

**CÓRDOBA. 13, 14 Y 15 DE DICIEMBRE DE 2023**



**LIBRO ABSTRACTS**  
XI CONCURSO DE CASOS CLÍNICOS

**AVANCES EN  
EL TRATAMIENTO DE  
TUMORES DIGESTIVOS**

**ADVANCES IN  
THE TREATMENT OF  
DIGESTIVE TUMOURS**

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

**ciber** | **ONC** CENTRO DE INVESTIGACIÓN  
BIOMÉDICA EN RED  
Cáncer

Organizado por / Organized by



Acreditado por / Accredited by



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

**A** **Junta de Andalucía**  
Consejería de Salud y Consumo

# **XXXI Simposio Internacional TTD Avances en el Tratamiento de Tumores Digestivos**

## Tabla de contenidos

1. De lo raro a lo extraordinario: cistoadenocarcinoma seroso pancreático con diseminación hepática y ósea .....	6
2. Pacientes con carcinoma de vesícula biliar metastásico y sobreexpresión de HER-2: un subgrupo con un patrón evolutivo inusual gracias al tratamiento dirigido. ....	9
3. Cáncer de esófago escamoso y paclitaxel: alerta ante desafíos clínicos emergentes y efectos adversos menos frecuentes. ....	14
4. Una neoplasia en auge en la oncología médica actual con una respuesta tumoral inesperada. ....	20
5. Neuropatía óptica por Oxaliplatino: Una toxicidad infrecuente .....	22
6. Cuando el tumor descubre la herencia familiar .....	26
7. TRATAMIENTO MULTIMODAL. LA ESPERANZA EN RECAÍDA DE ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS. ....	28
8. ¿RECAÍDA TARDÍA ÚNICA vs SEGUNDO PRIMARIO? HEPATOCARCINOMA AVANZADO EN RESPUESTA COMPLETA PROLONGADA A NIVOLUMAB EN 3ªLINEA .....	29
9. RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA CORPORAL: ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR. ....	32
10. Balancear toxicidad y eficacia para conseguir largos respondedores .....	33
11. CARCINOMA ESCAMOSO DE LA UNION ESOFAGOGASTRICA SIEWERT II-III LOCALIZACION ATIPICA .....	35
12. Alcanzando respuesta completa en paciente con carcinoma escamoso de esófago metastásico en segunda línea . ....	37
13. Supervivencia y calidad de vida en cáncer colorrectal avanzado: sexta línea de tratamiento, un ejemplo de medicina de precisión. ....	40
14. RESPUESTA COMPLETA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR CON INHIBIDORES DE PD-1. ....	43
15. EL IMPACTO DE LOS FACTORES GENÉTICOS EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS: HISTORIA DE UN LARGO SUPERVIVIENTE ...	46
16. Embarazo y cáncer, un reto en nuestro día a día .....	48
17. No todas las lesiones sugestivas de metástasis lo son. ....	50
18. La importancia del diagnóstico molecular y el tratamiento multidisciplinar: Ampuloma de tipo pancreatobiliar con inestabilidad de microsatélites diseminado con respuesta clínico-patológica completa .....	53
19. La inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de colón estadio IV en pacientes con pérdida de proteínas reparadoras, ¿Va a redefinir esto el papel de la cirugía hepática? .....	57
20. ¿Poliartritis y paniculitis? Síndrome PPP como debut de un carcinoma acinar pancreático. ....	59
21. Cáncer colorrectal metastásico: la oncología personalizada aporta la diferencia .....	63
22. • Síndrome de cáncer de páncreas hereditario .....	66
23. PACIENTE LARGO SUPERVIVIENTE (20 AÑOS) DE GIST INTESTINAL: LARGA RESPUESTA A IMATINIB .....	70
24. Actitud ante un tumor neuroendocrino de origen desconocido .....	72
25. Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de esófago, un cambio de paradigma. ....	75
26. LOCALIZACIÓN METASTÁSICA INUSUAL EN CÁNCER COLORRECTAL .....	77
27. Respuesta casi completa en cáncer colorrectal irreseccable con inestabilidad de microsatélites: De un tratamiento paliativo a la curación .....	80
28. DIPLOPIA Y CEFALEA AGUDA COMO PRESENTACIÓN DE CARCINOMATOSIS LEPTOMENÍNGEA EN PACIENTE CON CÁNCER COLORECTAL CON RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO DE QUIMIORADIOTERAPIA .....	84
29. DE LO COMÚN A LO PECULIAR: ADENOCARCINOMA HEPATOIDE GÁSTRICO .....	86
30. Desafío en el tratamiento de adenocarcinoma gástrico y melanoma sincrónicos .....	89
31. Dermatomiositis como presentación de cáncer de la unión gastroesofágica. A propósito de un caso. ....	92
32. RESPUESTA A INMUNOTERAPIA EN PACIENTE CON RECAÍDA DE ADENOCARCINOMA DE RECTO EN CONTEXTO DE SÍNDROME DE LYNCH .....	94

33. INMUNOTERAPIA ANTE RECIDIVA LOCAL .....	97
34. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma escamoso de unión gastroesofágica a propósito de un caso clínico .....	99
35. Inmunoterapia neoadyuvante en adenocarcinoma de colon localmente avanzado con inestabilidad de microsatélites: Eficacia y Toxicidad .....	101
36. RESPUESTA A PLATINO EN PACIENTE CON CÁNCER DE PÁNCREAS METASTÁSICO CON MUTACIÓN EN BRCA 2: BUSCANDO NUEVOS HORIZONTES. ....	105
37. Sarcoidosis en paciente con neoplasias sincrónicas renal y colon inestable: Cuando la gran simuladora se disfraza de recidiva neoplásica. ....	108
38. ANEMIA HEMOLÍTICA POR ANTICUERPOS CALIENTES POR INHIBIDORES TIROSIN KINASA (TKI) EN PACIENTE CON GIST ...	112
39. RESPUESTA COMPLETA EN ADENOCARCINOMA GÁSTRICO METASTÁSICO TRAS UNA 1ª LÍNEA DE TRATAMIENTO CITOSTÁTICO CON FLOT .....	115
40. Cirugía de Citorreducción + HIPEC en paciente con Cáncer Gástrico difuso y afectación peritoneal. Más allá de la quimioterapia paliativa. ....	118
41. Rucaparib de mantenimiento en Colangiocarcinoma y mutación germinal en PALB2 .....	120
42. MUTACIÓN DE SPLICING EN GEN MSH2 (c.2635-24A>G) Y SÍNDROME DE LYNCH .....	123
43. Complejidad diagnóstica y manejo terapéutico del glucagonoma metastásico. A propósito de un caso. ....	125
44. "NEORAS WILD-TYPE" EN CÁNCER DE COLON METASTÁSICO: UNA NUEVA OPORTUNIDAD TERAPÉUTICA .....	129
45. Variación del estado MMR en un cáncer de colon MSI-H bajo la presión selectiva de la inmunoterapia .....	133
46. Metástasis sincrónica tiroidea en paciente con cáncer colorrectal. A propósito de un caso. ....	137
47. Retratamiento con inmunoterapia: Quién, Cómo y Cuándo .....	141
48. Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de esófago con respuesta patológica incompleta .....	145
49. Cuando Pole ofrece una oportunidad .....	147
50. Pembrolizumab en el tratamiento del cáncer de colon metastásico con inestabilidad de microsatélites. ....	150
51. NEUROTOXICIDAD INFRECUENTE COMO COMPLICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON 5-FLUOROURACILO .....	154
52. Adeno parece, pero de colon no es. ....	156
53. UTILIDAD DEL EXAMEN MOLECULAR EN EL ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS RESISTENTE A MÚLTIPLES LÍNEAS DE TRATAMIENTO. ....	159
54. Respuesta completa con inmunoterapia en ampuloma con TMB elevado: la importancia del estudio molecular para seleccionar una terapia dirigida. ....	161
55. Adyuvancia en cáncer de colon estadio II en paciente menor de 30 años con mutación somática en POLE, BRCA2 y p53. Un reto clínico .....	164
56. CUANDO EL ÉXITO LLEGA CON LA INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER DE COLON METASTÁSICO .....	166
57. PAPEL DE LA METASTASECTOMÍA A LA RECAÍDA EN CÁNCER GÁSTRICO: CONTROVERSIA, DESAFÍO Y OPORTUNIDAD EN PACIENTES OLIGOMETASTÁSICOS .....	168
58. MANEJO DE ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA EN ADENOCARCINOMA GÁSTRICO dMMR .....	170
59. "Ultralow-dose" de inmunoterapia en paciente frágil con cáncer gástrico metastásico .....	173
60. La delgada línea entre la toxicidad y la progresión .....	175
61. UNA EVOLUCIÓN INUSUAL: CARACTERIZACIÓN DE LARGOS SUPERVIVIENTES EN CÁNCER DE PÁNCREAS METASTÁSICO A PROPÓSITO DE UN CASO. ....	177
62. Cáncer gástrico BRCA mutado, HER2 positivo y MSI-High: la importancia de un molecular tumor board (MTB) en un caso molecularmente complejo .....	180
63. LOS TUMORES DE VÍAS BILIARES: EL NUEVO PARADIGMA DE LA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN. ....	188
64. ADENOCARCINOMA GÁSTRICO dMMR, ¿CUÁL ES LA MEJOR OPCIÓN? .....	191

65. Los radionúclidos en los tumores neuroendocrinos pancreáticos grado 3: beneficio y seguridad a propósito de un caso .....	193
66. DOSTARLIMAB Y CÁNCER DE RECTO, CUANDO MENOS ES MÁS. ....	195
67. Ampliando horizontes en pacientes con neoplasias digestivas infrecuentes: adenocarcinoma duodenal KRAS-G12C en paciente portadora de MUTYH y posibles mecanismos de resistencia .....	198
68. Perro ladrador, poco mordedor. Esplenosis intrapancreática en paciente con sospecha de tumor neuroendocrino .....	200
69. “Síndrome carcinoide: un rompecabezas diagnóstico” .....	203
70. La Historia clínica nunca pasa de moda .....	206
71. Inmunoterapia en cancer colorectal MSS: Una realidad cada vez más cercana, una redefinición del abordaje multidisciplinar. ....	208
72. Cirugía en adenocarcinoma gástrico metastásico (CGm). Una posibilidad cada vez más realista. ....	210
73. TUMORES NEUROENDOCRINOS DE ALTO GRADO: UN CAMINO POR EXPLORAR .....	213
74. Radioterapia Intraoperatoria en cáncer rectal localmente avanzado. ....	215
75. Gestión del dolor complejo y la adicción a morfínicos en un paciente con adenocarcinoma de recto MSI-H: un desafío en la era de la inmunoterapia .....	218
76. Mucositis inmunomediada: a barco nuevo, capitán viejo. ....	222
77. LA ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA EN TUMORES ESOFAGOGÁSTRICOS: A FALTA DE EVIDENCIA, BUENOS SON CONSENSOS. ....	224
78. Enfermedad de Paget anal. A propósito de un caso. ....	227
79. Go ahead, make my day (Anda, alégrame el día). ....	229
80. UNA COMPLICACIÓN INFRECUENTE DE UN FÁRMACO FRECUENTE .....	231
81. DEBUT DE DIABETES MELLITUS A CONSECUENCIA DE NIVOLUMAB: UN EFECTO ADVERSO CADA VEZ MÁS PRESENTE EN NUESTRA PRÁCTICA CLÍNICA .....	233
82. SBRT en hepatocarcinoma ¿Última opción? .....	235
83. VALOR DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER GÁSTRICO CON DÉFICIT DE EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS REPARADORAS DEL ADN .....	237
84. El papel de la quimioembolización como opción terapéutica en pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas .....	241
85. CÁNCER COLORRECTAL Y AMILOIDOSIS RENAL: UNA COMPAÑERA INESPERADA. ....	243
86. UN HALLAZGO QUE SALVA UNA VIDA: LA IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS .....	245
87. INMUNOTERAPIA E INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES: ROMPIENDO ESTADÍSTICAS EN SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER GÁSTRICO METASTÁSICO .....	248
88. De insuficiencia cardiaca a tumor neuroendocrino con cardiopatía carcinoide. La importancia del diagnóstico diferencial .....	254
89. Multineuritis inmunomediada refractaria a tratamiento en paciente con adenocarcinoma gástrico metastásico en respuesta completa .....	256
90. Angiosarcoma hepático: Un reto diagnóstico y terapéutico .....	258
91. Inestabilidad de microsatélites en tumores digestivos diseminados no colorrectales: reporte de un caso. ....	260
92. EL VALOR DE LA BIOPSIA ANTE LA PROGRESIÓN DE UN CÁNCER GÁSTRICO CON SOBREENPRESIÓN HER2 .....	262
93. Adenocarcinoma de recto tratado mediante esquema RÁPIDO .....	264
94. Terapia diana para el colangiocarcinoma metastásico, una nueva oportunidad. ....	266
95. TUMORES SINCRONICOS METÁSTASICOS DE TIROIDES Y COLON. IMPORTANCIA DE LA VISIÓN INTEGRAL DEL ONCÓLOGO MÉDICO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD. ....	268
96. PAPEL DE LA TERAPIA ANTIBRAF EN SITUACIONES GRAVES DE CÁNCER COLORRECTAL: ¿ALIVIO SINTOMÁTICO	

INMEDIATO? ..... 271

97. Adenocarcinoma de páncreas irresecable: a propósito de un caso ..... 273

98. Beneficio de Inmunoterapia en cáncer de páncreas con inestabilidad de microsatélites. .... 275

## De lo raro a lo extraordinario: cistoadenocarcinoma seroso pancreático con diseminación hepática y ósea

*Pelegrin, Francisco José (1); Terés Lleida, Raul (1); Piñol, David (1); Szafranska, Justyna (1); Cerda, Paula (1); Páez López-Bravo, David (1); Romano Cardozo, Alejandra (1)*

*(1) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau*

**Identificador:** 1

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Neoplasia quística pancreática, cistoadenocarcinoma seroso, metástasis hepáticas y óseas

El cáncer pancreático ocupa actualmente la cuarta causa de muerte por cáncer en ambos sexos, presenta una pobre supervivencia a 5 años de aproximadamente un 12.5%. En el 2023, se estima que 50.550 personas morirán por esta causa<sup>1</sup>.

Los tumores quísticos pancreáticos representan el 1% de la totalidad de los tumores de páncreas, dentro de los cuales se describe el cistoadenocarcinoma seroso, entidad rara y de comportamiento usualmente indolente, que precisa de un manejo conservador en la vasta mayoría de casos<sup>2-3</sup>. Por el contrario, no existe consenso sobre el mejor tratamiento en caso de presentar metástasis.

Se presenta el caso de un paciente diagnosticado de cistoadenocarcinoma seroso pancreático con metástasis hepáticas múltiples y ósea única sintomática, siendo a nuestro conocer el segundo caso descrito en la literatura con diseminación ósea<sup>4</sup>.

Se trata de un varón de 63 años, con antecedentes de hábito tabáquico activo 25paq/año y diabetes mellitus tipo 2. A raíz de estudio de imagen de control tras neumonía en 2018, se objetiva una lesión en cabeza-cuello pancreático de aproximadamente 6 cm que contacta con la aorta, vena mesentérica superior <180º y arteria hepática (Fig. 1). Clínicamente asintomático, salvo pérdida progresiva de 3 kg en los últimos de 6 meses.

Se plantea el caso en comité multidisciplinar, y tras descartar diseminación a distancia, se propone esplenopancreatectomía corporocaudal. La anatomía patológica describe un tumor de 7.4 cm, de alto grado no clasificable, con arquitectura pseudopapilar, estructuras glomeruloides y presencia de ocasionales células en anillo de sello. Presenta infiltración del estroma pancreático e invasión perineural (Fig. 2A, 2B) y metástasis en 2/25 ganglios linfáticos resecados con ruptura capsular. Cirugía R1 por margen vascular afecto. Los marcadores tumorales CEA y CA 19.9 pre y postintervención eran negativos.

Ante la complejidad del caso, se realiza revisión externa de la anatomía patológica en cuatro centros, obteniendo estudio molecular e inmunohistoquímico inespecífico (HRASm, TP53m y PDFGRAm), orientándose como cistoadenocarcinoma seroso pancreático.

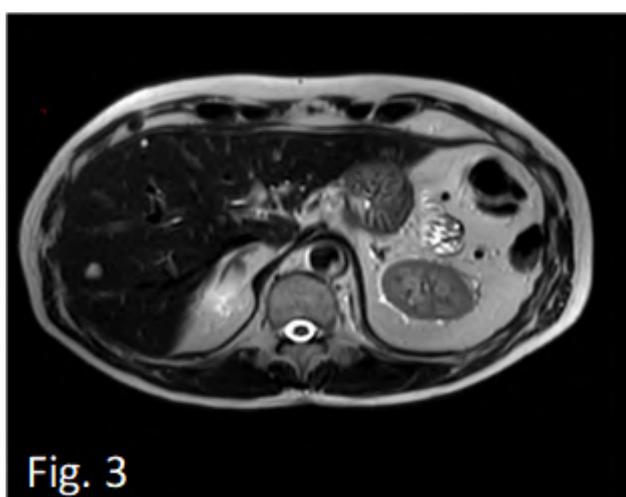
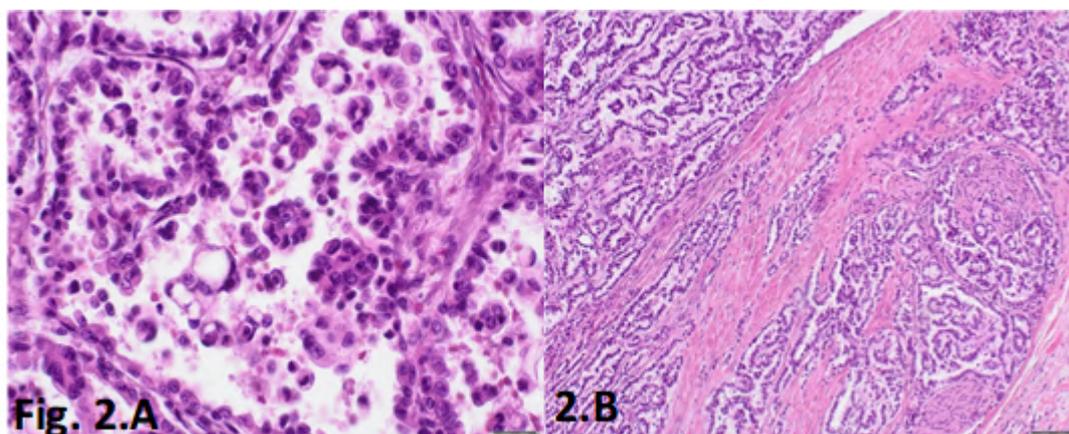
Se propuso radioterapia adyuvante a dosis de 46 Gy en lecho tumoral y contactos vasculares. Al año de completar dicho tratamiento se objetivó recidiva hepática múltiple (Fig. 3).

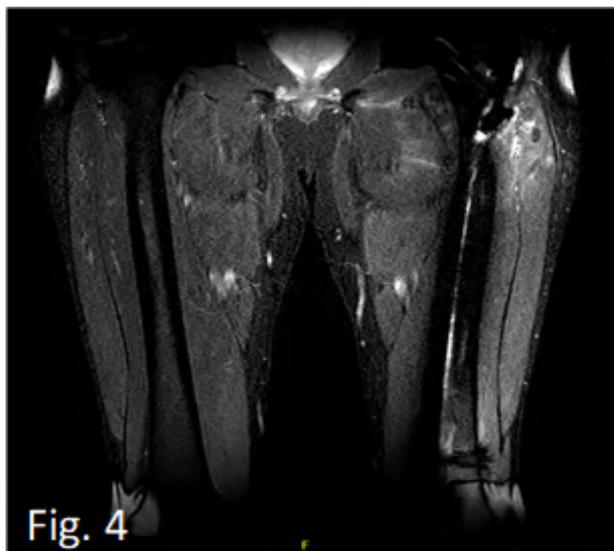
Tras nueva valoración en comité multidisciplinar, se decidió hepatectomía derecha y radiofrecuencia de metástasis en lóbulo hepático izquierdo, seguido de quimioterapia esquema FOLFIRINOX. Tras completar 5 ciclos, presenta nueva progresión hepática, con intervalo libre de progresión (ILP) de 3 meses (Fig. 3).

Se propuso segunda línea de quimioterapia esquema gemcitabina 1.000 mg/m<sup>2</sup> y nab-paclitaxel 125 mg/m<sup>2</sup> D1, D8 y D15 cada 28 días, obteniendo un ILP de 7 meses tras objetivar progresión ósea única a nivel de fémur proximal izquierdo, que precisó enclavado medular (Fig. 4). Se realizó estudio molecular mediante biopsia líquida y NGS sobre material de hepatectomía realizada en 2020, sin detectarse alteraciones moleculares accionables salvo mutaciones en HRAS, PDGFRA y TP53.

En Abril de 2023, tras nueva progresión a nivel ganglionar y hepática, se inicia tratamiento de tercera línea con doxorubicina 60mg/m<sup>2</sup> cada 21 días. Tras haber realizado 6 ciclos, se encuentra en descanso terapéutico con enfermedad estable, función hepática normal y buena calidad de vida, a cinco años del diagnóstico.

La importancia de este caso radica en la dificultad del diagnóstico y del manejo oncológico, dada la baja incidencia de este tipo de tumores. Es imperativa la divulgación de casos raros por la comunidad médica, ya que consigue ser un soporte en la toma de decisiones dentro de la práctica clínica habitual.





#### Referencias

- <sup>1</sup> Cancer of the pancreas - cancer stat facts [Internet]. SEER. [citado el 24 de septiembre de 2023]. Disponible en: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/pancreas.html>
- <sup>2</sup> Van Dyke TJ, Johlin FC, Bellizzi AM, Howe JR. Serous Cystadenocarcinoma of the Pancreas: Clinical Features and Management of a Rare Tumor. *Dig Surg*. 2016;33(3):240-8. doi: 10.1159/000444721. Epub 2016 Mar 22. PMID: 26998825.
- <sup>3</sup> Massaras D, Pantiora EV, Koutalas J, Primitis EC, Fragulidis GP. Serous Microcystic Cystadenocarcinoma of the Pancreas with Synchronous Liver Metastases: Clinical Characteristics and Management. *Cureus*. 2020 Apr 17;12(4):e7707. doi: 10.7759/cureus.7707. PMID: 32431986; PMCID: PMC7233488.
- <sup>4</sup> Friedman HD. Nonmucinous, glycogen-poor cystadenocarcinoma of the pancreas. *Arch Pathol Lab Med*. 1990 Aug;114(8):888-91. PMID: 2375664.

## Pacientes con carcinoma de vesícula biliar metastásico y sobreexpresión de HER-2: un subgrupo con un patrón evolutivo inusual gracias al tratamiento dirigido.

Solana López, Irene (1); Martín Fernández de Soignie, Ana Manuela (1); de Zea Luque, Carlos (1); Escalona Martín, Fátima (1); Santana Gómez, Isabel (1); Martínez Moreno, Elia (1); Juez Martel, Ignacio (1); de Torres Olombrada, María Victoria (1); Gutierrez Abad, David (1)

(1) Hospital Universitario de Fuenlabrada

**Identificador:** 2

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

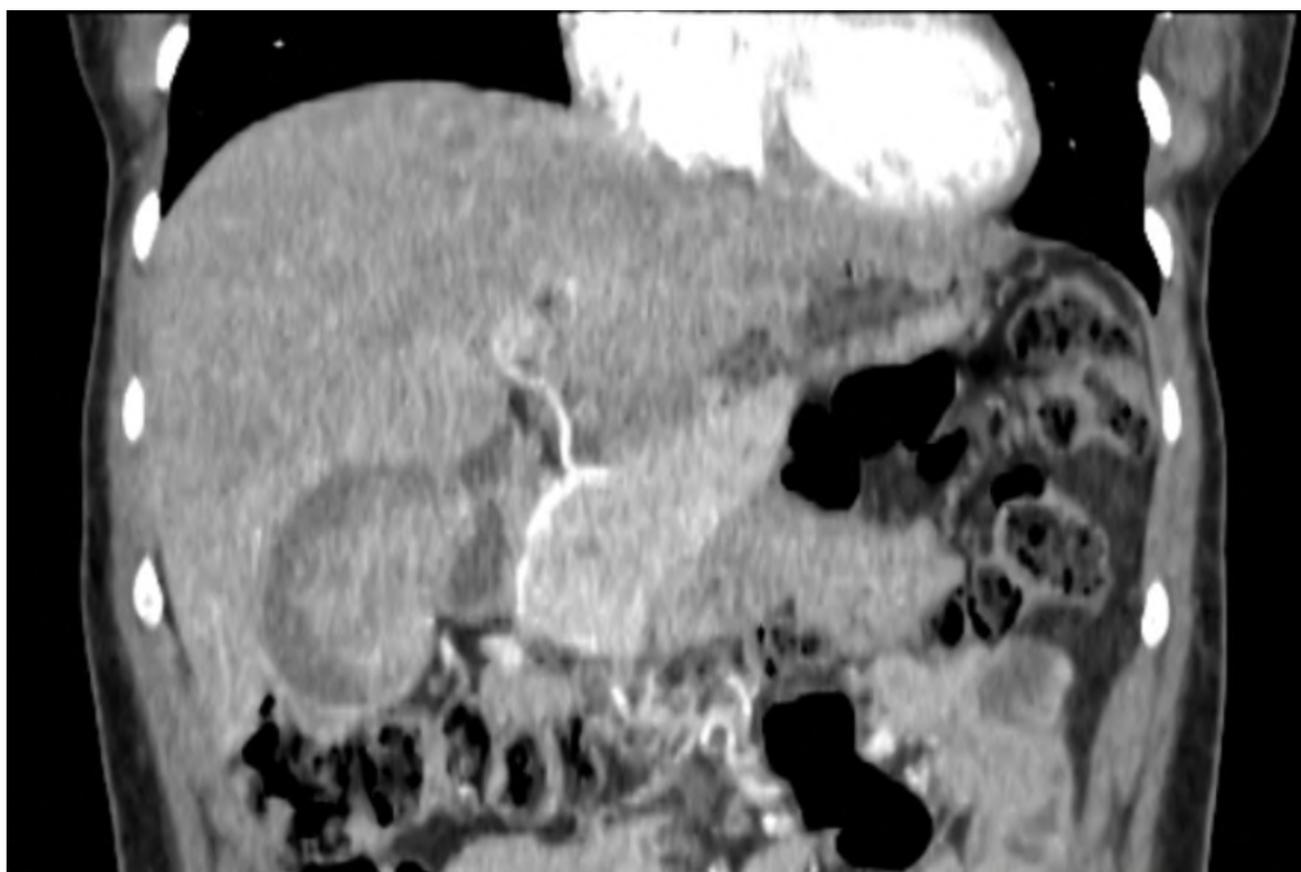
**Palabras clave:** Carcinoma de vesícula biliar; Sobreexpresión de HER-2; Tratamiento dirigido.

### Introducción:

El empleo de tratamientos dirigidos (TD) aumenta las posibilidades de combinación y secuenciación terapéutica impactando en supervivencia y calidad de vida.

### Caso clínico:

Mujer de 47 años diagnosticada en diciembre 2021 de un pólipo en vesícula biliar y una adenopatía hilar hepática (**imagen 1**), tras estudio por cólicos biliares.



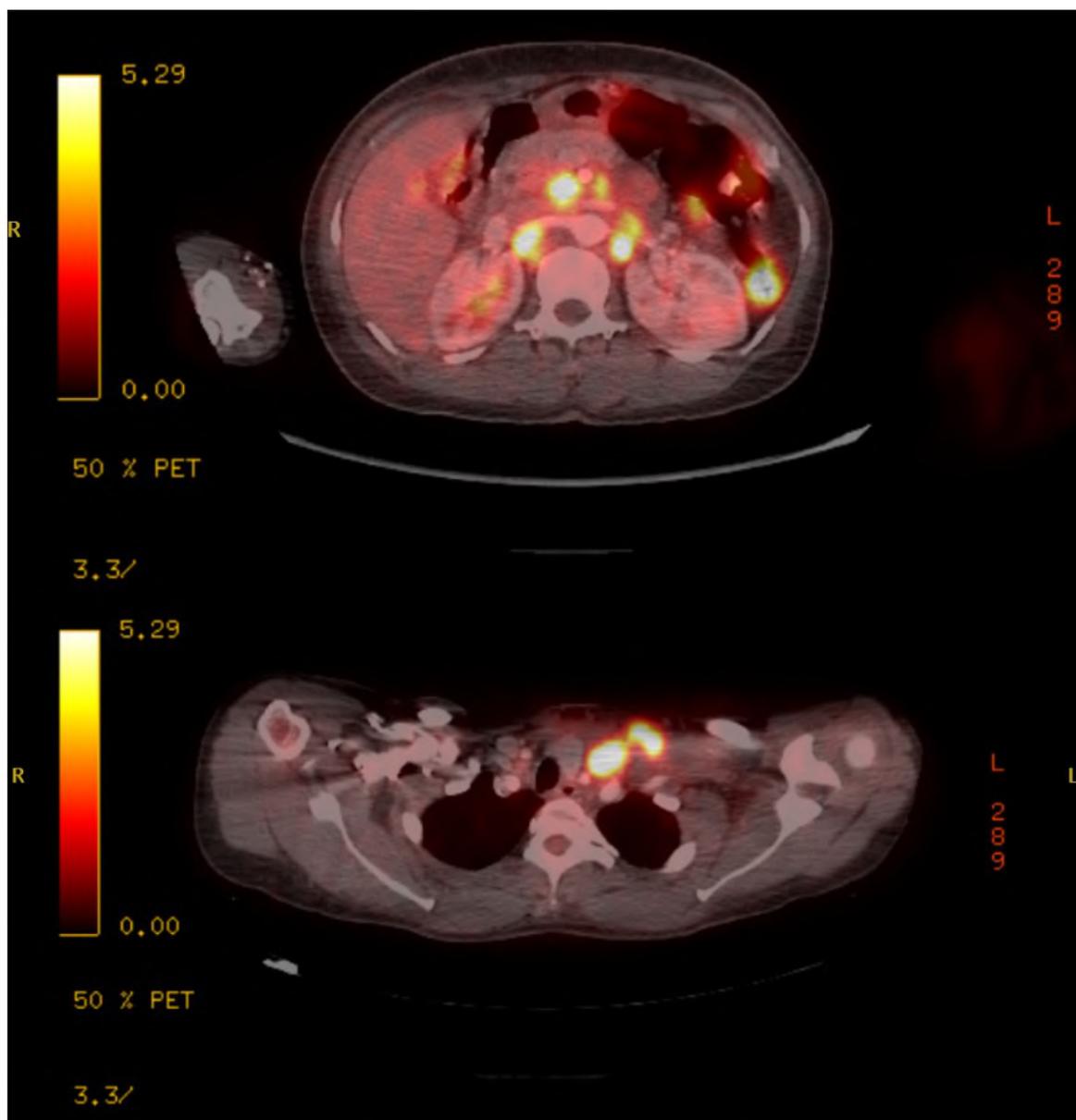
**Imagen 1:** Pólipo voluminoso en vesícula biliar. Adenopatía patológica en hilio hepático.

Descartada enfermedad a distancia, se realiza colecistectomía laparoscópica en abril 2022, con diagnóstico anatomopatológico de adenocarcinoma pobremente diferenciado pT1bN1R0.

Acude a oncología para adyuvancia presentando una tumefacción asimétrica del miembro superior izquierdo (**imagen 2**) secundaria a una extensa trombosis venosa profunda (yugular interna - vena humeral) por compresión adenopática (**imagen 3**).



**Imagen 2:** Tumefacción asimétrica cervico-braquial izquierda, ingurgitación venosa superficial pectoro-braquial.

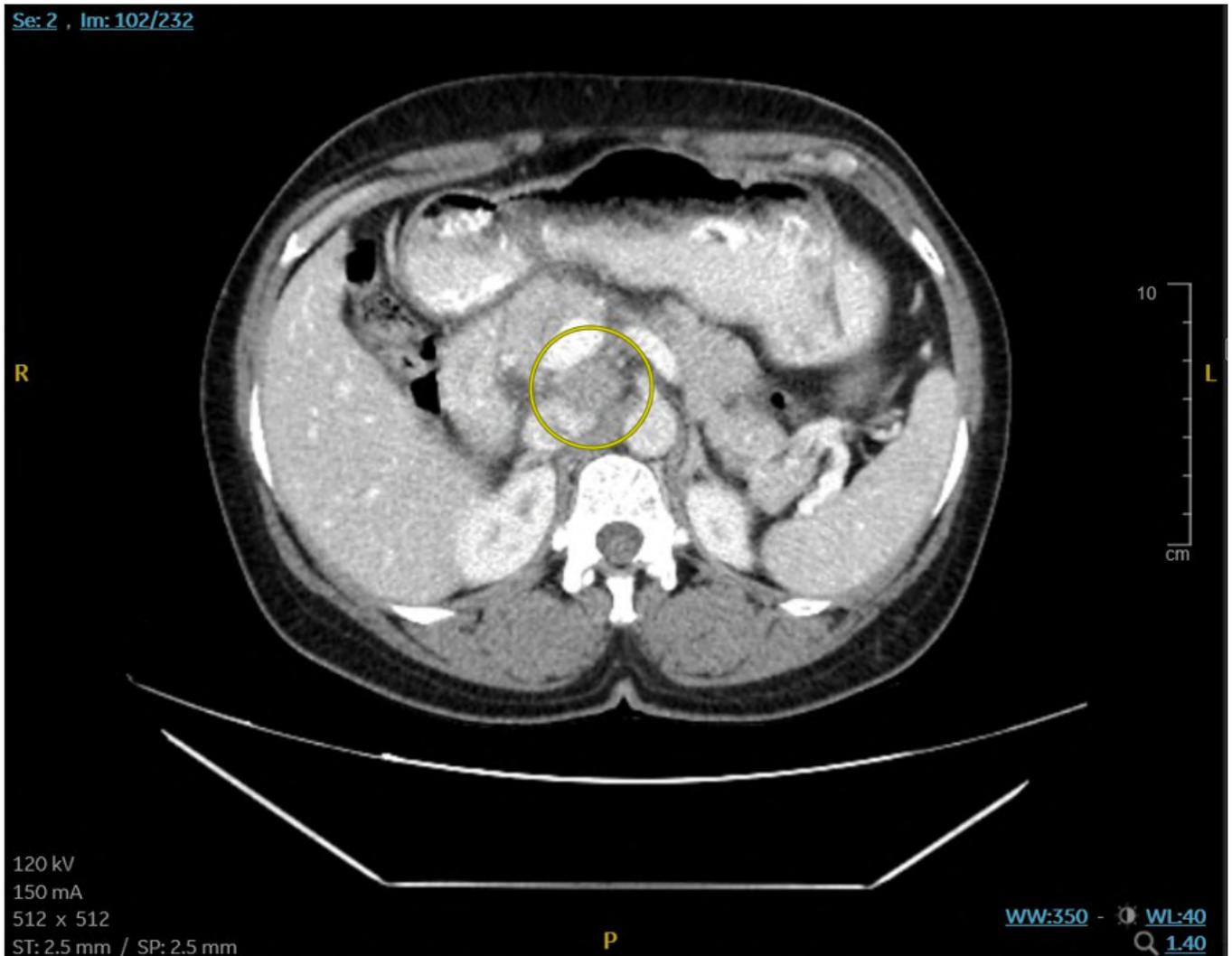


**Imagen 3:** Cortes de PET-TAC. Múltiples adenopatías hipermetabólicas supra e infradiafragmáticas.

Ingresó para estudio y anticoagulación con HBPM, descartándose causas infecciosas (víricas, tuberculosis, sífilis, brucelosis, parasitosis...), reumatológicas, endocrinológicas y tumorales (sólidos y linfoproliferativos).

La PAAF ganglionar confirma metástasis del adenocarcinoma de vesícula biliar.

Se solicita estudio molecular pero, ante la necesidad de tratamiento precoz por la sintomatología de presentación, comienza cisplatino-gemcitabina, recibiendo 9 ciclos (mayo-diciembre 2022), con respuesta casi completa (RC) y posterior progresión ganglionar (ILP 9 meses). Molecularmente, el tumor resulta HER 2 positivo (3+), MSE, BRAF no mutado, NTRK negativo. En febrero 2023 inicia 2L con FOLFOX-Trastuzumab (6 ciclos), desescalada ante toxicidad a 5FU-Trastuzumab (8 ciclos). Logra RC, con posterior progresión ganglionar retroportal (ILP 8 meses) (**imagen 4**).



**Imagen 4:** Corte de TAC: Recidiva ganglionar retroportal.

Entre las opciones terapéuticas se valoran la inclusión en ensayo clínico (EC) y la solicitud de Trastuzumab-Deruxtecan (uso compasivo). Finalmente, recibe Zanidatamab en EC hasta hoy.

#### Discusión:

El carcinoma biliar tiene un pronóstico pobre incluso cuando se diagnostica en estadios localizados subsidiarios de cirugía oncológica porque la tasa de recidiva es del 70%. Por ello, debe ofrecerse capecitabina adyuvante durante 6 meses [1].

En el caso expuesto, la recidiva sucedió antes de iniciar adyuvancia (ILE 1 mes) con debut metastásico complicado (TVP MSI). Buscando respuesta, se inició cisplatino-gemcitabina (ABC-02: SLP 8 meses, SG 11,7 meses [2]) con el estudio molecular pendiente.

Entonces no disponíamos de los resultados del estudio TOPAZ-1 (SLP 7,2 meses, SG 12,8 meses [3]) para valorar añadir durvalumab a la quimioterapia. Aunque son tumores “inmunológicamente fríos” [4] y el beneficio en SG es discreto [3], consideramos que cisplatino-gemcitabina-durvalumab hubiese sido de elección en nuestra paciente (fit) por la necesidad de respuesta mayor y la posibilidad de mantenimiento posterior con durvalumab, ahorrando toxicidad de la quimioterapia.

El impacto en supervivencia del TD es indiscutible en los tumores biliares por las posibilidades de combinación y secuenciación terapéutica [5].

A la progresión era mandatorio plantear tratamiento con antiHER2, con dos opciones: 1) Trastuzumab-pertuzumab (My-Pathway: SLP 4 meses SG 10,9 meses [6]). A favor, que se trataba de una oligoprogresión, pudiendo reservar FOLFOX para

líneas sucesivas y permitiendo lavar la toxicidad acumulada de la quimioterapia previa. 2) FOLFOX-trastuzumab (KCSG-HB19-14: SLP 5,1 meses SG 10,7 meses [7]). A favor, la mayor experiencia clínica por su empleo en el carcinoma gástrico HER2+ y que el tumor de nuestra paciente había demostrado ser quimiosensible. Finalmente se optó por esta segunda opción.

Se logró RC, aunque precisó desescalada por toxicidad acumulada. No se procedió al mantenimiento con trastuzumab porque la toxicidad era manejable; la historia natural del tumor, agresiva y la RC no fue sostenida.

En 3L y sucesivas, tanto la opción de EC para TD como la opción de solicitar Trastuzumab-Deruxtecán (uso compasivo) (DESTINY-PanTumor02: ORR 37.1% mDOR 11.8 meses [8]) son válidas. En esta paciente, ECOG 1, se ha optado por EC donde está recibiendo actualmente Zanidatamab (HERIZON-BTC-0) [9], reservando Trastuzumab-Deruxtecán para líneas futuras.

La paciente presenta ya una supervivencia de 18 meses, con opciones terapéuticas que prolongarán aún más un tiempo que excede de lo habitual para estos tumores.

## Referencias

- <sup>1</sup> [1] Gómez-España MA, Montes AF, García-Carbonero R, Mercadé TM, Maurel J, Martín AM, Pazo-Cid R, Vera R, Carrato A, Feliu J. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). *Clin Transl Oncol*. 2021 May;23(5):988-1000. doi: 10.1007/s12094-021-02573-1. Epub 2021 Mar 3. PMID: 33660222; PMCID: PMC8058005.
- <sup>2</sup> [2] Valle J, Wasan H, Palmer DH, Cunningham D, Anthony A, Maraveyas A, Madhusudan S, Iveson T, Hughes S, Pereira SP, Roughton M, Bridgewater J; ABC-02 Trial Investigators. Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *N Engl J Med*. 2010 Apr 8;362(14):1273-81. doi: 10.1056/NEJMoa0908721. PMID: 20375404.
- <sup>3</sup> [3] Oh, D.-Y.; He, A.R.; Qin, S.; Chen, L.-T.; Okusaka, T.; Vogel, A.; Kim, J.W.; Suksombooncharoen, T.; Lee, M.A.; Kitano, M.; et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid*. 2022, 1, EVIDoA2200015.
- <sup>4</sup> [4] Yu X, Zhu L, Wang T, Chen J. Immune microenvironment of cholangiocarcinoma: Biological concepts and treatment strategies. *Front Immunol*. 2023 Apr 17;14:1037945. doi: 10.3389/fimmu.2023.1037945. PMID: 37138880; PMCID: PMC10150070.
- <sup>5</sup> [5] Ilyas SI, Affo S, Goyal L, Lamarca A, Sapisochin G, Yang JD, Gores GJ. Cholangiocarcinoma - novel biological insights and therapeutic strategies. *Nat Rev Clin Oncol*. 2023 Jul;20(7):470-486. doi: 10.1038/s41571-023-00770-1. Epub 2023 May 15. PMID: 37188899.
- <sup>6</sup> [6] Javle M, Borad MJ, Azad NS, Kurzrock R, Abou-Alfa GK, George B, Hainsworth J, Meric-Bernstam F, Swanton C, Sweeney CJ, Friedman CF, Bose R, Spigel DR, Wang Y, Levy J, Schulze K, Cuchelkar V, Patel A, Burris H. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol*. 2021 Sep;22(9):1290-1300. doi: 10.1016/S1470-2045(21)00336-3. Epub 2021 Jul 30. PMID: 34339623.
- <sup>7</sup> [7] Lee CK, Chon HJ, Cheon J, Lee MA, Im HS, Jang JS, Kim MH, Park S, Kang B, Hong M, Kim JW, Park HS, Kang MJ, Park YN, Choi HJ. Trastuzumab plus FOLFOX for HER2-positive biliary tract cancer refractory to gemcitabine and cisplatin: a multi-institutional phase 2 trial of the Korean Cancer Study Group (KCSG-HB19-14). *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2023 Jan;8(1):56-65. doi: 10.1016/S2468-1253(22)00335-1. Epub 2022 Oct 31. PMID: 36328033.
- <sup>8</sup> [8] Meric-Bernstam, F., Makker, V., Oaknin, A., Oh, D. Y., Banerjee, S. N., Gonzalez Martin, A., Jung, KH., Lugowska, IA., Manso, L., Manzano, A., Melichar, B., Siena, S., Stroyakovskiy, D., Anoka, C., Ma, Y., Soham D. Puvvada, SD., Lee, JY. Efficacy and safety of trastuzumab deruxtecán (T-DXd) in patients (pts) with HER2-expressing solid tumors: DESTINY-PanTumor02 (DP-02) interim results. *Journal of Clinical Oncology* 2023 41:17\_suppl, LBA3000-LBA3000
- <sup>9</sup> [9] A Study of ZW25 (Zanidatamab) in Subjects with Advanced or Metastatic HER2-Amplified Biliary Tract Cancers (HERIZON-BTC-01) *ClinicalTrials.gov* ID NCT04466891

# Cáncer de esófago escamoso y paclitaxel: alerta ante desafíos clínicos emergentes y efectos adversos menos frecuentes.

Guedella López, Ana (1); Pérez Fojo, Morgana (1); Pérez Abad, Jacobo (1); Nuñez Varela, Lidia (1); González Vázquez, Paula (1); Pousa-Martínez, María (1); Paradelo Pérez, Avelino; Alonso Bermejo, Miguel Ángel (1); Fernández Montes, Ana (1)

(1) Complejo Hospitalario Universitario de Ourense

**Identificador:** 3

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Cáncer esófago. Paclitaxel. Lupus eritematoso inducido por medicamentos.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es el séptimo tumor más frecuente a nivel global y el sexto en mortalidad. En pacientes con enfermedad localmente avanzada la combinación de carboplatino y paclitaxel representa uno de los estándares tanto en terapia neoadyuvante como en el contexto de una quimiorradioterapia radical. Es fundamental conocer los efectos adversos (EA) más frecuentes así como aquellos menos habituales, como el lupus eritematoso inducido por medicamentos (DILE) que exponemos a continuación.

## DESCRIPCIÓN

Varón de 65 años, exfumador y dislipémico sin otros antecedentes relevantes con índice de Karnofsky 90 [tabla 1] estudiado por disfagia para sólidos de quince días de evolución. Es diagnosticado mediante endoscopia con biopsia de un carcinoma escamoso de esófago medio. El estudio de extensión confirma enfermedad localmente avanzada sin afectación a distancia (cT4 cN3 cM0). Inicia quimioterapia con carboplatino AUC 2 y paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup>) semanal.

Tras el sexto ciclo presenta exantema no pruriginoso con placas de morfología anular eritemato-purpúricas con centro descamativo en miembros superiores, dorso y tronco sugestivo de lupus cutáneo subagudo (LECS) [figura 1]. Analíticamente destacan anticuerpos antinucleares (ANA) positivos (título 1/2560) con anti-Ro (SSA)>200 U/ml. La biopsia [figura 2] muestra edema en dermis superior con degeneración hidrópica de la capa basal, compatible con LECS secundario. Tras la revisión de los citotóxicos administrados se cataloga como secundario a paclitaxel.

Se retira el taxano y continua carboplatino semanal con mejoría progresiva de las lesiones y remisión completa a las cuatro semanas [figuras 3,4]. En TC de control tras el octavo ciclo se aprecia importante respuesta del primario y de las adenopatías, decidiéndose tratamiento de consolidación con radioterapia y carboplatino concomitante.

Desafortunadamente, tras un par de meses el paciente presenta progresión peritoneal e importante deterioro clínico y fallece.

## DISCUSIÓN

El cáncer de esófago es una de las neoplasias más frecuentes en nuestro medio con supervivencia a 5 años del 15-20%. El subtipo escamoso es el más frecuente (84%). Es primordial un diagnóstico anatomopatológico así como un correcto diagnóstico de extensión (1).

En enfermedad localmente avanzada la quimiorradioterapia es el tratamiento de elección tanto en neoadyuvancia como en un enfoque radical. El carboplatino y paclitaxel semanal (estudio fase III CROSS) (2) se posicionan entre los esquemas de referencia. A pesar de conocer los EA más frecuentes (náuseas, fatiga, neuropatía periférica...) (3) existen otros como el lupus eritematoso inducido por medicamentos (DILE) que debemos identificar.

Su forma de presentación más frecuente es el LECS, caracterizado por lesiones anulares eritematosas, papuloescamosas en regiones fotoexpuestas sin síntomas sistémicos que aparecen tras semanas o meses desde el inicio del tratamiento (3).

Clínicamente las lesiones son indistinguibles con las del LECS convencional (4). Destaca la positividad en anti SSA/Ro y anti-SSB con anti-DNA negativos. Para la confirmación se recomienda biopsia. Su histología característica refleja dermatitis de interfase con vacuolización de células basales, atrofia epidérmica y necrosis de queratinocitos. Puede asociar infiltrado linfocítico perivascular superficial y depósitos de mucina (3). La remisión de la clínica es completa tras la retirada del fármaco (5-6).

Existen varios casos descritos en pacientes con cáncer de mama y ovario a tratamiento con paclitaxel, algunos asociados a una condición autoinmune previa (síndrome Sjögren) (5-6). Su presencia pareció asociarse con una fuerte respuesta tumoral (7).

Históricamente se atribuyó la causalidad del DILE al disolvente de la preparación comercial, pero un caso posterior asociado a nab-paclitaxel descarta dicha hipótesis (8).

Este caso representa el primer informe de DILE asociado a neoplasia esofágica. El conocimiento de EA poco comunes es esencial para proporcionar una atención médica integral y garantizar la seguridad de los pacientes en el tratamiento del cáncer esofágico.

## TABLAS

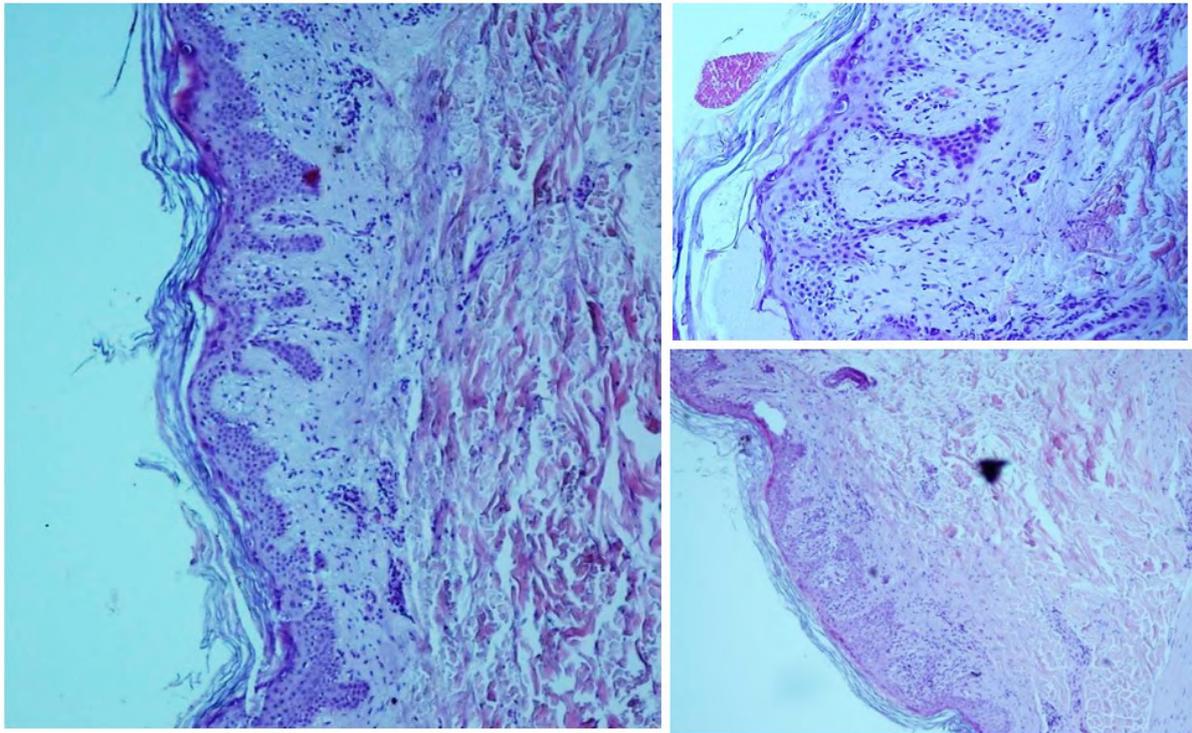
Valor	Nivel de capacidad funcional	Definición
100	Normal, sin quejas, sin evidencia de enfermedad	Capaz de llevar a cabo la actividad normal y de trabajar; No se necesitan cuidados especiales
90	Capaz de llevar a cabo una actividad normal, signos o síntomas menores de enfermedad	
80	Actividad normal con esfuerzo, algunos signos o síntomas de enfermedad	
70	Se cuida a sí mismo, incapaz de llevar a cabo una actividad normal o de realizar un trabajo activo	Incapaz de trabajar; capaz de vivir en casa y atender la mayoría de las necesidades personales; Diversos grados de asistencia necesarios
60	Requiere asistencia ocasional, pero es capaz de atender la mayoría de las necesidades	
50	Requiere asistencia considerable y atención médica frecuente	
40	Discapacitado, requiere cuidados y asistencia especiales	Incapaz de cuidarse a sí mismo; requiere una atención equivalente a la institucional u hospitalaria; La enfermedad puede estar progresando rápidamente
30	Gravemente discapacitado, la hospitalización está indicada aunque la muerte no es inminente	
20	Es necesaria la hospitalización, el estado de malestar y el tratamiento activo de apoyo	
10	Procesos moribundos y fatales que progresan rápidamente	
0	Muerto	

**Tabla 1.** Índice de Karnofsky.

## IMÁGENES



**Figura 1.** Exantema con placas de morfología anular eritemato-purpúricas con centro descamativo que se inician tras sexto ciclo de quimioterapia.



**Figura 2.** Degeneración hidrópica de la capa basal con hendiduras y vesículas entre epidermis y dermis y edema en dermis. Hiperqueratosis e infiltrado inflamatorio. Cuerpos coloides escasos en epidermis basal y extravasación eritrocitaria con depósitos fibrinoides.



**Figura 3.** Revisión una semana posterior a la suspensión del paclitaxel en la que se aprecia remisión del componente descamativo y del eritema.



**Figura 4.** Remisión completa de la clínica un mes después de la suspensión del tratamiento.

## Referencias

- <sup>1</sup> 1. Fernández-Montes A, Alcaide J, Alsina M et al. SEOM-GEMCAD-TTD Guía clínica para el diagnóstico y tratamiento del cáncer de esófago (2021). *Clin Transl Oncol*. Abril de 2022; 24(4):658-669. Epub 2022 de marzo de 26.
- <sup>2</sup> 2. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC et al.: Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 16 (9): 1090-8, 2015.
- <sup>3</sup> 3. Sibaud V, Lebœuf NR, Roche H et al. Eventos adversos dermatológicos con quimioterapia con taxanos. *Eur J Dermatol*. 2016 de octubre de 1; 26(5):427-443.
- <sup>4</sup> 4. Sánchez-Schmidt JM, Pujol-Vallverdú RM. Diagnóstico diferencial de las lesiones cutáneas en el lupus eritematoso. *Sem Fund Es Reumatol [Internet]*. 2006 [citado el 15 de octubre de 2023]; 7(1):12-26. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-seminarios-fundacion-espanola-reumatologia-274-articulo-diagnostico-diferencial-lesiones-cutaneas-el-S157735660675076X>
- <sup>5</sup> 5. Adachi A, Horikawa T. Lupus eritematoso cutáneo inducido por paclitaxel en pacientes con anticuerpos séricos anti-SSA/Ro. *J Dermatol*. Julio de 2007; 34(7):473-6.
- <sup>6</sup> 6. Vihinen P, Paija O, Kivisaari A et al. Lupus eritematoso cutáneo después del tratamiento con paclitaxel y bevacizumab para el cáncer de mama metastásico: informe de un caso. *J Med Case Rep*. 2011 Jun 27;5:243.
- <sup>7</sup> 7. Lortholary A, Cary-Ten tienen a Dallinga M, El Kouri C, Morineau N, Ramée JF. Lupus induit par le paclitaxel [Lupus inducido por paclitaxel]. *Presse Med*. 2007 Sep; 36(9 Pe 1):1207-8. Francés.
- <sup>8</sup> 8. Lamond NW, Younis T, Purdy K et al. Lupus eritematoso cutáneo subagudo inducido por fármacos asociado con el tratamiento con nab-paclitaxel. *Curr Oncol*. Octubre de 2013; 20(5):E484-7.

# Una neoplasia en auge en la oncología médica actual con una respuesta tumoral inesperada.

Cobelas Cartagena, Stephanie Saide (1); Waflar Díaz, Cristina (1); Jiménez Ruiz, Francisco J (1); Bolaños Naranjo, Matilde (1); Aviñó Tarazona, Victoria (1)

(1) Hospital Juan Ramón Jiménez

**Identificador:** 4

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Hepatocarcinoma metastásico. Atezolizumab- bevacizumab. Respuesta completa. Metástasis hepáticas.

## INTRODUCCIÓN

El hepatocarcinoma presenta una incidencia en auge y una elevada mortalidad. Es una neoplasia con características peculiares en cuanto a diagnóstico (criterios radiológicos típicos en hígados cirróticos), distintas clasificaciones (BCLC:Barcelona Clinic Liver Cancer para estadificar y establecer terapéutica) y distintos tratamientos (escasa evidencia con citostáticos clásicos), lo cual ha supuesto que en muchos centros fueran pacientes tratados en situación metastásica por servicios de digestivo de manera exclusiva. Durante más de una década, solo disponíamos de sorafenib en primera línea, en los últimos años la llegada de nuevos fármacos orales en primera y segunda línea y sobre todo, la gran eficacia demostrada por inmunoterapia en combinación en primera línea, han cambiado la historia de esta enfermedad. El mayor avance lo tuvimos con el Imbrave 130 que demostró en primera línea incremento de eficacia para atezolizumab-bevacizumab vs sorafenib en todos los objetivos analizados (supervivencia global 19.2 vs 13.4 meses HR 0.66, supervivencia libre progresión 6.9 vs 4.3 meses HR 0.65, tasa de respuesta y mejoría en calidad de vida). La combinación se mantuvo hasta progresión y/o toxicidad.

Describimos un caso que inició el tratamiento con la combinación, cumpliendo los criterios de inclusión del ensayo, con una excelente respuesta y tolerancia.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

### • Anamnesis:

Mujer 61 años, fumadora y ex-enolismo de 30 gramos etanol al día. Como antecedentes destaca dislipemia, esferocitosis que requirió esplenectomía e hiperferritinemia moderada.

Historia hepática: en seguimiento desde 2014 por hepatitis crónica secundaria a virus de hepatitis tipo C (VHC) genotipo 1b, F3 tras fibroscan, recidivante a biterapia con interferón con posterior tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir y ribavirina obteniendo respuesta virológica sostenida en 2017. Se diagnostica de hepatocarcinoma de 3 cm en segmento VIII sobre hígado cirrótico en septiembre de 2019 siendo intervenida mediante lobectomía (R0) y posterior seguimiento. Sin datos de hipertensión portal ni varices esofágicas.

### • Exploración física:

Excelente estado general, karnofsky 90, exploración por órganos normal.

### • Pruebas complementarias previas inicio tratamiento sistémico:

Análítica con parámetros normales incluido alfafetoproteína, coagulación, proteínas, función hepática y plaquetas.

TC dinámico: múltiples lesiones hipercaptantes en fase arterial localizadas en segmentos II (8, 6.5, 5.2 y 3.8mm), IVb (7.7mm), VI (6.9 y 8.3mm) y VII (9.4, 5.6mm), correspondiéndose todas ellas a una categoría LI-RADS 4).

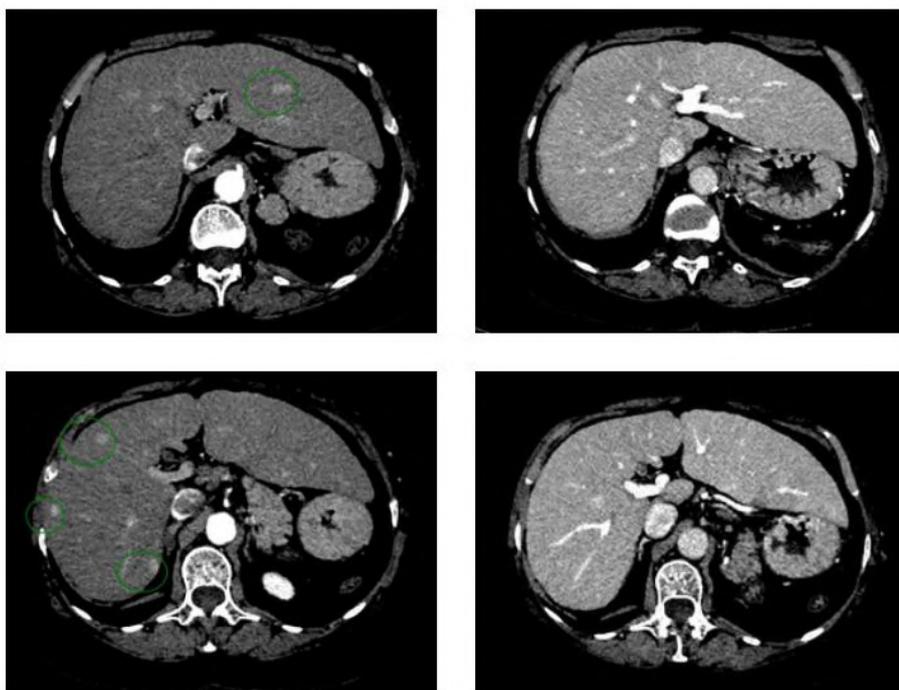
### • Diagnóstico, Tratamiento, situación actual:

En febrero 2022, se confirma recaída de enfermedad de manera múltiple y bilobar no siendo candidata a terapia local. Ante Child- Pugh A5, BCLC C, excelente estado general, sin antecedentes de varices esofágicas ni episodios hemorrágicos, solicitamos autorización para iniciar primera línea de tratamiento con atezolizumab-bevacizumab trisemanal. La paciente presenta tolerancia excelente obteniéndose respuesta parcial en la primera re-evaluación radiológica. Ha continuado el tratamiento recibiendo el ciclo 19 en octubre 2023 tras objetivar en TAC del mismo mes respuesta completa tumoral según criterios m - RECIST (modified Response Evaluation Criteria In Solid Tumors).

## DISCUSIÓN

Destacamos en primer lugar la excelente respuesta alcanzada en nuestra paciente. Ha superado todos los objetivos reportados por el estudio Imbrave hasta obtenerse una respuesta completa recientemente objetivada, siendo esto algo muy infrecuente en el día a día de esta patología. Datos posteriores del estudio pivotal nos indican respuestas completas catalogadas como raras y situadas entorno el 6-8%. Datos posteriores de distintos estudios nos sugieren una mayor eficacia de la inmunoterapia en pacientes cirróticos por virus como es nuestro caso.

Por otro lado, queremos destacar la excelente calidad de vida que ha presentado en todo momento, algo que, en una paciente metastásica consideramos igual de relevante que la excelente respuesta obtenida. La toxicidad general reportada para la combinación en el estudio fue del 98% siendo la grado 3-4 del 56%, no presentando ninguna de ellas nuestra paciente.



## Referencias

- <sup>1</sup> Reig et al., Journal of Hepatology BCLC strategy for prognosis prediction and treatment recommendation: The 2022 update.
- <sup>2</sup> Reig M, Forner A., Avila M. et al. Diagnóstico y tratamiento del carcinoma hepatocelular, actualización del documento de consenso de la AEEH, AEC, SEOM, SERAM, SERVEI, SETH. Elsevier 2021.
- <sup>3</sup> Las cifras del cáncer en España 2022, Sociedad Española de Oncología Médica.
- <sup>4</sup> Finn RS, Qin S, Ikeda M et al. IMbrave150 Investigators. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. N Engl J Med. 2020 May 14;382(20):1894-1905. doi: 10.1056/NEJMoa1915745.

# Neuropatía óptica por Oxaliplatino: Una toxicidad infrecuente

Guerrero Serrano, Patricia (1); San Román Gil, María (1); Martínez Delfrade, Íñigo (1); Ferreiro, María Reyes (1)

(1) Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Identificador:** 5

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Oxaliplatino Neurotoxicidad Oftalmología Óptica Neuropatía

## 1. Introducción:

El Oxaliplatino (OX) es un fármaco ampliamente utilizado en los esquemas de quimioterapia (QT) empleados en el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR). Si bien se conoce que el oxaliplatino se puede asociar a toxicidad neurológica como la neuropatía sensorial periférica (1), la toxicidad ocular es infrecuente y la mayoría de casos están descritos en relación con el Cisplatino (2). Presentamos un caso de neuropatía óptica inducida por OX.

## 2. Caso clínico:

Presentamos el caso de una mujer de 77 años que comienza el estudio diagnóstico por rectorragia de un mes de evolución. Tras colonoscopia y estudio de extensión se obtiene el resultado de adenocarcinoma de recto T4N2M1 (metástasis hepática única biopsiada), pMMR, KRAS G12 C. Se inicia primera línea de tratamiento con 5-Fluoracilo (5FU), Leucovorina 8LV) y OX (FOLFOX) el 22/09/22 con reducción de dosis al 50% por déficit de DPyD. No se plantea Bevacizumab por sangrado durante la biopsia hepática. Horas tras administrarse el segundo ciclo, la paciente refiere visión borrosa y dolor ocular de predominio derecho. Además, percibe una zona del campo visual con tonalidades verdes, únicamente en presencia de luz artificial. El cuadro cede transcurridas 48 horas desde la administración del fármaco. Tras el tercer y cuarto ciclo, persiste la misma clínica, por lo que se suspende el OX (3/11/22) y se solicita valoración por Oftalmología. Realizan un fondo de ojo que objetiva palidez de la papila de forma bilateral (Figura 1), así como una campimetría que muestra un defecto paracentral en el ojo derecho (Figura 2). La tomografía de coherencia óptica (OCT) no muestra alteraciones (Figura 3). Se reanuda la administración de QT sin OX (ciclos 5 y 6), y la clínica visual cede por completo. Se realiza tratamiento del tumor primario, segmentectomía hepática y se reanuda 5FU/LV hasta completar 6 ciclos más. En todo momento, se mantiene suspendido el OX, sin reaparición de la clínica oftalmológica. En la campimetría de control realizada en febrero (Figura 4), se objetiva la desaparición del defecto paracentral en ojo derecho. Actualmente, la paciente ha continuado revisiones sin evidencia de recaída hasta la fecha.

## 3. Discusión y conclusiones:

La neurotoxicidad inducida por OX es uno de los principales efectos adversos limitantes de dosis (3), que habitualmente se revierte tras la suspensión del fármaco (4). En concreto, la toxicidad ocular incluye manifestaciones leves como blefaroptosis o conjuntivitis; así como otras más graves que implican pérdida de visión (5).

Revisando la literatura, se han encontrado dos casos similares al que se presenta. Un varón de 72 años tratado con OX y Gemcitabina, comienza con pérdida de visión tras la administración del segundo ciclo. Al realizar un campo visual, se objetiva un defecto cecocentral bilateral. La clínica mejora progresivamente, antes de empeorar nuevamente durante la administración del siguiente ciclo. Tras excluirse otras causas que justificasen la clínica, se suspende el OX en los siguientes ciclos, con una recuperación completa de la visión (2). El otro caso se dio en una mujer de 52 años que tras el tercer ciclo de FOLFOX debuta con un cuadro de pérdida de visión central y alteración de la visión de los colores. Al suspender el tratamiento, la clínica cede por completo (1), tal y como se observa en nuestra paciente.

En otra serie de pacientes, se reportaron 4 casos de toxicidad ocular durante la administración de OX, donde predominaba la pérdida de visión como principal sintomatología; todos ellos reversibles tras el cese del fármaco (6).

Podemos concluir que, aunque la toxicidad ocular por OX es una reacción adversa poco frecuente, sospecharla a tiempo puede evitar una pérdida de visión permanente en nuestros pacientes.

