

30

SIMPOSIO
INTERNACIONAL
INTERNATIONAL
SYMPOSIUM



SANTANDER, 15-16 DE DICIEMBRE DE 2022



PONENCIAS BOOK OF PRESENTATIONS

AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE TUMORES DIGESTIVOS

ADVANCES IN THE TREATMENT OF DIGESTIVE TUMOURS

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

eco Fundación para la
Excelencia y la
Calidad de la
Oncología

ciberonc

Accreditado por / Accredited by



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

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



GOBIERNO
de
CANTABRIA
CONSEJERÍA DE SANIDAD

30 Simposio Internacional TTD Avances en el Tratamiento de Tumores Digestivos

Tabla de contenidos

1. Inestabilidad de microsatélites, ¿influye el origen tumoral?	5
2. COLON PARECE... PERO NO ES	7
3. METÁSTASIS ENDOBRONQUIAL EN PACIENTE CON NEOPLASIA DE COLON	10
4. Hyperprogression following immunotherapy in an advanced colon cancer patient harboring the PIK3CA H1047R mutation.	12
5. CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO DE LARGA EVOLUCIÓN, DESCRIPCIÓN DE UN CASO INFRECIENTE	17
6. COMPLICACIÓN POCO FRECUENTE, RESPUESTA PERSISTENTE.	20
7. FEOCROMOCITOMA SUPRARRENAL DERECHO EN PACIENTE CON NEFRANURIA: LA IMPORTANCIA DE LA REVISIÓN DE UN CASO EN UN CENTRO DE REFERENCIA.	27
8. Respuesta completa en cáncer de páncreas con inestabilidad de microsatélites tratado con inmunoterapia: una infrecuente esperanza	29
9. PERFORACIÓN DE SEPTO NASAL SECUNDARIA A RAMUCIRUMAB	32
10. Carcinoma gástrico HER2+ con metástasis peritoneales y ováricas: el logro de una resección completa R0 con un tratamiento multidisciplinar de quimioterapia sistémica + trastuzumab y cirugía citorrreductora + HIPEC.	35
11. CCRm BRAF mutado: Respuesta patológica completa en metástasis hepáticas y tumor primario.	42
12. A LA BÚSQUEDA DEL BIOMARCADOR: RESPUESTA MANTENIDA CON PEMBROLIZUMAB EN ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS PD-L1 POSITIVO.	45
13. Historia natural atípica de un paciente con carcinoma colorrectal	49
14. Nuevo paradigma en el tratamiento de la neoplasia de esófago irresecable o metastásica. El papel de la inmunoterapia.	52
15. SÍNDROME CARCINOIDE EN TUMOR NEUROENDOCRINO PANCREÁTICO: CUANDO EL TUMOR CAMBIA SU COMPORTAMIENTO TRAS TKI	56
16. A PROPÓSITO DE UN CASO. INMUNOTERAPIA Y CALIDAD DE VIDA EN UNA PACIENTE CON CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO.	61
17. Tumor rabdoide maligno yeyunal. A propósito de un caso de una rara entidad oncológica.	63
18. RESPUESTA COMPLETA HEPÁTICA TRAS RADIOEMBOLIZACIÓN ARTERIAL EN ADENOCARCINOMA DE CÓLON METASTÁSICO IRRESECABLE	67
19. Recidiva inusual de cáncer colorrectal con excelente respuesta posterior a tratamiento basado en Bevacizumab	71
20. Adenocarcinoma de recto metastásico HER2+ con excelente respuesta a trastuzumab-tucatinib: valor del estudio molecular para seleccionar una terapia de precisión.	73
21. Estrategias terapéuticas en el cáncer colorrectal (CCR) metastásico MSS, RAS/BRAF wild type (wt).	76
22. INDIVIDUALIZAR LOS TRATAMIENTOS EN BASE A LA EDAD: RESPUESTA COMPLETA TRAS PEMBROLIZUMAB EN RECAÍDA SISTÉMICA DE ADENOCARCINOMA COLORRECTAL CON INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES.	78
23. Derrame pericárdico tras inicio de adyuvancia con nivolumab en paciente con cáncer de esófago. A propósito de un caso en nuestro centro.	81
24. HETEROGENEIDAD MOLECULAR EN UNA PACIENTE CON TRES ADENOCARCINOMAS DE COLON METACRÓNICOS	83
25. Estabilidad prolongada de enfermedad en paciente con déficit en las proteínas de reparación del DNA	87
26. Cuando aparece lo infrecuente: Melanoma duodenal metastásico	89
27. Mutación en CDKN2A. Asociación entre el cáncer de páncreas hereditario y melanoma.	90
28. AMPULOMA DE TIPO PANCREATOBILIAR CON INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES: TRATAMIENTO CON PEMBROLIZUMAB EN USO COMPASIVO	92
29. Cáncer de páncreas avanzado y mutación en ATM en línea germinal. ¿Inhibidores de la PARP más allá de BRCA?	96

30. CARDIOPATÍA CARCINOIDE. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO	99
31. RESCATE QUIRÚRGICO DE UN COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO IRRESECABLE TRAS 2ª LÍNEA DE TRATAMIENTO CON GEMOX + BEVACIZUMAB	104
32. KRAS G12R como factor pronóstico para el adenocarcinoma pancreático avanzado.	107
33. Llegan novedades a los tumores neuroendocrinos.	112
34. BIOPSIA LÍQUIDA, TRATAMIENTO DIRIGIDO Y RECHALLENGE: HERRAMIENTAS BASADAS EN LA SELECCIÓN CLONAL PARA UNA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN	117
35. Tratando la inestabilidad con inmunoterapia	120
36. TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PANCREAS: NO TAN RAROS Y NO TAN BENIGNOS	125
37. ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS CON MUTACIÓN GERMINAL EN BRCA-2 EN RESPUESTA MANTENIDA CON OLAPARIB: LA VIDA SIN QUIMIOTERAPIA	127
38. Impacto de la pandemia por Covid 19 en la historia oncológica de un paciente con cáncer de colon metastásico tratado con quimioterapia y anti EGFR	130
39. Diagnóstico de síndrome de Lynch tras nuevo estudio genético en paciente con cáncer colorrectal metacrónico. Medida coste-efectiva.	132
40. TRATAMIENTO CON DOBLE BLOQUEO HER2 EN CASO DE CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON HER2 AMPLIFICADO.	134
41. TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA EN CÁNCER GÁSTRICO METASTÁSICO CON INESTABILIDAD DE MICROSTÉLITES ...	137
42. SBRT en los Tumores de Klatskin tipo IV	141
43. Tratando la inestabilidad de microsatélites con inmunoterapia, cuando la quimioterapia no es efectiva	143
44. PSEUDOCELULITIS INDUCIDA POR GEMCITABINA: PRESENTACIÓN DE UN CASO	146
45. HIPERPROGRESIÓN CON INMUNOTERAPIA, ¿MITO O REALIDAD?	150
46. PIODERMA GANGRENOSO SECUNDARIO A SORAFENIB, UN EFECTO ADVERSO INESPERADO	153
47. Neoformación esofágica de origen inesperado	155
48. NUEVOS PARADIGMAS EN EL ABORDAJE DEL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO: RESPUESTA COMPLETA EN PACIENTE EN PROTOCOLO WATCH AND WAIT	160
49. A propósito de la cronicidad del largo respondedor en cáncer de recto: hepatopatía por oxaliplatino	163
50. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PRECISIÓN EN TUMORES DIGESTIVOS: UN CASO DE UN TUMOR NEUROENDOCRINO	169
51. Inmunoterapia: nuevo escenario en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico	171
52. Duodenopancreatectomía cefálica con reconstrucción vascular en el tumor pancreático localmente avanzado. A propósito de un caso.	173
53. Terapia dirigida, medicina de precisión en tumores de la vía biliar	177
54. Olvidándonos del hospital en cáncer de páncreas, una realidad no tan lejana.	181
55. Diabetes Mellitus inmunomediada: un efecto inesperado	183
56. INMUNOTERAPIA EN ADENOCARCINOMA DE COLON ESTADIO IV MSI-H.	185
57. Heterogeneidad molecular y su impacto terapéutico en un paciente con cáncer colorrectal multicéntrico: A propósito de un caso.	190
58. Enfermedad de Paget extramamaria secundaria a carcinoma gástrico metacrónico: ¿un reto diagnóstico?	194
59. Metástasis hepáticas irresecables en cáncer colorrectal metastásico (CCRm), ¿Qué podemos hacer más allá del tratamiento sistémico?	199
60. Manejo del cáncer colorrectal metastásico en el paciente anciano	202
61. CARCINOMA COLORRECTAL METASTÁSICO: CUANDO LA MUTACIÓN BRAF NO GUÍA EL CAMINO.	205

62. Largo superviviente de hepatocarcinoma tras respuesta mantenida a tratamiento con Nivolumab en tercera línea ...	208
63. LA IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA LÍQUIDA EN EL CÁNCER DE COLON METASTÁSICO	212
64. Carcinosarcoma de vesícula en paciente con mutación patogénica de PALB2.	214
65. SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE, ¿EFECTO DE CLASE DE AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS?	216
66. LARGA RESPUESTA TRAS TRATAMIENTO CON PACLITAXEL – RAMUCIRUMAB EN DOS PACIENTES AFECTOS DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO AVANZADO	219
67. ADENOCARCINOMA DE COLON TRATADO COMO METASTÁSICO CON HISTOLOGÍA DE METÁSTASIS COMPATIBLE CON LINFOMA LINFOCÍTICO	222
68. MANEJO CON ENTRECTINIB DE UNA PACIENTE CON ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS METASTÁSICO POSITIVO PARA EL REORDENAMIENTO DE NTRK3	224
69. ¿Es la mutación BRAF V600E sinónimo de mal pronóstico? A propósito de una larga superviviente	227
70. Ser o no ser: el déficit de proteínas reparadoras como cambio de paradigma en cáncer colorrectal localmente avanzado	229
71. El beneficio de la terapia molecular en el cáncer colorrectal metastásico con mutación en BRAFV600E: a propósito de un caso.	232
72. POLIPO COLORRECTAL MALIGNO COMO ORIGEN DE ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA: IMPORTANCIA DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR.	235
73. AFECTACIÓN CUTÁNEA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE UN CUADRO DE REACCIÓN SARCOIDOSIS-LIKE INMUNOMEDIADA	237
74. CÁNCER DE RECTO Y SÍNDROME DE LYNCH, ¿RESISTENCIA U OPORTUNIDAD?	239
75. Resección de cáncer de páncreas irresecable con expresión de citoqueratina 5 (CK5)	241
76. Cáncer de páncreas en mujer joven como caso índice de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.	245
77. Buscando el tratamiento radical en paciente con cáncer colorrectal metastásico	247
78. EL PROBLEMA DE LA INMUNOTERAPIA EN CARCINOMA HEPATOCELULAR. ¿QUÉ PONER EN SEGUNDA LÍNEA?	251
79. PRESERVACIÓN DE ÓRGANO EN CÁNCER DE RECTO, ¿ESTAMOS PREPARADOS?	253
80. Colangiocarcinoma intrahepático metastásico tratado con Pemigatinib. Claves del manejo en primera línea.	256
81. Cáncer en tiempos de pandemia Covid.	259
82. Triple M de la Muerte sobre toxicidad inmunorelacionada en HEPATOCARCINOMA	261
83. A PROPOSITO DE UN CASO MUY ATÍPICO. REVISIÓN SOBRE METASTASIS OSEAS EN HEPATOCARCINOMAS.	264
84. Excelente respuesta a quimioterapia y análogos de somatostatina en paciente con tumor neuroendocrino de páncreas	268
85. A propósito de un caso: De la enfermedad metastásica a la curación.	271
86. EL FRACASO DE LA INMUNOTERAPIA: HETEROGENEIDAD DE LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES ENTRE EL TUMOR PRIMARIO Y LAS METÁSTASIS	275
87. Largo superviviente de cancer de colon metastásico con sindrome de Lynch	277
88. Nuevas perspectivas en el cáncer de recto: personalización de tratamientos radicales en la enfermedad avanzada. ... 280	
89. Detección de síndrome de Lynch tras diagnóstico de cáncer colón y sus implicaciones terapéuticas.	284

Inestabilidad de microsatélites, ¿influye el origen tumoral?

Tallafigo Moreno, Fernando Leopoldo (1); Pérez Velasco, Rocío (2); Torrado Martín, Carlos (1); Monescillo Calzado, Esaú Javier (1); Gallego Jiménez, Inmaculada (1)

(1) Hospital Universitario Virgen del Rocío, (2) Hospital Universitario Virgen del Rocío

Identificador: 8590

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Vesícula y vías biliares

Palabras clave: colangiocarcinoma, cáncer colorrectal, inestabilidad de microsatélites.

INTRODUCCIÓN

La inestabilidad de microsatélites (MSI) es el resultado de la disfunción de las proteínas reparadoras del DNA (dMMR). En tumores de vías biliares (VB), a diferencia de tumores colorrectales (CCR), el impacto y la elección del esquema terapéutico en pacientes con MSI no está bien definido.

CASO CLÍNICO

Anamnesis: Varón de 60 años con diagnóstico de síndrome de Lynch por mutación germinal en MSH-2/6, tras estudio de familiar afecto. Durante su seguimiento, en el año 2000 se le diagnostican dos adenocarcinomas síncronos de colon, por lo que se somete a colectomía subtotal (pTis sobre pólipo vellosos en colon descendente, pT3N0M0-V1-L1 en ángulo hepático), sin necesidad de adyuvancia posterior. En 2013 es reintervenido nuevamente por foco sugestivo de adenocarcinoma en la anastomosis, practicándose una resección anterior baja (pT0N0). En el 2019, tras estudio de control, se constata lesión quística compleja a nivel renal izquierdo. Tras nefrectomía parcial, se le diagnostica un carcinoma renal de células claras, G1. Finalmente, en Diciembre de 2021, encontrándose asintomático, en TAC de control se describe lesión focal en lóbulo hepático izquierdo.

Exploración física: *Performance status* 0. Anodina.

Pruebas complementarias: En RMN se describe lesión dependiente del conducto hepático izquierdo que infiltra rama portal ipsilateral, sugerente de colangiocarcinoma intrahepático.

Diagnóstico: Se realiza hemihepatectomía izquierda (Enero 2022), con hallazgo de adenocarcinoma pobremente diferenciado, pT1aN0M0-MSI-(MSH-2/6).

Tratamiento y seguimiento: Tras no constatare mutaciones en DPYD, se completaron 8 ciclos con capecitabina adyuvante 1250 mg/m², finalizando en Septiembre de 2022. Actualmente se encuentra libre de enfermedad.

DISCUSIÓN

La MSI favorece la aparición de una amplia gama de tumores, marcando unas características particulares tanto a nivel pronóstico como terapéutico. De hecho, en CCR se ha descrito en un metaanálisis, que incluyó numerosos ensayos fase III con estadios II-III, que la MSI está asociada con un mejor pronóstico (1). Por este motivo, en las últimas guías, para estadios II de riesgo intermedio MSI no es necesaria la adyuvancia, tal y como ocurre en el caso expuesto. Además, esta característica confiere a la célula resistencia a los daños producidos por las fluoropirimidinas; por lo que en el caso de que se requiriese un tratamiento complementario, sería necesario asociar oxaliplatino, cuyo daño al DNA, formando puentes intra-intercatenarios, no es reconocido por el sistema MMR (1). Sin embargo, no existe evidencia de resistencia a fluoropirimidinas en colangiocarcinomas MSI. De hecho, el *standard of care* (SOC) actual para colangiocarcinomas resecados, independientemente de MMR, es el tratamiento adyuvante según el esquema BILCAP (2), como el que recibió el paciente del caso clínico descrito.

Por otro lado, aunque actualmente se encuentre libre de enfermedad, no existe evidencia de que los tumores de VB resecados con dMMR tengan mejor pronóstico, tal y como ocurre en CCR. De hecho, la tasa de recidiva según la literatura es

muy alta (>50%) (2); por lo que, en este caso, si recidiva, frente al esquema tradicional de 1^aL cisplatino-gemcitabina (EC-ABC02, fase III, OS 11.7 meses), dado los datos recientemente publicados en ESMO 2022, se abre la puerta a posicionarse como nueva 1^aL a cisplatino-gemcitabina-durvalumab (EC-TOPAZ, fase III, OS 12.9 meses) (3). Probablemente, aunque no detallan el porcentaje de pacientes con dMMR, al asociar inmunoterapia, los resultados sean mejores en pacientes MSI.

Asimismo, para colangiocarcinomas MSI existe aprobación de pembrolizumab en 2^aL, dado los prometedores datos del EC-Keynote-158 (fase II, cohorte colangiocarcinomas, OS 24.3 meses) (4). Quizá, dado los buenos resultados de este último ensayo, sería interesante analizar si para colangiocarcinomas MSI metastásicos, podría ser también la inmunoterapia el nuevo SOC en 1^aL frente a la quimioterapia, tal y como ocurre en CCR metastásicos MSI (EC-Keynote-177) (5).

COLON PARECE... PERO NO ES

AGUADO NOYA, RAMON (1); RUIZ CASADO, ANA; SANCHEZ RUIZ, ANTONIO; PROVENCIO PULLA, MARIANO;
GUTIERREZ SANZ, LOURDES

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

Identificador: 8594

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Gastrointestinal

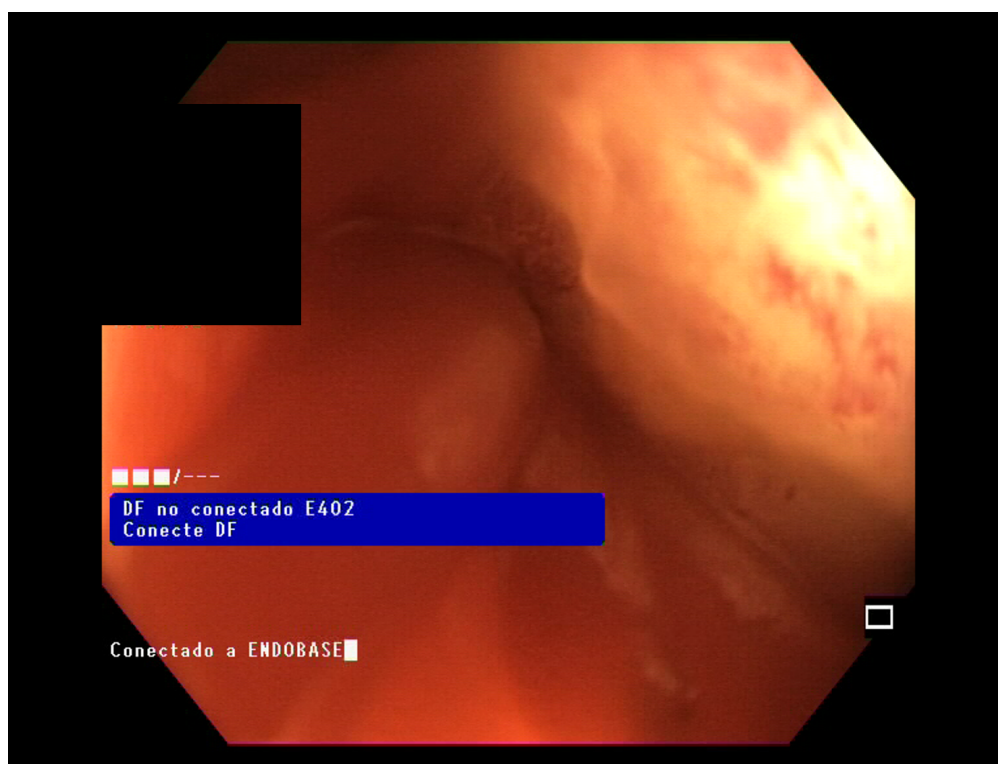
Palabras clave: tumores raros, mesotelioma peritoneal, HIPEC, inmunoterapia, cirugía peritoneal

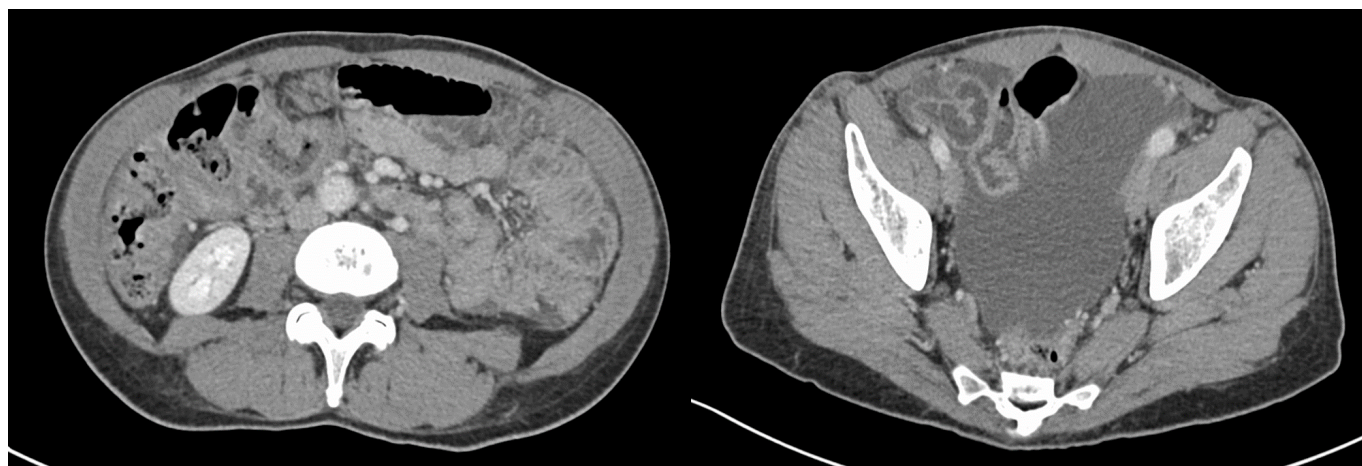
Introducción: Se presenta el caso de un paciente con sospecha inicial de cáncer colorrectal diseminado y finalmente diagnosticado de un tumor infrecuente con un manejo completamente diferente.

Descripción: Varón de 48 años con antecedente de carcinoma indiferenciado nasofaríngeo tratado con quimioradioterapia en 2012 sin evidencia de enfermedad y sin otros antecedentes de interés. Como antecedentes familiares, su madre falleció de un tumor cerebral y su padre de un mesotelioma peritoneal.

El paciente ingresa en noviembre de 2021 por suboclusión intestinal tras haber consultado en Urgencias por dolor abdominal, náuseas y estreñimiento. A la exploración presentaba un abdomen doloroso a la palpación sin semiología ascítica.

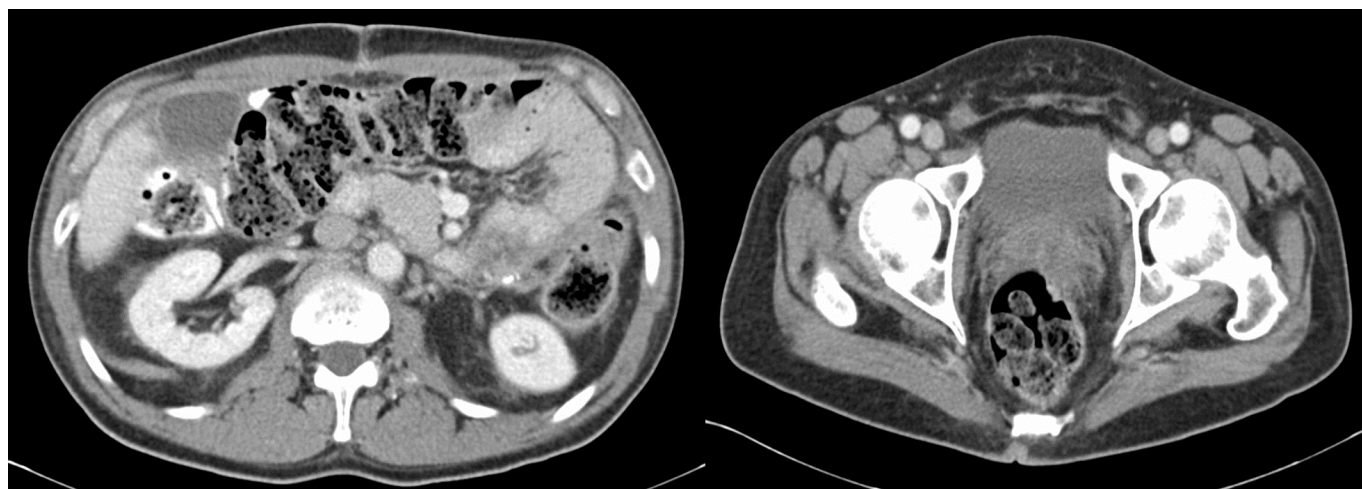
Como parte del estudio se realizó: TC abdominal, en la que se describía una estenosis del colon en ángulo esplénico con carcinomatosis peritoneal y ascitis; gastroscopia, sin hallazgos relevantes; y hasta tres colonoscopias, con evidencia de estenosis infranqueable a nivel del ángulo esplénico cuyas biopsias únicamente presentaban mucosa colorrectal sin evidencia de malignidad.





Con sospecha de cáncer colorrectal con metástasis peritoneales, se presentó en comité de tumores y se decidió realizar laparoscopia exploradora para confirmar el diagnóstico. Durante la intervención se objetivó una extensa carcinomatosis peritoneal con afectación de todos los cuadrantes e imposibilidad de explorar el colon izquierdo por bloqueo omental. Se tomaron biopsias de la afectación peritoneal, describiéndose una proliferación mesotelial atípica con perfil inmunohistoquímico calretinina+, WT1+, CK5/6+, D2-40+ y pérdida de expresión nuclear para BAP1. El diagnóstico definitivo no fue de adenocarcinoma colorrectal como se sospechaba, si no de mesotelioma peritoneal de tipo epitelioides.

Con este diagnóstico y tras confirmar su irresecabilidad, se inició tratamiento sistémico con Carboplatino / Pemetrexed. Tras 4 ciclos, se reevaluó la enfermedad con evidencia de respuesta parcial, por lo que se solicitó valoración en centro experto en cirugía peritoneal. Recibió 2 ciclos adicionales y finalmente fue intervenido en julio de 2022 mediante exenteración del hipocondrio izquierdo, omentectomía y citorreducción con administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). A pesar de que la citorreducción se consideró completa, dada la alta carga de enfermedad se decidió continuar tratamiento sistémico con Pemetrexed de mantenimiento, encontrándose a día de hoy recibéndolo y sin evidencia de enfermedad en el último estudio de reevaluación realizado en octubre de 2022.



Discusión: El mesotelioma es un tumor maligno e infrecuente de las serosas. Se estima que menos del 10-15% tienen un origen peritoneal y entre sus factores de riesgo destacan la exposición al asbesto, la radioterapia o la peritonitis crónica. Además, está descrita una forma hereditaria asociada a mutaciones en BAP1. Generalmente se disemina a través de la serosa, siendo infrecuente la afectación a distancia.(1)

Dada su baja incidencia, su tratamiento no está estandarizado y se realiza en analogía al del mesotelioma pleural, siendo de elección la cirugía citorreductora con administración con HIPEC(2) y en caso de irresecabilidad la quimioterapia basada en pemetrexed(3). A pesar de que actualmente la inmunoterapia es el nuevo estándar de tratamiento del mesotelioma pleural, en mesotelioma peritoneal de momento sólo hay datos preliminares, pero alentadores, de la combinación de Atezolizumab / Bevacizumab(4).

El interés de nuestro caso no solo reside en lo infrecuente del diagnóstico y las dudas iniciales, sino también en la probable asociación familiar dado el antecedente de su padre. A pesar de que se consideró la opción de realizar un estudio genético, dado que el paciente no tenía descendencia ni hermanos, finalmente no se llevó a cabo. Por último, cabe destacar la

importancia del manejo de estos pacientes en centros expertos en cirugía peritoneal, ya que es probablemente el factor que más ha contribuido a la buena evolución del paciente.

Referencias

- ¹ Kim J, Bhagwandin S, Labow DM. Malignant peritoneal mesothelioma: a review. *Ann Transl Med.* 2017 Jun;5(11):236. doi: 10.21037/atm.2017.03.96
- ² Helm JH, Miura JT, Glenn JA, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Surgical Oncology.* 2015 May;22(5):1686-1693. DOI: 10.1245/s10434-014-3978-x
- ³ Garcia-Carbonero R, Paz-Ares L. Systemic chemotherapy in the management of malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol.* 2006 Aug;32(6):676-81. doi: 10.1016/j.ejso.2006.03.009. Epub 2006 Apr 17.
- ⁴ Raghav K, Liu S, Overman MJ, Willett AF, Knafli M, Fu SC, Malpica A, Prasad S, Royal RE, Scally CP, Mansfield PF, Wistuba II, Futreal AP, Maru DM, Solis Soto LM, Parra Cuentas ER, Chen H, Villalobos P, Verma A, Mahvash A, Hwu P, Cortazar P, McKenna E, Yun C, Dervin S, Schulze K, Darbonne WC, Morani AC, Kopetz S, Fournier KF, Woodman SE, Yao JC, Varadhachary GR, Halperin DM. Efficacy, Safety, and Biomarker Analysis of Combined PD-L1 (Atezolizumab) and VEGF (Bevacizumab) Blockade in Advanced Malignant Peritoneal Mesothelioma. *Cancer Discov.* 2021 Nov;11(11):2738-2747. doi: 10.1158/2159-8290.CD-21-0331. Epub 2021 Jul 14

METÁSTASIS ENDOBRONQUIAL EN PACIENTE CON NEOPLASIA DE COLON

Sanchez Urrestarazu, Maddi (1); Crespo Cruz, Marina Izaskun (2); Bujedo Martinez, Arantza (2); Juaristi Abaunz, Maria Aranzazu (3); La Casta Muñoa, Adelaida (2)

(1) UGC de Oncología Médica de Guipúzcoa, (2) UGC de Oncología de Guipúzcoa, (3) Hospital Universitario Donostia

Identificador: 8612

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Colon. Endobronquial. Broncoscopia.

Introducción: La metástasis endobronquial es una lesión en el árbol traqueobronquial con el mismo patrón histológico del tumor primario del que deriva y es una entidad poco frecuente.[4] Los tumores que se asocian con más frecuencia a este tipo de afectación son los de mama, colon y riñón. [1,2]

Caso clínico: Se presenta a un varón de 78 años con metástasis endobronquial como debut de enfermedad diseminada de cáncer de colon. Como antecedentes patológicos, destacan hipertensión arterial en tratamiento y una úlcera duodenal tratada.

En febrero de 2022, es diagnosticado de un adenocarcinoma de colon a raíz de episodio de dolor abdominal, estreñimiento y vómitos. Al diagnóstico, la Tomografía Axial Computarizada (TAC) describe un íleo obstructivo condicionado por un área estenótica a nivel del ángulo esplénico del colon y la colonoscopia, visualiza una lesión exofítica estenosante que se biopsia y resulta positiva para adenocarcinoma. El CEA era de 10ng/mL. El paciente es intervenido mediante una resección segmentaria del ángulo esplénico, ampliada a colon transversal y descendente. El estadiaje final fue de pT3N0M0.

Se remite a Oncología Médica para valorar tratamiento adyuvante. El paciente presenta buena recuperación postquirúrgica y la exploración física resulta anodina. El CEA postquirúrgico es de 7ng/mL y el TAC de actualización, describe una lesión de morfología tubular en segmento posterior de lóbulo superior derecho (LSD) en comunicación con vía aérea que se acompaña de una pequeña ocupación cetroacinar compatible con broncocele. Se plantea diagnóstico diferencial entre metástasis endobronquial o parenquimatosas. La broncoscopia, objetiva en árbol bronquial derecho, una masa blanquecina y móvil a nivel del orificio subsegmentario posterior de LSD. La biopsia tomada, resulta positiva para adenocarcinoma de colon metastásico. La Tomografía por Emisión de Positrones (PET) muestra una imagen pseudonodular hipermetabólica en LSD (SUV max: 5,7) de 1,9x1,9x2cm. Tras valorar los hallazgos en comité de tumores, la lesión se considera resecable y se decide realizar lobectomía de LSD. La pieza quirúrgica muestra extensión tumoral endobronquial compatible con adenocarcinoma infiltrante de tipo intestinal bien diferenciado con morfología e inmunofenotipo compatible de origen colorrectal.

El paciente presenta buena recuperación postquirúrgica y en el TAC de actualización de enfermedad realizado a posteriori, no hay evidencia de enfermedad, por lo que se decide iniciar tratamiento adyuvante.

Discusión: La localización endobronquial de las metástasis de los tumores sólidos no pulmonares son poco frecuentes en comparación con la afectación del parénquima pulmonar.[1] Según los datos de las autopsias, se estima que su prevalencia es del 2%.[3] Es habitual que exista diseminación pulmonar previa a la endobronquial.[2] La edad media asociada a estas lesiones en el caso de cáncer colorrectal es de 60 años y la localización del tumor primario no se correlaciona con su aparición.[2] Gran parte de los pacientes permanecen asintomáticos desde el punto de vista respiratorio, pero en caso de que presenten algún síntoma, lo más habitual es la tos, disnea o hemoptisis.[2,4] Se considera que estas lesiones están infradiagnosticadas por la baja sensibilidad de las pruebas de imagen, ya que solo el 55% de se suelen visualizar por TAC frente al 95% de los nódulos pulmonares.[2] La broncoscopia muestra una imagen polipoidea y la toma de biopsia es determinante para confirmar el diagnóstico.[2]

Si la metástasis es única y resecable, tal y como presentaba nuestro paciente, la resección quirúrgica se considera el tratamiento de elección. Si la lesión es irresecable, la quimioterapia paliativa es una opción de tratamiento válida, aunque la mejora a nivel de la obstrucción de la vía aérea es limitada. El tratamiento endoscópico paliativo, la braquiterapia, radioterapia o crioterapia pueden estar indicado en las lesiones que condicionen obstrucción de la vía aérea o

sintomatología acusada.[1,4]

Referencias

- ¹ Coriat, R., Diaz, O., de la Fouchardière, C., Desseigne, F., & Négrier, S. (2007). Endobronchial metastases from colorectal adenocarcinomas: clinical and endoscopic characteristics and patient prognosis. *Oncology*, 73(5-6), 395-400. <https://doi.org/10.1159/000136794>
- ² Fournel, C., Bertoletti, L., Nguyen, B., & Vergnon, J.-M. (2009). Endobronchial metastases from colorectal cancers: natural history and role of interventional bronchoscopy. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 77(1), 63-69. <https://doi.org/10.1159/000158487>
- ³ Shepherd, M. P. (1982). Endobronchial metastatic disease. *Thorax*, 37(5), 362-365. <https://doi.org/10.1136/thx.37.5.362> 4. Akoglu, S., Uçan, E. S., Celik, G., Sener, G., Sevinç, C., Kilinç, O., & İtil, O. (2005). Endobronchial metastases from extrathoracic malignancies. *Clinical & Experimental Metastasis*, 22(7), 587-591. <https://doi.org/10.1007/s10585-005-5787-x>

Hyperprogression following immunotherapy in an advanced colon cancer patient harboring the PIK3CA H1047R mutation.

Torrado Martín, Carlos (1); Tallafigo Moreno, Fernando Leopoldo (1); Monescillo Calzado, Esaú Javier (1); Rodríguez Mowbray, José Ramón (1); López-Ladrón, Amelia (1)

(1) Hospital Universitario Virgen del Rocío

Identificador: 8616

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: "colorectal cancer", "immunotherapy", "PIK3CA H1047R mutation", "proficient mismatch repair"

INTRODUCTION

The PIK3CA H1047R mutation has been postulated as a biomarker for poor response to immunotherapy. Here, we present a case report of colon adenocarcinoma with the PIK3CA H1047R mutation that developed to hyperprogressive disease after immunotherapy in a clinical trial for proficient mismatch repair (MMR) stage IV colon cancer patients.

CLINICAL CASE

Present history: A 47-year-old female patient with no relevant past medical or family history

presented to our Oncology Department in November 2020.

An urgent total colectomy had been performed two weeks before due to intestinal obstruction. The pathology report described a left-sided pT3pN2a adenocarcinoma. Immunohistochemistry showed the expression of MMR proteins, and next-generation sequencing showed a mutation in the PIK3CA (H1047R) and KRAS (G12A) genes. A CT scan revealed hepatic and lung metastasis.

First-line treatment with FOLFOX6 and bevacizumab was started, and a partial response was achieved after six cycles. However, oxaliplatin was resumed due to grade 2 neurotoxicity, and after three cycles, the next CT scan showed progressive disease. Retreatment with FOLFOX6 was performed since neurotoxicity had disappeared; however, a new progression was evident after 5 additional cycles.

FOLFIRI-aflibercept was chosen as the second-line treatment. After 6 cycles, a CT scan showed a new progression in January 2022. At that time, the patient only complained of low-grade fever in the evening.

Physical exam: Unremarkable. Performance status 1.

Complementary tests: Laboratory test results were unremarkable, except for an increasing serum carcinoembryonic antigen. Basal hepatic and pulmonary target lesions on the CT scan are shown on image 1.

Diagnosis: PIK3CA (H1047R) and KRAS (G12A) mutated, MMR stable stage IV left-sided adenocarcinoma of the colon progressing to oxaliplatin, irinotecan, fluoropyrimidines and bevacizumab.

Treatment: The patient was offered a chance to participate in a phase II clinical trial called CA209- 9N9, which randomized patients with proficient MMR stage IV colon adenocarcinomas after progression to oxaliplatin and irinotecan to receive nivolumab +/- ipilimumab + trametinib versus regorafenib. The patient signed consent for the study. She received a complete cycle of treatment with nivolumab 6 mg/kg Q 4 W + ipilimumab 1 mg/kg Q 8 W + trametinib 1.5 mg QD continuously.

Follow-up: Throughout the therapy course, clinical deterioration was fast due to abdominal distension, pain and fatigue. Grade 1 dermic folliculitis was attributed to trametinib. A hyperprogression was presented 8 weeks after the initiation of therapy on the first CT scan evaluation, showing ascites, pleural effusion and gross hepatic hyperprogression (image 2). The patient was referred to the Palliative Care Team, and two weeks later, she died at home with her family.

DISCUSSION

Immunotherapy has revolutionized the treatment of deficient MMR colorectal cancer. (1-3) However, there are no consistent clinical results in favor of immunotherapy for proficient MMR colorectal cancer.

The CA209-9N9 clinical trial hypothesized that the addition of trametinib, a MEK inhibitor, could overcome immunotherapy resistance in proficient MMR colorectal cancer by altering the tumor microenvironment and enhancing T-cell infiltration. (4) However, the PI3KCA H1047R mutation detected in our case has been shown to induce resistance to immune checkpoint inhibitors by recruiting immunosuppressive myeloid cells. In fact, a preclinical study demonstrated antitumor efficacy in mice when an anti-PD1 was combined with a PI3KCA inhibitor (5) -image 3.

Another case report described a hyperprogression to immunotherapy in an advanced esophageal squamous cell carcinoma with the PI3KCA H1047R mutation. (6)

We advocate for use with caution or avoiding immunotherapy in patients with the PIK3CA H1047R mutation due to its deleterious effect seen in the already mentioned studies and the case reported here. The combination of immunotherapy with PIK3CA inhibitors could be a potential therapeutic option for these patients in the future.



Image 1. Basal pulmonary and hepatic lesions of the present case—a PIK3CA H1047R mutated MMR stable stage IV left-sided adenocarcinoma of the colon—prior to the initiation of nivolumab, ipilimumab and trametinib treatment.

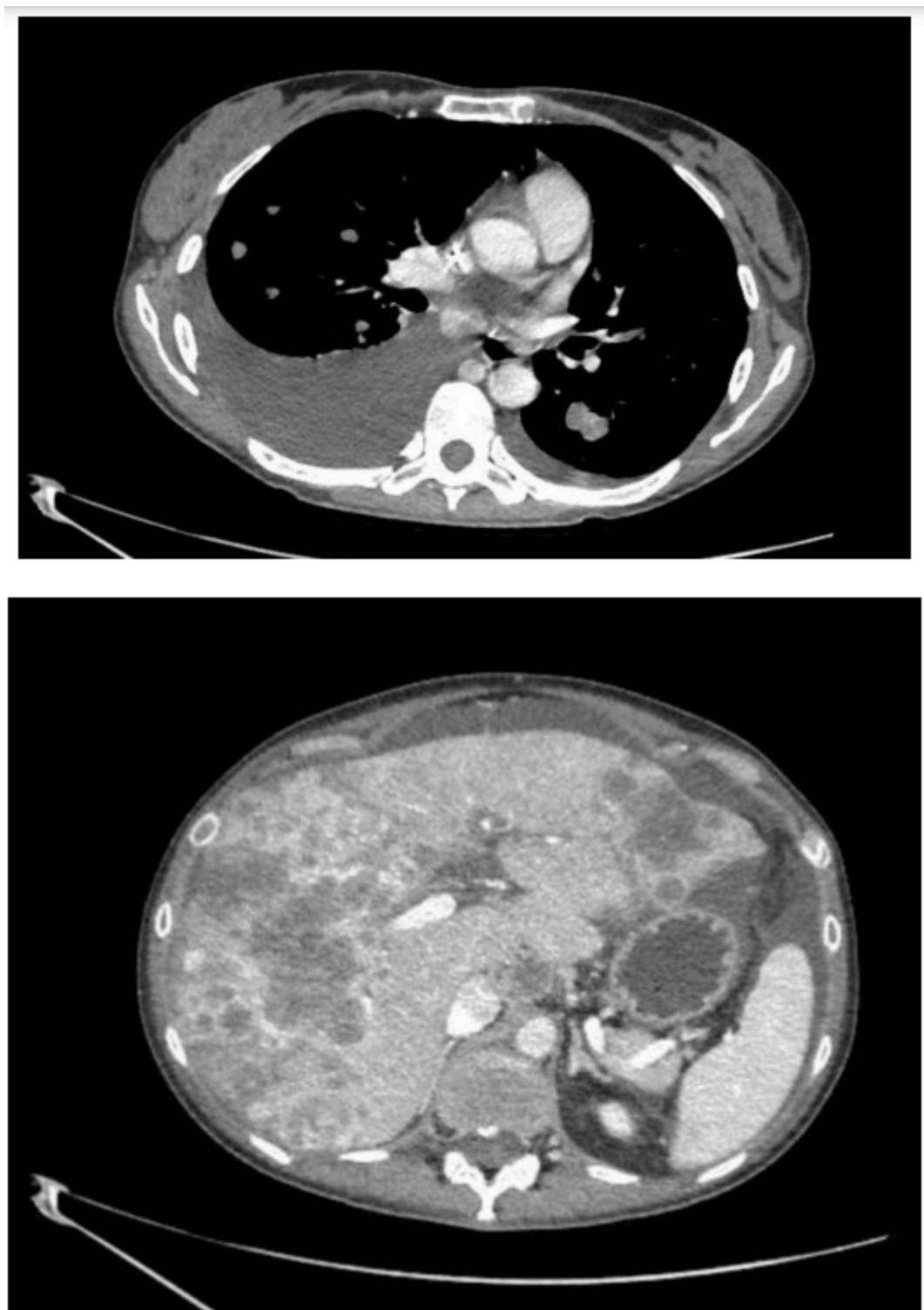


Image 2. Evaluation CT scan of the present case after the first cycle of nivolumab, ipilimumab and trametinib showing pleural, pulmonary, hepatic and ascitic hyperprogressive disease. Although the definition is controversial, the majority of authors coincide that a hyperprogression implies RECIST progression in less than 2 months from the initiation of therapy, a $\geq 50\%$ increase in tumor burden and a ≥ 2 -fold increase in tumor growth rate or kinetics.(7) The present case fulfilled all of these criteria.

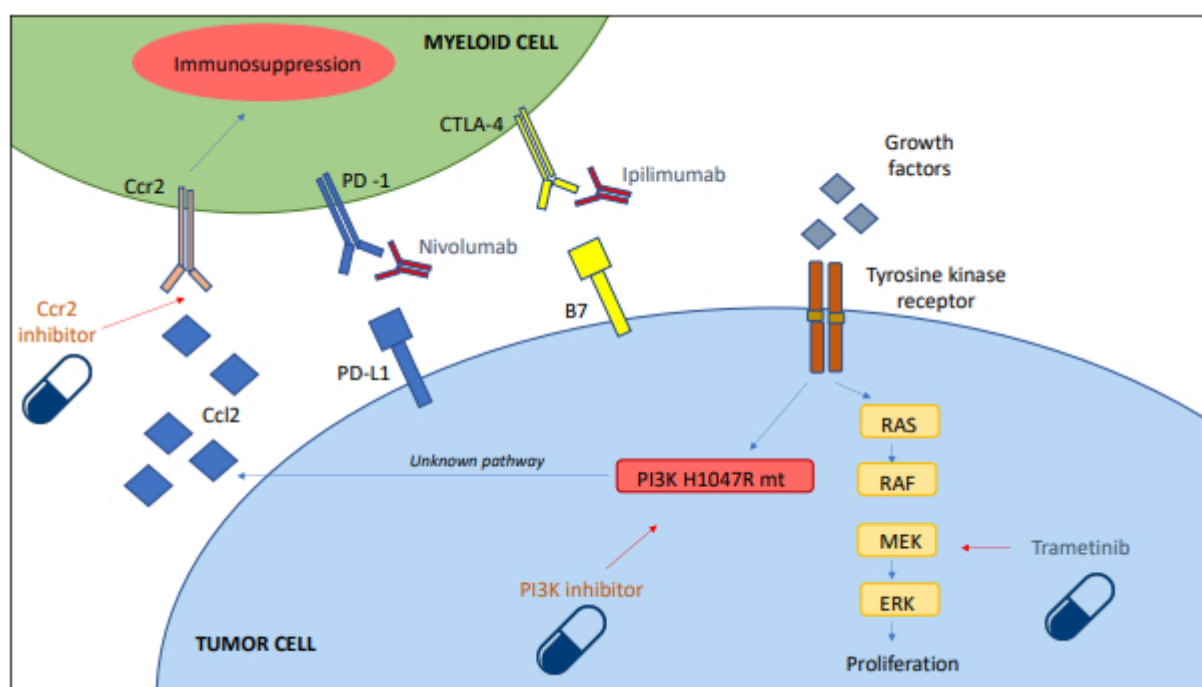


Image 3. Molecular pathways and target therapies. PI3K H1047R mutation in tumor cells promotes secretion of the Ccl2 chemokine that ultimately binds to the Ccr2 receptor in myeloid cells and induces immunosuppression. Potential target therapies that have already been tested in PI3K H1047R mice in combination with immunotherapy are BAY80-6946 (a pan-PI3K inhibitor) and BMS 687681 (a Ccr2 and Ccr5 inhibitor)(5).

Referencias

- ¹ André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 3;383(23):2207-18
- ² Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2022 Jun 23;386(25):2363-76
- ³ Zhang X, Wu T, Cai X, Dong J, Xia C, Zhou Y, et al. Neoadjuvant Immunotherapy for MSI- H/dMMR Locally Advanced Colorectal Cancer: New Strategies and Unveiled Opportunities. Vol. 13, *Frontiers in Immunology*. Frontiers Media S.A.; 2022
- ⁴ Baskin-Bey E, SK. Clinical Protocol CA2099N9. A Study Of Nivolumab In Combination With Trametinib With Or Without Ipilimumab In Participants With Previously Treated Metastatic Colorectal Cancers (CheckMate 9N9: CHECKpoint pathway and nivolumab clinical Trial Evaluation 9N9) Protocol Amendment: 03. Bristol-Myers Squibb. 2021
- ⁵ Collins NB, al Abosy R, Miller BC, Bi K, Zhao Q, Quigley M, et al. PI3K activation allows immune evasion by promoting an inhibitory myeloid tumor microenvironment. *J Immunother Cancer*. 2022 Mar 9;10(3)
- ⁶ Sun D, Liu D, Liu Q, Hou H. Nivolumab induced hyperprogressive disease in advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer Biol Ther*. 2020;21(12):1097-104
- ⁷ Frelaut M, le Tourneau C, Borcoman E. Hyperprogression under immunotherapy. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun 1;20(11).

CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO DE LARGA EVOLUCIÓN, DESCRIPCIÓN DE UN CASO INFRECLENTE

Ibañez Alda, María (1); Jara Martón, Pablo; Saiz Herrero, Amaia; Castro Carballeira, Clara; Jimeno Maté, Raquel
(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUES DE VALDECILLA

Identificador: 8617

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Gástrico

INTRODUCCIÓN:

El cáncer gástrico (CG) es el quinto tumor más frecuente a nivel mundial y la tercera causa de muerte por cáncer. En España supone la sexta causa de muerte por cáncer y el noveno en incidencia¹. Es dos veces más frecuente en varones y su variedad geográfica es importante por los diferentes estilos de vida, alimentación etc². Es un tumor agresivo cuyo único tratamiento curativo es la resección quirúrgica con márgenes libres. Sin embargo, aproximadamente el 50% se diagnostican en etapas avanzadas por lo que su pronóstico es pobre, con medianas de supervivencia de 11 meses³.

Presentamos el caso de un paciente con CG tratado con quimioterapia (QT) perioperatoria y resección completa, con recaída al año. Sin diana molecular accionable y CPS bajo, ha recibido múltiples líneas de tratamiento manteniendo un buen estado funcional, estando actualmente en respuesta a un tratamiento experimental sin QT.

DESCRIPCIÓN:

Varón de 58 años diagnosticado en octubre-2019 de un carcinoma infiltrante con células en anillo de sello de cardias localmente avanzado, HER2 negativo, MSS. Recibió QT perioperatoria (FLOT) y en febrero-2020 se intervino mediante gastrectomía total, esofagectomía y linfadenectomía con informe anatomopatológico de adenocarcinoma gástrico ypT3 ypN2.

Ante recaída ganglionar y suprarrenal en diciembre-2020, inició tratamiento dentro de ensayo clínico (EC) con CAPOX +/- pembrolizumab. Tras progresión en junio-2021, se confirmó que había recibido el antiPD-1 y se completó estudio molecular (NGS sin diana accionable, CPS negativo) por lo que recibió paclitaxel-ramucirumab y posteriormente irinotecan. En abril-2022 el paciente es incluido en un EC fase 2 que evalúa el beneficio clínico de SAR444245 (THOR-707)⁵ en combinación con pembrolizumab en pacientes con CG refractario. Actualmente mantiene respuesta parcial en última prueba de imagen (16/09/2022) tras 4 ciclos, llevando actualmente 6. Inicialmente presentó toxicidad gastrointestinal grado 3 que requirió ingreso, corticoterapia con buena evolución y ajuste de dosis. Actualmente se encuentra asintomático y mantiene vida activa.

DISCUSIÓN:

El CG es un tumor de comportamiento agresivo y pronóstico pobre. Actualmente, la cirugía con márgenes libres sigue siendo el único tratamiento curativo aunque, desgraciadamente, ésta es posible en menos de la mitad de los casos³. En etapas avanzadas se recomienda determinar HER2 y PD-L1, ya que la terapia antiHER2 con quimioterapia ha demostrado mejorar la supervivencia (mediana de 14 meses)⁶, y la inmunoterapia puede ofrecer beneficio en algunos casos en función del CPS^{7,8,9}. La monoterapia con antiPD-1 en tumores MSI presenta buenas tasas de respuesta y supervivencia a largo plazo¹⁰. Se están estudiando otros marcadores moleculares como la amplificación de FGFR2 o MET o sobreexpresión de Claudina-18.2 y VEB, como posibles biomarcadores predictivos¹¹.

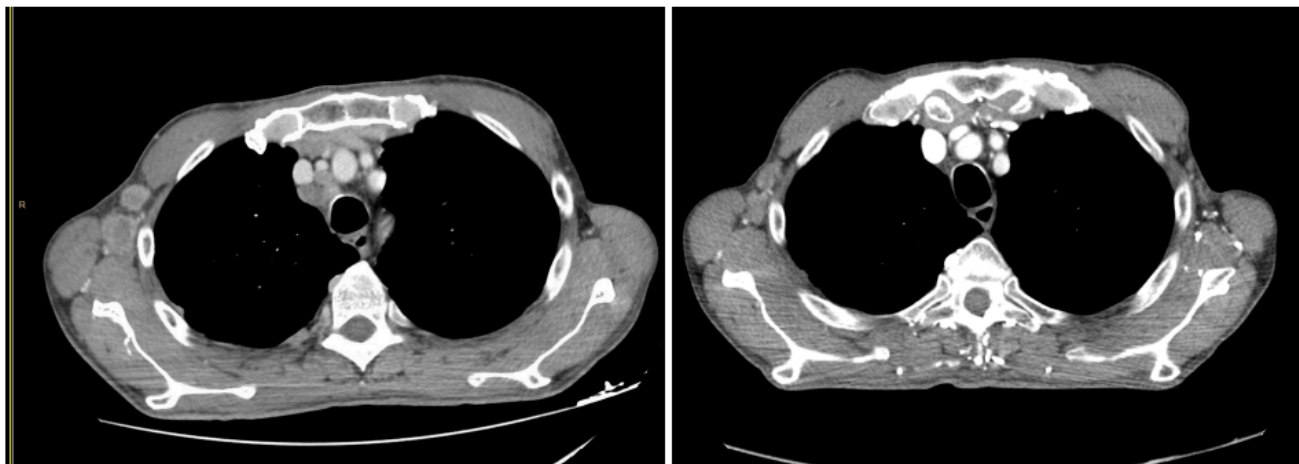
El caso descrito presenta una evolución clínica poco frecuente dado el tiempo transcurrido desde el diagnóstico (3 años), la progresión a nivel locorregional y ganglionar (sin órgano vital afecto) con baja carga tumoral, y el buen estado funcional a lo largo de la enfermedad. A pesar de no ser candidato a una terapia dirigida y tener CPS bajo, ha respondido a inmunoterapia en dos ocasiones, la última en combinación con IL-2 recombinante humana, que en estudios preclínicos parece incrementar la respuesta inmunitaria antitumoral en varios tumores^{12,13}. Por tanto, con el objetivo de establecer qué pacientes son los que más se benefician de la inmunoterapia, necesitamos desarrollar más estudios que analicen el valor predictivo de PD-L1, cuál es el mejor mecanismo para su determinación y definir su punto de corte.

Por otro lado, es crucial la participación en EC ya que, en el caso de nuestro paciente, no disponíamos de más opciones

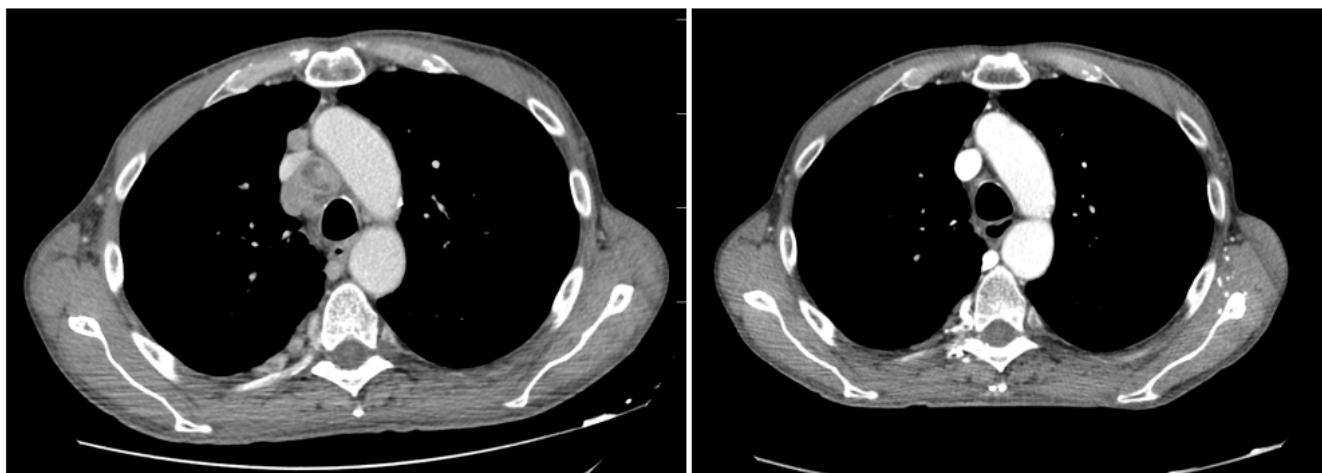
terapéuticas a pesar de seguir manteniendo un excelente estado funcional.

Imágenes:

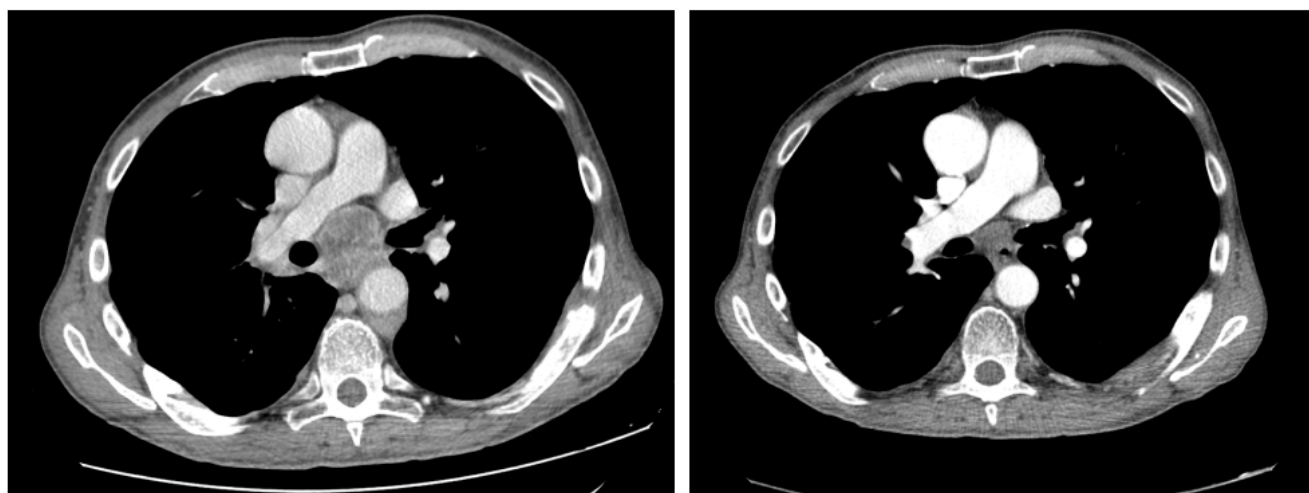
Se compara TAC basal tras progresión a irinotecan (abril-2022) (imágenes de la izquierda) y última reevaluación (septiembre-2022) (imágenes de la derecha).



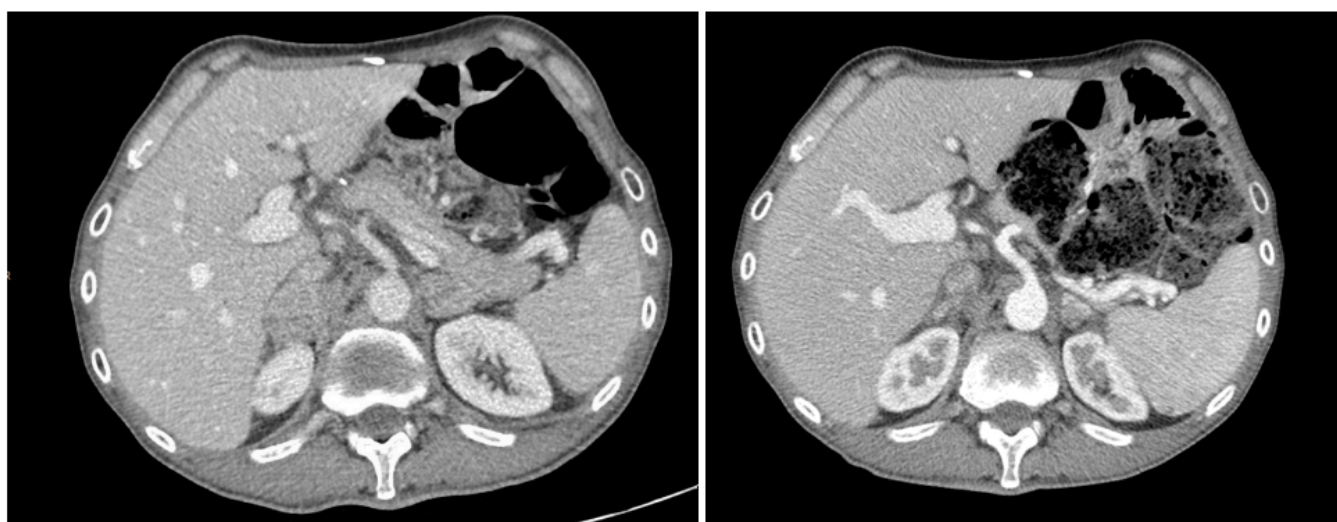
1. *Afectación axilar derecha*



2. *Conglomerado paratraqueal*



3. Conglomerado subcarinal.



4. Afectación suprarrenal bilateral.

Referencias

- ¹ Martín-Richard M, Et al; SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019) [Internet]; Clinical and Translational Oncology (2020) 22:236-244
- ² Lordick F, Et al; Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up [Internet]; Ann Oncol 2016;27(suppl 5):v38-v49 (last update Jul22)
- ³ De Angelis R et al. EURO-CARE-5. Lancet Oncol 2014;15:23-34
- ⁴ Jiménez-Fonseca P, Carmona Bayona A; Curso II Cáncer Gástrico, Aula Virtual De Tumores Digestivos (2ª Edición)
- ⁵ A Study of SAR444245 Combined With Other Anticancer Therapies for the Treatment of Participants With Gastrointestinal Cancer (Master Protocol) (Pegathor Gastrointestinal 203) [Internet]. Clinicaltrials.gov. [citado el 22 de septiembre de 2022]. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05104567?term=ACT16902&cond=Gastric+Cancer&draw=2&rank=1>
- ⁶ Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet. 2010;376(9742): 687-97
- ⁷ Janjigian Y.Y, Shitara K, Moehler M, et al, First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet. 2021; 398: 27-40
- ⁸ Kulangara K, Zhang N, Corigliano E, et al. Clinical utility of the combined positive score for programmed death ligand-1 expression and the approval of pembrolizumab for treatment of gastric cancer. Arch Pathol Lab Med. 2019; 143: 330-337
- ⁹ Wainberg Z.A, Fuchs C.S, Tabernero J, et al. Efficacy of pembrolizumab monotherapy for advanced gastric/gastroesophageal junction cancer with programmed death ligand 1 combined positive score ≥ 10 . Clin Cancer Res. 2021; 27: 1923-1931

COMPLICACIÓN POCO FRECUENTE, RESPUESTA PERSISTENTE.

López Zurita, Natalia (1); Climent Vicente, Carla (1); Soriano Sanchez, Sandra (2); Villacé Gallego, Pablo (3); Macías Declara, Ismael (4)

(1) H Parc Taulí., (2) H Parc Tauli, (3) H Parc Taulí, (4) H. Parc Taulí

Identificador: 8623

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Síndrome overlap polimiositis. Crisis bulbar miasténica. Toxicidad por inmunoterapia. Adenocarcinoma de recto

INTRODUCCIÓN:

En tumores digestivos, el beneficio de la inmunoterapia se ha probado en pacientes con inestabilidad de microsatélites (1) y en tumores esofagogástricos (2). El papel en cáncer colorrectal sin inestabilidad de microsatélites (MSS) está todavía por determinar.

La toxicidad por inmunoterapia normalmente es manejable ambulatoriamente (3). Sin embargo, pueden darse complicaciones potencialmente mortales.

DESCRIPCIÓN:

Varón de 71 años, ECOG 0. Diagnosticado en marzo/2022 de un adenocarcinoma de recto cT3N+M0 (*Imagen 1*). MSS.

Inicia quimioterapia FOLFOX + durvalumab neoadyuvante dentro de ensayo clínico.

Tras primer ciclo, presenta artralgias grado (G) 1, toxicidad cutánea G1 y elevación de TSH. Se inicia levotiroxina y se administra ciclo 2 sin durvalumab.

Previo al tercer ciclo, presenta empeoramiento de la artritis y toxicidad cutánea (rash eritematoso-descamativo generalizado) ambas G3. Se decide ingreso y se inicia metilprednisolona (MTP) 1mg/kg/día. El paciente presenta correcta evolución con mejoría de la clínica y se decide alta con pauta descendente de corticoides (-10mg cada 5 días).

Ciclos 3 y 4 administrados sin inmunoterapia.

Previo al ciclo 5, presenta transaminitis G3 (AST 177U/L, ALT 93U/L). Se retrasa tratamiento. Ya el paciente, relataba cuadro de astenia G1 que se relacionó con la quimioterapia. Posteriormente, se suma debilidad, mialgias, disnea, disfagia y disfonía. Se decide nuevo ingreso.

Exploración física:

Disartria y disfonía. Debilidad cervical y proximal de extremidades. Empeora con maniobras de fatigabilidad.

Exploraciones complementarias:

Analítica con GOT 250U/L, GPT 157U/L, elevación de CKs (3546) y troponinas (Tp u.s. de 1442 ng/L).

TC tórax-abdominal: Importante disminución del engrosamiento mural a nivel del recto y de los ganglios loco-regionales.

Infiltrados en vidrio esmerilado subpleurales sugestivos de toxicidad (*Imagen 2*).

Pruebas de autoinmunidad: anticuerpos anti-PM-scl (síndrome overlap polimiositis) y Ac antitiroglobulina positivos.

Ecografía hepática, Ecocardiografía, Resonancia cardíaca, Electromiograma: normales.

Diagnóstico, tratamiento y evolución:

Se orienta como toxicodermia, tiroiditis, miocarditis, síndrome overlap polimiositis-miastenia, neumonitis y hepatitis inmunomediadas. Reinicia MTP a 1mg/Kg/d y se pauta piridostigmina e Inmunoglobulinas a 0.4mg/Kg/d por 5 días cada 3 semanas.

Por evolución tórpida (*Tabla 1*) se inicia micofenolato, a 360mg/12h con progresivo aumento hasta 720mg/12h.

El 30/07/22 empeoramiento de la clínica bulbar. Es ingresado en UCI requiriendo IOT. Continúa tratamiento corticoide, inmunoglobulinas, micofenolato y piridostigmina. Progresiva mejoría (*gráficas 1 y 2*). El 22/08/22 es dado de alta de la UCI.

Resonancia magnética rectal (06/09/22) que informa de disminución de la afectación en profundidad, de más del 50%, actualmente 5 mm, previa de 12) (*Imagen3*)

Progresiva recuperación del cuadro inmunomediado.

Tras el alta hospitalaria completa tratamiento con radioterapia esquema 5x5. Actualmente, pendiente de cirugía. Toxicidad inmunomediada resuelta. Analíticamente, persiste elevación de troponinas (en descenso).

DISCUSIÓN.

El uso de inmunoterapia en cáncer colorrectal MSS es controvertido. Estos tumores son menos inmunógenos que otros en los que su uso está ampliamente aceptado. Sin embargo, han cobrado relevancia conceptos relacionados con el microambiente tumoral que podrían favorecer la respuesta a inmunoterapia (Tumor Mutational Burden o inmunoscore)(4)

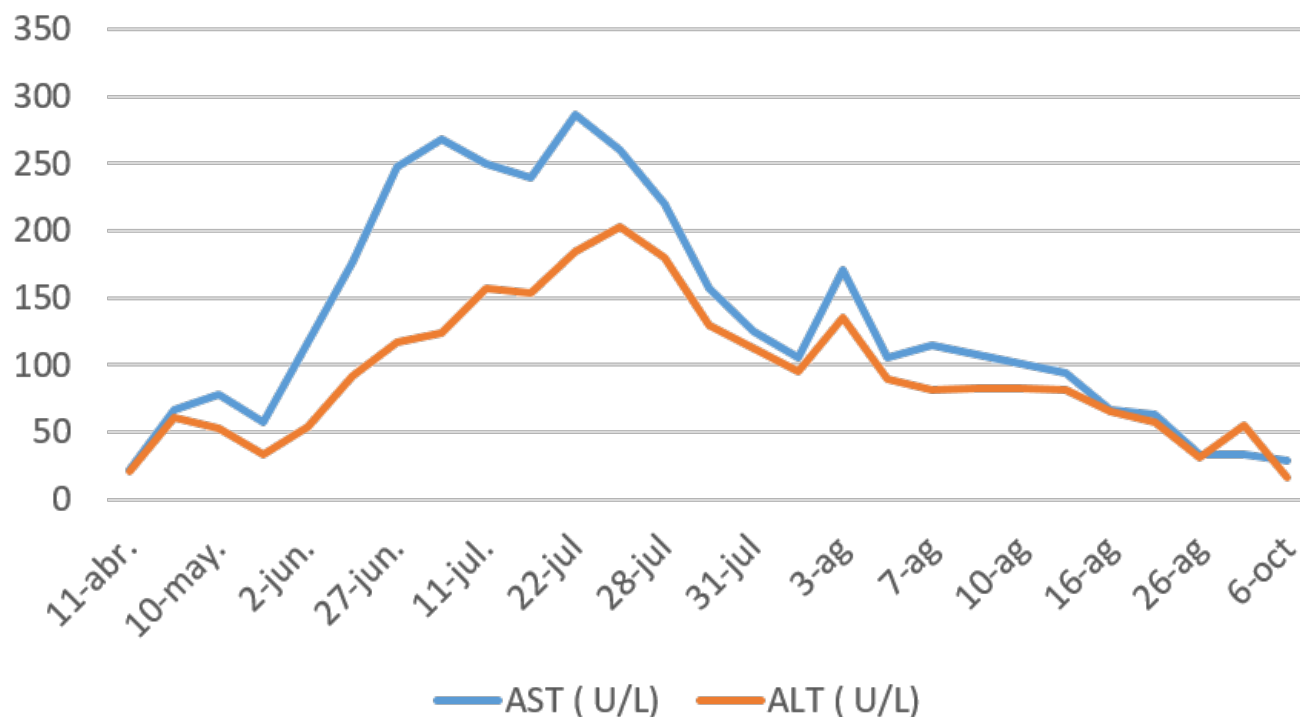
Algunas hipótesis defienden que la combinación de quimioterapia con radioterapia induce liberación de neoantígenos que estimularían el reclutamiento inmune y la respuesta a inmunoterapia (5,6). Los resultados publicados en ASCO 2022 del estudio NSBP FR-2 sugieren que esta combinación podría aumentar la respuesta tumoral.

A pesar de la buena tolerancia a inmunoterapia, la tasa de efectos secundarios graves es aproximadamente de un 5%. La incidencia del síndrome overlap polimiositis-miastenia es del 0,5% (7).

Algunos estudios sugieren que la toxicidad G3-4 se asocia a mayor respuesta o duración de esta (8). Nuestro paciente había recibido un ciclo de inmunoterapia y 4 de quimioterapia, manteniendo respuesta parcial tras 5 meses sin tratamiento.

TABLAS/GRÁFICAS:

Evolución de Transaminitis



Evolución Cks y Troponinas

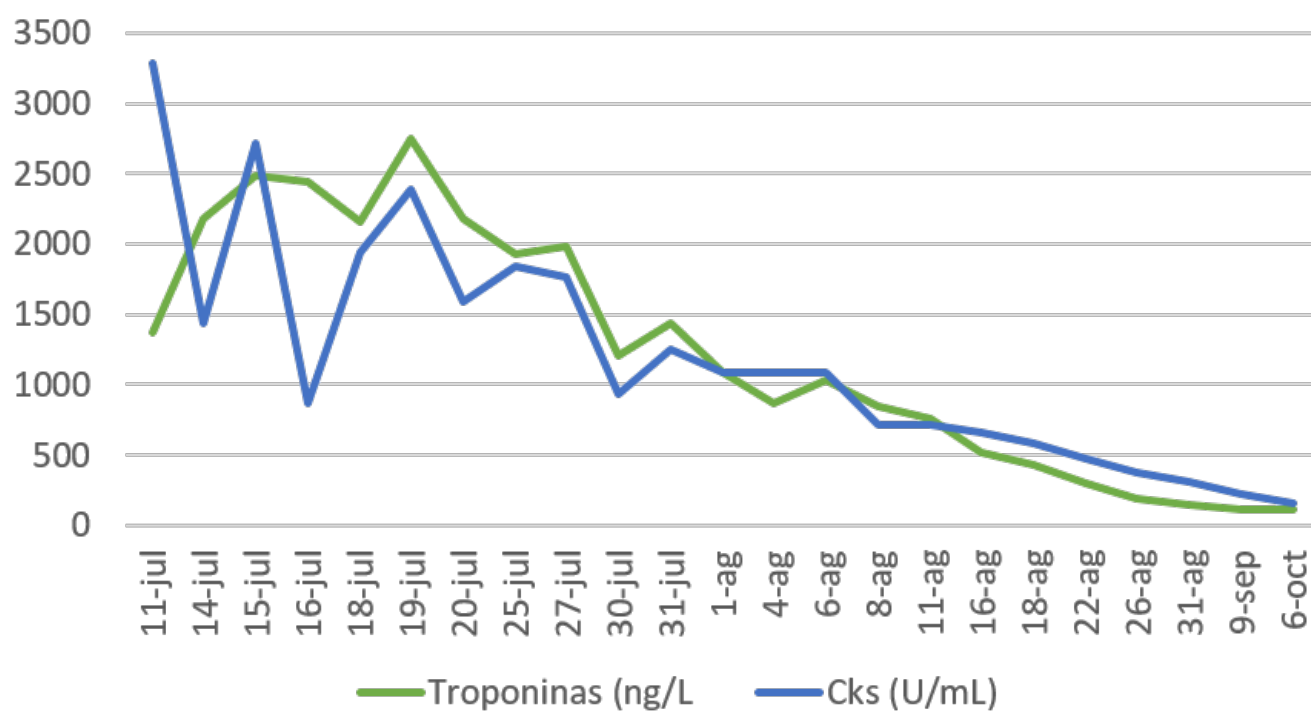
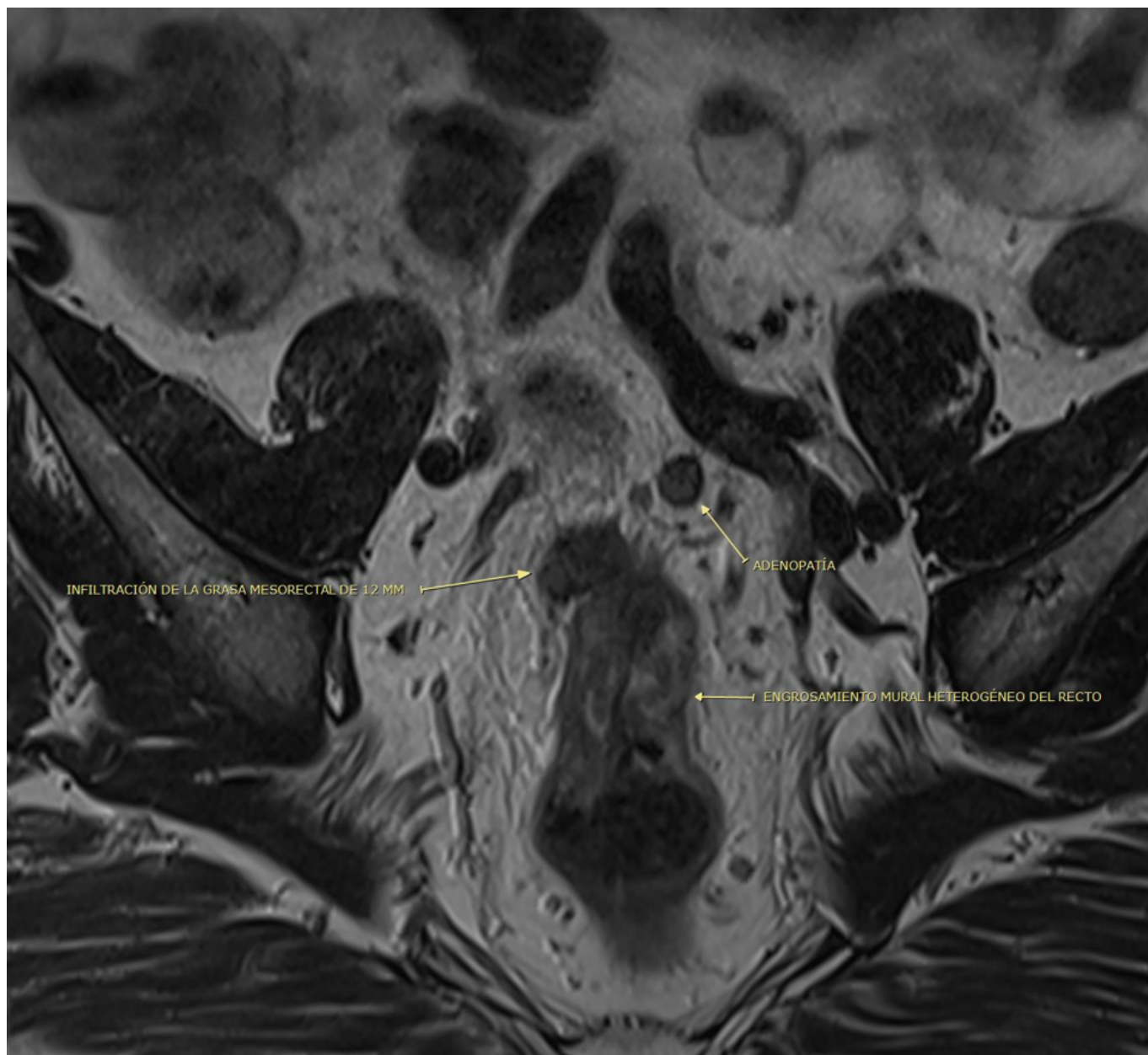
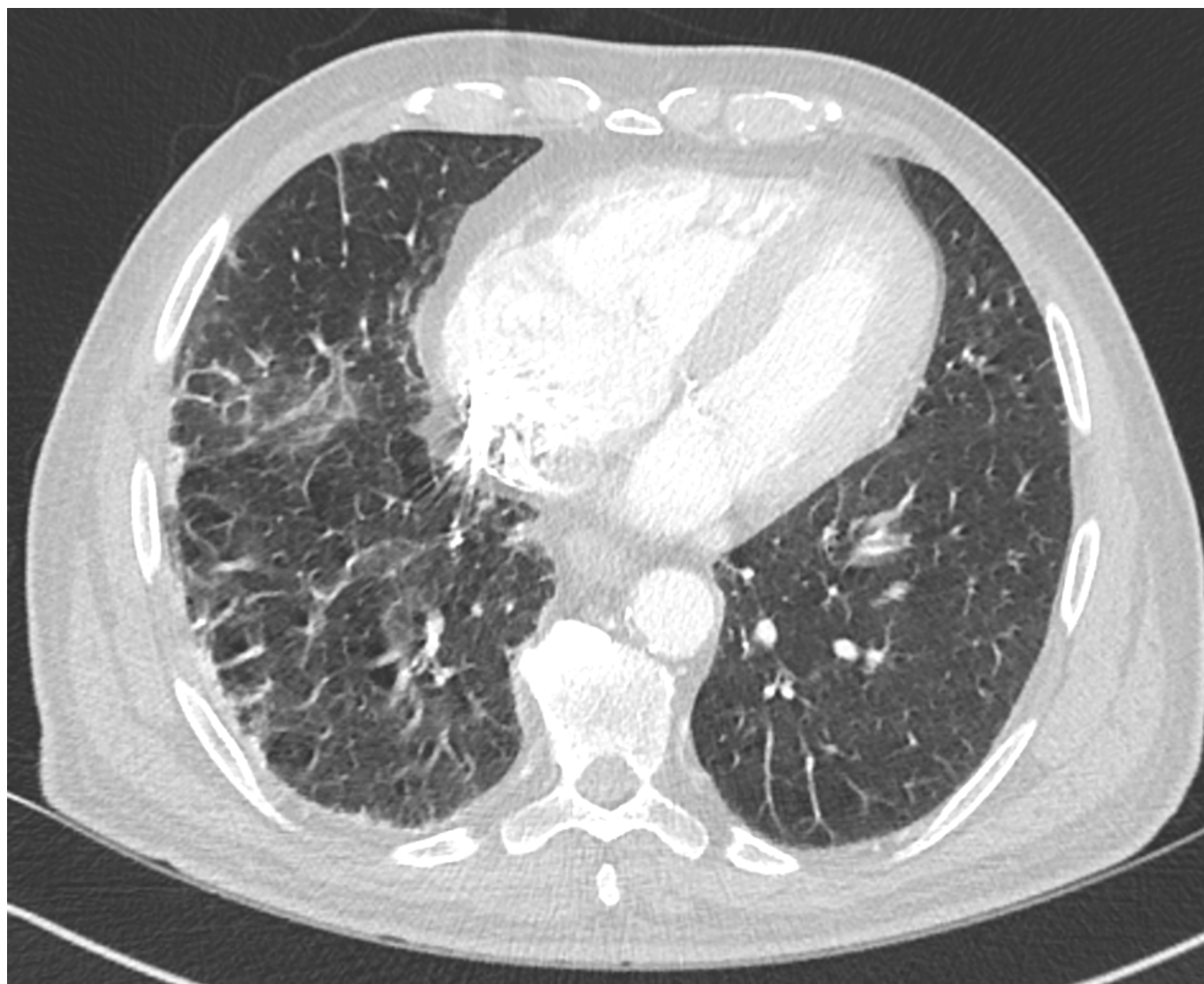


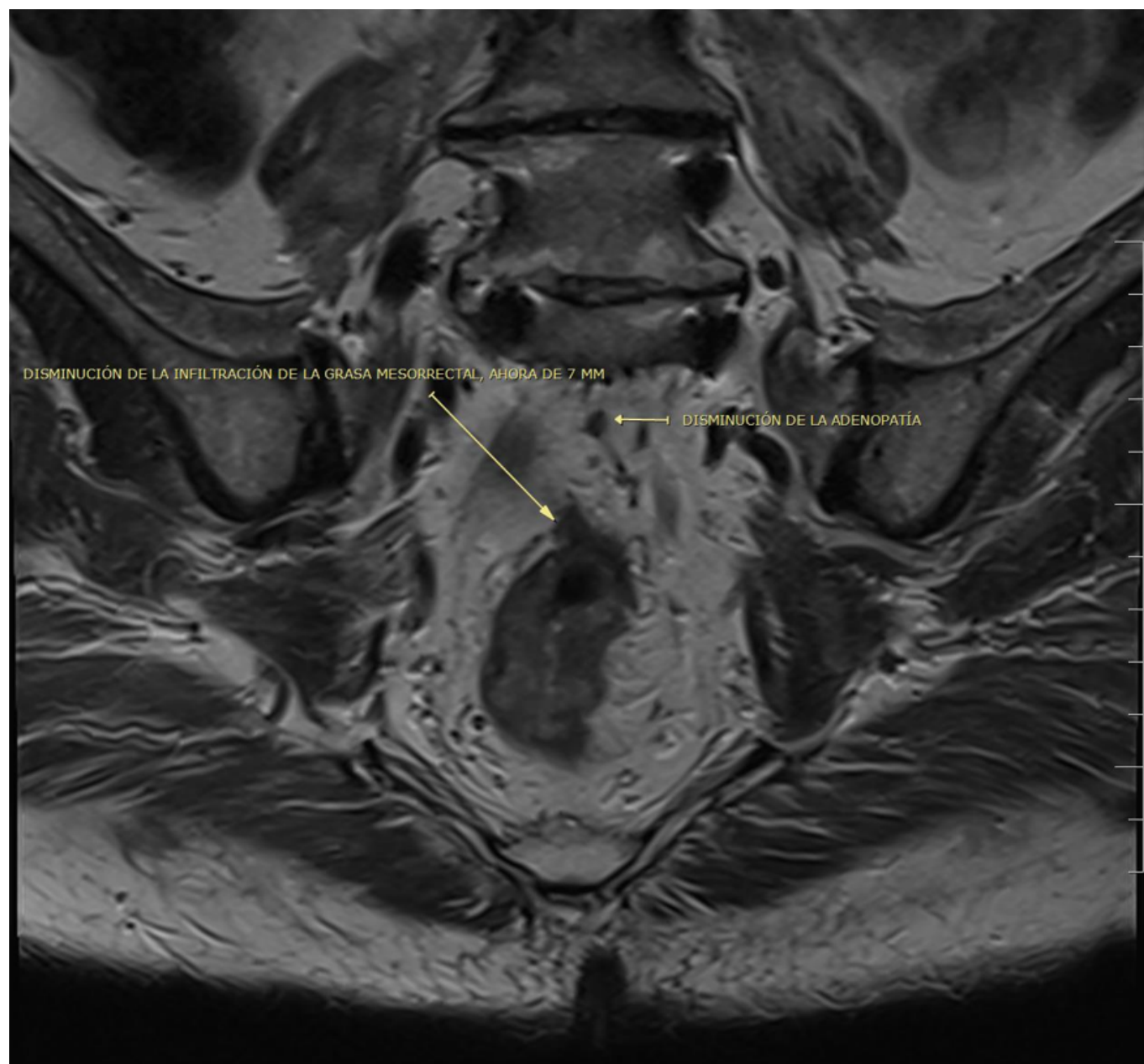


Tabla 1; Evolución de las alteraciones de los parámetros analíticos en el tiempo y en relación al tratamiento administado; MTP; metilprednisolona, Igs; Inmunoglobulinas, UCI; Unidad de cuidados intensivos, AST; aspartato amino transferasa, ALT; alanino aminotransferasa, TSH; tirotropina, Cks; creatin-kinasa, T u.s; troponina ultra sensible. N; Normal. X; Valor no determinado.

IMÁGENES







Referencias

- ¹ Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil B, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Elez E, Al-Batran SE, Boland PM, Crocenzi T, Atreya CE, Cui Y, Dai T, Marinello P, Diaz LA Jr, André T. 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. doi: 10.1200/JCO.19.02107. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31725351; PMCID: PMC7031958
- ² Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, Mendez G, Feliciano J, Motoyama S, Lièvre A, Uronis H, Elimova E, Grootcholten C, Geboes K, Zafar S, Snow S, Ko AH, Feeney K, Schenker M, Kocon P, Zhang J, Zhu L, Lei M, Singh P, Kondo K, Cleary JM, Moehler M; CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021 Apr 1;384(13):1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125. PMID: 33789008
- ³ Kostine M, Finckh A, Bingham CO, Visser K, Leipe J, Schulze-Koops H, Choy EH, Benesova K, Radstake TRDJ, Cope AP, Lambotte O, Gottenberg JE, Allenbach Y, Visser M, Rusthoven C, Thomsen L, Jamal S, Marabelle A, Larkin J, Haanen JBAG, Calabrese LH, Mariette X, Schaeferbeke T. EULAR points to consider for the diagnosis and management of rheumatic immune-related adverse events due to cancer immunotherapy with checkpoint inhibitors. *Ann Rheum Dis*. 2021 Jan;80(1):36-48. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217139. Epub 2020 Apr 23. PMID: 32327425; PMCID: PMC7788064
- ⁴ El Sissy C, Kirilovsky A, Zeitoun G, Marliot F, Haicheur N, Lagorce-Pagès C, Galon J, Pagès F. Therapeutic Implications of the Immunoscore in Patients with Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 13;13(6):1281. doi: 10.3390/cancers13061281. PMID: 33805758; PMCID: PMC8001764
- ⁵ Martin-Romano P, Ammari S, El-Dakdouki Y, Baldini C, Varga A, Vuagnat P, Angevin E, Bahleda R, Gazzah A, Champiat S, Michot JM, Postel-Vinay S, Marabelle A, Soria JC, Boige V, Malka D, Ducreux M, Massard C, Hollebecque A. Chemotherapy beyond immune checkpoint inhibitors in patients with metastatic colorectal cancer. *Eur J Cancer*. 2020 Sep;137:117-126. doi: 10.1016/j.ejca.2020.06.030. Epub 2020 Aug 2. PMID: 32755794
- ⁶ Snyder A, Makarov V, Merghoub T, Yuan J, Zaretsky JM, Desrichard A, Walsh LA, Postow MA, Wong P, Ho TS, Hollmann TJ, Bruggeman C, Kannan K, Li Y, Elipenahli C, Liu C, Harbison CT, Wang L, Ribas A, Wolchok JD, Chan TA. Genetic basis for clinical response to CTLA-4 blockade in melanoma. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2189-2199. doi: 10.1056/NEJMoa1406498. Epub 2014 Nov 19. Erratum in: *N Engl J Med*. 2018 Nov 29;379(22):2185. PMID: 25409260; PMCID: PMC4315319
- ⁷ Aldrich J, Pundole X, Tummala S, Palaskas N, Andersen CR, Shoukier M, Abdel-Wahab N, Deswal A, Suarez-Almazor ME. Inflammatory Myositis in Cancer Patients Receiving Immune Checkpoint Inhibitors. *Arthritis Rheumatol*. 2021 May;73(5):866-874. doi: 10.1002/art.41604. Epub 2021 Apr 1. PMID: 33258544
- ⁸ Guezour N, Soussi G, Brosseau S, Abbar B, Naltet C, Vauchier C, Poté N, Hachon L, Namour C, Khalil A, Trédaniel J, Zalcman G, Gounant V. Grade 3-4 Immune-Related Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors in Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients Are Correlated with Better Outcome: A Real-Life Observational Study. *Cancers (Basel)*. 2022 Aug 11;14(16):3878. doi: 10.3390/cancers14163878. PMID: 36010872; PMCID: PMC9405595

FEOCROMOCITOMA SUPRARRENAL DERECHO EN PACIENTE CON NEFRANURIA: LA IMPORTANCIA DE LA REVISIÓN DE UN CASO EN UN CENTRO DE REFERENCIA.

Pérez Velasco, Rocío (1); Macías Rodríguez, Paula (2); Torrado Martín, Carlos (1); Tallafigo Moreno, Fernando Leopoldo (1); Gallego Jiménez, Inmaculada (1)

(1) Hospital Universitario Virgen del Rocío, (2) Hospital Universitario Virgen del Rocío

Identificador: 8624

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: TNE

Palabras clave: Feocromocitoma, Von Hippel Lindau.

INTRODUCCIÓN

El feocromocitoma, tumor neuroendocrino de la médula adrenal secretor de catecolaminas (normetanefrina y metanefrinas), se asocia en un 40% de los casos a síndromes hereditarios como el síndrome de Von Hippel Lindau (VHL) siendo necesario estudio genético tras su diagnóstico.

CASO CLÍNICO

Varón de 34 años, sin antecedentes familiares, con historia pediátrica de niño sano y crecimiento cognitivo normal. En noviembre de 2016 se interviene por hemangioblastoma de fosa posterior derecha, con resección completa y sin secuelas. Se solicita estudio genético, resultando ser portador de mutación patogénica en el gen VHL [245G>C], y por tanto afecto de VHL. En septiembre de 2020 se realiza nefrectomía bilateral en dos tiempos por carcinoma renal de células claras bilateral (pT1bN0 derecho y pT2N0 izquierdo). Desde entonces en terapia renal sustitutiva (hemodiálisis) y en seguimiento por Nefrología.

En febrero de 2021 ingresa por cefalea y taquicardia con emergencia hipertensiva. En el mes previo refería cifras tensionales (TA) de 160-80 mmHg a pesar de losartan 40 mg y amlodipino 10 mg diarios. Se realiza TC de abdomen con contraste bifásico, objetivándose nódulo suprarrenal derecho de 8 mm sugestivo de feocromocitoma. Se amplió estudio con cromogranina A en sangre en 884 ng/ml, metanefrina 30 pg/ml, y normetanefrina 94 pg/ml, y gammagrafía y SPECT-TC de glándula suprarrenal simpaticoadrenal (MIBG 123), describiendo asimetría en la captación del radiotrazador en médula suprarrenal derecha, compatible con feocromocitoma.

Se presentó el caso en Comité Multidisciplinar (Oncología, Endocrinología y Cirugía), consensuándose realizar adrenalectomía derecha laparoscópica el 25/6/2021, con previo alfa y beta bloqueo para control de TA un mes antes. La anatomía patológica describió feocromocitoma de 0,6 cm con bordes de resección libres. Desde entonces se encuentra en revisiones, con metanefrinas normalizadas y buen control TA. No hay más familiares afectados.

DISCUSIÓN

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino de las células cromafines de la médula adrenal infrecuente (incidencia de 2-8 casos/millón de habitantes/año). Son secretores de epinefrina y norepinefrina (y sus metabolitos), causantes de hipertensión arterial y riesgo de muerte por evento cardiovascular. (1)

Un 20% de los diagnósticos de feocromocitoma ocurren en el seno de síndromes hereditarios, los más frecuentes MEN2A, MEN2B, la neurofibromatosis tipo I, y la enfermedad de VHL, siendo mandatorio solicitar estudio genético tras su diagnóstico. (1)

El feocromocitoma en pacientes con VHL, comparado con los casos esporádicos, suele ser menor de 2 cm, multifocal y bilateral, oligosintomático por menor producción de catecolaminas. Por su supervivencia libre de recidiva entre el año y los 40 años, se recomienda un seguimiento más prolongado que en los casos esporádicos. Si bien el diagnóstico requiere de medición de catecolaminas en orina, en nuestro paciente se realizó determinación sanguínea al estar en hemodiálisis. (2,3)

Entre el 10-15% de pacientes afectados de VHL se diagnostican de tumores neuroendocrinos intestinales, y el 35% de tumores pancreáticos, por lo que es recomendable seguimiento en consultas de Oncología. (3,5)

El tratamiento de elección en el estadio localizado, es la supradrenalectomía robótica laparoscópica, requiriendo alfa y beta bloqueo para control de la TA previamente. No se optó por preservar el córtex adrenal por el mayor riesgo de recaída al tratarse de VHL. (2,5)

CONCLUSIONES

El feocromocitoma es un tumor neuroendocrino de glándula suprarrenal infrecuente, en un 40% asociado a síndromes hereditarios como VHL, por lo que se recomienda estudio genético en esos pacientes y seguimiento en centros de referencia. El tratamiento en estadio localizado de elección es la adrenalectomía robótica, y dado el riesgo de recaídas tardías se recomienda un seguimiento prolongado. Los pacientes afectados de VHL tienen riesgo de otros tumores neuroendocrinos intestinales y pancreáticos, recomendándose seguimiento en Oncología.

Referencias

- ¹ Shah MH, et al. Neuroendocrine and Adrenal Tumors, Version 2.2021, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. J Natl Compr Canc Netw. 2021 Jul 28;19(7):839-868
- ² Li SR, Nicholson KJ, McCoy KL, Carty SE, Yip L. Clinical and Biochemical Features of Pheochromocytoma Characteristic of Von Hippel-Lindau Syndrome. World J Surg. 2020 Feb;44(2):570-577.
- ³ Nielsen SM, Rubinstein WS, Thull DL, Armstrong MJ, Feingold E, Stang MT, Gnarr JR, Carty SE. Genotype-phenotype correlations of pheochromocytoma in two large von Hippel-Lindau (VHL) type 2A kindreds with different missense mutations. Am J Med Genet A. 2011 Jan;155A(1):168-73
- ⁴ Gan L, Peng L, Li J, Meng C, Li K, Wu J, Zhang Z, Li Y. Comparison of the effectiveness and safety of robotic-assisted and laparoscopic in adrenalectomy: A systematic review and meta-analysis. Int J Surg. 2022 Sep;105:106853
- ⁵ Fassnacht M, et al. Adrenocortical carcinomas and malignant pheochromocytomas: ESMO-EURACAN Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2020 Nov;31(11):1476-1490

Respuesta completa en cáncer de páncreas con inestabilidad de microsatélites tratado con inmunoterapia: una infrecuente esperanza

Gutiérrez Méndez, Paula (1); García-Mochales Fortún, Carlos (1); Wolfe García, Pablo Miles (2); Caramelo Hernández, Belén (2)

(1) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, (2) Hospital Sierrallana

Identificador: 8625

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Páncreas

Palabras clave: Cancer de páncreas, inestabilidad de satélites, mismatch repair, pembrolizumab

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas (CP) sigue siendo actualmente una enfermedad devastadora. Constituye la 8ª neoplasia en incidencia en España y la 3ª en mortalidad. Sin apenas avances terapéuticos en los últimos años y con sólo un 20% de tumores resecables al diagnóstico, la supervivencia queda relegada a 10-20 meses en enfermedad avanzada(1,2). A pesar de ello, las nuevas terapias basadas en inmunoterapia en pacientes con inestabilidad de microsatélites supone un nicho de esperanza.

HISTORIA CLÍNICA

Presentamos un varón de 73 años con antecedente de adenocarcinoma gástrico tratado hace 10 años mediante cirugía y quimiorradioterapia adyuvante. Consulta en mayo-21 por dolor abdominal EVA 5 y al examen físico destaca una masa abdominal palpable de 5cm en epigastrio. Es diagnosticado mediante TC, ecoendoscopia y laparotomía exploradora de un adenocarcinoma indiferenciado de cuerpo pancreático localmente avanzado por infiltración vascular. Inicia tratamiento con gemcitabina/nab-paclitaxel, objetivándose tras 4 ciclos aumento progresivo del CA-19.9 (Gráf.1) y progresión local (Imag.1). Se solicita determinación inmunohistoquímica de proteínas reparadoras en el tumor con resultado de pérdida de expresión de MLH1/PMS2; estudio en línea germinal no informativo. Ante este hallazgo, en diciembre-21 inicia tratamiento con pembrolizumab 200mg c/3s (régimen de uso compasivo), observándose respuesta parcial (RP) en TC de marzo-22 y posterior respuesta completa (RC) clínica, bioquímica, radiológica (TC junio-22; Imag.2) y metabólica (PET agosto-22; Imag.3) que mantiene actualmente. Los efectos secundarios han sido rash, colitis y astenia, todos grado 1 y resueltos.

DISCUSIÓN

El CP es un tumor agresivo, con incidencia creciente, diagnosticado frecuentemente en etapas avanzadas y con opciones limitadas de tratamiento, siendo la cirugía el único tratamiento potencialmente curativo. El 80% de los nuevos diagnósticos son irresecables de entrada, por lo que el abordaje inicial es con quimioterapia(3,4).

En nuestro caso, con el fin de buscar alternativas terapéuticas diferentes a la quimioterapia tras progresión a una 1ª línea, se estudió si el tumor tenía déficit de proteínas reparadoras (MSI-H/dMMR), presente sólo en el 0.8-1.3% de los tumores pancreáticos(5). Esta condición produce fallos en la reparación de errores replicativos del ADN y se asocia a mayores niveles de linfocitos CD8+ y a mayor expresión de proteínas reguladoras inmunes, incluyendo PD-1 y su ligando, PD-L1(6).

Al presentar pérdida de expresión de MLH1 y PMS2, el paciente recibió pembrolizumab en 2ª línea en base a los resultados del ensayo fase II KEYNOTE-158, que estudió el uso de este anti-PD-1 en cáncer no colorrectal avanzado con MSI-H/dMMR previamente tratado, independientemente de su localización e histología(6,7). En dicho estudio, 22 de los 233 pacientes incluidos padecían CP, con una tasa de respuesta del 18.2% (SLP 2.1 meses; SG 4 meses; duración de respuesta 13.4 meses), de los cuales 3 alcanzaron RP y 1 RC(7). Los resultados actualizados con seguimiento hasta 2020 son prometedores en cuanto al mantenimiento de la respuesta (mediana de duración de respuesta no alcanzada, tasa SG >3 años 22.7%);(6) Estos resultados son concordantes con nuestro paciente, el cual mantiene RC tras 11 meses de tratamiento.

Además, el perfil de seguridad de pembrolizumab es bueno a largo plazo. Nuestro paciente presentó toxicidades descritas en ambas revisiones: astenia (10.7%, 9.1%), rash (5.2%, 7.1%) y colitis (3.9%, 2.3%)(6,7).

En conclusión, la singularidad de este caso radica en que es extremadamente infrecuente la detección de MSI-H/dMMR en CP y que es prácticamente anecdótico el alcanzar una RC con un anti-PD-1. Por ello, queremos destacar la importancia de la búsqueda de biomarcadores que ayuden a seleccionar pacientes candidatos a nuevas terapias con resultados tan prometedores como el que exponemos.

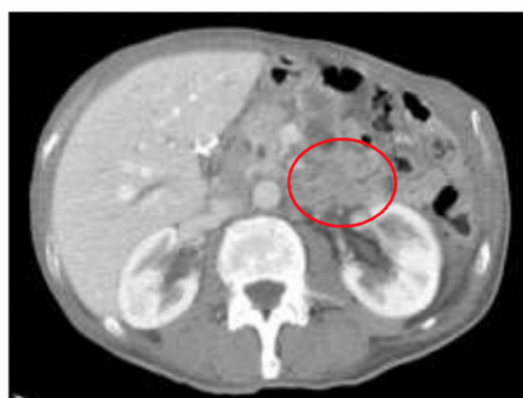


Junio-21: Masa en cuerpo de páncreas de 5,4 cm de diámetro.



Noviembre-21: Progresión local de la masa pancreática con un aumento del diámetro hasta 7 cm.

IMAGEN 1: Evolución de la masa pancreática tras 4 ciclos de gemcitabina/nab-paclitaxel.



Marzo-22: Respuesta parcial tras 4 ciclos de pembrolizumab.



Junio-22: Respuesta completa radiológica.

IMAGEN 2: Evolución de la masa pancreática durante el tratamiento con pembrolizumab.

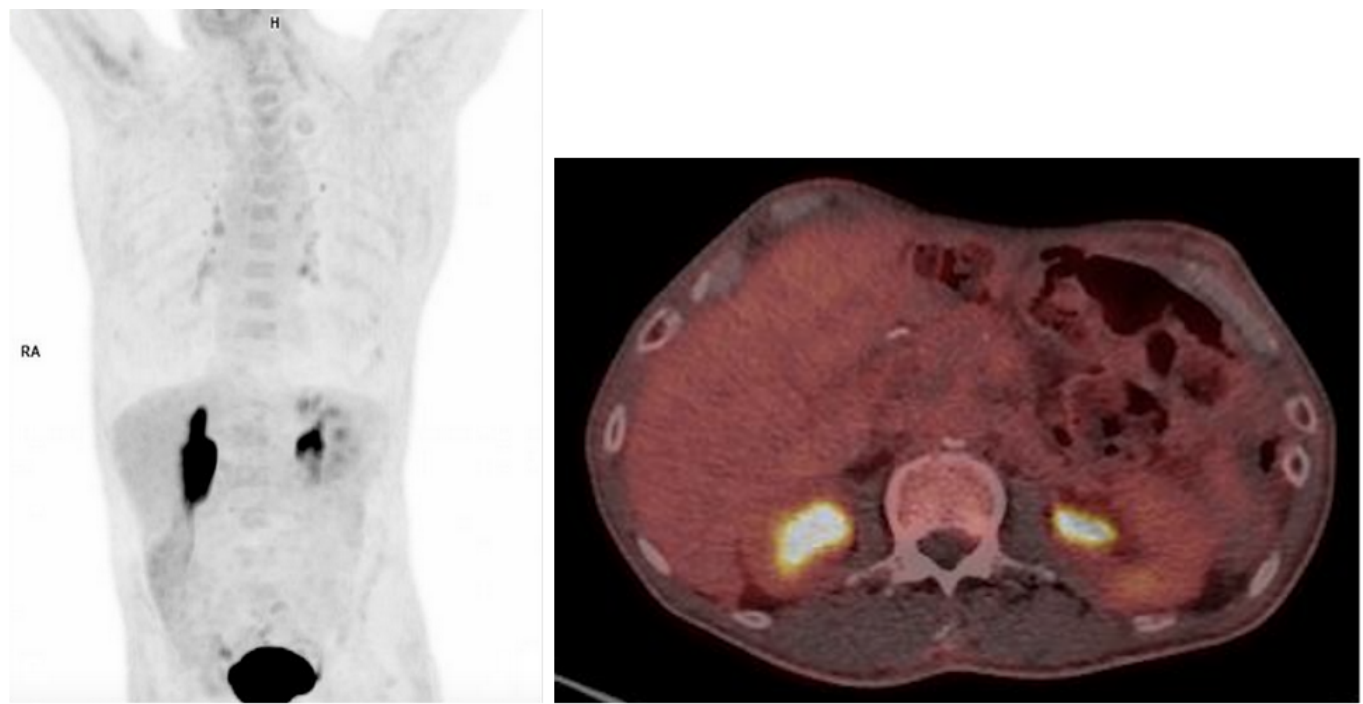
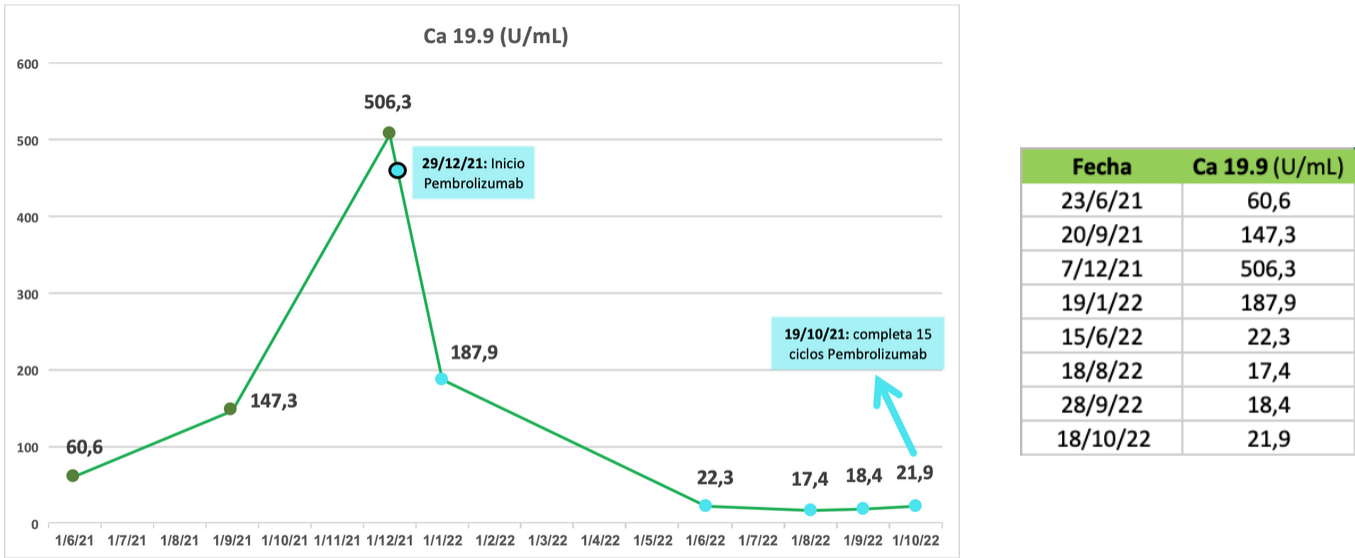


IMAGEN 3: Respuesta metabólica completa en PET-TC de agosto-2022.



GRÁFICA 1: Evolución de niveles del marcador tumoral Ca 19.9 (U/mL)

Referencias

¹ Las cifras del cáncer en España. SEOM, 2021

² Gómez-España MA, Montes AF, García-Carbonero R, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). Clin Transl Oncol. 2021;23(5):988-1000

³ Ducreux M, Cuhna AS, Caramella C, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [published correction appears in Ann Oncol. 2017 Jul 1;28(suppl_4):iv167-iv168]. Ann Oncol. 2015;26 Suppl 5:v56-v68

⁴ Gómez-España MA, Montes AF, García-Carbonero R, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). Clin Transl Oncol. 2021;23(5):988-1000

⁵ Eso Y, Shimizu T, Takeda H, Takai A, Marusawa H. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. J Gastroenterol. 2020;55(1):15-26

⁶ Maio M, Ascierto PA, Manzyuk L, et al. Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study. Ann Oncol. 2022;33(9):929-938

⁷ Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. J Clin Oncol. 2020;38(1):1-10

PERFORACIÓN DE SEPTO NASAL SECUNDARIA A RAMUCIRUMAB

Molina Terrón, Paula María (1); Moran Cuadrado, Elvira (2); Maroto-Martin, Carlos (3); Molina Terrón, Elena María (4);
Marcos García, Germán (2)

(1) Hospital Universitario Río Hortega, (2) Hospital Universitario Río Hortega, (3) Hospital Clínico Universitario Valladolid, (4)
Hospital Universitario Poniente

Identificador: 8626

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Gástrico

Palabras clave: Ramucirumab, Perforación nasal. Bevacizumab. Inhibidores de la angiogénesis. Adenocarcinoma gástrico.

Introducción:

El uso de inhibidores de la angiogénesis en el tratamiento contra el cáncer se está expandiendo, tras el reconocimiento del papel de ésta en el crecimiento tumoral. Estos fármacos han demostrado mejoras en los resultados de una gran variedad de tumores sólidos avanzados.

Con el uso cada vez mayor de agentes que se dirigen a la vía de señalización de VEGF en la terapia del cáncer, se reconoce cada vez más que están asociados con un amplio espectro de toxicidades que, en un pequeño número de casos, pueden ser graves.

Historia clínica:

Presentamos el caso de una mujer de 51 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes de interés, estudiada por Digestivo por epigastralgia y síndrome constitucional con pérdida ponderal de 8 kg en tres meses, diagnosticada en Septiembre de 2018 de adenocarcinoma gástrico localmente avanzado Her 2 negativo (cT3N1M0). Inició tratamiento con esquema Cisplatino Capecitabina 6 ciclos con posterior gastrectomía y linfadenectomía D2 (pT3N1, R0) Tratamiento complementario con Capecitabina por 3 ciclos.

En Marzo de 2021 presentó recaída pélvica iniciando nuevamente Cisplatino y Capecitabina por 6 ciclos con posterior mantenimiento con Capecitabina en monoterapia.

En Noviembre de 2021 progresión hepática por lo que comienza segunda línea con Paclitaxel y Ramucirumab.

Acude a revisión tras quinto ciclo refiriendo cuadro de rinorrea y epistaxis intermitente desde hace tres semanas, no refería antecedentes de cirugía nasal previa ni consumo drogas intranasales o traumatismo.

Exploración física: Karnofsky 80%. Se observan restos hemáticos secos en ambas fosas nasales evidenciando perforación de septo. Auscultación cardiopulmonar sin alteraciones. Abdomen blando, no doloroso. Miembros inferiores sin alteraciones.

Pruebas complementarias:

- **Rinoscopia:** Costras sanguinolentas secas que ocupan parte del suelo de ambas fosas que no impiden ver una perforación septal casi completa del cartílago cuadrangular de bordes cruentos. Resto de exploración anodina.



- **Exudado nasal:** Negativo.

- **Pruebas de autoinmunidad:** Negativas.

Diagnóstico final: Perforación septal trófica probablemente secundaria a tratamiento con Ramucirumab.

Tratamiento y evolución: Por parte de Otorrinolaringología se pautó tratamiento tópico con pomada antibiótica, sin embargo persistió incremento de la perforación septal por lo que precisó suspensión de tratamiento.

Breve discusión:

Ramucirumab es un anticuerpo monoclonal recombinante de la clase inmunoglobulina G1 (IgG1) que se une al VEGFR-2, bloqueando la activación del receptor. Su uso está indicado en el tratamiento del cáncer esofagogástrico localmente avanzado, colorrectal metastásico y hepatocarcinoma avanzado o no resecable.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en los pacientes tratados con Ramucirumab en monoterapia son edema periférico, hipertensión, diarrea, dolor abdominal, cefalea, proteinuria y trombocitopenia siendo las más frecuentes en combinación con quimioterapia astenia, neutropenia, diarrea, epistaxis y estomatitis.

Una complicación rara de la terapia sistémica de antiVEGFR es la perforación septal. No se han documentado casos en la literatura secundarios a tratamiento con Ramucirumab pero sí a tratamiento con Bevacizumab en monoterapia y en asociación con taxanos.

De hecho, el mecanismo de toxicidad de Bevacizumab no está claramente definido y probablemente sea multifactorial. La inhibición de VEGF con la reducción asociada de la angiogénesis es una posible causa. Además, la mucositis por Bevacizumab en sí o secundaria a la terapia concomitante con taxanos es un posible factor contribuyente. No obstante tanto las infecciones locales, la inmunosupresión, el consumo de drogas intranasales, enfermedades inflamatorias sistémicas y traumatismos son otras posibles etiologías.

El manejo de la perforación y mucositis inducida por anti VEGFR aún está en definición. El tratamiento conservador tópico es adecuado en la mayoría de los casos, ya que la gravedad de la enfermedad tiende a ser mínima, sin embargo, en algunos casos puede precisar la reparación quirúrgica con colgajo o con botón y la suspensión del tratamiento.

Referencias

¹ Geltzeiler M, Steele TO. Nasal septal perforation secondary to systemic bevacizumab. Am J Otolaryngol [Internet]. 2017;38(3):354-5

² Ramiscal JAB, Jatoi A. Nasal septal perforation from bevacizumab: a discussion of outcomes, management, and pharmacovigilance. Curr Oncol Rep 2012;14:307-10

³ Burkart CM, Grisel JJ, Hom DB. Spontaneous nasal septal perforation with antiangiogenic bevacizumab therapy. Laryngoscope 2008;118(September): 1539-41

⁴ Mailliez A, Baldini C, Van JT, et al. Nasal septum perforation: a side effect of bevacizumab chemotherapy in breast cancer patients. Br J Cancer 2010;103:772-5

⁵ Choueiri TK. Toxicity of molecularly targeted antiangiogenic agents: Non-cardiovascular effects. In: UpToDate, Atkins MB (Ed), UpToDate. (Accessed on November 3, 2022)

Carcinoma gástrico HER2+ con metástasis peritoneales y ováricas: el logro de una resección completa R0 con un tratamiento multidisciplinar de quimioterapia sistémica + trastuzumab y cirugía citorreductora + HIPEC.

Delcuratolo, Marco Donatello (1); Antolín, Victoria (2); Teran, Santiago (1); Quevedo, Maria Carla (1); Grávalos, Cristina (1)

(1) Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario 12 de Octubre, Madrid, (2) Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitario de Fuenlabrada, Fuenlabrada, Madrid

Identificador: 8638

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Gástrico

Palabras clave: Carcinoma gástrico, HER2+, metástasis peritoneales, cirugía citorreductora

INTRODUCCIÓN

Las metástasis peritoneales (PM) son la forma más frecuente de diseminación del cáncer gástrico (CG). El 20-30% de los pacientes las presentan al diagnóstico inicial y un 40-60% las desarrollarán de manera metacrónica tras gastrectomía curativa (1). Su pronóstico es adverso, con supervivencias medianas de 3-7 meses y supervivencia global (SG) a 5 años cercana al 0%. La probabilidad de respuesta a la quimioterapia sistémica es baja por que la barrera plasma-peritoneo dificulta su acción en la cavidad peritoneal.

