estabilidad de la miastenia. El TAC y CEA previos al reinicio no muestran neoplasia activa.

DISCUSIÓN

Menos del 50% de los pacientes con miastenia anti-AchR negativo expresan antiMUSK, sin haberse relacionado con SPN.¹ La enfermedad tiroidea autoinmune asociada a miastenia gravis conforman el síndrome poliglandular autoinmune tipo IIIC2. No hay evidencia del tratamiento con rituximab combinado con quimioterapia tipo FOLFOX3, aunque decidimos no concomitar ante la potencial toxicidad. Dado el empeoramiento de la paciente tras el primer FOLFOX y el no claro beneficio del oxaliplatino en estadio II (estudio MOSAIC⁴), decidimos continuar con De Gramont. No obstante, consideramos que una vez abortada la crisis miasténica con rituximab no estaría contraindicado el uso de oxaliplatino dado el perfil de toxicidad neurológica diferente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Borges LS, Richman DP. Muscle-specific kinase myasthenia gravis. *Front Immunol.* 2020;11:707.
2. Ruibal Francisco JL, Piñero Martínez ME. Síndromes poliglandulares autoinmunes. *An Pediatr Contin.* 2013;11(3):132-41
3. MabThera ®. Ficha Técnica del medicamento. Agencia Europea de medicamentos (EMA).
4. Giacchetti S, Perpoint B, Zidani R, et al. Phase III multicenter randomized trial of oxaliplatin added to chronomodulated fluorouracil-leucovorin as first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2000;18:136-47.

Imagen 1. Ptosis bilateral de predominio izquierdo previo inicio tratamiento con piridostigmina.

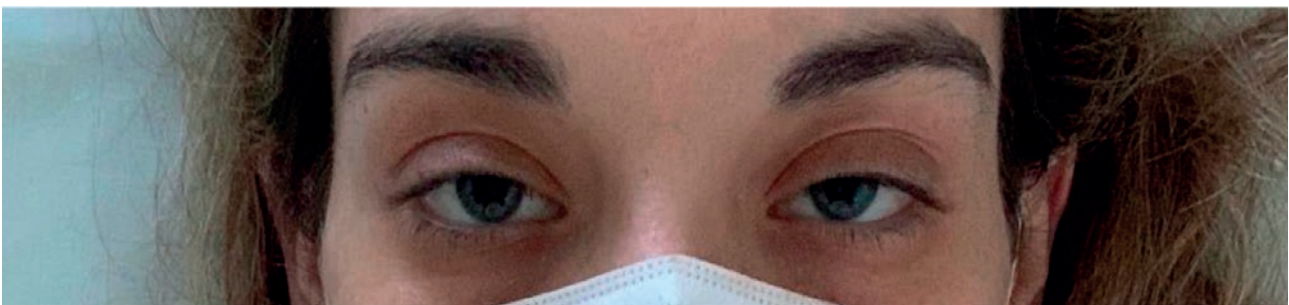
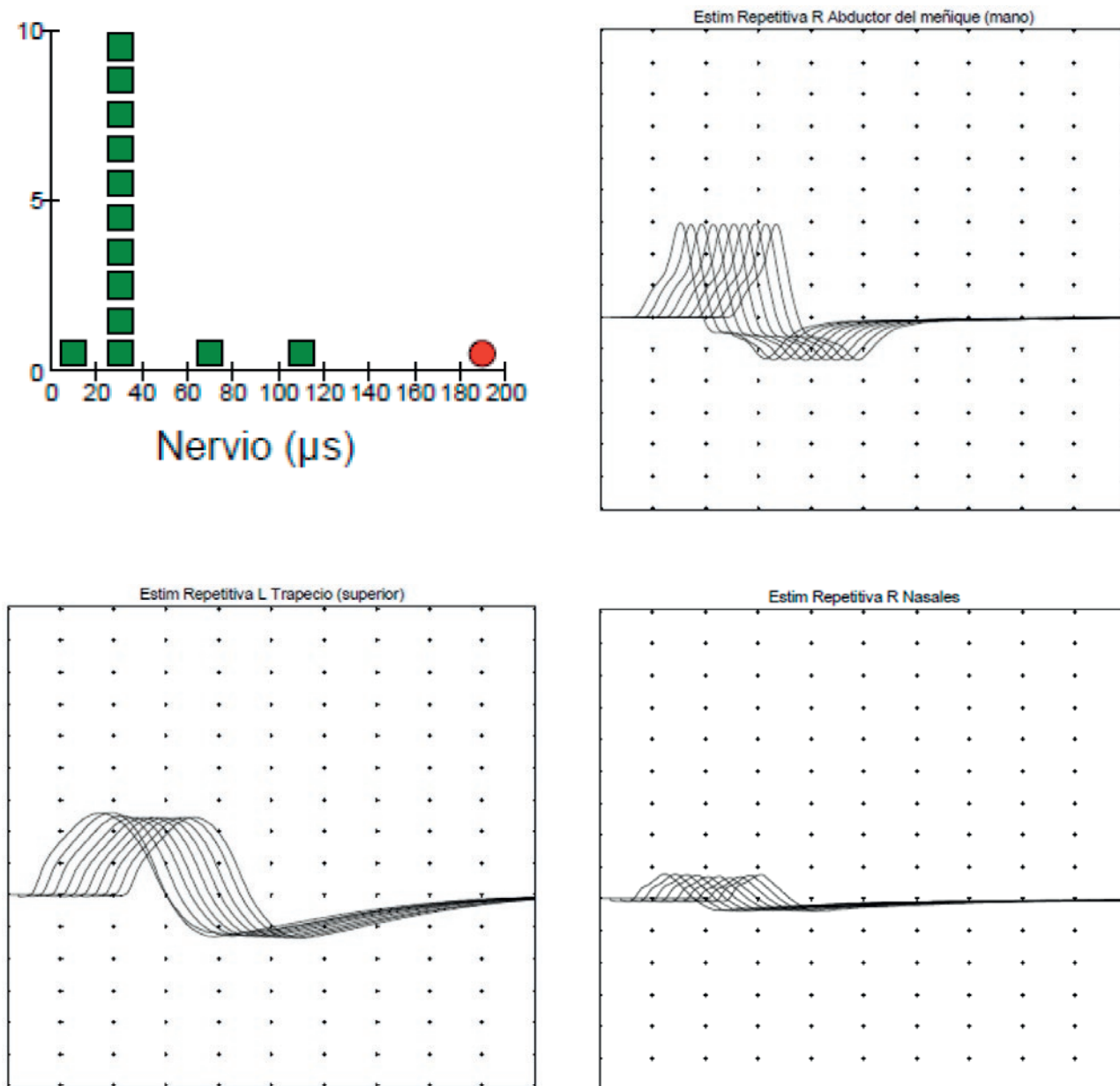