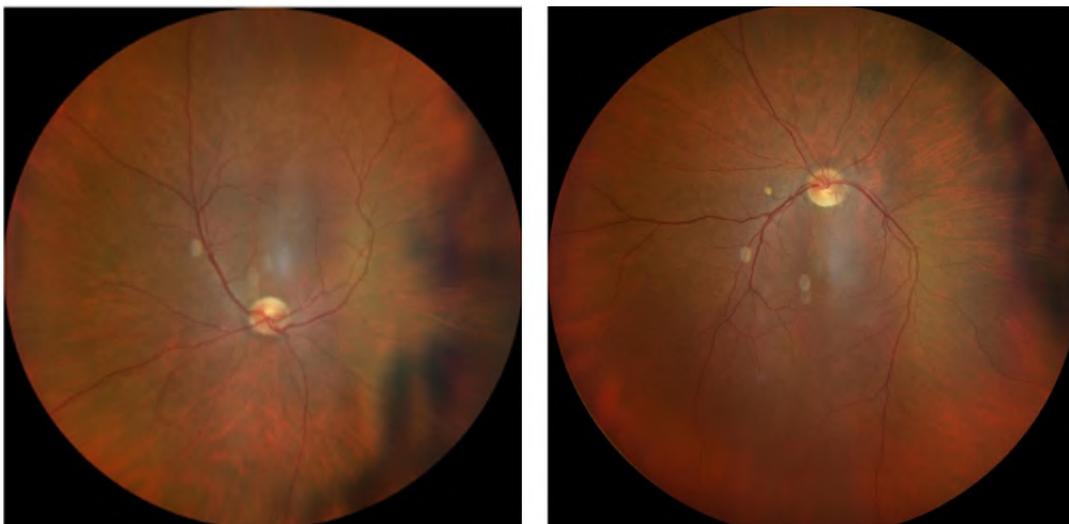


Figura 1. Fondo de ojo con palidez de la papila bilateral

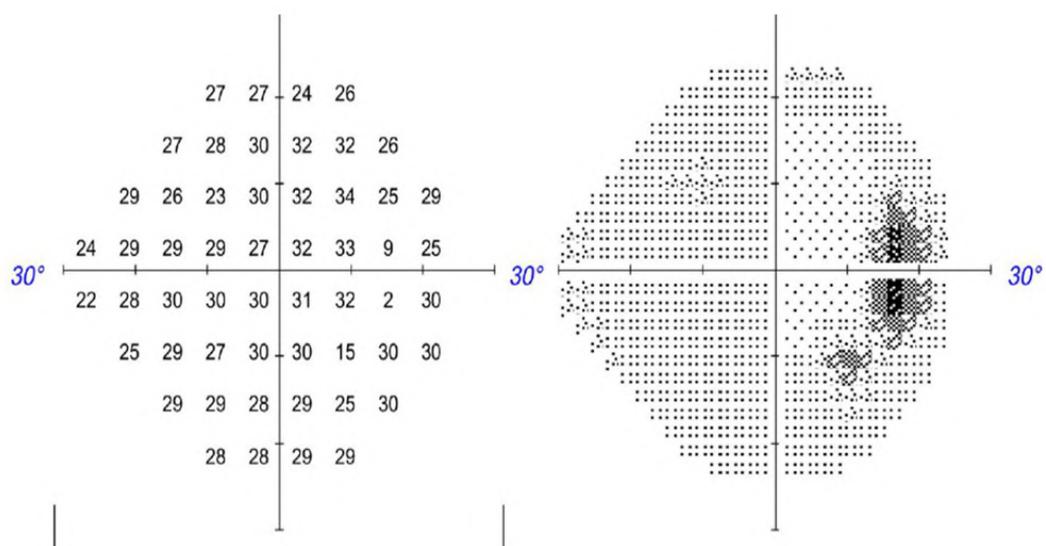


Figura 2. Campimetria del ojo derecho con defecto paracentral, diciembre del 2022

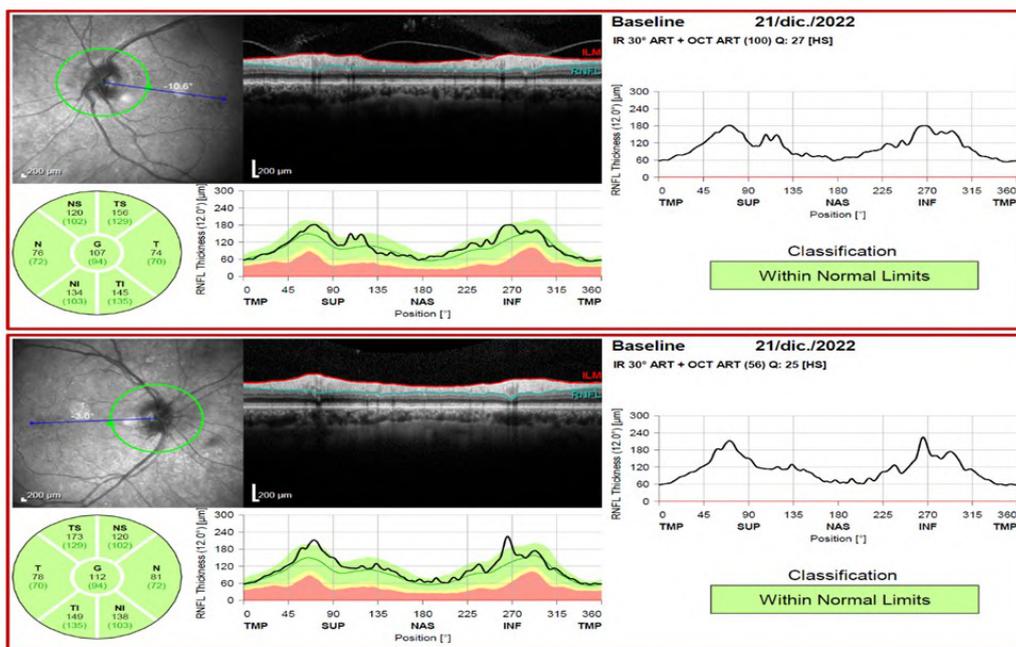


Figura 3. OCT sin alteraciones

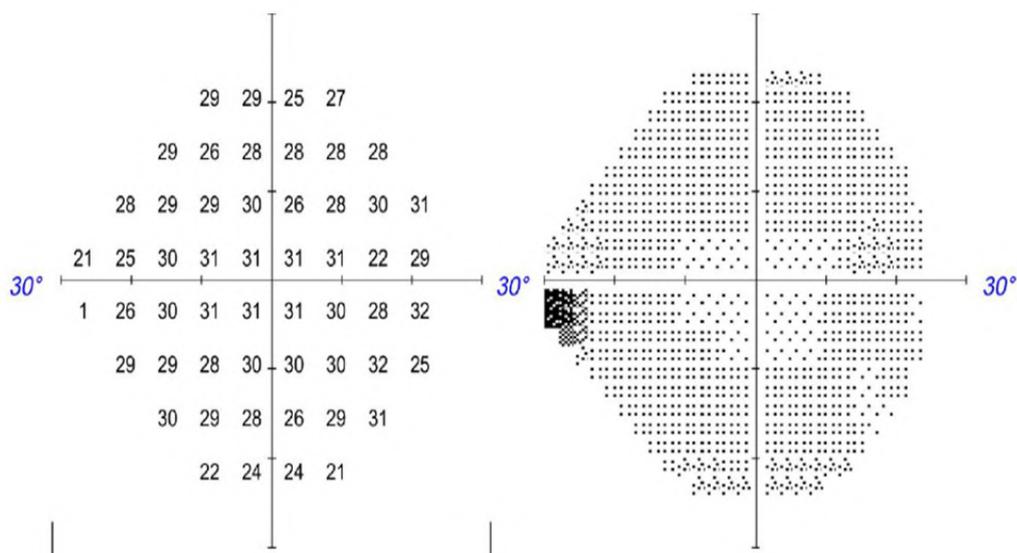


Figura 4. Campimetría del ojo derecho con resolución del defecto paracentral, febrero del 2023

Referencias

- <sup>1</sup> Mesquida M, Sanchez-Dalmau B, Ortiz-Perez S, Pelegrín L, Molina-Fernandez JJ, Figueras-Roca M, et al. Oxaliplatin-Related Ocular Toxicity. Case Rep Oncol. 2010;3(3):423-7.
- <sup>2</sup> Beaumont W, Sustronck P, Souied EH. A case of oxaliplatin-related toxic optic neuropathy. J Fr Ophtalmol. 2021 Sep;44(7):e393-5.
- <sup>3</sup> Cassidy J, Misset JL. Oxaliplatin-related side effects: Characteristics and management. Semin Oncol. 2002 Oct;29(5):11-20.
- <sup>4</sup> Park SB, Lin CSY, Krishnan AV, Goldstein D, Friedlander ML, Kiernan MC. Oxaliplatin-induced neurotoxicity: changes in axonal excitability precede development of

neuropathy. *Brain*. 2009 Oct;132(10):2712-23.

<sup>5</sup> 5. Simpson D, Dunn C, Curran M, Goa KL. Oxaliplatin: A Review of its Use in Combination Therapy for Advanced Metastatic Colorectal Cancer. *Drugs*. 2003;63(19):2127-56.

<sup>6</sup> 6. O'Dea D, Handy CM, Wexler A. Ocular Changes With Oxaliplatin. *Clin J Oncol Nurs*. 2006 Apr 1;10(2):227-9.

## Cuando el tumor descubre la herencia familiar

IBAÑEZ ALDA, MARIA (1); Martínez de Castro, Eva (2); Castro Carballeira, Clara (2); Jara Martín, Pablo (2); Saiz Herrero, Amaia (2); Gutiérrez Méndez, Paula (2); García-Mochales Fortún, Carlos (2); Domínguez Rullán, María Isabel (2); Svelti, María Isabel (2)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUES DE VALDECILLA, (2) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**Identificador:** 6

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Cáncer de páncreas; Cáncer hereditario; Oncología Familiar

### INTRODUCCIÓN:

La identificación y posterior valoración de individuos y familias con sospecha de cáncer hereditario es esencial para establecer estrategias preventivas. La incorporación del análisis molecular somático con fines terapéuticos se ha convertido en una estrategia habitual en diferentes tumores. La identificación de determinadas alteraciones implica en muchas ocasiones la necesidad de evaluar una potencial implicación familiar de la alteración identificada.

### DESCRIPCION DEL CASO:

Varón de 62 años, exfumador (30 paquetes/año), consumidor leve de alcohol. Como antecedentes destacan asma y dispepsia. Entre los antecedentes familiares, padre fallecido por neoplasia (no conoce origen), tío vía paterna fallecido de neoplasia de probable origen óseo.

Tras sendos episodios de pancreatitis aguda alitiásica en marzo y mayo-20, es diagnosticado mediante TAC de neoformación pancreática. En abril-21 se realiza pancreatectomía corporo-caudal con esplenectomía con diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas pT2pN2, estadio III de la AJCC.

Valorado en consultas de Oncología médica en mayo-21, inicia quimioterapia adyuvante con esquema FOLFIRINOX modificado, recibiendo 5 ciclos hasta julio-21 con mala tolerancia en contexto de neurotoxicidad central grado 3 por 5FU que obliga a suspensión del esquema mencionado. Completa adyuvancia con gemcitabina en monoterapia en diciembre-21, pasando a revisiones. En enero-23 presenta recaída peritoneal irreseccable, iniciando primera línea con gemcitabina y nab-paclitaxel, del que ha recibido hasta la actualidad 9 ciclos con buena tolerancia. En estudio mutacional somático se observa mutación patogénica en ATM con una frecuencia alélica de la variante (VAF) del 45,78%, por lo que se recomienda descartar origen germinal. Tras explicar implicaciones, se solicita estudio, que confirma mutación germinal patogénica en ATM.

### DISCUSIÓN:

El adenocarcinoma ductal de páncreas (ADP) es un tumor agresivo y de mal pronóstico, siendo un 10% de los diagnósticos en estadios localizados. Presenta una elevada mortalidad, con estimaciones de ser la segunda causa de muerte por cáncer en la Unión Europea en los próximos años. El 10% poseen un componente heredofamiliar con un riesgo aumentado de desarrollo de este y otro tipo de tumores. Las mutaciones patogénicas en línea germinal más conocidas para el desarrollo de ADP son BRCA1, BRCA2, ATM, PALB2, entre otros(1).

La mutación germinal del gen ataxia teleangiectasia mutado (ATM) da a lugar a una enfermedad autosómica recesiva conocido como síndrome AT, donde destacan telangiectasias, inmunodeficiencias y neurogeneración central y periférica. 2 Localizado en el cromosoma 11q, juega un papel importante en la reparación de las roturas de la doble cadena de ADN(3). Debido la pérdida de integridad genómica secundaria, en casos de mutación heterocigótica, siendo un 1% de la población portador, se ha visto una mayor susceptibilidad a neoplasias hematológicas, pancreáticas, mamarias, entre otras, con un riesgo acumulado de cáncer del 9,5% a los 80 años y con un riesgo relativo del 6,5 en comparación con los pacientes no portadores(2,3). Como ocurre en caso de las mutaciones BRCA, se plantea una mayor sensibilidad a tratamientos con platinos o inhibidores de PARP(3).

Habitualmente en consultas de Oncología Familiar se identifica a la persona ideal para estudio en línea germinal en base a la carga de enfermedades oncológicas en la familia. Sin embargo, la identificación de mutaciones somáticas con intención

terapéutica abre una nueva vía para dirigir a los pacientes y a sus familias para el diagnóstico precoz. En este ámbito se hace fundamental la relación con las consultas de oncología familiar, oncología médica y genética con el fin de asesorar de forma adecuada a paciente y familiares.

#### Referencias

- <sup>1</sup> 1. 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. 2021 Mar 3;(2020). [Internet] Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02573-1>
- <sup>2</sup> 2. Klatte DCF, Wallace MB, Löhner M, Bruno MJ, van Leerdam ME. Hereditary pancreatic cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol [Internet]. 2022;58-59(101783):101783. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpg.2021.101783>
- <sup>3</sup> 3. Choi M, Kipps T, Kurzrock R. ATM mutations in cancer: Therapeutic implications. Mol Cancer Ther [Internet]. 2016;15(8):1781-91. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-15-0945>

# TRATAMIENTO MULTIMODAL. LA ESPERANZA EN RECAÍDA DE ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS.

Montoya García, Javier (1); Sánchez Camarasalta, María (1); Blasco Valls, Paula (1); Chacón McWeeny, Verónica (1); González Cebrián, Irene (1); Castillo Pérez, Isabel (1)

(1) Hospital Universitario Clínico San Cecilio

**Identificador:** 7

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

La incidencia del cáncer de páncreas en Europa es de 78,000 casos/año aproximadamente y solo un 10-20% se diagnostica en estadio resecable. Tras la resección quirúrgica la supervivencia suele ser de 10-20 meses y la tasa de recaída sistémica supera el 80% y de recaída local el 20%. El papel de la terapia de consolidación con radio-quimioterapia en recaídas después de tratamiento sistémico es aún controvertido, pero es la alternativa al tratamiento paliativo. Analizamos el resultado de esta terapia multimodal a propósito de un caso.

Mujer de 58 años que es diagnosticada de tumor pancreático tras estudio por ictericia indolora y síndrome constitucional, fumadora de 5 cig/día, no bebedora. Inicialmente se trata de una neoformación de cabeza de páncreas resecable por lo que se interviene mediante duodenopancreatectomía cefálica en febrero de 2020. Posteriormente inicia tratamiento de quimioterapia adyuvante con Folfirinox hasta completar 12 ciclos con disminución de dosis por toxicidad G2, finalizando en octubre de 2020.

Durante el tratamiento y al finalizar el mismo se realizaron varios controles por Body-TC en los que no se evidenció recaída de enfermedad. Sin embargo, tan solo 6 meses tras el fin de tratamiento adyuvante, en mayo de 2021 se informa TC con signos de progresión retroperitoneal alrededor de la A. mesentérica superior, que se confirmó con PET-TC. Se propone entonces para tratamiento sistémico con gemcitabina - abraxane por neuropatía residual, durante 3 meses, y valoración de RT según tolerancia y respuesta, para continuar quimioterapia 3 meses más. Dada la buena respuesta metabólica por PET-TC tras 3 ciclos de QT, la paciente se somete a tratamiento de radioterapia externa de consolidación sobre masa residual, un total de 45Gy en 15 sesiones a 3Gy/fr. con excelente tolerancia y toxicidad gastrointestinal grado 1 según la CTCAE 5.0. Finalmente completó los 6 ciclos de quimioterapia en diciembre de 2021.

Tras 23 meses de seguimiento, la paciente únicamente refiere persistencia de neurotoxicidad, en ausencia de clínica gastrointestinal y enfermedad estable por TC.

De acuerdo con la evidencia que disponemos, podríamos concluir que la inducción con quimioterapia durante al menos 3 meses seguido de tratamiento multimodal con radio-quimioterapia tiene un beneficio en supervivencia en comparación con quimioterapia en monoterapia.

## Referencias

<sup>1</sup> Chang JS, Chiu YF, Yu JC, Chen LT, Ch'ang HJ. The Role of Consolidation Chemoradiotherapy in Locally Advanced Pancreatic Cancer Receiving Chemotherapy: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Cancer Res Treat.* 2018 Apr;50(2):562-574.

<sup>2</sup> Moertel CG, Frytak S, Hahn RG, O'Connell MJ, Reitemeier RJ, Rubin J, et al. Therapy of locally unresectable pancreatic carcinoma: a randomized comparison of high dose (6000 rads) radiation alone, moderate dose radiation (4000 rads+5-fluorouracil), and high dose radiation+5-fluorouracil: The Gastrointestinal Tumor Study Group. *Cancer.* 1981;48:1705-10.

<sup>3</sup> Abrams RA, Winter KA, Regine WF, Safran H, Hoffman JP, Lustig R, et al. Failure to adhere to protocol specified radiation therapy guidelines was associated with decreased survival in RTOG 9704: a phase III trial of adjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy for patients with resected adenocarcinoma of the pancreas. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;82:809-16.

# ¿RECAÍDA TARDÍA ÚNICA vs SEGUNDO PRIMARIO? HEPATOCARCINOMA AVANZADO EN RESPUESTA COMPLETA PROLONGADA A NIVOLUMAB EN 3ª LINEA

Caffarena Funcia, Eugenia (1); Adeva Alfonso, Jorge (2)

(1) Hospital Virgen de la Victoria, (2) Hospital Universitario 12 de octubre, Madrid.

**Identificador:** 8

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Hepatocarcinoma Inmunoterapia

## INTRODUCCIÓN:

Los pacientes con carcinoma hepatocelular avanzado (aHCC) sobre cirrosis hepática Child-Pugh B son frecuentemente excluidos de los ensayos clínicos debido a su mal pronóstico (mediana de supervivencia global de 4 meses) (4) lo que evidencia la necesidad de nuevas opciones terapéuticas para este subgrupo de pacientes.

Nivolumab, se ha postulado como opción terapéutica en este contexto en base a los resultados de varios ensayos prospectivos.

A continuación, presentamos un caso clínico que alcanza respuesta completa con nivolumab en tercera línea y su posterior manejo tras recaída tardía.

## ANAMNESIS:

Varón de 56 años con antecedentes de hepatopatía crónica (Child-pugh B) con hipertensión portal desde 2009. VHB pasada y VHC activa no tratada. Ingresa en Noviembre 2016 por hemorragia digestiva (HDA) secundaria a varices esofágicas, diagnosticándose de un HCC multinodular con adenopatías localregionales (estadío BCLC-C).

A la exploración, el paciente presenta aceptable estado general con ECOG 2. Ictericia leve y hepatomegalia difusa no dolorosa sin signos de ascitis.

Inicia primera línea con Sorafenib con respuesta parcial hepática y progresión a nivel suprarrenal izquierda (SPR) en Marzo 2017.

En abril 2017 se realiza termoablación por radiofrecuencia de metástasis SPR izquierda y continua Sorafenib. Como complicación presentó dos ingresos ambos por HDA secundarios a varices esofágicas manejados con ligadura y betabloqueo.

Ante nueva progresión SPR en junio 2017, inicia una segunda línea con Regorafenib por uso compasivo.

Ingreso por fiebre e hiperbilirrubinemia secundarias a toxicidad. En TC de septiembre 2017, se detecta progresión a nivel SPR y hepático además de hipertransaminasemia.

En octubre 2017, inicia tercera línea con Nivolumab con respuesta parcial radiológica y negativización de marcadores tumorales, alcanzando respuesta completa en noviembre 2019. Tras dos años, se inicia seguimiento exclusivo con respuesta completa mantenida

En TC de septiembre 2023 se describe nuevo foco de HCC el cual se asume como segundo primario.

Se presenta caso en comité para posibles alternativas terapéuticas.

## DISCUSIÓN:

Nivolumab ha demostrado en la cohorte 4 del ensayo CheckMate 040 una eficacia y tolerabilidad prometedoras en pacientes con aHCC no candidatos, intolerantes o en PD a sorafenib y con Child-Pugh B, logrando tasas de respuesta objetiva de control de enfermedad del 55%.(1,2)

El ensayo CheckMate 459 aleatorizó a pacientes con aHCC en primera línea a recibir nivolumab vs sorafenib obteniendo mejoría en SG aunque no significativa (mSG 16,4 vs 14,7 meses, HR 0,85; p = 0,07) con menor incidencia de eventos que condujeron a la interrupción del tratamiento y con una mejor calidad de vida relacionada con la salud (5).

En este caso, siguiendo el protocolo del ensayo clínico y de forma similar a otros estudios de inmunoterapia, se decidió interrumpir el tratamiento una vez alcanzada la remisión completa y tras dos años ininterrumpidos. Posteriormente, realiza seguimiento con excelente calidad de vida sin precisar ingresos por descompensación de su hepatopatía de base.

No existe una estrategia única de tratamiento recomendado en la recaída tardía del HCC, y su enfoque terapéutico suele ser multidisciplinar condicionado por el tamaño, localización, función hepática, y estado general del paciente(3). Una duda que se plantea en nuestro paciente es si la lesión de nueva aparición se trata de un segundo primario o de una recidiva de su hepatocarcinoma conocido.

Se planteó la duda de realizar rechallenge con nivolumab dada la respuesta que tuvo y la incertidumbre de si ésta puede ser un factor de riesgo de recidiva en relación a la inmunosupresión asociada al trasplante. Asumir la lesión como segundo primario programando termoablación por radiofrecuencia como tratamiento puente a posterior trasplante hepático, teniendo en cuenta que el paciente presenta leucotrombopenia por toxicidad oncológica e hiperesplenismo por hipertensión portal.

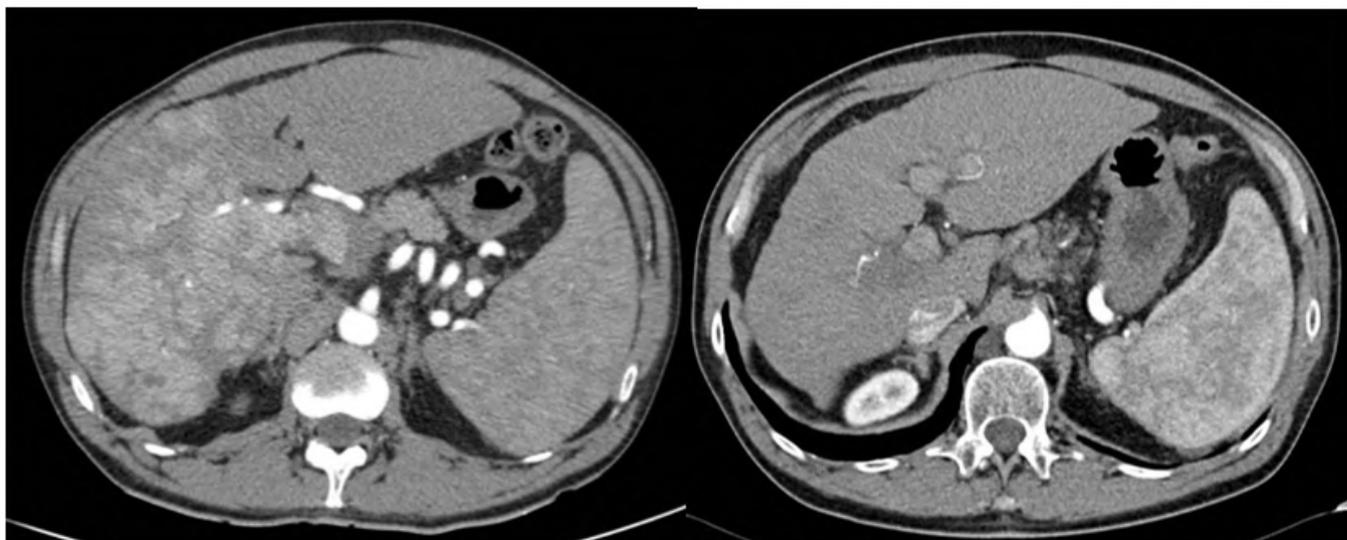


Figura 1: TC diagnostico hepatocarcinoma (HCC) multinodular en lóbulo hepático derecho con infiltración tumoral de porta principal (trombosis portal tumoral) y porta derecha y múltiples adenopatías peripancreáticas y en hilio hepático.

Figura2:sin signos de lesiones de hepatocarcinoma a nivel hepático.



Figura3: Lesión hipervascular en fase arterial de 2cm de diámetro mayor en lóbulo hepático izquierdo compatible con hepatocarcinoma.

## Referencias

- <sup>1</sup> 1-Kudo M, Matilla A, Santoro A, et al. CheckMate 040 cohort 5: A phase I/II study of nivolumab in patients with advanced hepatocellular carcinoma and Child-Pugh B cirrhosis. *J Hepatol.* 2021 Sep;75(3):600-609. doi: 10.1016/j.jhep.2021.04.047. Epub 2021 May 26. PMID: 34051329.
- <sup>2</sup> 2-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.
- <sup>3</sup> Inmunoterapia en hepatocarcinoma. MANUEL DE LA TORRE1, PALOMA SANGRO1, DELIA D'AVOLA1,2, BRUNO SANGRO1,2
- <sup>4</sup> Immune Checkpoint Inhibitors for Child-Pugh Class B Advanced Hepatocellular Carcinoma.A Systematic Review and Meta-Analysis. Enrui Xie, MD; Yee Hui Yeo, MD; Bernhard Scheiner, MD, PhD et al.
- <sup>5</sup> Yau T, Park J-W, Finn RS, Cheng A-L, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2022;23(1):77-90.

# RADIOTERAPIA ESTEREOTÁXICA CORPORAL: ALTERNATIVA DE TRATAMIENTO DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR.

Chacón McWeeny, Verónica (1); Montoya García, Javier (1); Blasco Valls, Paula (1); Sánchez Camarasalta, María (1); González Cebrián, Irene (1); Castillo Pérez, Isabel (1)

(1) Hospital Universitario Clínico San Cecilio

**Identificador:** 9

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

La SBRT (stereotactic body radiotherapy) es una técnica de tratamiento de radioterapia efectiva y segura en pacientes con hepatocarcinoma resistente a otras técnicas o en pacientes que no son candidatos a otros tratamientos locales; sin embargo, sigue sin considerarse una opción en el estándar de tratamiento.

Mujer de 74 años con antecedente de cirrosis hepática de etiología incierta en seguimiento por servicio de Aparato Digestivo durante 10 años tras lo cual es diagnosticada de hepatocarcinoma de 5cm en segmento VII (estadio BCLC B) con una alfa-Fetoproteína > 1000 ng/mL.

En un primer tiempo la opción de tratamiento de elección fue la cirugía, pero debido a la aparición de hipertensión portal y varices esofágicas, colaterales y esplenomegalia derivadas de la cirrosis, se descartó. En noviembre de 2022, por decisión de comité, se derivó a la paciente para realización de quimioembolización transarterial (TACE) empleando partículas cargadas con Doxorubicina. En un control con TC posterior se describe respuesta parcial con área de tumor viable. Se presenta de nuevo en comité decidiéndose realizar nueva TACE. En este segundo tiempo de tratamiento no se logró identificar de forma inequívoca ningún nódulo con claro realce en fase arterial que sugiriese recidiva tumoral; sin embargo, se llevo a cabo nueva quimioembolización empírica del área donde se realizó la terapéutica anterior, con fecha enero de 2023. En un nuevo control con TC sigue evidenciándose la lesión viable previo a segunda TACE, verificada por RM abdominal, por lo que se presenta el caso en comité para decidir la opción de tratamiento más adecuada. Se plantea la posibilidad de administrar radioterapia mediante la técnica de SBRT, un total de 45Gy en 3 sesiones a 15Gy/fx, que finaliza en mayo de 2023. La paciente superó el tratamiento sin incidencias, con excelente tolerancia, sin presentar toxicidad mayor a grado 2 según la CTCAE 5.0.

Tras 5 meses de la finalización del tratamiento de radioterapia se realiza un control clínico, la paciente permanece estable, niega dolor abdominal o cambios en su hábito intestinal, y radiológico por TC en el que se informa de lesión conocida a nivel del parénquima hepático correspondiente a LR-TR no viable.

En numerosos estudios publicados entre 2006 y 2017 que estudian las indicaciones de SBRT sobre hepatocarcinoma se describen diferentes esquemas de tratamiento que oscilan entre 24 y 60Gy repartidos entre 3 y 10 sesiones. En términos generales se demuestran tasas de control local y supervivencia global entre el 69 y 100%, aunque en aquellos estudios que analizan los datos con un seguimiento mayor a los 24 meses la supervivencia global disminuye a 53-70%.

A pesar de la escasa evidencia y la necesidad de más estudios en fase avanzada, podemos considerar la SBRT un tratamiento válido para el abordaje local del hepatocarcinoma, con un bajo perfil de efectos secundarios, más aún cuando otras técnicas no sean efectivas.

## Referencias

- <sup>1</sup> Trifiletti D, Chao S, Sahgal A, Sheehan J, editors. Stereotactic radiosurgery and stereotactic body radiation therapy. Cham: Springer; 2019. p. 278.
- <sup>2</sup> Vogel A, Martinelli E; ESMO Guidelines Committee. Electronic address: clinicalguidelines@esmo.org; ESMO Guidelines Committee. Updated treatment recommendations for hepatocellular carcinoma (HCC) from the ESMO Clinical Practice Guidelines. Ann Oncol. 2021;32(6):801-805.
- <sup>3</sup> Kimura T, Fujiwara T, Kameoka T, Adachi Y, Kariya S. The Current Role of Stereotactic Body Radiation Therapy (SBRT) in Hepatocellular Carcinoma (HCC). Cancers (Basel). 2022;14(18):4383.
- <sup>4</sup> Rim CH, Kim HJ, Seong J. Clinical feasibility and efficacy of stereotactic body radiotherapy for hepatocellular carcinoma: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Radiother Oncol. 2019 Feb;131:135-144.
- <sup>5</sup> Lee J, Shin IS, Yoon WS, Koom WS, Rim CH. Comparisons between radiofrequency ablation and stereotactic body radiotherapy for liver malignancies: Meta-analyses and a systematic review. Radiother Oncol. 2020 Apr;145:63-70.
- <sup>6</sup> Comito T, Loi M, Franzese C, Clerici E, Franceschini D, Badalamenti M, Teriaca MA, Rimassa L, Pedicini V, Poretti D, Solbiati LA, Torzilli G, Ceriani R, Lleo A, Aghemo A, Santoro A, Scorsetti M. Stereotactic Radiotherapy after Incomplete Transarterial (Chemo-) Embolization (TAE/TACE) versus Exclusive TAE or TACE for Treatment of Inoperable HCC: A Phase III Trial (NCT02323360). Curr Oncol. 2022 Nov 16;29(11):8802-8813.

# Balancear toxicidad y eficacia para conseguir largos respondedores

Castro Carballeira, Clara (1); Ibáñez alda, María (1); Gutierrez Méndez, Paula (1); García-Mochalez, Carlos (1); Saiz, Amaia (1); Jara, Pablo (1); Domínguez, María Isabel (1); Svelti, María Isabel (1); Martínez de Castro, Eva (1)

(1) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**Identificador:** 10

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** cáncer gástrico, toxicidad, trombopenia, inmunoterapia

## Introducción

Presentamos a una paciente diagnosticada de un adenocarcinoma gástrico estadio IV que presentó una respuesta parcial mantenida durante 19 meses a una 1ª línea con quimioterapia + inmunoterapia y actualmente se encuentra con ramucirumab de mantenimiento en 2ª línea desde hace 28 meses manteniendo una respuesta parcial. La paciente ha presentado diversas toxicidades y su control nos ha permitido reintroducir los tratamientos consiguiendo que la paciente continúe viva, superando ampliamente la supervivencia media global, con un ECOG 0 y buena calidad de vida.

## Caso clínico

Mujer de 67 años sin hábitos tóxicos ni antecedentes de interés diagnosticada en marzo de 2019 tras episodio de hematemesis con repercusión hemodinámica de un adenocarcinoma gástrico pobremente diferenciado, HER2 no sobreexpresado, CPS 50, estadio IV. Inició tratamiento dentro de ensayo clínico con capecitabina y oxaliplato + pembrolizumab del que recibió 8 ciclos con respuesta parcial, continuando con pembrolizumab. Como incidencias precisó ingreso tras 3º ciclo por ileitis y náuseas grado 3 asociadas a quimioterapia, pudiendo proseguir tratamiento con ajuste de dosis. Tras 28 ciclos, presenta progresión locorregional y peritoneal iniciando tratamiento de 2ª línea con paclitaxel-ramucirumab, del que recibió 8 ciclos con respuesta parcial, continuando con ramucirumab de mantenimiento hasta la actualidad con respuesta parcial mantenida. Durante este tiempo, la paciente ha presentado neurotoxicidad residual grado 2, derrame pleural y ascitis oscilante que se han controlado con diuréticos sospechando una serositis inmunomediada leve y, por último, en marzo de 2023 tras 32 ciclos de ramucirumab, una trombopenia grado 3 que tras estudio por hematología, incluyendo biopsia de médula ósea, se ha catalogado de trombopenia multifactorial, en tratamiento con Eltrombopag, que ha permitido reintroducir ramucirumab manteniendo respuesta de su neoplasia.

## Discusión

El cáncer gástrico ocupa el 5º lugar en incidencia y el 4º en mortalidad por cáncer a nivel mundial, siendo un tumor agresivo y de pobre pronóstico, con una supervivencia global inferior al año en estadio IV (1). Hasta hace unos años, el tratamiento de la enfermedad avanzada consistía en diferentes combinaciones de quimioterapia basadas en fluoropirimidinas y platinos. En la última década, diferentes estudios han demostrado el papel de la inmunoterapia, los antiangiogénicos y anti-HER2 tanto en 1º como en sucesivas líneas de tratamiento. Esto ha supuesto un impacto en el pronóstico de nuestros pacientes aunque también asocia potenciales toxicidades que debemos manejar (1,2).

Los efectos adversos asociados a inmunoterapia pueden afectar a cualquier órgano y el abanico de posibles toxicidades es muy amplio. La serositis inmunomediada es un evento muy poco frecuente que puede afectar a pericardio, pleura y peritoneo con pocos casos descritos en la literatura. Suelen asociar otras toxicidades inmunomediadas y su manejo requiere corticoterapia y drenaje. En nuestra paciente, aunque tanto el derrame pleural como la ascitis son leves y respondieron a diuréticos, lo hemos asociado a un efecto inmunomediado por su aparición a pesar de estar la enfermedad oncológica en respuesta (3).

En cuanto a la trombopenia, en ficha técnica de ramucirumab está descrita como evento tóxico cuando el fármaco se administra en combinación con paclitaxel, pero no en monoterapia. Inicialmente se sospechó un origen autoinmune, una PTI asociada a fármacos (ramucirumab vs toxicidad tardía de inmunoterapia), por lo que se inició tratamiento con corticoide a dosis de 2 mg/kg sin respuesta. Se realizó biopsia de médula ósea descartándose infiltración medular u otras alteraciones, por lo que de acuerdo con hematología se inició eltrombopag 50 mg/día con recuperación de cifra normal de plaquetas. Se

ha ido disminuyendo la dosis de eltrombopag paulatinamente, encontrándose actualmente con 25 mg x 3 días/semana, y se ha reintroducido ramucirumab , con TC reciente en el que mantiene respuesta parcial (4,5).

### Referencias

- <sup>1</sup> Fernández-Montes A, Alcaide J, Alsina M, Custodio AB, Franco LF, et al. SEOM-GEMCAD-TTD Clinical Guideline for the diagnosis and treatment of esophageal cancer (2021). *Clin Transl Oncol* [Internet]. 2022 [citado el 25 de octubre de 2023];24(4):658-69. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35347573/>
- <sup>2</sup> Haanen J, Obeid M, Spain L, Carbone F, Wang Y, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. 2022 [citado el 25 de octubre de 2023];33(12):1217-38. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36270461/>
- <sup>3</sup> Zierold S, Akcetin LS, Gresser E, Maier AM, König A, Kramer R, et al. Checkpoint-inhibitor induced polyserositis with edema. *Cancer Immunol Immunother* [Internet]. 2022 [citado el 25 de octubre de 2023];71(12):3087-92. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s00262-022-03211-7>
- <sup>4</sup> Arnold DM, Heddle NM, Cook RJ, Hsia C, Blostein M, et al. Perioperative oral eltrombopag versus intravenous immunoglobulin in patients with immune thrombocytopenia: a non-inferiority, multicentre, randomised trial. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020 [citado el 25 de octubre de 2023];7(9):e640-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32853584/>
- <sup>5</sup> Oliver Meyer, Rudolf Schlag, Thomas Stauch, Bastian Fleischmann, Marcel Reiser et al. Treatment of Immune Thrombocytopenia (ITP) with Eltrombopag - Results of the 5th Interim Analysis of the Study RISA, with Special Consideration of Treatment Discontinuations. *Blood* 2022; 140 (Supplement 1): 2683-2684. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2022-166741>

# CARCINOMA ESCAMOSO DE LA UNION ESOFAGOGASTRICA SIEWERT II-III LOCALIZACION ATIPICA

Maldonado Farez, Vanessa Estefania (1); Ruiz Aguado, Belén (1)

(1) Hospital Universitario Sant Joan de Reus

**Identificador:** 11

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** CANCER DE ESOFAGO. UNION ESOFAGOGASTRICA. LOCALIZACION ATIPICA. RESPUESTA COMPLETA. TOXICIDAD. GERIATRIA.

## INTRODUCCIÓN

Los tumores escamosos localizados en la UEG (unión esófago-gástrica) son poco frecuentes, representado un 26,5 % de las neoplasias del tercio inferior, según un estudio retrospectivo del Instituto Catalán de Oncología, el Hospital Universitario de Bellvitge y centros integrados<sup>(1)</sup>. Se busca demostrar el beneficio clínico de la doble terapia con FOLFOX (fluorouracilo más leucovorina y oxaliplatino) como tratamiento en pacientes con estas características, ya que actualmente no se ha encontrado evidencia publicada en España.<sup>(2, 3,4)</sup>

## DESCRIPCIÓN

Mujer de 73 años con antecedentes de hipertensión arterial, síndrome de Wolf-Parkinson-White, fibrilación auricular y sarcoidosis ganglionar. Diagnosticada en febrero del 2022 de carcinoma escamoso de la UEG Siewert II-III, T3-T4a N1 con adenopatías locorregionales en gástrica izquierda por PET-TAC<sup>(imagen 1, 2)</sup> M0. Ingresa durante el proceso diagnóstico, por hemorragia digestiva alta con inestabilidad hemodinámica que se autolimita tras retirar descoagulación. Presenta gran extensión confirmada por FGS (fibrogastroscopia) no siendo operable ni irradiable, no candidata a QTRT (quimiorradioterapia) radical.

Valorada en comité UTEG (unidad de tumores esófago gástricos) de Bellvitge, se concluye que la paciente es candidata a QT (quimioterapia) con intención paliativa basada en esquema FOLFOX por estado general, con IK (índice de karnofsky) 70%. Realizando 5 ciclos de QT al 100% que posteriormente requiere un ajuste de dosis por toxicidad gastrointestinal y astenia, requiriendo ingreso prolongado y posteriormente trasladado a sociosanitario.

Al finalizar esquema terapéutico se solicita TC Toraco-abdominal que informa de resolución radiológica del engrosamiento de partes blandas esofagogástrica, y un PET-TC de valoración de respuesta con RC (respuesta completa) radiológica<sup>(Imagen 3, 4)</sup> y metabólica con marcadores tumorales negativos desde el diagnóstico. Se confirma histológicamente mediante FGS más biopsias sin evidencia de recaída. Permanece en controles clínicos y radiológicos cada 3 meses sin evidencia de enfermedad confirmada histológicamente.

Actualmente, con RC mantenida con FOLFOX durante un año.

## DISCUSIÓN

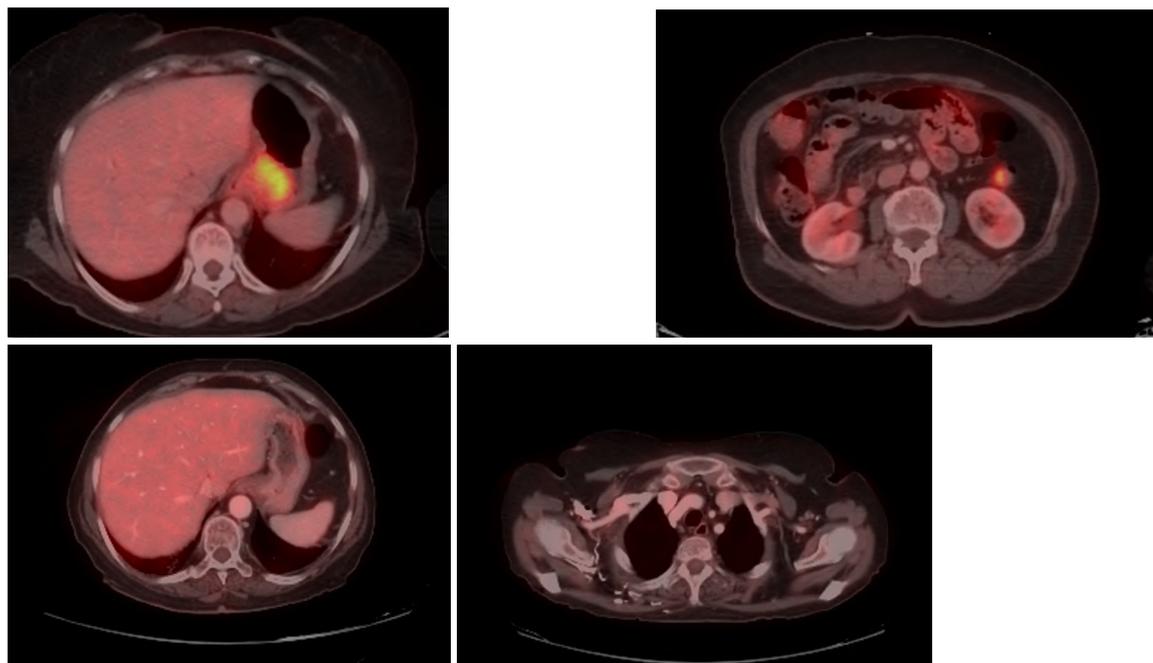
Nuestro caso representa a una paciente con CE (cáncer de esófago) de histología escamosa, con una localización anatómica atípica, irresecable e inoperable por comorbilidades, con un abordaje terapéutico complejo, siendo indispensable el accionar de un comité multidisciplinar como lo hemos demostrado. Ante la intención paliativa nos decantamos por una primera línea con FOLFOX. Pese a su importante fragilidad y ajuste de dosis, presentó una RC, demostrando la eficacia de un tratamiento alternativo no basado en cisplatino y fluorouracilo (CF) y con menos toxicidad.

No existe un protocolo estandarizado para pacientes con carcinoma escamoso localizado en UEG, tras una revisión bibliográfica y basados en diferentes guías clínicas, recomiendan el tratamiento con CF, como primera línea en pacientes con intención paliativa y como alternativa en no candidatos a cisplatino, sustituirlo por carboplatino o FOLFOX. Debemos recalcar que estas recomendaciones se extrapolaron de estudios realizados para cáncer gástrico con poca representación de

pacientes con carcinoma de esófago y en los que el adenocarcinoma era la histología principal.<sup>(2, 4,5)</sup>

Por último presentamos un estudio en pacientes mayores de 75 años con cáncer esófago gástrico avanzado y deterioro del estado funcional (PS), tras completar esquema basado en FOLFOX el 47,3% lograron una respuesta parcial y un 36,8% tenían enfermedad estable. Se concluyó que FOLFOX como quimioterapia de mantenimiento parece ser una estrategia de tratamiento de primera línea activa y bien tolerada para pacientes de edad avanzada con cáncer de esófago gástrico avanzado y alteración del PS (6).

Los resultados relacionados con la toxicidad son de particular relevancia, dado el pequeño beneficio en supervivencia y la presencia frecuente de comorbilidades, el perfil de seguridad es de importancia crítica para mejorar la calidad de vida de los pacientes.



## Referencias

- <sup>1</sup> Farran Teixidor L, Llop Talaverón J, Galán Guzmán M, et al. Resultados de la esofagectomía por cáncer tras la creación de un Comité de Tumores Esofagogástricos [Surgical outcomes of esophageal cancer resection since the development of an Oesophagogastric Tumour Board]. *Cir Esp*. 2013;91(8):517-523. doi:10.1016/j.ciresp.2012.12.005
- <sup>2</sup> Instituto Catalán de Oncología e Instituto Catalán de Salud (ICO-ICS). ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer de esófago. Actualización octubre 2021 [Internet]. Gencat.cat. [citado el 28 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxius/ICO-ICS-Praxi-Esofag-CAST.pdf>
- <sup>3</sup> Instituto Catalán de Oncología e Instituto Catalán de Salud (ICO-ICS). ICO-ICSPraxis para el tratamiento médico y con irradiación del cáncer gástrico y de unión esófago-gástrica 2ª edición: 2019 [Internet]. Gencat.cat. [citado el 28 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxius/C\\_GASTRIC\\_espanol\\_ISBN.pdf](https://ico.gencat.cat/web/.content/minisite/ico/professionals/documents/arxius/C_GASTRIC_espanol_ISBN.pdf)
- <sup>4</sup> Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022;33(10):992-1004. doi:10.1016/j.annonc.2022.07.003
- <sup>5</sup> National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers [Internet]. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. 2023 [citado el 10 de 2023]. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/esophageal.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf)
- <sup>6</sup> Petrioli R, Francini E, Roviello F, et al. Treatment of advanced oesophagogastric cancer with FOLFOX-4 regimen followed by leucovorin/bolus and continuous infusion 5-FU as maintenance chemotherapy in patients aged  $\geq$  75 years with impaired performance status. *J Geriatr Oncol*. 2015;6(5):380-386. doi:10.1016/j.jgo.2015.06.002

## Alcanzando respuesta completa en paciente con carcinoma escamoso de esófago metastásico en segunda línea .

Wikström Fernández, Sofía (1); Murillo Herrera, Andrés (1); Garrido Orta, Pilar (1); Gómez Navarro, Daniel (1); Feliciangeli Moreno, Eduardo (1)

(1) Hospital General Universitario Santa Lucía de Cartagena

**Identificador:** 12

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** cáncer escamoso de esófago, metástasis, inmunoterapia, quimioinmunoterapia, nivolumab, respuesta completa

**INTRODUCCIÓN:** Los pacientes con cáncer de esófago metastásico tratados con quimioterapia presentan medianas de supervivencia global (SG) inferiores al año. Se expone el caso de un paciente metastásico al diagnóstico tratado con quimiorradioterapia y, a la progresión, con quimioinmunoterapia, alcanzando respuesta completa y supervivencia de 15 meses hasta la fecha.

**DESCRIPCIÓN DEL CASO:** Varón de 71 años con antecedentes de adenocarcinoma de recto superior pT1N0(0/4)M0 intervenido (2015) y adenocarcinoma de próstata (Gleason 4+3) de riesgo intermedio desfavorable tratado con deprivación androgénica y radioterapia radical (2020).

**Historia oncológica:** diagnosticado en julio 2022 de carcinoma epidermoide de esófago torácico superior cT3N3M1, estadio IV (adenopatía supraclavicular derecha y ligamento gastrohepático)(**Imagen 1**). Inicia primera línea con carboplatino+paclitaxel trisemanal(19/08/2022). A partir del 4º ciclo (24/10/2022), debido a respuesta clínica y enfermedad estable (EE) en PET-TC, inicia radioterapia concomitante incluyendo afectación ganglionar. Finalizó quimioterapia el 14/11, sin 6º ciclo por toxicidad hematológica.



**Historia clínica:** revisión a los 3 meses (marzo 2023). EVA 0. **Exploración física:** BEG. ECOG 1. Sin alteraciones.

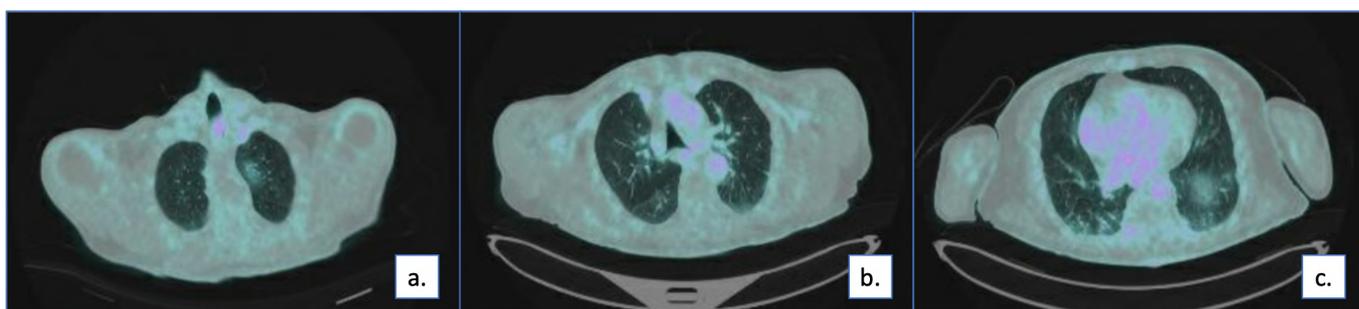
### Pruebas complementarias:

- PET-TC(**Imagen 2**): progresión esofágica distal y ganglionar (supraclavicular derecha).
- Esofagoscopia: masa estenosante a 20cm y dos lesiones pseudopolipoideas a 25 y 32cm.
- Anatomía patológica: necrosis, restos de carcinoma escamoso. Inmunohistoquímica: CPS (*combined-positive score*) 8.
- Biopsia adenopatía: carcinoma epidermoide.



**Diagnóstico diferencial y final:** progresión ganglionar y esofágica de carcinoma epidermoide de esófago, al descartarse afectación por otra neoplasia o captación residual tras tratamiento.

**Tratamiento y evolución:** inicia FOLFOX+Nivolumab (22/05/2023). El tercer ciclo se retrasó por trombopenia grado 2 (inició romiplostim). Hasta la fecha, ha recibido 9 ciclos (último 09/10), con respuesta completa en PET-TC (**Imagen 3**).



**DISCUSIÓN:** Ante el diagnóstico de carcinoma epidermoide de esófago oligometastásico (ganglionar: supraclavicular derecha y ligamento gastrohepático), se inició carboplatino+paclitaxel, al ser uno de los esquemas empleados en concomitancia con radioterapia con intención neoadyuvante o radical (como este caso, al no poder intervenir por localización y afectación ganglionar). Además, es un esquema alternativo en primera línea(1,2), siendo FOLFOX o cisplatino-fluoropirimidina otras opciones(3,4).

Tras progresión esofágica y ganglionar confirmada histológicamente, se descartó manejo local (radioterapia esofágica y resección adenopática) por progresión a dos niveles. Se inició tratamiento sistémico con quimioinmunoterapia. El tratamiento estándar en primera línea es platino+fluoropirimidina, prefiriéndose oxaliplatino por menor toxicidad(5).

La adición de inmunoterapia ha modificado este estándar de tratamiento. Se asoció nivolumab tras su aprobación en población PD-L1(TPS, *tumor-positive-score*) $\geq 1\%$  al haber demostrado aumento de SG frente a quimioterapia(6).

Ipilimumab+nivolumab también ha demostrado aumento de SG frente a quimioterapia. Sin embargo, comparado con quimioterapia+nivolumab, presentó menor supervivencia al inicio del seguimiento (cruce de curvas a los 6 meses), reflejando el mayor riesgo de evento precoz(6). Esto apunta a que, a la espera de definir marcadores predictivos para uso de doble inmunoterapia, se preferiría iniciar con quimioinmunoterapia en PD-L1 $\geq 1\%$  (sobre todo en enfermedad agresiva).

Otra opción de quimioinmunoterapia sería pembrolizumab, que ha demostrado beneficio y está aprobado en CPS $>10\%$ (7). Hasta la fecha, no se ha demostrado que un antiPD-1 sea superior.

Por último, habría que destacar que, para el estudio de PD-L1, se usó CPS en lugar de TPS empleado en el ensayo. Como parte del análisis exploratorio se midió CPS, siendo  $>1$  en el 91% de los casos(6). Además, otros estudios con nivolumab han demostrado CPS como buen biomarcador predictivo(8).

Como conclusión, en el caso expuesto, un enfoque inicial intentando un manejo radical (esquema clásicamente empleado en concomitancia) y, posteriormente, quimioinmunoterapia, ha logrado alcanzar una respuesta completa metabólica y una supervivencia hasta la fecha de 15 meses(**Imagen 4**).



**Referencias**

<sup>1</sup> Ruppert BN, Watkins JM, Shirai K, Wahlquist AE, Garret-Mayer E, Aguero EG et al. Cisplatin/Irinotecan versus carboplatin/paclitaxel as definitive chemoradiotherapy for locoregionally advanced esophageal cancer. *Am J Clin Oncol.* 2010;33(4):346-352.

<sup>2</sup> van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge MI, Wijnhoven BPL et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366(22):2074-2084.

<sup>3</sup> Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGES/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15(3):305-314.

<sup>4</sup> Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA.* 1999;281(17):1623-1627.

<sup>5</sup> Obermannová R, Alsina M, Cervantes A, Leong T, Lordick F, Nilsson M et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical practice guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2022;33(10):992-1004.

<sup>6</sup> Doki Y, Ajani JA, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2022;386(5):449-462.

<sup>7</sup> Sun JM, Shen L, Shah MA, Enzinger P, Adenis A, Doi T et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet.* 2021;398(10302):759-771.

<sup>8</sup> Ito T, Okamoto I, Tokashiki K, Sato H, Okada T, Yamashita G et al. PD-L1 expression and survival rates using TPS and CPS for nivolumab-treated head-and-neck cancer. *Anticancer Res.* 2022;42(3):1547-1554.

# Supervivencia y calidad de vida en cáncer colorrectal avanzado: sexta línea de tratamiento, un ejemplo de medicina de precisión.

Coca Membribes, Sara (1); Sevilla, Isabel (2); González Morales, Alejandro (2); García Corbacho, Javier (2); Llácer Pérez, Casilda (2); Medina Rodríguez, Laura (2)

(1) Hospital Universitario de Canarias, (2) Hospital Universitario Virgen de la Victoria

**Identificador:** 13

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Carcinoma colorrectal Mutaciones KRAS Terapia dirigida Oncología de precisión

## INTRODUCCIÓN

Presentamos el caso clínico de una paciente diagnosticada de carcinoma colorrectal en sexta línea de tratamiento en la que la identificación de mutaciones específicas permite el uso de terapia dirigida de manera exitosa en términos de calidad de vida y supervivencia global.

## CASO CLÍNICO

Mujer de 83 años con antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2 e hipotiroidismo, que en enero de 2016 se intervino de urgencia mediante hemicolectomía derecha debido a una obstrucción intestinal, diagnosticándose de adenocarcinoma de colon derecho estadio IIIC (pT3N2bM0), KRAS mutado (G12C) y estabilidad de microsatélites.

Comenzó tratamiento adyuvante con capecitabina en marzo de 2016, completando 8 ciclos.

En enero de 2018 presentó recidiva pulmonar y ECOG PS 1. Se inició primera línea metastásica con capecitabina presentando como toxicidad síndrome mano-pie grado 1.

En julio de 2018, tras nueva progresión pulmonar y ganglionar retroperitoneal, comenzó segunda línea de tratamiento con capecitabina y oxaliplatino a dosis reducidas, experimentando respuesta parcial con neurotoxicidad grado 1.

En marzo de 2019, tras progresión franca a nivel pulmonar, se inició tratamiento con FOLFIRI hasta septiembre de 2019, con respuesta parcial y buena tolerancia.

En marzo de 2020, ante lenta progresión pulmonar, se reinició el tratamiento con esquema FOLFIRI a dosis reducidas hasta noviembre de 2020, logrando estabilidad de la enfermedad.

En febrero de 2021 presentó nueva progresión a nivel ganglionar mediastínico y pulmonar, lo que llevó al inicio de cuarta línea con FOLFOX. La respuesta fue estabilización de la enfermedad con astenia grado 2, ototoxicidad y neurotoxicidad grado 2.

Tras un descanso terapéutico, en abril de 2022 se objetivó progresión ganglionar y pulmonar, iniciando quinta línea con TAS-102 a dosis reducidas.

En agosto de 2022 se realizó biopsia líquida que reveló las siguientes alteraciones patogénicas:

APC S1465fs\*3 ASXL1 F1274fs\*6 ASXL1 P701fs\*2 ASXL1 R693\* ATM R1917\* CBL splice site 1214\_1227+10del24 DNMT3A R882H KRAS G12C PPP2R2A PPP2R2A-FZD3 truncation TP53 R282W TP53 Y220C ; TMB 15,17 mutations-per-megabase

En octubre de 2022 se observó nueva progresión pulmonar (figura 1), derivándose a la paciente a la Unidad de Ensayos Clínicos Fase 1.

La paciente inicia tratamiento con inhibidor de KRAS y cetuximab el 16/11/22 dentro de ensayo clínico, presentando en la primera evaluación a los 3 meses respuesta parcial con reducción del 52,5% de las lesiones diana (figura 2) que mantiene en última evaluación en octubre 2023. Ha presentado como toxicidad hipomagnesemia e hipopotasemia secundarias al

tratamiento antiEGFR y xerosis cutánea que mejoró tras reducción de dosis al 80% de cetuximab. Su estado general es excelente manteniendo un ECOG PS 0 y excelente tolerancia al tratamiento.

#### DISCUSIÓN

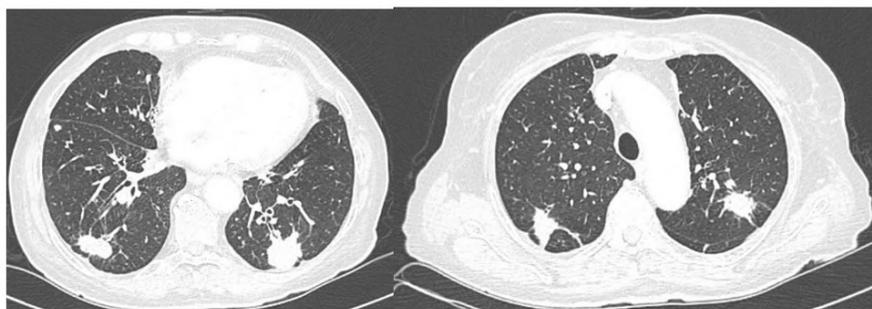
Históricamente las mutaciones en KRAS (especialmente G12C) han demostrado resistencia a las terapias dirigidas. En los últimos años se han desarrollado inhibidores de KRAS que bloquean la actividad protumoral, con tasas de respuesta del 40 al 65% y un perfil de toxicidad aceptable (náuseas, diarrea o astenia más frecuentemente), incluso en pacientes politratados. 1,2,3

A pesar de esto, se ha observado una reactivación de la vía de señalización RAS-MAPK debido a la retroalimentación adaptativa mediada por el receptor del EGFR. Por ello, el uso de Cetuximab en combinación con inhibidores de KRAS se propone como estrategia para mitigar la reactivación y retrasar la resistencia.4

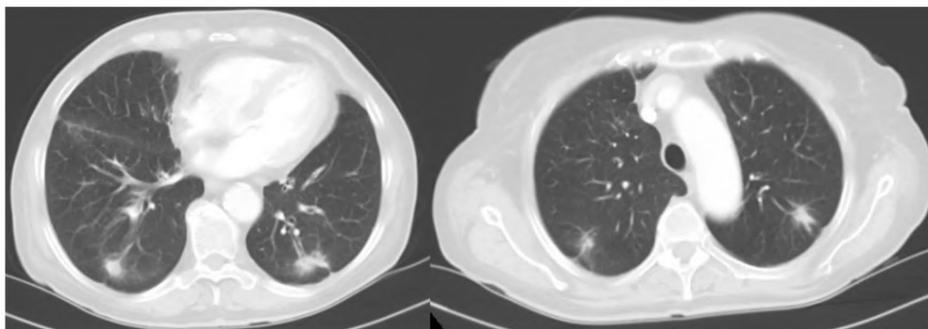
#### CONCLUSIÓN

Este caso clínico subraya la importancia de la oncología de precisión, resaltando su capacidad para transformar la atención médica y mejorar la calidad de vida de los pacientes. La paciente, a pesar de su avanzada edad y de encontrarse en una sexta línea de tratamiento, experimenta mejoras notables y mantiene un estado general excelente.

**Figura 1 (Octubre 2022).** Lesiones pulmonares metastásicas: 34 mm lóbulo inferior derecho, 30 mm lóbulo inferior izquierdo



**Figura 2 (Diciembre 2022).** Respuesta parcial de las lesiones pulmonares: 17 mm lóbulo inferior derecho, 19 mm lóbulo inferior izquierdo



#### Referencias

<sup>1</sup> Fakih MG, Kopetz S, Kuboki Y, et al. Sotorasib for previously treated colorectal cancers with KRASG12C mutation (CodeBreak100): a prespecified analysis of a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2022;23:115-24

<sup>2</sup> Gadgeel S, et al: 2023 World Conference on Lung Cancer. Abstract MA06.04. Presented September 10, 2023.

<sup>3</sup> Clarke JM, et al: 2023 World Conference on Lung Cancer. Abstract MA06.05. Presented September 10, 2023.

<sup>4</sup> Yaeger R, Weiss J, Pelster MS, Spira AI, Barve M, Ou SI, Leal TA, Bekaii-Saab TS, Paweletz CP, Heavey GA, Christensen JG, Velastegui K, Kheoh T, Der-Torossian H, Klemperer SJ. Adagrasib with or without Cetuximab in Colorectal Cancer with Mutated KRAS G12C. *N Engl J Med*. 2023 Jan 5;388(1):44-54. doi: 10.1056/NEJMoa2212419. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36546659; PMCID: PMC9908297.

# RESPUESTA COMPLETA DEL CARCINOMA HEPATOCELULAR CON INHIBIDORES DE PD-1.

*Mesquida Luque, Neus (1); Lescaudey de Maneville Vicens, Aina (1); Mercè Pascual, Alejandra (1); Cutillas Cerdà, Irene (1); Sánchez Pardo, Cristina (1); Falcó Ferrer, Esther (1); Fernández Rodríguez, Teresa (1)*

*(1) Hospital Universitario Son Llàtzer*

**Identificador:** 14

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Inmunoterapia. Hepatocarcinoma avanzado. Nivolumab.

## Introducción

El carcinoma hepatocelular (CHC) representa la sexta neoplasia más frecuente a nivel mundial y la tercera causa de muerte por cáncer (1). En los últimos años, hemos visto un gran avance en el tratamiento del CHC con la aprobación de nuevos fármacos en primera línea para el manejo del CHC avanzado. La aprobación de Atezolizumab-Bevacizumab ha supuesto la introducción de la inmunoterapia en el tratamiento del CHC (1,2), suponiendo un cambio en el manejo y el pronóstico.

## Caso clínico:

Presentamos el caso de una mujer de 56 años, sin alergias a medicamentos, exfumadora y antecedentes de uso de drogas de vía parenteral, que presenta infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento con antiretrovirales e infección por el virus de la hepatitis C (VHC). En noviembre de 2015, evidencian por ecografía la presencia de un nódulo focal hepático en segmento VI. Se completa estudio con TC hepático trifásico y resonancia magnética, concluyendo la presencia de un hepatocarcinoma de 2,8cm en segmento VI y nódulo hipervascular en segmento IV. Alfafetoproteína (AFP) sérica con valores de 416,20ng/ml. Se comenta con centro trasplantador que desestiman trasplante hepático. En junio de 2017, con diagnóstico de CHC binodular se realiza quimioembolización arterial y radiofrecuencia. Inicia seguimiento en Digestivo.

En febrero de 2021, aumento de AFP>1900ng/ml y en el TC de control describen recaída de la enfermedad con la aparición de una lesión focal hepática en segmento VIII y nódulos pulmonares bilaterales compatibles con metástasis. Se deriva a Oncología para valoración, precisando retraso en el inicio de tratamiento por plaquetopenia y neutropenia grado 3, secundaria a cirrosis por VHC, que se resuelven tras la administración de factores estimulantes de colonias y Eltrombopag. Inicia primera línea con Sorafenib 400mg/día. Tras 5 ciclos presenta progresión pulmonar. Se suspende Sorafenib y dado que no hay opciones en segunda línea, se solicita el uso off-label de Nivolumab a la comisión de farmacia, dado los resultados de los ensayos clínicos del momento. Aprueban el uso off-label de Nivolumab 3mg/kg cada dos semanas para el tratamiento de segunda línea del hepatocarcinoma avanzado estadio C de la BCLC.

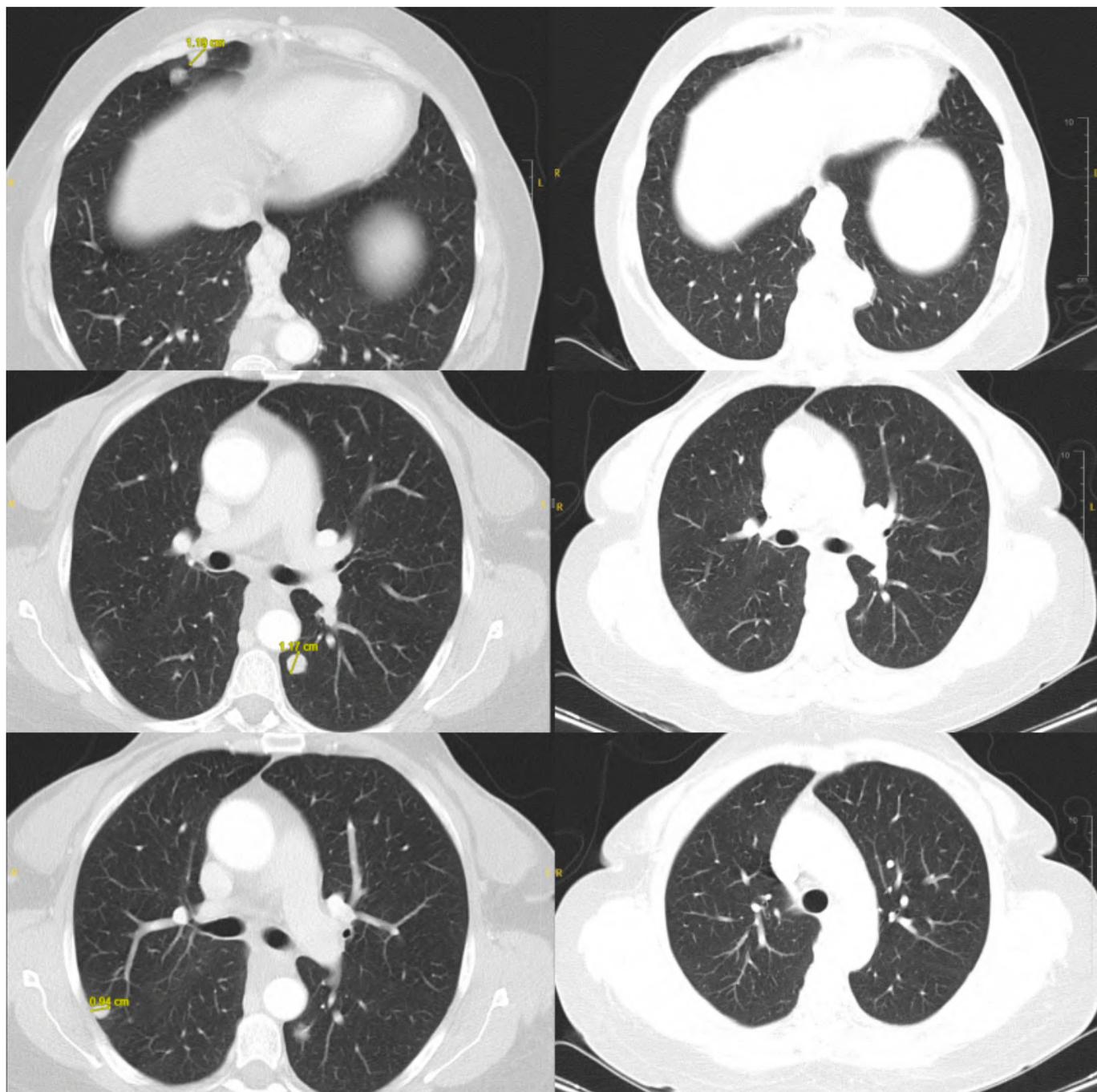
La paciente recibe Nivolumab bisemanal con Eltrombopag 25mg/día y factores estimulantes de colonias por plaquetopenia y neutropenia G1. A los 8 ciclos de tratamiento se evidencia una disminución del tamaño de las metástasis pulmonares. Continuamos Nivolumab. En junio de 2023 la paciente presenta respuesta completa radiológica y se decide continuar con el tratamiento. Hasta octubre de 2023, la paciente ha recibido 36 ciclos de Nivolumab y sigue en respuesta completa.