Presentamos el caso de una paciente con PM y metástasis ováricas de un CG HER2+, que alcanzó respuesta parcial con FOLFOX/fluoropirimidina+trastuzumab, lo que permitió una cirugía citorreductora (CRS) con resección R0.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 55 años. Antecedentes personales: hipotiroidismo subclínico. Consultó en diciembre 2020 por vómitos y distensión abdominal. Exploración física: ECOG 2 y ascitis a tensión. CT (2-1-2021): derrame pleural bilateral, abundante ascitis, metástasis peritoneales y masas ováricas. Biopsias peritoneales de la laparoscopia exploradora (26-1-2021): adenocarcinoma de origen digestivo, con inmunohistoquímica sugerente de cáncer colorrectal, sin descartar cáncer gástrico. Perfil molecular: RAS/BRAF nativos, pMMR, sobreexpresión/amplificación de HER2. Colonoscopia normal. La gastroscopia fue incompleta por estómago de retención.

En febrero 2021 inició FOLFOX+trastuzumab con rápida mejoría sintomática tras el 2º ciclo. CT 13-5-2021: respuesta parcial. Tras 7 ciclos, se suspendió el oxaliplatino por neurotoxicidad y continuó con 5FU/LV+trastuzumab de mantenimiento que después, para mayor comodidad, se cambió a capecitabina+trastuzumab trisemanal. En los siguientes CTs, continuó la mejoría radiológica y desaparecieron el derrame pleural y la ascitis. Una nueva gastroscopia (24-02-2022) sólo detectó gastritis crónica confirmada con biopsia.

Tras presentación en Comité Multidisciplinar de nuestro hospital, se remitió a la paciente al Servicio de Cirugía de Carcinomatosis Peritoneal del HU Fuenlabrada. Previa laparoscopia, el 18-8-2022 se realizó CRS (omentectomía, extirpación de un nódulo subdiafragmático, anexectomía bilateral y apendicectomía profiláctica) + HIPEC con cisplatino. Peritoneal cancer index (PCI) 9 y cytoreduction score (CCS) 0. Se desestimó gastrectomía al no encontrarse el tumor primario. Histológicamente, existía respuesta patológica completa a nivel peritoneal y solo quedaba carcinoma gástrico residual en ovarios. Resección R0.

Se ha consensuado con la paciente administrar capecitabina + trastuzumab adyuvante durante 3 meses. El 3-11-2022 acude a consulta para nuevo ciclo, asintomática, sin toxicidad y sin recidiva en TAC postoperatorio (25-10-2022), que solo muestra cambios postquirúrgicos.

DISCUSIÓN

La CRS (para eliminar/reducir la enfermedad macroscópica) + HIPEC (para tratar la enfermedad microscópica residual) se utiliza cada vez más como estrategia terapéutica en PM de CG en pacientes seleccionados (3). Varios estudios han reportado un beneficio con CRS + HIPEC en supervivencia (SG a 5 años 6-31% y SGm 10-21 meses) frente a CRS sola, si bien algunas son series retrospectivas y las características de los pacientes varían de un estudio a otro (Tabla 1).

Un metanálisis reciente de 5 estudios concluye que, aunque los resultados deben analizarse con cautela por la heterogeneidad y las limitaciones de los estudios, el tratamiento con CRS + HIPEC parece aumentar la supervivencia de los pacientes con PM de CG, más que la CRS sola, disminuye el riesgo de recurrencia peritoneal y no se asocia con mas complicaciones (4). Sin embargo, el impacto de la CRS + HIPEC frente a CRS sigue siendo controvertido.

Actualmente están en marcha varios estudios fase II y III, que incorporan también quimioterapia sistémica (Tabla 2).

En nuestra opinión, el interés docente de este caso radica en su complejidad y originalidad, su posible aplicación en la práctica clínica, y el enfoque multidisciplinar realizado de forma coordinada por oncólogos médicos y cirujanos expertos en Carcinomatosis Peritoneal de dos hospitales distintos.

IMAGENÉS

TC diagnostico (2/01/2021)



TC primera reevaluación (13/05/2021)



TC segunda revaluación (3/09/2021)



TC revaluación post CRS+HIPEC (25/10/2022)



Tabla 1. Principales estudios de CRS + HIPEC en metástasis peritoneales de cáncer gástrico

Autor	n	Tipo de estudio	Tratamiento	Fármacos de HIPEC	Toxicidad/ Morbimortalidad	Supervivencia
Yonemura <i>Surgery</i> 1996	83	Prospectivo	CRS + HIPEC	MMC + CDDP + Etopósido	ND	SG 5 años 11%
Fujimoto <i>Cancer</i> 1997	48	Prospectivo no aleatorizado	CRS + HIPEC CRS	MMC	ND	SG 5 años 31% vs 0%
Glehen <i>Ann Surg Oncol</i> 2010	159	Retrospectivo	CRS + HIPEC	MMC ± CDDP; L-OHP ± CPT11 ± 5-FU	G 3-4 27.8% Mt 6.5%	SG 5 años 13% SGm 9.2 m
Yang <i>Ann Surg Oncol</i> 2011	34	Prospectivo aleatorizado	CRS + HIPEC CRS	MMC + CDDP	SAEs 14.7% vs 11.7% Mt 0%	SGm 11m vs 6.5m
Manzanedo <i>Ann Surg Oncol</i> 2019	88	Retrospectivo	CRS + HIPEC	MMC ± CDDP; CDDP + ADM; L-OHP	G III-IV D-C 31% Mt 3.4%	SG 3 años 31% SGm 21.2m
Bonnot <i>J Clin Oncol</i> 2019	180	Retrospectivo	CRS + HIPEC CRS	MMC ± CPT11; MMC + CDDP; CDDP ± ADM; L-OHP ± CPT11	G 3-5 53.7% y 55.3% Mt 7.4% y 10.1%	SG 5 años 20% y 6.4% SGm 18.8m y 12.1m
Rau <i>Gastric Cancer</i> 2020	235	Retrospectivo	CRS + HIPEC	CDDP ± ADM o MMC; L-OHP ± ADM o MMC; MMC + ADM	G III-IV D-C: 17% Mt 5.1%	SG 5 años 6% SGm 13m
Van der Kaaij <i>Br J Surg</i> , 2020	25	Fase I-II	QT sistémica + gastrectomía + CRS + HIPEC	L-OHP + Docetaxel	SAEs 68% Mt 8%	ND
Murphy <i>Ann Surg Oncol</i> 2020	27	Fase I	HIPEC	MMC + CDDP + Paclitaxel	Mt 0%	ND
Badgwell <i>Ann Surg Oncol</i> 2021	20	Fase II	QT sistémica + gastrectomía + CRS + HIPEC	MMC + CDDP	Complicaciones G 3-4 25%	SGm 16.1m
He Ji <i>Eur J Surg Oncol</i> 2021	125	Retrospectivo	CRS + HIPEC	CDDP + MMC; CDDP + Docetaxel; o Lobaplatino + Docetaxel	G 3-4 8% Mt 3.2%	SG 5 años 15.7% SGm 10.7m
Shi <i>BMC Cancer</i> 2021	30	Prospectivo	QT sistémica (SOX) + HIPEC	Paclitaxel	Mt 0%	SGm 15.1m
Kang <i>Ann Surg Oncol</i> , 2022	13	Fase I	QT sistémica (FOLFOX) + HIPEC	Paclitaxel	ND	SGm 16.6m
Vatandoust <i>Asia Pac J Clin Oncol</i> , 2022	15	Fase I	QT sistémica (XP) + HIPEC	Paclitaxel	G 4-5: 0%	SGm 11.5m

CRS: cirugía citorrreductora; HIPEC: quimioterapia hipertérmica intraperitoneal; MMC: mitomicina C; CDDP: Cisplatino; L-OHP: Oxaliplatino; 5-FU: 5-fluorouracilo; ADM: doxorubicina. QT: quimioterapia; SOX: Oxaliplatino + S-1; XP: Cisplatino + capecitabina; ND: no disponible; G: grado; SAE: Acontecimientos adversos graves. Mt: Mortalidad. SGm: supervivencia global mediana; D-C: Dindo-Clavien Classification, m: meses.

Tabla 2 . Estudios fase II y III en marcha que evalúan el HIPEC como tratamiento de las PM de cáncer gástrico

Nombre estudio (NCT), país	Fase	N	Tratamientos	Fármacos de HIPEC	Objetivo primario	Estado
NCT05541146 Brasil	II	30	QT sistémica + HIPEC	Paclitaxel	Tasa de respuesta completa peritoneal	Aún no está reclutando
STOPGAP, NCT04762953 Estados Unidos	II	35	QT sistémica (Paclitaxel + 5FU) + HIPEC	Paclitaxel	SLP a 1 año; seguridad	Reclutando
NCT04797923 Corea	II	43	QT sistémica (CAPOX) + HIPEC	Paclitaxel	Tasa de resección R0	Reclutando
PERISCOPE II, NCT03348150 Holanda	III	182	Gastrectomía + CRS + HIPEC vs QT sistémica	Oxaliplatino + docetaxel	SG	Reclutando
NCT04107077 Estados Unidos	II	21	HIPEC	CDDP + MMC	Expresión de PD-L1	Reclutando
NCT04034251 Estados Unidos	II	74	QT sistémica (Paclitaxel + Capecitabina) + HIPEC	Paclitaxel	SLP	Reclutando
CRS-IP, NCT04547725 Taiwan	II	48	QT sistémica (CAPOX o 5FU + Paclitaxel) + CRS + HIPEC	Paclitaxel	Tasa de control de enfermedad a 6 meses	Reclutando

CRS: cirugía citorrreductora; HIPEC: quimioterapia hipertérmica intraperitoneal; MMC: mitomicina C; CDDP: cisplatino; 5-FU: 5-fluorouracilo; QT: quimioterapia; ND: no disponible; G: grado; SG: supervivencia global; SLP: supervivencia libre de progresión.

Referencias

¹ Manzanedo I, Pereira F, Rihuete Caro C, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for Gastric Cancer with Peritoneal Carcinomatosis: Multicenter Study of Spanish Group of Peritoneal Oncologic Surgery (GECOP). Ann Surg Oncol 2019;26:2615-21

² Hong SH, Shin YR, Roh SY, et al. Treatment outcomes of systemic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer with no measurable disease: retrospective analysis from a single center. Gastric Cancer 2013; 16:290-300

³ Manzanedo I, Pereira F, Serrano A, & Pérez-Viejo E. Review of management and treatment of peritoneal metastases from gastric cancer origin. J Gastrointestinal Oncol 2021; 12(Suppl 1), S20-S29

⁴ Martins M, Santos-Sousa H, Arau F, et al. Impact of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis: a systematic review and meta-analysis. Ann Surg Oncol 2022; 29:7528-7537

CCRm BRAF mutado: Respuesta patológica completa en metástasis hepáticas y tumor primario.

Moratiel Pellitero, Alba (1); Zurera Berjaga, María (2); Martí Pi, María (2); García Fuertes, Sonia (2); Álvarez Alejandro, María (2)

(1) Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza), (2) Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Identificador: 8640

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: CCRm, BRAF mutado, V600E/D, respuesta patológica.

• Introducción:

La mutación BRAFV600E representa el 8-10% de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) y se reconoce como factor de mal pronóstico con una mediana de supervivencia global inferior a 20 meses. Esta mutación provoca una activación inapropiada de la vía MAPK conduciendo a una proliferación celular descontrolada, migración, angiogénesis y escape de la apoptosis (1).

Aunque estos pacientes rara vez presentan enfermedad limitada al hígado o pulmón, las guías clínicas internacionales recomiendan evaluar la viabilidad de la resección quirúrgica con intención curativa en la enfermedad oligometastásica dada su implicación en la supervivencia a largo plazo (2).

El grado de regresión tumoral de las metástasis hepáticas tras la quimioterapia neoadyuvante puede ayudar a predecir el riesgo de recurrencia tras la cirugía hepática (3).

Nuestro paciente presenta una respuesta excepcional al tratamiento neoadyuvante, a pesar de ser portador de dicha mutación, llegando a alcanzar respuesta completa patológica tanto de las metástasis hepáticas como del tumor primario.

• Descripción del caso:

Varón de 54 años sin antecedentes de interés. Ingresa en Febrero/22 en el Servicio de Digestivo por febrícula persistente y plenitud postprandial, donde se completa estudio.

Se realiza una Tomografía Computarizada (TC) que describe: hígado con múltiples lesiones hipodensas en ambos lóbulos, la mayor de 12cm en segmento IV. Tumoraación de 5.5cm en sigma con adenopatías locorregionales. Imagen 1. CEA 27.3. Así mismo, se realiza colonoscopia con toma de biopsias: lesión en sigma que ocupa media circunferencia. AP: áreas glandulares con patrón cribiforme atípico G2-G3 (Imagen 2). Adenocarcinoma colorrectal pobremente diferenciado. IHQ: expresión nuclear conservada de las proteínas reparadoras del DNA (MSS). BRAF mutado V600E/D.

Marzo/22: inicia tratamiento sistémico con Capecitabina-Oxaliplatino-Bevacizumab, 5 ciclos, obteniendo respuesta parcial por TC tanto del tumor primario como de las lesiones hepáticas (Imagen 3). El CEA se normaliza a partir del ciclo 3 (Gráfica 1).

Presentado el caso en Comité de Tumores, se plantea cirugía inversa, llevándose a cabo en Junio/22: mesohepatectomía (segmentos I, V, VIII, IVA y IVb) y resección completa del I. Respuesta completa patológica (RCp) (Imagen 4). Preciso reintervención por evisceración.

Agosto/22: a la espera de la cirugía del primario recibe un ciclo de Capecitabina-Oxaliplatino. Ingresó por suboclusión intestinal, resuelta con tratamiento conservador.

Septiembre/22: hemicolectomía izquierda mediante laparotomía media con importante seroma subcutáneo en zona de malla y gran quiste piógeno centroabdominal de 20cm con contenido fecaloideo y comunicación con teórica zona tumoral. En pieza quirúrgica se objetiva RCp con márgenes libres, Ryan 0 (Imagen 5). Ganglios linfáticos resecaados sin evidencia de neoplasia (0/6).

Noviembre/22: completa los 2 ciclos restantes con Capecitabina en monoterapia por neuropatía periférica residual grado 2. TC sin evidencia de enfermedad.

• Discusión:

Se ha propuesto recientemente un modelo de pronóstico integral para la recurrencia de las metástasis hepáticas del CCR tras la quimioterapia neoadyuvante. Se analizaron biomarcadores clínicos, de imagen y patológicos, para aplicar previo a la resección hepática. Se objetivó que la respuesta radiológica, la afectación ganglionar, la edad y el patrón de crecimiento histológico fueron factores de riesgo independientes para la supervivencia libre de enfermedad (4).

Existen casos en la literatura de pacientes con CCRm MSS y BRAF mutado, que han respondido a la terapia con inmunoterapia más antiangiogénico (5), pudiendo ser esta asociación un nuevo campo para investigar y quizá, mejorar el pronóstico de este subtipo de pacientes.

Un pequeño porcentaje de pacientes con CCRm con mutación BRAFV600E podría lograr mayor supervivencia a largo plazo, desmintiendo el contexto convencional, gracias a metastasectomías quirúrgicas y tratamiento sistémico óptimo, siendo imprescindible la selección de los pacientes según diferentes factores pronósticos.

• Gráfica e imágenes:

Gráfica 1. Evolución CEA (Febrero/22-Octubre/22)



Imagen 1. TC Febrero/22.
LOE hepática y sigma.



Imagen 3. TC Abril/22.
RP LOE hepática y sigma.



Imagen 2. Biopsia sigma. Áreas glandulares con patrón cribiforme atípico. Nidos sólidos con necrosis, mitosis y células muy atípicas.

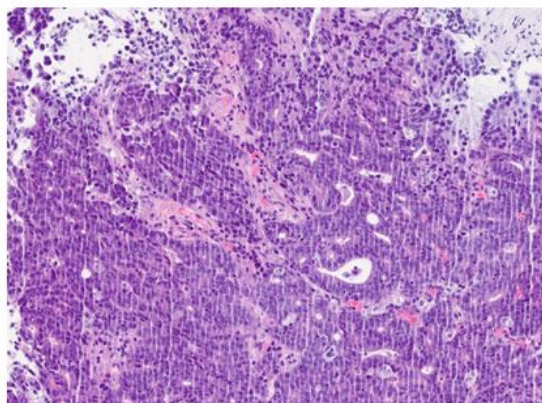


Imagen 4. Hepatectomía parcial con RCp. Necrosis sin lesión residual. Histiocitos y células gigantes como parte del proceso de respuesta.

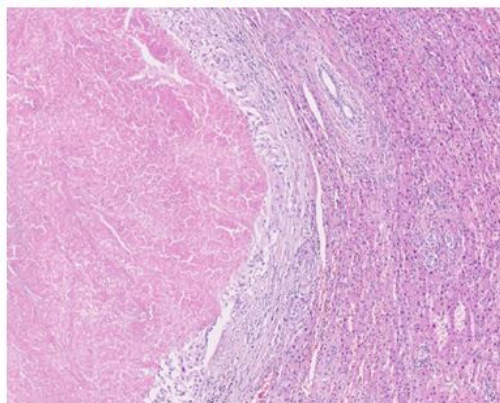
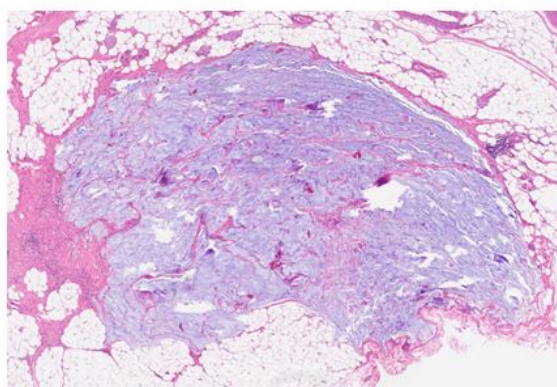


Imagen 5. Pieza tumor primario RCp. Cambios tras neoadyuvancia (fibrosis, vasos congestivos). Material mucinoso encapsulado y acúmulos necróticos en meso sin celularidad atípica.



Referencias

- ¹ Mauri G, Bonazzina E, Amatu A, Tosi F, Bencardino K, Gori V, et al. The Evolutionary Landscape of Treatment for BRAFV600E Mutant Metastatic Colorectal Cancer. Cancers (Basel) [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2022 Oct 12];13(1):1-15. Available from: [/pmc/articles/PMC7795863/](https://pmc/articles/PMC7795863/)
- ² Johnson B, Jin Z, Truty MJ, Smoot RL, Nagorney DM, Kendrick ML, et al. Impact of Metastasectomy in the Multimodality Approach for BRAF V600E Metastatic Colorectal Cancer: The Mayo Clinic Experience. Oncologist [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2022 Oct 12];23(1):128-34. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28904173/>
- ³ Cai Y, Lu X, Zhu X, Ju H, Sun W, Wu W. Histological tumor response assessment in colorectal liver metastases after neoadjuvant chemotherapy: impact of the variation in tumor regression grading and peritumoral lymphocytic infiltration. J Cancer [Internet]. 2019 [cited 2022 Oct 12];10(23):5852-61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31737121/>
- ⁴ Zhou Z, Han X, Sun D, Liang Z, Wu W, Ju H. A Comprehensive Prognostic Model for Colorectal Cancer Liver Metastasis Recurrence After Neoadjuvant Chemotherapy. Front Oncol [Internet]. 2022 Jun 16 [cited 2022 Oct 12];12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35785215/>
- ⁵ Fang C, Lin J, Zhang T, Luo J, Nie D, Li M, et al. Metastatic Colorectal Cancer Patient With Microsatellite Stability and BRAFV600E Mutation Showed a Complete Metabolic Response to PD-1 Blockade and Bevacizumab: A Case Report. Front Oncol [Internet]. 2021 Apr 27 [cited 2022 Oct 12];11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33987088/>

A LA BÚSQUEDA DEL BIOMARCADOR: RESPUESTA MANTENIDA CON PEMBROLIZUMAB EN ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS PD-L1 POSITIVO.

BALLESTÍN MARTÍNEZ, PABLO (1); GARCIA-PAREDES, BEATRIZ (1); FERNANDEZ-ACEÑERO, MARÍA JESÚS (1); MUÑOZ DEL BLANCO, MIGUEL (1); SASTRE VALERA, JAVIER (1)

(1) HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

Identificador: 8646

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Páncreas

Palabras clave: PÁNCREAS; PEMBROLIZUMAB; INMUNOTERAPIA; PD-L1; BIOMARCADORES.

Introducción:

El adenocarcinoma de páncreas metastásico es un tumor de mal pronóstico con escasa respuesta a los tratamientos oncológicos^{1,2}. Con excepción de las mutaciones de BRCA, no disponemos de marcadores predictivos de respuesta. La inmunoterapia no ha mostrado actividad relevante a excepción de tumores con inestabilidad de microsatélites³ o alta carga mutacional⁴. El papel del PD-L1 no ha sido definido en esta entidad.

Descripción del caso:

- Historia clínica:

Mujer de 48 años con antecedente de hábito tabáquico (índice paquete/año de 50), que en 2017 consultó por dolor abdominal en hipocondrio derecho de instauración progresiva y pérdida de catorce kilogramos de peso en seis meses.

- Exploración física:

Caquexia y dolor abdominal a la palpación en epigastrio e hipocondrio derecho, sin palpase masas ni hepatomegalia. No ascitis ni otros hallazgos.

- Pruebas complementarias.

- Tomografía axial computarizada abdomino-pélvica: Lesión hipodensa en tronco celíaco de 3,4 cm con aspecto de conglomerado adenopático, en contacto con el cuello pancreático ^[imagen 4, izquierda].
- Eco-endoscopia: se realizó PAAF de dicha lesión a nivel del cuello pancreático: compatible con adenocarcinoma ^[imagen 1].
- Marcadores Tumorales: CEA 51 ng/ml; CA 19.9: 0.8 U/ml.

- Diagnóstico final.

Adenocarcinoma pancreático localmente avanzado cT4N1M0.

- Tratamiento y evolución.

Inició quimioterapia según esquema FOLFIRINOX con respuesta parcial tras 3 meses. A los seis meses de tratamiento se describió un nódulo espiculado de 22 x 22 mm en lóbulo inferior derecho (LID) pulmonar (no se disponía de TAC torácica previa) y un nódulo suprarrenal derecho compatible con metástasis. Se confirma con PET-TAC: Nódulo pulmonar en LID SUVmax 8.9, nódulo suprarrenal derecho de 22mm SUVmax 8.7.

Sospechando una neoplasia primaria pulmonar se procedió a realizar una PAAF (bloque celular) pulmonar: Adenocarcinoma

CK7+, CA125+ y CEA, CA 19.9, MUC-2, MUC5AC, Villina, CK20 y TTF1 napsina negativos, compatible todo ello con probable origen pancreático.

Mutaciones de EGFR -, no delección de ROS-1 ni reordenamiento de ALK.

Se inició tratamiento de segunda línea con paclitaxel-albúmina y gemcitabina logrando respuesta parcial, con nueva progresión a los seis meses.

Ante la escasez de opciones terapéuticas se realizó BAG suprarrenal, para determinar expresión de PDL-1 (Anticuerpo Anti PD-L1. Clon 22c3 Dako) del 90% ^[imagen 2] y estado de proteínas reparadoras MLH-1, MSH-2, MSH-6 y PMS2 (todas ellas intactas) ^[imagen 3].

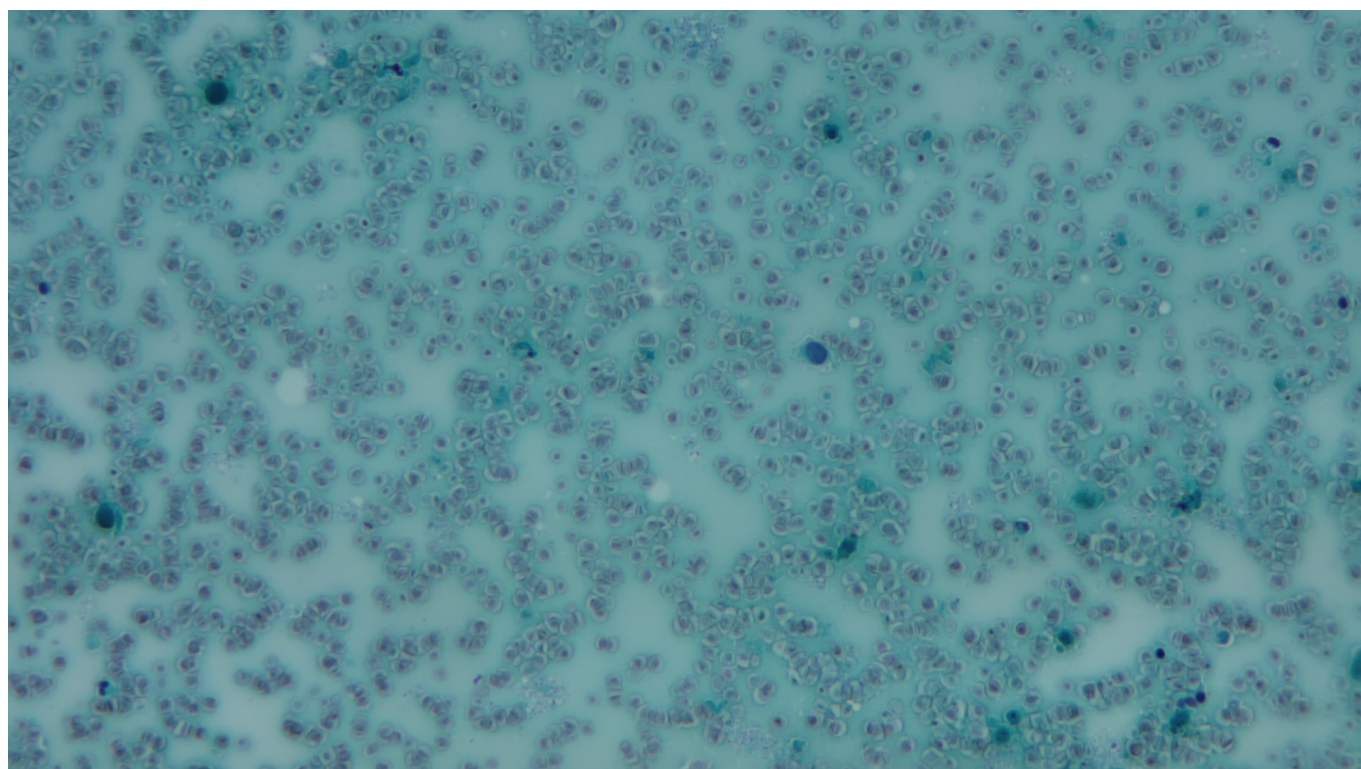
Dado lo atípico del curso clínico, en una paciente joven con PD-L1 elevado se solicitó pembrolizumab como uso compasivo, a dosis de 200 mg c/21d.

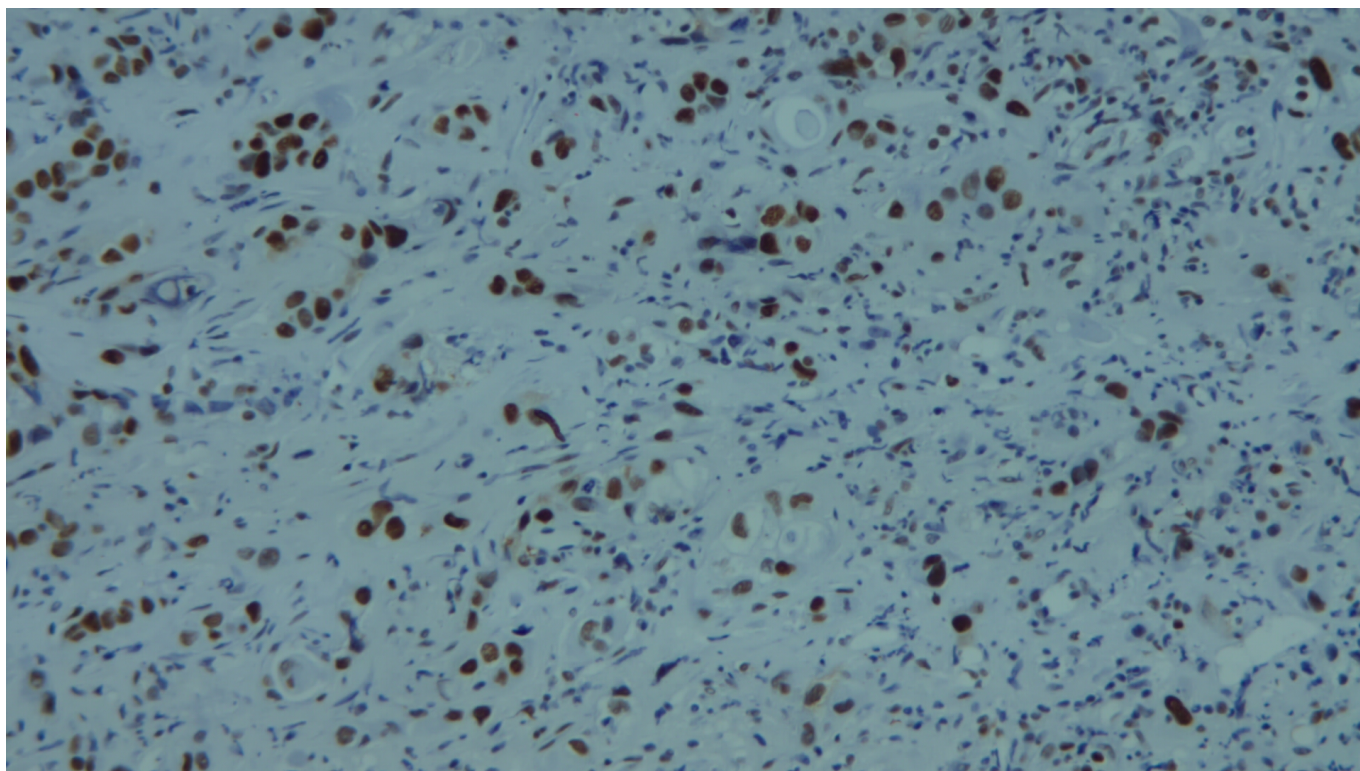
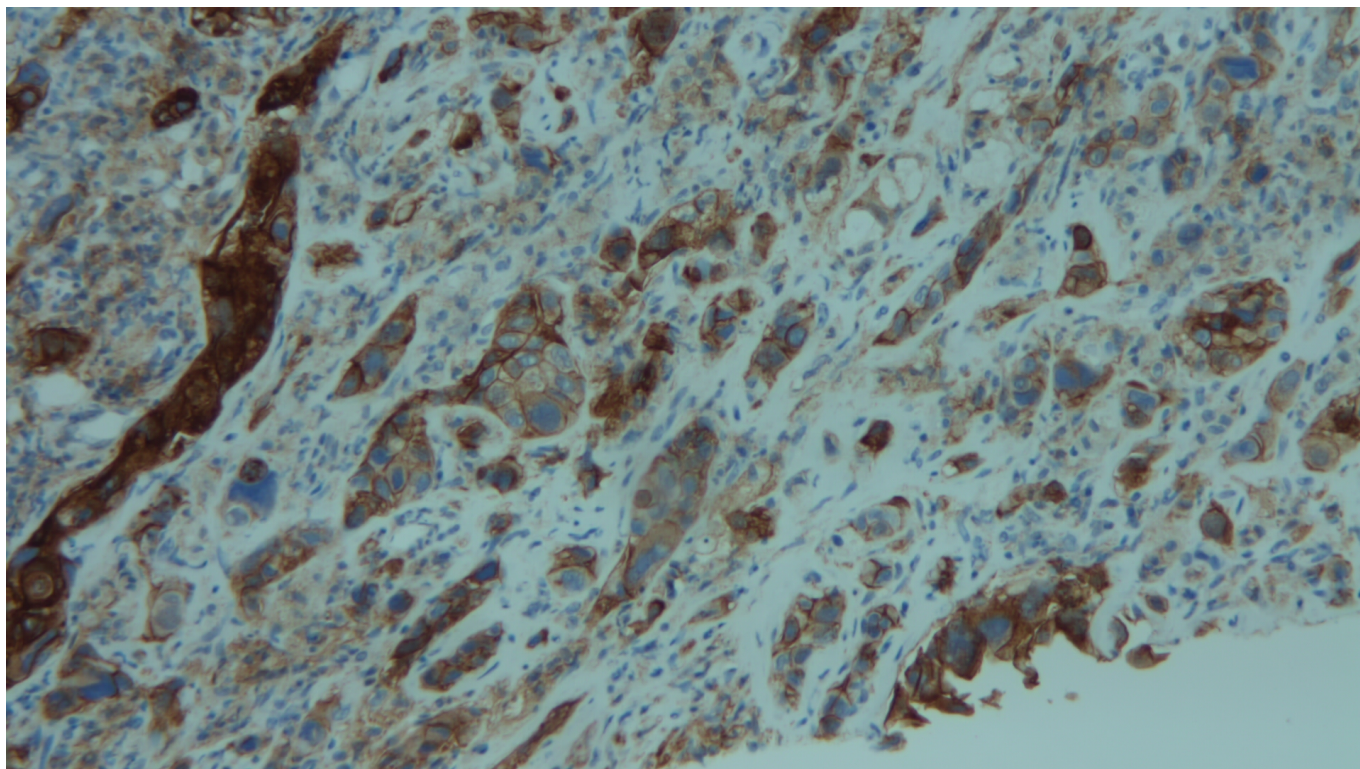
A los cuatro meses se objetivó respuesta parcial (5 a 3,2 cm) y metabólica casi completa de la lesión adrenal ^[imagen 6]. Las lesiones pulmonar y en tronco celiaco prácticamente habían desaparecido, sin captación de FDG ^[imágenes 5,4]. Esta respuesta inicial se mantiene en sucesivas reevaluaciones, logrando hasta el momento una supervivencia libre de progresión de 48 meses con buena calidad de vida y mejor tolerancia que a tratamientos previos. La respuesta también fue clínica, con disminución del dolor abdominal permitiendo el descenso de opiáceos hasta su suspensión.

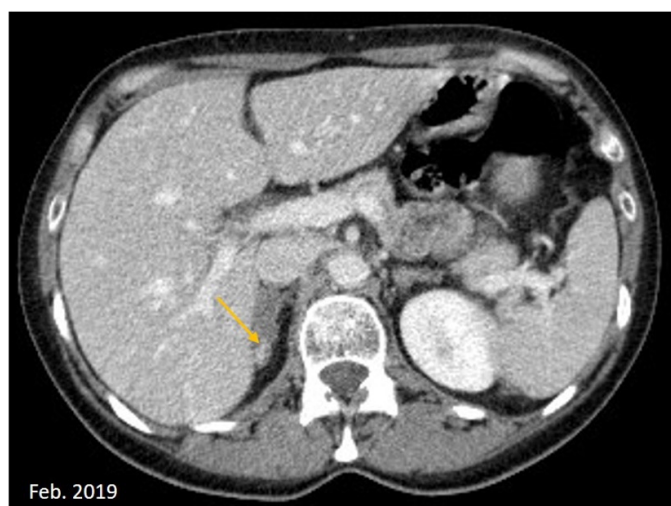
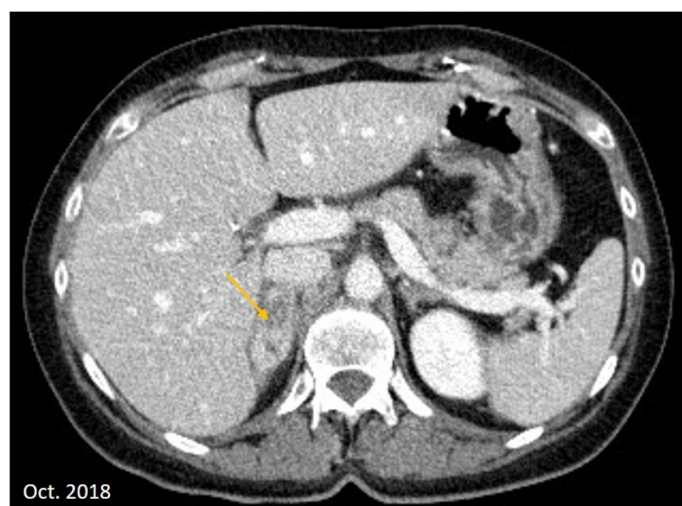
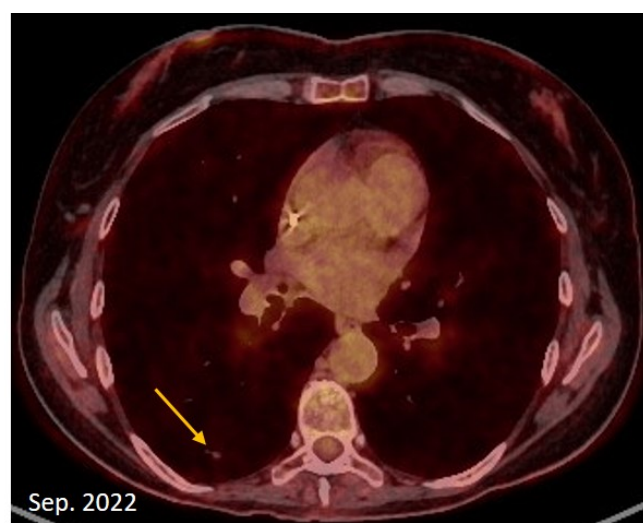
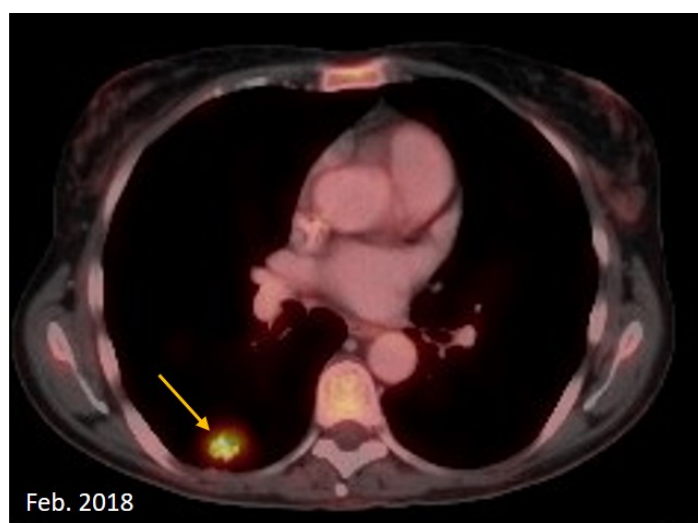
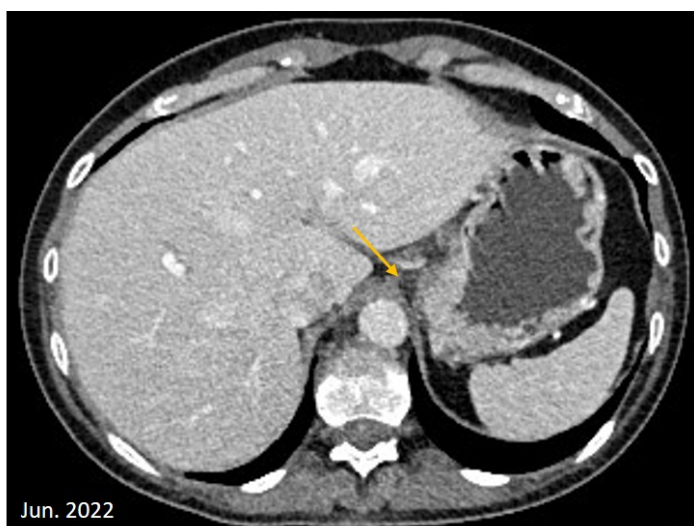
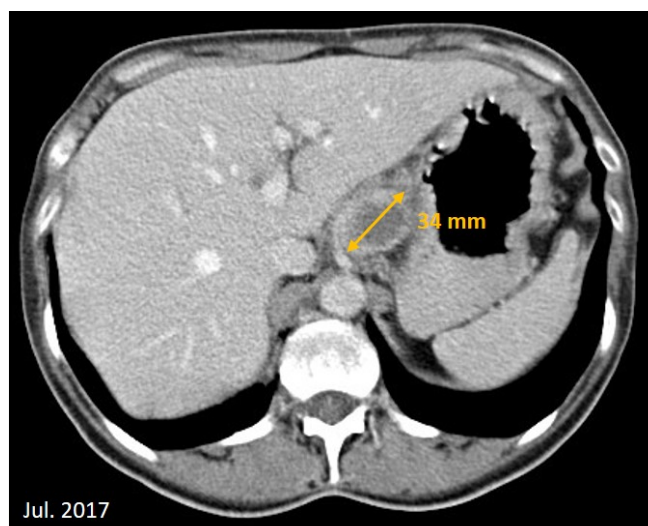
Como efecto adverso presentó a los 13 meses de tratamiento una neumonía intersticial que mejoró con antibioterapia y corticoides y permitió la reintroducción de pembrolizumab sin incidencias posteriores.

Breve discusión

Este caso ejemplifica la importancia de una búsqueda activa de biomarcadores de respuesta en pacientes con cáncer avanzado, especialmente en tumores de comportamiento atípico. Los estudios actuales de NGS son de gran importancia en este sentido aunque no están al alcance de forma asistencial en la mayoría de los centros y, en patologías como el cáncer de páncreas, la obtención de muestra puede ser dificultosa.







Referencias

- ¹ Conroy, Thierry et al. "FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer." *The New England journal of medicine* vol. 364,19 (2011): 1817-25. doi:10.1056/NEJMoa1011923
- ² Ducreux, M et al. "Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 26 Suppl 5 (2015): v56-68. doi:10.1093/annonc/mdv295.
- ³ Maio, M et al. "Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 33,9 (2022): 929-938. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.519.
- ⁴ Marabelle, Aurélien et al. "Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study." *The Lancet. Oncology* vol. 21,10 (2020): 1353-1365. doi:10.1016/S1470-2045(20)30445-9.

Historia natural atípica de un paciente con carcinoma colorrectal

López López, Laura (1); Garrido Onecha, María Luisa (1); Távara Silva, Blanca (1); Pérez Núñez, Saúl (1); Castañón López, Carmen (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de León

Identificador: 8647

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: carcinoma colorrectal metástasis cerebrales masa pulmonar

INTRODUCCIÓN:

El carcinoma colorrectal (CCR) supone la segunda causa de fallecimiento por cáncer en España. Entre el 20-25% presentan enfermedad metastásica al diagnóstico y el 50% la desarrollarán a lo largo de los años, siendo lo más frecuente la afectación hepática y/o pulmonar. En nuestro caso se trata de un varón de 62 años con CCR metastásico con una historia natural atípica.

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Varón de 62 años, fumador, diagnosticado en septiembre de 2022 de un adenocarcinoma de sigma con componente mucinoso pT4, pN0, pM1C (nódulos periureterales y región ilíaca derecha), con invasión venosa y perineural. Debuta con clínica obstructiva, colocándose una prótesis colónica el 02/09/2022. En el estudio de extensión (TAC tóraco-abdomino-pélvico) se objetiva ureterohidronefrosis derecha por infiltración del uréter homolateral, adenopatías locorregionales y retroperitoneales patológicas, metástasis suprarrenal derecha y masas pulmonares que plantean diagnóstico diferencial entre metástasis o neoplasia broncogénica primaria.

El 24/09 acude a Urgencias por clínica neurológica de reciente aparición con afasia motora.

Exploración física: pupilas isocóricas y normorreactivas, pares craneales normales, fuerza y sensibilidad conservada en las cuatro extremidades, afasia motora. No signos meníngeos.

Pruebas complementarias: TAC craneal sin contraste: lesiones ocupantes de espacio sugestivas de metástasis como primera posibilidad, con ligera desviación de la línea media y efecto compresivo sobre el ventrículo lateral y los surcos. Resonancia magnética craneal: Confirmación de dos procesos expansivos en hemisferio izquierdo en lóbulos frontal y temporal.

Diagnóstico diferencial: Durante el ingreso se procede a completar la estadificación de la enfermedad, por lo que se realiza una broncoscopia para descartar un segundo tumor primario sincrónico a nivel pulmonar. Se toman biopsias cuyos hallazgos son compatibles con adenocarcinoma de origen colorrectal (citoqueratina 7: negativo, citoqueratina 20: positivo, factor de transcripción tiroidea 1: negativo).

Se envían muestras para estudio de NGS (next generation sequencing) para plantear un tratamiento dirigido. En la muestra analizada se detecta una variante en el gen KRAS (PG12C) y en el gen PIK3CA (PE545K)

Juicio diagnóstico: Adenocarcinoma de sigma estadio IV (metástasis pulmonares, ganglionares, cerebrales y suprarrenales de debut), KRAS mutado.

Tratamiento y evolución: Durante el ingreso se inició tratamiento con corticoterapia a dosis elevadas, con mejoría importante de la clínica neurológica y desaparición de la afasia. Se realiza también tratamiento con radioterapia holocraneal de manera ambulatoria. Actualmente está pendiente de iniciar quimioterapia sistémica.

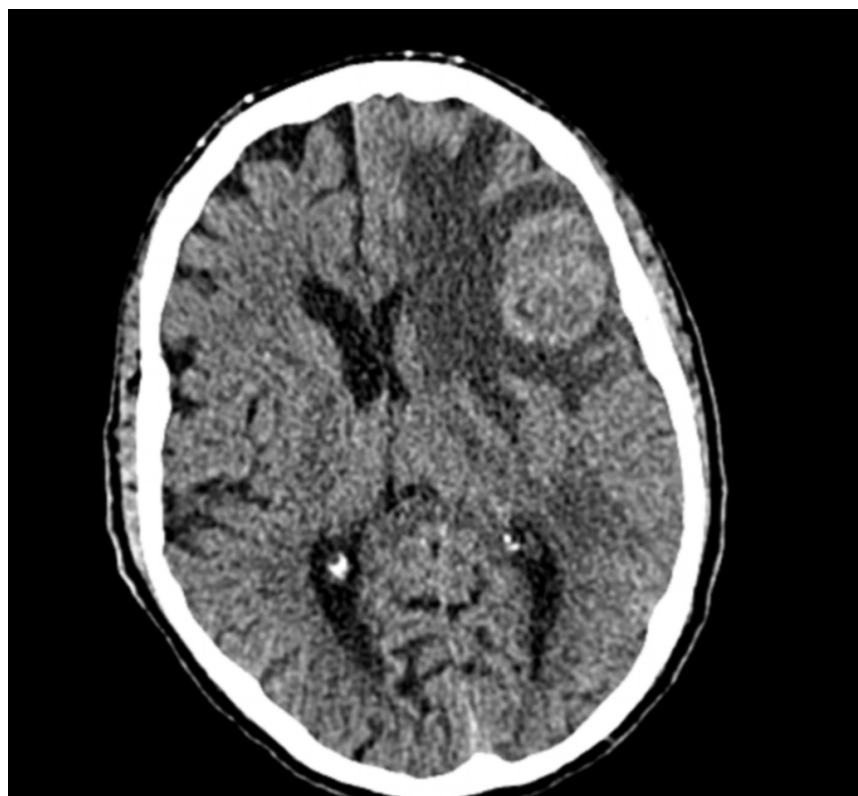
DISCUSIÓN:

En el CCR con metástasis sincrónicas es muy poco frecuente la afectación cerebral (inferior al 1%). Se suele producir en

pacientes con mutación de RAS y a lo largo de la evolución de la enfermedad (sobretudo si presentan metástasis ganglionares y/o pulmonares); empobreciendo el pronóstico con una mediana de supervivencia global inferior a 6 meses.

El debut con una masa pulmonar es también poco frecuente (1-2%) y debe plantearse el diagnóstico diferencial con una neoplasia broncogénica primaria. Por este motivo, dada la historia natural atípica de nuestro paciente (masa pulmonar con metástasis cerebrales) y los antecedentes personales (fumador importante) consideramos necesario realizar una fibrobroncoscopia para filiar el origen. El uso de técnicas moleculares como la NGS también nos pueden ayudar para el diagnóstico diferencial y la búsqueda de terapias dirigidas en este perfil de pacientes.

Como conclusión, destacar la importancia de un correcto diagnóstico, teniendo en cuenta la existencia de presentaciones menos típicas, ya que es fundamental para poder realizar un abordaje y tratamiento integral en estos pacientes.





Referencias

- 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)
- ² Michl M, Thurmaier J, Schubert-Fritschle G, Wiedemann M, Laubender RP, Nüssler NC, Ruppert R, Kleeff J, Schepp W, Reuter C, Löhe F, Karthaus M, Neumann J, Kirchner T, Engel J, Heinemann V. Brain Metastasis in Colorectal Cancer Patients: Survival and Analysis of Prognostic Factors. Clin Colorectal Cancer. 2015 Dec;14(4):281-90
- ³ Halamkova J, Kazda T, Pehalova L, Gonec R, Kozakova S, Bohovicova L, Krakorova DA, Slaby O, Demlova R, Svoboda M, Kiss I. Second primary malignancies in colorectal cancer patients. Sci Rep. 2021 Feb 2;11(1):2759

Nuevo paradigma en el tratamiento de la neoplasia de esófago irresecable o metastásica. El papel de la inmunoterapia.

Diez de los Ríos Riobó, Margarita (1); Gómez Palmero, Cristina (2); Berzal Hernández, Beatriz (2); Mazariegos Rubi, Manuel (2); Rupérez Blanco, Ana Belén (3)

(1) Hospital universitario de Toledo, (2) Hospital Universitario de Toledo, (3) Hospital Universitario de Toledo

Identificador: 8651

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Esófago

Palabras clave: Neoplasia de esófago, carcinoma epidermoide de esófago, inmunoterapia

El cáncer de esófago es el séptimo tumor más frecuente a nivel mundial. La prevalencia es baja debido a su elevada mortalidad. El escenario de la enfermedad irresecable o metastásica ha sido hasta el momento muy pobre. La aparición de la inmunoterapia y el desarrollo de nuevos ensayos clínicos con resultados prometedores han supuesto un cambio en el algoritmo terapéutico y pronóstico.

Presentamos un varón de 67 años fumador activo (30 paquetes año) y EPOC moderado usuario de oxigenoterapia domiciliar durante 16 horas diarias. Anticoagulado por trombosis venosa profunda en octubre/2020.

Presentó en 2014 un carcinoma epidermoide de base lengua y epiglotis que fue intervenido. En abril de 2017 recidiva a nivel de epiglotis y base de lengua irresecable; recibió tratamiento con cisplatino y radioterapia (RT) concomitante con intención radical con respuesta completa. En noviembre de 2020 presenta recaída metabólica detectada con tomografía por emisión de positrones (PET) en hilio pulmonar derecho, comprobándose histológicamente, sobre el que se decide tratamiento RT con intención radical.

En el control con PET en mayo de 2021 se comprueba respuesta metabólica completa con cambios postRT en hilio pulmonar y, de nueva aparición, un aumento de actividad metabólica de esófago a nivel retrocarinal (SUV (Standardized Uptake Value) máximo de 4.9) iniciándose estudio ante sospecha de un nuevo tumor primario (fig1). El paciente se mantiene con buen estado general y asintomático; Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 1. Pruebas complementarias:

- Analítica normal. Antígeno carcinoembrionario: 7,8 ng/mL.
- Gastroscopia: neoformación sobrelevada de 3-4 cm que ocupa el 40% de la circunferencia, a 32 cm de la arcada dentaria (fig2) que se biopsia.
- Anatomía patológica: Carcinoma epidermoide (carcinoma de células escamosas), bien diferenciado, PDL-1 no valorable por muestra insuficiente.

Se desestima tratamiento quirúrgico o radioterápico por comorbilidades, alto riesgo quirúrgico y tratamientos RT previos.

Inicia tratamiento quimioterápico (QT) en agosto/2021 según esquema carboplatino-paclitaxel semanal con progresión en PET-TAC por lo que se propone Nivolumab para 2ª línea de tratamiento, con buena respuesta y tolerancia, desde octubre 2021 hasta la actualidad (intervalo libre de progresión de al menos 12 meses), manteniendo excelente calidad de vida y respuesta metabólica completa en controles posteriores (fig 3).

Los pacientes con cáncer de esófago irresecable o metastásico independientemente de su histología cuyo tratamiento no es con intención radical tienen una escasa supervivencia global. Existe poca evidencia sobre el beneficio del tratamiento quimioterápico en este escenario.

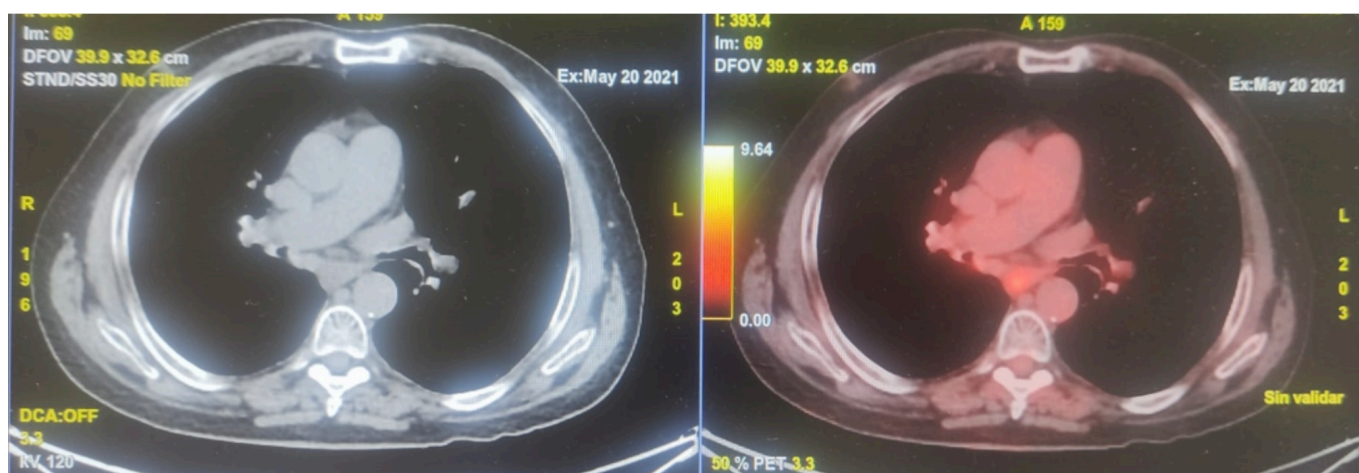
En segunda línea hasta el momento como única opción se encontraba la QT basada en taxanos o irinotecan, como se demuestra en un metanálisis de 410 pacientes con adenocarcinoma gástrico/de la unión o esofágico (33 de ellos) en el que se objetiva que el irinotecan o el docetaxel son superiores al mejor tratamiento de soporte tras progresión a primera línea con platino y fluoropirimidinas. Continúa siendo una opción en los pacientes con buen ECOG (1).

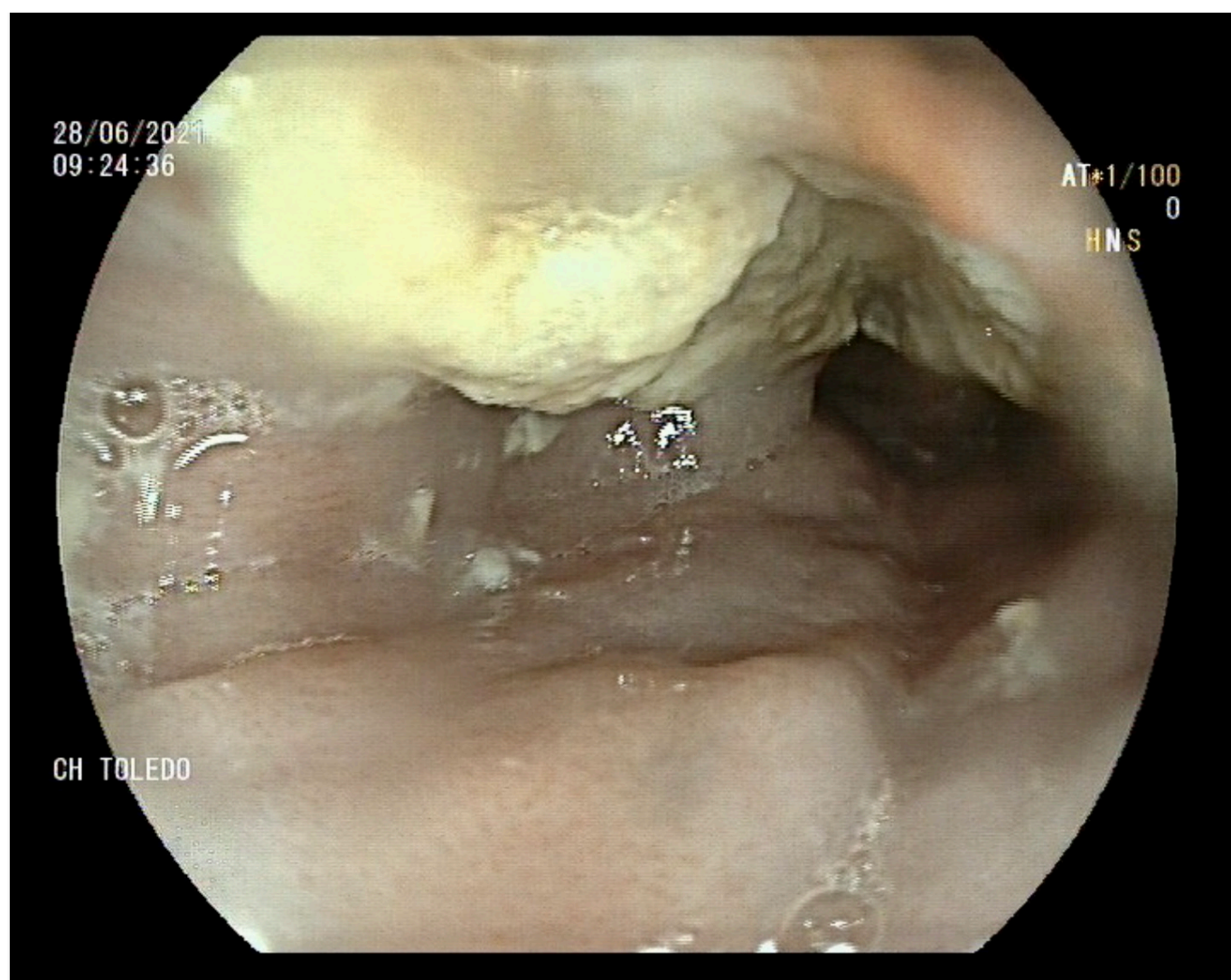
En cuanto al tratamiento con inmunoterapia, el uso del nivolumab en carcinoma escamoso ha demostrado beneficio en

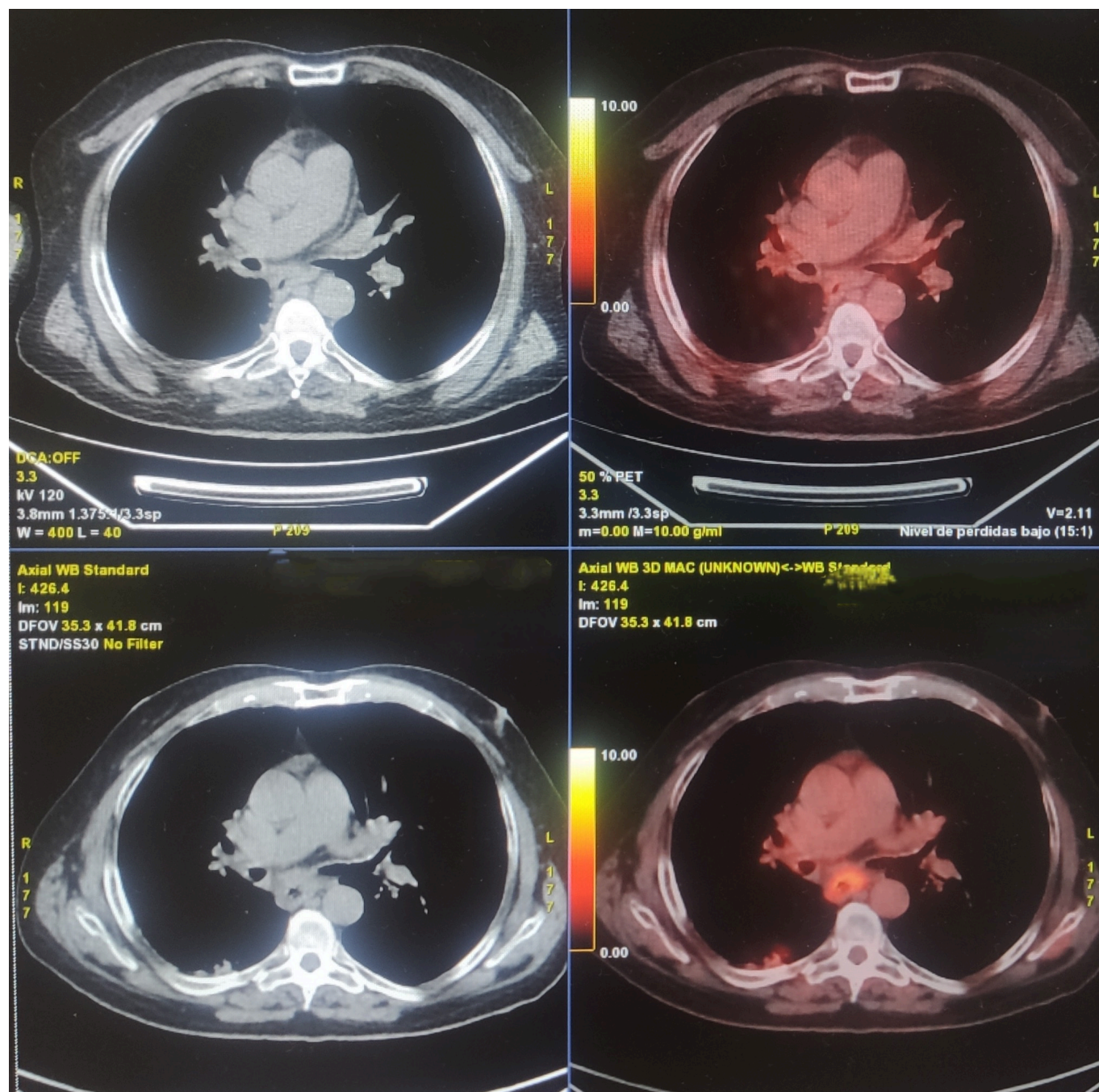
segunda línea según los resultados del estudio ATTRACTION-3 (2), independientemente de la expresión de PDL1, donde pacientes con carcinoma escamoso tratados previamente con platino y fluoropirimidinas se aleatorizaron a recibir nivolumab o QT basada el taxanos, con aumento de la supervivencia global a favor de la rama experimental. Se han evidenciado similares resultados con tislelizumab en otro fase III (Rationale 302) (3)

En el caso del pembrolizumab, aún no aprobado por la Agencia Europea del Medicamento, se demuestra beneficio en el subgrupo de pacientes PDL-1 positivos (CPS>10), según el estudio KEYNOTE-181 (4).

Asimismo, es fundamental tener en cuenta el ECOG, estado nutricional, comorbilidades y la extensión tumoral y priorizar el tratamiento de soporte.







Referencias

- ¹ Thallinger CMR, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: A critical evaluation of systemic second-line therapy. J Clin Oncol. 2011;29:4709-14.
- ² Kato K, Cho BC, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2019;20(11):1506-1517.
- ³ Shen L, Kato K, Kim SB, et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-302): a randomized phase III study. J Clin Oncol. 2022:jco2101926.
- ⁴ 5. Kojima T, Shah MA, Muro K, et al. Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. J Clin Oncol. 2020;38(35):4138-4148.

SÍNDROME CARCINOIDE EN TUMOR NEUROENDOCRINO PANCREÁTICO: CUANDO EL TUMOR CAMBIA SU COMPORTAMIENTO TRAS TKI

Valle Carcel, Oscar (1); Mañas Mora, Elisa (1); Marchal Cabrera, Juan (1); Morcillo Calero, Eva Isabel (1); Durán, Gema (1)

(1) Hospital Clínico San Cecilio

Identificador: 8659

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: TNE

Palabras clave: TNE, cardiotoxicidad, lutecio, hipoglucemias, síndrome carcinoide

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son poco frecuentes (2,5-5 nuevos casos/100.000/año). Constituyen un grupo heterogéneo de tumores que comparten origen en las células neuroendocrinas. Pueden originarse en cualquier órgano, aunque la mayoría son gastrointestinales o pancreáticos (65%). En situaciones avanzadas hay escasas opciones terapéuticas con eficacia significativa, constituyendo la mayor parte de las veces un verdadero reto terapéutico a nivel oncológico. Este tipo de tumores puede cambiar su comportamiento tras algunas terapias y producir síntomas que previamente no presentaban, condicionando líneas posteriores de tratamiento e incluso la vida del paciente.

Presentamos el caso de una mujer de 54 años sin antecedentes de interés, que presenta en 2019 dolor abdominal y cuadro constitucional a estudio. Es diagnosticada de tumor neuroendocrino pancreático E-IV grado 2, con bajo índice mitótico y un KI-67 del 15%. Debuta con una gran carga tumoral metastásica, más de 15 lesiones hepáticas bilobares que se evidencian en el PET-TC así como múltiples focos en esqueleto axial, páncreas y peritoneo.

Proponemos primera línea de tratamiento con lanreótida, con buena tolerancia, pero que progresa a los dos meses. En ese momento el estudio Radiant-4 valora añadir everolimus al tratamiento inicial, con lo que nuestra paciente mantiene estabilidad tumoral 12 meses hasta progresión hepática y ósea en mayo de 2021.

Se inicia una 2ª línea con inhibidores de la tirosin kinasa: sunitinib. Tras dos meses, en ecocardiografía de control se muestra alteración brusca de la FEVI hasta el 30% (previa del 55%). Planteamos el caso en comité cardiooncológico donde se decide continuar el mismo tratamiento bajo control estrecho de FEVI. Durante un año y 12 ciclos con sunitinib se mantuvo estable tanto la enfermedad como la función cardíaca.

En junio de 2022 tras aparición abrupta de clínica neurológica se evidencia progresión tumoral con dos metástasis cerebrales temporales de 3.8 y 1.5cm. Valoramos el caso en comité de neurooncología decidiendo abordar la lesión mayor con cirugía tumoral y radiocirugía del lecho, así como tratar la lesión menor con SBRT radical en vistas a controlar la progresión cerebral e iniciar nueva línea.

Presentamos en comisión de farmacia el caso para la aprobación de Lutecio en 3ª línea, dado el aumento de la SLP y tasa de respuesta radiológica demostrada en el estudio NETTER-1.

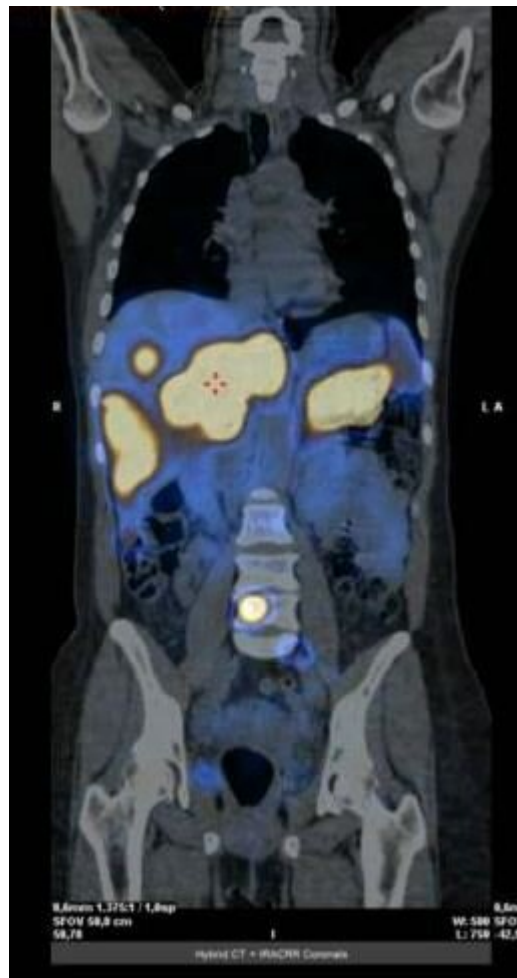
En este punto, tras la retirada de sunitinib unas semanas previo a la cirugía, la paciente ingresa por hipoglucemias severas muy sintomáticas (<20mg/dL) en contexto de síndrome carcinoide. Anteriormente, el tumor nunca había producido clínica neuroendocrina, pero tras la retirada del ITK asoció hipoglucemias graves continuas, diarrea, taquicardia y disnea que tratamos conjuntamente con endocrinología iniciando octreótida y estableciendo una pauta de revisiones que permitió llevar a cabo la radiocirugía.

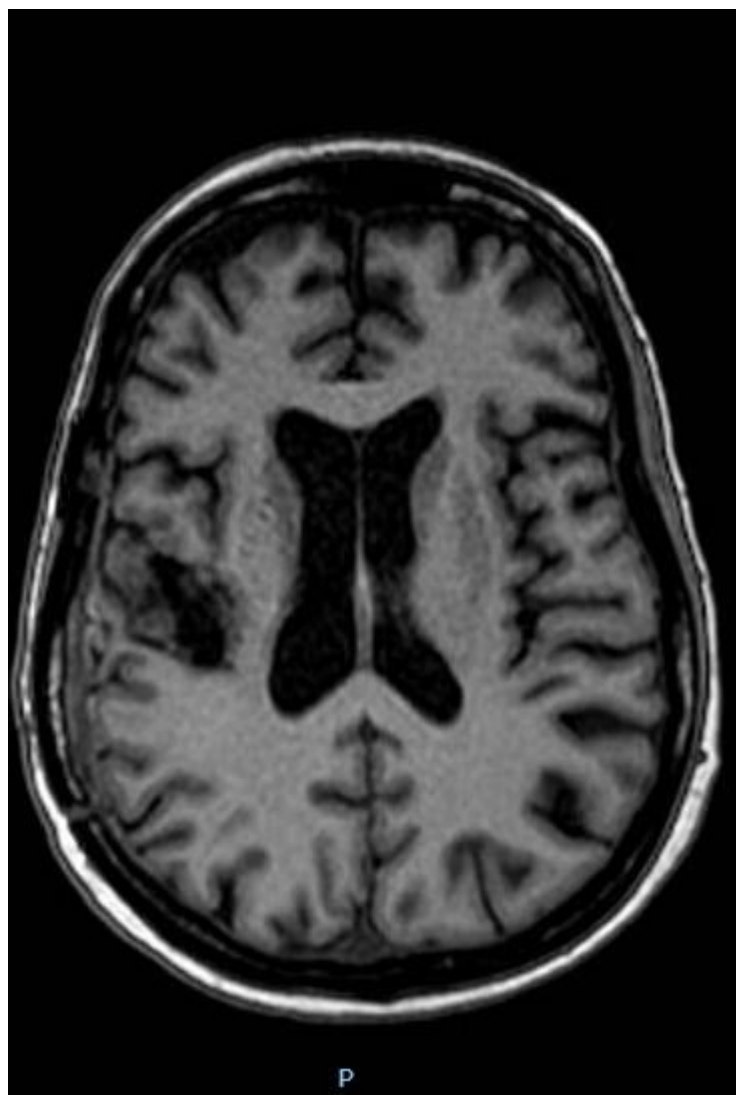
Posteriormente, el inicio del tratamiento con Lutecio permitió mejorar este síndrome y volver a quedar de nuevo asintomática con estabilidad de enfermedad hasta la actualidad.

En este caso vemos la necesidad de mantener un manejo multidisciplinar para dar una respuesta óptima tanto a las progresiones tumorales como a las toxicidades que surgen del tratamiento.

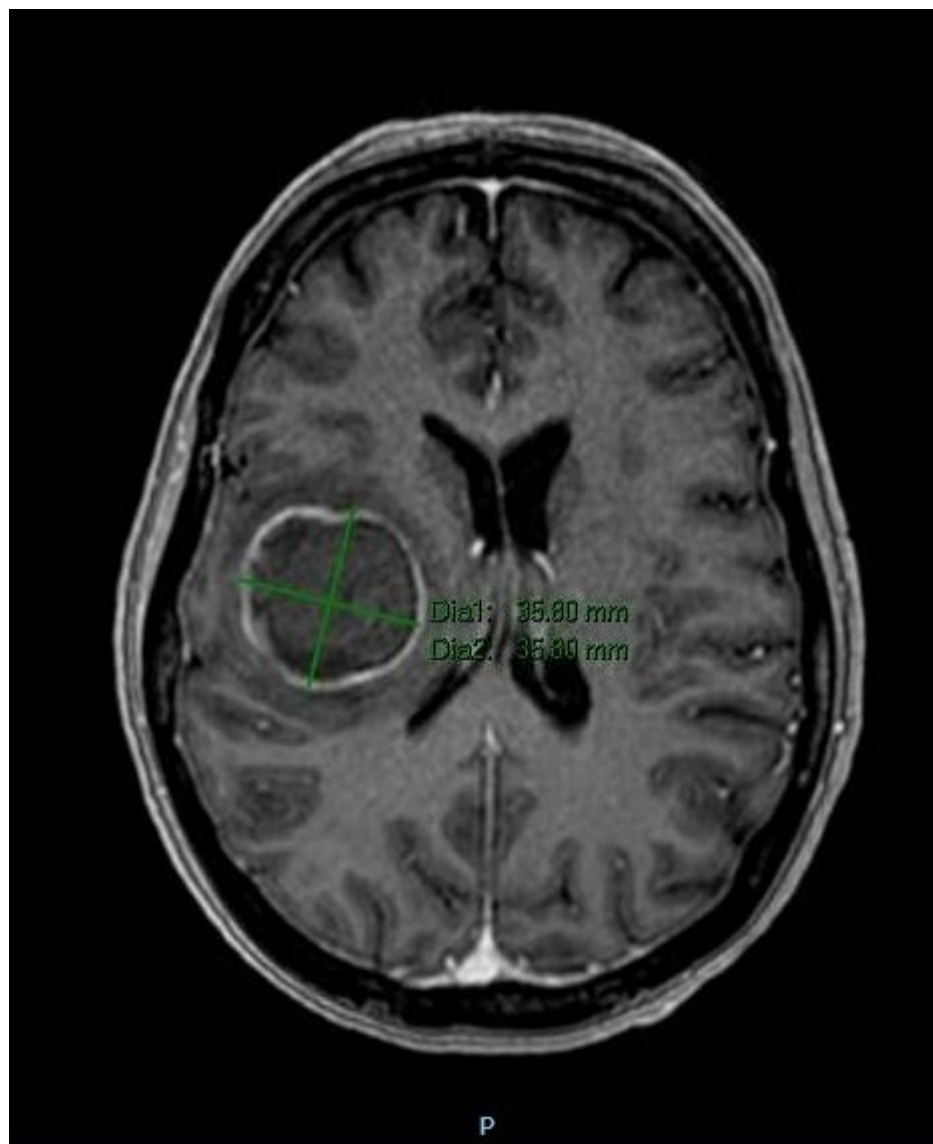
Se evidencia como a pesar de ser durante años un TNE no funcionante, tras retirada del tratamiento se desencadenó funcionalidad neuroendocrina del mismo.

El seguimiento estrecho cardiológico permitió prolongar la 2ª línea con sunitinib durante 1 año manteniendo estable la enfermedad en espera de la aprobación del lutecio como terapia posterior. El abordaje conjunto con RT y neurocirugía nos ha permitido un buen control local en SNC, y el inicio de lutecio esperamos que prolongue esta buena situación clínica en espera de nuevas posibilidades terapéuticas.









Referencias

¹ Salazar. Historia de los tumores neuroendocrinos (TNEs). Disponible en: <http://www.getne.org/Profesionales/MaterialeducacionalenTNEs/HistoriadelostumoresNeuroendocrinosTNEs.aspx>

² Uri, I., & Grozinsky-Glasberg, S. (2018). Current treatment strategies for patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NETs). Clinical diabetes and endocrinology, 4(1), 1-10.

A PROPÓSITO DE UN CASO. INMUNOTERAPIA Y CALIDAD DE VIDA EN UNA PACIENTE CON CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO.

Mateos González, María (1); Pumares Pérez, Javier (1); Fuentes Losada, Mar (2); González García, Nerea (1); Vázquez Rivera, Francisca (1)

(1) Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, (2) Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Identificador: 8660

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Gástrico

Palabras clave: Cáncer gástrico. Inmunoterapia. Pembrolizumab.

INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es uno de los tumores malignos más frecuentes a nivel mundial con una alta tasa de mortalidad debido en parte a la eficacia limitada de las terapias clínicas convencionales, presentando una mediana de supervivencia global de 8 meses. Estudios recientes han demostrado beneficio de la inmunoterapia en el tratamiento de este tipo de tumores suponiendo además una mejoría en la calidad de vida de los pacientes ^{1,2}.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 63 años sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés que es diagnosticada en abril de 2019 de un adenocarcinoma gástrico estadio IV por un implante mesentérico. Se realiza gastrectomía subtotal con resección del implante mesentérico. En el análisis de anatomía patológica se determina la mutación en HER2 con resultado negativo.

En mayo de 2019 inicia quimioterapia complementaria con XELOX (Capecitabina, Oxaliplatino) pasando posteriormente a Capecitabina en monoterapia por toxicidad en forma de mucositis y neuropatía grado 2. En el primer TAC de evaluación no se evidencia enfermedad medible. Completa 8 ciclos de Capecitabina finalizando en diciembre de 2019 con múltiples retrasos por toxicidad hematológica.

Se mantiene sin datos de recidiva hasta junio de 2020 cuando acude a Urgencias por sangrado ginecológico. Se realiza un TAC en el que se evidencia una masa pélvica compatible con implante tumoral a nivel de la cúpula vaginal que contacta íntimamente con la vejiga y otro implante adyacente al margen derecho de dicha masa.

Tras valoración en consultas de Oncología se decide inicio en agosto de 2020 de primera línea metastásica con FOLFOX (5FU, Leucovorin, Oxaliplatino) que mantiene hasta febrero de 2021 cuando se evidencia progresión de implantes pélvicos con probable atrapamiento del uréter derecho. Durante todo el proceso presenta deterioro progresivo del estado general, se ofrece una segunda línea con Ramucirumab en monoterapia dado el PS-ECOG. En este contexto presenta retenciones agudas de orina de repetición y hematuria con coágulos por lo que se coloca sondaje vesical y no se inicia tratamiento antineoplásico por riesgo de sangrado. Se deriva a Oncología radioterápica recibiendo radioterapia hemostásica en marzo de 2021.

Se solicita PD-L1 con un resultado CPS 25%. En el contexto de deterioro clínico progresivo con limitación para el tratamiento por toxicidades previas, sangrado y PS-ECOG solicitamos inmunoterapia por uso compasivo con Pembrolizumab 2mg/kg en base al ensayo clínico fase 3 KEYNOTE-062¹ que se inicia en marzo de 2021 presentando desde entonces evidente respuesta clínica. En el primer TAC de evaluación presenta respuesta completa de la masa pélvica que mantiene en la actualidad, continuando con Pembrolizumab sin toxicidades y con excelente tolerancia.

DISCUSIÓN

En los últimos años, el desarrollo de los inhibidores de los puntos de control inmunitario (ICI) han supuesto una revolución en los protocolos de tratamiento de los pacientes oncológicos^{3,4}.

Desarrollamos este caso con el fin de destacar que una de las principales revoluciones en el tratamiento de los pacientes oncológicos es la medicina individualizada, poder establecer decisiones terapéuticas de forma personalizada, permitiendo que cada paciente tenga un tratamiento individual según sus características y mejorar el tratamiento, el diagnóstico y la calidad de vida.

En este caso la paciente presentaba deterioro clínico progresivo con opciones terapéuticas limitadas por su situación clínica, PS-ECOG y mala tolerancia a tratamientos previos⁵. En el momento de iniciar el tratamiento con inmunoterapia presentaba un estado basal condicionado por su patología oncológica, a pesar del mal pronóstico esperable a corto plazo, la inmunoterapia, al margen de controlar su enfermedad oncológica, impactó de manera muy positiva en su calidad de vida lo que es fundamental en este tipo de pacientes, destacando también la importancia del manejo integral del paciente oncológico.

Referencias

- ¹ Shitara K, Van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, Kudaba I, Garrido M, Chung HC, Lee J, Castro HR, Mansoor W, Braghiroli MI, Karaseva N, Caglevic C, Villanueva L, Goekkurt E, Satake H, Enzinger P, Alsina M, Benson A, Chao J, Ko AH, Wainberg ZA, Kher U, Shah S, Kang SP, Tabernero J. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020 Oct 1;6(10):1571-1580.
- ² 2. Chen K, Wang X, Yang L, Chen Z. The Anti-PD-1/PD-L1 Immunotherapy for Gastric Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis and Literature Review. *Cancer Control.* 2021 Jan-Dec ; 28: 1073274821997430
- ³ 3. Li K, Zhang A, Li X, Zhang H, Zhao L. Advances in clinical immunotherapy for gastric cancer. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer.* 2021 Dec; 1876(2):188615. Epub 2021 Aug 14
- ⁴ Patel TH, Cecchini M. Targeted Therapies in Advanced Gastric Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2020 Jul 28 ; 21 (9): 70
- ⁵ McCaw ZR, Ludmir EB, Wei LJ. Quantifying the Long-term Survival Benefit of Pembrolizumab for Patients With Advanced Gastric Cancer. *JAMA Oncol.* 2021 Apr 1;7(4):632-633.

Tumor rabdoide maligno yeyunal. A propósito de un caso de una rara entidad oncológica.

*Mañas Mora, Elisa (1); Rueda Villafranca, Beatriz (1); Morcillo Calero, Eva Isabel (1); Valle Cárcel, Óscar (1);
González Astorga, Beatriz (1)*

(1) Hospital San Cecilio, Granada

Identificador: 8662

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: ID-apéndice-GIST

Palabras clave: Tumor rabdoide intestinal, yeyuno, quimioterapia, cirugía, radioterapia

INTRODUCCIÓN: El tumor rabdoide maligno es una neoplasia descrita como una variante rara del tumor de Wilms con un patrón rabdomiosarcomatoide y un comportamiento agresivo y mal pronóstico. Aunque su principal localización es renal, se han hallado tumores similares en otras localizaciones, siendo denominados tumores rabdoides malignos extrarrenales (MERTs). Los MERTs gastrointestinales son muy poco frecuentes y suelen ser de gran tamaño. Son más frecuentes en colon proximal y afectan a pacientes de edad avanzada (media 70 años). Con frecuencia presentan metástasis al diagnóstico, con una supervivencia media de 6 meses.

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

ANTECEDENTES PERSONALES: Sin antecedentes de interés. Fumadora.

ENFERMEDAD ACTUAL: Mujer de 61 años que consulta por dolor abdominal y deterioro físico con datos clínicos y analíticos de sepsis. Tras realización TAC de abdomen, se constata perforación de asa de intestino delgado en relación a neoplasia multicéntrica desconocida.

EXPLORACIÓN FÍSICA: Hipotensión. Abdomen rígido, no depresible, con signos de irritación peritoneal. Resto de exploración anodina.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS: Analítica de sangre: leucocitosis 19.000, procalcitonina 17, proteína C reactiva 400, Hemoglobina 4.5 g/dl.

TC abdominal y pelvis : hallazgos compatibles con perforación de asa intestinal en relación a tumoración subyacente multicéntrica. Signos de compresión leve canal medular L5. Lesiones metastásicas adrenales, pulmonares, óseas y ganglionares retroperitoneales.

Anatomía patológica: Neoplasia intramural de origen epitelial (queratinas positivas AE1- AE3) constituida por células grandes de

morfología rabdoide y algunas pleomórficas con numerosas figuras de mitosis compatibles con tumor rabdoide maligno multicéntrico de yeyuno. Positividad para vimentina. Expresividad KI67 del 80%. Negatividad marcadores neuroendocrinos, marcadores musculares y del estroma gastrointestinal, así como para marcadores linfoides.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Sería con GIST, con tumores neuroendocrinos de intestino delgado, metástasis de otros tumores como el renal, ováricos, melanoma, mama y con síndrome linfoproliferativos.

TRATAMIENTO

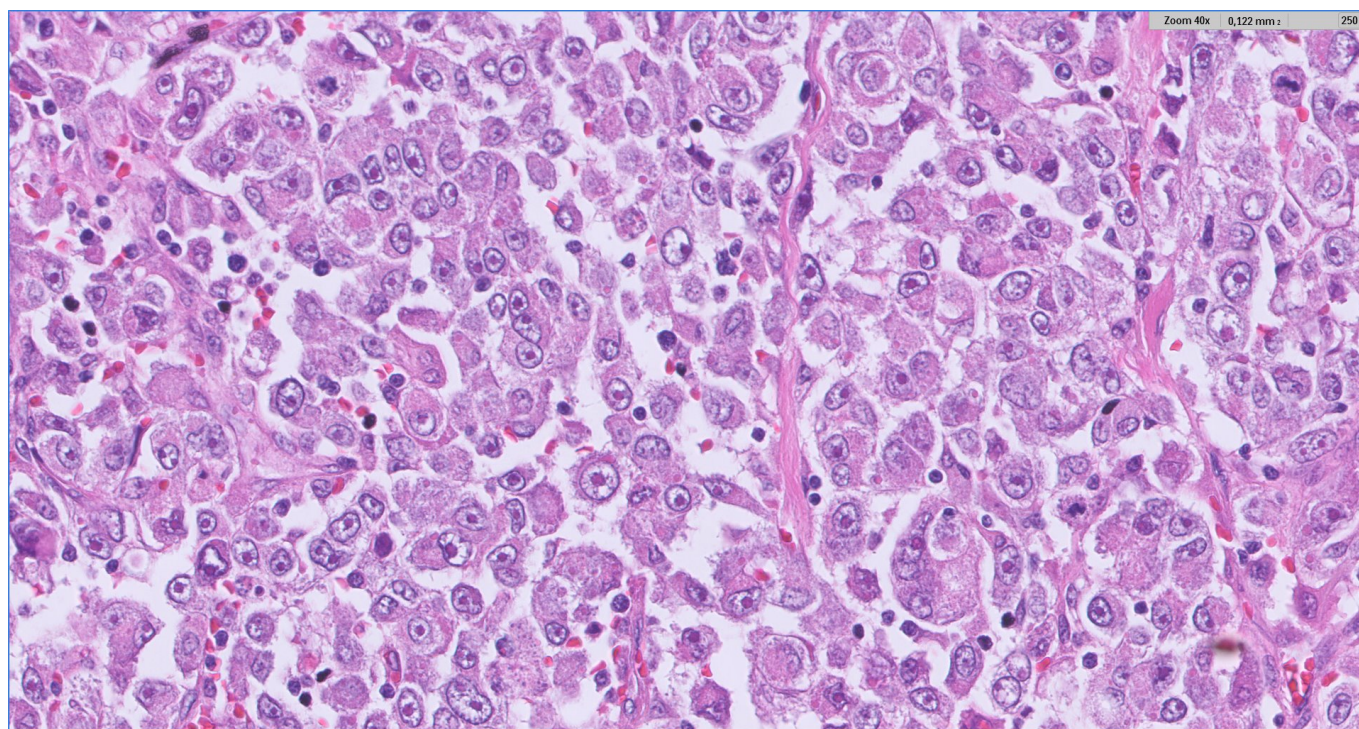
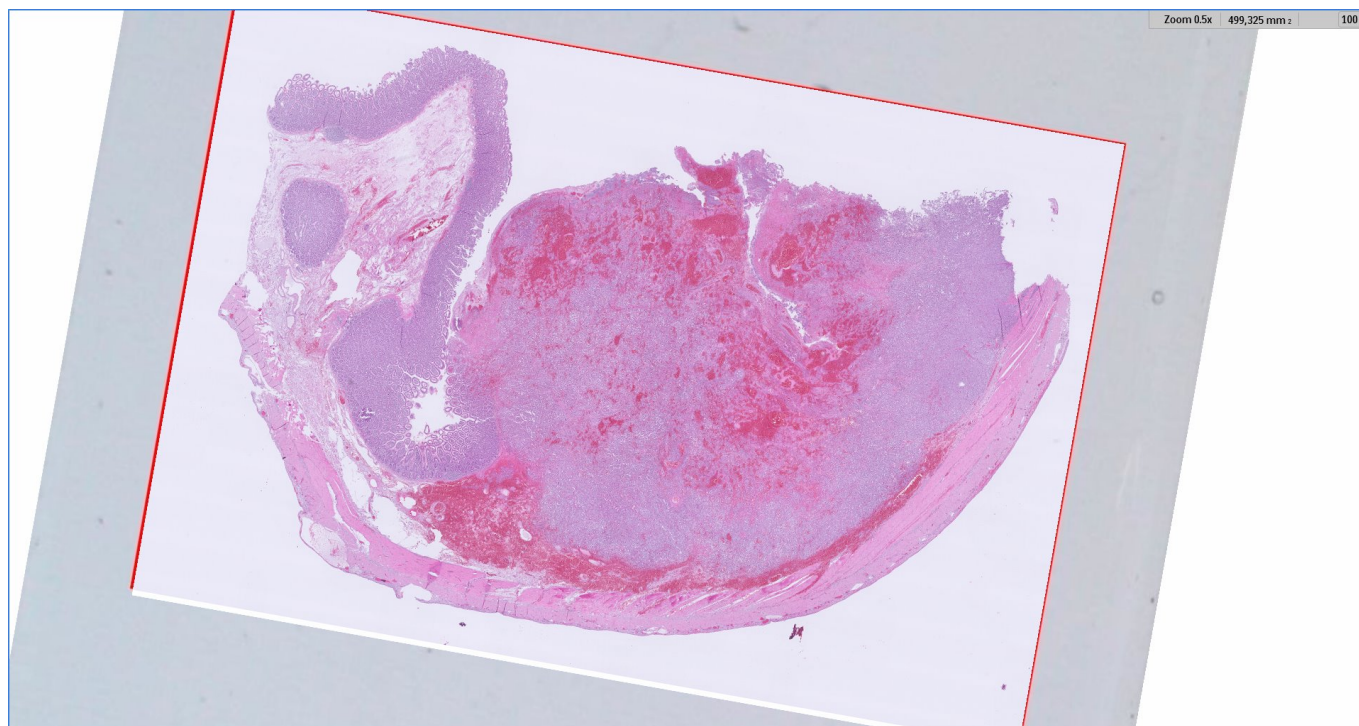
El tratamiento de la enfermedad localizada es quirúrgico. En este caso, a pesar de que la paciente presentaba enfermedad avanzada, se decidió realizar una cirugía de urgencia resecando 90 cm de duodeno/yeyuno. Posteriormente, dada la multicentricidad del tumor y que provocaba sangrados con anemia hasta de 4 puntos de hemoglobina, se decidió resecar con intención paliativa el resto de yeyuno. Tras presentación de caso en comité, por buen ECOG y tras consultar la escasísima literatura existente, la mayoría en relación a tumores localizados y resecados en colon y en situación de adyuvancia, se decidió iniciar quimioterapia basada en esquema XELOX, del cual ha recibido 5 ciclos y presenta enfermedad estable.

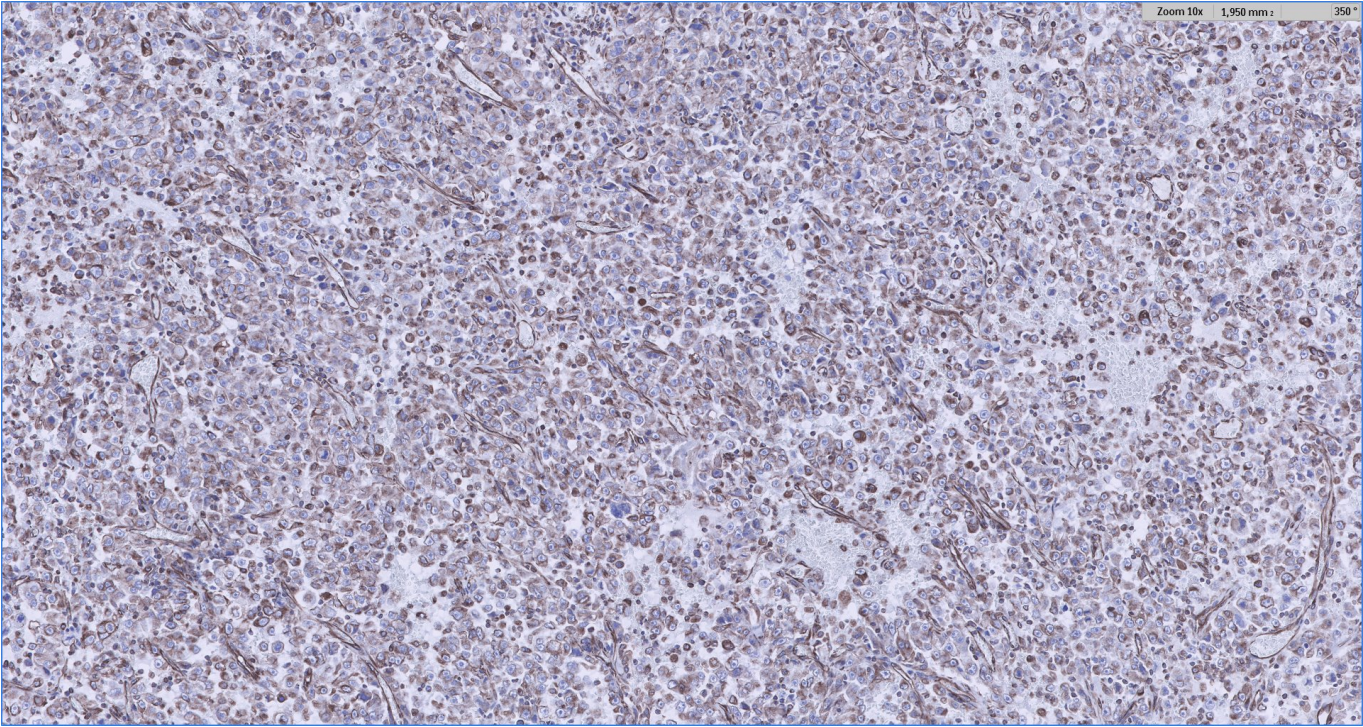
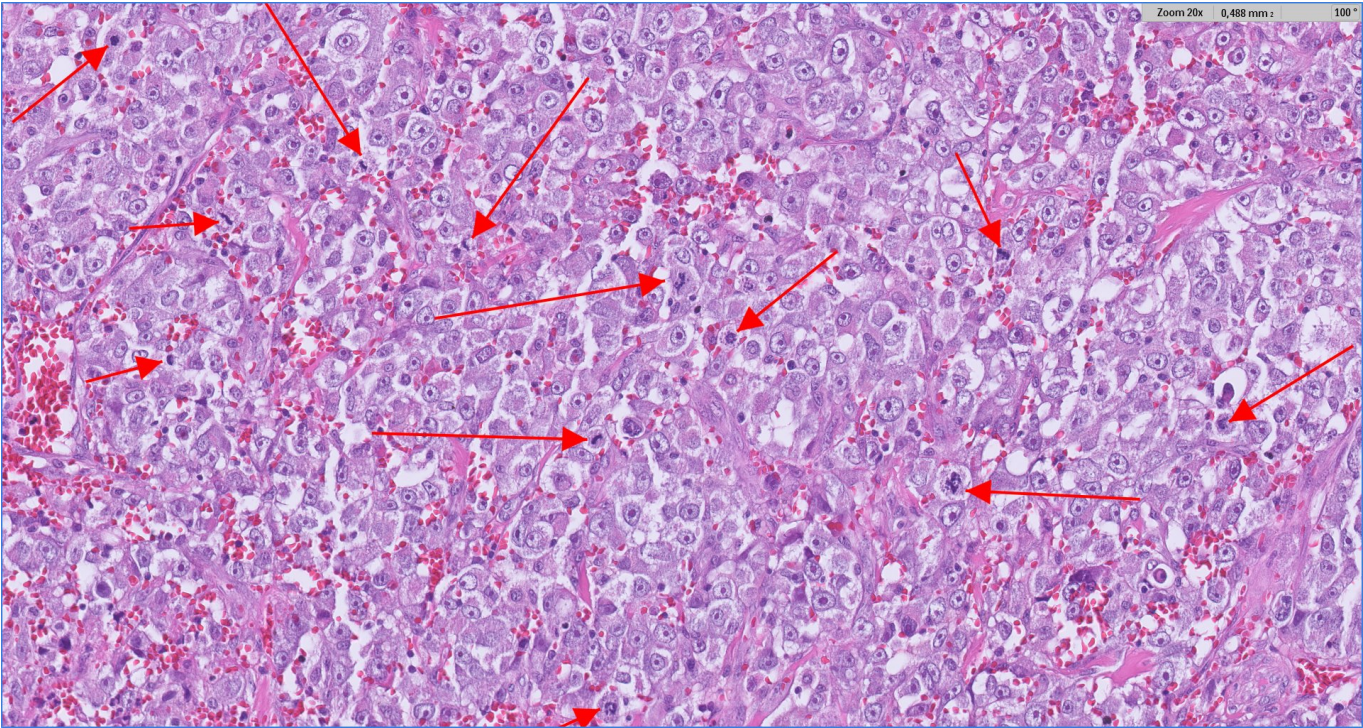
BREVE DISCUSIÓN

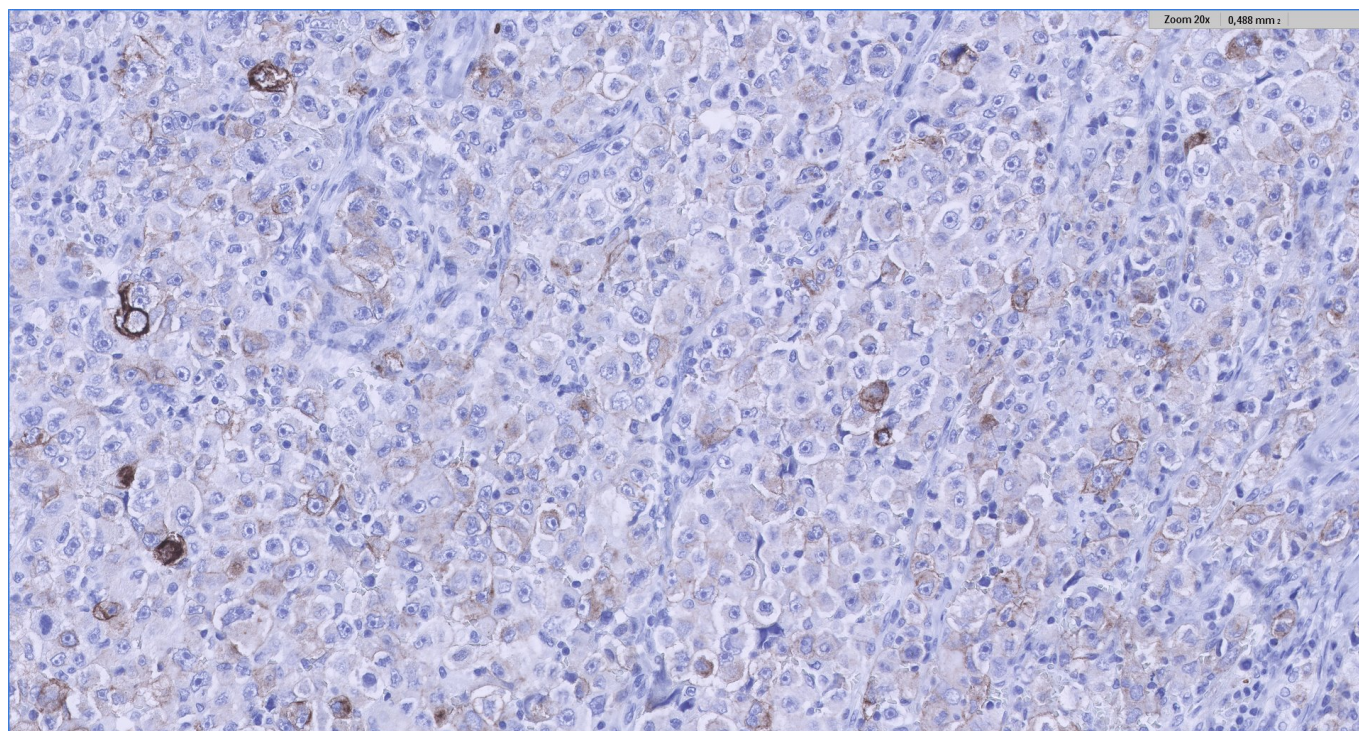
Los MERTs intestinales son tumores poco frecuentes, caracterizados morfológicamente por la proliferación de células rabdoides y la expresión de citoqueratinas y vimentina. Su origen es controvertido, sugiriéndose que en parte deriven de

adenocarcinomas desdiferenciados.

En la literatura hay descritos alrededor de 12 TRME en el colon. Suelen ser tumores de gran tamaño, localizados con mayor frecuencia en el colon proximal y afectan a pacientes con una media de edad de 70 años, sin diferencias entre sexos. Presentan un curso clínico muy agresivo, siendo frecuente la existencia de metástasis al diagnóstico, y una supervivencia media de 6 meses, independientemente del estadio de inicio. El tratamiento de elección será siempre la cirugía cuando ésta sea factible, ya que, por lo general tienen una escasa respuesta al tratamiento con radioterapia y quimioterapia, como se ha visto en las series de casos descritas de pacientes con TRME colónicos tratados con capecitabina/oxaliplatino, bevacizumab o cetuximab, con progresión de rápida de enfermedad a pesar de tratamiento recibido. En definitiva, son un grupo de carcinomas poco frecuentes pero muy agresivos, con poca supervivencia, que pueden plantear diagnóstico diferencial con lesiones intestinales primarias y metastásicas, entre ellas la posibilidad de metástasis de carcinoma de células renales con focal diferenciación rabdoide.







Referencias

- ¹ M.J. Carrillo López, E. Romera Barba, I. Navarro García, F.J. Espinosa López, S. Gálvez Pastor, C. Duque Pérez, M.A. García López y J.L. Vázquez Rojas. TUMOR RABDOIDE INTESTINAL: A PROPÓSITO DE 2 CASOS. *Cir Esp.* 2014;92(Espec Congr):744
- ² Sánchez-de las Matas Garre, María José; García Solano, José; Conesa Zamora, Pablo; Fernández Fernández, Fidel; Pérez-Guillermo, Miguel (2016). Tumor rabdoide extrarrenal maligno de colon: presentación de 3 casos y revisión de la literatura. *Revista Española de Patología*, 49(2), 119-124. doi:10.1016/j.patol.2015.04.006
- ³ Izumi Nakamura; Keiichi Nakano; Kouichi Nakayama; Yoshimasa Ishii; Kazutoshi Ohta; Masayasu Takahashi; Toshio Yamada; Keiko Yamaguchi; Hideo Sakuma; Atsuo Tsuchiya; Seiiichi Takenoshita (1999). Malignant rhabdoid tumor of the colon: Report of a case. , 29(10), 1083-1087. doi:10.1007/s005950050649
- ⁴ Remo, A.; Zanella, C.; Molinari, E.; Talamini, A.; Tollini, F.; Piacentini, P.; Battaglia, P.; Baritono, E.; Bonetti, A.; Franco, L.; Fasolin, A.; Manfrin, E.; Vendraminelli, R. (2012). Rhabdoid Carcinoma of the Colon: A Distinct Entity With A Very Aggressive Behavior: A Case Report Associated With a Polyposis Coli and Review of the Literature. *International Journal of Surgical Pathology*, 20(2), 183-188. doi:10.1177/1066896911415405

RESPUESTA COMPLETA HEPÁTICA TRAS RADIOEMBOLIZACIÓN ARTERIAL EN ADENOCARCINOMA DE CÓLON METASTÁSICO IRRESECCABLE

Zurera Berjaga, María (1); Martí Pi, María (1); Moratíel Pellitero, Alba (1); Álvarez Alejandro, María (1)

(1) Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa

Identificador: 8663

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: TARE, radioembolización, colon, adenocarcinoma

Introducción

Las técnicas de ablación locorregional en el cáncer colorrectal tienen su papel en el tratamiento de las metástasis confinadas a un solo órgano, fundamentalmente el hígado, cuando no es posible un abordaje quirúrgico¹. Se presenta un caso donde se logra la remisión de la enfermedad metastásica hepática tras el tratamiento con radioembolización arterial (TARE).

Descripción

Mujer de 46 años, sin antecedentes médicos de interés y antecedente quirúrgico de salpingectomía.

Es diagnosticada en febrero de 2019 de neoplasia estenosante de sigma estadio IV por enfermedad metastásica hepática irresecable, presentando como clínica al diagnóstico alteración del ritmo intestinal con rectorragia de 4 meses de evolución. A la exploración abdominal no se palpan masas ni visceromegalias con tacto rectal sin alteraciones.

Pruebas complementarias:

- Colonoscopia: Lesión proliferativa exocítica, a 40 cm del margen anal, de 5 cm diámetro, que afecta al 90% de la circunferencia (imagen 1).
- Anatomía patológica: adenocarcinoma de tipo intestinal infiltrante y ulcerado, pobremente diferenciado (G3). Mutación en el codón 13 de KRAS.
- TC toracoabdominal: Hígado con múltiples lesiones hipodensas en ambos lóbulos hepáticos, la de mayor tamaño de 22 mm en segmentos III, sugestivas de metástasis. Engrosamiento y realce de pared de sigma con estenosis luminal con pequeñas adenopatías locorregionales asociadas (imagen 2).
- Marcadores tumorales: CEA 10 mg/L, CA 19.9 181U/mL.

Inicia una primera línea de tratamiento con esquema FOLFOX - bevacizumab con obtención de respuesta parcial tras 8 ciclos y, posteriormente, continúa tratamiento con 5FU - bevacizumab de mantenimiento.

En noviembre de 2019 ingresa por cuadro de oclusión intestinal precisando colocación de endoprótesis. Es intervenida de urgencia por perforación de la misma llevándose a cabo sigmoidectomía tipo Hartmann. Anatomía patológica: ypT4a,pN1b(3/16), sin inestabilidad de microsatélites e índice de regresión tumoral de 3.

Posteriormente reinició tratamiento con 5FU - Bevacizumab con mantenimiento de la respuesta, recibiendo un total de 27 ciclos de forma intermitente por complicaciones asociadas: absceso periamigdalino, colección abdominal peristomía, absceso recto-vaginal precisando drenaje quirúrgico.

En abril de 2021, con un intervalo libre de progresión de 25 meses, y presentando únicamente enfermedad hepática objetivable (imagen 3) se decide realizar una radioembolización transarterial hepática (TARE) tras valoración multidisciplinar en el Subcomité de Metástasis Hepáticas. El 1/6/21 se realiza TARE con microesferas de vidrio de Ytrio-90, administrando una actividad de 2.56 Gbq y 119 Gy (imagen 4).

En la reevaluación por TC se objetiva respuesta parcial mayor, con hallazgo posterior en la RNM hepática de mayo de 2022 de imágenes quísticas residuales (imagen 5). En la actualidad la paciente se encuentra en respuesta completa mantenida y asintomática en seguimiento estrecho.

Discusión

La TARE consiste en la irradiación del tejido tumoral mediante microesferas de resina o cristal unidas a un radionúclido de Ytrio-90 liberadas en la arteria hepática². Ha demostrado aumentar el tiempo a la progresión hepática comparado con 5-FU en pacientes con enfermedad refractaria a quimioterapia³. Sin embargo, los datos de 3 grandes estudios randomizados⁴ no reportaron diferencias en supervivencia global (SG) cuando la TARE se combinaba con quimioterapia en primera línea, aunque sí un mejor control hepático; reportando en uno de ellos un beneficio en SLP-hepática de 20,5 vs 12,6 meses⁵. Datos recientes sugieren un beneficio en SLP en la combinación de TARE y quimioterapia de segunda línea destacando los subgrupos de pacientes con menos de 3 lesiones, tumor primario reseado, baja carga tumoral, localización izquierda y mutación en KRAS⁶. La TARE es por tanto una opción terapéutica en pacientes seleccionados con enfermedad metastásica hepática irresecable. En el caso de nuestra paciente, además de alcanzar una respuesta completa con una extensa enfermedad hepática al diagnóstico, destaca la mejora de la calidad de vida remitiendo las complicaciones infecciosas.

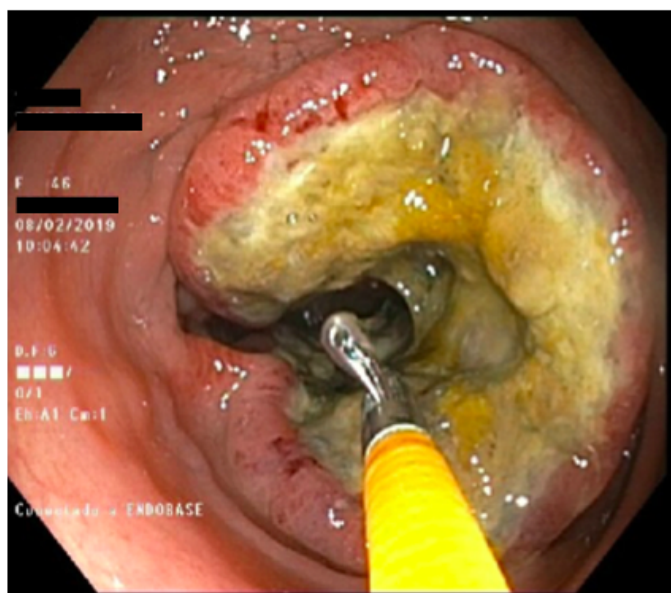


Imagen 1. Colonoscopia al diagnóstico. Se muestra tumoración en sigma que no permite el paso del endoscopio.

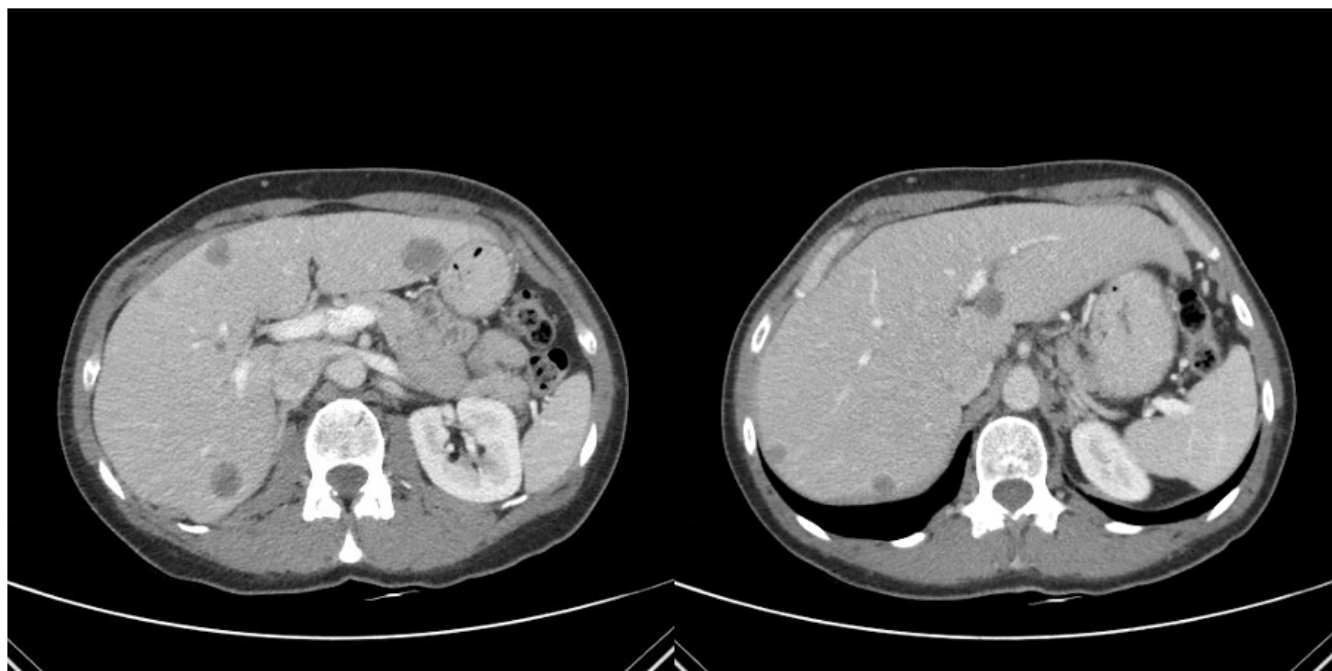


Imagen 2. TC basal al diagnóstico realizado el 15/2/2019. Se aprecian múltiples lesiones en ambos lobullos hepáticos. Las de mayor tamaño en los segmentos III de 22 mm y segmento VI de 18 mm.



Imagen 3. TC previo a realización de TARE. 5/4/2021. Afectación múltiple bilobar, la de mayor tamaño de aproximadamente 12 mm en segmento III

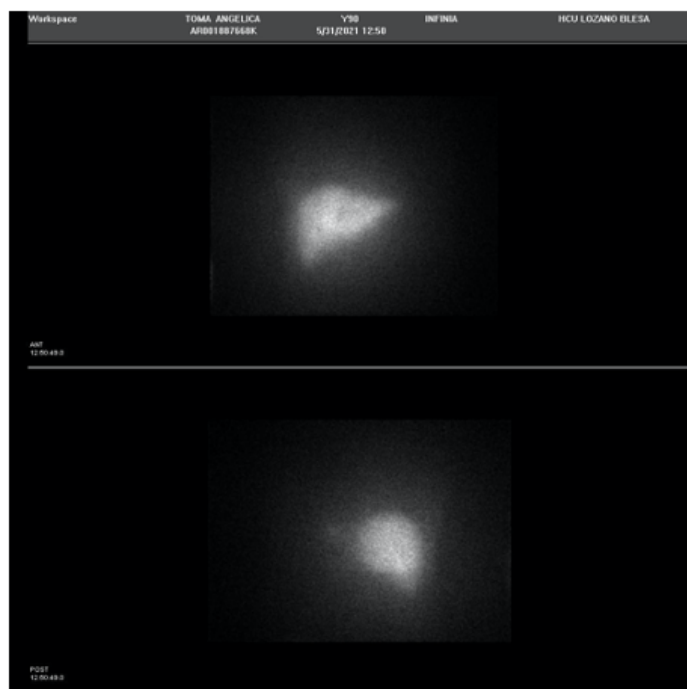


Imagen 4. Gammagrafía en proyecciones anterior y posterior tras infusión de microesferas de Y-90. Distribución homogénea en ambos lóbulos hepáticos.