Imagen 2. Electromiografía-potenciales evocados de fibra simple del músculo frontalis. Pone de manifiesto alteración de la unión neuromuscular (aumento de jitter y bloqueos); mientras que la estimulación repetitiva no muestra decrementos significativos en musculatura distal, proximal ni facial.



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 42

HER2: el carpe diem del cáncer colorrectal metastásico (CCRm).

Autores: Alejandra Rezzqallah, Francesc Salvà, Iosune Baraibar, Javier Ros Nadia Saoudi

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

INTRODUCCIÓN

A pesar de los avances en el tratamiento del CCRm, la supervivencia a 5 años sigue siendo inferior al 15% (1). Esto, debido en parte, a la importante heterogeneidad del CCR y las diferentes alteraciones moleculares que conllevan resistencia a los tratamientos habituales (2). Numerosos esfuerzos se han realizado para caracterizar las alteraciones moleculares asociadas a la resistencia a terapias anti-EGFR, incluidas las mutaciones en BRAF y amplificación y/o sobreexpresión de HER2; que se encuentra entre el 2-6% de los CCR en estadio III/IV (2, 3, 4). Los datos publicados en los estudios HERACLES-A, MyPathway y DESTINY-CRC01 han demostrado importantes respuestas en pacientes refractarios con trastuzumab-lapatinib, trastuzumab-pertuzumab y trastuzumab-deruxtecan; remarcando así, la importancia de la caracterización molecular a pesar de la baja incidencia de amplificación o sobreexpresión de HER2 en el CCR (5, 6, 7). El caso que presentamos ejemplifica esta entidad única del CCRm con amplificación de HER2 y la implicación de la biopsia líquida como herramienta clave para optimizar y personalizar las decisiones terapéuticas.