## Discusión:

En el ensayo clínico fase 1/2 CheckMate 040 (NCT01658878), en el subgrupo de pacientes con infección por VHC, Nivolumab presentó una tasa de respuesta del 20% (ninguna respuesta completa) y una supervivencia global a los 9 meses del 81% (3); con estos resultados y con el objetivo real para la paciente de aumentar la supervivencia global se aprobó el uso off-label de Nivolumab en nuestra paciente.

Nivolumab ha sido aprobado por la Food and Drug Administration para el manejo del CHC tratado previamente con Sorafenib. En Europa, Nivolumab carece de indicación porque el ensayo clínico fase 3, CheckMate 459 (NCT02576509) no aumentó de manera significativa la supervivencia global en comparación con Sorafenib (4). A pesar de la falta de indicación, la paciente previamente descrita sigue beneficiándose del uso off.label de Nivolumab. Tras conseguir una respuesta completa, la incógnita es saber hasta cuando mantener el tratamiento.

La inmunoterapia ha cambiado el pronóstico del CHC y abre las puertas a líneas de investigación de fármacos y dianas para predecir aquellos pacientes que se beneficiaran de los nuevo fármacos.





## Referencias

- <sup>1</sup> Reig M, Forner A, Ávila MA, 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)*. 2021;156(9).
- <sup>2</sup> Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20).
- <sup>3</sup> 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;389(10088).
- <sup>4</sup> Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1).
- <sup>2</sup> Finn RS, Qin S, Ikeda M, Galle PR, Ducreux M, Kim T-Y, et al. Atezolizumab plus Bevacizumab in Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. 2020;382(20).
- <sup>3</sup> 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;389(10088).
- <sup>4</sup> Yau T, Park JW, Finn RS, Cheng AL, Mathurin P, Edeline J, et al. Nivolumab versus sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma (CheckMate 459): a randomised, multicentre, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2022;23(1).

# EL IMPACTO DE LOS FACTORES GENÉTICOS EN EL CÁNCER DE PÁNCREAS: HISTORIA DE UN LARGO SUPERVIVIENTE

MARCHAL CABRERA, JUAN (1); MORCILLO CALERO, EVA ISABEL (1); VALLE CÁRCEL, ÓSCAR (1); MAÑAS MORA, ELISA (1); RUBIO VIVO, CARLOTA (1); DURÁN OGALLA, GEMA (1)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO CLÍNICO SAN CECILIO

**Identificador:** 15

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Cáncer de páncreas hereditario, i-PARP, BRCA2+

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas es la séptima causa de muerte por cáncer en el mundo, con una supervivencia del 8-10% a los 5 años (1). Dentro de los subtipos que existen, el localmente avanzado representa alrededor del 30-40% de los pacientes, y se define por irresecabilidad debido a afectación vascular (2).

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

### Anamnesis

Paciente varón de 63 años que acude a urgencias en diciembre de 2021 por ictericia, hiporexia y pérdida de peso de 7-8 kilogramos desde hace un mes.

Como antecedentes familiares destaca un hermano diagnosticado de cáncer de mama con 59 años y de cáncer de estómago a los 61. Un tío y una tía maternos también fueron diagnosticados de cáncer, pero no sabe precisar que tipo (figura 2).

### Exploración física

ECOG 1. Molestia difusa a la palpación abdominal e ictericia franca de piel y mucosas

### Pruebas complementarias

-TC Abdominopélvico: Tumoración sólida de cabeza del páncreas sugestiva de neoplasia pancreática, con invasión y oclusión completa del confluente esplenoportal y vena mesentérica superior (Imagen 1).

-Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE): Colocación de prótesis metálica en vía biliar.

-Ecoendoscopia: Páncreas con presencia de lesión heterogénea en cabeza, mayor de 3 cm, y con áreas de aspecto necrótico.

-PAAF: Citología compatible con adenocarcinoma ductal

-Estudio genético: Mutación en el gen BRCA2

## DIAGNÓSTICO

Adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado (T2N0M0) con criterios de irresecabilidad

## TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

El paciente inicia en enero de 2022 1ª línea de QT con el esquema Gemcitabina/Nab-Paclitaxel al no ser candidato al triplete por estado general. Posteriormente presenta control de enfermedad hasta junio de 2023, cuando comienza con múltiples ingresos en planta de hospitalización por colangitis de repetición y expulsión parcial de prótesis biliar. En julio ingresa por obstrucción duodenal secundaria a progresión local de la enfermedad (imagen 2), y tras comentar en Comité de tumores se decide realizar derivación gastroentérica paliativa vía laparoscópica. Un nuevo ingreso por obstrucción de la vía biliar en contexto de progresión a nivel local da lugar a colocación de prótesis por Radiología Intervencionista. Actualmente, debido a que el paciente se encuentra en situación de progresión de enfermedad se decide inicio de QT con un esquema basado en platino (FOLFOX) con intención de que si no progresa podría participar en el futuro en un ensayo clínico con inhibidor de iPARP.

## DISCUSIÓN

La mayoría de los casos de cáncer de páncreas se deben a mutaciones esporádicas (85-90%), y el resto entran dentro del cáncer relacionado con factores genéticos. El cáncer de páncreas hereditario es aquel que se debe a una mutación identificable, siendo BRCA2 la más común (3).

El cáncer relacionado con factores genéticos aparece a edades más tempranas y tiene peor pronóstico (4). Por lo tanto, debería ofrecerse estudio genético a aquellos pacientes con historia familiar o en aquellos diagnosticados con menos de 50 años (4).

En lo que respecta al tratamiento de estos pacientes se ha visto que los pacientes BRCA+ son sensibles a las terapias basadas en platino y a los i-PARP (5). El ensayo POLO ha demostrado supervivencia libre de progresión en pacientes con adenocarcinoma de páncreas metastásico con mutación BRCA que han recibido olaparib de mantenimiento (figura 2), tras no haber progresado durante 16 semanas a un esquema de QT con platino. Esto abre una nueva línea terapéutica en pacientes como los de nuestro caso, ofreciéndoles una oportunidad tras progresar a la primera línea de tratamiento.

## Referencias

<sup>1</sup> Pourshams A, Sepanlou SG, Ikuta KS, Bisignano C, Safiri S, Roshandel G, et al. The global, regional, and national burden of pancreatic cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019 Dec 1;4(12):934–47.

<sup>2</sup> Seufferlein T, Hammel P, Delpero JR, Macarulla T, Pfeiffer P, Prager GW, et al. Optimizing the management of locally advanced pancreatic cancer with a focus on induction chemotherapy: Expert opinion based on a review of current evidence. Vol. 77, *Cancer Treatment Reviews.* W.B. Saunders Ltd; 2019. p. 1–10.

<sup>3</sup> Van Asperen CJ, Brohet RM, Meijers-Heijboer EJ, Hoogerbrugge N, Verhoef S, Vasen HFA, et al. Cancer risks in BRCA2 families: Estimates for sites other than breast and ovary. *J Med Genet.* 2005 Sep;42(9):711–9.

<sup>4</sup> James TA, Sheldon DG, Rajput A, Kuvshinov BW, Javle MM, Nava HR, et al. Risk factors associated with earlier age of onset in familial pancreatic carcinoma. Vol. 101, *Cancer.* 2004. p. 2722–6.

<sup>5</sup> Sachdev E, Tabatabai R, Roy V, Rimel BJ, Mita MM. PARP Inhibition in Cancer: An Update on Clinical Development. Vol. 14, *Targeted Oncology.* Adis; 2019. p. 657–79.

## Embarazo y cáncer, un reto en nuestro día a día

Gutierrez Gordo, María (1); Hernando, Jorge (2); Capdevila, Jaume (2); García, Alejandro (2); Castellano, Isabel Alejandra (3); Hernandez, Carolina (3); Soriano, Maria Luisa (3); Rodriguez, Paula (3); Herrero, Alicia (3); Medina, Karla Mercedes (3)

(1) Hospital Universitario Nuestra Señora de La Candelaria, (2) Hospital Universitario Valle de Hebron, (3) HUNSC

**Identificador:** 16

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal, embarazo, multidisciplinar

El cáncer de recto en mujeres embarazadas es poco frecuente, lo que conlleva a menudo un diagnóstico tardío, dado que sus síntomas se asemejan a los propios de la gestación. El pronóstico perinatal no se ve afectado por la neoplasia en sí, sino por el tratamiento administrado. El manejo dependerá fundamentalmente del estadio de la neoplasia y de la edad gestacional<sup>1</sup>.

Mujer de 36 años con antecedentes de dislipemia, apendicectomía y hernia umbilical.

En Junio de 2017, durante la gestación (26 semanas), presenta tumoración epigástrica con dolor y distensión abdominal, por lo que se realiza ecografía abdominal en la que se objetivan múltiples lesiones hepáticas compatibles con metástasis. Por este motivo, se completa estudio con resonancia magnética (RM) toracoabdominal que confirma los hallazgos hepáticos, destacando lesión predominante de 8 cm en segmento VII, y además observa engrosamiento de la pared de recto superior con afectación adenopática local y retroperitoneal. En la fibrocolonoscopia se localiza neoplasia estenosante a 15 cm del margen anal.

Una vez completado el estudio y tras realización de una biopsia hepática, se diagnostica de un adenocarcinoma de recto EIV (enfermedad hepática múltiple), baja probabilidad de inestabilidad de microsátelites (MMS), KRAS mutado en el exón 2 (p.G12V).

El 3 de Julio de 2017 inicia tratamiento de quimioterapia según esquema FOLFOX. Completa 3 ciclos (C3 07-08-2017), y el día 31-08-2017 (35+3 semanas) y, tras procedimiento de maduración pulmonar, se procede a cesárea y se realiza además resección anterior de recto con anastomosis colorrectal.

La anatomía patológica definitiva fue de adenocarcinoma mucinoso de bajo grado G2 ypT4N2 (13/23) con escasa respuesta al tratamiento (GR3) pM1 (múltiples implantes tumorales peritoneales).

Tras la cesárea se completó estudio de extensión con tomografía computarizada (TC) de tórax, abdomen y pelvis, que mostraba metástasis hepáticas, peritoneales y pleurales. Por este motivo, y con el estudio molecular completo reinicia tratamiento de quimioterapia con FOLFOX y se añade antiangiogénico con Bevacizumab (C4 18-09-2017). En el control tras 5 ciclos tras la cirugía se informa de estabilidad radiológica por lo que continúa tratamiento hasta febrero del 2018, que tras 12 ciclos se informa de progresión tumoral hepática. Inicia entonces segunda línea con FOLFIRI-Aflibercept.

En mayo de 2018, en primer control radiológico tras inicio de segunda línea, describen progresión hepática, pulmonar y ósea.

En este momento presenta rápido deterioro clínico con datos de insuficiencia hepática que impiden continuar tratamiento activo y la paciente fallece el 1 de junio de 2018.

El cáncer de recto durante el embarazo, a pesar de ser un tumor infrecuente, debe ser considerado como posibilidad diagnóstica en pacientes con síntomas digestivos persistentes. La colonoscopia es el método de elección para el diagnóstico<sup>2</sup>. Como estudio de extensión la ecografía abdominal es segura y la RM abdominal es un buen examen para sustituir la TC.

El tratamiento depende de la edad gestacional y del deseo de la paciente y su familia. Si la enfermedad se diagnostica después de las 20 semanas de gestación, el embarazo se continúa hasta conseguir la viabilidad fetal<sup>2</sup>.

La quimioterapia en el segundo y tercer trimestre generalmente es segura, aunque podría aumentar el riesgo de retardo en el crecimiento y prematuridad, con poca evidencia de uso<sup>3</sup>. El pronóstico fetal no suele verse afectado por el cáncer, con una tasa de supervivencia fetal del 78%<sup>4</sup>.

Dado que el tratamiento del cáncer de recto durante el embarazo involucra consideraciones éticas significativas, resulta fundamental que las decisiones se tomen mediante la colaboración de un equipo multidisciplinar, considerando la etapa del embarazo, y teniendo en cuenta los valores y convicciones de la paciente y su familia.

#### Referencias

<sup>1</sup> Bernstein MA, Madoff RD, Caushaj PF. Colon and rectal cancer in pregnancy. *Dis Colon Rectum* 1993;36:172-8.

<sup>2</sup> Nesbitt JC, Moise KJ, Sawyers JL. Colorectal carcinoma in pregnancy. *Arch Surg* 1985; 120 (5): 636-40

<sup>3</sup> Gensheimer M, Jones CA, Graves CR, Merchant NB, Lockhart AC. Administration of oxaliplatin to a pregnant woman with rectal cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2009;63:371-3

<sup>4</sup> Yaghoobi M, Koren G, Nulman I. Challenges to diagnosing colorectal cancer during pregnancy. *Can Fam Physician* 2009;55:881-5.

## No todas las lesiones sugestivas de metástasis lo son.

*Aguiló Domingo, Mònica (1)*

*(1) Consorci Sanitari de Terrassa*

**Identificador:** 17

**Tipo de comunicació:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Imagen 1: TC torácico que objetiva lesión nodular cavitada. Imagen 2: TC craneal que objetiva lesión supratentorial con edema perilesional. nocardiosis, esófago, diagnóstico diferencial, metástasis.

### INTRODUCCIÓN:

La nocardiosis es rara en nuestro medio, con mayor afectación en inmunodeprimidos y la evidencia en la literatura es escasa (1-2). La infección pulmonar es la más común y la afectación extrapulmonar más frecuente es en el sistema nervioso central. Cabe destacar la importancia del diagnóstico diferencial y discernir entre metástasis y otras patologías más infrecuentes, siendo muy importante el conocimiento de la historia natural de la neoplasia.

### CASO CLÍNICO:

Hombre de 58 años fumador, enolismo activo y diabético.

Diagnosticado en 10/22 de un adenocarcinoma de tercio inferior esofágico TxN+M0 (estudio con PET-TC y EUS). Según resultados del estudio CROSS (3) se plantea tratamiento con QT-RT neoadyuvante con carboplatino-paclitaxel recibiendo 5 ciclos.

En TC de valoración de respuesta se objetiva estabilidad esofágica local y aparición de 2 lesiones pulmonares en lóbulo inferior izquierdo y derecho cavitadas; valorándose como progresión sistémica, se desestima cirugía y se plantea primera línea de tratamiento paliativo con FOLFOX6M.

Días después ingresa por fiebre sin foco. Se realizan hemocultivos, serologías y TC craneal por clínica de bradipsiquia sin hallazgos. Ante PCR de citomegalovirus (CMV) positiva se realiza TC torácico que descarta neumonía atípica y objetiva 2 lesiones nodulares cavitadas (imagen 1) y, ante persistencia de fiebre a pesar de cobertura antibiótica empírica, se indica punción diagnóstica descartando malignidad e informe microbiológico positivo para *Nocardia cyriacigeorgici*. Se inicia antibioterapia con ceftriaxona y cotrimoxazol. Semanas después se realiza PET-TC con mejoría de las 2 lesiones pulmonares, asumiendo la nocardiosis pulmonar y revalorando el caso para esofagectomía transtorácica.

Los días posteriores presenta disartria y desviación de la comisura labial, realizándose TC craneal que informa de 4 lesiones ocupantes de espacio supratentoriales con edema perilesional (imagen 2) que se confirman por RMN y se orientan como abscesos por nocardiosis cerebral, ampliando espectro de antibioterapia con buena respuesta clínica y radiológica en semanas posteriores.

Una vez recuperada la clínica neurológica, se revaloró desestimándose la cirugía por elevado riesgo de morbimortalidad dado el intervalo desde la finalización de la radioterapia.

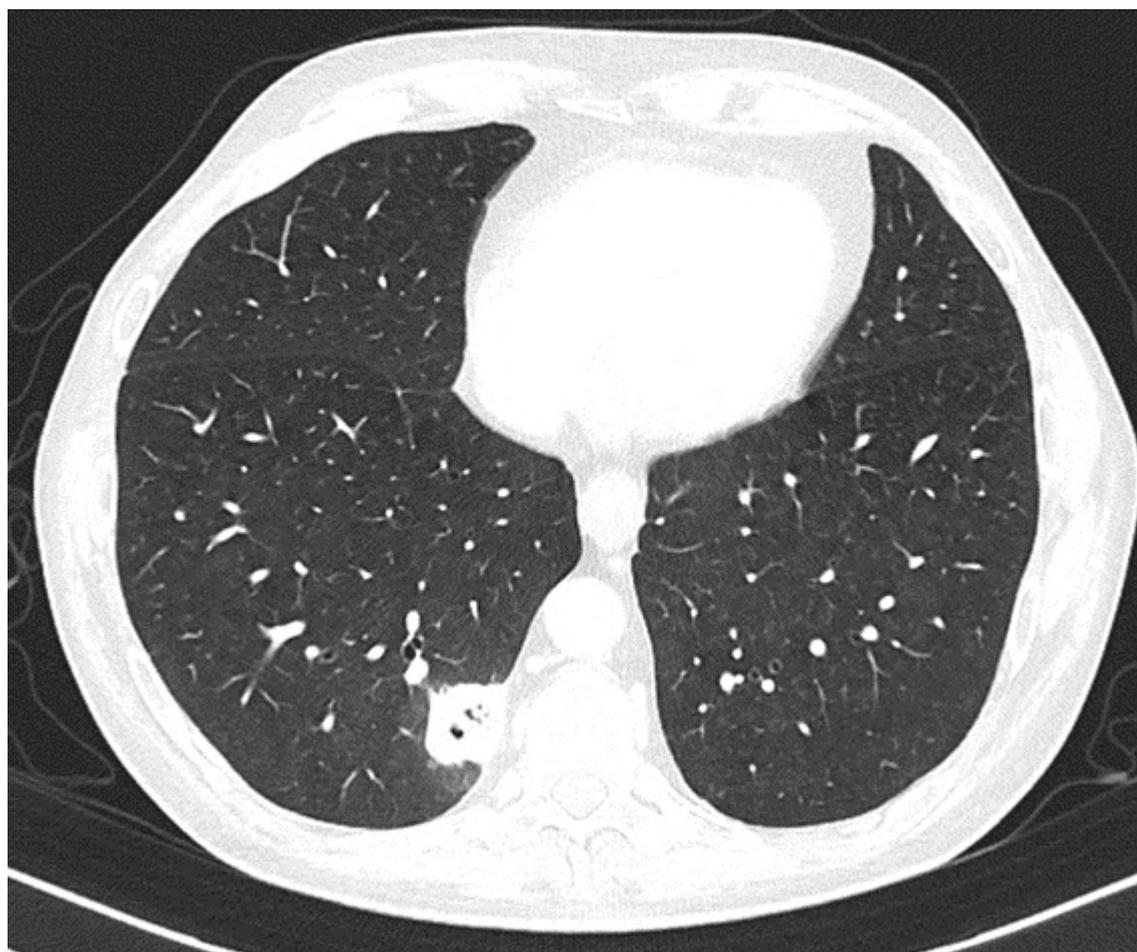
#### DISCUSIÓN:

El estudio de las lesiones de nueva aparición y realizar pruebas invasivas como biopsias para el estudio anatomopatológico y microbiológico es importante para poder categorizar la sospecha o confirmación diagnóstica dado que plantea un cambio en la decisión terapéutica y pronóstica. En este caso, si no se hubiera realizado el estudio anatomopatológico y se hubiera recibido positividad microbiológica, se hubieran orientado las lesiones pulmonares como metastásicas y hubiera realizado tratamiento oncoespecífico en primera línea paliativa en paciente con infección por CMV, que a pesar de tratamiento infeccioso dirigido, ante la aparición de lesiones cerebrales que se hubieran etiquetado como metástasis, hubiera implicado ausencia de respuesta al tratamiento y limitación del esfuerzo terapéutico consecuentemente. Por lo que se debe tener en cuenta que el riesgo de infecciones raras en pacientes inmunocomprometidos no es menos apreciable y precisa la sospecha clínica o un comportamiento evolutivo atípico de la enfermedad oncológica, para proceder a realizar un estudio dirigido.

Es importante debatir la impresión diagnóstica entre especialidades ante discordancia de diagnósticos; en este caso se debatió con radiología que orientaba las lesiones pulmonares y cerebrales como metastásicas, mientras que neurocirugía descartó la impresión de metástasis cerebrales, recomendando proseguir estudio y realizar pruebas invasivas si precisaba.

#### CONCLUSIÓN:

Cuando hay sospecha clínica de otras entidades, es mandatorio tener un diagnóstico histológico y/o microbiológico preciso. En este caso, descartar las metástasis y confirmar nocardiosis, permitió un tratamiento dirigido. De no haber obtenido un diagnóstico correcto, asumiendo el diagnóstico de metástasis, el paciente habría recibido una terapéutica errónea y con probables limitaciones en el esfuerzo terapéutico.





### Referencias

- <sup>1</sup> Zhu JW, Zhou H, Jia WQ, You J, Xu RX. A clinical case report of brain abscess caused by *Nocardia brasiliensis* in a non-immunocompromised patient and a relevant literature review. *BMC Infect Dis.* 2020 May 7;20(1):328.
- <sup>2</sup> Lebeaux D, Coussement J, Bodilsen J, Tattevin P. Management dilemmas in *Nocardia* brain infection. *Curr Opin Infect Dis.* 2021 Dec 1;34(6):611-618
- <sup>3</sup> Eyck BM, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van der Wilk BJ, Shapiro J, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hospers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch OR, Creemers GM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Spillenaar Bilgen EJ, van der Sangen MJC, Rozema T, Ten Kate FJW, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A; CROSS Study Group. TenYear Outcome of Neoadjuvant Chemoradiotherapy Plus Surgery for Esophageal Cancer: The Randomized Controlled CROSS Trial. *J Clin Oncol.* 2021 Jun 20;39(18):1995-2004.

# La importancia del diagnóstico molecular y el tratamiento multidisciplinar: Ampuloma de tipo pancreatobiliar con inestabilidad de microsatélites diseminado con respuesta clínico-patológica completa

Bujons Buscarons, Elisabet (1); Montañés Ferrer, Claudia (1); Sabaté Ortega, Josep (1); Pinedo Estalayo, Ahinoam (1); Hernandez Yagüe, Xavier (2); Guardado Sánchez, Raquel (2); Garcia Velasco, Adelaida (2)

(1) H U dr. Josep Trueta, (2) ICO Girona

**Identificador:** 18

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Inestabilidad de microsatélites, alta carga mutacional, ampuloma pancreatobiliar, inmunoterapia

## INTRODUCCIÓN

Los tumores de origen pancreatobiliar presentan un pronóstico desafiante, y es imperativo buscar nuevas estrategias terapéuticas para nuestros pacientes. El diagnóstico molecular ayuda en la búsqueda, sobre todo cuando se encuentran mutaciones accionables o biomarcadores predictores de respuesta a tratamientos, como la inestabilidad de microsatélites(MSI-H) o alta carga mutacional tumoral (TMB-H), ambos marcadores de respuesta a inmunoterapia (1).

Se presenta el caso de una paciente operada de un ampuloma de tipo pancreatobiliar, actualmente diseminado a nivel hepático con MSI-H y TMB-H tratada con inmunoterapia.

## CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 56 años, alérgica a la penicilina y ex-fumadora, diagnosticada de adenocarcinoma moderadamente diferenciado intraampular de tipo pancreatobiliar localmente avanzado, estadio IIB (Figura 1). Como primer tratamiento, se realiza una duodenopancreatectomía cefálica seguida de 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, se diagnostica de recidiva a nivel hepático, objetivándose dos lesiones: la primera de 25mm en segmento VII y la segunda de 17mm en segmento V.

Al ser enfermedad diseminada, se pide NGS de la pieza tumoral y a la espera de resultados se inicia tratamiento convencional con quimioterapia basada en platinos, aunque con mala tolerancia.

Después del C1 de FOLFIRINOX, los resultados de NGS revelan MSI-H, TMB de 38mut/Mb (high), por lo que se autoriza recibir Pembrolizumab 2mg/kg cada 21 días por uso compasivo. A los 3 ciclos presenta respuesta parcial de la enfermedad hepática, que se mantiene durante 22 ciclos.

Se presenta el caso en comité hepatobiliar y se decide realizar rescate quirúrgico de la única lesión hepática que queda en segmento VII. La pieza de anatomía patológica de la segmentectomía hepática muestra un nódulo fibrótico sin evidencia de enfermedad tumoral residual (Figura 2 y 3).

Actualmente la paciente se encuentra recuperada de la cirugía, libre de enfermedad y en tratamiento de nuevo con Pembrolizumab 2mg/kg cada 3 semanas, para completar 2 años de tratamiento.

## DISCUSIÓN

MSI-H y TMB-H son eventos genómicos raros en pacientes con cáncer (1). MSI-H es más común en tumores colorrectales o de endometrio mientras que TMB-H todavía se desconoce su incidencia en varios tipos tumorales (1-3).

Ambas condiciones genómicas resultan en la creación de múltiples neoantígenos que atraen linfocitos al tumor. Sin embargo, el tumor a menudo es capaz de evitar la respuesta inmunitaria y desactiva estos linfocitos. Al recibir tratamiento con

inhibidores de punto de control inmunológico, se produce una reactivación potente de las células inmunes presentes en el tumor, lo que lleva a una respuesta antitumoral efectiva (1).

En el caso de nuestra paciente, el hecho de detectar ambas condiciones permitió que fuese tratada con Pembrolizumab por los datos reportados en KEYNOTE-158 (4) y conseguir así controlar la enfermedad.

Un dato interesante del caso es la cirugía de rescate de la metástasis hepática, donde se evidencia la ausencia de actividad tumoral. En esta paciente no se realizó un PET-TC previo a la cirugía, pero hubiese resultado interesante conocer si la lesión presentaba actividad metabólica, aunque en pacientes en tratamiento con inmunoterapia son frecuentes los falsos positivos (5). Tampoco está claro si precisa seguir con el tratamiento con Pembrolizumab al estar libre de enfermedad, pero se ha optado por completar el esquema de dos años de tratamiento de KEYNOTE-158 (4).

Este caso subraya la importancia de los análisis de biomarcadores moleculares en pacientes con tumores pancreatobiliares, como ya aconsejan las guías ASCO (6) y la necesidad de reconsiderar enfoques terapéuticos más agresivos, hasta ahora impensables en tumores pancreatobiliares, en un subgrupo de pacientes seleccionados previa evaluación multidisciplinar.

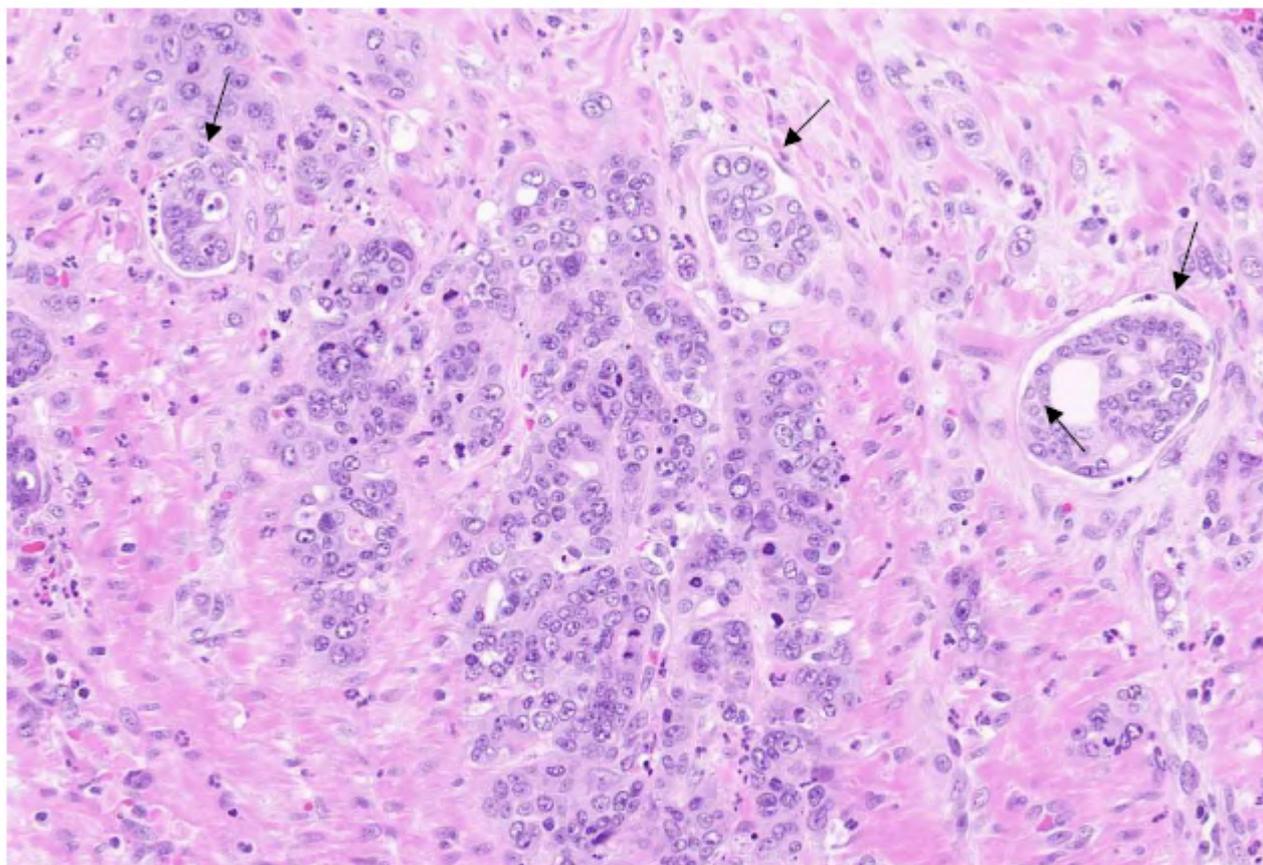


Figura 1: Adenocarcinoma moderadamente diferenciado. Invasión vascular linfática (flechas).

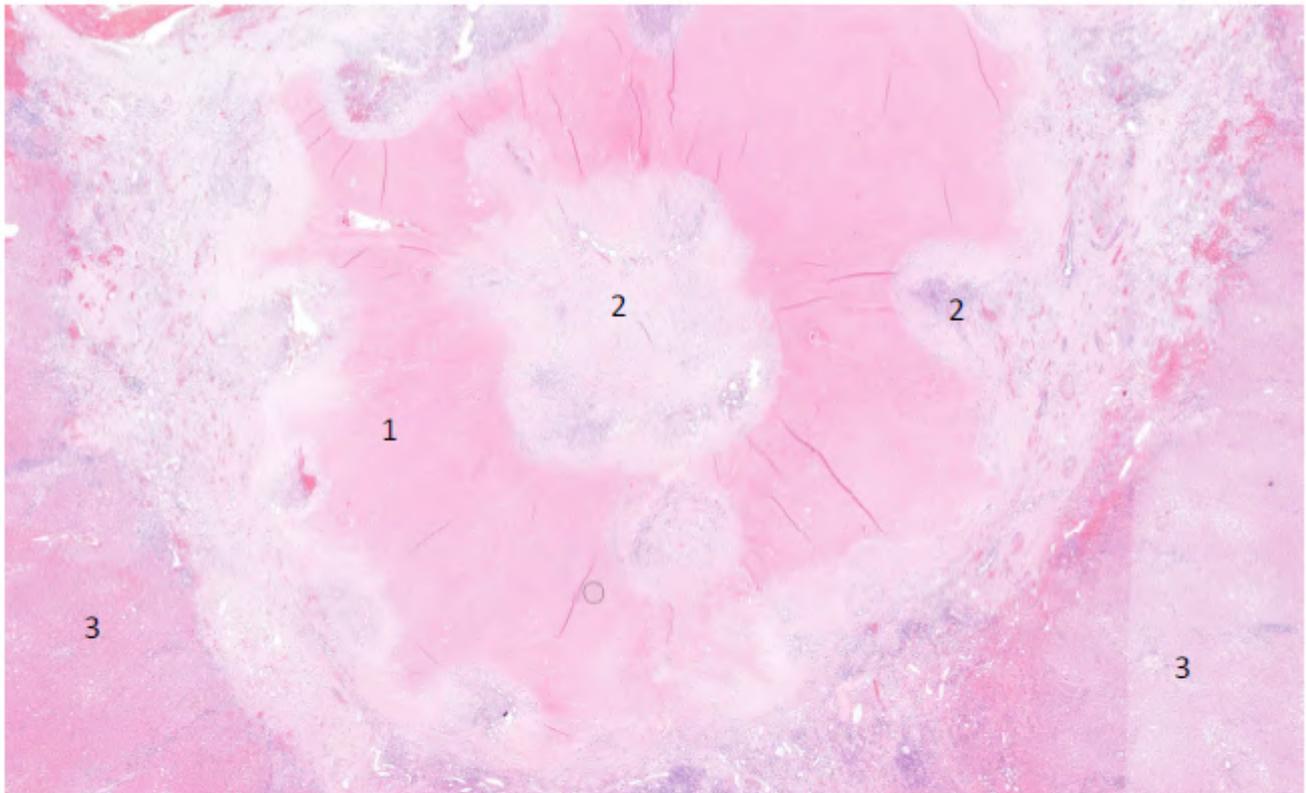


Figura 2: Zona lesional post-tratamiento sin evidencia de tumor residual (número 1: necrosis, 2: fibrosis con infiltrado inflamatorio crónico, 3: tejido hepático).

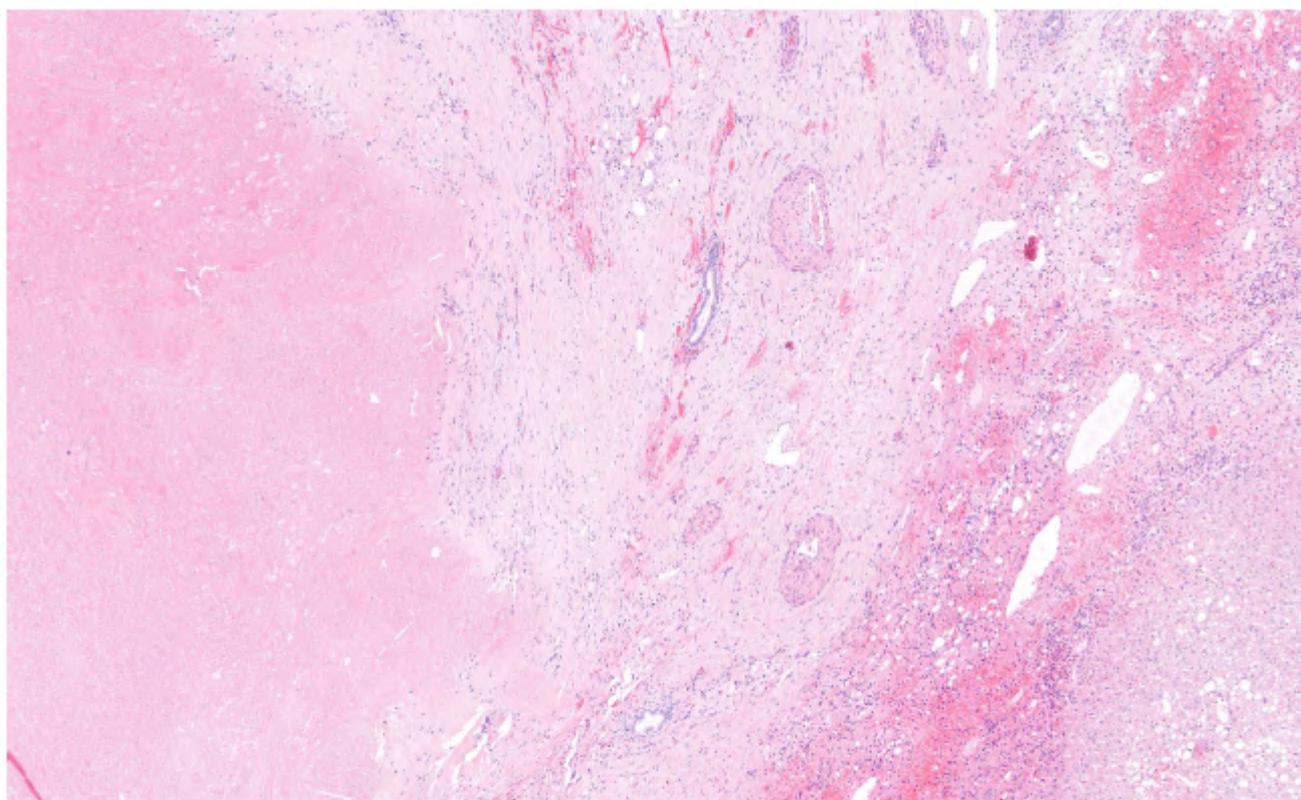


Figura 3: Zona lesional post-tratamiento sin evidencia de tumor residual (en tercio izquierdo necrosis, zona central de fibrosis con infiltrado inflamatorio crónico y tercio derecho tejido hepático)

#### Referencias

- <sup>1</sup> Palmeri M, Mehnert J, Silk AW, Jabbour SK, et al. Real-world application of tumor mutational burden-high (TMB-high) and microsatellite instability (MSI) confirms their utility as immunotherapy biomarkers. *ESMO Open*. 2022 Feb;7(1):100336.
- <sup>2</sup> Bonneville R, Krook MA, Kautto EA, Miya J, Wing MR, Chen HZ, Reeser JW, Yu L, Roychowdhury S. Landscape of Microsatellite Instability Across 39 Cancer Types. *JCO Precis Oncol*. 2017;2017:PO.17.00073. doi: 10.1200/PO.17.00073. Epub 2017 Oct.
- <sup>3</sup> 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.
- <sup>4</sup> 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, Ghori 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.
- <sup>5</sup> Berz AM, Dromain C, Vietti-Violi N, Boughdad S, Duran R. Tumor response assessment on imaging following immunotherapy. *Front Oncol*. 2022 Oct 25;12:982983. doi: 10.3389/fonc.2022.982983. Erratum in: *Front Oncol*. 2023 Mar 07;13:1175321.
- <sup>6</sup> 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;38(20):2201-2211.

# La inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de colón estadio IV en pacientes con pérdida de proteínas reparadoras, ¿Va a redefinir esto el papel de la cirugía hepática?

del Amor Gómez, Pablo (1); González Orozco, Verónica (1); Nevado Rodríguez, María (1); Hermoso Rodríguez, Luis Ignacio (1); Juan González, María Pilar (1); Martínez Martínez, Carlos (1); Riesco Montes, Blanca (1)

(1) Complejo Hospitalario Universitario de Albacete

**Identificador:** 19

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Inmunoterapia, Pembrolizumab, Proteínas reparadoras, Adenocarcinoma, Quimioterapia, Cirugía Hepática

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

El interés de nuestro caso radica en cómo la inmunoterapia, utilizada como primera línea en pacientes con cáncer de colon metastásico con pérdida de expresión de las proteínas reparadoras, está cambiando el manejo y el pronóstico de este subgrupo de pacientes.

Presentamos un varón de 43 años, fumador, sin otros antecedentes de interés que consulta por dolor en flanco derecho de tres meses de evolución con una exploración física anodina, pero con test de sangre oculta en heces positivo.

A nivel analítico destaca anemia ferropénica y un CEA de 54.2, y en la colonoscopia, una tumoración estenosante en ángulo hepático positiva para adenocarcinoma. En TAC de extensión se confirma la tumoración en colon derecho, y se objetivan adenopatías sospechosas a nivel del mesenterio superior, un implante tumoral de 2.5 cms a nivel subdiafragmático y dos lesiones hepáticas en segmento VI confirmadas como metástasis por resonancia.

En septiembre de 2022 por tumor primario sintomático se realiza una colectomía derecha laparoscópica. La anatomía fue positiva para adenocarcinoma moderadamente diferenciado G2 pT4N2a KRAS mutado, G12D/BRAF nativo. En inmunohistoquímica presentaba expresión ausente de MSH2 y MSH6.

El TAC de reevaluación tras cirugía presenta aumento del implante subdiafragmático, por lo que se decide iniciar tratamiento sistémico con pembrolizumab.

En enero de 2023, tras 4 ciclos, el TAC de reevaluación muestra una respuesta importante de la enfermedad con desaparición casi completa del implante y de las LOEs hepáticas. Dada la buena respuesta, se decide continuar con inmunoterapia y posponer la cirugía hepática. Actualmente, el paciente se encuentra asintomático, manteniendo la respuesta de la enfermedad tras 15 ciclos de pembrolizumab con un CEA de 4.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) fue el más diagnosticado en nuestro país en 2020, y representó la 2ª causa de muerte por cáncer tras las neoplasias pulmonares. Aproximadamente, un tercio de los casos debutan como estadio IV, y alrededor del 15% presentan, por inmunohistoquímica, una pérdida de proteínas reparadoras<sup>1</sup>.

Hasta el año 2021 el tratamiento de 1ª línea del CCR estadio IV era independiente del estado las proteínas reparadoras y consistía en quimioterapia (QT) con FOLFOX o FOLFIRI acompañada de fármacos biológicos según el perfil molecular, quedando la inmunoterapia (IT) relegada a la 2ª línea<sup>2</sup>.

Fue a finales del 2020 dónde se obtuvieron los primeros resultados del KEYNOTE-177<sup>3</sup>, en el que participaron 307 pacientes con pérdida de proteínas reparadoras, sin tratamiento previo, que fueron aleatorizados a recibir pembrolizumab 200 mg/3 semanas (n=153) o QT a elección del investigador (n=154). El estudio tuvo una media de seguimiento de 32.4 meses y fue positivo para inmunoterapia, con mejores tasas de respuestas y un aumento significativo respecto a supervivencia libre de progresión.

A mediados de 2022 se obtuvieron los resultados finales del estudio, dónde no se pudo confirmar el beneficio en OS, algo condicionado por el sobrecruzamiento a pembrolizumab en segunda línea tras progresión a QT<sup>4</sup>.

Estos resultados tan esperanzadores, probablemente nos conduzcan en los próximos meses a algunas modificaciones en el manejo de este subgrupo de pacientes en la práctica clínica, y esto conlleva redefinir el papel de la cirugía hepática.

#### Referencias

- <sup>1</sup> 1. Cancer (IARC) TIA for R on. Global Cancer Observatory [Internet]. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/>
- <sup>2</sup> 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.
- <sup>3</sup> 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*. 3 de diciembre de 2020;383(23):2207-18.
- <sup>4</sup> 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*. 1 de mayo de 2022;23(5):659-70.

## ¿Poliartritis y paniculitis? Síndrome PPP como debut de un carcinoma acinar pancreático.

Balsa Pena, Mario (1); Laquente Sáez, Berta (1)

(1) Institut Català d'Oncologia

**Identificador:** 20

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Carcinoma acinar pancreático, síndrome PPP, poliartritis, paniculitis, BCL10, DPC4.

### Introducción:

La paniculitis, poliartritis y pancreatitis constituyen una tríada extremadamente infrecuente conocida como síndrome PPP. Esta tríada se ha asociado a enfermedades pancreáticas benignas, como la pancreatitis aguda, e insólitamente al carcinoma acinar pancreático (CAP) (1).

La paniculitis se manifiesta a través de lesiones nodulares eritematosas dolorosas que predominan en los miembros inferiores, consistentes en lesiones con áreas de necrosis grasa en el panículo. El método diagnóstico de elección es la biopsia cutánea (BC), con características cuasipatognomónicas como la afectación lobulillar, la presencia de células fantasmas y la saponificación, debido a la liberación de enzimas como respuesta al daño pancreático.

Dada su excepcionalidad, se presenta el caso de un paciente de 65 años que debutó con un síndrome PPP en el contexto de un CAP.

### Caso:

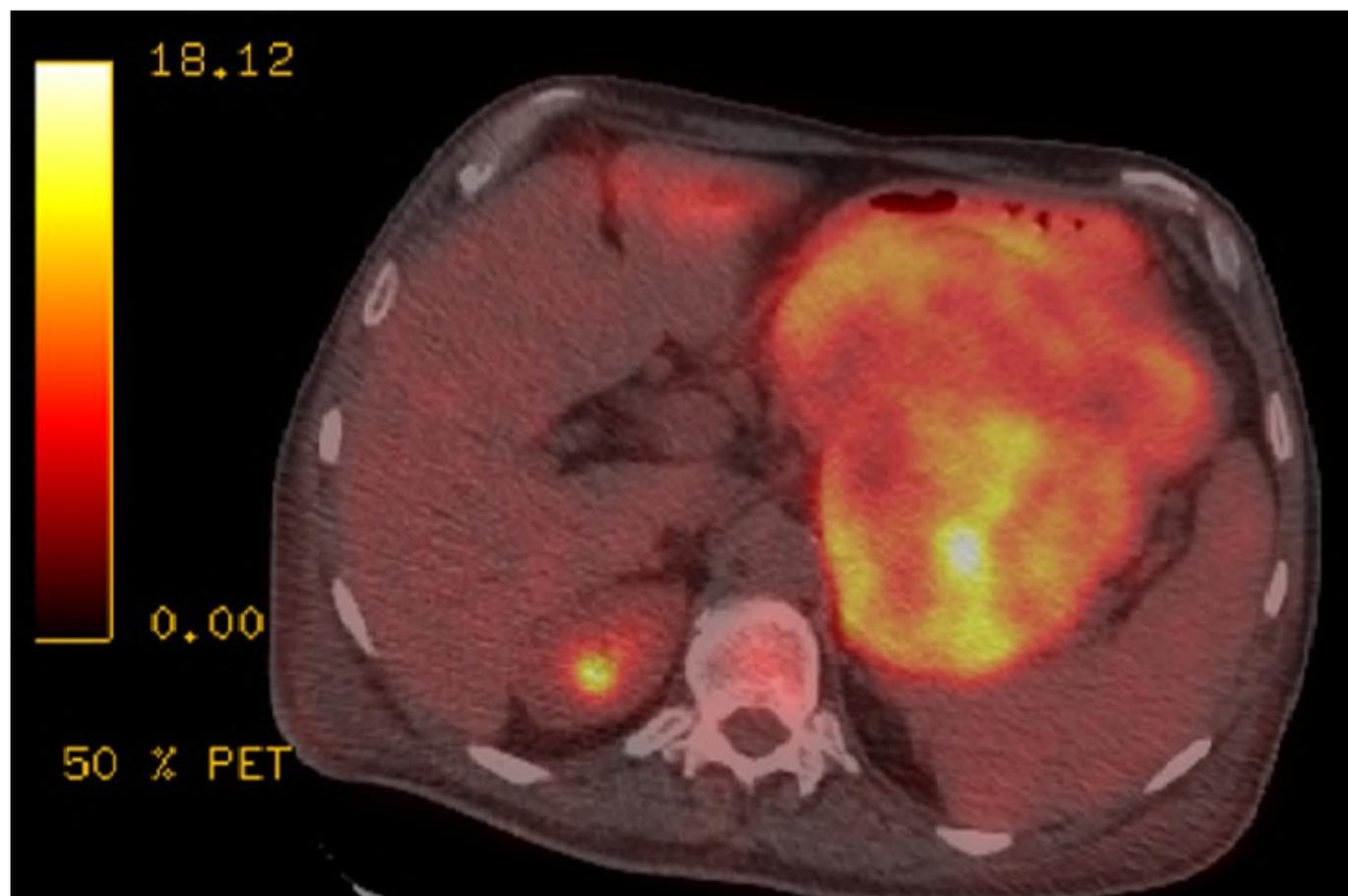
Hombre de 65 años ex-fumador (20 paquetes/año) y con antecedente de artritis gotosa, en forma de podagra, tratada con colchicina.

En julio de 2023 ingresa por un brote de poliartritis de grandes y pequeñas articulaciones. A la exploración física presentaba semiología de poliartritis en extremidades, predominando en rodillas y manos, así como hepatoesplenomegalia. Se practicó una artrocentesis en la rodilla derecha, evidenciando líquido sinovial inflamatorio con niveles elevados de urato, pero sin evidencia de cristales. Se inició tratamiento con antiinflamatorios y colchicina, sin mejoría clínica. Presentó progresivamente dificultad para la deambulación, mal control del dolor y aparición de nódulos subcutáneos violáceos con telangiectasias superficiales, blandos y dolorosos a la palpación.

Se solicitó una tomografía computarizada (TC) abdominal que evidenció una masa heterogénea y sólida, con áreas quísticas, de 137x131x121 milímetros (imagen 1).



En la tomografía por emisión de positrones se apreciaba la voluminosa masa hipermetabólica en hipocondrio izquierdo dependiendo de la cola pancreática (imagen 2), sin otras lesiones a distancia.



Una resonancia magnética de la rodilla derecha mostró una masa de partes blandas en la cara anterior. Se practicó BC de esta lesión y anatomopatológicamente demostró metástasis de CAP, confirmado por una punción de la masa retroperitoneal guiada por TC. Además, se biopsió la región glútea que confirmó la paniculitis pancreática.

Con el debut de CAP en contexto del síndrome PPP, dado el performance status (PS) 2-3 del paciente, se optó por iniciar tratamiento con gemcitabina 1000mg/m<sup>2</sup> semanal en monoterapia, pero ante el deterioro progresivo y el encamamiento, se retiró el tratamiento quimioterápico y se derivó a la Unidad de Cuidados Paliativos.

#### Discusión:

El CAP se origina en las células acinares responsables de la producción de enzimas digestivas. Al igual que en el adenocarcinoma, la presentación metastásica es la más frecuente sobre todo con afectación linfática regional y hepática (2). Clínicamente suelen presentar síntomas vagos (tabla 1)

Tabla 1. Frecuencia de los diferentes síntomas del CAP

Síntoma o signo	Frecuencia
Dolor abdominal	60%
Dolor dorsolumbar	50%
Pérdida de peso	45%
Náuseas y vómitos	20%
Melenas	12%
Ictericia*	12%
Anorexia	8%
Diarrea	8%
Astenia y debilidad	8%

\*A diferencia del adenocarcinoma ductal, el CAP rara vez obstruye el conducto biliar pero sí provoca un efecto masa con lo que desplaza a los órganos vecinos, aunque no los infiltra.

Sridharan V, Mino-Kenudson M, Cleary JM, Rahma OE, Perez K, Clark JW, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma: A multi-center series on clinical characteristics and treatment outcomes. *Pancreatology*. 2021;21(6):1119–26.

y rara vez debutan con la tríada del síndrome PPP (3). Histológicamente se caracteriza por patrones sólidos y zonas de necrosis, con una mayor propensión a producir mucina, lo que dificulta su diagnóstico (4). La positividad inmunohistoquímica para BCL10, tripsina y DPC4, orientan y apoyan el diagnóstico de CAP, diferenciándolo de los tumores neuroendocrinos con los que histológicamente puede haber confusión diagnóstica (5).

La cirugía es el tratamiento de elección, sin un claro papel de la adyuvancia dada la escasa evidencia científica. En las revisiones de la literatura, en la enfermedad metastásica con buen PS se sugiere que hay una mayor respuesta con combinaciones de fluoropirimidinas y platino, mientras que en pacientes con PS 2-3, como nuestro caso, se recomendaría un tratamiento con gemcitabina/nab-paclitaxel (6).

Por otra parte, los estudios moleculares sugieren que este tipo de tumor pancreático es una entidad diferente al ductal con características genéticas diferentes por lo que es crucial poder identificarlos para mejorar la detección y avanzar su investigación.

## Referencias

- Devineni GS, Zackariah NM, Surendran S, Eapen M. Pancreatitis, panniculitis and polyarthritis (PPP) syndrome. *BMJ Case Rep*. 2023;16(9):e254732.
- Nasser F, Motta Leal Filho JM, Affonso BB, Galastri FL, Cavalcante RN, Martins DLN, et al. Liver metastases in pancreatic acinar cell carcinoma treated with selective internal radiation therapy with Y-90 resin microspheres. *Case Reports Hepatol*. 2017;2017:1-7.
- Sridharan V, Mino-Kenudson M, Cleary JM, Rahma OE, Perez K, Clark JW, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma: A multi-center series on clinical characteristics and treatment outcomes. *Pancreatology*. 2021;21(6):1119-26.
- Klimstra DS. Nonductal neoplasms of the pancreas. *Mod Pathol*. 2007;20:S94-112.
- Sun T, Gilani S, Jain D, Cai G. Cytomorphologic, immunophenotypic and molecular features of pancreatic acinar cell carcinoma. *Diagn Cytopathol*. 2023;51(11):674-83.
- Calimano-Ramirez LF, Daoud T, Gopireddy DR, Morani AC, Waters R, Gumus K, et al. Pancreatic acinar cell carcinoma: A comprehensive review. *World J Gastroenterol*. 2022;28(40):5827-44.

# Cáncer colorrectal metastásico: la oncología personalizada aporta la diferencia

Plaza Borrego, Rocio (1); De Haro Beltrán, M<sup>a</sup> Rocío (1); Navarro Berlanga, Lucía (1); Ortiz Morales, María José (1);  
Gómez España, M<sup>a</sup> Auxiliadora (1); Aranda Aguilar, Enrique (1)

(1) Hospital Universitario Reina Sofía

**Identificador:** 21

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** cáncer colorrectal, HER2, Trastuzumab-Deruztecan, terapia dirigida

**Introducción:** La sobreexpresión de HER2 está presente en el 3-5% de los pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), siendo más frecuente en aquellos sin mutaciones en el gen RAS-BRAF y selecciona a un subgrupo de pacientes refractarios a la terapia estándar(1). Presentamos un paciente con CCRm donde la determinación de HER2 permitió una opción favorable de tratamiento personalizado.

**Descripción del caso:**

Varón de 79 años, sin antecedentes personales de interés. ECOG 0. Exploración por aparatos sin alteraciones.

Diagnosticado en mayo-2017 de adenocarcinoma moderadamente diferenciado de sigma estadio IV (pulmonares bilaterales y hepática única).

Perfil molecular:RAS-BRAF wild-type y MSS, recibe quimioterapia FOLFOX-Panitumumab, alcanzando respuesta parcial hepática y completa pulmonar. Intervenido en septiembre-2017 (metastasectomía hepática y sigmoidectomía laparoscópica) con anatomía patológica: adenocarcinoma de sigma pT3pN1cpM1. Completa quimioterapia con FOLFOX (sin Panitumumab por toxicidad cutánea grado-3), finalizando enero-2018, manteniendo respuesta pulmonar.

En Julio-2018, tras intervalo libre de progresión (ILP) de 10 meses, progresión pulmonar bilateral, iniciando FUIRI consiguiendo enfermedad estable (EE) hasta julio-2019. Recibe SBRT pulmonar LSD (octubre-2019), LII (noviembre-2019) y LID (marzo-2020).

En mayo-2020 (ILP 22 meses), nueva progresión pulmonar. Con biopsia líquida RAS WT, reintroducimos Panitumumab ajustando dosis, manteniendo EE.

En junio-2021 (ILP 13 meses): progresión pulmonar. Se considera inclusión dentro de ensayo clínico (EC) en centro externo ante sobreexpresión HER2+++, pero el paciente rechazó, iniciando Capecitabina+Bevacizumab. Nueva progresión pulmonar en agosto-2022 (ILP 12 meses), recibiendo Trifluridina-Tipiracilo, con regular tolerancia por toxicidad medular y astenia, precisando suspensión previa a evaluación de respuesta.

En febrero-2023 (ILP 6 meses) progresión pulmonar bilateral. Presentaba tos ocasional con expectoración hemoptoica. Se solicitó a Farmacia uso fuera de indicación e inició Trastuzumab-Deruxtecán (T-DXd) que mantiene actualmente, con EE en última valoración de respuesta (agosto-2023), mejoría del cuadro tos sin hemoptisis y aceptable tolerancia al tratamiento (toxicidades: náuseas G1, alopecia G2, neumonitis G2 resuelta con corticoterapia y ajuste de dosis).

**Discusión:**

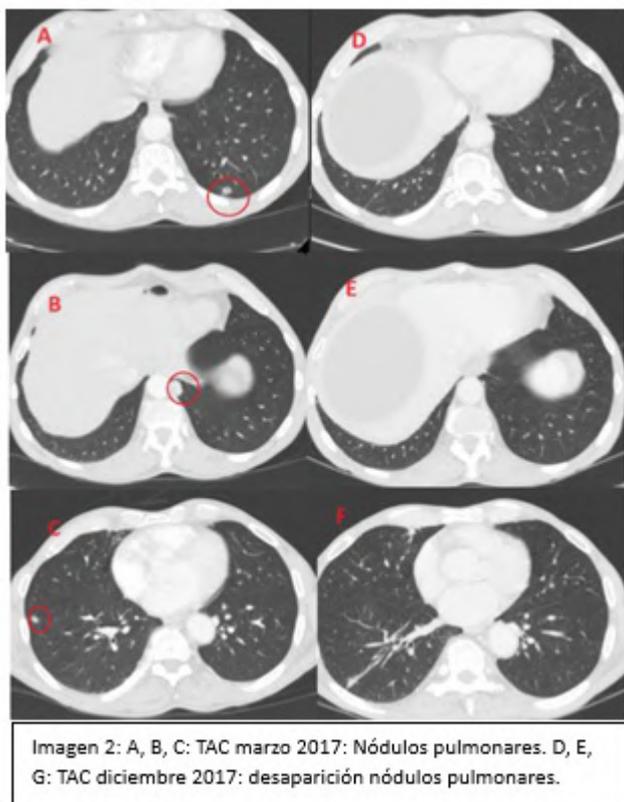
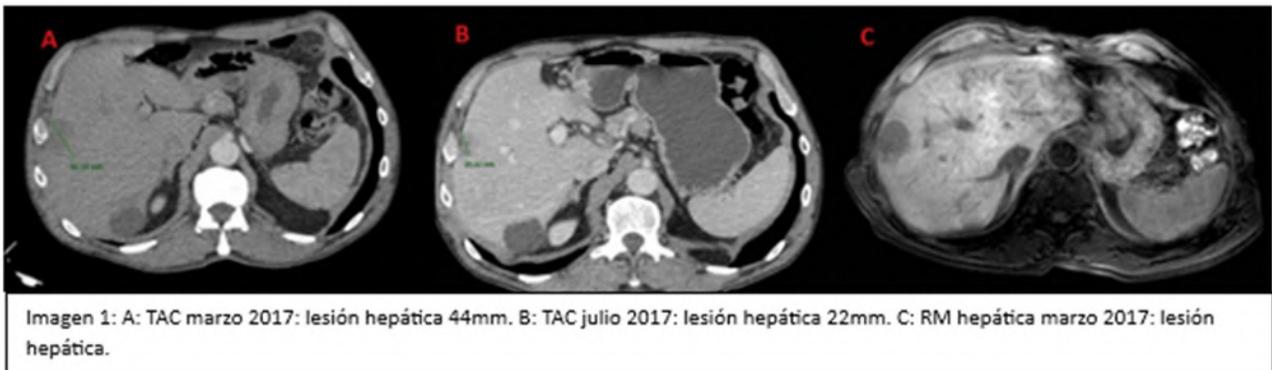
El bloqueo dual de HER2 en CCRm ha mostrado resultados prometedores en diferentes estudios fase II, utilizando diversas combinaciones y tasas de respuestas objetivas (TRO) entre 30-52%(2,3,4). Por tanto, su determinación es crucial al evaluar opciones terapéuticas.

Nuestro paciente presentó buena respuesta a la primera línea de tratamiento (FOLFOX-Panitumumab), permitiéndole resección hepática y del tumor primario. Sin embargo, en líneas posteriores, se objetivó progresivo crecimiento de las lesiones pulmonares. Esto podría deberse a la posible resistencia a la terapia estándar en este subgrupo de pacientes, especialmente relacionada con el anti-EGFR.

Ante progresión al tratamiento estándar y sin disponibilidad de inclusión en EC con diana HER2, valoramos con el Servicio de Farmacia los resultados de EC DESTINY-CRC01(6) en pacientes con CCRm politratados HER2 positivo tratados con T-DXd y respaldados con los resultados preliminares del estudio DESTINY- CRC02(7), que evalúa el mismo tratamiento con diferentes dosis (A:5,4 mg/kg y B:6,4 mg/kg). La TRO fue del 37,8% en los pacientes tratados con 5,4 mg/kg y 27,5% con 6,4 mg/kg. Con una mediana de seguimiento de 8,9meses (brazo 5,4mg/kg) y 10,3meses (brazo 6,4 mg/kg) la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) fue 5,8meses y 5,5meses respectivamente y la mediana de supervivencia global fue13,4meses y no se alcanzó en el brazo B.

La aprobación y uso de este tratamiento personalizado, proporcionó una opción más allá de lo estándar, mejorando la calidad de vida del paciente y superando las medianas de SLP del EC.

En conclusión, la determinación de HER2 debe considerarse en todos los pacientes con CCRm refractarios, ya que existen opciones terapéuticas eficaces.



### Referencias

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

<sup>3</sup> 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.

<sup>4</sup> Strickler J H, Zemla T, Ou F-S et al. Trastuzumab and tucatinib for the treatment of HER2 amplified metastatic colorectal cancer (mCRC): Initial results from the MOUNTAINEER trial. *Ann Oncol* 2019; 30: mdz246.005. 6

<sup>5</sup> Sartore-Bianchi A, Martino C, Lonardi S, et al. Phase II study of pertuzumab and trastuzumab-emtansine (T-DM1) in patients with HER2-positive metastatic colorectal cancer: The HERACLES-B (HER2 Amplification for Colo-rectal cancer Enhanced Stratification, cohort B) trial. *Ann Oncol* 2019; 30: mdz394.024.

<sup>6</sup> Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* junio de 2021;22(6):779-89.

<sup>7</sup> Raghav KPS, Siena S, Takashima A, Kato T, Van Den Eynde M, Di Bartolomeo M, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in patients (pts) with HER2-overexpressing/amplified (HER2+) metastatic colorectal cancer (mCRC): Primary results from the multicenter, randomized, phase 2 DESTINY-CRC02 study. *JCO.* junio de 2023;41(16\_suppl):3501-3501.

## • Síndrome de cáncer de páncreas hereditario

Macías Rodríguez, Paula (1); Pérez Velasco, Rocío Pérez Velasco (1); González Fernández, Paloma (1); Barroso Martínez, Alejandro José (1); Torres Sempere, Julio (1); Buezas Pérez, Rafael (1); Gallego Jiménez, Inmaculada (1)

(1) Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Identificador:** 22

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** páncreas, gen, variante patogénica

En el 2-5% de las pacientes que se someten a estudios con paneles de genes se identifica una variante patogénica en genes de moderado riesgo de cáncer (ATM, BRIP1, CHEK2, RAD51C y D, BARD1). Se asocian con un incremento entre 2 y 3 veces de riesgo de cáncer, y su contribución al cáncer hereditario es del 1%. Se estima que un 10% del cáncer de páncreas tiene un componente hereditario.

Se debe ofrecer al paciente derivación a consulta de Consejo genético y realizar carta de invitación a familiares.

Mujer de 70 años sin antecedentes personales de interés. Como antecedentes familiares refería tres primas hermanas con cáncer de mama, un hermano con cáncer de vejiga y otro hermano fallecido por cáncer de esófago y páncreas (síncronos). Ingresó en febrero de 2021 en Digestivo para estudio por masa pancreática en tomografía axial computerizada (TC) y abordaje de ictericia obstructiva, por lo que se realiza ecoendoscopia para estadiaje, toma de muestra y posterior colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) para implantación de prótesis en vía biliar. El diagnóstico es de adenocarcinoma ductal de cabeza de páncreas. Se interviene de forma programada mediante duodenopancreatectomía radical (Whipple), con resultado anatomopatológico (AP) de adenocarcinoma ductal de cabeza de páncreas moderadamente diferenciado de 3 centímetros sin afectar márgenes, grado 2, estadio III (pT2N2), que presenta marcada infiltración perineural (pn1), sin evidencia de invasión venosa. Realiza quimioterapia (QT) adyuvante según esquema Gemcitabina (1000 mg/m<sup>2</sup> día 1 y 8 de cada ciclo) + capecitabina (650 mg/m<sup>2</sup>/12 horas día 1 a 14 de cada ciclo) cada 21 días por 6 ciclos (C). En el informe de análisis genético molecular se informa que la paciente presenta la mutación c.3435\_3436delinsA (p.Asp1145fs) del gen ATM en heterocigosis, el cual confiere susceptibilidad principalmente para el desarrollo de cáncer de mama y páncreas. Se deriva a consulta de consejo genético, realizándose estudio su hijo que no es portador y su hija que sí es portadora de la misma mutación, a día de hoy, en screening por Digestivo y Ginecología. En abril de 2022 recidiva comprobada por tomografía por emisión de positrones (PET) con implante en mesogastrio, tras presentarse en Comité de Tumores se desestima cirugía. Se solicita Next-generation sequencing (NGS) sobre pieza de AP quirúrgica no encontrándose mutaciones accionables. Inicia primera línea de QT según esquema Gemcitabina 1000mg/m<sup>2</sup> + Abraxane 125 mg/m<sup>2</sup> (ambas día 1, 8 y 15 de cada ciclo cada 28 días). Tras C15 se retira Abraxane por toxicidad hematológica y astenia grado 2, se mantiene actualmente con Gemcitabina con reducción de dosis al 80% (800 mg/m<sup>2</sup>). Última reevaluación en junio con estabilidad de la enfermedad, pendiente de nueva reevaluación por PET (dada enfermedad poco expresiva por TAC).