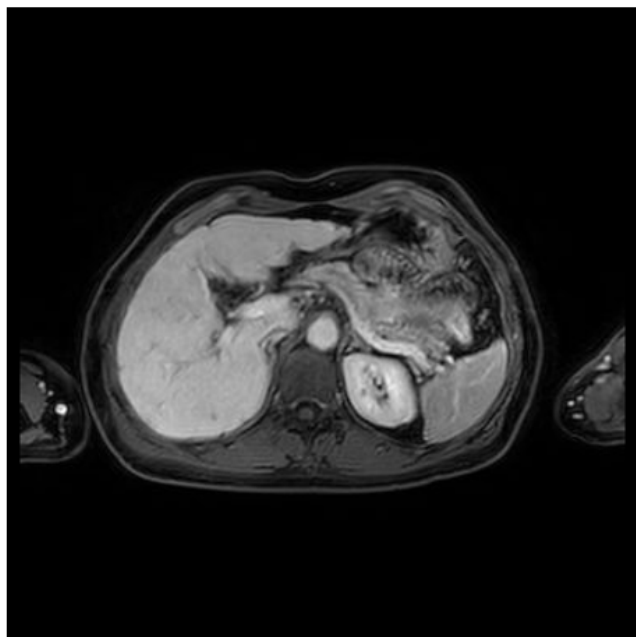


Imagen 5. RMN hepática 1/05/2022. Secuencia dinámica tras administración de contraste paramagnético. En parénquima hepático se visualizan lesiones focales milimétricas de aspecto quístico, en segmentos III y VII.

Referencias

- ¹ Park J, Chen YJ, Lu WP, Fong Y. The evolution of liver-directed treatments for hepatic colorectal metastases. *Oncology (Williston Park)* 2014;28:991-1003.
- ² Rodríguez-Fraile M, Iñarrairaegui M. Radioembolización de tumores hepáticos con 90Y-microesferas. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol.* 2015;34(4):244-57.
- ³ Hendlisz A, Van den Eynde M, Peeters M, Maleux G, Lambert B, Vannote J, et al. Phase III trial comparing protracted intravenous fluorouracil infusion alone or with yttrium-90 resin microspheres radioembolization for liver-limited metastatic colorectal cancer refractory to standard chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2010;28:3687-94.
- ⁴ Wasan HS, Gibbs P, Sharma NK, et al. First-line selective internal radiotherapy plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with liver metastases from colorectal cancer (FOXFIRE, SIRFLOX, and FOXFIRE-Global): a combined analysis of three multicentre, randomized, phase 3 trials. *Lancet Oncol.* Sep 2017;18(9):1159-1171.
- ⁵ Van Hazel GA, Heinemann V, Sharma NK, Findlay MP, Rieke J, Peeters M, et al. SIRFLOX: randomized phase III trial comparing first-line mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) versus mFOLFOX6 (plus or minus bevacizumab) plus selective internal radiation therapy in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2016;34:1723-31.
- ⁶ Harris WP, Mulcahy M, Salem R. Radioembolization with chemotherapy for liver-dominant colorectal cancer: Analysis of patient subgroups in the EPOCH trial. *J Clin Oncol.* 2022; 40:4_suppl, 115-115.

Recidiva inusual de cáncer colorrectal con excelente respuesta posterior a tratamiento basado en Bevacizumab

Contreras González, María José (1); Armenta Triviño, Ana (1); Cano Osuna, María Teresa (1); Aranda Aguilar, Enrique (1)

(1) Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba)

Identificador: 8667

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Recidiva inusual Colostomía Bevacizumab Peritoneo Respuesta completa

INTRODUCCIÓN:

El cáncer colorrectal (CCR) es la neoplasia con mayor incidencia en España de froma global¹. Con mediana de supervivencia a 5 años del 64%.

Las recidivas locales del CCR suponen un 20-30%, localizándose excepcionalmente a nivel de la colostomía². Debido a su baja frecuencia e interés, presentamos el caso de un paciente intervenido de cáncer de colon con recidiva en la ostomía y respuesta completa a dicho nivel tras inicio de 3ª línea de tratamiento basado en quimioterapia + antiangiogénico, mantenida hasta la actualidad.

DESCRIPCIÓN:

Varón de 62 años, antecedente de estenosis aórtica leve. Diagnosticado en abril 2020 de adenocarcinoma de sigma, pobremente diferenciado. Intervenido mediante hemicolectomía izquierda y linfadenectomía. Estadío pIV:T4b,N0(0/15),M1(infiltración peripancreática). R1 por márgenes afectos. Postoperatorio tórpido con necesidad de reintervención y realización de colostomía.

En mayo 2020, inicia quimioterapia complementaria según esquema XELOX, con suspensión tras 4º ciclo por endocarditis valvular aórtica; precisando realización de homoinjerto aórtico. Continúa con seguimiento estrecho.

El paciente acudió a urgencias en septiembre 2020 por tumoración a nivel de la colostomía de tres semanas de evolución con crecimiento progresivo. A la exploración presentaba buen estado general; ECOG 1. Destacaba lesión exofítica, irregular, indolora y friable al roce en borde superior de colostomía, sin otros hallazgos.

Ingresa para estudio. Se toma biopsia con resultado anatomopatológico de infiltración por adenocarcinoma compatible con origen gastrointestinal. En TC imágenes compatibles con implantes en peritoneo y bazo.

Ante recidiva local y a distancia, en diciembre 2020 inicia tratamiento de 2ª línea con FOLFOX+ Panitumumab, atendiendo al perfil molecular: KRAS, NRAS y BRAF WT, MSS. Presentó aceptable tolerancia al tratamiento; rash acneiforme grado 3 como mayor toxicidad.

En septiembre 2021, 9 meses después, nueva progresión de la lesión tumoral local ingresando en cirugía por cuadro suboclusivo. (Imagen 1)

Tras resolución con manejo conservador, inició tratamiento de 3ª línea con FUIRI + Bevacizumab presentando respuesta completa local que mantiene hasta la actualidad. (Imágenes 2-3-4)



Imagen 1: Septiembre 21
Progresión a nivel de la
colostomía.



Imagen 2: Noviembre 2021
2 meses tras inicio de FUIRI +
Bevacizumab.



Imagen 3: Febrero 2022
5 meses tras inicio de tratamiento.



Imagen 4: Junio 2022; Mantiene
respuesta completa local.

DISCUSIÓN:

La recidiva del CCR a nivel de la colostomía es extremadamente rara, como se demuestra por el limitado número de casos en la bibliografía. Parece estar relacionada con la realización de colectomía con márgenes inadecuados, poliposis colónica o erosión repetida por contenido fecal³. Ante un engrosamiento, obstrucción o sangrado persistente del estoma, se ha de valorar la posibilidad de recidiva tumoral y tomar una biopsia⁴.

El tratamiento recomendado, en ausencia de enfermedad metastásica, es la cirugía⁵. Dado que nuestro paciente presentaba recidiva también a distancia; se inició tratamiento de quimioterapia para enfermedad avanzada.

Llama la atención que la mayor respuesta se consigue en tercera línea con quimioterapia + Bevacizumab. Lo que nos lleva a pensar en el beneficio de la adición del antiangiogénico.

Múltiples estudios han demostrado el beneficio en términos de supervivencia libre de progresión y supervivencia global, así como en calidad de vida; de añadir Bevacizumab a quimioterapia estándar basada en Oxaliplatino, 5-FU o Irinotecán tanto en 1ª como en 2ªL en pacientes con CCR metastásico^{6,7,8}.

Datos disponibles en la bibliografía sugieren que los pacientes con afectación tumoral a nivel peritoneal presentan beneficio de añadir antiangiogénicos como Bevacizumab; el cual bloquea el factor de crecimiento vasculoendotelial (VEGF). El VEGF juega un rol crucial para la formación y crecimiento de las metástasis, aumentando el aporte de oxígeno obtenido mediante la formación de nuevos vasos. Niveles elevados de VEGF se han relacionado con la angiogénesis tumoral, formación de ascitis, progresión tumoral y recidiva precoz de la enfermedad, identificándose como un factor pronóstico independiente^{9,10}. Sumado a su efecto directo antiangiogénico, bevacizumab parece además mejorar la quimiosensibilidad al alterar la vascularización tumoral y disminuir la elevada presión intersticial intratumoral¹¹.

Referencias

- ¹ Global Cancer Observatory 2020. GLOBOCAN
- ² Ramírez-Rodríguez JM, Vicente Aguilera-Diago V. Recidiva local en el cáncer de colon y recto. Cirugía española. Dic 2005; 78 (6): 344-350.
- ³ Chintamani, Singhal V, Bansal A, Bhatnagar D, Saxena S. Isolated colostomy site recurrence in rectal cancer-two cases with review of literature. World Journal of Surgical Oncology. 2007 May; 5:52
- ⁴ Shibuya T, Uchiyama K, Kokuma M, Shioya T, Watanabe Y, Moriyama Y et al. Metachronous adenocarcinoma occurring at a colostomy site after abdominoperineal resection for rectal carcinoma. J Gastroenterol. 2002; 37:387-90
- ⁵ Chintamani, Singhal V, Bansal A, Bhatnagar D, Saxena S. Isolated colostomy site recurrence in rectal cancer-two cases with review of literature. World J Surg Oncol. 2007 May 13;5:52
- ⁶ Lieke G.E.M. Razenberg, Yvette R.B.M. van Gestel, Valery E.P.P. Lemmens, Ignace H.J.T. de Hingh, Geert-Jan Creemers. Bevacizumab in Addition to Palliative Chemotherapy for Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin: A Nationwide Population-Based Study. Clinical Colorectal Cancer. Volume 15, Issue 2, 2016. Pages e41-e46.
- ⁷ S. Welch, K. Spithoff, R.B. Rumble, J. Maroun. Bevacizumab combined with chemotherapy for patients with advanced colorectal cancer: a systematic review. Annals of Oncology. 2010, Volume 21, Issue 6. Pages 1152-1162
- ⁸ Leonard B. Saltz, Stephen Clarke, Eduardo Díaz-Rubio, Werner Scheithauer, Arie Figer, Ralph Wong et al. Bevacizumab in Combination With Oxaliplatin-Based Chemotherapy As First-Line Therapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Randomized Phase III Study. J Clin Oncol 26:2013-2019
- ⁹ Shaheen R.M., Ahmad S.A., Liu W. et al. Inhibited growth of colon cancer carcinomatosis by antibodies to vascular endothelial and epidermal growth factor receptors. Br J Cancer. 2001; 85: 584-589.
- ¹⁰ Zebrowski B., Liu W, Ramirez K., Akagi Y., Mills G.B., Ellis L.M. Markedly elevated levels of vascular endothelial growth factor in malignant ascites. Ann Surg Oncol. 1999; 6: 373-378.
- ¹¹ Herbert Hurwitz, M.D., Louis Fehrenbacher, M.D., William Novotny, M.D., Thomas Cartwright, M.D., John Hainsworth, M.D., William Heim, M.D. et al. Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. N Engl J Med 2004; 350:2335-2342

Adenocarcinoma de recto metastásico HER2+ con excelente respuesta a trastuzumab-tucatinib: valor del estudio molecular para seleccionar una terapia de precisión.

Sánchez Gómez, Laura (1); Santos Vivas, Cristina (1); Sanjuán Garriga, Francesc Xavier (2); Ruffinelli, José Carlos (1)

(1) Institut Català d'Oncologia de l'Hospitalet de Llobregat, (2) Hospital de Bellvitge

Identificador: 8668

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: colorrectal; HER2+; trastuzumab; tucatinib

Introducción:

La detección de alteraciones moleculares juega un papel muy importante en la toma de decisiones terapéuticas orientadas hacia la oncología de precisión. De aquí la importancia del acceso a métodos diagnósticos y terapias dirigidas innovadores.

Se expone el caso de una paciente con una alteración poco frecuente en cáncer colorrectal, que se benefició de un tratamiento dirigido a dicha alteración con excelente respuesta y muy buena tolerancia.

Descripción:

Mujer de 62 años con antecedentes de dos episodios de trombosis venosa, que a raíz de estreñimiento y rectorragia, en julio de 2019 se diagnosticó de un adenocarcinoma infiltrante de recto bajo. Tras el estudio de extensión mediante ecografía endoanal, tomografía toracoabdominal y resonancia magnética pélvica, se estadificó como T4bN2M1, con 4 metástasis hepáticas y 3 nódulos pulmonares milimétricos inespecíficos.

En comité multidisciplinar se consideró enfermedad hepática potencialmente resecable. En agosto de 2019 se inició quimioterapia de inducción con FOLFOX6 recibiendo 6 ciclos y posteriormente radioterapia neoadyuvante a nivel del tumor primario, finalizando el 3 de diciembre de 2019.

El 6 de febrero de 2020 se practicó resección hepática de segmentos VIII-V y III, con márgenes libres. Reinició tratamiento quimioterápico hasta completar 12 ciclos, terminando el 10 de junio de 2020. El 16 de julio de 2020 se realizó una amputación ultrabaja interesfinteriana y colostomía terminal, resultando un ypT3N1 / R0.

Dos meses después, se confirmó progresión a nivel pulmonar bilateral. Tras valoración en comité multidisciplinar, se consideró enfermedad irresecable.

El estudio molecular inicial en tumor primario confirmó mediante técnicas de PCR la ausencia de mutaciones en KRAS/NRAS y BRAF, así como ausencia de inestabilidad de microsatélites. Inició quimioterapia con FOLFIRI y cetuximab en septiembre de 2020 obteniendo respuesta parcial, completando 17 ciclos hasta progresión pulmonar en julio de 2021 (imagen 1).

Se amplió el estudio del perfil molecular mediante secuenciación masiva en muestra de metástasis hepática detectándose amplificación de Her2/Neu, que se corroboró mediante inmunohistoquímica en pieza quirúrgica de tumor primario (positivo 3+) (imagen 2).

Se incluyó en ensayo clínico e inició tratamiento con tucatinib y trastuzumab el 31 de agosto de 2021. Tras 6 ciclos se confirmó respuesta radiológica completa en diciembre de 2021 (imagen 3 y tabla 1). Dicha respuesta se mantuvo durante 6 meses, con muy buena tolerancia al tratamiento, sin toxicidad grado 2 o mayor.

Finalmente, el 30 de junio de 2022 se confirmó oligoprogresión de una metástasis pulmonar. Dado el beneficio clínico, la escasa carga tumoral y la buena tolerancia, se decidió continuar con tratamiento más allá de la progresión. En la última valoración de respuesta del 21 de septiembre de 2022, se confirmó estabilidad de la enfermedad. La paciente está en curso del 21º ciclo de tratamiento.

Discusión:

La incidencia de amplificación de HER2 en cáncer colorrectal metastásico es del 4% aproximadamente, aunque puede verse hasta en un 10% de pacientes con tumores RAS nativo tratados con terapia anti-EGFR. Se ha demostrado que la amplificación de HER2 representa un mecanismo de resistencia, tanto primario como adquirido, a la terapia anti-EGFR. Por lo tanto, es recomendable su búsqueda en pacientes con enfermedad avanzada para realizar tratamientos más personalizados.

En nuestro caso, llama la atención la respuesta prolongada a cetuximab a pesar de la presencia de esta alteración molecular en el tumor primario previo al tratamiento. Destacamos la detección de la sobreexpresión del gen por diferentes métodos y en distintas muestras de tejido tumoral, además de la posibilidad de acceder a la terapia dirigida. Para evitar mecanismos de resistencia, la doble inhibición de la vía con combinaciones farmacológicas, como en nuestro caso trastuzumab-tucatinib, ofrecería mejores resultados en cuanto a tasa de respuesta y potencialmente mejor supervivencia.

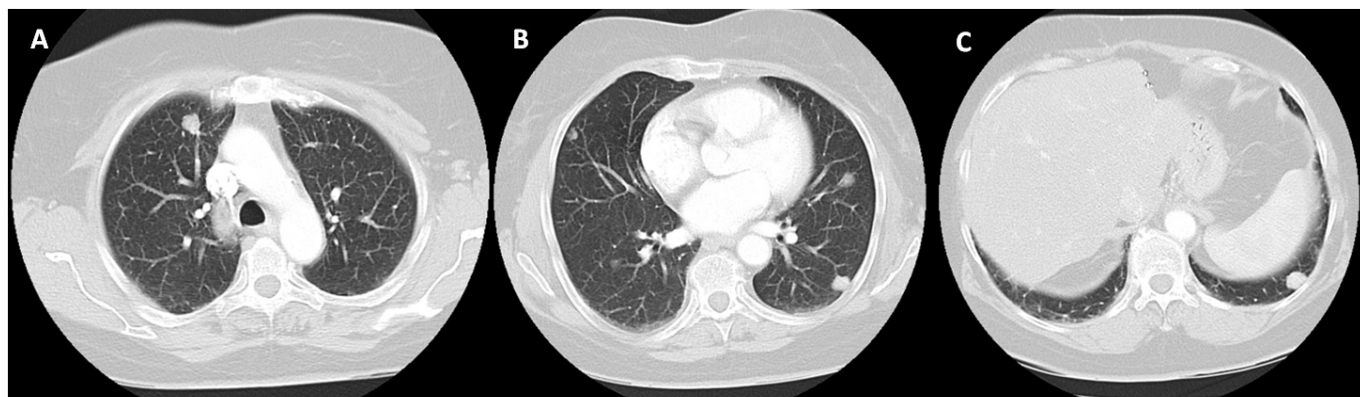


Imagen 1. Metástasis pulmonares bilaterales previas al inicio de trastuzumab-tucatinib.

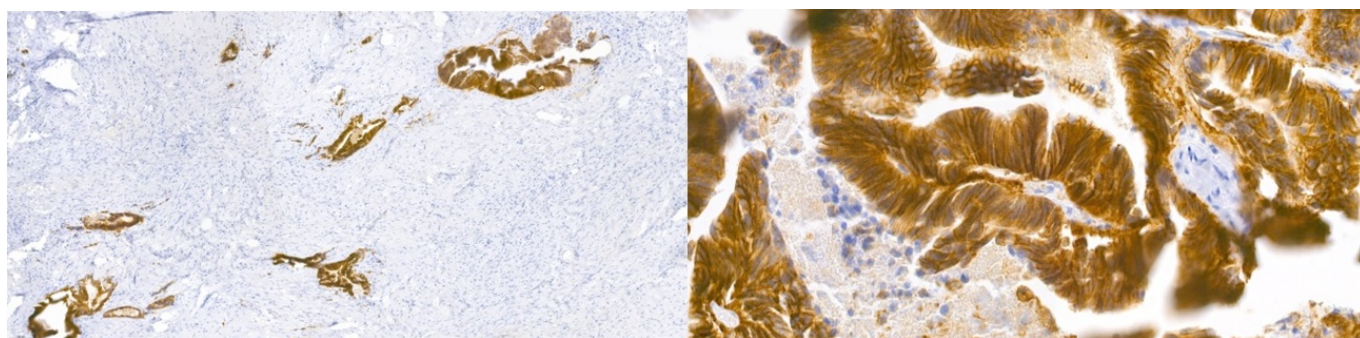


Imagen 2. Expresión de HER2 en inmunohistoquímica (tumor de recto).

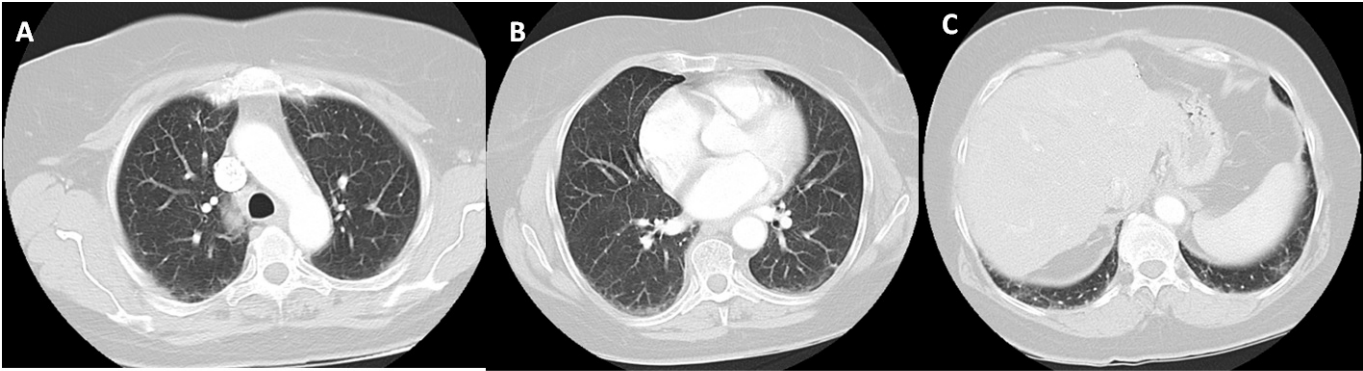


Imagen 3. Respuesta completa a trastuzumab-tucatinib tras 6 ciclos.

	BASAL (26/08/21)	1 ^o control (08/10/21)	2 ^o control (19/11/21)	3 ^o -6 ^o control (29/12/21 - 11/05/22)	7 ^o control (30/06/22)	8 ^o control (10/08/22)	9 ^o control (21/09/22)
NÓDULO PULMONAR LSD	11mm	7mm	6mm	0mm	0mm	0mm	0mm
NÓDULO PULMONAR LII	14mm	10mm	8mm	0mm	6mm	7mm	7mm
OTROS NÓDULOS PULMONARES	PRESENTES	NO AUMENTA	NO AUMENTA	NO AUMENTA	NO AUMENTA	NO AUMENTA	NO AUMENTA
RESPUESTA GLOBAL		RP	RP	RC	RP	RP	RP

Tabla 1. Evolución tamaño lesiones según escala RECIST 1.1

Referencias

¹ 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 Jun;17(6):738-746. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00150-9. Epub 2016 Apr 20. Erratum in: Lancet Oncol. 2016 Oct;17 (10):e420. PMID: 27108243.

² Takegawa N, Yonesaka K. HER2 as an Emerging Oncotarget for Colorectal Cancer Treatment After Failure of Anti-Epidermal Growth Factor Receptor Therapy. Clin Colorectal Cancer. 2017 Dec;16(4):247-251. doi: 10.1016/j.clcc.2017.03.001. Epub 2017 Mar 9. PMID: 28363756.

³ Mohamed AA, Lau DK, Chau I. HER2 targeted therapy in colorectal cancer: New horizons. Cancer Treat Rev. 2022 Apr;105:102363. doi: 10.1016/j.ctrv.2022.102363. Epub 2022 Feb 22. PMID: 35228040.

⁴ Siena S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, Hurwitz H, McCall SJ, Penault-Llorca F, Srock S, Bardelli A, Trusolino L. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. Ann Oncol. 2018 May 1;29(5):1108-1119. doi: 10.1093/annonc/mdy100. PMID: 29659677; PMCID: PMC5961091.

Estrategias terapéuticas en el cáncer colorrectal (CCR) metastásico MSS, RAS/BRAF wild type (wt).

AGUADO SOROLLA, MARIA (1); MARTIN-CULLELL, BERTA (1); TAPIA TAPIA, JOSÉ CARLOS (1); PELEGRÍN MATEO, FRANCISCO JOSÉ (1); PÁEZ LOPEZ-BRAVO, DAVID (1)

(1) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Identificador: 8670

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: RAS, MSS, EGFR, VEGF, panitumumab, ctDNA, metastásico

INTRODUCCIÓN

El CCR representa el 10% del total de cánceres y es la segunda causa de muerte por cáncer globalmente. El 20% de los pacientes debutan en estadio metastásico y hasta un 50% desarrollarán metástasis. El pronóstico ha mejorado en los últimos años debido a la incorporación de las alteraciones moleculares en la práctica clínica, la resección de metástasis y el continuum of care de estos pacientes; incluyendo las estrategias de mantenimiento, la secuencia terapéutica, la reintroducción de quimioterapias, la introducción de nuevos agentes y el estudio molecular de la enfermedad mediante el análisis del ctDNA[1].

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 50 años, ECOG PS 0 con Síndrome de Gilbert, sin otros antecedentes de interés.

Diagnosticada en julio 2018 de adenocarcinoma de recto-sigma, MSS, RAS/BRAF wt; estadio IV por diseminación hepática múltiple irresecable y pulmonar milimétrica sincrónica.

Primera línea y mantenimiento

La paciente inició esquema FOLFOX6m-panitumumab en agosto 2018 con respuesta parcial y posterior mantenimiento con 5FU-panitumumab con un intervalo libre de progresión (ILP) de 23 meses.

En pacientes con tumores MSS, RAS/BRAF wt, el análisis conjunto de seis ensayos clínicos randomizados (CRYSTAL, FIRE-3, CALGB 80405, PRIME, PEAK, 20050181) demostró que la localización izquierda es un factor pronóstico respecto a los tumores de localización derecha y un factor predictivo de beneficio al tratamiento con doblete de quimioterapia + antiEGFR respecto a quimioterapia +/- antiVEGF[2].

Recientemente, en el ensayo randomizado PARADIGM se demostró por primera vez de forma prospectiva un beneficio en supervivencia global (SG) en tumores de localización izquierda RAS wt tratados con FOLFOX6m-panitumumab respecto a FOLFOX6m-bevacizumab (37,9 vs 34,3 meses, HR 0,82 [95 % IC: 0,68-0,99; p=0,031])[3].

Dos ensayos aleatorizados fase II (PANAMA y VALENTINO) han demostrado mejores resultados en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) del tratamiento de mantenimiento con 5FU+antiEGFR respecto 5FU o antiEGFR en monoterapia[4][5].

Segunda línea, secuencia terapéutica y retratamiento con antiEGFR

Por progresión hepática, inició FOLFIRI-panitumumab dentro del ensayo clínico BEYOND (previa biopsia líquida que confirma RAS/BRAFwt). Enfermedad estable 12 meses.

El estudio GERCOR no observó diferencias significativas en SG entre la secuencia FOLFOX6-->FOLFIRI o secuencia inversa. Tras un esquema basado en oxaliplatino se recomienda una segunda línea basada en irinotecan[6].

Los estudios TML, VELOUR y RAISE demostraron que añadir un fármaco antiangiogénico incrementa la SG

independientemente del tratamiento empleado en la primera línea[7][8][9].

Aunque la estrategia de retratamiento con antiEGFR en segunda línea debe ser confirmada en estudios fase III, el estudio BEYOND sugiere un beneficio de FOLFIRI-panitumumab frente a FOLFIRI tras la progresión a FOLFOX-panitumumab en pacientes RAS wt seleccionados mediante biopsia líquida (SLP 11m vs 4m; $p>0,05$)[10].

Reintroducción de quimioterapia, rechallenge de antiEGFR y líneas sucesivas

Inició tercera línea con CAPOX-Bevacizumab y tras progresión hepática a los 10 meses se inició cuarta línea con TAS-102 con nueva progresión a los 2 meses.

Se consideró la reintroducción de la terapia inicial basada en oxaliplatino al no haber progresado durante la primera línea. Se agregó antiVEGF por no haberlo recibido previamente. Por detección de mutación de resistencia NRAS Q61R/K en ctDNA no se pudo hacer estrategia de rechallenge de antiEGFR de acuerdo al beneficio objetivado en el estudio CHRONOS[11].

En líneas sucesivas, los ensayos fase III RECURSE [12] y CORRECT [13] han demostrado un beneficio del tratamiento con TAS-102 y regorafenib en términos de SLP y SG respecto a placebo.

Discusión

Se trata de un caso paradigmático de manejo de CCR metastásico MSS RAS/BRAF wt que muestra la importancia del estudio molecular y la biopsia líquida para una óptima secuencia de tratamiento.

Referencias

- ¹ Ca Cancer J Clin 2022;72:372-401
- ² Ann Oncol. 2017 Aug 1;28(8):1713-1729
- ³ J Clin Oncol. 2021;39(3_suppl):85-85
- ⁴ JAMA Oncol. 2019 Sep 1;5(9):1268-1275
- ⁵ J Clin Oncol. Jan 1 2022;40(1):72-82
- ⁶ J Clin Oncol 2004; 22:229-37
- ⁷ Lancet Oncol. 2013/01// 2013;14(1):29-37
- ⁸ J Clin Oncol. Oct 1 2012;30(28):3499-506
- ⁹ Lancet Oncol. 2015/05// 2015;16(5):499-508
- ¹⁰ Clin Transl Oncol 2022 Nov;24(11):2155-2165
- ¹¹ J Clin Oncol. 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 3506-3506
- ¹² N Engl J Med 2015 May 14;372(20):1909-19
- ¹³ Lancet 2013 Jan 26;381(9863):303-12

INDIVIDUALIZAR LOS TRATAMIENTOS EN BASE A LA EDAD: RESPUESTA COMPLETA TRAS PEMBROLIZUMAB EN RECAÍDA SISTÉMICA DE ADENOCARCINOMA COLORRECTAL CON INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES.

SÁNCHEZ TOGNERI, LAURA (1); MENÉNDEZ CAVA, MIREIA (2); JARA MARTÍN, PABLO (2); SOTELO GARCÍA, MARTA (2); SERRANO FERNÁNDEZ, MARINA (2)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE MARQUÉS DE VALDECILLA, (2) HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA

Identificador: 8671

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: colon, inestabilidad de microsatélites, Pembrolizumab, evaluación geriátrica.

Introducción

El 15% de los pacientes con cáncer colorrectal (CCR) presentan inestabilidad de microsatélites (IMS). Pembrolizumab ha sido aprobado en primera línea (1L) para estos pacientes en base de los resultados del KEYNOTE- 177. La duración del tratamiento es un aspecto controvertido dado que existe poca evidencia en la actualidad. Hoy en día está cobrando gran relevancia la realización de una evaluación geriátrica previa a iniciar un tratamiento en pacientes con edad avanzada.

Descripción del caso

Mujer de 84 años con antecedentes de asma bronquial en tratamiento con inhaladores. Como antecedentes familiares tiene dos hermanos fallecidos con CCR (50 y 72 años). Diagnosticada en febrero- 20 tras hemicolectomía derecha de un adenocarcinoma con componente mucinoso inferior al 50%, G3, invasión perineural, pT4apN0(0/38) estadio II; pérdida de expresión de MLH1 y PMS2. Dada la edad, estadio e IMS no se indica tratamiento complementario. Se detecta mutación en el exón 15 codón 600 de BRAF, no estando indicado estudio genético atendiendo a CCR esporádico. En diciembre- 20, se objetiva recaída en forma de conglomerado adenopático adyacente a duodeno y cabeza pancreática (Imagen 1). Clínicamente refiere dolor epigástrico e hiporexia, motivo por el que acudió a Urgencias en varias ocasiones. Considerando el excelente estado general de la paciente, se solicita Pembrolizumab por uso compasivo que inicia el 28/02/2021 con respuesta completa (Imagen 2) y mejoría clínica, desapareciendo la sintomatología de debut. Como toxicidades ha presentado hipotiroidismo en tratamiento con Levotiroxina 75 mcg y artritis inmunomediada que mejoró tras corticoides (prednisona 30 mg), actualmente con 5 mg. Actualmente la paciente presenta ECOG 0 y está asintomática. Mantiene respuesta completa en las sucesivas reevaluaciones.

Discusión

El 15% de los pacientes con CCR presentan IMS (12% esporádicos y 3% hereditarios). El 80% de los casos esporádicos se produce por la metilación del promotor del gen MLH1, más del 70 % de los casos hereditarios están asociados con mutaciones de la línea germinal en los genes MLH1 y MSH2. La evidencia que tenemos es que estos tumores responden menos a quimioterapia convencional. El estudio KEYNOTE- 177 demostró la eficacia de Pembrolizumab en 1L en comparación con quimioterapia (mSLP 16.5 meses Vs 8.2 meses) consiguiendo la aprobación por la FDA (2020). Un aspecto controvertido es la duración del tratamiento con Pembrolizumab (la paciente en febrero- 2023 cumple 2 años) ya que disponemos de poca evidencia. En el estudio KEYNOTE- 177 el tratamiento se continuó hasta un máximo de 35 ciclos o hasta progresión/ toxicidad. En ESMO 2021, se comunicaron datos del KEYNOTE-164, estudio fase II de pembrolizumab en pacientes con CCR e IMS. Tiene dos cohortes, cohorte A (3ª línea), cohorte B (2ª línea). Se presentaron datos con un seguimiento de 62 y 54 meses respectivamente; se incluye análisis de 9 pacientes que reciben retratamiento con pembrolizumab observándose actividad antitumoral en 8 pacientes: 1 paciente en cada cohorte obtuvo respuesta parcial (mediana de duración de la respuesta: 12 y 20.4 meses respectivamente) y 6 pacientes de la cohorte A y 2 de la cohorte B obtuvieron enfermedad estable (mediana de duración de la respuesta: 13.7 meses). Por último, otro aspecto interesante, es la edad de la paciente. Recalca la importancia de que la edad por sí sola no refleja el estado funcional y fisiológico de una paciente por lo que hay que individualizar el manejo. Hoy en día, la realización de una evaluación geriátrica (salud física, comorbilidades y función cognitiva) previa a iniciar un tratamiento está cobrando relevancia. Esta valoración se conoce como Valoración Geriátrica Integral, cuyo objetivo es, además de realizar una valoración multidimensional y multidisciplinar, elaborar un plan integrado y coordinado de tratamiento y seguimiento a largo plazo.

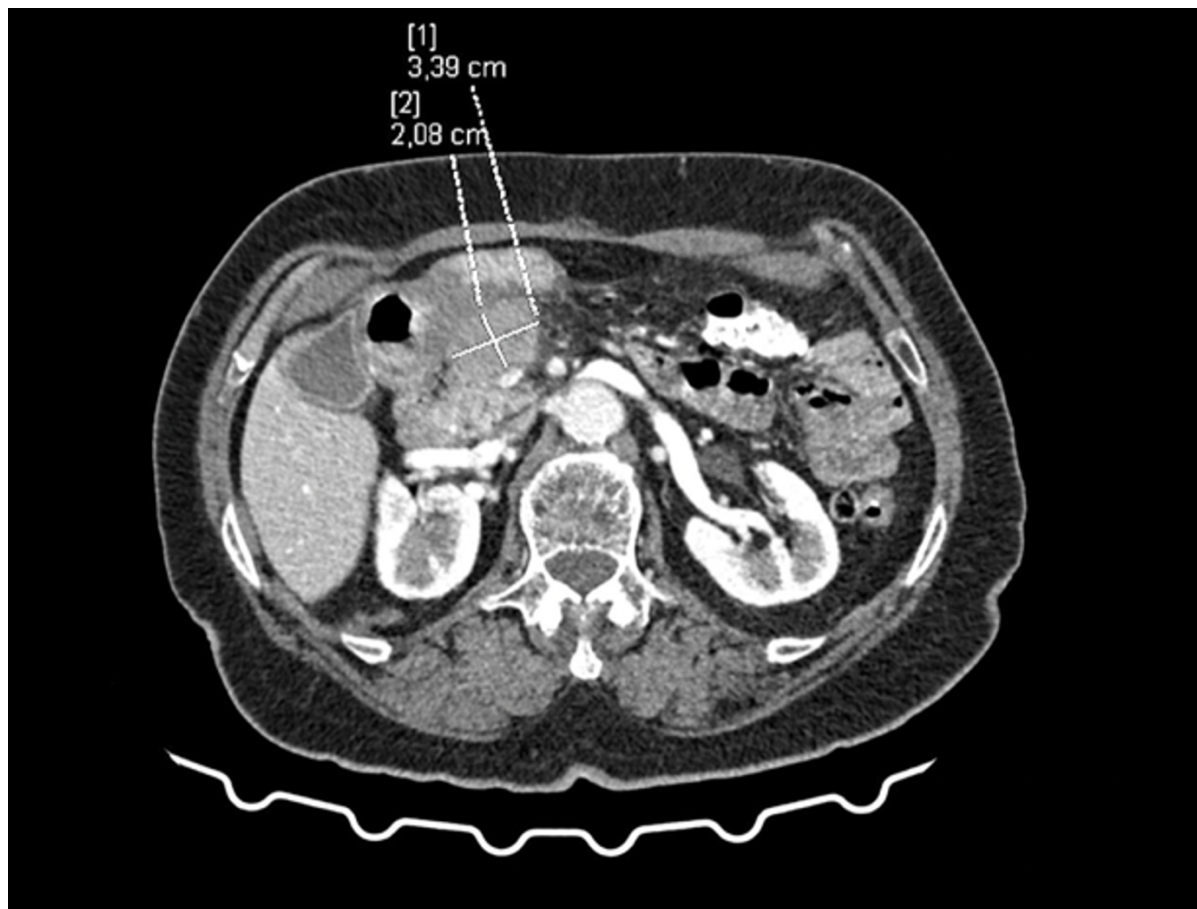


Imagen 1: Recaída en forma de conglomerado adenopático adyacente a duodeno y cabeza pancreática.



Imagen 2: Respuesta completa al tratamiento tras Pembrolizumab.

Referencias

- ¹ 1. André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.
- ² 2. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):11-19.
- ³ 3. Gironés R, Morilla I, Guillen-Ponce C, Torregrosa MD, Paredero I, Bustamante E, et al. Geriatric oncology in Spain: survey results and analysis of the current situation. *Clin Transl Oncol*. 2018;20(8):1087-92.

Derrame pericárdico tras inicio de adyuvancia con nivolumab en paciente con cáncer de esófago. A propósito de un caso en nuestro centro.

Morcillo Calero, Eva Isabel (1); Valle Cárcel, Óscar (1); Mañas Mora, Elisa (1); Marchal Cabrera, Juan (1); González Astorga, Beatriz (1)

(1) Hospital Universitario Clínico San Cecilio

Identificador: 8673

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Esófago

Palabras clave: esófago, nivolumab, pericarditis, inmunoterapia, adyuvancia

INTRODUCCIÓN

La reciente aprobación de la inmunoterapia adyuvante en el tratamiento del cáncer de esófago ha demostrado aumentar la supervivencia libre de progresión frente al placebo. Esto ha supuesto una nueva secuencia de tratamiento, que además tiene una intención curativa. Aunque en los estudios la mayoría de los efectos adversos son los esperados para la inmunoterapia y grado 1-2, como clínicos debemos estar preparados para diagnosticar y manejar cualquier tipo de toxicidad asociada a este nuevo escenario.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

-Anamnesis: Paciente de 46 años, bebedor de 20-30gr/día de alcohol. Acude para estudio por disfagia a sólidos de 6 meses de evolución, que en los últimos 2-3 meses empeora considerablemente y se asocia a pérdida ponderal de 5 kilos.

-Exploración física: ECOG 0. Buen estado general. Abdomen blando y depresible, doloroso en epigastrio.

-Pruebas complementarias

Gastroscopia: Neoformación a 25cms de arcada dentaria, que condiciona moderada estenosis y se extiende 35cms.

Biopsia: Adenocarcinoma escasamente diferenciado, ulcerado, infiltrante.

TC toracoabdominopélvico: Neoplasia esofágica en tercio medio y distal, con moderada estenosis de su luz. Afectación ganglionar mediastínica y perigástrica, sin evidencia de enfermedad metastásica a distancia.

PET-TC: masa neoplásica esofágica con múltiples adenopatías metastásicas mediastínicas, en el ligamento gastrohepático y junto al tronco celíaco. No se evidencian otras lesiones hipermetabólicas sugerentes de afectación tumoral macroscópica.

Diagnóstico: Adenocarcinoma de tercio medio esofágico cT3N3M0. Estadío IVA.

Tratamiento y evolución: Se inicia neoadyuvancia con QT mediante esquema CDDP + 5-Fluoruracilo (2 ciclos) y RT concomitante a 50.4Gy en 25 fracciones. Tras completar QT-RT se solicita PET-TC de reevaluación donde se observa respuesta metabólica casi completa. Se programa entonces esofagectomía obteniéndose estadije histopatológico ypT0pN1 (1/34).

En base al estudio CHECKMATE 577, se solicita a Comisión de Farmacia la aprobación de Nivolumab adyuvante para esta indicación. Se acepta el tratamiento y se programa el primer ciclo de nivolumab a 240mg/2 semanas.

A los 4 días del primer ciclo, el paciente acude a urgencias por dolor torácico opresivo y disnea. ECG con elevación del ST "en guirnalda" en las derivaciones I, II, V2-V6 y sin elevación de troponinas. Se diagnostica de pericarditis aguda grado 2 y se deriva al alta con AINES y colchicina. Acude una semana después con cuadro similar de menor intensidad, porque lo que se administra una dosis de urbason 80mg im, y se prescribe pauta descendente de corticoides. Se deriva para valoración

urgente por Cardiología, realizándose ecocardiograma donde se observa derrame pericárdico ligero-moderado sin signos de taponamiento. Se mantiene mismo tratamiento.

Ante la sospecha de toxicidad inmunomediada, por el momento se suspende Nivolumab en espera de una nueva reevaluación cardiológica y de presentar el caso en comité de oncocardiología.

DISCUSIÓN

Nivolumab, como inhibidor de PD-1 está asociado a una serie de efectos adversos inmunomediados. De ellos, la toxicidad cardiológica es un efecto adverso poco común y concretamente el derrame pericárdico es uno de los menos comunes, con una incidencia del 0.69%¹. Es fundamental realizar el diagnóstico diferencial del derrame, lo cual puede ser complejo². En nuestro caso la aparición del derrame pericárdico tiene una clara secuencia temporal con el inicio de nivolumab, ya que, aunque en la literatura suele aparecer habitualmente tras 5 ciclos, también puede hacerlo tras un ciclo o ser tardío^{3,4}.

Con respecto a reintroducir nivolumab, habría que considerar el beneficio que se aporta con la adyuvancia (SLE de 22,4 meses respecto a 11 con placebo)⁵, con el riesgo de volver a sufrir un efecto adverso que comprometa la vida del paciente. Esta decisión debe ser tomada en un comité multidisciplinar, teniendo en cuenta otras opciones de tratamiento oncológico y el riesgo de nuevos efectos adversos inmunomediados.

Referencias

- ¹ 1. Borghaei H, Paz-Ares L, Horn L, Spigel DR, Steins M, Ready NE, et al. Nivolumab versus Docetaxel in advanced nonsquamous non-small-cell lung Cancer. *N Engl J Med*. 2015;373(17):1627-39
- ² 2. Saade A, Mansuet-Lupo A, Arrondeau J, Thibault C, Mirabel M et al. Pericardial effusion under nivolumab: case-reports and review of the literature. *J. Immunother. Cancer*. 2019;7:266
- ³ 3. Asai M, Kato Y, Kawai S, Watanabe K, Yomota M, Okuma Y, et al. Management of cardiac tamponade during nivolumab of lung cancer with intrapericardial bleomycin: case report. *Immunotherapy*. 2019;11(6):467-72
- ⁴ 4. Shaheen S, Mirshahidi H, Nagaraj G, Hsueh C-T. Conservative management of nivolumab-induced pericardial effusion: a case report and review of literature. *Exp Hematol Oncol [Internet]*. 2018 May 8;7
- ⁵ 5. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal K, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021; 384: 1191-1203.

HETEROGENEIDAD MOLECULAR EN UNA PACIENTE CON TRES ADENOCARCINOMAS DE COLON METACRÓNICOS

Freijido Alvarez, Pablo (1); Mateos Gonzalez, Maria (2); Gonzalez Garcia, Nerea (2); Brozos Vazquez, Elena (3); Lopez Lopez, Rafael (3)

(1) Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, (2) Hospital de Santiago, (3) Hospital de Santiago de Compostela

Identificador: 8674

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Cáncer colorrectal Heterogeneidad molecular Oncología de precisión KRAS Proteínas reparadoras

INTRODUCCIÓN

El estudio de las características moleculares del cáncer colorrectal (CCR) ha sido objeto de numerosos estudios en los últimos años, incluyendo ensayos clínicos; con el objetivo de mejorar los resultados tanto de las terapias dirigidas como de los tratamientos convencionales¹

Existe evidencia robusta de la conveniencia de la determinación de mutaciones en la vía de EGFR (KRAS, NRAS, BRAF) y del estado de las proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) dado su papel tanto pronóstico como a la hora de escoger el tratamiento con terapias dirigidas²

En el caso clínico que exponemos se presenta a una paciente con tres CCR metacrónicos con especial interés dado el diferente perfil molecular de los mismos.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 73 años. No antecedentes familiares de interés. Diabetes. Hipertensión arterial. Tiroidectomía. Tratamiento habitual: candesartán, levotiroxina, dapagliflozina-metformina, insulina glargina.

EXPLORACIÓN FÍSICA

PS ECOG 1. Talla 160 cm. Peso 68kg. Cicatriz de laparotomía en buen estado. Resto de la exploración sin alteraciones.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Hemograma: Hb 10,9 g/dl, resto sin alteraciones.

CEA: 2,9 ng/ml.

TC toraco-abdomino-pélvico: Sin enfermedad a distancia.

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se explica en el Esquema 1 los diagnósticos y tratamientos de la paciente desde su diagnóstico hasta el momento actual.

DISCUSIÓN

La mayoría de los CCR se originan a partir de pólipos precursores benignos que, a raíz de diferentes mutaciones de genes de control de proliferación celular, inician un crecimiento epitelial descontrolado³. La existencia de mutaciones que activen la

cascada de Wnt suele ser el evento inicial a partir del cual la célula puede seguir diferentes vías que generan mutaciones adicionales⁴. Por una parte (hasta el 85%), la inestabilidad cromosómica (normalmente asociada a alteraciones en KRAS y a alteraciones en genes supresores de tumor tales como p53). Por otra parte (aproximadamente un 15% de los casos) nos encontramos con alteraciones en las proteínas reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) que generan una alta inestabilidad de microsatélites⁵. El porcentaje de casos con alteración de microsatélites varía en función del estadio de la enfermedad, siendo más frecuente en estadios precoces (aproximadamente un 20% en estadios I y II y un 12 % en estadios III), mientras que en la enfermedad metastásica únicamente en un 5 % de los casos⁶. Esta alteración de las proteínas reparadoras puede ocurrir de forma esporádica, relacionado con alteraciones en la metilación de islas CpG o bien por mutaciones somáticas en este tipo de proteínas (en este último caso frecuentemente asociado a mutaciones en BRAF⁷). Es también posible que las mutaciones en las proteínas reparadoras ocurran por mutaciones germinales dando lugar a fenómenos tales como el síndrome de Lynch(en un 3% de los casos aproximadamente)^{8,9}.

El caso que nos ocupa es de especial interés ya que, dentro de un mismo paciente, podemos observar ejemplos de las vías anteriormente descritas de génesis de CCR: inestabilidad cromosómica (KRAS G12V, en el primer tumor) e inestabilidad de microsatélites asociado a BRAF mutado (ausencia de proteínas reparadoras MLH1 y PMS2, en el tercer tumor de la paciente).

CONCLUSIONES

En el presente caso, se pone de manifiesto la importancia de los estudios moleculares en los casos de CCR, dada la posibilidad de diferentes patrones moleculares dentro de un mismo paciente (por ejemplo en tumores metacrónicos) o incluso dentro de la evolución de un mismo tumor (como puede ser en el caso de desarrollo de enfermedad metastásica). Lo anterior es fundamental de cara a establecer el pronóstico y el tratamiento dirigido, contribuyendo de esta manera a un manejo individualizado y óptimo para cada paciente.

	Intervención quirúrgica	Adyuvancia	Perfil molecular
<i>Adenocarcinoma de sigma pT4a pN2a cM0 (estadio IIIC)</i>	<u>01/07/14:</u> Resección anterior alta abierta con anastomosis colo-rectal termino-terminal urgente.	XELOX 12/08/2014 a: 19/01/2015 Neuropatía G2. Astenia G2. Aplazamientos del XELOX, requiriendo reducción de dosis de Oxaliplatino y retirada de Oxaliplatino por toxicidad hematológica y neurológica los últimos 5 ciclos.	Mutación en el codón 12 del gen K-RAS (G12V)
<i>Adenocarcinoma de bajo grado de colon ascendente pT3pN0 con invasión vascular (estadio IIA):</i>	<u>23/01/20:</u> Colectomía derecha	-	Proteínas Reparadoras (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2) conservadas.
<i>Adenocarcinoma de colon transverso pT2N0 (Estadio I)</i>	<u>26/09/22:</u> Hemicolectomía izquierda	-	Pérdida de expresión de proteínas reparadoras MLH1 y PMS2. BRAF mutado (BRAF V600E/E2/D)

Tabla 1: Diagnósticos, tratamiento y evolución de la paciente desde su diagnóstico.

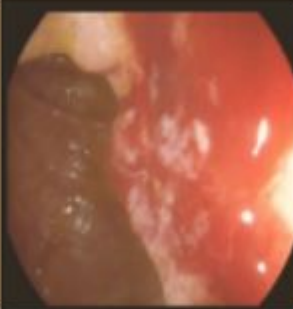
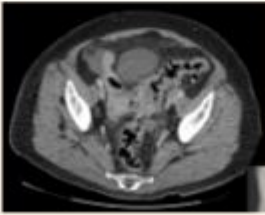
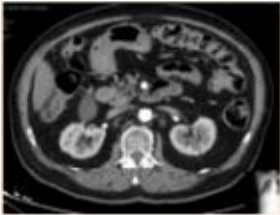
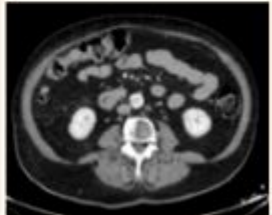
	<i>Adenocarcinoma de sigma</i>	<i>Adenocarcinoma de colon ascendente</i>	<i>Adenocarcinoma de colon transverso</i>
Colonoscopia			
TAC			

Tabla 2. Resumen de pruebas diagnósticas

Referencias

- ¹ 1. Sepulveda AR, Hamilton SR, Allegra CJ, Grody W, Cushman-Vokoun AM, Funkhouser WK, Kopetz SE, Lieu C, Lindor NM, Minsky BD, Monzon FA, Sargent DJ, Singh VM, Willis J, Clark J, Colasacco C, Rumble RB, Temple-Smolkin R, Ventura CB, Nowak JA. Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol*. 2017 May 1;35(13):1453-1486. doi: 10.1200/JCO.2016.71.9807. Epub 2017 Feb 6. PMID: 28165299.
- ² 2. Zhu G, Pei L, Xia H, Tang Q, Bi F. Role of oncogenic KRAS in the prognosis, diagnosis and treatment of colorectal cancer. *Mol Cancer*. 2021 Nov 6;20(1):143. doi: 10.1186/s12943-021-01441-4. PMID: 34742312; PMCID: PMC8571891.
- ³ 3. DeVita VT Jr, Rosenberg SA, Lawrence TS. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology. 11a ed. Filadelfia, PA, Estados Unidos de América: Lippincott Williams and Wilkins; 2018.
- ⁴ 4. Zhao H, Ming T, Tang S, Ren S, Yang H, Liu M, Tao Q, Xu H. Wnt signaling in colorectal cancer: pathogenic role and therapeutic target. *Mol Cancer*. 2022 Jul 14;21(1):144. doi: 10.1186/s12943-022-01616-7. PMID: 35836256; PMCID: PMC9281132.
- ⁵ 5. Afrăsănie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, Miron L, Rusu C. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiol Oncol*. 2019 Sep 24;53(3):265-274. doi: 10.2478/raon-2019-0033. PMID: 31553708; PMCID: PMC6765160.
- ⁶ 6. Battaglin F, Naseem M, Lenz HJ, Salem ME. Microsatellite instability in colorectal cancer: overview of its clinical significance and novel perspectives. *Clin Adv Hematol Oncol*. 2018 Nov;16(11):735-745. PMID: 30543589; PMCID: PMC7493692.
- ⁷ 7. Sahin IH, Goyal S, Pumpalova Y, Sonbol MB, Das S, Haraldsdottir S, Ahn D, Ciombor KK, Chen Z, Draper A, Berlin J, Bekaii-Saab T, Lesinski GB, El-Rayes BF, Wu C. Mismatch Repair (MMR) Gene Alteration and BRAF V600E Mutation Are Potential Predictive Biomarkers of Immune Checkpoint Inhibitors in MMR-Deficient Colorectal Cancer. *Oncologist*. 2021 Aug;26(8):668-675. doi: 10.1002/onco.13741. Epub 2021 Mar 22. PMID: 33631043; PMCID: PMC8342606.
- ⁸ 8. Castro-Mujica MDC, Barletta-Carrillo C. Síndrome de Lynch: aspectos genéticos, clínicos y diagnósticos [Lynch syndrome: genetic, clinical and diagnostic aspects]. *Rev Gastroenterol Peru*. 2018 Jul-Sep;38(3):265-279. Spanish. PMID: 30540731.
- ⁹ 9. De' Angelis GL, Bottarelli L, Azzoni C, De' Angelis N, Leandro G, Di Mario F, Gaiani F, Negri F. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Acta Biomed*. 2018 Dec 17;89(9-S):97-101. doi: 10.23750/abm.v89i9-S.7960. PMID: 30561401; PMCID: PMC6502181.

Estabilidad prolongada de enfermedad en paciente con déficit en las proteínas de reparación del DNA

Morán Cuadrado, Elvira (1); Molina Terrón, Paula (1); Santos López, Paula (1); Sánchez Coalla, Ana (1); Abella Santos, Luis Enrique (1)

(1) Hospital Universitario Río Hortega

Identificador: 8676

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Cáncer colorrectal; inestabilidad de microsatélites; MMR

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) es el más frecuente en España y ocupa el segundo puesto en cuanto a mortalidad. Aproximadamente un 15% de los casos de CCR presentan deficiencia en el sistema de reparación del DNA Mismatch Repair (MMR).

Se ha demostrado que la existencia de dMMR en estos pacientes, les confiere un buen pronóstico en estadios iniciales y que presentan muy buena respuesta al tratamiento con inmunoterapia, consiguiendo respuestas mantenidas incluso más allá de la suspensión de la misma.

Presentamos el caso de un paciente tratado de un cáncer de colon ascendente estadio III, a quien 26 años después se detecta una recidiva peritoneal, con estabilización prolongada de la misma.

Historia clínica

Se trata de un varón de 69 años, sin alergias medicamentosas conocidas, con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2 y Enfermedad de Crohn ileocólica.

A los 42 años, tuvo que ser intervenido por oclusión intestinal (ileocolectomía derecha). En la anatomía patológica se evidenció incidentalmente un adenocarcinoma de ciego (pT3N2bM0) con alta inestabilidad de microsatélites y pérdida de expresión de MLH1 y PMS2. Se ha descartado la existencia de metilación del promotor de MLH1 así como mutación de BRAF.

Se realizó el estudio germinal, sin mutación en los genes reparadores del DNA (*Síndrome de Lynch-like*). Recibió quimioterapia adyuvante (6 ciclos de 5-fluorouracilo en bolo) y continuó revisiones 5 años.

En Noviembre de 2020 fue derivado a Oncología Médica por hallazgo incidental de una masa retroperitoneal izquierda (67mm). Se realizó una punción aspiración con aguja fina (PAAF), con resultado de adenocarcinoma de probable origen digestivo. También nueva colonoscopia que descartó un nuevo CCR primario.

Se presentó el caso en el Comité de CCR, revisándose imágenes previas, e identificándose dicha masa en una resonancia magnética (RM) de 2013, con tamaño y características similares. Se recomendó nueva tomografía computerizada (TAC) para valorar cinética de crecimiento, resultando en estabilidad de la lesión.

- Exploración física. Karnofsky 90%. Abdomen blando, no doloroso, con cicatrices de intervenciones previas. Resto anodina.
- Pruebas complementarias. TAC de Noviembre de 2020: Masa retroperitoneal izquierda de 5x6,5x6,3cm. PAAF transgástrica/transyeyunal: Adenocarcinoma de origen digestivo.
- Diagnóstico final. Masa retroperitoneal con histología de adenocarcinoma de origen intestinal sin cambios desde al menos 2013.
- Tratamiento y evolución. Dada la estabilidad de lesión durante al menos 7 años, se decidió tratamiento expectante con control evolutivo mediante TC. A fecha actual, el paciente continúa asintomático y sin evidencia de progresión.

Discusión

El Síndrome de Lynch es una enfermedad hereditaria caracterizada por un déficit en las proteínas de reparación del DNA con mutación germinal de los genes que las codifican. Es la causa más común de CCR hereditario, con un aumento de riesgo del mismo entre el 12-90% a lo largo de la vida. Así como de tumores extracolónicos, siendo el siguiente en frecuencia el cáncer de endometrio.

Se denomina *Síndrome de Lynch-like* a aquellos que presentan dMMR pero no mutaciones germinales y tampoco pueden explicarse por el fenómeno de metilación del promotor de MLH1, como el caso expuesto.

El dMMR da lugar a tumores con inestabilidad de microsatélites, que presentan grandes inserciones y deleciones en regiones codificantes de DNA, y a mutaciones de cambio de lectura. El acúmulo de estas, lleva a la formación de proteínas anómalas (neoantígenos), que desencadenan una respuesta inmune. En estos pacientes existe una mayor infiltración tumoral linfocítica que en otros tumores colorrectales.

Con lo anteriormente descrito, planteamos la hipótesis en nuestro paciente, de que dadas las características de su tumor (dMMR), la alta carga mutacional que esto le confiere haya podido iniciar una respuesta inmune frente a los antígenos tumorales, deteniendo el crecimiento tumoral y manteniéndolo estable durante años.



Referencias

- ¹ 1. Moreira L., Balaguer F., Lindor N. et al. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. JAMA. 2012;308(15):1555
- ² 2. Dolores Picó M., Castillejo A., Murcia O. et al. Clinical and Pathological Characterization of Lynch-Like Syndrome. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2020;18:368-374
- ³ 3. Frank A. Lynch Syndrome-Associated Colorectal Cancer. N Engl J Med 2018;379:764-73
- ⁴ 4. Maby P., Tougeron D., Hamieh M., et al. Correlation between density of CD8⁺ T-cell infiltrate in microsatellite unstable colorectal cancers and frameshift mutations: A rationale for personalized immunotherapy. Cancer Res 2015;75(17)

Cuándo aparece lo infrecuente: Melanoma duodenal metastásico

TORRES MOZAS, PABLO (1); REQUENA AGUILAR, JAVIER (1); LUQUE CARO, NATALIA (1)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE JAÉN

Identificador: 8679

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Gastrointestinal

Palabras clave: melanoma, duodeno, pembrolizumab, BRAF

INTRODUCCIÓN

El melanoma de mucosas comprende el 1% de todos los melanomas (1). Se suelen localizar a nivel de la mucosa de cabeza y cuello, anorrectal o vulvo-vaginal. En un 10% de los casos presentan mutaciones en BRAF y en un 25% en KIT. La evolución esperada es más agresiva y conlleva un peor pronóstico que el cutáneo, con una supervivencia global estimada del 25% a los 5 años (2).

El melanoma maligno del tracto gastrointestinal (GI) es una afección poco común y puede ser primario o por afectación secundaria metastásica. Para su diagnóstico se debe descartar la presencia de una lesión cutánea primaria o extraintestinal, especialmente del sistema ocular (3).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 57 años sin antecedentes de interés a excepción de una diabetes mellitus de reciente diagnóstico. En Octubre/20 comienza estudio por dolor abdominal e ictericia, evidenciándose en pruebas de imagen lesión que engloba duodeno y cabeza pancreática con adenopatías locoregionales. Se realiza CPRE con colocación de prótesis biliar y eco-endoscopia en la que se observa en segunda porción duodenal una zona de coloración negruzca ulcerada que se biopsia. El estudio histológico fue compatible con una neoplasia de carácter melánico (marcadores S-100 y HMB45 positivos), por lo que se solicitó el estatus de BRAF, resultando mutado. En estudio de extensión con PET-TAC se evidencia enfermedad metastásica hepática y ósea. Dada la ausencia de lesiones en piel y la ausencia de captación a otro nivel se asume el origen duodenal del melanoma.

Se inicia tratamiento con pembrolizumab cada 3 semanas en diciembre/20. Refiere beneficio clínico desde el inicio del mismo, pudiendo abandonar el tratamiento analgésico y mejorando sus glucemias. Como toxicidad destaca un cuadro de hipotiroidismo inmuno-mediado que requiere el inicio de tratamiento sustitutivo con levotiroxina 125mg/día. Tras la reevaluación de mayo/2021 presenta respuesta completa de lesiones óseas y parcial hepática y local. Tras 21 meses de tratamiento, en octubre/22, se evidencia progresión de la enfermedad a nivel pancreático y suprarrenal, iniciando segunda línea de tratamiento con un inhibidor de BRAF + inhibidor de MEK (Encorafenib + Binimetinib) que mantiene actualmente, tras lograr una respuesta parcial

DISCUSION

El melanoma del tracto GI es una enfermedad altamente agresiva y de pronóstico ominoso.

En un análisis post-hoc, de los pacientes con melanoma de mucosa metastásico, incluidos en los estudios con pembrolizumab Keynote-001, 002 y 006; se notificó una supervivencia libre de progresión de 2,8 meses y una supervivencia global de 11,3 meses⁴. Con este caso queremos remarcar lo infrecuente de esta entidad, especialmente al presentar una mutación en BRAF, y destacar su evolución sumamente favorable, con una supervivencia global por el momento de 23 meses.

Referencias

¹ McLaughlin CC, Wu XC, Jemal A, et al. Incidence of noncutaneous melanomas in the U.S. Cancer. 2005; 103:1000-1007.

² Carvajal RD, Spencer SA, Lydiatt W. Mucosal melanoma: a clinically and biologically unique disease entity. J Natl Compr Canc Netw. 2012; 10:345-356.

³ Akaraviputh T, Trakamsanga A. Surgical management of malignant melanoma of gastrointestinal tract. In: Murph M. Melanoma in the Clinic - Diagnosis, Management and Complications of Malignancy. Rijeka; InTech; 2011. p. 183-200

⁴ Hamid O, Robert C, Ribas A, Hodi FS, Walpole E, Daud A, et al. Antitumour activity of pembrolizumab in advanced mucosal melanoma: a post-hoc analysis of KEYNOTE-001, 002, 006. Br J Cancer. 2018 Sep;119(6):670-674.

Mutación en CDKN2A. Asociación entre el cáncer de páncreas hereditario y melanoma.

Armenta Triviño, Ana (1); Contreras González, M^a José (2); Cano Osuna, M^a Teresa (3); Gómez España, M^a Auxiliadora (4); Aranda Aguilar, Enrique (2)

(1) Hospital Universitario Reina Sofía, (2) Hospital Reina Sofía de Córdoba, (3) Hospital Reina Sofía de Córdoba, (4) Hospital Reina Sofía de Córdoba

Identificador: 8680

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Páncreas

Palabras clave: cáncer de páncreas, melanoma, CDKN2A.

Introducción:

El cáncer de páncreas se asocia con síndromes de cáncer familiares y hereditarios. Existen variantes en la línea germinal, BRCA1/2, PALB2, ATM, TP53, MLH1, STK11/LKB1, APC, CDKN2A y SPINK1/PRSS1 que se han detectado como genes de alto riesgo(1).CDKN2A es un gen ubicado en el cromosoma 9p21 que codifica los supresores de tumores, p16INK4a y p14ARF, que regulan el ciclo celular. P16, es un inhibidor de una ciclina dependiente de quinasa, su expresión reducida resulta en una mayor actividad de la ciclina D dependiente de quinasa, y por lo tanto en una fosforilación aberrante del gen retinoblastoma (RB) y un crecimiento celular acelerado (2).

Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas con mutación en la línea germinal de CDKN2A, que en el seguimiento de dermatología tras dicha alteración genética es diagnosticada de melanoma maligno.

Descripción del caso:

Mujer de 45 años, sin antecedentes personales de interés, con antecedentes familiares de: padre con cáncer de vías biliares a los 61 años, tío paterno con cáncer de páncreas a los 40 años y tía paterna con cáncer hepático a los 45 años. En noviembre del 2020, tras epigastralgia es diagnosticada de adenocarcinoma ductal pancreático, tras estudio de extensión negativo es intervenida mediante duodenopancreatectomía cefálica con AP definitiva de adenocarcinoma ductal pancreático pT2 pN1(2/16), márgenes quirúrgicos libres. Posteriormente es derivada al servicio de Oncología Médica para valoración tratamiento adyuvante, siendo además remitida a Unidad de Consejo Genético.

En TC postcirugía se detecta progresión hepática, iniciando tratamiento con mFOLFIRINOX , desde entonces ha realizado varias líneas de tratamiento, actualmente con gemcitabina + nab paclitaxel.

Tras detección de la variante patogénica clase V c.106 del en el gen CDKN2A, en junio del 2021, es remitida al servicio de dermatología para seguimiento. En marzo del 2022 tras biopsia de nevus atípico se interviene de melanoma maligno en región costal pT1aN0M0, estadio IA

-Exploración física (Diciembre del 2020):

ECOG 0. Abdomen: con cicatriz de laparotomía. Resto sin otros hallazgos.

-Pruebas complementarias:

*TC de tórax-abdomen-pelvis (enero del 2021): Lesión hipodensa de 16 mm en S VIII (imagen 1), y otra de 10 mm en SII (imagen 2) ambas compatibles con metástasis.

*Analítica, Ca 19.9 (enero del 2021): normal.

Breve discusión.

CDKN2A es un gen ubicado en el cromosoma 9p21 que codifica los supresores de tumores p16INK4a y p14ARF, que regulan

el ciclo celular (2). Las variantes patogénicas de la línea germinal se asocian principalmente con un riesgo de melanoma cutáneo > 10 veces que en población general,(2) como ocurrió en nuestro caso, donde tras valoración dermatológica, se detectó la presencia de un melanoma maligno en uno de los nevos atípicos que presentaba.

Además, las variantes patogénicas de la línea germinal CDKN2A están asociadas con un mayor riesgo de cánceres en área ORL (cavidad oral, lengua, faringe) gastrointestinales (esófago, estómago, hígado, vesícula biliar y colorrectal), cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de piel no melanoma (3) y las que afectan a p16INK4a aumentan el riesgo de cáncer de páncreas (2).

Con respecto a las implicaciones clínicas, en primer lugar, es importante la identificación de estos pacientes para la detección de cáncer de páncreas y melanoma en familiares en riesgo. Actualmente se conoce que la pérdida de la función p16INK4a da como resultado una mayor actividad de CDK4/6 y proliferación celular de tal manera que la inhibición de CDK4/6 (con fármacos como son los inhibidores de ciclinas) podrían ser una diana potencial en el tratamiento de estos pacientes abriendo nuevas opciones terapéuticas en cáncer de páncreas (3,4).



Referencias

- ¹ 1. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. *Int J Clin Oncol*. 2021 Oct;26(10):1784-1792
- ² 2. Jensen MR, Stoltze U, Hansen TVO, Bak M, Sehested A, Rechnitzer C, Mathiasen R, Scheie D, Larsen KB, Olsen TE, Muhic A, Skjøth-Rasmussen J, Rossing M, Schmiegelow K, Wadt K. 9p21.3 Microdeletion involving CDKN2A/2B in a young patient with multiple primary cancers and review of the literature. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*. 2022 Jun 22;8(4):a006164
- ³ 3. Kimura H, Klein AP, Hruban RH, Roberts NJ. The Role of Inherited Pathogenic CDKN2A Variants in Susceptibility to Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2021 Sep 1;50(8):1123-1130.
- ⁴ 4. Heilmann AM, Perera RM, Ecker V, Nicolay BN, Bardeesy N, Benes CH, Dyson NJ. CDK4/6 and IGF1 receptor inhibitors synergize to suppress the growth of p16INK4A-deficient pancreatic cancers. *Cancer Res*. 2014 Jul 15;74(14):3947-58.

AMPULOMA DE TIPO PANCREATOBILIAR CON INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES: TRATAMIENTO CON PEMBROLIZUMAB EN USO COMPASIVO

Bujons Buscarons, Elisabet (1); Sabate Ortega, Josep (1); Garcia Velasco, Adelaida (2); Guardado Sanchez, Raquel (2); Llavata Martí, Lucia (1)

(1) Hospital Universitari Doctor Josep Trueta, (2) ICO Girona

Identificador: 8681

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Vesícula y vías biliares

Palabras clave: Inestabilidad de microsatélites Pembrolizumab Adenocarcinoma intraampular

INTRODUCCIÓN

Los tumores de origen pancreatobiliar son tumores de mal pronóstico en los que urge encontrar nuevas estrategias terapéuticas para nuestros pacientes, puesto que tienen supervivencias globales muy limitadas incluso aquellos que se abordan desde el diagnóstico de manera radical. Las recaídas son precoces, los intervalos libres de enfermedad o de progresión son cortos y las líneas terapéuticas limitadas, con altas tasas de toxicidad que provocan ajustes de dosis frecuentes e interfieren en la calidad de vida. Las terapias dirigidas son la esperanza del futuro y, cada vez con más frecuencia, forman parte de nuestra práctica clínica habitual.

ANAMNESIS

Paciente mujer de 56 años, alérgica a la penicilina, ex-fumadora, con antecedentes de acalasia, diagnosticada de adenocarcinoma moderadamente diferenciado intraampular de tipo pancreatobiliar localmente avanzado, estadio IIB. Como primer tratamiento se realizó una duodenopancreatectomía cefálica, la estadificación patológica (TNM) final fue pT2 pN1 (3/10) cM0. La cirugía fue R0. Se realizó quimioterapia adyuvante según el esquema FOLFIRINOX durante 4 meses (8 ciclos) seguido de quimio-radioterapia concomitante con Capecitabina.

Tras un intervalo libre de enfermedad de 3 meses, encontrándose la paciente asintomática excepto neuropatía residual del platino recibido previamente, se diagnostica recidiva a nivel hepático, objetivándose dos lesiones: la primera de 25mm en segmento VII y la segunda de 17mm en segmento V adyacente a branca portal anterior derecha.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Exploración física por aparatos dentro de la normalidad. No tinte icterico de mucosas, abdomen blando y depresible sin palpación de hepatomegalia y con peristaltismo presente.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

*NGS: MSI high, TMB high (38 mut/Mb), PV KRAS exon 2 G12V, PV SMAD 4 exon2 S32sf

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Recidiva hepática con intervalo libre de enfermedad de 3 meses de ampuloma con histología de adenocarcinoma de origen pancreatobiliar con inestabilidad de microsatélites

TRATAMIENTO Y EVOLUCION

Inicialmente se decidió iniciar tratamiento convencional con quimioterapia basada en platinos. Después del primer ciclo la paciente presentó neutropenia g4 febril con sepsis secundaria a infección de port-a-cath que requirió ingreso hospitalario y antibioterapia de amplio espectro.

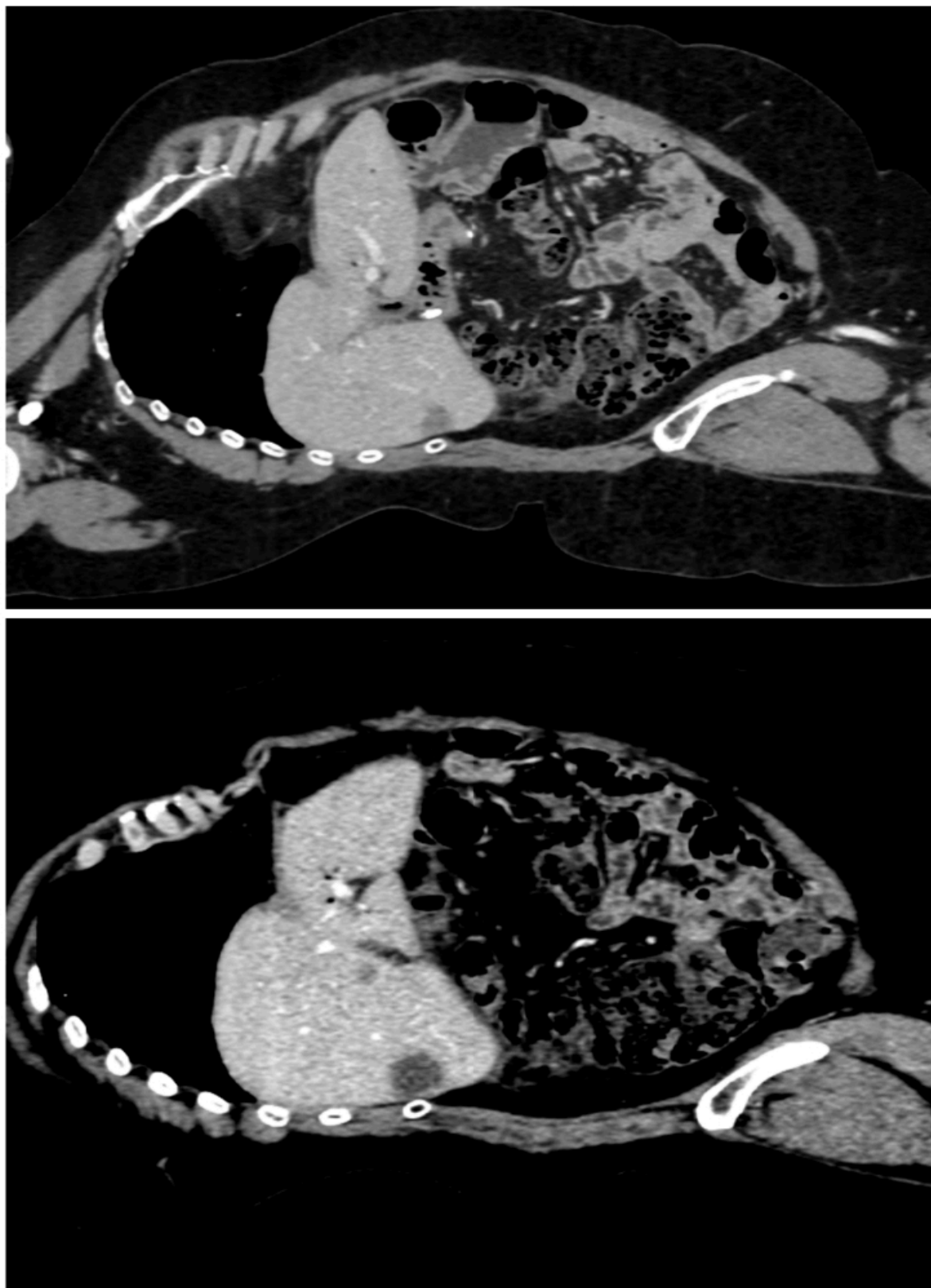
Dada la mala tolerancia a la quimioterapia y la posibilidad de recibir Pembrolizumab por uso compasivo y teniendo en cuenta los buenos resultados de KEYNOTE-158 (1) para colangiocarcinomas con tasas de respuesta del 40% y 18% en adenocarcinomas de páncreas, se optó por solicitar Pembrolizumab por uso compasivo, recibiendo autorización.

La paciente inició tratamiento con Pembrolizumab 2mg/kg cada 21 días con buena tolerancia. Después de 12 ciclos, la paciente sigue en respuesta parcial y sin efectos secundarios graves.

DISCUSIÓN

Gracias a estudios como KEYNOTE-158 (1) se ha demostrado la eficacia de la inmunoterapia en pacientes con inestabilidad de microsatélites, y las guías de ASCO (2) ya recomiendan su determinación rutinaria en pacientes con tumores de páncreas metastásicos, junto con mutaciones BRCA, y alteraciones de TRK, para seleccionar a los candidatos a terapias dirigidas como Pembrolizumab, ya sea dentro de ensayo clínico o en la práctica asistencial por uso compasivo (3-5).

En el caso de nuestra paciente, que además de presentar una toxicidad excesiva al tratamiento convencional y una complicación grave, tuvo un intervalo libre de enfermedad muy breve, era incluso más necesario poder ofrecer una alternativa diferente a la quimioterapia, que impactara menos en su calidad de vida y permitiese un buen control de la enfermedad. Se obtuvo una buena respuesta al fármaco, que cuadra con la diferenciación pancreatobiliar del ampuloma. En el futuro, sería conveniente realizar más estudios en este subgrupo de pacientes para valorar las tasas de respuesta pertinentes y así justificar la búsqueda de inestabilidad de pacientes para ofrecer Pembrolizumab como tratamiento.



Referencias

- ¹ Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, Geva R, Gottfried M, Penel N, Hansen AR, Piha-Paul SA, Doi T, Gao B, Chung HC, Lopez-Martin J, Bang YJ, Frommer RS, Shah M, Ghorri R, Joe AK, Pruitt SK, Diaz LA Jr. 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. doi: 10.1200/JCO.19.02105. Epub 2019 Nov 4. PMID: 31682550; PMCID: PMC8184060.
- ² Sohal DPS, Kennedy EB, Cinar P, Conroy T, Copur MS, Crane CH, Garrido-Laguna I, Lau MW, Johnson T, Krishnamurthi S, Moravek C, O'Reilly EM, Philip PA, Pant S, Shah MA, Sahai V, Uronis HE, Zaidi N, Laheru D. Metastatic Pancreatic Cancer: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2020 Aug 5;JCO2001364. doi: 10.1200/JCO.20.01364. Epub ahead of print. PMID: 32755482
- ³ Kubo S, Nagano H, Tsujie M, Seo S, Gotoh K, Wada H, Nakashima S, Ioka T. Microsatellite instability in patients with hepato-biliary-pancreatic malignancies in clinical

practice (KHBO 1903). *Int J Clin Oncol*. 2022 Aug;27(8):1340-1347. doi: 10.1007/s10147-022-02187-9. Epub 2022 Jun 19. PMID: 35718824.

⁴ Kai Y, Ikezawa K, Takada R, Daiku K, Maeda S, Abe Y, Yamai T, Fukutake N, Nakabori T, Uehara H, Nagata S, Wada H, Ohkawa K. Success rate of microsatellite instability examination and complete response with pembrolizumab in biliary tract cancer. *JGH Open*. 2021 May 21;5(6):712-716. doi: 10.1002/jgh3.12576. PMID: 34124390; PMCID: PMC8171157.

⁵ Eso Y, Shimizu T, Takeda H, Takai A, Marusawa H. Microsatellite instability and immune checkpoint inhibitors: toward precision medicine against gastrointestinal and hepatobiliary cancers. *J Gastroenterol*. 2020 Jan;55(1):15-26. doi: 10.1007/s00535-019-01620-7. Epub 2019 Sep 7. PMID: 31494725; PMCID: PMC6942585.

Cáncer de páncreas avanzado y mutación en ATM en línea germinal. ¿Inhibidores de la PARP más allá de BRCA?

AMANN ARÉVALO, MARTA (1); GRANJA ORTEGA, MONICA (1); GARRE, PILAR (2); FERNANDEZ ACEÑERO, MARIA JESUS (1); SASTRE VALERA, JAVIER (2)

(1) HOSPITAL CLINICO SAN CARLOS, (2) HOSPITAL CLÍNICO SAN CARLOS

Identificador: 8682

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Páncreas

Palabras clave: Cancer de páncreas BRCAness Inhibidores de PARP Paneles de NGS.

INTRODUCCIÓN

Entre el 4%-8% de los adenocarcinomas de páncreas (ADP) presentarán mutaciones en línea germinal del gen BRCA que conllevarán a una deficiencia en la vía de la recombinación homóloga implicada en los mecanismos de reparación del ADN.^{1,2} Estos tumores se caracterizan por su sensibilidad a esquemas de tratamiento basados en platino y a los inhibidores de la PARP (iPARP) como olaparib.

El concepto BRCAness identifica a un 15% de pacientes con ADP que presentan alteraciones genéticas en varios genes implicados en los mecanismos de reparación del ADN como son, a parte de BRCA, PALB2, CHECK2 o ATM, entre otros.^{3,4} Excluidas las mutaciones en BRCA, ¿puede ser eficaz el tratamiento con iPARP en este subgrupo?

CASO CLÍNICO:

Varón de 51 años con antecedentes de VIH (carga viral indetectable) que acudió a urgencias en sep/2021 por una clínica compatible con una obstrucción intestinal alta.

Tras las pruebas pertinentes, se completó el estudio con una tomografía computarizada (TC) describiéndose una masa en el proceso uncinado del páncreas que infiltraba la tercera porción duodenal y múltiples metástasis hepáticas.

En la gastroscopia se tomó una muestra de la lesión que afectaba a la mucosa duodenal siendo compatible con infiltración por adenocarcinoma moderadamente diferenciado con inmunohistoquímica sugerente de origen biliopancreático. ^{Figura1}

Evolución:

Inició tratamiento con FOLFIRINOXm hospitalizado y nutrición parenteral total. Se utilizó el esquema modificado dado el estado general del paciente, la desnutrición severa y una necesidad de respuesta por intolerancia a la vía oral.

Tras dos ciclos de tratamiento, por persistencia de la clínica, se realizó una gastroenteroanastomosis endoscópica con buena evolución posterior.

De forma paralela, se realizó el panel genómico NGS (Next Generation Sequencing), FoundationOne CDx sobre la muestra tumoral, así como un estudio de genes de predisposición a cáncer en línea germinal. Ambos evidenciaron una mutación en heterocigosis de la variante NM_000051.3 de ATM:C.3046G>T; p.(Gly 1016*) ^{Figuras2-3}

Continuó el tratamiento de forma ambulatoria hasta ene/2022 recibiendo 8 ciclos con respuesta parcial (RPM) mantenida. Se solicitó olaparib de mantenimiento como uso compasivo que mantuvo hasta oct/2022 (intervalo libre de progresión de 9 meses) presentando una estabilización radiológica (EE) y una respuesta serológica. ^{Figura4}

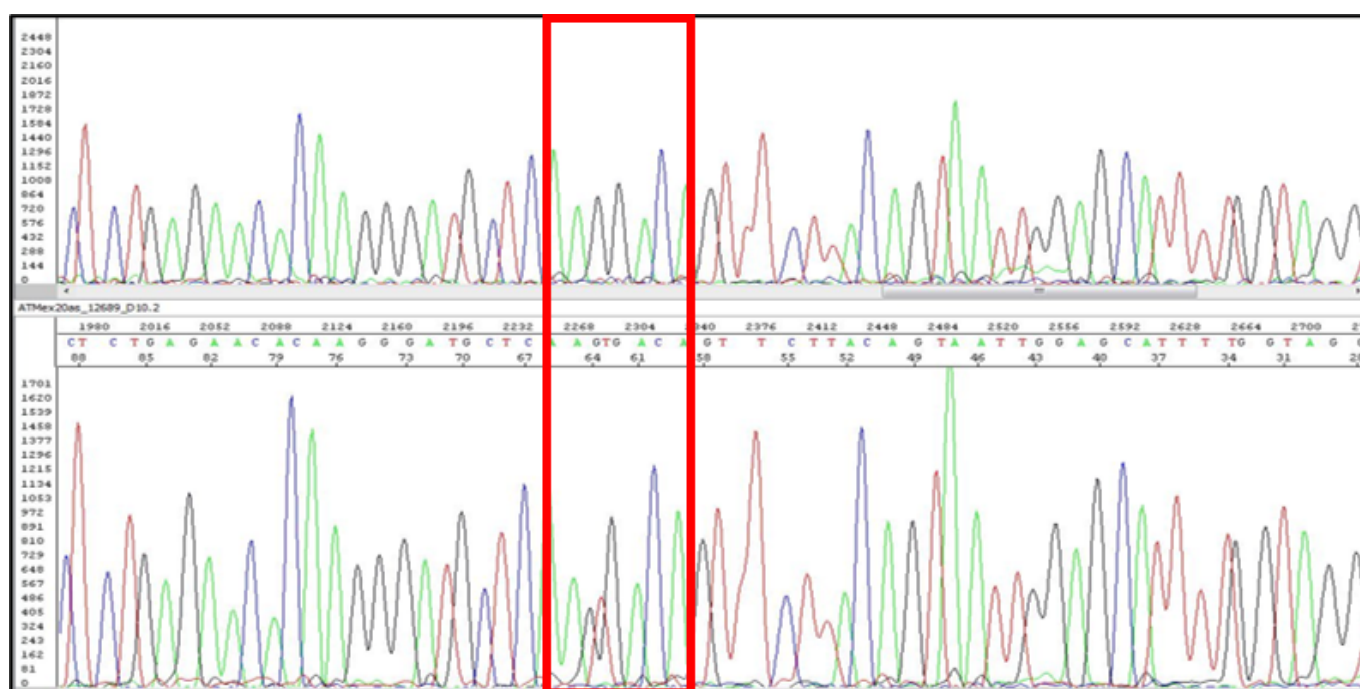
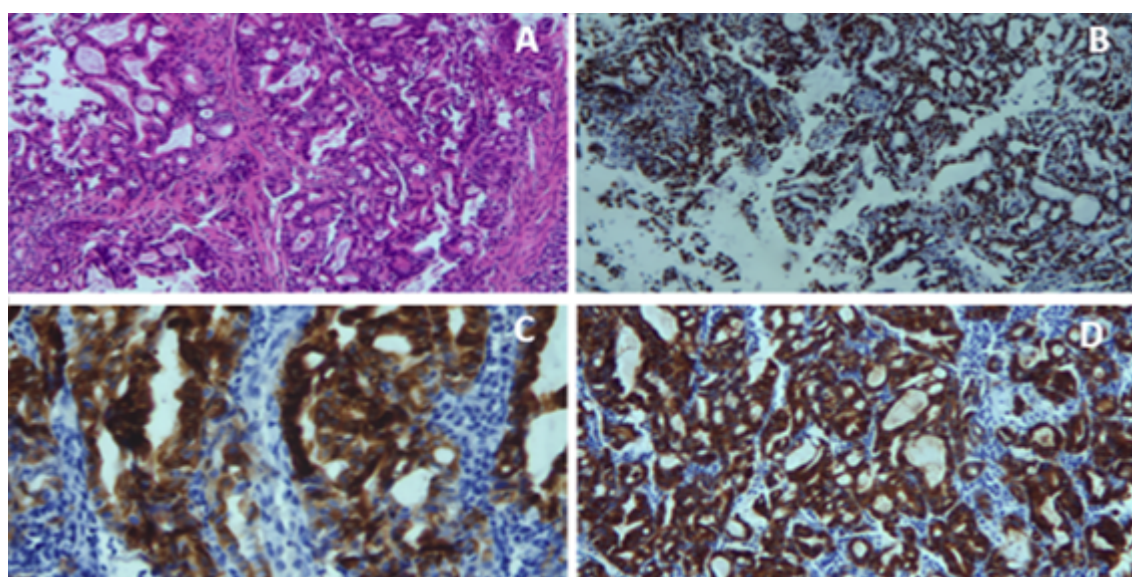
Actualmente, se encuentra en tratamiento con nabpaclitaxel-gemcitabina tras la progresión reciente.

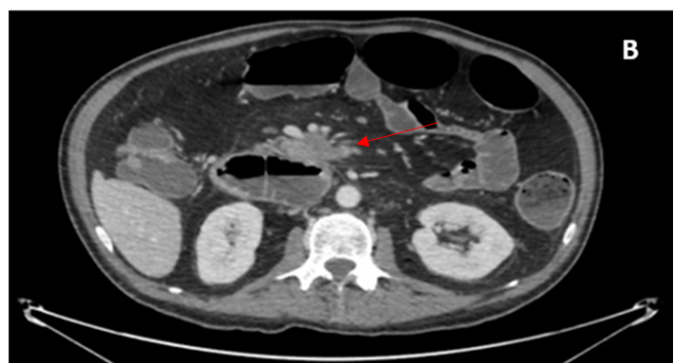
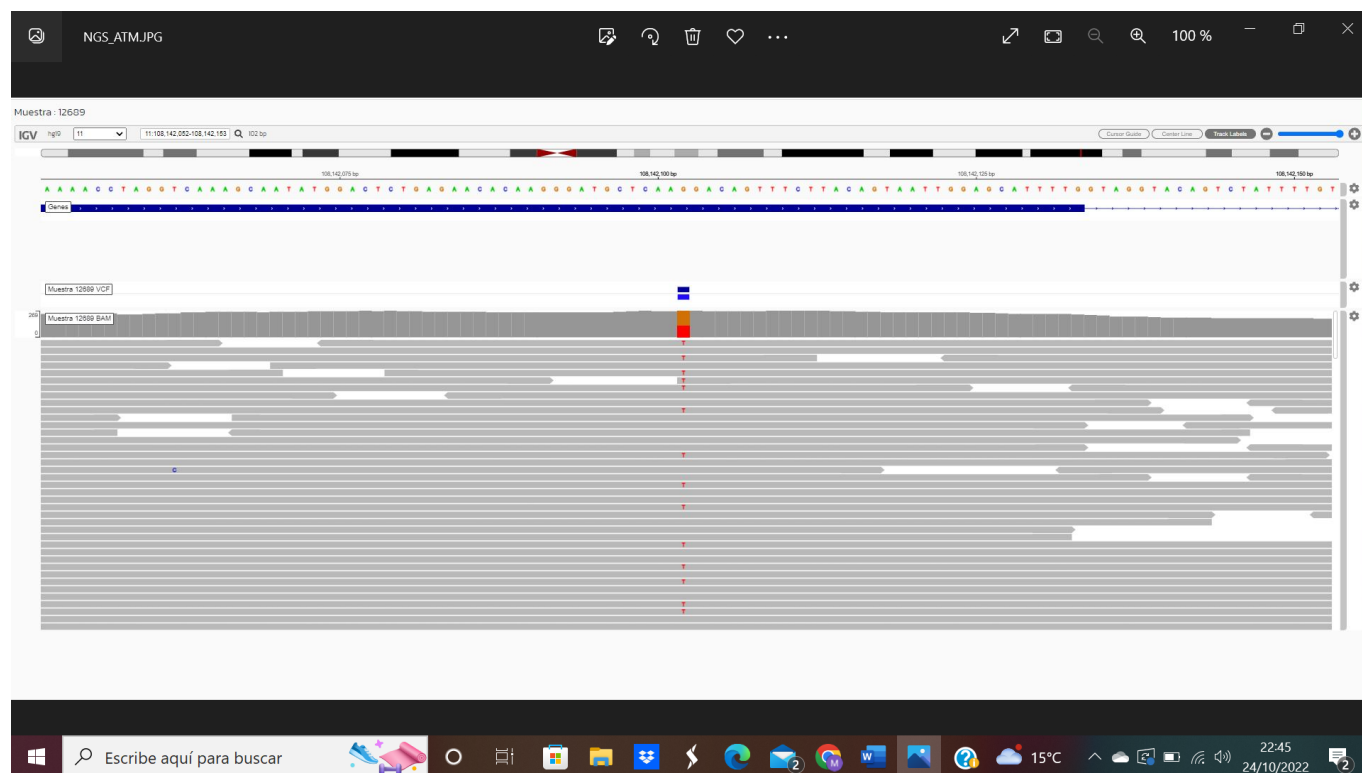
DISCUSIÓN

El estudio POLO evaluó la eficacia de olaparib de mantenimiento frente a placebo en la primera línea de pacientes con ADP avanzado con mutación germinal de BRCA tras lograr un control de la enfermedad con un esquema de tratamiento basado en platino. El estudio fue positivo para su objetivo primario, la supervivencia libre de progresión (SLP), con medianas de 7,4 vs 3,8 meses (HR 0,53; $p=0,004$). Aunque no se objetivó un beneficio en la mediana de supervivencia global (SG) (HR 0,83; $p=0,3487$), la SG estimada a 3 años fue del 33,9% vs 17,8% a favor de olaparib. Esto pudo ser debido a que el 27,1% de los pacientes del grupo placebo recibieron iPARP en líneas sucesivas, entre otros factores.⁵

Posteriormente, se publicaron los resultados de dos ensayos fase II, paralelos que incluyeron 46 pacientes con ADP avanzado, BRCAness y refractarios, que fueron tratados con olaparib en monoterapia. El análisis de los dps estudios incluyó 14 pacientes con mutación en ATM (somática o germinal). A pesar de las limitaciones, se produjeron EE que parecían asociarse a una SLP más prolongada de aproximadamente 3,5 meses.⁴

Nuestro caso describe una EE en ADP con mutación germinal en ATM tras una RP a una primera línea basada en platino, similar a lo reportado en estudio POLO. Debemos reseñar la importancia de los paneles NGS en ADP y la potencial eficacia de los iPARP en tumores BRCAness.





Referencias

- ¹ Ghiorzo P. Genetic predisposition to pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(31):10778-10789.
- ² Peretti U, Cavaliere A, Niger M, et al. Germline BRCA1-2 pathogenic variants (gBRCA1-2pv) and pancreatic cancer: epidemiology of an Italian patient cohort. *ESMO Open.* 2021;6(1):100032.
- ³ Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. *Nat Rev Cancer.* 2004;4(10):814-819.
- ⁴ Javle M, Shacham-Shmueli E, Xiao L, et al. Olaparib Monotherapy for Previously Treated Pancreatic Cancer With DNA Damage Repair Genetic Alterations Other Than Germline BRCA Variants: Findings From 2 Phase 2 Nonrandomized Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021;7(5):693-699.
- ⁵ Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer [published online ahead of print, 2022 Jul 14]. *J Clin Oncol.* 2022;JCO2101604.

CARDIOPATÍA CARCINOIDE. A PROPÓSITO DE UN CASO CLÍNICO

Fernández Prado, Laura (1); Fernández Cordón, Lidia (1); Martín Carnicero, Alfonso (1)

(1) Hospital San Pedro

Identificador: 8685

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: TNE

Palabras clave: Tumor Neuroendocrino Cardiopatía Carcinoide Válvula tricúspide

Introducción

Los tumores neuroendocrinos pueden presentarse en ocasiones como un síndrome carcinoide, con clínica de flushing, diarreas, telangiectasias, broncoespasmo e incluso lesiones valvulares cardíacas, como resultado de la secreción de serotonina y otras sustancias vasoactivas. Típicamente esta clínica de aparición es más característico de tumores avanzados con metástasis hepáticas, especialmente de intestino delgado.^{1,2}

Descripción del Caso

Anamnesis

Nos encontramos el caso de un paciente de 50 años que presenta en un par de ocasiones episodios de mareo con giro de objetos y epigastralgia con sensación nauseosa, sensación de calor y fotopsias, durante los mismos rubor facial e inyección conjuntival que se resuelven en pocos minutos. Refiere en ocasiones diarreas y sofocos desde hace años.

Examen físico

Acude a urgencias donde se valora con hallazgo de hepatomegalia de 4 traveses, no dolorosa, y ecografía abdominal con múltiples lesiones hiperecogénicas adyacentes algunas mixtas de predominio sólido, y otras completamente sólidas. Dados los resultados se realiza estudio con TC body con resultado: Hepatomegalia metastásica, engrosamiento parietal difuso de varias asas de yeyuno y adenopatía en la raíz del mesenterio de 12 mm de eje corto.

Pruebas complementarias

A nivel analítico presentaba elevación de Cromogranina A y 5-Hidroxindolacético

Se completó el estudio con una Gammagrafía con TC-99-Octreotido: Tumoración primaria yeyunal con adenopatía mesentérica y metástasis hepáticas bilobares, y se realizó una biopsia de aguja gruesa de una de las lesiones hepáticas cuya anatomía patológica fue de metástasis hepáticas de tumor neuroendocrino bien diferenciado gastrointestinal.

Se deriva a la consulta de Oncología, donde se solicita ecocardiograma tras detectar soplo sistólico. En el mismo se detectó afectación carcinoide de válvula tricúspide, con estenosis ligera y sobretodo insuficiencia moderada, grado III

El diagnóstico final fue de carcinoide yeyunal con adenopatía mesentérica y metástasis bilobares y síndrome carcinoide típico, con enfermedad cardíaca carcinoide.

Tratamiento y evolución

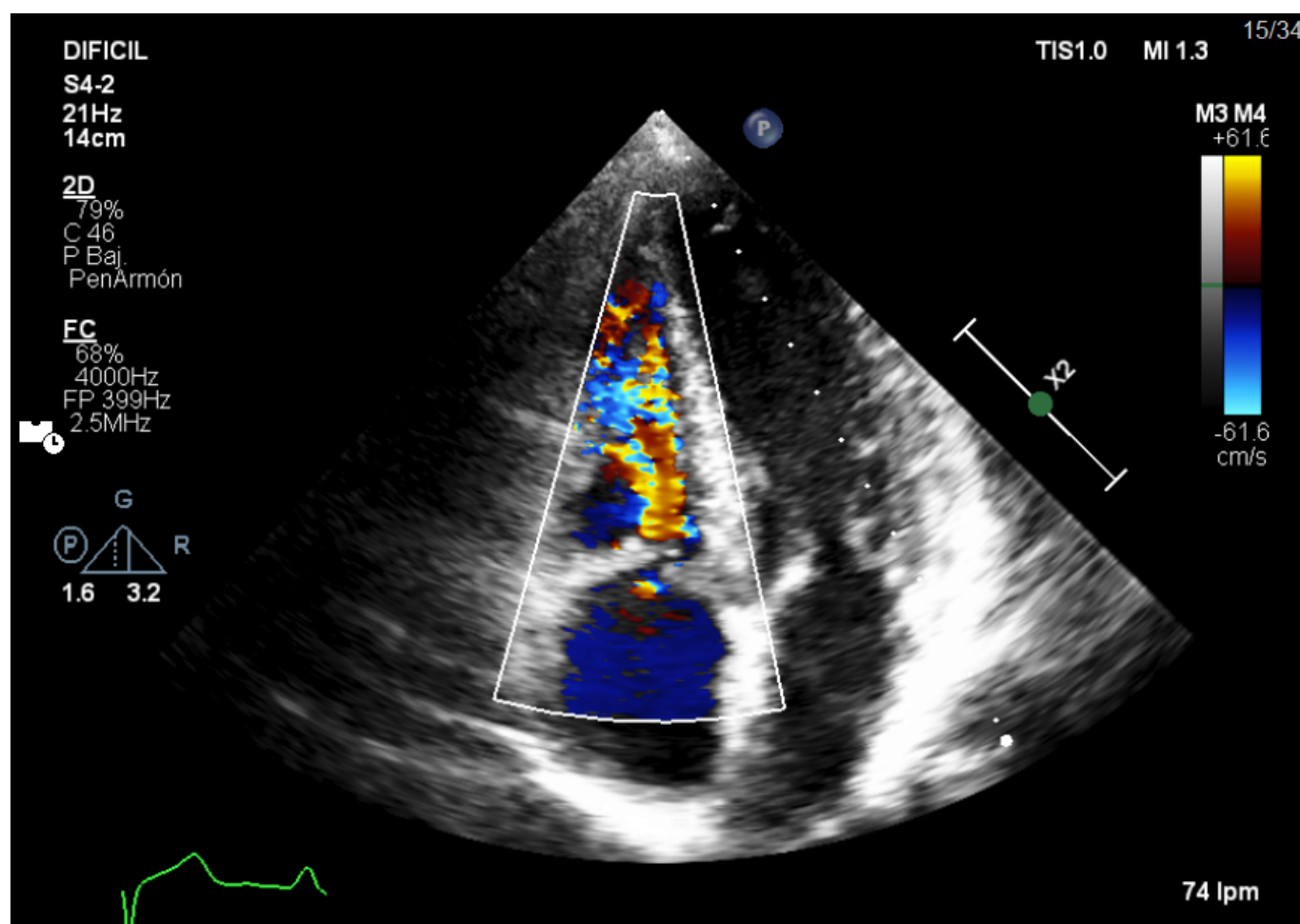
Se inició tratamiento con Sandostatin 30im mensual, con el que presento mejoría clínica de los sofocos y diarreas, y por el momento estabilidad de la enfermedad tras 6 meses de tratamiento

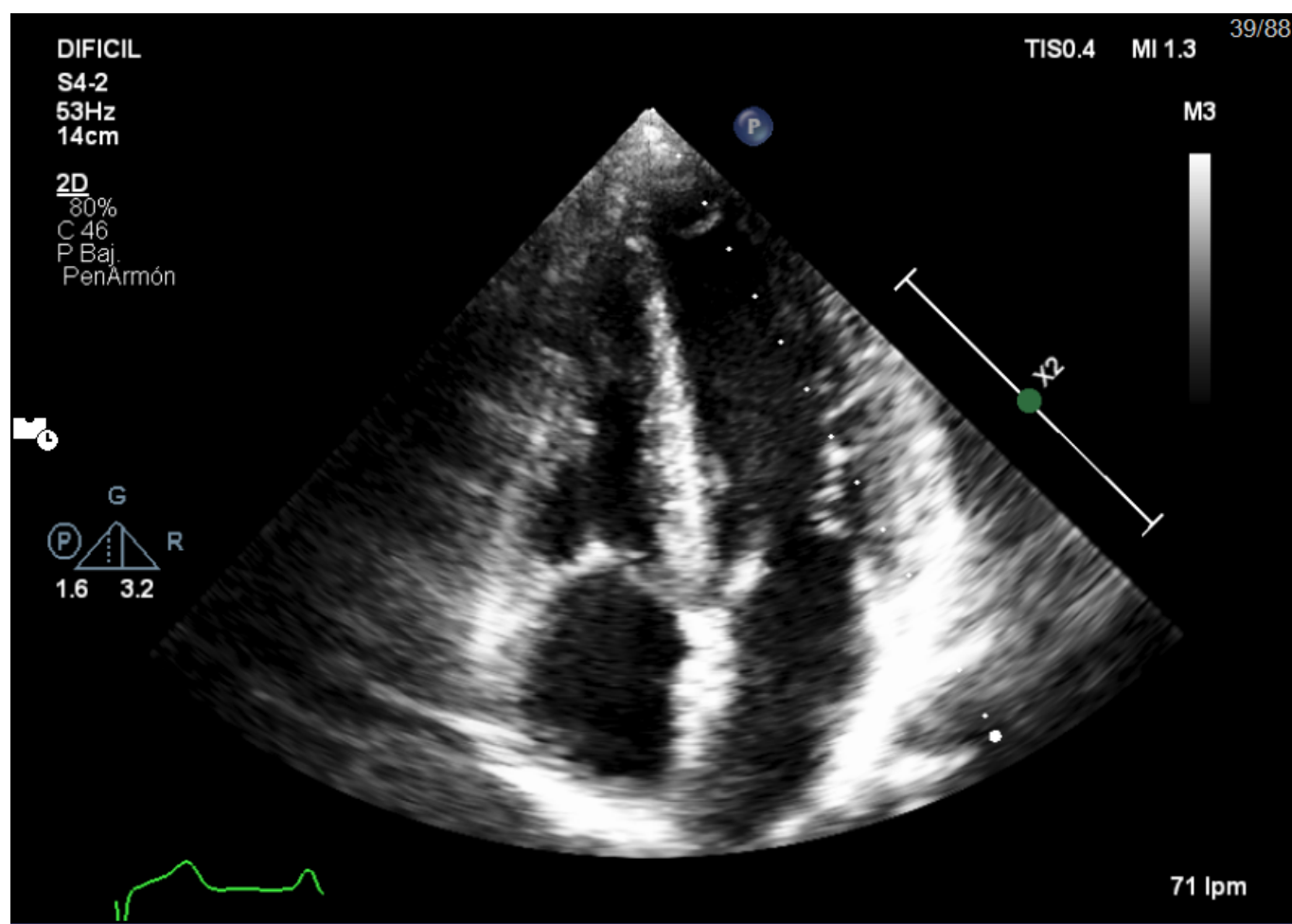
Discusión

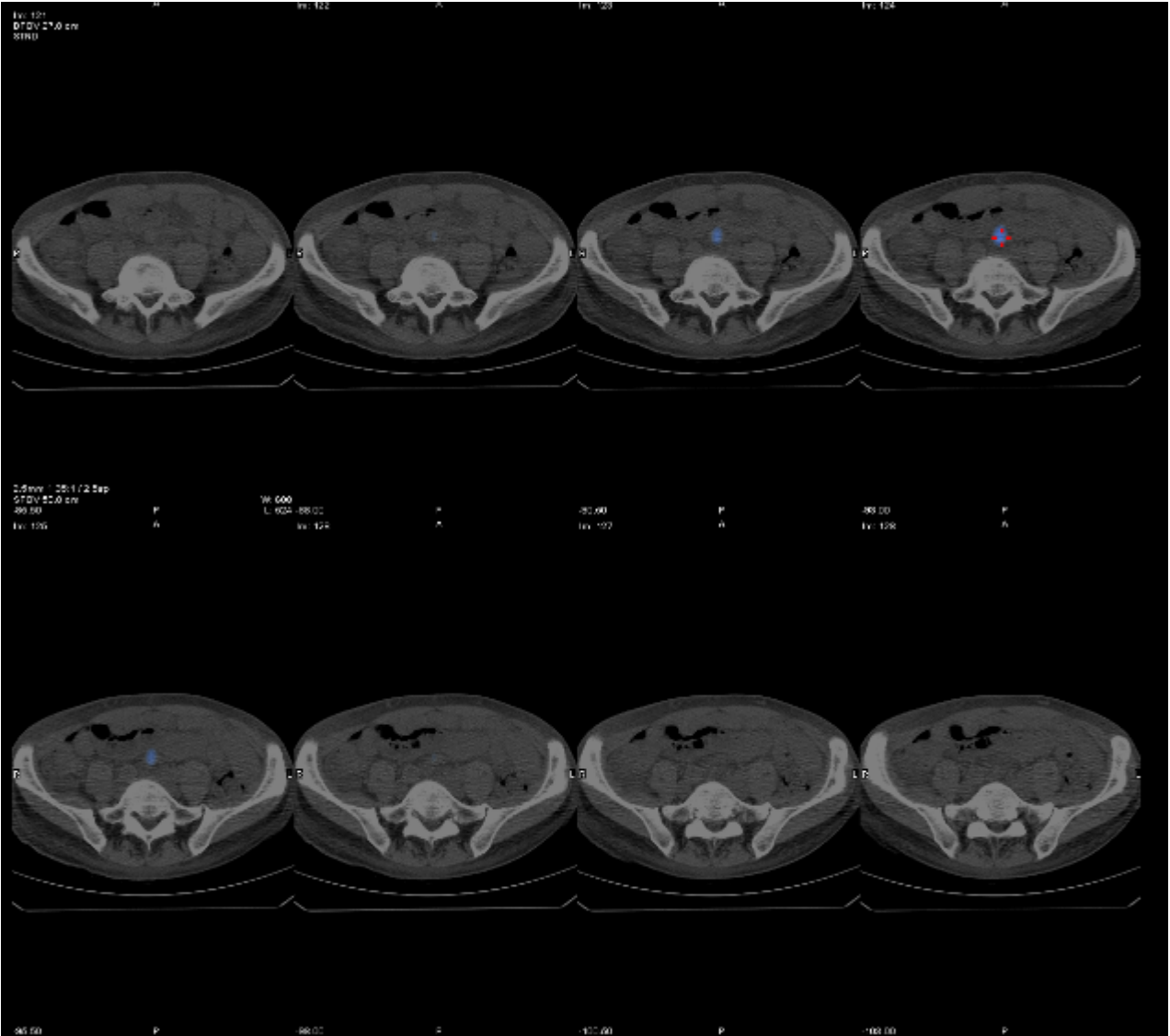
Los tumores carcinoides son raros en la población con una incidencia de 1.2-2.1 por 100000 habitantes, aunque con una prevalencia relevante dado su lento crecimiento y larga supervivencia. De estos, los tumores neuroendocrinos del intestino delgado suponen un 25% de dentro de los no pancreáticos, siendo la segunda neoplasia avanzada (tras el cáncer colorrectal) más prevalente del tracto digestivo.²⁻⁴

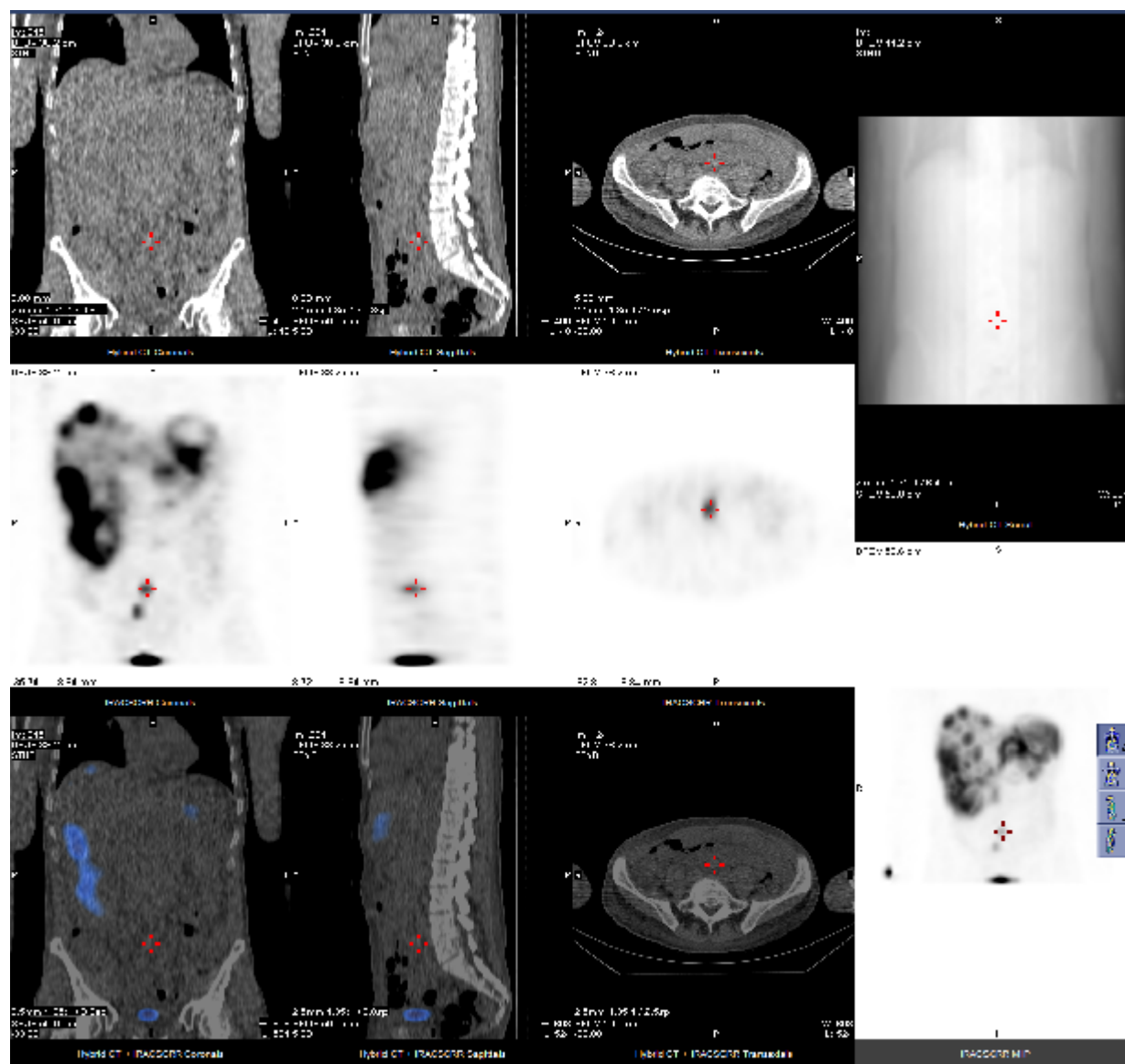
En un 20-30% de estos tumores neuroendocrinos del intestino delgado, la forma de presentación es en forma de síndrome carcinoide. La enfermedad cardíaca carcinoide sucede por el depósito de tejido fibroso, como consecuencia de las alteraciones en el metabolismo de la serotonina, afectando con mayor frecuencia las válvulas cardíacas tricúspide y pulmonar. Sucede en un 50% de los pacientes con síndrome carcinoide. Los síntomas de la afectación van desde fatiga y disnea, hasta fallo cardíaco derecho con edemas y ascitis. Se recomienda realizar una exploración cardíaca anual a todos los pacientes con síndrome carcinoide, determinar el péptido natriurético atrial, y si hay síntomas realizar un ecocardiograma para su diagnóstico. el uso de diuréticos efectivo reduciendo la clínica de edemas temporalmente, aunque el único

tratamiento efectivo es la sustitución valvular, siendo la técnica de elección en pacientes con enfermedad neoplásica controlada, mejorando así su supervivencia.^{3,5,6,7}









Referencias

- ¹ Diagnosis of carcinoid syndrome and tumor localization - UpToDate [Internet]. Available from: https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-of-carcinoid-syndrome-and-tumor-localization?search=Diagnosis%20of%20carcinoid%20syndrome%20and%20tumor%20localization&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
- ² Grozinsky-Glasberg S, Davar J, Hofland J, Dobson R, Prasad V, Pascher A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2022 Guidance Paper for Carcinoid Syndrome and Carcinoid Heart Disease. *J Neuroendocrinol.* 2022 jul 1;34(7).
- ³ Gabriel Gonzáles-Yovera J, Roseboom PJ, Concepción-Zavaleta M, Gutiérrez-Córdova I, Plasencia-Dueñas E, Quispe-Flores M, et al. World Journal of Methodology Diagnosis and management of small bowel neuroendocrine tumors: A state-of-the-art Provenance and peer review: Peer-review model: Single blind Peer-review report's scientific quality classification Grade A (Excellent): 0 Grade B (Very good): 0 Grade C (Good): C, C Grade D (Fair): 0 Grade E (Poor): 0 P-Reviewer: Pausawadi N; Tang. *World J Methodol* [Internet]. 2022;12(5):381-91.
- ⁴ Carcinoid heart disease - UpToDate [Internet]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/carcinoid-heart-disease>
- ⁵ Pęczkowska M, Konsek-Komorowska SJ, Kolasieńska-Ćwikła AD, Konka M, Michałowska I, Ćwikła JB. What do we know about carcinoid heart disease in the present era? *Kardiologia Pol.* 2022;80(10):990-1001.
- ⁶ Ram P, Penalver JL, Lo KBU, Rangaswami J, Pressman GS. Carcinoid heart disease: Review of current knowledge. Vol. 46, *Texas Heart Institute Journal*. Texas Heart Institute; 2019. p. 21-7.
- ⁷ Levy S, Korse CE, Groot ACA de, Meijer RCA, Tesselaar MET, Valk GD. Four decades of experience with carcinoid heart disease: An analysis of 84 patients. *J Neuroendocrinol.* 2022 oct 1;34(10):e13199.