DESCRIPCIÓN

Varón de 73 años, con antecedentes de hipertensión arterial y dislipemia. Diagnosticado en diciembre 2013 de un adenocarcinoma de recto KRAS, NRAS y BRAF no mutados, MSS estadio IV (T3N0M1), con metástasis pulmonares, a raíz de un cuadro de oclusión intestinal. En junio 2014 es intervenido del tumor primario y en febrero y junio 2015, de las metástasis pulmonares en dos tiempos. Se mantiene libre de enfermedad, hasta agosto 2017, cuando presenta su primera recidiva a nivel pulmonar e inicia tratamiento paliativo sistémico (Tabla 1). Tras la progresión a cinco líneas y la ausencia de enfermedad biopsiable, se realiza un análisis NGS (Next-generation sequencing) de ADN circulante (técnica GuardantR), que evidencia amplificación de HER2 con un plasma copy number (CN) de 44.2 (Tabla 2). Con ello, inicia tratamiento con trastuzumab-lapatinib, obteniendo una respuesta parcial (Fig 1). Sin embargo, progresa tras quince ciclos e inicia CAPOX con rápida progresión. Así pues, tenemos un paciente en progresión a siete líneas, con enfermedad hepática, adenopática y adrenal y ausencia de enfermedad biopsiable. Realizamos entonces, nuevamente un NGS de ADN circulante en el que se hace un amplicón de más de 300 genes, que evidencia mutaciones en APC, TP53, FGFR3 y HER2 CN de 12 (Tabla 3). Ante la respuesta mantenida obtenida con trastuzumab-lapatinib, así como los resultados de la biopsia líquida, se solicita uso compasivo de trastuzumab-pertuzumab, que inicia en agosto 2021. Actualmente ha recibido seis ciclos, con enfermedad estable y franca respuesta serológica.

DISCUSIÓN

La sorprendente evidencia en relación a la terapia anti-HER2 en pacientes con CCRm con amplificación de HER2 pretratados, con respuestas en torno al 30%, nos llevó a elegir el tratamiento con trastuzumab-lapatinib, permitiendo una respuesta parcial y duradera durante diez meses, considerando que se trataba de una sexta línea. A la progresión y al no tener nuevamente enfermedad biopsiable, la biopsia líquida se convierte en nuestro aliado, confirmando la persistencia de amplificación de HER2, posibilitando un re tratamiento anti-HER2 con trastuzumab-pertuzumab. Todo ello representa una nueva oportunidad terapéutica para esta población, particularmente en pacientes refractarios, que conlleva a plantear si la detección del estado de HER2 y el uso temprano de esta terapia sería lo más apropiado. Conclusiones El CCR es una enfermedad dinámica que genera mecanismos continuos de resistencia como la sobreexpresión o amplificación de HER2, con lo que debemos alentar a su detección temprana y así definir las poblaciones que podrían beneficiarse de tratamientos moleculares dirigidos. La biopsia líquida es una herramienta fundamental tanto en el diagnóstico como en el seguimiento, que permite elegir el tratamiento preciso y en el momento adecuado.

BIBLIOGRAFÍA

1. Megan Grealley, Ciara M. Kelly y Andrea Cercek. HER2: An emerging target in colorectal cancer. *Current Problems in Cancer*; 2018; 42:560-571.
2. Zhao B, Wang L, Qiu H, Zhang M, Sun L, Peng P, Yu Q, Yuan X. Review Mechanisms of resistance to anti-EGFR therapy in colorectal cancer. *Oncotarget*. 2017; 8(3):3980-4000.
3. Raghav KPS, Overman MJ, Yu R, et al. HER2 amplification as a negative predictive biomarker for anti-epidermal growth factor receptor antibody therapy in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2016; 34 (suppl): 3517.
4. Ingold Heppner B, Behrens HM, Balschun K, Haag J, Krüger S, Becker T, Röcken C. HER2/neu testing in primary colorectal carcinoma. *Br J Cancer*. 2014; 111(10):1977-84.
5. Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, Zagonel V, Leone F, Depetris I, Martinelli E, Troiani T, Ciardiello F, Racca P, Bertotti A, Siravegna G, Torri V, Amatu A, Ghezzi S, Marrapese G, Palmeri L, Valtorta E, Cassingena A, Lauricella C, Vanzulli A, Regge D, Veronese S, Comoglio PM, Bardelli A, Marsoni S, Siena S. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2016; 17(6):738-746.
6. Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, Swanton C, Kurzrock R, Burris H, Sweeney C, Bose R, Spigel DR, Beattie MS, Blotner S, Stone A, Schulze K, Cuchelkar V, Hainsworth J. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*. 2019; 20:518-530.
7. Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, Yamaguchi K, Nishina T, Fakih M, Elez E, Rodriguez J, Ciardiello F, Komatsu Y, Esaki T, Chung K, Wainberg Z, Sartore-Bianchi A, Saxena K, Yamamoto E, Bako E, Okuda Y, Shahidi J, Grothey A, Yoshino T. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2021. (6):779-789.