El cáncer de páncreas familiar (CPF) es genéticamente heterogéneo. Los genes de susceptibilidad al CPF establecidos son: BRCA2, ATM, PALB2, CDKN2A, PRS11, STK11, MLH1, MSH2. El más frecuente es BRCA2 (5-10%) seguido de ATM (2-3%). Mutaciones en otros genes son menos frecuentes ( $\leq 1\%$ ). No está bien establecido el riesgo de cáncer de páncreas en ATM y PALB2.

El estudio genético tiene una doble finalidad diagnóstica y terapéutica; permite identificar síndromes hereditarios de predisposición a cáncer e implementar medidas de reducción de riesgo, y permite en ocasiones el beneficio de terapias dirigidas.

En cuanto a las terapias dirigidas, remarcar la importancia desde el estudio POLO de testar las mutaciones germinales desde el diagnóstico. El objetivo principal del ensayo POLO fue la supervivencia libre de progresión (SLP), siendo la mediana de SLP con el tratamiento estándar inferior o igual a 6 meses.

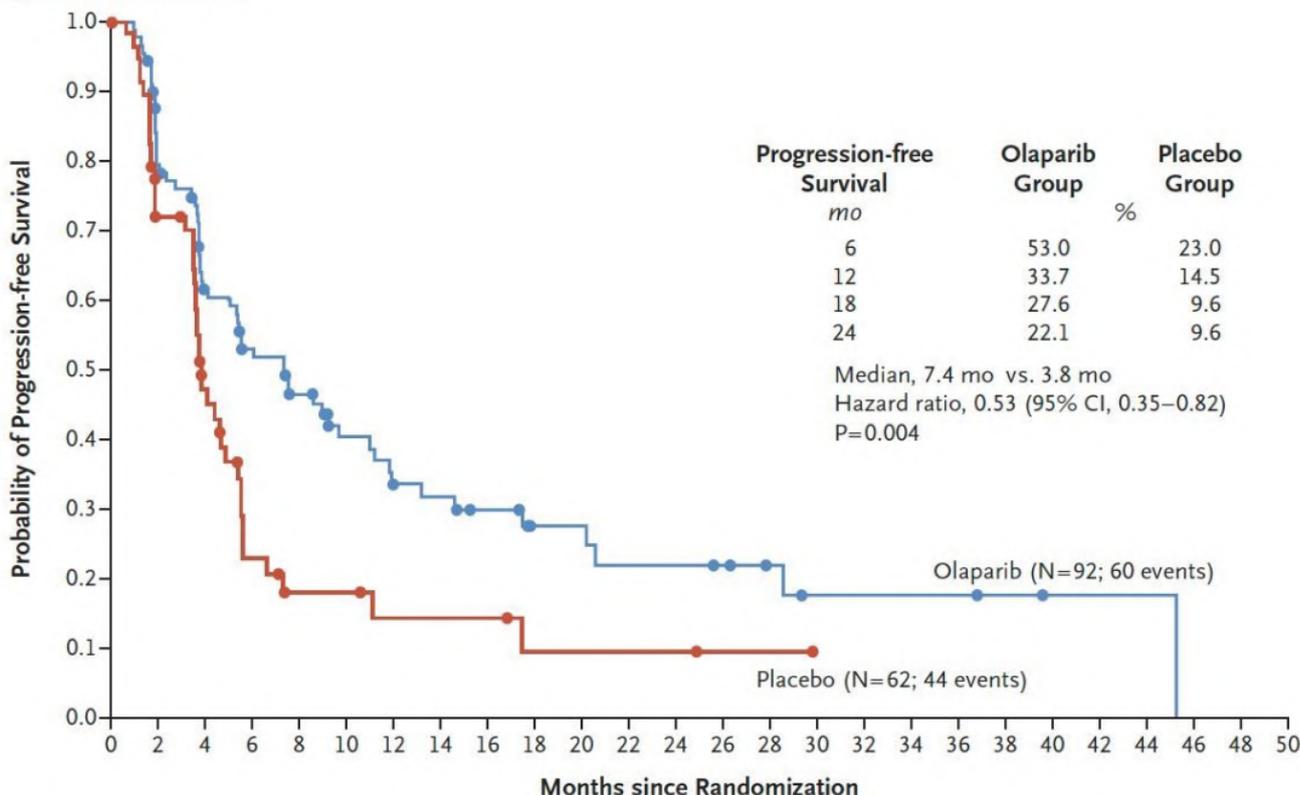
GEN	RIESGO CA PANCREAS 95% CI
BRCA1	No effect up to OR 2.26 (1.26-4.06)
BRCA2	OR =3.5 (1.87-6.58)
ATM	ELEVADO, NO BIEN DEFINIDO
PALB2	ELEVADO, NO BIEN DEFINIDO
CDKN2A	SIR 13-38
MMR	No effect up to SIR 8.6 (4.7-15.7)
PRSS1	SIR 67 (8-80)
STK11	SIR 132

**Table 2**  
Hereditary syndromes predisposing to PDAC

Syndrome	Gene Abnormalities	RR/(CLR by Age 70) for PDAC, Comments	Other Cancers/Tumors
Peutz-Jeghers	<i>STK11/LKB1</i>	132-fold (36%), IPMN	GI/GYN, breast cancers
Lynch, HNPCC	<i>MLH1, MSH2, MSH6</i>	9- to 11-fold (<5%), medullary variant of PDAC	Colon, endometrial cancers
Familial adenomatous polyposis	<i>APC</i>	5-fold (<5%)	Colon cancer, desmoid fibromatosis
Familial atypical multiple mole melanoma	<i>CDKN2A</i>	13- to 39-fold (17%)	Melanomas
Cystic fibrosis	<i>CFTR</i>	5-fold (<5%)	
Familial breast and ovarian	<i>BRCA1, BRCA2</i>	3- to 10-fold (3%–8%)	Breast, ovarian cancers
Li-Fraumeni	<i>p53</i>	7-fold (unknown)	Sarcomas, breast, brain, adrenal
Hereditary pancreatitis	<i>PRSS1, SPINK1</i>	50- to 80-fold (40%)	
Familial pancreatic cancer syndrome	<i>BRCA2, PALB2, ATM</i> (15%–20% of patients)	2 FDR: 8%–12% >3 FDR: 16%–38% RR 10–13	

Abbreviations: CLR, cumulative lifetime risk; FDR, first-degree relative; GI, gastrointestinal; GYN, gynecologic; HNPCC, hereditary nonpolyposis cancer syndrome; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; RR, relative risk.

Progression-free Survival



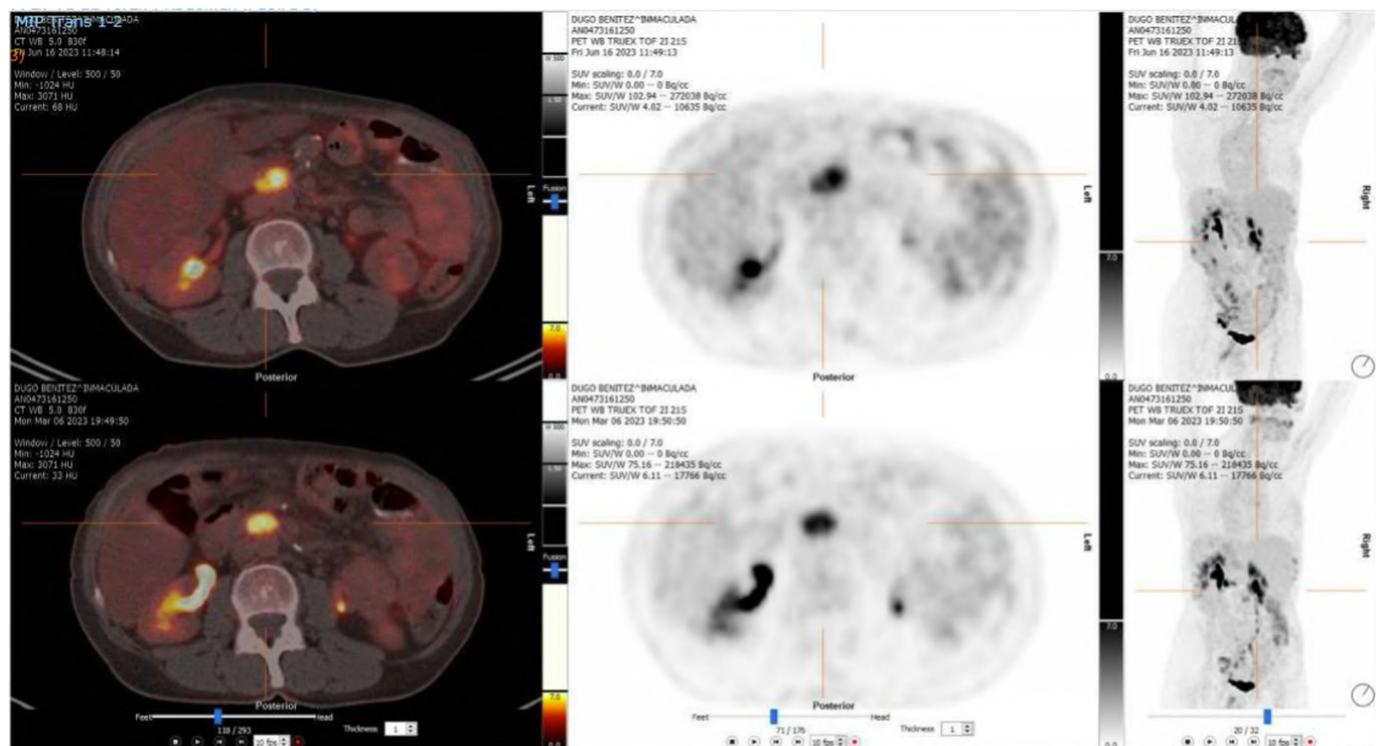
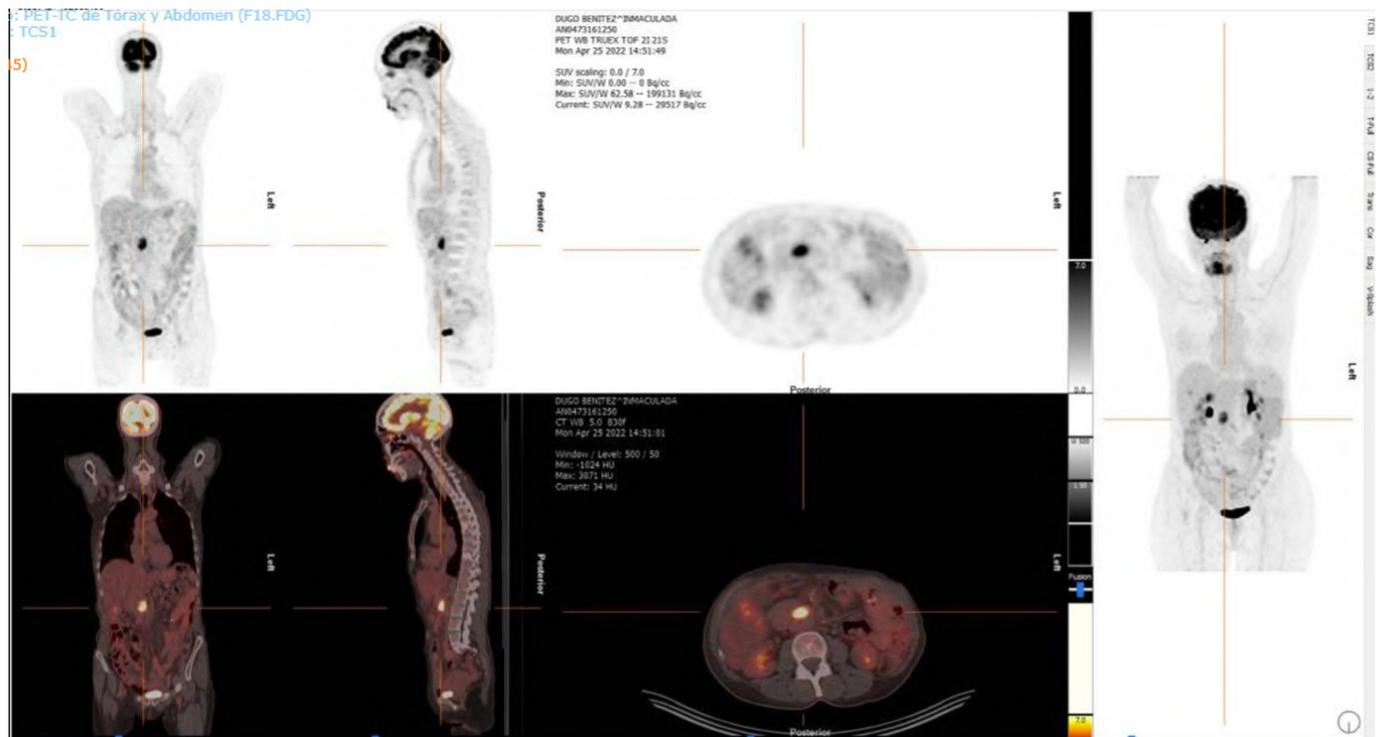
No. at Risk

Olaparib	92	69	50	41	34	24	18	17	14	10	10	8	8	7	5	3	3	3	3	2	1	1	1	0
Placebo	62	39	23	10	6	6	4	4	4	2	2	2	2	1	1	0								

<b>RESULTADO</b>	c.[3435_3436delinsA];[=] ( <i>ATM</i> )
<b>RESUMEN</b>	Inmaculada DUGO BENITEZ presenta la mutación c.3435_3436delinsA (p.Asp1145fs) del gen <i>ATM</i> en heterocigosis.

**Interpretación:**

- En el análisis molecular directo del gen *ATM* hemos detectado la mutación c.3435\_3436delinsA (p.Asp1145fs). Esta mutación ha sido descrita previamente como mutación patogénica (ClinVar, ID 265568).
- La paciente es portadora de una mutación patogénica en el gen *ATM* que confiere susceptibilidad principalmente para el desarrollo de cáncer de mama y páncreas (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK26468/>). Este resultado tiene implicaciones para los familiares de la paciente, que podrían considerar un diagnóstico presintomático de la enfermedad. El riesgo de transmitir esta mutación a la descendencia, y de que por tanto tengan un riesgo incrementado a desarrollar la enfermedad, es del 50% para cada hijo.
- El gen *ATM* es también responsable de Ataxia-Telangiectasia, enfermedad de herencia autosómica recesiva, por lo que esta paciente es portadora de esta enfermedad.
- La paciente debe recibir consejo genético en una consulta especializada y ser incluida en un programa de detección temprana de cánceres asociados.



Referencias

<sup>1</sup> - Sessa, C et al. "Risk reduction and screening of cancer in hereditary breast-ovarian cancer syndromes: ESMO Clinical Practice Guideline." *Annals of Oncology*. 25 Oct. 2022

<sup>2</sup> - Roberts NJ et al. "Whole Genome Sequencing Defines the Genetic Heterogeneity of Familial Pancreatic Cancer." *Cancer Discover*, Feb. 2016 doi: 10.1158/2159-8290.CD-15-0402.

<sup>3</sup> - Ajaykumar C. Morani et al. Hereditary and Sporadic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: Current Update on Genetics and Imaging. *RSNA, Radiology imaging cancer*. Mar 13 2020. <https://doi.org/10.1148/rycan.2020190020>

<sup>4</sup> - Yoo HK, Kindler HL, McCutcheon S, McGuinness D, Patel N, Hettle R, et al. POLO: Quality-adjusted (QA) progression-free survival (PFS) and patient (pt)-centered outcomes with maintenance olaparib in pts with metastatic pancreatic cancer (mPaC). *J Clin Oncol*. 2020 May 20;38(15\_suppl):4626-4626.

# PACIENTE LARGO SUPERVIVIENTE (20 AÑOS) DE GIST INTESTINAL: LARGA RESPUESTA A IMATINIB

*Mañas, Elisa (1); Rubio Vivo, Carlota (1); Marchal Cabrera, Juan (1); Morcillo Calero, Eva Isabel (1); Valle Carcel, Oscar (1)*

*(1) Hospital San Cecilio*

**Identificador:** 23

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** GIST, largo superviviente, imatinib

**INTRODUCCIÓN:** Aunque comprenden menos de 1 % de todos los tumores gastrointestinales (GI), los GISTs son los tumores mesenquimatosos más comunes del aparato digestivo. La distribución de los GISTs es uniforme en todos los grupos geográficos y étnicos, y afectan igualmente a hombres y mujeres. Suelen presentarse entre los 50 y los 80 años de edad. La mayoría son esporádicos, pero existen formas familiares poco frecuentes que se relacionan con mutaciones hereditarias características en el gen KIT.

**ANTECEDENTES PERSONALES:** Sin antecedentes de interés. No hábitos tóxicos.

**HISTORIA:** Mujer de 78 años en la actualidad, diagnosticada en 2003 de tumor GIST en íleon distal tras molestias abdominales y síndrome constitucional. Se procede con cirugía realizándose una sigmoidectomía con anastomosis colorrectal termino-terminal. Posterior recaída metastásica en 2005. Desde entonces en tratamiento en Oncología con estabilidad clínica.

**EXPLORACIÓN FÍSICA:** ECOG 1. Mantiene estado general. Peso estable. Auscultación cardiaca y pulmonar normal. Vitíligo periocular en relación a imatinib.

**PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:**

Anatomía patológica: íleon: tumor estromal, CD117 (+) probablemente maligno (tamaño superior a 5 cm, 5 mitosis/mm<sup>2</sup>, índice proliferativo, KI67 superior al 10%). Mutación KIT exón 11. Ganglio linfático: linfadenitis reactiva en el ganglio aislado. NGS: amplificación detectada *cnv* en los genes *erbb2* y *fgfr1*.

**DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

El diagnóstico diferencial más importante a realizar sería con otros tumores mesenquimáticos como leiomiomas, leiomiomasarcomas, leiomioblastomas y algunos tumores neuroendocrinos.

**TRATAMIENTO**

Tras cirugía R0 del tumor, en ese momento se inicia seguimiento pues no existían datos de adyuvancia en este escenario a dicha fecha. En 2005, aparición de lesiones hepáticas múltiples y recaída local pélvica no resecable, por lo que inicia imatinib a dosis de 400mg. Mantiene mismo tratamiento durante 14 años con buena tolerancia, hasta que en marzo 2019 se aprecia progresión de la lesión pélvica. Se decide aumentar dosis de imatinib a 800mg y posteriormente se realiza embolización de la arteria que irrigaba la lesión pélvica, con lo que conseguimos una respuesta parcial que se mantiene hasta junio de 2020, donde se aprecia nueva progresión en el mismo lugar. Se decide en ese momento inclusión dentro de un ensayo clínico con sunitinib, el cual recibe con buena tolerancia y control de enfermedad hasta septiembre 2023. En dicha fecha, nueva progresión pélvica. Iniciamos regorafenib a 120mg, pero por mala tolerancia precisa de disminución de dosis a 80mg. En el momento actual, ha recibido 3 ciclos, pendiente de reevaluación de enfermedad.

**BREVE DISCUSIÓN**

Imatinib es un inhibidor potente y selectivo de la tirosin quinasa PDGFR $\alpha$  y KIT (1). Antes de la llegada del imatinib, la mediana de supervivencia en pacientes con GIST metastásico era de 19 meses (2). Imatinib demostró beneficio clínico

mejorando las tasas de supervivencia libre de progresión y supervivencia general en numerosos ensayos clínicos (3-4) siendo aprobado como de primera línea para el tratamiento de GIST irresecables. Nuestro caso como largo superviviente y respondedor de imatinib se acerca a datos similares publicados de pacientes procedentes de estudios clínicos tales como B2222 y S0033, los cuales reportaron resultados de seguimiento a 10 años donde se observa que imatinib logra el control del tumor y es bien tolerado durante su administración a largo plazo. Por otro lado, los resultados del estudio BFR14 también demuestran que el tratamiento con imatinib no debe interrumpirse y que la eficacia de imatinib después de la reintroducción es inferior en comparación con el grupo de administración continua (5). Es necesario más biomarcadores predictores de respuesta a imatinib para poder saber que pacientes serán buenos respondedores a esta terapia que como se ha visto en este caso, puede aportar muchos años de supervivencia y de calidad de vida a nuestros pacientes.

#### Referencias

- <sup>1</sup> 1. Corless CL, Barnett CM and Heinrich MC: Gastrointestinal stromal tumours: Origin and molecular oncology. *Nat Rev Cancer* 11: 865-878, 2011
- <sup>2</sup> 2. DeMatteo RP, Lewis JJ, Leung D, Mudan SS, Woodruff JM and Brennan MF: Two hundred gastrointestinal stromal tumors: Recurrence patterns and prognostic factors for survival. *Ann Surg* 231: 51-58, 2000.
- <sup>3</sup> 3. Blanke CD, Demetri GD, von Mehren M, Heinrich MC, Eisenberg B, Fletcher JA, Corless CL, Fletcher CD, Roberts PJ, Heinz D, et al: Long-term results from a randomized phase II trial of standard-versus higher-dose imatinib mesylate for patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors expressing KIT. *J Clin Oncol* 26: 620-625, 2008.
- <sup>4</sup> 4. Blanke CD, Rankin C, Benjamin R, Raymond AK, Heinrich MC, Fletcher CDM, Crowley J, Borden EC, Demetri GD and Baker LH: Long-term survival on S0033-a phase III randomized, intergroup trial assessing imatinib mesylate at two dose levels in patients with unresectable or metastatic gastrointestinal stromal tumors (GISTs). *Eur J Cancer* 47 (Suppl 1): Abstract 9404, 2011.
- <sup>5</sup> 5. von Mehren M, Heinrich MC, Joensuu H, Blanke CD, Wehrle E and Demetri GD: Follow-up results after 9 years (yrs) of the ongoing, phase II B2222 trial of imatinib mesylate (IM) in patients (pts) with metastatic or unresectable KIT+ gastrointestinal stromal tumors (GIST). *J Clin Oncol* 29 (Suppl): Abstract 10016, 2011.

## Actitud ante un tumor neuroendocrino de origen desconocido

Torres Mozas, Pablo (1); Dueñas García, María Rosario (1); Benoit Perejon, Jonatan Zacarías (1)  
(1) Hospital Universitario de Jaén

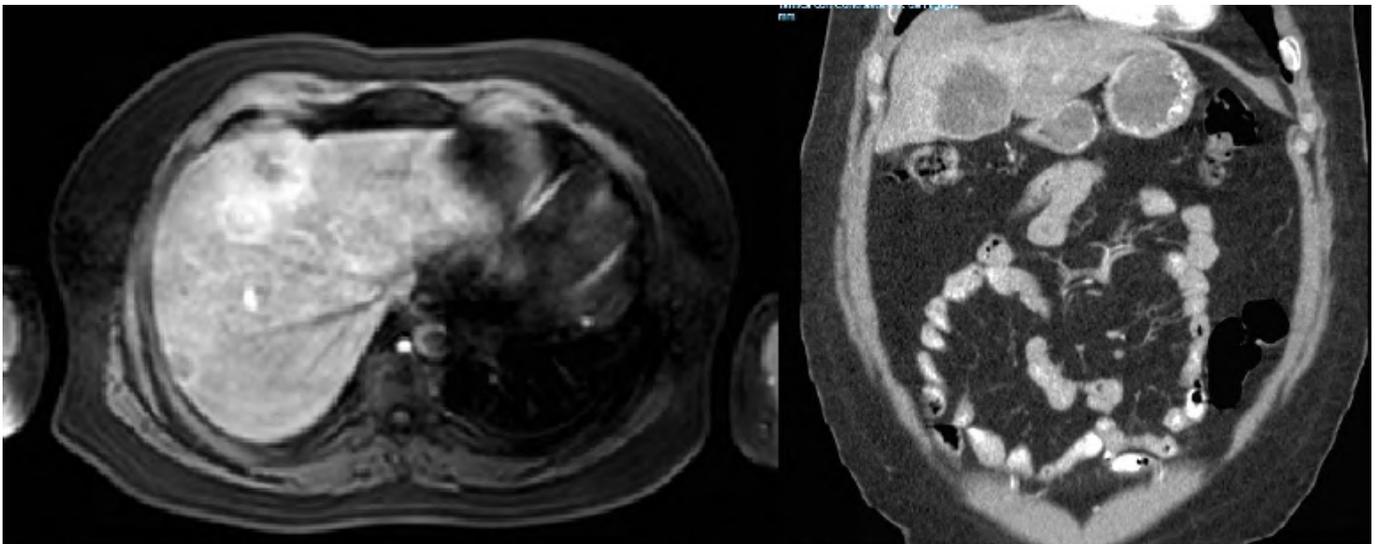
**Identificador:** 24

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Tumor neuroendocrino, Origen desconocido, Metástasis hepáticas

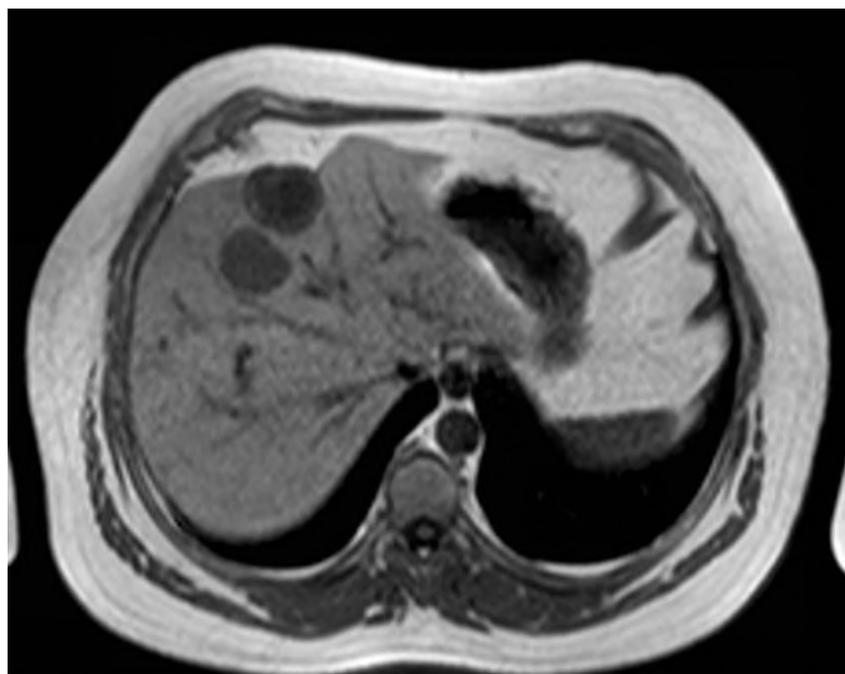
### Caso clínico

Varón de 49 años sin antecedentes de interés, diagnosticado en octubre/14 de múltiples LOES hepáticas a raíz de un dolor en hipocondrio derecho. Se biopsian con resultado de tumor neuroendocrino (TNE-BG) de bajo grado (Ki67: 2%). Se realiza estudio de extensión completo con endoscopias, body-TC, RNM hepática y Octreoscan. Se detectan varias lesiones hepáticas (Imagen 1) sin identificarse tumor primario. Se inicia una primera línea con sandostatin LAR, al que se añade everolimus dada la importante carga de enfermedad.



**Imagen 1:** RNM donde se observan dos lesiones en el segmento IV de 3 y 6 cm con necrosis central. Se observa otra lesión en el segmento VII de 3 cm y otra en la unión de los segmentos I-VI de 2,5 cm.

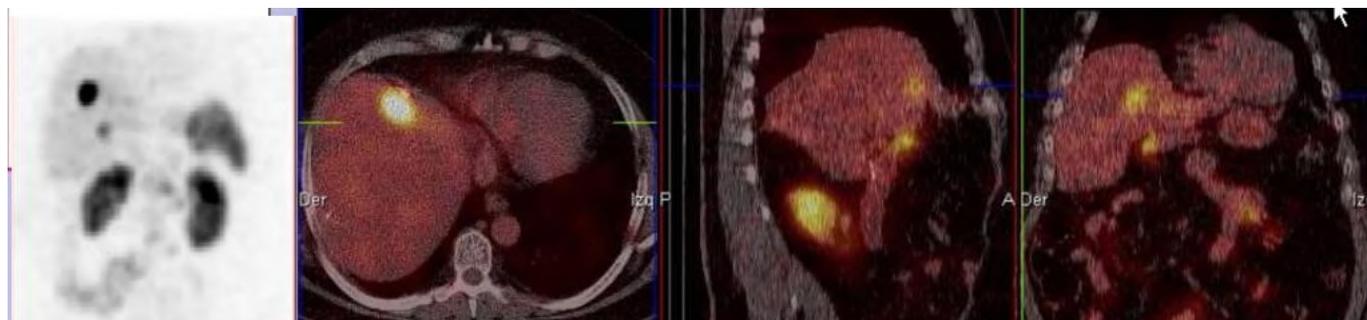
Tras 18 meses de tratamiento se alcanza una respuesta parcial (Imagen 2). Dada la evolución favorable se realiza una nueva reevaluación con cápsula endoscópica y PET-DOPA, el cual tan solo muestra enfermedad a nivel hepático. Por lo que se decide realizar un rescate quirúrgico consistente en: segmnetectomía IV y tumorectomía del resto.



**Imagen 2: RNM donde se observan las lesiones del segmento IV con respuesta parcial al tratamiento.**

Tras la cirugía, ante la sospecha de una lesión residual y un primario oculto, se decide mantener el tratamiento con sandostatin.

En marzo/17, se detecta en el octreoscan captación hepática en los segmentos VIa, VIII y un engrosamiento duodenal (Imagen 3). Dada la alta sospecha de malignidad, se realizan varias endoscopias para su confirmación. Todas con resultado anatomopatológico negativo para malignidad.

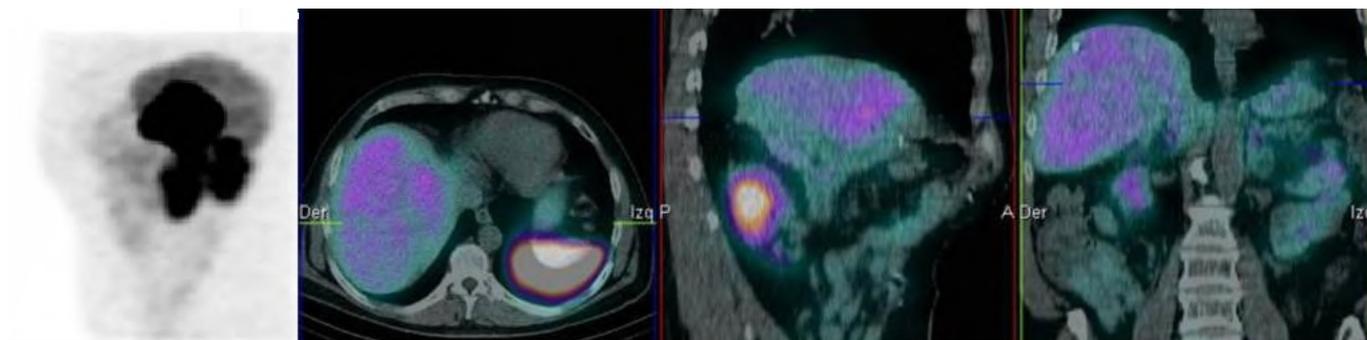


**Imagen 3: Octreoscan que muestra actividad hepática y un aumento de captación a nivel de pared de la segunda porción duodenal sospechoso de malignidad.**

En junio/19 la lesión duodenal crece, y es entonces cuando se confirma histológicamente, asumiéndose como primario. Dada la estabilidad de la enfermedad hepática, se decide reseca la lesión duodenal mediante una duodenopancreatectomía cefálica, con resultado de TNE pT3pN1 grado 2 (Ki67 15-16%).

Se continua con sandostatin, hasta septiembre/21 que aparece una nueva lesión de 2cm en el segmento VII y crecen las ya existentes hasta 3,5cm. Se decide llevar a cabo una nueva metastasectomía con termoablación.

Desde entonces el paciente lleva dos años sin tratamiento, y sin evidencia de enfermedad en la RNM hepática y en el Octreoscan (Imagen 4).



**Imagen 4: Octreoscan con captación fisiológica del radiofármaco, sugestivo de enfermedad en respuesta completa.**

Discusión:

En el caso de los TNE de origen desconocido, hay poca evidencia de cuál es la secuencia de tratamiento óptima. Están infrarrepresentados en los estudios, pese a ello en algunos como el RADIANT-4 se incluye hasta un 11% de TNE de origen desconocido. Este estudio en concreto confirma la eficacia de everolimus en TNE-BG.<sup>1</sup>

Su uso en primera línea en combinación con análogos de somatostatina puede plantearse en situaciones con una enfermedad agresiva o si se busca una rápida reducción del volumen tumoral.

En los TNE la frecuencia de metástasis hepáticas puede ser >40%. El tratamiento médico exclusivo tiene menor eficacia alcanzando un 0-30% de supervivencia a 5 años. Se ha demostrado que el tratamiento quirúrgico con intención curativa mejora la supervivencia en algunas series hasta un 70% a 5 años. El manejo quirúrgico en TNE-BG con afectación metastásica es una estrategia que debemos considerar especialmente si se puede lograr una resección completa.<sup>2</sup> En nuestro caso no se planteó inicialmente por lo extenso de la enfermedad y por desconocer la localización del primario. Se decidió tratamiento sistémico para valorar comportamiento y evolución de la enfermedad.

En el caso de las metástasis hepáticas hay estudios que avalan que una citorreducción >70% tiene impacto en la supervivencia, siendo un criterio óptimo una citorreducción > 90%. Esto es así incluso en presencia de múltiples lesiones siendo el principal criterio pronóstico el grado de citorreducción alcanzado.<sup>3</sup>

Las técnicas ablativas son eficaces en el control local de la enfermedad hepática, especialmente tras la resección. Puede realizarse de forma simultánea y tiene su mayor eficacia en lesiones de 1-4cm.<sup>2</sup>

El uso de un tratamiento adyuvante en TNE para situaciones que se ha logrado una resección completa no está indicado. Se precisa de ensayos aleatorizados que permitan esclarecer la utilidad del tratamiento adyuvante en TNE-BG.

## Referencias

<sup>1</sup> Yao JC, Fazio N, Singh S, et al. RAD001 in Advanced Neuroendocrine Tumours, Fourth Trial (RADIANT-4) Study Group. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):968-977.

<sup>2</sup> Gut P. Liver metastases in gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours - treatment methods. *Prz Gastroenterol*. 2020;15(3):207-214.

<sup>3</sup> Maxwell JE, Sherman SK, O'Dorisio TM, Bellizzi AM, Howe JR. Liver-directed surgery of neuroendocrine metastases: What is the optimal strategy? *Surgery*. 2016 Jan;159(1):320-33.

# Inmunoterapia en el tratamiento del cáncer de esófago, un cambio de paradigma.

*Peláez Gutiérrez, Mercedes (1); Silvestre Ballesta, Ana (1); Soto García, Elena (1); Morellá Fernández, Marta (1); Lozano Roig, Miguel Angel (1); Saavedra Ramírez, Pedro (1); Verdu de Juan, Jose Antonio (1); Barreto Nicolás, Maravillas (1); Sánchez Lafuente, Blanca (1); Marín Vera, Miguel (1)*

*(1) Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca*

**Identificador:** 25

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Esófago, metastásico, inmunoterapia

## Introducción:

El carcinoma de esófago es el 7º en frecuencia y 6º en mortalidad; siendo diagnosticado en estadios avanzados en el 70% de los casos. El tratamiento estándar con quimioterapia (floropirimidinas y platinos) ofrece una supervivencia global inferior a un año. El empleo de inmunoterapia ha supuesto una nueva opción terapéutica con beneficio tanto en supervivencia global como tiempo libre de progresión, con una buena tolerancia y adecuado perfil de seguridad.

## Descripción del caso:

Varón de 62 años sin factores de riesgo cardiovascular con antecedente de un adenocarcinoma de próstata cT2cNxM0, Gleason 7 (4+3) tratado con radioterapia en 2013.

Diagnosticado en junio de 2021 de adenocarcinoma de esófago estadio IV (cTxN1M1) con afectación pulmonar y hepática (Herceptest negativo, p-MMR, CPS PDL-1 > 10%) a raíz de disfagia progresiva y vómitos postprandiales.

Inicia tratamiento con intención paliativa en primera línea con esquema FOLFOX (ácido folínico, fluorouracilo y oxaliplatino), añadiendo a partir del 4º ciclo nivolumab. Tras 9 ciclos de tratamiento con buena tolerancia y sin toxicidades destacables, en la reevaluación con PET-TC se objetiva respuesta morfofmetabólica parcial de la masa esofágica persistiendo tejido tumoral viable en esófago distal y alcanzando respuesta morfofmetabólica completa de la lesión hepática, así como de los múltiples nódulos pulmonares bilaterales. Se continúa con el tratamiento realizando evaluaciones periódicas.

Una vez administrados 18 ciclos, se objetiva una progresión local de la lesión esofágica y posiblemente pulmonar, que se trata con radioterapia sobre el tumor primario manteniendo el tratamiento sistémico. En los controles radiológicos posteriores se detecta una desvitalización de las lesiones.

Tras haber recibido un total de 25 ciclos de tratamiento con quimioterapia e inmunoterapia se alcanzó respuesta completa en el PET TC, por lo que se administraron 2 ciclos más de tratamiento y se suspendió de forma definitiva al haber completado 27 ciclos, un año y dos meses de tratamiento, en agosto de 2022.

Actualmente el paciente continúa en respuesta metabólica completa, mantenida en el último PET TC realizado en octubre de 2023 después de un periodo libre de tratamiento de un año y dos meses.

## Discusión:

La combinación de quimioterapia con inmunoterapia se ha convertido en el tratamiento estándar en primera línea del cáncer de esófago metastásico, aumentando de forma muy significativa la supervivencia global e incluso llegando a obtener una respuesta completa mantenida, como en el caso descrito. Aun así, no existen todavía protocolos que definan la duración de tratamiento y el momento de suspensión del tratamiento una vez alcanzada la respuesta completa. De esta forma, la introducción de la inmunoterapia en el cáncer de esófago ofrece una opción terapéutica eficaz y duradera en un escenario previamente carente de opciones.

## Referencias

- <sup>1</sup> 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;71(3):209-249.
- <sup>2</sup> Doki Y, Ajani JA, Kato K, et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell carcinoma. *N Engl J Med.* 2022;386(5):449-462.
- <sup>3</sup> 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.
- <sup>4</sup> Janjigian YY, 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 Jul 3;398(10294):27-40.

# LOCALIZACIÓN METASTÁSICA INUSUAL EN CÁNCER COLORRECTAL

López-Herrero López, María (1); Vargas Aliaga, Alicia (1); Pulido Cortijo, Gema (1); Armenta Triviño, Ana (1); Guevara Madrid, Geraldina (1); Navarro Berlanga, Lucía (1); Montero Gómez, Marina (1); Gómez España, M. Auxiliadora (1); Aranda Aguilar, Enrique (1)

(1) Hospital Universitario Reina Sofía

**Identificador:** 26

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Introducción:** La metástasis orbitaria en el contexto del cáncer colorrectal (CCR) es rara. Se ha estimado que un 4% aproximadamente de los cánceres del tracto gastrointestinal metastatizan en la región ocular y se consideran excepcionales las metástasis en los músculos extraoculares<sup>1</sup>. Esta entidad se asocia a estadios avanzados de la enfermedad, con un pronóstico desfavorable y una escasa supervivencia<sup>2-3</sup>.

**Historia clínica:** Varón de 68 años sin antecedentes personales de interés. Diagnosticado en Junio 2018 de un Adenocarcinoma de recto inferior cT3cN0M0 Estadio IIA. Recibe tratamiento preoperatorio con quimioterapia (capecitabina) + radioterapia concomitante y se interviene en Noviembre 2018 mediante amputación abdominoperineal, con anatomía patológica (AP) compatible con Adenocarcinoma mucinoso con células en anillo de sello pT2pN0, KRAS, NRAS y BRAF wildtype, pMSS. Posteriormente recibe capecitabina adyuvante hasta Abril 2019. En TAC Tórax Abdomen Pelvis (TAC) de Noviembre 2021 presenta nódulos pulmonares de nueva aparición, iniciando primera línea de tratamiento según esquema FOLFOX-6 + Cetuximab, con enfermedad estable en TAC Agosto 2022.

El 12/10/22 acude a Urgencias por presentar cefalea y diplopia, observándose en TAC de cráneo (Fig1) un engrosamiento nodular de músculos rectos inferior y lateral del ojo izquierdo. Se inicia tratamiento con Dexametasona 4mg/24h, con mejoría parcial; por ello, ingresa el 25/10/22 en Oncología Médica para estudio y control del dolor.

A la exploración física destaca ptosis palpebral y limitación de movimientos oculares en ojo izquierdo, así como defecto pupilar aferente. Resto de exploración anodina. Se realiza resonancia magnética (Fig2) objetivándose una tumoración intraorbitaria izquierda, de aspecto agresivo, de posible naturaleza metastásica. Fue valorado por Oftalmología y se decide realizar biopsia el 4/11/22, con AP compatible con metástasis de adenocarcinoma mucinoso de origen colorrectal.

Ante dichos resultados, se plantea tratamiento de Radioterapia, que inicia el 17/11/22, recibiendo 11 de las 15 sesiones previstas. Durante dicho tratamiento, el paciente presentó episodio de obstrucción intestinal secundario a implante peritoneal que impronta sobre yeyuno. El 29/12/22 se interviene de forma urgente, con hallazgos de carcinomatosis peritoneal masiva y realizándose resección intestinal. Posteriormente, evolución tórpida, con deterioro clínico importante y éxitus el 7/01/23.

**Discusión:** La presencia de metástasis intraorbitarias son raras. Éstas suelen aparecer en el contexto de cáncer de mama, pulmón, melanoma o próstata. En cuanto al CCR, es infrecuente que metastatice en la región orbitaria, y hay pocos casos descritos en la literatura<sup>4</sup>.

Los síntomas más comunes incluyen diplopia (48%), dolor (19%) y pérdida visual gradual (16%). Clínicamente, se manifiestan como proptosis, alteración de la motilidad ocular y ptosis<sup>4</sup>, acorde a la presentación de nuestro paciente.

La resonancia magnética es el método más utilizado para el diagnóstico<sup>5</sup>. Asimismo, la biopsia es necesaria para la confirmación y debe realizarse teniendo en cuenta la esperanza de vida del paciente debido al alto riesgo de hemorragia y ceguera.

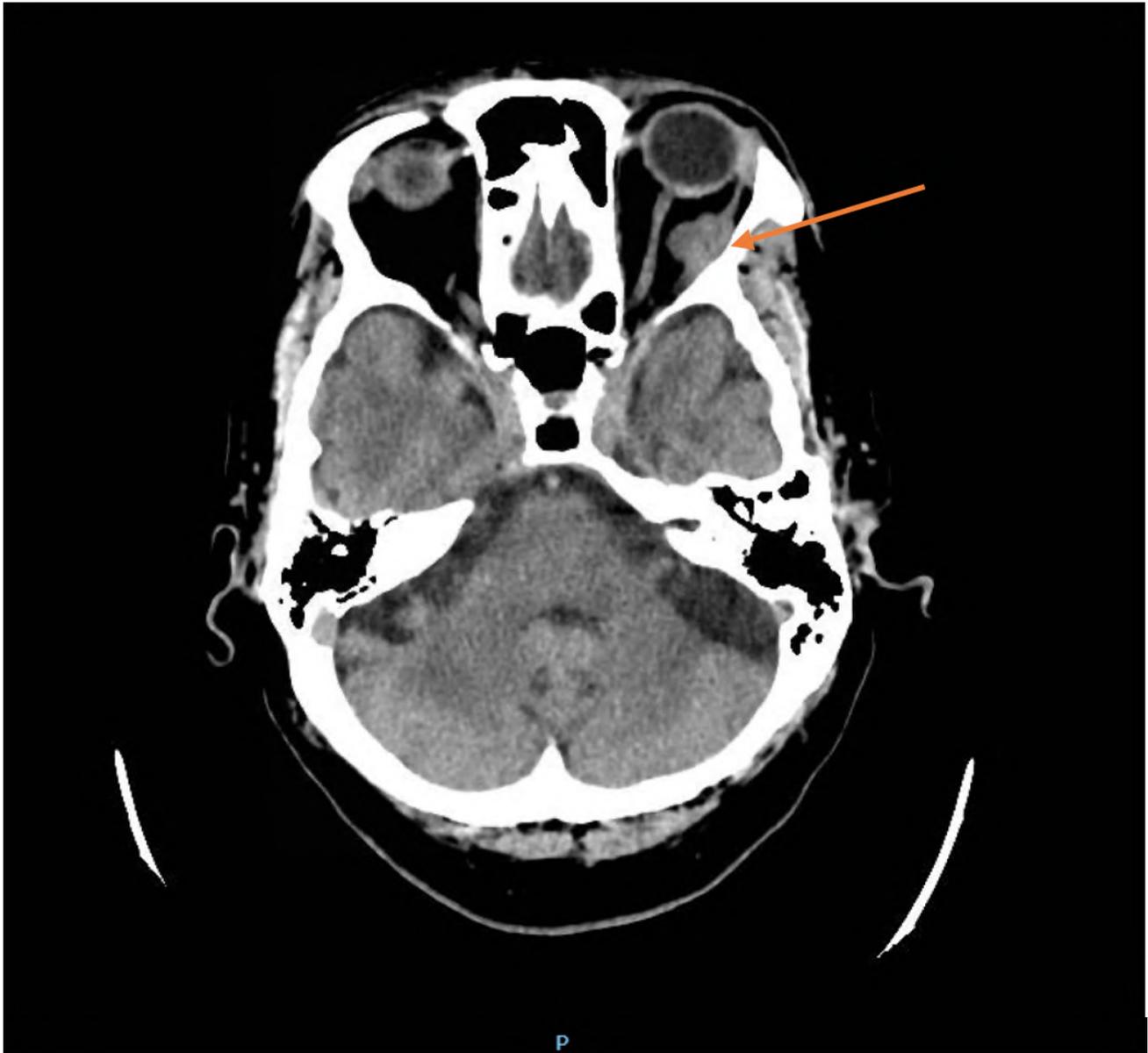
La bibliografía actual contiene pocas recomendaciones sobre el tratamiento adecuado de las metástasis oculares del CCR, recomendándose un enfoque multidisciplinar. Entre las opciones de tratamiento encontramos corticoterapia altas dosis, quimioterapia, radioterapia, o enucleación, dependiendo del estado sistémico y de la estadificación del resto de enfermedad a distancia.

En general, el pronóstico de los pacientes con metástasis orbitarias es pobre.

En diversas revisiones sistemáticas, el tiempo de supervivencia osciló entre 14 días y 31 meses tras el diagnóstico de metástasis intraocular<sup>5</sup>. En el caso expuesto fue de 3 meses, quizás influido por el rápido deterioro clínico del paciente, con imposibilidad de completar un tratamiento óptimo.

En **conclusión**, la metástasis ocular del CCR es poco frecuente, siendo extremadamente raras las localizadas en los músculos extraoculares.

El pronóstico es malo, incluyendo entre las opciones de tratamiento la radioterapia, quimioterapia y enucleación, según situación clínica y extensión de la enfermedad.





## Referencias

- <sup>1</sup> Paik JH, Shin HJ, Lee HS, Han HS, Ryu CG, Hwang DY. Case report of periorbital metastasis from rectal cancer. *Medicine (Baltimore)*. 2020 Jan;99(1):e18479. doi: 10.1097/MD.00000000000018479. PMID: 31895780; PMCID: PMC6946509
- <sup>2</sup> Khan Q, Farooq H, Ziad A, Rehman A, Siddique K. A Rare Case of Bilateral Orbital Metastases From Rectal Adenocarcinoma. *Cureus*. 2022 Oct 5;14(10):e29936. doi: 10.7759/cureus.29936. PMID: 36348904; PMCID: PMC9634852
- <sup>3</sup> Cruzado-Sanchez D, Saavedra-Mejia LA, Tellez WA, Maquera-Torres G, Serpa-Frias S. Metastatic Intraocular Tumor Due to Colorectal Adenocarcinoma: Case Report and Literature Review. *J Ophthalmic Vis Res*. 2020 Oct 25;15(4):565-570. doi: 10.18502/jovr.v15i4.7794. PMID: 33133448; PMCID: PMC7591836
- <sup>4</sup> Khawaja MR, Minturn JT, Spittler AJ, Chiorean EG. Ocular metastasis of colorectal cancer: An uncommon presentation of a common malignancy. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*. 2015 Dec;8(4):176-80. doi: 10.1016/j.hemonc.2015.02.002. Epub 2015 Mar 10. PMID: 25784129
- <sup>5</sup> Amisha F, Patel TH, Biyani S, Saluja P, Gautam N, Kakadia S. Choroidal Metastasis as the Initial Presentation of Rectal Adenocarcinoma. *Eur J Case Rep Intern Med*. 2021 Dec 15;8(12):003059. doi: 10.12890/2021\_003059. PMID: 35059344; PMCID: PMC8765696.

# Respuesta casi completa en cáncer colorrectal irresecable con inestabilidad de microsatélites: De un tratamiento paliativo a la curación

Bosma Ainaud, Freya (1)

(1) Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

**Identificador:** 27

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

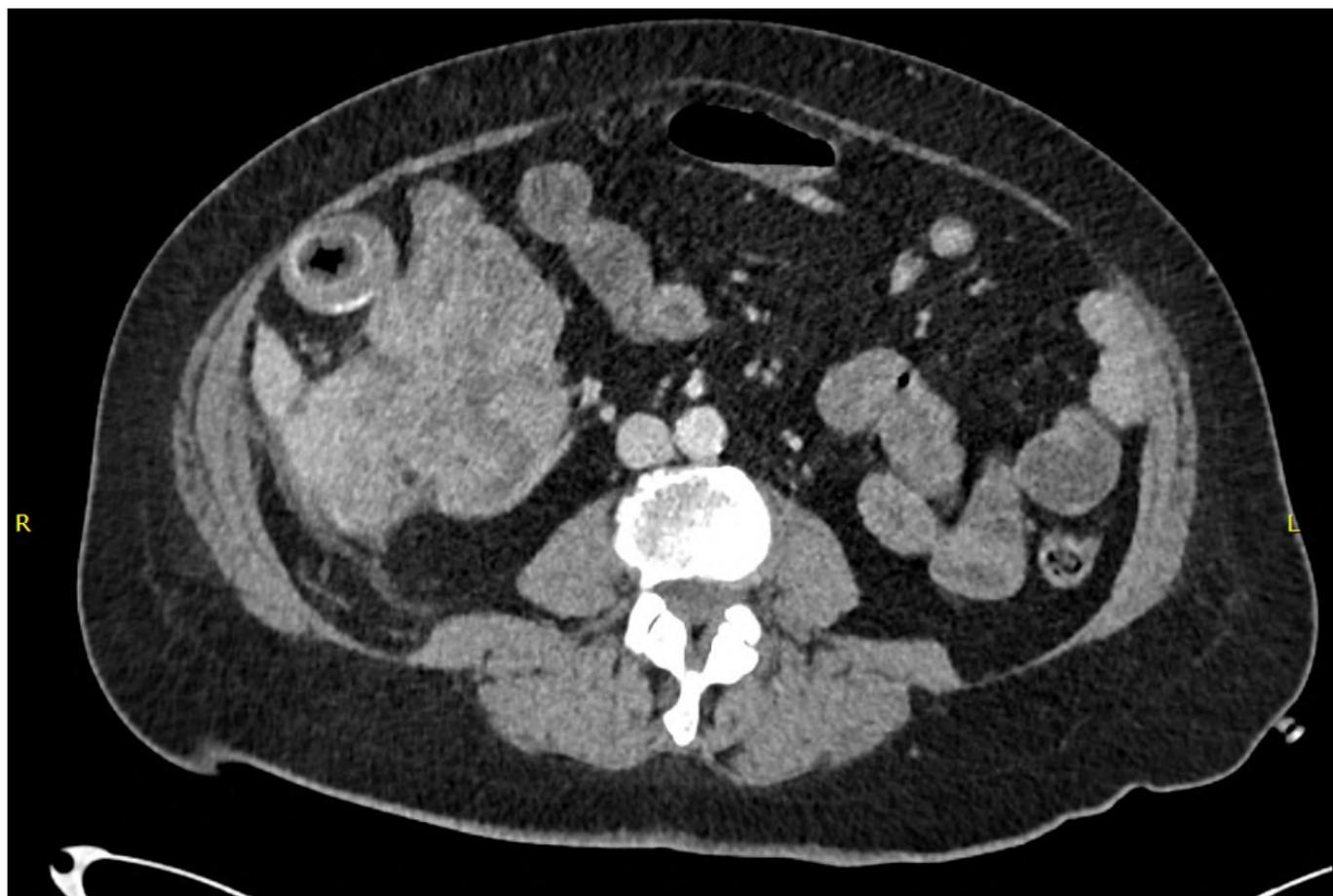
**Palabras clave:** Cáncer colorrectal, inestabilidad de microsatélites, MSI, disfunción de las proteínas reparadoras del DNA, dMMR, respuesta completa

## Introducción

La Inestabilidad de Microsatélites (MSI-H) o disfunción de las proteínas reparadoras del DNA (dMMR) está descrita en un 15% de los casos de cáncer colorrectal (CCR), de los cuales el 12% son esporádicos y, únicamente, el 3% hereditarios. De los esporádicos, alrededor del 80% son causados por la metilación del gen promotor MLH1, mientras que más del 70% de los hereditarios se asocian a mutaciones germinales de MLH1 y MSH2 (1). Estos tumores son inherentemente peores respondedores a la quimioterapia convencional (2). En cambio, la inhibición de puntos de control inmunitario (anti-PD L1 o anti-PD-1) ha demostrado ser una terapia altamente efectiva (3). El tratamiento con Pembrolizumab (anti-PD-1) está actualmente aprobado como tratamiento de primera línea en CCR irresecables o metastásicos MSI-H/dMMR (4).

## Descripción del caso

Mujer de 68 años, sin antecedentes patológicos que, a raíz de una anemia microcítica, se realiza una tomografía axial computarizada (TAC) abdominal objetivando una voluminosa tumoración de 115 mm en colon ascendente sugestiva de neoformación primaria, con extensa infiltración de la grasa adyacente, adenopática locorregional y del segmento VI de lóbulo hepático derecho (Imagen 1)



*Imagen 1. TAC abdominal en fase venosa. Tumoración de 115mm en colon ascendente con extensa infiltración de la grasa adyacente, adenopática locorregional y del segmento VI de lóbulo hepático derecho.*

. Una colonoscopia posterior permite confirmar el diagnóstico de adenocarcinoma intestinal infiltrante, dMMR (negatividad nuclear de MLH-1 y PMS-2) y con mutación en BRAF p.Val600Glu. Ante dichos hallazgos, es valorada en comité multidisciplinar determinando la irreseabilidad tumoral, por lo que inicia un tratamiento con Pembrolizumab 200mg c/21 días. Tras 3 ciclos, se objetiva una mejoría radiológica global por TAC (Imagen 2)



*Imagen 2. TAC abdominal tras 3 ciclos de Pembrolizumab, observando una importante mejoría radiológica respecto al estudio previo, actualmente con un engrosamiento mural concéntrico de 40mm de longitud y 11mm de grosor máximo.*

, siendo valorada nuevamente en comité como candidata a intervención quirúrgica tras 6 ciclos de tratamiento. El día 12/4/23 se realiza una hemicolectomía derecha laparoscópica, con resección parcial hepática. El resultado anatomopatológico informa de una respuesta mayor casi completa, con afectación exclusiva de 1 de 13 ganglios linfáticos pericólicos (ypTON1M0). Se decide continuar con 2 años adicionales de pembrolizumab.

### Discusión

En el caso de nuestra paciente, diagnosticada de un CCR dMMR muy locamente avanzado, estadio IV por la infiltración hepática y, por tanto, irreseccable de entrada, se planteó -no obstante- un tratamiento con intención curativa. El ensayo clínico fase III KEYNOTE-177 demostró una clara superioridad de Pembrolizumab frente a la quimioterapia en CCR metastásico (CCRM), con una tasa de respuestas objetivas del 45.1% (69 of 153 [95% CI 37.1-53.3]) con Pembrolizumab vs 33.1% (51 of 154 [95% CI 25.8-41.1]) con quimioterapia, observado respuestas completas en 13.1% pacientes con pembrolizumab vs 3.9% con quimioterapia (3). Estos datos justifican replantearse la posibilidad de cirugía ante la alta probabilidad de respuesta incluso en pacientes con alto volumen tumoral. Tanto es así que, actualmente, se están llevando a cabo múltiples estudios de inmunoterapia en neoadyuvancia, con resultados muy prometedores. Concretamente, el estudio NICHE-2, basado en un esquema corto de neoadyuvancia con ipilimumab-nivolumab en pacientes con CCR no-metastásico dMMR ha reportado una tasa de respuestas patológicas mayores (RPM) del 95% (definidas como  $\leq 10\%$  de tumor viable residual), que incluye un 67% de respuestas patológicas completas (RPC) (5). En base a estos resultados, con tasas de RPM y RPC tan elevadas, deberíamos valorar si realizar cirugías más conservadoras y órgano-preservadoras puede llegar a ser una opción. En nuestro caso, por ejemplo, la hepatectomía parcial realizada podría no haber sido necesaria dado que había alcanzado una RPC a ese nivel. Un planteamiento más ambicioso aún sería el de evitar la cirugía en aquellos casos de RPC, principalmente teniendo en cuenta la morbi-mortalidad asociada a la misma, sin un beneficio demostrado. En definitiva, en vista de los últimos datos publicados en población MSI, es imprescindible plantearse nuevas estrategias terapéuticas que busquen minimizar la morbilidad de estos pacientes.

### Referencias

<sup>1</sup> Koopman M, Kortman GAM, Meken- kamp L, et al. (2009). Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. Br J Cancer;100: 266-73.

<sup>2</sup> Tougeron D, Sueur B, Zaanan A, et al. (2020). Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: an AGEO retrospective multicenter study. *Int J Cancer*;147:285-96.

<sup>3</sup> Diaz, L. A., Shiu, K. K., Kim, T. W., et al. (2022). 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*, 23(5), 659-670.

<sup>4</sup> Al-Hawary, M. M., Chen, Y.-J., Ciombor, K. K., et al (2023). NCCN Guidelines Version 3.2023 Colon Cancer Continue NCCN Guidelines Panel Disclosures.

<sup>5</sup> Chalabi, M., Verschoor, Y. L., van den Berg, J., et al. (2022). LBA7 Neoadjuvant immune checkpoint inhibition in locally advanced MMR-deficient colon cancer: The NICHE-2 study. *Annals of Oncology*, 33, S1389.

# DIPLOPIA Y CEFALEA AGUDA COMO PRESENTACIÓN DE CARCINOMATOSIS LEPTOMENÍNGEA EN PACIENTE CON CÁNCER COLORECTAL CON RESPUESTA COMPLETA AL TRATAMIENTO DE QUIMIORADIOTERAPIA

Montañés Ferrer, Claudia (1); Bujons Buscarons, Elisabet (1); Sabaté Ortega, Josep (1); Guardado Sánchez, Raquel (2); García Velasco, Adelaida (2); Hernández-Yagüe, Xavier (2)

(1) Hospital Universitari Dr Josep Trueta, (2) Institut Català Oncologia Girona

**Identificador:** 28

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Carcinomatosis leptomeníngea, Cáncer colorectal

La carcinomatosis leptomeníngea (CL) es una complicación metastática rara en tumores sólidos. Es más frecuente en pacientes con cáncer de pulmón, mama y melanoma. Su frecuencia es de entre el 5% y el 25%<sup>1</sup>. Los casos de CL en cáncer colorectal (CCR) son muy poco frecuentes con una incidencia de menos del 1%<sup>2</sup>. Se debe sospechar en pacientes que presentan síntomas neurológicos de nueva aparición y la prueba diagnóstica más sensible es la Resonancia Magnética Nuclear (RMN)<sup>3</sup>. El pronóstico suele ser fatal con un curso y manejo complejo dada la falta de experiencia y los pocos casos descritos en la literatura hasta el momento.

Presentamos una paciente de 44 años, fumadora de 10 cigarrillos/semana sin otros antecedentes, a raíz de dolor anal se diagnosticó de un adenocarcinoma de recto inferior estadio IV con afectación hepática, pulmonar y adenopática, RAS/BRAF wild-type y proteínas reparadoras del DNA conservadas. Inició tratamiento sistémico con FOLFOX-Cetuximab obteniendo una respuesta parcial (RP) tras 7 ciclos por lo que se decidió completar tratamiento con quimio-radioterapia concomitante a nivel rectal con el fin de control local de la enfermedad y alcanzando finalmente una respuesta completa local y a distancia. El nivel de CEA pasó de 170ng/mL a 7.5ng/mL.

A los 3 meses de fin de tratamiento, presentó una recidiva adenopática, pulmonar y ósea y reinició tratamiento con FOLFOX-Cetuximab con RP como mejor respuesta.

A los 5 meses de la recidiva presenta un cuadro de diplopia aguda asociado a cefalea intensa con TAC craneal urgente sin alteraciones. En el PETTC de control se objetivó un foco hipermetabólico medular a nivel de T12-L1 sugestivo de infiltración tumoral. Finalmente se realizó una RMN cerebral que demostró la presencia de un engrosamiento difuso y realce paquimeníngeo compatible con carcinomatosis meníngea que se confirmó posteriormente con citología de líquido cefalorraquídeo (1/3). Durante el ingreso se administró 1 ciclo de Irinotecan y un total de 4 dosis de metotrexato (MTX) intratecal de 12mg con intención paliativa. Después del 4º MTX la paciente presentó un empeoramiento clínico con reaparición de los síntomas neurológicos de parálisis facial, una pérdida de visión progresiva, rigidez nuchal y somnolencia fluctuante. La RMN de control mostró un empeoramiento de la afectación meníngea con microinfartos asociados por lo que se priorizó el tratamiento sintomático y de confort. Finalmente, la paciente falleció a las 8 semanas des del diagnóstico de CL.

Los casos publicados de CL en pacientes con CCR son muy escasos. Un estudio unicéntrico revisó los casos de CL en pacientes con CCR primario en un periodo de 15 años describiendo una frecuencia del 0.058%<sup>4</sup>. En nuestro caso, se trata de una paciente joven con una enfermedad diseminada al diagnóstico que obtuvo una respuesta completa a los 11 meses desde el inicio de tratamiento. La diplopia y cefalea aguda fue la clínica inicial y posteriormente se confirmó por RMN y en LCR. La técnica diagnóstica gold-estándar sigue siendo la citología por LCR, aunque solo es positiva en el 50-70% de los casos<sup>5</sup>. En cuanto al tratamiento no existen guías de recomendación publicadas y la media de supervivencia sin tratamiento es de unas 4-6 semanas<sup>1</sup>. En pacientes con buen ECOG se puede valorar tratamiento con quimioterapia intratecal, aunque no ha demostrado un aumento significativo de la supervivencia<sup>5</sup>. El tratamiento sistémico con Irinotecan o capecitabina no ha sido estudiado, pero su uso debe valorarse en estos casos dada su facilidad para cruzar la barrera hematoencefálica. En

nuestra experiencia la CL en CCR es infrecuente y de diagnóstico fatal centrándose el tratamiento en la paliación de síntomas derivados de la afectación neurológica.