RESCATE QUIRÚRGICO DE UN COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÁTICO IRRESECCABLE TRAS 2ª LÍNEA DE TRATAMIENTO CON GEMOX + BEVACIZUMAB

Fernández Prado, Laura (1); Martín Carnicero, Alfonso (1); Fernández Cordón, Lidia (1)

(1) Servicio de Oncología Médica Hospital San Pedro de Logroño

Identificador: 8686

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Vesícula y vías biliares

Palabras clave: Colangiocarcinoma intrahepático Segunda línea GEMOX + Bevacizumab Rescate quirúrgico

Introducción:

El colangiocarcinoma (CCA) es el segundo tumor primario a nivel hepático después del hepatocarcinoma extracelular. Por localizaciones, el CCA intrahepático (CCAI) supone el 20% de todos los CCA⁽¹⁾ y se asocia a un mal pronóstico a corto plazo, por lo que la cirugía es la mejor alternativa para aumentar la supervivencia⁽²⁾.

Descripción del Caso

Historia clínica (Anamnesis):

Mujer de 59 años con antecedentes de intolerancia a antiinflamatorios, gastritis, esofagitis y ansiedad.

Acude a Urgencias por dolor en flanco derecho que irradia a fosa ilíaca derecha de 3 semanas de evolución con náuseas.

Examen físico:

IK: 100. ECOG: 0. Abdomen: Blando. Dolor difuso en flanco derecho. No se palpan masas ni megalias. Peristaltismo presente. No signos de peritonismo. Resto no contributivo.

Pruebas complementarias:

- **TAC abdominal:** Lesión focal hipodensa de 53 mm en segmento VII hepático con realce tardío del contraste y se asocia hiperdensidad del parénquima circulante.
- **Analítica completa:** Normal. Marcadores tumorales: CA19.9: 59,9U/mL
- **RM hepática:** Lesión focal en segmento VII hepático de 54x54 mm de señal heterogénea, hiperintensa en T2 e hipointensa en T1.
- **Biopsia hepática:** Infiltración hepática por carcinoma moderadamente diferenciado. Estudio inmunohistoquímico (IHQ): CK19, CK7 y CK20 positivos 100%. CD10, CEA, GATA3, p63, CDX2, PAX8 y TTF1 negativos.
- **Gastroscopia y colonoscopia:** Sin lesiones patológicas.

Diagnóstico diferencial y final:

El estudio IHQ descarta un origen hepatocitario y orienta a un origen en tracto digestivo superior incluyendo páncreas, vías biliares y estómago con menos probabilidad en intestino delgado distal/ intestino grueso proximal. Dada su localización y comportamiento radiológico se considera un CCAI.

Tratamiento y evolución:

Inicialmente se intenta la resección completa de la lesión. Sin embargo, a la apertura de cavidades se objetiva tumoración hepática en segmento VII que llega hasta la desembocadura de la vena suprahepática en vena cava y adenopatías aumentadas de tamaño en cadena hepática y tronco celíaco. La ecografía intraoperatoria confirma la irresecabilidad de la lesión.

Se remite a Oncología Médica donde se inicia tratamiento con Cisplatino Gemcitabina. Tras 5 ciclos de tratamiento no se objetiva respuesta radiológica. Se realiza un estudio del perfil genómico tumoral mediante FoundationOne CDX* sin objetivarse alteraciones potencialmente tratables con terapia dirigida.

Se inicia entonces tratamiento con Gemcitabina + Oxaliplatino (GEMOX) y Bevacizumab quincenal por uso compasivo. Tras 5 ciclos se objetiva respuesta parcial de la lesión. Se remite a cirugía de centro de referencia donde se realiza una hepatectomía derecha con linfadenectomía hepática. El informe de AP describe un colangiocarcinoma hepático moderadamente diferencial (G2) de 5,3x5,1x4cm sin invasión linfovascular ni perineural y márgenes quirúrgicos libres. De la linfadenectomía hepática se aísla un tejido fibroadiposo con un único ganglio linfático sin infiltración tumoral (Estadio ypT1bypNO).

El postoperatorio transcurre sin incidencias. Inicia seguimiento y actualmente tras 15 meses desde la cirugía la paciente permanece libre de enfermedad.

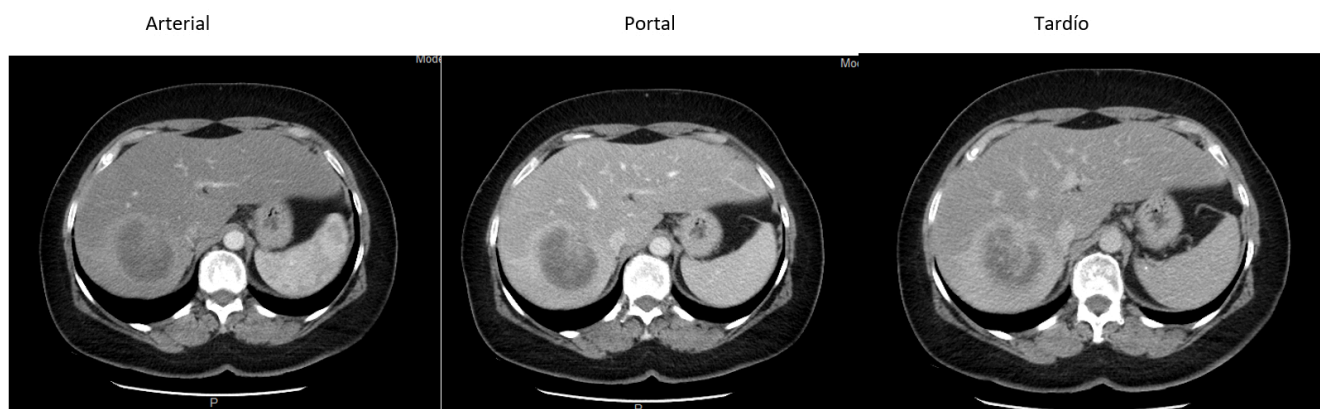
Discusión

El CCAi es una entidad de mal pronóstico con una incidencia creciente y unas tasas de supervivencia a 1 y 5 años del 30 y 10% respectivamente⁽²⁾. En la actualidad no se disponen de ensayos clínicos en el contexto de enfermedad localmente avanzada irresecable.

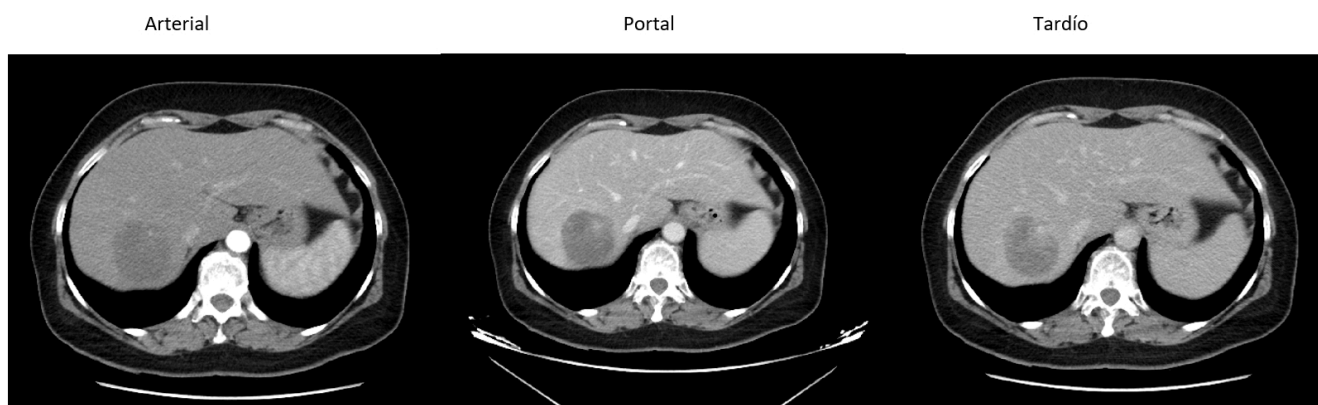
La primera línea con Cisplatino + Gemcitabina había reportado en el estudio ABC unas tasas de respuesta del 25,5%⁽⁴⁾ y un elevado número de estabilizaciones (55,3%) como en nuestro caso. Aunque FOLFOX es la segunda línea estándar⁽³⁾, decidimos utilizar GEMOX + Bevacizumab, en base a un estudio en fase II⁽⁵⁾ que había reportado en 2ª línea unas tasas de respuesta del 40%. No se administra tratamiento adyuvante ante la falta de evidencia en este contexto.

Reproducimos este caso dada la infrecuencia de una respuesta radiológica y un rescate quirúrgico tras una segunda línea en CCAi.

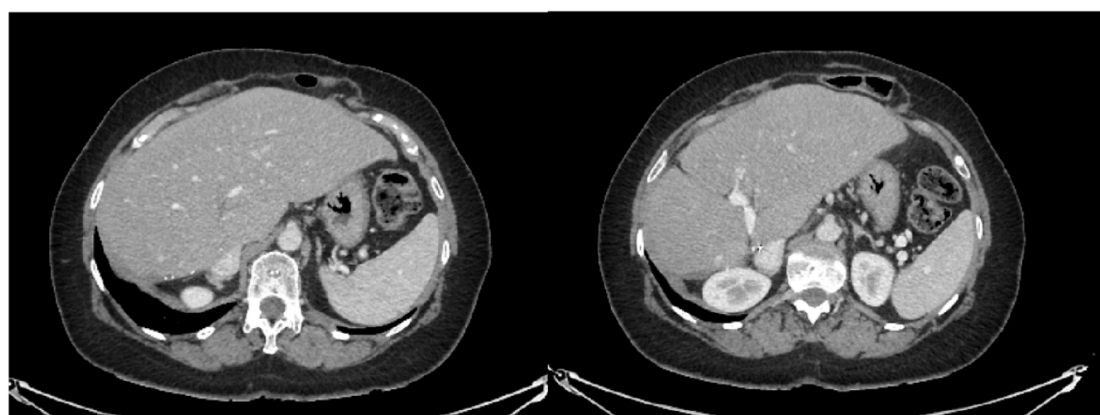
TAC ABDOMINAL EN 3 FASES AL DIAGNÓSTICO:



TAC ABDOMINAL TRAS 2º CICLO CON GEMOX + BEVACIZUMAB:



TAC ABDOMINAL POSTQUIRÚRGICO:



Referencias

- ¹ Rizvi S, Khan SA, Hallemeier CL, Kelley RK, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - evolving concepts and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol.* febrero de 2018;15(2):95-111.
- ² El-Diwany R, Pawlik TM, Ejaz A. Intrahepatic Cholangiocarcinoma. *Surg Oncol Clin N Am.* octubre de 2019;28(4):587-99.
- ³ Gómez-España MA, Montes AF, García-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, et al. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl Oncol.* mayo de 2021;23(5):988-1000.
- ⁴ Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, et al. Cisplatin plus Gemcitabine versus Gemcitabine for Biliary Tract Cancer. *N Engl J Med.* 8 de abril de 2010;362(14):1273-81.
- ⁵ Zhu AX, Meyerhardt JA, Blaszkowsky LS, Kambadakone AR, Muzikansky A, Zheng H, et al. Efficacy and safety of gemcitabine, oxaliplatin, and bevacizumab in advanced biliary-tract cancers and correlation of changes in 18-fluorodeoxyglucose PET with clinical outcome: a phase 2 study. *Lancet Oncol.* enero de 2010;11(1):48-54.

KRAS G12R como factor pronóstico para el adenocarcinoma pancreático avanzado.

Sabaté Ortega, Josep (1); Bujons Buscarons, Elisabet (1); Llavata Martí, Lucía (1); García Velasco, Adelaida (1)

(1) Hospital Universitario Dr.Josep Trueta (ICO Girona)

Identificador: 8691

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Páncreas

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de páncreas (CP) es la tercera causa más frecuente de muerte por cáncer en España. Su incidencia aumenta un 0,5% cada año, y su tasa de mortalidad, similar en cifras absolutas a la de incidencia, también aumenta a pesar de los avances terapéuticos (1,2). El adenocarcinoma ductal es el tipo histológico más frecuente, y en él las mutaciones activadoras de KRAS están presentes en más del 90% de los casos. Existe amplia evidencia preclínica de la importancia de las mutaciones de KRAS en el desarrollo y progresión del CP, y de su implicación en los mecanismos de resistencia a la quimioterapia y a la terapia molecular (3,4). No todas las variantes de KRAS tienen las mismas propiedades biológicas, afectan al pronóstico y a las opciones terapéuticas de estos tumores de forma diferencial. De hecho, a pesar de la ausencia de eficacia de las terapias dirigidas contra KRAS en las últimas décadas, recientemente se han publicado resultados prometedores con fármacos dirigidos contra la variante patogénica KRAS G12C(5). Las mutaciones KRAS G12R son la tercera variante más común en el CP después de KRAS G12D y G12V, llegando hasta el 20 % en algunas series (6). Estudios recientes sugieren un valor pronóstico favorable de esta mutación, así como su asociación a una mayor respuesta a regímenes de quimioterapia basados en fluoropirimidinas (7). Presentamos el caso de una paciente con adenocarcinoma de páncreas KRAS G12R con una larga supervivencia y una respuesta extraordinaria a la combinación de fluoropirimidinas y oxaliplatino.

DESCRIPCIÓN:

Paciente de 42 años, sin antecedentes patológicos o familiares relevantes. A raíz de anorexia y distensión abdominal, se diagnosticó en septiembre de 2014 un adenocarcinoma de páncreas estadio IV(T3N0M1) por afectación pulmonar bilateral, confirmado con citología de las lesiones pulmonares. La paciente recibió tratamiento de ablación térmica mediante ultrasonidos de alta intensidad en un centro externo. Remitida a nuestro centro para tratamiento sistémico, inició quimioterapia con gemcitabina y nab-paclitaxel, presentando progresión peritoneal tras 3 ciclos. El análisis de mutaciones germinales (panel) fue negativo. Se inició tratamiento con FOLFOX como segunda línea, presentado una rápida respuesta bioquímica y radiológica pulmonar tras 3 meses de tratamiento. La paciente realizó 28 ciclos de tratamiento con muy buena tolerancia clínica y hematológica, motivo por el que, en diciembre del 2016, a petición de la paciente, se decidió descanso terapéutico con controles radiológicos. Tras 1 año, en diciembre de 2017 se objetiva progresión bioquímica y pulmonar, reiniciándose FOLFOX hasta junio de 2018, alcanzando de nuevo respuesta bioquímica y radiológica parcial. En septiembre de 2018, durante un descanso terapéutico, se objetivó progresión en forma de lesión expansiva única frontal derecha, manteniéndose la respuesta extracraneal, por lo que se decide exéresis de la lesión y SBRT posterior. Confirmado el origen pancreatobiliar, se solicitó estudio NGS de la lesión metastásica.

Análisis de NGS: se evidencian 11 mutaciones, a destacar KRAS G12R, PMS2 y TP53 (tabla 2). Se descarta MSI/Sd. Lynch con análisis de proteínas reparadoras de DNA.

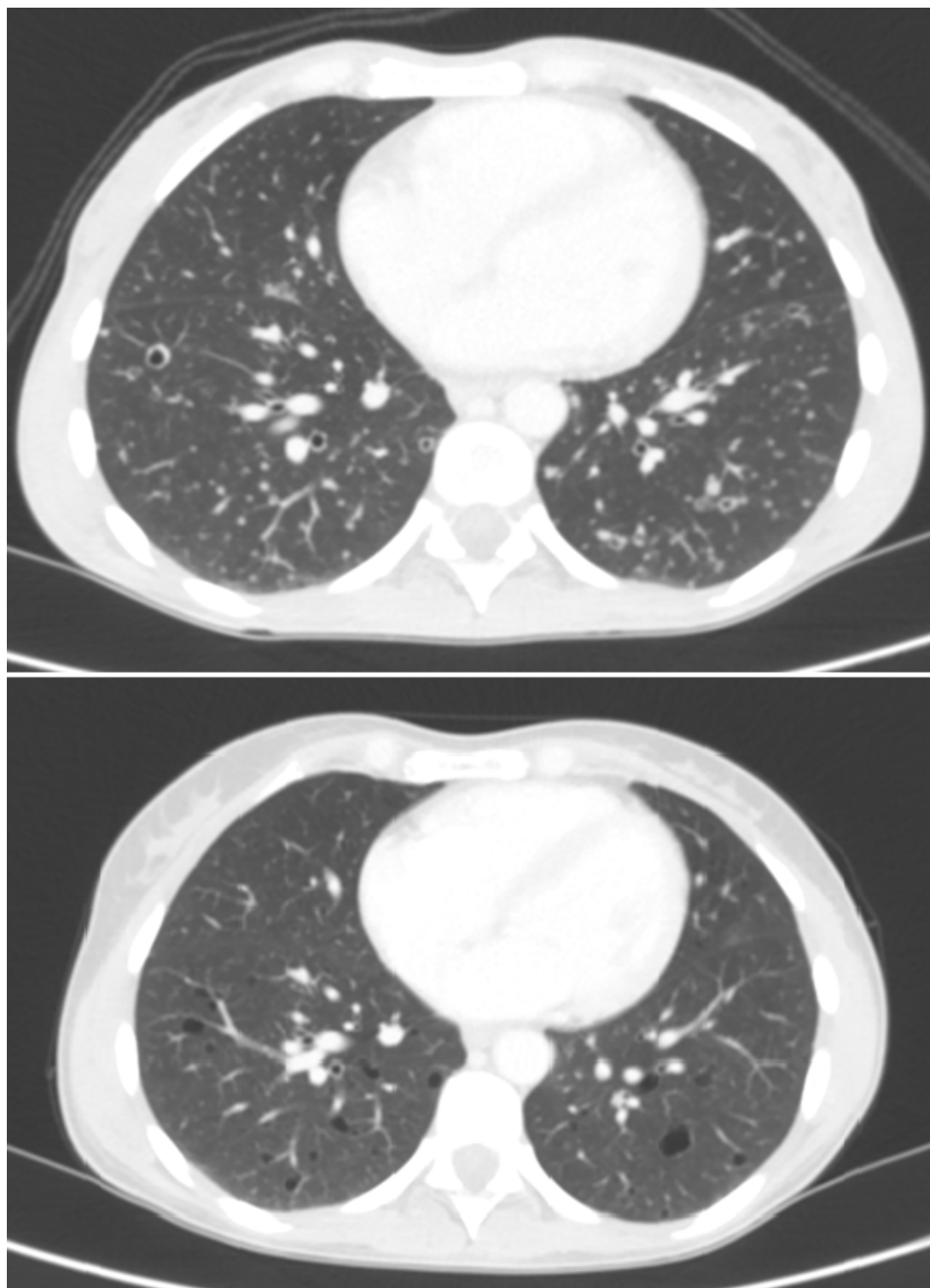
Se reinició FOLFOX en noviembre del 2018 manteniéndose la neoplasia controlada hasta julio del 2019, cuando ingresa en nuestro centro por colangitis e insuficiencia hepática en contexto de progresión de enfermedad. La paciente presentó una evolución tórpida del cuadro séptico y falleció durante el ingreso hospitalario.

DISCUSIÓN:

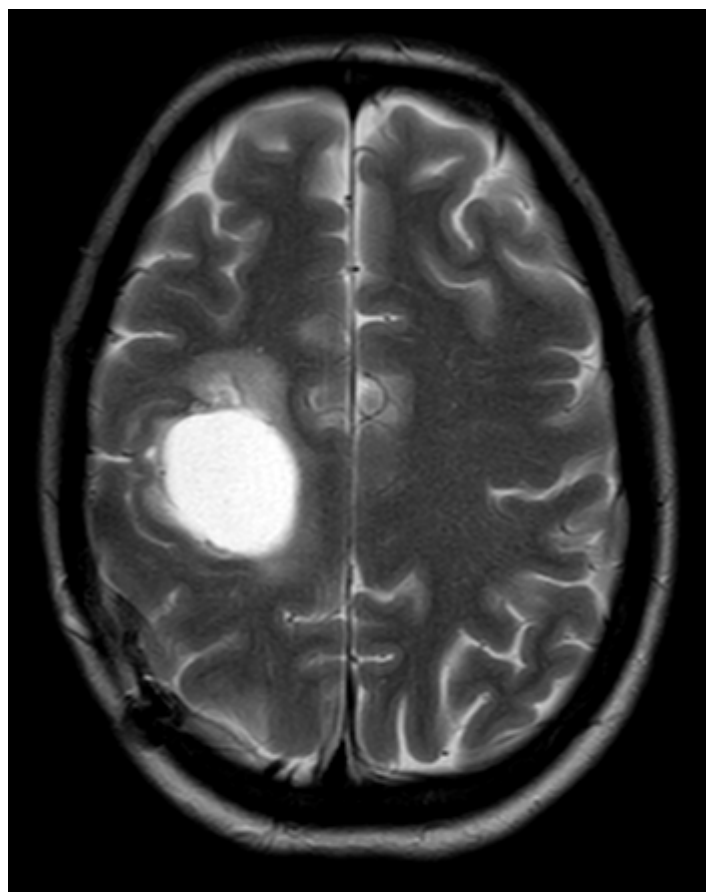
Aunque el análisis de las mutaciones de KRAS en el CP no ha cambiado significativamente las perspectivas de tratamiento en la práctica clínica habitual dada la ausencia de tratamientos dirigidos fuera de EC, sus potenciales aplicaciones como

biomarcador pronóstico y predictivo de respuesta lo convierten, más allá de una diana terapéutica en desarrollo, en una herramienta prometedora para la toma de decisiones terapéuticas (8).

Línea de tratamiento	Tratamiento	Inicio-Fin de tratamiento	Mejor respuesta a tratamiento	Motivo fin de tratamiento
1aL	Gem citabina + nab-paclitaxel	C1 23/01/15 C3 20/03/15	PD peritoneal	PD peritoneal
2aL	FOLFOX	C1 08/06/15 C28 08/11/16	RP (casi completa)	Descanso terapéutico
PD pulmonar en contexto de descanso terapéutico (12/2017)				
2aL (reinicio)	FOLFOX	C1 02/01/18 C12 06/06/18	RP (casi completa)	Descanso terapéutico
PD cerebral en contexto de descanso terapéutico (08/2018)				
2aL (reinicio)	FOLFOX	C1 19/11/18 C8 27/06/19	PD hepática. colangitis e insuficiencia hepática y éxitus el	Ingreso por
Anexo 1. Tabla resumen evolución del caso.				



Anexo 2. Respuesta radiológica de las lesiones pulmonares tras 7 meses de tratamiento (marzo-octubre 2015).



Anexo 3. RMN cerebral de octubre del 2018 que muestra lesión única cortico-subcortical frontal-derecha con predominio de componente quístico.

NGS AMPLICON

AR:NM_000044.4:exon1:c.271_273dup:p.Q91dup
 BMP2K:NM_017593.3:exon11:c.1432_1434del:p.478_478del
 CTLA4:NM_005214.4:exon2:c.334G>A:p.V112M
 KMT2C:NM_170606.2:exon8:c.1173C>A:p.C391X
 KRAS:NM_033360.3:exon2:c.34G>C:p.G12R
 PDGFRB:NM_002609.3:exon21:c.2814G>C:p.Q938H
 PMS2:NM_000535.6:exon15:c.2570G>C:p.G857A
 RPS6KA4:NM_003942.2:exon11:c.1237C>T:p.R413W
 STK11:NM_000455.4:exon6:c.768_769insGG;p.E256fs
 TET1:NM_030625.2:exon4:c.2347G>A:p.G783S
 TP53:NM_000546.5:exon4:c.254delC:p.P85fs

Anexo 4. Resultado NGS AMPLICON.

Referencias

- ¹ ICO-ICSP Praxis Para el tratamiento médico y con irradiación del adenocarcinoma de páncreas (2018).
- ² Ducreux M, Cuhna ASa, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D, et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015 Sep;26:v56-68.
- ³ Bannoura SF, Uddin MdH, Nagasaka M, Fazili F, Al-Hallak MN, Philip PA, et al. Targeting KRAS in pancreatic cancer: new drugs on the horizon. *Cancer and Metastasis Reviews*. 2021 Sep 9;40(3):819-35.
- ⁴ Kenney C, Kunst T, Webb S, Christina D, Arrowood C, Steinberg SM, et al. Phase II study of selumetinib, an orally active inhibitor of MEK1 and MEK2 kinases, in KRASG12R-mutant pancreatic ductal adenocarcinoma. *Invest New Drugs*. 2021 Jun 6;39(3):821-8.
- ⁵ Hong DS, Fakih MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRAS G12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2020 Sep 24;383(13):1207-17.
- ⁶ Diehl AC, Hannan LM, Zhen DB, Covelev AL, King G, Cohen SA, et al. KRAS Mutation Variants and Co-occurring PI3K Pathway Alterations Impact Survival for Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. *Oncologist*. 2022 Sep 17.
- ⁷ Hendifar AE, Blais EM, Ng C, Thach D, Gong J, Sohal D, et al. Comprehensive analysis of KRAS variants in patients (pts) with pancreatic cancer (PDAC): Clinical/molecular correlations and real-world outcomes across standard therapies. *Journal of Clinical Oncology [Internet]*. 2020 May 20;38(15_suppl):4641.

⁸ del Re M, Vivaldi C, Rofi E, Vasile E, Miccoli M, Caparello C, et al. Early changes in plasma DNA levels of mutant KRAS as a sensitive marker of response to chemotherapy in pancreatic cancer. *Sci Rep.* 2017 Dec 11;7(1):7931.

Llegan novedades a los tumores neuroendocrinos.

Chekhun, Sviatoslav (1); España Fernandez, Sofia (1); Manzano, Jose Luis (1)

(1) ICO Badalona - Hospital Universitari Germans Trias i Pujol

Identificador: 8705

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: TNE

Palabras clave: Tumores neuroendocrinos, terapia de radionucleidos con receptor de péptidos

INTRODUCCIÓN:

Los tumores neuroendocrinos (TNE) han aumentado su incidencia en las últimas décadas (1). El 70% son de origen gastroenteropancreático (GEP) y frecuentemente progresan a enfermedad metastásica con limitadas opciones de tratamiento.

Para estos tumores bien diferenciados las opciones terapéuticas actuales incluyen análogos de somatostatina (ASS), quimioterapia (QT), terapias diana (everolimus, sunitinib) y terapia de radionucleidos con receptor de péptidos (PRRT) sin una secuencia de tratamiento definida (1).

CASO CLÍNICO:

Varón de 57 años que, en agosto de 2020, consulta por síndrome febril asociado a dolor pleurítico en región costal derecha y pérdida ponderal de 6 kg, siendo diagnosticado de masa hepática por TC abdominal (fig1). El estudio se complementa con gammagrafía ósea (fig 2) y colangiograma (fig 3). En la biopsia hepática se evidencia infiltración por tumor neuroendocrino bien diferenciado, de grado 2 (5 mitosis / 10 CGA y un índice de proliferación ki 67 del 15%). Las células neoplásicas son inmunopositivas para Sinaptofisina, Cd 56, Ck CAM 5.2 y Cromogranina. Se complementa el estudio con octreoscan (fig 4) que muestra expresión de receptores de somatostatina (RSS) en múltiples localizaciones.

En Agosto de 2020, el paciente con PS (performance status) 0 empezó el tratamiento con ASS. En marzo de 2021, TC TA evidenció progresión de enfermedad (PE) (fig 5).

Tras la PE se inicia segunda línea dentro de ensayo clínico CABATEN (Cabozantinib + Atezolizumab) en abril de 2021. En el transcurso de esta línea de tratamiento el paciente sufrió varias toxicidades: transaminitis grado 3, trombosis de la vena suprahepática derecha grado 1, insuficiencia suprarrenal grado 1 y síndrome miasteniforme con afectación de la musculatura bulbar secundario a tratamiento con Atezolizumab, lo cual fue el motivo de discontinuación de tratamiento. Tras tratamiento corticoideo descendente el cuadro clínico se resolvió.

Dado que el paciente presentaba PS 0, se plantea una tercera línea de tratamiento con Everolimus en enero de 2022, que se discontinúa de forma precoz tras un ciclo de tratamiento por episodio de sepsis de origen abdominal.

En marzo de 2022 se inicia una cuarta línea de tratamiento con esquema streptozocin (STZ) + 5-fluorouracil (5-FU), que tras 6 ciclos también mostró PE en múltiples localizaciones (fig 6).

Finalmente, en comité multidisciplinar se plantea tratamiento con ¹⁷⁷Lu-PRRT que inicia en septiembre de 2022 de la cual se ha realizado un ciclo, con excelente tolerancia al tratamiento hasta el momento.

DISCUSIÓN

La evolución agresiva de los TNE-GEP, como el del presente caso nos obliga a analizar la secuencia de tratamiento. Uno de los tratamientos más reciente son los PRRT, que utilizan ASS marcados con material radiactivo que se unen a células neoplásicas que expresan RSS.

Actualmente el tratamiento con PRRT ha surgido como una opción prometedora que proporciona una respuesta más duradera y tasas de respuesta objetiva potencialmente más altas. Hay datos retrospectivos en GEP-NETs metastásicos

tratados con dos o más ciclos de ^{177}Lu -edotreotida que demostraron una supervivencia libre de progresión (SLP) de al menos 30 meses [1]. El estudio Netter-1 [2] demostró que la SLP podía aumentar hasta 40 meses en NETs de línea media. También se han presentado datos del estudio OCLURANDUM [3] donde se evidencia la eficacia de PRRT en NETs pancreáticos. Además, se están llevando a cabo otros estudios prospectivos como el estudio fase III COMPOSE [4] y COMPETE [5], que valora este tratamiento frente a otros tratamientos sistémicos ya establecidos en pacientes con TNE GEP.

En conclusión y tomando como ejemplo nuestro caso, vemos que la administración de PRRT con la eficacia que ha demostrado y si se confirma con los estudios prospectivos que se están realizando se debería valorar en líneas iniciales de tratamiento.

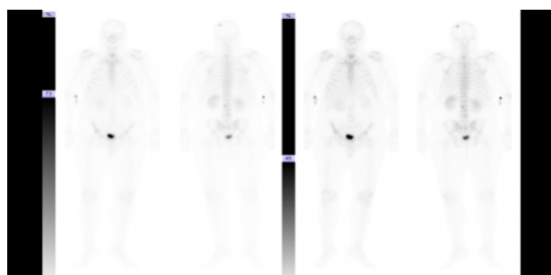
IMÁGENES

FIG. 1



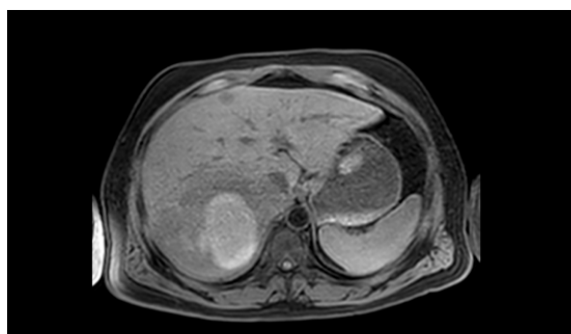
Lesiones hepáticas abscesificadas y múltiples adenopatías.

FIG 2



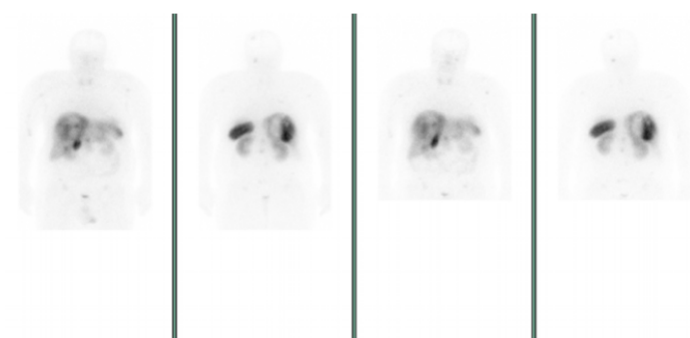
Gammagrafía ósea: Varios focos de hipercaptación patológica del trazador compatibles con M1 óseas en calota, columna vertebral, pelvis y el 6º arco costal posterior derecho

FIG 3



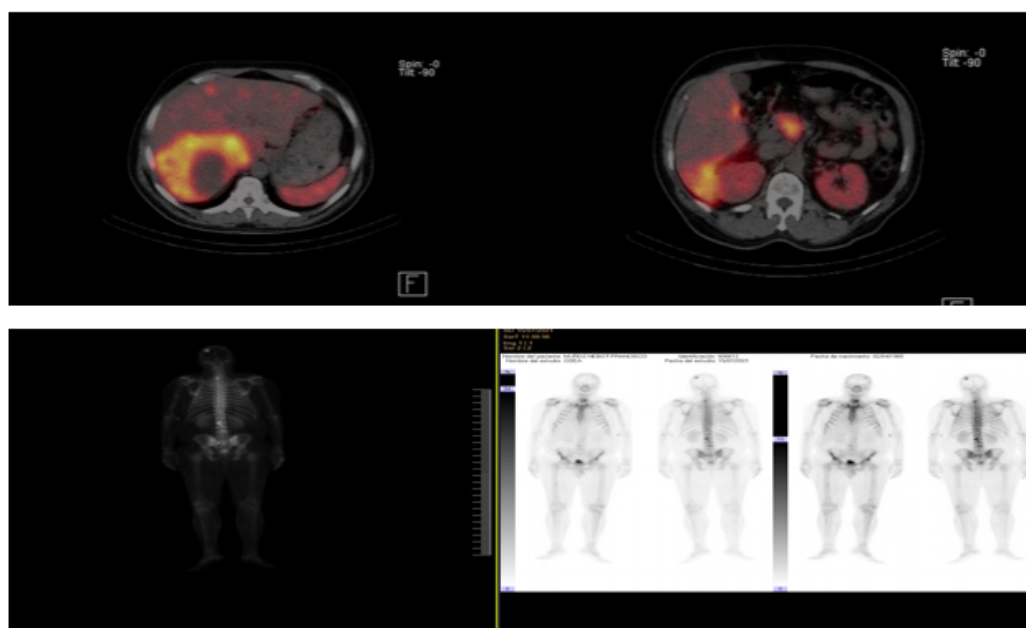
Colangio RM: Lesiones hepáticas de aspecto sólido en ambos lóbulos hepáticos, con captación en anillo y transformación hemorrágica en la de mayor tamaño en segmento VII. Adenopatías retroperitoneales.

FIG 4



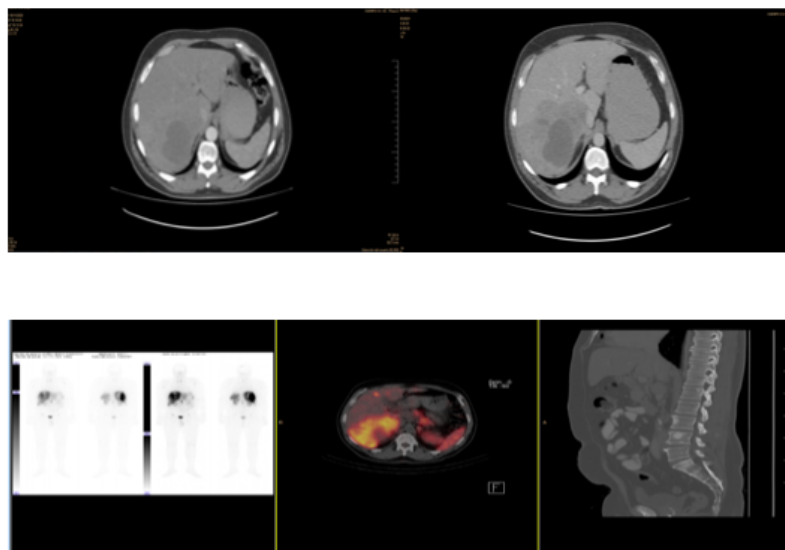
Octreoscan: expresión de receptores de somatostatina en múltiples niveles: óseo, hepático.

FIG 5



PET- TC 03/2021: Progresión de enfermedad hepática. Lesiones óseas sin cambios.

FIG 6



TC control 07/2022: progresión de enfermedad a múltiples niveles: hepáticas, adenopáticas supra- e infra diafragmáticas, nódulos hipercaptantes en glándulas tiroideas, cabeza pancreática, esplénicas, adrenal izquierda, implantes musculares y múltiples lesiones óseas.

Referencias

- ¹ Baum RP, et al. Theranostics 2016;6:501-510.
- ² Strosberg JR et al. Final overall survival in the fase 3 NETTER-1 study of lutetium-177- DOTATATE in patients with midgut neuroendocrine tumors. Journal of Clinical Oncology 2021 39:15_suppl, 4112-4112.
- ³ Baudin E, et al. First multicentric randomized phase II trial investigating the antitumor efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with 177lutetium-octreotate (OCLU) in unresectable progressive neuroendocrine pancreatic tumor: results of the OCLURANDOM trial. ESMO Congress 2022, Abstract 8870.
- ⁴ Halfdanarson TR et al. Pivotal phase III COMPOSE trial will compare 177Lu-edotreotide with best standard of care for well-differentiated aggressive grade 2 and grade 3 gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. Journal of Clinical Oncology 2022 40:4_suppl, TPS514-TPS514.
- ⁵ Wahba MM et al. Abstract CT254: COMPETE Phase III Trial - Peptide Receptor Radionuclide Therapy (PRRT) with 177Lu-Edotreotide vs. Everolimus in Progressive GEP-NET. Cancer Res 1 July 2021; 81 (13_Supplement): CT254.

BIOPSIA LÍQUIDA, TRATAMIENTO DIRIGIDO Y RECHALLENGE: HERRAMIENTAS BASADAS EN LA SELECCIÓN CLONAL PARA UNA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN

Solana López, Irene (1); Martín Fernández de Soignie, Ana Manuela (1); Sánchez Baños, Nadia (1); de Zea Luque, Carlos (1); Gutiérrez Abad, David (1)
(1) Hospital Universitario de Fuenlabrada

Identificador: 8706

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Biopsia líquida, rechallenge, estatus BRAF, oncología de precisión.

Introducción.

El aumento de supervivencia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico y el limitado beneficio de los tratamientos estándar tras progresión a segunda línea de quimioterapia ha originado una búsqueda de alternativas terapéuticas basadas en medicina de precisión.

Descripción del caso.

Antecedentes personales:

Varón de 61 años sin antecedentes de interés. En marzo de 2019, a raíz de síndrome constitucional, es diagnosticado de un adenocarcinoma de tercio superior de recto estadio IV (afectación pulmonar y hepática múltiple) T3-T4aN2M1 irresecable de inicio; KRAS, NRAS y BRAF nativo sin inestabilidad de microsatélites. Inicia tratamiento sistémico en primera línea dentro del ensayo clínico SEQUENCE, siendo aleatorizado al brazo de FOLFOX-Panitumumab. Recibe 27 ciclos, simplificado a 5FU-Panitumumab desde el 13º por neuropatía. Con respuesta parcial como mejor respuesta y una supervivencia libre de progresión (SLP) de 14 meses, en julio 2020 progresa a nivel pulmonar iniciando dentro del protocolo segunda línea con FOLFIRI-Bevacizumab (17 ciclos con respuesta parcial, SLP: 11 meses).

Anamnesis:

Acude para valoración de TC de control.

Exploración física:

ECOG 1. Neuropatía G1 residual en mano derecha. Exploración sin otros hallazgos.

Pruebas complementarias:

TC toraco-abdomino-pélvico 15/05/2021 (imagen 1): Progresión de enfermedad hepática y pulmonar. Aparición de lesiones óseas costales, sacras y vertebrales compatibles con metástasis.



Se solicita biopsia líquida para reevaluar estatus mutacional que identifica una mutación en el codón 600 del exón 15 de BRAF (tabla 1).

	RESULTADOS BIOPSIA LÍQUIDA
KRAS	Exón 2: Codón 12 : No mutado Codón 13 : No mutado Exón 3: Codón 59 : No mutado Codón 61 : No mutado Exón 4: Codón 117 : No mutado Codón 146 : No mutado
NRAS	Exón 2: Codón 12 : No mutado Codón 13 : No mutado Exón 3: Codón 59 : No mutado Codón 61 : No mutado Exón 4: Codón 117 : No mutado Codón 146 : No mutado
BRAF	Exón 11: Codón 464: No mutado Codón 466: No mutado Codón 469: No mutado Exón 15: Codón 600: Mutado

Juicio clínico:

Selección clonal de cepa BRAF mutada (tras dos líneas de tratamiento) en paciente con adenocarcinoma de recto estadio IV.

Tratamiento y evolución:

Dicho cambio en las características moleculares del tumor permite emplear en tercera línea un inhibidor de BRAF (Encorafenib) combinado con Cetuximab. Recibe 8 ciclos con respuesta parcial y entonces ingresa por peritonitis secundaria a perforación del tumor primario, requiriendo resección anterior baja de recto con colostomía terminal tipo Hartmann. Esto implica la detención del tratamiento oncológico durante dos meses. Finalizado el postoperatorio y con el paciente en progresión clínica y bioquímica, se decide inicio de tratamiento con 5FU-Aflibercept en cuarta línea en Octubre de 2021. Al 7º ciclo y sin haber sido reevaluado oncológicamente, el paciente ingresa por una sepsis de origen abdominal que finaliza en exitus.

Discusión.

La oncología de precisión consiste en la individualización del abordaje terapéutico en base a las características moleculares de cada tumor, redundando en mejores supervivencias y menores efectos adversos.

La biopsia líquida presenta la ventaja de detectar mejor la heterogeneidad intratumoral producida por la convivencia de células malignas con diferentes perfiles moleculares (denominados clones), al detectar material genético vertido al torrente sanguíneo desde todas las localizaciones tumorales.¹

La presión farmacológica ejercida sobre el tumor, favorece la plasticidad tumoral y la selección clonal. En el caso clínico expuesto, la biopsia líquida cobra un papel fundamental en la detección de dianas moleculares emergentes en una enfermedad que es dinámica.¹

Este es el caso de los fármacos anti-EGFR que se emplean en pacientes RAS nativos, favoreciendo la selección clonal de las cepas RAS-mutadas, resistentes al fármaco. Con el cambio de línea, disminuyen los clones RAS mutados, aumentando nuevamente la sensibilidad a anti-EGFR, lo que posibilita el rechallenge con dichos fármacos. 2 Previamente, es recomendable valorar la realización de biopsia líquida para comprobar la ausencia de mecanismos de resistencia por ct-DNA (ensayo CHRONOS, fase 2).³

En este caso, gracias a la biopsia líquida se detectó el cambio del estatus de BRAF que permitió emplear Encorafenib y Cetuximab (combinación que ha demostrado aumento en SLP, tasa de respuesta y supervivencia global en casos de BRAF V600E)⁴, evitando así el posible fracaso terapéutico de haber optado por un rechallenge con anti-EGFR sin esta reevaluación.

Referencias

¹ Siravegna G, Marsoni S, Siena S, Bardelli A. Integrating liquid biopsies into the management of cancer. *Nat Rev Clin Oncol*. 2017 Sep;14(9):531-548. doi: 10.1038/nrclinonc.2017.14.

² Ciardiello D et al. Biomarker-Guided Anti-Egfr Rechallenge Therapy in Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers*.2021;13(8):1941. doi: 10.3390/cancers13081941.

³ Sartore-Bianchi, A., Pietrantonio, F., Lonardi, S. et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med* 28, 1612–1618 (2022). doi: 10.1038/s41591-022-01886-0.

⁴ Tabernero J 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*.2021;39(4):273-284. doi: 10.1200/JCO.20.02088.

Tratando la inestabilidad con inmunoterapia

Varga López, Estrella (1); Piedra Roset, Pablo (1); Gómez Sánchez, David (1); Mata Velasco, Elena (1); Hernández García, Irene (2)

(1) Hospital Universitario de Navarra, (2) Hospital Universitario de Narra

Identificador: 8707

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Carcinoma de colon metastásico Inestabilidad de microsatélites Inmunoterapia Pembrolizumab

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de un varón de 76 años diagnosticado en octubre de 2021 de adenocarcinoma de colon metastásico con inestabilidad de microsatélites en respuesta cerebral y digestiva tras tratamiento con pembrolizumab.

DESCRIPCIÓN

Varón de 76 años con antecedentes de exfumador, asbestosis y adenocarcinoma de próstata Gleason 6, pT3a en 2015 intervenido sin evidencia de recidiva.

El paciente comenzó con inestabilidad de la marcha y hemiparesia derecha en octubre de 2021. Se realizó TAC craneal observándose múltiples lesiones en ambos hemisferios cerebrales compatibles con metástasis (imágenes 1 y 2). Se completó el estudio con TAC toracoabdominal que objetivó lesiones hepáticas y una tumoración en colon (ángulo hepático) que se biopsió con resultado de adenocarcinoma de colon. En el análisis de biomarcadores se objetivó ausencia de mutaciones de los genes KRAS, NRAS y BRAF e inestabilidad de microsatélites (MSI) (alteración de MLH1 y PMS2). ECOG 1.

Con el diagnóstico de adenocarcinoma de colon (ángulo hepático) estadio IV por afectación hepática y cerebral RAS y BRAF nativo, MSI, el paciente recibió radioterapia holocraneal en noviembre de 2021 y posteriormente basándose en los resultados del estudio KEYNOTE-177, en noviembre de 2021 inició primera línea para enfermedad avanzada con pembrolizumab.

Tras tres meses de tratamiento se evidenció respuesta clínica y radiológica parcial de lesiones hepáticas y práctica desaparición de las metástasis cerebrales, siendo apenas identificables (imágenes 3 y 4). Actualmente tras once meses de tratamiento, el paciente continúa estable sin evidencia de progresión y con buena tolerancia al tratamiento.

DISCUSIÓN

La incidencia de inestabilidad de microsatélites en cáncer colorrectal es aproximadamente del 20% (4% en metastásico) (1). La mayoría son esporádicos (80%) por mutación en BRAF o por hipermetilación del promotor del gen MLH1 también asociada a la mutación del gen BRAF(2).

Los tumores MSI comparten características histopatológicas: infiltración linfocítica, hipermutación somática y aumento de formación de neoantígenos(3). Esto supone una alta respuesta inmune antitumoral y una expresión incrementada de múltiples puntos de control del sistema inmune incluidos PD-1, PD-L1 y CTLA-4(3).

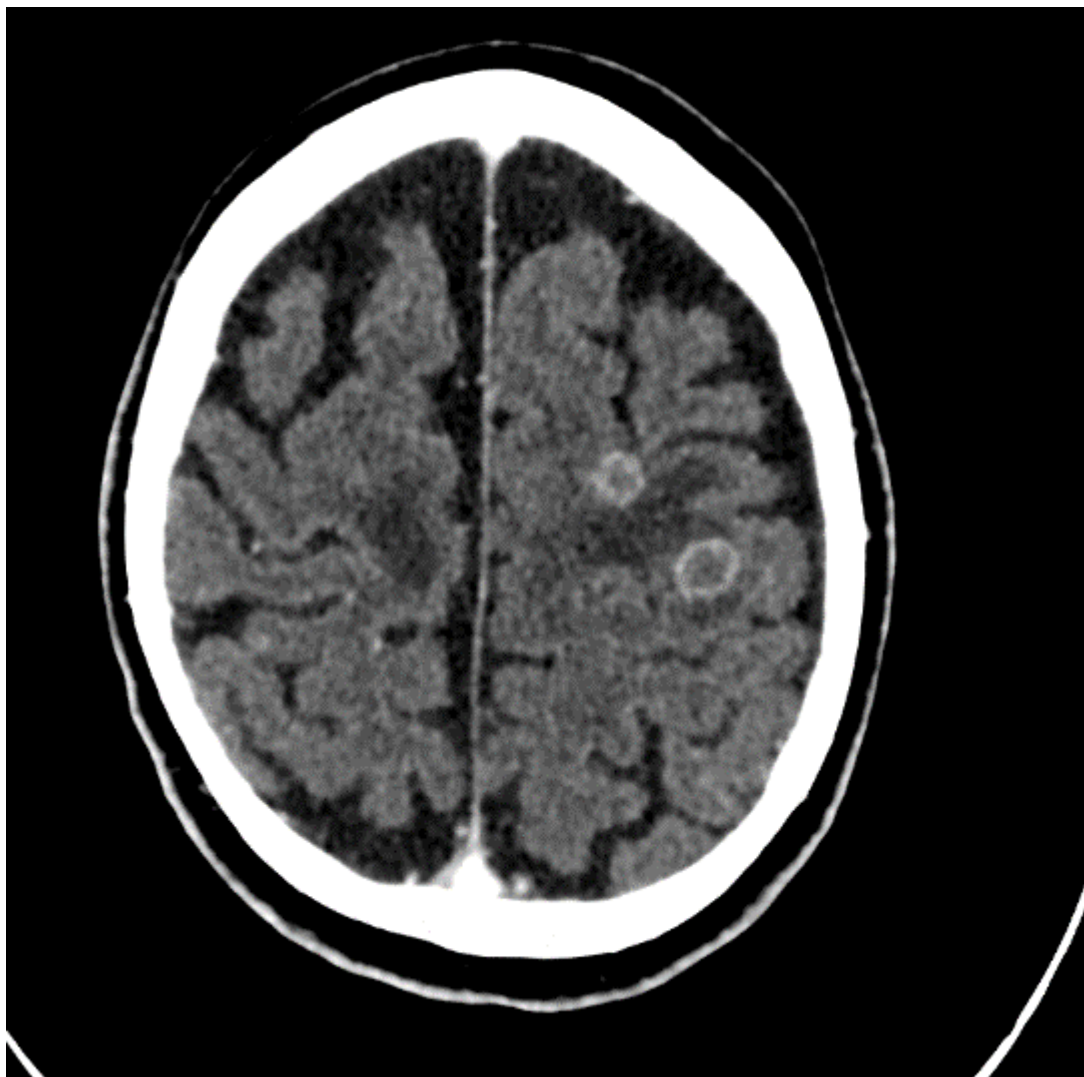
En cáncer colorrectal metastásico la quimioterapia con FOLFOX, FOLFIRI, FOLFOXIRI con o sin terapias anti-VEGF o anti-EGFR ha sido tradicionalmente el tratamiento estándar de estos pacientes independientemente del genotipo molecular (4). Disponemos cada vez de mayor evidencia que sugiere que los tumores MSI son menos respondedores a la quimioterapia. El bloqueo de PD-1 ha surgido como una estrategia eficaz para estos pacientes mostrando respuestas duraderas incluso en pacientes previamente tratados con quimioterapia, llevando en 2017 a la aprobación por la FDA de pembrolizumab (anti PD-1) en tumores irresecables o metastásicos con inestabilidad de microsatélites que hubiesen progresado a tratamientos previos sin tener en cuenta la ubicación original del tumor (5). Posteriormente el estudio KEYNOTE-177 vino a ratificar este beneficio. Se trata del primer estudio fase III en primera línea de cáncer colorrectal metastásico que objetiva un aumento al doble de supervivencia libre de progresión del tratamiento con inhibidores de PD-1 (pembrolizumab) frente a la

quimioterapia en pacientes con inestabilidad de microsatélites en primera línea. (6 y 7) El segundo objetivo primario de supervivencia global no ha sido alcanzado por el entrecruzamiento de estos pacientes dado el beneficio evidente.

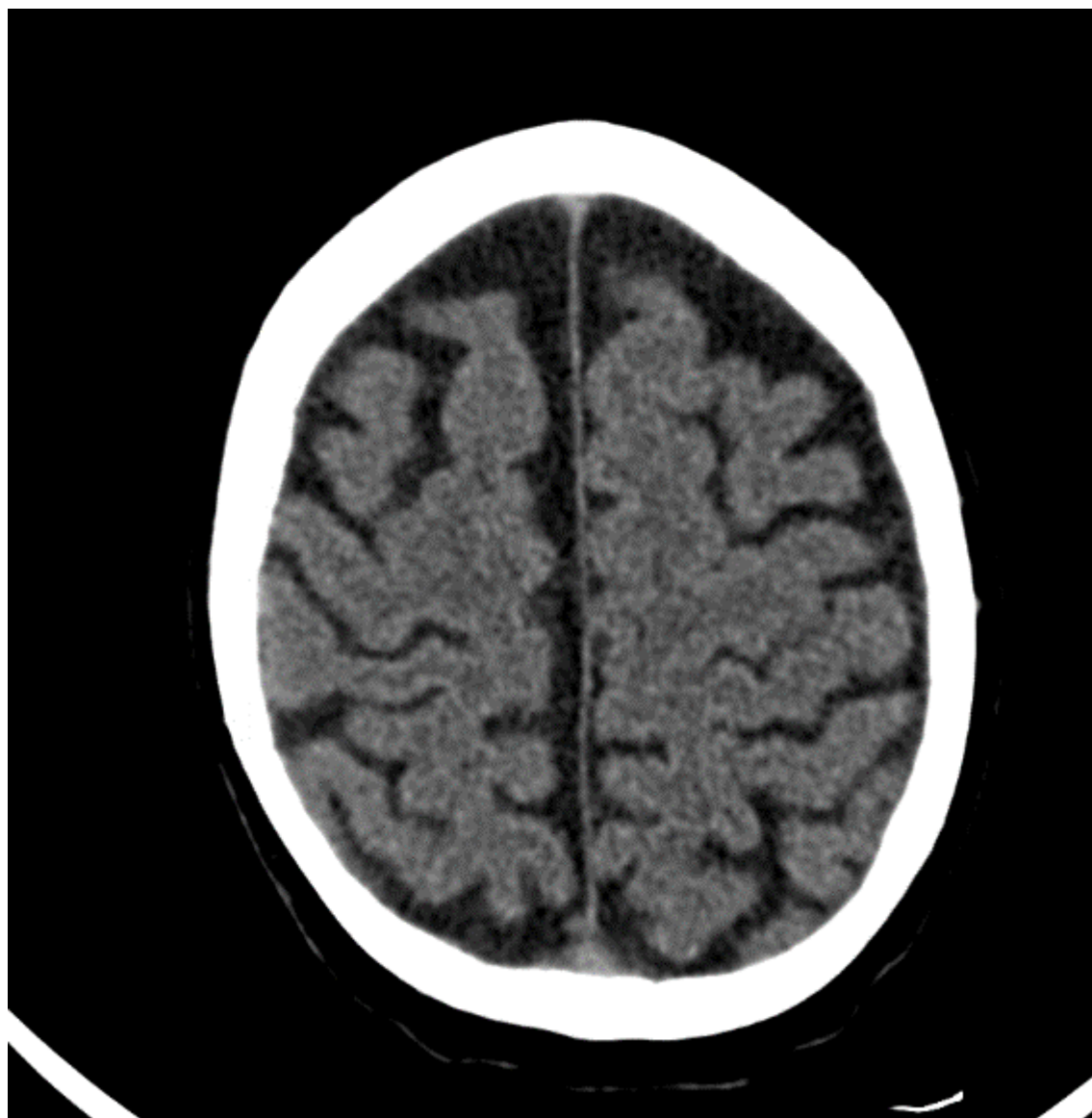
Con este caso queremos ilustrar el cambio de paradigma que supone el tratamiento de inmunoterapia en pacientes MSI. Al diagnóstico, la supervivencia estimada de este paciente era de unos 6-8 meses ante afectación cerebral múltiple y sin embargo se ha conseguido una respuesta espectacular y mantenida a 1 año de inicio del tratamiento.

En este caso además, ante la ausencia de la mutación en BRAF el paciente fue remitido a la unidad de Consejo Genético.









Referencias

- ¹ Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med* [Internet]. 2016;22(11):1342-50.
- ² Koopman M, Kortman GAM, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer* 2009;100:266-273.
- ³ Baretta M, Le DT. DNA mismatch repair in cancer. *Pharmacol Ther* [Internet]. 2018;189:45-62.
- ⁴ Biller LH, Schrag D. Diagnosis and Treatment of Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA*. 2021 Feb 16;325(7):669.
- ⁵ FDA News Release. FDA approves first cancer treatment for any solid tumor with a specific genetic feature. 2017. Available at: www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm560167.htm. Accessed June 12, 2017.
- ⁶ Shiu K-K, Andre T, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. KEYNOTE-177: Phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Jan 20;39(3_suppl):6-6.
- ⁷ Diaz LA, Shiu K-K, Kim T-W, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *The Lancet Oncology*. 2022 May;23(5):659-70.

TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL PANCREAS: NO TAN RAROS Y NO TAN BENIGNOS

Macías Rodríguez, Paula (1); Gallego Jiménez, Inmaculada; Pérez Velasco, Rocio; Torrado Martín, Carlos; Tallafigo Moreno, Fernando Leopoldo

(1) Hospital Universitario Virgen del Rocío

Identificador: 8746

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Páncreas

Palabras clave: Tumor neuroendocrino, páncreas, NGS

Los tumores pancreáticos con estirpe mixta epitelial y neuroendocrina suponen una entidad de especial mal pronóstico. Queremos resaltar en este caso la dificultad de tratamiento de un carcinoma desdiferenciado anaplásico con componente de tumor neuroendocrino de células grandes grado 3 (NEC G3). Conocer la existencia de estos tumores no tan infrecuentes y su evolución ayuda al manejo correcto de los mismos.

Paciente de 60 años, sin antecedentes médicos de interés que inicia estudio por epigastralgia postprandial, saciedad precoz y anorexia. Exploración física completa sin alteraciones significativas. En tomografía axial computerizada (TAC) informan de neoplasia en cabeza-cuello pancreática con afectación ganglionar extensa y metástasis hepáticas. El comportamiento radiológico era poco habitual con zonas de hipercaptación junto con otras de alto componente necrótico. En la analítica CA 19.9 350 ng/ml sin elevación de cromogranina ni metanefrinas en orina. Mediante ecoendoscopia se obtiene biopsia con resultado de carcinoma poco diferenciado anaplásico con expresión de marcadores neuroendocrinos y diagnóstico definitivo de carcinoma neuroendocrino de células grandes (NEC) grado 3, con componente epitelial. El patrón de crecimiento era infiltrativo, acinar y trabecular; el ki-67 era del 40-50%, la expresión de proteínas reparadoras del ADN estaba conservada y el PDL1 era inferior al 1%. Se realiza octreoscan sin hallazgos. Dada la naturaleza agresiva de la enfermedad se solicita estudio de secuenciación NGS, para ofrecer opciones de ensayo clínico, siendo el resultado mutación en KRAS, variante Q61R, sin terapia dirigida en ese momento.

Recibe quimioterapia de primera línea según esquema 5-fluoruracilo y estreptozocina con progresión de la enfermedad hepática tras el tercer ciclo. Durante este periodo varias complicaciones: debut diabético, flutter que requirió ablación tras el primer ciclo. Y candidiasis esofágica herpética todos ellos resueltos con éxito. Inicia tratamiento de segunda línea según esquema capecitabina más temozolamida a dosis estándar. Tras tercer ciclo se realiza TAC con progresión de la enfermedad hepática. Inicia tercera línea según esquema Cisplatino y etopósido. Antes del tercer ciclo, cuadro de ictericia obstructiva por progresión a nivel biliar con colocación de prótesis metálica mediante eco-endoscopia. Teniendo en cuenta el componente mixto y el deterioro progresivo, se evalúa en comité y se opta por una cuarta línea de neoplasia pancreática epitelial con Gemcitabina- Nab-paclitaxel. Hay un deterioro progresivo del estado general decidiéndose paso a cuidados paliativos para control sintomático.

Los tumores neuroendocrinos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias con comportamiento clínico variable, con frecuencia tienen un comportamiento biológico imprevisible y en ocasiones se asocian con un curso clínico agresivo. Se observa una fuerte correlación entre el grado histológico y el estadio, el porcentaje de paciente con metástasis en los pobremente diferenciados o indiferenciados es de 50% frente al 20-30% de los bien o moderadamente diferenciados. En la práctica clínica, el diagnóstico usualmente se efectuará en fases avanzadas, siendo relativamente habitual la afectación hepática desde el inicio, especialmente en los de localización digestiva. En los tumores pancreáticos el método diagnóstico más sensible es la ecoendoscopia. La elección del tratamiento depende de la sintomatología, la estadificación, el grado de captación de radionúclidos y las características histológicas del tumor no existiendo un esquema estandarizado de tratamiento en estos casos. Las opciones de tratamiento para enfermedad con tumor no resecable incluyen a los análogos de somatostatina en tumores funcionantes, terapias biológicas, y quimioterapia entre otras opciones, promoviendo siempre que sea posible la participación en ensayos clínicos. Es importante recalcar la colaboración entre especialistas, en grupos de trabajo y comités multidisciplinarios.



Referencias

- ¹ 1. García-Carbonero R, Aller J, Martín E, et al. Manual GETNE [Grupo Nacional de Tumores Neuroendocrinos] de diagnóstico y tratamiento de los tumores neuroendocrinos. ISBN: 978-84-695-8312-8. Octubre de 2013.
- ² 2. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, et al. ENETS Consensus Guidelines Update for the Management of Patients with Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors and Non-Functional Pancreatic Neuroendocrine Tumors. Neuroendocrinology 2016;103:153-71 DOI: 10.1159/000443171
- ³ 3. Rodríguez Salas N, Castellano Gauna D et al. Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de tumores neuroendocrinos. ONCOSUR: Grupo de trabajo oncológico de centros hospitalarios del sur de Madrid. ISBN: 978-84-694-1916-8. 2011
- ⁴ 4. Cervantes Sánchez G, Ochoa Carrillo FJ et al. Guías de diagnóstico y tratamiento de Tumores Neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos. Gaceta mexicana de Oncología GAMO 2009; Vol 8 Suplemento 1. ISSN: 1665-9201.

ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS CON MUTACIÓN GERMINAL EN BRCA-2 EN RESPUESTA MANTENIDA CON OLAPARIB: LA VIDA SIN QUIMIOTERAPIA

*Chamorro Pérez, Jesús (1); Rosero Rodríguez, Diana Isabel (1); Albarrán Fernández, Víctor (1); Barrill Corpa, Ana (1);
Fuentes Mateos, Raquel (1)
(1) Hospital Ramón y Cajal*

Identificador: 8747

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Páncreas

Palabras clave: Adenocarcinoma de páncreas. BRCA-2. Olaparib

Introducción

El adenocarcinoma de páncreas (ADCP) supone todavía un reto terapéutico en el que, a pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas, terapias médicas y radioterápicas, el pronóstico sigue siendo pobre con una tasa de supervivencia a 5 años menor del 9% (1).

La incidencia estimada de mutaciones germinales en BRCA1/2 y PALB2 en pacientes con ADCP se encuentra alrededor del 5-9% (2). Estas mutaciones condicionan un déficit de la recombinación homóloga que les confiere una especial sensibilidad a los tratamientos con platinos. Los inhibidores de PARP podrían sumarse al arsenal terapéutico que ofrecer a este subgrupo de pacientes.

Descripción del caso

Mujer de 68 años con antecedentes familiares de madre y 2 tías maternas con cáncer de mama y una hija con cáncer de mama triple negativo portadora de mutación germinal en BRCA-2. Por este motivo, en 2011 se realiza panel genético en el que se identifica la misma mutación en nuestra paciente. Se realiza anexectomía bilateral, rechazando mastectomía bilateral reductora de riesgo. En controles sucesivos se identifica elevación de CA-125, ascitis y síndrome constitucional con pérdida de 10kg de peso. Se realiza tomografía axial computarizada (TAC) tóraco-abdomino-pélvico (03/02/2020) donde se objetiva masa tumoral pancreática de gran tamaño con afectación vascular, carcinomatosis peritoneal y metástasis hepáticas.

Comienza tratamiento de quimioterapia FOLFIRINOX el 20/02/2020. En mayo de 2020 se objetiva en TAC respuesta parcial significativa. Fruto del tratamiento presenta neuropatía periférica G1 persistente como toxicidad más relevante. Tras 10 ciclos (19 semanas) se suspende tratamiento de quimioterapia y se inicia tratamiento con olaparib 300mg/12 horas el 09/07/2020, tras ser concedido su uso compasivo. Se inicia con trombopenia G1 en relación con la quimioterapia. A lo largo del tratamiento no presenta ninguna toxicidad reseñable, sin requerir descenso de dosis y manteniendo cifras de plaquetas alrededor de 100.000/mcL. Presenta respuesta parcial mantenida hasta la fecha. La paciente acude mensualmente al hospital, sin necesidad de terapia intravenosa y sin clínica derivada de su enfermedad oncológica.

Discusión

En pacientes con ADPC, la mutación germinal más frecuente en genes de la recombinación homóloga es la de BRCA-2, responsable de hasta el 17% de ADCP familiares. Presenta una herencia autosómica dominante (2).

Es importante seleccionar a los pacientes en los que, una vez diagnosticados, realizar un test genético para BRCA-1/2 con celeridad puede ser más rentable. Los mejores candidatos serían aquellos con llamativa respuesta a un esquema con platino y los que presenten agregación familiar de ADCP.

Series retrospectivas y ensayos clínicos posicionan los regímenes basados en platino (gemcitabina más cisplatino o FOLFIRINOX) como el tratamiento de elección en este tipo de pacientes, ofreciendo supervivencias globales que pueden superar los 20 meses (3, 4, 5).

El ensayo fase III POLO demostró que la terapia de mantenimiento con olaparib prolonga significativamente la supervivencia libre de progresión y la duración de la respuesta en comparación con placebo en pacientes con ADCP metastásico con mutación germinal BRCA-1/2 que no progresan a la quimioterapia basada en platino durante al menos 16 semanas (6).

Aunque el beneficio clínico en el estudio es modesto (PFS 7,4 vs 3,8 meses, HR 0,53, $p=0,004$), nuestro caso ilustra la importancia de seleccionar los pacientes que más puedan beneficiarse de esta terapia de mantenimiento, en los cuales se consigue una importante mejoría de la calidad de vida y alcanzar largas supervivencias evitando la toxicidad acumulada de la quimioterapia. También será importante determinar en un futuro si los pacientes con mutaciones somáticas y con fenotipo “BRCAness” son sensibles a los inhibidores de PARP (7).

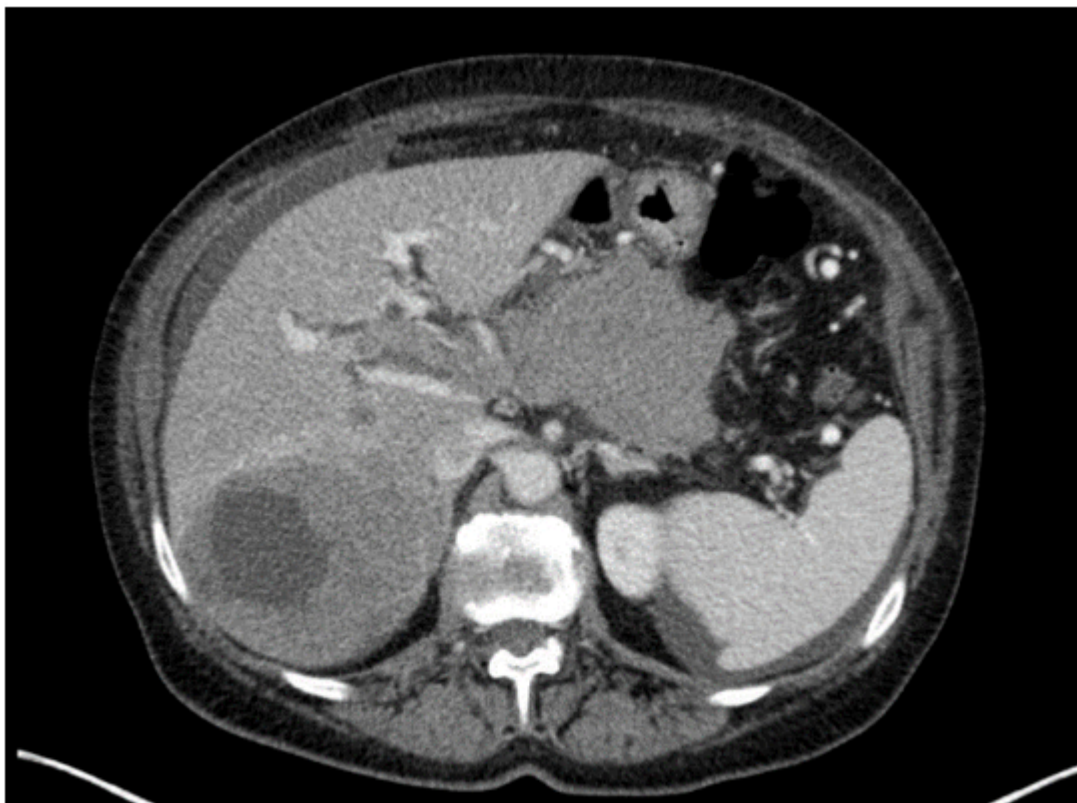


Imagen 1. TAC 03/02/2020 con voluminosa masa apancreática y metastásasis hepática

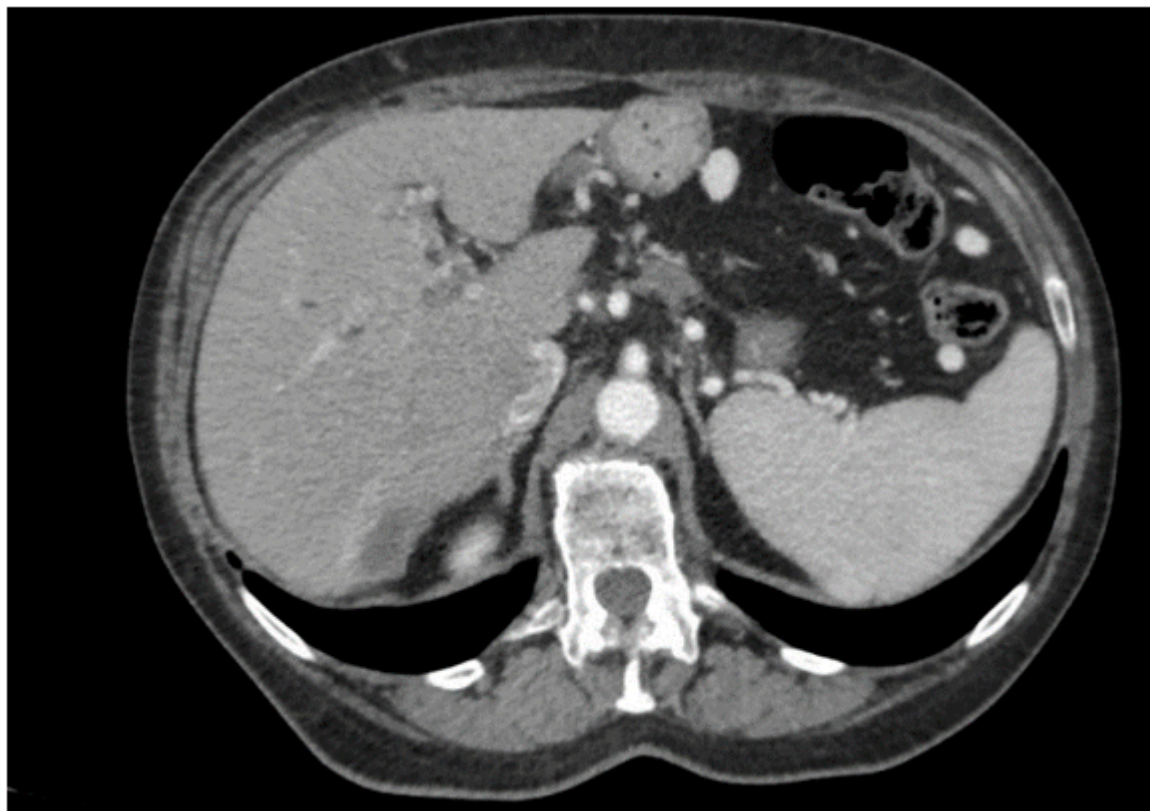


Imagen 2. TAC 04/05/2020 con llamativa respuesta parcial tras inicio de FOLFIRINOX adyacente a 2ª porción duodenal

Referencias

- ¹ SEER Cancer Stat Facts: Pancreatic Cancer; 2019.
- ² Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, et al. Prospective evaluation of germline alterations in Patients with exocrine pancreatic neoplasms. J Natl Cancer Inst. 2018;110(10):1067-1074
- ³ Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. Br J Cancer. 2014;111(6):1132-1138
- ⁴ 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;122(3):333-339.
- ⁵ Jameson GS, Borazanci E, Babiker HM, et al. Response rate following albumin-bound paclitaxel plus gemcitabine plus cisplatin treatment among patients with advanced pancreatic cancer: a phase 1b/2 Pilot clinical trial. JAMA oncol. 2019;6:125-13
- ⁶ Golan T, Hammel P, Reni M, et al. Maintenance olaparib for germline. N Engl J Med. 2019;381(4):317-327
- ⁷ Dougherty BA, Lai Z, Hodgson DR, et al. Biological and clinical evidence for somatic mutations in BRCA1 and BRCA2 as predictive markers for olaparib response in high-grade serous ovarian cancers in the maintenance setting. Oncotarget. 2017;8(27):43653-43661.

Impacto de la pandemia por Covid 19 en la historia oncológica de un paciente con cáncer de colon metastásico tratado con quimioterapia y anti EGFR

Rosero Rodriguez, Diana Isabel (1); Albarrán Fernandez, Victor (2); Chamorro Perez, Jesús (1); Reguera, Pablo (1); Ferreiro, Reyes (3)

(1) Hospital Universitario Ramon y Cajal, (2) Hospital Universitario Ramon y Cajal, (3) Monteagudo

Identificador: 8749

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Mantenimiento Panitumumab, Covid 19, Respuesta mantenida

Según datos de GLOBOCAN, en el año 2020 el cáncer de colon fue el más diagnosticado en España y el segundo en mortalidad. A pesar de los avances en tratamientos sistémicos, menos del 20% de los pacientes están vivos a 5 años de no realizarse una resección/ablación del tumor y las metástasis(1).

El caso que presentamos es particular ya que se consigue una respuesta completa de la enfermedad con quimioterapia estándar, por petición del paciente se realiza un mantenimiento en monoterapia con panitumumab y por la situación epidemiológica del momento se suspende todo tratamiento, manteniendo a día de hoy, tras más de dos años de revisiones, respuesta completa.

Caso Clínico

Varón diagnosticado en 03/2017 a la edad de 47 años de un adenocarcinoma de sigma estadio IV por afectación hepática irresecable, KRAS, NRAS, BRAF nativos, pMMR. Debuta con cuadro de obstrucción intestinal por lo que precisa endoprótesis.

Inicia tratamiento con quimioterapia FOLFOX (5-fluorouracilo, Leucovorin, oxaliplatino) y Panitumumab.

Como toxicidades presenta neurotoxicidad progresiva por oxaliplatino, por lo que de forma gradual se descende la dosis hasta su suspensión en el ciclo 13.

En TCs de seguimiento se obtiene respuesta parcial mantenida. Se presenta en comité de tumores en octubre de 2017, desestimando intervención quirúrgica.

En 02/2019, tras 46 ciclos, por petición del paciente se deja Panitumumab en monoterapia de mantenimiento.

En 04/2019 se vuelve a presentar el caso en comité de tumores: En este momento el paciente no presenta lesiones hepáticas sobre las que actuar, se describen lesiones cicatrizales. En último TC se describe el tumor primario sin evidencia de progresión pero con tejido tumoral endoluminal. Ante riesgo de posible obstrucción, valorando el riesgo beneficio y teniendo en cuenta los deseos del paciente se decide realizar intervención quirúrgica.

Es intervenido en 05/2019. Como hallazgos intraoperatorios se evidencia neoplasia de sigma y se palpan nódulos hepáticos subcentimétricos, a modo de cicatrices, de forma difusa en ambos lóbulos hepáticos. Se realiza una colectomía segmentaria. En la anatomía patológica de la pieza quirúrgica se evidencia una respuesta completa.

Sin complicaciones derivadas de la intervención, en 06/2019 retoma el mantenimiento con Panitumumab.

En 03/2020 inicia en España el confinamiento secundario a la pandemia por Covid 19. Secundario a esto y de forma conjunta, se decide suspender el tratamiento con panitumumab. Completa hasta esta fecha 21 ciclos de tratamiento.

Se inician revisiones. En TCs de control, siendo el último en 09/2022, sin evidencia de enfermedad; se continúan describiendo lesiones cicatrizales en parénquima hepático.

Discusión

El tratamiento estándar en casos de no resecabilidad consiste en dobletes de quimioterapia como el esquema FOLFOX (5 - fluorouracilo/Leucovorin y oxaliplatino), y según el perfil molecular, en caso de tumores izquierdos, KRAS/BRAF nativos se suele adicionar al tratamiento anticuerpos anti -EGFR como Panitumumab (2,3). Para el caso del mantenimiento, en el caso de usar Panitumumab se recomienda mantenerlo en conjunto con 5-FU/leucovorin de forma indefinida.

Dentro del estudio PRIME, 10% alcanzaron una resección completa. En nuestro caso además se evidencia una respuesta completa a nivel de la anatomía patológica del tumor y sin lesiones tratables hepáticas, siendo esto más frecuente en los casos con inmunoterapia que con quimioterapia.

La pandemia por Covid 19 supuso un impacto en el manejo de los pacientes con cáncer (4,5). Nuestro paciente es un ejemplo de cómo se modifica su tratamiento ajustándose al contexto actual, decidiendo suspender del todo el mantenimiento para evitar visitas al hospital a pesar de no ser el manejo habitual, y a día de hoy mantiene la respuesta completa lo que entra dentro del debate sobre el tiempo de duración de los tratamientos y la seguridad de suspenderlos.

Referencias

- ¹ Heinemann V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1065.
- ² Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25:1346.
- ³ Yoshino T, Watanabe J, Shitara K, et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial (abstract LBA1). *J Clin Oncol* 40, 2022 (suppl 17;abstrLBA1). Abstract available online at <https://meetings.asco.org/2022-asco-annual-meeting/14416?presentation=208990#208990> (Accessed on June 09, 2022).
- ⁴ Zhao J, Han X, Miller K, et al. Changes in cancer-related mortality during the COVID-19 pandemic in the United States. *J Clin Oncol* 2022; 40:165.
- ⁵ Thierry AR, Pastor B, Pisareva E, et al. Association of COVID-19 Lockdown With the Tumor Burden in Patients With Newly Diagnosed Metastatic Colorectal Cancer. *JAMA Netw Open* 2021; 4:e2124483.

Diagnóstico de síndrome de Lynch tras nuevo estudio genético en paciente con cáncer colorrectal metacrónico. Medida coste-efectiva.

Navarro Berlanga, Lucia (1); Plaza, Rocío; Ortiz, M^a Jose; Gómez, M^a Auxiliadora; Aranda, Enrique

(1) Hospital Universitario Reina Sofía

Identificador: 8750

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Síndrome Lynch, proteínas reparadoras, cáncer colorrectal

INTRODUCCIÓN

La mayoría de los cánceres colorrectales (CCR) son esporádicos (70-80%); un 20-30% tienen antecedentes familiares, de los cuales el 5-6% presentan mutaciones implicadas en un síndrome hereditario. La forma más común de CCR hereditario es el SL, representando el 3,3% de estos tumores, con herencia autosómica dominante.

Los varones con SL tienen un riesgo de CCR hasta los 70 años del 46% en comparación con el 7,3% en la población general, teniendo una mayor probabilidad de desarrollar CCR sincrónicos y metacrónicos, siendo esta última del 16% a los 10 años.

DESCRIPCIÓN

Varón de 68 años sin antecedentes personales de interés.

Antecedentes familiares: madre fallecida de cáncer de mama a los 58 años y hermano fallecido de cáncer de páncreas a los 67.

Intervenido mediante hemicolectomía izquierda en 2006 de un adenocarcinoma de ángulo esplénico de colon pT3b pN0(0/12) con invasión linfática y vascular, estadio IIA, sin enfermedad a distancia, inmunohistoquímica (IHQ) sin falta de expresión de proteínas reparadoras de ADN junto con estabilidad de microsatélites. Inició tratamiento adyuvante según esquema XELOX, suspendiéndose tras el 1º ciclo por un cuadro de hepatitis aguda secundario a VHC, comienza seguimiento y recibe tratamiento erradicador para VHC.

En enero de 2017, en colonoscopia de control se reseca en colon descendente un pólipo sésil de 2 mm y 4 pólipos en colon ascendente, con anatomía patológica (AP) compatible con pólipos adenomatosos con displasia de alto grado y 2 adenocarcinomas, uno de ellos sobre pólipo adenomatoso (Nivel 0 Haggitt) y otro infiltrante a 70 cm del margen anal.

El 22.02.2017 es intervenido mediante colectomía subtotal con AP definitiva de adenocarcinoma pobremente diferenciado pT1pN0(0/28)M0 estadio I. Remitido nuevamente a la Consulta de Cáncer Hereditario, actualizando su árbol genealógico (Figura 1) y realizando nueva IHQ sobre el tumor actual que mostraba falta de expresión de proteínas reparadoras de ADN MSH2 y MSH6, con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H). Se realizó secuenciación de los genes MSH2 y MSH6, detectando una delección en el exón 8 del gen MSH2 asociado a Síndrome de Lynch (SL).

Se completa estudio de portadores a familiares directos, iniciando seguimiento. Actualmente el paciente se encuentra libre de enfermedad.

DISCUSIÓN:

El SL se debe a mutaciones patogénicas en los genes MMR (mismatch repair) que conducen a una pérdida de su función, especialmente en secuencias de ADN repetitivas como son los microsatélites, lo que conduce a MSI. Los cinco genes implicados son MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y EPCAM.

La vigilancia intensiva en familias con SL con colonoscopia cada 1-2 años permite un diagnóstico y tratamiento precoz

reduciendo la morbilidad, siendo su identificación fundamental para optimizar el manejo clínico en la práctica clínica. Para su identificación se utilizan los criterios clínicos de Ámsterdam II y Bethesda revisados, basados en edad y antecedentes familiares. A estos criterios se les suma la realización de proteínas MMR por IHQ en el tumor logrando un aumento en la sensibilidad (87.8% vs 97.5%) y especificidad (93% vs 100%).

Las evaluaciones económicas realizadas, que tienen en cuenta el coste del cribado del paciente y las pruebas en cascada a familiares, respaldan que la realización de IHQ junto con la determinación de BRAF y metilación del promotor MLH1 son medidas costo-efectivas que puede tener un impacto positivo significativo en salud pública. Aunque no está establecida la realización del análisis de proteínas MMR en los CCR sincrónicos o metacrónicos detectados en un mismo paciente, con este caso queremos dar visibilidad a un paciente que se benefició de un nuevo análisis IHQ de MMR/MSI tras un segundo diagnóstico de CCR, permitiendo un diagnóstico de SL en una familia en la que realizar una prevención primaria puede tener implicaciones pronósticas.

Referencias

- ¹ Ladabaum U, Ford JM, Martel M, Barkun AN. American Gastroenterological Association technical review on the diagnosis and management of Lynch syndrome. *Gastroenterology*. 2015;149: 783-813.e20.
- ² Møller P, Seppälä T, Bernstein I, Holinski-Feder E, Sala P, Evans DG. et al. Cancer incidence and survival in Lynch syndrome patients receiving colonoscopic and gynecological surveillance: first report from the prospective Lynch syndrome database. *Gut* 2017; 66:464-72.
- ³ Gallon R, Gawthorpe P, Phelps RL, Hayes C, Borthwick GM, Santibanez-Koref M, Jackson MS, Burn J. How Should We Test for Lynch Syndrome? A Review of Current Guidelines and Future Strategies. *Cancers (Basel)*. 2021 Jan 22;13(3):406.
- ⁴ Snowsill T, Coelho H, Huxley N, Jones-Hughes T, Briscoe S, Frayling IM, Hyde C. Molecular testing for Lynch syndrome in people with colorectal cancer: systematic reviews and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2017; 21: 1-238

TRATAMIENTO CON DOBLE BLOQUEO HER2 EN CASO DE CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON HER2 AMPLIFICADO.

Fernández Díaz, Natalia (1); González García, Nerea (1); Mateos González, María (1); Freijido Álvarez, Pablo (1); Candamio Folgar, Sonia (1)

(1) Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

Identificador: 8751

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Cáncer colorrectal metastásico. Amplificación HER2. Doble bloqueo anti-HER2.

INTRODUCCIÓN:

El cáncer de colorrectal metastásico (CCRm) sigue siendo una de las principales causas de muerte por cáncer a pesar de todos los avances en los tratamientos que hemos tenido durante las últimas décadas. Además de las ya conocidas terapias dirigidas en mutaciones de BRAF v600E y en proteínas reparadoras de mismatch/inestabilidad de microsatélites, se han identificado amplificaciones del gen HER2 (human epidermal growth factor receptor 2) que identifican un subgrupo de pacientes con CCRm que pueden beneficiarse de tratamiento dirigido.¹

La sobreexpresión de HER2 se observa sobre todo en CCRm, sin mutaciones en BRAF ni RAS, suponiendo en este panorama entre un 5-6%.²

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

HISTORIA CLÍNICA:

Mujer de 62 años en la actualidad. No alergias medicamentosas conocidas. Miomas uterinos a seguimiento en consultas de Ginecología. Sin hábitos tóxicos ni tratamiento habitual. Intervenida de quiste mamario. Antecedentes familiares: abuela paterna fallecida de cáncer de mama a los 52 años, prima paterna diagnosticada a los 45 años de cáncer de mama.

EXPLORACIÓN FÍSICA:

PS ECOG 1. Talla 162 cm. Peso 61 Kg. Exploración por aparatos sin alteraciones.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS AL DIAGNÓSTICO INICIAL:

- o Analítica sanguínea: alteración de transaminasas. CEA sin alteraciones.
- o TC TAP: sin presencia de enfermedad a distancia. Lesión estenosante en colon. Hemangioma hepático.
- o RMN hepática: se confirma presencia de hemangioma en segmento VII, sin lesiones sugestivas de metástasis.
- o CEA: 4.3 ng/ml.
- o Colonoscopia incompleta: lesión estenosante a 40cm del margen anal, que impide el paso.

DIAGNÓSTICO, TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN:

Diagnóstico en marzo de 2013 de adenocarcinoma de colon izquierdo estenosante pT3pN0M0 (estadio II) al diagnóstico, K-RAS, N-RAS nativos y BRAF nativos. Se solicita determinación de amplificación de gen HER2 tras aparición de enfermedad metastásica, resultado positiva.

Se explica de forma detalla en el Esquema 1 el tratamiento y la evolución de la enfermedad de la paciente desde su

diagnóstico hasta el momento actual.

DISCUSIÓN:

Inicialmente, las mutaciones de amplificación en HER2 se relacionaban con refractariedad a tratamientos habitualmente usados en el contexto de CCRm, como los agentes anti-EGFR (cetuximab o panitumumab). En la actualidad supone además la identificación de un subgrupo de pacientes de CCRm que se pueden beneficiar de una terapia dirigida con tratamientos anti-HER2.

Centrándonos en la combinación de bloqueo dual seleccionada en nuestro caso concreto (Trastuzumab-Pertuzumab), existen ensayos clínicos que aportan evidencias de su eficacia y seguridad en el contexto de CCRm con amplificación de HER2, destacando en ensayo MyPathway³ y TRIUMPH⁴.

En el caso particular que nos concierne, se convierte en especialmente interesante dado el buen perfil de toxicidades y tolerancia del bloqueo dual, considerando la mala tolerancia que había presentado a esquemas de quimioterapia. Tras un seguimiento de más de un año desde el inicio de la terapia, vemos una respuesta mantenida con muy buena tolerancia al mismo. Se presenta en la Tabla 1 la evidencia de respuesta por pruebas de imagen al doble bloqueo anti-HER2 en la paciente.

CONCLUSIONES:

En definitiva, se debe tener presente la importancia de la determinación de la amplificación de HER2 en todos los CCRm, no solo como marcador de resistencia tratamientos convencionales, sino también dadas las posibilidades terapéuticas actuales que encontramos a nuestra disposición, con un buen perfil de seguridad y de alta eficacia.

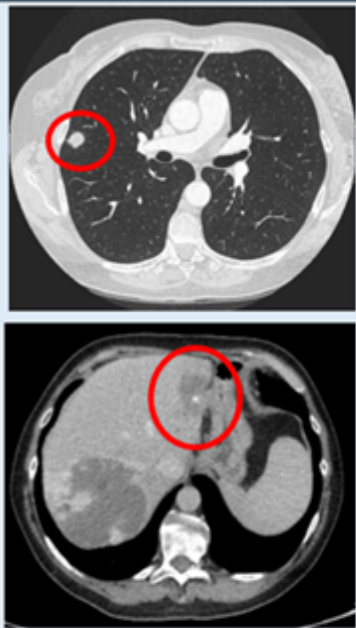
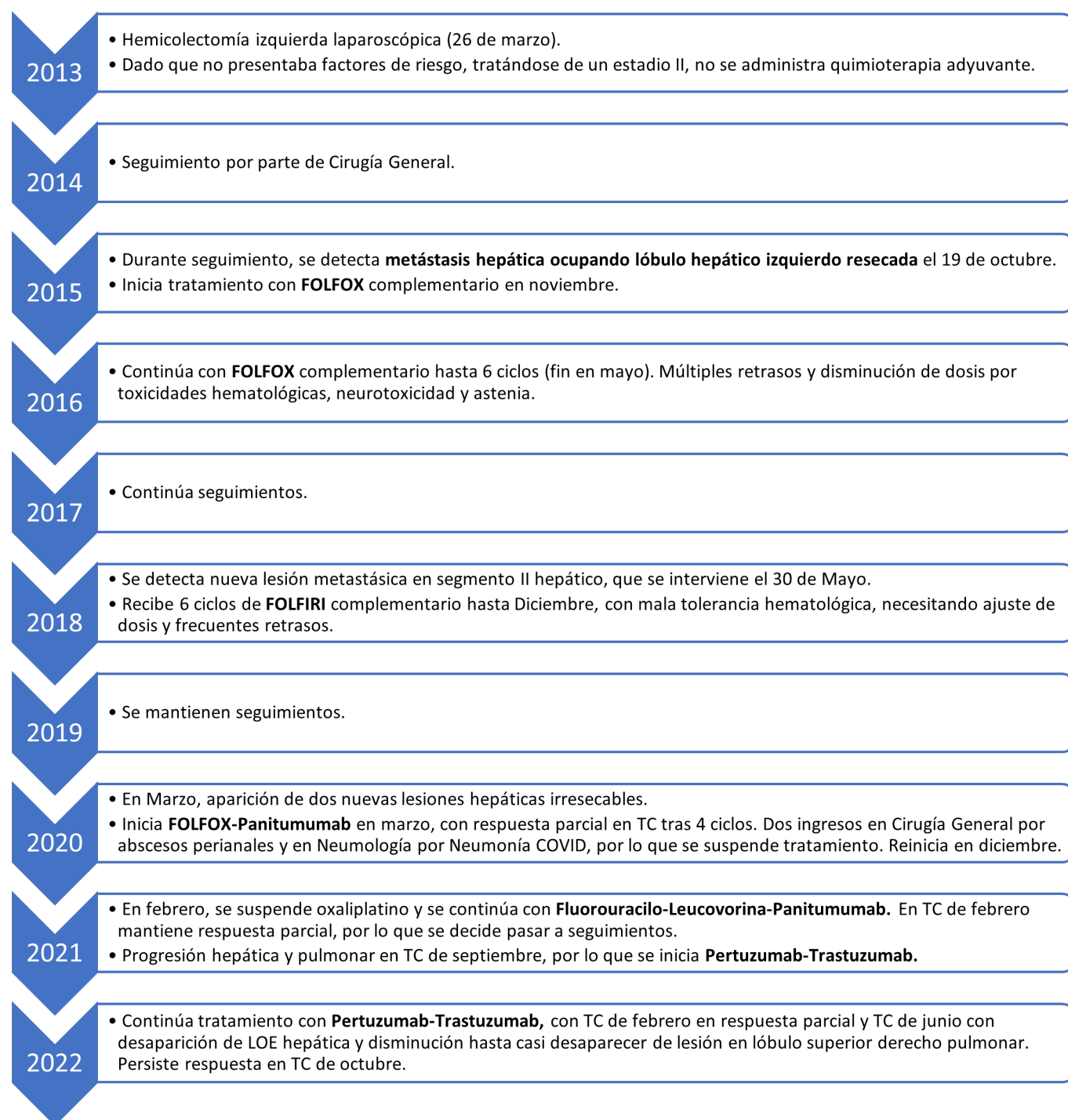
TC A LA PROGRESIÓN SEPTIEMBRE 2021	TC RESPUESTA OCTUBRE 2022
	
En TC de septiembre de 2021 se evidencia progresión de lesión hepática en zona de resección de metástasis previa, además de crecimiento progresivo de nódulo pulmonar con respecto a pruebas de imagen previas.	En TC de evaluación inicia que se realiza en febrero de 2022 se observa la respuesta, que se mantiene en TC de evaluación realizado en octubre de 2022, como se puede observar en las imágenes superiores, se trata de una desaparición casi completa de las lesiones.

Tabla 1. Respuesta en pruebas de imagen tras inicio de doble bloqueo anti-HER2.



Referencias

- ¹ Ahcene Djaballah S, Daniel F, Milani A, Ricagno G, Lonardi S. HER2 in Colorectal Cancer: The Long and Winding Road From Negative Predictive Factor to Positive Actionable Target. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2022 Apr;42:1-14. doi: 10.1200/EDBK_351354. PMID: 35580290.
- ² Richman SD, Southward K, Chambers P, et al. HER2 overexpression and amplification as a potential therapeutic target in colorectal cancer: analysis of 3256 patients enrolled in the QUASAR, FOCUS and PICCOLO colorectal cancer trials. J Pathol. 2016;238:562-570
- ³ 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 Apr;20(4):518-530. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30904-5. Epub 2019 Mar 8. PMID: 30857956; PMCID: PMC6781620.
- ⁴ Nakamura Y, Okamoto W, Kato T, et al. TRIUMPH: Primary Efficacy of a Phase II Trial of Trastuzumab (T) and Pertuzumab (P) in Patients (pts) with Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) with HER2 (ERBB2) Amplification (amp) in Tumor Tissue or Circulating Tumor DNA (ctDNA): A GOZILA Sub-study.
- ⁵ ESMO Guidelines, Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up

TRATAMIENTO CON INMUNOTERAPIA EN CÁNCER GÁSTRICO METASTÁSICO CON INESTABILIDAD DE MICROSTÉLITES

MARCHAL CABRERA, JUAN (1); MORCILLO CALERO, EVA ISABEL (1); VALLE CÁRCCEL, ÓSCAR (1); MAÑAS MORA, ELISA (1); SAAVEDRA GARCÍA, GEMA (1)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO

Identificador: 8754

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Gástrico

Palabras clave: CÁNCER GÁSTRICO AVANZADO, INMUNOTERAPIA, INESTABILIDAD MICROSATÉLITES, SUPERVIVENCIA GLOBAL

INTRODUCCIÓN:

El objetivo de la terapia sistémica en pacientes con cáncer gástrico avanzado (1) es disminuir los síntomas, mejorar la calidad de vida y aumentar la supervivencia. A raíz de la publicación del estudio Keynote-649 se ha posicionado como nuevo estándar en primera línea la combinación de Nivolumab y quimioterapia en aquellos pacientes con PDL-1 + (CPS ≥ 5), pues ha demostrado un incremento de la supervivencia libre de progresión y de la supervivencia global (2).

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

-Historia clínica (anamnesis):

Paciente varón de 76 años con antecedentes personales de diabetes tipo 2, hiperuricemia e hiperplasia prostática. Ingresa en Medicina Interna en febrero de 2022 para estudio por cuadro de astenia, hiporexia, dolor centrotorácico opresivo y anemia en rango transfusional.

-Exploración física:

ECOG 0, consciente y orientado, normocoloreado y eupneico en reposo.

Auscultación cardiorrespiratoria sin alteraciones

Abdomen anodino

No edemas en miembros inferiores.

-Pruebas complementarias:

- Endoscopia digestiva alta: En cara anterior de estómago hacia curvatura menor se aprecia una masa ulcerada, mamelonada, excrecente y dura a la toma de biopsias.
- TC de Tórax, Abdomen y Pelvis: Masa sólida suprarrenal izquierda de 6x3,7x3 cm (APxTxCC) sugerente de malignidad (metástasis vs carcinoma suprarrenal). Múltiples adenopatías retroperitoneales.
- PET-TC: Sospecha de neoplasia gástrica y suprarrenal izquierda con múltiples adenopatías retroperitoneales muy patológicas de aspecto linfomatoso o de diseminación metastásica.

-Diagnóstico diferencial y final:

Los principales diagnósticos diferenciales considerados son neoplasia gástrica con metástasis, linfoma MALT y carcinoma suprarrenal. Para llegar al diagnóstico final se lleva a cabo estudio anatomopatológico de la neoformación gástrica, cuyo resultado es adenocarcinoma infiltrativo de tipo tubular pobremente diferenciado de alto grado histológico. También se realiza biopsia de la masa adrenal, que resulta compatible con metástasis de adenocarcinoma.

Estudio inmunohistoquímico: HER-2 negativo, inestabilidad de microsatélites (MSI-H, pérdida de expresión de MLH1 y PMS2), PDL-1+ con CPS=20.

Por lo tanto, el juicio clínico final es adenocarcinoma gástrico de tipo tubular estadio IV (adenopatías retroperitoneales y metástasis en glándula suprarrenal izquierda), HER-2 negativo, MSI-H, PDL-1 +.

-Tratamiento y evolución:

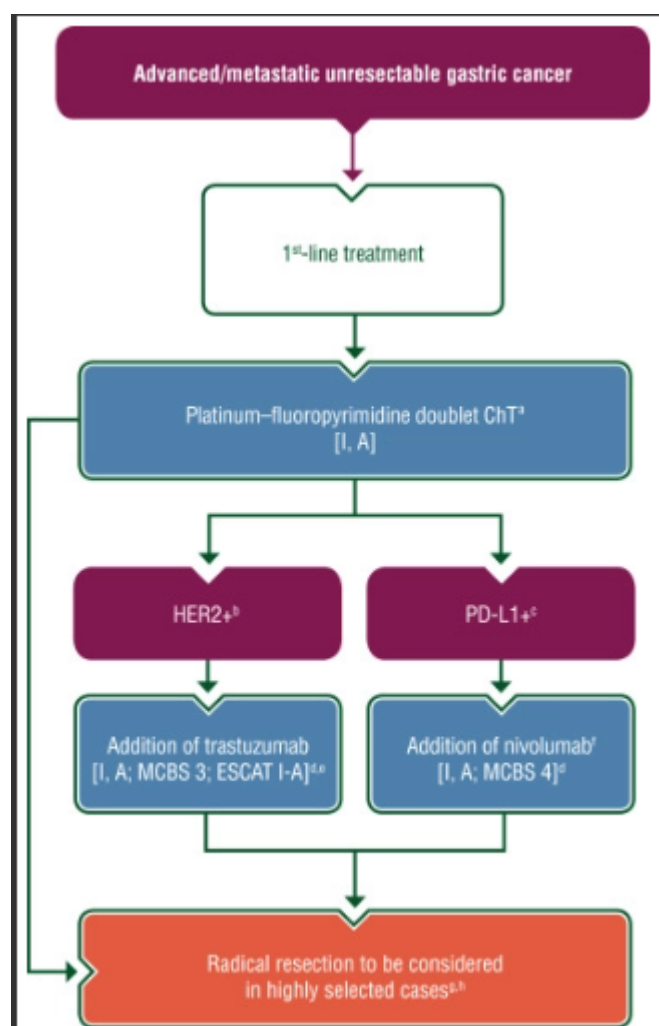
Al tratarse de un paciente con cáncer gástrico con inestabilidad de microsatélites, se solicita a la comisión de farmacia regional el uso de Nivolumab en combinación con quimioterapia (esquema FOLFOX). Se inicia tratamiento en marzo de 2022.

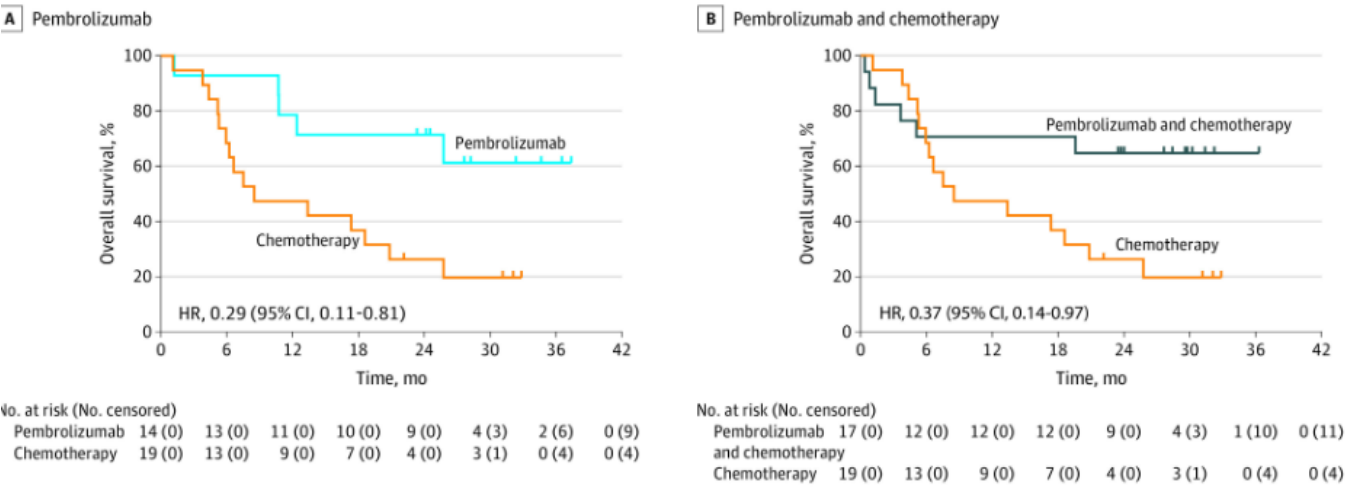
A los 5 meses el paciente comienza con desequilibrio al caminar, irritabilidad y mayor astenia. Se realiza TAC craneal que descarta metástasis cerebrales u otra complicación aguda, pero ante persistencia de los síntomas se amplía analítica con cortisol encontrándose un valor de 0,6 mcg/dL. Ante sospecha de insuficiencia adrenal secundaria a Nivolumab se contacta con Endocrinología que pauta tratamiento con Hidroaltesona 20mg. Se realiza RMN de cráneo e hipófisis con resultado normal y prueba de estimulación con ACTH. Tras mejoría de los síntomas y al tratarse de una toxicidad grado 2, el paciente retoma tratamiento con Nivolumab y mantiene el tratamiento con hidroaltesona en espera de nueva valoración por Endocrinología. Paralelamente presenta neuropatía palmo-plantar con limitación funcional, por lo que se suspende oxaliplatino tras 11 ciclos y continua con Nivolumab de mantenimiento.

DISCUSIÓN:

El tratamiento combinado de Nivolumab y quimioterapia en comparación con la quimioterapia sola en primera línea de cáncer gástrico metastásico ha demostrado que mejora la supervivencia global en la población con PDL1+ CPS $\geq$ 5, con un incremento de 3.3 meses en la mediana de supervivencia (14.4 meses vs 11.1 meses) consiguiendo superar la barrera de los 12 meses. En los pacientes con inestabilidad de microsatélites se obtienen mejores resultados con inmunoterapia en monoterapia o en combinación con quimioterapia y la toxicidad del tratamiento es manejable (3).







Referencias

¹ Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up.

² Shitara K, Ajani JA, Moehler M, Garrido M, Gallardo C, Shen L, et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer. Nature. 2022 Mar;603(7903):942-8.

³ Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y-J, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee K-W, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. JAMA Oncol. 2020 Oct;6(10):1571-80.

SBRT en los Tumores de Klatskin tipo IV

AGUDO REY, ESTHER (1); CORRAL FERNANDEZ, CARMEN (1); GONZALEZ DE DUEÑAS, MARIA (1); QUIRÓS RIVERO, JUAN (1); DIAZ PEÑA, ELENA (2)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BADAJOZ-ONCOLOGÍA RADIOTERÁPICA, (2) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE BADAJOZ-ONCOLOGÍA MÉDICA

Identificador: 8755

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Vesícula y vías biliares

Palabras clave: Colangiocarcinoma. Tumor de Klatskin.

Los **colangiocarcinomas** se originan en las células epiteliales de los conductos biliares. Son neoplasias poco frecuentes y se dividen en intrahepáticos y extrahepáticos (hiliares y distales). El **tumor de Klatskin** es el colangiocarcinoma más frecuente, siendo un tumor hiliar agresivo donde la mayoría son diagnosticados en fase avanzada. El único tratamiento curativo es la cirugía, que dependerá de los criterios de reseccabilidad y sistemas de estadificación prequirúrgicos, como la clasificación de Bismuth-Corlette, basada en la extensión de la infiltración ductal. Los tumores de Klatskin tipo IV son considerados tradicionalmente irresecables, siendo la quimioterapia el tratamiento de elección con una supervivencia global <12 meses. La SBRT es una alternativa de tratamiento que permite administrar dosis ablativas con un elevado nivel de precisión a pequeños volúmenes, con un alto control local y toxicidad aceptable. En los pacientes que responden al tratamiento se podría plantear la posibilidad de entrar en un programa de trasplante hepático como terapia puente.

Varón de 64 años con antecedentes personales de exfumador y exbebedor. Isquemia G2 en MMII con estenosis/obliteración fémoro-poplítea bilateral. Acude a urgencias en septiembre de 2020 por ictericia indolora de 5 días de evolución, junto a coluria, acolia y prurito leve con pérdida de peso de 5kg en los últimos 3 meses. En la exploración física destaca ECOG-1. Abdomen con hernia umbilical no complicada. No ascitis. Analíticamente destaca BILtotal:10.9mg/dl; GOT:57U/l; GPT 86mg/dl, Ca19.9: 146U/ml

Ante estos hallazgos el paciente ingresa en Digestivo para estudio:

- CPRE: colédoco de calibre normal con estenosis a nivel de la confluencia con dilatación y desconexión de los radicales biliares izquierdos contrastados. Se realiza esfinterotomía y citología de la estenosis. Se coloca prótesis metálica.

- AP: Adenocarcinoma.

- ColangioRMN: Vía biliar intrahepática dilatada, con marcada dilatación de los radicales izquierdos y en menor medida de los derechos. Dicha dilatación es secundaria a la presencia de tumoración hiliar de 2,4cm que infiltra ambos conductos hepáticos principales. Hallazgos sugestivos de colangiocarcinoma tipo IV.

- TC-TA: pequeña lesión mal definida infiltrativa, con densidad de partes blandas a nivel de la confluencia de los hepáticos, compatible con tumor de Klatskin. Hígado con atrofia del LI.

Tras completar estudio, es diagnosticado de tumor de Klatskin tipo IV (clasificación de Bismuth-Corlette). Presentado en comité multidisciplinar de tumores hepatobiliar se desestima tratamiento quirúrgico por extensión tumoral en la confluencia de ambos conductos hepáticos y atrofia del lóbulo izquierdo. Se decide iniciar tratamiento quimioterápico y posterior reevaluación.

Inicia quimioterapia el 10/11/20 con esquema de gemcitabina-capecitabina administrando 5 ciclos, finalizando el 5/2/2021 con buena tolerancia y descenso del Ca19.9: 75U/ml. En TC de reevaluación (02/2021) se aprecia estabilización de la enfermedad (EE).

Al ser un caso irresecable con EE tras quimioterapia, se decide tratamiento ablativo con SBRT hepática, administrando 5 sesiones de 8Gy (DT: 40Gy)/ días alternos; finalizando el 28/05/21 sin toxicidad aguda.

Actualmente, el paciente se encuentra con EE>2 años, 22 meses sin tratamiento sistémico y sin toxicidad crónica. Fue

valorado para trasplante hepático tras respuesta al tratamiento e intervalo libre de progresión, no siendo candidato por trastornos vasculares severos.

El único tratamiento curativo para pacientes con tumor de Klatskin es la resección quirúrgica. En pacientes con lesiones pequeñas no candidatas a cirugía, la SBRT junto a la quimioterapia abre una alternativa de tratamiento para llevar a cabo un mayor control local, y aumento de la supervivencia global, con un perfil de toxicidad aceptable, dando la posibilidad de ser terapia puente al trasplante hepático.

Referencias

¹ Baak R, Willemsen FEJA, van Norden Y, Eskens FALM, Milder MTW, Heijmen BJM, et al. Radioterapia corporal estereotáctica después de la quimioterapia para el colangiocarcinoma perihiliar no resecable: el ensayo STRONG, un estudio de seguridad y viabilidad de fase I. Cánceres (Basilea). DOI:2021;13(16):3991.

² Gkika E, Hawkins MA, Grosu AL, Brunner TB. La evolución del papel de la radioterapia en el tratamiento del cáncer de las vías biliares. Frente Oncol. DOI:2020;10:604387.

Tratando la inestabilidad de microsatélites con inmunoterapia, cuando la quimioterapia no es efectiva

Piedra Roset, Pablo (1); Varga Lopez, Estrella (1); Vera Garcia, Ruth (1); Hernandez Garcia, Irene (1)

(1) Hospital Universitario de Navarra

Identificador: 8758

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Gástrico

Palabras clave: Adenocarcinoma gástrico Metástasis Inestabilidad de microsatélites Inmunoterapia Pembrolizumab

INTRODUCCIÓN

Se presenta el caso de un varón de 71 años, diagnosticado de adenocarcinoma gástrico metastásico con inestabilidad de microsatélites. Se inició tratamiento de primera línea con pembrolizumab basado en los estudios KEYNOTE-061, 062, 158 y los resultados del metaanálisis de Pietrantonio et al. Hasta la fecha el paciente se encuentra con enfermedad estable.

DESCRIPCIÓN

Paciente de 71 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial, déficit del factor XIII de coagulación y carcinoma basocelular parietal extirpado en 2016.

Diagnosticado en octubre de 2020 por cuadro de anemia, dolor epigástrico y pérdida de 10kg de peso de adenocarcinoma difuso de células en anillo de sello de cuerpo gástrico, localmente avanzado con inestabilidad de microsatélites (ausencia de expresión de MLH-1 y PMS-2, expresando MSH-2 y MSH-6). El estudio de extensión por tomografía axial computarizada (TAC) y laparoscopia demostró afectación ganglionar local, sin objetivar lesiones metastásicas a distancia. Recibió neoadyuvancia con 4 ciclos según el esquema FLOT (5-fluorouracilo / leucovorin, oxaliplatino y docetaxel), realizándose en febrero de 2021 gastrectomía total con linfadenectomía D2. Posteriormente recibió hasta mayo de 2021 adyuvancia según esquema FLOT, estadificándose como ypT3N3a.

En el primer control por TAC de agosto de 2021, se objetivaron múltiples metástasis hepáticas de nueva aparición. Ante paciente con inestabilidad de microsatélites con recaída precoz tras cirugía y tratamiento con taxanos, fluoropirimidinas y oxaliplatino, se solicitó el uso compasivo de pembrolizumab. El paciente ha recibido un total de 21 ciclos con buena tolerancia, sin haber presentado efectos inmunomediados y con respuesta parcial tras el primer control, manteniéndolo hasta la fecha.

DISCUSIÓN

El cáncer gástrico es el quinto cáncer más común y la cuarta causa más común de mortalidad por cáncer en todo el mundo. (1) Alrededor de un 5% de los tumores gastrointestinales con enfermedad avanzada tienen inestabilidad de microsatélites, característica demostrada como biomarcador predictivo positivo para la eficacia de la inmunoterapia. El contener un mayor número de mutaciones somáticas hace a estos tumores más susceptibles a la respuesta con inmunoterapia. (2)

A día de hoy el tratamiento estándar de primera línea para el cáncer gástrico localmente avanzado irresecable o metastásico, HER2 negativo, consiste en los regímenes combinados de quimioterapia basada en platinos y fluoropirimidinas. (3)

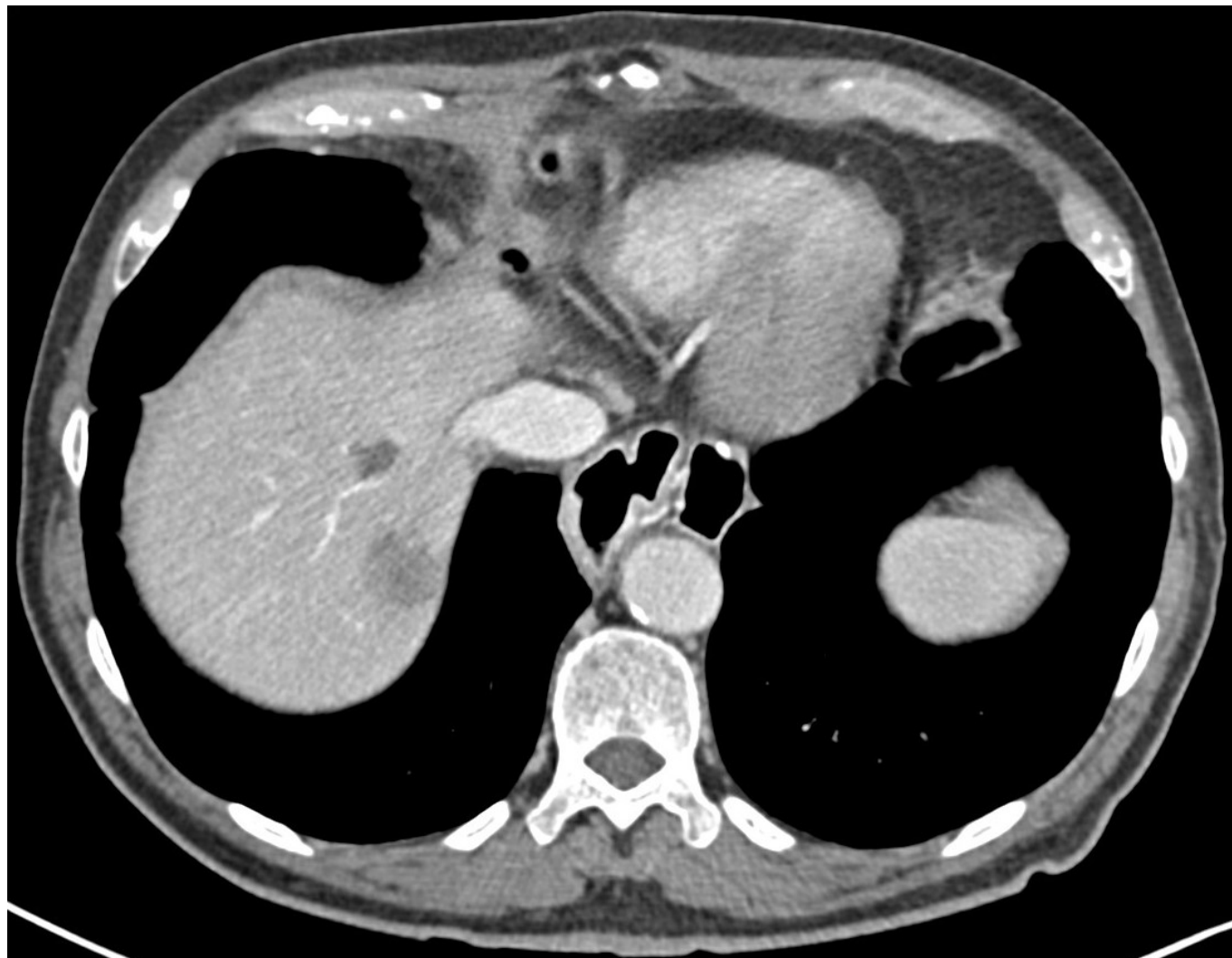
En los ensayos clínicos KEYNOTE-061 y KEYNOTE-062 no se logró demostrar un aumento de supervivencia global con pembrolizumab al compararlo con quimioterapia en el tratamiento de segunda y primera línea metastásica respectivamente. No obstante, en un análisis por subgrupos, sí que se apreció en ambos estudios un aumento de supervivencia global tratando con pembrolizumab a aquellos pacientes con inestabilidad de microsatélites. (4) (5)

Un metaanálisis posterior conteniendo ensayos clínicos donde se comparaban los regímenes de quimioterapia e inmunoterapia en pacientes con cáncer gástrico avanzado e inestabilidad de microsatélites, (6) demostró un mayor

beneficio en supervivencia global y progresión libre de enfermedad en los pacientes tratados con inmunoterapia.