Tabla 1. Tratamiento

Línea	Tratamiento	Inicio-Fin	Toxicidades	Mejor respuesta	Motivo de fin
	FOLFOX neoadyuvante y adyuvante	Inicio: 15.02.2014 Fin: 15.02.201	Neurotoxicidad G1	CR	Protocolo
1ªL	FOLFIRI-Cetuximab	C1 15.08.2016 C10 15.02.2017	No presenta	CR	PD pulmonar
2ªL	EC TED13751	C1 30.08.2017 C12 21.02.2018	No presenta	SD	PD pulmonar
3ªL	EC GATTO 5225101	C1 28.03.2018 C10 16.10.2018	Rash acneiforme G1	SD	PD pulmonar y hepática
4ªL	EC 1336.6	C1 21.11.2018 C10 29.05.2019	No presenta	SD	PD adenopática
5ªL	EC MK-4280-001	C1 17.07.2019 C6 30.10.2019	No presenta	SD	PD pulmonar, adenopática y suprarrenal
6ªL	Trastuzumab-Lapatinib	C1 10.01.2020 C15 29.10.2020	No presenta	PR	PD adrenal y adenopática
7ªL	CAPOX	C1 03.12.2020 C7 13.04.2021	Reacción infusional G3	SD	PD adenopática
8ªL	Trastuzumab-Pertuzumab	C1 20.07.2021 NA	Diarreas G1	SD	NA

CR: complete response; SD: stable disease; PR: partial response; PD progressive disease.

Tabla 2. NGS: Guardant

Alteration	% cfDNA or Amp
TP53 R175H	35.5%
APC E941*	15.1%
PIK3CA E81K	2.6%
ERBB2 (HER2) Amplification	High (+++) Plasma Copy Number: 44.2

Tabla 3. NGS: Panel 300

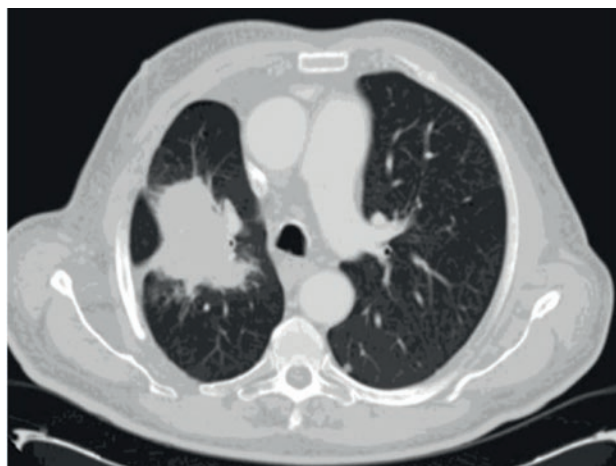
Pathogenic/Likely pathogenic variants	
Variant	MAF
APC:NM_000038.6:exon16:c.2821G>T;p.E941X	4%
APC:NM_000038.6:exon16:c.4225_4232dup;p.G1412fs	12%
FGFR3:NM_000142.4:exon14:c.1950G>C;p.K650N	7%
TP53:NM_000546.5:exon5:c.524G>A;p.R175H	26%
Copy number alterations Gain regions	
Gene	N
ERBB2 (HER2) Amplification	12
CDK12	4

MAF: mutant allele fraction

VUS: variant of unknown significance

Fig.1. Evolución radiológica durante el tratamiento con Trastuzumab-Lapatinib

Noviembre 2019



Febrero 2020



SIMPOSIOS TTD | CASOS CLÍNICOS | CASO 43

Inmunoterapia en paciente con Adenocarcinoma de yeyuno.

Autores: María del Rocío de Haro Beltrán, Lucía Navarro Berlanga, María José Ortiz Morales, Elizabeth Inga Saavedra, Enrique Aranda Aguilar

Institución Hospital Universitario Reina Sofía

INTRODUCCIÓN

Los carcinomas de intestino delgado son tumores raros, representan alrededor del 3% de los cánceres en general, son de difícil diagnóstico y suelen tener un pronóstico desfavorable.(1,2) Presentamos a un paciente con diagnóstico de Adenocarcinoma de intestino delgado (yeyuno) y síndrome de Lynch, con progresión y mala tolerancia a tratamiento quimioterápico estándar, en el que una tercera línea basada en inmunoterapia nos ha permitido respuesta metabólica completa durante 2 años.