#### Referencias

- <sup>1</sup> 1. Grossman SA, Krabak MJ. Leptomeningeal carcinomatosis. *Cancer Treat Rev.* 1999;25(2):103-19. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1053/ctrv.1999.0119>
- <sup>2</sup> 2. Giglio P, Weinberg JS, Forman AD, Wolff R, Groves MD. Neoplastic meningitis in patients with adenocarcinoma of the gastrointestinal tract. *Cancer.* 2005;103(11):2355-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/cncr.21082>
- <sup>3</sup> 3. Shah LM, Salzman KL. Imaging of spinal metastatic disease. *Int J Surg Oncol.* 2011;2011:1-12. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2011/769753>
- <sup>4</sup> 4. Taylor G, Karlin N, Halfdanarson TR, Coppola K, Grothey A. Leptomeningeal carcinomatosis in colorectal cancer: The mayo clinic experience. *Clin Colorectal Cancer.* 2018;17(2):e183-7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2017.11.003>
- <sup>5</sup> 5. Chamberlain M, Le Rhun E, Taillibert S. Carcinomatous meningitis: Leptomeningeal metastases in solid tumors. *Surg Neurol Int.* 2013;4(5):265. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4103/2152-7806.111304>

# DE LO COMÚN A LO PECULIAR: ADENOCARCINOMA HEPATOIDE GÁSTRICO

*Pablo, Elena (1); Redondo, Juan Carlos (1); Corvo, Laura (1); Roldán, Jonnathan (1); Cuesta, Lourdes (1); Rodríguez, Marta (1); López, Yolanda (1); Vidal, Rosario (1); Fonseca, Emilio (1); Reguera, Pablo (1)*

*(1) Hospital Universitario de Salamanca*

**Identificador:** 29

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

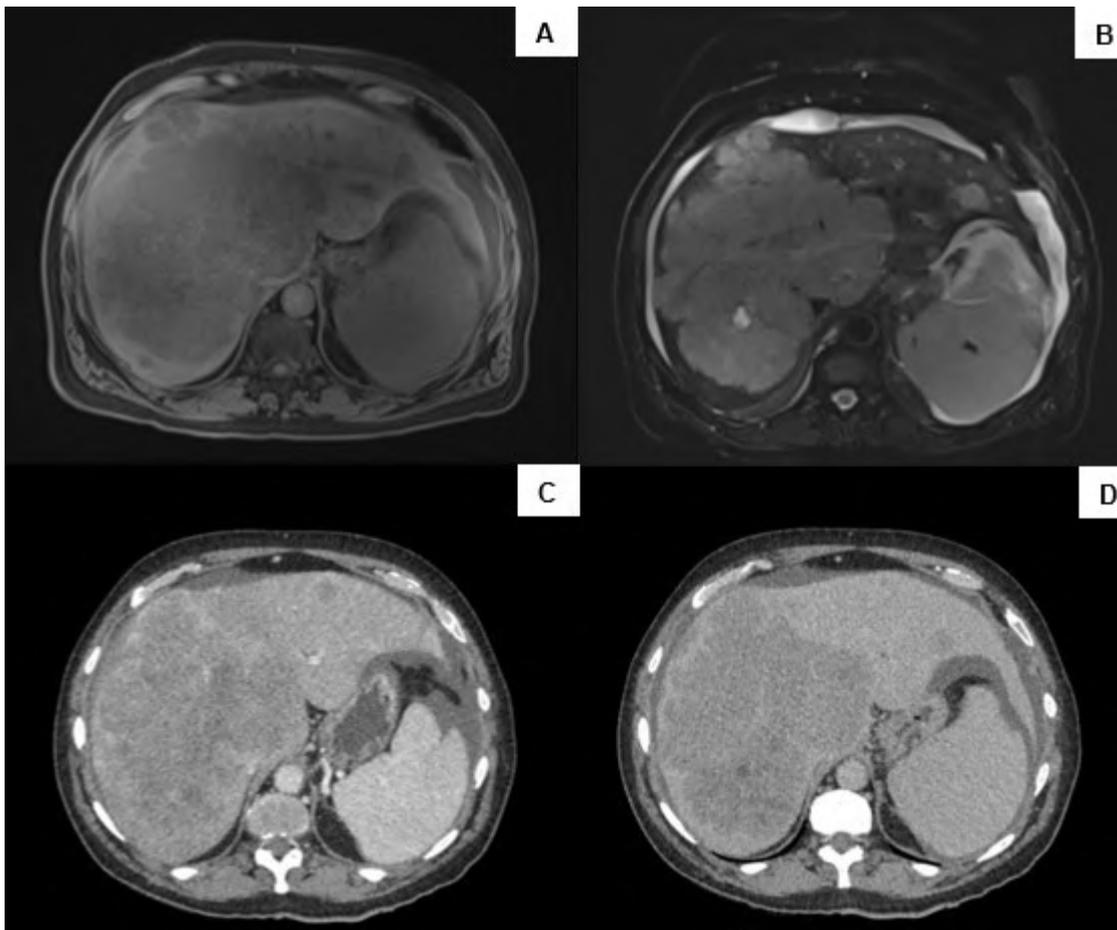
**Palabras clave:** ADENOCARCINOMA HEPATOIDE GÁSTRICO, ALFA-FETOPROTEÍNA, GLYPICAN, RESPUESTA A QUIMIOTERAPIA

## INTRODUCCIÓN

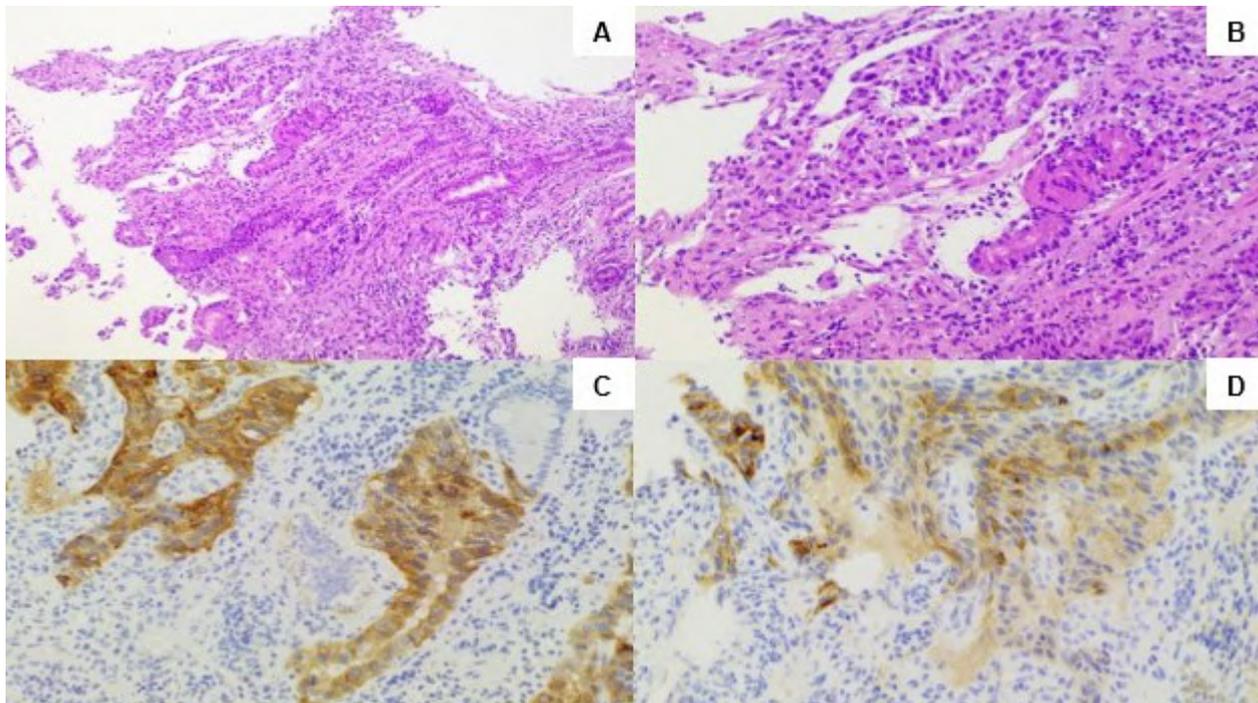
El adenocarcinoma hepatoide gástrico (AHG) es un subtipo de cáncer gástrico muy poco frecuente. En general se presenta con clínica inespecífica de la esfera digestiva y se suele diagnosticar en estadios avanzados. Presenta similitud radiológica e histológica con el hepatocarcinoma (CHC), y es característica la elevación sérica de alfa-fetoproteína (AFP), así como la tinción positiva para este marcador en inmunohistoquímica. Dada la baja incidencia y el mal pronóstico de este tipo de tumores, resulta esencial realizar un correcto diagnóstico diferencial e iniciar tratamiento quirúrgico de forma precoz en aquellos estadios localizados y tratamiento sistémico en aquellos en los que la enfermedad se encuentre diseminada. En este contexto, presentamos el caso de un AHG diagnosticado en nuestro centro.

## CASO CLÍNICO

Varón de 65 años, con antecedente de consumo de 15 unidades básicas de etanol (UBE) al día, sin otros antecedentes de interés. Consulta en urgencias en julio de 2023 por clínica de epigastralgia, plenitud posprandial y pérdida de peso de dos meses de evolución. En la exploración física sólo destaca distensión abdominal. Se realiza ecografía abdominal urgente que evidencia hepatomegalia heterogénea, signos de hepatopatía crónica y formaciones multinodulares de aspecto infiltrativo tumoral. Se ingresa al paciente para estudio por sospecha de cirrosis alcohólica asociada a CHC multicéntrico. En analítica se objetiva AFP de 433697 ng/mL, CEA 15.8 ng/mL, CA19.9 654.3 KU/L y alteración moderada del perfil bioquímico hepático. Se realiza tomografía computarizada (TC) toraco-abdomino-pélvica, objetivando una masa tumoral en lóbulo hepático derecho con hiperrealce en fase arterial y necrosis central hipodensa, lesiones múltiples en lóbulo hepático izquierdo, una masa tumoral en antro gástrico localmente avanzada y posible carcinomatosis peritoneal. Se realiza gastroscopia con toma de biopsias de lesión ulcerada visualizada en curvatura mayor, que son informadas como adenocarcinoma gástrico con ausencia de expresión de la proteína del receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2), expresión conservada de proteínas de genes reparadores y combined positive score de 3,6. Se realiza resonancia magnética (RM) que descarta CHC sincrónico (Imagen 1).

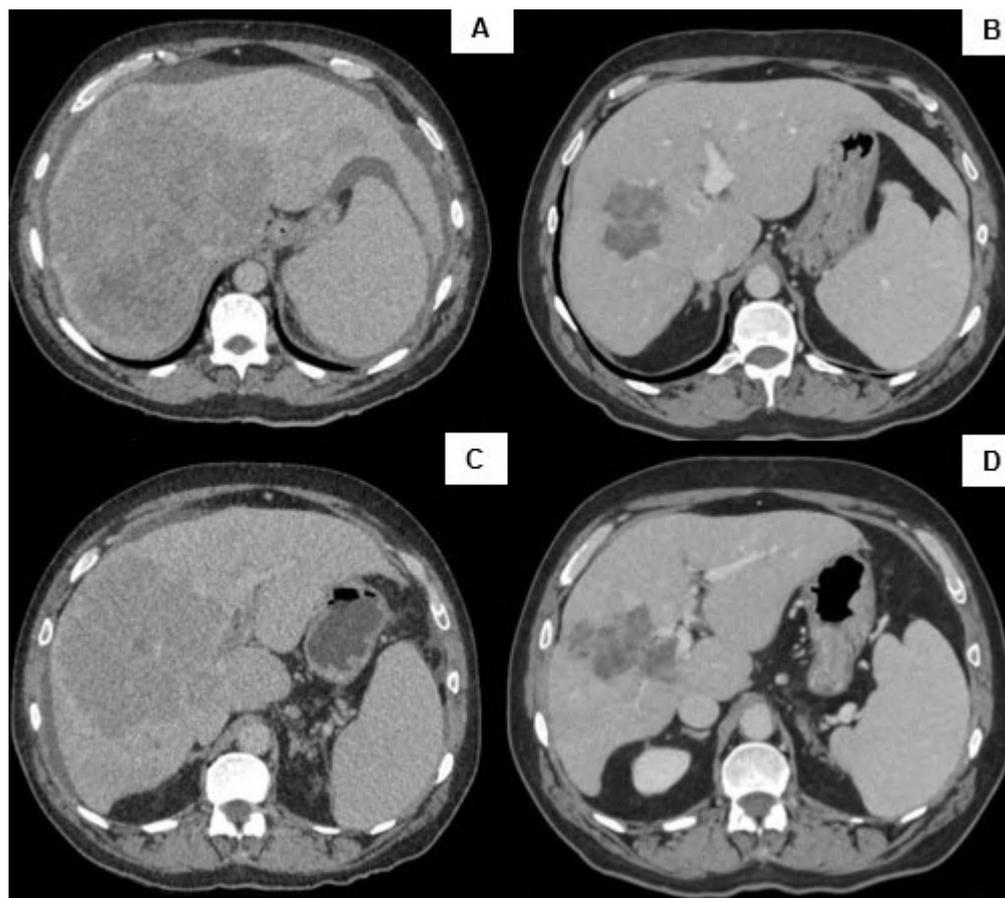


Ante los hallazgos descritos en las pruebas complementarias se amplía el estudio inmunohistoquímico con resultado de expresión positiva de glypican y AFP, que confirma el diagnóstico de AHG (Imagen 2).



Se realiza secuenciación de nueva generación (NGS), sin detectar biomarcadores de utilidad clínica. Inicia en agosto de 2023 tratamiento de primera línea según esquema XELOX, con capecitabina ajustada al 50% por gen dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD) heterocigoto, del que ha recibido 4 ciclos. El paciente presenta buena respuesta clínica, mejoría

analítica y respuesta parcial radiológica en octubre de 2023 (Imagen 3).



## DISCUSIÓN

El AHG es un subtipo de cáncer gástrico que ofrece un reto diagnóstico por su escasa frecuencia y similitud histológica, serológica y radiológica al CHC (1). Para su correcta identificación es indispensable completar el estudio mediante RMN hepática si existen lesiones a este nivel (2), así como ampliar el estudio histológico con marcadores específicos comprobando la expresión de AFP y otros marcadores como glypican-3, SALL4 y Hap-Par 1 (3).

A pesar de la heterogeneidad de datos presentes en la literatura, se ha objetivado eficacia en el uso de esquemas basados en platinos y fluoropirimidinas en estadios diseminados de la enfermedad, con respuesta clínica en el 75% de los pacientes (4-7). El 25% de los AHG es HER2 positivo, por lo que el uso de agentes antiHER2 en combinación con quimioterapia suele mostrar resultados positivos (6). Datos recientes sugieren mayor frecuencia de alteraciones en los genes NTRK en el AHG, pero se precisan mayores estudios para confirmar esta asociación y explorar otras dianas terapéuticas o la potencial utilidad de la inmunoterapia en este subtipo tumoral (8).

## Referencias

- <sup>1</sup> Zhang ZR, Wu J, Li HW, Wang T. Hepatoid adenocarcinoma of the stomach: Thirteen case reports and review of literature. *World J Clin Cases*. 2020; 8 (6): 1164-1171.
- <sup>2</sup> Yuan J, Wang G, Liu M, Gong Z. MRI features of hepatic metastasis from hepatoid adenocarcinoma of the stomach: A case report. *Radiol Case Rep*. 2022; 17 (7): 2295-2298.
- <sup>3</sup> Zhao M, Sun L, Lai JZ, Shi H, Mei K, et al. Expression of RNA-binding protein LIN28 in classic gastric hepatoid carcinomas, gastric fetal type gastrointestinal adenocarcinomas, and hepatocellular carcinomas: an immunohistochemical study with comparison to SALL4, Alpha-fetoprotein, glypican-3, and Hep Par1. *Pathol Res Pract*. 2018; 214: 1707-12.
- <sup>4</sup> Nguyen P, Hui S, Robertson M. Hepatoid adenocarcinoma: A wolf in hepatocellular carcinoma's clothing. *Jgh Open*. 2022; 6 (10): 727-729.
- <sup>5</sup> Simmet V, Noblecourt M, Lizée T, Morvant B, Girault S, et al. Chemotherapy of metastatic hepatoid adenocarcinoma: literature review and two case reports with cisplatin etoposide. *Oncol Lett*. 2018; 15 (1): 48-54.
- <sup>6</sup> Søreide JA. Therapeutic approaches to gastric hepatoid adenocarcinoma: current perspectives. *Ther clin risk manag*. 2019; 15: 1469-1477.
- <sup>7</sup> Wang W, Li G. Incidence and prognostic factors of hepatoid adenocarcinoma: a population-based analysis. *Transl Cancer Res*. 2020; 9: 5401-5410.
- <sup>8</sup> Pu X, Fu Y, Sun Q, Li L, Kwasi A, et al. NTRK gene alterations were enriched in hepatoid or enteroblastic differentiation type of gastric cancer. *J Clin Pathol*. 2023.

## Desafío en el tratamiento de adenocarcinoma gástrico y melanoma sincrónicos

Fernández Cordón, Lidia (1); Fernández Prado, Laura (1); Romero Hernández, Javier (1); Bazaga Rodas, Nagore (1); Alonso Lago, Martina (1); Zorrilla Larraga, Miriam (1); Lafuente Galindo, Alba (1); Martín Carnicero, Alfonso (1)

(1) Hospital San Pedro

**Identificador:** 30

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Neoplasias sincrónicas Adenocarcinoma gástrico Melanoma

### Introducción

Reproducimos este caso dada la infrecuencia y el reto que supone el tratamiento de dos neoplasias sincrónicas avanzadas.

### Descripción del caso

#### Anamnesis:

Mujer de 70 años diagnosticada en 2017 de un melanoma lentiginoso acral del pie derecho pT4b N0 M0 realizándose amputación del primer dedo del pie derecho en septiembre de 2017. Sigue revisiones sin evidencia de recidiva hasta marzo de 2022 donde coincidiendo con la aparición de una adenopatía inguinal derecha se observa en PET de control progresión tumoral en unión gastroesofágica, hígado y adenopatías supra e infradiafragmáticas.

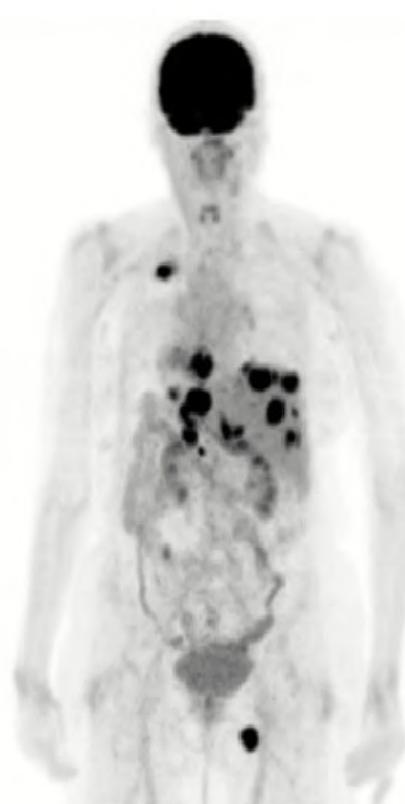
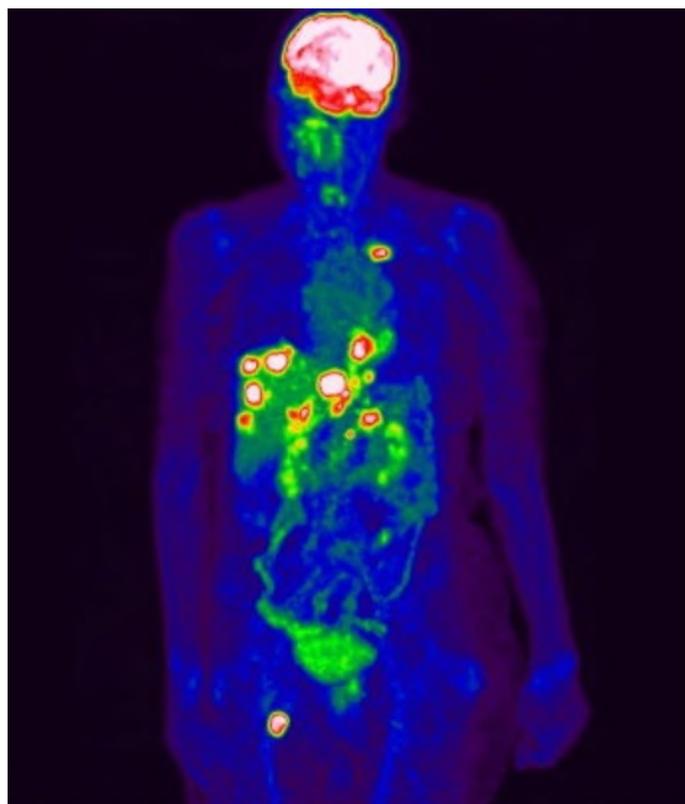


Imagen 1: PET-TC oncológico con FDG que evidencia malignidad en la unión gastroesofágica así como infiltración tumoral en adenopatías supra e infradiafragmáticas e hígado. Gran adenopatía inguinal derecha de unos 20 mm compatible con infiltración metastásica del melanoma por su localización.

#### Exploración física:

ECOG0. IK100. Adenopatía inguinal derecha dura palpable en raíz del muslo de 2 cm.

*Pruebas complementarias*

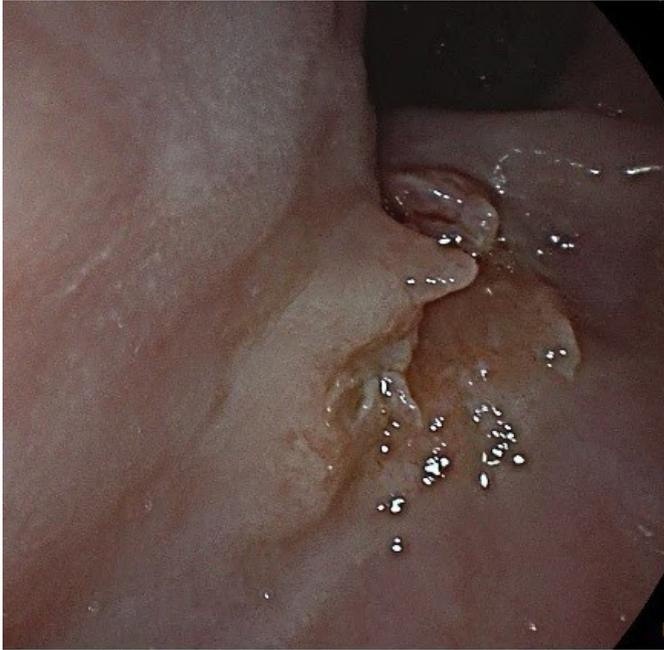


Imagen 2: Se realiza gastroscopia para biopsiar la lesión maligna que aparece en el PET de control ya que no se puede diferenciar que se trate de una neoplasia primaria o una afectación metastásica del melanoma. En la gastroscopia se observa una úlcera cubierta de fibrina con brodes sobreelevados que se biopsia.

- Gastroscopia: Úlcera gástrica sospechosa Forrest III. Se biopsia.
- Biopsia de úlcera gástrica: adenocarcinoma gástrico de tipo tubular. MSS. HER2 positivo.
- Biopsia adenopatía inguinal: Metástasis de melanoma. BRAF wild type.

*Diagnóstico final:*

- Adenocarcinoma gástrico Her2+

- Recaída inguinal de un melanoma BRAF wild type.

Desconocemos si el resto de la afectación ganglionar y la afectación hepática pertenecen al adenocarcinoma gástrico o al melanoma, por lo que consideramos ambos tumores como avanzados.

*Tratamiento y evolución:*

En Mayo de 2022 inicia Pembrolizumab (1). Tras 3 ciclos comienza con disfagia por lo que se realiza PET que objetiva progresión de la enfermedad en la unión esofagogástrica, hepática y adenopática supra e infradiafragmática, manteniéndose estable la adenopatía inguinal.

Recibe entonces FOLFOX+Nivolumab (2). Tras 5 ciclos y mejoría clínica en Noviembre de 2022 se constata buena respuesta al tratamiento tanto de la enfermedad gástrica como de las adenopatías por PET, por lo que continúa con Nivolumab.

Tras 6 ciclos de Nivolumab de mantenimiento y ante reaparición de disfagia y pérdida de peso un nuevo PET en marzo de 2023 confirma la progresión en unión gastroesofágica, hígado y ganglionar supra e infradiafragmáticas incluyendo la inguinal. Recibe entonces nueva línea con Taxol-Trastuzumab ante la positividad de Her-2 (3) pero tras 4 ciclos se produce progresión ganglionar a nivel de ingle derecha provocando edema en dicha extremidad. El TAC describe estabilidad a nivel gástrico y hepático, pero progresión a nivel de adenopatías inguinales. Por ello, se decide retratar con FOLFOX-Nivolumab en junio de 2023 recibiendo hasta el momento actual 10 ciclos con enfermedad estable.

## Discusión

Pembrolizumab es el tratamiento de primera línea en melanoma metastásico BRAF wild type (1). Además, en el ensayo clínico KEYNOTE-062, Pembrolizumab ha demostrado ser no inferior frente a la quimioterapia en el tratamiento de adenocarcinoma gástrico avanzado en pacientes con PDL-1 CPS >1 (4). Así mismo, el Pembrolizumab ha demostrado aumento de la supervivencia global asociado a quimioterapia en el estudio KEYNOTE-859 (5).

Por este motivo, consideramos que Pembrolizumab podría ser un tratamiento que cubriera ambas neoplasias, aunque el cáncer gástrico lo hiciera de manera subóptima. En nuestro caso no se solicitó CPS para evaluar PDL-1 en el tumor gástrico ya que se iba a utilizar la inmunoterapia para tratar el melanoma independientemente del resultado del mismo (1).

Tras la progresión de la enfermedad se decide iniciar una nueva línea de tratamiento con FOLFOX + Nivolumab de acuerdo con los datos del estudio CheckMate-649 de primera línea que mostró un aumento de la supervivencia global de 13.8 meses vs 11.6 meses en pacientes que sólo recibieron quimioterapia con cáncer gástrico avanzado (2). Además, la inmunoterapia también actuaría frente al melanoma metastásico (1) tratando los dos tumores de forma simultánea.

Como perspectiva de futuro, se acaba de publicar en el estudio KeyNote-811 un aumento en la supervivencia libre de progresión en pacientes con cáncer gástrico metastásico HER2+ mediante la asociación de Pembrolizumab + Trastuzumab + QT (6).

## Referencias

- <sup>1</sup> Seth R, Agarwala SS, Messersmith H, Alluri KC, Ascierto PA, Atkins MB, et al. Systemic Therapy for Melanoma: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. agosto de 2023;41(30):4794-820.
- <sup>2</sup> Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, 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. *The Lancet*. julio de 2021;398(10294):27-40.
- <sup>3</sup> Martín-Richard M, Carmona-Bayonas A, Custodio AnaB, Gallego J, Jiménez-Fonseca P, Reina JJ, et al. SEOM clinical guideline for the diagnosis and treatment of gastric cancer (GC) and gastroesophageal junction adenocarcinoma (GEJA) (2019). *Clin Transl Oncol*. febrero de 2020;22(2):236-44.
- <sup>4</sup> 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*. octubre de 2020;6(10):1571.
- <sup>5</sup> Rha SY, Oh DY, Yañez P, Bai Y, Ryu MH, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Oncology*. octubre de 2023; 1470-2045 (23) 00515-6
- <sup>6</sup> Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y, Xu J, Lonardi S, Metges JP, et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. *The Lancet Oncology*. octubre de 2023; 0140-6736(23)02033-0

## Dermatomiositis como presentación de cáncer de la unión gastroesofágica. A propósito de un caso.

Forner Cuenca, Guillermo (1); Yuste Izquierdo, Ana Lucía (1); Gómez González, Lucía (1); Parra Trujillo, Daniel (1); Martín Albiar, Javier (1); Pérez Rico, Andrea (1); Pérez Rico, Andrea (1); Menor Vila, Victor (1); Albert Cobo, Irene (1); Massuti Sureda, Bartomeu (1)

(1) Hospital General Universitario Dr. Balmis-Alicante

**Identificador:** 31

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Dermatomiositis. Adenocarcinoma de la unión gastroesofágica. Síndrome Paraneoplásico.

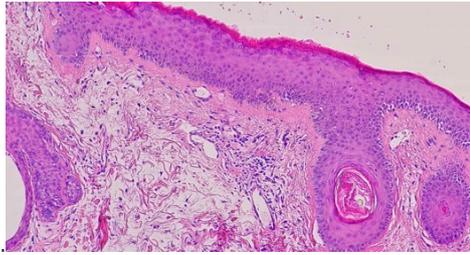
**Introducción:** Los síndromes paraneoplásicos cutáneos suponen la segunda mayor causa de síndromes paraneoplásicos, por detrás de las endocrinopatías. Se han descrito más de 50 diferentes, algunos con mayor correlación con ciertas localizaciones tumorales e histologías específicas. La dermatomiositis se ha asociado a carcinoma de ovario y uterino, así como adenocarcinoma pulmonar y gástrico en mayores de 45 años. Presentaremos la asociación entre esta manifestación cutánea con el diagnóstico de un tumor de la unión gastroesofágica, subrayando la importancia de reconocer e identificar estas lesiones, ya que en muchas ocasiones son la primera manifestación de un tumor subyacente.

**Descripción del caso:** Varón de 77 años sin antecedentes de interés derivado a Dermatología en mayo de 2023 por lesiones eczematosas en tronco con fotosensibilidad tratadas inicialmente con corticoterapia tópica con empeoramiento posterior, con descamación y cuadro progresivo de astenia, anorexia y debilidad muscular en cintura pelviana y escapular. Se realiza biopsia cutánea del escote y es derivado para completar estudio en régimen de ingreso hospitalario.

Al ingreso, presenta buen estado general con constantes vitales en rango, destacando en la exploración física la aparición de eritema en heliotropo, eritema en V en escote, pápulas de Gottron, hipertrofia de cutículas y lesiones costrosas y petequias en el pulpejo de los dedos de las manos, así como edema proximal en ambos brazos y debilidad muscular proximal en miembros superiores e inferiores. Fuerza distal preservada en las cuatro extremidades. Auscultación cardiaca, pulmonar y exploración abdominal normales. Sin signos de TVP.



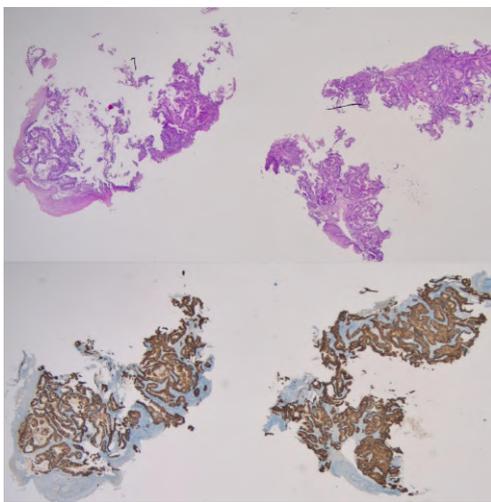
Analíticamente, presentaba una elevación de la CK (4480), hipertrasaminasemia sin colestasis, Hb 10.90 (VCM normal) y VSG 50 con PCR en rango. En cuanto al perfil inmunitario, ANA+ 1/320 con patrón moteado con antiDNA, ENAs y Quantiferon negativo. La serología de virus hepatotrofos fue negativa. La biopsia cutánea demuestra dermatitis de interfase con queratinocitos necróticos concordante con dermatomiositis. Se realiza EMG y ENG detectando miopatía proximal y baja



amplitud en la conducción nerviosa.

Ante la confirmación de dermatomiositis se inicia corticoterapia a dosis de 1mg/kg/día; ante ausencia de mejoría con disfagia progresiva, se decide iniciar nutrición parenteral, asociar inmunoglobulinas y completar el estudio con PET-TC que evidencia una lesión de características malignas en unión gastroesofágica de 4 cm con adenopatías patológicas paratraqueales, supraclaviculares, portocavas, paraaórticas y adrenales.

Se completa el estudio con gastroscopia y toma de biopsias de la lesión con resultado anatomopatológico de adenocarcinoma. En la inmunohistoquímica destaca la presencia de HER-2 (90%+++), un CPS de 5 con expresión conservada de las proteínas reparadoras.



Tras el inicio de inmunoglobulinas, el paciente mejora progresivamente, permitiendo el reinicio de la tolerancia oral, aumentando la fuerza en extremidades y desapareciendo las lesiones cutáneas. Se decide iniciar primera línea de tratamiento con el esquema FOLFOX-6 + trastuzumab en junio de 2023 encontrándose actualmente asintomático con buena situación funcional, ausencia de toxicidad y habiendo completado 8 ciclos de tratamiento en situación de respuesta parcial.

**Discusión:** La dermatomiositis es una patología inflamatoria idiopática que asocia clínica cutánea característica, debilidad muscular, afectación pulmonar intersticial e hipomotilidad esofágica. Un 20-25% de pacientes con dermatomiositis asocia neoplasia, principalmente al año del diagnóstico. El cáncer de ovario y el adenocarcinoma pulmonar y gástrico son los más frecuentemente asociados. En la dermatomiositis paraneoplásica suele ser más habitual la disfagia, debilidad muscular, artralgias y anticuerpos anti-155/140; el riesgo de neoplasia es menor si existe afectación pulmonar, Raynaud, fiebre o anticuerpos anti-Jo-1. La patogenia es desconocida; se postula que los mioblastos comparten características antigénicas con las células tumorales y son atacados por el sistema inmune. Es esencial un adecuado manejo diagnóstico para identificar una posible neoplasia subyacente.

#### Referencias

- <sup>1</sup> - Silva JA, Mesquita Kde C, Igreja AC. Paraneoplastic cutaneous manifestations: concepts and updates. An Bras Dermatol. 2013 Jan-Feb;88(1):9-22.
- <sup>2</sup> - Schadt CR. The cutaneous manifestations of gastrointestinal malignancy. Semin Oncol. 2016 Jun;43(3):341-6.
- <sup>3</sup> - C. Requena, A. Alfaro, V. Traves, E. Nagore. Dermatomiositis paraneoplásica: estudio de 12 casos. Actas Dermo-Sifiliográficas. Volume 105, Issue 7. 2014. Pages 675-682. ISSN 0001-7310

# RESPUESTA A INMUNOTERAPIA EN PACIENTE CON RECAÍDA DE ADENOCARCINOMA DE RECTO EN CONTEXTO DE SÍNDROME DE LYNCH

Fernández Díaz, Natalia (1); Gonzalez García, Nerea (1); Freijido Álvarez, Pablo (1); Fuentes Losada, Mar (1); Ruíz Bañobre, Juan (1); Candamio Folgar, Sonia (1)

(1) Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

**Identificador:** 32

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** ADENOCARCINOMA DE RECTO SÍNDROME DE LYNCH INMUNOTERAPIA

## HISTORIA CLÍNICA:

Mujer de 60 años en la actualidad (2023). Entre sus antecedentes cabe destacar:

- Síndrome Lynch (pérdida de expresión de MSH2).

- En 2000 presenta adenocarcinoma de cérvix, estadio IIB, tratado inicialmente con radioterapia, con posterior recaída/persistencia tratada con quimioterapia, que finaliza en septiembre de 2002. Como secuela destaca la proctitis rádica.

## ENFERMEDAD ONCOLÓGICA:

- En 1994 diagnóstico de carcinoma de recto, pT3pN0.

- En el curso de las revisiones se detecta en colonoscopia recaída local. En marzo de 2009 se realiza inicialmente colectomía derecha, con importante dificultad durante la misma por múltiples adherencias, con dudas sobre resección completa durante la intervención. Se trata de un adenocarcinoma mucinoso de colon pT3N0 (estadio IIA). Se completa intervención con colectomía total y precisa de nefrectomía derecha por síndrome adherencial.

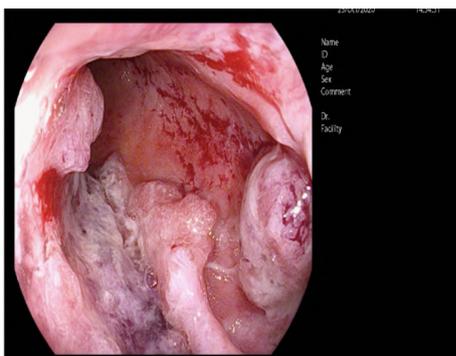
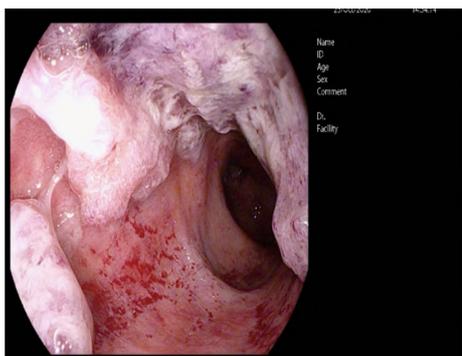


Imagen 1:  
Rectoscopia de diagnóstico de recaída en 2021

- En octubre de 2020, se diagnostica nueva recaída local mediante rectoscopia (Imagen 1). Se desestima rescate quirúrgico por pelvis congelada. Inicia radioterapia y capecitabina concomitantes. En RMN de evaluación, existe persistencia de enfermedad (Imagen 2).



Imagen 2: RMN pélvica donde se evidencia persistencia de enfermedad tras tratamiento con Capecitabina + Radioterapia.

#### TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN:

En agosto de 2021, ante un adenocarcinoma de recto irreseccable, sin evidencia de enfermedad metastásica, se plantea inicio de pembrolizumab 200mg cada 21 días, en primera línea de tratamiento.

En controles radiológicos posteriores, llega a alcanzar respuesta completa, objetivada en RMN realizada en febrero de 2023 (Imagen 3).

La paciente mantiene en todo momento un buen estado general (PS ECOG 1), con una tolerancia adecuada al tratamiento con inmunoterapia, destacando como toxicidad más relevante insuficiencia renal leve en relación con pérdidas por ileostomía, que recupera con correcta hidratación.

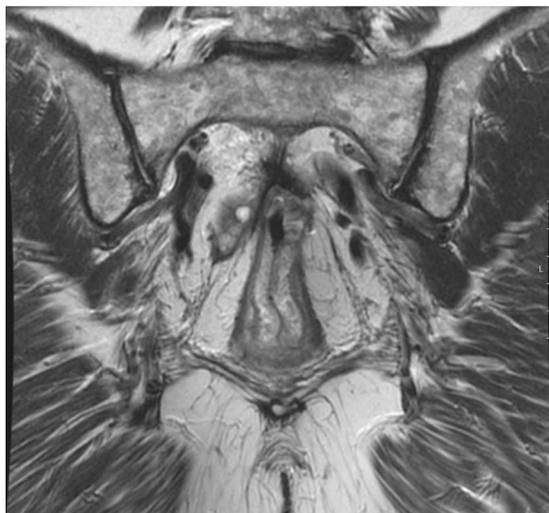


Imagen 3: RMN pélvica con respuesta completa tras 17 meses de tratamiento con Pembrolizumab.

#### DISCUSIÓN:

Se tratarán dos puntos importantes en referencia a este caso. Por un lado, las particularidades del síndrome de Lynch y por otro, el impacto del tratamiento con inmunoterapia en este grupo de tumores.

El síndrome de Lynch es un trastorno hereditario que se relaciona con el aumento de riesgo de ciertos tipos de tumores, entre los que se encuentra el cáncer colorrectal (suponiendo entre un. 3-5% de los mismos)<sup>1</sup>, y que está causado por una mutación en genes que codifican las proteínas reparadoras de mismatch o MMR (MLH1, MSH2, MSH6 y PMS2).<sup>2</sup>

Los defectos en MMR conllevan aumentos o desequilibrios en las repeticiones de los microsatélites de ADN tumoral, los que

se denomina inestabilidad de microsatélites (MSI).<sup>2</sup>

En este caso que nos ocupa se evidencia la mayor propensión desde edades tempranas a padecer tumores colorrectales, sincrónicos o metacrónicos.<sup>2</sup> En raíz a este mayor riesgo, existen estudios que apoyan los incrementos en supervivencia al practicarse de inicio colectomías subtotales.<sup>3</sup>

Además, los pacientes con tumores MSI parece que no son sensibles a tratamientos basados en fluoropirimidinas.<sup>3,4,5</sup>

Por otra parte, en este caso se ilustra una de las piedras angulares en el tratamiento de este tipo de tumores, sobre todo en estadios avanzados, en los que el tratamiento con inmunoterapia (pembrolizumab en nuestro caso), está afianzado desde el año 2017.<sup>6,7</sup>

No son infrecuentes las respuestas importantes y en algunos casos completas, como la de nuestro caso, en tratamiento con inmunoterapia en los tumores con MSI.<sup>8</sup>

### CONCLUSIONES:

El tratamiento de los tumores colorrectales en general y más concretamente de los que presentan inestabilidad de microsatélites, como este caso, ha presentado un importante giro en los últimos años, con tratamientos como la inmunoterapia, que nos está permitiendo observar respuestas importantes y duraderas.

El paradigma de la medicina personalizada se ve reflejado en la selección de tratamientos dirigidos, con un perfil de toxicidades más asumible que las terapias clásicas.

### Referencias

<sup>1</sup> Bhattacharya P, McHugh TW. Lynch Syndrome. [Updated 2023 Feb 4]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK431096/>

<sup>2</sup> Vasen HF, Möslein G, Alonso A, Bernstein I, Bertario L, Blanco I, Burn J, Capella G, Engel C, Frayling I, Friedl W, Hes FJ, Hodgson S, Mecklin JP, Møller P, Nagengast F, Parc Y, Renkonen-Sinisalo L, Sampson JR, Stormorken A, Wijnen J. Guidelines for the clinical management of Lynch syndrome (hereditary non-polyposis cancer). *J Med Genet.* 2007 Jun;44(6):353-62. doi: 10.1136/jmg.2007.048991. Epub 2007 Feb 27. PMID: 17327285; PMCID: PMC2740877.

<sup>3</sup> de Vos tot Nederveen Cappel WH, Meulenbeld HJ, Kleibeuker JH, Nagengast FM, Menko FH, Griffioen G, Cats A, Morreau H, Gelderblom H, Vasen HF. Survival after adjuvant 5-FU treatment for stage III colon cancer in hereditary nonpolyposis colorectal cancer. *Int J Cancer* 2004;109:468-71.

<sup>4</sup> Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, Thibodeau SN, French AJ, Goldberg RM, Hamilton SR, Laurent-Puig P, Gryfe R, Shepherd LE, Tu D, Redston M, Gallinger S. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-57.

<sup>5</sup> Carethers JM, Smith EJ, Behling CA, Nguyen L, Tajima A, Doctolero RT, Cabrera BL, Goel A, Arnold CA, Miyai K, Boland CR. Use of 5-fluorouracil and survival in patients with microsatellite-unstable colorectal cancer. *Gastroenterology* 2004;126:394-401.

<sup>6</sup> André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardiere C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2020 Dec 3;383(23):2207-2218. doi: 10.1056/NEJMoa2017699. PMID: 33264544.

<sup>7</sup> Cercek A, Lumish M, Sinopoli J, Weiss J, Shia J, Lamendola-Essel M, El Dika IH, Segal N, Shcherba M, Sugarman R, Stadler Z, Yaeger R, Smith JJ, Rousseau B, Argiles G, Patel M, Desai A, Saltz LB, Widmar M, Iyer K, Zhang J, Gianino N, Crane C, Romesser PB, Pappou EP, Paty P, Garcia-Aguilar J, Gonen M, Gollub M, Weiser MR, Schalper KA, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer. *N Engl J Med.* 2022 Jun 23;386(25):2363-2376. doi: 10.1056/NEJMoa2201445. Epub 2022 Jun 5. PMID: 35660797; PMCID: PMC9492301

<sup>8</sup> Therkildsen C, Jensen LH, Rasmussen M, Bernstein I. An Update on Immune Checkpoint Therapy for the Treatment of Lynch Syndrome. *Clin Exp Gastroenterol.* 2021 May 24;14:181-197. doi: 10.2147/CEG.S278054. PMID: 34079322; PMCID: PMC8163581.

## INMUNOTERAPIA ANTE RECIDIVA LOCAL

Prados Fernández, Antonio Laín (1); Salguero Aguilar, Renato (1); Ignacio Cruzado, Mario (1); Sanfelix Cambra, Carla (1); Sánchez Montoro, María Isabel (1); Lendinez Labella, Irene (1); Sampol Alpuente, Arturo (1)

(1) Hospital Universitario Torrecárdenas

**Identificador:** 33

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal, inmunoterapia, respuesta local, microsatélites

### INTRODUCCIÓN

El cáncer es y se estima va a seguir siendo uno de los principales problemas de salud en nuestras sociedades. Los tumores digestivos suponen una tasa importante, siendo, en concreto, el cáncer colorrectal uno de los tipos más importantes tanto en términos de incidencia (tumor más frecuentemente diagnosticado en nuestro país) como de mortalidad (1). El cáncer colorrectal además es una enfermedad muy heterogénea, en función a su genética, dentro de la cual podemos destacar el subgrupo con inestabilidad de microsatélites, suponen el 15% de todos los cáncer colorrectales, y para los cuales, recientemente podemos contar con la terapia anti-PD1 como tratamiento eficaz ante aquellos refractarios a la quimioterapia convencional (2). En este caso clínico, podemos objetivar los beneficios de estos nuevos tratamientos.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Varón de 64 años, sin alergias medicamentosas conocidas, ex hábito tabáquico de medio paquete al día desde hace veinte años. Entre sus antecedentes personales, a destacar hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, dislipemia y obesidad como factores de riesgo cardiovascular; además, colelitiasis, síndrome de apnea hipopnea del sueño y espondiloartrosis lumbar degenerativa. Respecto a sus antecedentes familiares, mencionar que su madre padeció cáncer de colon.

Su historia oncológica comienza en 2021, es diagnosticado de un adenocarcinoma pobremente diferenciado de colon derecho estadio IIIC (pT4b pN2b M0), con inestabilidad de microsatélites. Se interviene en Diciembre de 2021 mediante hemicolectomía derecha, con un postoperatorio complicado por una dehiscencia de sutura, siendo portador de ileostomía de protección.

En Marzo de 2022 comienza con tratamiento de quimioterapia adyuvante con esquema xelox. Tras tres ciclos, presenta como efecto secundario diarrea grado 2 y astenia, decidiendo continuar con capecitabina en monoterapia, que finaliza en Septiembre del mismo año e inicia revisiones.

En Enero de 2023, se objetiva en prueba de imagen una progresión local por presencia de una lesión nodular adyacente al colon sigmoide, que expresa una alta tasa metabólica sugestiva de malignidad, y colecciones en hipocondrio derecho, ya conocidas, que bien pudieran estar en relación con un proceso inflamatorio o infeccioso. Ante dichos hallazgos y aumento de marcadores tumorales, se decide iniciar 1ª línea de quimioterapia paliativa con esquema folfiri con reducción de dosis al 70%, por diarrea, completando un total de cuatro ciclos, que finaliza en marzo. A las semanas de finalizar requiere ingreso hospitalario por cuadro de dolor abdominal en el contexto de las colecciones abdominales, iniciándose antibioterapia empírica y drenando las mismas por vía radiológica, con mejoría sintomática. Durante dicho proceso, se objetiva crecimiento de lesión excrecente de zona de ostomía, y en estudio de imagen aumento de tamaño, respecto a estudios previos, de la lesión dependiente de pared lateral izquierda de sigma, interpretándose como progresión tumoral.

Inicia 2ª línea con pembrolizumab, con buena tolerancia, actualmente nueve ciclos, tras los cuales marcadores tumorales en descenso y mejoría clínica con reducción del tamaño de la lesión excrecente en la zona de ostomía y estabilización del resto de lesiones.

### DISCUSIÓN

Los inhibidores de check-point han cambiado el mundo de la oncología y revolucionado el tratamiento de muchos tipos de

tumores en los últimos años y, en concreto, en el subgrupo de pacientes de cáncer colorrectal con inestabilidad de microsatélites han demostrado ser una opción terapéutica más, mejorando resultados de los esquemas convencionales (3). En este caso podemos objetivar un beneficio considerable, observando una franca mejoría de la recaída local, que implicaba una pésima calidad de vida al paciente, dificultando incluso la colocación de bolsas de ostomía.



#### Referencias

- <sup>1</sup> ESTIMACIONES DE LA INCIDENCIA DEL CÁNCER EN ESPAÑA, 2023 [Internet]. Redecan.org. [citado el 29 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://redecan.org/storage/documents/02d62122-9adb-4d35-b6d0-551435dbe4ae.pdf>
- <sup>2</sup> Fernández Montes A, Alonso V, Aranda E, Élez E, García Alfonso P, Grávalos C, et al. SEOM-GEMCAD-TTD clinical guidelines for the systemic treatment of metastatic colorectal cancer (2022). Clin Transl Oncol [Internet]. 2023;25(9):2718-31. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s12094-023-03199-1>
- <sup>3</sup> André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med [Internet]. 2020;383(23):2207-18. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2017699>

# Diagnóstico y tratamiento del carcinoma escamoso de unión gastroesofágica a propósito de un caso clínico

Pedrejón García, Ander (1)

(1) Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín

**Identificador:** 34

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Unión esofagogástrica Carcinoma de células escamosas Disfagia progresiva Infección por VIH Endoscopia digestiva alta Estadio localmente avanzado Carboplatino-paclitaxel Diseminación metastásica

## INTRODUCCIÓN

El cáncer de esófago es el séptimo cáncer más común y la sexta causa de muerte por cáncer. La incidencia está aumentando en España, particularmente entre los hombres. Existen dos principales subtipos patológicos diferentes: el carcinoma de células escamosas y el adenocarcinoma. El consumo de tabaco y alcohol, el reflujo gastroesofágico y la obesidad son los principales factores de riesgo.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

- Historia clínica (anamnesis):  
Varón 55 años. Antecedentes Personales: exfumador, exbebedor, infección crónica por VIH, en tratamiento con antirretrovirales. Anamnesis: acude al servicio de urgencias por náuseas y vómitos constantes desde hace varios días junto con disfagia progresiva, inicialmente a sólidos.
- Exploración física:  
ECOG 0, no adenopatías. Eupneico en reposo, SaO<sub>2</sub> 97% basal. Abdomen: blando, depresible, no doloroso a la palpación superficial ni profunda, no masas ni megalias ni signos de irritación peritoneal. Sin otros hallazgos relevantes.

## Pruebas complementarias:

- Analítica: leucocitos 11.05/mm<sup>3</sup> (81% N), Hb 15.3 g/dl, Plaquetas 314.000/mm<sup>3</sup>, glucosa 119 mg/dl, Creatinina 1.1 mg/dl, Na 143 mmol/L, K hemolizado, PCR 129 mg/ml. Sin otras alteraciones.
- TAC de tórax-abdomen: Engrosamiento mural circunferencial estenosante de los 8 cm distales del esófago, afectando caudalmente la unión esófago-gástrica. ● N: Múltiples adenopatías subcentimétricas irregulares agrupadas en el espacio traqueobronquial derecho y ligamento gastro hepático. ● M: Sin signos sospechosos de afectación metastásica a distancia. Neoplasia de la unión esofagogástrica (esófago) T3N3M0.
- PET-TAC: Proceso neoproliferativo maligno en esófago distal que asocia compromiso nodal en mediastino inferior y mesenterio a la altura del ligamento gastrohepático. Sin evidencia de enfermedad tumoral macroscópica metabólicamente activa en otras localizaciones.
- Endoscopia digestiva alta: Sospecha de neoplasia de esófago medio estenosante. Se toman biopsias con resultado histológico: Fragmentos de carcinoma escamoso infiltrante queratinizante

## Diagnóstico diferencial y final:

Estenosis esofágica por enfermedad por reflujo gastroesofágico

Acalasia

*Carcinoma escamoso del tercio distal esofágico localmente avanzado sospecha de cT3N3M0.*

### Tratamiento y evolución

Se trata de un paciente que consulta por disfagia progresiva con intolerancia a dieta sólida y pérdida ponderal. Se realiza estudio endoscópico que confirma la presencia de un carcinoma estenosante de esófago. Se completa estudio de extensión tratándose de un estadio localmente avanzado no siendo candidato a tratamiento quirúrgico por lo que se propone tratamiento con QT-RT concurrente con intención radical. Recibe tratamiento con Carboplatino-paclitaxel semanal asociado a radioterapia con respuesta parcial local y diseminación a distancia de la enfermedad con metástasis a nivel pulmonar, suprarrenal, hepática y ósea.

Se propone tratamiento con QT: FOLFOX (primera línea para la enfermedad avanzada). Ingresa tras el segundo ciclo por sepsis de origen incierto, sin aislamiento microbiológico y con evolución favorable con antibioterapia empírica. Dado el deterioro clínico, tras valorar riesgo-beneficio de continuar el tratamiento con QT, se decide manejo exclusivo por Unidad de cuidados paliativos siendo exitus un mes más tarde tras nuevo ingreso por sepsis de probable origen abdominal.

### DISCUSIÓN

El cáncer de esófago es un tumor agresivo y con mal pronóstico. Cuando se diagnostica en etapas avanzadas, tan sólo el 20% de los pacientes sobreviven a los 5 años. En tumores irresecables, el tratamiento RT-QT se asocia a un alto riesgo de complicaciones, sobre todo de tipo infecciosas dada su localización anatómica y su relación con estructuras vecinas (tráquea, mediastino). Se trata de una neoplasia que genera una importante morbilidad siendo muy habitual la desnutrición en estos pacientes lo que dificulta una estrategia de tratamiento óptima. El desarrollo de terapias dirigidas y de inmunoterapia ofrece la oportunidad de tratamiento con fármacos menos tóxicos, mejor tolerados y con resultados esperanzadores.



### Referencias

<sup>1</sup> <https://www.mayoclinic.org/es/diseases-conditions/esophageal-cancer/symptoms-causes/syc-20356084>

<sup>2</sup> <https://www.cancer.gov/espanol/tipos/esofago/paciente/tratamiento-esofago-pdq>

<sup>3</sup> [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1684-18242019000200382](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242019000200382)

# Inmunoterapia neoadyuvante en adenocarcinoma de colon localmente avanzado con inestabilidad de microsatélites: Eficacia y Toxicidad

Fernández Prado, Laura (1); Cortes Gonzalez, Alba (1); Fernández Cordon, Lidia (1); Romero Hernandez, Javier (1); Bazaga Rodas, Nagore (1); Lafuente Galindo, Alba (1); Zorrilla Larraga, Miriam (1); Martin Carnicero, Alfonso (1); Alonso Lago, Martina (1)

(1) Hospital Universitario San Pedro

**Identificador:** 35

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

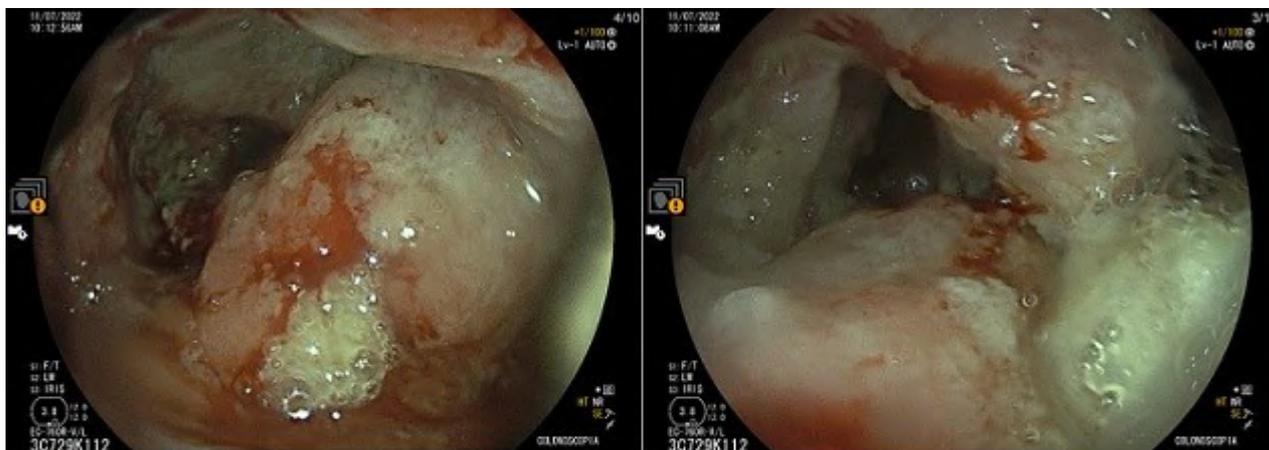
**Palabras clave:** Adenocarcinoma Colorrectal Inestabilidad de Microsatélites Neoadyuvancia Inmunoterapia Hipofisitis

## · Introducción

En el escenario neoadyuvante en cáncer colorrectal (CCR) localizado, la quimioterapia en los tumores de colon con inestabilidad de microsatélites (MSI/dMMR), tiene una respuesta escasa<sup>1-2</sup>, por lo que cabe plantear si la inmunoterapia puede obtener mejores respuestas. Existen estudios positivos<sup>3-4</sup>, pero sin indicación aprobada en este contexto en el momento actual. La toxicidad inmunomediada derivada de estos tratamientos, puede condicionar la continuación de los mismos.

## · Caso Clínico

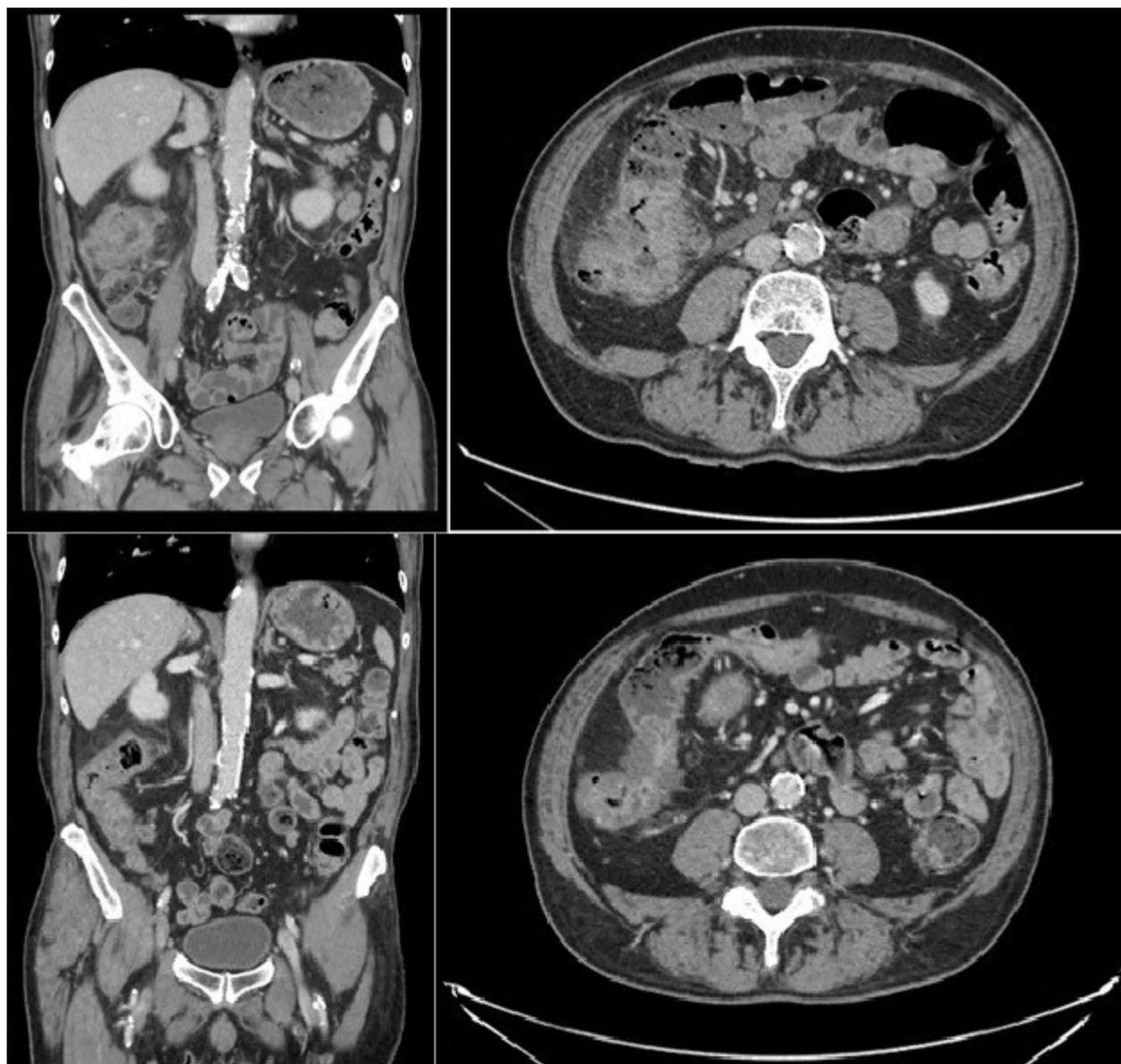
Nos encontramos con un paciente de 67 años diagnosticado en mayo de 2022 de un adenocarcinoma estenosante de colon derecho a nivel de ángulo hepático, con infiltración de riñón derecho y grasa adyacente, y adenopatías locoregionales. El estudio inmunohistoquímico de las proteínas reparadoras del ADN detectó expresión anormal focal de MLH-1, expresión normal de MSH-2 y MSH-6, y ausencia de expresión de PMS2.



**Imagen 1. Colonoscopia diagnóstica con lesión estenosante de colon**

Ante un paciente con un adenocarcinoma de colon localmente avanzado T4bN2, se decide en Comité Multidisciplinar terapia neoadyuvante y cirugía.

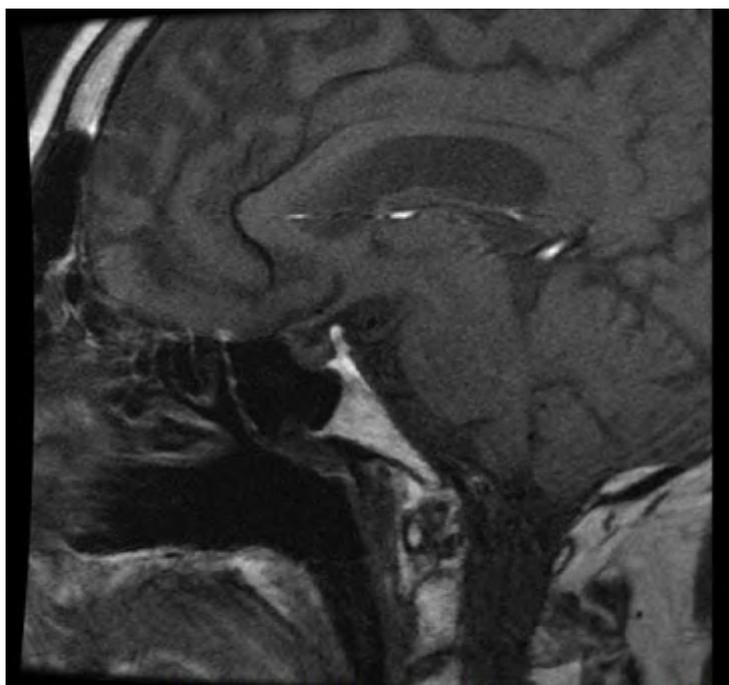
Dada la presencia de MSI, se solicita y autoriza tratamiento con Pembrolizumab 200mg trisemanal, de acuerdo con la evidencia actual<sup>5</sup>, que inicia en agosto 2022. Muestra buena tolerancia y progresiva mejoría del estado general, con disminución del tamaño de la lesión a los dos meses, aunque persistencia de infiltración grasa y adenopatías patológicas. Tras 6 ciclos de Pembrolizumab, se objetiva respuesta parcial pero insuficiente para intervención quirúrgica.



**Imagen 2. TC diagnóstico en junio 2022 con engrosamiento de colon a nivel de ángulo hepático, infiltración fascia pararenal anterior derecha y adenopatías adyacentes (arriba) vs TC en enero 2023 con respuesta parcial de la lesión, y persistencia de adenopatías mesentéricas (abajo)**

Cuando acude al 7º ciclo, se detecta alteración del perfil tiroideo: TSH 0.08  $\mu$ U/mL, T4 Libre 0.66 ng/dL, T3 0.75 ng/mL, Prolactina 30.0 ng/mL, Cortisol 8h 12.6  $\mu$ g/dL. Es diagnosticado de Hipotiroidismo secundario a Pembrolizumab e inicia tratamiento con Levotiroxina 75 mcg al día.

Tras dos semanas de tratamiento con Levotiroxina, cuatro meses desde inicio de inmunoterapia, comienza con astenia y empeoramiento analítico con TSH 0.27  $\mu$ U/mL, T4 Libre 0.91 ng/dL, T3 1.16 ng/mL, Prolactina 26.0 ng/mL, Cortisol 8h 1.0  $\mu$ g/dL, LH 5.8 mU/mL. Valorado por Endocrinología, se diagnostica de hipofisitis por inmunoterapia e insuficiencia suprarrenal secundaria, iniciando tratamiento sustitutivo con hidroaltesona. Se suspende definitivamente la inmunoterapia.



**Imagen 3. RM hipófisis que muestra glándula hipofisaria de tamaño y morfología normales, descartando otras posibles causas de hipofisitis.**

Se remite de nuevo a cirugía, realizándose una hemicolectomía derecha en marzo 2023. El resultado anatomopatológico fue de escaso adenocarcinoma de colon residual (ypT3), bordes de resección libres, 10 ganglios linfáticos sin evidencia de malignidad (ypN0), grado 1 de regresión tumoral (respuesta casi completa).

Tras la cirugía se propone quimioterapia adyuvante con XELOX por 4 ciclos. Tras el 2º ciclo ingreso por sepsis de probable origen abdominal e insuficiencia renal aguda KDIGO II. Presentó buena evolución clínica. Debido a las numerosas complicaciones se finaliza tratamiento adyuvante e inicia revisiones sin signos de recaída en último TC realizado tras 16 meses del diagnóstico, y persistiendo hipofisitis con necesidad de tratamiento sustitutivo.



**Imagen 4. TC septiembre 2023 con cambios postquirúrgicos de hemicolectomía derecha con ampliación a colon trasverso, sin evidencia de recaída.**

#### · Discusión

La inmunoterapia neoadyuvante con inhibidores de PD-1 en tumores con dMMR colorrectales u otros órganos sólidos, ha demostrado tasas de respuestas completas en torno al 60% y buena evolución posterior, siendo una estrategia prometedora, con efectos secundarios tolerables, y mayor beneficio frente a la quimioterapia convencional<sup>5</sup>. Estos tratamientos no están exentos de toxicidades inmunomediadas, sobre todo a nivel endocrino. Mientras que la toxicidad tiroidea con Pembrolizumab es relativamente frecuente, no lo es la hipofisitis, reseñada en un 0,7% pacientes. La mediana de tiempo hasta la aparición de hipofisitis es de 5-9 meses, siendo en el caso de nuestro paciente de 4 meses. En menos de la mitad de los pacientes esta toxicidad se resolvió, aunque puede persistir en el tiempo, por lo que debemos prestar atención a su posible aparición y realizar un adecuado seguimiento para evitar problemas graves derivados de la misma<sup>6</sup>.

#### Referencias

- <sup>1</sup> Morton D, Seymour M, Magill L, Handley K, Glasbey J, Glimelius B, et al. Preoperative Chemotherapy for Operable Colon Cancer: Mature Results of an International Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol.* 2023;41:1541-52.
- <sup>2</sup> Seymour MT, Morton D. FOxTROT: an international randomised controlled trial in 1052 patients (pts) evaluating neoadjuvant chemotherapy (NAC) for colon cancer. 26 de mayo de 2019;37(15\_suppl):3504-3504.
- <sup>3</sup> Kothari A, White MG, Peacock O, Kaur H, Palmquist SM, You N, et al. Pathological response following neoadjuvant immunotherapy in mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high locally advanced, non-metastatic colorectal cancer. *British Journal of Surgery.* 1 de junio de 2022;109(6):489-92.
- <sup>4</sup> Xiao BY, Zhang X, Cao TY, Li DD, Jiang W, Kong LH, et al. Neoadjuvant Immunotherapy Leads to Major Response and Low Recurrence in Localized Mismatch Repair-Deficient Colorectal Cancer. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* 1 de enero de 2023;21(1):60-6.
- <sup>5</sup> Ludford K, Won ;, Ho J, Thomas J V, Kanwal ;, Raghav PS, et al. Neoadjuvant Pembrolizumab in Localized Microsatellite Instability High/Deficient Mismatch Repair Solid Tumors. *J Clin Oncol.* 2023;41:2181-90.
- <sup>6</sup> EMA. ANEXO I FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO [Internet]. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information\\_es.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_es.pdf)

# RESPUESTA A PLATINO EN PACIENTE CON CÁNCER DE PÁNCREAS METASTÁSICO CON MUTACIÓN EN BRCA 2: BUSCANDO NUEVOS HORIZONTES.

*Pérez Velasco , Rocío (1); Díaz López, Sebastián (2); González Fernández , Paloma (3); Barroso Martínez, Alejandro José (3); Torres Sempere, Julio (3); Macías Rodríguez, Paula (1); Gallego Jiménez, Inmaculada (4)*

*(1) Hospital Universitario Virgen del Rocío, (2) Hospital Universitario Virgen de Valme, (3) Hospital Universitario Virgen del Rocío, (4) Hospital Universitario virgen del rocío*

**Identificador:** 36

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** BRCA 2, adenocarcinoma de páncreas, platino

## INTRODUCCIÓN

El 10% de pacientes diagnosticados de cáncer de páncreas son portadores de mutación en los genes BRCA 1/2 en línea germinal. Si bien el pronóstico a los 5 años en este estadio es inferior al 10%, la mayor sensibilidad a los tratamientos con platino y la posibilidad de tratamiento dirigido con inhibidores de la ADN ribo polimerasa (iPARP) en estos pacientes, abren nuevas posibilidades en esta población.

## DESCRIPCIÓN CASO

Mujer de 56 años, sin antecedentes personales, con destacados antecedentes familiares importantes: padre diagnosticado de cáncer de colon (CCR) a los 50 años, madre de cáncer de mama a los 55 años, y dos tíos paternos CCR a los 60 años.

A raíz de de dolor lumbar tras accidente tráfico en mayo 2022 y estando asintomática a nivel digestivo, se realizó tomografía computarizada (TC) de abdomen con contraste en julio 2023 objetivándose lesión en cabeza de páncreas de 20 mm sospechosa de malignidad y múltiples lesiones hepáticas sugestivas de metástasis. Se realizó ecoendoscopia y biopsia de la lesión en cabeza de páncreas, con resultado anatomopatológico de adenocarcinoma ductal de páncreas, estadio IV por la afectación hepática. No pudo realizarse estudio molecular ni de expresión de PDL-1 por escasa muestra.