Finalmente, en el ensayo clínico fase II KEYNOTE-158, se mostró el beneficio clínico de la inmunoterapia en pacientes con inestabilidad de microsatélites. (7) Su importancia radica en ser el primer estudio conteniendo únicamente pacientes con inestabilidad.

Gracias al beneficio expuesto en dichos estudios se inició en nuestro paciente el tratamiento de primera línea metastásica con pembrolizumab. Este caso ilustra el cambio de paradigma que supone la inmunoterapia en pacientes con cáncer gástrico metastásico con inestabilidad de microsatélites. Tras un fracaso precoz a los agentes más activos en cáncer gástrico (fluoropirimidinas, taxanos y platinos), lo que hubiese estimado inicialmente una supervivencia inferior a 6 meses, el paciente se encuentra manteniendo una respuesta parcial y asintomático tras más de un año de tratamiento con inmunoterapia.





Referencias

¹ Cancer Today. Available from: <https://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-cancers>

² Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. *Science*. 2017 Jul 28 357(6349):409-13

³ Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10)

⁴ Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2018 Jul 14;392(10142):123-33.

⁵ Shitara K, van Cutsem E, Bang YJ, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee KW, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2020 Oct 1;6(10):1571-80.

⁶ Pietrantonio F, Randon G, di Bartolomeo M, Luciani A, Chao J, Smyth EC, et al. Predictive role of microsatellite instability for PD-1 blockade in patients with advanced gastric cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. *ESMO Open*. 2021 Feb 1;6(1).

⁷ Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di AM, De Jesus-Acosta A, Delord J-P, et al. Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study.

PSEUDOCCELULITIS INDUCIDA POR GEMCITABINA: PRESENTACIÓN DE UN CASO

SANTOS LÓPEZ, PAULA (1); MARCOS GARCÍA, GERMAN (1); MORÁN CUADRADO, ELVIRA (1); MOLINA TERRÓN, PAULA MARIA (1); MATEO OTERO, LUCIA CZESTOCHOWA (1)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO RIO HORTEGA

Identificador: 8759

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Páncreas

Palabras clave: Cáncer de páncreas; gemcitabina; pseudocelulitis

INTRODUCCIÓN:

Se presenta el caso clínico de una pseudocelulitis inducida por gemcitabina en un varón de 75 años de edad con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas. Se trata de una toxicodermia grave e infrecuente, puesto que las formas de presentación más comunes descritas como reacciones adversas cutáneas al fármaco se encuentran prurito, rash o alopecia.

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Varón de 75 años de edad, diagnosticado de adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado en tratamiento con gemcitabina. No alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes personales de interés.

Acude al Hospital por edema en extremidades inferiores de 4 días de evolución que se inicia 24-48h tras administración de quimioterapia, con empeoramiento en las horas previas al ingreso por eritema y dolor que dificultan la deambulación. Asocia además, rash generalizado. Niega fiebre.

A la exploración el paciente presenta buen estado general, se encuentra hemodinámicamente estable y afebril. Presenta placa caliente eritemato-edematosa con fovea en tercio inferior de ambas extremidades inferiores asociado a rash tipo morbiliforme en laterales de tronco, zona abdominal y pliegues inguinales respetando espalda sin prurito asociado. No presenta compromiso mucoso. No existe evidencia de necrosis y pulsos pedios están presentes de forma simétrica y bilateral.

Analíticamente, presenta 11.800 leucocitos, 10.800 neutrófilos, 400 eosinófilos, Hb 10.4, 393.000 plaquetas, bioquímica en valores dentro de la normalidad incluyendo tanto función renal como hepática, y PCR 158 mg/L. Hemocultivos negativos.

Ante lo inusual del caso, se decide contactar con el servicio de Dermatología para valoración clínica de forma previa a iniciar tratamiento ante la sospecha de toxicodermia medicamentosa sin poder descartar celulitis infecciosa bilateral.

El diagnóstico final fue pseudocelulitis secundaria a gemcitabina, que se trató con terapia corticoidea tópica asociado a antiinflamatorios no esteroideos con buena evolución de forma paulatina.

DISCUSIÓN:

Pseudocelulitis es una rara complicación inducida por Gemcitabina. Se trata de un fármaco que es habitualmente utilizado frente a diversos tumores sólidos. Dentro de las reacciones adversas más comunes se encuentra la mielosupresión, los trastornos gastrointestinales y la disnea. En base a las reacciones cutáneas descritas, cabe destacar por su frecuencia hasta en un 25% de los casos, erupción cutánea leve de tipo alérgico, al igual que alopecia.

Se han descrito casos de pseudocelulitis inducida por Gemcitabina. Aunque la causa actualmente no se comprende por completo, las hipótesis actuales implican que estas reacciones aparecen más frecuentemente en áreas de la piel que previamente han sido expuestas a radioterapia. Además, dado que la Gemcitabina es una molécula lipófila sería capaz de penetrar en el líquido intersticial y provocar una alteración del drenaje linfático acumulándose en el tejido subcutáneo alterando la permeabilidad capilar y, a su vez, provocar una reacción localizada.

Su diagnóstico en la mayoría de los casos es complejo, dado que se puede solapar con el diagnóstico de celulitis infecciosa. Como es el caso clínico presentado, dado que incluso en análisis de sangre se evidencia discreta elevación de reactantes de fase aguda, que podrían explicarse no solo por etiología infecciosa, sino inflamatoria y/o correspondiente al proceso oncológico del paciente

En conclusión, a día de hoy la evidencia científica es escasa, asociado a que los pacientes oncológicos pueden presentar cualquier tipo de reacciones cutáneas además de estar asociadas a múltiples causas. En el caso clínico presentado, podríamos inclinarnos ante la posibilidad de que dicha complicación se haya producido por una alteración del drenaje linfático dado que el paciente no había recibido tratamiento radioterápico previamente.





Referencias

- ¹ Strouse C, Epperla N. A rash diagnosis: Gemcitabine-associated pseudocellulitis. *J Oncol Pharm Pract*, 2017.
- ² Singh A, Hampole H. Gemcitabine associated pseudocellulitis. *J Gen Intern Med*, 2012.
- ³ Tan DHS, Bunce PE, Liles WC, Gold WL. Gemcitabine-related pseudocellulitis: report of 2 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*, 2007.

⁴ Lock M, Sinclair K, Welch S, Younus J, Salim M. Radiation recall dermatitis due to gemcitabine does not suggest the need to discontinue chemotherapy. *Oncol Lett*, 2011.

⁵ Curtis S, Hong S, Gucaip R. Gemcitabine-induced pseudocellulitis in a patient with recurrent lymphedema: a case report and review of the current literatura. 2016.

⁶ Korniyenko A, Lozada J, Ranade A, Sandhu G. Recurrent lower extremity pseudocellulitis. 2010.

HIPERPROGRESIÓN CON INMUNOTERAPIA, ¿MITO O REALIDAD?

Garijo, María del Carmen (1); Roldán, Jonnathan (1); Morchón, Daniel (1); Fonseca, Emilio (1); Cigaral, Belén (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca (IBSAL)

Identificador: 8760

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: HIPERPROGRESIÓN; INMUNOTERAPIA; CÁNCER COLORRECTAL.

INTRODUCCIÓN:

La inmunoterapia ha revolucionado el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con déficit de expresión de proteínas reparadoras (dMMR) o inestabilidad de microsatélites (MSI). Sin embargo, existen algunos aspectos que desconocemos como cuáles son los pacientes que más se benefician o el tipo de respuesta desarrollada. Presentamos el caso de una paciente con CCRm y síndrome de Lynch, que presenta hiperprogresión tumoral con inmunoterapia.

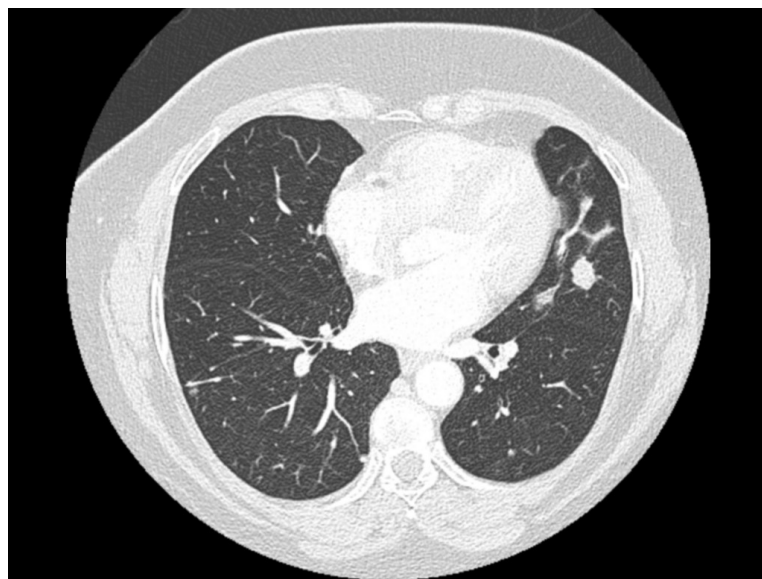
CASO CLÍNICO:

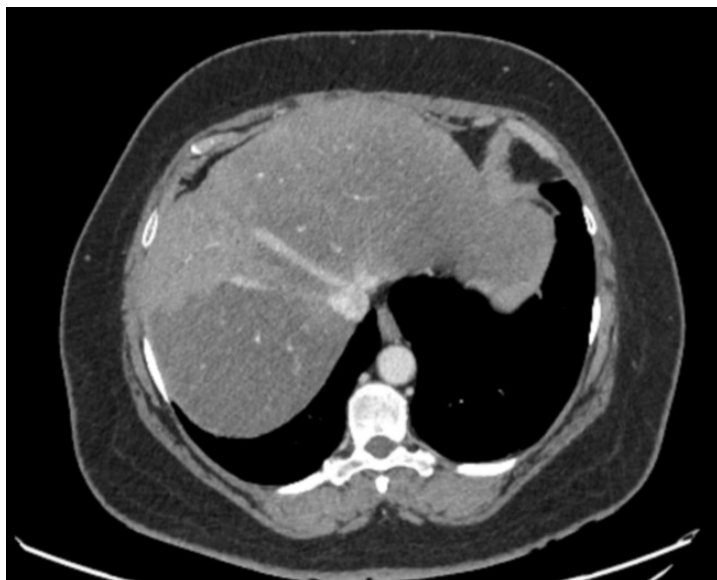
Paciente mujer de 69 años, con antecedentes personales de diabetes mellitus, hipertensión arterial y dislipemia.

Como antecedentes oncológicos, fue diagnosticada en 2009 de un adenocarcinoma endometrioide estadio-I, resecado mediante histerectomía y doble anexectomía, con seguimiento posterior. En octubre-2014 fue intervenida mediante resección anterior de recto, siendo diagnosticada de adenocarcinoma de colon izquierdo estadio II (pT4N0Pn1L0V0), con expresión conservada de proteínas reparadoras (pMMR). Inició Capecitabina adyuvante, suspendida tras cinco ciclos por tromboembolismo pulmonar (TEP), con seguimiento posterior.

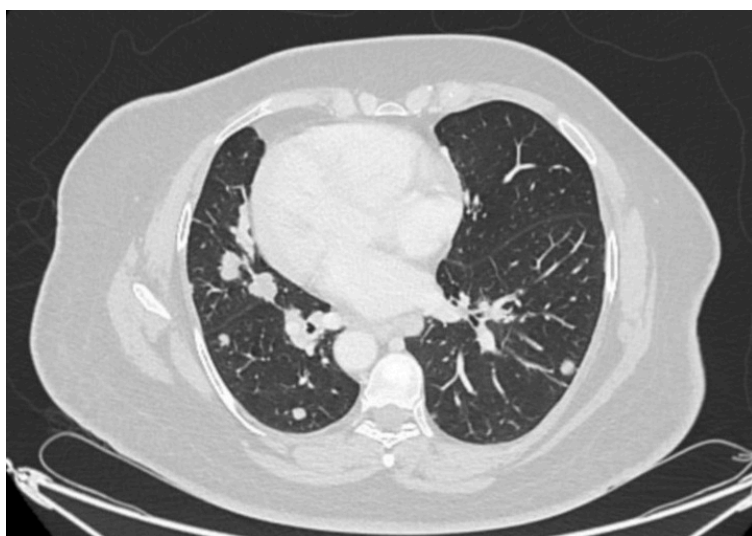
Fue derivada a la Unidad de Consejo Genético, encontrando la mutación en MSH6 c.2680C>T (exón 4) y siendo diagnosticada de Síndrome de Lynch.

En febrero-2017, presenta recidiva de la enfermedad a nivel hepático, que es resecada e inicia Capecitabina-Oxaliplatino durante 6 meses. Mantiene seguimiento con revisiones normales hasta mayo-2019, con aparición de enfermedad pulmonar. Se realiza estudio molecular de RAS y BRAF, resultando NRAS mutado (Q61R). Comienza tratamiento con Irinotecán-Bevacizumab, con enfermedad estable, hasta marzo-2022 cuando se suspende Bevacizumab por nuevo TEP. En junio-2022, presenta nueva progresión pulmonar, iniciando tratamiento con Pembrolizumab.





Tras dos ciclos, la paciente acude a Urgencias, por fiebre, abdominalgia y diarrea. En la exploración física presentaba un abdomen distendido, ruidos hidroaéreos aumentados y dolor a la palpación. En la analítica destacaba una elevación de PCR, sin otras alteraciones. Ante la sospecha de un proceso inflamatorio/infeccioso y tras visualizar dilatación de asas intestinales en la radiografía, se solicita un TC abdominal urgente que descarta complicaciones y muestra progresión hepática. Tras la administración de antibioterapia, antitérmicos y reajuste de analgesia, la paciente evoluciona favorablemente, y se decide seguimiento en consultas externas de Oncología. En un TC tóraco-abdomino-pélvico reglado, se confirma la hiperprogresión hepática y pulmonar.





En septiembre-2022 se solicita estudio mutacional de NTRK y HER2(sin alteraciones) y comienza Capecitabina con posterior adición de Oxaliplatino, con buena tolerancia, que mantiene en el momento actual.

DISCUSIÓN:

La inmunoterapia en tumores con dMMR/MSI, incluido el CCRm, ha demostrado su superioridad frente a la quimioterapia, en términos de eficacia, seguridad y mantenimiento de la respuesta. Sin embargo, un grupo de pacientes no se beneficiará de dicho tratamiento y presentará una rápida progresión de la enfermedad, conocida como hiperprogresión¹.

No existe un consenso para definir este concepto, por lo que tampoco es posible establecer su frecuencia. Diversos estudios han intentado caracterizar los mecanismos fisiopatológicos que la generan, con resultados contradictorios. Tampoco ha sido posible identificar biomarcadores que diferencien a aquellos pacientes en los que la inmunoterapia pueda tener un efecto deletéreo².

En el estudio KeyNote-177, se comprobó el beneficio del empleo de inmunoterapia en pacientes con CCRm dMMR/MSI frente a quimioterapia. Lo llamativo, es que, a pesar de que en el grupo de Pembrolizumab, se obtenían mejores resultados en términos de eficacia (supervivencia libre de progresión(SLP), supervivencia global y tasa de respuesta), casi un 30% de pacientes presentaban como mejor respuesta progresión, y existía un cruce inicial en las curvas de SLP^{3,4}. En este grupo englobaríamos nuestro caso, donde es fundamental continuar investigando con la búsqueda de biomarcadores que permitan identificar a los pacientes que no se van a beneficiar de esta estrategia terapéutica, planteando de este modo alternativas para conseguir mejores resultados.

Referencias

¹ Frelaut M, Le Tourneau C, Borcoman E. Hyperprogression under Immunotherapy. *Int J Mol Sci.* 2019;20(11):2674.

² Frelaut M, du Rusquec P, de Moura A, Le Tourneau C, Borcoman E. Pseudoprogression and Hyperprogression as New Forms of Response to Immunotherapy. *BioDrugs.* 2020;34(4):463-76.

³ André T, Shiu KK, 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.

⁴ Diaz LA, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022;23(5):659-70.

PIODERMA GANGRENOSO SECUNDARIO A SORAFENIB, UN EFECTO ADVERSO INESPERADO

Crespo Cruz, Marina Izaskun (1); Sánchez Urrestarazu, Maddi (1); Lera Imbuluzqueta, José Miguel (2); Barrero Iñiguez, Maialen (1); La Casta Muñoa, Adelaida (1)

(1) Hospital Donostia-Onkologikoa, (2) Hospital Donostia

Identificador: 8765

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Hepatocarcinoma

Palabras clave: Hepatocarcinoma, pioderma gangrenoso, sorafenib, efecto adverso, glucocorticoides, farmacovigilancia.

Introducción: El tratamiento del hepatocarcinoma ha sido objeto de importantes avances recientes. Sin embargo, sorafenib es aún un pilar importante del arsenal terapéutico de la enfermedad avanzada. La toxicidad cutánea de los inhibidores de tirosina quinasa puede observarse hasta en un 90% de pacientes¹. El pioderma gangrenoso es un efecto adverso muy poco frecuente de sorafenib. Presentamos un caso de pioderma gangrenoso secundario a sorafenib en un paciente con hepatocarcinoma avanzado.

Antecedentes e historia actual: Presentamos a un varón de 64 años, hipertenso y afecto de cirrosis de origen enólico. Es diagnosticado de hepatocarcinoma multicéntrico irresecable en noviembre de 2017 y tratado con 3 quimioembolizaciones hasta 2020. Posteriormente, en septiembre de 2020 progresa al tratamiento local y se decide iniciar sorafenib 400mg, 2 veces al día. En noviembre de 2020 consulta por aparición de una lesión costrosa en mejilla derecha, ulcerada y otra similar en región infraumbilical. Se inicia tratamiento empírico con doxiciclina oral 100mg/día y ácido fusídico tópico. Presenta mejoría de la lesiones inicial pero posteriormente sufre un rebrote de las mismas en julio y noviembre de 2021 con cultivo positivo para *morganella morganii* y posterior *streptococcus anginosus* tratados con antibióticos. En julio de 2022 se objetiva progresión tumoral a sorafenib y se remite a oncología médica para valorar 2ª línea de tratamiento sistémico.

Anamnesis en consulta de oncología: lesión cutánea infraumbilical pruriginosa de meses de evolución

Exploración física: Lesión ulcerada de 18 x 11cm en zona infraumbilical, ulcerada con borde sobreelevado rosado y costroso (imagen 1).

Pruebas complementarias:

- Cultivos microbiológicos negativos
- Anatomía patológica de punch dérmico: negativo para malignidad

Diagnóstico diferencial y final:

- Proceso infeccioso: cultivos negativos
- Infiltración por hepatocarcinoma o neoplasia de otra estirpe, úlceras vasculares: anatomía patológica no sugestiva
- **Pioderma gangrenoso:** diagnóstico final, clínicamente sugestivo

Tratamiento y evolución: Se inician betametasona/gentamicina tópica + doxiciclina oral 100mg/12horas, se suspende sorafenib y se deriva a dermatología. Ante la ausencia de mejoría y dada la sospecha de pioderma gangrenoso, se inicia prednisona oral 30mg/día. Se instruye al paciente en curas locales. Progresivamente, pauta descendente de prednisona hasta toma oral de 2.5mg/día actual. Se remite el caso al servicio de farmacovigilancia regional. Presenta mejoría progresiva de las lesiones (imagen 2). Actualmente, paciente incluido en ensayo clínico en 2ª línea de tratamiento sistémico con inmunoterapia, pendiente de valoración de respuesta al tratamiento oncológico.

Discusión: El pioderma gangrenoso es una dermatosis neutrofílica poco frecuente que se presenta en la mayoría de casos

como una lesión inflamatoria y ulcerativa cutánea². Suele ser secundaria a un proceso inflamatorio sistémico o al uso de ciertos fármacos. El diagnóstico es clínico-patológico y el tratamiento se basa en los corticoides tópicos aunque para la enfermedad más severa o extensa, el pilar fundamental son los corticoides orales u otros inmunosupresores si la evolución es tórpida. En ocasiones se describen sobreinfecciones que se tratan con antibióticos.

Se han descrito casos de pioderma gangrenoso secundarios a inhibidores de tirosina-quinasa, sobre todo a sunitinib^{1,3}. En la base de datos de farmacovigilancia de la European Medicines Agency, Eudravigilance⁴, se registran solo tres casos de pioderma gangrenoso por sorafenib. En dos, el cuadro mejora a la retirada del fármaco (uno llega a resolverse por completo) pero el segundo paciente fallece por progresión tumoral antes de la resolución completa. Se desconoce la evolución del tercero.

La escala de probabilidad de Naranjo puntúa este efecto adverso como probable (5 puntos)⁵. La colaboración con el servicio de dermatología es fundamental para el manejo de estos casos. Además, es importante reportar los efectos adversos a los servicios de farmacovigilancia para mejorar la seguridad y el manejo de los pacientes.



Imagen 1



Imagen 2

Referencias

- ¹ Ara M, Pastushenko E. Fármacos antiangiogénicos y piel: efectos cutáneos adversos de sorafenib, sunitinib y bevacizumab. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105(10): 900-912.
- ² Maronese CA, Pimentel MA, Li MM, Genovese G, Ortega-Loayza AG, Marzano AV. Pyoderma gangrenosum: an updated literature review on established and emerging pharmacological treatments. *American Journal of Clinical Dermatology*. 2022; 23: 615-634.
- ³ Nadauld LD, Miller MB, Srinivas S. Pyoderma gangrenosum with the use of sunitinib. *J Clin Oncol*. 2011; 29(19): 266-270.
- ⁴ European Medicines Agency. EudraVigilance. European database of suspected adverse drug reaction reports [Internet]. European Union: EMA 1995. [Cited 2022 Nov 10]. Available from: <https://www.adrreports.eu>
- ⁵ Naranjo CA et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther* 1981; 30: 239-245.

Neoformación esofágica de origen inesperado

Berdugo Hurtado, Fernando (1); Sánchez Camarasalta, María (1); Mañas Mora, Elisa (1); Martín-Lagos Maldonado, Alicia (1); Blasco Valls, Paula (1)

(1) Hospital Universitario Clínico San Cecilio

Identificador: 8766

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Esófago

Palabras clave: esófago; tumor neuroendocrino; estenosis

Introducción:

Los tumores neuroendocrinos de esófago se caracterizan por ser tumores muy infrecuentes (incidencia 1.6%) y altamente agresivos con un mal pronóstico a corto plazo. Se presentan con mayor frecuencia en hombres en la quinta-sexta década de la vida, sin un factor de riesgo asociado evidente. El cuadro clínico es similar al de cualquier cáncer de esófago, siendo la disfagia el síntoma guía principal¹⁻².

A continuación, exponemos un caso de tumor neuroendocrino de esófago, que requiere una actitud multidisciplinar para su diagnóstico y manejo.

Anamnesis:

Varón de 59 años, sin antecedentes familiares de interés ni alergias medicamentosas. Consumidor de 2-3 cervezas al día y fumador activo de 68 paquetes/año. Sin otros antecedentes clínicos.

Enfermedad actual:

Acude a consultas de Digestivo por clínica de disfagia progresiva a líquidos y sólidos de meses de evolución junto pérdida de 8 kg de peso. Se realiza gastroscopia con hallazgo en esófago distal de estenosis infranqueable con estudio histológico confirmatorio de carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado. Se completa estudio de extensión que confirma el diagnóstico de neoformación en esófago medio/distal cT3N0M0.

Exploración física:

Buen estado general. ECOG 0. Sin hallazgos relevantes a la exploración.

Pruebas complementarias

- **Gastroscopia:** en esófago medio se objetiva estenosis infranqueable con mucosa de aspecto inflamatorio-nodular, ulcerada e indurada y friable a la toma de biopsias.

- **Biopsia esofágica:** infiltración de submucosa esofágica por células neoplásicas sólidas pobremente diferenciadas con positividad difusa citoplasmática para sinatofisina y un KI-67 60-70%.

- **TC toracoabdominal:** tumoración dependiente de esófago medio/distal que se extiende hacia unión gastroesofágica y porción proximal de curvatura menor con infiltración de grasa periesofágica, ligamento gastrohepático y contacto estrecho con pericardio y aorta, sin datos de infiltración (cT3N0M0).

Diagnóstico

Ante los antecedentes de consumo de alcohol y tabaco y los hallazgos endoscópicos, la primera sospecha clínica fue la de un posible tumor epidermoide de esófago. Siendo el diagnóstico final tras estudio histológico y de extensión, de tumor neuroendocrino de esófago medio/distal con infiltración de grasa periesofágica (cT3N0M0).

Tratamiento y evolución

Dada la extensión tumoral local, se consensuó tratamiento con quimioterapia perioperatoria, con posterior reevaluación de la posibilidad de realizar cirugía.

El tratamiento quimioterápico propuesto fue cisplatino 80mg/m² IV - etopósido 100mg IV (Día 1) y posteriormente etopósido oral día 2,3 a 150mg/12h cada 21 días.

Durante el tratamiento el paciente presentó buena tolerancia, presentando únicamente náuseas y vómitos, con mejoría tras el primer ciclo.

Al finalizar el tercer ciclo, se realizó PET-TC, evidenciándose progresión metabólica de la enfermedad por aparición de una lesión en parénquima hepático (confirmada posteriormente por RM), pese a mostrar una disminución de tamaño en la lesión primaria, lo cual desestima la opción quirúrgica.

Se propone segunda línea de quimioterapia con intención paliativa con FOLFIRI (irinotecan 180mg/m² IV + 5-FU 400mg/m² + 5-FU infusor de 48h 2400mg/m², cada 14 días).

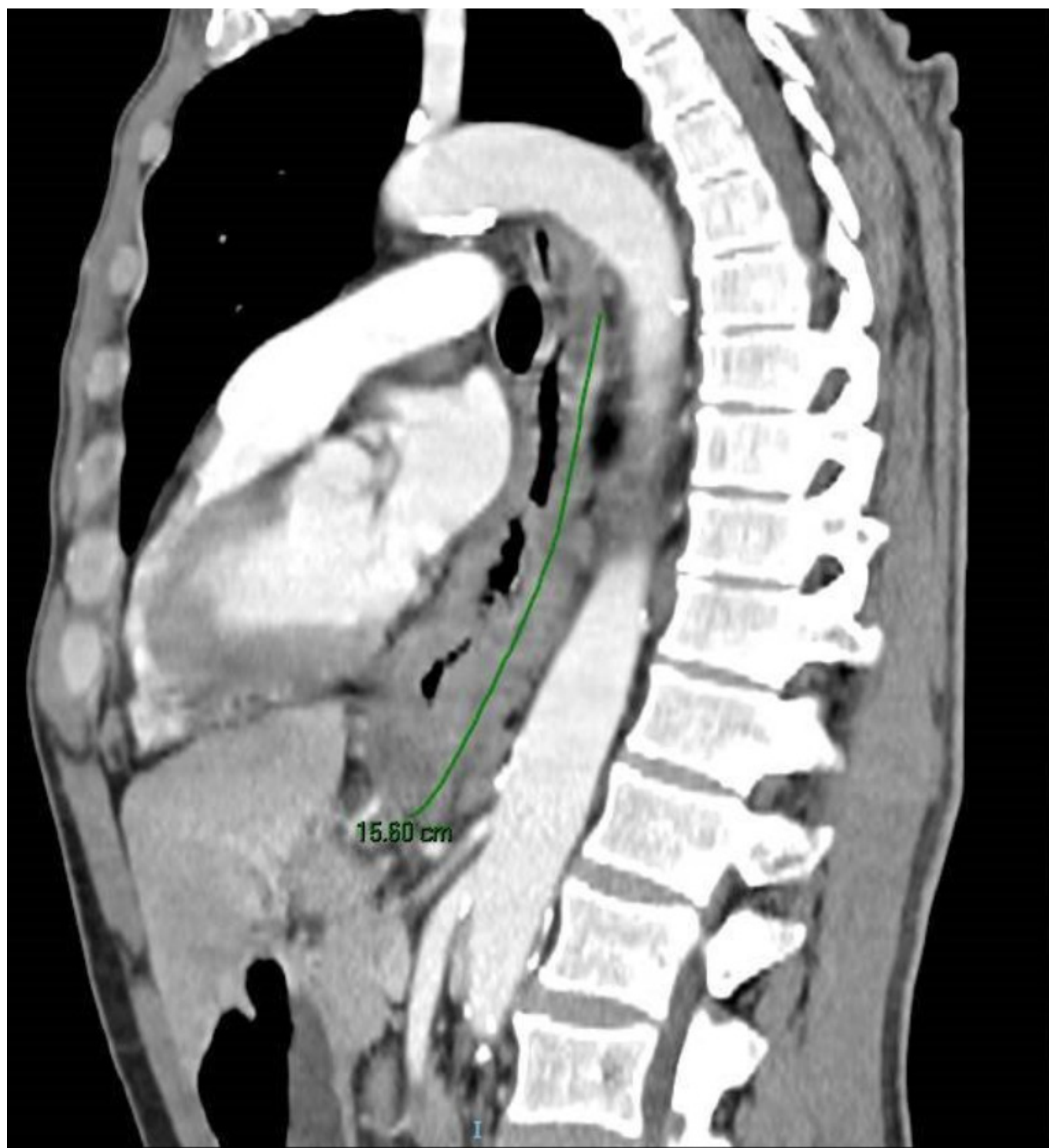
Tras el primer ciclo, presenta hematemesis que precisa de ingreso hospitalario para realización de hemostasia mediante radioterapia, con una dosis de 20Gy a 4Gy por fracción; con control del sangrado.

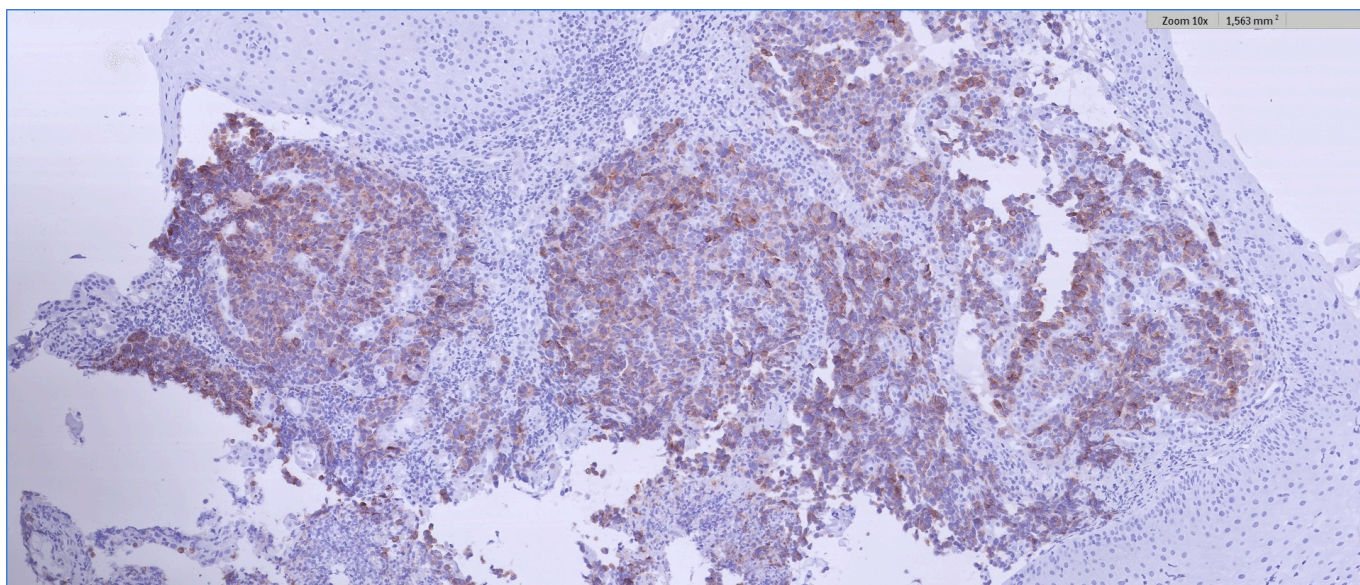
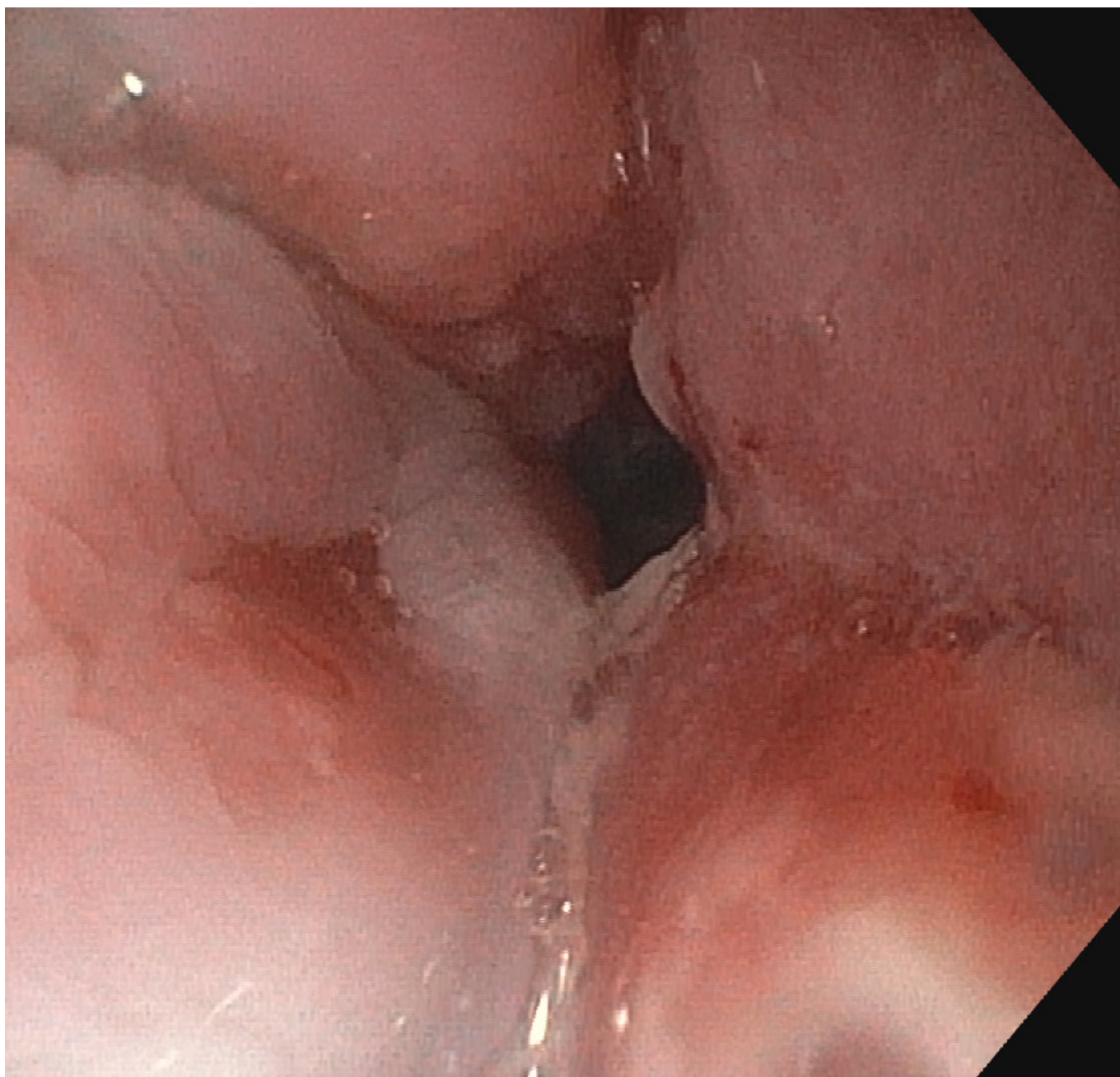
Actualmente se encuentra pendiente de iniciar segundo ciclo de FOLFIRI.

Discusión

El oat-cell esofágico se considera una enfermedad rara, sin un manejo estándar establecido¹⁻².

Se han descrito diversas estrategias terapéuticas en función del estadiaje: la cirugía se propone en casos de enfermedad localizada frente a la quimioterapia en los casos de enfermedad localmente avanzada o metastásica, con fin paliativo en un alto porcentaje. En general, son tumores muy quimiosensibles con buena respuesta inicial, pero al poco tiempo suelen recaer con virulencia. Son varios los fármacos quimioterápicos usados (etopósido, doxorubicina, vincristina...), siendo la combinación de cisplatino y etopósido la más empleada en la actualidad³⁻⁴.





Referencias

- ¹ Branstetter H, Agarwal A, Paulson S et al. Early esophageal neuroendocrine tumor. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2021;35(1):80-81.. doi:10.1080/08998280.2021.1955562
- ² Ilett EE, Langer SW, Olsen IH et al. Neuroendocrine carcinomas of the gastroenteropancreatic system: a comprehensive review. Diagnostics (Basel). 2015;5(2):119-176
- ³ Lee CG, Lim YJ, Park SJ et al. The clinical features and treatment modality of esophageal neuroendocrine tumors: a multicenter study in Korea. BMC Cancer. 2014;14:569. doi: 10.1186/1471-2407-14-569
- ⁴ Kunz PL, Reidy-Lagunes D, Anthony LB et al. Consensus guidelines for the management and treatment of neuroendocrine tumors. Pancreas. 2013;42(4):557-77. doi: 10.1097/MPA.0b013e31828e34a4

NUEVOS PARADIGMAS EN EL ABORDAJE DEL CÁNCER DE RECTO LOCALMENTE AVANZADO: RESPUESTA COMPLETA EN PACIENTE EN PROTOCOLO WATCH AND WAIT

Pérez Cobos, Marta (1); Santolaya Braulio, Carlota (1); Ruiz Hispán, Eva (1); Vara Santos, José Celedonio (1); Azinovic, Ignacio (1)

(1) Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Identificador: 8768

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Recto y canal anal

Palabras clave: cancer de recto, "watch and wait", preservación de órgano, neoadyuvancia, respuesta clínica completa.

Introducción, donde se justifique su interés, originalidad y aportación.

El cáncer colorrectal es el cuarto tumor más diagnosticado y la segunda causa de muerte por patología tumoral en Estados Unidos. La incidencia y la mortalidad han descendido frente a décadas previas, resultado de los métodos de diagnóstico precoz y de la mejora en los tratamientos.

La terapia neoadyuvante total (TNT) consiste en la administración de tratamiento con quimio-radioterapia previo a la cirugía en tumores localmente avanzados. Esta cirugía presenta una morbilidad significativa y la posibilidad de conservación del esfínter no siempre es posible, teniendo que portar estos pacientes estoma de forma definitiva.

Resulta atractiva la posibilidad de realizar tratamientos conservadores de órgano, manteniendo resultados oncológicos similares. La estrategia "watch and wait" se basa en la posibilidad de no operar tras la neoadyuvancia y realizar un seguimiento estrecho.

Descripción del caso, incluyendo:

i. Historia clínica (anamnesis).

Varón de 80 años que a raíz de diagnóstico de adenocarcinoma de próstata de bajo riesgo, en vigilancia activa actualmente, presenta hallazgo en el estudio de extensión de un pólipo rectal que finalmente es un adenocarcinoma de recto de tercio medio T3aN0M0. El paciente presentaba dos deposiciones diarias. No asociaba síndrome constitucional.

ii. Exploración física.

A la exploración física destacaba tacto rectal con próstata II/IV con discreto aumento difuso de consistencia; sin otros hallazgos.

iii. Pruebas complementarias.

Se realizaron colonoscopia y biopsia de lesión con hallazgo de formación polipoidea con signos de probable infiltración, siendo la histología compatible con adenocarcinoma. Se realiza ecoendoscopia digestiva baja en la que además se identifica adenopatía perilesional de 4 mm sospechosa. Finalmente se realiza resonancia de estadificación en la que se visualiza tumoración polipoidea ulcerada de 37 mm, estando el borde inferior localizado a 7 cm del margen anal (tercio medio). El tumor invadía <5 mm la grasa mesorrectal, sin invasión extramural y con margen de resección circunferencial (MRC) libre. No se evidenciaban adenopatías pélvicas ni perirrectales; ni signos de afectación a distancia.

iv. Diagnóstico diferencial y final.

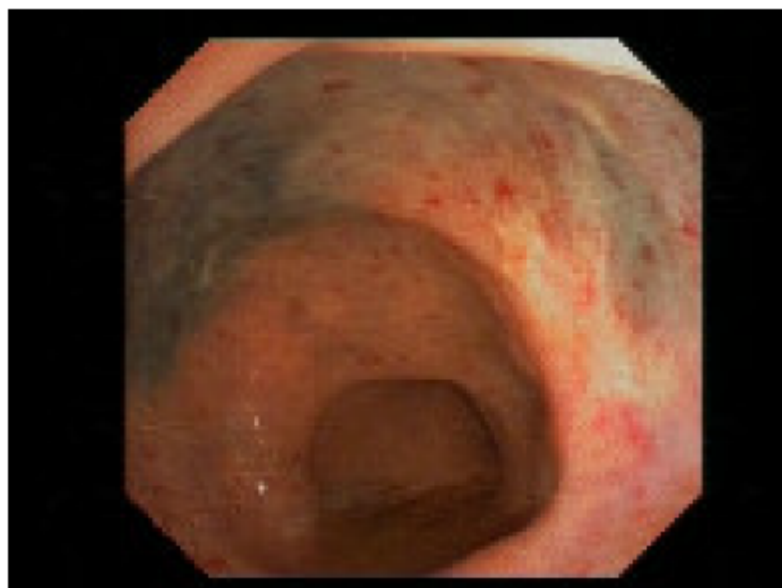
Al ser la lesión rectal un hallazgo del estudio de extensión del adenocarcinoma de próstata diagnosticado, se plantea diagnóstico diferencial entre afectación secundaria y neoplasia primaria de recto. Finalmente nos encontramos ante un caso de dos tumores sincrónicos.

v. Tratamiento y evolución.

Se realiza tratamiento neoadyuvante con capecitabina y radioterapia externa con dosis total de 50Gy en 25 fracciones, con buena tolerancia al tratamiento produciéndose toxicidad gastrointestinal grado 1. Posteriormente se realiza resonancia de reevaluación con buena respuesta (fibrosis densa, no tumor residual aparente o mínimo) y se plantea en comité de tumores seguir protocolo watch and wait, estando el paciente de acuerdo en la estrategia no quirúrgica. De enero a mayo 2020 realiza tratamiento adyuvante con FOLFOX, suspendiéndose el último ciclo por síncope, sin poder descartar vasoespismo por 5FU. El paciente permanece en respuesta completa desde entonces, con un intervalo libre de enfermedad de 24 meses.

Breve discusión

La decisión de realizar protocolo “watch and wait” debe ser personalizada, debatida en un comité multidisciplinar y de acuerdo con el paciente. Las ventajas de evitar la cirugía en pacientes con tumores localmente avanzados con respuesta clínica completa tras la neoadyuvancia se relacionan con la disminución la moribimortalidad y la mejora de la calidad de vida. Para que un mayor número de pacientes puedan beneficiar de esta estrategia habría que conseguir aumentar la tasa de este tipo de respuestas con la neoadyuvancia. Existen cuestiones aún por determinar como la selección de pacientes, el protocolo de seguimiento o la intensificación de los tratamientos.



Referencias

- ¹ NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®) Rectal Cancer. Version 5.2020 — June 15, 2020. NCCN.org
- ² • López-Campos F, Martín-Martín M, Fornell-Pérez R, García-Pérez JC, Die-Trill J, Fuentes-Mateos R, et al. Watch and wait approach in rectal cancer: Current controversies and future directions. *World J Gastroenterol*. 2020;26(29):4218–39.
- ³ • Bosset J-F, Collette L, Calais G, Mineur L, Maingon P, Radosevic-Jelic L, et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *New Engl J Med*. 2006;355:1114–23
- ⁴ • Maas M, Beets-Tan RG, Lambregts DM, et al. Wait-and-see policy for clinical complete responders after chemoradiation for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2011;29:4633–40.
- ⁵ • Smith JD, Ruby JA, Goodman KA, et al. Nonoperative management of rectal cancer with complete clinical response after neoadjuvant therapy. *Ann Surg*. 2012;256:965–72

A propósito de la cronicidad del largo respondedor en cáncer de recto: hepatopatía por oxaliplatino

Roa Franco, Silvia (1); Hernández de Córdoba Sánchez, Irene (1); López Gómez, Miriam (1); Casado Saenz, Enrique (1); Jiménez Gordo, Ana (1)

(1) Hospital Universitario Infanta Sofía

Identificador: 8770

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Recto y canal anal

Palabras clave: Carcinoma de recto. Oxaliplatino. Panitumumab. Toxicidad. Hepatopatía. Enfermedad vascular porto-sinusoidal.

INTRODUCCIÓN: Uno de los retos en Oncología es el abordaje de las patologías crónicas de los largos supervivientes. Se ilustra el caso de un paciente diagnosticado de cáncer rectal con extensa afectación local y hepática, que recibió tratamiento combinado con quimioterapia y cirugía, en respuesta completa 7 años después. Sin embargo, en la actualidad, presenta una hepatopatía crónica avanzada.

DESCRIPCIÓN DEL CASO: Varón de 43 años derivado en 2014 desde Atención Primaria por astenia, anorexia, pérdida de peso, rectorragia y polaquiuria de un mes de evolución. A la exploración presenta palidez mucocutánea y masa hipogástrica palpable. Destacan en la analítica anemia microcítica y elevación del antígeno carcinoembrionario. En pruebas de imagen (Figura 1), se objetiva gran masa pélvica que depende de la pared de la unión recto-sigma y fistuliza hacia la pared posterior de la vejiga, así como cuatro lesiones hepáticas sugestivas de metástasis. Se biopsia la lesión endoluminal (Figura 2) y se confirma el diagnóstico de adenocarcinoma de recto moderadamente diferenciado, cT4aNxM1. El estudio inmunohistoquímico muestra estabilidad de microsatélites, K-N-RAS y BRAF nativos. Tras presentar el caso en comité multidisciplinar, se realizan inicialmente colostomía y nefrostomía paliativas. Inicia tratamiento con oxaliplatino-folinato-fluorouracilo (FOLFOX)-panitumumab. Se descartó tratamiento con radioterapia sobre la masa pélvica por la presencia de fístula rectovesical. Ante la excelente respuesta parcial hepática y del tumor primario, se resecta en bloque recto, vejiga y próstata con colostomía terminal y ureteroileostomía con reconstrucción de Bricker. Posteriormente continúa con el mismo esquema, con varios aplazamientos por hipertransaminasemia y colestasis (Gráficas 1 y 2). En un segundo tiempo, se realiza metastasectomía en segmentos hepáticos III y IV, seguidos de embolización y nueva cirugía con hepatectomía derecha. En el postoperatorio, se objetiva lesión hepática única y se reinicia FOLFOX-panitumumab, con respuesta radiológica completa posterior. Se decide entonces mantenimiento con panitumumab, suspendiéndose por bicitopenia persistente (Figura 3). No se ha evidenciado recaída desde 2015 (Figura 4). Sin embargo, durante el seguimiento, presenta esplenomegalia y trombopenia progresivas, sin mejoría tras la suspensión del tratamiento (Gráfica 3). En los TC de control, se identifican además trombosis portal extensa y varices esofágicas de alto grado. Se completa estudio de hepatopatía y trombofilias, resultando compatible con "enfermedad vascular porto-sinusoidal" por oxaliplatino (Figura 3). Dado que ha presentado algún episodio de hemorragia digestiva alta, se ha planteado recanalización portal y/o colocación de shunts portosistémicos intrahepáticos transyugulares. No obstante se mantiene con excelente estado general.

DISCUSIÓN: La hepatopatía crónica no cirrótica del paciente puede tener distintos orígenes. Para el tratamiento local del hígado, se han resecado dos lesiones del lóbulo hepático izquierdo, embolización y posterior hepatectomía derecha. Las resecciones hepáticas sobre órganos sanos excepcionalmente se relacionan con hepatopatía crónica cuando hay una volumetría adecuada, si bien condiciones como la esteatosis, embolización o quimioterapia conllevan mayor riesgo (4). Respecto a los citostáticos, no existe evidencia de toxicidad hepática por panitumumab (5), ni tampoco se ha descrito el agravamiento de la función hepática en pacientes hepatópatas (6). Sin embargo, el oxaliplatino se ha relacionado con la enfermedad vascular porto-sinusoidal (PSVD), entidad a sospechar en pacientes que desarrollan de *novo* esplenomegalia, trombocitopenia y alteración de enzimas hepáticas persistentes. La hemorragia por varices esofágicas es la manifestación clínica más precoz y, la trombosis portal, de las más frecuentes. Las complicaciones de la PSVD y el abordaje diagnóstico y terapéutico son similares al de los pacientes cirróticos, aunque cuenta con distinta etiopatogenia y menor incidencia y mortalidad (7). En este caso, es llamativo el largo periodo transcurrido desde la última administración de oxaliplatino hasta las manifestaciones de la hepatopatía. Tenemos evidencia histológica de la PSVD, aunque deben considerarse otros posibles factores implicados.

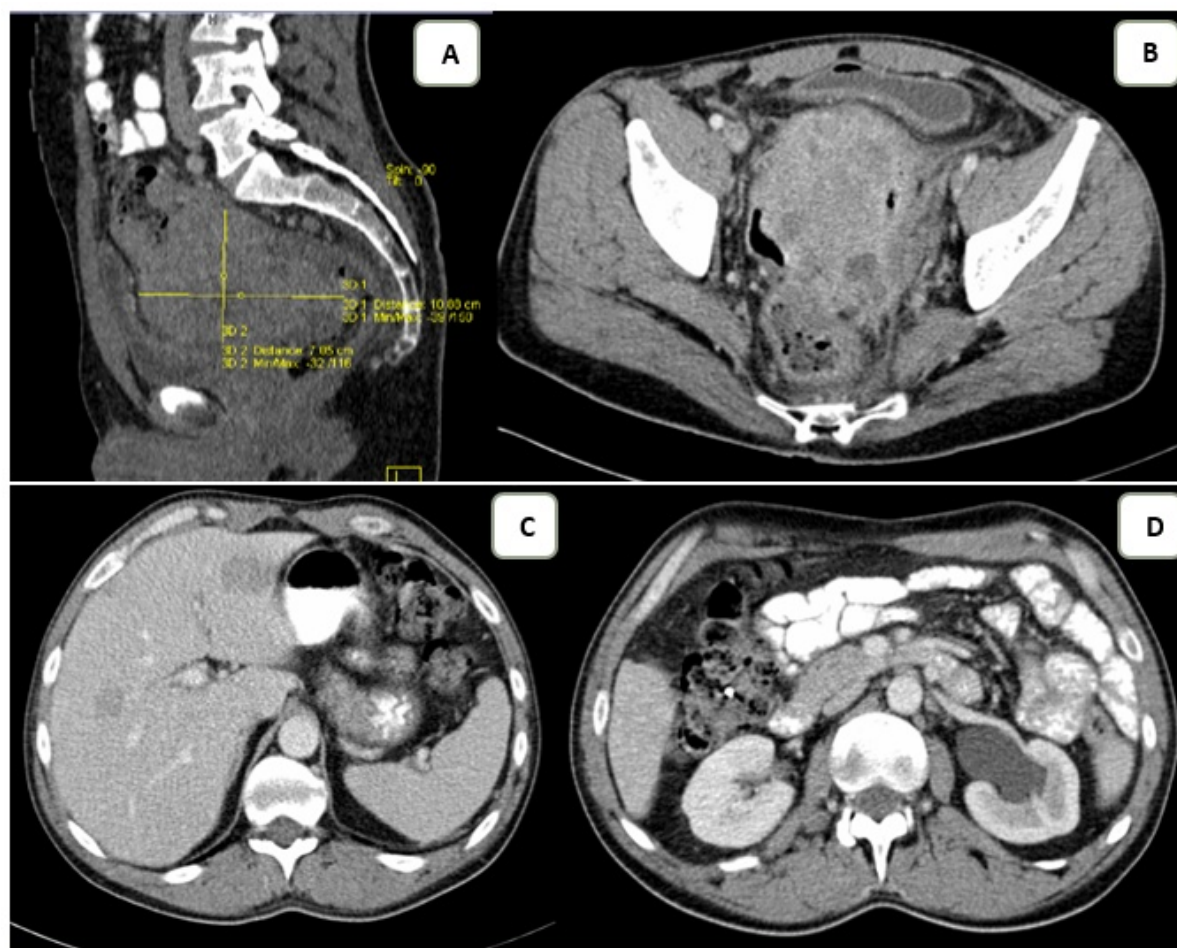


Figura 1. Imágenes de la tomografía computarizada (TC) al diagnóstico (mayo 2014). A. Masa pélvica de aproximadamente 10 x 8 x 7 cm (AP x T x CC) con bordes mal definidos y atenuación heterogénea por zonas quísticas en su interior que depende de la pared de la unión recto-sigma. B. Pérdida del plano graso de separación con la pared posterior de la vejiga condicionado por la masa. Neumatúria que sugiere fístula enterovesical. C. En el parénquima hepático se identifican cuatro lesiones focales hipodensas con bordes mal definidos sugestivas de metástasis distribuidas por ambos lóbulos. D. Dilatación pieloureteral izquierda. En planos más distales, el uréter entra en contacto con la masa pélvica y deja de ser visualizable.

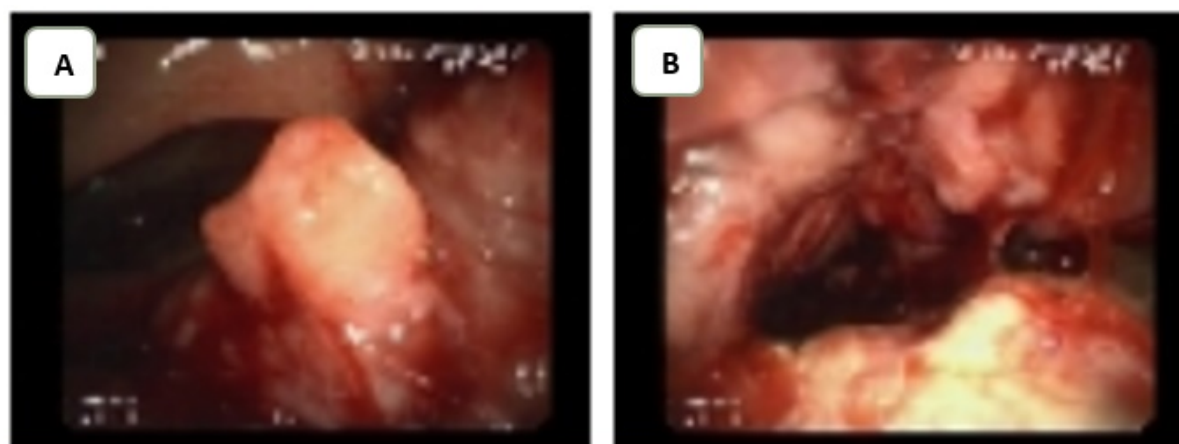


Figura 2. Imágenes de la colonoscopia al diagnóstico. **A.** Desde 10 cm hasta el 20 cm del margen anal, se observa una neoformación mamelonada muy friable al roce con área de necrosis y ulceraciones (**B**) cubierta de fibrina que estenosa parcialmente la luz colónica.

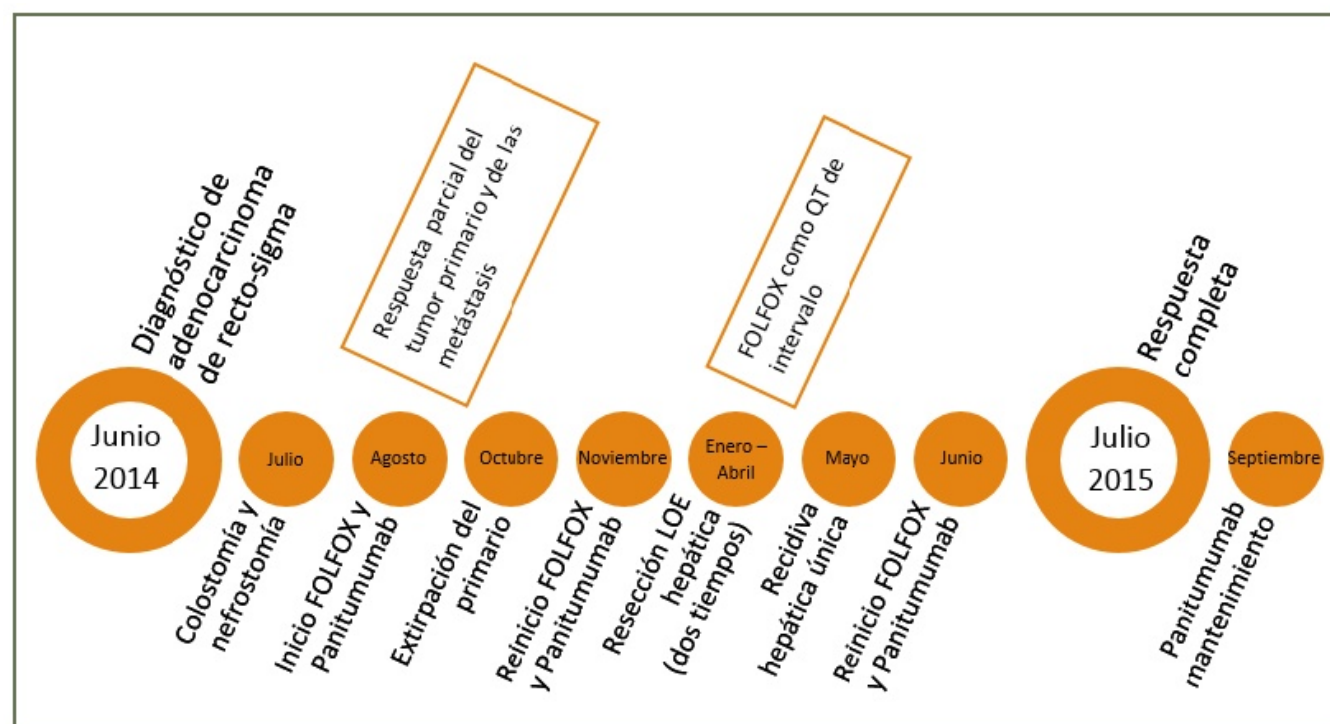


Figura 3. Evolución temporal de la enfermedad oncológica. Desde el diagnóstico hasta conseguir la respuesta completa, mantenida hasta la actualidad (octubre 2022), transcurre un año en el cual recibe hasta 12 ciclos del esquema FOLFOX-panitumumab alternos con las intervenciones. Tras recaída hepática precoz, se administra un mes más de quimioterapia y terapia biológica obteniendo respuesta completa radiológica. Una vez finalizado el tratamiento con oxaliplatino y dada la excelente respuesta en enfermedad con alto riesgo de recaída se decide iniciar mantenimiento con panitumumab.

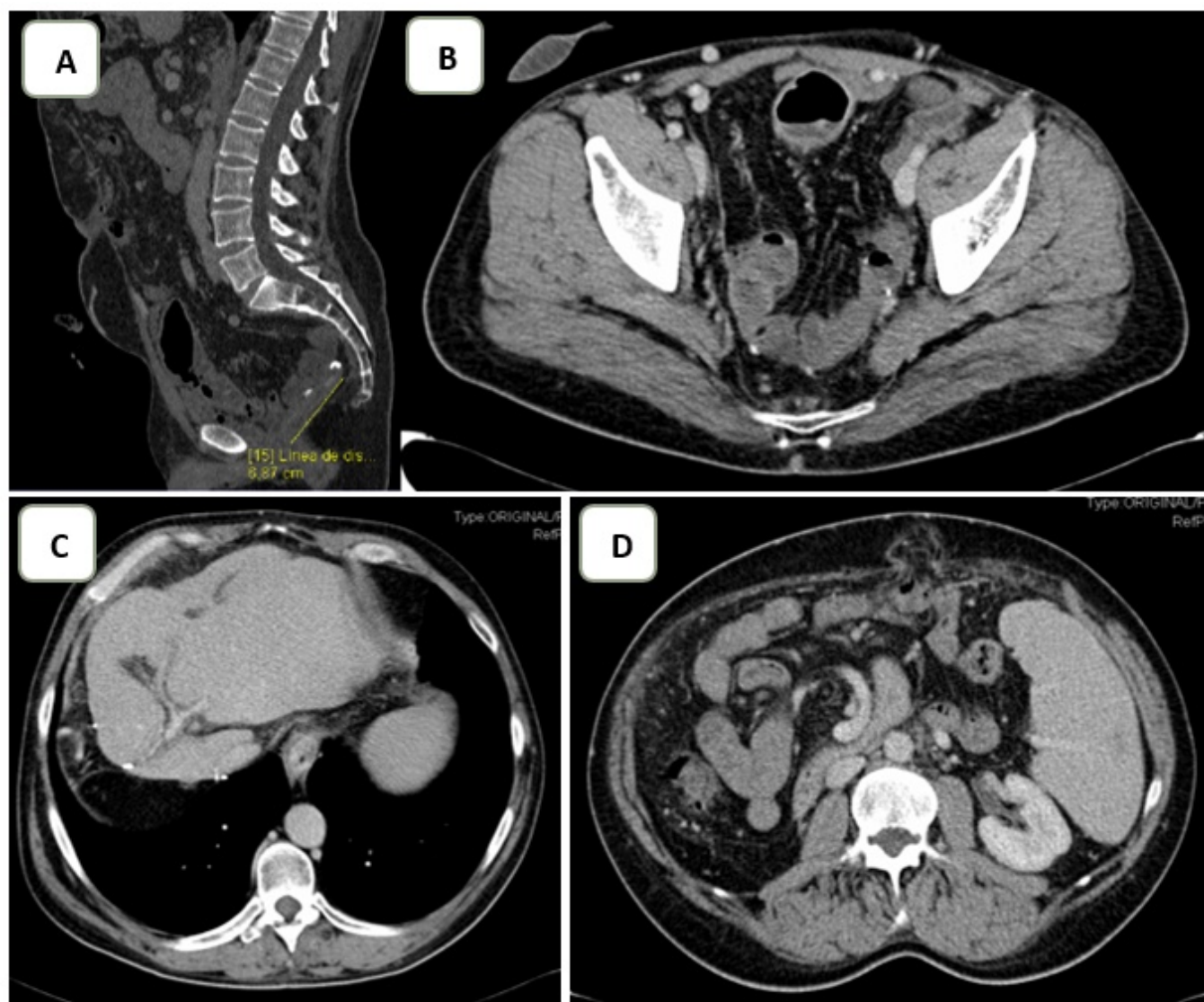


Figura 4. Imágenes de TC actualizadas (octubre 2022) en las que se aprecian los cambios postquirúrgicos sin evidencia de malignidad. A. Resección de recto superior y sigma. B. Resección de próstata y vejiga. C. Resección del lóbulo hepático derecho. D. No hay dilatación de grupos caliciales ni de uréter.

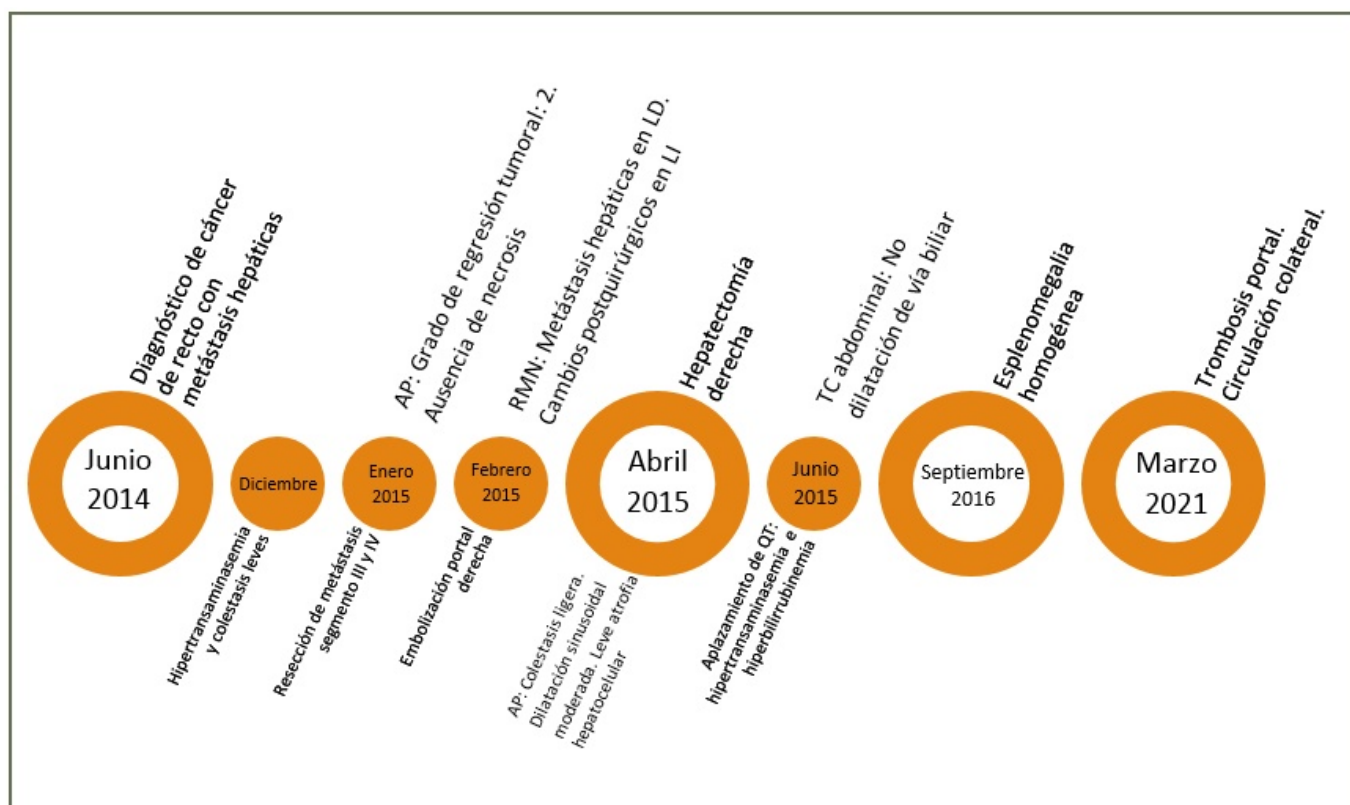
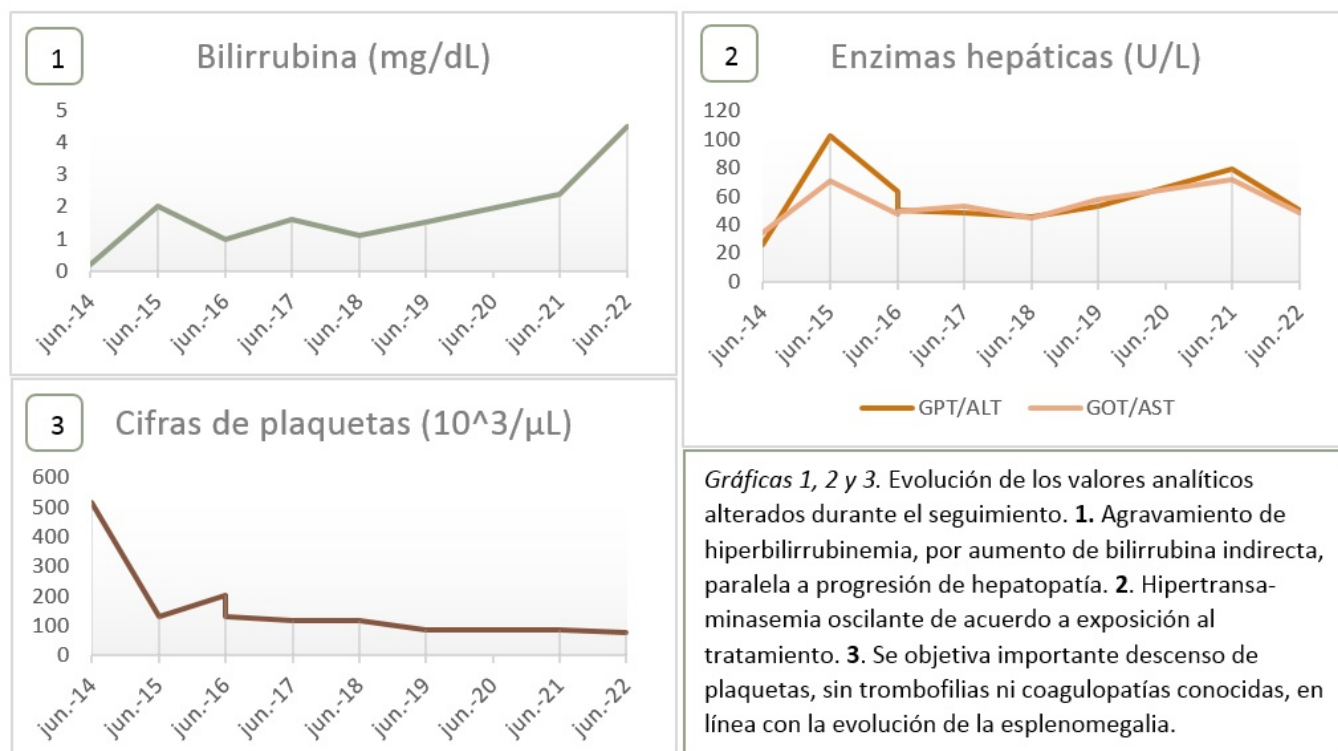


Figura 5. Evolución temporal de la enfermedad hepática.

RMN: Resonancia magnética nuclear. LD: lóbulo derecho. LI: Lóbulo izquierdo. AP: Anatomía Patológica. QT: quimioterapia. TC: tomografía computarizada



Referencias

¹ Jessup J, Benson A, Chen V: Colon and Rectum. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer; 2017, pp 251-74

² Meyers, JB, Peterson AC. Complicaciones Severas de la Radioterapia Pélvica y de la Derivación Urinaria. AUA. Spanish Edition. 2021; 14(2): 1-2.

³ Poston GJ, Adam R, Alberts S, Curley S, Figueras J, Haller D, et al. OncoSurge: A strategy for improving resectability with curative intent in metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2005; 23(28): 7125-34

⁴ Alonso Casado A., Loinaz Seguro C., Moreno González E., Pérez Saborido B., Rico Selas P. et al. Complicaciones de las resecciones hepáticas. Cir Esp. 2001;69 (3):297-303.

⁵ European Medicines Agency. EMA. Vectibix (panitumumab). [Internet]. Amsterdam, 2020. [Consultado 8 Oct 2022]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vectibix>

⁶ Liao MZ, Prenen H, Dutta S, Upreti VV. The impact of hepatic and renal function on panitumumab exposures in patients with metastatic RAS wild-type colorectal cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2021 Oct;88(4):665-672. doi: 10.1007/s00280-021-04319-w.

⁷ Puente A, Fortea JI, Del Pozo C, Huelin P, Cagigal ML, Serrano M, Cabezas J, Arias Loste MT, Iruzubietta P, Cuadrado A, Llerena S, Lopez C, Fábrega E, Crespo J. Porto-Sinusoidal Vascular Disease Associated to Oxaliplatin: An Entity to Think about It. Cells. 2019 Nov 24;8(12):1506. doi: 10.3390/cells8121506.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE PRECISIÓN EN TUMORES DIGESTIVOS: UN CASO DE UN TUMOR NEUROENDOCRINO

Molina Lores, Gaspar (1); Garcia Alvarex, Alejandro (2); Capdevila Castillon, Jaume (3); Hernando Cubero, Jorge (3)
(1) Vall d'Hebron, (2) Hospital Vall d'Hebron, (3) Hospital Vall d'Hebron

Identificador: 8771

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: TNE

Palabras clave: Tumor neuroendocrino. Secuenciación terapéutica. Terapias dirigidas. Multidisciplinar.

En el tratamiento de la enfermedad oncológica es imprescindible tener un diagnóstico de certeza, apostando desde el inicio por la medicina de precisión siempre que sea posible.

Los tumores neuroendocrinos suelen tener un origen tanto digestivo como pulmonar, que por su propia naturaleza intrínseca, pueden comportarse biológicamente con un amplio rango de agresividad, desde tumores indolentes hasta tumores de índole agresiva.

DIAGNÓSTICO INICIAL Y PRIMER TRATAMIENTO

Varón de 54 años fumador de 1 paquete diario y sin antecedentes de interés. Consulta por pérdida de 7kg de peso en 3 meses. Se completa estudio ambulatorio (Junio 2016):

-Ecografía hepática: Masa pancreática con múltiples metástasis hepáticas.

-Ecoendoscopia (PAAF): Carcinoma neuroendocrino Ki67 22%.

Intervenido en junio 2016 mediante pancreatectomía radical subtotal, esplenectomía, suprarrenalectomía izquierda, resección segmentaria de colon transverso, resección gástrica y metastasectomías hepáticas (segmentos II y IV).

-Anatomía patológica: Tumor neuroendocrino bien diferenciado Ki67 18% de 45x30mm con infiltración colon sin afectación de otras estructuras. Margen radial afecto. pT4N1.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD AVANZADA

Remitido a nuestro centro en agosto 2016, se completa estudio de extensión con TAC que muestra metástasis hepáticas múltiples irresecables y adenopatías mediastínicas. Con diagnóstico de TNE pancreático G2 diseminado (hepáticas) no funcionante, se presenta en comité multidisciplinar y se decide comenzar tratamiento sistémico:

1ª línea: Inicia estreptozotocina-5FU x27 ciclos C1D1 29/08/2016 con respuesta parcial hepática >75% (supervivencia libre progresión (SLP) 38 meses).

Estudio extensión PET-68Galio: Metástasis hepáticas múltiples con hiperexpresión receptores de somatostatina (la mayor 32mm, SUV 39).

2ª línea: 177Lutecio-DOTATATE x4 dosis C1D1 16/11/2019 con enfermedad estable (SLP 15 meses) con progresión hepática febrero 2020.

3ª línea: Everolimus con progresión inicia en febrero 2021 con enfermedad estable hepática tras 2 ciclos con progresión en dicho nivel en noviembre 2021(SLP 5 meses).

4ª línea: En noviembre 2021 inicia dentro de ensayo clínico fase I (Belzutifan) con progresión hepática en enero 2022 (SLP 3 meses)

5ª línea: Enero 2022 inicia Temozolomida-Capecitabina x2 ciclos con progresión (SLP 3 meses) en abril 2022.

Reevaluación: Progresión hepática, ganglionar mediastínica, ganglionar abdominal e implantes mesentéricos.

6ª línea: Quimioterapia desde abril 2022 esquema CAPOX (Capecitabina-Oxaliplatino) con respuesta parcial del 40% hepática tras 4 ciclos.

Actualmente, más de 6 años después del diagnóstico inicial, el paciente continúa tratamiento con CAPOX, con buena tolerancia. Como toxicidad presenta únicamente neuropatía a frigore leve y astenia.

DISCUSIÓN

Uno de los aspectos más importantes en el manejo de los tumores neuroendocrinos (TNE) pancreáticos en los últimos años es la clasificación de la OMS de 2017 que introduce el concepto de TNE bien diferenciado G3 (Ki67 >20%). El presente caso, el paciente fue etiquetado inicialmente como carcinoma neuroendocrino (CNE) por el Ki67 22%. Actualmente un caso de estas características con buena diferenciación sería clasificado como TNE G31.

Las opciones de tratamiento en el contexto del TNE pancreático incluyen la quimioterapia (TEMCAP, STZ-5FU), las terapias dirigidas (Everolimus, Sunitinib), los análogos de somatostatina (Lanreotido) y los radionúclidos. La secuencia resulta fundamental para maximizar la supervivencia, especialmente en pacientes con tumores G22.

Este caso ilustra la importancia de la secuencia de tratamiento en los TNE pancreáticos, especialmente G2. La correcta selección de tratamientos entre quimioterapia y terapias dirigidas pueden suponer un gran impacto en la supervivencia global de los pacientes. Adicionalmente, en pacientes con TNE bien diferenciados debe considerarse la posibilidad de un aumento del Ki67 por la presión de los tratamientos, debiendo plantear estrategias terapéuticas de tumores G3. En este caso se ha optado por un tratamiento adenocarcinoma-like como CAPOX, que ha demostrado eficacia en pacientes a la progresión de CAPTEM, bajo el razonamiento de combinar antimetabolitos que podrían tener un efecto sinérgico al combinarlas con quimioterapias alquilantes

Referencias

¹ Inzani F, Petrone G, Rindi G. The New World Health Organization Classification for Pancreatic Neuroendocrine Neoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2018;47(3):463-470.

² Kulke MH, Siu LL, Tepper JE, et al. Future directions in the treatment of neuroendocrine tumors: consensus report of the National Cancer Institute Neuroendocrine Tumor clinical trials planning meeting. *J Clin Oncol*. 2011;29:934-943.

³ Faure M, Niccoli P, Autret A, et al. Systemic chemotherapy with FOLFOX in metastatic grade 1/2 neuroendocrine cancer. *Mol Clin Oncol* 2017;6(1):44-48

⁴ Al-Toubah T, Morse B, Pelle E, et al. Efficacy of FOLFOX in patients with aggressive pancreatic neuroendocrine tumors after prior capecitabine/temozolomide. *The oncologist* 2020;26(2):115-119

Inmunoterapia: nuevo escenario en pacientes con carcinoma colorrectal metastásico

Vargas Aliaga, Alicia (1); Guevara Madrid, Geraldina (2); Cano Osuna, Maria Teresa (2); López-Herrero López, María (2); Aranda Aguilar, Enrique (2)

(1) Hospital Universitario Reina Sofía, (2) HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA

Identificador: 8772

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: carcinoma colorrectal metastásico, alta inestabilidad de microsatélites, inmunoterapia

Introducción

El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) es un tumor genéticamente heterogéneo que se asocia con una alta carga de mutaciones tumorales e infiltración de células inmunitarias. El déficit de reparación de ADN (dMMR) y alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) sólo está presente en un 5%.¹

La inmunoterapia ha supuesto un cambio en el paradigma del tratamiento de múltiples tumores sólidos, incluidos los tumores colorrectales con MSI-H.^{1,2}

Presentamos el caso de una paciente con CCRm, donde una estrategia basada en el tratamiento con Pembrolizumab ha supuesto un impacto positivo en su calidad de vida y supervivencia esperada.

Descripción

Varón, 47 años. Tras cuadro de astenia progresiva y anemia en rango transfusional, inicia estudio con hallazgo en TAC de neoformación en colon transversal. Es intervenido en agosto/20 de manera programada mediante hemicolectomía derecha, recibiendo quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) con mitomicina C dentro de E. ClínicoHIPEC T4; con resultado anatomopatológico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado ulcerado e infiltrante pT4a pN1b. Invasión linfática, vascular y perineural. Estadio IIIB. Perfil molecular: KRAS mutado, IMS. Exploración física dentro de la normalidad, ECOG 0. Recibe tratamiento adyuvante con XELOX hasta febrero/21.

Ante aumento progresivo de marcadores tumorales se completa estudio con TAC, PET y RM hepática (abril/21) (*Imagen 1 y 2*), donde se objetiva lesión hepática e implante en la fascia mesorrectal, y se inicia tratamiento de 1ª línea con FUIRI + bevacizumab hasta agosto/21. En TAC de control (agosto/21) se observa progresión, con nuevo aumento de tamaño ambas lesiones, por lo que se decide inicio en 2ª línea con Pembrolizumab. Tras 6 ciclos de tratamiento con excelente tolerancia, el paciente presenta negativización de marcadores y respuesta parcial metabólica en PET/TC de marzo/22. (*Imagen 3*)

Se presenta el caso en comité de tumores digestivos y se realiza resección de segmento hepático, colecistectomía y exéresis de implante mesorrectal, con resultado anatomopatológico compatible con respuesta patológica completa (tejido fibroadiposo con infiltración mucinosa sin presencia de celularidad neoplásica residual).

Actualmente el paciente continúa en tratamiento con Pembrolizumab con buena tolerancia, sin datos de recidiva.

Pruebas complementarias

- PET-TC (abril/21): Lesión hepática hipermetabólica en lóbulo derecho (segmento VII) compatible con metástasis. Nódulo hipermetabólico en fascia mesorrectal con avidez por la FDG, sugestivo de implante. (*imagen 1*)
- RM hepática (abril/21): Hígado heterogéneo con lesión sólida metastásica. (*imagen 2*)
- PET-TC (marzo/22): disminución del índice glicídico en lesión hepática e implante mesorrectal. (*imagen 3*).

Discusión

El uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra el punto de control inmunitario (anti-PD-1/anti-PD-L1, se ha convertido en un tratamiento prometedor para pacientes con CCRm e MSI-H.^{1,2}

La terapia anti PDL-1 actúa modulando el funcionamiento y activación de las células T, favoreciendo la destrucción citotóxica de las células tumorales.^{1,2,3} En 2020, la FDA aprobó Pembrolizumab como tratamiento de primera línea para este subgrupo de pacientes, según los resultados de diversos ensayos clínicos fase II y III, donde se ha demostrado un aumento significativo en supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG)³. En nuestro paciente, la ausencia de

respuesta al tratamiento con distintos regímenes de quimioterapia y la presencia de MSI-H, convirtió a Pembrolizumab en la mejor opción de tratamiento, consiguiendo una importante respuesta e impactando positivamente en la supervivencia del paciente.^{2,3}

Como conclusión, destacamos que la inmunoterapia supone un cambio en el paradigma del tratamiento del CCRm y MSI-H; no obstante, necesitamos más estudios en el subgrupo de pacientes no inestables, para mejorar las respuestas permitiendo lograr un tratamiento más personalizado que impacte en su supervivencia.

Imágenes

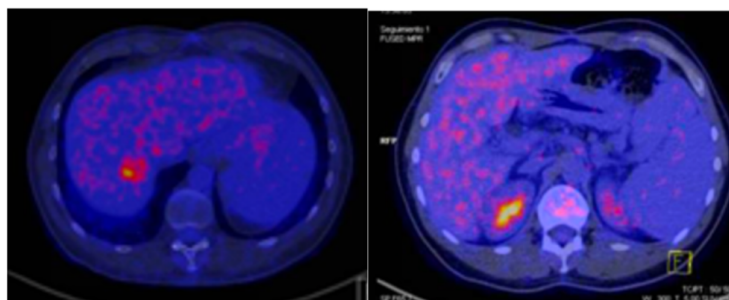


Imagen 1.

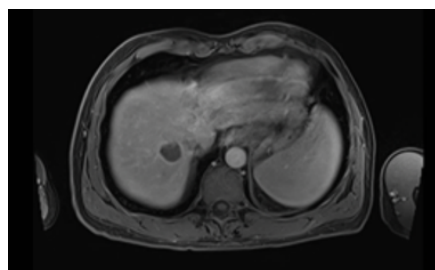


Imagen 2.

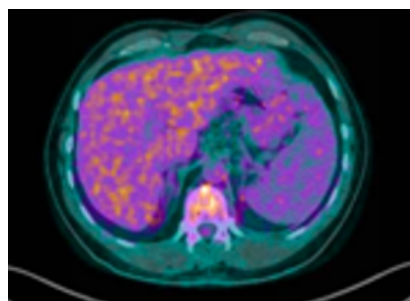


Imagen 3.

Referencias

- ¹ Ganesh K, Stadler Z, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: rationale, challenges and potential. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2019 Jun;16(6):361-375. doi: 10.1038/s41575-019-0126-x. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30886395/>
- ² Franke AJ, Skelton WP, et al. Immunotherapy for Colorectal Cancer: A Review of Current and Novel Therapeutic Approaches. J Natl Cancer Inst. 2019 Nov 1;111(11):1131-1141. doi: 10.1093/jnci/djz093. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31322663/>
- ³ Fan Ahui, Wang B, et al. Immunotherapy in colorectal cancer: current achievements and future perspective. Int J Biol Sci. . 2021 Sep 3;17(14):3837-3849. doi: 10.7150/ijbs.64077. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34671202/>

Duodenopancreatectomía cefálica con reconstrucción vascular en el tumor pancreático localmente avanzado. A propósito de un caso.

RODRIGUEZ CASTRO, MANUEL (1); GALEOTE MIGUEL, ANA MARIA (1); MARTIN BRAVO, CELIA MARIA (1); BECERRA CAPACETE, MARTA (1); QUERO BLANCO, CRISTINA (1)

(1) HOSPITAL COSTA DEL SOL DE MARBELLA

Identificador: 8773

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Páncreas

Palabras clave: Duodenopancreatectomía cefálica, vena mesentérica superior, vena porta, arteria mesentérica superior, resección vascular, reconstrucción vascular.

INTRODUCCION

Los pacientes con cáncer de páncreas localmente avanzado son candidatos a terapia neoadyuvante y posterior cirugía mediante duodenopancreatectomía cefálica (DPC) y reconstrucción vascular con intención curativa.(1-4).

Durante la última década se ha demostrado que los tumores con afectación limitada de los principales vasos peripancreáticos como vena mesentérica superior(VMS),porta (VP) , arteria mesentérica superior(AMS) o la arteria hepática(AH) pueden ser técnicamente resecables y con resultados alentadores. Sin embargo, el impacto de las resecciones más agresivas (particularmente la resección arterial) en el pronóstico a largo plazo es controvertido.(5-6).

El perfeccionamiento de técnicas de imagen, quirúrgicas y manejo posoperatorio de pacientes con neoplasias hepato-bilio-pancreáticas han brindado la posibilidad de realizar con éxito procedimientos quirúrgicos de creciente complejidad. A pesar de los avances tecnológicos, se ha demostrado que hasta el 52% de los pacientes que se benefician de una pancreatoduodenectomía también necesitan una resección vascular (5-6).

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Presentamos el caso de un hombre de 56 años con hipertensión pulmonar secundaria a estenosis pulmonar congénica intervenida en varias ocasiones y controlada por cardiología. En el contexto de una pancreatitis aguda es diagnosticado en abril 2021 de un adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado con infiltración vascular (contacta con VMS provocando estenosis significativa de la VP adyacente sin trombosis portal) y duodenal. T4N0M0 estadio III(8ªAJCC).(Imagen1)

En comité oncológico se rechaza la cirugía y decidimos iniciar quimioterapia de entrada tras colocación de prótesis biliar . Ante el riesgo cardiovascular del paciente optamos por el régimen Gemcitabina-Abraxane.

Tras 5 ciclos de tratamiento, sufre una hemorragia digestiva alta (HDA) secundaria a infiltración duodenal sin evidencia de progresión de enfermedad derivándose a tratamiento radioterápico a dosis radicales asociándose Gemcitabina semanal.

Posteriormente se objetiva buena evolución radiológica: la AH persiste rodeada por la lesión, la VP ha disminuido su cambio de calibre y ya no se aprecia con VMS, aunque si con duodeno a la altura del píloro.(Imagen2)

En comité nuevamente se descarta la cirugía por infiltración vascular, derivándose a otro centro donde a pesar de afectación de AH se interviene en febrero 2022 mediante DPC con reconstrucción arterial y venosa. En TAC posquirúrgico destaca tanto permeabilidad arterial como del eje esplenoportal con edema periportal.(Imagen3).

Descartamos adyuvancia tanto por deterioro clínico y controvertida evidencia (7). Radiologicamente se percibe aumento de

líquido libre intrabdominal y disminución del calibre de los vasos del lecho quirúrgico debido a cambios posquirúrgicos sin poder descartar progresión.

Posteriormente sufre algunos episodios de HDA secundarios a la hipertensión portal asociada a la reconstrucción vascular, retirándose la anticoagulación y añadiéndose octeotride.

En octubre 2022 en comité quirúrgico decidieron portografía percutánea transparietohepática y estudio de la hipertensión portal, donde detallan la oclusión proximal de vena esplénica que pudiera justificar la HP. Tras intentos fallidos de recanalización desde vía hepática consideraron abordarlo desde vía transesplénica. Finalmente se continuó con control clínico planteándose solo si sufriera un nuevo episodio hemorrágico.

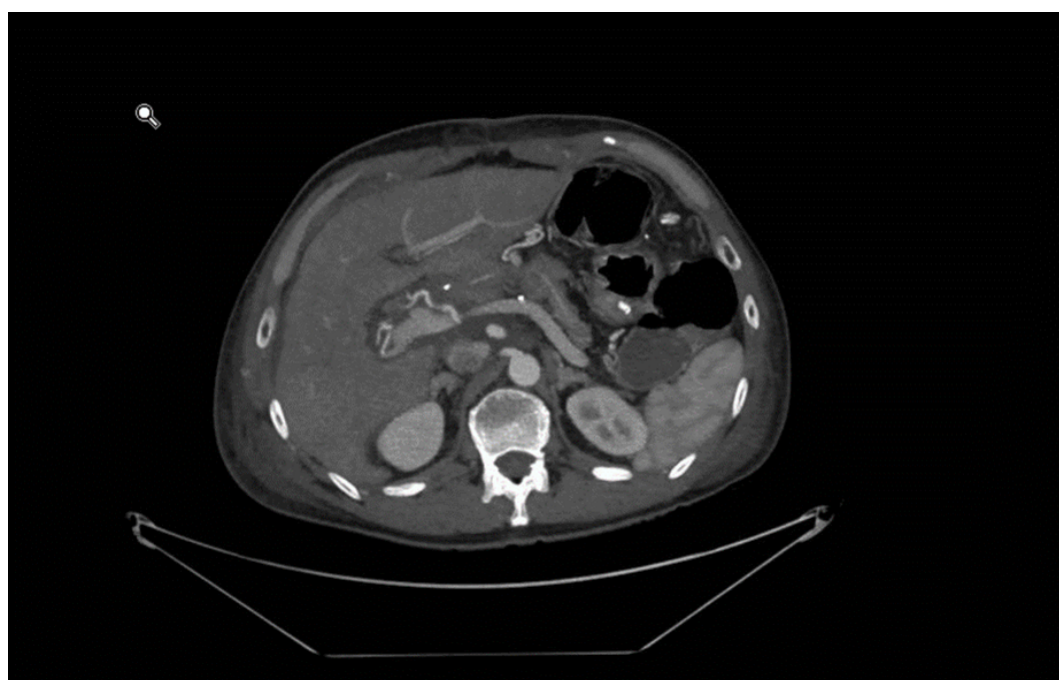
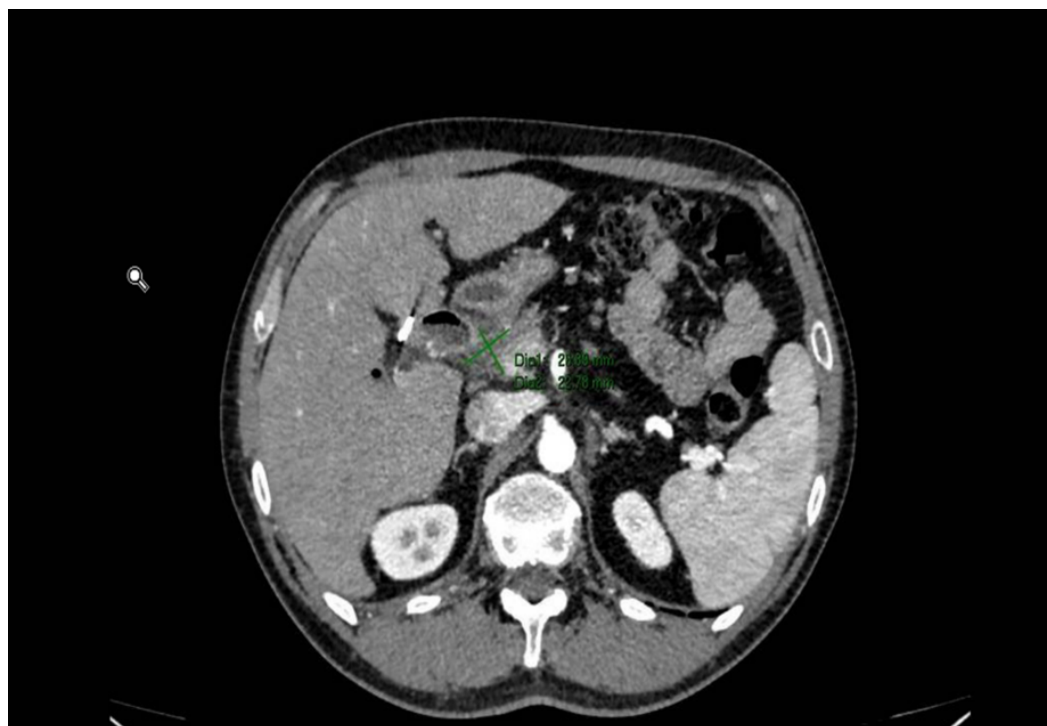
DISCUSIÓN

La DPC con reconstrucción vascular debe considerarse el abordaje estándar para los tumores pancreáticos que involucran focalmente la VP o VMS, sin embargo la afectación arterial como la AH, AMS o incluso el tronco celiaco, limita la posibilidad de cirugía R0 y solo puede abordarse en centros de elevada experiencia, con técnicas complejas(8-13)

La reconstrucción venosa puede realizarse mediante sutura lateral, anastomosis término-terminal o colocación de injerto. Normalmente la intercalación de la vena yugular interna autóloga facilita la resección y minimiza los fenómenos de éstasis venosa. (14)

Es importante destacar la presencia de un buen comité multidisciplinar y un equipo quirúrgico experto con audacia, seguridad y capacidad para llevar a cabo esta intervención que involucra tanto la resección como la reconstrucción vascular.(4)





Referencias

- ¹ 1. National Comprehensive Cancer Network (NCCN). NCCN clinical practice guidelines in oncology. Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls (Accessed on May 18, 2022).
- ² 2. Seufferlein T, Bachet JB, Van Cutsem E, et al. Pancreatic adenocarcinoma: ESMO-ESDO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2012; 23 Suppl 7:vii33.
- ³ 3. Balaban EP, Mangu PB, Khorana AA, et al. Locally Advanced, Unresectable Pancreatic Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. J Clin Oncol 2016; 34:2654.
- ⁴ 4. Younan G, Tsai S, Evans DB, Christians KK. Techniques of vascular resection and reconstruction in pancreatic cancer. Surg Clin North Am [Internet]. 2016;96(6):1351-70.
- ⁵ 5. Versteijne E, van Dam JL, Suker M, et al. Neoadjuvant Chemoradiotherapy Versus Upfront Surgery for Resectable and Borderline Resectable Pancreatic Cancer:

Long-Term Results of the Dutch Randomized PREOPANC Trial. *J Clin Oncol* 2022; 40:1220.

⁶ 6. Bacalbasa N, Balescu I, Vilcu M, Dima S, Iliescu L, Brezean I, et al. Superior mesenteric and portal vein reconstruction with cadaveric allograft during pancreatoduodenectomy - A case report and literature review. 2020 ;34(2):787-91.

⁷ 7. Spitz FR, Abbruzzese JL, Lee JE, et al. Preoperative and postoperative chemoradiation strategies in patients treated with pancreaticoduodenectomy for adenocarcinoma of the pancreas. *J Clin Oncol* 1997; 15:928.

⁸ 8. Kuhlmann KFD, de Castro SMM, Wesseling JG, ten Kate FJW, Offerhaus GJA, Busch ORC, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer [Internet]*. 2004 ;40(4):549-58.

⁹ 9. Neoptolemos JP, Stocken DD, Dunn JA, et al. Influence of resection margins on survival for patients with pancreatic cancer treated by adjuvant chemoradiation and/or chemotherapy in the ESPAC-1 randomized controlled trial. *Ann Surg* 2001; 234:758.

¹⁰ 10. Richter A, Niedergethmann M, Sturm JW, et al. Long-term results of partial pancreaticoduodenectomy for ductal adenocarcinoma of the pancreatic head: 25-year experience. *World J Surg* 2003; 27:324.

¹¹ 11. Kuhlmann KF, de Castro SM, Wesseling JG, et al. Surgical treatment of pancreatic adenocarcinoma; actual survival and prognostic factors in 343 patients. *Eur J Cancer* 2004; 40:549.

¹² 12. Sanjay P, Takaori K, Govil S, et al. 'Artery-first' approaches to pancreatoduodenectomy. *Br J Surg* 2012; 99:1027.

¹³ 13. Evans DB, Farnell MB, Lillemoe KD, et al. Surgical treatment of resectable and borderline resectable pancreas cancer: expert consensus statement. *Ann Surg Oncol* 2009; 16:1736.

¹⁴ 14. Manzanet G, Suelves C, Trías A, Calderón R, Morón R, Corell R, et al. Duodenopancreatectomía cefálica con reconstrucción venosa portomesentérica. Aspectos técnicos. *Cir Esp* 80(2):105-8

Terapia dirigida, medicina de precisión en tumores de la vía biliar

LESCAUDEY DE MANEVILLE VICENS, AINA (1); LÓPEZ VALBUENA, DANIEL (2); FALCÓ FERRER, ESTHER (1); FABREGAT FRANCO, CARLES (2); MACARULLA, TERESA (2)

(1) HOSPITAL SON LLÀTZER, (2) HOSPITAL VALL D'HEBRON

Identificador: 8775

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Vesícula y vías biliares

Palabras clave: Ampuloma, sobreexpresión de HER2, Zanidatamab.

INTRODUCCIÓN:

El carcinoma ampular es un tumor poco frecuente con un pronóstico fatal que presenta escasas opciones de tratamiento, extrapoladas de ensayos para carcinomas de vía biliar. Estos tumores varían sus características clínicas y moleculares según localización (1). Se ha descrito la caracterización molecular del ampuloma con alteraciones potencialmente tratables como *PIK3CA* (38%), amplificaciones de *MET* (39%), *KRAS* (35%), alteraciones en genes que confieren HRD (10%), inestabilidad de microsatélites (1%), *BRAFV600E* (2%) y hasta un 17% sobreexpresión de *HER2* (2). La identificación de estas alteraciones brinda la oportunidad de ofrecer terapias personalizadas y avanzar en la medicina de precisión.

DESCRIPCIÓN:

Mujer de 73 años, sin alergias ni hábitos tóxicos. Con antecedentes de enfermedad cerebrovascular crónica y miocardiopatía hipertrófica obstructiva con función ventricular conservada; en tratamiento con apixabán 5mg/12h y atorvastatina 40mg/24h.

En octubre/2017, consulta por epigastralgia y colangitis, se diagnosticó de ampuloma bien diferenciado, localizado, interviniéndose quirúrgicamente, (pT1N0M0); en controles con Cirugía.

En septiembre/2020, presenta elevación de marcadores tumorales (CEA 33.1ng/mL, CA 19.9 1.646U/mL), hallándose en TAC signos de recidiva: masa en lóbulo hepático izquierdo y una lesión menor en el segmento VII (imagen 1); irresecables. Se confirma la histología de adenocarcinoma biliopancreático.

En octubre/2020, se deriva a Oncología del Hospital Son Llàtzer, mantiene ECOG 0, e inicia 1ª línea de tratamiento con cisplatino y gemcitabina.

En abril/2021 presenta una progresión hepática e inicia 2ª línea con FOLFOX.

En octubre/2021, presenta un aumento del número de metástasis hepáticas y aparición de un nódulo pulmonar (imagen 2), proponiéndose cambio de esquema con irinotecán en 3ª línea.

En febrero/2022 se solicita un estudio mutacional (NGS), hallándose *ERBB2* amplificado, *CDK4* amplificado y mutación *GATA2*p.T368I.

La paciente progresa a nivel hepático y pulmonar con aparición de linfagitis que condiciona disnea de esfuerzo. Se remite a la paciente al Hospital Vall d'Hebron, donde teniendo en cuenta la amplificación de *ERBB2* se propone iniciar terapia dirigida dentro del programa de uso expandido del ensayo clínico ZWI-ZW25 con Zanidatamab 20mg/Kg iv./2 semanas, iniciándose el 11/Abril/2022.

Tras 2 ciclos, presenta mejoría clínica con resolución de disnea, normalización de marcadores tumorales y radiológicamente, respuesta parcial hepática y pulmonar (imagen 3), con excelente tolerancia al tratamiento. En la siguiente reevaluación, mantiene una respuesta bioquímica completa y radiológica, con cambios cicatriciales en lóbulo hepático izquierdo y sin lesiones pulmonares visibles (imagen 4).

La paciente continúa actualmente con Zanidatamab manteniéndose asintomática y reportando una vida normal.

DISCUSIÓN:

Zanidatamab es un anticuerpo monoclonal biespecífico IgG1 humanizado contra los dominios ECD2 y ECD4 del *HER2*, generando una mayor unión del anticuerpo, aumentando la internalización y una regulación a la baja del receptor. (3)

El ensayo clínico fase I ZWI-ZW25-101 (NCT02892123) su uso mostró una tasa de respuesta del 40% en tumores de vía biliar con amplificación de *ERBB2* (4), desarrollándose el ensayo clínico fase IIB en pacientes con tumores de vía biliar avanzados con esta alteración (NCT04466891). En España se puede acceder mediante un programa de uso expandido en centros de referencia; de ahí la importancia de la comunicación interhospitalaria, que, como en el caso de nuestra paciente, ha permitido obtener un excelente resultado.

Cada vez disponemos de más opciones de terapia dirigida y ensayos clínicos en poblaciones molecularmente seleccionadas en tumores de vía biliar, siendo la amplificación de *ERBB2* una diana prometedora (5). Además, el caso presentado demuestra la necesidad de la multidisciplinariedad en el abordaje de estos tumores y la importancia creciente de la colaboración entre centros para ofrecer la oportunidad de participación en ensayos clínicos, utilizando todas las opciones terapéuticas disponibles que puedan derivar en un mayor beneficio del paciente.

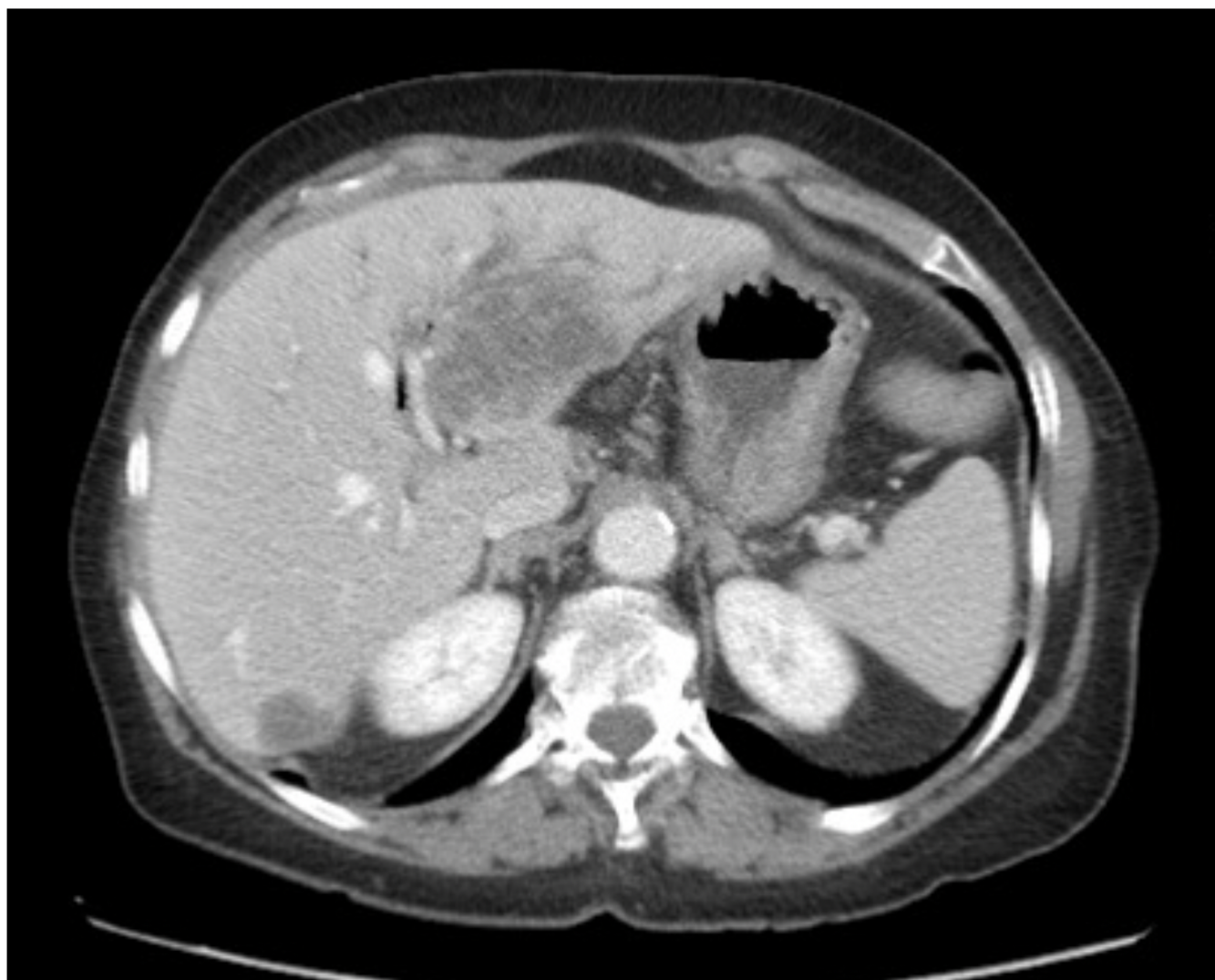


Imagen 1. Recidiva locorregional en septiembre 2020. Masa de 7x5x8cm en lóbulo hepático izquierdo y lesión satélite en segmento VII de 2.2cm.

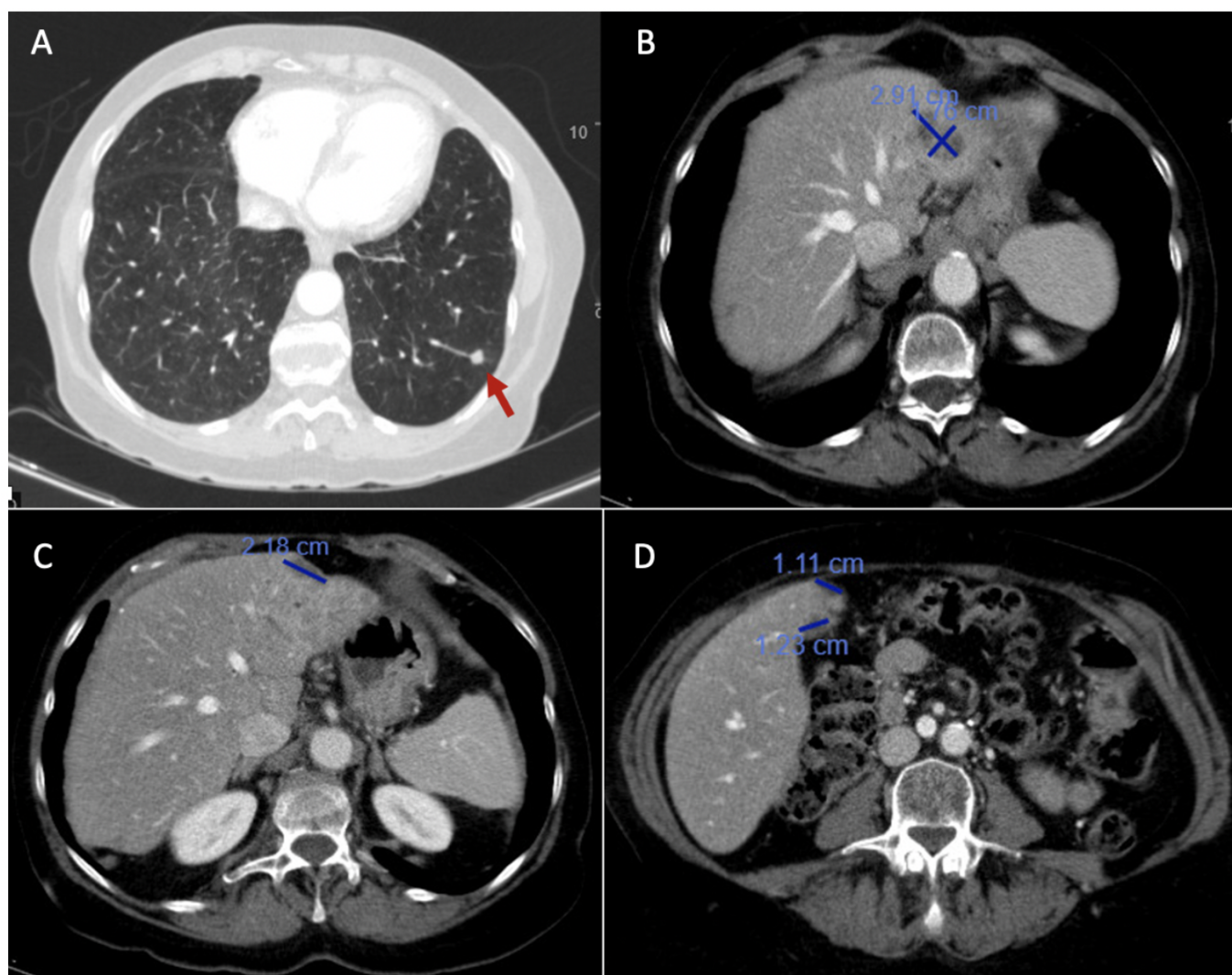


Imagen 2. Progresión metastásica en octubre 2021. A: nódulo pulmonar de 8mm en LII. B: estabilidad de nódulo hepático de lóbulo izquierdo. C y D aparición de nuevos nódulos hepáticos en segmentos II, III y IV.

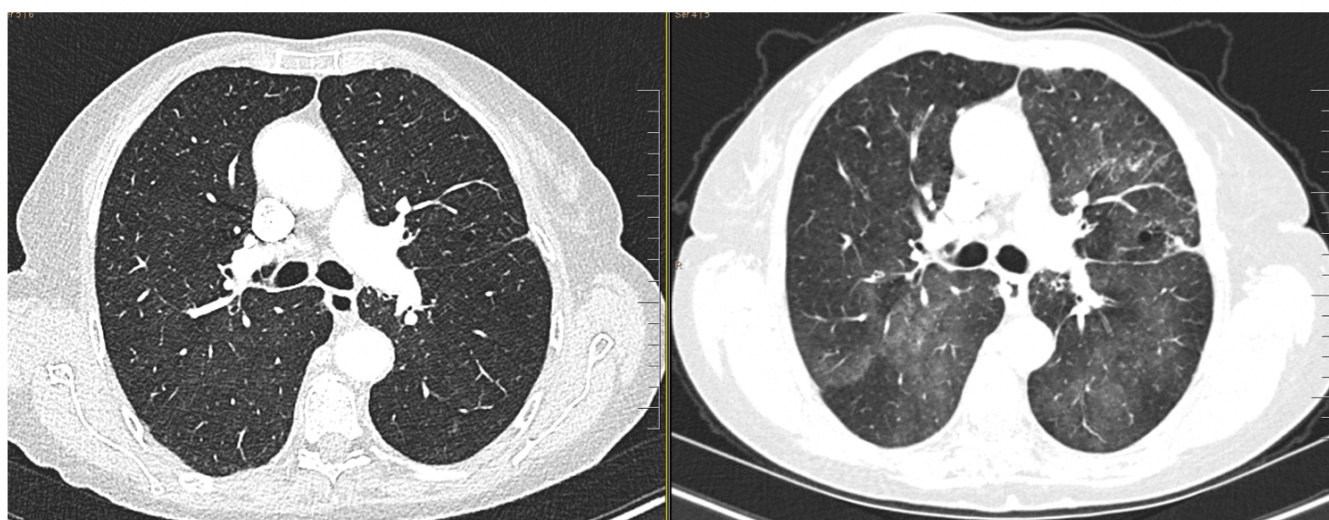


Imagen 3. Respuesta pulmonar tras 2 ciclos de Zanidatamab (izquierda).