DESCRIPCIÓN

Varón de 64 años fumador. Antecedentes: Síndrome de Lynch diagnosticado en estudio de portador en familia con mutación EPCAM conocida. En 2016, absceso de intestino delgado secundario a diverticulitis en hemipelvis izquierda tratado de forma conservadora. En agosto 2017 se interviene de recidiva de absceso en Intestino delgado, diagnosticándose de Adenocarcinoma moderadamente diferenciado ulcerado, infiltrante y perforado de intestino delgado (yeyuno), pT4pN1M0, con invasión linfática, perineural y vascular, con citorreducción completa. En septiembre 2017 comienza tratamiento adyuvante con XELOX, del que recibe 4 ciclos hasta enero 2018, suspendiéndose debido a cuadros repetitivos de suboclusión intestinal secundarios a estenosis de sigma de origen isquémico, e inicia seguimiento estrecho. En mayo 2018 se diagnostica de dos lesiones hepáticas, en segmento IVb y V; e implante peritoneal en hemipelvis izquierda. Se realiza biopsia hepática confirmándose progresión; y estudio molecular en tejido y biopsia líquida con perfil molecular KRAS, NRAS y BRAF wildtype, MSI-H. Se presenta el caso en Subcomité de tumores digestivos y se decide quimioterapia perioperatoria y cirugía posterior. En junio 2018 inicia 1ª línea de tratamiento con FUIRI-Cetuximab. Tras 4 administraciones, se reduce dosis de FUIRI y se suspende cetuximab por toxicidad digestiva con émesis grado 3. En octubre de 2018 se interviene mediante resección de metástasis hepáticas y peritoneal. Completa quimioterapia con 5-fluorouracilo con reducción de dosis por toxicidad previa, que finaliza en marzo de 2019.

En junio de 2019 se diagnostica de metástasis pulmonares e implante en hemipelvis izquierda. Tras valorar el caso en Subcomité de tumores digestivos debido a la mala tolerancia en líneas previas de QT y presencia de MSI-H, se decide solicitar a Servicio de Farmacia tratamiento con inmunoterapia. Desde inicio de 3ª línea con Pembrolizumab en julio 2019, ha presentado respuesta metabólica favorable. Actualmente continúa el tratamiento, con buena tolerancia y respuesta metabólica completa, sin evidencia de progresión de enfermedad.

DISCUSIÓN

Los tumores con alteración de genes reparadores (dMMR) representan del 2-4% de todos los tumores diagnosticados en general, se presentan en casos de síndrome genético hereditario como el síndrome de Lynch o más a menudo como casos esporádicos. Resultan ser tumores con MSI-H y se caracterizan por un alto número de linfocitos infiltrantes a nivel microscópico, siendo frecuente la sobreexpresión de puntos de control, como el de muerte programada 1 (PD-1).(2) Por ello, hay una evidencia demostrada en ensayos clínicos de MSI como biomarcador predictivo de buena respuesta a inmunoterapia en tumores con MSI-H independientemente del sitio anatómico, origen o histología tumoral.(3) En el estudio KEYNOTE-158, en carcinomas de intestino delgado se obtuvo un ILE de 9,2 meses y una SG y duración de respuesta aún no alcanzadas.(4) En nuestro paciente el uso de pembrolizumab nos ha permitido poder utilizar una tercera línea de tratamiento con escasa toxicidad y alto beneficio clínico, con un ILP de 2 años, en un tipo de tumor en el que las posibilidades de tratamiento son muy limitadas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7-34.
2. Quaas A, Heydt C, Waldschmidt D et al. Alterations in ERBB2 and BBRCA and microsatellite instability as new personalized treatment options in small bowel carcinoma. *BMC Gastroenterol* 2019; 19:21
3. Luchini C, Bibeau F, Ligtenberg MJL et al. ESMO recommendations on microsatellite instability testing for immunotherapy in cancer, and its relationship with PD-1/PD-L1 expression and tumour mutational burden: a systematic review-based approach. *Ann Oncol.* 2019 Aug 1;30(8):1232-1243.
4. 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 Jan 1;38(1):1-10

Imagen 1. Nódulo pulmonar hipermetabólico en lóbulo superior derecho en PET-TC del 28/06/2019