Además, se realizó estudio genético, siendo la paciente portadora de la mutación c.4631dup (p.Asn1544fs) del gen BRCA 2 en heterocigosis.

Comenzó tratamiento quimioterápico, tras metabolismo de DPYD y analítica completa sin alteraciones, con FOLFIRINOXm (5FU+leucovorín+oxaliplatino+irinotecán) cada 15 días en agosto de 2022, con neurotoxicidad y astenia grado 1 como toxicidades. En TC de reevaluación de mayo 2023 respuesta completa de las lesiones hepáticas y respuesta parcial a nivel local, que ha mantenido hasta octubre de 2023 (14 meses) con buena tolerancia y ECOG 1.

Actualmente en noviembre de 2023 presenta progresión hepática (2 nuevas lesiones de 1 cm), pendiente de tratamiento dentro de ensayo clínico con olaparib y durvalumab.

## BREVE DISCUSION

El pobre pronóstico del adenocarcinoma de páncreas metastásico, con supervivencia media con quimioterapia entre 8-11 meses, y supervivencia global (SG) a los 5 años menor del 10%, subrayan la urgencia en encontrar nuevas opciones de tratamiento en estos pacientes<sup>1</sup>.

El 10% de estos pacientes son portadores de mutaciones en los genes BRCA 1 y 2, que participan en los mecanismos de reparación del ADN. Ello ha llevado a varios ensayos clínicos a testar el tratamiento con iPARP en esta población, como el ensayo clínico POLO que demostró una mPFS de 7,8 meses frente a 3,2 meses con olaparib 300 mg cada 12 horas frente a placebo de mantenimiento tras respuesta a primera línea con esquema con platino en estos pacientes, siendo a día de hoy estándar de tratamiento, a pesar de no beneficio estadísticamente significativo en la SG<sup>1,2</sup>.

FOLRINOXm y gemcitabina-nabpaclitaxel (GN) son los esquemas que han demostrado beneficio frente a gemcitabina en monoterapia en primera línea en pacientes con ECOG 0-1 y sin comorbilidades, con SG entre 8 y 11 meses en sus ensayos pivotaes. NALIRINOX (irinotecan liposomal-oxaliplatino-5FU) en el ensayo NAPOLI 3 es superior a gemcitabina-nabpaclitaxel en SG, 11 meses frente a 9,2 meses, siendo otra opción de tratamiento<sup>3,4,5</sup>.

FOLFIRINOX y GN han sido comparados en el ensayo GENERATE presentado en ESMO 2023, cerrado prematuramente al no observar beneficio de FOLFIRINOX sobre GN, y por tanto ambas opciones son a día de hoy válidas en este escenario. Sin embargo, debemos tener en cuenta la mayor sensibilidad a tratamiento con platino en pacientes con mutaciones en BRCA e indicarlos en primera línea salvo contraindicación<sup>6</sup>.

Nuevos ensayos en combinación con iPARP y quimioterapia/inmunoterapia, quizás ofrecerán nuevas opciones en esta población.

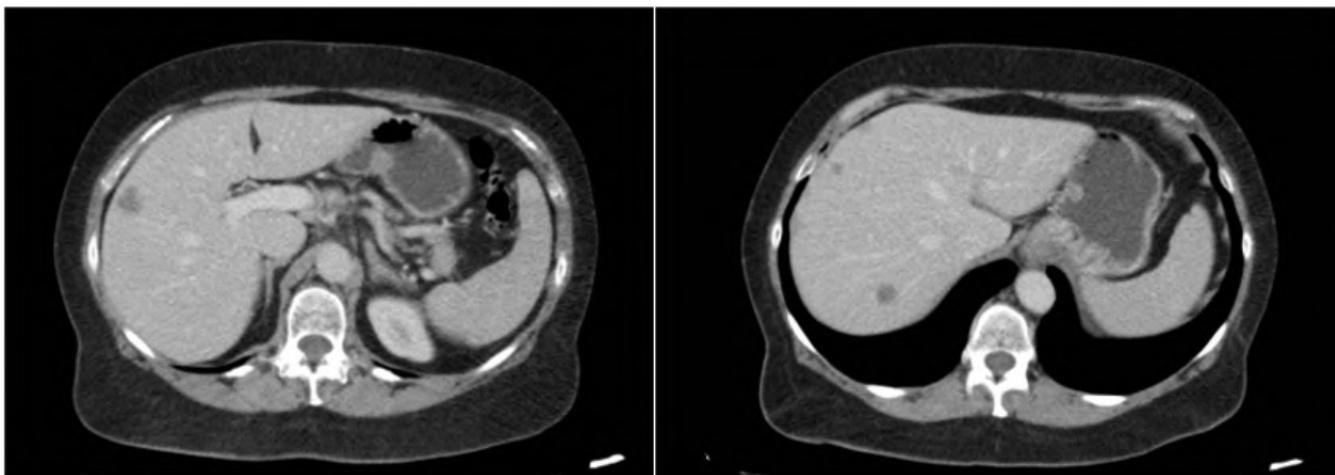


Figura 1: TC basal al diagnóstico de la paciente, objetivando múltiples lesiones hepáticas sugestivas de metástasis.

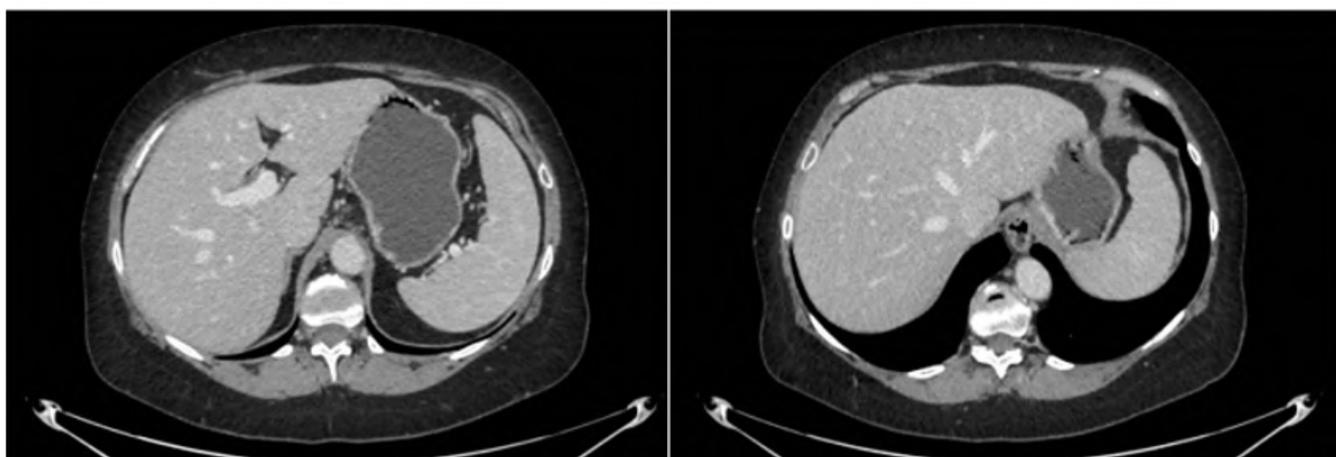


Figura 2: TC de abdomen de respuesta al tratamiento en mayo 2023 con respuesta completa de las lesiones hepáticas.

## Referencias

- 1.1. Kasi A, Al-Jumayli M, Park R, Baranda J, Sun W. Update on the Role of Poly (ADP-Ribose) Polymerase Inhibitors in the DNA Repair-Deficient Pancreatic Cancers: A Narrative Review. *J Pancreat Cancer*. 2020 Dec 4;6(1):107-115. doi: 10.1089/pancan.2020.0010.
2. 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. *J Clin Oncol*. 2022;40(34):3929-3939.
3. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. *N Engl J Med*. 2011;364(19):1817-1825.
4. Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1691-1703.

<sup>5</sup> 5. Wainberg ZA, Melisi D, Macarulla T, et al. NALIRIFOX versus nab-paclitaxel and gemcitabine in treatment-naive patients with metastatic pancreatic ductal adenocarcinoma (NAPOLI 3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2023;402(10409):1272-1281.

<sup>6</sup> 6. Fogelman D, Sugar EA, Oliver G, et al. Family history as a marker of platinum sensitivity in pancreatic adenocarcinoma. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2015;76(3):489-498

# Sarcoidosis en paciente con neoplasias sincrónicas renal y colon inestable: Cuando la gran simuladora se disfraza de recidiva neoplásica.

López Pascual, Ana María (1); Landinez Sánchez, Gonzalo (1); Baena Padial, María Valle (1); Muriel López, Carolina (1); Rueda Domínguez, Antonio (1)

(1) Hospital Regional Universitario de Málaga

**Identificador:** 37

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

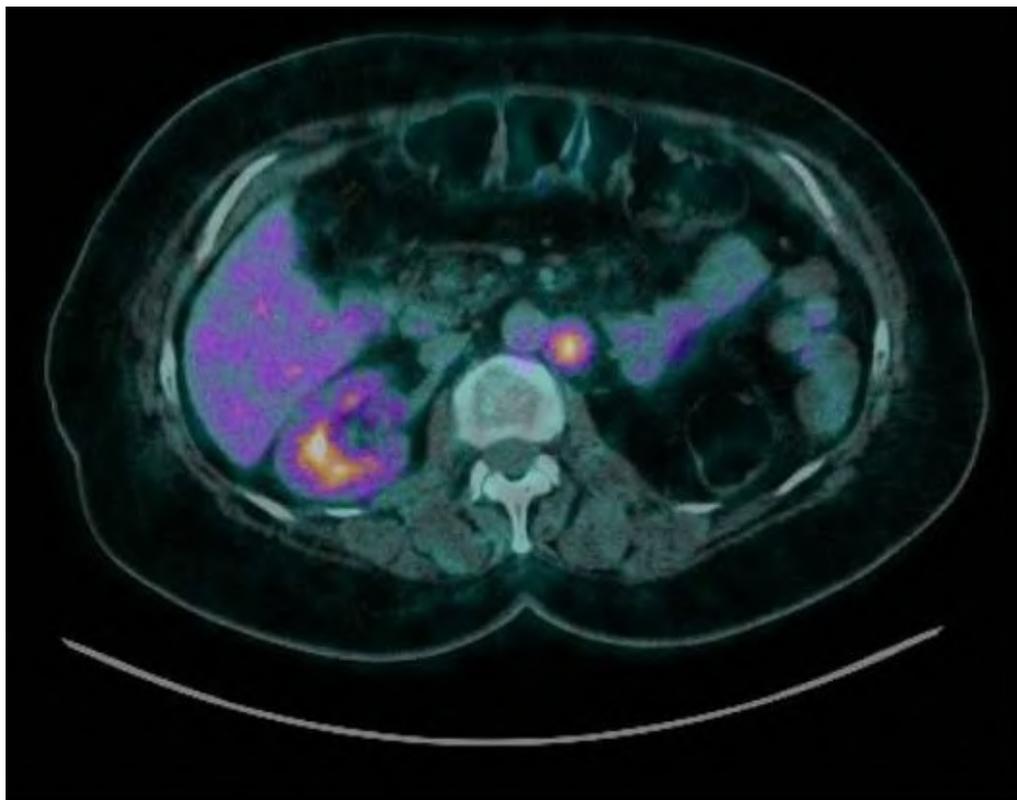
**Palabras clave:** Sarcoidosis. Cáncer de colon. Carcinoma renal. Biopsia. Granuloma no caseoso.

## INTRODUCCIÓN

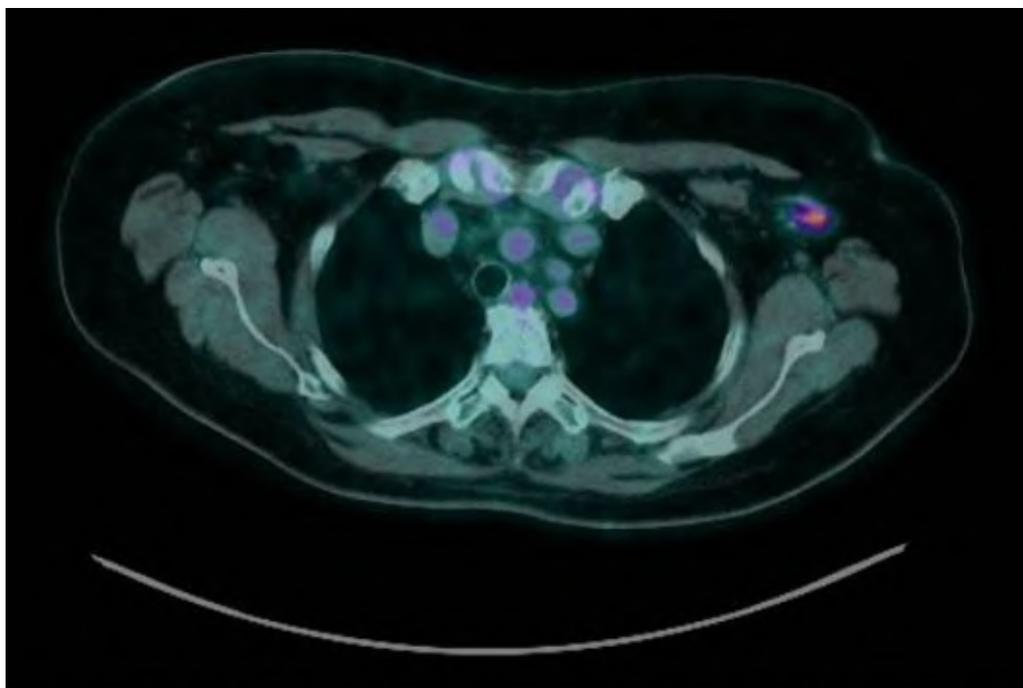
Se presenta el caso de una paciente que, tras resección de 2 tumores sincrónicos localizados (renal y colon inestable) presenta lesiones hepáticas y adenopatías múltiples en crecimiento que se biopsian varias veces sospechando de progresión, con diagnóstico de sarcoidosis, patología poco frecuente y poco asociada a procesos neoplásicos.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

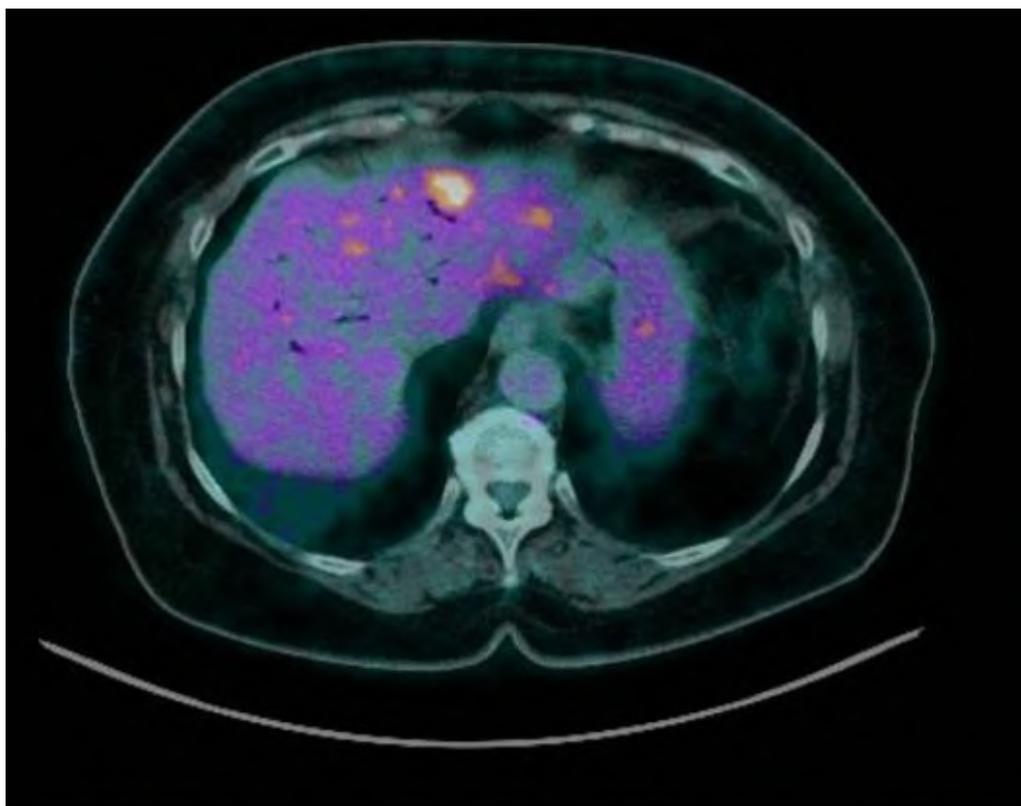
En 2018 una mujer de 66 años e hipertensa es diagnosticada de dos tumores sincrónicos: Carcinoma renal de células claras estadio III (pT3N0M0) y adenocarcinoma mucinoso de colon derecho estadio IIA (pT3N0M0 sin factores de riesgo), con pérdida de expresión de proteínas MLH1 y PMS2, y mutación en codón 600 de BRAF. Intervenido mediante hemicolectomía derecha y nefrectomía izquierda. Tras postoperatorio tórpido, la paciente inicia revisiones. En 2020 se objetivan en PET-TC (tomografía por emisión de positrones-tomografía computerizada) adenopatías retroperitoneales, axilar (palpable) y mediastínicas (ver *Ilustración 1 y 2*); con biopsia axilar compatible con linfadenitis granulomatosa. Marcadores tumorales negativos. Se decide vigilancia estrecha con nuevo PET-TC donde se objetiva crecimiento de adenopatía paraaórtica, por lo que se realiza exéresis diagnóstica de adenopatía axilar, con mismo resultado histológico y se deriva a medicina interna para seguimiento. El TC de 2022 presenta lesiones hepáticas (ver *Ilustración 3*) y crecimiento de adenopatías retroperitoneales. Se realiza biopsia hepática eco-guiada, con resultado nuevamente de granuloma no necrotizante. Con diagnóstico de sarcoidosis en seguimiento por medicina interna y sin tratamiento por ausencia de enfermedad pulmonar, la paciente continúa con estabilidad radiológica a nivel hepático y adenopático.



*Ilustración 1: Corte axial de PET-TC donde se objetiva adenopatía paraaórtica hipercaptante, inicialmente sospechosa de recidiva, pero compatible con diagnóstico de sarcoidosis.*



*Ilustración 2: Corte axial de PET-TC donde se objetiva adenopatía axilar hipercaptante sospechosa de recidiva, que posteriormente se realizó biopsia compatible con sarcoidosis*



*Ilustración 3: Corte axial de PET-TC donde se objetiva lesión hepática hipercaptante sospechosa de recidiva, que se biopsia posteriormente con resultado compatible con sarcoidosis.*

## **DISCUSIÓN**

La sarcoidosis, conocida como la gran simuladora, es una enfermedad granulomatosa multisistémica de origen multifactorial y poco conocido. Su incidencia varía en función de la región, siendo más frecuente en países nórdicos y en mujeres jóvenes, no fumadoras de ambiente rural. Se cree que la predisposición genética, antecedentes infecciosos o factores ambientales (agua no embotellada, polen, insecticidas, partículas de madera y metal...) puedan influir en su origen.<sup>1,2</sup>

Esta enfermedad se caracteriza por el desarrollo de granulomas no caseosos. El pulmón se afecta en más del 90% de los pacientes (adenopatías hiliares bilaterales), pero pueden afectarse piel, tiroides, ojos, corazón, cerebro, riñón, ganglios linfáticos (20%), hígado (<20%)... Si bien suele cursar de forma asintomática con hallazgo casual en pruebas de imagen, la clínica dependerá del órgano perjudicado, variando desde tos, disnea e insuficiencia respiratoria hasta adenopatías, eritema nodoso, fracaso renal o cardíaco, crisis comiciales o hepatoesplenomegalia<sup>2</sup> como se puede ver en la *Tabla 1*.

ÓRGANO AFECTO	PREVALENCIA	CLÍNICA (más frecuente: asintomático)
PULMÓN (+ hilio y mediastino)	>90%	Tos seca, disnea, derrame pleural, fibrosis pulmonar, insuficiencia respiratoria.
GLÁNDULAS (tiroides, parótida, hipófisis)	20-50%	Hipotiroidismo, hipertrofia paratoidea, diabetes insípida...
OJOS	>40%	Hiperemia, fotofobia, dolor.
PIEL	20-30%	Eritema nodoso, nódulos, placas.
GANGLIOS LINFÁTICOS	20%	Adenopatías periféricas indoloras.
CORAZÓN	20-27%	Síncope, arritmias, derrame pericárdico, insuficiencia cardíaca.
HÍGADO	18%	Hepatomegalia, hipertensión portal, elevación transaminasas.
SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	<10%	Irritación meníngea, crisis comiciales, encefalopatía...
OTROS: Riñón, huesos, bazo...		

Tabla 1: Órganos más frecuentemente afectados y manifestaciones clínicas más frecuentes de la sarcoidosis, conocida como la gran simuladora.<sup>2</sup>

Los últimos metaanálisis describen una compleja relación entre sarcoidosis y malignidad. Por un lado, se ha descrito mayor incidencia de neoplasias hematológicas, cutáneas, de cérvix, hígado, pulmón, testículos y útero en pacientes con sarcoidosis. Por otro lado, muchos pacientes asintomáticos se diagnostican de sarcoidosis durante el tratamiento o seguimiento de su neoplasia. Esto puede deberse al desarrollo de la sarcoidosis en forma de síndrome paraneoplásico (si se diagnostica el primer año del diagnóstico del tumor) o a una mayor cantidad de pruebas de imagen que a la población sana (probablemente el caso de nuestra paciente).<sup>3,4</sup> También son conocidas las reacciones tipo sarcoidosis-like en pacientes que reciben inmunoterapia.<sup>5</sup> En cualquier caso el diagnóstico diferencial con recidiva o progresión supone un reto ya que en las pruebas convencionales tienen un aspecto muy similar, incluso el PET-TC con 18-fluorodesoxiglucosa muestra lesiones hipercaptantes<sup>6</sup>, lo que obliga a realizar biopsia para objetivar los conocidos granulomas caseosos que produce la gran simuladora.

El caso de nuestra paciente refleja la importancia de realizar biopsia siempre que sea posible ante sospecha de progresión, pues entidades menos frecuentes y con buen control como la sarcoidosis pueden simular recaídas y deben tenerse en cuenta en el diagnóstico diferencial.

## Referencias

- Arkema EV, Cozier YC. Sarcoidosis epidemiology: recent estimates of incidence, prevalence and risk factors. *Curr Opin Pulm Med* [Internet]. 2020 [citado el 26 de octubre de 2023];26(5):527-34. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32701677/>
- Jain R, Yadav D, Puranik N, Guleria R, Jin J-O. Sarcoidosis: Causes, diagnosis, clinical features, and treatments. *J Clin Med* [Internet]. 2020 [citado el 28 de octubre de 2023];9(4):1081. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/jcm9041081>
- El Jammal T, Pavic M, Gerfaud-Valentin M, Jamilloux Y, Sève P. Sarcoidosis and Cancer: A Complex Relationship. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2020 [citado el 28 de octubre de 2023];7. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fmed.2020.594118>
- Cohen PR, Kurzrock R. Sarcoidosis and malignancy. *Clin Dermatol* [Internet]. 2007;25(3):326-33. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0738081X07000648>
- ESMO. Clinical Practice Guideline - Management of Toxicities from immunotherapy [Internet]. Esmo.org. [citado el 29 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.esmo.org/guidelines/guidelines-by-topic/supportive-and-palliative-care/toxicities-from-immunotherapy>
- Bianco C, Servente L, Valuntas L, García Fontes L, Engler H. PET/TC en sarcoidosis asociada a enfermedad oncológica. *Rev Argent Radiol / Argent J Radiol* [Internet]. 2017 [citado el 28 de octubre de 2023];81(2):92-9. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_abstract&pid=S1852-99922017000200002](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1852-99922017000200002)

# ANEMIA HEMOLÍTICA POR ANTICUERPOS CALIENTES POR INHIBIDORES TIROSIN KINASA (TKI) EN PACIENTE CON GIST

Díaz López, Sebastián (1); Carrasco García, Irene (2); González Fernández, Paloma (2); Barroso Martínez, Alejandro José (2); Torres Sempere, Julio (2); Macías Rodríguez, Paula (2); Pérez Velasco, Rocío (2)

(1) Hospital Universitario Nuestra Señora de Valme, (2) Hospital Universitario Virgen del Rocío

**Identificador:** 38

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

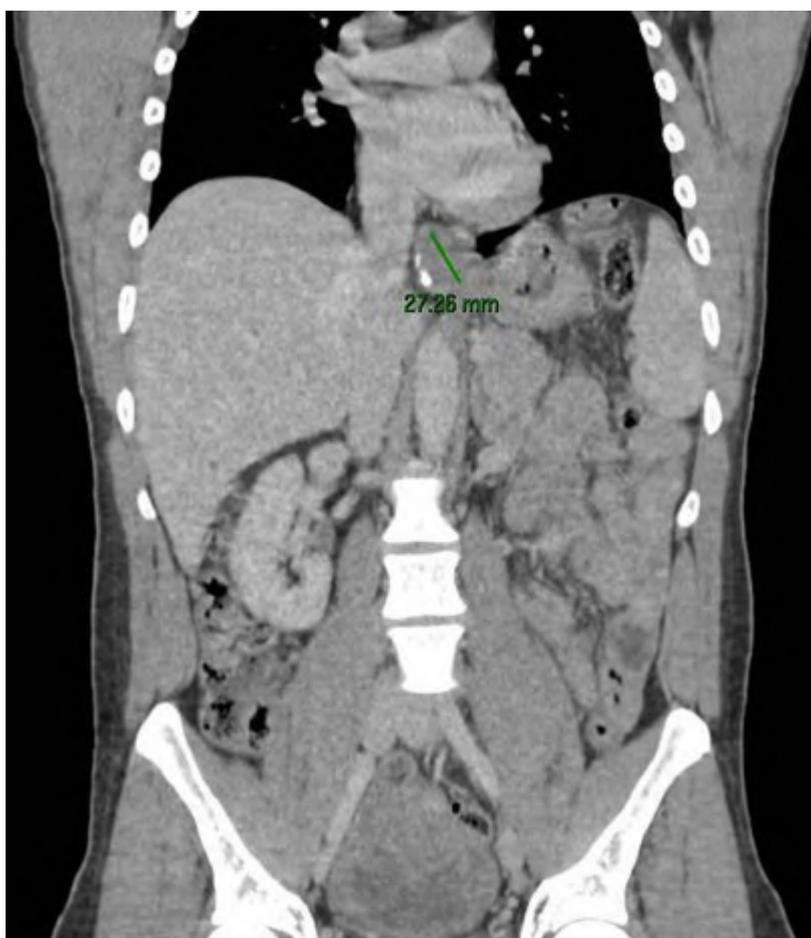
**Palabras clave:** GIST, imatinib, regorafenib, anemia hemolítica

Los tratamientos oncológicos no están exentos de efectos adversos, los mas comunes suelen ser de manejo habitual para el oncólogo pero hay otros tipos que traspasan nuestro campo de actuación y requieren un manejo multidisciplinar. Un ejemplo es la hemólisis autoinmune, una toxicidad poco frecuente y que necesita un manejo conjunto, además puede condicionar el pronóstico del enfermo en tanto que disminuye opciones terapéuticas al tener que suspender los fármacos que lo provocan.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Paciente de 38 años sin antecedentes personales de interés que comienza en diciembre de 2020 con dolor abdominal realizándose en centro privado TC que describe múltiples conglomerados intraperitoneales (imagen 1) que ocupan mesogastrio e hipogastrio sin cuadro obstructivo, y a nivel gastroesofágico engrosamiento difuso y adenopatías perigástricas (imagen 2). Endoscopia no concluyente, se procede a laparoscopia para toma de biopsia con informe patológico de GIST CD117+ y DOG 1+, mutación exón 11 gen KIT. Inicia Imatinib 400 mg/24h (1). Dos semanas después acude a urgencias por disnea y astenia objetivándose hemoglobina 7.7 gr/dl normocítica-normocrómica, reticulocitosis intensa, hiperbilirrubinemia indirecta, LDH elevada, coomb positivo sin poder realizarse hemotrasfusión por alteración en las pruebas cruzadas. Desde Hematología avisan por sospecha de anemia hemolítica, se suspende Imatinib y se prescribe prednisona. Valorado de nuevo por Hematología apreciándose autoanticuerpos calientes IgG3, con juicio de anemia hemolítica autoinmune (AIHA) por anticuerpos calientes por Imatinib. Mejoría clínica tras suspensión y corticoterapia, se decide reintroducir TKI con seguimiento conjunto. Al descender dosis de prednisona mantiene anemia en torno a 10 gr/dl.

Tras 9 meses presenta progresión, se cambia a 2ª línea con Sunitinib 37.5 mg/24h (2) y a los 3 meses de nuevo progresión con cambio a Regorafenib 160 mg/24h (3). La segunda semana contactan desde Hematología por nuevo episodio de hemólisis, hemoglobina 8.8 gr/dl y cuadro clínico similar al anterior. Se confirma 2º episodio de AIHA por anticuerpos calientes, esta vez por Regorafenib. Se inicia corticoides a altas dosis, Rituximab y EPO con profilaxis adecuada pudiendo mantener el tratamiento. A los 6 meses nueva progresión, se valora Ripretinib (4) sin aprobación por la agencia española del medicamento, por lo que se inicia Pazopanib 800mg/24h (5). Tras nueva recaída a los 3 meses se inicia Cabozantinib 60mg/24h (6) que mantiene desde hace más de 6 meses, sin nuevos episodios de AIHA y únicamente toxicidad dérmica G2 como efecto adverso.



#### BREVE DISCUSIÓN:

La AIHA por anticuerpos calientes es la autoinmune mas frecuente, la incidencia inducida por fármacos es de una entre un millón de habitantes. Puede surgir espontáneamente o en el contexto de una afección o medicación que predispone la producción de un anticuerpo, siendo los fármacos mas habituales antimicrobianos, antiinflamatorios o antineoplásicos (7,8). En el caso de Imatinib aparece en ficha técnica como rara, siendo menos frecuente con Regorafenib de acuerdo también a

su ficha técnica.

La hemólisis está mediada por anticuerpos IgG (el subtipo influye en la tasa de destrucción, IgG3 e IgG1 son los más destructivos) y es extravascular. Clínicamente destacan síntomas de anemia, ictericia y esplenomegalia, analíticamente se observa aumento de bilirrubina indirecta, LDH y reticulocitos, disminución de hemoglobina y haptoglobina, además de Coombs positivo (7).

En cuanto al manejo, a parte de tratamiento de soporte como hemotransfusión, se añade prednisona 1-2 mg/kg/día y rituximab y se recomienda suspender el fármaco hasta resolución del cuadro (9). En nuestro caso, decidimos reintroducir ambos TKIs para no disminuir las opciones terapéuticas y por tanto el pronóstico.

En definitiva, este caso clínico demuestra la necesidad de un manejo multidisciplinar en determinados casos para una atención adecuada a nuestro enfermos.

## Referencias

- <sup>1</sup> Mohammadi M, IJzerman NS, Hollander D den, Bleckman RF, Oosten AW, Desar IME, et al. Improved Efficacy of First-Line Imatinib in Advanced Gastrointestinal Stromal Tumors (GIST): The Dutch GIST Registry Data. *Target Oncol.* 2023 May 20;18(3):415–23. doi: 10.1007/s11523-023-00960-y
- <sup>2</sup> Reichardt P, Kang Y, Rutkowski P, Schuette J, Rosen LS, Seddon B, et al. Clinical outcomes of patients with advanced gastrointestinal stromal tumors: Safety and efficacy in a worldwide treatment-use trial of sunitinib. *Cancer.* 2015 May 13;121(9):1405–13. doi: 10.1002/cncr.29220
- <sup>3</sup> Demetri GD, Reichardt P, Kang YK, Blay JY, Rutkowski P, Gelderblom H, et al. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet.* 2013 Jan;381(9863):295–302. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61857-1
- <sup>4</sup> Blay JY, Serrano C, Heinrich MC, Zalcberg J, Bauer S, Gelderblom H, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020 Jul;21(7):923–34. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30168-6
- <sup>5</sup> Mir O, Cropet C, Toulmonde M, Cesne A Le, Molimard M, Bompas E, et al. Pazopanib plus best supportive care versus best supportive care alone in advanced gastrointestinal stromal tumours resistant to imatinib and sunitinib (PAZOGIST): a randomised, multicentre, open-label phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016 May;17(5):632–41. doi: 10.1016/S1470-2045(16)00075-9
- <sup>6</sup> Schöffski P, Mir O, Kasper B, Papai Z, Blay JY, Italiano A, et al. Activity and safety of the multi-target tyrosine kinase inhibitor cabozantinib in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumour after treatment with imatinib and sunitinib: European Organisation for Research and Treatment of Cancer phase II trial 1317 'CaboGIST.' *Eur J Cancer.* 2020 Jul;134:62–74. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.021
- <sup>7</sup> Barber NA, Afzal W, Akhtari M. Hematologic toxicities of small molecule tyrosine kinase inhibitors. *Target Oncol.* 2011 Dec 30;6(4):203–15. doi:10.1007/s11523-011-0202-9
- <sup>8</sup> Güzel HG, Kıvrak Salim D. Tyrosine kinase inhibitor-induced immune hemolytic anemia; three different drugs in three separate cases. *Journal of Oncology Pharmacy Practice.* 2023 Sep 19. doi: 10.1177/10781552231202530
- <sup>9</sup> Hill QA, Hill A, Berentsen S. Defining autoimmune hemolytic anemia: a systematic review of the terminology used for diagnosis and treatment. *Blood Adv.* 2019 Jun 25;3(12):1897–906. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000036

# RESPUESTA COMPLETA EN ADENOCARCINOMA GÁSTRICO METASTÁSICO TRAS UNA 1ª LÍNEA DE TRATAMIENTO CITOSTÁTICO CON FLOT

Rodríguez Ledesma , Inmaculada (1); Gutiérrez Pérez, César (1); Pumares González , María (2); Vela Domínguez, Miriam (1); Espinosa Cabria, Noelia (2); Cabrera Pinos, María Liliána (1); Calvo Otero, Laura (1); López Peraíta , Sandra (1); López Muñoz, Ana María (1); Catoya Villa, Juan Luis (3)

(1) Hospital Universitario de Burgos, (2) Hospital Universitario de Burgos, (3) Hospital Universitario 12 de Octubre

**Identificador:** 39

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Adenocarcinoma gástrico. Triplete de quimioterapia. Docetaxel. Respuesta completa.

## INTRODUCCIÓN

El tratamiento del cáncer gástrico avanzado sin alteraciones moleculares susceptibles de terapias dirigidas, se basa en combinaciones de quimioterapia basadas en platino. Múltiples ensayos han evaluado la eficacia de tripletes con asociación de taxano, demostrando tasas de respuesta más altas, con un beneficio incierto en supervivencia y mayor toxicidad, por lo que estos esquemas han quedado relegados al escenario neoadyuvante o con necesidad de respuesta por alta carga tumoral.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

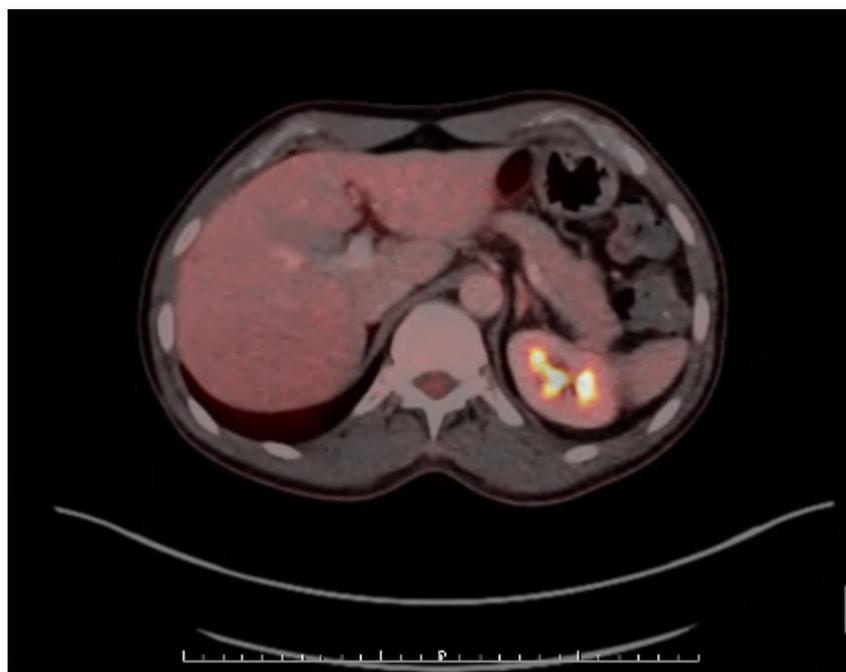
Varón de 57 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos de interés. Consulta en noviembre de 2021 (noviembre-21) por astenia progresiva, por lo que se inicia estudio. Gastroscopia: úlcera profunda con bordes sobreelevados que se biopsia. Anatomía patológica: adenocarcinoma moderadamente diferenciado y ulcerado. Analítica donde destaca hemoglobina de 6.5 que precisa soporte transfusional en 2 ocasiones. El estudio de extensión realizado con Tomografía Axial Computarizada evidencia afectación hepática múltiple (imagen 1), adenopatías en ligamento gastrohepático y lesión ósea en séptimo arco costal derecho. El estudio molecular determina niveles de expresión del ligando de muerte celular programada 1 (PDL1) negativo (método CPS), así como HER-2 negativo y estabilidad de microsatélites. Ante la posibilidad de inclusión en ensayo clínico, se solicita la determinación de claudina, que igualmente es negativa. Así, con el diagnóstico de adenocarcinoma de antro gástrico cT3 N1 M1 con ausencia de mutaciones accionables y necesidad de respuesta, se establece indicación de primera línea de tratamiento citostático para enfermedad avanzada según esquema 5-Fluorouracilo - Leucovorín - Oxaliplatino - Docetaxel (FLOT): completa 11 ciclos entre diciembre-21 y mayo-22. Precisa reducción de dosis de Docetaxel un 40% por oncodistrofia grado 2. Posteriormente, continúa mismo esquema sin Oxaliplatino durante 5 ciclos más, hasta agosto-23, alcanzando una respuesta parcial progresiva. Se indica entonces tratamiento de mantenimiento con 5-Fluorouracilo - Leucovorín, recibiendo un total de 37 ciclos. Se solicita Tomografía por Emisión de Positrones de control para descartar presencia de enfermedad residual metabólicamente activa, objetivándose respuesta completa (imagen 2).

## DISCUSIÓN

Los avances en el desarrollo de biomarcadores para el tratamiento del cáncer gástrico irreseccable y metastásico han supuesto una revolución en el paradigma terapéutico de estos pacientes, mejorando así un pronóstico hasta el momento muy pobre. Sin embargo, existe un alto porcentaje de casos sin características moleculares subsidiarias de terapias dirigidas, como son HER-2, PDL-1 o inestabilidad de microsatélites. En esta situación, la quimioterapia basada en un doblete de platino y fluoropirimidinas sigue siendo el estándar en primera línea.

En este sentido, un ensayo clínico fase III evaluó la eficacia de añadir taxano al doblete de platino [2]. Los resultados mostraron un beneficio en tasas de respuesta (ORR), supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS), asociando un aumento sustancial de la toxicidad. Posteriormente se han llevado a cabo desde estudios fase II basados en tripletes, hasta metaanálisis que comparan un total de 37 esquemas entre sí: no solo no han objetivado diferencias estadísticamente significativas en términos de eficacia con respecto a los esquemas basados en dobletes, sino que han traído consigo un mayor porcentaje de toxicidad grado 3-4. Por tanto, estos regímenes han quedado relegados al escenario neoadyuvante en el contexto de enfermedad resecable.

No obstante, recientemente se han publicado en ESMO 2023 los datos del ensayo fase III PRODIGE 51 - GASTROFOX que evalúa la eficacia y seguridad del esquema FLOTmodificado frente a un doblete basado platino [7]. Los resultados muestran un incremento significativo de PFS, OS y ORR, en este caso con un aceptable perfil de seguridad y toxicidades manejables. Por tanto, el triplete de quimioterapia podría ser una opción a considerar en pacientes con una situación funcional óptima y necesidad de respuesta por alta carga tumoral.



## Referencias

- <sup>1</sup> Evidence-Based Clinical Decision Support System] UpToDate | Wolters Kluwer [Internet]. UpToDate; [consultado el 30 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer?search=metastatic%20gastric%20cancer&source=search\\_result&selectedTitle=1~44&usage\\_type=default&display\\_rank=1#H1731259419](https://www.uptodate.com/contents/initial-systemic-therapy-for-locally-advanced-unresectable-and-metastatic-esophageal-and-gastric-cancer?search=metastatic%20gastric%20cancer&source=search_result&selectedTitle=1~44&usage_type=default&display_rank=1#H1731259419)
- <sup>2</sup> Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, Rodrigues A, Fodor M, Chao Y, Voznyi E, Risse ML, Ajani JA. Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin Plus Fluorouracil Compared With Cisplatin and Fluorouracil As First-Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* [Internet]. 1 de noviembre de 2006 [consultado el 30 de octubre de 2023];24(31):4991-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.2006.06.8429>
- <sup>3</sup> Lordick F, Carneiro F, Cascinu S, Fleitas T, Haustermans K, Piessen G, Vogel A, Smyth EC. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* [Internet]. Julio de 2022 [consultado el 30 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>
- <sup>4</sup> Shah MA, Janjigian YY, Stoller R, Shibata S, Kemeny M, Krishnamurthi S, Su YB, Ocean A, Capanu M, Mehrotra B, Ritch P, Henderson C, Kelsen DP. Randomized Multicenter Phase II Study of Modified Docetaxel, Cisplatin, and Fluorouracil (DCF) Versus DCF Plus Growth Factor Support in Patients With Metastatic Gastric Adenocarcinoma: A Study of the US Gastric Cancer Consortium. *J Clin Oncol* [Internet]. 20 de noviembre de 2015 [consultado el 30 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/JCO.2015.33.4191>

2023];33(33):3874-9. Disponible en: <https://doi.org/10.1200/jco.2015.60.7465>

<sup>5</sup> 5. Van Cutsem E, Boni C, Tabernero J, Massuti B, Middleton G, Dane F, Reichardt P, Pimentel FL, Cohn A, Follana P, Clemens M, Zaniboni A, Moiseyenko V, Harrison M, Richards DA, Prenen H, Pernot S, Ecstein-Fraisse E, Hitier S, Rougier P. Docetaxel plus oxaliplatin with or without fluorouracil or capecitabine in metastatic or locally recurrent gastric cancer: a randomized phase II study. *Ann Oncol* [Internet]. Enero de 2015 [consultado el 30 de octubre de 2023];26(1):149-56. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu496>

<sup>6</sup> 6. Al-Batran SE, Hartmann JT, Hofheinz R, Homann N, Rethwisch V, Probst S, Stoehlmacher J, Clemens MR, Mahlberg R, Fritz M, Seipelt G, Sievert M, Pauligk C, Atmaca A, Jäger E. Biweekly fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel (FLOT) for patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: a phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Ann Oncol* [Internet]. Noviembre de 2008 [consultado el 30 de octubre de 2023];19(11):1882-7. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdn403>

<sup>7</sup> 7. Zaanan A, Samalin E, Louvet C, Montérymard C, Khemissa F, Bouche O, Louafi S, Ghiringhelli F, Bernard P, Chibaudel B, Artru P, Molin Y, Baba-Hamed N, Romano O, Aparicio T, Michel P, Rougier P, Tougeron D, Manfredi S, Taieb J. PRODIGE 51 - GASTFOX: Phase III randomised trial evaluating FOLFOX with or without DOCETAXEL (TFOX) as 1st line chemotherapy for locally advanced or metastatic oesophago-gastric adenocarcinoma. *Ann Oncol* [Internet]. Septiembre de 2017 [consultado el 30 de octubre de 2023];28:v265. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx369.155>

# Cirugía de Citorreducción + HIPEC en paciente con Cáncer Gástrico difuso y afectación peritoneal. Más allá de la quimioterapia paliativa.

Morcillo Calero, Eva Isabel (1); Valle Cárcel, Óscar (2); Mañas Mora, Elisa (2); Rubio Vivo, Carlota (2); Marchal Cabrera, Juan (2); Saavedra García, Gema (2)

(1) Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Cecilio., (2) Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Clínico San Cecilio

**Identificador:** 40

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** #CancerGástrico #Difuso #Carcinomatosis #Citorreducción #HIPEC

## INTRODUCCIÓN:

El cáncer gástrico (CG) es una patología heterogénea y compleja, que a menudo se diagnostica en estadios avanzados. Las metástasis peritoneales se describen en el 30-45% de los casos<sup>1,2</sup>, siendo el pronóstico en estos casos muy pobre. La cirugía de citorreducción (CCR) con o sin QT intraperitoneal (HIPEC), podría aumentar la supervivencia en estos pacientes, pero su papel sigue siendo muy controvertido<sup>3</sup>, especialmente en tumores de tipo difuso.

## Anamnesis:

Mujer de 43 años, sin antecedentes de interés, que se diagnostica en 2015 de adenocarcinoma gástrico de tipo difuso, con afectación ovárica y peritoneal en laparoscopia. Inicia tratamiento con ECF con intención perioperatoria, del que recibe 6 ciclos, antes de reevaluar.

## Exploración física:

ECOG 0. Buen estado general. Ganancia de 6kg de peso tras QT.

## Pruebas complementarias:

- Gastroscopia 26-03-15: lesión ulcerada de aspecto neoplásico.
- Biopsia 26-03-15: Adenocarcinoma gástrico con áreas de patrón difuso (células en anillo de sello).
- TC abdominopélvico basal (17-04-15): Dilatación ureteral, sugerente de atrapamiento en pelvis por posible implante peritoneal.
- PET-TC 04-05-15: Captación gástrica leve-moderada, y foco a nivel pélvico, dependiente de anexo derecho.
- Laparotomía exploradora 15-07-15: Tumoración gástrica en curvatura mayor. Resección de placa de peritoneo en mesocolon y anexectomía derecha. Biopsias intraoperatorias positivas para malignidad.
- TC abdominopélvico 08-11-2015: Disminución de engrosamiento peritoneal prevesical y en anexos. Persistencia de engrosamiento en pared vesical, así como ureterohidronefrosis derecha e izquierda. Desaparición de adenopatía en curvatura mayor gástrica.

## Diagnóstico:

Adenocarcinoma gástrico de tipo difuso cT3N1M1, HER2 negativo. Respuesta parcial tras 6 ciclos de ECF.

## Tratamiento y evolución:

Se deriva a otro centro para valorar rescate quirúrgico y mientras completa 3 ciclos más de ECF. Tras nueva laparoscopia

exploradora sin hallazgos de carcinomatosis peritoneal se decide realizar CCR en mayo de 2016. Se lleva a cabo gastrectomía total con linfadenectomía D3, omentectomía, esplenectomía, apendicectomía y anexectomía izquierda junto con HIPEC con mitomicina.

Se inicia seguimiento estrecho, en el que destaca, aparición de lesiones nodulares vesicales inespecíficas en agosto de 2017, con biopsias negativas. En diciembre de 2018, mayor hipercaptación en cúpula vesical, se vuelve a tomar muestras, con resultado de infiltración por adenocarcinoma gástrico.

Inicia 1ºL con FOLFIRI por contraindicación a oxaliplatino (reacción alérgica grave previa). Tras seis ciclos, respuesta completa metabólica y en RM pélvica. Se decide completar 6 ciclos más, que finaliza en julio de 2019.

Continúa revisiones hasta que en mayo de 2023 presenta engrosamiento peritoneal irregular a nivel de sigma y colon ascendente, que, ante dificultad para obtener muestras por cirugías previas, se asumen como recaída. Se amplía estudio genético con PDL1 y determinación de DPD, obteniendo un CPS = 0 y déficit de DPD por lo que se reinicia FOLFIRI al 70% hasta el momento actual, con muy buena tolerancia y estabilización de enfermedad.

## DISCUSIÓN

El caso que presentamos es de gran interés ya que muestra un escenario complejo, como es la presencia de carcinomatosis peritoneal en una paciente con CG de tipo difuso.

Existen estudios como el CYTO-CHIP2 que aporta evidencia a favor de realizar CCR + HIPEC en este tipo de tumores, obteniendo una mediana de supervivencia de 14,7 meses. Aunque son resultados modestos, siguen siendo superiores a los ofrecidos por la QT paliativa.

Nuestro caso es llamativo porque, aún tratándose de una paciente con un tumor de tipo difuso, presenta una supervivencia global inusualmente elevada (90 meses), con muy buena respuesta tanto a la CCR + HIPEC como a la QT posterior. Esto nos debe hacer plantearnos, que, a pesar de necesitar mayor evidencia científica, en casos muy seleccionados, el manejo de este tipo de pacientes pasa por realizar CCR + HIPEC, ya que puede suponer un beneficio en la supervivencia.

## Referencias

- <sup>1</sup> 1. Harmon RL, Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Semin Surg Oncol*. 2005;2(1):3.
- <sup>2</sup> 2. Bonnot PE, Lintis A, Mercier F, et al. Prognosis of poorly cohesive gastric cancer after complete cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CYTO-CHIPstudy). *Br J Surg*. 2021;108(10):1225-1235.
- <sup>3</sup> 3. F. Lordick, F. Carneiro, S. Cascinu, T. Fleitas, K. Haustermans, G. Piessen, A. Vogel & E. C. Smyth. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2022; 33(10)1005-1020.

# Rucaparib de mantenimiento en Colangiocarcinoma y mutación germinal en PALB2

Parra Paladines, Wagner (1); Farinea, Giovanni (1); Adeva Alfonso, Jorge (1); Dalia Pacheco, Miguel (1)

(1) Hospital Universitario 12 de octubre

**Identificador:** 41

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Colangiocarcinoma, rucaparib, mantenimiento

## INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de Poli ADP ribosa polimerasa (iPARP) forman parte del arsenal terapéutico oncológico del cáncer próstata, ovario y recientemente de páncreas para pacientes con mutaciones germinales o somáticas en *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*. Sin embargo, en colangiocarcinoma el nivel de evidencia es bajo.

## PRESENTACIÓN DEL CASO

Varón de 61 años sin antecedentes médicos relevantes. Debuta en septiembre de 2017 con ictericia obstructiva secundario a un tumor en vía biliar distal sin datos de diseminación a distancia. Se somete a duodenopancreatectomía cefálica con resección de la vía biliar. El análisis histopatológico revela un colangiocarcinoma perihiliar, grado 2 (G2), con invasión perineural (IPN+), con margen de resección afecto (R1). Estadio TNM (AJCC 8th Edición) pT2N0. Completa posteriormente 8 ciclos de capecitabina. Inicia revisiones en agosto de 2018.

Tras un intervalo libre de enfermedad de 15 meses, en enero de 2019 recae a nivel hepático y ganglionar (perihiliar) por lo que inició primera línea de quimioterapia con Cisplatino más Gemcitabina durante ocho ciclos. Tras lograr una respuesta completa y negativización del marcador tumoral Ca 19.9, se realiza tomografía con emisión de positrones (PET) que solo mostró enfermedad ganglionar en hilio hepático. Se realiza rescate quirúrgico en marzo de 2020, donde no se detecta enfermedad. Inicia nuevamente revisiones.

Se solicita estudio somático "Next-Generation Sequencing" (NGS) detectando *PALB2* (S168\*) con frecuencia alélica del 75%. Se confirma la misma variante a nivel germinal.

En marzo de 2022 recae nuevamente en hígado, iniciándose "rechallenge" con cisplatino y gemcitabina. Tras tres meses de tratamiento, progresa a nivel hepático. Inició tercera línea con FOLFOX (5-fluoruracilo, leucovorina y oxaliplatino) recibiendo nueve ciclos. Se realiza nuevo PET, que no evidenció enfermedad más allá de una lesión hepática. En enero de 2023 se realiza nuevo rescate quirúrgico, cuyo estudio histopatológico mostró un colangiocarcinoma G2, IPN+.

Tras la recuperación del paciente se inicia mantenimiento con rucaparib a 600 mg cada 12 horas con excelente tolerancia. Tras seis ciclos, se realiza nueva reevaluación con tomografía computarizada donde no se evidencia enfermedad a ningún nivel. En vista a buena tolerancia se mantiene tratamiento con rucaparib.

## DISCUSIÓN

El estudio fase II no aleatorizado de 42 pacientes (RUCAPAN) publicado por Reiss y colaboradores muestra eficacia de rucaparib de mantenimiento tras quimioterapia de primera línea basada en platino en adenocarcinoma de páncreas y mutación germinal y/o somática en *BRCA1*, *BRCA2* o *PALB2* con una mediana de supervivencia libre de progresión de 13.1 meses<sup>1</sup>.

Dada la prevalencia de mutaciones en *BRCA 1* y *2* descrita en colangiocarcinoma (entre 3 y 15%)<sup>2</sup>, pueden conferir mayor sensibilidad a los iPARP por el principio de letalidad sintética, parece razonable plantear su empleo en este escenario. Existen algunos casos publicados sugiriendo su utilidad<sup>3</sup>. Las guías ESMO en su última actualización (2022), recomiendan tratamiento con iPARP a pacientes con mutaciones en *BRCA1*, *BRCA2* o *PALB2* que han respondido a platino<sup>4</sup>. Considerando

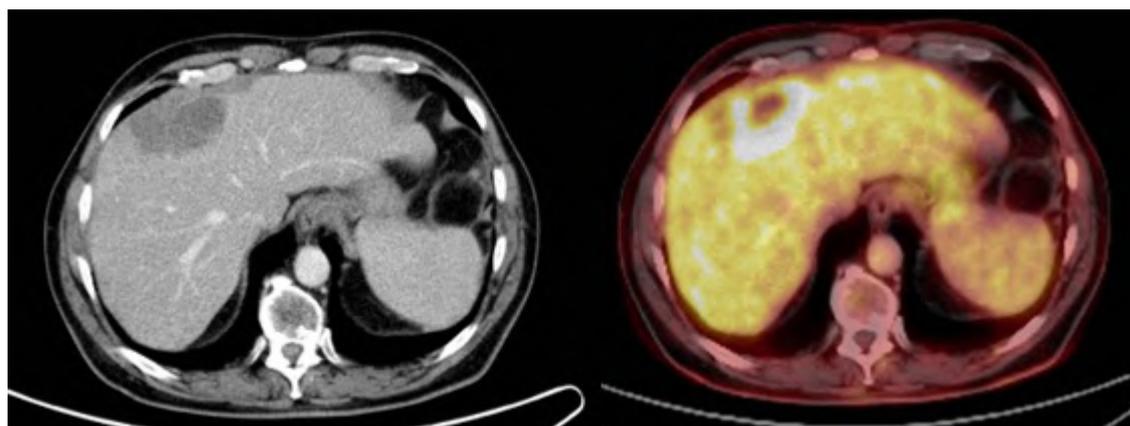
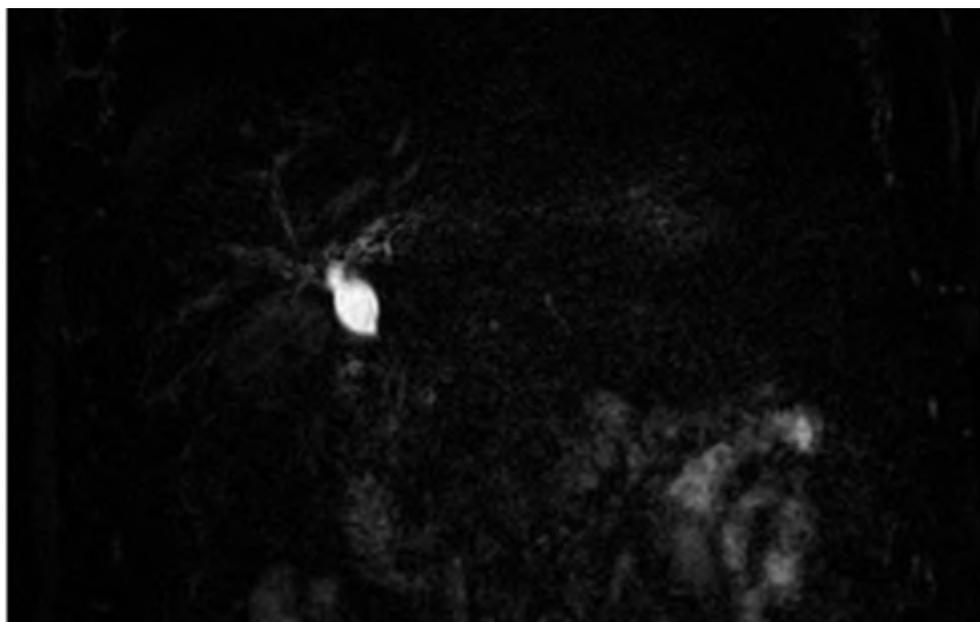
la analogía anatómica e histológica entre páncreas y vías biliares se están llevando a cabo estudios para evaluar el rol de los iPARP<sup>5</sup>.

En nuestro conocimiento, este es el primer caso descrito del empleo de rucaparib como mantenimiento en colangiocarcinoma y mutación germinal de *PALB2*. A pesar de la ausencia de ensayos clínicos de gran magnitud en colangiocarcinomas, hemos podido extrapolar los resultados en adenocarcinoma de páncreas, para aplicarlo en nuestro caso, además que el rucaparib ha demostrado su seguridad y buena tolerancia.

## CONCLUSIONES

Los iPARP han demostrado su actividad como tratamiento de mantenimiento en adenocarcinoma pancreático sensible a platino con mutaciones en *BRCA1*, *BRCA2* y *PALB2*. Se recomienda valorar su empleo si se demuestran dichas mutaciones en colangiocarcinoma dada su analogía anatómica e histológica.

## GRÁFICOS





### Referencias

- <sup>1</sup> Reiss KA, Mick R, O'Hara MH, Teitelbaum U, Karasic TB, Schneider C, et al. Phase II Study of Maintenance Rucaparib in Patients With Platinum-Sensitive Advanced Pancreatic Cancer and a Pathogenic Germline or Somatic Variant in BRCA1, BRCA2 or PALB2. *Journal of Clinical Oncology*. 2021 Aug 1;39(22):2497-505.
- <sup>2</sup> Spizzo G, Puccini A, Xiu J, Goldberg RM, Grothey A, Shields AF, et al. Molecular profile of BRCA-mutated biliary tract cancers. *ESMO Open* [Internet]. 2020;5(3):e000682. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/esmoopen-2020-000682>
- <sup>3</sup> Cheng Y, Zhang J, Qin SK, Hua HQ. Treatment with olaparib monotherapy for BRCA2-mutated refractory intrahepatic cholangiocarcinoma: a case report. *Onco Targets Ther* [Internet]. 2018;11:5957-62. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2147/ott.s176914>
- <sup>4</sup> Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, Kelley RK, Klümper HJ, Malka D, et al. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2022 Nov
- <sup>5</sup> Ricci AD, Rizzo A, Bonucci C, Tober N, Palloni A, Mollica V, et al. PARP Inhibitors in Biliary Tract Cancer: A New Kid on the Block? *Medicines* [Internet]. 2020 Aug 31;7(9):54. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7555445/>
- <sup>6</sup> Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall MJ, et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. *New England Journal of Medicine*. 2019 Jul 25;381(4):317-27.
- <sup>7</sup> Shroff RT, Hendifar A, McWilliams RR, Geva R, Epelbaum R, Rolfe L, et al. Rucaparib Monotherapy in Patients With Pancreatic Cancer and a Known Deleterious BRCA Mutation. *JCO Precision Oncology*. 2018 Nov;(2):1-15.

# MUTACIÓN DE SPLICING EN GEN MSH2 (c.2635-24A>G) Y SÍNDROME DE LYNCH

Romero Hernández, Javier (1); Alonso Lago, Martina (1); Martín Carnicero, Alfonso (1); Zorrilla Larraga, Miriam (1); Fernández Prado, Laura (1); Fernández Cordón, Lidia (1); Bazaga Rodas, Nagore (1); Salazar Sáez, Raquel (1)

(1) Hospital San Pedro

**Identificador:** 42

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Síndrome de lynch, mutaciones, genética, NGS, variantes patogénicas, splicing, branchpoint, dMMR.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Lynch es un trastorno genético que aumenta significativamente el riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer, en particular el cáncer colorrectal. A medida que las pruebas genéticas para enfermedades hereditarias se vuelven cada vez más comunes, se encuentran variantes de significado desconocido, que no sabemos interpretar.

Las mutaciones de splicing afectan a los lugares de corte y empalme de exones, alterando el proceso de eliminación de intrones (splicing) y causando la pérdida completa o parcial de exones. Normalmente estas alteraciones ocurren en los nucleótidos próximos al exón (1-3 nucleótidos), pero alteraciones en zonas "branch point" más alejadas de los exones también pueden producirse.

## Historia clínica:

Paciente de 30 años derivado al servicio de Medicina Interna por síndrome constitucional y anemia microcítica de cuatro meses de evolución. Se realiza colonoscopia donde se aprecia neoplasia en colon descendente y pólipo en sigma, confirmándose en Anatomía patológica Adenocarcinoma en colon y adenoma tubular. En el estudio inmunohistoquímico (IHQ) se objetiva pérdida de expresión nuclear de MSH-2 y en el estudio de extensión no se aprecia diseminación a distancia, por lo que se remite a cirugía para tratamiento primario.

En el acto quirúrgico se detecta de manera sincrónica otra tumoración en colón transversal con invasión de serosa. Ante dichos hallazgos y dada la sospecha de síndrome de Lynch se decide realizar colectomía total.

Finalmente se reciben resultados con presencia de inestabilidad en los microsatélites: NR-21, BAT-25, MONO-27, BAT-26 Y NR-24, derivándose para valoración a la unidad de consejo genético.

## Diagnóstico:

- Adenocarcinoma de colon transversal pT3 pN0 M0 (Estadio IIa). Adenocarcinoma sobre pólipo adenomatoso nivel IV de Haggitt.
- Pérdida de expresión de MSH 2 (probable Síndrome de lynch)

## Evolución:

Dada la edad de diagnóstico, déficit de MSH2 por IHQ e IMS, se decide realizar panel genético asociado a cáncer hereditario, incluyendo genes reparadores en línea germinal.

En un primer informe de estudio genético en enero 2019 se informa como normal. Tras revisar el caso unos meses más tarde, se detecta la alteración del gen MSH2 c.2635-24A>G. En mayo 2019 tras la publicación de dicha alteración en estudio (1), se incorpora como probablemente patogénica en la base de datos Clin Var.

La familia se valoró en la consulta de consejo genético obteniendo el árbol genealógico. Se realizó el estudio de ambos progenitores, no detectándose la mutación, por lo que sospechamos que en nuestro paciente se trate de una mutación de novo. Actualmente se encuentra en seguimiento sin detectarse nueva alteración.

## DISCUSIÓN

A medida que las solicitudes de pruebas genéticas son más comunes, se encuentran con frecuencia mutaciones raras con

consecuencias desconocidas (1). Algunas de estas alteran el splicing, con consecuencias que pueden variar de leves a graves. En nuestro caso el primer análisis NGS fue negativo, dado que la mutación c2635-24A>G no estaba recogida en la base de datos de variantes patogénicas de *Clin Var* (1,2).

Dicha mutación se trata de una variante en la posición menos 24 nucleótidos del exón. Con las técnicas de secuenciación de Sanger puede pasar desapercibida, pues normalmente las zonas de splicing están en posición más cercana al exón. En cambio, con la técnica NSG se pueden detectar estas mutaciones de splicing en las zonas de “branch point”.

Tras revisar el estudio unos meses más tarde, la mutación ya estaba recogida en la base de datos como patogénica (3), por lo que un segundo análisis sí fue positiva.

Esta alteración no estaba presente anteriormente en los registros españoles de paneles genéticos y posiblemente abra la puerta en un futuro a la detección de nuevos casos que han podido pasar desapercibidos.

### Referencias

- <sup>1</sup> Casadei S, Gulsuner S, Shirts BH, Mandell JB, Kortbawi HM, Norquist BS, et al. Characterization of splice-altering mutations in inherited predisposition to cancer. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2019;116(52):26798–807. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1915608116>
- <sup>2</sup> Hampel H, Pearlman R, de la Chapelle A, Pritchard CC, Zhao W, Jones D, et al. Double somatic mismatch repair gene pathogenic variants as common as Lynch syndrome among endometrial cancer patients. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2021;160(1):161–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.10.012>
- <sup>3</sup> Canson DM, Dumenil T, Parsons MT, O'Mara TA, Davidson AL, Okano S, et al. The splicing effect of variants at branchpoint elements in cancer genes. *Genet Med* [Internet]. 2023;25(1):166. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gim.2022.11.015>

## Complejidad diagnóstica y manejo terapéutico del glucagonoma metastásico. A propósito de un caso.

Lluch Gómez, Jaime (1); Bernal Gómez, Marta (2); Estalella Mendoza, Sara (1)

(1) Hospital Universitario Puerta del Mar, (2) Hospital Universitario Puerto Real

**Identificador:** 43

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** eritema necrolítico migratorio, cromogranina, glucagón, lanreótide, cisplatino, etopósido, FOLFIRI,

El glucagonoma es un tumor neuroendocrino (TNE) de células pancreáticas  $\alpha$  que causa principalmente exceso de glucagón y con ello hiperglucemias. Su debut en la mediana edad y su infrecuencia suponen un gran reto diagnóstico y terapéutico (1).

### DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se presenta un varón de 52 años, fumador de 10 cigarrillos diarios, sin comorbilidad, que consulta en otorrinolaringología en agosto de 2017 por disfonía de 4 meses de evolución y síndrome constitucional. Se completa estudio con tomografía computarizada (TC) y a nivel abdominal se observa una masa en cola pancreática, junto con lesiones hepáticas posiblemente metastásicas (imagen 1)

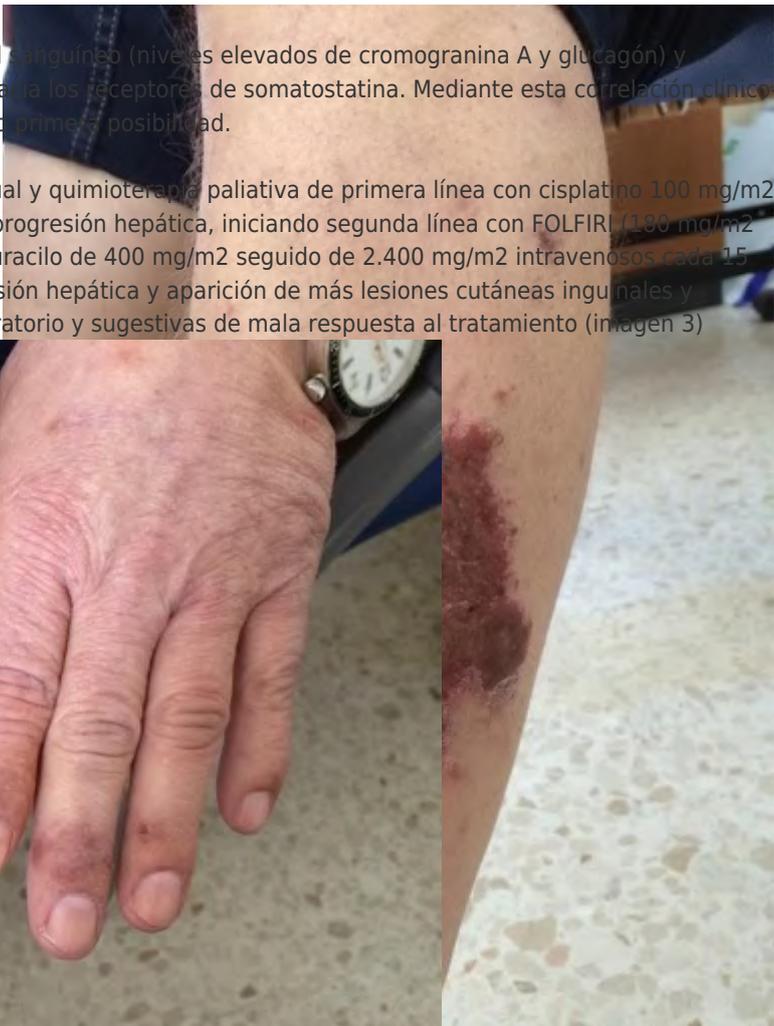


. Se realiza biopsia por aguja gruesa (BAG) guiada por TC de la masa pancreática con resultado anatomopatológico de carcinoma neuroendocrino (cromogranina y sinaptofisina positivas) y Ki67 30%. Se presenta el caso en comité, derivándose a oncología médica, donde a la exploración inicial, con Performance Status (PS) 0, refiere lesiones eritematosas y

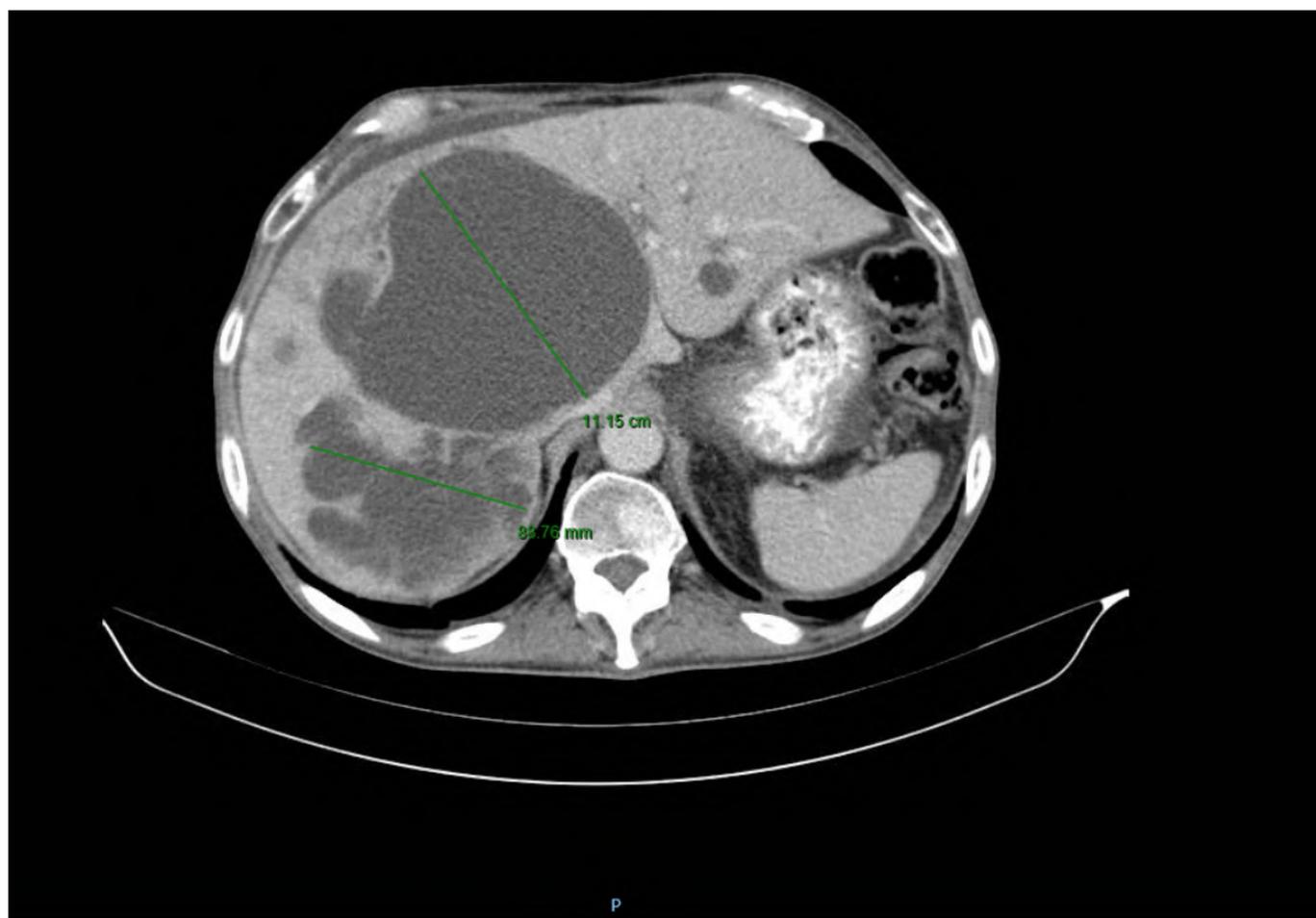
pruriginosas en miembro inferior izquierdo (imagen

2), por lo que se amplía el estudio con perfil hormonal sanguíneo (niveles elevados de cromogranina A y glucagón) y octreoscan, con captación de las lesiones hepáticas hacia los receptores de somatostatina. Mediante esta correlación clínico-patológica, se sospecha glucagonoma estadio IV como primera posibilidad.

Por ello, se inicia lanreótide 90 mg subcutáneo mensual y quimioterapia paliativa de primera línea con cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> + etopósido 100 mg/m<sup>2</sup> cada 21 días. Tras 3 ciclos, progresión hepática, iniciando segunda línea con FOLFIRI (180 mg/m<sup>2</sup> de irinotecán, 400 mg/m<sup>2</sup> de ácido folínico y 5-fluorouracilo de 400 mg/m<sup>2</sup> seguido de 2.400 mg/m<sup>2</sup> intravenosos cada 15 días. Sin embargo, después de 7 ciclos, nueva progresión hepática y aparición de más lesiones cutáneas inguinales y superiores, concordantes con eritema necrolítico migratorio y sugestivas de mala respuesta al tratamiento (imagen 3)



, lo que conllevó a una tercera línea con capecitabina y temozolomida cada 28 días, con buena tolerancia y aparente respuesta de la enfermedad. Permanece estable clínica (PS 1) y radiológicamente durante 17 meses hasta que en noviembre de 2019 ingresa por deterioro y cetoacidosis diabética secundaria al tumor, con hiperprogresión abdominal (imagen 4)



, falleciendo en enero de 2020, tras una supervivencia global (SG) de 29 meses.

### DISCUSIÓN

El tratamiento de elección del glucagonoma se basa en la quimioterapia, especialmente en Ki67 mayor del 20% y grado pobremente diferenciado, como nuestro caso. Esquemas combinados de platino y etopósido informaron de altas tasas de respuestas objetivas (41-67%) (3). No obstante, series retrospectivas han publicado resultados positivos con FOLFIRI tras el fracaso con platino y etopósido e incluso combinaciones de terapias orales entre temozolomida y capecitabina (Welin et al) parecen ofrecer una mejor tolerancia (3).

Por otro lado, análogos de somatostatina como el lanreótide autogel, han mostrado aumento significativo de supervivencia libre de progresión (SLP) de 18 meses frente a placebo (CLARINET, fase III) (3). Otras opciones son las terapias dirigidas como sunitinib o everolimus, con superioridad significativa frente a placebo en términos de SLP en los ensayos fase III RADIANT-3 (11 meses vs 4,6 meses;  $p < 0,001$ ) y RADIANT-4 (11 meses vs 3,9 meses;  $p < 0,00001$ ) (1)(3).

Sin embargo, el único tratamiento curativo actualmente es la cirugía del tumor (2), confiriendo su irreseccabilidad y complicaciones (cetoacidosis, fenómenos hemorrágicos, trombóticos o infeccioso) un pronóstico desfavorable, en torno a 3-6 años.

El glucagonoma es un TNE infrecuente y su difícil sospecha diagnóstica es determinante en el pronóstico. El papel de las terapias dirigidas está emergiendo en estadios avanzados aunque la quimioterapia combinada sigue siendo la opción más utilizada, junto a análogos de la somatostatina en la optimización del tratamiento sintomático.

### Referencias

- <sup>1</sup> John AM, Schwartz RA. Glucagonoma syndrome: a review and update on treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2016;30(12):2016-22.
- <sup>2</sup> Sandru F, Carsote M, Albu SE, Valea A, Petca A, Dumitrascu MC. Glucagonoma: From skin lesions to the neuroendocrine component (Review). *Exp Ther Med.* Oct 2020;20(4):3389-93.
- <sup>3</sup> González-Flores E, Serrano R, Sevilla I, Viúdez A, Barriuso J, Benavent M, et al. SEOM clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic

and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2018). Clin Transl Oncol. Ene 2019;21(1):55-63.

# “NEORAS WILD-TYPE” EN CÁNCER DE COLON METASTÁSICO: UNA NUEVA OPORTUNIDAD TERAPÉUTICA

Morales López, Lucía (1); Claramunt, Reyes (1); García-Casado, Zaida (1); Fernández-Serra, Antonio (1); López-Guerrero, José Antonio (1); Melián, Marcos (1)

(1) IVO

**Identificador:** 44

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** NeoRAS wild-type, cáncer de colon metastásico, biopsia líquida

## Introducción

La determinación de KRAS y NRAS (RAS) es estándar en el tratamiento de primera línea en cáncer colorrectal metastásico (CCRM). La presencia de mutaciones en RAS predice la falta de eficacia de los anticuerpos anti-EGFR (panitumumab, cetuximab). La aparición de estas mutaciones como mecanismo de resistencia adquirida a los anti-EGFR es bien conocida. Sin embargo, la reversión de RAS mutado a RAS wild-type es un fenómeno extraño, denominado “NeoRAS wild-type”. Reexaminar RAS durante el tratamiento en casos determinados podría abrir camino al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR en pacientes inicialmente RAS mutado. Aquí, la biopsia líquida podría ser crucial.

## Caso clínico

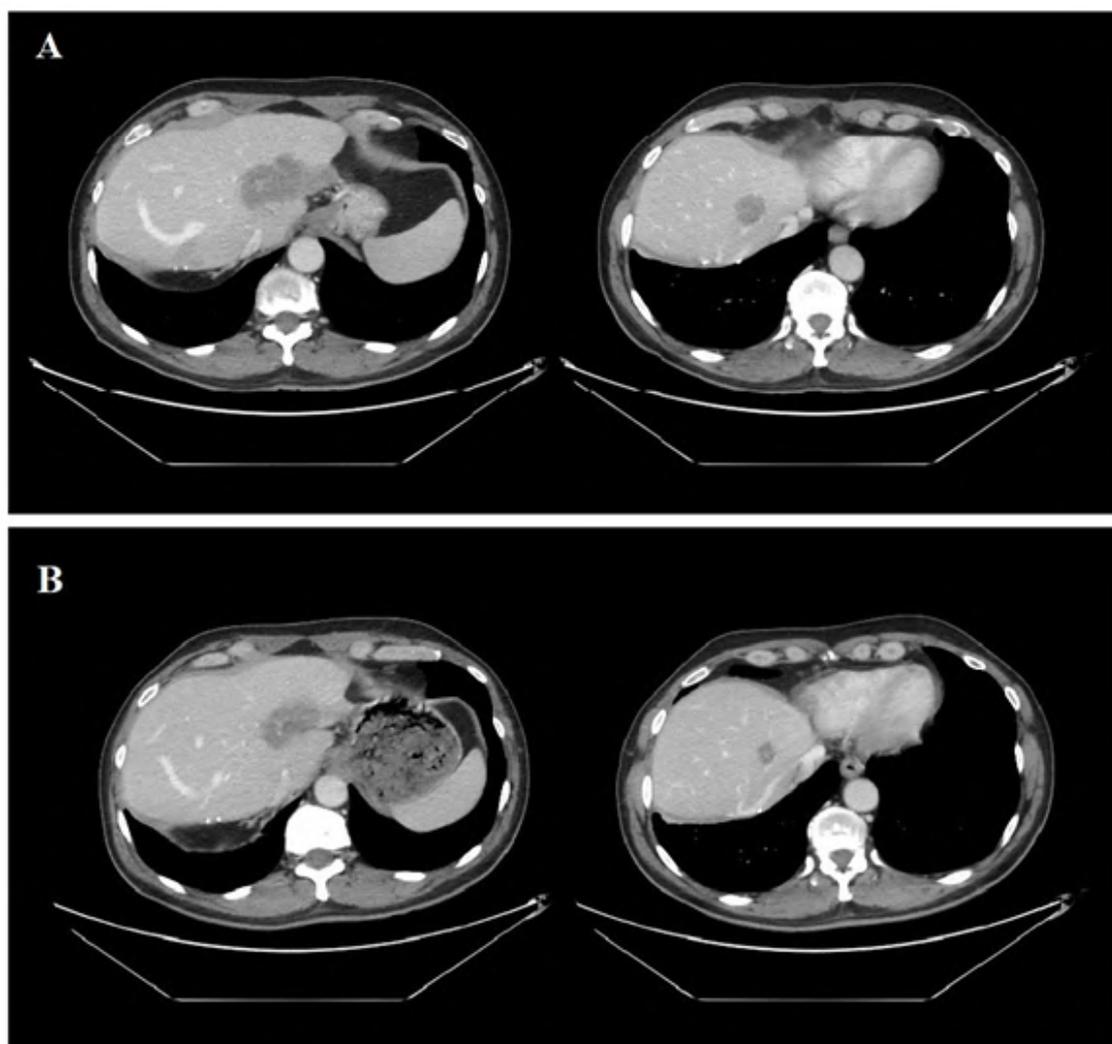
Se presenta el caso de un varón de 51 años, sin antecedentes de interés, sin medicación habitual previa. Fue diagnosticado en 2017, en contexto de hematoquecia, de un adenocarcinoma de sigma estadio IV por afectación hepática irresecable inicialmente. La exploración era anodina y presentaba ECOG 0. El estudio molecular (NGS) informó de conservación de las proteínas reparadoras del sistema de bases (pMMR) y una mutación en KRAS G12A y TP53 G266V. Inició tratamiento de primera línea con FOLFOX-Bevacizumab (8 ciclos) y continuó 5FU-Bevacizumab de mantenimiento. En 2020, ante respuesta parcial prolongada, se realizó rescate quirúrgico en dos tiempos mediante hepatectomía derecha y resecciones limitadas del lóbulo hepático izquierdo y sigmoidectomía posterior (ypT3N1). Con todo, se decidió seguimiento.

En agosto 2021 presentó recaída hepática irresecable por afectación vascular. Inició tratamiento con FOLFIRI-Bevacizumab con enfermedad estable como mejor respuesta. En diciembre 2022 presentó progresión hepática. Se valoró ensayo clínico, realizándose biopsia hepática de screening, que resultó en fallo. Se propuso NGS en la nueva biopsia, objetivando RAS wild-type y TP53 G266V. Además, se realizó biopsia líquida que no mostró mutaciones en KRAS, NRAS ni BRAF. En esta situación de aparición de “NeoRAS wild-type”, se inició tercera línea con FOLFOX-Cetuximab en enero 2023. Ha recibido 17 ciclos (4 con oxaliplatino) hasta la fecha actual con criterios de respuesta parcial. El 11/10/2023 se ha realizado nueva biopsia líquida (Cobas PCR) que muestra dos mutaciones en KRAS exon 2 (G12X) y exon 3 (Q61X), pendiente de confirmar cambio de nucleótido y de nueva evaluación por imagen.

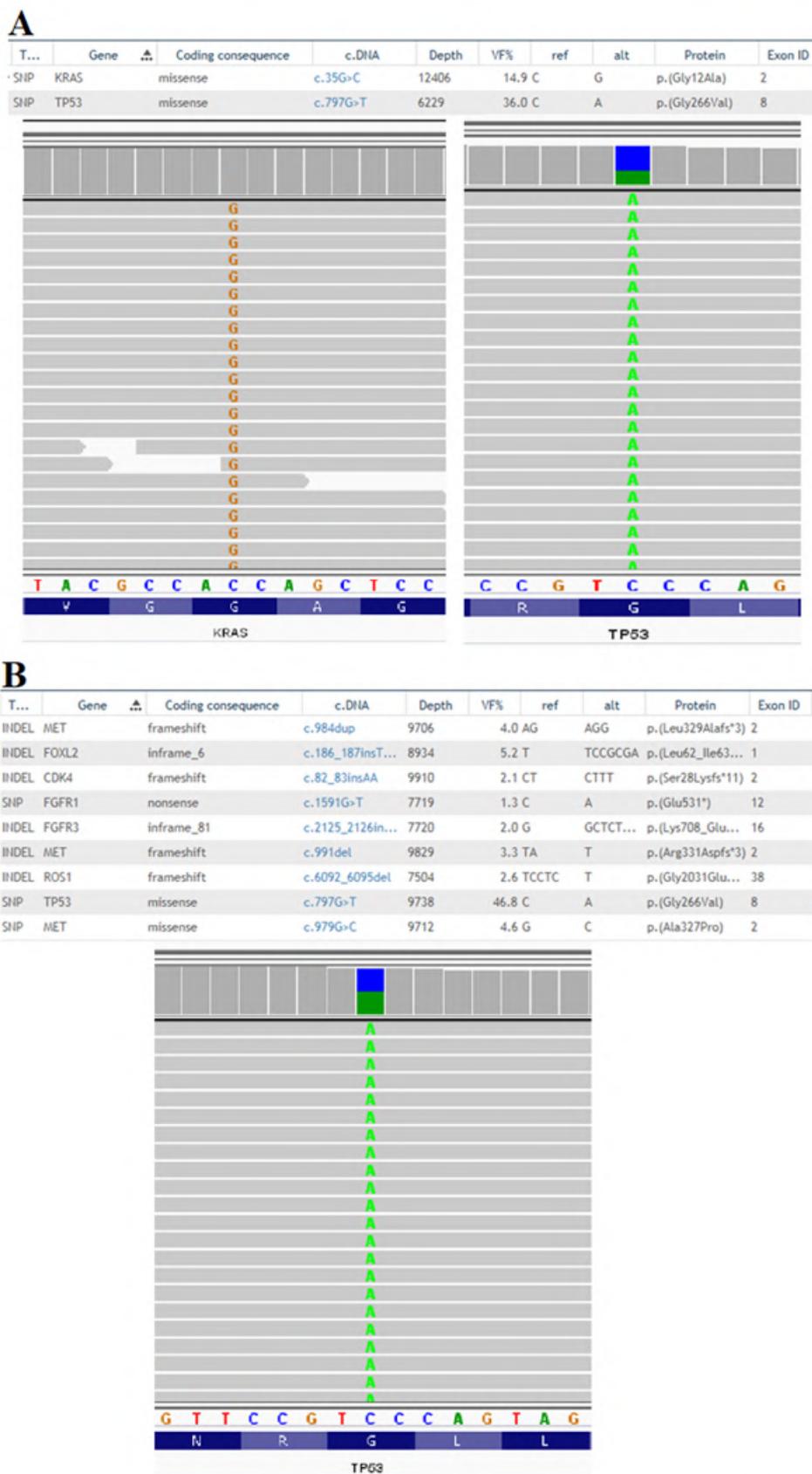
## Discusión

Se han descrito pacientes que presentan un cambio mutacional del estatus de KRAS, siendo KRAS mutados al diagnóstico y posteriormente perdiendo la mutación (1,2). La incidencia de este fenómeno, llamado “NeoRAS wild-type”, no está claramente determinada, si bien la literatura reporta que abarca entre el 20-50% de pacientes RAS mutado que reciben terapia sistémica (1-4). La ausencia de metástasis hepáticas y ganglionares son factores clínicos asociados más frecuentemente con la aparición del “NeoRAS wild-type”, mientras su tendencia parece disminuir cuando la mutación KRAS previa se localiza en exon 2 (5). Su mecanismo de aparición es poco conocido; heterogeneidad tumoral, presencia de mutaciones en KRAS subclonales o niveles bajos de frecuencia alélica mutada podrían ser la explicación. Además, la presión del tratamiento quimioterápico y anti-VEGF seleccionaría las potenciales clonas sensibles a inhibidores de EGFR, generando una selección negativa (1,4,6). La biopsia líquida juega un papel fundamental para captar esta heterogeneidad tumoral.

Monitorizar el estado mutacional de RAS podría tener una implicación terapéutica decisiva, conduciéndonos al tratamiento con anticuerpos anti-EGFR en pacientes donde se creía descartado. Se ha planteado un algoritmo diagnóstico donde el seguimiento con biopsia líquida guiaría la estrategia terapéutica (1,7). Varios estudios, aún con pequeñas series de pacientes, aplicaron este método con interesantes resultados (1,2,4,5). El presente caso ejemplifica su importancia en el tratamiento del CCRm. Nuestro paciente, contrario a la literatura, presenta metástasis hepáticas y mutación en exon 2 de KRAS. Necesitamos, pues, explorar este fenómeno mediante estudios prospectivos y validar su implicación terapéutica.



*Imagen 1. (A) Corte de TC del 22/11/2022 tras la progresión hepática a segunda línea de tratamiento con FOLFIRI-Bevacizumab. (B) Corte de TC del 04/05/2023 en curso de tratamiento con FOLFOX-Cetuximab, donde se puede apreciar la respuesta hepática*



**Imagen 2.** (A) Corresponde a la NGS realizada en la primera hepatectomía donde se muestran las mutaciones de KRAS Gly12Ala en exon 2 con una frecuencia alélica de 14.9% y de TP53 Gly266Val en exon 8 con una frecuencia alélica de 36%. (B) Corresponde a la NGS de la biopsia hepática donde no se identifica mutación en KRAS que define el fenómeno NeoRAS wild-type, persistiendo la mutación de TP53 Gly266Val en exon 8 con frecuencia alélica de 46.8%

## Referencias

- <sup>1</sup> Raimondi C, Nicolazzo C, Belardinilli F, Loreni F, Gradilone A, Mahdavian Y, et al. Transient Disappearance of RAS Mutant Clones in Plasma: A Counterintuitive Clinical Use of EGFR Inhibitors in RAS Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers*. enero de 2019;11(1):42.
- <sup>2</sup> Pereira J, Alves F, Ferreira F, Matos LV de, Massena A, Martins A, et al. Liquid Biopsies in Progressing Metastatic Colorectal Cancer- Application and their Therapeutic Implications According to the RAS Status. *Cureus [Internet]*. 18 de febrero de 2020 [citado 10 de octubre de 2023];12(2). Disponible en: <https://www.cureus.com/articles/27994-liquid-biopsies-in-progressing-metastatic-colorectal-cancer-application-and-their-therapeutic-implications-according-to-the-ras-status>
- <sup>3</sup> Osumi H, Ishizuka N, Takashima A, Kumekawa Y, Nakano D, Shiozawa M, et al. Multi-centre single-arm phase II trial evaluating the safety and efficacy of Panitumumab and irinotecan in NeoRAS Wild-type metastatic colorectal cancer patients (C-PROWESS trial): study protocol. *BMJ Open*. 1 de septiembre de 2022;12(9):e063071.
- <sup>4</sup> Bouchahda M, Saffroy R, Karaboué A, Hamelin J, Innominato P, Saliba F, et al. Undetectable RAS-Mutant Clones in Plasma: Possible Implication for Anti-EGFR Therapy and Prognosis in Patients With RAS-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Precis Oncol*. noviembre de 2020;(4):1070-9.
- <sup>5</sup> Osumi H, Shinozaki E, Nakamura Y, Esaki T, Yasui H, Taniguchi H, et al. NeoRAS wild-type metastatic colorectal cancer in the SCRUM-Japan GOZILA study. *J Clin Oncol*. junio de 2023;41(16\_suppl):3506-3506.
- <sup>6</sup> Bádón ES, Mokánszki A, Mónus A, András C, Méhes G. Clonal diversity in KRAS mutant colorectal adenocarcinoma under treatment: Monitoring of cfDNA using reverse hybridization and DNA sequencing platforms. *Mol Cell Probes*. 1 de febrero de 2023;67:101891.
- <sup>7</sup> Goldberg RM, Montagut C, Wainberg ZA, Ronga P, Audhuy F, Taieb J, et al. Optimising the use of cetuximab in the continuum of care for patients with metastatic colorectal cancer. *ESMO Open [Internet]*. 1 de enero de 2018 [citado 18 de octubre de 2023];3(4). Disponible en: [https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029\(20\)32302-4/fulltext](https://www.esmoopen.com/article/S2059-7029(20)32302-4/fulltext)

# Variación del estado MMR en un cáncer de colon MSI-H bajo la presión selectiva de la inmunoterapia

Farinea, Giovanni (1); Catoya-Villa, Juan Luis (1); Anton-Pasqual, Beatriz (1); Dalia-Pacheco, Miguel (1); Parra-Paladines, Wagner Gonzalo (1); Grávalos Castro, Cristina (1); Garcia-Carbonero, Rocío (1); Riesco-Martinez, María del Carmen (1)

(1) Hospital 12 de Octubre

**Identificador:** 45

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** cáncer colorrectal; MSI-H; inhibidores del checkpoint inmunitario; rechallenge de ICI

## Introducción

En el cáncer colorrectal (CCR) los déficits en el sistema de reparación del ADN (dMMR/MSI-H) están presentes en un 4- 5% de los casos y son un predictor positivo de respuesta a la inmunoterapia, mientras que los CCR con expresión normal de proteínas de reparación (pMMR/MSS) son resistentes a los inhibidores del checkpoint inmunitario (ICI). (1-3)

Se presenta un caso de CCR dMMR/MSI-H que, sometido a presión selectiva con anti-PDL1, desarrolla una recurrencia pMMR/MSS resistente a la reintroducción con anti-PD1 y anti-CTLA4.

## Caso clínico

Se trata de una paciente de 60 años, sin antecedentes de interés, diagnosticada de un CCR avanzado (metástasis ganglionares y peritoneales) tras un episodio de rectorragia.

En Oct'16 se realizó una hemicolectomía derecha y omentectomía por el sangrado digestivo (pT3N1aM1, 7<sup>ed</sup>.AJCC- UICC-TNM). La inmunohistoquímica reveló ausencia de expresión de MLH1 y PMS2. Se realizó secuenciación del tumor (NGS) que detectó mutaciones de KRAS (c.38G>A/p.G13D), PI3KCA (c.2740G>A/p.G914R), APC (c.694C>T/p.R232\* y c.3467\_3470del/p.E1156Gfs\*8) y un TMB-alto (24mut/MB).

Desde Dic'16 inició una primera línea con Pembrolizumab (200mg/3 semanas) consiguiendo una respuesta parcial según RECIST1.1 tras 30 ciclos (-56% de las lesiones dianas).

Ante los datos de respuesta, en Dic'18 la paciente fue sometida a linfadenectomía hilar y retroportal evidenciando respuesta patológica completa en la pieza quirúrgica así que se decidió interrumpir Pembrolizumab.

En Jun'23, tras 4.5 años libre de progresión, presenta una recaída tumoral hepática y ganglionar por lo que se reintroduce la inmunoterapia con Ipilimumab 1mg/kg + Nivolumab 3 mg/kg cada 3 semanas (uso compasivo).

Sin embargo, en Ago'23 (tras 3 ciclos) se observa una importante progresión hepática y pulmonar en la primera reevaluación radiológica, por lo que se inicia una tercera línea de quimioterapia con respuesta radiológica (Figura 1). En Ago'23 se realizó biopsia de una adenopatía supraclavicular confirmando el origen colorrectal. Se realizaron también análisis de NGS en biopsia líquida (antes de la reintroducción del tratamiento) y en el tejido tumoral (Ago'23) detectando en ambas KRAS y PI3KCA WT, APC mutado (c.694C>T/p.R232\* y c.3467\_3470del/p.E1156Gfs\*8), TMB-bajo (0.0 mut/MB) y pMMR/MSS. (Tabla 1)

Considerando el cambio del perfil molecular del tumor, se realizó una colonoscopia y PET-FDG para excluir la presencia de un segundo primario sin evidenciar ninguna lesión en la colonoscopia, ni captaciones patológicas en todo el tracto digestivo.

## Discusión

Datos crecientes apoyan la reintroducción de los ICI en pacientes previamente sensibles, sin embargo, solo un 15-45% de esos responden. (4-6)

En este caso la biopsia de tejido tumoral a la recaída, la ausencia de tumores a otros niveles y la presencia de las mismas mutaciones de APC en el tumor primario y en la recaída sugieren que la variación del estado de MMR (dMMR

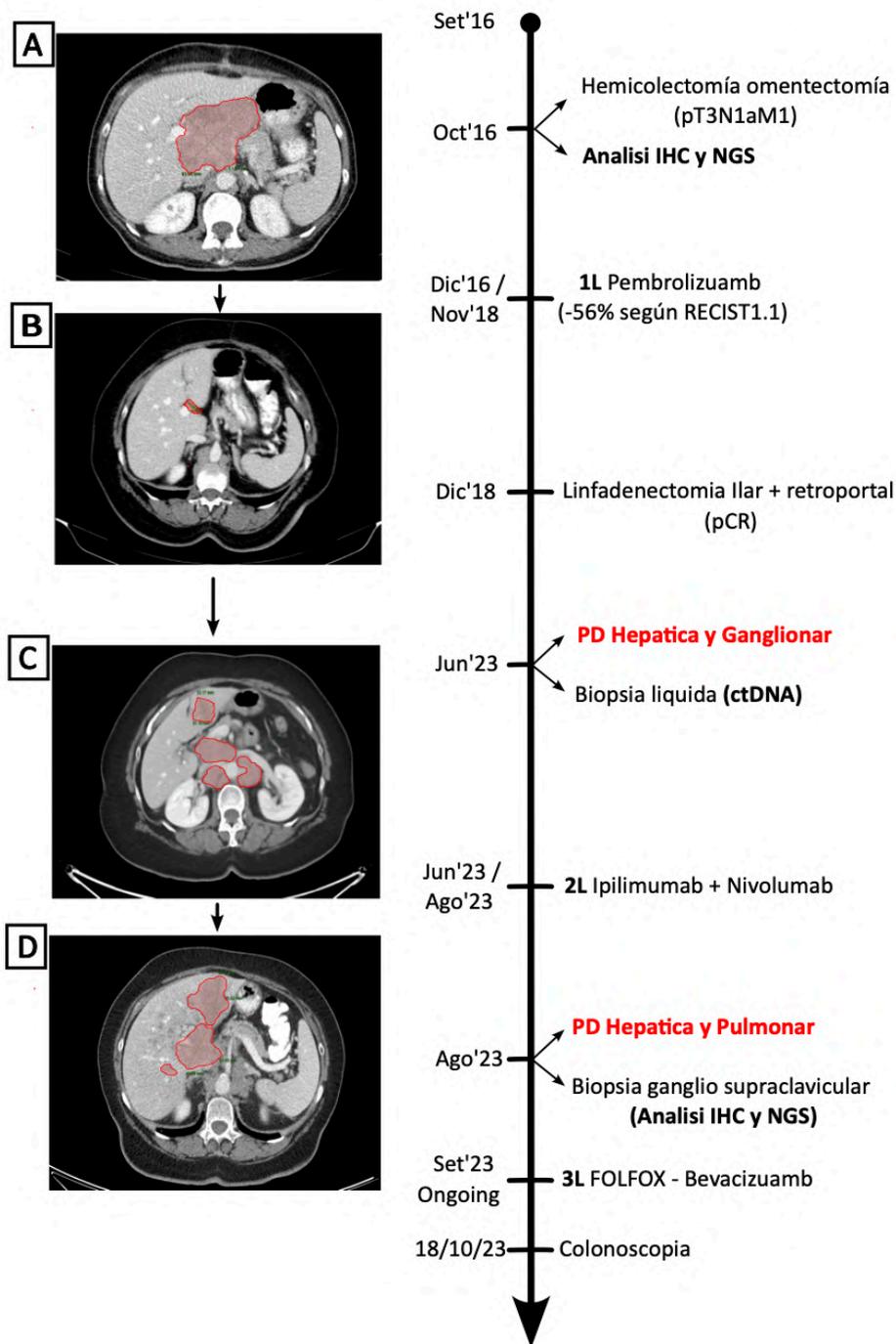
*/rightarrow*MMR) se debe a un mecanismo de resistencia adquirido y no a la presencia de una segunda neoplasia.

Este fenómeno no está reportado en la literatura hasta la fecha y posibles explicaciones serían el restablecimiento en las células tumorales de la función del sistema del MMR o a la selección de un clon tumoral pMMR/MSS preexistente bajo la presión selectiva de la inmunoterapia. Este último mecanismo se ha descrito en modelos de CCR con heterogeneidad intratumoral en el estado MMR demostrando que las células pMMR/MSS son las responsables de la evasión inmune y de la progresión, mientras que las células dMMR/MSI-H son eliminadas por la respuesta inmunitaria anti-tumoral. (7)

Presentamos el primer caso clínico descrito en la literatura de CCR dMMR/MSI-H que tras un intervalo libre de progresión prolongado con anti-PDL1, desarrolla una progresión de la enfermedad fenotípicamente pMMR/MSS como mecanismo de resistencia adquirida al tratamiento con ICI, y mostramos la importancia de una reevaluación molecular del tumor antes del retratamiento con ICI.

	Fecha	Material	APC	SMAD4	KRAS	BRAF	PI3KCA	EGFR	MMR status	TMB (mut/MB)
1	26/10/2016	Tejido	p. R232*	p. D351Y	p. G13D	WT	p. G914R	WT	dMMR	23.96
2	27/6/2023	ctDNA	p. R232*	p. D351Y	WT	WT	WT	Amplification	pMMR	0.0
3	20/8/2023	Tejido	p. R232*	p. D351Y	WT	WT	WT	Amplification	pMMR	0.0

**Tabla 1:** Mutaciones detectadas en los análisis NGS realizados durante la evolución de la enfermedad. (1) Análisis en tejido tumoral al diagnóstico del tumor primario. (2) Análisis de ctDNA a la recaída tras Pembrolizumab. (3) Análisis en tejido tumoral de biopsia ganglionar tras progresión 2L con Ipilimumab + Nivolumab.



**Figura 1:** Línea temporal de la evolución de la enfermedad. Destacan las líneas de tratamiento, cirugías, biopsias y reevaluaciones radiológicas de la enfermedad. (A) TC tórax-abdomen en diciembre de 2016. (B) TC tórax-abdomen en noviembre de 2018. (C) TC tórax-abdomen en junio de 2023 (recidiva de la enfermedad). (D) TC tórax-abdomen en agosto de 2023 (progresión a Ipilimumab - Nivolumab).

## Referencias

- <sup>1</sup> André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High 1 2 3 Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 3 diciembre 2020;383(23):2207-18.
- <sup>2</sup> Eng C, Kim TW, Bendell J, Argilés G, Tebbutt NC, Bartolomeo MD, et al. Atezolizumab with or without cobimetinib versus regorafenib in previously treated metastatic colorectal cancer (IMblaze370): a multicentre, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *The Lancet Oncology*. 1 giugno 2019;20(6):849-61.
- <sup>3</sup> Chen EX, Jonker DJ, Kennecke HF, Berry SR, Couture F, Ahmad CE, et al. CCTG CO.26 trial: A phase II randomized study of durvalumab (D) plus tremelimumab (T) and best supportive care (BSC) versus BSC alone in patients (pts) with advanced refractory colorectal carcinoma (rCRC). *JCO*. febbraio 2019;37(4\_suppl):481-481.
- <sup>4</sup> Xu S, Shukuya T, Tamura J, Shimamura S, Kurokawa K, Miura K, et al. Heterogeneous Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge in Patients With NSCLC: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JTO Clin Res Rep*. 19 marzo 2022;3(4):100309.
- <sup>5</sup> Betof Warner A, Palmer JS, Shoushtari AN, Goldman DA, Panageas KS, Hayes SA, et al. Long-Term Outcomes and Responses to Retreatment in Patients With Melanoma Treated With PD-1 Blockade. *J Clin Oncol*. 20 maggio 2020;38(15):1655-63.
- <sup>6</sup> Zhao Q, Zhang J, Xu L, Yang H, Liang N, Zhang L, et al. Safety and Efficacy of the Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 27 settembre 2021;12:730320.
- <sup>7</sup> Amodio V, Lamba S, Chilà R, Cattaneo CM, Mussolin B, Corti G, et al. Genetic and pharmacological modulation of DNA mismatch repair heterogeneous tumors promotes immune surveillance. *Cancer Cell*. 9 gennaio 2023;41(1):196- 209.e5.

# Metástasis sincrónica tiroidea en paciente con cáncer colorrectal. A propósito de un caso.

González, Guillermo (1); Guerrero, Patricia (1); Moreno, Jaime (1); Martínez-Delfrade, Iñigo (1); Morón, Blanca (1);  
Ferreiro, Reyes (1); de Frutos, Belén (1)

(1) Hospital Universitario Ramón y Cajal

**Identificador:** 46

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Cáncer Colorrectal. Metástasis tiroideas.

## Introducción

El cáncer colorrectal es uno de los tumores más frecuentes y el segundo en mortalidad<sup>1</sup>. Aproximadamente el 20% de los pacientes con cáncer colorrectal presentan metástasis en el momento del diagnóstico y la mitad de ellos las desarrollarán durante la enfermedad, siendo las localizaciones más frecuentes el hígado y el pulmón<sup>2,3</sup>.

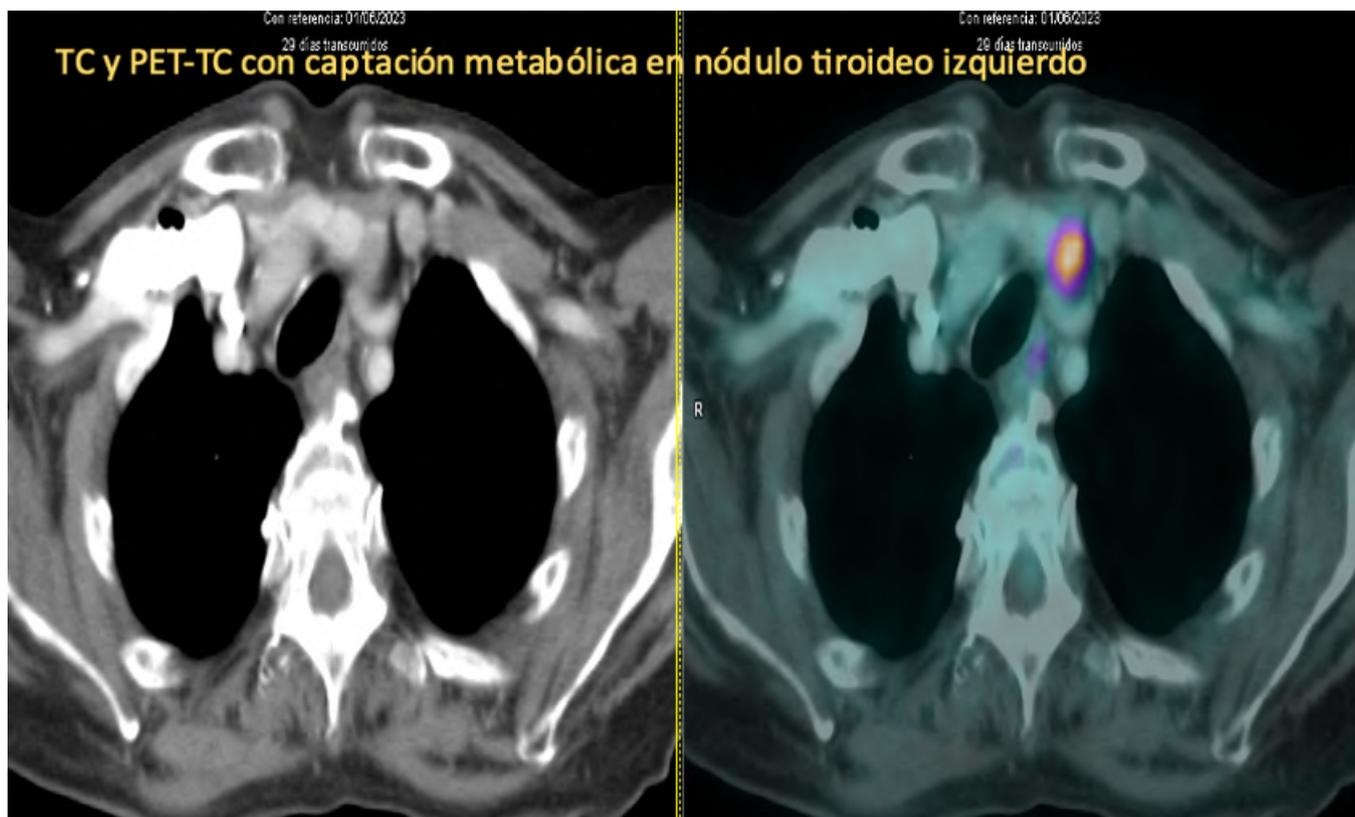
La glándula tiroidea es un lugar infrecuente de metástasis. Se estima que sólo el 1,4-3% de los pacientes que se someten a cirugía por sospecha de cáncer de tiroides resulta ser finalmente metástasis de un tumor maligno no tiroideo<sup>4,5</sup>. Presentamos el caso de una paciente con cáncer de colon y afectación metastásica tiroidea al debut, reflejando la importancia de una buena estadificación inicial.

## Caso clínico

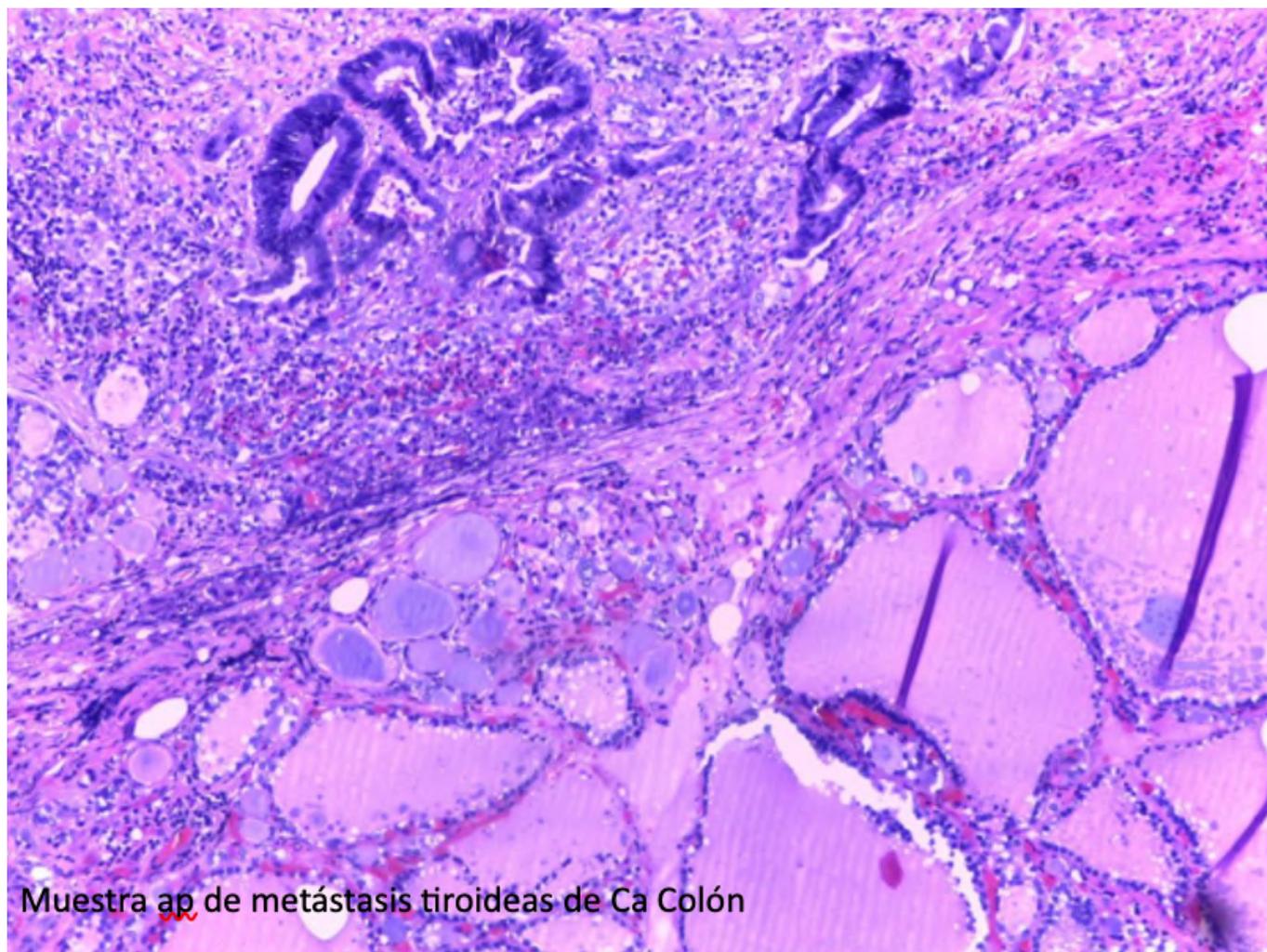
Mujer de 81 años ingresada en Gastroenterología a raíz de dolor abdominal junto con cambios en el ritmo intestinal y síndrome constitucional de un mes de evolución.

Se completa estudio con una tomografía computarizada toraco-abdomino-pélvica que mostró un tiroides multinodular, engrosamiento parietal a nivel de la unión recto-sigmoidea y linfadenopatías regionales y a distancia sospechosas de malignidad (iliacas e inguinales).

Debido a la distribución anormal de las metástasis, se completó el estudio con una tomografía por emisión de positrones con flúor-18-fluorodeoxiglucosa para descartar otra neoplasia primaria sólida asociada o hematológica. Se objetivó intensa actividad metabólica a nivel de un nódulo tiroideo izquierdo, adenopatías laterocervicales, paratraqueales e inguinales izquierdas.



Se tomaron biopsias de la glándula tiroidea y de la afectación ganglionar cervical e inguinal confirmando afectación neoplásica con patrón inmunohistoquímico compatible con origen colorrectal.



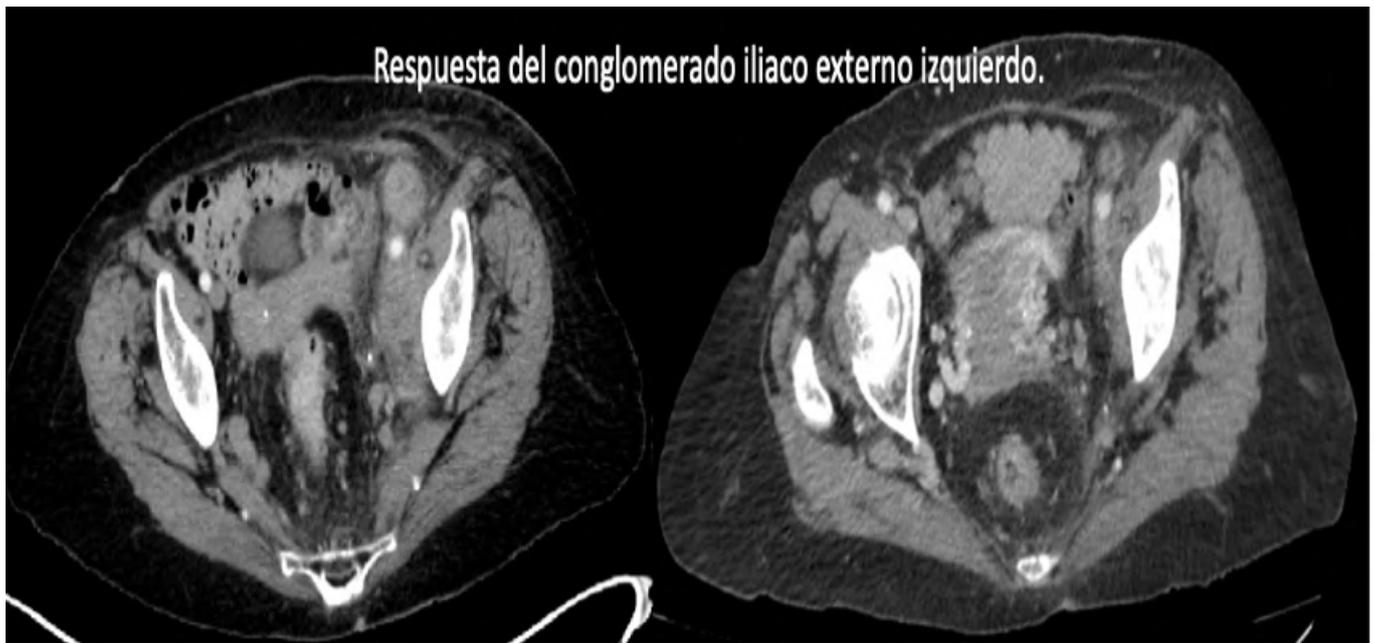
A nivel analítico, elevación de Ca 19.9 (248 U/ml) con función tiroidea conservada.

Finalmente, tras biopsiar la masa colónica, la paciente fue diagnosticada de un adenocarcinoma colorrectal cT3, cN2 y cM1b, estadio IVB pMMR, BRAF y NRAS Wild type.

De forma intercurrente se objetivó aparición de marcado edema en miembro inferior izquierdo (MII) secundario al conglomerado iliaco.

Dada la fragilidad de la paciente, se inició tratamiento sistémico con 5-fluorouracilo (5-FU) 2400 mg/m<sup>2</sup> en infusión continua de 46 horas, bolo de 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup>, leucovorina 400 mg/m<sup>2</sup> y Panitumumab 6 mg/kg cada dos semanas.

Hasta la fecha ha recibido 6 ciclos con marcada respuesta clínica (desaparición del edema), bioquímica y radiológica a todos los niveles con buena tolerancia al tratamiento citostático.



## Discusión

Las metástasis tiroideas procedentes del cáncer de colon son un fenómeno raro<sup>6,7,8</sup>. Lievre et al. consideraron sólo 6 casos (0,1%) de 5862 pacientes con cáncer de colon durante 11 años de seguimiento<sup>9</sup>. En una revisión sistemática publicada en 2013, solo se encontraron 34 casos con metástasis tiroideas por cáncer colorrectal desde 1931<sup>10</sup>.

El diagnóstico sincrónico, como ocurre en el caso de nuestra paciente, es poco frecuente. Las metástasis tiroideas suelen aparecer años después del diagnóstico del tumor primario y de forma sincrónica o metacrónica a las metástasis de otros órganos, siendo la pulmonar la más frecuentemente descrita<sup>11,12</sup>.

Cuando se identifica un nódulo tiroideo sospechoso en un paciente con antecedentes oncológicos, se requiere una biopsia para discernir si se trata de una metástasis o de un tumor primario<sup>13,14</sup>. La inmunohistoquímica facilita la tarea, ya que un valor positivo para CK20 y CDX2 y negativo para CK7 es indicativo de una lesión metastásica. Por el contrario, valores opuestos sugieren un tumor primario<sup>15</sup>.

El pronóstico suele ser malo debido a que las metástasis tiroideas suelen asociarse a enfermedad generalizada. La supervivencia vendrá marcada por el grado de malignidad del tumor primario y la presencia de metástasis a otros niveles<sup>13,16</sup>. Por lo tanto, a pesar de su baja frecuencia, es necesario estar alerta para evitar así su infradiagnóstico.

## Referencias

- <sup>1</sup> Corral J, Castells X, Mollins E, Chiarello P, Borrás JM, Cots F, et al. Long-term costs of colorectal cancer treatment in Spain. *BMC Health Serv Res*. 2016; 16:56.
- <sup>2</sup> Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist J, Hemminki K. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer. *Sci Rep*. 2016; 6:29765.
- <sup>3</sup> Kinder HL, Shulman KI. Metastatic colorectal cancer. *Curr Treat Opt Oncol*. 2001; 2:459-71.
- <sup>4</sup> Chung AY, Tran TB, Brumund KT, Weisman RA, Bouvet M. Metastases to the thyroid: a review of the literature from the last decade. *Thyroid*. 2012;22(3):258-68.
- <sup>5</sup> Nicosia L, Alessi S, Proh M, Grosso E, Ansarin M, Vingiani A, et al. Solitary thyroid metastasis from colon cancer: a rare case report. *Ecancermedicalscience*. 2016; 10:696.
- <sup>6</sup> Giuffrida D, Ferrà F, Pappalardo A, Aiello RA, Bordonaro R, Cordio, et al. Metastasis to the thyroid gland: a case report and review of the literature. 2003; 560-563.
- <sup>7</sup> Willis RA. Metastatic tumours in the thyroid gland. *Am J Pathol*. 1931; 7:187-208.3.
- <sup>8</sup> Kim TY, Kim WB, Gong G., Hong SJ, Shong YK. Metastasis to the thyroid diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005; 62:236-41.
- <sup>9</sup> Lievre A, Leboulleux S, Boige V, Travagli JP, Dromain C, Elias D, et al. Thyroid metastases from colorectal cancer: the institute Gustave Roussy experience. *Eur J Cancer*. 2006; 42(12):1756-9.
- <sup>10</sup> Froylich D, Shiloni E, Hazzan D. Metachronous colon metastasis to the thyroid: a case report and literature review. *Case Rep Surg*. 2013; 2013:241678.
- <sup>11</sup> Wood k, Vini L, Harmer C. Metastases to the thyroid gland: the royal Marsden experience. *Eur J Surg Oncol*. 2004; 30:583-8.
- <sup>12</sup> McCabe DP, Farrar WB, Petkov TM, Finkelmeier W, O'Dwyer P, James A. Clinical and pathologic correlations in disease metastatic to the thyroid gland. *Am J Surg*. 1985; 150:519-523.
- <sup>13</sup> Nixon IJ, Coca-Pelaz A, Kaleva AI, Trianafyllou A, Angelos P, Owen RP, et al. Metastases to the thyroid gland: a critical review. *Ann Surg Oncol*. 2017; 24:1533-9.
- <sup>14</sup> Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, Doherty GM, Mandel SJ, Nikiforov YE, et al. American Thyroid Association management guidelines for adult patients with thyroid nodules and differentiated thyroid cancer: the American Thyroid Association guidelines task force on thyroid nodules and differentiated thyroid cancer. *Thyroid*. 2016; 26:1-33.
- <sup>15</sup> Selves J, Long-Mira E, Mathieu MC, Rochemaix P, Ilé M. Immunohistochemistry for diagnosis of metastatic carcinomas of unknown primary site. *Cancers (Basel)*. 2018; 10:108.
- <sup>16</sup> Amante MA, Real IO, Bermudez G. Thyroid metastasis from rectal adenocarcinoma. *BMJ Case Rep*. 2018; 2018.

# Retratamiento con inmunoterapia: Quién, Cómo y Cuándo

Flores Paco, Pablo (1); Ortiz Morales, María José (1); Rodríguez Alonso, Rosa María (1); Cano Osuna, María Teresa (1); Serrano Blanch, Raquel (1); Gómez España, María Auxiliadora (1); Aranda Aguilar, Enrique (1)

(1) Hospital Universitario Reina Sofía

**Identificador:** 47

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Inmunoterapia, CCRm, MSI-h/dMMRd, rechallenge

## Introducción

La inmunoterapia en pacientes con cáncer colorrectal metastásico (CCRm) MSI-H/dMMR ha supuesto un gran avance, aunque los datos sobre su reintroducción, suspensión o retratamiento son limitados. Presentamos el caso de un largo superviviente con CCRm que demuestra el beneficio a diferentes inhibidores de punto de control inmunitario (ICI).

## Descripción del caso

Varón de 44 años, sin antecedentes, inicia estudio en enero-2013 por síndrome constitucional, diagnosticándose de adenocarcinoma de rectosigma localmente avanzado con células en anillo de sello y pérdida de expresión de PMS2. En febrero-2013 es intervenido mediante citorreducción óptima, apendicectomía, resección ileon-distal, sigmoidectomía con resección anterior de recto, pared anterior vesical y linfadenectomía paraaórtica, con resultado de adenocarcinoma pobremente diferenciado pT4b(infiltración vesical)pN0(0/12)cM0, estadio IIC. Recibe adyuvancia con Oxaliplatino-Capecitabina, durante 6 meses. Además, se realiza asesoramiento genético con estudio en línea germinal que detecta delección patogénica en gen PMS2, compatible con síndrome de Lynch, extendiéndose estudio a familiares directos.

En TAC tórax-abdomen-pelvis (TC-TAP) de septiembre-2013 progresión peritoneal. Tras resultado de mutación en gen KRAS (G12D) inicia neoadyuvancia con FOLFIRI-Bevacizumab, presentando estabilización (EE) mantenida.

En junio-2014, citorreducción+HIPEC CC-1. En TC-TAP postquirúrgico enfermedad peritoneal residual, reintroduciendo FOLFIRI-Bevacizumab con suspensión en julio-2015 por trombosis de vena cava inferior complicada, iniciando seguimiento.

Con intervalo libre de progresión (ILP) de 29 meses, en noviembre-2016 nueva progresión peritoneal confirmada con biopsia, iniciando tratamiento con capecitabina, consiguiendo nuevamente estabilización.

En julio-2017 (ILP 8 meses) crecimiento de lesiones en hemipelvis derecha. Valorando la presencia de dMMR, se propone inclusión en ensayo clínico (EC) Checkmate142 en centro externo, siendo randomizado a Nivolumab 240mg + BMS-986016(Anti-Lag3) 160mg quincenal con suspensión por protocolo a los dos años tras EE, presentado toxicidades inmunorrelacionadas (EAir) como tiroiditis (grado 2) y diabetes mellitus.

En mayo-2021 (ILP 33 meses) tras progresión adenopática ilíaca derecha y crecimiento de nódulo muscular en obturador interno derecho sale de EC sin posibilidad de crossover ni reintroducción siendo remitido a nuestro centro.

El paciente se encontraba asintomático, ECOG 0 y exploración física anodina. Valorando la evolución clínica, prolongada supervivencia y genética tumoral se aprueba desde Farmacia tratamiento con Pembrolizumab.

En agosto-2023 (ILP 26 meses), excelente calidad de vida y EE, decidiendo parar Pembrolizumab e iniciando seguimiento.

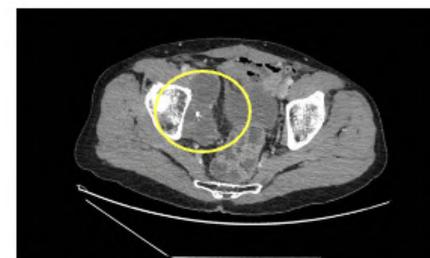
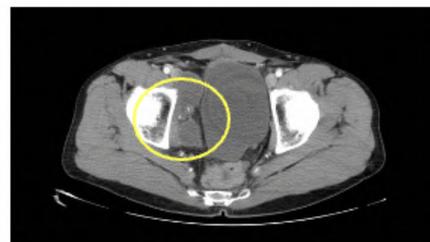
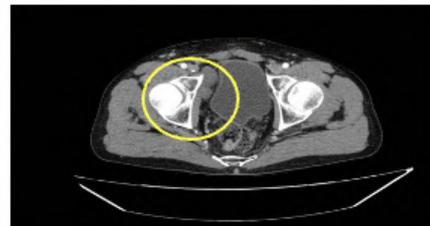
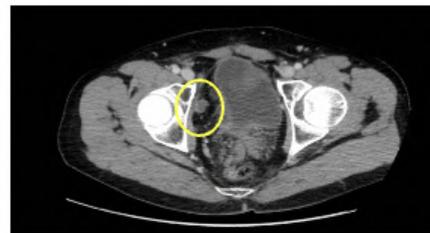
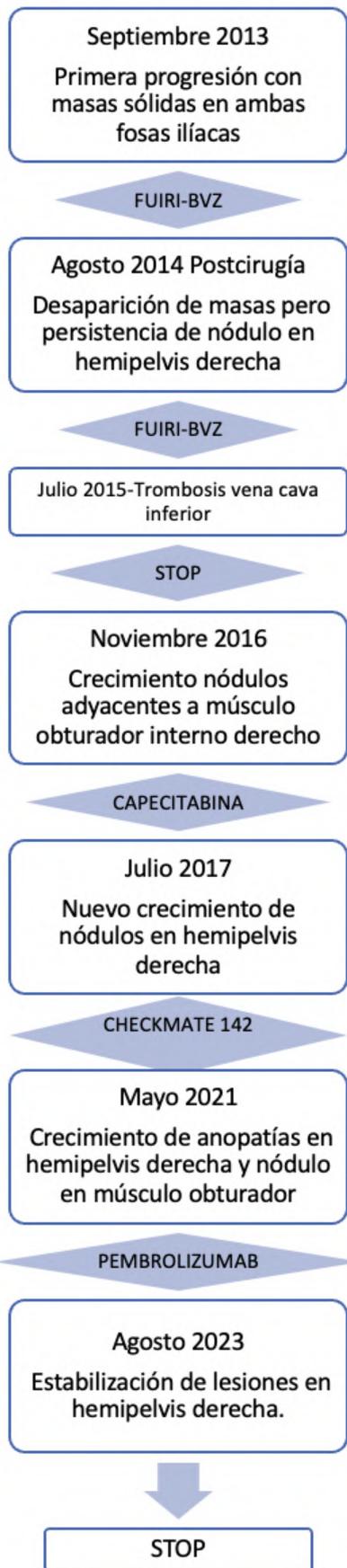
## Discusión

La elección del momento y fármaco ideal para indicar nuevamente inmunoterapia a la progresión en pacientes con CCRm MSI-H/dMMR, supone un desafío, planteándose varios escenarios.

El primero aborda el retratamiento después de su suspensión tras uso prolongado y respuesta mantenida, como nuestro paciente que recibió inmunoterapia combinada dos años dentro de EC y mantuvo estabilización. Los datos en vida real son dispares(1) con tasas de respuesta del 0-54%, ILP de 1,5-12,9meses y medianas de supervivencia global entre 6,5-23,8meses. Se han identificado algunas características que podrían ayudarnos a seleccionar a los mejores candidatos al retratamiento como un ILP amplio o índice de masa corporal >20, las cuales favorecieron la elección de retratamiento con ICI en nuestro paciente, mientras que otros como la adición de quimioterapia o un ECOG>2 no apoyarían esta estrategia(2).

En un segundo escenario, se encuentran aquellos que suspenden el tratamiento tras EAir grave(3), considerando la reintroducción como una opción segura y eficaz, barajando en ocasiones asociar inmunosupresores. Finalmente, otra estrategia sería retratar con otro ICI tras progresión durante la inmunoterapia, esta opción presenta datos con respuestas son escasas(4), siendo necesario conocer mejor las posibles resistencias a ICI en este contexto.

En conclusión, nuestro caso manifiesta que la opción más eficaz y menos tóxica ha sido la inmunoterapia, necesitando seguir avanzando en aclarar cuestiones sobre su uso.



## Referencias

- <sup>1</sup> 1. Martini DJ, Lalani AKA, Bossé D, Steinharter JA, Harshman LC, Hodi FS, et al. Response to single agent PD-1 inhibitor after progression on previous PD-1/PD-L1 inhibitors: A case series. *J Immunother Cancer*. 2017 Aug 15;5(1):1-5.
- <sup>2</sup> 2. Plazy C, Hannani D, Gobbi E. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge and Resumption: a Systematic Review. *Curr Oncol Rep*. 2022 Sep 1;24(9):1095-106.
- <sup>3</sup> 3. Zhao Q, Zhang J, Xu L, Yang H, Liang N, Zhang L, et al. Safety and Efficacy of the Rechallenge of Immune Checkpoint Inhibitors After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2021 Sep 27;12.
- <sup>4</sup> 4. Furuya N, Nishino M, Wakuda K, Ikeda S, Sato T, Ushio R, et al. Real-world efficacy of atezolizumab in non-small cell lung cancer: A multicenter cohort study focused on performance status and retreatment after failure of anti-PD-1 antibody. *Thorac cancer*. 2021 Mar 1;12(5):613-8.

# Tratamiento adyuvante en pacientes con cáncer de esófago con respuesta patológica incompleta

Harjani Harjani, Simran Mithumal (1); Pérez Ferrel, Raúl Lisandro (1); Alemán Sánchez, Cristina (1); Martín Abreu, Carla (1); Díaz Jiménez, Diego (1); Coca Membribes, Sara (1); Rodríguez Morón, Valle (1); Pérez Fernández, Sergio (2); Lorenzo Barreto, José Enrique (1)

(1) Hospital Universitario de Canarias, (2) Hospital universitario de canarias

**Identificador:** 48

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

## INTRODUCCIÓN:

El cáncer de esófago es el séptimo cáncer más común en el mundo, con una mortalidad aproximada de 544.000 personas en el año 2020. Aproximadamente el 70% de los tumores de esófago son diagnosticados en hombres. Generalmente este tumor se puede dividir en Adenocarcinoma y Carcinoma de células escamosas (1).

En los casos de enfermedad localizada continúa habiendo pacientes con mal pronóstico, por lo que optimizar la respuesta previo a la cirugía y tratar la enfermedad micrometastásica posteriormente es de vital importancia.

## CASO CLÍNICO:

Varón de 65 años con antecedentes personales de ex-fumador, ex-bebedor e hipertensión arterial que es remitido a la consulta de Oncología Médica tras el diagnóstico de neoplasia de esófago en otro centro. El paciente comienza con disfagia a sólidos y líquidos de 3 meses de evolución y pérdida de peso de aproximadamente 8-10 kg en los últimos 5 meses. Le realizan una gastroscopia en la que se visualiza una lesión circunferencial a 35cm de la arcada que se extiende al cardias y a parte del fundus gástrico, y una ecoendoscopia en la que se describe un adenocarcinoma de la unión gastroesofágica cT3N1.

El paciente es comentado en Comité Multidisciplinar de tumores de nuestro centro, y se decide realizar tratamiento neoadyuvante y cirugía. Se inicia radioquimioterapia concomitante: 41.4 Gy administrados en 23 fracciones de 1.8 Gy 5 días a la semana más Carboplatino (AUC 2) y Paclitaxel semanal. Recibe dicho tratamiento desde el 2/11/21 2/12/21. Posteriormente se realizó la cirugía radical el 16/2/22 mediante la esofagectomía McKeown robótica, con respuesta patológica incompleta en la anatomía patológica ypT3N0.

El paciente es candidato a inmunoterapia adyuvante al esquema Nivolumab (Nivolumab 240 mg cada 2 semanas durante 4 meses, seguido de Nivolumab 480 mg cada 4 semanas hasta completar un año). Actualmente el paciente ha finalizado el Nivolumab, y está sin evidencia de enfermedad.