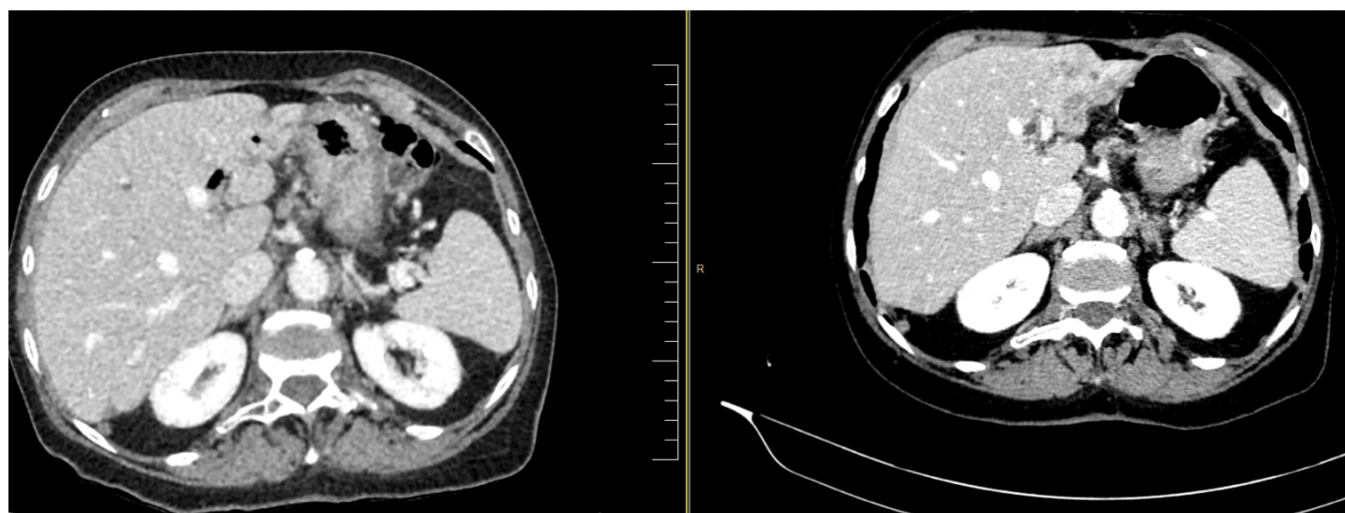


Imagen 4. Cambios cicatriciales y atrofia en lóbulo hepático izquierdo tras 5 ciclos de Zanidatamab (izquierda).

Referencias

- ¹ Mirallas O, López-Valbuena D, García-Illescas D, Fabregat-Franco C, Verdaguer H, Tabernero J, Macarulla T. Advances in the systemic treatment of therapeutic approaches in biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2022 Jun;7(3):100503. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100503. Epub 2022 Jun 10. PMID: 35696747; PMCID: PMC9198382.
- ² Lamarca A, Edeline J, Goyal L. How I treat biliary tract cancer. *ESMO Open*. 2022 Feb;7(1):100378. doi: 10.1016/j.esmoop.2021.100378. Epub 2022 Jan 13. PMID: 35032765; PMCID: PMC8762076.
- ³ Weissner New G, Abraham L, O'Toole J et al. The bispecific antibody zanidatamab's (ZW25's) unique mechanisms of action and durable anti-tumor activity in HER2-expressing cancers [abstract]. *Proceedings of the American Association for Cancer Research (AACR) Annual Meeting, Virtual (April 2021)*.
- ⁴ Meric-Bernstam, Funda & Hanna, Diana & El-Khoueiry, Anthony & Kang, Yoon-Koo & Oh, Do-Youn & Chaves, Jorge & Rha, Sun & Hamilton, Erika & Pant, Shubham & Javle, Milind & Raghav, Kanwal & Fortenberry, Allison & Gray, Todd & Woolery, Joseph & Lee, Keun. (2021). Zanidatamab (ZW25) in HER2-positive biliary tract cancers (BTCs): Results from a phase I study. *Journal of Clinical Oncology*. 39. 299-299. 10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.299.
- ⁵ Mosele F, Remon J, Mateo J, et al. Recommendations for the use of next-generation sequencing (NGS) for patients with metastatic cancers: a report from the ESMO Precision Medicine Working Group. *Ann Oncol*. 2020;31(11):1491-1505.

Olvidándonos del hospital en cáncer de páncreas, una realidad no tan lejana.

Jara Martín, Pablo (1); Ibañez Alda, María (1); Castro Carballeira, Clara (1); García-Mochales Fortún, Carlos (1); López López, Carlos (1)

(1) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

Identificador: 8777

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Páncreas

Palabras clave: Páncreas, Olaparib, Calidad de Vida

Introducción:

En cáncer de páncreas metastásico (CPM) la supervivencia global (SG) es limitada y los tratamientos implican dependencia hospitalaria y toxicidad. En pacientes sin progresión a quimioterapia (QT) con platino y mutación germinal en el gen BRCA está aprobado olaparib, fármaco con poca dependencia hospitalaria y buena tolerabilidad. Presentamos varón de 80 años con domicilio en ámbito rural y respuesta duradera con dicho tratamiento.

Descripción:

Varón de 80 años que comienza con dolor abdominal y pérdida ponderal en agosto 2020. Se realiza en enero 2021 tomografía axial computarizada (TAC) corporal apreciándose masa pancreática en cuerpo y cola que infiltra arteria y vena esplénicas. Asimismo, destacan nódulos pulmonares milimétricos sospechosos de metástasis (*Figura A*), CA19.9 3763,2 U/ml y se confirma primario compatible con adenocarcinoma tras PAAF por ecografía-endoscopia. Valorado el riesgo-beneficio en conjunto con cardiología por antecedente de síndrome coronario agudo y con ECOG1 en el debut, inicia en febrero 2021 gemcitabina-abraxane. Presenta retrasos por neutropenia grado-4 y trombosis asociada a catéter pero tras constatarse mutación somática en BRCA2, confirmada ulteriormente en línea germinal, se cambia QT a esquema cisplatino-gemcitabina. Completa 17 semanas de éste durante las cuáles, experimenta regular tolerancia con tres episodios de neutropenia grado-3 que requieren ajustes de dosis y retrasos. Los familiares y el paciente expresaron dificultades para acudir al hospital debido a domicilio alejado y situado en entorno rural. Tras constatarse respuesta parcial, se inicia en septiembre 2021 olaparib (300 mg/12h). Desde ese momento, a pesar de que ha requerido disminución de 3 niveles de dosis por toxicidad hematológica, el uso del programa de telefarmacia disponible en nuestro centro y el buen perfil de tolerancia subjetiva del paciente (ECOG0) han permitido alcanzar cumplimiento terapéutico y, al mismo tiempo, buen resultado oncológico, no presentando a día de hoy evidencia de progresión tumoral (*Figura B*) y siendo el CA19.9 16,2 U/ml.

Discusión:

Olaparib es un tratamiento oral, inhibidor de PARP (iPARP) aprobado como mantenimiento en CPM con mutación germinal en BRCA en pacientes que hayan cumplido al menos 16 semanas de QT basada en platino sin evidenciarse progresión. Esto se fundamenta en el ensayo clínico fase III POLO. En dicho trabajo⁽¹⁾ se constata beneficio en supervivencia libre de progresión a favor del brazo experimental 7,4 vs 3,8 meses con significación estadística, aunque no en SG⁽¹⁾. Sin embargo, con este fármaco, sí se obtiene una mayor mediana de tiempo a uso de QT⁽²⁾, mayor número de pacientes vivos a 3 años (34,4% vs 15,7%)⁽²⁾ y no impacta negativamente en la calidad de vida⁽³⁾.

Aunque con baja representatividad de este grupo de pacientes (<30% del tamaño muestral), la edad mayor de 65 años no se asoció con menor efectividad del tratamiento^(1,4) y en cambio, esta estrategia terapéutica basada en un fármaco oral, sí puede implicar menor dependencia hospitalaria.

La anemia es el efecto secundario más frecuente⁽¹⁾ y esto también sucedió en nuestro paciente. Sin embargo, éste secundarismo no requirió en ningún momento utilización de hemoderivados ni motivó ingresos hospitalarios.

Además de las ventajas previamente mencionadas, la detección de mutaciones germinales en esta población de enfermos representa una oportunidad para avanzar en el asesoramiento genético y en el cribado del cáncer hereditario. Así por ejemplo, nuestro paciente fue derivado a la unidad de Oncología familiar confirmándose la presencia de mutación germinal en BRCA 2.

Los iPARP representan por tanto una herramienta terapéutica interesante en CPM y aunque actualmente sólo está aprobado olaparib. En el futuro otros fármacos con mismo mecanismo de acción y diferente perfil de toxicidad pueden ayudar a mejorar la calidad de vida y la adherencia terapéutica en estos enfermos.

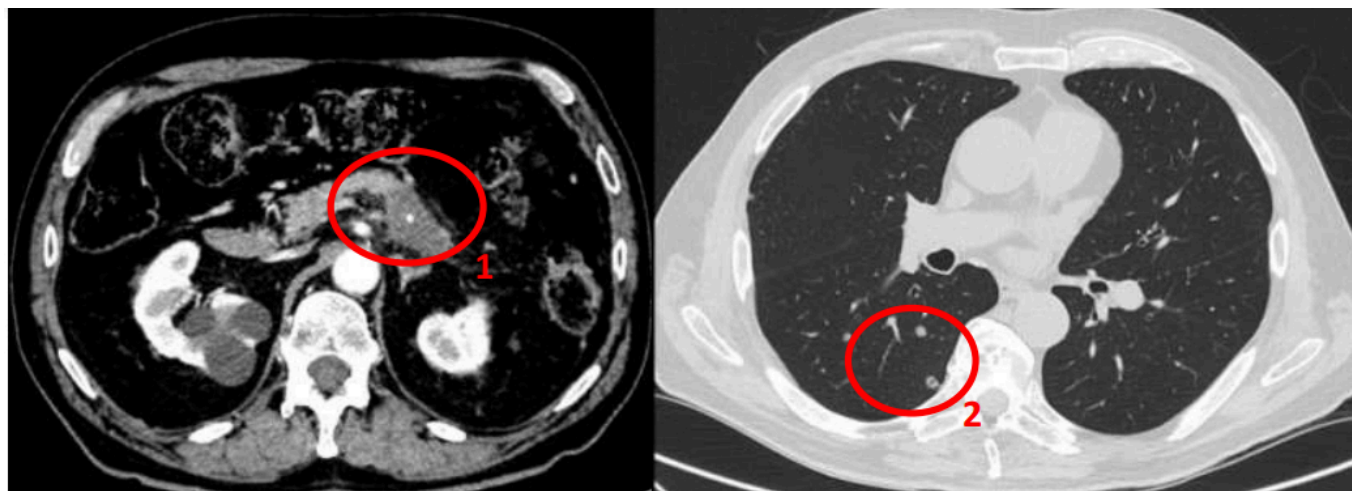


Figura A) (1) Carcinoma de páncreas en cuerpo y cola infiltrando arteria esplénica (50 x 30 mm) y (2) nódulos pulmonares inferiores a 1 cm en LID (enero-2021).

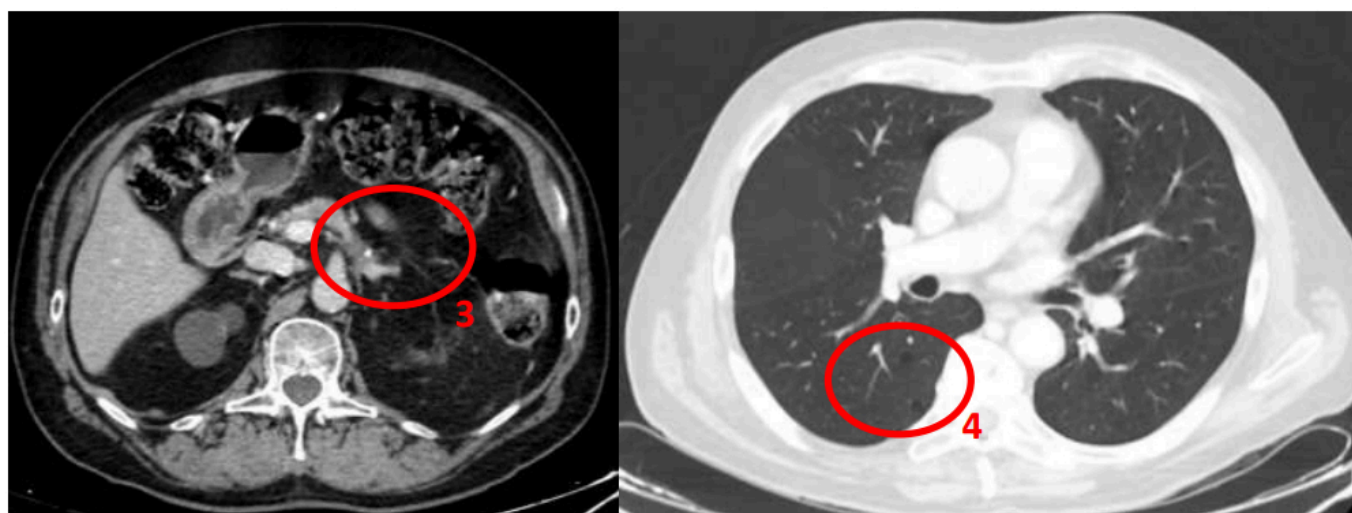


Figura B) (3) Carcinoma de páncreas en cuerpo y cola infiltrando arteria esplénica (22 x 15 mm) y (4) nódulos pulmonares inferiores a 1 cm en LID cavitados (octubre-2022).

Referencias

- ¹ Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA -Mutated Metastatic Pancreatic Cancer . N Engl J Med. 2019;381(4):317-27.
- ² Hammel P, Golan T, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla Mercade T, Hall M, et al. 1298P Extended overall survival results from the POLO study of active maintenance olaparib in patients with metastatic pancreatic cancer and a germline BRCA mutation. Ann Oncol. 2022;33:S1137.
- ³ Hammel P, Kindler HL, Reni M, Van Cutsem E, MacArulla T, Hall MJ, et al. Health-related quality of life in patients with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer receiving maintenance olaparib. Ann Oncol. 2019;30(12):1959-68.
- ⁴ Kindler H, Hammel P, Reni M, Cutsem E Van, Macarulla T, Hall M, et al. SO-3 Maintenance olaparib in patients aged ≥65 years with a germline BRCA mutation and metastatic pancreatic cancer: phase III POLO trial. Ann Oncol. 2020;31:S218.

Diabetes Mellitus inmunomediada: un efecto inesperado

Sádaba Martínez, Amaya (1); Agra Martínez, Claudia (1); Lecumberri Aznarez, Arturo (1); Hernández García, Irene (1); Vera García, Ruth (1)

(1) Hospital Universitario de Navarra

Identificador: 8779

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Hepatocarcinoma

Palabras clave: Hepatocarcinoma, immune checkpoint inhibitors, Diabetes mellitus tipo 1

Introducción

El tratamiento con *immune checkpoint inhibitors* (ICIs) ha demostrado en los últimos años aportar beneficios en el tratamiento de diferentes tumores gastrointestinales (1), entre ellos el carcinoma hepatocelular (2). Estos fármacos presentan un perfil de toxicidad propio que es necesario conocer para su diagnóstico y tratamiento, que en muchas ocasiones será multidisciplinar (3).

Descripción del caso clínico

Varón de 45 años, sin alergias medicamentosas conocidas.

Antecedentes de esquizofrenia paranoide, pancreatitis aguda de probable etiología enólica e infección crónica por VHC tratado con sofosbuvir/daclatasvir con respuesta viral sostenida y signos de hepatopatía crónica (Child-Pugh A5).

En controles por digestivo, en ecografía se identifica en segmento VI, una masa isoecoica de 9,7 x 9,1 cm, por lo que se completa estudio con TC que evidencia dicha masa adyacente a segmentos V-VI hepáticos, que plantea el diagnóstico diferencial entre tumoración primaria hepática con gran componente exofítico (no compatible con hepatocarcinoma ni colangiocarcinoma) o tumoración de origen retroperitoneal con infiltración hepática con adenopatías locorregionales y retroperitoneales y neovascularización. Por tanto, se realiza biopsia que informa de un hepatocarcinoma poco diferenciado. Tras valoración en comité de tumores hepatobiliopancreáticos, se decide remitir a Oncología Médica para tratamiento sistémico.

El paciente inicia tratamiento de primera línea con atezolizumab + bevacizumab. En la consulta previa al tercer ciclo el paciente refiere vómitos, hiporexia, poliuria y polidipsia de una semana de evolución. En la analítica sanguínea destacan hiperglucemia (800 mg/dL), elevación de creatinina (2,16 mg/dL; valores habituales entre 0,7-0,8 mg/dL), hiponatremia (126 mEq/L) e hiperkalemia (6,4 mEq/L). Se realizaron también analítica de orina con glucosuria y gasometría venosa en la que se objetiva acidosis metabólica (pH 7,24; HCO₃ 13,8 mmol/L; lactato elevado) con anion gap incrementado (38,1 mmol/L).

El paciente ingresa a cargo de Endocrinología para manejo del cuadro agudo y completar estudio. Finalmente es diagnosticado de cetoacidosis diabética en paciente con diabetes mellitus (DM) tipo 1 con baja reserva pancreática (péptido C de 11 pmol/L) inducida por atezolizumab. Presentaba una hemoglobina glicada del 7,9%.

En la evaluación de respuesta por TC tras 2 ciclos se demuestra respuesta parcial.

Tras valoración conjunta con endocrinología y ante respuesta tumoral, se decide continuar tratamiento con mismo esquema.

Discusión

La DM asociada a la inmunoterapia es un efecto adverso inmunomediado que se define como el daño repentino y permanente de las células β pancreáticas tras el uso de ICIs (4). Se caracteriza por una hiperglucemia de inicio rápido que requiere terapia de reemplazo con insulina, así como cifras bajas o indetectables de péptido C y un elevado riesgo de eventos severos grado 4 (por ejemplo, cetoacidosis diabética).

La DM es un efecto adverso inmunomediado irreversible y poco frecuente (0.9-1.9%) (4), pero se espera que su incidencia aumente en relación al mayor empleo de la inmunoterapia (5). En comparación con pacientes que han recibido anti-PD-1 o anti-PD-L1, aquellos tratados con anti-CTLA-4 fueron significativamente menos propensos a experimentar DM (4).

La rápida identificación de los síntomas y una intervención temprana son vitales para el manejo de esta patología. Una vez llegado al diagnóstico, el tratamiento sustitutivo con insulina, la educación diabetológica y el control estrecho son eficaces para su manejo, sin variaciones en la evolución de la DM en relación a la interrupción del tratamiento con inmunoterapia.

Con este caso queremos advertir sobre la posibilidad de encontrar DM tipo 1 como efecto inmunomediado, la importancia de la sospecha y la necesidad de la evaluación rutinaria de la glucemia y la HbA1c en pacientes en tratamiento ICIs (4), así como el manejo de la mismo.

Referencias

- ¹ Tieniber AD, Perez JE, Hanna AN, DeMatteo RP. Immunotherapy for GI Malignancies, Ready for Prime Time? *Ann Surg Oncol*. 2022;
- ² Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim TY, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 14;382(20):1894-905.
- ³ Champiat S, Lambotte O, Barreau E, Belkhir R, Berdelou A, Carbonnel F, et al. Management of immune checkpoint blockade dysimmune toxicities: A collaborative position paper. Vol. 27, *Annals of Oncology*. Oxford University Press; 2016. p. 559-74.
- ⁴ Zheng Z, Liu Y, Yang J, Tan C, Zhou L, Wang X, et al. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors. Vol. 37, *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*. John Wiley and Sons Ltd; 2021.
- ⁵ Zhu J, Luo M, Liang D, Gao S, Zheng Y, He Z, et al. Type 1 diabetes with immune checkpoint inhibitors: A systematic analysis of clinical trials and a pharmacovigilance study of postmarketing data. *Int Immunopharmacol*. 2022 Sep 1;110.
- ⁶ Chen X, Affinati AH, Lee Y, Turcu AF, Henry NL, Schiopu E, et al. Immune Checkpoint Inhibitors and Risk of Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2022 May 1;45(5):1170-6.

INMUNOTERAPIA EN ADENOCARCINOMA DE COLON ESTADIO IV MSI-H.

SUÁREZ RODRÍGUEZ, NOELIA (1); FERRÁNDEZ ARIAS, ASIA (1); PAMIES RAMÓN, MARIA (1); BORREGÓN RIVILLA, MIGUEL (1); GALLEGU PLAZAS, JAVIER (1)

(1) HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE ELCHE

Identificador: 8780

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: • La información basada en la clasificación TNM es esencial pero incompleta a la hora de establecer el pronóstico de los pacientes y de tomar decisiones terapéuticas. • El impacto de la Medicina de Precisión y el desarrollo de la Genética Molecular descubren nuevas dianas con implicaciones terapéuticas y pronosticas.

INTRODUCCIÓN

Nos encontramos ante la época de la Medicina de Precisión gracias al avance en el conocimiento del cáncer de colon y el desarrollo de la biología molecular. Presentamos un caso clínico de una paciente con adenocarcinoma de colon metastásico MSI-H.

CASO CLÍNICO

Mujer de 70 años, sin antecedentes personales o familiares de interés, que consulta en Atención Primaria por estreñimiento y dolor abdominal de 3 meses de evolución. Ante alteración en hábito intestinal, se solicita colonoscopia donde se objetiva una lesión que afecta al 90% de la circunferencia con diagnóstico histopatológico de adenocarcinoma bien diferenciado de colon con pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 por inmunohistoquímica. Se completa el estudio de extensión con un TAC en el que destaca la lesión primaria y tres adenopatías en el meso (imagen 1). Se realiza estudio de metabolismo de fluoropirimidinas sin mutaciones y se remite a la Unidad de Consejo Genético que confirma pérdida de expresión somática.

Se interviene en abril de 2021 de hemicolectomía derecha laparoscópica (resección R0) e inicia tratamiento con intención adyuvante según esquema CAPOX.

Se realiza TAC de intervalo (imagen 2) sin evidencia de recaída, pero en TAC postadyuvancia (imagen 3) se objetiva probable recaída locorregional y peritoneal, confirmada por PET-TAC (imagen 4). Ante paciente con cáncer de colon estadio IV MSI-H, se solicita aprobación de uso de Pembrolizumab en primera línea que inicia en enero de 2022. Tras tercer ciclo la paciente presenta respuesta completa metabólica por PET-TAC (imagen 5) por lo que se comenta en Comité de Tumores digestivos decidiéndose realización de laparoscopia exploradora (con intención de descartar enfermedad residual o resecabilidad en caso de persistencia) que confirma respuesta completa (imagen 5).

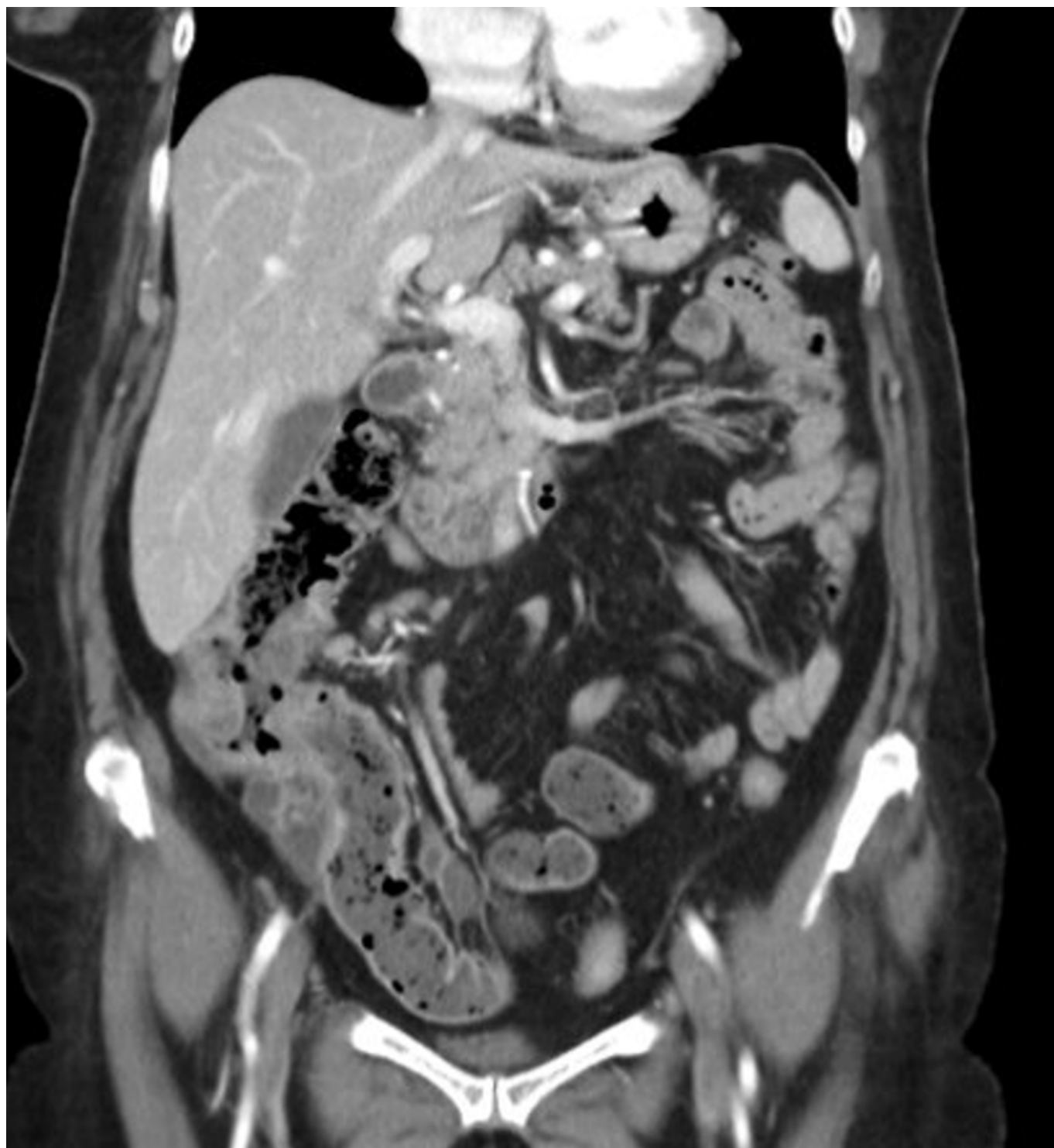
La paciente continúa seguimiento y tratamiento con Pembrolizumab hasta la fecha.

DISCUSIÓN

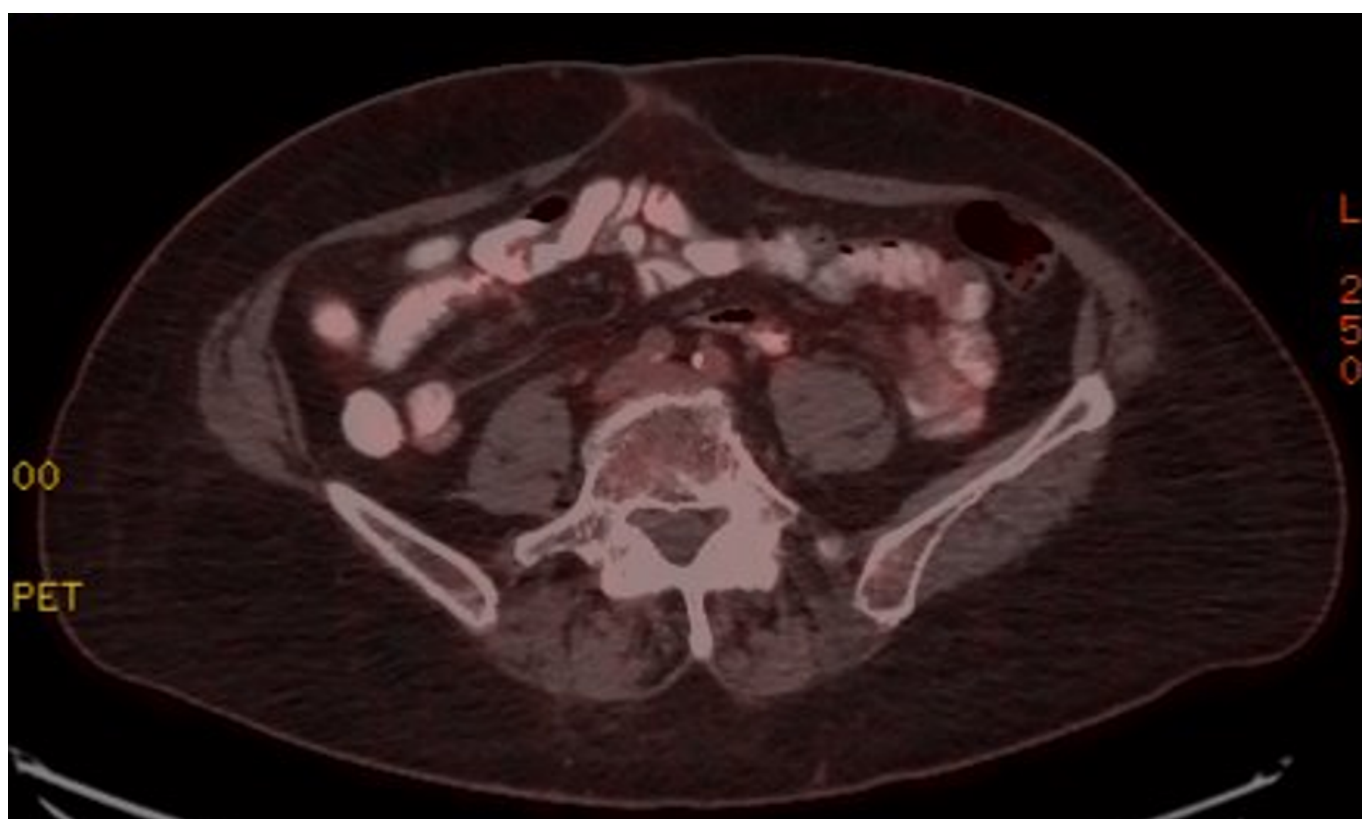
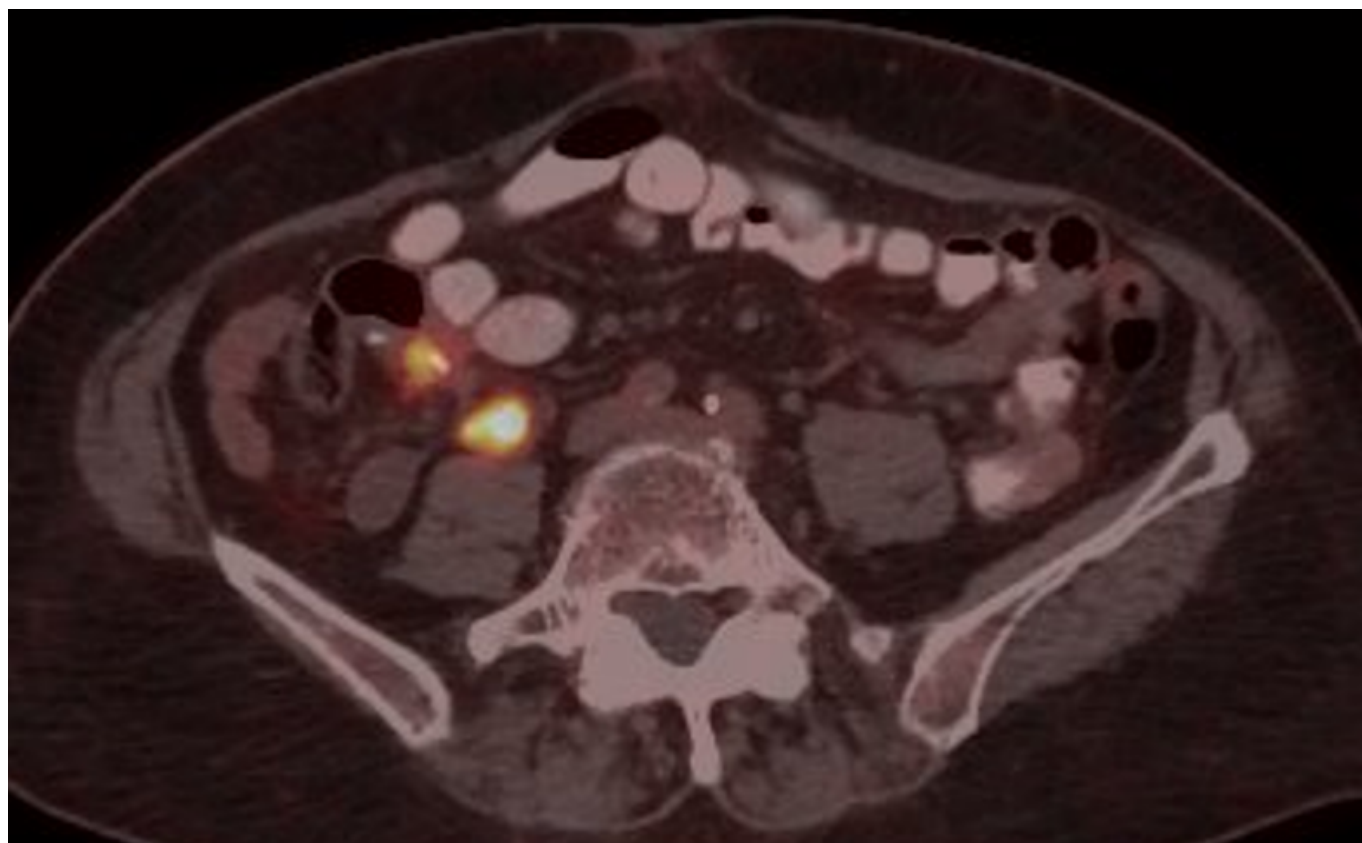
Ante un nuevo diagnóstico de cáncer de colon, lo primero a establecer es el alcance de enfermedad y el estadio de la misma según lo establecido en base a la clasificación TNM 1. Pero a medida que ha aumentado el aprendizaje sobre las características de esta patología, es cada vez más evidente que esta información está incompleta a la hora de establecer grupos pronósticos y tomar decisiones terapéuticas dada la importante variabilidad existentes en pacientes con enfermedad avanzada. Actualmente hablamos de Medicina de Precisión e individualizada en base a características del paciente, histopatológicas (grado, afectación linfovascular y perineural), relacionadas con el tumor primario (localización) o las metástasis (localización, resecabilidad y relacionadas con el perfil molecular (déficit de proteínas reparadoras, estado mutación al de RAS, BRAF HER2)1.

La pérdida de expresión de proteínas reparadoras conlleva una incapacidad de reparación de errores del ADN y presenta un importante potencial inmunogénico por lo que en los últimos años se han desarrollado estudios que han demostrado respuesta a tratamientos de inmunoterapia. 2

En el estudio Keynote 177, se incluyeron pacientes con adenocarcinoma de Colón estadio IV a recibir tratamiento de primera línea con Pembrolizumab frente a quimioterapia elegida por el investigador. Los objetivos primarios del estudio fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) y la supervivencia global (SG). La SLP fue de 16 meses frente a 8 meses (HR 0.6; IC 95% 0.45-0.8 $p=0.0002$) a favor del grupo tratado con Pembrolizumab. En relación con la SG, la mediana no ha sido alcanzada en los pacientes tratados con inmunoterapia mientras que en el grupo control fue de 36,7 meses (0.74; IC 95% 0.53-1.03, $p=0.036$). En relación a la tasa de respuesta, establecida como objetivo secundario, el 43.8% pacientes que recibieron Pembrolizumab presentaron algún tipo de respuesta (siendo un 11% respuestas completas) y con respuestas mantenidas en el tiempo sin alcanzar la mediana de duración de respuesta 54 meses^{3,4}.







Referencias

- ¹ Jessup J, Benson A, Chen V: Colon and Rectum. In: Amin MB, Edge SB, Greene FL, et al., eds.: AJCC Cancer Staging Manual. 8th ed. Springer; 2017
- ² Le DT, Durham JN, Smith KN, Wang H, Bartlett BR, Aulakh LK, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science. 2017; 357: 409-413
- ³ Andre T, Amonkar M, Norquist JM, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, et al. Health-related quality of life in patients with microsatellite instability-high or mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer treated with first-line pembrolizumab versus chemotherapy (KEYNOTE-177): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2021; 22: 665-677

⁴ Diaz LA Jr, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2022 May;23(5):659-670. doi: 10.1016/S1470-2045(22)00197-8. Epub 2022 Apr 12. PMID: 35427471; PMCID: PMC9533375

Heterogeneidad molecular y su impacto terapéutico en un paciente con cáncer colorrectal multicéntrico: A propósito de un caso.

Parajó Vázquez, Iria (1)

(1) Hospital Universitario A Coruña

Identificador: 8783

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Estamos ante un varón de 59 años, antecede personal de interés enfermedad de Parkinson. Sin antecedentes familiares oncológicos.

Consulta en abril de 2019 por síndrome general e insomnio, que relaciona con el cambio de su medicación neurológica. En analítica se objetiva anemia (Hb 5.6 mg/dL). En colonoscopia se evidencian 3 tumores sincrónicos en colon ascendente, colon transverso y sigma. Se realiza un TC toracoabdominopélvico que descarta la presencia de metástasis a distancia.

El 14/11/2019 se procede de forma programada a colectomía total y anastomosis ileorrectal. La anatomía patológica muestra 3 tumores sincrónicos: un adenocarcinoma pobremente diferenciado de colon derecho pT4b N2a (pérdida de expresión de MLH1-PMS2, BRAF nativo y MLH1 metilado); un adenocarcinoma mucinoso moderadamente diferenciado de colon transverso pT2pN0 (pérdida de expresión MLH1-PMS2, BRAF nativo y MLH1 metilado); y un adenocarcinoma moderadamente diferenciado sigma pT3pN0, MMR-P.

Inicia tratamiento adyuvante con CAPOX, recibiendo un único ciclo. En TC toracoabdominopélvico de re-estadificación: aparición de 3 metástasis hepáticas, adenopatías paratraqueales y múltiples metástasis pulmonares, confirmadas en PET-TC. Con el objetivo de concretar el perfil molecular de la enfermedad metastásica, se procede a biopsia hepática ecoguiada, siendo compatible con un adenocarcinoma de origen colorrectal, con pérdida de MLH1-PMS2, MLH1 metilado, RAS/BRAF nativo.

Por tanto, estamos ante una progresión hepática, ganglionar y pulmonar con pérdida de MLH1 y PMS2, RAS/BRAF wild type, en probable relación ca. Colon derecho.

Inicia tratamiento de primera línea con CAPOX y Bevacizumab, recibiendo un total de 3 ciclos, con importante toxicidad asociada (diarrea grado 2, astenia grado 2) y evaluado como progresión hepática, ganglionar y pulmonar.

En julio 2020, inicia tratamiento de segunda línea con Pembrolizumab 200 mg c/21 d, con excelente tolerancia, presentando únicamente hipotiroidismo que requirió terapia sustitutiva. Presentó una respuesta radiológica completa de la enfermedad metastásica conocida.

Sin embargo, desde noviembre de 2021 se observa un crecimiento lento y progresivo de un único nódulo pulmonar en lóbulo inferior derecho, confirmado en TC torácico agosto 2022. Tras valoración en comité multidisciplinar, se decide resección del nódulo pulmonar, siendo la anatomía patológica compatible con adenocarcinoma de origen colorrectal, MMR-d, RAS/BRAF wild type.

Tras cumplimiento de 2 años de tratamiento con pembrolizumab, en respuesta radiológica completa y R0 de la lesión pulmonar; tratándose de un paciente refractario a quimioterapia basada en oxaliplatino; se desestima tratamiento adyuvante y se decide seguimiento estrecho, permaneciendo libre de enfermedad en TC de noviembre de 2022.

DISCUSIÓN:

Casos como el presentado (tres CCR sincrónicos), destacan por su baja frecuencia (incidencia menor del 2%). (1). Este hecho llevaría a plantearse un origen común de los mismos. En este sujeto en concreto, documentada la pérdida de expresión de MLH-1 y PMS-2, el síndrome de Lynch.

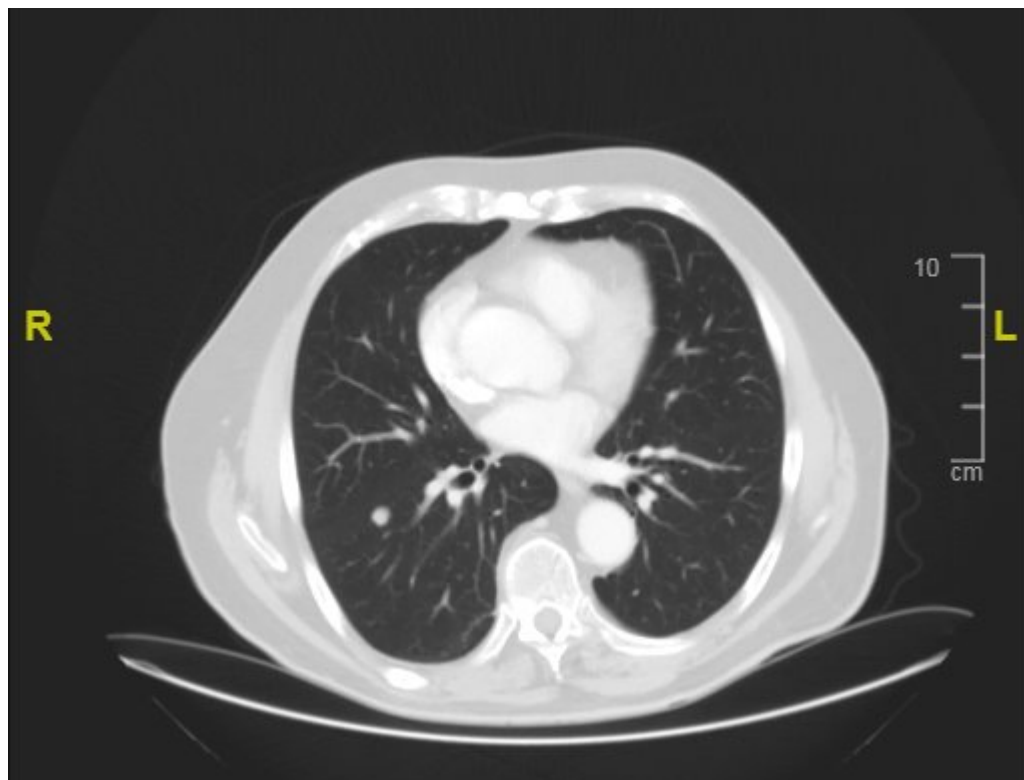
Sin embargo, la predisposición genética constituye la causa de únicamente un 10% de los CCRs (2) . En concordancia, tras la ampliación de estudios en nuestro protagonista, se constata la metilación del promotor de MLH-1, y por lo tanto se descarta un origen germinal de la pérdida de expresión de este gen.

Paralelamente, un gran volumen de estudios hace hincapié en la heterogeneidad molecular entre los tumores que habitualmente componen este fenómeno .

El estatus de dMMR/MSI tiene un conocido valor predictivo en cuanto a respuesta al tratamiento: estudios como KEYOTE-177 (4), que demuestran que en este subgrupo, la inmunoterapia ofrece mejores resultados quimioterapia convencional, en términos de supervivencia libre de progresión, calidad de vida, tasa de respuesta y duración de la misma.

Por este motivo, el estudio molecular específico y la interpretación analítica de la respuesta obtenida resultan de máxima relevancia para conseguir el manejo terapéutico óptimo.







Referencias

- ¹ Kimura T, Iwagaki H, Fuchimoto S, Hizuta A, Orita K. Synchronous colorectal carcinomas. *Hepatogastroenterology*. 1994;41:409-412.
- ² Lam, A. K. et al. Clinicopathological significance of synchronous carcinoma in colorectal cancer. *Am. J. Surg.* 202, 39-44 (2011).
- ³ Thomas, V., Cotter, M.B., Tosetto, M. et al. Personalised mapping of tumour development in synchronous colorectal cancer patients. *npj Genom. Med.* 5, 27 (2020).
- ⁴ Shiu K-K, Andre T, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. KEYNOTE-177: Phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021.

Enfermedad de Paget extramamaria secundaria a carcinoma gástrico metacrónico: ¿un reto diagnóstico?

Pérez Abad, Jacobo (1); Pérez Fojo, Morgana (1)

(1) Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

Identificador: 8784

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Gástrico

Palabras clave: Enfermedad de Paget extramamaria; secundaria; carcinoma gástrico; diagnóstico diferencial; inmunohistoquímica.

Introducción:

La enfermedad de Paget extramamaria (EMPD) secundaria es infrecuente. Su diagnóstico es un desafío con notable valor pronóstico, cuya importancia recae en identificar la neoplasia subyacente que condiciona la evolución. Se presenta el caso de una paciente con EMPD vulvar y perianal, secundaria a un carcinoma gástrico metacrónico.

Descripción:

Mujer de 84 años, sin antecedentes de interés y *Eastern Cooperative Oncology Group* de 0 que, tras una clínica de prurito, es diagnosticada de EMPD vulvar y perianal [figura 1] con perfil inmunohistoquímico (IHQ) secundario [figura 2]: positivo para citoqueratinas (CK) 7, 19, 20, CDX2 y MUC2; negativo para mamoglobina y proteína-15 *gross cystic disease fluid* (GCDFF-15). La tomografía computarizada tóraco-abdomino-pélvica y mamografía resultaron negativas, decidiéndose tratamiento radioterápico con intención radical, al considerarse irresecable, con desaparición completa de las lesiones.

Al año de seguimiento, se evidencian adenopatías inguinales bilaterales de consistencia pétrea, sin recurrencia de EMPD, sometándose una de ellas a exéresis. La anatomía patológica informó de carcinoma con componente mucinoso y células en anillo de sello y perfil IHQ análogo a la primera muestra [figura 3], sugiriendo origen secundario, especialmente gástrico.

La tomografía por emisión de positrones mostró hipermetabolismo en adenopatías ilíacas de predominio izquierdo, rectosigma y antro gástrico [figura 4]. Sin embargo, las endoscopias digestivas baja y alta únicamente objetivaron una ulceración a nivel de antro pilórico, sin características histológicas de malignidad. Ante estos hallazgos y con elevación de marcadores tumorales típicos de carcinoma gástrico, se inicia tratamiento con capecitabina y oxaliplatino (CAPOX) a dosis reducidas, por edad.

En ausencia de confirmación histológica de localización del primario, se solicita un test epigenético (EPICUP) clasificador de tumores a través de perfiles de metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN), obteniendo una predicción para carcinoma de estómago (intestinal y difuso) con un valor predictivo positivo del 97,5%.

La paciente no presentó respuesta a las dos líneas de tratamiento aplicadas (CAPOX y Palcitaxel), experimentando sendas progresiones a nivel óseo y falleciendo ingresada en contexto de una sepsis de origen en piel y partes blandas.

Discusión:

La EMPD es una neoplasia infrecuente, con presentación predominante en mujeres de edad avanzada (1).

La enfermedad primaria, con origen en glándulas apocrinas epidérmicas, tiene un pronóstico favorable. El tratamiento quirúrgico se considera *gold standard*, siendo la radioterapia una alternativa menos invasiva. La afectación metastásica, aunque poco común, implica un pronóstico más sombrío, requiriendo tratamiento quimioterápico (1-3).

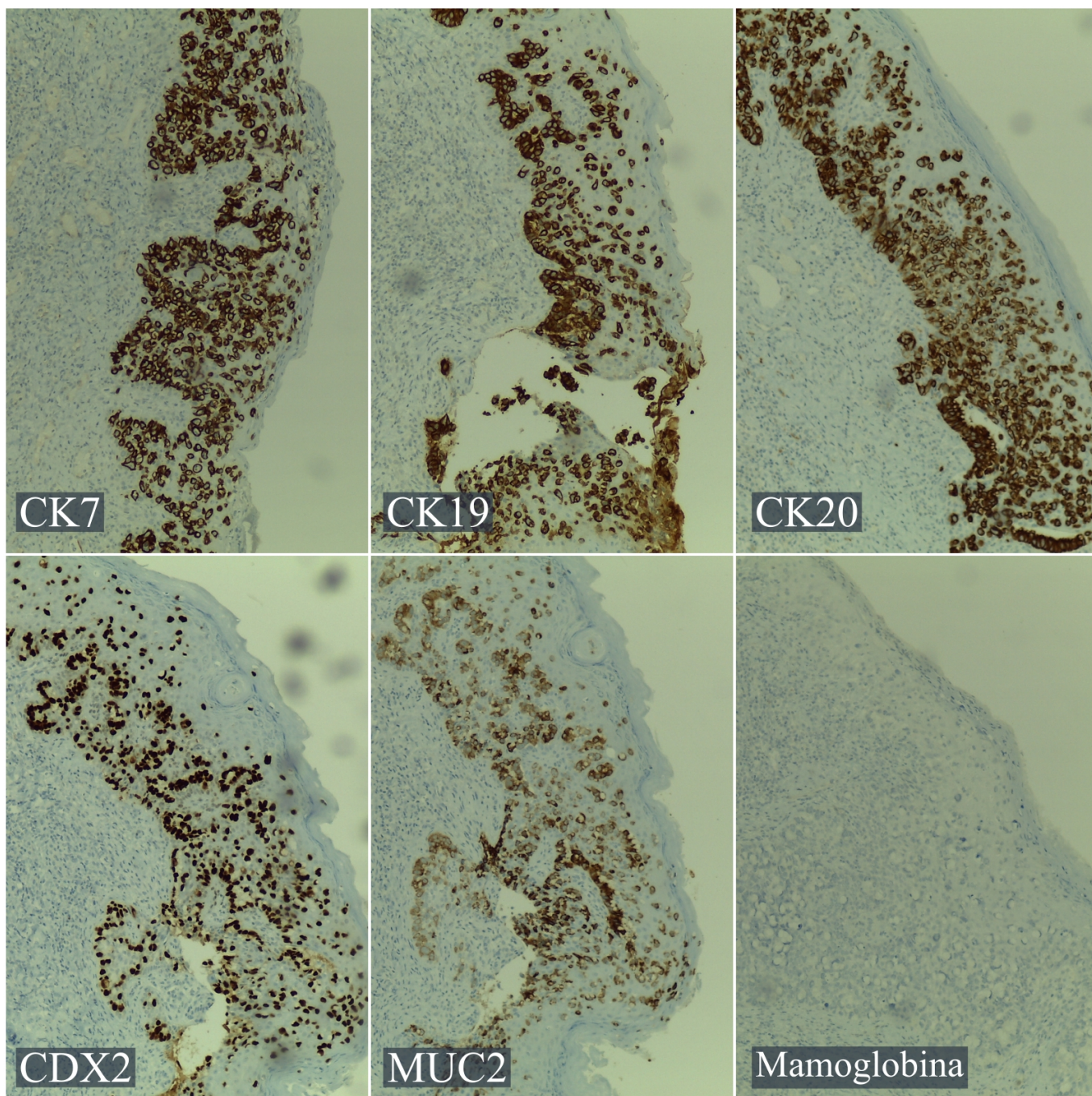
La EMPD secundaria se basa en el epidermotropismo de células tumorales de un carcinoma subyacente, frecuentemente en órganos adyacentes o, como acontece en el caso que se expone, a distancia. El pronóstico y por tanto el tratamiento, lo marca la neoplasia asociada (1,2,4).

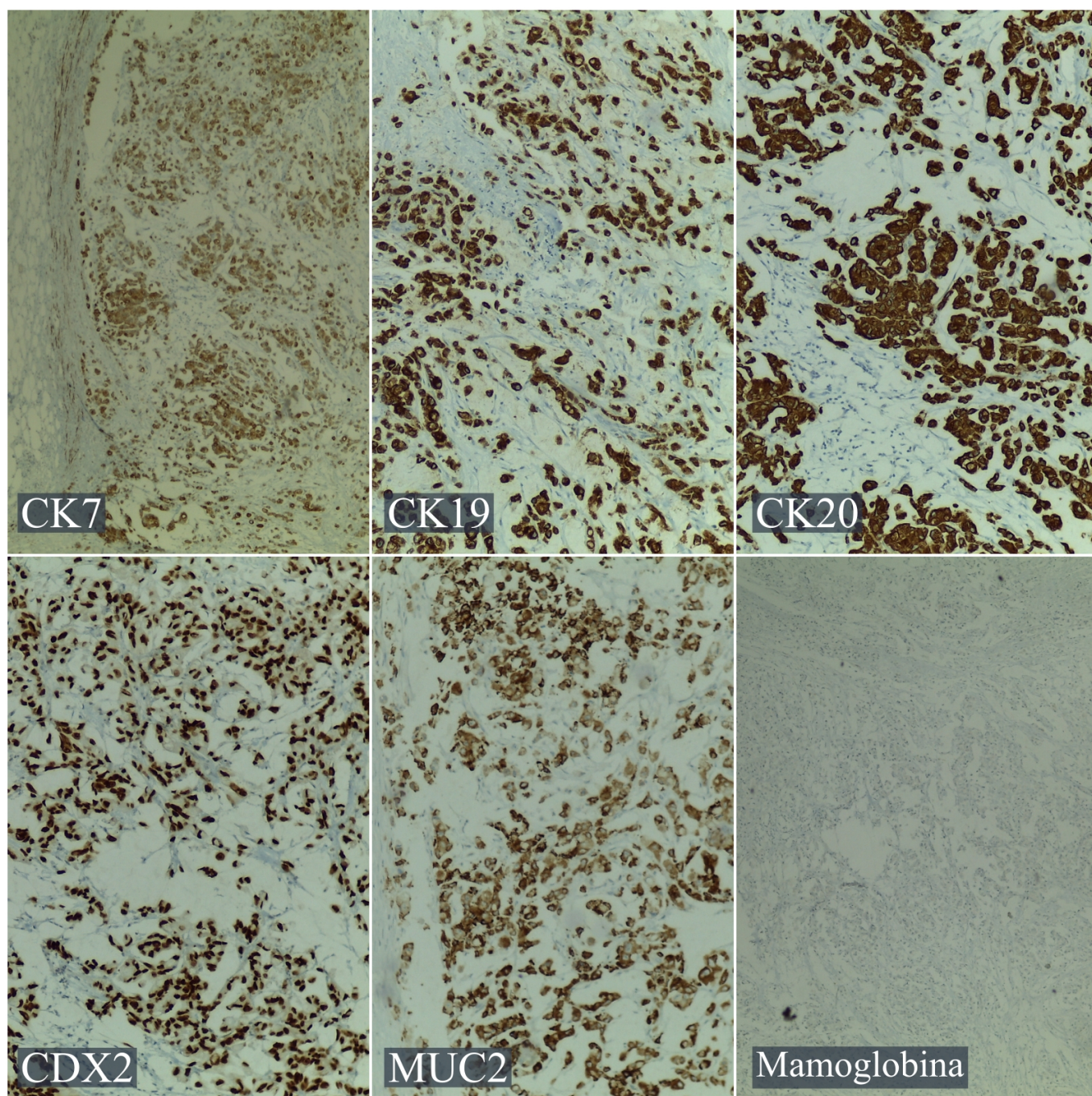
La IHQ juega un papel clave en el diagnóstico diferencial entre ambos subtipos. La negatividad de marcadores típicos de diferenciación mamaria (mamoglobina y GCDP-15), así como la positividad para otros marcadores de estirpe epitelial (CK 7, 19, 20) sustentan el diagnóstico de EMPD. Por otra parte, la expresión de CDX2 con coexpresión de CK7 y CK20 orienta a origen secundario gástrico (1,2,5,6).

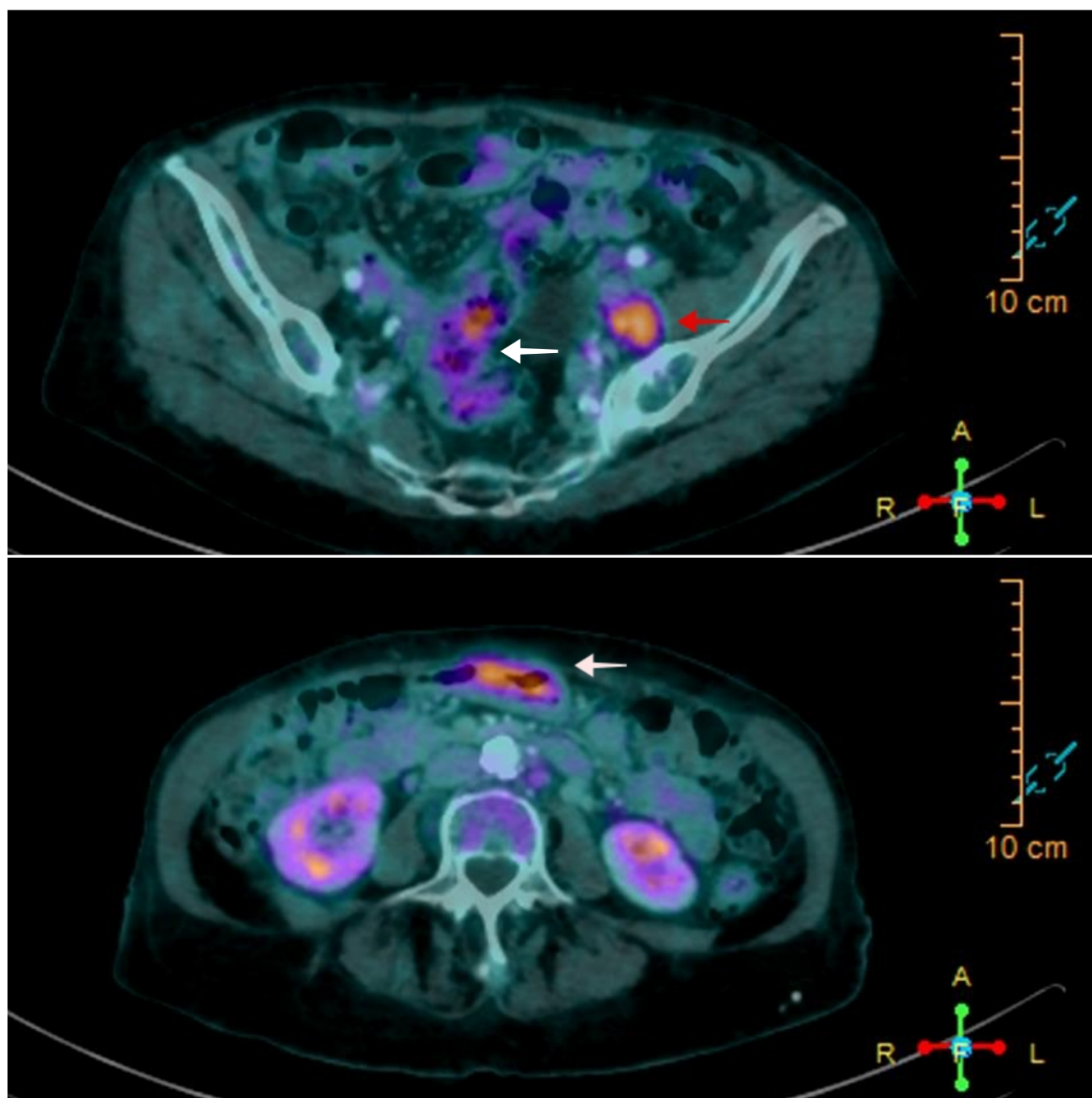
El estudio de metilación del ADN es una herramienta diagnóstica útil en casos con dificultad para localización de tumores primarios de origen desconocido, basado en la evidencia de un estudio multicéntrico (7,8). Nos permite orientar nuestro caso como un debut de un carcinoma gástrico a través de una EMPD, con posterior extensión linfática y ósea, sin respuesta a los diferentes esquemas terapéuticos administrados.

No todos los tumores se presentan de forma clásica. Resulta crucial la identificación precoz de entidades como la EMPD que obligan a un despistaje exhaustivo de enfermedad neoplásica subyacente, para evitar retrasos en el tratamiento y mejorar la supervivencia de nuestros pacientes.









Referencias

- ¹ Ito T, Kaku-Ito Y, Furue M. The diagnosis and management of extramammary Paget's disease. *Expert Rev Anticancer Ther*. 2018 Jun 3;18(6):543-53.
- ² Ishizuki S, Nakamura Y. Extramammary Paget's Disease: Diagnosis, Pathogenesis, and Treatment with Focus on Recent Developments. *Current Oncology*. 2021 Aug 1;28(4):2969.
- ³ Ohara K, Fujisawa Y, Yoshino K, Kiyohara Y, Kadono T, Murata Y, et al. A proposal for a TNM staging system for extramammary Paget disease: Retrospective analysis of 301 patients with invasive primary tumors. *J Dermatol Sci*. 2016 Sep 1;83(3):234-9.
- ⁴ Jeong BK, Kim KR. Invasive Extramammary Paget Disease of the Vulva With Signet Ring Cell Morphology in a Patient With Signet Ring Cell Carcinoma of the Stomach: Report of a Case. *Int J Gynecol Pathol*. 2018;37(2):147-51.
- ⁵ Dum D, Menz A, Völkel C, de Wispelaere N, Hinsch A, Gorbokov N, et al. Cytokeratin 7 and cytokeratin 20 expression in cancer: A tissue microarray study on 15,424 cancers. *Exp Mol Pathol*. 2022 Jun 1;126:104762.
- ⁶ Park SY, Kim HS, Hong EK, Kim WH. Expression of cytokeratins 7 and 20 in primary carcinomas of the stomach and colorectum and their value in the differential diagnosis of metastatic carcinomas to the ovary. *Hum Pathol*. 2002 Nov 1;33(11):1078-85.
- ⁷ Moran S, Vizoso M, Martínez-Cardús A, Gomez A, Matías-Guiu X, Chiavenna SM, et al. Validation of DNA methylation profiling in formalin-fixed paraffin-embedded samples using the Infinium HumanMethylation450 Microarray. *Epigenetics*. 2014 Apr 14;9(6):829-33.
- ⁸ Moran S, Martínez-Cardús A, Sayols S, Musulén E, Balañá C, Estival-Gonzalez A, et al. Epigenetic profiling to classify cancer of unknown primary: a multicentre, retrospective analysis. *Lancet Oncol*. 2016 Oct 1;17(10):1386-95.

Metástasis hepáticas irresecables en cáncer colorrectal metastásico (CCRm), ¿Qué podemos hacer más allá del tratamiento sistémico?

Guerra Gómez, Macarena (1); Gómez Nieto, Inés (1); Alcaraz Garnes, Miguel (1); Aranda Bellido, Fuensanta (1); Serrano Moreno, Elena (1)

(1) Hospital de Mérida

Identificador: 8785

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

INTRODUCCIÓN

Salvo para un pequeño porcentaje de pacientes con características moleculares muy concretas, en los últimos años hemos vivido escasos avances en el tratamiento sistémico del CCRm.¹

Este hecho se traduce en incrementos de supervivencia por debajo de lo deseable sobre todo en el subgrupo de enfermedad irresecable. En este contexto, ¿qué podemos hacer para mejorar el pronóstico de nuestros pacientes?

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de CCRm irresecable por enfermedad hepática múltiple, KRAS nativo a la que, tras respuesta parcial (RP) a un esquema de quimioterapia paliativa inicial, se le realiza tratamiento local de las lesiones hepáticas y posterior cirugía del tumor primario consiguiéndose una supervivencia libre de progresión (SLP) de 2 años y 6 meses.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

1. HISTORIA CLÍNICA

Mujer 45 años. Dolor abdominal tipo cólico y estreñimiento de una semana de evolución.

2. EXPLORACIÓN FÍSICA

ECOG 0. Abdomen depresible. Sin dolor a la palpación ni signos de irritación peritoneal. RHA disminuidos.

3. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Analítica (agosto/2019): CEA 91.74 ng/ml
- Colonoscopia (agosto/2019): neoformación estenosante vegetante y ulcerada a 75 cm de margen anal.
- TAC (agosto/2019): metástasis hepáticas múltiples. (*Imagen 1*)
- Anatomía Patológica: adenocarcinoma G2.

4. DIAGNÓSTICO

Adenocarcinoma de colon izquierdo G2 estadio IV irresecable (hepáticas múltiples). KRAS, NRAS y BRAF nativos. EMS.

5. TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

En septiembre/2019 inicia tratamiento con FOLFOX y Panitumumab. Recibe 12 ciclos con RP, beneficio clínico y sin toxicidad. Dada la buena respuesta, se plantea embolización sobre metástasis hepáticas (mayo/2020) y cirugía del tumor primario (julio/2020), obteniéndose respuesta radiológica hepática completa y situación clínica estable.

Tras esto, continúa tratamiento de mantenimiento con Capecitabina y Panitumumab.

Actualmente, la paciente continúa mismo esquema de tratamiento manteniendo ECOG 0 y SLP de 2 años y 6 meses. (Imagen 2)

DISCUSIÓN

Actualmente existen diferentes opciones de tratamientos locorregionales dirigidos al hígado que suelen emplearse en pacientes no aptos para una resección potencialmente curativa debido a la ubicación del tumor, deterioro del estado general o un remanente hepático futuro insuficiente.^{2,3}

Entre las posibles opciones terapéuticas encontramos la ablación tumoral (coagulación por radiofrecuencia o microondas, ablación láser intersticial), radioterapia (fraccionada convencional haz externo y SBRT), radioembolización con microesferas de resina o vidrio marcadas con itrio y quimioterapia regional a través de la arteria hepática.^{3,4}

A pesar de la variedad de técnicas descritas y de la eficacia demostrada, la realidad a día de hoy es que su aplicación en pacientes con CCRm irresecable está menos extendida de lo que cabría esperar. Esto puede deberse a una falta de consenso para el uso de una u otra por la ausencia de estudios prospectivos que las comparen. También influiría la dificultad para acceder a ellas en determinadas áreas de salud, lo cual se traduce en que no todos los profesionales las tengan en cuenta como una opción terapéutica más.^{2,4}

En nuestro caso, la buena respuesta al tratamiento ablativo local permitió la cirugía del tumor primario, actos que han modificado la historia natural de la enfermedad.⁵

Si bien es cierto que nuestra paciente cuenta con datos de buen pronóstico (ECOG 0, lateralidad izquierda, KRAS nativo), también lo es que, con 2 años y 6 meses, supera la media de SLP esperada.¹

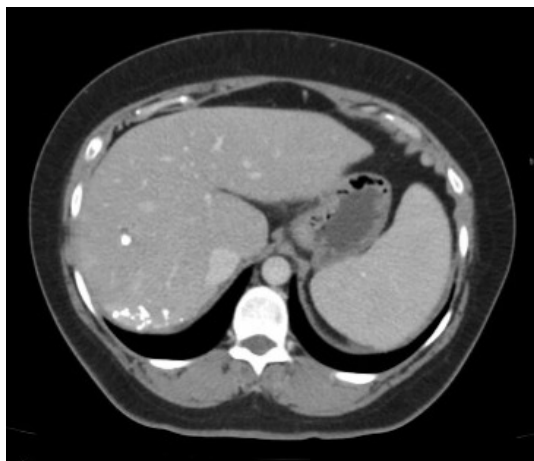
Harían falta estudios prospectivos bien diseñados para poder establecer el perfil de pacientes que más se beneficiarían de estas estrategias, pero quizá sea en este subgrupo de mejor pronóstico en el que no debemos perder de vista las técnicas ablativas como parte del arsenal terapéutico en el manejo del CCRm irresecable.

IMAGENES

Imagen 1: TAC al diagnóstico (agosto 2019)



Imagen 2: TAC de control (septiembre 2022)



Referencias

- ¹ Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Chan E, Lordick F, Ducreux M, et al. Analysis of KRAS / NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. 2015;5469-79.
- ² Ruers T, Coevorden F Van, Punt CJA, Pierie JEN, Borel-rinkes I, Ledermann JA, et al. Local Treatment of Unresectable Colorectal Liver Metastases : Results of a Randomized Phase II Trial. 2017;109(January 2018):1-10.
- ³ Dorfman G, Aronson N, Belinson S, Izzo F, Wong SL, Mangu PB, et al. American Society of Clinical Oncology 2009 Clinical Evidence Review on Radiofrequency Ablation of Hepatic Metast ... Related papers American Society of Clinical Oncology 2009 Clinical Metastases From Colorectal Cancer. 2009;
- ⁴ Pathak S, Jones R, Tang JMF, Parmar C, Fenwick S, Malik H, et al. Ablative therapies for colorectal liver metastases : a systematic review. 2011;
- ⁵ Puijk RS, Ruars AH, Vroomen LGPH, Tilborg AAJM Van, Scheffer HJ, Nielsen K, et al. Colorectal liver metastases : surgery versus thermal ablation (COLLISION) - a phase III single-blind prospective randomized controlled trial. 2018;1-13.

Manejo del cáncer colorrectal metastásico en el paciente anciano

Martí Pi, María (1); Moratiel Pellitero, Alba (1); Zurera Berjaga, María (1); Álvarez Alejandro, María (1); Yubero Esteban, Alfonso (1)

(1) Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza

Identificador: 8786

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Colorrectal, progresión, paciente anciano

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es uno de los tipos más frecuentes y se estima que el 70% de los casos se observa en personas con una edad superior a 65 años y entorno al 40%, mayor de 75 años. ⁽¹⁾ Este grupo de pacientes presenta una complejidad derivada de comorbilidades, polimedicación y/o fragilidad que influyen en las decisiones terapéuticas, pudiendo llevar al infratratamiento y, por consiguiente, una menor supervivencia. Este caso clínico refleja cómo adecuar el tratamiento oncológico en un paciente anciano con cáncer colorrectal metastásico.

CASO CLÍNICO

Varón 82 años, sin alergias medicamentosas conocidas ni antecedentes médicos de interés.

Fue diagnosticado de un adenocarcinoma de sigma RAS/BRAF wild type estadio IIIB en abril del 2017. Se intervino quirúrgicamente y recibió quimioterapia adyuvante con capecitabina durante 6 meses con excelente tolerancia. A continuación, siguió controles periódicos, sin evidencia de enfermedad.

A finales del 2019, se evidenció una lesión hepática mal delimitada de 20 mm en el segmento VII de nueva aparición. Fue resecada y se administró tratamiento complementario con capecitabina durante 6 meses. En julio del 2020, presentó una nueva recaída hepática bilateral con varias lesiones focales en los segmentos IV-VIII, VI y III, visualizadas en tomografía computarizada (TAC) toraco-abdominopélvica (Figura 1). Ante la situación epidemiológica de pandemia por virus SARS-CoV2 y la edad del paciente, se inició tratamiento de primera línea con capecitabina en monoterapia a dosis ajustadas hasta la progresión de la enfermedad en septiembre del 2020. Dado que el paciente mantenía un excelente estado general, se le ofreció una nueva línea de tratamiento con el esquema FOLFOX6m – Cetuximab que rechazó por las restricciones sanitarias vigentes, ya que en ese momento, en la residencia donde vivía, le obligaban a guardar cuarentena cada vez que salía de la misma.

A principios del 2021, se objetivó nueva progresión (CEA -antígeno carcinoembrionario- 11112 µg/L) (Figura 2). En ese momento, el paciente aceptó iniciar tratamiento con FOLFOX6m – Cetuximab a dosis reducidas, consiguiendo una respuesta parcial mayor hepática y disminución significativa del CEA (57 µg/L), por lo que continuó con mantenimiento. Como toxicidad, presentó rash acneiforme G3 asociado al cetuximab que requirió su suspensión temporal y posterior reducción de dosis.

En diciembre del 2021, se objetivó progresión hepática y ganglionar (CEA 1228 µg/L), por lo que se retrató con el mismo esquema, debido a la buena respuesta obtenida con anterioridad y la ausencia de neuropatía periférica. Únicamente, se produjeron dos retrasos en los ciclos de quimioterapia por toxicidad hematológica, trombopenia G2, sin necesidad de reducción de dosis.

En julio del 2022, inició nueva línea con el esquema FOLFIRI – Bevacizumab a dosis ajustadas ante nueva progresión tumoral. Precisó una reducción de dosis adicional de irinotecan por vómitos G3. Actualmente, se encuentra en tratamiento de mantenimiento con enfermedad estable y buena tolerancia.

Durante todo el proceso, ha mantenido un excelente estado general con una función hepática preservada.

DISCUSIÓN

La población oncológica anciana suele ser infratratada, ya que la probabilidad de recibir un tratamiento adyuvante o paliativo es inferior por el mero hecho de la edad cronológica, situación que impacta negativamente en su supervivencia.⁽²⁾

Actualmente, se disponen de diversos estudios que avalan tanto el uso de quimioterapia adyuvante como en enfermedad metastásica en el paciente anciano, proporcionando una eficacia y beneficios similares respecto a otros grupos de menor edad.^(2,3,4)

La edad no debería ser un factor determinante en las opciones terapéuticas de un paciente con cáncer. Es imprescindible realizar una evaluación integral, valorando el estado funcional y nutricional, la capacidad cognitiva, comorbilidades y la polimedicación, para una toma de decisiones individualizada y adecuada.



Figura 1. Revaluación radiológica mediante TAC toraco-abdominopélvica (julio/2020) con evidencia de nuevas lesiones focales en segmentos IV-VIII, VI y III de ambos lóbulos hepáticos.

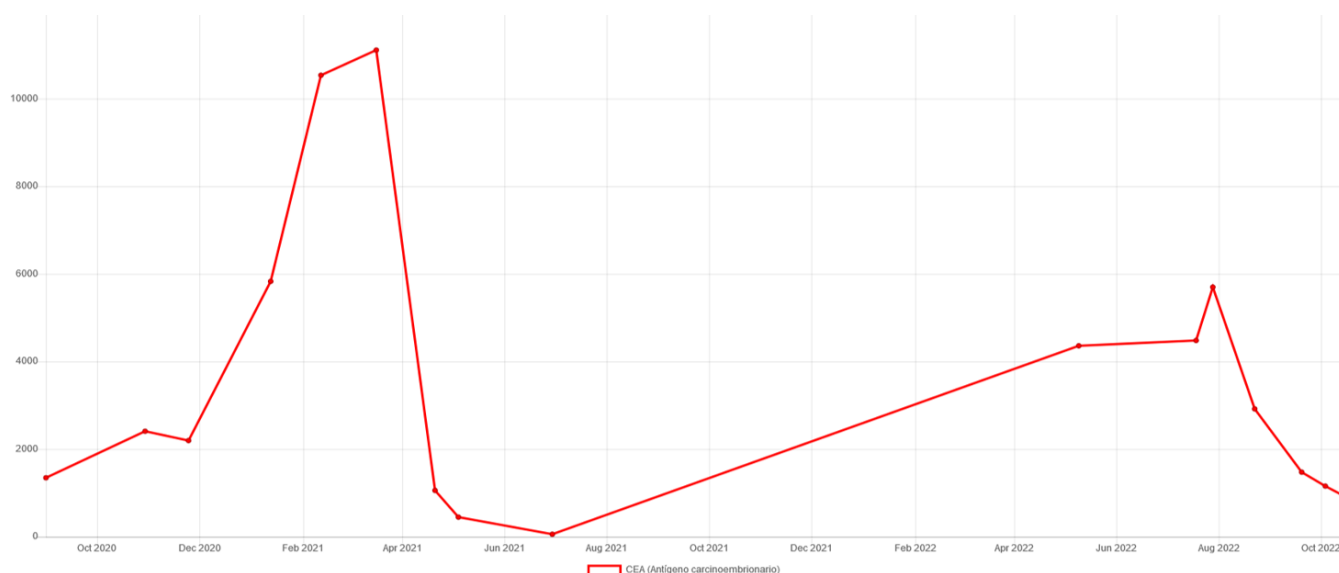


Figura 2. Evolución del marcador tumoral (CEA) en el transcurso de los diferentes tratamientos para el cáncer colorrectal metastásico.

Referencias

- ¹ Cancer statistics review, 1975-2011 - previous version - SEER cancer statistics review. Disponible en: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2011/
- ² Kim JH. Chemotherapy for colorectal cancer in the elderly. World J Gastroenterol. 2015;21(17):5158-66. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v21.i17.5158>
- ³ Folprecht G, Cunningham D, Ross P, Glimelius B, Di Costanzo F, Wils J, et al. Efficacy of 5-fluorouracil-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer: a pooled analysis of clinical trials. Ann Oncol. 2004;15(9):1330-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdh344>

⁴ Sáez-López P, Filipovich Vegas E, Martínez Peromingo J, Jiménez Mola S. Cáncer colorrectal en el anciano. Tratamiento quirúrgico, quimioterápico y aportación desde la geriatría. Rev Esp Geriatr Gerontol. 2017;52(5):261-70. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2016.10.002>

CARCINOMA COLORRECTAL METASTÁSICO: CUANDO LA MUTACIÓN BRAF NO GUÍA EL CAMINO.

Rodriguez Hernaez, Paula (1); Afonso Gómez, Ruth (2); Soriano Tabares de Nava, María Luisa (2); Hernández Pérez, Carolina (2)

(1) Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria., (2) HUNSC

Identificador: 8794

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: BRAF, dMMR, cancer colorrectal metastásico, inmunoterapia, terapia dirigida

INTRODUCCIÓN.

El cáncer colorrectal (CCR) constituye el tercer cáncer más prevalente en varones y el segundo en mujeres a nivel mundial. La mayor parte de pacientes con CCR metastásico (mCCR) presentan al diagnóstico enfermedad irresecable. El tratamiento con dobles de quimioterapia más biológico permite mejorar la resecabilidad de estos pacientes, si bien, en algunos subgrupos como tumores BRAF mutado, la respuesta es mucho más modesta.

DESCRIPCIÓN.

Mujer de 68 años, fumadora como antecedente de interés. Consulta en julio 2019 por dolor abdominal de una semana de evolución. Bajo diagnóstico de abdomen agudo, se realiza TC urgente que objetiva neoplasia de colon derecho con oclusión intestinal baja. Ante estos hallazgos se realiza hemicolectomía derecha urgente.

Una vez completado estudio molecular y de extensión, es diagnosticada de **adenocarcinoma de colon derecho G3, pT3pN2M1, BRAF mutado V600E, MMRd (MLH1, PMS2), estadio IV por afectación hepática sincrónica**. El caso es presentado en comité multidisciplinar y en septiembre 2019 inicia esquema **FOLFOX + Bevacizumab** como terapia de conversión.

Dos meses después, presenta progresión hepática e inicia segunda línea con **Pembrolizumab**, consiguiendo tras el cuarto ciclo reducción de las lesiones hepáticas. En este momento, acude a consulta con diarrea y deterioro general, ingresando con diagnóstico de hepatitis inmunomediada grado 3 que obliga a demorar el tratamiento dos meses.

En agosto 2020, tras once ciclos, mantiene **respuesta parcial** y es presentada de nuevo en comité, proponiéndose **rescate quirúrgico** que se realiza en enero 2021. El informe de anatomía patológica describe **respuesta patológica completa**.

Días después, comienza con clínica compatible con neumopatía intersticial, que se confirma con TC. Dada la situación de respuesta completa y toxicidad grado 3 se **suspende pembrolizumab**, permaneciendo **quinque meses sin progresión** de la enfermedad.

En marzo 2022, manteniendo ECOG PS 0, presenta **progresión a expensas de metástasis pulmonares y parieto-occipital izquierda**. Dado el beneficio que había presentado previamente se decide **retratamiento con pembrolizumab**, consiguiendo respuesta favorable. Actualmente, tras ocho ciclos presenta **respuesta parcial** sin toxicidad clínica ni hematológica reseñable.

DISCUSIÓN.

Años atrás, el tratamiento sistémico en mCCR se basaba en esquemas de quimioterapia que incluían 5-FU en infusión continua, oxaliplatino e irinotecán. Desde el año 2004, varios ensayos demostraron el beneficio de incorporar anti-angiogénicos como el bevacizumab. Posteriormente, los avances en biología molecular permitieron identificar

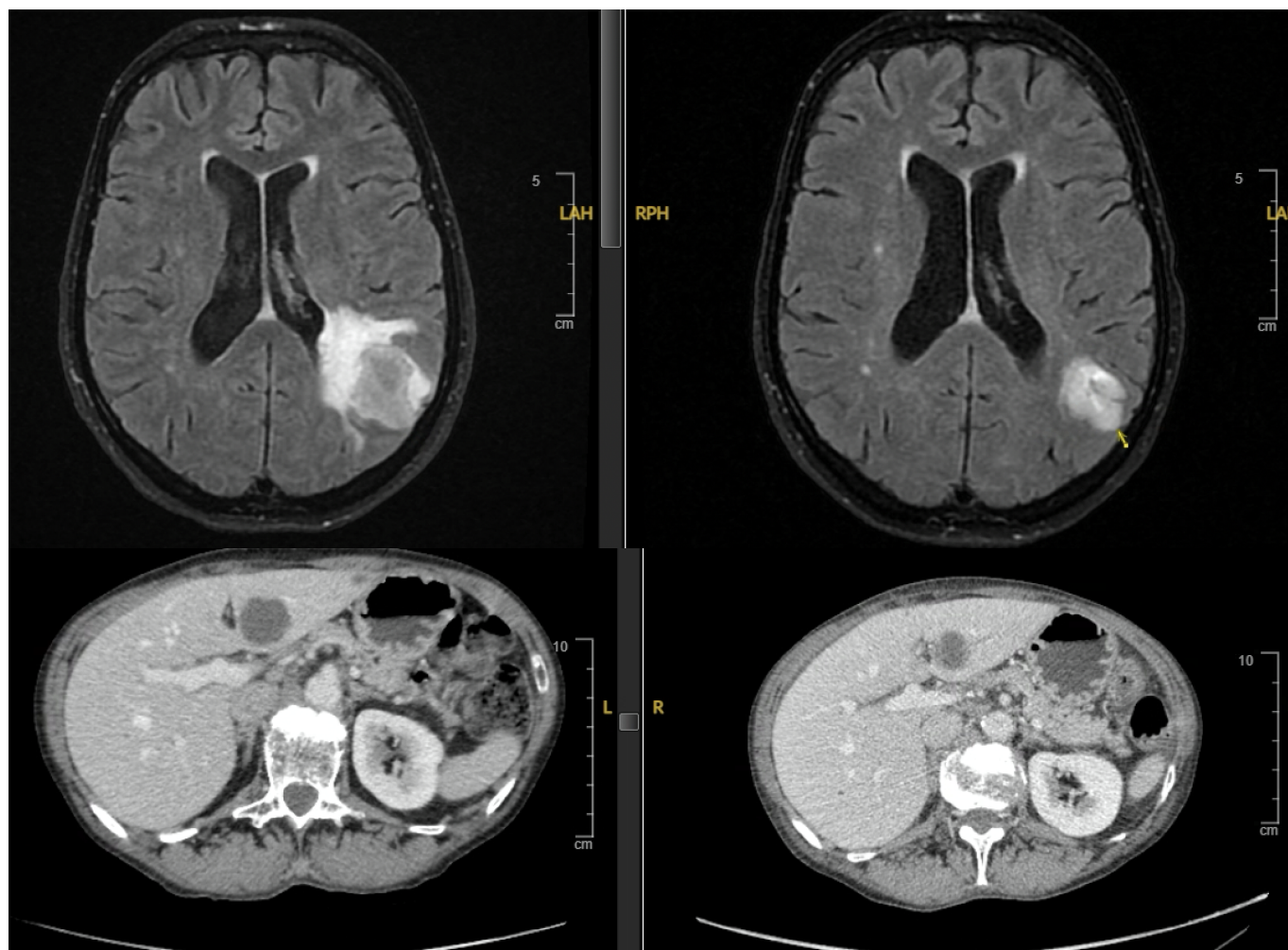
biomarcadores pronósticos (KRAS, NRAS, IMS-H...) y definir subgrupos específicos que podrían beneficiarse de tratamientos dirigidos.

En base a estos estudios y en ausencia de aprobación para el empleo de inmunoterapia en primera línea en mCCR con inestabilidad de microsatélites (MSI-H) fue la mutación V600E BRAF la que guió inicialmente nuestras decisiones terapéuticas. Sin embargo, ante la rápida progresión de la paciente, se planteó el dilema de realizar terapia dirigida anti-BRAF o tratamiento con inmunoterapia.

Por un lado, el **ensayo BEACON** había demostrado que la combinación Encorafenib y Cetuximab aumentaba significativamente la supervivencia global (SG) frente al brazo control (irinotecán/FOLFIRI asociado a Cetuximab) en mCCR BRAF V600E mutado en segunda línea. No obstante, no especificaba la evolución del subgrupo MSI-H. Por otro lado, el **ensayo Keynote 164** había evidenciado la eficacia de pembrolizumab en segunda línea en pacientes con mCCR MSI-H, incluyendo un subgrupo BRAF mutado que alcanzó respuestas objetivas del 55%.

Basándonos en estos datos, y ante el deseo de nuestra paciente de emplear terapias con pocos efectos secundarios, iniciamos pembrolizumab.

Como conclusión, destacar que hasta hace poco el pronóstico en mCCR BRAF mutado era muy pobre, con medianas de SG en torno a ocho meses; sin embargo, la aparición de terapias dirigidas e inmunoterapia ha mejorado la evolución de estos pacientes, recalcando la importancia del estudio molecular a la hora de seleccionar el mejor tratamiento en cada caso.



Referencias

¹ Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, † Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up , Annals of Oncology (2022)

- ² Al B. Benson, Alan P. Venook, Mahmoud M. Al-Hawary, Nilofer Azad, Yi-Jen Chen, Dustin Deming, National Comprehensive Cancer Network Guidelines Colon Cancer, 2022
- ³ 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>
- ⁴ Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil B, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Elez E, Al-Batran SE, Boland PM, Crocenzi T, Atreya CE, Cui Y, Dai T, Marinello P, Diaz LA Jr, André T. 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. doi: 10.1200/JCO.2019.02107. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31725351; PMCID: PMC7031958.
- ⁵ Pozzo C, Basso M, Cassano A, et al. Neoadjuvant treatment of unresectable liver disease with irinotecan and 5-fluorouracil plus folinic acid in colorectal cancer patients. Ann Oncol 2004;15:933-939. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15151951>.
- ⁶ Folprecht G, Gruenberger T, Bechstein W, et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). Ann Oncol 2014;25:1018-1025. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24585720>.
- ⁷ Ye LC, Liu TS, Ren L, et al. Randomized controlled trial of cetuximab plus chemotherapy for patients with KRAS wild-type unresectable colorectal liver-limited metastases. J Clin Oncol 2013;31:1931-1938. Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23569301>.
- ⁸ Tang W, Ren L, Liu T, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2020;38:3175-3184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32749938>.
- ⁹ Sun C, España S, Buges C, Layos L, Hierro C, Manzano JL. Treatment of Advanced BRAF-Mutated Colorectal Cancer: Where We Are and Where We Are Going. Clin Colorectal Cancer. 2022 Jun;21(2):71-79. doi: 10.1016/j.clcc.2022.01.009. Epub 2022 Feb 3. PMID: 35277355.
- ¹⁰ Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Topham C, Tabernero J, André T, Sobrero AF, Mini E, Greil R, Di Costanzo F, Collette L, Cisar L, Zhang X, Khayat D, Bokemeyer C, Roth AD, Cunningham D. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3117-25. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6663. Epub 2009 May 18. PMID: 19451425.
- ¹¹ Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle P-JAR, Huijberts S, Schellens JHM, Elez E, Fakih M, Viladot CM, Peeters M, Desai J, Yoshino T, Ciardiello F, Wasan HS, Maharry K, Christy-Bittel J, Gollerkeri A, Van Cutsem E, Tabernero. Updated results of the BEACON CRC safety lead-in: encorafenib (ENCO) + binimetinib (BINI) + cetuximab (CETUX) for BRAFV600Emutant metastatic colorectal cancer (mCRC) J Journal of clinical oncology, 2019

Largo superviviente de hepatocarcinoma tras respuesta mantenida a tratamiento con Nivolumab en tercera línea

Bañón Torres, Dulce (1); Mendez, Elena; Galera Rodriguez, Paloma; Iglesias, Antía (2); Mondejar Solís, Rebeca

(1) Hospital Universitario La Princesa, (2) Solís

Identificador: 8795

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Hepatocarcinoma

Palabras clave: hepatocarcinoma, Nivolumab, supervivencia

En los últimos años han aparecido novedades en prácticamente todos los aspectos del carcinoma hepatocelular (CHC) (diagnóstico, tratamiento local, evaluación pronóstica etc.) pero sin duda ha sido en el manejo de la enfermedad avanzada donde más cambios se han producido¹.

En el CHC, como en muchos otros tumores sólidos, la inmunoterapia ya es un hecho, presentando un impacto positivo en la supervivencia. La combinación de atezolizumab-bevacizumab² se ha asentado como tratamiento estándar en primera línea, demostrando mejoras en SV respecto al Sorafenib, fármaco aprobado hasta entonces.

El beneficio de la inmunoterapia en el CHC va más allá de la primera línea. Pembrolizumab y Nivolumab^{3,4}, también han demostrado eficacia en líneas posteriores. A continuación presentamos un caso clínico sobre el beneficio del Nivolumab en 3ª línea, algo realmente novedoso.

Varón de 50 años. Antecedentes de VIH en tratamiento antirretroviral y hepatopatía crónica por VHC (child-pugh A).

En el screening regular de su hepatopatía (enero 2018) es diagnosticado de un hepatocarcinoma multifocal.

Tras descartar enfermedad a distancia, el 09-04-2018 se le practica una hepatectomía parcial compatible con CHC multifocal con dimensión mayor de la neoformación de 4.5 cm, moderadamente diferenciado; invasión linfovascular; márgenes quirúrgicos afectos.

En julio de 2018 presenta aumento brusco de alfafetoproteína (AFP) a 1385 ng/mL y RM 3Sorafenib 400mg/12horas hasta octubre de 2018 cuando se documenta progresión radiológica (intervalo libre de enfermedad (ILE) de 3 meses). En noviembre de 2018 inicia 2ª línea con Regorafenib (AFP de 967.9ng/mL) presentado excelente tolerancia y escasos efectos adversos (síndrome palmo-plantar grado 1 y trombocitopenia grado 2).

En febrero de 2019 presenta nueva progresión de la enfermedad con aumento de tamaño de la lesión y de las adenopatías mediastínicas y retroperitones por TC, y ascenso de AFP (803.8 ng/mL) (gráfico 1).

ECOG 0. Asintomático desde el punto de vista oncológico.

Body-TC 29-02-2019:

Aumento de tamaño del hepatocarcinoma y de las adenopatías peripancreáticas y paraaórticas izquierdas hasta 1 cm (previamente milimétricas). Aumento de adenopatía subcarinal a 1,5cm (previamente 0,9cm).

Carcinoma hepatocelular estadio C de la BCLC (invasión portal y diseminación ganglionar retroperitoneal). Child-Pugh A.

El 19-03-2019 inicia 3ª línea con Nivolumab 3mg/kg objetivando en TC de junio de 2019 disminución del tamaño de las adenopatías mediastínicas y retroperitoneales. Dicha respuesta se acompaña de una marcada disminución de la AFP a 173.7 ng/mL obteniendo las cifras más bajas a los 18 meses de tratamiento (AFP 12.5 ng/mL). Posteriormente presenta estabilización de la enfermedad hasta agosto de 2022. Tras 40 meses de tratamiento con Nivolumab se objetiva progresión radiológica, con aumento de las adenopatías retroperitoneales, y progresión bioquímica (AFP 86.6 ng/mL).

El 1-09-2022 inicia 4ª línea con Cabozantinib 60 mg/24 horas con buena tolerancia al mismo y respuesta bioquímica (AFP 21.8 ng/mL en octubre de 2022).

Nivolumab es una alternativa eficaz y segura en el tratamiento del CHC tras progresión a una primera línea terapéutica, proporcionando respuestas objetivas duraderas y buena calidad de vida.

A pesar de los resultados negativos del Check-Mate 459⁵ en detrimento del Nivolumab, este ensayo fase III demostró de manera objetiva, aunque no estadísticamente significativa, un mayor porcentaje de largos supervivientes en los pacientes tratados con Nivolumab a los 12 (60% vs 55%), 24 (37% vs 33%) y 33 meses (30% vs 20%), así como una menor tasa de toxicidades grado 3 y 4 (22% vs 49%). Estos datos, sumados a los del estudio CheckMate 040^{4,6}, donde el Nivolumab ofreció una alta tasa de respuestas objetivas (20%) con un perfil de seguridad manejable y apto para pacientes con cirrosis descompensada hacen de éste anti-PD1 una opción más en el tratamientos el CHC avanzado

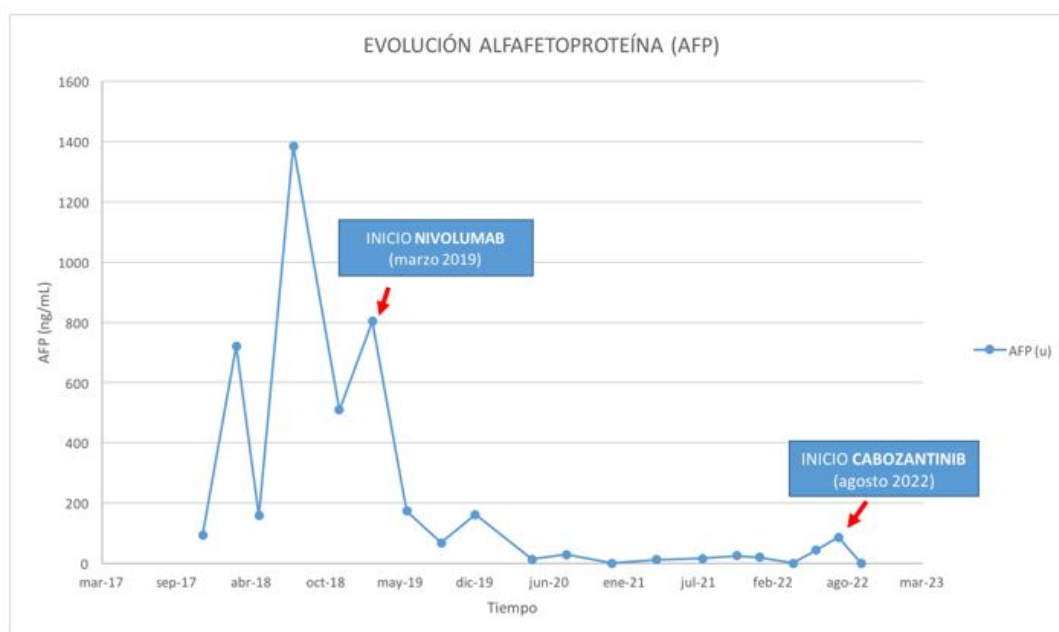


Gráfico 1. Evolución del marcado alfafetoproteína desde el diagnóstico de la enfermedad oncológica.

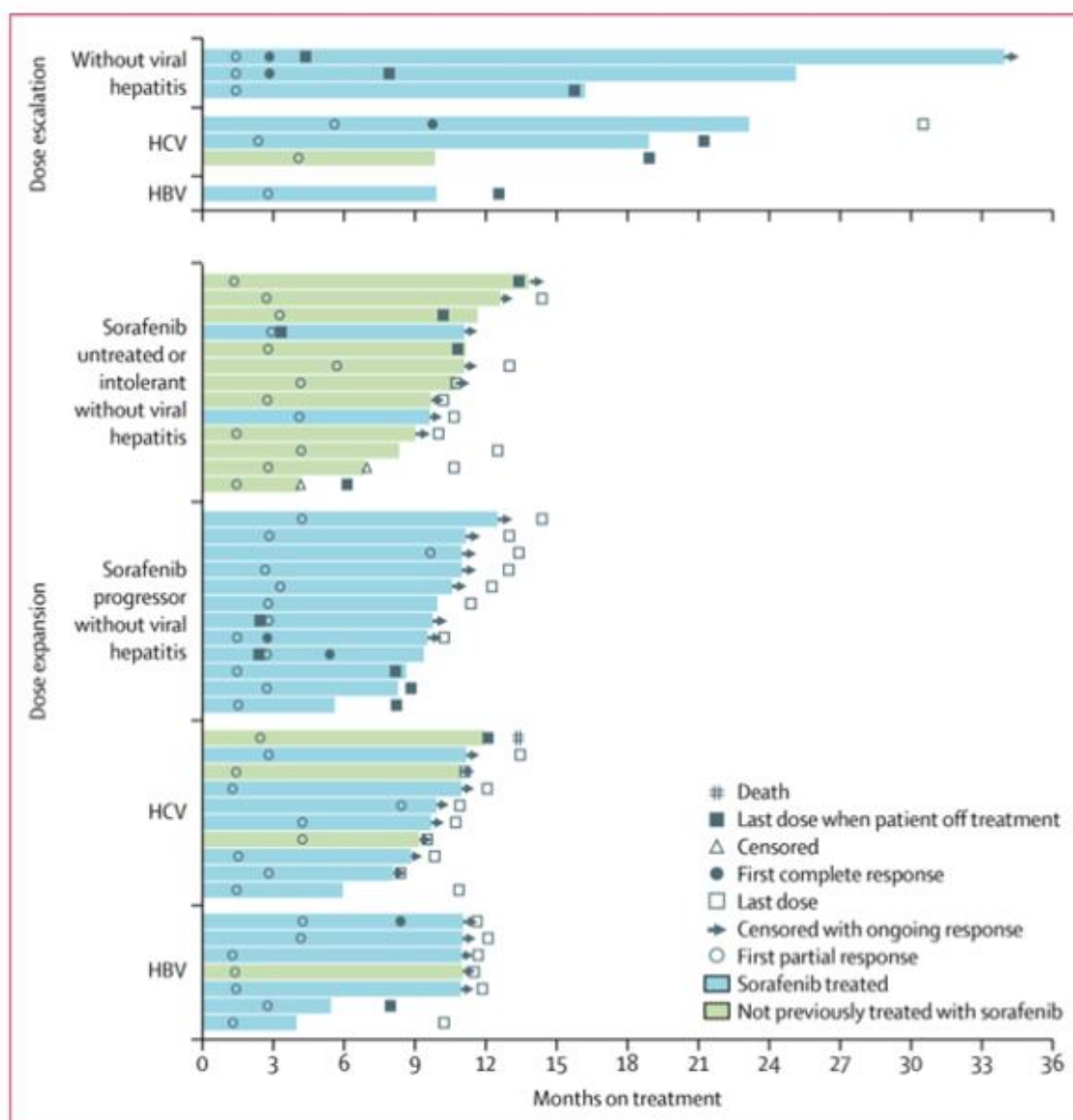


Imagen 1

Duración de la respuesta en los pacientes que presentaron respuesta completa o parcial tras tratamiento con Nivolumab tanto en la fase de escalada de dosis como en la expansión. La mayoría de las respuestas objetivas se produjeron antes de los 3 meses en ambas fases. En la fase de expansión más de la mitad de pacientes (67%) mantenía respuesta en el momento del corte de recogida de datos.

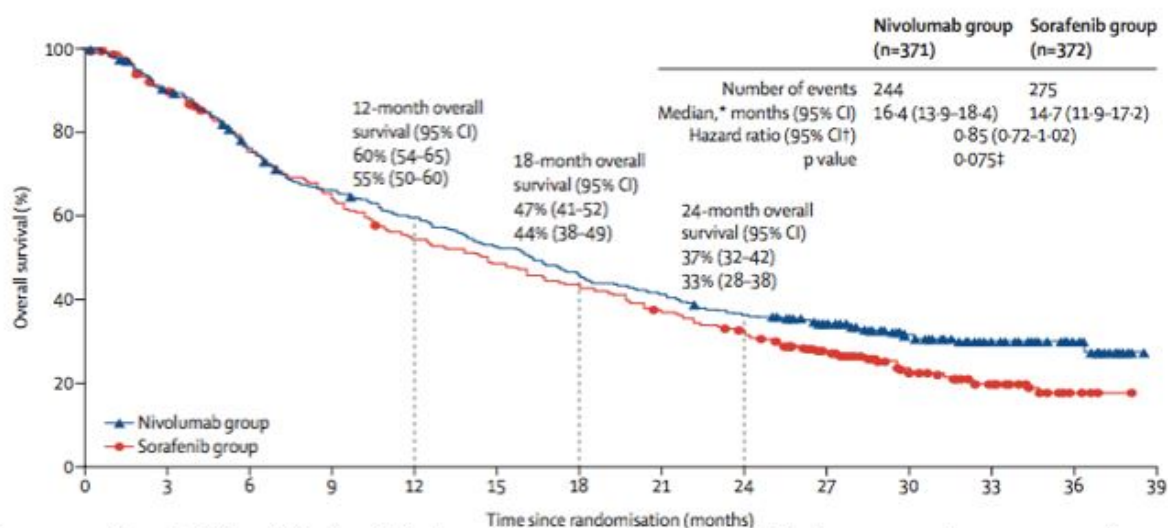


Imagen 2. Gráfica Kaplan-Meier de Supervivencia Global en pacientes tratados con Nivolumab o Sorafenib. Mayor número de largos supervivientes a los 12, 24 y 33 meses en el grupo tratado con Nivolumab.

El-Khoueiry AB et al, Lancet 2017

Referencias

- Reig M, Forner A, Ávila M.A, Ayuso C, Mínguez B, Varela 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.
- Richard S. Finn, M.D., Shukui Qin, M.D., Masafumi Ikeda, M.D., Peter R. Galle, M.D., Michel Ducreux, M.D., Tae-You Kim, M.D., et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med 2020; 382:1894-1905
- Zhu AX, Finn RS, Edeline J, Cattani S, Ogasawara S, Palmer D, et al. Pembrolizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma previously treated with sorafenib (KEYNOTE-224): a non-randomised, open-label phase 2 trial. Lancet Oncol. 2018;19:940–52
- El-Khoueiry AB, Sangro B, Yau T, Crocenzi TS, Kudo M, Hsu C, et al. Nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 040): an open-label, non-comparative, phase 1/2 dose escalation and expansion trial. Lancet. 2017;6736:1–11.
- Yau T, Park JW, Finn R, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. CheckMate 459: A randomized, multi-center phase III study of nivolumab (NIVO) vs. sorafenib (SOR) as first-line (1L) treatment in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC). Ann Oncol. 2019;30:v874–5
- Kudo M, Matilla A, Santoro A, Melero I, Gracian AC, Acosta-Rivera M, et al. Checkmate-040: Nivolumab (NIVO) in patients (pts) with advanced hepatocellular carcinoma (aHCC) and Child-Pugh B (CPB) status. J Clin Oncol. 2019;37 4 suppl:327.

LA IMPORTANCIA DE LA BIOPSIA LÍQUIDA EN EL CÁNCER DE COLON METASTÁSICO

Pérez López, Oscar Ivan (1); Alcaide García, Julia (1); Reyna Fortes, Carmen (1); Moreno Vergel, Juan Luis (1); Mehamed Mohamed, Ismael (1)

(1) Hospital Regional Universitario de Málaga

Identificador: 8796

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal es el tercero más común en ambos sexos en todo el mundo y ocupa el segundo lugar en mortalidad. Hasta el 30% de los pacientes presentan metástasis al diagnóstico y del 20% al 50% de los pacientes con enfermedad inicialmente localizada desarrollarán metástasis. En el estadio IV, es fundamental conocer el estado mutacional de RAS-RAF antes de decidir la mejor opción terapéutica, ya que, aproximadamente la mitad de los pacientes presentarán mutación en dichos genes, no siendo subsidiarios de tratamiento con anti-EGFR (1). Habitualmente, estas mutaciones se pueden estudiar en el tejido y en la biopsia líquida.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 69 años con antecedentes personales de hipertensión arterial, diagnosticada en septiembre de 2020 de adenocarcinoma de colon izquierdo estadio IIC (pT4b N0 M0), CDX2 negativo, con estabilidad de microsatélites. Recibe quimioterapia adyuvante con 8 ciclos de XELOX finalizando en junio de 2021, con neurotoxicidad residual persistente por oxaliplatino. En marzo de 2022, se objetiva recidiva, identificándose una lesión adyacente al uréter izquierdo junto con otros implantes tumorales a nivel peritoneal, en pared abdominal, y metástasis hepática en TAC abdomino-pélvico complementado con PET-TC. Se realiza el análisis molecular de KRAS, NRAS y BRAF en tejido tumoral con la técnica Idylla donde no se detectaron mutaciones y se solicita biopsia líquida. Tras debatir el caso en el comité de tumores, se inicia protocolo FOLFIRI-Cetuximab con intención paliativa. Sin embargo, en los resultados de la biopsia líquida basal se identifica de forma preliminar mutación de KRAS, mediante PCR a tiempo real (Idylla). Por tanto, se decide repetir el análisis molecular para mutaciones de KRAS tanto en plasma, como en tejido tumoral.

Los resultados de la biopsia líquida confirmaron la mutación en el codón 12 de KRAS con la técnica Beaming, con una fracción alélica del 0.44%. En el tejido, se volvió a estudiar el bloque utilizado en el primer análisis, confirmándose el estado nativo de RAS-RAF. Sin embargo, en otro bloque diferente del tumor primario resecado, sí que se encontró la mutación de KRAS G12C, concluyendo que se trata de un tumor heterogéneo para KRAS.

Ante los hallazgos se decide continuar con esquema FOLFIRI, suspendiendo cetuximab. En septiembre de 2022, tras 6 ciclos de tratamiento, se confirma progresión de la enfermedad en el TAC de reevaluación. Ante el deterioro del estado general de la paciente se consensúa optar por tratamiento de soporte exclusivo.

DISCUSIÓN

En el momento del diagnóstico del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) es obligatorio determinar las mutaciones de RAS antes de iniciar tratamiento por tener un valor predictivo negativo de respuesta para el uso de terapia anti-EGFR (1). Solo los CCRm con RAS nativo se benefician de dicha terapia, aunque hasta el 35 % de estos casos no responden al tratamiento anti-EGFR (2). El análisis de RAS se puede realizar en muestras de tejido y plasma, existiendo una concordancia elevada (3). Las discrepancias de RAS entre plasma/tejido pueden deberse a heterogeneidad espacial y temporal del tumor, implicando resistencia primaria a los antiEGFR (3). La heterogeneidad tumoral puede medirse mediante la evaluación cuantitativa de la frecuencia de alelos mutantes (MAF), donde incluso niveles bajos de MAF podrían indicar resistencia a anti-EGFR (4).

Hasta en el 25% de los casos, la biopsia de tejido inicial no es informativa o no es posible realizar el perfil genómico tumoral a la progresión (5). Por ello, una alternativa es la biopsia líquida que permite establecer el perfil molecular tumoral al inicio

del tratamiento y a la progresión, permitiendo además capturar la heterogeneidad genómica en el mismo paciente (5). Gracias a la biopsia líquida se pudo identificar la mutación RAS en nuestro paciente.

Referencias

- ¹ Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, Seligmann J, De Baere T, Osterlund P, Yoshino T, Martinelli E, on behalf of the ESMO Guidelines Committee, Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up†, *Annals of Oncology* (2022), doi: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.
- ² Jeantet, Marion; Tougeron, David; Tachon, Gaëlle; Cortes, Ulrich; Archambaut, Céline; Fromont, Gaëlle; Karayan-Tapon, Lucie (2016). High Intra- and Inter-Tumoral Heterogeneity of RAS Mutations in Colorectal Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(12), 2015–. doi:10.3390/ijms17122015
- ³ Vidal, J; Muinelo, L; Dalmases, A; Jones, F; Edelstein, D; Iglesias, M; Orrillo, M.; Abalo, A; Rodríguez, C; Brozos, E; Vidal, Y; Candamio, S; Vázquez, F; Ruiz, J; Guix, M; Visa, L; Sikri, V; Albanell, J; Bellosillo, B; López, R; Montagut, C (2017). Plasma ctDNA RAS mutation analysis for the diagnosis and treatment monitoring of metastatic colorectal cancer patients. *Annals of Oncology*.
- ⁴ Martinelli, E.; Ciardiello, D.; Martini, G.; Troiani, T.; Cardone, C.; Vitiello, P.P.; Normanno, N.; Rachiglio, A.M.; Maiello, E.; Latiano, T.; De Vita, F.; Ciardiello, F. (2020). Implementing anti-epidermal growth factor receptor (EGFR) therapy in metastatic colorectal cancer: challenges and future perspectives. *Annals of Oncology*, 31(1), 30–40. doi:10.1016/j.annonc.2019.10.007
- ⁵ Álvarez-Alegret R, Rojo Todo F, Garrido P, Bellosillo B, Rodríguez-Lescure Á, Rodríguez-Peralto JL, Vera R, de Álava E, García-Campelo R, Remon J. Biopsia líquida en oncología: Consenso de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM) y la Sociedad Española de Anatomía Patológica (SEAP) [Liquid biopsy in oncology: A consensus statement of the Spanish Society of Pathology and the Spanish Society of Medical Oncology]. *Rev Esp Patol*. 2020 Oct-Dec;53(4):234-245. Spanish. doi: 10.1016/j.patol.2019.12.001. Epub 2020 Mar 2. PMID: 33012494.

Carcinosarcoma de vesícula en paciente con mutación patogénica de PALB2.

urtecho suarez, scarlet berenice (1); Melian Sosa, Marcos (1); Yaya Tur, Ricardo (1); Machado Puerto, Isidro (1); Ugalde, Tatiana (1)

(1) Fundacion Instituto Valenciano de Oncologia

Identificador: 8797

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Vesícula y vías biliares

Palabras clave: carcinosarcoma, PALB2

Introducción: El carcinoma de vesícula es una entidad infrecuente siendo el 0.5% de todas las neoplasias digestivas y la histología más común es el adenocarcinoma (1). El carcinosarcoma es un tipo extremadamente raro, muy agresivo, con un pronóstico infausto caracterizado por tener un componente epitelial y mesenquimal. La prevalencia es menor al 1% y los datos provienen de series de casos por lo que no se tiene una caracterización molecular definida (2). La presentación clínica es tardía principalmente con metástasis hepáticas y peritoneales. PALB2 es el socio principal de unión al BRCA2 y participa en la recombinación homóloga, siendo vital para la reparación del DNA cuando existe roturas de doble cadena, es decir, participa en el mantenimiento de la integridad del genoma (3). La coexistencia entre el carcinoma de vesícula y la mutación Palb2 es rara y no se han descrito casos en carcinosarcoma.

Caso clínico:

Varón de 64 años con antecedentes de diabetes tipo 2, hipertensión arterial y SAOS quien al ser estudiado en la Unidad de Consejo Genético por múltiples antecedentes oncológicos familiares se identificó una mutación patogénica en el gen PALB2c.1653T>G p(Tyr551Ter) exón 4.

En abril de 2019 fue diagnosticado de adenocarcinoma de colon transverso estadio IIIA (pT3N1). Se realizó hemicolectomía y posteriormente 4 ciclos de CAPOX adyuvante.

En enero de 2021 presentó dolor cólico en hipocondrio derecho, ictericia y elevación de enzimas hepáticas. En la ecografía abdominal se evidenció una vesícula biliar distendida ocupada por lesión ecogénica hipoecoica. En la resonancia hepática se confirmó engrosamiento difuso de la pared con captación de contraste tardío sin claros signos de infiltración hepática ni colecistitis aguda.

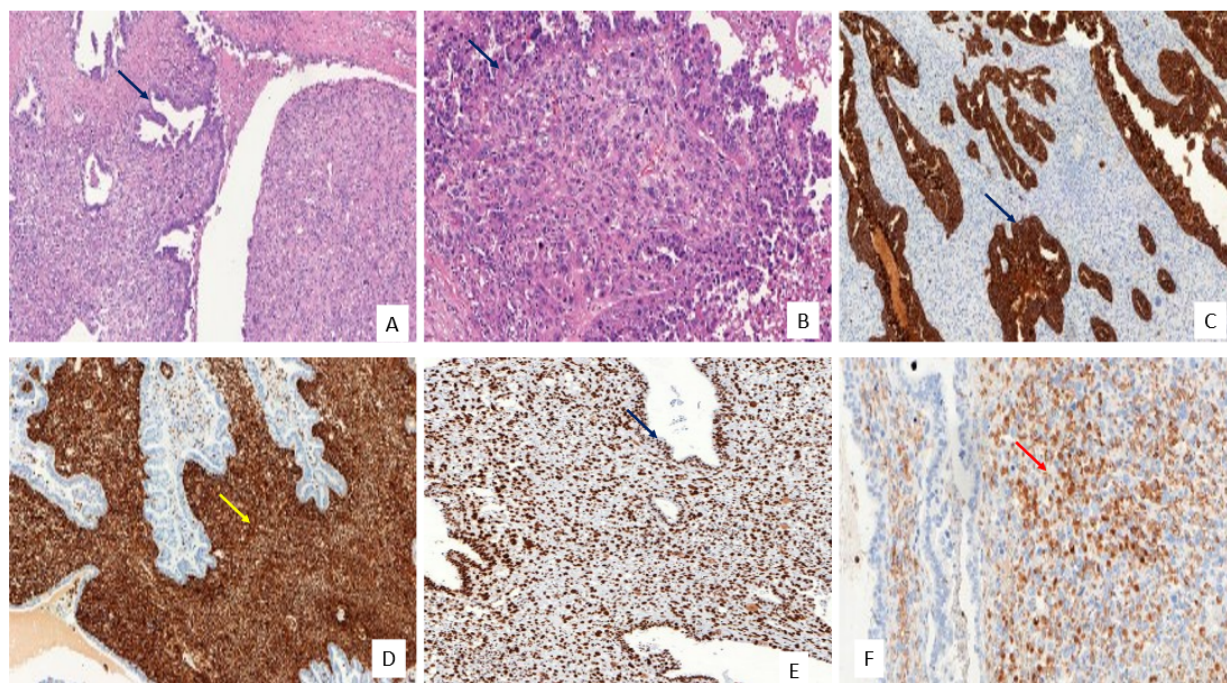
En marzo de 2021 se practicó una colecistectomía y hepatectomía parcial del segmento IV. La anatomía patológica reveló un carcinosarcoma de vesícula moderadamente diferenciado con invasión linfovascular y perineural sin infiltración hepática con margen de resección quirúrgico libre de tumor. La inmunohistoquímica fue positiva para CK(AE1/AE3), CK7, E12, SMARCA4, SMARCB1/INI1, Vimentina. No se realizó linfadenectomía del hilio hepático, siendo el estadiaje final: pT2bNx. Tampoco se encontraron alteraciones en MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 y BAP1 y PD-L1 fue positivo (CPS 35)

En abril de 2021 fue comentado en el comité de tumores y al no realizarse linfadenectomía, se decidió dar 6 ciclos de adyuvancia con cisplatino y gemcitabina dada la sensibilidad de los platinos a las mutaciones HRD. Actualmente está en seguimiento y su último control ha sido en octubre de 2022 sin signos de recaída.

Discusión: El carcinosarcoma es una neoplasia infrecuente y de mal pronóstico con menos de 100 casos reportados. Se ha asociado a mutaciones en TP53, ELF3, ARID1A, alteraciones en genes de la transición epitelio-mesénquima y de la vía TGF- β (5) pero no en genes reparadores del DNA como sí en el adenocarcinoma de vesícula (6%) (5). PALB2 es una proteína que interactúa con BRCA2 y esta interacción es necesaria para reparar el daño del DNA. La mutación en PALB2 está presente en el 1.8% del carcinoma de vesícula. Cuando existe una pérdida de función en la línea germinal de PALB2 confiere mayor riesgo de cáncer de mama, páncreas, ovario y otros (6). La variante PALB2c.1653T>A (The p.Y551X) se ha reportado en heterocigosis en el cáncer de mama y anemia de Falconi, pero no se ha observado en las cohortes grandes de agregación del genoma (7).