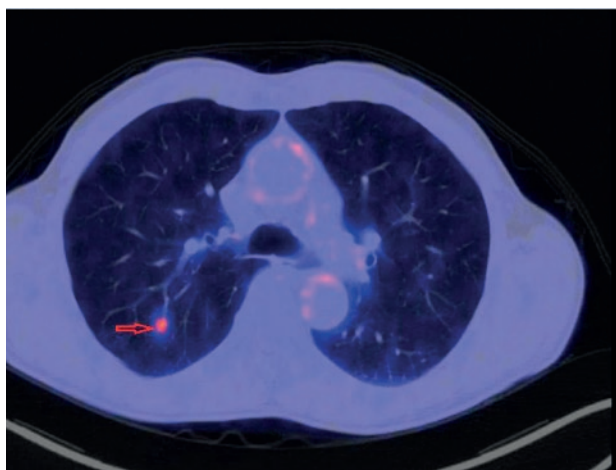


Imagen 3. Corte de tórax de PET-TC de 19/08/2021 con respuesta metabólica completa.

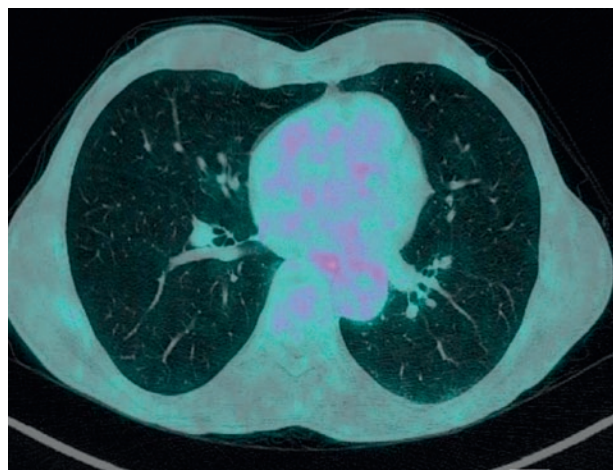


Imagen 2. Nódulo hipermetabólico en peritoneo pélvico en fosa iliaca izquierda, adyacente a asas intestinales en PET-TC del 28/06/2019

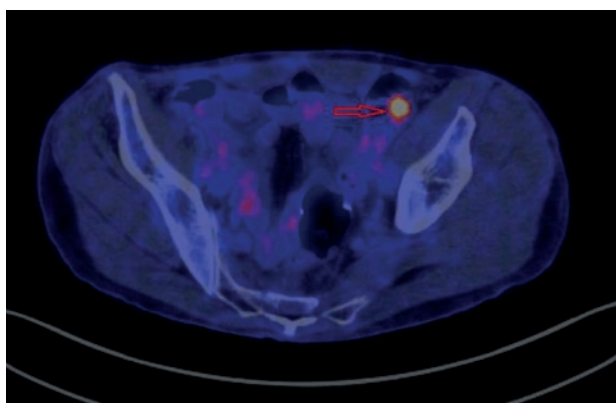
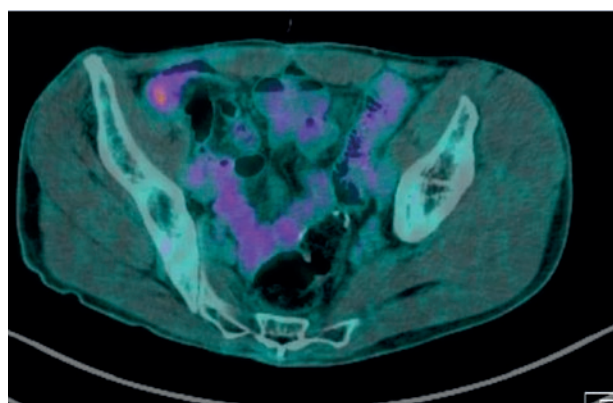


Imagen 4. Corte de abdomen pelvis de PET-TC de 19/08/2021 con respuesta metabólica completa.





16 Y 17 DE DICIEMBRE DE 2021

LIBRO ABSTRACTS
9º CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS

Organizado por / Organized by



GRUPO DE TRATAMIENTO
DE LOS TUMORES DIGESTIVOS

Con el aval científico de /
Under the auspices of

SEOM
Sociedad Española
de Oncología Médica



cíberonc

Acreditado por / Accredited by



Comisión de Formación Continuada de
las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid

Declarado de interés sanitario
por / Scientific and sanitary
interest accredited by



ISBN 978-84-124103-7-2



9 782424 412300