

MISSING METASTASES Y QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA, UN RETO ONCOLÓGICO

FRANCISCO JAVIER ANGUITA RAMOS, INMACULADA MONJERO ARES, OLGA MASEDA DÍAZ, GUILLERMO QUINTERO ALDANA, ELENA ÁLVAREZ GÓMEZ

INTRODUCCIÓN

- **Objetivo:** presentar el caso de una paciente con adenocarcinoma de unión rectosigmoidea y metástasis hepáticas con **respuesta a quimioterapia**.
- Discutir el papel de la misma en el tratamiento de las **neoplasias colorrectales avanzadas**.

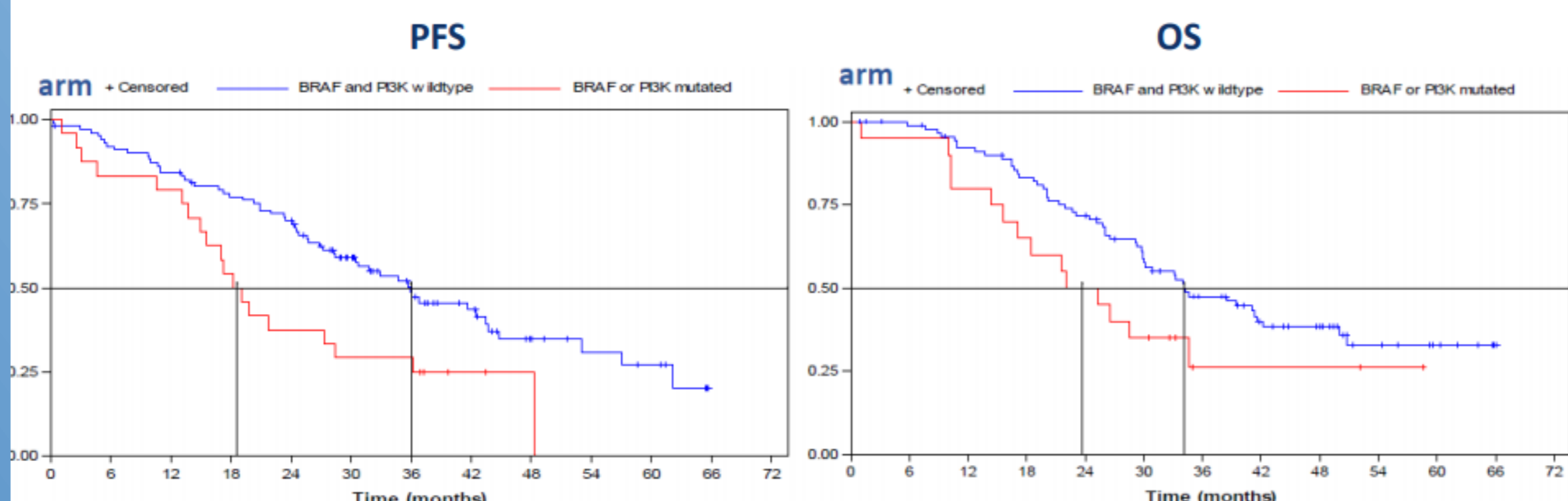


DISCUSIÓN

- La paciente presentaba adenocarcinoma de recto con metástasis hepáticas y recibió quimioterapia según **ensayo VISNU-2**, con respuesta parcial importante que permitió **cirugía de conversión** y **supervivencia libre de progresión** de 18 meses.
- Según este estudio, los pacientes con **cáncer colorrectal de bajo riesgo** (<3 CTCs, BRAF y PI3K nativo) tienen **mejor pronóstico** y se benefician de tratamiento con **FOLFIRI-Bevacizumab**.
- Es factible plantear que las metástasis hepáticas tardías ya existieran microscópicamente y se desarrollaron al suspender el tratamiento que, al reintroducirse, produjo respuesta completa (fenómeno **missing metastases**).
- Algunos autores afirman que el fenómeno **missing metastases** ocurre en un 33% de los pacientes menores de 60 años, con baja carga tumoral y tratados con quimioterapia selectiva, consiguiendo **elevadas tasas de supervivencia**.
- Otros autores consideran que la quimioterapia preoperatoria no mejora la supervivencia en metástasis hepáticas de origen colorrectal.
- Esta controversia despliega cuestiones acerca del **papel de la quimioterapia**, como su valor como tratamiento definitivo en **casos de respuesta completa sostenida**.