Conclusion: A pesar de que los datos de carcinosarcoma son limitados, no se ha descrito ninguno asociado a mutación en PALB2, por lo que se requiere de más evidencia que ayuden a entender esta entidad.

Imagen:



A Tinción con hematoxilina y eosina se observa tumor bifásico con dos componentes epitelial (flecha) y mesenquimal, H/E 20x. **B** Tinción con hematoxilina y eosina se observa tumor bifásico con dos componentes epitelial (flecha) y mesenquimal, H/E 40x. **C** Positividad intensa y difusa citoplasmática y de membrana para CK7 en el componente epitelial (flecha). Componente mesenquimal negativo, 20x. **D** Positividad intensa y difusa citoplasmática y de membrana para vimentina en el componente mesenquimal (flecha). Componente epitelial negativo, 20x. **E** Positividad intensa y difusa nuclear para MLH1 en el componente epitelial (flecha) y mesenquimal, 10x. **F** Positividad intensa y difusa citoplasmática y de membrana para CK7 en el componente epitelial (flecha). Componente mesenquimal negativo, 20x. **G** Positividad moderada y parcheada citoplasmática y de membrana para PD-L1 en el componente mesenquimal (flecha). El componente epitelial es negativo, 20x. Probablemente el proceso de transición epitelial mesenquimal induce expresión de PD-L1 en el componente mesenquimal.

Referencias

- ¹ . Teng, T. Z. J., Chua, B. Q. Y., & Shelat, V. G. (2021). Carcinosarcoma of gallbladder: A world review. *World Journal of Clinical Oncology*, 12(12), 1244-1263. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i12.1244>
- ² Chen, X., Zhou, Y., Shu, X., Wei, G., & Qiu, M. (2021). Gallbladder carcinosarcoma: current perspectives and new development. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 15(10), 1107-1114. <https://doi.org/10.1080/17474124.2021.1919509>
- ³ Wu, S., Zhou, J., Zhang, K., Chen, H., Luo, M., Lu, Y., Sun, Y., & Chen, Y. (2020). Molecular mechanisms of PALB2 function and its role in breast cancer management. *Frontiers in Oncology*, 10, 301. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.00301>
- ⁴ Chaturvedi, A., Kumar, V., & Gupta, S. (2021). Molecular oncology of gall bladder cancer. *Indian Journal of Surgical Oncology*, 12(S1), 57-64. <https://doi.org/10.1007/s13193-019-01008-2>
- ⁵ Ebata, N., Fujita, M., Sasagawa, S., Maejima, K., Okawa, Y., Hatanaka, Y., Mitsuhashi, T., Oosawa-Tatsuguchi, A., Tanaka, H., Miyano, S., Nakamura, T., Hirano, S., & Nakagawa, H. (2021). Molecular classification and tumor microenvironment characterization of gallbladder cancer by comprehensive genomic and transcriptomic analysis. *Cancers*, 13(4), 733. <https://doi.org/10.3390/cancers13040733>
- ⁶ Janssen, B., Bellis, S., Koller, T., Tischkowitz, M., & Liao, S.-S. (2020). A systematic review of predicted pathogenic PALB2 variants: an analysis of mutational overlap between epithelial cancers. *Journal of Human Genetics*, 65(2), 199-205. <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0680-7>
- ⁷ . Richards, S., Aziz, N., Bale, S., Bick, D., Das, S., Gastier-Foster, J., Grody, W. W., Hegde, M., Lyon, E., Spector, E., Voelkerding, K., Rehm, H. L., & ACMG Laboratory Quality Assurance Committee. (2015). Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genetics in Medicine: Official Journal of the American College of Medical Genetics*, 17(5), 405-424. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.30>

SÍNDROME DE ENCEFALOPATÍA POSTERIOR REVERSIBLE, ¿EFECTO DE CLASE DE AGENTES ANTIANGIOGÉNICOS?

Terán Brage, Eduardo (1); González García, Antonio Manuel (1); Cigaral García, Belén (1); Fonseca Sánchez, Emilio (1); Vidal Tocino, Rosario (1)

(1) Hospital Universitario de Salamanca

Identificador: 8798

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

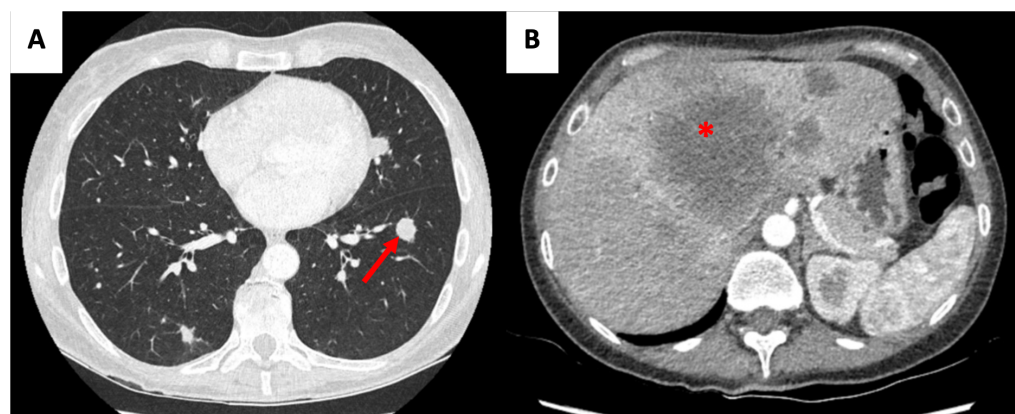
Palabras clave: PRES, aflibercept, anti-VEGF, CCRm.

Introducción

Aflibercept es una proteína de fusión que bloquea la actividad del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento placentario; ha mostrado beneficio en combinación con FOLFIRI en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) previamente tratados con un régimen basado en oxaliplatino¹. Se acompaña de eventos adversos (EAs) de clase anti-VEGF, así como un incremento de EAs atribuibles a la quimioterapia. Se ha descrito la asociación de agentes antiangiogénicos, aunque de manera excepcional, con el desarrollo del Síndrome de Encefalopatía Posterior Reversible (PRES)², siendo la hipertensión arterial un factor de riesgo bien definido.

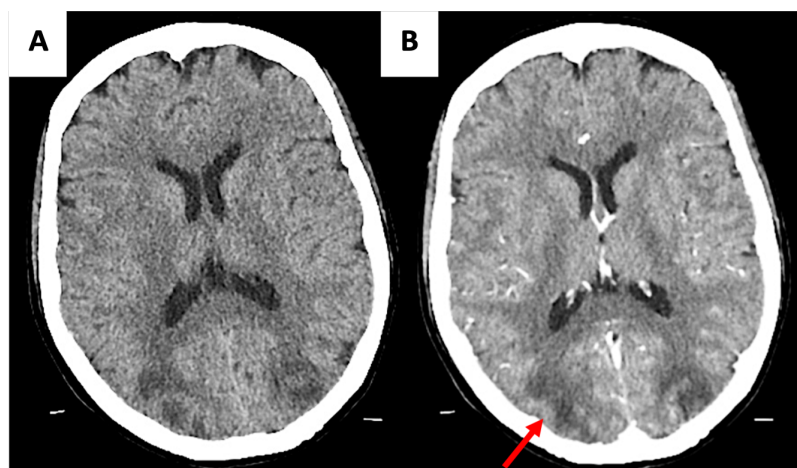
Caso clínico

Mujer de 48 años sin antecedentes personales ni familiares de interés. En febrero de 2022 consulta por un cuadro de rectorragia y síndrome constitucional. Se realiza estudio mediante endoscopias y tomografía computarizada (TC) diagnosticándose de un adenocarcinoma de recto superior estadio IV por afectación pulmonar y hepática múltiple irresecable (*Figura 1*), inmunohistoquímica (IHQ) de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2 con expresión conservada, KRAS mutado (*Mutación Q61R/L*), NRAS y BRAF nativos.

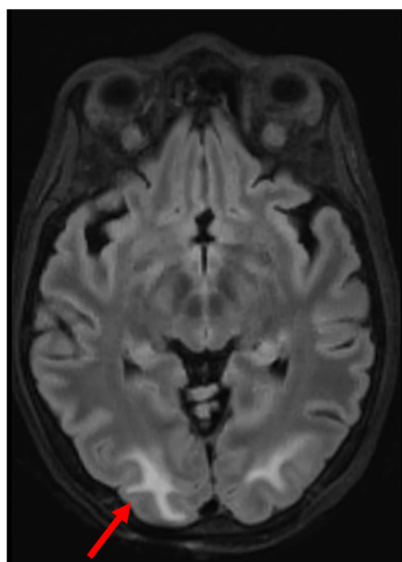


Inicia tratamiento sistémico mediante esquema XELOX-Bevacizumab, del que recibe 4 ciclos con aceptable tolerancia. En estudio de reevaluación tras 4º ciclo se objetiva progresión a nivel pulmonar y hepática. Inicia 2ª línea de tratamiento con FOLFIRI-Aflibercept.

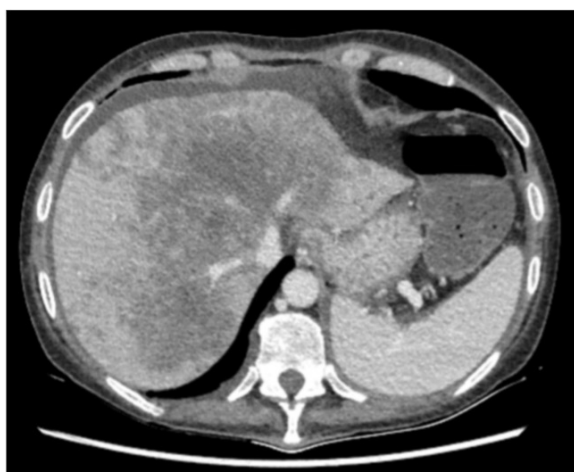
Tras el primer ciclo acude a Urgencias después de presentar disminución del nivel de conciencia en domicilio y crisis comicial tónico-clónica generalizada de 30 segundos de duración, con período postcrítico. A la exploración destaca estado de somnolencia y desorientación (Glasgow 14/15) con cifras elevadas de presión arterial (172/81mmHg). No se objetiva focalidad neurológica, rigidez meníngea o alteraciones sensitivas. En control analítico, ausencia de parámetros de infección. Se realiza TC craneal urgente con evidencia de hipodensidad córtico-subcortical en región occipital bilateral y ausencia de realces patológicos sugerentes de metástasis (*Figura 2*).



Atendiendo a las cifras tensionales elevadas, alteración neurológica asociada y hallazgos en pruebas de imagen, se etiqueta el cuadro clínico de PRES, que se confirma, posteriormente, mediante resonancia magnética (RM) cerebral (*Figura 3*).



Se inicia tratamiento anticomitial y antihipertensivo (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y calcioantagonistas) con resolución de la clínica en los días siguientes. La paciente recibe el alta hospitalaria, reanudando tratamiento sistémico con FOLFIRI, sin adición de antiangiogénico. Tras 3 ciclos, ingresa por mal control analgésico y obstrucción intestinal con hallazgos en TC abdominal de progresión hepática difusa (*Figura 4*); la evolución es tórpida, siendo exitus letalis días más tarde.



Discusión

La combinación de aflibercept con FOLFIRI ha mostrado una mejora significativa en supervivencia global y libre de progresión en pacientes con CCRm que han progresado a un esquema con oxaliplatino¹, incluyendo aquellos pretratados con bevacizumab, como el caso aquí expuesto. Se ha observado mayor beneficio en pacientes con ECOG $\leq$ 1, menor número de localizaciones metastásicas³ y RAS nativo⁴. Los EAs reportados con la combinación incluían aquellos derivados de la quimioterapia y los efectos característicos del VEGF; hipertensión grados 3-4 en el 19%. Ésta suele ser bien controlada con fármacos antihipertensivos⁵, por lo que rara vez acontecen graves complicaciones cardíacas y neurovasculares. Se ha reportado la existencia de PRES en pacientes que reciben bevacizumab^{2,6} u otros inhibidores de la vía del VEGF⁷. Se desconocen los factores de riesgo o precipitantes de PRES en pacientes que reciben anti-VEGF, si bien la mayoría son mujeres con antecedentes de hipertensión. Su tratamiento incluye el control de la presión arterial, utilizando varias clases de fármacos, con resolución en la mayoría de casos. Por tanto, el PRES surge como un efecto de clase, infrecuente, pero potencialmente grave de los agentes anti-VEGF, requiriendo una monitorización y manejo adecuados de los pacientes en tratamiento.

Referencias

- ¹ Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol*. 2012 Oct 1;30(28):3499-506.
- ² Tlemsani C, Mir O, Boudou-Rouquette P, Huillard O, Maley K, Ropert S, et al. Posterior reversible encephalopathy syndrome induced by anti-VEGF agents. *Target Oncol*. 2011 Dec;6(4):253-8.
- ³ Chau I, Joulain F, Iqbal SU, Bridgewater J. A VELOUR post hoc subset analysis: prognostic groups and treatment outcomes in patients with metastatic colorectal cancer treated with aflibercept and FOLFIRI. *BMC Cancer*. 2014 Aug 20;14:605.
- ⁴ Vera R, Mata E, González E, Juez I, Alonso V, Iranzo P, et al. Is aflibercept an optimal treatment for wt RAS mCRC patients after progression to first line containing anti-EGFR? *Int J Colorectal Dis*. 2020 Apr;35(4):739-746.
- ⁵ Mir O, Coriat R, Ropert S, Cabanes L, Blanchet B, Camps S, et al. Treatment of bevacizumab-induced hypertension by amlodipine. *Invest New Drugs*. 2012 Apr;30(2):702-7.
- ⁶ Glusker P, Recht L, Lane B. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome and bevacizumab. *N Engl J Med*. 2006 Mar 2;354(9):980-2; discussion 980-2.
- ⁷ Martin G, Bellido L, Cruz JJ. Reversible posterior leukoencephalopathy syndrome induced by sunitinib. *J Clin Oncol*. 2007;25(23):3559.

LARGA RESPUESTA TRAS TRATAMIENTO CON PACLITAXEL - RAMUCIRUMAB EN DOS PACIENTES AFECTOS DE ADENOCARCINOMA GÁSTRICO AVANZADO

de Freitas Matos Parreira, Ana Sofia (1); Gervás Peeters, Alicia (1); Luna Fra, Pablo (1); Giménez Garrigues, Sandra (1); Guillot Morales, Mónica (1)

(1) Hospital Universitario Son Espases

Identificador: 8800

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Gástrico

Palabras clave: Cáncer gástrico, Paclitaxel, Ramucirumab, Larga supervivencia

Introducción: A pesar de los avances de los últimos años, el cáncer gástrico avanzado tiene una supervivencia media global inferior a dos años tras una primera línea y menor a un año tras la segunda línea de tratamiento.¹ Aquí presentamos dos casos de adenocarcinoma gástrico avanzado con larga supervivencia tras tratamiento con Paclitaxel-Ramucirumab.

CASO 1.

Historia clínica: Varón de 59 años, fumador, sin comorbilidades. Clínica de epigastralgia.

Exploración física: ECOG 0, exploración física normal.

Pruebas complementarias:

- Gastroscopia (diciembre/2015): probable neoplasia gástrica en cardias, no estenosante, que ocupa 3/4 del estómago.
- Biopsia gástrica (diciembre/2015): Adenocarcinoma de tipo intestinal, bien diferenciado, HER2 negativo.
- TC de tórax/abdomen/pelvis (28/12/2015): Engrosamiento extenso de la pared subcardial y curvatura menor del cuerpo gástrico con gran masa tumoral en continuidad con adenopatías metastásicas, que mide 7x6x5 cm y ocupa el territorio de la gástrica izquierda y bifurcación del troco celíaco. Adenopatía retrocava alta de 9 mm. Dos loes hepáticas inespecíficas de ≤ 4 mm.
- Marcadores tumorales (diciembre/2015): CA 19.9 76.74 ng/ml, CEA 10.70 ng/ml

Diagnóstico diferencial y final: Diagnosticado el 2015 de adenocarcinoma gástrico, bien diferenciado, HER2 negativo, localmente avanzado, cT4N3Mx.

Tratamiento y evolución:

- Abril/2016: Recibe 3 ciclos de EOX perioperatorio, seguido de gastrectomía total y linfadenectomía D2 yp(T4aN3b) cM0. Ante la nula respuesta a EOX, y dada la afectación local, recibe quimioradioterapia adyuvante según esquema McDonald².
- Mayo/2017: recaída peritoneal y en lecho quirúrgico confirmada por PET-TAC.
- Julio/2017: Recibe 4 ciclos de Paclitaxel-Ramucirumab. En noviembre/2017 presenta tromboembolismo pulmonar, por lo que inicia anticoagulación y se suspende Ramucirumab. Sigue con Paclitaxel hasta completar 12 meses, presentando enfermedad estable radiológica y respuesta clínica. Posteriormente inicia estrategia watch and wait.

- Abril/2022: Mantiene respuesta.

CASO 2.

Historia clínica: Varón de 66 años, fumador y bebedor, sin comorbilidades. Pérdida de 4 kg y disfagia progresiva.

Exploración física: ECOG 1, exploración física normal.

Pruebas complementarias:

- Gastroscopia (15/11/16): Neoformación, a 39 cm de la arcada dentaria, con áreas ulceradas que se extiende hacia curvatura mayor alta, menor y fórnix.
- Biopsia gástrica: Adenocarcinoma, pobremente diferenciado. Helicobacter pylori positivo. HER 2 negativo.
- TC de tórax/abdomen/pelvis (07/12/16): Neoplasia gástrica localmente avanzada. Adenopatías subcentimétricas locoregionales. Lesión nodular hepática sospechosa de metástasis.

No marca CEA ni CA 19.9.

Diagnóstico diferencial y final: Diagnosticado el 2016 de adenocarcinoma gástrico, pobremente diferenciado, estadio IV por metástasis hepática.

Tratamiento y evolución

- Julio/2017: Recibe 12 ciclos con esquema FOLFOX con respuesta parcial mayor radiológica.
- Febrero/2018: Progresión de enfermedad gástrica y ganglionar.
- Marzo/2018: Recibe 8 ciclos de Paclitaxel-Ramucirumab y 4 ciclos de Ramucirumab, logrando enfermedad estable. Se suspende el tratamiento por hipertensión arterial y proteinuria grave. Se decide watch and wait.
- Octubre/2022: Sin evidencia de enfermedad en PET-TAC.

Discusión

El tratamiento con Paclitaxel-Ramucirumab demostró una supervivencia global de 9.6 meses en segunda línea de cáncer gástrico avanzado.¹ En nuestro centro, dos pacientes presentan una supervivencia libre de progresión francamente superior (más de 4 años). Se han descrito en la literatura casos similares, pero ninguno que presente tan larga supervivencia con la estrategia watch and wait tras respuesta inicial.³ Nuestros pacientes presentan factores asociados a buen pronóstico, como ECOG 0, hasta 2 localizaciones metastásicas, tumor bien diferenciado, ausencia de ascitis y gastrectomía previa.⁴ Ambos pacientes presentaron, además, neutropenia y/o hipertensión arterial, posibles factores predictores de respuesta según estudios retrospectivos.^{5,6} En casos seleccionados, con factores de buen pronóstico y con toxicidades predictoras de respuesta a Paclitaxel-Ramucirumab, la estrategia watch and wait, tras respuesta inicial, podría ser adecuada, evitando más efectos adversos sin implicar necesariamente una progresión rápida de la enfermedad.

Referencias

- ¹ Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014 Oct;15(11):1224-35. doi: 10.1016/S1470-2045(14)70420-6.
- ² Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001 Sep 6;345(10):725-30. doi: 10.1056/NEJMoa010187.
- ³ Ono Y, Aoyama T, Morita J, et al. A Case of Advanced Gastric Cancer with Long-Term Survival Due to Successful Ramucirumab and Paclitaxel Therapy. *Oncologist.* 2021 Mar; 26(3): e414-e424. Published online 2020 Dec 23. doi: 10.1002/onco.13623
- ⁴ Taberero J, Ohtsu A, Muro K, et al. Exposure-Response Analyses of Ramucirumab from Two Randomized, Phase III Trials of Second-line Treatment for Advanced Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer. *Mol Cancer Ther.* 2017 Oct;16(10):2215-2222. doi: 10.1158/1535-7163.MCT-16-0895. Epub 2017 Jul 17. PMID: 28716815.
- ⁵ Fukuda N, Takahari D, Wakatsuki T, et al. Early hypertension is associated with better clinical outcomes in gastric cancer patients treated with ramucirumab plus paclitaxel. *Oncotarget.* 2018 Mar 8;9(20):15219-15227. doi: 10.18632/oncotarget.24635. PMID: 29632638; PMCID: PMC5880598.

⁶ Roviello G, Conca R, D'Angelo A, et al. Association between neutropenia and response to ramucirumab and paclitaxel in patients with metastatic gastric cancer. *Anticancer Drugs*. 2020 Jul;31(6):632-636. doi: 10.1097/CAD.0000000000000905. PMID: 32011363.

ADENOCARCINOMA DE COLON TRATADO COMO METASTÁSICO CON HISTOLOGÍA DE METÁSTASIS COMPATIBLE CON LINFOMA LINFOCÍTICO

Gervas Peeters, Alicia (1); De Freitas Parreira Matos, Ana Sofia (1); Giménez Garrigues, Sandra (1); Guillot Morales, Mónica María (1); Luna Fra, Pablo (1)

(1) Hospital Universitario Son Espases

Identificador: 8802

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: adenocarcinoma de colon, metástasis hepáticas, linfoma linfocítico, comité multidisciplinar

Introducción:

El cáncer de colon es una de las causas más frecuentes de muerte por cáncer, siendo las lesiones hepáticas la afectación metastásica más frecuente y hasta un 25% de los pacientes presentan metástasis hepáticas al diagnóstico.

En ocasiones, los hallazgos histológicos de las lesiones hepáticas pueden no ser los esperados, y nos pueden hacer replantear el manejo de las mismas. Surge en la duda de si una biopsia previa, en determinados casos, puede modificar la actitud terapéutica y evitar así tratamientos con elevada morbilidad.

Descripción del caso:

Varón de 56 años, ECOG 0, sin alergias, exfumador (DTA 31 paq/año), exenolismo moderado y con antecedentes de virus hepatitis C diagnosticado tratado con ledipasvir/sofosbuvir en 2019, con CV indetectable.

Se inicia estudio por SOH+ en diciembre/2019 y se diagnostica de adenocarcinoma estenosante (imagen A) de ángulo esplénico con lesiones hepáticas sugestivas de metástasis por TC. Se interviene en marzo/2020, tratándose de un adenocarcinoma G2, pT4N1 (1/25 ganglios), sin perforación, márgenes libres, con invasión vasculolinfática y perineural, budding tumoral score alto, sin depósitos tumorales, MSS, sin mutaciones en KRAS, NRAS y BRAF, y CEA prequirúrgico normal. Tras la cirugía se realiza RMN hepática que confirma LOES de pequeño tamaño en ambos lóbulos, las de mayor tamaño en lóbulos derechos (segmento V), sugestivas de metástasis (imagen B).

Se comenta en comité multidisciplinar e inicia tratamiento con quimioterapia y posterior revaloración de resecabilidad de las lesiones hepáticas. Recibe XELOX y, tras colocación de port-a-cath, continua tratamiento con FOLFOX 8C más, con buena tolerancia (hasta julio/2020), como toxicidades presenta neurotoxicidad y mucositis grado 1.

En RMN presenta estabilidad clínica de las lesiones hepáticas, se comenta nuevamente en comité, decidiéndose hepatectomía derecha en noviembre/2020 con embolización portal prequirúrgica. Se realiza ecografía intraoperatoria, objetivándose únicamente LOES derechas.

Los hallazgos histológicos informan de infiltración por neoplasia linfoide B de bajo grado, compatible con linfoma linfocítico (ausencia de metástasis de adenocarcinoma tras examen exhaustivo). Se comenta el caso con hematología, completándose el estudio con PET-TC sin evidencia de lesiones sospechosas y estudios analíticos anodinos, sin necesidad de tratamiento activo.

Actualmente realiza seguimiento conjunto por Hematología y Oncología. Último TC-TAP de seguimiento de octubre/2022 en el que se objetivan tres nódulos pulmonares milimétricos y de lento crecimiento, decidiéndose seguimiento precoz por TC y, en caso de progresión, valorar biopsia para filiar origen de la progresión.

Discusión del caso:

El cáncer de colon es la segunda causa de muerte por cáncer en España y la segunda neoplasia con mayor incidencia. En torno a un 25-30% de los pacientes se diagnostican en estadios avanzados, siendo las metástasis hepáticas la localización más frecuente, ensombreciendo el pronóstico si no se tratan de la forma adecuada (1,4).

La secuencia óptima del tratamiento de las lesiones hepáticas debe ser individualizada, pudiéndose optar por tratamiento quirúrgico inicial o quimioterapia de inducción en aquellas resecables o potencialmente resecables (2,3), por ello el manejo multidisciplinar es fundamental.

En nuestro paciente, los hallazgos de anatomía patológica tras la hepatectomía, nos replantea la necesidad de biopsiar las lesiones hepáticas en determinados pacientes afectados de adenocarcinoma de colon.

Es raro diagnosticar un linfoma linfocítico incidental tras una hepatectomía en un paciente AFECTO de adenocarcinoma de colon, sin embargo, hay que plantear otras opciones diagnósticas en nuestros pacientes y más aún en aquellos pacientes con lesiones atípicas o antecedentes personales de infecciones como VHC (con mayor riesgo de neoplasias hematológicas por estimulación crónica de linfocitos B) (5,6,7).

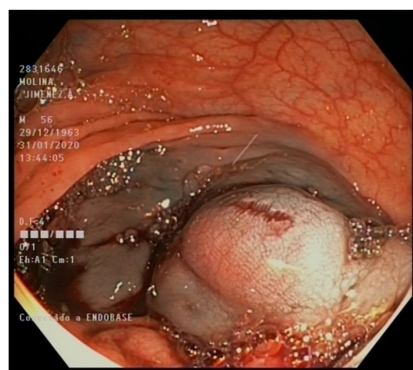


Imagen A: Colonoscopia diagnóstica, a unos 60 cm de esfínter anal, lo que correspondería a colon izquierdo o ángulo esplénico presencia de lesión de aspecto neoplásica, friable y estenosante.

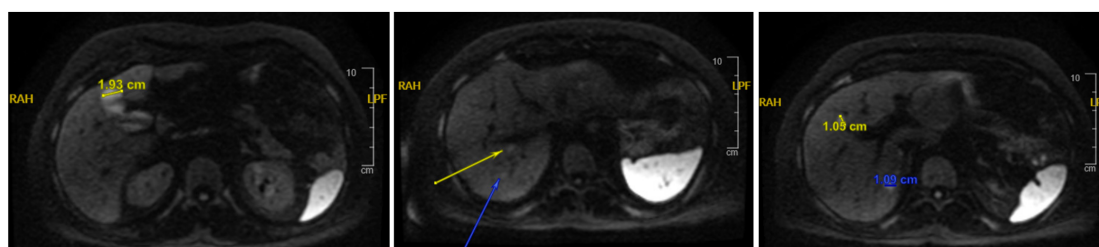


Imagen B: RMN hepática en la que se observan LOES pequeñas, la mayoría milimétricas en ambos lóbulos hepáticos, la de mayor tamaño en segmento V (de 1,93 cm, visible en primera imagen), sugestivas de metástasis al inicio.

Referencias

- Galceran J, REDECAN Working Group, Ameijide A, Carulla M, Mateos A, Quirós JR, et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol*. 2017;19(7):799-825.
- 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*. 2019;21(1):46-54.
- Morris VK, Kennedy EB, Baxter NN, Benson AB 3rd, Cercek A, Cho M, et al. Treatment of metastatic colorectal cancer: ASCO guideline. *J Clin Oncol*. 2022;JCO2201690.
- 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. *Ann Oncol*. 2020;31(10):1291-305.
- Korkmaz M, Karakurt Eryilmaz M, Karaağaç M, Araz M, Çeneli Ö, Artaç M. Ibrutinib and panitumumab used in combination safely in a patient with metachronous colorectal cancer and chronic lymphocytic leukemia. *Anticancer Drugs*. 2022;33(8):765-7.
- Martínez García F, José Fábila Valls M, Mayordomo Aranda E, José Terol M. Linfoma primario hepático: un diagnóstico a tener en cuenta en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C. *Med Clin (Barc)*. 2007;128(18):718-9.
- Wu C-H, Chiu N-C, Yeh Y-C, Kuo Y, Yu S-S, Weng C-Y, et al. Uncommon liver tumors: Case report and literature review. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(39):e4952.
- Wakasugi M, Yasuhara Y, Nakahara Y, Matsumoto T, Takemoto H, Takachi K, et al. Primary splenic malignant lymphoma mimicking metastasis of rectosigmoid cancer: A case report. *Int J Surg Case Rep*. 2018;44:11-5.
- Ocón FJM, Lerma MA, Sprekelsen JCB, Vicente JB. Falso positivo en el diagnóstico de metástasis hepática de origen colorrectal. *Cir Esp*. 2011;89(5):324-5.

MANEJO CON ENTRECTINIB DE UNA PACIENTE CON ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS METASTÁSICO POSITIVO PARA EL REORDENAMIENTO DE NTRK3

Ugalde-Catarinella, Tatiana (1); Claramunt-Alonso, Reyes (2); Machado-Puerto, Isidro (3); Yaya-Tur, Ricardo (1); Melián-Sosa, Marcos (1)

(1) Servicio de Oncología Médica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, (2) Laboratorio Biología Molecular, Fundación Instituto Valenciano de Oncología, (3) Servicio de Anatomía Patológica, Fundación Instituto Valenciano de Oncología

Identificador: 8803

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Páncreas

Palabras clave: Gen receptor de tirosina-quinasa neurotrófico (NTRK), receptores de tropomiosina quinasa (TRK), proteínas de fusión TRK, fármacos inhibidores de la quinasa.

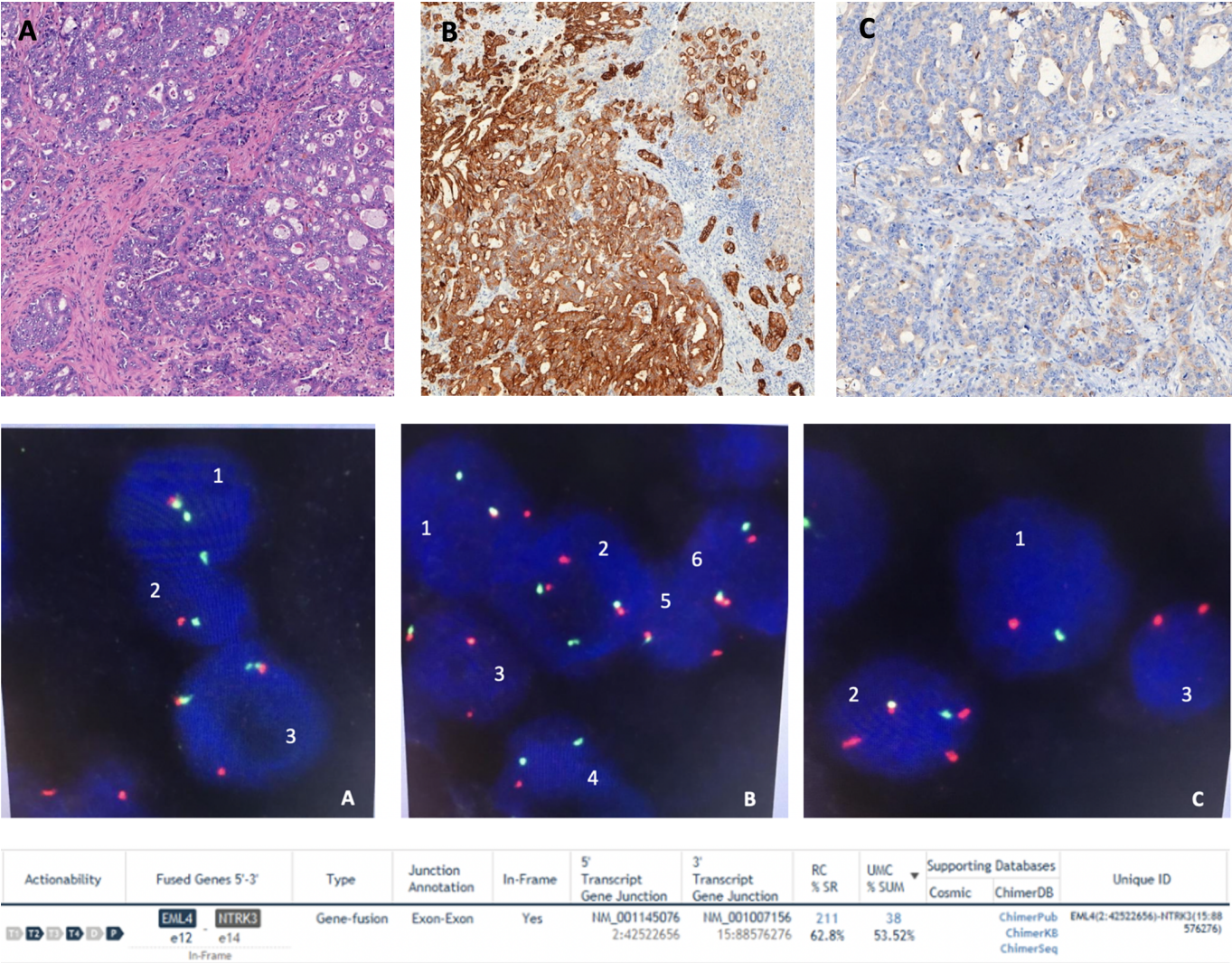
Introducción

Las fusiones de genes *NTRK1*, *NTRK2* y *NTRK3* fueron de las primeras translocaciones descritas en el cáncer. Estos reordenamientos resultan en proteínas TRK quiméricas que condicionan la sobreexpresión o activación constitutiva de la quinasa, favoreciendo la transformación oncogénica. Los inhibidores de estas nuevas dianas terapéuticas han conseguido la aprobación agnóstica de tejido para el tratamiento de tumores sólidos positivos para la fusión TRK¹.

Caso

Mujer con antecedentes de depresión, taquicardia supraventricular, histerectomía por miomatosis, e historia familiar de cáncer de mama por rama materna. Se diagnosticó en 2004, a los 50 años, de carcinoma ductal no infiltrante de mama izquierda grado 2, triple positivo, que se trató con tumorectomía, radio y hormonoterapia con Tamoxifeno. En 2017 se confirmó la recidiva de un carcinoma ductal infiltrante luminal A con resultado no informativo para *BRCA1/BRCA2* en estudio genético externo. Se realizó mastectomía y recibió hormonoterapia adyuvante con Letrozol.

En septiembre de 2020 inició con náuseas, dolor abdominal, anorexia y pérdida de 20 kg en cinco meses. A la exploración, regular estado general, ECOG 2, sin hallazgos reseñables. Analíticamente, elevación de CA15.3 en controles por antecedente descrito. Un TC inicial en febrero constató una masa retroperitoneal dependiente del páncreas que englobaba e infiltraba estructuras vasculares con múltiples metástasis hepáticas. Una biopsia hepática confirmó el diagnóstico de adenocarcinoma moderadamente diferenciado de origen biliopancreático (figura 1). El estudio de inestabilidad por microsatélites fue estable, el estudiomolecular por FISH reveló un reordenamiento de *NTRK3* en el 72% de las células, descrita como fusión *EML4-NTRK3* por NGS (figuras 2-3), y el estudio de genes de baja penetrancia detectó una mutación probablemente patogénica en *PALB2*. Inició quimioterapia paliativa con Gemcitabina 1000 mg/m² y Nab-Paclitaxel 125 mg/m² el 01/03/21. Como toxicidades, emesis grado 1, prurito grado 2, neutropenia grado 4 y alopecia. Como incidencias, tromboembolismo pulmonar sintomático. En TC tras tres ciclos, respuesta hepática, pero bilirrubina de 6,6 g/dl e hipertransaminasemia. Ingresó para drenaje biliar externo, objetivándose obstrucción completa de la vía extrahepática distal. Se colocó catéter biliar interno en un segundo tiempo y finalmente una prótesis biliar. Con todo, se confirmó la progresión y se solicitó Entrectinib por uso compasivo. Inició segunda línea terapéutica con Entrectinib 600 mg/día el 24/05/21 que se disminuyó a 400 mg/día por neutropenia. Al mes, mejoría del estado general, resolución de la hiperbilirrubinemia y mejoría de enzimas de citólisis y colestasis. Como mejor respuesta alcanzada por TC, estabilización de la enfermedad. Seis meses después, ingresó por disnea y deterioro del estado general. Un TC constató la progresión hepática con ascitis y carcinomatosis. Se planteó rebiopsiar para determinar mecanismos de resistencia, pero se desestimó nueva biopsia hepática por deseo expreso de la paciente. El 30 de diciembre ante PCR SARS-CoV-2 positiva se decidió manejo ambulatorio de COVID-19 leve. El 17/01/22 ante empeoramiento y mal control sintomático se acordó sedación paliativa, falleciendo la paciente en domicilio.



Discusión

Los adenocarcinomas de páncreas tienen una frecuencia estimada de fusiones en genes *NTRK* de 0.34%, encontrándose dentro del grupo de tumores con frecuencias de fusión bajas². Su detección implica estudios por NGS, IHQ, FISH o RT-PCR³. Confirmada la fusión, los inhibidores *NTRK* han demostrado en estudios fase I-II, ensayos ALKA-372-001, STARTRK-1 y STARTRK-2, una actividad marcada y duradera con un perfil de seguridad manejable para el tratamiento de estos tumores. Dos inhibidores han sido autorizados: Larotrectinib (selectivo TRKA/B/C) y Entrectinib (multiquinasa TRKA/B/C, ROS1 y ALK), desafortunadamente ninguno disponible en España⁴⁻⁶. Actualmente, interesa el estudio de mutaciones de resistencia *NTRK*-TK en la búsqueda de nuevas estrategias para el potencial tratamiento de este subgrupo de pacientes⁷.

Referencias

¹ Amatu A, Sartore-Bianchi A, Siena S. NTRK gene fusions as novel targets of cancer therapy across multiple tumour types. ESMO Open. 2016 Mar 18;1(2):e000023. doi: 10.1136/esmoopen-2015-000023. PMID: 27843590; PMCID: PMC5070277.

² Solomon JP, Linkov I, Rosado A, Mullaney K, Rosen EY, Frosina D, Jungbluth AA, Zehir A, Benayed R, Drilon A, Hyman DM, Ladanyi M, Sireci AN, Hechtman JF. NTRK fusion detection across multiple assays and 33,997 cases: diagnostic implications and pitfalls. Mod Pathol. 2020 Jan;33(1):38-46. doi: 10.1038/s41379-019-0324-7. Epub 2019 Aug 2. PMID: 31375766; PMCID: PMC7437403.

³ Penault-Llorca F, Rudzinski ER, Sepulveda AR. Testing algorithm for identification of patients with TRK fusion cancer. J Clin Pathol. 2019 Jul;72(7):460-467. doi: 10.1136/clinpath-2018-205679. Epub 2019 May 9. PMID: 31072837; PMCID: PMC6589488.

⁴ Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, Nathenson M, Doebele RC, Farago AF, Pappo AS, Turpin B, Dowlati A, Brose MS, Mascarenhas L, Federman N, Berlin J, El-Deiry WS, Baik C, Deeken J, Boni V, Nagasubramanian R, Taylor M, Rudzinski ER, Meric-Bernstam F, Sohal DPS, Ma PC, Raez LE, Hechtman JF, Benayed R, Ladanyi M, Tuch BB, Ebata K, Cruickshank S, Ku NC, Cox MC, Hawkins DS, Hong DS, Hyman DM. Efficacy of Larotrectinib in TRK Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. N Engl J Med. 2018 Feb 22;378(8):731-739. doi: 10.1056/NEJMoa1714448. PMID: 29466156; PMCID: PMC5857389.

⁵ Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, Blakely CM, Seto T, Cho BC, Tosi D, Besse B, Chawla SP, Bazhenova L, Krauss JC, Chae YK, Barve M, Garrido-Laguna I, Liu SV, Conkling P, John T, Fakih M, Sigal D, Loong HH, Buchsacher GL Jr, Garrido P, Nieva J, Steuer C, Overbeck TR, Bowles DW, Fox E, Riehl T, Chow-Maneval E, Simmons B, Cui N, Johnson A, Eng S, Wilson TR, Demetri GD; trial investigators. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1-2 trials. Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):271-282. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30691-6. Epub 2019 Dec 11. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Feb;21(2):e70. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Jul;21(7):e341. Erratum in: Lancet Oncol. 2020 Aug;21(8):e372. Erratum in: Lancet Oncol. 2021 Oct;22(10):e428. PMID: 31838007; PMCID: PMC7461630.

⁶ Demetri GD, De Braud F, Drilon A, Siena S, Patel MR, Cho BC, Liu SV, Ahn MJ, Chiu CH, Lin JJ, Goto K, Lee J, Bazhenova L, John T, Fakih M, Chawla SP, Dziadziuszko R, Seto T, Heinzmann S, Pitcher B, Chen D, Wilson TR, Rolfo C. Updated Integrated Analysis of the Efficacy and Safety of Entrectinib in Patients With NTRK Fusion-Positive Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2022 Apr 1;28(7):1302-1312. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-21-3597. Erratum in: *Clin Cancer Res.* 2022 May 13;28(10):2196. PMID: 35144967.

⁷ Fuse MJ, Okada K, Oh-Hara T, Ogura H, Fujita N, Katayama R. Mechanisms of Resistance to NTRK Inhibitors and Therapeutic Strategies in NTRK1-Rearranged Cancers. *Mol Cancer Ther* 1 October 2017; 16 (10): 2130-2143. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-16-0909>.

¿Es la mutación BRAF V600E sinónimo de mal pronóstico? A propósito de una larga superviviente

Plaza Borrego, Rocío (1); Flores Paco, Pablo (1); Rodríguez Alonso, Rosa M^a (1); Ortiz Morales, María José (1); Aranda Aguilar, Enrique (1)

(1) Hospital Universitario Reina Sofía

Identificador: 8805

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: cáncer, colorrectal, BRAF V600E, mutado, pronóstico

Introducción

La mutación BRAF V600E, presente en el 5-12% de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) representa un subgrupo de mal pronóstico con una mediana de supervivencia de 12-14 meses versus 25-30 en BRAF wild type. Presentamos una larga superviviente con CCR oligometastásico BRAF mutado V600E con respuesta parcial mantenida a Capecitabina.

Descripción

Mujer de 66 años diagnosticada en mayo de 2016 de Adenocarcinoma moderadamente diferenciado e infiltrante de recto inferior cT3N2cM0 Estadio IIIB. Recibe tratamiento preoperatorio con Radioterapia concomitante con Capecitabina. En octubre 2016 se realiza resección abdominoperineal laparoscópica con anatomía patológica (AP) definitiva de adenocarcinoma moderadamente diferenciado ulcerado e infiltrante, grado 3 de regresión tumoral, ypT3bypN0(0/9) estadio IIA; sin invasión linfática, perineural ni vascular, con resección completa de mesorrecto. Posteriormente recibió adyuvancia con Capecitabina, precisando retrasos y ajustes de dosis por neutropenias grado III, completando 6 ciclos en febrero de 2017.

En diciembre 2017, con intervalo libre de enfermedad de 14 meses, presenta progresión pulmonar: nódulo pulmonar en lóbulo inferior derecho (12mm) junto a otros infracentimétricos, inespecíficos por tamaño en PET TC. En analítica no presenta elevación de marcadores tumorales. Se realiza resección atípica del nódulo mayor, con AP compatible con metástasis pulmonar de adenocarcinoma de origen colorrectal. Perfil molecular en parafina: MSS, KRAS/NRAS nativo, BRAF V600E mutado; confirmado por centro externo como preselección de ensayo clínico (EC) BEACON.

Considerando enfermedad oligometastásica, asintomática y preferencia de la paciente se propone Capecitabina complementaria a cirugía. Mala tolerancia por toxicidad medular. Desde marzo 2019, ante respuesta radiológica: micronódulo 3mm en LII, habiendo desestimado tratamiento con SBRT por tamaño, inicia vigilancia activa. Actualmente presenta un intervalo libre de progresión mayor de 5 años, continuando revisiones.

Discusión

La mutación BRAF V600E se asocia generalmente a un fenotipo particular: mujer, edad avanzada, localización proximal, histología mucinosa, tumores pobremente diferenciados, diseminación peritoneal y hasta 30% son MSI-High(1). Se ha descrito que un subgrupo de CCRm BRAF V600E mutado (30% del total de mutados) podría suponer un perfil más inmunológico con mejor pronóstico, caracterizado por la activación de la vía KRAS/AKT y la disregulación de la vía de mTOR; correspondiendo la mayoría (70%) de los CCRm BRAF mutados al de mal pronóstico por una disregulación de puntos de control del ciclo celular con un alto nivel de CDK1 y niveles bajos de ciclina-D1(2).

Desde el año 2015, en base a los resultados del EC TRIBE(3), la primera línea de elección era poliquimioterapia y Bevacizumab. Recientemente, los resultados de EC BEACON, (nuestra paciente no fue incluíble por no presentar enfermedad medible), han demostrado beneficio del bloqueo dual: inhibidor de BRAF y antiEGFR y del triplete con inhibidor de MEK, a favor de la primera combinación por perfil de toxicidad, frente a la terapia de elección por el investigador(4).

Las guías clínicas recomiendan evaluar la viabilidad de resección quirúrgica con intención curativa en CCR oligometastásico(5). Sin embargo, en CCRm BRAF mutado se ha descrito una supervivencia limitada a pesar de cirugía. En una serie retrospectiva de 19 pacientes BRAF mutados tras metastasectomía pulmonar, se describe una supervivencia a los 5 años del 0%(6). En enfermedad metastásica resecable, se mantiene el esquema FOLFOX perioperatorio como el más aceptado independiente del perfil molecular(7).

En nuestro caso, el perfil molecular desfavorable BRAF V600E mutado no ha supuesto mal pronóstico, superando sus expectativas de supervivencia y reflejando heterogeneidad clínica en este subgrupo. Cabe destacar el beneficio de la cirugía de metástasis pulmonar en esta paciente; apoyando que la indicación de cirugía en CCRm resecable no debería estar condicionada exclusivamente por el perfil molecular.

Referencias

- ¹ Sorbye H, Dragomir A, Sundström M, Pfeiffer P, Thunberg U, Bergfors M, et al. High BRAF Mutation Frequency and Marked Survival Differences in Subgroups According to KRAS/BRAF Mutation Status and Tumor Tissue Availability in a Prospective Population-Based Metastatic Colorectal Cancer Cohort. *PLoS One*. 2015 Jun 29;10(6).
- ² Barras D, Missiaglia E, Wirapati P, Sieber OM, Jorissen RN, Love C, et al. BRAF V600E Mutant Colorectal Cancer Subtypes Based on Gene Expression. *Clin Cancer Res*. 2017 Jan 1;23(1):104-15.
- ³ Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol*. 2015;16(13):1306-15.
- ⁴ 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 Oct 24;381(17):1632-43.
- ⁵ Johnson B, Jin Z, Truty MJ, Smoot RL, Nagorney DM, Kendrick ML, et al. Impact of Metastasectomy in the Multimodality Approach for BRAF V600E Metastatic Colorectal Cancer: The Mayo Clinic Experience. *Oncologist*. 2018 Jan 1;23(1):128-34.
- ⁶ García-Carbonero N, Martínez-Useros J, Li W, Orta A, Perez N, Carames C, et al. KRAS and BRAF Mutations as Prognostic and Predictive Biomarkers for Standard Chemotherapy Response in Metastatic Colorectal Cancer: A Single Institutional Study. *Cells*. 2020 Jan 15;9(1).
- ⁷ Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2013 Nov;14(12):1208-15.

Ser o no ser: el déficit de proteínas reparadoras como cambio de paradigma en cáncer colorrectal localmente avanzado

San Román Gil, María (1); Pozas, Javier (2); Chamorro, Jesus (2); Barrill, Ana (2); Martinez Delfrade, Iñigo (2)

(1) Hospital Universitario Ramón y Cajal, (2) Hospital Universitario Ramon y Cajal

Identificador: 8806

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: cáncer colorrectal, inmunoterapia, pMMR, deficit de proteinas reparadoras, MSI, inestabilidad de microsateles, NICHE2, neoadyuvancia

Introducción

El cáncer colorrectal (CCR) representa el tercer tumor más incidente y segundo más mortal globalmente (1). Los tumores CCR con inestabilidad de microsateles/déficit de proteínas reparadoras (dMMR/MSI-H) representan el 10-15% en estadios localizados, con una tasa de respuesta a quimioterapia neoadyuvante del 5-7%. (2)

Presentamos el caso de un paciente cuya presencia de dMMR/MSI-H ha permitido un cambio en su paradigma terapéutico, siendo un caso predecesor del futuro de la neoadyuvancia en estos tumores.

Caso clínico.

Presentamos el caso de un varón de 62 años con antecedente de HTA y sin antecedentes familiares. Comienza estudio por dolor abdominal en abril de 2022 con palpación de masa en flanco derecho y ecografía con masa dependiente de colon. Se realiza TC TAP donde se objetiva tumoración en colon ascendente de 6 cm de longitud con adenopatías locorregionales patológicas y afectación extramural, sin enfermedad a otro nivel (cT3-T4N2bM0). Se realiza colonoscopia para toma biopsia compatible con adenocarcinoma colorrectal con pérdida de expresión de MSH2/PML1 (dMMR/MSI-H), BRAF V600E. Se extraen marcadores tumorales negativos

Con el juicio clínico de adenocarcinoma de colon dMMR/MSI-H estadio IIIC se presenta en comité multidisciplinar considerándose irresecable de inicio, por lo que se decide iniciar tratamiento con intención neoadyuvante. Ante los resultados presentados en ESMO 2022 en el ensayo clínico (EC) NICHE2 se solicita por uso compasivo nivolumab-ipilimumab D1+Nivolumab D15, siendo denegado, pidiéndose entonces pembrolizumab en base a EC fase III Keynote177, que se inicia el 16/06/2022.

El paciente recibe 4 ciclos de pembrolizumab con respuesta parcial mayor en TC de agosto de 2022 (imagen 1). Con todo ello se administra un 5º ciclo previo a intervención quirúrgica el 30/09/2022 mediante hemicolectomía derecha laparoscópica, con resultado en anatomía patológica de ausencia de neoplasia residual con respuesta completa patológica (pCR) [ypT0ypN0 (0/43 ganglios linfáticos)]. Ante la ausencia de evidencia científica que apoye lo contrario se inicia seguimiento.

Discusión

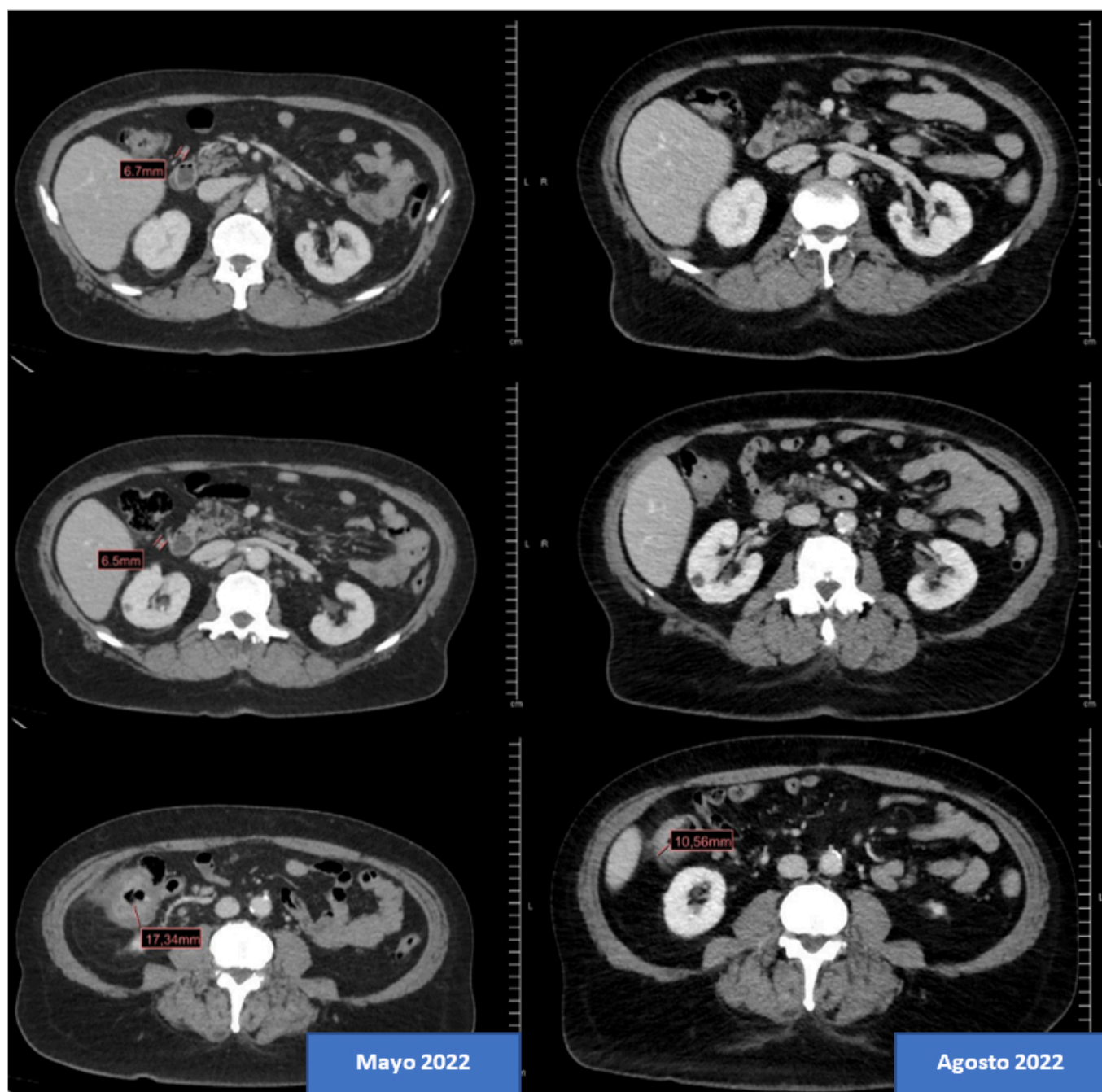
La inmunoterapia se ha convertido en el estándar terapéutico en numerosas neoplasias consiguiendo respuestas a largo plazo; se ha reportado recientemente en el Checkmate067 una mediana de supervivencia global de 72.1 meses en el brazo de nivolumab-ipilimumab a 6.5 años. (3) La inmunoterapia en el CCR dMMR/MSI-H metastásico está establecida en base a los resultados del Keynote177 (4), pendiente de valorarse el beneficio de nivolumab-ipilimumab frente a nivolumab en el EC fase III Checkmate8HW. (5)

El papel de la inmunoterapia en la neoadyuvancia está en proceso de consolidación en este subgrupo: El ensayo clínico NICHE1, que incluía pacientes dMMR/MSI-H y con conservación de proteínas reparadoras (pMMR/non-MSI-H), describió un 100% de respuestas patológicas en dMMR/MSI-H, lo que se ha confirmado en el NICHE2 que solo incluía este subgrupo: Todos los pacientes presentaron respuesta patológica incluyendo 95% de respuestas patológicas mayores y siendo 67%

pCR, con una toxicidad $\geq G3$ del 4% (6). Actualmente hay un EC fase II de brazo único evaluando el uso de pembrolizumab en CCR localmente avanzado, como nuestro paciente, pendiente de resultados (7). Con los resultados presentados en NICHE2 parece que, al contrario que en estadios avanzados, la resistencia primaria a inmunoterapia no tiene un papel relevante en estadios localizados o localmente avanzados, por lo que se podría incluso valorar estrategias de preservación de órgano en pacientes seleccionados.

Por último, los pacientes pMMR/non-MSI-H representan la mayoría de CCR y, aunque la inmunoterapia no tiene un papel establecido en estadios avanzados, se ha objetivado cierta respuesta en estadios tempranos que deben hacernos plantear la identificación de biomarcadores de respuesta, como la presencia de mutación en POLE (8), así como estrategias terapéuticas para intentar beneficiar a este subgrupo de pacientes.

Imagen 1. TC con respuesta parcial mayor: Reducción de 60x17mm a 36x11mm de masa colónica sin evidencia de ganglios patológicos circundantes ni invasión extramural



Referencias

¹ 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 2. Seligmann JF, FOxTROT Collaborative Group. FOxTROT: neoadjuvant FOLFOX chemotherapy with or without panitumumab (Pan) for patients (pts) with locally advanced colon cancer (CC). JCO. 2020 May 20;38(15_suppl):4013-4013.
- ³ 3. Wolchok et al. CheckMate 067: 6.5-year outcomes in patients (pts) with advanced melanoma. DOI: 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.9506 Journal of Clinical Oncology 39, no. 15_suppl (May 20, 2021) 9506-9506. Published online May 28, 2021)
- ⁴ 4. André T, Shiu KK, Kim TW et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. N Engl J Med 2020;383:2207-18. DOI: 10.1056/NEJMoa2017699
- ⁵ 5. André T, Van Cutsem E, Elez E, Bennouna J, de la Fouchardière C, Yoshino T, et al. P-12 A phase 3 study of nivolumab (NIVO), NIVO + ipilimumab (IPI), or chemotherapy for microsatellite instability-high (MSI-H)/mismatch repair-deficient (dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): CheckMate 8HW. Annals of Oncology. 2022 Jun;33:S250.
- ⁶ 6. Chalabi M, Verschoor Y, Van der Berg J. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: the NICHE-2 study. ESMO 2022
- ⁷ 7. The Netherlands Cancer Institute. Pembrolizumab for Locally Advanced, Irresectable, Non-metastatic dMMR Colorectal Cancers. The PUMA Study [Internet]. clinicaltrials.gov; 2022 Oct [cited 2022 Nov 9]. Report No.: NCT05131919. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05131919>
- ⁸ 8. Ma X, Dong L, Liu X, Ou K, Yang L. POLE/POLD1 mutation and tumor immunotherapy. J Exp Clin Cancer Res. 2022 Dec;41(1):216.

El beneficio de la terapia molecular en el cáncer colorrectal metastásico con mutación en BRAFV600E: a propósito de un caso.

Coca Membribes, Sara (1); Lorenzo Barreto, Jose Enrique (1); Llanos Muñoz, Marta (1); Alonso Álvarez, Beatriz (1);
Díaz Jiménez, Diego (1)

(1) Hospital Universitario de Canarias

Identificador: 8807

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Recto y canal anal

Palabras clave: Cáncer colorrectal, terapias moleculares, supervivencia

INTRODUCCIÓN

La heterogeneidad del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) ha permitido seleccionar nuevas dianas terapéuticas con un notable impacto en la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, continúan siendo un importante desafío en la práctica clínica algunos escenarios moleculares con peor pronóstico como la presencia de mutación de BRAFV600E o la ausencia de inestabilidad de microsatélites (MSI).

Presentamos el caso de un paciente con mutación en BRAFV600E. En estos pacientes, la expectativa de vida tras el fracaso a la primera línea de tratamiento se sitúa en torno a 4-6 meses. Nuestro caso expone un paciente en respuesta completa tras 18 meses de tratamiento con Encorafenib-cetuximab.

CASO

Varón de 70 años con antecedentes de hipertensión y diabetes. En abril 2019 es remitido tras diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso de colon derecho estadio IV (pT4aN1aM1c) con implante tumoral en serosa del apéndice cecal. Presentaba expresión normal de proteínas reparadoras, KRAS y NRAS nativo y mutación en V600E BRAF.

Se interviene en abril 2019 de hemicolectomía derecha laparoscópica con resección R0. Se descarta la presencia de mutaciones en polimorfismos de DPYD e inicia quimioterapia con XELOX 8 ciclos, finalizando en octubre 2019.

En septiembre 2020 presenta progresión peritoneal y ganglionar con aumento de tamaño de implante en mesogastrio (16mm) y adenomegalia precava (38x15mm) así como adenopatías celiacas, retroperitoneales y paniculitis mesentérica. Inicia FOLFIRI + Aflibercept, con respuesta parcial inicial tras 6 ciclos, pero en abril 2021 presenta progresión hepática única.

En ese momento inicia encorafenib-cetuximab, presentando en la primera evaluación en junio 2021 enfermedad estable y desde marzo 2022 presenta respuesta completa de lesiones hepáticas confirmada con RMN. Dicha respuesta se mantiene hasta la fecha, el paciente lleva 45 ciclos en total con buena tolerancia y sin toxicidades reseñables excepto artromialgias grado 1. Desde febrero 2022 se encuentra con esquema bisemanal de cetuximab.

DISCUSIÓN

La mutación en BRAFV600E está presente en 8-15% de CCRm asociándose con peor pronóstico y supervivencia inferior a 20 meses.

En la progresión a una o dos líneas de tratamiento, los resultados del ensayo BEACON (1) sustentan la indicación de encorafenib-cetuximab con beneficios en supervivencia y tasas de respuesta, así como en calidad de vida.

Basado en estos datos, el papel de encorafenib, binimetinib y cetuximab en primera línea se está estudiando en un estudio fase II con tasas de control de enfermedad del 50%, SLP media de 5,8 meses y SG de 17,2 meses (2). En primera línea también existen datos de un ensayo fase III en combinación con quimioterapia estándar. (3)

No obstante, a pesar de los avances en el conocimiento de la biología molecular del CCRm y la aparición de nuevas terapias, las resistencias adquiridas continúan limitando la supervivencia de estos pacientes.

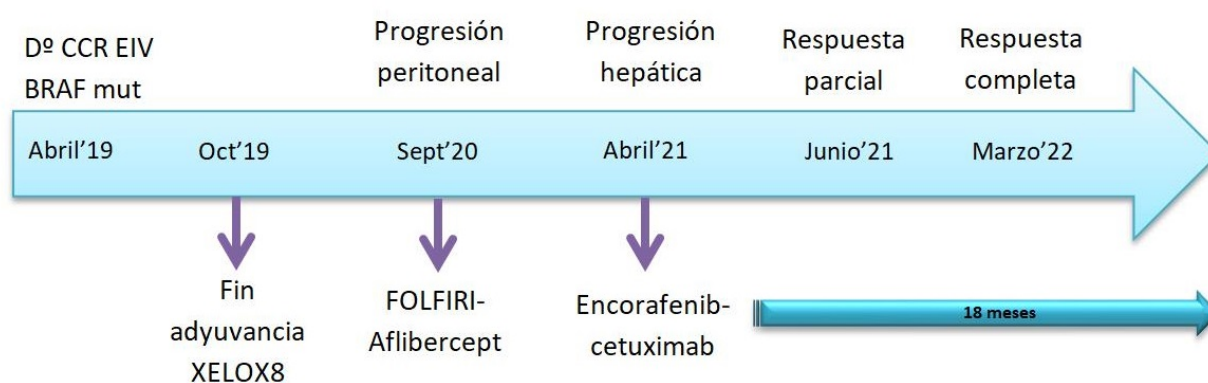
En este contexto, existen datos preclínicos de aumento en la vía de activación PI3K/AKT como posible mecanismo de resistencia a la combinación de encorafenib-cetuximab, por lo que también se encuentra en estudio la adición de alpelisib a la combinación. (4)

Por último, el 50% de los pacientes con mutación en BRAF presentan expresión normal de proteínas reparadoras. En modelos preclínicos se ha objetivado que la combinación de un inhibidor de BRAF con antiEGFR induce un fenotipo de inestabilidad transitoria, pudiendo beneficiarse de la adición de nivolumab. (5)□□

CONCLUSIONES

El desarrollo de terapias diana basadas en el comportamiento molecular del CCRm ha permitido incrementar la supervivencia y tasas de respuesta en escenarios particularmente desfavorables como la mutación en BRAFV600E, con beneficio en calidad de vida.

Son necesarios más estudios que permitan conocer las vías de transducción de señales y los mecanismos de escape concretos de cada caso para ponderar el uso de terapias sinérgicas en el tratamiento del CCRm



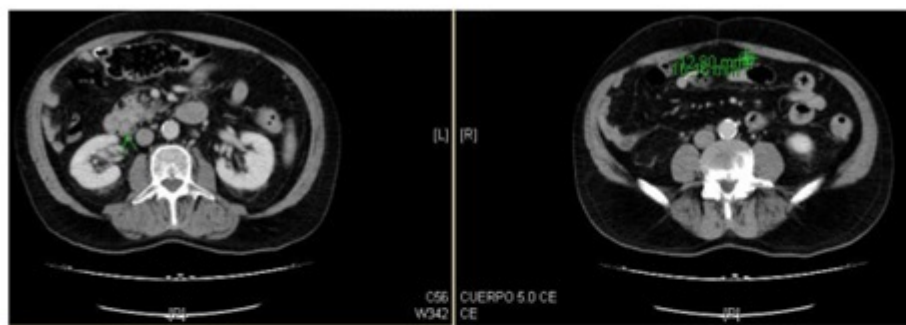


Imagen 1: progresión peritoneal (septiembre 2020).

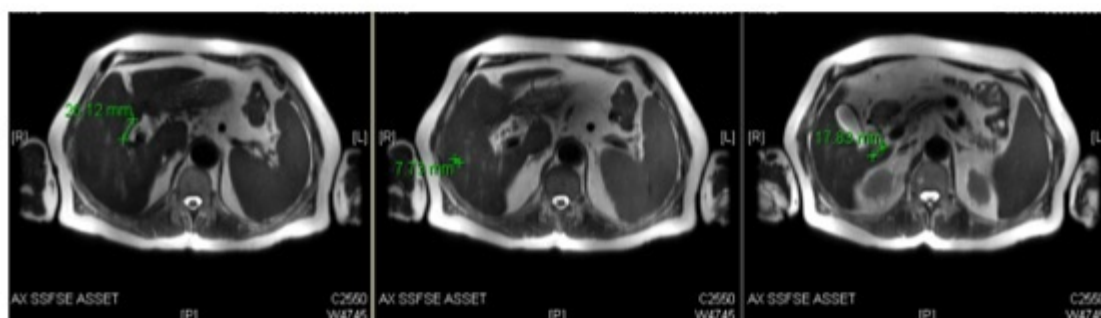


Imagen 2: progresión hepática (abril 2021).

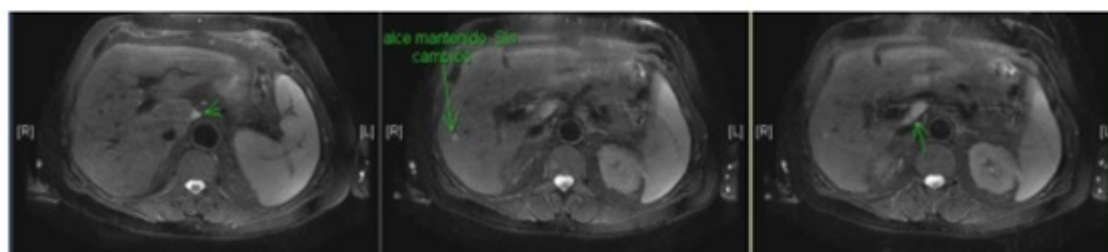


Imagen 3: respuesta parcial (junio 2021).

Referencias

- ¹ Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Tarpgaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M, Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019 Oct 24;381(17):1632-1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566309.
- ² Van Cutsem E, Tabernero J, Taieb J, et al. ANCHOR CRC: Results From a Single-Arm, Phase 2 Study of Encorafenib, Bbinimetinib Plus Cetuximab in Previously Untreated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021* (30 June - 3 July).
- ³ NCT04607421. BREAKWATER: Randomized phase 3 study of encorafenib (enco) + cetuximab (cet) ± chemotherapy for first-line treatment (tx) of BRAF V600E-mutant (BRAV600) metastatic colorectal cancer (mCRC). Scott Kopetz, Axel Grothey, Rona Yaeger, Fortunato Ciardiello, Jayesh Desai, Tae Won Kim, Tim Maughan, Eric Van Cutsem, Harpreet Singh Wasan, Takayuki Yoshino, Michelle L. Edwards, Adele Golden, Ashwin Gollerkeri, and Josep Tabernero. *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:4_suppl, TPS211-TPS211
- ⁴ Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAf CRC). Josep Tabernero, Robin Van Geel, Tormod Kyrre Guren, Rona D. Yaeger, Anna Spreafico, Jason Edward Faris, Takayuki Yoshino, Yasuhide Yamada, Tae Won Kim, Johanna C. Bendell, Martin H. Schuler, Heinz-Josef Lenz, Ferry Eskens, Jayesh Desai, Howard S. Hochster, Emin Avsar, Tim Demuth, Victor Sandor, Elena Elez, and Jan H.M. Schellens. *Journal of Clinical Oncology* 2016 34:15_suppl, 3544-3544
- ⁵ Phase I/II trial of encorafenib, cetuximab, and nivolumab in patients with microsatellite stable, BRAFV600E metastatic colorectal cancer. Van K. Morris, Christine Megerdichian Parseghian, Michelle Escano, Benny Johnson, Kanwal Pratap Singh Raghav, Arvind Dasari, Ryan Huey, Michael J. Overman, Jason Willis, Michael Sangmin Lee, Robert A. Wolff, Bryan K. Kee, John Paul Y.C. Shen, Maria Pia Morelli, Alda Tam, Wai Chin Foo, Lianchun Xiao, and Scott Kopetz *Journal of Clinical Oncology* 2022 40:4_suppl, 12-12

POLIPO COLORRECTAL MALIGNO COMO ORIGEN DE ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA: IMPORTANCIA DE LA ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO Y ABORDAJE MULTIDISCIPLINAR.

ALCARAZ GARNES, MIGUEL (1); GUERRA GOMEZ, MACARENA (1); GOMEZ NIETO, INES (2); SERRANO MORENO, ELENA (2)

(1) HOSPITAL DE MÉRIDA, (2) HOSPITAL DE MERIDA

Identificador: 8812

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Pólipo, cáncer colorrectal, oligometástasis

Introducción.

En nuestro medio, la implantación del programa de cribado de cáncer colorrectal (CCR) se ha traducido en un notable incremento del número de tumores diagnosticados en forma de pólipo maligno. Estos pólipos albergan focos de adenocarcinoma que se extienden hacia la submucosa (T1) y su incidencia a nivel europeo se estima en un 17%. La mayoría de estos tumores nunca metastatizará (riesgo de invasión linfática 6-16%)⁽¹⁾. Este hecho, unido a la mejora del tratamiento endoscópico, hace que no siempre tengamos claro cuál es su abordaje óptimo⁽²⁾.

Con varias recaídas viscerales oligometastásicas y una supervivencia global (SG) de 7 años y medio, nuestro caso constituye un ejemplo de la importancia de una correcta estratificación del riesgo, así como del abordaje multidisciplinar de este tipo de tumores.

Historia clínica.

Varón de 52 años que en colonoscopia (17/6/15) de cribado de CCR, muestra pólipo a 8cm del margen anal (MA) resecado endoscópicamente. Ante hallazgo anatomopatológico de adenocarcinoma sobre pólipo, se realiza TAMIS hallándose dos focos de adenocarcinoma G2 en submucosa (Haggit 4) con invasión vascular (IV). Valorado en comité multidisciplinar determinando resección anterior e ileostomía de protección en julio/2015; no evidenciándose malignidad en pared intestinal pero sí en uno de los 13 ganglios aislados.

Exploración física.

ECOG 0. Buen estado general.

Pruebas complementarias.

- Analítica (14/6/2015): normal.
- Colonoscopia (17/6/15): Pólipo rectal a 8 cm del MA, vegetante, aspecto premaligno/maligno con leve sangrado.
- AP (22/6/15): Inestabilidad microsatélites negativa. Dos focos de adenocarcinoma en submucosa con invasión vascular (IVL). Límites quirúrgicos libres.
- TC TAP (29/6/15): sin enfermedad a distancia.

Diagnóstico.

Adenocarcinoma G2 de recto medio pT1pN1(1/13)cM0, estadio IIIA. EMS.

Tratamiento y evolución.

Tras cirugía, inicia adyuvancia con esquema XELOX 3 ciclos y posterior QTRT de ciclo largo, finalizada en marzo/2016. Intervalo libre de enfermedad (ILE) 9 meses, en diciembre/2016 recaída hepática oligometastásica. KRAS mutado. Inicia tratamiento FOLFIRI + Afibercept con buena respuesta, realizándose metastasectomía en febrero/2017 y completando 3 meses de adyuvancia.

En mayo/2018, ILE 15 meses, aparición de nódulo en LID sospechoso de malignidad. Se decide en comité multidisciplinar resección (20/07/2018), AP compatible con metástasis. El paciente rechaza tratamiento adyuvante.

ILE 13 meses, en agosto/2019 aparición de lesión cerebral intervenida, confirmándose origen metastásico. Completa tratamiento local mediante SBRT, finalizada en octubre/2019. Inicia quimioterapia con CPT-11 y Bevacizumab durante 4 meses.

En enero/2021, ILE 16 meses, nueva lesión hepática única intervenida en febrero/2021. Se decide junto al paciente, Bevacizumab de mantenimiento, sin datos de recidiva en la actualidad.

Discusión.

Actualmente, la estratificación del riesgo de los pólipos malignos se basa en criterios morfológicos, grado de diferenciación, IVL y profundidad⁽³⁾.

En base a estos criterios en aquellos pólipos de bajo riesgo estaría indicado el seguimiento endoscópico sin necesidad de otras intervenciones. La actitud a seguir no está tan clara en los de intermedio/alto riesgo. En estos casos las guías ofrecen la posibilidad de vigilancia endoscópica, analítica y TC, versus cirugía⁽⁴⁾.

Nuestro caso se encuentra en ese pequeño porcentaje que tras cirugía oncológica se objetiva invasión ganglionar y posteriormente recae en varias ocasiones en forma de enfermedad oligometastásica. La correcta estratificación del riesgo y el abordaje multidisciplinar han permitido llevar a cabo un tratamiento individualizado; consiguiéndose una SG superior a la esperada.

Esto nos hace reflexionar sobre la posibilidad de estar infratratando a pacientes que, como el nuestro, presentan pólipos de alto riesgo en los que se opte por la opción de vigilancia.

Siendo necesarios estudios prospectivos y bien diseñados que nos ayuden en una estratificación del riesgo más completa y en la toma de decisiones; siempre abordadas desde una perspectiva multidisciplinar.

Referencias

¹ Naffouje SA, Lauwers G, Klapman J, Dam A, Pena L, Friedman M, Sanchez J, Dessureault S, Felder S. Malignant colon polyps: predicting lymph node metastasis following endoscopic excision. *Int J Colorectal Dis.* 2022 Feb;37(2):393-402. doi: 10.1007/s00384-021-04078-3. Epub 2022 Jan 10. PMID: 35001147.

² Saraiva S, Rosa I, Fonseca R, Pereira AD. Colorectal malignant polyps: a modern approach. *Ann Gastroenterol.* 2022 Jan-Feb;35(1):17-27. doi: 10.20524/aog.2021.0681. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34987284; PMCID: PMC8713339.

³ PROTOCOLO DE ACTUACION PARA LA EVALUACION DE UN POLIPO CON ADENOCARCINOMA. Hospital Universitario Reina Sofía. Servicio Andaluz de Salud. Versión 1.0. 10-10-2019.

⁴ Morini A, Annicchiarico A, De Giorgi F, Ferioli E, Romboli A, Montali F, Crafa P, Costi R. Local excision of T1 colorectal cancer: good differentiation, absence of lymphovascular invasion, and limited tumor radial infiltration (≤ 4.25 mm) may allow avoiding radical surgery. *Int J Colorectal Dis.* 2022 Nov 5. doi: 10.1007/s00384-022-04279-4. Epub ahead of print. PMID: 36335216.

AFECTACIÓN CUTÁNEA COMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE UN CUADRO DE REACCIÓN SARCOIDOSIS-LIKE INMUNOMEDIADA

Parra Trujillo, Daniel (1); Forner Cuenca, Guillermo (1); Massutí Sureda, Bartomeu (1); Yuste Izquierdo, Ana Lucía (1); Gómez González, Lucía (1)

(1) Hospital General Universitario de Alicante "Dr. Balmis"

Identificador: 8817

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Cáncer colorrectal, inmunoterapia, pembrolizumab, efecto adverso inmunomediado, sarcoidosis.

INTRODUCCIÓN

El uso creciente de tratamiento con inhibidores de los checkpoints inmunitarios (ICI) conlleva la aparición de efectos adversos inmunomediados (irAE) previamente no descritos con la quimioterapia convencional. Aunque esta toxicidad es mayoritariamente órgano-específica, cada vez es más frecuente la aparición de enfermedades autoinmunes sistémicas como la sarcoidosis, lo que supone un reto diagnóstico-terapéutico.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

Historia clínica

Varón de 53 años con múltiples factores de riesgo cardiovascular y antecedentes de cardiopatía isquémica, con colocación de stent farmacoactivo en arteria coronaria derecha en 2011 y posterior doble derivación coronaria en 2020. Diagnosticado en marzo de 2022 de adenocarcinoma en colon descendente cT4aN1M1b (afectación hepática y ganglionar), BRAF/RAS wild type, dMMR (pérdida de expresión de MLH1 y PMS2), por lo que inició tratamiento en primera línea con pembrolizumab.

Tras seis ciclos de tratamiento con excelente tolerancia, consultó por la aparición de lesiones cutáneas en el codo derecho, sin otra clínica asociada.

Exploración física

Índice de Karnofsky 80. Tres lesiones de 1.5 centímetros en codo derecho, eritemato-edematosas, arciformes, no dolorosas a la palpación.

Pruebas complementarias

La Tomografía Computerizada (TC) toraco-abdomino-pélvica describió la aparición de adenopatías mediastínicas bilaterales (hiliares, paratraqueales y subcarinales). Se realizó una biopsia cutánea que evidenció granulomas no necrotizantes. Tinción de PAS, Grocott y Ziehl-Neelsen negativas. La broncoscopia y las pruebas de función respiratoria fueron normales, y el cociente CD4/CD8 en el lavado broncoalveolar fue de 1.6.

Diagnóstico diferencial y final

Se planteó el diagnóstico diferencial entre granuloma anular, lesiones sarcoidosis-like o metástasis cutáneas de carcinoma intestinal conocido. Tras los hallazgos clínicos, radiológicos y el resultado de la biopsia cutánea se llegó al diagnóstico de reacción sarcoidosis-like secundaria al tratamiento con inmunoterapia.

Tratamiento y evolución

Dada la existencia de un cuadro radiológico con afectación adenopática sin alteraciones parenquimatosas, y la ausencia de sintomatología, se catalogó el cuadro como un irAE de grado I.

El paciente continuó tratamiento con respuesta completa ganglionar y parcial hepática. Tras 10 ciclos y en base a la aparición sintomatología en forma de tos, se decidió interrupción de pembrolizumab e inicio de tratamiento con prednisona oral, con rápida mejoría clínica que permitió la reintroducción de la inmunoterapia.

DISCUSIÓN

La sarcoidosis es una enfermedad granulomatosa sistémica de origen autoinmune cuya etiología no es del todo conocida. Se han descrito reacciones sarcoidosis-like con el tratamiento con ICI, con un patrón indistinguible de la sarcoidosis clásica, tanto en relación con los hallazgos histológicos como con la afectación clínica y orgánica. (1).

Los ICI más relacionados con este proceso han sido los anti-CTLA4 (fundamentalmente ipilimumab), con una incidencia creciente en los fármacos anti-PD1 secundaria al uso exponencial de los mismos en la práctica clínica habitual, lo que supone un reto diagnóstico (2, 4).

El cuadro clínico más frecuente consiste en una afectación granulomatosa en localizaciones intratorácicas (pulmón y/o ganglios mediastínicos) y en la piel, como en el caso presentado, con una mediana de tiempo de aparición de 14 semanas desde el inicio del tratamiento (2).

Generalmente, la sarcoidosis relacionada con los ICI parece tener una expresión clínica y radiológica leve, lo que permite continuar con el tratamiento oncológico, siempre que exista un beneficio clínico significativo (3). No obstante, la presencia de cuadros clínicos moderados o severos pueden requerir la suspensión del tratamiento con ICI y el inicio de tratamiento corticoideo y, en casos refractarios, inmunosupresor.

Los fármacos ICI se han incorporado al arsenal terapéutico del cáncer colorrectal, con un aumento significativo en supervivencia global en pacientes dMMR en primera línea de tratamiento (5), lo que supone nuevos retos en el manejo de las toxicidades derivadas de los mismos, como se ilustra en el caso expuesto.

Referencias

¹ Valeyre D, Prasse A et al. Sarcoidosis. Lancet ;383(9923):1155-67.

² Gkiozos I, Kopitopoulou A et al. Sarcoidosis-like reactions induced by checkpoint inhibitors. J Thorac Oncol 2018; 13(8):1076-82.

³ Chanson N, Ramos-Casals M et al. Immune checkpoint inhibitor-associated sarcoidosis: A usually benign disease that does not require immunotherapy discontinuation. Eur J Cancer 2021;158:208-16.

⁴ Miedema J, Nunes H. Drug-induced sarcoidosis-like reactions. Curr Opin Pulm Med 2021;27(5):439-47.

⁵ Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al: Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med 383:2207-2218, 2020.

CÁNCER DE RECTO Y SÍNDROME DE LYNCH, ¿RESISTENCIA U OPORTUNIDAD?

MORCHÓN ARAUJO, DANIEL (1); TERÁN BRAGE, EDUARDO (1); MORIÑIGO MAZO, DANIEL (1); FONSECA SÁNCHEZ, EMILIO (1); VIDAL TOCINO, ROSARIO (1)

(1) COMPLEJO ASISTENCIAL UNIVERSITARIO DE SALAMANCA

Identificador: 8818

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Recto y canal anal

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de deficiencia en el sistema de reparación del DNA por apareamiento erróneo (dMMR) o alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H) en el cáncer de recto es aproximadamente un 10%, siendo menor que en el cáncer de colon (15-20%). La mayoría de los tumores de recto dMMR se producen en el contexto del Síndrome de Lynch, principalmente por mutaciones germinales en MSH2 y MSH6. Se han descrito diferencias clínicas y biológicas en los tumores dMMR, demostrándose en estos pacientes una mayor resistencia a la quimioterapia estándar basada en fluoropirimidinas¹. Esto ha llevado a buscar alternativas, como la inmunoterapia, que han demostrado eficacia recientemente²⁻⁴.

CASO CLÍNICO

Varón de 38 años de edad, sin antecedentes personales de interés, salvo el diagnóstico de síndrome de Lynch por variante germinal patogénica en MSH2 [c.1598delT/p.(Arg534ValfsX9)].

En agosto de 2021, en una colonoscopia de control, se diagnostica de una neoformación a 10 cm de margen anal (Figura 1A), con resultado histológico de adenocarcinoma de recto dMMR (pérdida de expresión de MSH2 y parcial de MSH6 en tumor). Se realiza estudio de extensión mediante tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) pélvica (Figura 2A), con estadificación cT3bN2M0.

Se discute en comité multidisciplinar (CMD) y se decide ofrecer tratamiento neoadyuvante total (TNT) según esquema RAPIDO (ciclo corto de radioterapia (SCRT) 25Gy, seguido de quimioterapia (QT) esquema CAPOX (capecitabina-oxaliplatino) y, finalmente, escisión mesorrectal total -TME-). Recibe TNT con aceptable tolerancia, objetivándose en estudios de reevaluación (TC, RM y endoscopia) resultados compatibles con respuesta clínica completa (RCc) (Figura 1B y 2B).

En base a la RCc, tras discusión en CMD y con el paciente, se propone preservación de órgano con protocolo "watch and wait" que el paciente acepta; manteniéndose libre de recidiva local y a distancia hasta el momento actual, con un seguimiento de 9 meses tras el fin de la TNT.

DISCUSIÓN

El tratamiento neoadyuvante total, con diferentes estrategias (consolidación o inducción) se ha postulado como una terapia estándar en cáncer de recto localmente avanzado (CRLA), mejorando el control sistémico de la enfermedad y, en ocasiones, permitiendo la preservación de órgano en casos seleccionados (siendo más frecuente cuando se emplean estrategias de consolidación)⁵⁻⁷.

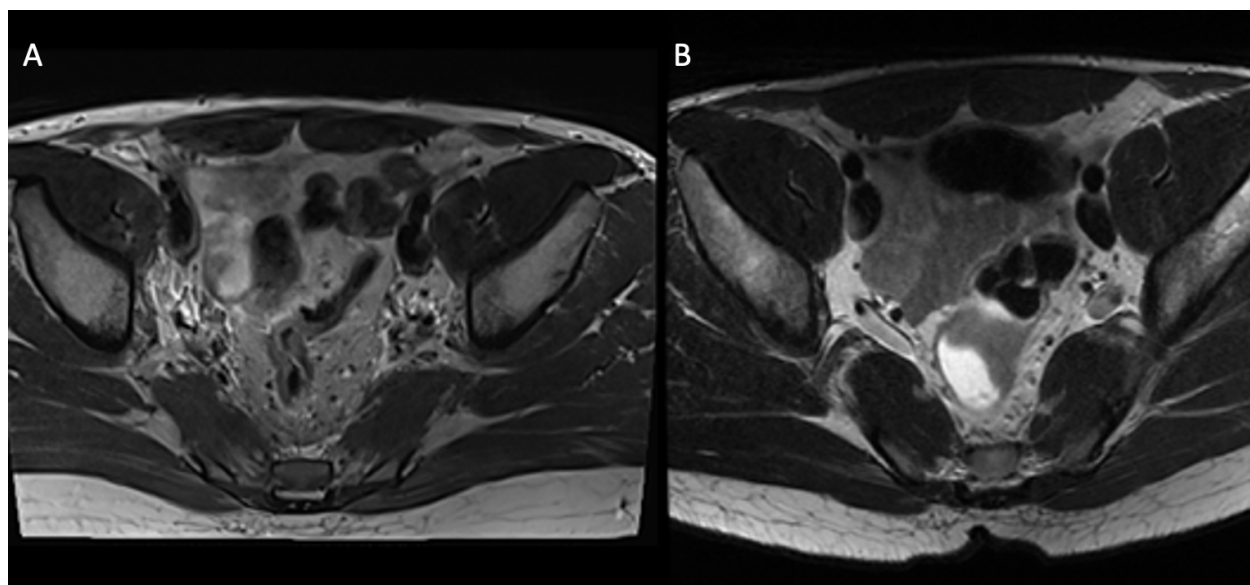
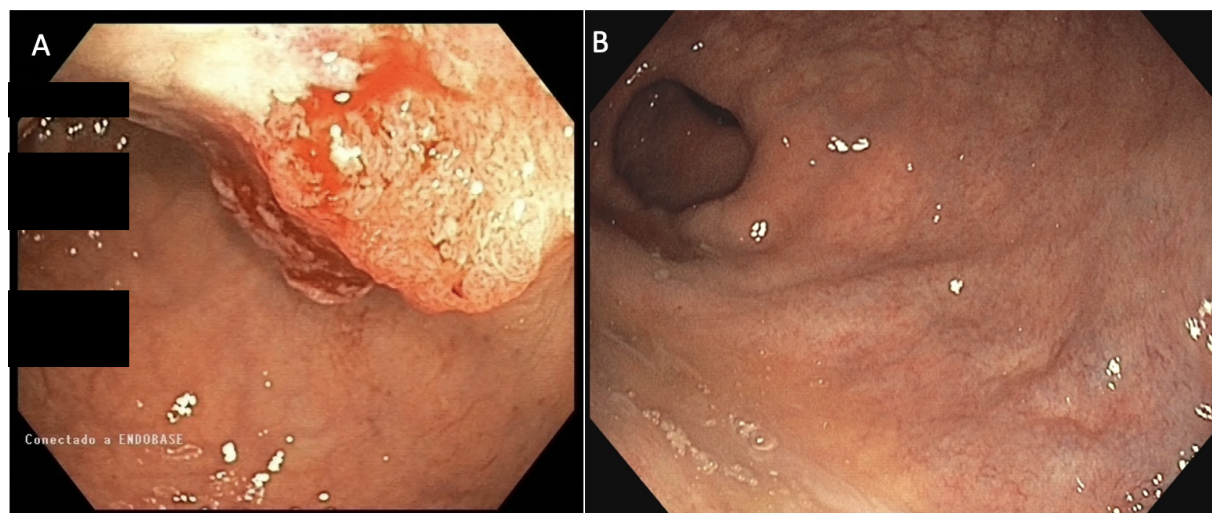
El cáncer colorrectal de aparición temprana (EOCRC) es una entidad con una incidencia creciente, con frecuencia asociada a síndromes hereditarios de predisposición a cáncer⁸.

dMMR/MSI-H es un biomarcador, tanto pronóstico como predictivo de respuesta, en cáncer colorrectal (CCR), demostrándose una resistencia intrínseca a la QT basada en fluoropirimidinas¹. Incluso, en el contexto neoadyuvante en cáncer de colon (estudio FOxTROT) se demuestra una peor respuesta a FOLFOX en este subgrupo de pacientes (ausencia de respuesta en 75% de pacientes con tumores dMMR/MSI-H)⁹.

Por otro lado, es bien conocido su papel como biomarcador predictor de respuesta a inmunoterapia (inhibidores del punto de control inmunológico -ICI-) formando ya parte de la primera línea de tratamiento del CCR metastásico³. Recientemente, se han comunicado datos preliminares con el empleo de ICI en enfermedad localizada con resultados espectaculares y muy prometedores incluso para la preservación de órgano en estos pacientes².

Nuestro caso pretende mostrar la complejidad en el manejo del cáncer de recto localmente avanzado en una situación aún más compleja (EOCRC y síndrome de Lynch); y como, a pesar de que las evidencias más recientes postulan los ICI como tratamiento de elección en tumores dMMR/MSI-H, incluyendo la terapia neoadyuvante del CRLA, el tratamiento estándar con QT y RT puede ser activo en CRLA dMMR. Se destaca, también, el valor de la preservación de órgano en un paciente joven.

IMÁGENES



Referencias

- ¹ Cercek A, Dos Santos Fernandes G, Roxburgh CS, et al. Mismatch repair-deficient rectal cancer and resistance to neoadjuvant chemotherapy. *Clin Cancer Res.* 2020;26(13):3271-9.
- ² Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, et al. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med* 2022;386:2363-2376.
- ³ Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* 2020; 383:2207-18.
- ⁴ Chalabi M, Verschoor YL, van den Berg J, et al. Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study. *Annals of Oncology* (2022) 33 (suppl_7): S808-S869.
- ⁵ Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(1):29-42.
- ⁶ Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):702-15.
- ⁷ Garcia-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, et al. Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy. *J Clin Oncol.* 2022 Aug 10;40(23):2546-2556.
- ⁸ Daca-Alvarez M, Quintana I, Terradas M, et al. The inherited and familial component of Early-Onset Colorectal Cancer. *Cells* 2021 Mar 23;10:710.
- ⁹ Seymour MT, Morton D. FOXTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. *J Clin Oncol.* 2019 May 20;37(15_suppl):3504-3504.

Resección de cáncer de páncreas irresecable con expresión de citoqueratina 5 (CK5)

Blanco Abad, Carmen (1); Catoya Villa, Juan Luis (1); Echevarría Iturbe, Celina (1); Espinosa Cabria, Noelia (1); Lopez Muñoz, Ana (1)

(1) Hospital Universitario de Burgos

Identificador: 8819

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Páncreas

Paciente de 38 años con cáncer de páncreas borderline resecable al diagnóstico, y considerado irresecable tras la administración de FOLFIRINOX, gemcitabina-abraxane y quimiorradioterapia. Sin embargo, en la cirugía se extirpa el tumor, con estadificación ypT2 (3cm) N0(0/14). El paciente expresa CK5, marcador que podría identificar al subtipo basal, y que podría conferir resistencia a FOLFIRINOX, como presentó nuestro paciente.

Este caso muestra la importancia de confirmar in-situ la resecabilidad del cáncer de páncreas, dado que se trata de un tumor complejo donde la presencia del estroma dificulta la interpretación de las pruebas de imagen. También deja en evidencia la necesidad de encontrar biomarcadores que nos ayuden a seleccionar entre los tratamientos disponibles.

Varón valorado en consultas en octubre de 2021 pérdida ponderal y esteatorrea. Se realizó una analítica donde se observó hiperbilirrubinemia. Tras realizar una ecoendoscopia y una TAC-TAP se diagnosticó de adenocarcinoma de cabeza de páncreas cT3cN10, borderline resecable.

La hiperbilirrubinemia se resolvió con la colocación de una prótesis biliar e inició tratamiento con FOLFIRINOX. Tras 4 ciclos presentó progresión bioquímica y radiológica con infiltración de la arteria mesentérica superior. Inició una segunda línea con gemcitabina-abraxane, recibiendo 3 ciclos. En situación de respuesta parcial bioquímica y enfermedad estable radiológica se decidió administrar radioterapia concomitante con capecitabina, persistiendo situación de enfermedad estable (imagen 1). En NGS se encontraron mutaciones en KRAS G12D, P53 y fusión TSEN2/PPARG.

En comité de tumores se indicó laparotomía exploradora para corroborar la irresecabilidad. En el acto quirúrgico se visualizó una masa en área duodeno-pancreática con infiltración del retroperitoneo. Se realizó duodenopancreatectomía cefálica y resección de vena mesentérica superior observándose en estudio anatomopatológico una moderada respuesta a tratamiento neoadyuvante, estadije ypT2 y márgenes libres de malignidad (imagen 2).

Tras la cirugía, se objetivó mediante inmunohistoquímica la presencia de CK5 (imagen 3) y la pérdida de expresión de SMAD4.

DISCUSIÓN:

La cirugía es el único tratamiento potencialmente curativo en el cáncer de páncreas. Sin embargo, a pesar de la administración de quimioterapia, las tasas de recaída son altas[1].

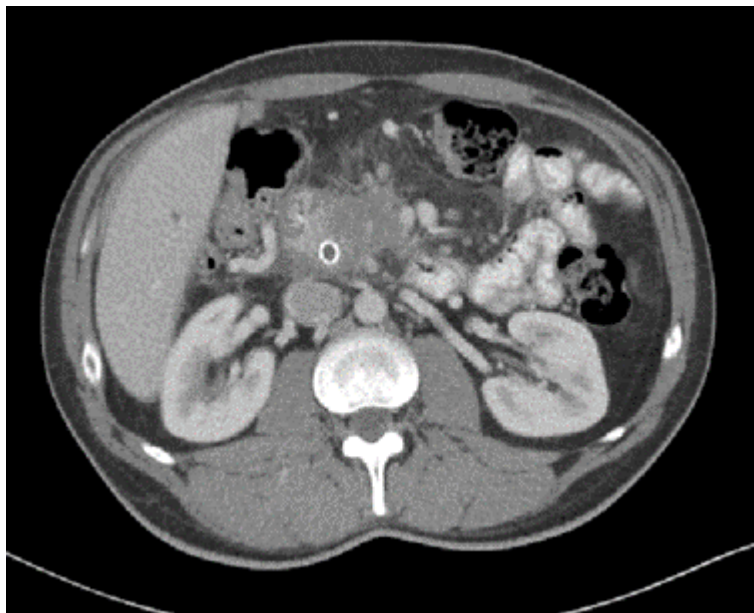
El tratamiento citostático neoadyuvante está recomendado en pacientes con cáncer borderline resecable[1]. Por el contrario, el papel de la radioterapia es más controvertido tanto en el ámbito de la enfermedad borderline como irresecable. No obstante, la ausencia de progresión a segunda línea con gemcitabina-abraxane y persistencia de irresecabilidad radiológica, llevaron a indicar quimio-radioterapia.

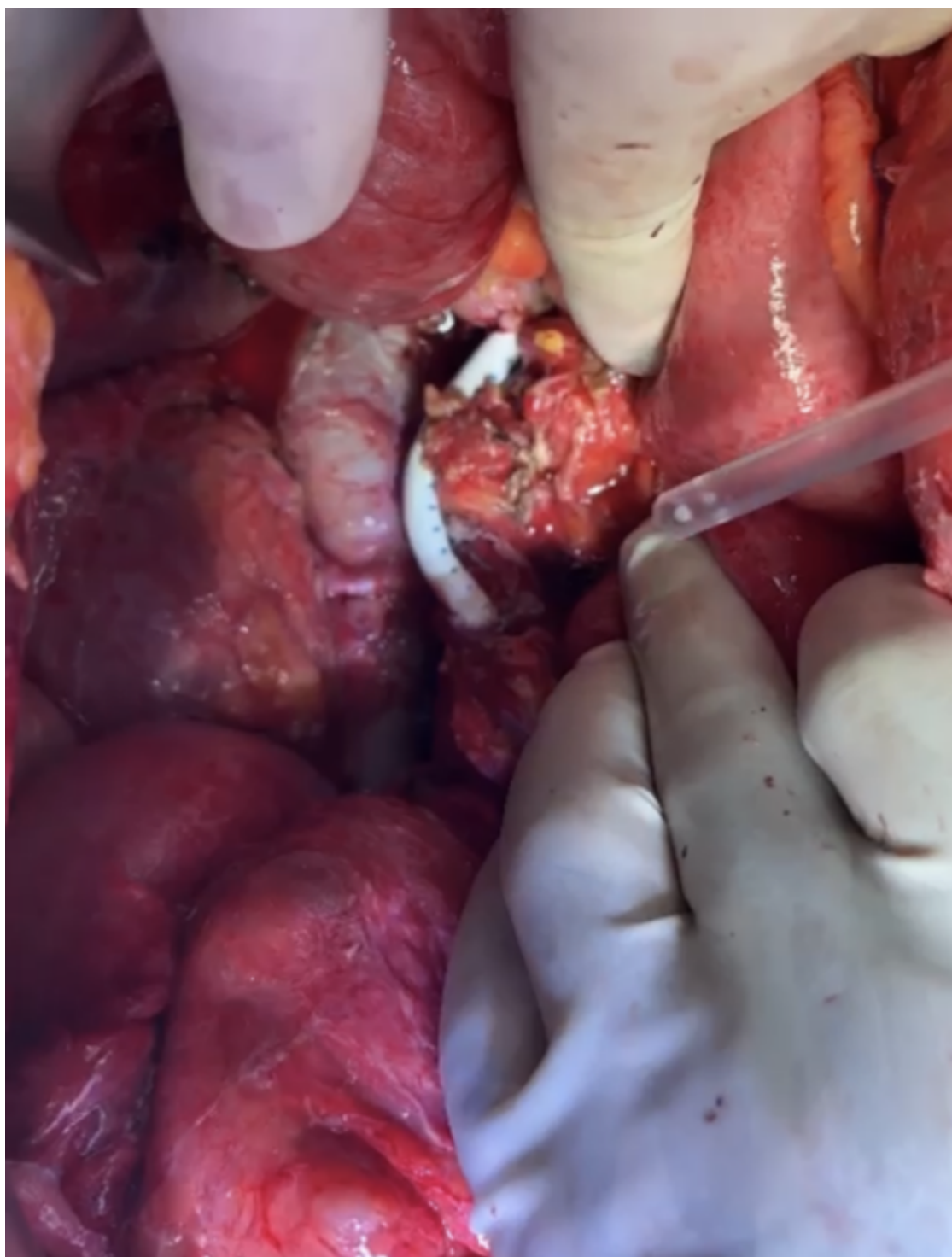
La evaluación de la resecabilidad del tumor pancreático es difícil debido a su cercanía a estructuras vasculares y la existencia de un estroma que rodea al tumor[2]. De ahí a la importancia de confirmar la resecabilidad en un acto quirúrgico, especialmente tras la administración de tratamiento neoadyuvante.

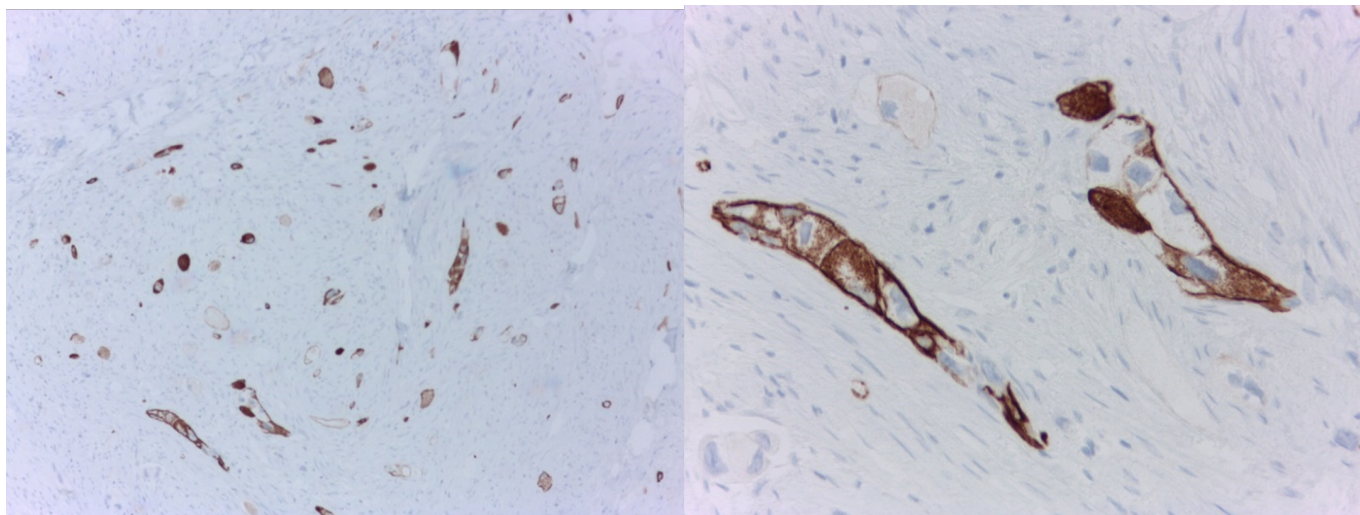
Es imprescindible encontrar biomarcadores para optimizar el tratamiento con quimioterapia. Existen descritos dos subtipos de cáncer de páncreas. El marcador GATA6 parece identificar al subtipo clásico, de mejor pronóstico, y la CK5 parece ser el mejor marcador del subtipo basal3. El subtipo basal puede conferir resistencia al FOLFIRINOX. Dado que también se ha

encontrado coexistencia del subtipo basal y el clásico sería interesante completar el estudio con el biomarcador GATA6. La pérdida de expresión de SMAD4 se ha relacionado con peor pronóstico[4], lo que habrá que tener en cuenta de cara al seguimiento. La presencia de mutación en KRAS G12D nos abre puertas en un futuro a tratamientos dirigidos, que se están estudiando en el ámbito de la investigación clínica.

En conclusión, se trata de un caso que ratifica la importancia de confirmar la resecabilidad de los tumores mediante técnicas quirúrgicas. La optimización del tratamiento citostático en base a perfiles moleculares y biomarcadores es un campo en estudio que nos ayudará en la selección de tratamientos.







Referencias

- ¹ Iyengar S, Nevala-Plagemann C, Garrido-Laguna I. Updates on adjuvant and neoadjuvant treatment strategies for surgically resectable and borderline resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Ther Adv in Med Oncol*. 2021;13:1-15.
- ² Lopez N, Prendergast C, Lowy A. Borderline resectable pancreatic cancer: Definitions and management. *World J Gastroenterol*. 2014; 20(31): 10740-10751
- ³ O'Kane G, Grunwald B, Jang Gun-Ho, Massoomian M, Picardo S, Grant R, et al. GATA6 expression distinguishes classical and basal-like subtypes in advanced pancreatic cancer. *Clin Cancer Res*. 2020;26:4901-10.
- ⁴ Liu F. SMAD4/DPC4 and pancreatic cancer survival. *Clin Cancer Res*. 2001;7:3853-2856.

Cáncer de páncreas en mujer joven como caso índice de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario.

MENENDEZ CAVA, MIREIA (1); SÁNCHEZ TOGNERI, LAURA (2); CAMELO HERNANDEZ, BELEN (2); JARA MARTIN, PABLO (2); SAIZ HERRERO, AMAIA (2)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA, (2) HUMV

Identificador: 8820

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Páncreas

Palabras clave: Cáncer de páncreas, BRCA2 , IPARP.

INTRODUCCIÓN: El cáncer de páncreas es el octavo tumor con mayor incidencia en España representando la tercera causa de mortalidad por cáncer. La edad media de presentación es 70 años y su presentación en edades más precoces pueden ser la primera manifestación de un síndrome hereditario subyacente. Esto ha hecho que la determinación de BRCA se incorpore al algoritmo diagnóstico por sus implicaciones terapéuticas, pronósticas y hereditarias, todas ellas reflejadas en el caso de nuestra paciente.

CASO CLÍNICO:

Mujer de 36 años con antecedentes de hepatitis aguda no filiada en 2012. Sin hábitos tóxicos, cirugías previas ni tratamiento habitual. Antecedentes familiares de cáncer de mama en su tía paterna a los 45 años.

En marzo-2021 ingresa por ictericia, alteración de PFH y dolor en hipocondrio derecho secundaria a dilatación de la vía biliar por lesión focal en proceso uncinado. Se realiza PAAF sin documentarse malignidad y se coloca prótesis biliar plástica. Continúa seguimiento, detectándose en junio-2021, crecimiento de la lesión pancreática y aparición de múltiples lesiones hepáticas. La rebiopsia muestra atipias en la masa pancreática y atipias de alto grado/adenocarcinoma in situ en bulbo. En julio se realiza gastroyeyunostomía y se documenta afectación peritoneal por adenocarcinoma de páncreas. Se completa el estudio documentándose mutación somática en BRCA2. En sep-2021, es valorada en consultas de oncología médica, presentando ECOG 1, exploración física con ascitis y Ca 19.9 de 275. Inicia cisplatino-gemcitabina presentando sucesivas complicaciones intercurrentes (hemorragia digestiva, reestenosis de la vía biliar tratada con colecistogastrostomía con colocación de prótesis y ascitis a tensión recidivante) que condicionan retrasos y suspensión de varias dosis de gemcitabina en monoterapia. Tras completar cuatro ciclos, se documenta respuesta parcial serológica (Ca 19.9 63) y por imagen por lo que inicia Olaparib de mantenimiento que mantiene hasta junio-22 cuando se documenta progresión hepática (Ca 19.9 52). En ese momento inicia FOLFIRINOX presentando respuesta parcial mantenida hasta la actualidad que ha recibido 10 ciclos con buena tolerancia. De forma paralela, ha sido valorada en Unidad de Consejo Genético y se ha confirmado mutación patogénica germinal en BRCA2 p.Glu1308 que ha permitido el diagnóstico de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario en sus dos hermanas y su padre.

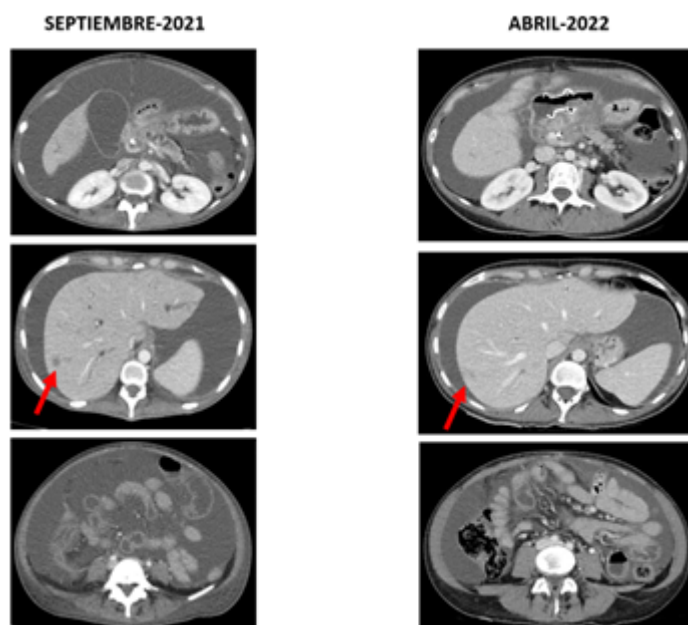
DISCUSIÓN: El cáncer de páncreas metastásico tiene un pronóstico infausto con menos del 10% de los pacientes vivos a los 5 años (1). En un esfuerzo de mejorar estas cifras, se han buscado nuevas dianas terapéuticas en los últimos años. Hasta el 7% presentan una mutación en BRCA y su determinación en pacientes jóvenes con estos tumores ha abierto la puerta para el empleo de inhibidores de PARP como terapia de mantenimiento y ha permitido el diagnóstico de síndromes de predisposición genética (2). La peculiaridad de nuestro caso reside en tres cuestiones diferentes.

La primera, es que nuestra paciente es el caso índice que ha permitido el diagnóstico de síndrome de cáncer de mama y ovario hereditario en su padre y sus dos hermanas, en quienes se han instaurado programas de screening y detección precoz de tumores vinculados a este síndrome como mama, ovario, páncreas o próstata.

La segunda, es que nuestra paciente se pudo beneficiar de tratamiento con IPARP que le permitió estar hasta 6 meses sin quimioterapia, con buena calidad de vida y con enfermedad controlada (datos de supervivencia libre de progresión similares a los del ensayo pivotal fase III POLO (3)).

La tercera, y no por ello la menos importante, refleja la importancia de un buen abordaje multidisciplinar en tumores con

múltiples complicaciones potenciales que nos pueden limitar en la administración de citotóxicos que actualmente representan el standard de tratamiento en estos tumores.



Referencias

¹ Las Cifras del Cáncer en España 2021. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM).

² Informe SEOM de evaluación de fármacos. Olaparib en el tratamiento del adenocarcinoma de páncreas metastásico con mutación germinal en BRCA1/2.

³ Kindler HL, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. J Clin Oncol. 2022 Jul.

Buscando el tratamiento radical en paciente con cáncer colorrectal metastásico

Wikström Fernández, Sofía (1); Murillo Herrera, Andrés (2); Garrido Orta, Pilar (2); Balsalobre Yago, Jose (2); Feliciangeli Moreno, Eduardo (2)

(1) Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagema, (2) Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena

Identificador: 8821

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Cáncer colorrectal metastásico, regorafenib, intención radical

Introducción

En pacientes seleccionados con cáncer colorrectal metastásico (CCRM) se puede optar por un manejo terapéutico con intención radical, alcanzando más de 3 años de supervivencia con ECOG 0-1, sin recaída a distancia, como en el caso que exponemos a continuación.

Descripción del caso

Mujer de 27 años, sin antecedentes médicos ni tratamiento crónico, embarazada de 18 semanas, consulta con su médico de atención primaria por un cuadro de rectorragia, hematoquecia y proctalgia de un mes de evolución.

Exploración física: Buen estado general. ECOG 1. Abdomen: dolor a la palpación en hipogastrio. Tacto rectal con restos hemáticos. Resto anodino.

Pruebas complementarias:

- Ecografía primer trimestre: mioma paracervical posterior 6,5cm
- Colonoscopia: neoformación colónica 4cm, a 14cm del margen anal
- Anatomía patológica: adenocarcinoma infiltrante
- Ecografía abdominal: masa uterina (9x8,5x8cm) heterogénea, compatible con mioma
- TC tóraco-abdomino-pélvico: neoformación colónica, masa retrouterina (9,5x9cm) en contacto con sigma
- RM pélvica (Imagen 1): neoformación en sigma que infiltra grasa y peritoneo visceral; numerosas adenopatías patológicas, y gran masa retrouterina que sugiere origen tumoral
- PET-TC (Imagen 2): tejido tumoral en sigma, masa retrouterina que contacta con sigma, sin poder descartar origen tumoral
- Estudio mutacional: K-RAS y N-RAS nativo

Diagnóstico diferencial y final: Adenocarcinoma infiltrante de sigma T4aN2M1a, al considerar la lesión retrouterina como tumoral.

Tratamiento y evolución: Tras interrumpir la gestación, se decidió tratamiento con FOLFOX y cetuximab neoadyuvante (recibió 6 ciclos entre agosto y noviembre 2019). En TC de control se objetivó progresión de la masa retrouterina.

Posteriormente, en diciembre 2019, se intervino realizándose una resección de rectosigma, histerectomía y doble aneextomía, con confirmación histológica de la masa retrouterina de adenocarcinoma de colon.

En enero 2020 se decidió esquema de FOLFIRI (12 ciclos) con bevacizumab. Al 7º ciclo se objetivó recidiva tumoral (nódulos pararectales) en PET-TC.

El manejo que se planteó ante la recidiva fue quimiorradioterapia concomitante con capecitabina (finalizada en agosto 2020) con intención neoadyuvante para realizar posteriormente un rescate quirúrgico a nivel pararectal que, finalmente, se desestimó.

En octubre 2020 presentó de nuevo recidiva locorregional, con progresión retroperitoneal (Imagen 3), por lo que se inició regorafenib. Tras cuatro ciclos de regorafenib con datos de respuesta, se remitió a SBRT (finalizada en febrero 2021). Hasta noviembre 2022, la paciente ha recibido 21 ciclos de regorafenib con respuesta completa tanto clínica como radiológica objetivada en sucesivos PET-TC (último en septiembre 2022, Imagen 4), con muy buena tolerancia.

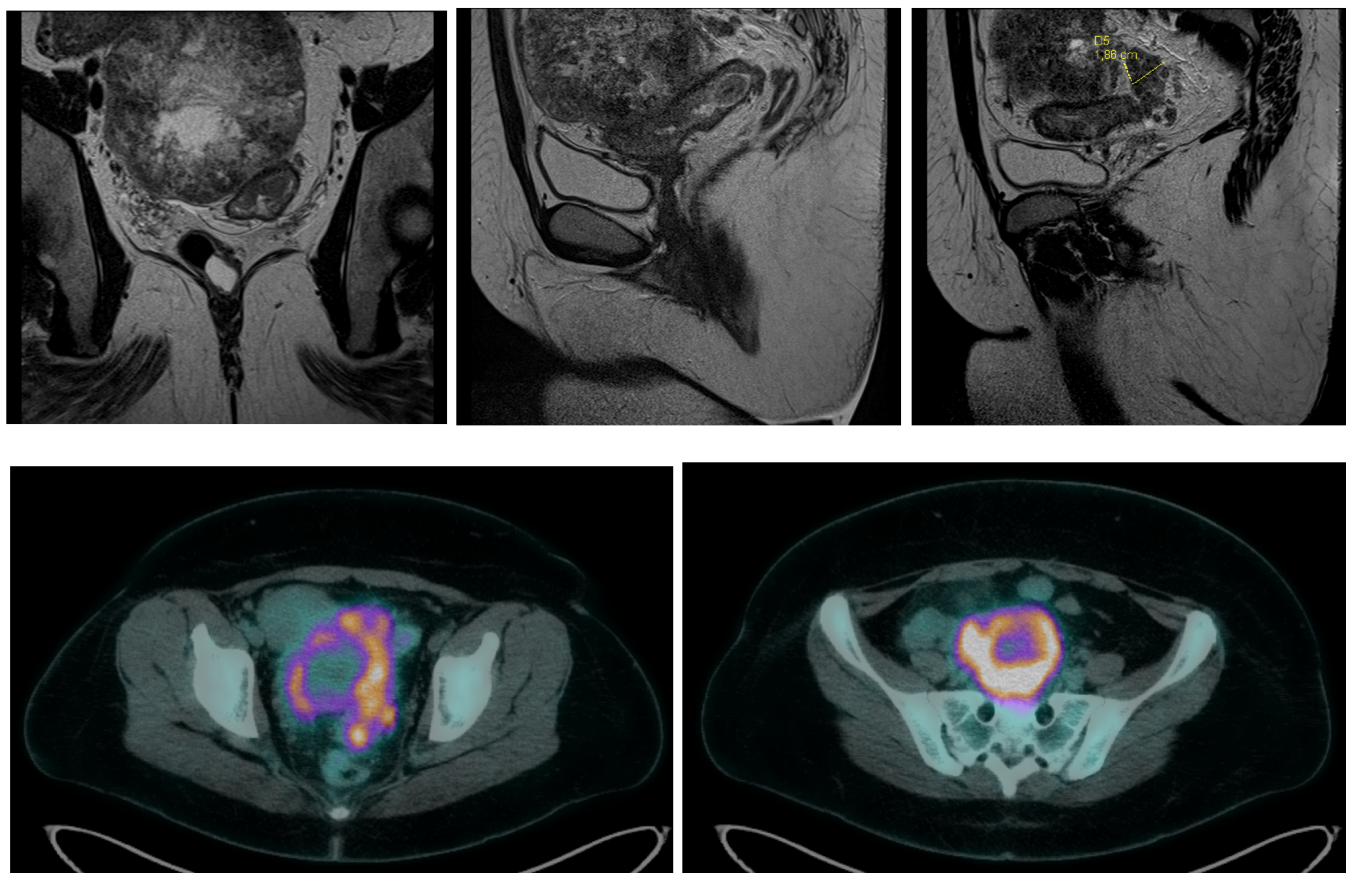
Discusión

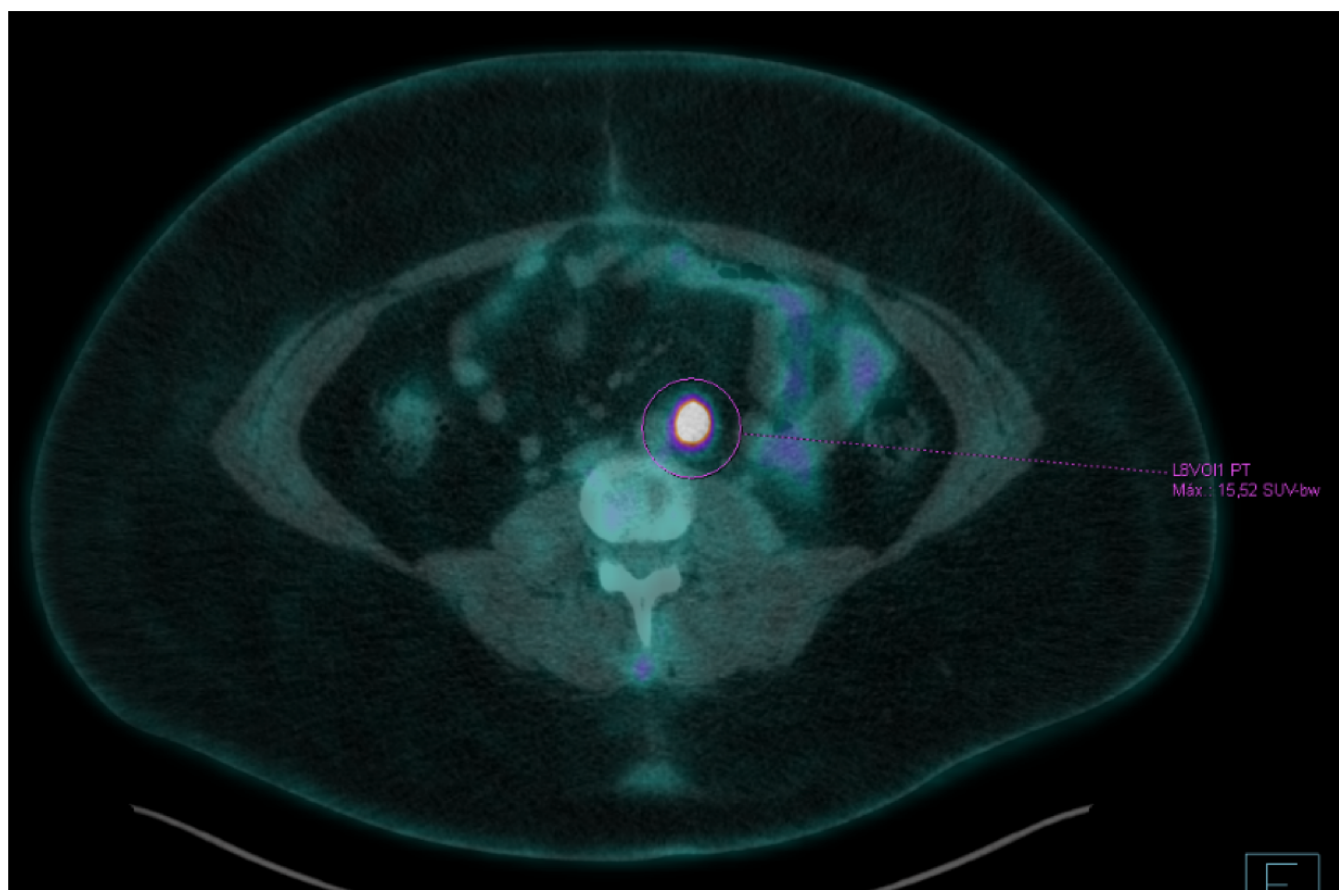
A pesar de tratarse de una paciente con un CCRm, al ser joven y presentar enfermedad localizada en pelvis, se decidió plantear tratamiento con intención curativa desde el inicio. En un primer momento con quimioterapia neoadyuvante basada en platino con antiEGFR y, debido al nulo beneficio de este esquema, se cambió tras la cirugía a irinotecán y bevacizumab, que finalmente se interrumpió por recidiva en mesorrecto.

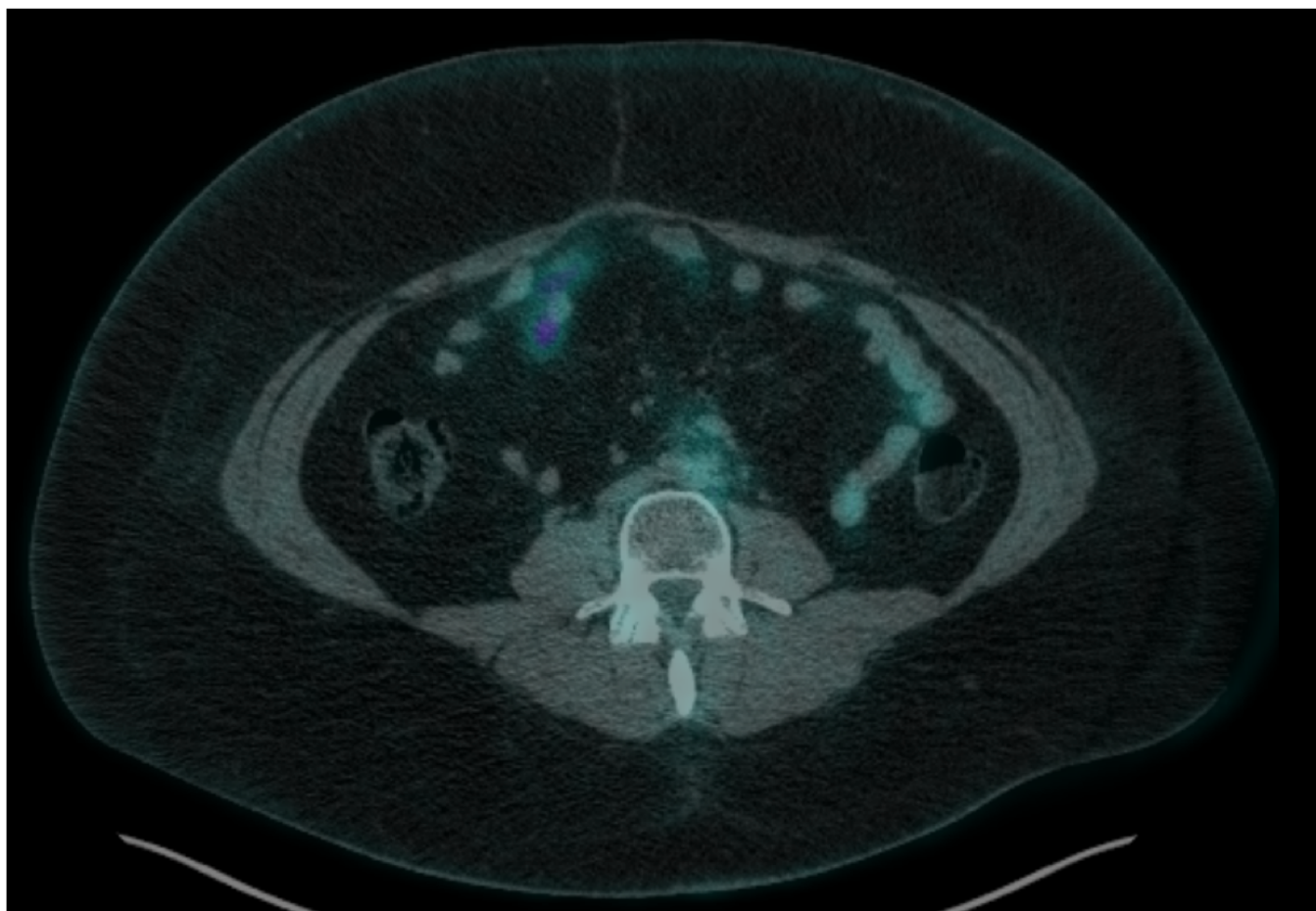
Al presentar recidiva locorregional, se decidió continuar con manejo con intención curativa con quimiorradioterapia neoadyuvante con capecitabina, aunque finalmente la resección no pudo llevarse a cabo.

Al progresar de nuevo de forma locorregional (retroperitoneo), tras la escasa respuesta a tratamientos basados en quimioterapia con anticuerpos (a pesar de estudio RAS nativo), se inició regorafenib. Este tratamiento lo mantiene hasta el día de hoy, en respuesta completa y sin toxicidad durante 24 meses, por lo que se ha alcanzado una supervivencia global mayor a la media descrita en los estudios publicados, que es de 6-8 meses [1,2,3]. Además de la escasa respuesta a la quimioterapia, en el caso de esta paciente destaca que no presentó recaída ni progresión a distancia a pesar de diagnosticarse en estadio metastásico, lo que determinó el manejo a seguir y su evolución.

Imágenes







Referencias

- ¹ Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2013; 381(9863):303-12.
- ² Li J, Qin S, Xu R, Yau T, Ma B, Pan H et al. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2015;16:619-29.
- ³ Ducreux M, Petersen LN, Öhler L, Bergamo F, Metges JP, de Groot JW et al. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice in the prospective, observational CORRELATE study. *Eur J Cancer*. 2019;123:146-54.

EL PROBLEMA DE LA INMUNOTERAPIA EN CARCINOMA HEPATOCELULAR. ¿QUÉ PONER EN SEGUNDA LÍNEA?

PÉREZ FERNÁNDEZ, SERGIO (1); Rodríguez Morón, Valle (2); Lorenzo Barreto, Jose Enrique; Llanos Muñoz, Marta; Alonso Álvarez, Beatriz Efigenia

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS, (2) Hospital Universitario de Canarias

Identificador: 8822

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Hepatocarcinoma

Palabras clave: Hepatocarcinoma, Sorafenib, Atezolizumab-Bevacizumab, iTK

INTRODUCCIÓN

El Carcinoma Hepatocelular (CHC) supone la tercera causa de muerte por cáncer en el mundo. Desde la presentación del estudio IMbrave150, la inmunoterapia se ha situado como primera línea de tratamiento del CHC. Por lo que el problema actual se presenta para la elección de la segunda línea. Nuestro caso expone el resultado de sorafenib tras progresión a Atezolizumab/Bevacizumab.

CASO CLÍNICO

Varón de 65 años con enfermedad renal crónica G3, fumador, consumidor de alcohol diario, sin hepatopatía previa e hipertenso. En ecografía de seguimiento por Nefrología, en febrero de 2019, se diagnostica incidentaloma hepático que confirma la resonancia magnética (RMN) como lesión de 9x8,4x7 cm en segmento VI del lóbulo hepático derecho. Se realiza biopsia ecoguiada el 30 de octubre de 2019 con diagnóstico de hepatocarcinoma sin afectación a distancia en estudio de extensión.

En el Comité hepatobiliar, se decide realizar hepatectomía derecha y colecistectomía en marzo de 2020, diagnosticándose de CHC moderadamente diferenciado y multifocal mpT3n0. En febrero de 2021 se objetiva recidiva multifocal en RMN y analítica con alfafetoproteína de 8,3 ng/mL.

Acude a consulta de Oncología Médica, con un ECOG 0, sin datos de hipertensión portal y endoscopia negativa para varices. Con el diagnóstico de CHC BCLC-C CHILD-A5 no candidato a terapia locoregional, se inicia atezolizumab-bevacizumab en marzo de 2021. Durante el seguimiento no presenta ningún efecto adverso y en junio se valora como enfermedad estable radiológica. Posteriormente, en diciembre 2021 se confirma progresión radiológica.

Acude de nuevo a consulta con un ECOG 1 y una buena calidad de vida. Se inicia Sorafenib 400mg cada 12 horas en enero 2022, y en julio 2022 presenta episodio de diarreas grado III con alteraciones iónicas que precisan ingreso y reducción de dosis a 400 mg cada 24 horas hasta finalizar tratamiento por progresión en Agosto de 2022.

Actualmente, el paciente continúa presentando un buen estado general sin deterioro importante de su calidad de vida.

DISCUSIÓN

Con la aprobación de la inmunoterapia para el tratamiento del CHC avanzado en el entorno de primera línea, ha surgido mucha ambigüedad en cuanto a cuál es la secuencia ideal de segunda línea. Hasta la fecha, los ensayos que han aprobado el uso de fármacos en segunda línea se han llevado a cabo con el uso de sorafenib previamente, por lo que, las recomendaciones de ASCO, ESMO y un grupo de expertos canadiense es que el cambio a iTK sería la opción más razonable. 1-3

Hemos realizado una revisión de la evidencia hasta el momento. En 2021 se publicó el primer estudio que analizaba los resultados de iTK (Lenvatinib, Sorafenib y Cabozantinib) en segunda línea, donde la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue de 3,4 meses y la supervivencia global (SG) fue de 14,7 meses. Lenvatinib fue superior en SLP a sorafenib, pero los resultados de SG fueron similares.⁴ Posteriormente, también se presentó otro estudio que evaluó la eficacia de cabozantinib tras la progresión a inmunoterapia con una SLP de 2,1 meses y una SG de 7,7 meses. Otro estudio evaluó la eficacia de Ramucirumab en pacientes con niveles de AFP > 400 ng/mL alcanzando una mediana de SLP de 3

meses. 6

En nuestro caso se alcanzó una supervivencia libre de progresión de 7 meses, presentando un único evento de toxicidad (diarreas). Estos resultados son esperanzadores y apoyarían el uso de iTK como segunda línea terapéutica tras progresión a Atezolizumab-Bevacizumab.

Considerando el incremento del uso de inmunoterapia en primera línea, son necesarios más estudios para evaluar la secuencia óptima tras progresión a inmunoterapia.

Referencias

- ¹ Gordan JD, Kennedy EB, Abou-Alfa GK, Beg MS, Brower ST, Gade TP, et al. Systemic therapy for advanced hepatocellular carcinoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol* [Internet]. 2020;38(36):4317-45.
- ² Vogel A, Cervantes A, Chau I, Daniele B, Llovet JM, Meyer T, et al. Hepatocellular carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 [citado el 10 de noviembre de 2022];29 Suppl 4(Suppl 4):iv238-55.
- ³ Amaro CP, Tam VC. Management of hepatocellular carcinoma after progression on first-line systemic treatment: defining the optimal sequencing strategy in second line and beyond. *Curr Oncol* [Internet]. 2020 [citado el 10 de noviembre de 2022];27(Suppl 3):S173-80.
- ⁴ Yoo C, Kim JH, Ryu M-H, Park SR, Lee D, Kim KM, et al. Clinical outcomes with multikinase inhibitors after progression on first-line atezolizumab plus bevacizumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma: A multinational multicenter retrospective study. *Liver Cancer* [Internet]. 2021 [citado el 10 de noviembre de 2022];10(2):107-14.
- ⁵ Storandt MH, Gile JJ, Palmer ME, Zemla TJ, Ahn DH, Bekaii-Saab TS, et al. Cabozantinib following immunotherapy in patients with advanced hepatocellular carcinoma. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022 [citado el 10 de noviembre de 2022];14(21):5173.
- ⁶ Kuzuya T, Kawabe N, Hashimoto S, Funasaka K, Nagasaka M, Nakagawa Y, et al. Clinical outcomes of ramucirumab as post-treatment following atezolizumab/bevacizumab combination therapy in advanced hepatocellular carcinoma. *Anticancer Res* [Internet]. 2022 [citado el 10 de noviembre de 2022];42(4):1905-10.

PRESERVACIÓN DE ÓRGANO EN CÁNCER DE RECTO, ¿ESTAMOS PREPARADOS?

Rodríguez Ledesma, Inmaculada (1); Gutiérrez Pérez, César (1); Pumares González, María (2); Vela Domínguez, Miriam (2); Llorente Ayala, Beatriz (2)

(1) Hospital Universitario de Burgos, (2) Hospital Universitario de Burgos

Identificador: 8823

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Recto y canal anal

Palabras clave: Carcinoma de recto. Terapia neoadyuvante total (TNT). OPRA. Preservación de órgano.

INTRODUCCIÓN:

La incidencia del cáncer de recto ha aumentado en las últimas décadas, y el manejo terapéutico ha ido evolucionando con los avances en técnicas quirúrgicas y combinaciones de los distintos esquemas terapéuticos.

El tratamiento estándar para la enfermedad localmente avanzada no metastásica es la quimio-radioterapia concomitante (CRT) seguida de cirugía con resección mesorrectal completa (TME), con o sin la asociación de una quimioterapia adyuvante. La terapia neoadyuvante total (TNT), con CRT y quimioterapia de inducción o consolidación se está afianzando como una opción ventajosa en base a un aumento en la tasa de respuestas (TR) locales, sin que ello implique más complicaciones postquirúrgicas, y con resultados similares en supervivencia.

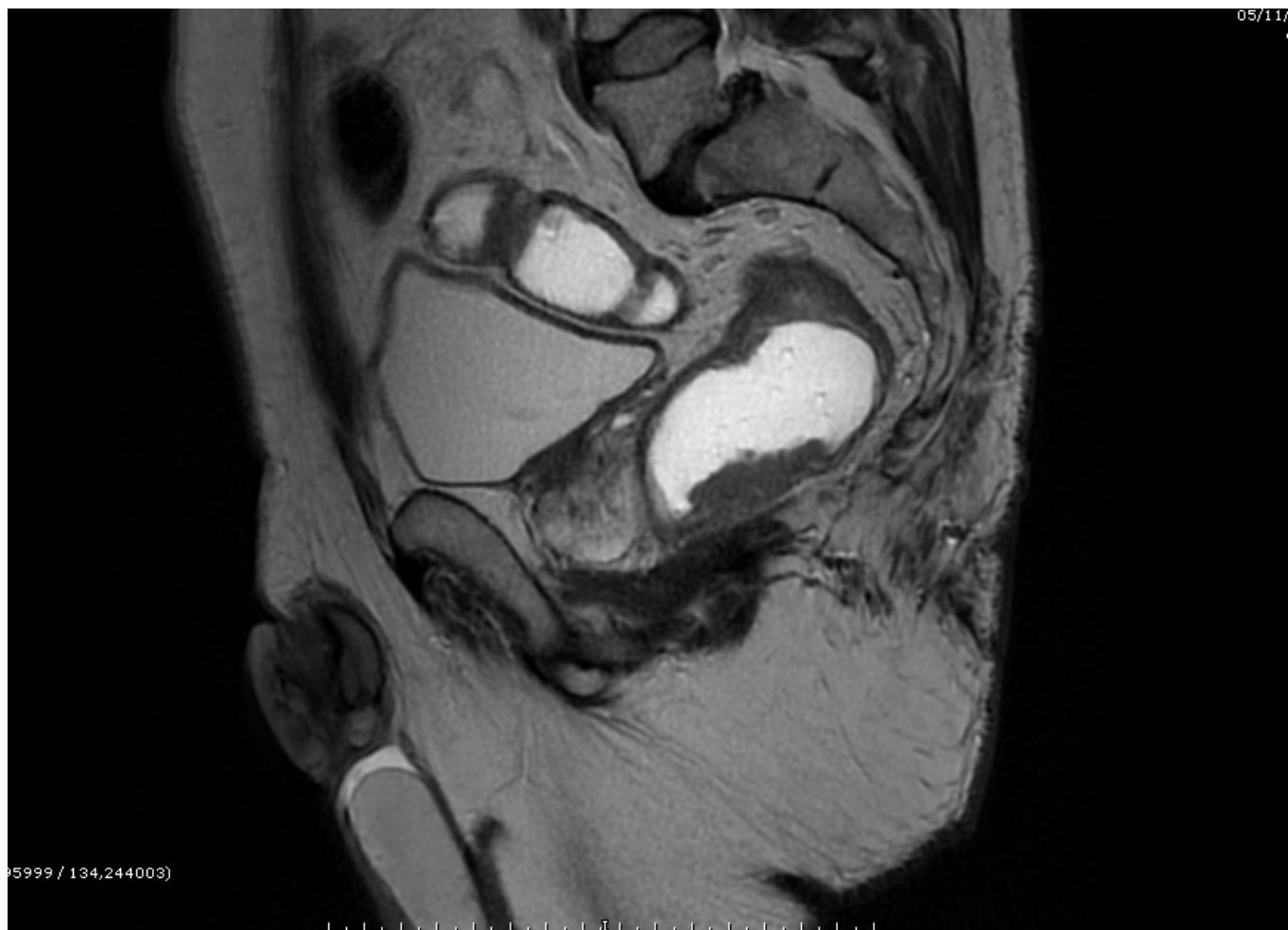
La eficacia propia de esta terapia, que alcanza respuestas completas patológicas de hasta un 25%, abre la puerta a estrategias de preservación de órgano "watch and wait" ("W&W") en pacientes seleccionados.

DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Varón de 56 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés. No hábitos tóxicos. Consulta en diciembre de 2021 por alteración del tránsito intestinal de un año de evolución, asociando tenesmo rectal y rectorragia en los dos últimos meses. La colonoscopia evidencia una lesión en recto de 40 mm de longitud, a 2 cm de margen anal, no estenosante, ocupando el 30% de la circunferencia. Se toman biopsias informadas de adenocarcinoma bien diferenciado con estabilidad de microsatélites por inmunohistoquímica. Analítica sanguínea sin alteraciones relevantes salvo por elevación de marcadores tumorales: CEA 24, Ca19.9 17.2. La determinación de los niveles de uracilo es normal (4). El estudio de extensión realizado con Tomografía Axial Computarizada (TAC) descarta enfermedad a distancia, describiendo adenopatías locorregionales milimétricas, en rango no patológico, confirmadas como inespecíficas mediante Resonancia Magnética (RMN) de pelvis. Con el diagnóstico de adenocarcinoma de recto bajo cT3 cN0 M0 se indica, de forma conjunta con el paciente, terapia neoadyuvante total con intención de preservación de órgano. Inicia radioterapia radical (56Gy en 28 fracciones), concomitante con Capecitabina semanal entre enero y febrero de 2022. Precisa reducir un 20% la dosis de fluoropirimidina por neutropenia grado 2 afebril desde el segundo ciclo. Posteriormente, se administra tratamiento citostático de consolidación según esquema Oxaliplatino – Capecitabina al 80% hasta completar 6 ciclos entre febrero y junio de 2022. En la reevaluación tras fin de tratamiento se objetiva respuesta completa radiológica y endoscópica, programándose seguimiento trimestral con analítica, marcadores tumorales, colonoscopia, TAC y RMNpélvica. Tras 4 meses de seguimiento, el paciente continúa en respuesta completa mantenida, conservando excelente estado general.

DISCUSIÓN:

La estrategia TNT ha revolucionado el paradigma del tratamiento del cáncer de recto localmente avanzado. Se basa en la administración de todas las modalidades de tratamiento previas a la cirugía, con intención de realizar un tratamiento temprano de la enfermedad micrometastásica. Existen dos ensayos clínicos randomizados fase III (PRODIGE 23 y RAPIDO) que respaldan esta opción terapéutica, evidenciando una mayor tasa de respuestas completas patológicas (pCR); 27.5% versus 11.7% $p < 0.001$; y un aumento de la supervivencia libre de progresión (PFS) a los 3 años: 78.8% vs 71%, sin un beneficio significativo en términos de supervivencia global. Estos resultados generan una nueva hipótesis, en la medida en que cuestionan el beneficio de la cirugía posterior a la CRT en aquellos pacientes que alcanzan una pCR, planteando la posibilidad de preservación de órgano. En esta dirección se ha publicado el estudio fase II randomizado OPRA, en el cual aquellos pacientes que alcanzaban respuesta clínica completa o casi completa continuaban con seguimiento estrecho "W&W". No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas en términos de PFS entre ambos grupos, al mismo tiempo que se lograba evitar la morbilidad y el deterioro de la calidad de vida asociados a la cirugía.





Referencias

- ¹ Affleck A. The evolution of rectal cancer treatment: the journey to total neoadjuvant therapy and organ preservation. *Annals of Gastroenterology* [Internet]. 2022 [consultado el 11 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.20524/aog.2022.0712>
- ² Jimenez-Rodriguez RM, Quezada-Diaz FF, Hameed I, Patil S, Smith JJ, Garcia-Aguilar J. Organ preservation in rectal cancer patients treated with total neoadjuvant therapy. *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 1 de febrero de 2019 [consultado el 11 de noviembre de 2022];37(4_suppl):692. Disponible en: https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.4_suppl.692
- ³ Van der Valk MJ, Hilling DE, Bastiaannet E, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Beets GL, Figueiredo NL et al. Long-term outcomes of clinical complete responders after neoadjuvant treatment for rectal cancer in the International Watch & Wait Database (IWWD): an international multicentre registry study. *The Lancet* [Internet]. Junio de 2018 [consultado el 11 de noviembre de 2022];391(10139):2537-45. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(18\)31078-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(18)31078-x)
- ⁴ Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. Mayo de 2021 [consultado el 11 de noviembre de 2022];22(5):702-15. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(21\)00079-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(21)00079-6)
- ⁵ Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CA, Putter H, Kranenbarg EM et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet Oncology* [Internet]. Enero de 2021 [consultado el 11 de noviembre de 2022];22(1):29-42. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(20\)30555-6](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(20)30555-6)
- ⁶ Aref A, Abdalla A. Total Neoadjuvant Therapy for Locally Advanced Rectal Cancer: Induction or Consolidation Chemotherapy? *Journal of Clinical Oncology* [Internet]. 20 de junio de 2022 [consultado el 11 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.22.00506>

Colangiocarcinoma intrahepático metastásico tratado con Pemigatinib. Claves del manejo en primera línea.

Sanz Monge, Lucas (1); García González, Clara (1); Garrido Gallego, Javier (1); Ruiz Cordero, Vicente (1); Lobo de Mena, Miriam (1)

(1) Hospital General Universitario de Valencia

Identificador: 8824

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Vesícula y vías biliares

Palabras clave: Colangiocarcinoma, inhibidor FGFR, toxicidad ungueal, hiperfosfatemia, terapia dirigida

Introducción

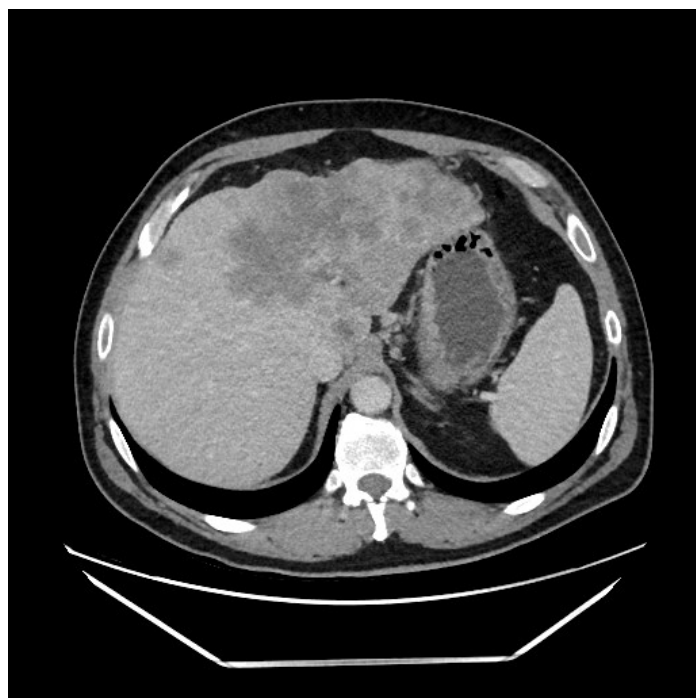
Los inhibidores de FGFR han demostrado resultados prometedores en el tratamiento del colangiocarcinoma con fusiones/reordenamientos en este gen. Se presenta el caso de un paciente tratado con Pemigatinib, en el que se pretende describir tanto el efecto antitumoral como toxicidades de clase, aportando claves de manejo.

Caso clínico

En marzo-2021 se remite a consultas de Oncología un varón de 51 años diagnosticado de colangiocarcinoma intrahepático E-IV (metástasis hepáticas, pulmonares y peritoneales). Analíticamente destaca la elevación de alfafetoproteína (AFP) > 3000ng/ML.

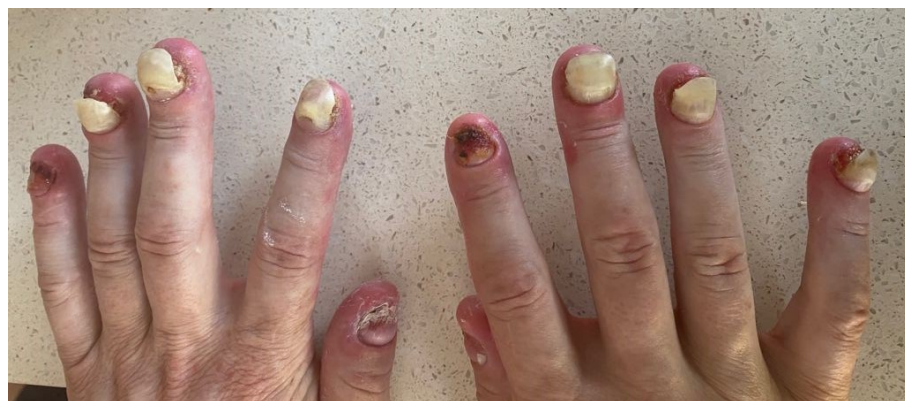
El paciente se incluye en el pre-screening del estudio fase 3 de 1ª línea FIGHT-302, hallándose reordenamiento en FGFR2-MAGI3. Se aleatoriza a la rama experimental e inicia Pemigatinib 13.5mg/día en abril-2021.

Tras 3 ciclos de tratamiento presenta criterios de respuesta parcial mayor (desaparecen las lesiones pulmonares y peritoneales, con reducción franca de tamaño del primario y las metástasis hepáticas).





Desarrolla onicodistrofia G2, tratada con mupirocina tópica, e hiperfosfatemia G2 que se controla con dieta y quelantes. Aunque mantiene la respuesta parcial mayor tras 6 ciclos, el empeoramiento de la toxicidad ungueal hasta derivar en onicólisis obliga a la interrupción de tratamiento y manejo intensivo por Dermatología para extracción ungueal y evitar sobreinfección. Tras mejoría significativa, reinicia tratamiento con reducción de dosis a 9mg. En octubre-2021, tras 9 ciclos, se describe una nueva lesión hepática de 5cm en el segmento VI, por lo que sale del ensayo por progresión de enfermedad.



En noviembre-2021 inicia segunda línea con esquema Cisplatino-Gemcitabina. Tras completar 4c, se observa disminución del tamaño de la lesión hepática del segmento VI y estabilidad del resto de la enfermedad hepática. Característicamente, los niveles de AFP se han normalizado. Se decide biopsiar y secuenciar la lesión hepática del segmento VI sin hallar el reordenamiento de FGFR2.

En la actualidad, 20 meses después del diagnóstico, continúa con Gemcitabina de mantenimiento y resulta notable cómo conserva la respuesta completa a nivel pulmonar y peritoneal, así como ausencia de datos de actividad tumoral valorado mediante RM dinámica en las lesiones hepáticas residuales.

Discusión

El colangiocarcinoma intrahepático presenta hasta un 30% de mutaciones accionables. La comprensión del perfil genómico permite identificar alteraciones moleculares como las fusiones/reordenamientos de FGFR, presentes en un 10-16% de pacientes y que generan una cascada de efectos intracelulares que activan vías de supervivencia celular y señales de proliferación¹.

Pemigatinib es un potente inhibidor selectivo de FGFR2 que ha demostrado resultados de eficacia en los estudios de fase I/II con un perfil de toxicidad aceptable, siendo la más frecuente la hiperfosfatemia (60%), en todos los casos leve (grado 1/2) y fácilmente manejable².

La toxicidad ungueal, ya conocida con iEGFR y taxanos, se describe en hasta un 42% de los pacientes tratados con Pemigatinib. Se desarrolla en la mayoría de los casos a los 6 meses de forma leve (siendo la onicolisis un evento raro presentado en apenas un 4% de los pacientes). El desprendimiento seroso de retina también es una toxicidad de clase descrita, aunque nuestro paciente no desarrolló toxicidad a nivel ocular³.

Se encuentra en investigación el estudio de las mutaciones de resistencia. La importancia de la selección clonal a la progresión se refleja en este caso donde la respuesta al tratamiento persiste en todos los niveles, a excepción de esa nueva metástasis hepática que ha perdido el reordenamiento de FGFR2⁴.

Conclusiones

La caracterización molecular y abordaje con terapias dirigidas está suponiendo un avance notable en el colangiocarcinoma intrahepático. Es importante el manejo multidisciplinar de los nuevos perfiles de toxicidad asociados a estos fármacos, así como entender la biología de las resistencias que condicionan la evolución de la enfermedad en nuestros pacientes.

Referencias

- ¹ Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol*. 2020 May;21(5):671-684.
- ² Trudeau NA, Lawton JM, Patel ND. Pemigatinib-induced nail changes - A case report. *J Oncol Pharm Pract*. 2021 Oct;27(7):1795-1798.
- ³ Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. *Nat Rev Cancer*. 2017 May;17(5):318-332.
- ⁴ Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2020 Sep;17(9):557-588.

Cáncer en tiempos de pandemia Covid.

perez ferrel, raul lisandro (1); Harjani Harjani, Simran Mithumal (2); lorenzo barreto, jose enrique (2); Llanos Muñoz, Marta (3); Perez fernandez, Sergio (4)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO DE CANARIAS, (2) Hospital universitario de canarias, (3) Hospital Universitario de Canarias, (4) Hospital Universitario de canarias

Identificador: 8825

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Covid , cancer de colon, metastasis.

Introducción:

En tiempos de caóticos de pandemia por covid la perplejidad de padecer una neoplasia se encuentra opacada por el miedo aún más grande de sufrir covid. Y es así como se demuestra la mayor incertidumbre acerca del pronóstico que conlleva presentar una enfermedad tan seria en un época tan convulsa. Y el gran reto para el Oncólogo es tratar de adaptarse ante circunstancias tan adversas y mantener un seguimiento juicioso .

Descripción del caso:

i. Historia clínica (anamnesis).

Paciente de 79 años de edad que a inicios de la pandemia en 2020 es derivado por un Hospital privado por presencia de síntomas constitucionales, alteración en las deposiciones y la presencia de una lesión ocupante de espacio hepático. Se inicia el estudio con las medidas de bioprotección más estrictas sin dilación de los tiempos de intervención medica y terpeuatica.

ii. Exploración física.

Paciente con ECOG 0, buen estado general , consciente , colaboradora, normonutrida y normoperfundida. palidez cutánea evidente.

Tonos cardiacos: rítmico, regulares sin soplos.

Tonos pulmonares: murmullo vesicular conservado, sin ruidos sobreagregados.

Abdomen: blando, depresible, ruidos intestinales conservados no dolor a la palpación.

Miembros: No edemas, pulsos periféricos presentes.

iii. Pruebas complementarias.

Nuevo Scanner : Engrosamiento del ángulo esplénico del colon, lesión hepática de 3 cm en segmento 8 de hígado.

Analítica sanguínea: hb:10,5(previa 12), CEA: 14,9, CA 19,9: 655, LDH:125

Resonancia Magnética: Engrosamiento del ángulo esplénico del colon, lesión hepática de 2,8 cm en segmento 8 de hígado.

Colonoscopia: lesión estenosante en ángulo esplénico con polipo colon.

Anatomía patológica: Fragmentos superficiales de adenocarcinoma.

iv. Diagnóstico diferencial y final.

Adenocarcinoma de ángulo esplénico del colon pT3pNT1apM1 con metástasis única.

v. Tratamiento y evolución.

Se inicia tratamiento con mFOLFOX6 : oxiplatino, ácido folínico, 5 fluoracilo, dexametasona , navabon, el 17/03/2020 tras cumplir 4 ciclos con respuesta parcial se realiza hemicolectomía izquierda 30/06/20, resección atípica de segmento metastásico VIII el 11/08/20, actualmente sin evidencia de recidiva, y como efecto adverso neuropatía sensitiva en planta de pie grado 1.

DISCUSIÓN:

Con este caso clínico se demuestra que en situaciones de límite como una pandemia por Sars Cov 2 No impide tratar con la máxima calidad posible a un paciente oncológico, con la implicación del servicio médico y las medidas biosanitarias adecuadas podemos mantener estándares de calidad óptimos.

Triple M de la Muerte sobre toxicidad inmunorelacionada en HEPATOCARCINOMA

Boixareu Fiol, Cristina (1); Calvo Campos, Mariona (1)

(1) Institut Català d'Oncologia - Hospital Duran i Reynals

Identificador: 8826

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Hepatocarcinoma

Palabras clave: Hepatocarcinoma. Toxicidad inmunorelacionada. Largos respondedores. Miastenia gravis. Miositis. Miocarditis.

La inmunoterapia revolucionó la oncología en los últimos años. En el hepatocarcinoma avanzado, Atezolizumab combinado con Bevacizumab aumenta la supervivencia global y libre de progresión versus sorafenib posicionándose como nuevo estándar¹. A pesar de su correcta tolerabilidad, la hiperactivación del sistema inmune puede asociar efectos adversos inmunorelacionados(irAE), algunos potencialmente mortales, como los neuromusculares(miastenia gravis 0.15%²) y cardíacos(0.09%³). El aumento de su uso ha permitido mejorar el diagnóstico-tratamiento multidisciplinar de irAE por las sociedades oncológicas^{4,5}, pero no disponemos de biomarcadores predictores de su aparición.

Caso

Paciente de 73 años, sin hábitos tóxicos y con antecedentes patológicos: eclampsia durante el embarazo con transfusión de hemoderivados(1971), cirrosis hepática relacionada con virus de hepatitis C en respuesta viral sostenida post-interferón(2015) con varices esofágicas gradol sin descompensaciones.

Seguimiento semestral ecográfico y en junio de 2020 se detecta lesión de 13mm en s.IV hepático confirmándose diagnóstico de hepatocarcinoma único por TC/resonancia magnética. Presenta un ECOG *performance status*0, exploración física anodina y analítica con plaquetopenia de 97000/mcL.

En comité multidisciplinar se considera no resecable ni indicada radiofrecuencia al estar en contacto con ramas portales. Se procede a quimioembolización transarterial(TACE), siendo desestimada por disección incidental en el origen de la arteria hepática. Dado la imposibilidad de tratamiento locoregional, se considera candidata a primera línea sistémica en uso compasivo con Atezolizumab-Bevacizumab, recibiendo el primer ciclo el 03/02/2021.

Como toxicidad presenta post-segundo ciclo: hipertransaminasemiaG3, asteniaG2, mialgiasG2, disneaG2 con sospecha de neumonitisG2. Analíticamente: troponinas 542ng/L, CK 1354U/L; y electrocardiográficamente: extrasistolia ventricular. Por sospecha de miocarditis inmunomediadaG1/leve (CTCAE/ESC) ingresa en la unidad coronaria, realizándose ecoscopia-transtorácica normal y TC tóraco-abdominal con mínimo líquido perihepático y hepatocarcinoma estable. Posteriormente, inicia afonía con fatigabilidad, valorándose por Neuro-oncología como miastenia gravis(MG), a pesar de presentar anticuerpos antiACh y de miositis negativos (excepto antiRO-52) y electromiograma anodino, ya que el estudio se realizó estando en tratamiento con prednisona mg/kg por miocarditis/miositis. Se trató con inmunoglobulinas endovenosas(IVIG) 0.4g/24h durante 5 días, con mejoría, siendo alta con piridostigmina, corticoides y control bisemanal por Cardio/Neuro-oncología.

En consultas de Oncología, ante toxicidad grave inmunorelacionada (miocarditisG1, miositisG2, miastenia gravisG3 y hepatitisG3) y hepatocarcinoma estable, se decide iniciar controles alternos con resto de especialistas.

En mayo de 2021, por irAE G1, se inicia descenso de la corticoterapia. Una semana después reingresa con insuficiencia respiratoria diagnosticándose por TC torácico y fibrobroncoscopia de neumonitisG3. Se estabiliza con aumento de prednisona y oxigenoterapia. Se añade seguimiento por el equipo de Neumonitis que inicia descenso de corticoterapia, retirándose 1 año después.

Discusión

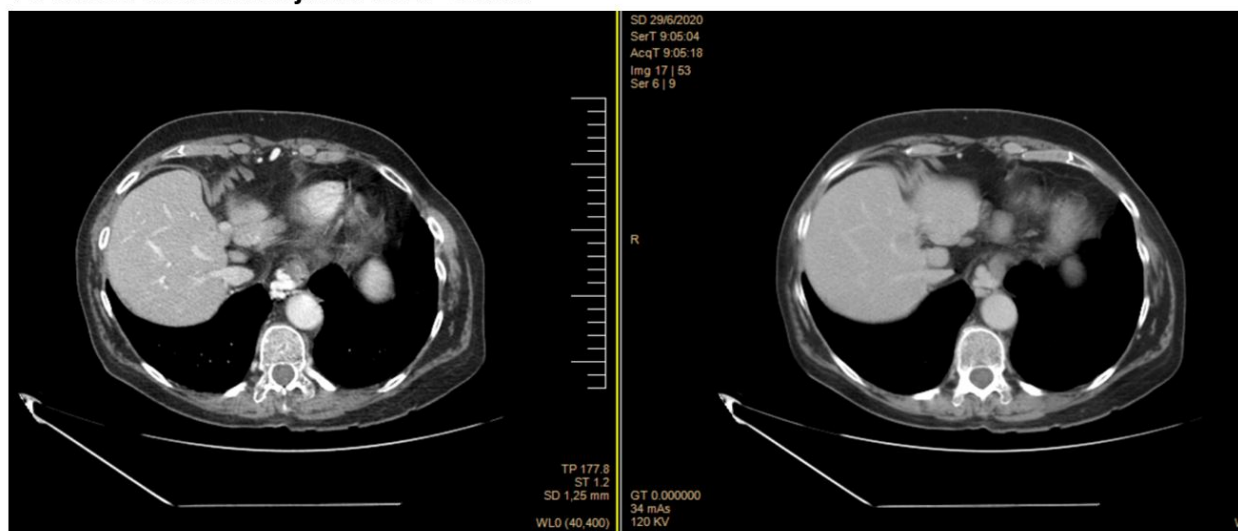
La presentación clínica de irAE puede ser inespecífica; en este caso se asumió el diagnóstico de miositis por la clínica y

elevación de CK y miocarditis por aumento de troponinas y proBNP iniciándose precozmente corticoides a dosis altas. Los corticoides pueden en MG desencadenar crisis miasténicas agudas. En 1/3 de los afectados de MG irAE presentan signos de miositis y miocarditis⁶, con mortalidad de la triple toxicidad del 60% reportada⁷ Se teoriza que se produce una expansión clonal de células TCD8+ con antígeno homólogo entre células tumorales y el músculo cardíaco y estriado.

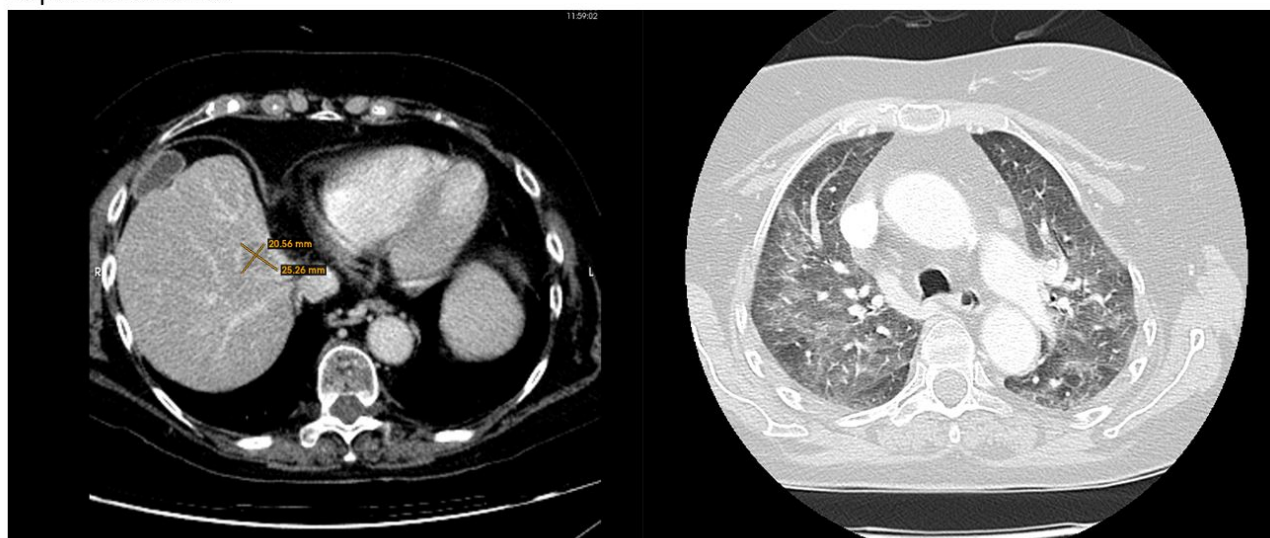
Aún se debate el retratar a los pacientes que presentan irAE, por falta de evidencia que permita realizar recomendaciones generalizadas. Se observa recurrencia en 28.8% del mismo irAE inicial, las más altas según irAE siendo: colitis, hepatitis y neumonitis⁸.

Los pacientes que presentan irAE podrían tener mayor control de la enfermedad y parece que un curso corto de IVIG/corticoides no alteraría la respuesta tumoral⁶. Se tiene que considerar la carga de los efectos adversos a largo plazo en largos respondedores o adyuvancia.

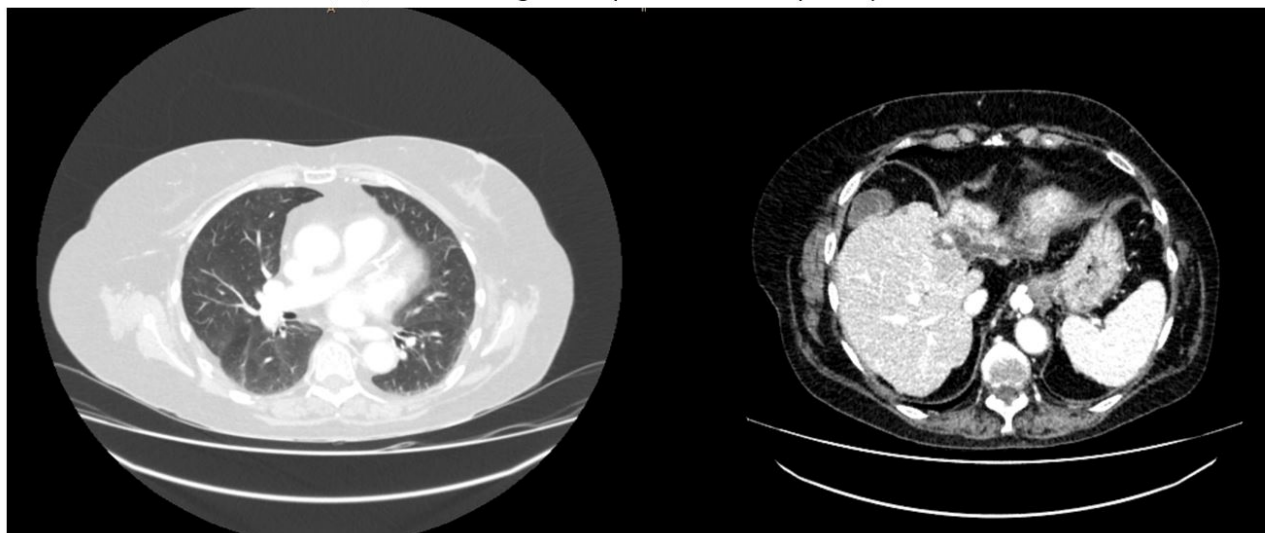
TC tóraco-abdominal junio 2020- Debut:



TC tóraco-abdominal mayo 2021-Neumonitis irAE y estabilidad lesión hepática compatible con hepatocarcinoma.



TC tóraco-abdominal 27/9/2022 – Progresión por RECIST 1.1 (+24%):



Referencias

- ¹ Finn RS, Qin S et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2020 May 14;382(20):1894-1905.
- ² Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol.* 2016;12(5):259-268.
- ³ Johnson DB, Balko JM, single Compton ML, Chalkias S, Gorham J, Xu Y, et al. Fulminant myocarditis with combination immune checkpoint blockade. *N Engl J Med.* 2016;375(18):1749-1755
- ⁴ Suzuki S, Ishikawa N et al Nivolumab-related myasthenia gravis with myositis and myocarditis in Japan. *Neurology.* 2017 Sep 12;89(11):1127-1134.
- ⁵ Safa et al. Immune checkpoint inhibitor related myasthenia gravis: single center experience and systematic review of the literature. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* (2019) 7:319
- ⁶ Haanen J, Obeid M et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022 Oct.
- ⁷ Brahmer JR, Lacchetti C, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update, 2021.
- ⁸ Pathak R, Katel A et al. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis with Myositis/Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Systematic Review of Cases. *Oncologist.* 2021 Dec;26(12):1052-1061.

A PROPOSITO DE UN CASO MUY ATÍPICO. REVISIÓN SOBRE METASTASIS OSEAS EN HEPATOCARCINOMAS.

Díaz Jiménez, Diego (1); Coca membribes, Sara (1); Llanos Muñoz, Marta (1); Lorenzo Barreto, Jose Enrique (1);

Alonso Rodríguez, Beatriz Efigenia (1)

(1) Hospital Universitario de Canarias

Identificador: 8827

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Hepatocarcinoma

Palabras clave: Hepatocarcinoma, metástasis óseas, PET/TC, denosumab.

A PROPOSITO DE UN CASO MUY ATÍPICO. REVISIÓN SOBRE METASTASIS OSEAS EN HEPATOCARCINOMAS.

INTRODUCCIÓN

Las metástasis óseas en el hepatocarcinomas es un diagnóstico cada vez más frecuente que incluso se postulan como el principal lugar de metástasis por encima incluso del pulmón y ganglios. Por esto proponemos una revisión de su implicación clínica y tratamiento.

CASO CLINICO.

Varón de 60 años serología de hepatitis negativa, fumador, exconsumidor de drogas y antiguo bebedor a dosis toxicas que tras traumatismo en región orbitaria su MAP solicita TC donde se evidencia una masa froto-orbitaria izquierda sugerente de neoplasia junto con posible primario en seno piriforme.

Es valorado por ORL que evidencia neoplasia a nivel esofágico proximal correspondiente a carcinoma escamoso.

En agosto de 2022 se realiza RMN donde se ve otra lesión sugerente de metástasis en calota (imagen 1).

PET/TC septiembre 2022: afectación metastásica múltiple a nivel hepático, óseo y ganglionar, con discordancia entre la lesión esofágica y el resto de las lesiones, por lo que se plantea la posibilidad de dos estirpes diferentes (imagen 2).

Dados dichos hallazgos se comenta en comité multidisciplinar y se toma nueva muestra de la metástasis de calota con AP: hepatocarcinoma.

Finalmente, diagnostico sincrónico de carcinoma epidermoide de

esófago y hepatocarcinoma IV con afectación ósea CHILD PUGH A BCLC C. Se decide inicio de tratamiento con atezolizumab-bevacizumab-denosumab.

DISCUSIÓN

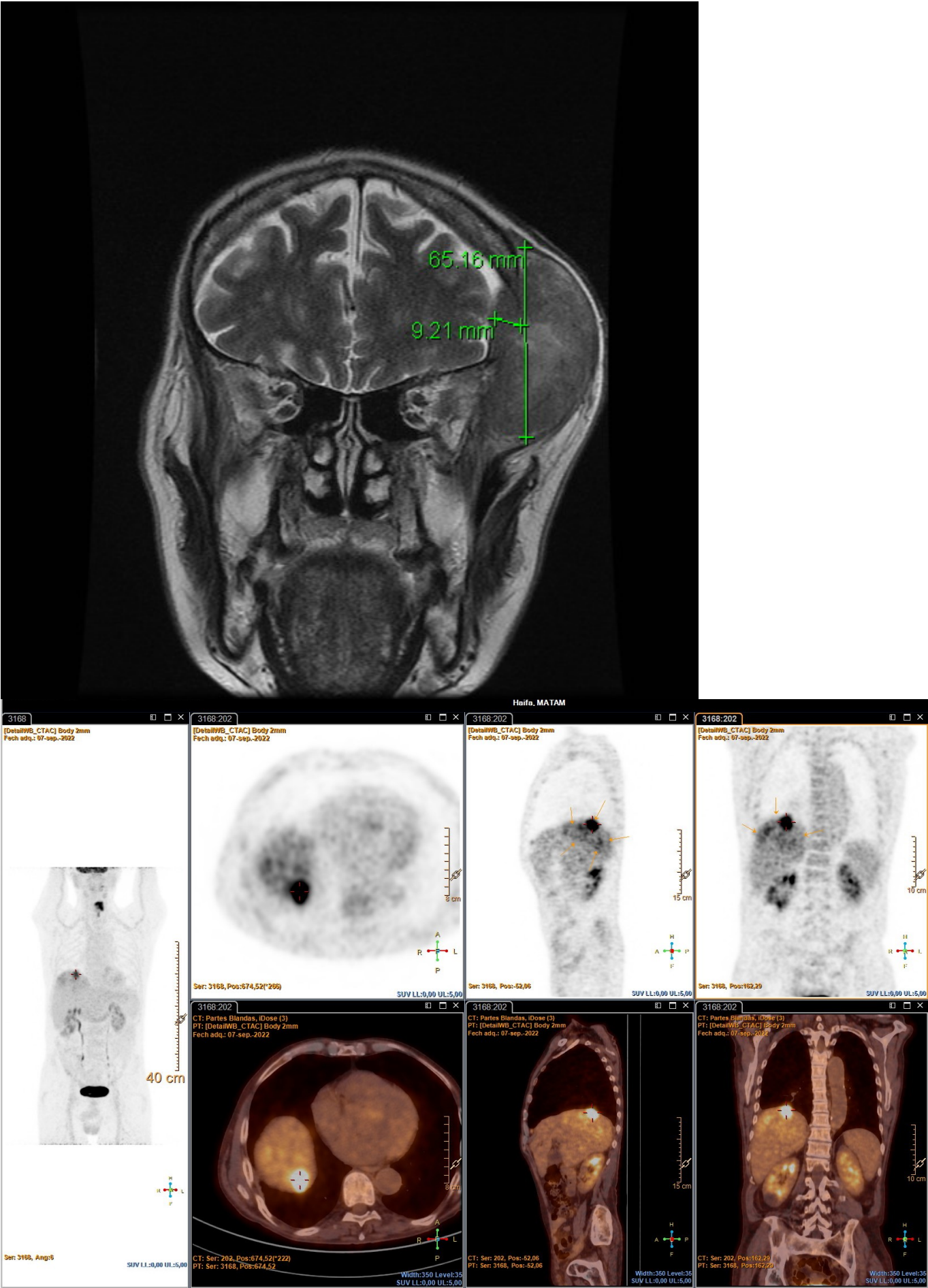
Se estima que en 2022 se diagnosticarán en España más de 6600 casos de cáncer hepático (1). Un 15% de hepatocarcinomas será metastásico al diagnóstico y entre un 10-20% de tumores localizados desarrollarán metástasis. De ellas un 25% serán óseas.

Estas lesiones aparecen más frecuentemente en esqueleto axial y en más de la mitad de los pacientes son sintomáticas. Los únicos factores conocidos relacionados con su desarrollo son el origen asiático y el virus de hepatitis B.

En un reciente estudio llevado a cabo por Harding et al. (2) se hizo un seguimiento de 128 pacientes con hepatocarcinoma metastásico al diagnóstico de los cuales un 56,3% presentaron un evento óseo relacionado, destacando la radiación y las fracturas patológicas. Aunque la presencia de metástasis óseas per se no implica un peor pronóstico, dichos eventos óseos sí suponen un peor pronóstico, demostrándolo por primera vez en el hepatocarcinoma.

En 2019 Chen et al. publican un metaanálisis compuesto por 11 estudios donde se analiza el tratamiento de las metástasis óseas en tumores sólidos, comparando denosumab frente a zoledronato y concluyendo que a pesar de no haber diferencias en la supervivencia entre ambos sí que se evidencia que el uso de denosumab reduce el riesgo de eventos óseos, mejora el control del dolor y presenta un menor número de reacciones adversas, sobre todo a expensas de pirexia, hipocalcemia, fallo renal y reacciones de fase aguda.

A día de hoy, no existe un protocolo estandarizado para el screening de las metástasis hepáticas en el hepatocarcinoma, excepto en el caso de trasplante hepático. Zhang et al (4) proponen el uso de PET/TC frente a la gammagrafía para la detección de las metástasis en el hepatocarcinoma. El PET/TC nos aporta una menor tasa de falsos negativos y además nos ofrece una mejor visión de la anatomía y localización de dichas metástasis. Las metástasis óseas tempranas en hepatocarcinoma suelen asociar componente osteoclástico y osteoblástico regenerativo lo que puede ser tomado como un falso negativo en la gammagrafía. A expensas de una mayor tasa de falsos positivos en PET/TC.



Referencias

¹ https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf

² Harding JJ, Abu-Zeinah G, Chou JF, Owen DH, Ly M, Lowery MA, Capanu M, Do R, Kemeny NE, O'Reilly EM, Saltz LB, Abou-Alfa GK. Frequency, Morbidity, and Mortality of Bone Metastases in Advanced Hepatocellular Carcinoma. *J Natl Compr Canc Netw*. 2018 Jan;16(1):50-58. doi: 10.6004/jnccn.2017.7024. PMID: 29295881.

³ Chen J, Zhou L, Liu X, Wen X, Li H, Li W. Meta-analysis of clinical trials to assess denosumab over zoledronic acid in bone metastasis. *Int J Clin Pharm*. 2021 Feb;43(1):2-10. doi: 10.1007/s11096-020-01105-1. Epub 2020 Sep 22. PMID: 32964403.

⁴ Zhang Y, Shi H, Li B, Cai L, Gu Y, Xiu Y. The added value of SPECT/spiral CT in patients with equivocal bony metastasis from hepatocellular carcinoma. *Nuklearmedizin*. 2015;54(6):255-61. doi: 10.3413/Nukmed-0730-15-03. PMID: 26615876.

Excelente respuesta a quimioterapia y análogos de somatostatina en paciente con tumor neuroendocrino de páncreas

López Gutiérrez, Álvaro (1); Terán Brage, Eduardo (1); Olivares Hernández, Alejandro (1); Morchón Araujo, Daniel (1); Navarro Martín, Luis Miguel (1)

(1) Hospital Universitario de Salamanca

Identificador: 8828

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: TNE

Palabras clave: Tumor neuroendocrino pancreático (NET)

Introducción

Los tumores neuroendocrinos (NET) del aparato digestivo pueden agruparse en general según su sitio de origen como NET extrapancreáticos, antes llamados tumores carcinoides, o NET pancreáticos. Si bien los NET presentan por lo general una evolución más indolente que muchas otras neoplasias malignas, existe una amplia variedad de comportamientos clínicos dentro de estas entidades. Presentamos el caso de un paciente con tumor neuroendocrino de páncreas con debut clínico agresivo que presentó una favorable respuesta a tratamiento con análogos de somatostatina y quimioterapia. 1

Caso clínico

Varón de 64 años al momento del diagnóstico. Sin antecedentes personales ni familiares de interés.

Paciente con historia de 3 meses de evolución de anorexia y pérdida ponderal de 10 Kg que es diagnosticado en enero de 2018 de NET pancreático estadio IV por afectación hepática (gran hepatomegalia de 23 cm de diámetro craneocaudal con múltiples LOES metástasis bilaterales). Véanse imágenes de TC de diciembre de 2017. Gammagrafía con receptores de somatostatina con múltiples depósitos patológicos del trazador.

Ki 67: 10%. Cromogranina A inicial 1164ng/mL. MGMT hipermetilado.

Inicia en enero de 2018 tratamiento sistémico con capecitabina - temozolomida y lanreotida, con respuesta parcial mayor en TC de control de abril de 2018 (gran disminución de tamaño de todas las lesiones), normalización de cromogranina A y franca mejoría clínica. Véanse imágenes de TC de abril de 2018. Mantiene tratamiento hasta junio de 2019, cuando se suspende capecitabina por toxicidad hepática.

En marzo de 2020 se suspende temozolomida para evitar mielotoxicidad a largo plazo y continúa únicamente con análogo de somatostatina.

En febrero de 2022 se evidencia progresión de la enfermedad metastásica hepática y elevación de cromogranina A (811 ng/mL). Se decide reintroducir temozolomida - capecitabina, con buena tolerancia y evidencia de nueva respuesta parcial en junio de 2022, que mantiene en la actualidad (última reevaluación 08/11/2022), cromogranina A 653ng/mL).



Diciembre 2017



Abril 2018

Discusión

El caso presentado trata de un paciente con un NET pancreático bien diferenciado de grado 2 (Ki-67 10%) con afectación metastásica de novo. A día de hoy, no se encuentra establecida la selección y secuenciación de tratamiento en el manejo de enfermedad avanzada. En pacientes con tumores grado 2 con Ki-67 superior al 10% se plantean las opciones de estreptozocina-5 fluorouracilo (STZ-5Fu), capecitabina-temozolomida, everólimus y sunitinib). 2

Si bien el Ki-67 se encontraba en el límite del 10%, dado el deterioro clínico del paciente y el estado avanzado de la enfermedad, se decidió el uso de quimioterapia de entrada; en estudios retrospectivos se ha demostrado que la quimioterapia basada en temozolomida es activa en tumores neuroendocrinos pancreáticos, tanto sola como en combinación con capecitabina, si bien se sugiere superioridad para la terapia combinada en términos de supervivencia libre de progresión (22.7 meses vs 14.4 meses; HR 0.58, P= 0.023). 3

En el caso presentado, el paciente presentó una franca mejoría inicial y posteriormente progresión tras la retirada de quimioterapia por toxicidad relacionada, con nueva respuesta objetivada tras la reintroducción del esquema capecitabina-temozolomida.

Se plantea el dilema de qué tratamiento utilizar en líneas posteriores en caso de una posible progresión. Una opción sería el uso de sunitinib, fármaco avalado en este contexto con impacto en supervivencia libre de progresión. 4 Otra opción a valorar sería el ¹⁷⁷Lu-DOTATATE, cuyo uso podría suponer un cambio en la práctica clínica en el futuro: el ensayo fase 2 OCLURANDOM en NET pancreáticos bien diferenciados arroja resultados prometedores para ¹⁷⁷Lu-DOTATATE frente a sunitinib en términos de supervivencia libre de progresión. 5

Los NET suponen un campo en desarrollo en Oncología y debemos ampliar nuestro conocimiento para mejorar el manejo y cuidado de nuestros enfermos.

Referencias

¹ Kulk MH. Tumores neuroendocrinos del aparato digestivo. Harrison. Principios de Medicina Interna, 21e, 2022. Capítulo 84.

² Pavel M, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. 2020. 31 (7), 844-860

³ Kunz PL, et al. A randomized study of temozolomide or temozolomide and capecitabine in patients with advanced pancreatic neuroendocrine tumors: A trial of the ECOG-ACRIN Cancer Research Group (E2211). 2018. Journal of Clinical Oncology. 36 (15).

⁴ Raymond E, et al. Sunitinib malate for the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. 2011. New England Journal of Medicine. 364, (6), 501 – 513.

⁵ Baundin E, et al. First multicentric randomized phase II trial investigating the antitumor efficacy of peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lutetium-Octreotate (OCLU) in unresectable progressive neuroendocrine pancreatic tumor: Results of the OCLURANDOM trial. Annals of Oncology (2022) 33 (suppl_7): S410-S416.

A propósito de un caso: De la enfermedad metastásica a la curación.

Rodríguez González, Gara (1); Prieto García, Ana (1); Pallisé Subirats, Ona (1); Pampols Felip, Montserrat (1); Veas Rodríguez, Joel Rafael (1)

(1) Hospital Universitario Arnau de Vilanova

Identificador: 8829

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Adenocarcinoma colorrectal, CCRm, metástasis, Pembrolizumab

Introducción

En aproximadamente 4-5% de los cánceres colorrectales metastásicos (CCRm) se puede presentar un déficit en los genes de reparación de errores de emparejamiento (dMMR), la mayoría de ellos son causado por la hipermetilación somática del promotor de gen MLH1, usualmente asociada con mutaciones somáticas en BRAF, dando como resultado la incapacidad de las células para reconocer y reparar mutaciones espontáneas así como secuencias de microsatélites alteradas que hacen que estos tumores tengan una alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H).

El estudio Keynote-177, demostró que el Pembrolizumab (Anti-PD1) en primera línea fue superior a la quimioterapia con respecto a la supervivencia libre de progresión, en pacientes con cáncer colorrectal metastásico MSI-H-dMMR¹ (Tabla 1).

A continuación, presentaremos el caso de una posible curación en una paciente con CCRm tras haber recibido Pembrolizumab en primera línea de tratamiento.

Caso clínico

Se trata de una paciente mujer de 70 años exfumadora desde hace un año (índice paquete-año de 11.7), sin otros antecedentes médicos relevantes.

Consultó en urgencias por un dolor hipogástrico asociado a síndrome tóxico de un mes de evolución. En el estudio de imagen se objetivó un tumor abscesificado en el colon derecho. Tras la cirugía de la tumoración y estudio de extensión se diagnosticaría a la paciente de un adenocarcinoma de colon en ciego, MLH1 hipermetilado, BRAF mutado EIV (pT4bN2bM1) por 5 lesiones hepáticas que planteaban el diagnóstico diferencial entre metástasis o abscesos hepáticos, que posterior estudio con PET-TC se confirmaría la presencia de 5 lesiones metastásicas hepáticas (Imagen 1).

Tras valoración en comité multidisciplinar, se propuso inicio de tratamiento con Pembrolizumab en primera línea y posterior valoración de cirugía hepática en base a la respuesta obtenida.

Tras 9 ciclos de tratamiento, la paciente presentaba cambios en el TC sugestivos de respuesta de las metástasis hepáticas, acompañado de la normalización del CEA y Ca 19.9 con respecto al diagnóstico (Tabla 2).

Previa valoración en comité multidisciplinar, se propuso un abordaje multimodal, con radiofrecuencia de una lesión hepática de difícil abordaje quirúrgico y toma de biopsia de esta. Dicha biopsia no evidenció presencia de celularidad metastásica viable, por lo que, se decidió ampliar estudio con una resonancia hepática que objetivó la persistencia del resto de las lesiones con disminución de su tamaño. Se completó el tratamiento mediante resección atípica de los segmentos hepáticos VII-VIII confirmando la ausencia de celularidad neoplásica viable de todas las lesiones restantes y con ello la respuesta completa de toda la enfermedad.

Discusión

El beneficio de la inmunoterapia en CCR MSI-H-dMMR ha sido demostrado tanto en estadios tempranos y tardíos^{1,2,3,4}, observándose una tendencia a obtener mejores respuestas mientras más temprano en el curso de la enfermedad la utilizemos, sin embargo, la presencia de respuestas completas en pacientes con CCRm, tratados con inmunoterapia no es un hecho aislado, como queda reflejado tras una revisión de la bibliografía^{5,6,7}. Todo esto nos llevaría a plantear posibles escenarios de manejo en la práctica clínica habitual, para los cuales no tenemos respuestas y que estudios bien diseñados podrían responder. Un posible escenario es el “watch and wait” en pacientes con respuestas radiológicas y metabólicas completas, evitándole al paciente una cirugía y sus posibles comorbilidades. Otro escenario en esta situación es el del descanso terapéutico y cómo influiría esto en la supervivencia libre de progresión. Y por último en casos de respuestas completas, ¿cuándo parar la inmunoterapia?, son nuevos escenarios clínicos a los que nos enfrentamos gracias al progreso logrado con la inmunoterapia en CCR.

Tablas e imágenes

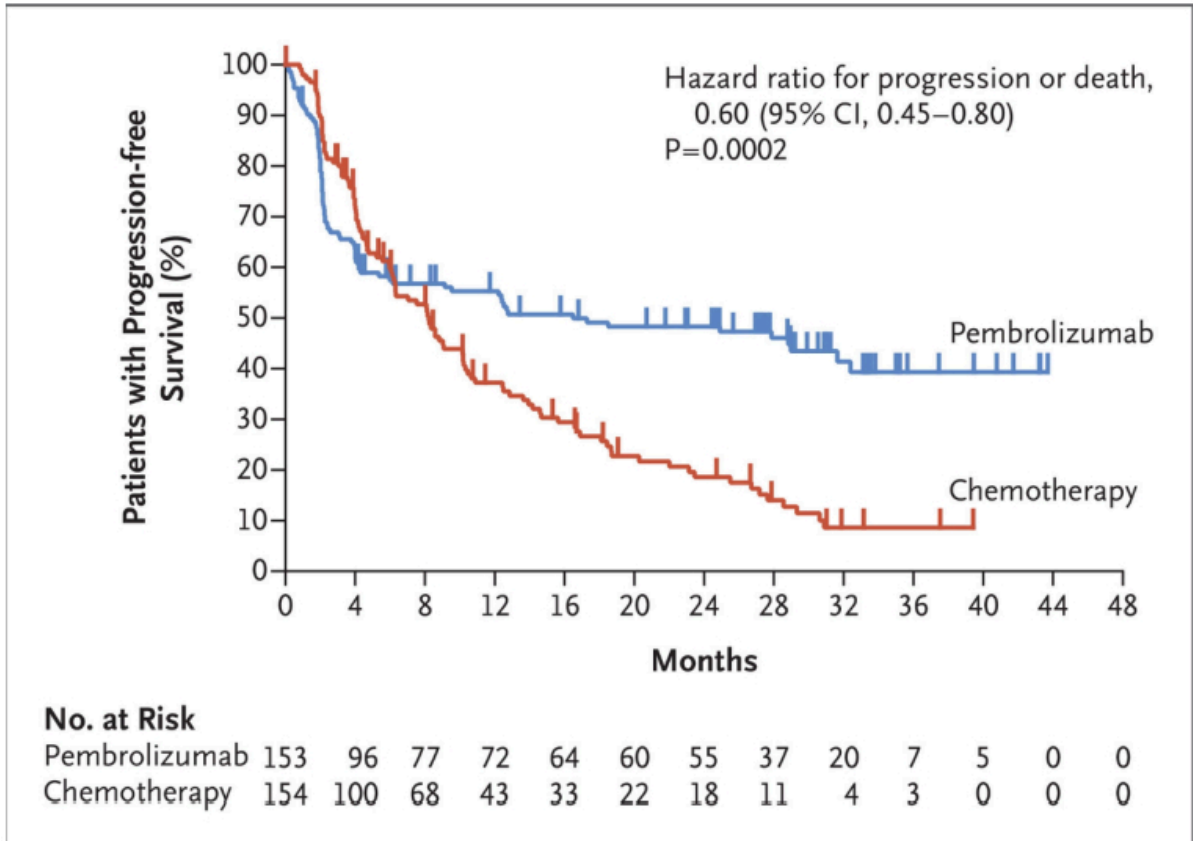


Tabla 1. Shiu K-K, Andre T, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. KEYNOTE-177: Phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. Journal of Clinical Oncology. 2021 Jan 20;39(3_suppl):6-6.

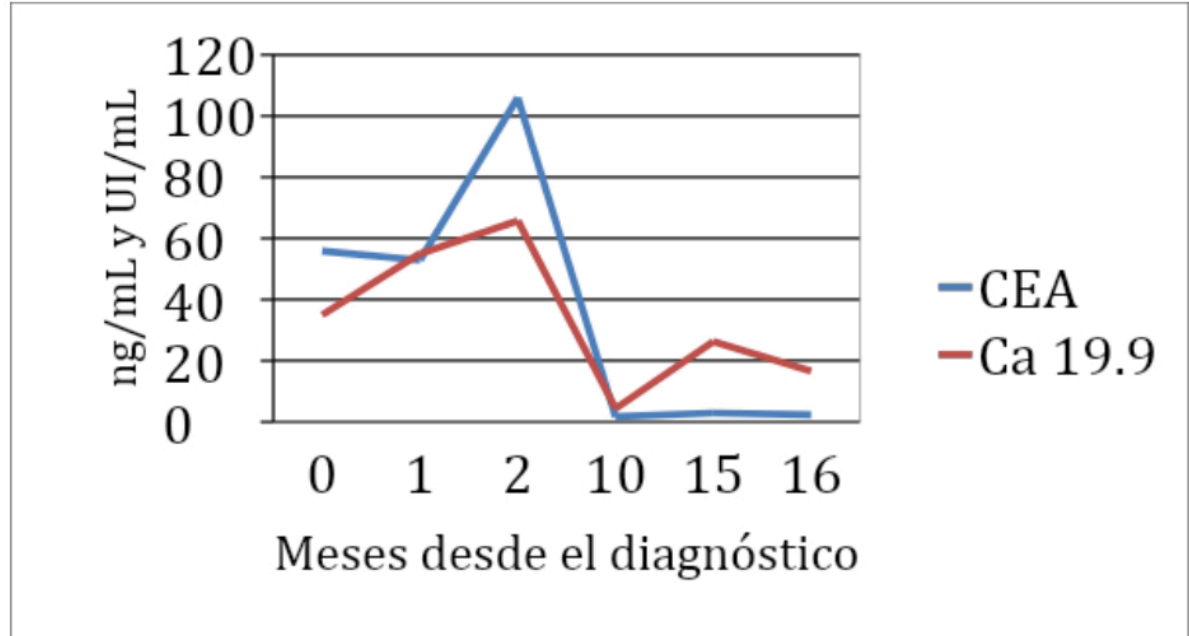


Tabla 2. Niveles de marcadores tumorales de la paciente del caso clínico.

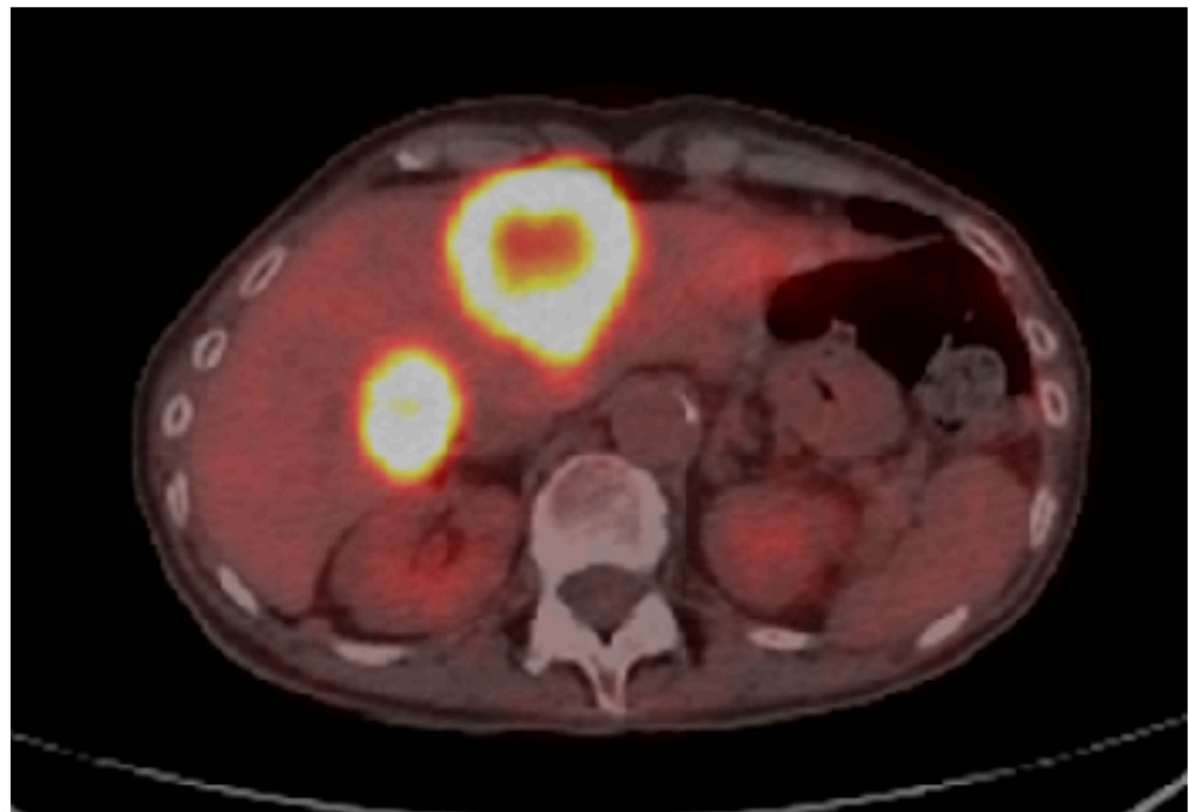


Imagen 1. PET-TC de estudio de extensión.

Referencias

¹ Shiu K-K, Andre T, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. KEYNOTE-177: Phase III randomized study of pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high advanced colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Jan 20;39(3_suppl):6-6.

² Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *Journal of Clinical Oncology*. 2020 Jan 1;38(1):11-9.

³ Lenz H-J, Van Cutsem E, Luisa Limon M, Wong KYM, Hendlisz A, Aglietta M, et al. First-Line Nivolumab Plus Low-Dose Ipilimumab for Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: The Phase II CheckMate 142 Study. *Journal of Clinical Oncology*. 2022 Jan 10;40(2):161-70.

⁴ The Netherlands Cancer Institute, Bristol-Myers Squibb. Nivolumab, Ipilimumab and COX2-inhibition in Early Stage Colon Cancer: an Unbiased Approach for Signals of Sensitivity: The NICHE TRIAL.

⁵ Ang J, Bi F, Gou H. Complete Pathologic Response After Concurrent Treatment with Pembrolizumab and Radiotherapy in Metastatic Colorectal Cancer: A Case Report.

OncoTargets and Therapy. 2021;14:2555-61.

⁶ Ishiguro T, Ishikawa H, Muta Y, Ito T, Chikatani K, Chika N, et al. A Case of Advanced Recurrent Colorectal Cancer with Complete Response to Pembrolizumab Chemotherapy. *Gan to Kagaku Ryoho Cancer & Chemotherapy*. 2020 Dec 1;47(13):2299-301.

⁷ Tan-Garcia A, Wang LM, Ngu JC-Y, Goh L. Complete pathologic response (pCR) following neoadjuvant pembrolizumab monotherapy in treatment-naïve locally advanced, mismatch repair protein-deficient (dMMR) colonic cancer: a case report and literature review. *Acta Oncologica* (Stockholm, Sweden). 2022 Jun 1;61(6):780-4.

EL FRACASO DE LA INMUNOTERAPIA: HETEROGENEIDAD DE LA INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES ENTRE EL TUMOR PRIMARIO Y LAS METÁSTASIS

Martín Bravo, Celia (1); Robles Lasarte, Marta (1); Rodríguez Castro, Manuel (1); López Subires, Santiago (1); Alcaide García, Julia (2)

(1) Hospital Costa del Sol, (2) UGCI de Oncología Médica. Hospitales Universitarios Regional y Virgen de la Victoria de Málaga

Identificador: 8831

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Heterogeneidad, inestabilidad, inmunoterapia, colorrectal

INTRODUCCIÓN

La disfunción del sistema de proteínas de reparación del ADN (MMR) condiciona un estado de inestabilidad de microsatélites (IMS) y contribuye al desarrollo del cáncer colorrectal(CCR)(1). Estos tumores son sensibles a la inmunoterapia.

Las guías recomiendan determinar MMR mediante IHQ o IMS mediante PCR, considerándose válido el estudio tanto en tumor primario como en cualquier localización metastásica(2).

DESCRIPCIÓN:

Varón de 74 años, con cardiopatía isquémica. A raíz de anemia se diagnosticó de neoplasia de ángulo hepático. Fue intervenido en marzo2019 mediante hemicolectomía derecha de un adenocarcinoma bien diferenciado, pT3N0(0/20) estadio IIA. Budding bajo y respuesta linfocítica intensa. Invasión linfática como único factor de riesgo.

En pieza quirúrgica se evidenció mediante IHQ pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 y positividad de BRAF (IHQ), confirmándose con PCR la mutación BRAFV600E.

Por las características clínico-patológicas, se consensuó no realizar adyuvancia e iniciar revisiones(3).

El paciente perdió el seguimiento hasta abril2022, cuando acudió a urgencias por dolor abdominal evidenciándose en TAC masa de nueva aparición en cadeneta quirúrgica y múltiples metástasis hepáticas. Mediante colonoscopia se biopsió la lesión con adenocarcinoma moderadamente diferenciado de origen intestinal.

Se realizó MMR (IHQ) con expresión conservada de MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2. BRAF fue positivo mediante IHQ.

Ante la discordancia del tumor primario y la recidiva, solicitamos revisión de algunas determinaciones. En la pieza quirúrgica del tumor primario se repitió IHQ confirmándose pérdida de expresión de MLH1 y PMS2. Se revisó la IHQ para MMR en biopsia de la recidiva local, confirmándose la expresión conservada de todas ellas y la mutación BRAFV600E mediante PCR.

Mediante NGS del primario y de la recaída, confirmamos que ambos se trataban del mismo tumor, con la presencia de mutación BRAF Exon 15 (V600E) en ambas muestras (imagen 1 y 2).

Se trata de un tumor primario BRAF mutado V600E con IMS y una recidiva con mutación BRAF V600E, con expresión de proteínas reparadoras conservada.

DISCUSIÓN:

Tras los resultados KEYNOTE-177, pembrolizumab se consolidó como tratamiento de 1ª línea en el CCR metastásico IMS. Sin embargo, casi un 30% de pacientes presentaron progresión como mejor respuesta. Se determinó MMR mediante IHQ o IMS-H mediante PCR en cualquier localización sin necesidad de confirmación con ambas pruebas(4).

La heterogeneidad de IMS entre tumor primario y las metástasis podría explicar la falta de respuesta a la inmunoterapia. Las tasas de discordancia son variables: En tumores primarios dMMR/IMS realizadas con IHQ o PCR (nunca ambas), éstas oscilaron entre el 42-87%(5)(6).

Otros, sólo mediante IHQ, reportaron una concordancia en primarios dMMR >96%(7)(8). Estos autores consideraron que el estudio con IHQ de cualquier localización es suficiente y representativa.

He et al.(n=639) encontraron 46 primarios IMS-H (confirmadas con PCR) con el 20% de sus metástasis estables, todas peritoneales u ováricas. La concordancia entre primario IMS y metástasis de localización hepática/pulmonar fue completa. Los casos de mutación germinal y BRAF V600M fueron todos concordantes, a diferencia de los casos por mutación somática bialélica de MMR. En los primarios estables, la concordancia con sus metástasis fue >98% (9).

Esta heterogeneidad relacionada con la localización podría deberse al mecanismo de diseminación y al momento de desarrollo de IMS. Las metástasis que no requieren de diseminación vía hemática (peritoneales/ováricas) se producen precozmente y antes del desarrollo de IMS, manteniendo la estabilidad, a diferencia de las hepáticas y pulmonares(10).

Las respuestas disociadas a la inmunoterapia podrían deberse a la presencia de clonas metastásicas estables en tumores primarios dMMR/IMS-H. Más estudios son necesarios para seleccionar qué casos precisarán de la búsqueda de estas clonas y para determinar la metodología más adecuada.

Referencias

- ¹ Germano G, Lamba S, Rospo G, et al. Inactivation of DNA repair triggers neoantigen generation and impairs tumour growth. *Nature*. 2017;552:116-20.
- ² 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. *Annals of Oncology*. 2019 Aug 1;30(8):1232-43.
- ³ Koenig JL, Toesca DAS, Harris JP, et al. Microsatellite instability and adjuvant chemotherapy in stage II colon cancer. In: *American Journal of Clinical Oncology: Cancer Clinical Trials*; 2019. p. 573-80.
- ⁴ André T, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2020 Dec 3;383(23):2207-18.
- ⁵ Jung J, Kang Y, Lee YJ, et al. Comparison of the Mismatch Repair System between Primary and Metastatic Colorectal Cancers Using Immunohistochemistry. *J Pathol Transl Med*. 2017 Mar 15;51(2):129-36.
- ⁶ Fujiyoshi K, Yamamoto G, Takahashi A, et al. High concordance rate of KRAS/BRAF mutations and MSI-H between primary colorectal cancer and corresponding metastases. *Oncol Rep*. 2017 Jan;37(2):785-92.
- ⁷ Haraldsdottir S, Roth R, Pearlman R, et al. Mismatch repair deficiency concordance between primary colorectal cancer and corresponding metastasis. *Fam Cancer*. 2016 Apr 14;15(2):253-60.
- ⁸ Evrard C, Messina S, Sefrioui D, et al. Heterogeneity of Mismatch Repair Status and Microsatellite Instability between Primary Tumour and Metastasis and Its Implications for Immunotherapy in Colorectal Cancers. *Int J Mol Sci*. 2022 Apr 1;23(8).
- ⁹ He WZ, Hu WM, Wang F, et al. Comparison of Mismatch Repair Status Between Primary and Matched Metastatic Sites in Patients With Colorectal Cancer. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2019 Oct;17(10):1174-83.
- ¹⁰ Yaeger R. Heterogeneity in microsatellite instability in metastatic colorectal cancer: Mechanisms and clinical implications. Vol. 17, *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. Harborside Press; 2019. p. 1263-4.

Largo superviviente de cancer de colon metastásico con síndrome de Lynch

*Gutierrez Gordo, Maria (1); Medina Sanchez, Karla Mercedes (2); Castellano Carneiro, Isabel Alejandra (2);
Hernández Pérez, Carolina (2); Afonso Gómez, Ruth (2)*

(1) HUSNC, (2) HUNSC

Identificador: 8832

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Cancer colorectal, síndrome de Lynch, inmunoterapia, metastásico, multidisciplinar, consejo genético

Introducción

El síndrome de Lynch es la más común de las condiciones hereditarias que aumentan la probabilidad de cáncer colorrectal (CCR), constituyendo el 5% de todos los CCR, y de neoplasias extracolónicas. Es causado por una aparición en uno de los genes reparadores de los errores de apareamiento de las bases de ADN.

Debido a su transmisión autosómica dominante a pesar de su penetrancia incompleta, es importante la identificación temprana de los individuos y sus familias para comenzar programas de detección y vigilancia oportuna ¹

Caso clínico

Varón de 49 años de edad sin antecedentes personales de interés. Presenta como antecedentes familiares, abuela paterna con cáncer de ovario a los 65 años y abuelo paterno con cáncer de estómago a los 43 años.

Es diagnosticado en Barcelona en 2015, a raíz de cuadro de rectorragias, de adenocarcinoma de sigma estadio IV por afectación sincrónica hepática (lesión única de 5 cm). Se realizó inicialmente hemicolectomía izquierda el 16/11/2015 y posteriormente, hepatectomía derecha con linfadenectomía hiliar hepática el 17/12/2015.

Se estadía como pT4pN1b (3/18) pM1, KRAS mutado. Se objetiva pérdida de expresión en el tumor de MLH1, PMS2 y MSH6 mediante IHQ, con alta sospecha de síndrome de Lynch, que posteriormente se confirma mediante estudio genético en línea germinal. Se realiza estudio mutacional en familiares sin objetivarse otros afectados. Recibe 12 ciclos de tratamiento con FOLFOX-bevacizumab con buena tolerancia.

En 09/2016 presenta recaída retroperitoneal y local. Se propone laparoscopia exploradora que objetiva enfermedad irreseccable y se realiza colostomía de descarga. Inicia tratamiento sistémico con FOLFIRI-Aflibercept, consiguiendo respuesta metabólica completa tras 6 ciclos, mantenida tras 10. Se lleva a cabo en 05/2017 cirugía radical e HIPEC, evidenciando persistencia de tumor residual en anastomosis colorrectal. Continúa el tratamiento con FOLFIRI- Aflibercept completando 12 ciclos, que se suspende por mala tolerancia digestiva y proteinuria grado 3 persistente a pesar de la reducción del antiangiogénico.

Permanece en respuesta completa mantenida clínica y radiológica hasta 11/2018. Acude a nuestras consultas con TAC de reevaluación realizada en Barcelona que describe la progresión con dos adenopatías retroperitoneales. Dada la presencia de inestabilidad de microsatélites, inicia tratamiento con Nivolumab, con buena tolerancia clínica salvo hipotiroidismo grado 3 a pesar de tratamiento sustitutivo obligando a suspender inmunoterapia en 05/ 2019. Alcanza respuesta completa que mantiene hasta 03/ 2021, donde se objetiva recaída única ganglionar ilíaca derecha. Se realiza SBRT con una dosis total de 33Gy.

Desde entonces, el paciente realizó revisiones permaneciendo en respuesta completa analítica y radiológica, pendiente de reevaluación en 11/2022.

Discusión

Desde el punto de vista conceptual, hay tres estrategias posibles para identificar a los pacientes con síndrome de Lynch: criterios clínicos, técnicas moleculares y la combinación de ambas.

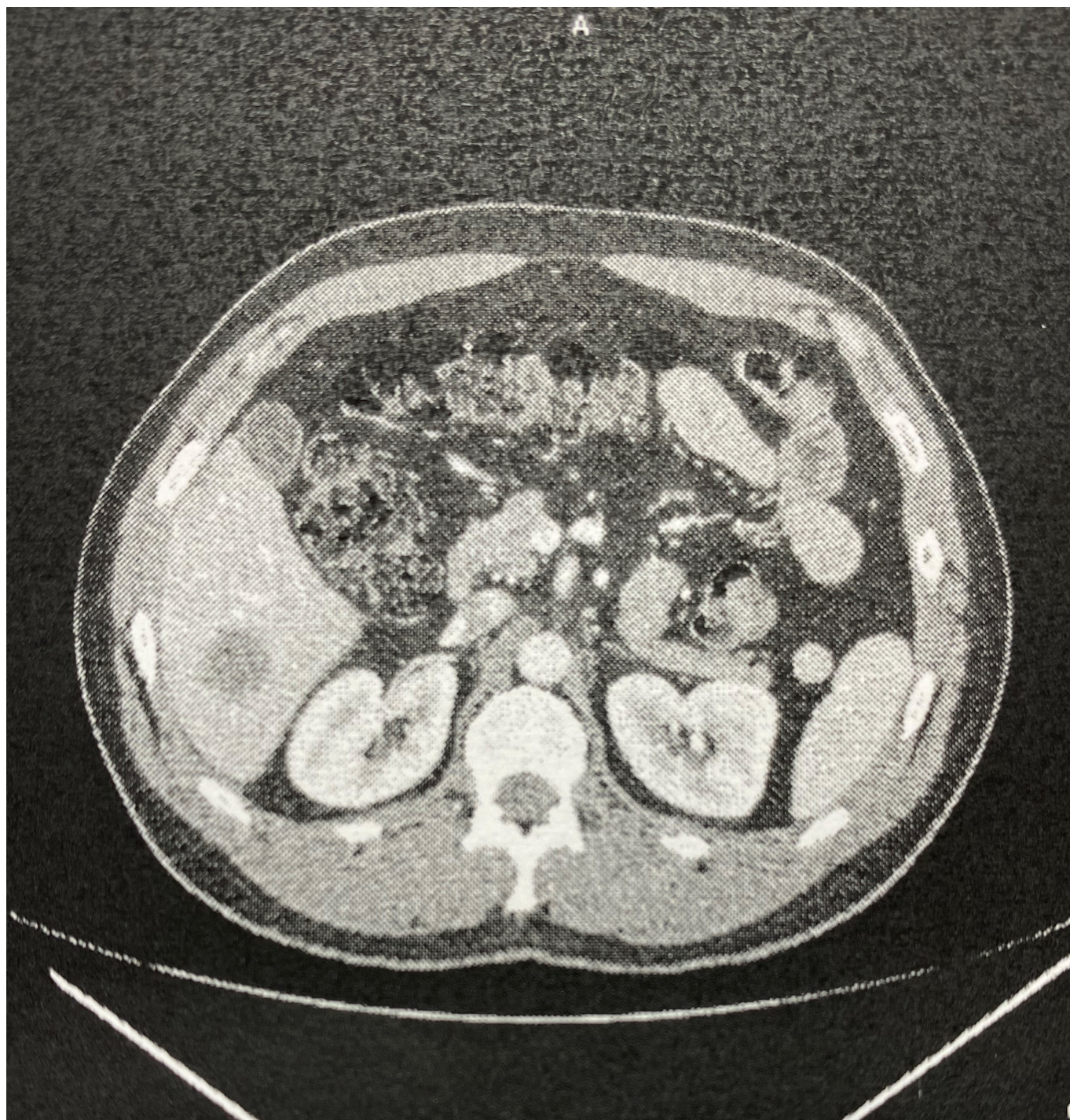
Uno de los principales retos, es la identificación de los individuos portadores de los genes reparadores del ADN, con el fin de favorecer la prevención del cáncer colorrectal a través de oportunas medidas de consejo genético ²

Sugerimos quimioterapia de combinación inicial en lugar de agentes únicos secuenciales para la mayoría de los pacientes, particularmente para aquellos cuyas metástasis podrían ser potencialmente resecables.

La reparación deficiente de desajustes biológicos, su firma genética característica y los altos niveles de inestabilidad de microsatélites, define un subconjunto único de cánceres que tienen una alta carga tumoral mutacional y capacidad de respuesta a la inmunoterapia con inhibidores de puntos de control inmunológicos ³

La sospecha clínica para la detección de pacientes con síndrome de Lynch es muy relevante, ya que nos permitirá la patología identificación de las involucradas en el desarrollo de la patología, así como realizar un tratamiento adecuado y seguimiento multidisciplinario de la, tanto en el paciente índice como en los familiares de alto riesgo.





Referencias

¹ Moreira L, Balaguer F, Lindor N, de la Chapelle A, Hampel H, Aaltonen LA, Hopper JL, Le Marchand L, Gallinger S, Newcomb PA, Haile R, Thibodeau SN, Gunawardena S, Jenkins MA, Buchanan DD, Potter JD, Baron JA, Ahnen DJ, Moreno V, Andreu M, Ponz de Leon M, Rustgi AK, Castells A; EPICOLON Consortium. Identification of Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *JAMA*. 2012 Oct 17;308(15):1555-65

² Quispe I, Balmaña J. Desarrollo y aplicación de modelos predictivos en el síndrome de Lynch [Predictive models for identification of germline mutation carriers in Lynch syndrome]. *Med Clin (Barc)*. 2010 Apr 3;134(9):412-7.

³ Overman MJ, McDermott R, Leach JL, Lonardi S, Lenz HJ, Morse MA, Desai J, Hill A, Axelson M, Moss RA, Goldberg MV, Cao ZA, Ledine JM, Maglinte GA, Kopetz S, André T. 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 Sep;18(9):1182-1191. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30422-9. Epub 2017 Jul 19. Erratum in: *Lancet Oncol*. 2017 Sep;18(9):e510.

Nuevas perspectivas en el cáncer de recto: personalización de tratamientos radicales en la enfermedad avanzada.

Santolaya Braulio, Carlota (1); Pérez Cobos, Marta (1); Avedillo Ruidiaz, Mercedes (1); Villalba Cuesta, Paula Lucía (1); Ruiz Hispan, Eva (1)

(1) Hospital Universitario Fundación Jiménez Díaz

Identificador: 8833

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Recto y canal anal

Palabras clave: Carcinoma rectal avanzado Tratamiento neoadyuvante total Protocolo WatchandWait

Introducción

En los últimos años, hemos sido testigos de grandes cambios en el manejo de la enfermedad localmente avanzada del carcinoma de recto, suponiendo un cambio de paradigma la implantación del protocolo de tratamiento neoadyuvante total (TNT)¹ que busca mejorar el control de la enfermedad, facilitar la tolerancia al tratamiento y, en la medida de lo posible, evitar la cirugía oncológica y sus comorbilidades^{2,3}.

Siguiendo esta tendencia de optimización de los tratamientos oncológicos, el caso expuesto recalca la importancia de los tratamientos personalizados tanto locorregionales como de la afectación metastásica en pacientes con enfermedad avanzada, que tengan por objetivo el control de la enfermedad con preservación de órgano en pacientes con respuesta completa tras tratamiento.

Descripción del caso

i. Historia clínica

Paciente varón de 33 años, sin antecedentes personales de interés.

ii. Exploración física

Tacto rectal con masa en margen interno del ano, con resto de la exploración física anodina.

iii. Pruebas complementarias

Se inicia el estudio tras un episodio de hematoquecia, presentando en la colonoscopia una lesión polipoidea y sésil de 3cm en el margen interno del esfínter anal con biopsia compatible con adenocarcinoma colorrectal; la ecografía transrectal visualiza una masa de 3cm con crecimiento intraluminal e infiltración del esfínter interno y, 3 adenopatías en mesorrectales sospechosas de malignidad; la resonancia magnética nuclear (RMN) rectal caracteriza la lesión como una masa de 2,5cm situada a 15mm del margen anal externo, identificando además 4 adenopatías sospechosas; y una tomografía computarizada (TC) no mostrando afectación a distancia.

iv. Diagnóstico diferencial y final

El paciente es por tanto diagnosticado de un adenocarcinoma de recto inferior T3N2aM0 (IIIB).

v. Tratamiento y evolución

Se decide tratamiento dentro de protocolo TNT administrándose inicialmente tratamiento con capecitabina concurrente con radioterapia.

Tras ello, se realiza una reevaluación presentando un tacto rectal anodino, una RMN rectal sugestiva de buena respuesta al tratamiento (respuesta grado 2) tanto del primario rectal como de las adenopatías locorregionales y una rectoscopia con una zona cicatricial sin datos de malignidad en las biopsias recogidas. Sin embargo, se solicita una tomografía por emisión de positrones (PET) TC con hallazgo de 2 adenopatías inguinales derechas captantes (SUV 9). Se comenta en comité multidisciplinar decidiéndose punción de adenopática con resultado sugestivo de carcinoma.

Tras valorar la respuesta paradójica de progresión a nivel ganglionar inguinal y respuesta casi completa a nivel rectal, se decide mantener una estrategia radical mediante tratamiento quimio-radioterápico sobre ambas cadenas ganglionares inguinales entre 2 periodos de tratamiento quimioterápico (FOLFOX), el primero de 4 ciclos y el segundo de 6, para completar el tratamiento de consolidación dentro del protocolo TNT. Tras finalización del tratamiento, presenta respuesta completa clínica (Imágenes 1 y 2, Tabla 1) decidiéndose seguimiento dentro de protocolo WatchandWait con preservación de órgano. A día de hoy, 5 años tras el diagnóstico, presenta respuesta completa, sin datos de recaída.

Breve discusión

Adicionalmente a los resultados obtenidos con el TNT para el control de la enfermedad localmente avanzada con posibilidad de preservación de órgano, este caso ejemplifica la oportunidad que supone realizar tratamientos locorregionales radicales, poco invasivos, en estadios más avanzados.

Paralelamente, podría ser interesante consensuar el orden de administración de los tratamientos promoviendo por ejemplo el tratamiento de inducción en situaciones que precisen de mayor control sistémico inicial⁴, y optimizar las combinaciones terapéuticas considerando monoterapias o incluso tratamientos dirigidos personalizados según el perfil molecular⁵.

Finalmente, para poder aplicar en nuestra práctica clínica estas novedades, precisaríamos de mejores herramientas como el seguimiento con ctDNA⁶ o la aplicación de nuevos campos como la radiómicapara una adecuada selección de los pacientes con alto riesgo de recaída y mal pronóstico a corto plazo.

Tablas y gráficos

	Respuesta completa	Respuesta parcial	Respuesta incompleta
Rectoscopia	Cicatriz nacarada Telangiectasia No úlcera o nodularidad visibles	Mucosa irregular Pequeña modularidad o mínimas alteraciones mucosas Ulceración superficial Persistencia de eritema cicatricial	Tumor visible
Tacto rectal	Normal	Suave induración o mínimas alteraciones mucosas	Nódulo tumoral palpable
Resonancia magnética (T2)	Hipointensidad sin adenopatías visibles	Hipointensidad predominante con zonas de intensidad intermedia y/o regresión parcial adenopática	Intensidad intermedia predominante y/o no regresión adenopática.

Tabla 1: Compendio simplificado de los criterios de evaluación de la respuesta al tratamiento, basado en el esquema de regresión del Memorial Sloan Kettering

Imágenes

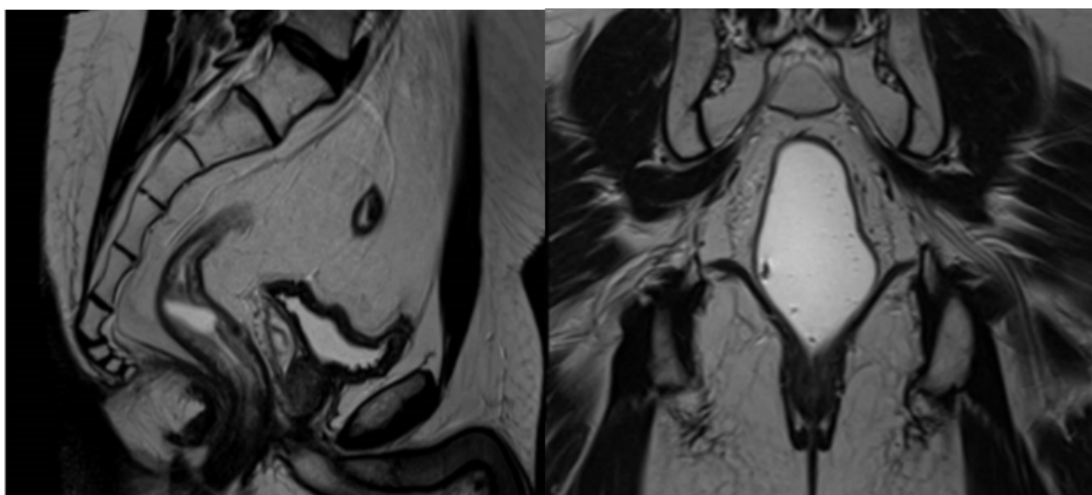


Imagen 1: Resonancia magnética rectal en primera evaluación tras finalización del tratamiento oncológico, mostrando respuesta completa.

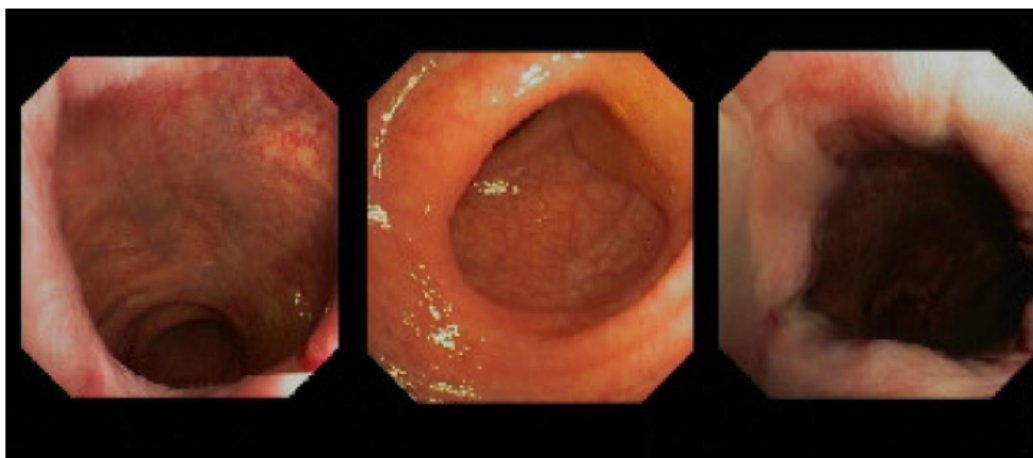


Imagen 2: Rectoscopia en primera evaluación tras finalización del tratamiento oncológico sin datos de enfermedad

Referencias

- ¹ Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Azad N, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. Rectal Cancer, version 2.2022, NCCN clinical practice guidelines in oncology. J Natl Compr Canc Netw [Internet]. 2022;20(10):1139-67. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.6004/jnccn.2022.0051>
- ² Bahadoer RR, Dijkstra EA, van Etten B, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EM-K, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol [Internet]. 2021;22(1):29-42. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30555-6](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30555-6)
- ³ García-Aguilar J, Patil S, Gollub MJ, Kim JK, Yuval JB, Thompson HM, et al. Organ preservation in patients with rectal adenocarcinoma treated with total neoadjuvant therapy. J Clin Oncol [Internet]. 2022;40(23):2546-56. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.22.00032>
- ⁴ Fokas E, Allgäuer M, Polat B, Klautke G, Grabenbauer GG, Fietkau R, et al. Randomized phase II trial of chemoradiotherapy plus induction or consolidation chemotherapy as total neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer: CAO/ARO/AIO-12. J Clin Oncol [Internet]. 2019;37(34):3212-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1200/JCO.19.00308>
- ⁵ Yoshino T, Bando H, Tsukada Y, Inamori K, Yuki S, Komatsu Y, et al. Voltage: Investigator-initiated clinical trial of nivolumab monotherapy and subsequent radical surgery following preoperative chemoradiotherapy in patients with microsatellite stable locally advanced rectal cancer. J Clin Oncol [Internet]. 2019;37(15_suppl):3606-3606. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.3606
- ⁶ De Palma FDE, Luglio G, Tropeano FP, Pagano G, D'Armiento M, Kroemer G, et al. The role of micro-RNAs and circulating tumor markers as predictors of response to neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer. Int J Mol Sci [Internet]. 2020;21(19):7040. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21197040>
- ⁷ Giannini V, Mazzetti S, Bertotto I, Chiarenza C, Cauda S, Delmastro E, et al. Predicting locally advanced rectal cancer response to neoadjuvant therapy with 18F-FDG

PET and MRI radiomics features. Eur J Nucl Med Mol Imaging [Internet]. 2019;46(4):878-88. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00259-018-4250-6>

Detección de síndrome de Lynch tras diagnóstico de cáncer colón y sus implicaciones terapéuticas.

Castro Carballeira, Clara (1); Serrano, Marina (1); Ibañez, María (1); Jara Martín, Pablo (1)
(1) HUMV

Identificador: 8834

Tipo de comunicación: Abstract

Área temática: Colorrectal

Palabras clave: Lynch, inestabilidad microsátélites, consejo genético, colorrectal

El cáncer colorrectal (CCR) será el tumor con mayor incidencia en España en 2022, suponiendo la segunda causa de muerte por cáncer(1). Un 3% de los casos se asocian al síndrome de Lynch, presentado estos tumores características histológicas y moleculares particulares, lo que tiene una implicación terapéutica y pronóstica(2,3). Es importante por ello, reconocer qué casos deben remitirse para valoración por unidades de consejo genético.

Presentamos el caso de un paciente joven diagnosticado de síndrome de Lynch a raíz de la detección de un carcinoma de colon con inestabilidad de microsátélites. En año y medio, ha padecido otros dos tumores, uno urotelial y un segundo tumor colorrectal. En el seguimiento recae a nivel ganglionar y, dados sus antecedentes, se decide rebiopsiar, confirmándose recidiva de su primer tumor, lo que permitió su tratamiento dentro de ensayo clínico con inmunoterapia y una vacuna dirigida a neoantígenos, encontrándose actualmente en respuesta.

Caso clínico

Varón de 50 años que en 2020 precisa cirugía urgente por neoformación colónica perforada. La anatomía patológica describe carcinoma de colon descendente, G3, con pérdida de expresión de MSH2 y MSH6, con estadio patológico pT4, pN1c. Ante los hallazgos, se revisa muestra con patólogos confirmándose origen digestivo, solicitándose mutación BRAF, que es negativa, por lo que se deriva a Oncología familiar para descartar síndrome de Lynch. El estudio germinal confirma que es portador de una alteración en el gen MSH2, asociado al síndrome de cáncer colorrectal hereditario no polipósico. No recibió adyuvancia y continuó seguimiento errático. De forma intercurrente, en TC al diagnóstico se objetiva lesión vesical, que tras RTU confirma carcinoma urotelial no musculo invasivo de bajo grado, pT1.

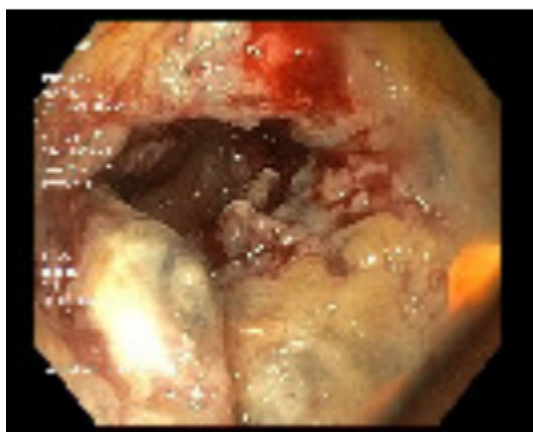
En febrero-2022 acude a consulta de cirugía general para valorar reconstrucción del tránsito, y por colonoscopia y TC se documenta neoformación en sigma localmente avanzada. Es intervenido con resultado patológico de adenocarcinoma de sigma, G3, pT4b, pN0, que sí expresaba proteínas reparadoras. Tras la cirugía, completa 4 ciclos de XELOX y en el TC fin de adyuvancia aparecen adenopatías retroperitoneales patológicas. Se decide biopsia para filiar origen, con resultado de adenocarcinoma con ausencia de expresión de MSH2, sugestivas de metástasis del primer carcinoma de colon. Ha iniciado tratamiento dentro de ensayo clínico con inmunoterapia consiguiendo respuesta mantenida.

Discusión

El síndrome de Lynch es una condición genética, autosómica dominante causada por mutaciones en línea germinal de los genes de reparación de ADN (mismatch repair). Estos pacientes, presentan mayor riesgo de desarrollar diferentes tumores, siendo el cáncer colorrectal el más habitual, seguido del de endometrio, y, en menor medida, urotelial, páncreas, vía biliar, mama y próstata(3,4). El CCR en estos casos suele presentarse a edades más tempranas, tener lateralidad derecha, ser pobremente diferenciados, con patrón mucinoso e infiltrado linfocitario. En aquellos pacientes cuyos tumores presenten pérdida de expresión de MLH1 y PMS2, se determina el estatus de BRAF, si resultase no mutado, deberán ser remitidos a unidades de consejo genético para estudio germinal(5).

El diagnóstico de síndrome de Lynch es crucial para determinar estrategias de prevención en estos pacientes y sus familias, dada su predisposición a desarrollar diferentes neoplasias. Las unidades de consejo genético son una parte esencial del abordaje holístico del paciente oncológico; por ello, es importante definir protocolos de derivación y formar a profesionales en este aspecto.

De este caso subrayamos la importancia de rebiopsiar cuando no esté aclarada la etiología de una lesión y la búsqueda de posibles alteraciones diana que ofrezcan al paciente otras posibilidades terapéuticas. En los pacientes que muestran inestabilidad de microsatélites, el tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario ha demostrado eficacia en términos de supervivencia global y presentar mejor tolerancia(6)





Referencias

- ¹ AS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2022]. Disponible en: https://seom.org/images/LAS_CIFRAS_DEL_CANCER_EN_ESPANA_2022.pdf
- ² 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. 1 de enero de 2019;21(1):46-54.
- ³ Guillén-Ponce C, Lastra E, Lorenzo-Lorenzo I, Martín Gómez T, Morales Chamorro R, Sánchez-Heras AB, et al. SEOM clinical guideline on hereditary colorectal cancer (2019). Clin Transl Oncol. 1 de febrero de 2020;22(2):201-12.
- ⁴ Cerretelli G, Ager A, Arends MJ, Frayling IM. Molecular pathology of Lynch syndrome. J Pathol. abril de 2020;250(5):518-31.
- ⁵ Stjepanovic N, Moreira L, Carneiro F, Balaguer F, Cervantes A, Balmaña J, et al. Hereditary gastrointestinal cancers: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. Ann Oncol. 1 de octubre de 2019;30(10):1558-71.
- ⁶ Yurgelun MB, Hampel H. Recent Advances in Lynch Syndrome: Diagnosis, Treatment, and Cancer Prevention. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 23 de mayo de 2018;(38):101-9.

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 Cantabria

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



GOBIERNO
de
CANTABRIA
CONSEJERÍA DE SANIDAD

ISBN 978-84-125710-2-8



9 788412 571028