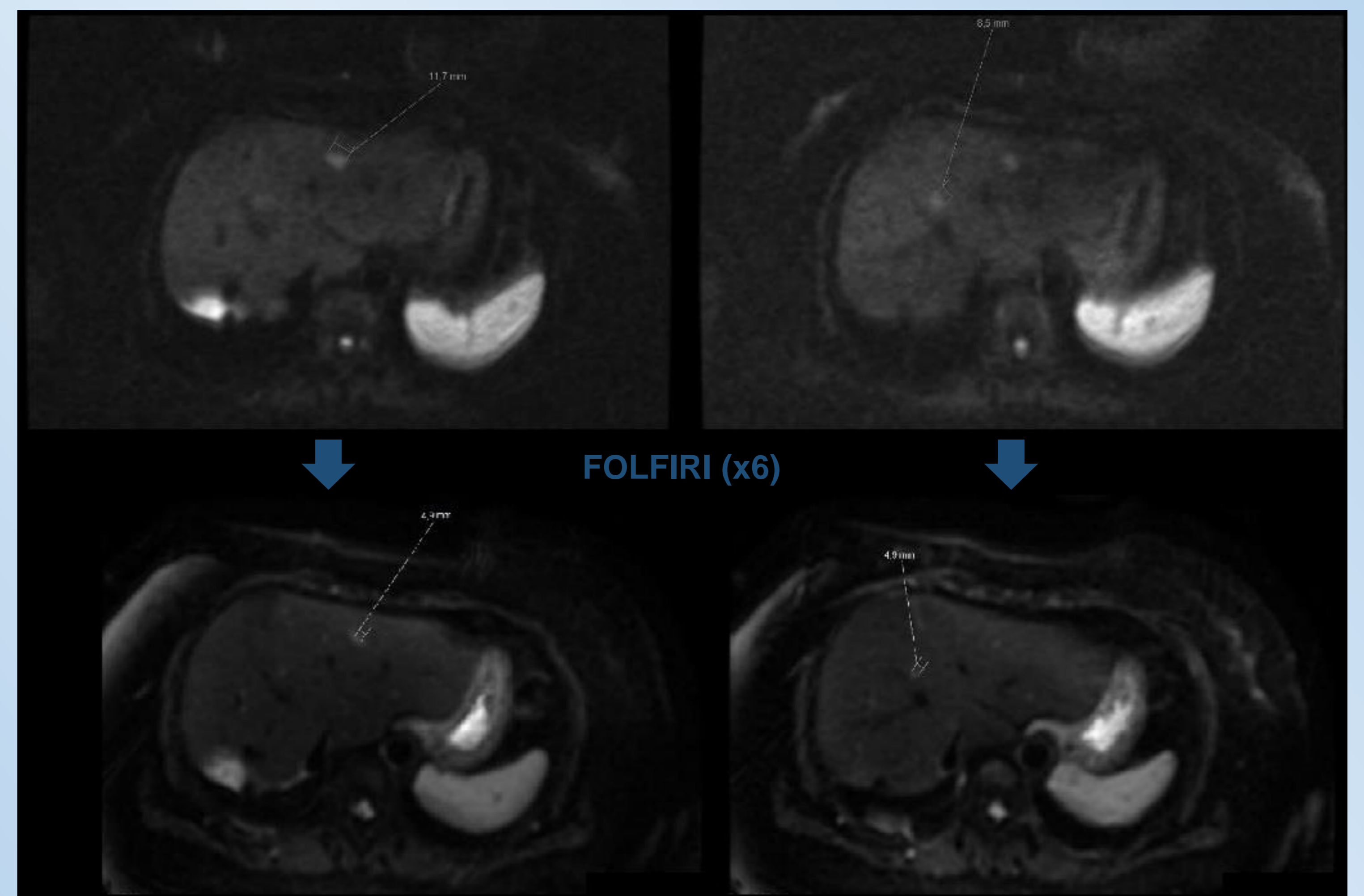
VISNU-2 phase II study Exploratory analysis: PFS and OS per treatment arm and per mutational status

	FOLFIRI + Bev (N=126)				FOLFIRI + Cet (N=114)			
	BRAF/PI3KCA WT (N=102)	BRAF/PI3KCA MUT (N=24)	All	HR (IC95%) p value	BRAF/PI3KCA WT (N=94)	BRAF/PI3KCA MUT (N=20)	All	HR (IC95%) p value
PFS m	12.9	9.3	12.5	1.066 (0.605-1.878) p=0.8251	12.5	8.5	11.5	1.551 (0.832-2.889) p=0.1669
OS m	36.0	18.6	31.8	2.010 (1.187-3.404) p=0.0094	34.1	23.7	33.3	1.714 (0.947-3.102) p=0.0748



CASO CLÍNICO

- **Mujer, 57 años.** Acude por distensión abdominal y estreñimiento.
- **EF:** abdomen distendido, timpánico y difusamente doloroso.
- **AS:** CEA 249.
- **Colonoscopia:** neoformación a 13cm. AP: adenocarcinoma intestinal.
- **TC:** neoformación en unión rectosigmoidea y al menos 6 LOEs hepáticas en segmentos V-VI, II y VIII.
- Se decide **quimioterapia paliativa** en comité. Participa en **ensayo VISNU-2** (0 CTCs, NRAS nativo, BRAF nativo y PI3K nativo), administrándose **FOLFIRI+Bevacizumab**.
- Tras 13 ciclos **respuesta parcial** que permite **resección de lesiones hepáticas** y tras 4 ciclos adicionales **resección de tumor primario** (AP: adenocarcinoma moderadamente diferenciado ypT3N1a. Respuesta parcial grado 2 Ryan et al.)
- Tras un total de **28 ciclos** pasa a seguimiento.
- Permanece **libre de enfermedad 18 meses**. TC control con 2 lesiones hepáticas en segmentos II y IVa. Compatibles con **metástasis**.
- Se pautan **6 ciclos** de FOLFIRI y posteriormente plantear cirugía de rescate.
- En RMN de **reevaluación** presenta respuesta completa con práctica **desaparición de ambas lesiones hepáticas**.
- Actualmente en 7º ciclo de FOLFIRI y seguimiento.



CONCLUSIÓN

- La administración de **FOLFIRI+Bevacizumab** previa **determinación del estado de BRAF y PI3K** en pacientes **RAS nativo y <3CTCs** asociado a cirugía de conversión **aumenta la supervivencia global** de los pacientes con enfermedad metastásica de origen colorrectal (38 meses en nuestra paciente).

BIBLIOGRAFÍA

1. Aranda E, Garcia-Alfonso P, Vieitez JM, Ortiz MJ, et al. Randomized phase II study on the influence of BRAF and PIK3CA mutations on the efficacy of FOLFIRI plus bevacizumab (Bev) or cetuximab (Cet), as first line therapy of patients (pts) with RAS wild-type metastatic colorectal carcinoma (mCRC) and <3 baseline circulating tumor cells (bCTCs). J Clin Oncol. 2019 37:15_suppl, 3549-3549.
2. Garcia-Alfonso P, García Girón JC, Guillén-Ponce C, et al. Estudio aleatorizado fase II para valorar la influencia de las mutaciones BRAF y PIK3CA en la eficacia de FOLFIRI+Bevacizumab o Cetuximab como tratamiento de primera línea en pacientes con cáncer colorrectal metastásico RAS nativo y < 3 células tumorales circulantes basales (bCTCs). Comunicación oral SEOM Octubre 2019.
3. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ, Aloia T, Levi F, Paule B. Complete pathologic response after preoperative chemotherapy; myth or reality? J Clin Oncol. 2008;26(10):1635-1641
4. Gallagher DJ, Zheng J, Capanu M, Haviland D, Paty P, Dematteo RP, D'Angelica M, Fong Y, Jarnagin WR, Allen PJ, Kemeny N. Response to neoadjuvant chemotherapy does not predict overall survival for patients with synchronous colorectal hepatic metastases. Ann Surg Oncol. 2009;16:1844-1851.
5. Lucidi V, Hendlisz A, Van Laethem JL, Donckier V. Missing metastases as a model to challenge current therapeutic algorithms in colorectal liver metastases. World J Gastroenterol. 2016 Apr 21;22(15):3937-44.
6. Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, Idziaszczyk S, Harris R, Fisher D, Kenny SL, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. Lancet. 2011;377:2103-2114.
7. Saltz LB, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, Koski S, Lichinitser M, Yang TS, Rivera F, 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. 2008;26:2013-2019.
8. Nordlinger B, Van Cutsem E, Gruenberger T, Glimelius B, Poston G, Rougier P, Sobrero A, Ychou M, European Colorectal Metastases Treatment Group; Sixth International Colorectal Liver Metastases Workshop. Combination of surgery and chemotherapy and the role of targeted agents in the treatment of patients with colorectal liver metastases: Recommendations from an expert panel. Ann Oncol. 2009;20:985-992.
9. National Comprehensive Cancer Network. Rectal Cancer (Version 3.2019). https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/rectal.pdf. Accessed November 4, 2019.