## DISCUSIÓN:

El caso de nuestro paciente se trata de un Adenocarcinoma de la unión gastroesofágica en estadio III con 3 opciones de tratamiento: quimioterapia perioperatoria y cirugía, quimiorradioterapia seguida de cirugía o quimiorradioterapia definitiva (1). En este caso, se eligió quimiorradioterapia preoperatoria seguida de cirugía; según datos del estudio CROSS, que demuestra el aumento de supervivencia en estos pacientes, en comparación con los pacientes que solo fueron tratados con cirugía (2). Estudios demuestran que los pacientes con respuesta patológica completa han demostrado tener mejor supervivencia libre de recurrencias, en comparación con los pacientes con respuesta patológica incompleta (4), por lo que es importante disponer de tratamientos para este subgrupo de pacientes. Según el estudio CheckMate 577, los pacientes con respuesta patológica incompleta se benefician de tratamiento adyuvante con Nivolumab puesto que aumenta el intervalo libre de enfermedad, con una toxicidad manejable, por lo que se ha convertido en el nuevo estándar de tratamiento (3).

## CONCLUSIÓN:

La adición de Nivolumab ha permitido aumentar la supervivencia libre de enfermedad en el subgrupo de pacientes con

carcinoma esofágico y de la unión gastroesofágica resecado con respuesta patológica incompleta tras radioquimioterapia.

### Referencias

<sup>1</sup> Clinical Practice Guideline - Oesophageal Cancer [Internet]. [citado 10 de noviembre de 2022].

<sup>2</sup> Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer | NEJM [Internet]. [citado 11 de noviembre de 2022].

<sup>3</sup> Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *New England Journal of Medicine*. 1 de abril de 2021;384(13):1191-203.

<sup>4</sup> Blum Murphy M, Xiao L, Patel VR, Maru DM, Correa AM, G Amlashi F, et al. Pathological complete response in patients with esophageal cancer after the trimodality approach: The association with baseline variables and survival-The University of Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Cancer*. 1 de noviembre de 2017;123(21):4106-13.

## Cuando Pole ofrece una oportunidad

*Pumares González, María (1); Vela Domínguez, Miriam (2); Rodríguez Ledesma, Inmaculada (1); Gutiérrez Pérez, César (1); Espinosa Cabria, Noelia (1); Cabrera Pinos, María Lilitiana (1); Otero Calvo, Laura (1); López Peraita, Sandra (1); García Muñoz, María (1); López Muñoz, Ana (1)*

*(1) Hospital Universitario de Burgos, (2) Hospital Universitario de Burgos*

**Identificador:** 49

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** POLE, ICI, Pembrolizumab, CCR

### INTRODUCCIÓN

El gen POLE ha sido objeto de estudio recientemente. Su presencia se asocia a tumores colorrectales (CCR) con inmunofenotipo hipermutado, dotándolos de una mayor sensibilidad a la inmunoterapia y de un mejor pronóstico a largo plazo.

Este gen codifica la DNA polimerasa epsilon implicada en la replicación y corrección de errores del DNA. Alteraciones en ella suelen asociarse a una alta carga mutacional (TMB) y a una importante respuesta a Pembrolizumab, inhibidor de PD-1 aprobado en tumores con TMB  $\geq 10$  mut/mb. Están presentes en un 1% de los CCR, más frecuentemente en varones, jóvenes (9.8%), colon derecho y en estadios precoces.

### CASO CLÍNICO

Varón de 50 años exfumador, sin otros antecedentes de interés. Fue diagnosticado en diciembre de 2020 de un carcinoma epidermoide de laringe supraglótico y completó tratamiento radical con QT-RT permaneciendo en respuesta completa.

En el estudio de extensión se evidenció un adenocarcinoma moderadamente diferenciado estenosante de ángulo esplénico, pT3 pN1 (1/16) M0, estadio IIIC, MSS, KRAS/NRAS/BRAF WT, intervenido mediante resección segmentaria en julio de 2021, recibiendo posteriormente adyuvancia con 8 ciclos de XELOX.

En marzo de 2022 ante recaída hepática, esplénica y local del adenocarcinoma de ángulo esplénico inicia primera línea de tratamiento con FOLFOX + Panitumumab, completando 11 ciclos con enfermedad estable tras 9.

En octubre de 2022, progresa a nivel hepático y esplénico, por lo que se inicia segunda línea con FOLFIRI - Aflibercept, completando 10 ciclos consiguiendo respuesta parcial hepática y esplénica mantenida tras 7 ciclos (enero 2023).

En mayo de 2023, ante nueva progresión radiológica hepática (Imagen 1) con elevación de marcadores (Ca 19.9 387.9, CEA 8.7) y tras hallazgo de mutación en POLE V411L y TMB 132 mediante NGS, se aprobó el inicio de tercera línea de tratamiento con Pembrolizumab del cual ha completado 8 ciclos hasta octubre de 2023 consiguiendo respuesta biológica completa tras 3 ciclos y parcial radiológica tras 5 (Imagen 2).

### DISCUSIÓN

Los inhibidores del checkpoint inmunitario (ICI) están cambiando el pronóstico y manejo de los tumores hipermutados. Frecuentemente, esta hipermutación se debe a déficit de mecanismos de reparación o inestabilidad de microsatélites (MSI), pero existe un subgrupo en el que responde a otras alteraciones génicas, como la de la polimerasa epsilon (POLE) (1, 2).

POLE es una enzima involucrada en la replicación y corrección del DNA a través de su dominio exonucleasa, y se encuentra mutada en el 3,4% de los tumores sólidos. Las alteraciones de dicho dominio (0,4%) dotan al tumor de una alta carga mutacional (TMB), con expresión aumentada de neoantígenos y de PD-1, PD-L1 y CTLA-4, entre otros. Estas características los hacen excelentes respondedores a ICI, comportamiento descrito fundamentalmente en cáncer colorrectal (CCR) y

endometrial, que proporciona mejor pronóstico (2, 3, 4).

En CCR encontramos mutaciones en POLE en un 1%, principalmente en hombres jóvenes, colon derecho y estadios iniciales. Las más frecuentes son P286R y V411L (1, 5). Un 80% de los CCR hipermutados son MSI, presentando un 21,4% de ellos mutaciones en POLE. El 20% restante son estables (MSS), todos mutados en POLE. Sin embargo, serán solo las variantes patogénicas presentes en el dominio exonucleasa (1-3%) las que doten al tumor de alta TMB y predigan respuesta a ICI. En el resto de mutaciones, la respuesta dependerá de otras características, como su expresión de PD-L1 o MSI (1, 2, 3, 4).

Así, se evidencia como insuficiente la determinación de MSI en pacientes con CCR, siendo necesarias otras estrategias como el hallazgo de mutaciones en POLE en tumores MSS para seleccionar mejor a pacientes que puedan beneficiarse del tratamiento con ICI.

Imagen 1:

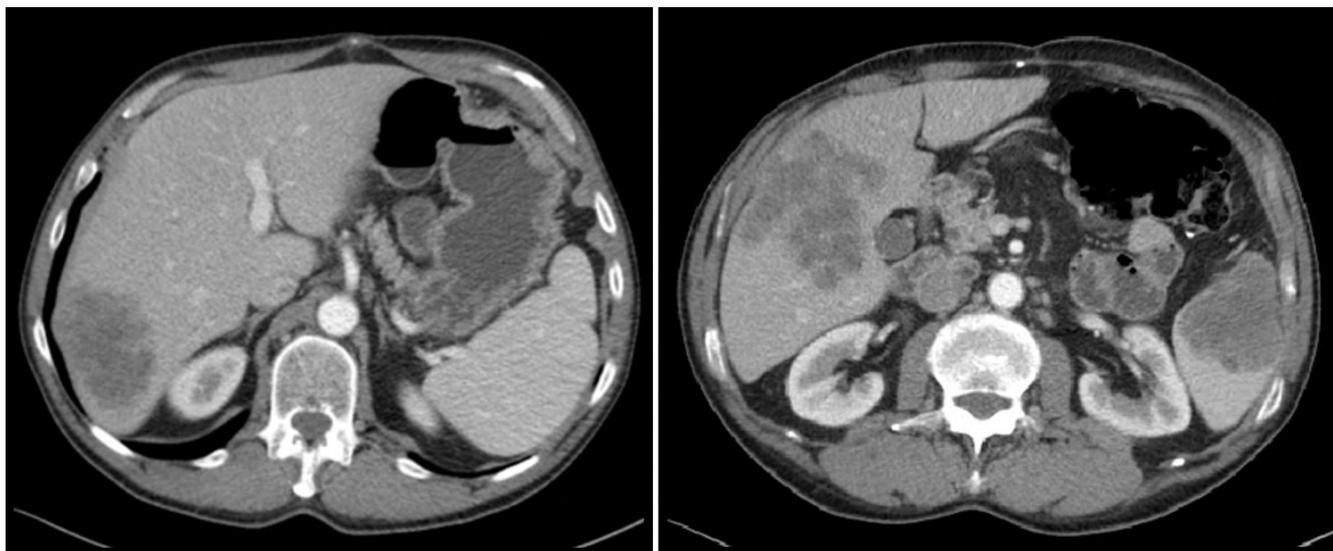
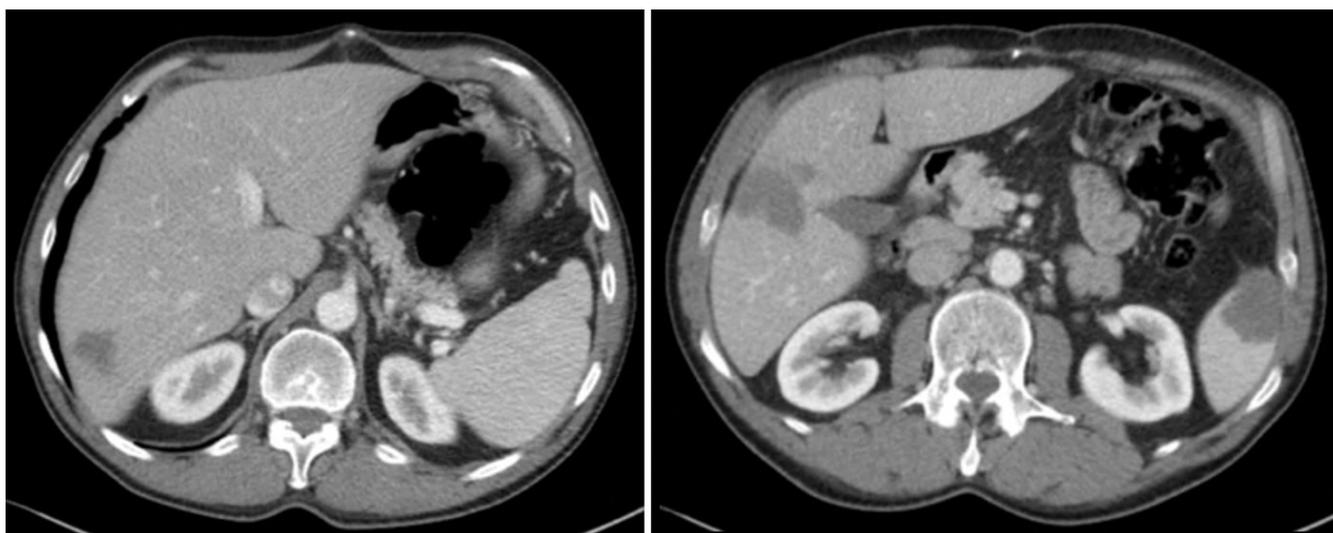


Imagen 2:



## Referencias

<sup>1</sup> Bourdais R, Rousseau B, Pujals A, Boussion H, Joly C, Guillemin A, et al. Polymerase proofreading domain mutations: New opportunities for immunotherapy in hypermutated colorectal cancer beyond MMR deficiency. *Crit Rev Oncol Hematol* [Internet]. 2017 [citado el 30 de octubre de 2023];113:242-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28427513/>

<sup>2</sup> Garmezay B, Gheeya J, Lin HY, Huang Y, Kim T, Jiang X, et al. Clinical and molecular characterization of POLE mutations as predictive biomarkers of response to immune checkpoint inhibitors in advanced cancers. *JCO Precis Oncol* [Internet]. 2022 [citado el 30 de octubre de 2023];6(6). Disponible en:

<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108036/>

<sup>3</sup> Rousseau B, Bieche I, Pasmant E, Hamzaoui N, Leulliot N, Michon L, et al. PD-1 blockade in solid tumors with defects in polymerase epsilon. *Cancer Discov* [Internet]. 2022 [citado el 30 de octubre de 2023];12(6):1435-48. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35398880/>

<sup>4</sup> El Hajj J, Reddy S, Verma N, Huang EH, Kazmi SM. Immune checkpoint inhibitors in pMMR/MSS colorectal cancer. *J Gastrointest Cancer* [Internet]. 2023 [citado el 30 de octubre de 2023]; Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37009977/>

<sup>5</sup> Gong J, Wang C, Lee PP, Chu P, Fakhri M. Response to PD-1 blockade in microsatellite stable metastatic colorectal cancer harboring POLE mutation. *J Natl Compr Canc Netw* [Internet]. 2017 [citado el 30 de octubre de 2023];15(2):142-7. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28188185/>

# Pembrolizumab en el tratamiento del cáncer de colon metastásico con inestabilidad de microsatélites.

González Fernández, Pablo (1); Pérez Cabrera, Daniel (1); Croissier Sánchez, Laura (1); Martínez García-Cervantes, Rocío (1); Roque Hernández, Ainoa Xiomara (1)

(1) Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín

**Identificador:** 50

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Inestabilidad de microsatélites, MSI/MMRd, inmunoterapia, cáncer colorrectal

Se presenta este caso clínico como ejemplo del tratamiento del cáncer de colon metastásico con inestabilidad de microsatélites (IMS). En el mismo, un paciente de edad avanzada y numerosas comorbilidades es candidato a tratamiento sistémico con inmunoterapia, con magnífica respuesta y gran tolerancia.

Varón de 80 años, diabético, dislipémico, broncópata crónico e hipertenso en tratamiento, que tras realizarse colonoscopia en febrero de 2020 por un test de sangre oculta en heces positivo, se diagnostica de una lesión polipoidea rectal positiva para adenocarcinoma. En abril de 2020 se realiza una resección endoanal con diagnóstico definitivo de adenocarcinoma rectal, pT2pNx, con invasión perineural positiva y uno de los márgenes afectos. Dadas las comorbilidades y la situación basal de nuestro paciente se decide seguimiento endoscópico. En una tomografía axial computerizada (TAC) realizada en septiembre de 2021 se observa progresión local a nivel rectal y adenopática, por lo que se plantea tratamiento neoadyuvante con capecitabina y radioterapia. Tras el primer ciclo el paciente ingresa en nuestro servicio por cuadro infeccioso de origen abdominal. Durante el ingreso, en noviembre de 2021, se realiza un TAC en el que se visualiza una nueva lesión colónica a nivel del ángulo hepático, un cT2N1M0 que, pese al antecedente oncológico del paciente, dada la localización y su extensión se plantea como neoplasia sincrónica. En comité de tumores, atendiendo a la situación del paciente, se descartan otras opciones terapéuticas y se plantea tratamiento paliativo con capecitabina en monoterapia. Tras 6 ciclos el paciente presenta un cuadro de melenas anemizantes que precisan ingreso. Durante la estancia hospitalaria se realiza un nuevo TAC de control y se objetiva estabilidad de la enfermedad a nivel rectal así como una franca progresión de la neoplasia en colon derecho, llegando a producir una estenosis parcial. Se decide, en agosto de 2022, hemicolectomía derecha laparoscópica, cuyo resultado anatomopatológico es un adenocarcinoma de colon con alta probabilidad de Síndrome de Lynch (pérdida de MSH2-MSH6). Tras un nuevo TAC de revaloración tras la cirugía, en septiembre 2022, se visualiza nuevamente progresión a nivel rectal, además de nuevas lesiones escapulares izquierdas y hepáticas indeterminadas, altamente sugestivas de metástasis. Se inicia entonces pembrolizumab intravenoso a dosis de 200 miligramos cada 21 días. Tras 20 ciclos de tratamiento con pembrolizumab, con magnífica tolerancia, la lesión escapular ha desaparecido (figuras 1 y 2), las hepáticas han disminuido notablemente en número y tamaño y, a nivel rectal, la enfermedad permanece estable.

El cáncer colorrectal (CCR) es una enfermedad heterogénea con alta incidencia y prevalencia en nuestro medio<sup>1</sup>. Existe un conjunto genético bien definido, que supone el 15% de los CCR, el cual se relaciona con una deficiencia en uno de los sistemas de reparación del ADN o inestabilidad de microsatélites, por sus siglas del inglés, mismatch-repair deficiency (dMMR) o high-frequency microsatellite instability (MSI-H)<sup>2</sup>, respectivamente. La mayoría de los casos de CCR con MSI/dMMR son esporádicos y son causados por la hipermetilación del promotor del gen MLH1; en el caso de los hereditarios, el 3% de todos los CCR, su carcinogénesis está ligada a mutaciones en la línea germinal de los genes MLH1 y MSH2<sup>3</sup> principalmente, y se reconocen bajo el nombre de un síndrome hereditario autosómico dominante denominado Síndrome de Lynch o cáncer colorrectal hereditario no polipósico<sup>4</sup>. Estas alteraciones afectan a la capacidad de reconocimiento y reparación de mutaciones espontáneas, dando lugar a tumores con alta carga mutacional y de inestabilidad de microsatélites. Si bien, la quimioterapia era y es fundamental en el tratamiento de esta patología<sup>5</sup>, la inmunoterapia y, más concretamente, los inhibidores de PD-1 han demostrado claro beneficio en el tratamiento del CCR metastásico con MSI/dMMR<sup>6-7</sup>.





Figura 1. TAC de tórax, septiembre 2022. Se objetiva lesión de partes blandas a nivel escapular izquierdo compatible con metástasis.



Figura 2. TAC de tórax, enero 2023. Se objetiva respuesta mayor de la lesión escapular izquierda tras inicio de tratamiento con pembrolizumab.

## Referencias

- <sup>1</sup> Boland CR, Goel A. Microsatellite instability in colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2010 Jun;138(6):2073-2087.
- <sup>2</sup> Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, Ligtenberg MJ, Hoogerbrugge N, Antonini NF, Punt CJ, van Krieken JH. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009 Jan 27;100(2):266-273.
- <sup>3</sup> Arnold CN, Goel A, Compton C, Marcus V, Niedzwiecki D, Dowell JM, Wasserman L, Inoue T, Mayer RJ, Bertagnolli MM, Boland CR. Evaluation of microsatellite instability, hMLH1 expression and hMLH1 promoter hypermethylation in defining the MSI phenotype of colorectal cancer. *Cancer Biol Ther*. 2004 Jan;3(1):73-78.
- <sup>4</sup> Idos G, Valle L. Lynch Syndrome. 2004 Feb 5 [updated 2021 Feb 4]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. PMID: 20301390.
- <sup>5</sup> Tougeron D, Sueur B, Zaanani A, de la Fouchardière C, Sefrioui D, Lecomte T, Aparicio T, Des Guetz G, Artru P, Hautefeuille V, Coriat R, Moulin V, Locher C, Touchefeu Y, Lecaille C, Goujon G, Ferru A, Evrard C, Chautard R, Gentilhomme L, Vernerey D, Taieb J, André T, Henriques J, Cohen R; Association des Gastro-entérologues Oncologues (AGEO). Prognosis and chemosensitivity of deficient MMR phenotype in patients with metastatic colorectal cancer: An AGEO retrospective multicenter study. *Int J Cancer*. 2020 Jul 1;147(1):285-296.
- <sup>6</sup> Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, Skora AD, Luber BS, Azad NS, Laheru D, Biedrzycki B, Donehower RC, Zaheer A, Fisher GA, Crocenzi TS, Lee JJ, Duffy SM, Goldberg RM, de la Chapelle A, Koshiji M, Bhajee F, Huebner T, Hruban RH, Wood LD, Cuka N, Pardoll DM, Papadopoulos N, Kinzler KW, Zhou S, Cornish TC, Taube JM, Anders RA, Eshleman JR, Vogelstein B, Diaz LA Jr. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 2015 Jun 25;372(26):2509-2520.
- <sup>7</sup> André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, Smith D, Garcia-Carbonero R, Benavides M, Gibbs P, de la Fouchardière C, Rivera F, Elez E, Bendell J, Le DT, Yoshino T, Van Cutsem E, Yang P, Farooqui MZH, Marinello P, Diaz LA Jr; KEYNOTE-177 Investigators. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2020 Dec 3;383(23):2207-2218.

# NEUROTOXICIDAD INFRECUENTE COMO COMPLICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON 5-FLUOROURACILO

Núñez Álvarez, Violeta (1); Menendez Cava, Mireia (2)

(1) Hospital Universitario Puerta del Mar, (2) Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

**Identificador:** 51

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** ENCEFALOPATÍA AMONIO 5-FLUOROURACILO TOXICIDAD

## INTRODUCCIÓN

La infusión semanal de 24h de altas dosis de 5-Fluorouracilo (5-FU) y ácido folínico se ha convertido en un régimen popular para el abordaje de varios tipos de tumores sólidos. La neurotoxicidad como efecto adverso es un tipo de complicación infrecuente, considerando que el 5-FU atraviesa la barrera hematoencefálica, siendo la incidencia de esta complicación mayor en los tumores gástricos.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 35 años, sin antecedentes personales de interés. Comienza estudio en septiembre de 2022 por dispepsia y plenitud gástrica de 4 meses de evolución. Se diagnostica tras realización de tomografía computerizada (TC) y colonoscopia con toma de biopsia de un adenocarcinoma de colon transversal, estadio IVB, con afectación metastásica hepática y ósea. MSS con mutación en BRAF V600E y p53 mutado en NGS.

Se inicia tratamiento con FOLFOX-Bevacizumab. Tras la infusión del primer ciclo presenta episodio de desconexión del medio de segundos de duración, con recuperación posterior espontánea. Coincidiendo con la finalización de la infusión del segundo ciclo, presenta episodio de agitación psicomotriz y posterior disminución del nivel de consciencia. A la exploración destaca estado de somnolencia y desorientación en tiempo y espacio, sin presentar focalidad neurológica, rigidez meníngea o alteraciones sensitivas.

En control analítico destaca la elevada cifra de amonio, con ausencia de alteraciones iónicas y/o parámetros de infección. Se realiza TC craneal urgente, excluyendo lesiones metastásicas e isquemia aguda, sin evidencia de hallazgos patológicos causantes de la clínica. Se realiza electroencefalograma, resultando compatible con encefalopatía hepática/metabólica. Tras resultados de pruebas complementarias, y excluyendo otras posibles causas, se diagnosticó de encefalopatía metabólica hiperamonémica (EH) desencadenada por 5-FU. Se decide traslado a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) para monitorización. Se suspende infusión de quimioterapia y se inicia fluidoterapia, lactulosa y paromomicina. Tras tres días, presenta recuperación del nivel de consciencia, normalización de parámetros analíticos y sin presentar signos de encefalopatía.

## DISCUSIÓN

El FU es una pirimidina fluorada que inhibe la timidilato sintetasa, interfiriendo la síntesis de ADN (1). Aunque los mecanismos fisiopatológicos de la EH aún no están bien establecidos, se sugiere que durante la infusión de altas dosis de 5-FU se produce una acumulación transitoria de fluoroacetato, capaz de inhibir el ciclo de Krebs y como consecuencia genera una acidosis láctica con afectación del ciclo de la urea, resultando finalmente en hiperamonemia capaz de generar una encefalopatía transitoria(2,3).

Su incidencia se estima en un 5,7% entre aquellos pacientes que reciben 5-FU en infusión continua a altas dosis (3). El inicio se sitúa más frecuentemente entre 10-30 horas, incluso 5 días del comienzo de la infusión, y la media de duración después de suspender 5-FU se sitúa en 15 horas(3,4).

Los criterios diagnósticos para el diagnóstico de EH secundaria a administración de 5-FU son tres, entre los que se incluyen el comienzo de la clínica durante o poco tiempo después de la administración de 5-FU, excluyendo otros factores metabólicos o físicos que puedan alterar el nivel de consciencia y otros medicamentos concomitantes que pudieran causar

hiperammonemia(3,5).

En todos los pacientes que se vayan a tratar con 5-FU es recomendable determinar si hay déficit de la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), debido a que más de un 80% del mismo es detoxificado a través de la ruta catabólica de las pirimidinas(1). De manera que una actividad disminuída de la DPD conlleva un descenso en la tasa de catabolismo del 5-FU con el consiguiente aumento de su toxicidad(6).

Pese a que se han descrito algunos casos con desenlace mortal, su pronóstico puede ser bueno si se establece diagnóstico y tratamiento precoz.

#### Referencias

- <sup>1</sup> Alter P, Herzum M, Soufi M, Schaefer JR, Maisch B. Cardiotoxicity of 5-fluorouracil. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*. 2006; 4 (1): 1-5.
- <sup>2</sup> 4. Koenig H, Patel A. Biochemical basis for fluorouracil neurotoxicity. The role of Krebs cycle inhibition by fluoroacetate. *Arch Neurol* [Internet]. 1970;23(2):155-60. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.1970.00480260061008>.
- <sup>3</sup> Yeh KH, Cheng AL. High-dose 5-fluorouracil infusional therapy is associated with hyperammonaemia, lactic acidosis and encephalopathy. *Br J Cancer*. 1997;75 (3): 464-5.
- <sup>4</sup> 3. Liaw CC, Wang HM, Wang CH, Yang TS, Chen JS, Chang HK, et al. Risk of transient hyperammonemic encephalopathy in cancer patients who received continuous infusion of 5-fluorouracil with the complication of dehydration and infection. *Anticancer Drugs* [Internet]. 1999;10(3):275-81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00001813-199903000-00004>.
- <sup>5</sup> 2. Kim Y-A, Chung HC, Choi HJ, Rha SY, Seong JS, Jeung H-C. Intermediate dose 5-fluorouracil-induced encephalopathy. *Jpn J Clin Oncol* [Internet]. 2006;36(1):55-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1093/jjco/hyi214>.
- <sup>6</sup> Van Kuilenburg ABP, Meinsma R, Zoetekouw L, Van Gennip AH. Increased risk of grade IV neutropenia after administration of 5-fluorouracil due to a dihydropyrimidine dehydrogenase deficiency: high prevalence of the IVS14+1g>a mutation. *Int J Cancer* [Internet]. 2002;101(3):253-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.10599>.

## Adeno parece, pero de colon no es.

Torres Sempere, Julio (1); Macías Rodríguez, Paula (2); Pérez Velasco, Rocío (3); Díaz López, Sebastián (4); González Fernández, Paloma (5); Barroso Martínez, Alejandro José (6); Tallafigo Moreno, Fernando Leopoldo (7); Gallego Jiménez, Inmaculada (8)

(1) hospital virgen del rocío, (2) Hospital Virgen del Rocío, (3) Virgen del Rocío, (4) Virgen de Valme, (5) virgen del rocío, (6) Virgen del Rocío, (7) Hospital Puerto Real, (8) Hospital virgen del Rocío.

**Identificador:** 52

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Cáncer de páncreas. Obstrucción intestinal. Gemcitabina nab-paclitaxel bisemanal.

**Introducción:** El cáncer de páncreas es con frecuencia diagnosticado en estadios avanzados y con afectación metastásica. La afectación metastásica del colon es una localización muy infrecuente y puede ser confundida con un tumor primario de esta localización.

### Caso clínico:

**Antecedentes:** Mujer, 69 años no antecedentes de interés

**Anamnesis:** Acude a urgencias de dolor abdominal y estreñimiento con diagnóstico posterior en tomografía computerizada (TC) de obstrucción intestinal con origen en lesión estenosante de colon e intervenida de urgencias mediante hemicolectomía derecha.

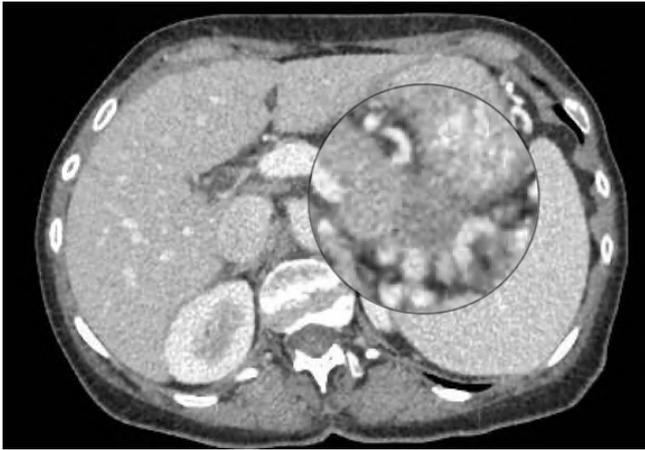


Derivada a oncología para valoración de tratamiento complementario. En espera de anatomía patológica (AP) se solicita estudio de extensión donde en ese momento se evidencia lesión nodular en cola pancreática que se aprecia ahora por su aumento de tamaño con respecto al TC de urgencias y con sospecha de infiltración de pared gástrica. Se decide realizar resonancia magnética (RM) abdominal y ecoendoscopia digestiva para toma de biopsia.

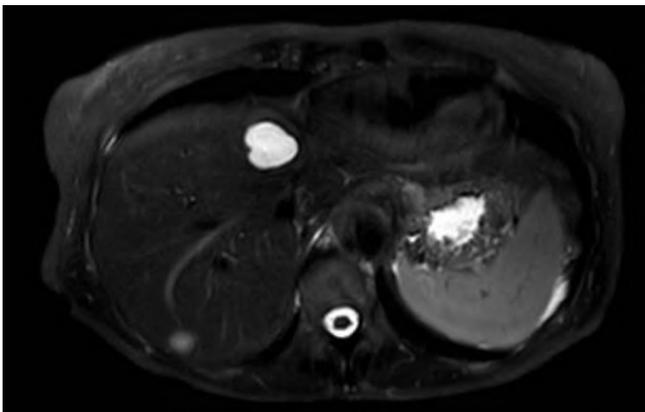
**Exploración física:** Performance status 1.

**Pruebas complementarias:**

- TC post operatorio: Neoplasia en cola pancreática de 28 mm, signos de invasión de la pared gástrica y de la vena esplénica.



- RM: Lesión pancreática de aspecto tumoral, lesión de aspecto metastásico en segmento VII hepático.



*Diagnóstico diferencial y final:* La AP de la lesión de cola pancreática demostró un adenocarcinoma de páncreas bien diferenciado coincidiendo con la obtenida de la pieza de hemicolecotomía con diagnóstico final de adenocarcinoma de páncreas estadio IV (T2 N0 M1).

*Tratamiento y evolución:* Comienza primera línea de tratamiento con gemcitabina-nabpaclitaxel quincenal. Presenta excelente tolerancia al tratamiento sin necesidad de retrasos por toxicidad y con buena respuesta tanto clínica como radiológica manteniendo respuesta parcial de las lesiones en la última reevaluación tras el ciclo 12 de tratamiento.

**Discusión:** El cáncer de páncreas es una neoplasia con una incidencia creciente y frecuentemente diagnosticada en estadios avanzados. La afectación metastásica del colon por este tumor es un hallazgo inusual con pocos casos descritos en la literatura siendo en torno a una decena los casos publicados en las últimas revisiones disponibles en Pubmed.

En nuestro caso el debut como obstrucción intestinal fue un hecho crucial que condicionó una cirugía mayor y un retraso diagnóstico dado que la clínica y la radiología asemejaban bastante la historia natural de un tumor de colon.

La comparación entre los esquemas de gemcitabina con nab-paclitaxel, ya sea de administración bisemanal o semanal, ha suscitado interés en el ámbito clínico oncológico. A pesar de que la evidencia se basa principalmente en estudios retrospectivos de pequeño tamaño, se plantea que el enfoque bisemanal, que suele implicar la administración de 125 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina seguidos de 100 mg/m<sup>2</sup> de nab-paclitaxel, confiere ventajas significativas. Este enfoque puede proporcionar una mayor conveniencia para los pacientes al reducir la frecuencia de las visitas al centro médico y disminuir la carga de tratamientos repetidos.

En contraposición, el esquema semanal, que involucra la administración de 1000 mg/m<sup>2</sup> de gemcitabina seguidos de 125 mg/m<sup>2</sup> de nab-paclitaxel, requiere visitas más frecuentes y una mayor exposición a la quimioterapia en un período de tiempo más breve. Además, el enfoque bisemanal tiende a presentar una menor toxicidad, lo cual puede ser particularmente beneficioso para pacientes frágiles.

Aunque se requiere una mayor investigación para corroborar estos hallazgos y establecer recomendaciones clínicas sólidas,

la práctica clínica actual sugiere que el enfoque bisemanal de gemcitabina con nab-paclitaxel se erige como una opción valiosa en el tratamiento del cáncer, especialmente en el caso de pacientes con limitaciones funcionales, ya que podría mejorar la calidad de vida al reducir la carga de visitas médicas y minimizar los efectos adversos.

#### Referencias

<sup>1</sup> 1. National Center for Biotechnology Information [Internet]. [consultado el 31 de octubre de 2023]. Disponible en: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000799/pdf/in\\_vivo-32-653.pdf](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6000799/pdf/in_vivo-32-653.pdf)

<sup>2</sup> Ardalan B, Azqueta J, England J, Hartmann R. Pancreatic cancer presenting as bowel obstruction and role of next generation sequencing: A case report. International Journal of Surgery Case Reports [Internet]. 2022 Jan [cited 2023 Oct 31];90:106654. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8683715/pdf/main.pdf>

## UTILIDAD DEL EXAMEN MOLECULAR EN EL ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS RESISTENTE A MÚLTIPLES LÍNEAS DE TRATAMIENTO.

Gonzalez Fernandez, Paloma (1); Barroso Martínez, Alejandro José (2); Torres Sempere, Julio (2); Macías Rodríguez, Paula (2); Pérez Velasco, Rocío (2); Díaz López, Sebastián (3); Martín Sánchez, Diego (2); Domínguez Díaz, Guillermo (2); Gallego Jiménez, Inmaculada (2)

(1) Hospital Universitario Virgen del Rocío, (2) Hospital Universitario Virgen del Rocío, (3) Hospital Universitario Virgen de Valme

**Identificador:** 53

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** páncreas, KRAS G12C, biología molecular

El cáncer de páncreas es uno de los tumores con tasa de mortalidad más altas, con aproximadamente una supervivencia del 11% a los 5 años del diagnóstico, que se reduce a un 3% en los pacientes con metástasis al diagnóstico. La medicina de precisión ha permitido conocer en mayor profundidad este tipo de tumor, y por tanto, la búsqueda de nuevas dianas terapéuticas más eficaces que los esquemas clásicos de quimioterapia. El caso clínico que exponemos a continuación refleja la importancia del estudio molecular y del tratamiento con dianas dirigidas aún en pacientes con enfermedad avanzada, incluso si han recibido múltiples líneas de tratamiento.

Presentamos el caso de un varón de 47 años, sin antecedentes personales de interés, que comienza con clínica de ictericia y coluria a finales de 2019 por lo que ingresa en medicina interna. Se realiza TAC de abdomen en el que se evidencia una masa en cabeza de páncreas. Se toman muestras a través de ecoendoscopia con diagnóstico final de adenocarcinoma (ADC) de páncreas. Inicia neoadyuvancia con el esquema FOLFIRINOX, tras lo cual se interviene mediante duodenopancreatectomía cefálica (DPC) y completa FOLFIRINOX perioperatorio. En TAC de seguimiento se detecta progresión a nivel hepático al año de la intervención por lo que inicia tratamiento de primera línea con Gemcitabina-Abraxane. Seis meses después vuelve a progresar por lo que recibe tratamiento de segunda línea con FOLFIRI. Progresar por tercera vez, por lo que dado que el paciente presenta un excelente estado general se busca continuar tratamiento dentro de ensayo clínico (EC). Se pide ampliación del examen de la pieza tumoral con estudio molecular, en la que se detecta una mutación en el codón 12 (G12C) del gen KRAS, El paciente es incluido en el ensayo clínico EC GO42144, con la toma de GDC-6036 (divarasib) 400 mg diario. Bajo este tratamiento la enfermedad permanece estable durante 14 meses. No se reportaron efectos adversos.

Las guías ESMO y NCCN recomiendan la realización de test moleculares en todos los adenocarcinomas de páncreas localmente avanzados o metastásicos, ya que la incorporación de terapias dirigida duplica la supervivencia de los pacientes.(1) De hecho, en sus algoritmos de tratamiento establecen como primera línea la inscripción a un ensayo clínico cuando es posible.(2)

El 90% de las mutaciones que dan lugar al ADC de páncreas se producen en el gen KRAS. Es por ello que ha habido numerosos esfuerzos en la búsqueda de fármacos dirigidos a KRAS. Muchos han sido en vano, e incluso se ha llegado a catalogar a esta mutación como “no atacable”. No obstante, tras décadas de investigación se están comenzando a vislumbrar los primeros frutos en la práctica clínica. En la actualidad, solo KRAS G12C tiene dianas específicas aprobadas. (3)

El ensayo EC GO42144, en el que el paciente fue inscrito, es un ensayo fase I que explora otra diana frente a KRAS G12C, divarasib, en pacientes con distintos tumores sólidos avanzados que habían fracasado ante una o varias líneas de tratamiento sistémico. Como refleja el caso clínico expuesto, es un fármaco eficaz y con un buen perfil de seguridad. (4)

Uno de los principales problemas de estas dianas es que son ciertamente efectivas, pero durante un tiempo limitado por el desarrollo de segundas mutaciones en el propio gen o en otros genes de la vía RAS-MAPK. En la actualidad hay en curso numerosos ensayos clínicos frente a ésta y otras mutaciones en KRAS, administrados de forma aislada o en combinación con otras terapias dirigidas y con inhibidores de los puntos de control del sistema inmune, con resultados prometedores. (5)

### Referencias

<sup>1</sup> Pishvaian MJ, Blais EM, Brody JR, Lyons E, DeArbeloa P, Hendifar A, et al. Overall survival in patients with pancreatic cancer receiving matched therapies following

molecular profiling: a retrospective analysis of the Know Your Tumor registry trial. *Lancet Oncol.* 2020 Apr 1;21(4):508-18.

<sup>2</sup> Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamacca A, Seufferlein T, O'Reilly EM, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology.* 2023 Sep

<sup>3</sup> Elhariri A, Alhaj A, Ahn D, Sonbol MB, Bekaii-Saab T, Wu C, et al. Targeting KRAS in pancreatic adenocarcinoma: Progress in demystifying the holy grail . *World J Clin Oncol.* 2023 Aug 24;14(8):285-96

<sup>4</sup> Sacher A, LoRusso P, Patel MR, Miller WH, Garralda E, Forster MD, et al. Single-Agent Divarasib (GDC-6036) in Solid Tumors with a KRAS G12C Mutation . *New England Journal of Medicine [Internet].* 2023 Aug 24 [cited 2023 Oct 22];389(8):710-21.

<sup>5</sup> Wang S, Zheng Y, Yang F, Zhu L, Zhu XQ, Wang ZF, et al. The molecular biology of pancreatic adenocarcinoma: translational challenges and clinical perspectives. Vol. 6, *Signal Transduction and Targeted Therapy.* Springer Nature; 2021.

# Respuesta completa con inmunoterapia en ampuloma con TMB elevado: la importancia del estudio molecular para seleccionar una terapia dirigida.

Grimalt Ferrer, Núria (1); Seguí, Víctor (1); García, Miguel (1); García, Alonso (1); Iglesias, Belén (1); González, Diego (1); Guimera, Alejandro (1); Roda, Desamparados (1)

(1) Hospital Clínico Universitario de Valencia

**Identificador:** 54

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** ampuloma; inmunoterapia; tumor mutational burden; pembrolizumab;

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo de la inmunoterapia ha supuesto un cambio de paradigma en el tratamiento de diversos tumores sólidos, aunque todavía se requieren mejoras en los biomarcadores predictores de respuesta.

El tumor mutational burden (TMB) es el número de mutaciones somáticas detectadas por megabase de DNA tumoral (nº mutaciones/Mb). Diversos estudios<sup>1,2</sup> sugieren que TMB alto se asocia a una gran carga de antígenos tumorales que pueden desencadenar, a través de la inmunoterapia, una respuesta inmune antitumoral.

En Junio de 2020<sup>3</sup> se produjo la aprobación temprana de pembrolizumab en tumores con TMB elevado por parte de la FDA. El caso que presentamos es de especial interés al objetivarse una respuesta completa a inmunoterapia en un ampuloma con TMB alto, recalcando la relevancia del estudio molecular para alcanzar terapias personalizadas especialmente en tumores con escasas opciones terapéuticas.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO



Mujer de 77 años.

**Enero 2021:** Duodenopancreatectomía cefálica por adenocarcinoma ampular pT2pN0. No recibe adyuvancia por complicaciones postoperatorias y regular estado general (ECOG-PS2).

**Diciembre 2021:** Elevación de Ca 19.9, en PET-TC se evidencia recidiva local.

Inicia tratamiento de primera línea con cisplatino-gemcitabina. Recibió 3 ciclos con criterios de respuesta parcial, suspendido

posteriormente por absceso hepático recidivante que requirió de ingreso y drenaje.

**Abril 2022:** Progresión de enfermedad en PET-TC: Varios focos hipermetabólicos en proximidad al lecho de cirugía pancreática, regiones de cuello-cuerpo y cabeza .

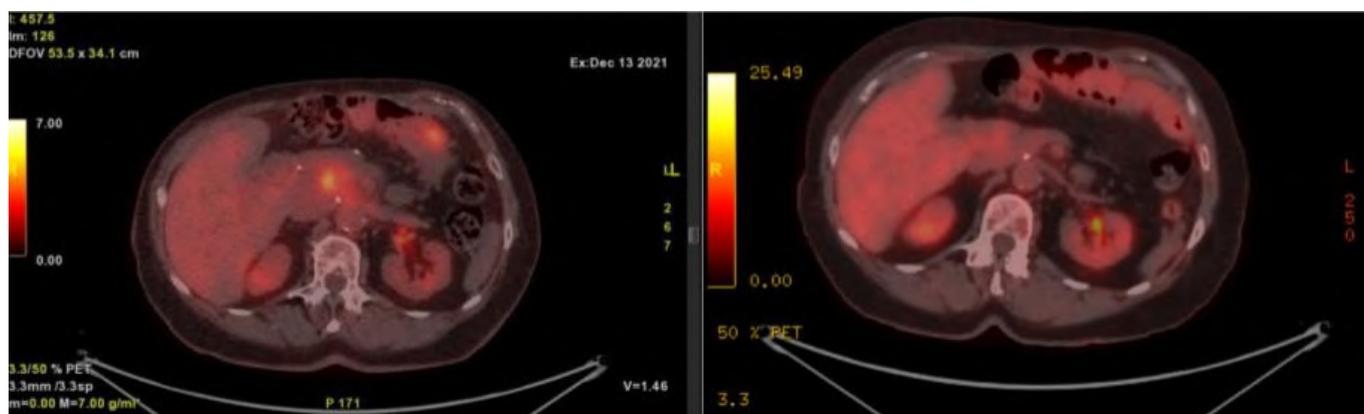
Se realiza secuenciación completa de exoma dentro de ensayo clínico, evidenciándose TMB alto (11 mutaciones/Mb) y mutación somática BRCA2 (c.4965C>A, c.1609G>T). Se descarta mutación germinal BRCA.

BIOMARKER	METHOD	ANALYTE	RESULT	THERAPY ASSOCIATION	BIOMARKER LEVEL*
TMB	Seq	DNA-Tumor	High, 11 mut/Mb	<b>BENEFIT</b> pembrolizumab	Level 2
BRCA2	Seq	DNA-Tumor	Pathogenic Variant Exon 10   p.E537* Pathogenic Variant Exon 11   p.Y1655*	olaparib A pathogenic or likely pathogenic BRCA2 mutation, and/or deletion, was detected in the tumor for which germline status is negative or unavailable for interpretation of therapy associations. The strongest evidence for DNA-damaging agents like PARP inhibitors or platinum compounds comes from studies that included predominantly germline mutations. Additionally, prescribing information and consensus guidelines (e.g. NCCN) for PARP inhibitors state a requirement for germline mutations. Therefore, the clinical benefit of these therapies in the context of tumor/somatic-only mutations (including deletions) remains to be fully determined.	

**Juicio diagnóstico:** Adenocarcinoma ampular en recidiva local, irresecable, con TMB alto.

La paciente recibió tratamiento con pembrolizumab dentro de ensayo clínico. Tras 3 ciclos de tratamiento, presenta respuesta parcial. Tras 8 ciclos, se suspende pembrolizumab ante hipertransaminasemia grado 3. En PET-TC se evidencia respuesta metabólica completa, por lo que se inicia seguimiento.

**Octubre 2023:** Intervalo libre de enfermedad de 12 meses, sin tratamiento activo, paciente asintomática.



## DISCUSIÓN

Gracias a los paneles de secuenciación masiva se han descubierto nuevas dianas terapéuticas que permiten obtener mejores tasas de respuesta en el contexto de enfermedad avanzada. No obstante, necesitamos más estudios para tener información precisa y mayor conocimiento, dado que en muchas ocasiones se detectan mutaciones o alteraciones en el DNA cuyas dianas terapéuticas no son claras.

La aprobación de inmunoterapia para tumores con TMB alto ha supuesto una de las primeras aprobaciones agnósticas de la FDA. Todavía hay puntos controvertidos como el punto de corte seleccionado para definir TMB alto (10 mutaciones/Mb). Actualmente, en nuestra práctica clínica se utilizan paneles comerciales con un número limitado de genes; y solamente los paneles de gran tamaño son capaces de determinar TMB.

En el caso que presentamos, gracias a disponer de la pieza quirúrgica se pudo extraer RNA y DNA de calidad óptima para realizar una secuenciación completa del exoma. La paciente presentó una complicación infecciosa con el tratamiento de primera línea, por lo que es de especial relevancia poder ofrecerle una alternativa terapéutica personalizada, con un perfil de toxicidad diferente y con un perfil de respuesta excelente en este caso. Pembrolizumab se administró en contexto de un

ensayo clínico, ya que no se dispone de dicha indicación aprobada por la EMA. En el futuro, sería interesante diseñar más estudios dirigidos a tumores con TMB alto que puedan conducir a la aprobación de esta indicación en nuestra práctica clínica.

En definitiva, debemos tener presente la importancia de la secuenciación a la hora de obtener biomarcadores y dianas accionables con el objetivo de diseñar una estrategia terapéutica personalizada que pueda modificar el pronóstico de nuestros pacientes.

#### Referencias

<sup>1</sup> Duvivier HL, Rothe M, Mangat PK, et al. Pembrolizumab in Patients with Tumors with High Tumor Mutational Burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *J Clin Oncol.* 2023;JCO.23.00702.

<sup>2</sup> Meiri E, Garrett-Mayer E, Halabi S, et al. Pembrolizumab (P) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) with high tumor mutational burden (HTMB): Results from the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *J Clin Oncol.* 2020;38, no. 4\_suppl:133-133.

<sup>3</sup> FDA approves pembrolizumab for adults and children with TMB-H solid tumors. U.S. Food and Drug Administration. June 16, 2020. Acceso 28 de Octubre, 2023.

<sup>4</sup> Marcus L, Fashoyin-Aje LA, Donoghue M, et al. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Tumor Mutational Burden-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res.* 2021;27(17):4685-4689.

<sup>5</sup> Cristescu R, Aurora-Garg D, Albright A, et al. Tumor mutational burden predicts the efficacy of pembrolizumab monotherapy: a pan-tumor retrospective analysis of participants with advanced solid tumors. *Journal for ImmunoTherapy of Cancer* 2022; 10.

# Adyuvancia en cáncer de colon estadio II en paciente menor de 30 años con mutación somática en POLE, BRCA2 y p53. Un reto clínico

Barroso Martínez, Alejandro Jose (1); Torres Sempere, Julio (1); Macias Rodriguez, Paula (1); Perez Velasco, Rocío (1); Diaz Lopez, Sebastian (2); Gonzalez Fernandez, Paloma (1); Valladares Ayerbe, Manuel Jesus (1)

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

**Identificador:** 55

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Cáncer colon. Adyuvancia. Estadio II. BRCA. POLE. p53

## Introducción

El tratamiento adyuvante del cáncer de colon (CC) estadio II puede presentar un reto en la práctica clínica habitual. Aunque el beneficio del tratamiento adyuvante (TA) en el estadio III es claro, el manejo del estadio II debe individualizarse. Además, la adición de oxaliplatino a la adyuvancia con fluoropirimidinas (FP) incrementa la dificultad a la hora de tomar la mejor decisión.

Presentamos el caso de un varón menor de 30 años que se interviene quirúrgicamente de un adenocarcinoma de colon estadio IIA con mutación somática BRCA2, p53 y POLE.

## Descripción

### Anamnesis

Varón de 27 años, sin antecedentes personales ni familiares de interés, acude a Urgencias por dolor abdominal. A la exploración signos de irritación peritoneal, se realiza TC de abdomen que visualiza engrosamiento mural colónico perforado decidiéndose intervención quirúrgica. En la anatomía patológica se objetiva CC estadio II siendo derivado a Oncología.

### Exploración física

ECOG 0. Sin hallazgos patológicos al examen físico.

### Pruebas complementarias

- Antígeno carcinoembrionario prequirúrgico: 82 ng/ml
- Anatomía patológica: Adenocarcinoma de colon moderadamente diferenciado que infiltra la capa muscular propia y el tejido adiposo sin afectación de la serosa. El budding tumoral es bajo (Bd1) y no hay invasión linfática ni perineural. 34 ganglios sin metástasis por carcinoma. Expresión conservada de proteínas reparadoras del ADN (pMMR).
- Estudio de NGS sobre muestra tumoral: Mutación en gen BRCA2, gen PTEN, gen NF1, gen POLE y tres en gen TP53.
- TC toracoabdominal: sin metástasis a distancia.
- Gen DPYD sin mutaciones.

### Diagnóstico

Adenocarcinoma de colon estadio IIA (T3N0M0) con mutación somática en BRCA2, pMMR.

### Tratamiento y evolución

Dado CEA prequirúrgico elevado y debut con perforación se decide tratamiento adyuvante.

Tras discusión con el paciente que prefería evitar fármacos con neurotoxicidad, se decide capecitabina adyuvante x 6 meses con buena tolerancia salvo eritrodismetosis palmoplantar grado 2.

Actualmente en seguimiento libre de recaída.

## Discusión

Aunque se diagnostiquen en una etapa temprana, el estadio II de CC contribuye al 16% de la mortalidad por CC, con supervivencia global a 5 años desde el 87,5% para T3N0 hasta el 58,4% para T4bN0 (1).

El beneficio del TA en CC estadio II es controvertido. Actualmente está aceptado por las principales guías clínicas su indicación en base a criterios clínico-patológicos.

El ensayo clínico MOSAIC (2), que estudió añadir oxaliplatino a las FP en paciente con CC estadio II y III, demuestra ausencia de beneficio al incluir oxaliplatino en estadio II, sin embargo, es necesario completar nuestra decisión con el estudio de biomarcadores. La inestabilidad de microsatélites confiere un buen pronóstico pero implica una resistencia a las fluoropirimidinas, por lo que en pacientes de alto riesgo debemos plantear añadir oxaliplatino.

En nuestro caso disponemos del estudio de NGS en muestra tumoral. Por una parte, existe una mutación en POLE que indica buen pronóstico (3), sin embargo, coexisten otras mutaciones implicadas en la reparación del DNA. Entre estas vemos el gen BRCA2 del que sabemos por otros tumores como el de ovario su sensibilidad a platino además de otros como p53 que confieren un mal pronóstico en cáncer colorrectal (4).

El estudio genético en sangre puede ayudarnos en la toma de decisión pero, como es nuestro caso, este a menudo no está disponible al inicio de la adyuvancia.

Desde el punto de vista de la edad, no existen recomendaciones específicas de TA en pacientes con diagnóstico precoz de CC.

Diversas plataformas genómicas se han estudiado para establecer la mejor estrategia en el TA pero no han sido implementadas.

En el caso presentado, aunque carecemos de estudios que avalen la indicación de oxaliplatino, se discutió su uso con el paciente dada la edad y mutaciones en BRCA y p53.

## Referencias

<sup>1</sup> Gunderson LL, Jessup JM, Sargent DJ, Greene FL, Stewart AK. Revised TN categorization for colon cancer based on national survival outcomes data. *J Clin Oncol.* 2010;28:264-271

<sup>2</sup> André T, de Gramont A, Vernerey D, et al. Adjuvant fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin in stage II to III colon cancer: updated 10-year survival and outcomes according to BRAF mutation and mismatch repair status of the MOSAIC study. *J Clin Oncol.* 2015;33:4176-4187

<sup>3</sup> Domingo E, Freeman-Mills L, Rayner E, Glaire M, Briggs S, Vermeulen L, et al. Somatic POLE proofreading domain mutation, immune response, and prognosis in colorectal cancer: a retrospective, pooled biomarker study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2016;1(3):207-16

<sup>4</sup> Feng J. The p53 pathway related genes predict the prognosis of colon cancer. *Int J Gen Med.* 2022;15:169-77

## CUANDO EL ÉXITO LLEGA CON LA INMUNOTERAPIA EN EL CÁNCER DE COLON METASTÁSICO

GARCÍA OBRERO, MARÍA (1); CANO CANO, JUANA MARÍA (1); PINEDA PINEDA, MARÍA DOLORES (1); CRUZ CASTELLANOS, PATRICIA (1); VILLA GUZMÁN, JOSÉ CARLOS (1); GÓMEZ DÍAZ, ROBERTO (1); LÓPEZ MORENO, MARINA (1); RUIZ RAMÍREZ, FÁTIMA (1); GARCÍA PÉREZ, MILAGROS (1); GALÁN MORAL, ROCÍO (1)

(1) HOSPITAL GENERAL UNIVERSITARIO DE CIUDAD REAL

**Identificador:** 56

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

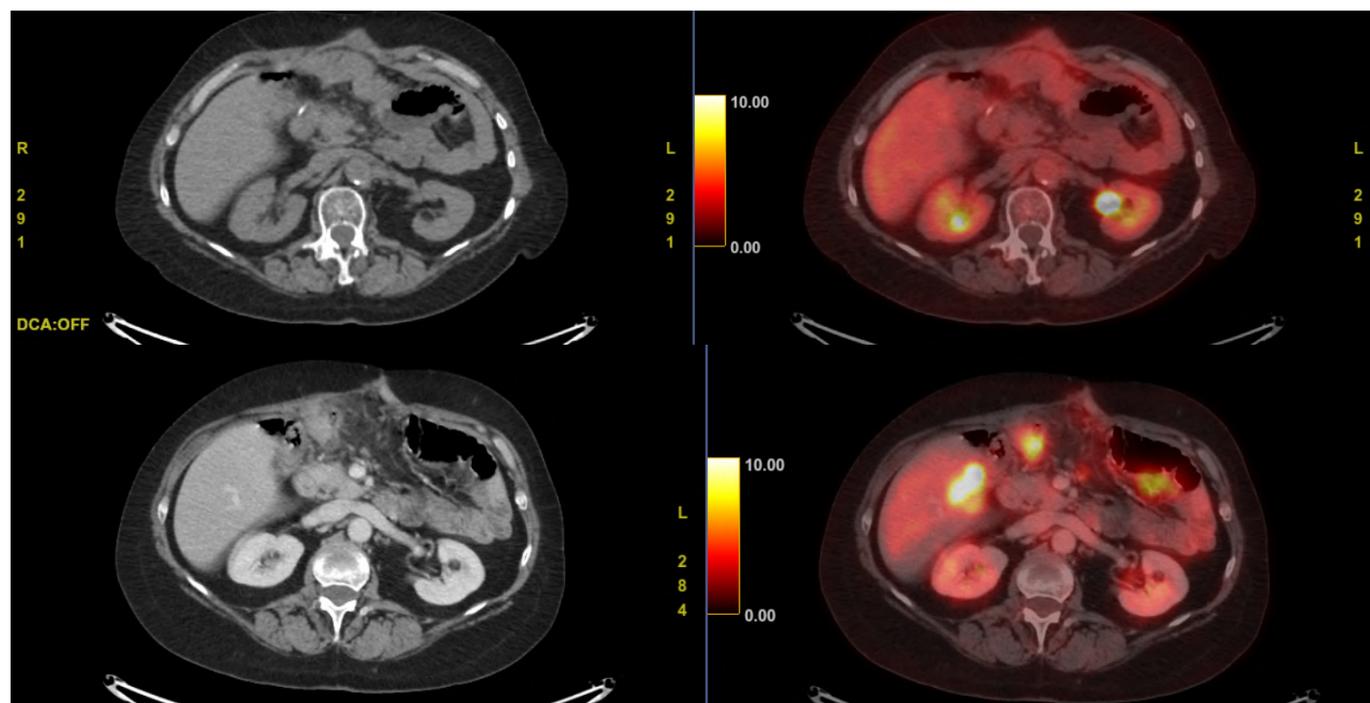
**Palabras clave:** Cáncer de colon Inestabilidad de microsatélites Inmunoterapia

La inmunoterapia en el cáncer de colon metastásico ha supuesto una auténtica revolución terapéutica en aquellos pacientes con inestabilidad de microsatélites (MSI-H). Actualmente, para adoptar un enfoque óptimo terapéutico es imprescindible realizar una caracterización molecular.

Presentamos el caso de una mujer de 52 años sin antecedentes de interés que en marzo de 2019 es diagnosticada de un Adenocarcinoma de colon transversal localmente avanzado con presencia de fístula coloyeyunal y sin lesiones a distancia. Es intervenida en abril de 2019 mediante gastrectomía con reconstrucción en Y de Roux y segmentectomía de colon transversal, siendo el diagnóstico anatomopatológico de Adenocarcinoma coloide G2, pT4bN1aM0, Estadio IIIC, KRAS mutado en exón 2 sin inestabilidad de microsatélites (MSI-L). Inicia tratamiento adyuvante con XELOX en Junio de 2019, completando un total de 8 ciclos. En abril de 2020 presenta recaída con aparición de múltiples implantes peritoneales quirúrgicamente irresecables, por lo que inicia tratamiento de 1ª línea metastásica con FOLFIRI. Tras 6 ciclos alcanza respuesta parcial mediante imagen y se realiza una laparotomía exploradora en agosto de 2020 en la que se visualizan implantes peritoneales múltiples con recidiva en la anastomosis colocolica e infiltración de la raíz del mesocolon sin posibilidad de citorreducción completa, por lo que se realiza un bypass colocolico. Continúa con FOLFIRI y se añade Bevacizumab durante 3 ciclos, presentando mala tolerancia por hemorragia digestiva baja, por lo que finalmente es suspendido. En octubre de 2020 se evidencia progresión serológica y metabólica de las lesiones peritoneales y aparición de lesiones hepáticas (imagen 1). Se solicita inclusión en ensayo clínico SUNLIGHT (es descartada por intolerancia previa a Bevacizumab) y se realiza biopsia líquida en la que se informa de la presencia de inestabilidad de microsatélites (MSI-H) y HER2+. Se revisa nuevamente la pieza quirúrgica evidenciándose la pérdida de expresión de PMS2 en el componente coloide y HER2-. En noviembre de 2020, inicia Pembrolizumab tras ser aprobado como uso compasivo con normalización de marcadores tumorales tras la segunda infusión y respuesta completa metabólica por PET/TC con 18-FDG tras 4 ciclos (imagen 2). La paciente recibe inmunoterapia durante 2 años sin presentar ninguna toxicidad relevante. Actualmente se encuentra en revisión y mantiene la respuesta completa por imagen y serológica y una excelente calidad de vida.

El cáncer colorrectal representa el tercer tumor más frecuente a nivel mundial <sup>1</sup>. El 85% de los casos se diagnostican después de los 40 años y suele cursar de forma asintomática <sup>2</sup>, de modo que hasta un 15-20% se presentan en el diagnóstico con metástasis sincrónicas <sup>3</sup>. Dada la creciente evidencia del tratamiento dirigido, es esencial en los pacientes irresecables o metastásicos determinar el estado mutacional de RAS, BRAF, el déficit de proteínas reparadoras (dMMR) y la amplificación de HER-2 <sup>4</sup>. La inestabilidad de microsatélites (MSI-H) representa una condición de hipermutabilidad e infiltración linfocitaria que se traduce en un beneficio del tratamiento con inmunoterapia <sup>5</sup>. Se ha estudiado su eficacia tanto en primera línea (KEYNOTE-177) <sup>6</sup> como en líneas posteriores (KEYNOTE-164) <sup>7</sup>. El KEYNOTE-164 evidenció una TR del 33% y una mediana de SG de 31.4 meses. Actualmente también se está evaluando el papel beneficioso de la inmunoterapia como tratamiento neoadyuvante en pacientes localmente avanzados que no son candidatos a tratamiento quirúrgico de entrada (NICHE) <sup>8</sup>.

La inmunoterapia en pacientes con cáncer colorrectal avanzado o metastásico ha revolucionado el tratamiento en pacientes con dMMR / MSI-H. En el caso presentado, la paciente continúa con respuesta completa 12 meses después de finalizar pembrolizumab y una supervivencia libre de progresión desde su inicio de 36 meses.



### Referencias

- <sup>1</sup> Li J, Ma X, Chakravarti D, Shalpour S, DePinho RA. Genetic and biological hallmarks of colorectal cancer. *Genes Dev.* 2021; 35(11-12): 787-820.
- <sup>2</sup> Fornasier G, Francescon S, Baldo P. An Update of Efficacy and Safety of Cetuximab in Metastatic Colorectal Cancer: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2018; 35(10): 1497-509.
- <sup>3</sup> Área de Epidemiología Ambiental y Cáncer. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto Carlos III (ISCIII). Mortalidad por Cáncer y Otras Causas en España. 2021.
- <sup>4</sup> Afrăsănie VA, Marinca MV, Alexa-Stratulat T, Gafton B, Păduraru M, Adavidoaiei AM, et al. KRAS, NRAS, BRAF, HER2 and microsatellite instability in metastatic colorectal cancer - practical implications for the clinician. *Radiol Oncol.* 2019; 53(3): 265-74.
- <sup>5</sup> Al Zein M, Boukhoudou M, Shammaa H, Mouslem H, El Ayoubi LM, Iratni R, et al. Immunotherapy and immunoevasion of colorectal cancer. *Drug Discov Today.* 2023 Sep;28(9):103669
- <sup>6</sup> Yoshino T, Andre T, Kim TW, Yong WP, Shiu KK, Jensen BV, et al. Pembrolizumab in Asian patients with microsatellite-instability-high/mismatch-repair-deficient colorectal cancer. *Cancer Sci.* 2023; 114(3):1026-36.
- <sup>7</sup> 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. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):11-19.
- <sup>8</sup> Zhu J, Lian J, Xu B, Pang X, Ji S, Zhao Y, et al. Neoadjuvant immunotherapy for colorectal cancer: Right regimens, right patients, right directions?. *Front Immunol.* 2023; 14(11):20684.

# PAPEL DE LA METASTASECTOMÍA A LA RECAÍDA EN CÁNCER GÁSTRICO: CONTROVERSIAS, DESAFÍO Y OPORTUNIDAD EN PACIENTES OLIGOMETASTÁSICOS

Valle Cárcel, Óscar (1); Mañas Mora, Elisa (2); Rubio Vivó, Carlota (3); Marchal Cabrera, Juan (3); Morcillo Calero, Eva Isabel (3); González Cebrián, Irene Mercedes (3)

(1) Hospital Clínico San Cecilio, (2) Hospital Clínico Universitario San Cecilio, (3) Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada

**Identificador:** 57

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** cáncer gástrico, metastasectomía, oligometástasis, cirugía

## INTRODUCCIÓN:

El manejo de las metástasis en cáncer gástrico representa un desafío clínico significativo. La cirugía citorrreductora (CRS) al inicio o la cirugía de las metástasis a la recaída sigue siendo tema de debate, y su aplicación es limitada en los casos de metástasis peritoneales o hepáticas aparentemente aisladas<sup>1</sup>.

A pesar de los avances quirúrgicos y tratamientos adyuvantes, su eficacia no está bien establecida, lo que plantea interrogantes sobre la relevancia clínica y el perfil de pacientes a los que aplicarlo.

En este caso desarrollamos cómo en algunos pacientes con características concretas, se debería plantear en comité de tumores la posibilidad de llevar a cabo metastasectomía.

## RESUMEN:

### DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Presentamos el caso de un paciente de 61 años sin antecedentes relevantes, diagnosticado en centro privado en 2016 de un adenocarcinoma antral localmente avanzado, con resultados negativos para metástasis en el estudio de extensión.

El paciente se somete a una gastrectomía total con linfadenectomía D2 modificada, seguida de terapia adyuvante basado en el esquema McDonald dado el diagnóstico patológico de tumor de 4 cm, invasión muscular y metástasis ganglionares (8/21) con desbordamiento capsular.

Después del tratamiento adyuvante, mantuvo un intervalo libre de enfermedad (ILE) de un año y medio. Sin embargo, experimentó una recidiva hepática. Se decidió iniciar una primera línea de tratamiento basada en el esquema FOLFOX, administrando 10 ciclos. Se evidenció una respuesta casi completa en pruebas de imagen, y ante la mala tolerancia al tratamiento, se decidió suspender e iniciar revisiones periódicas.

Tras casi dos años en ILE, se observa de nuevo una lesión hepática. En comité multidisciplinar, se determinó la necesidad de iniciar una segunda línea con paclitaxel-ramucirumab. Tras completar 6 ciclos, el PET-TC revela una respuesta completa (RC), lo que llevó a la interrupción del tratamiento.

Sin embargo, precozmente a los 6 meses se produjo una recidiva hepática múltiple. Se decidió reiniciar el tratamiento con taxol-ramucirumab, lo que dió como resultado una respuesta metabólica casi completa en siguientes pruebas de imagen, aunque persistiendo una única lesión hepática. En comité se decide que, dado el mantenimiento de la respuesta y la presencia de una sola lesión, era apropiado llevar a cabo una cirugía de resección.

Finalmente, se llevó a cabo una hepatectomía parcial del segmento IV, logrando una cirugía completa R0. El paciente actualmente se somete a revisiones cada cuatro meses y se encuentra libre de enfermedad, a pesar de haber recibido un diagnóstico de carcinoma gástrico metastásico hace más de 5 años.

## DISCUSIÓN:

La literatura actual considera el cáncer esofagogástrico diseminado limitado a 1 órgano con  $\leq 3$  metástasis o 1 estación ganglionar extrarregional como enfermedad oligometastásica (DMO). El tratamiento local para la OMD se asoció con una mejora en SG en comparación con terapia sistémica sola<sup>4</sup>.

La falta de consenso en cuanto a las indicaciones de hepatectomía y los criterios de selección evidencian la complejidad al abordar esta enfermedad metastásica<sup>3</sup>. Destaca la necesidad de realizar una alta selección de pacientes a los que la cirugía puede beneficiar e impactar en supervivencia. Principalmente, si éstos presentan buena respuesta al tratamiento, baja carga de enfermedad y buen estado funcional.

Por el momento, con la evidencia que contamos no se debería excluir una cirugía de DMO en un contexto de cáncer gástrico metastásico. En futuros estudios se deben analizar con mayor profundidad los criterios de selección y definir el impacto que este tipo de cirugías puede tener en ILE y la SG para tomar mejores decisiones clínicas y mejorar los resultados en estos pacientes complejos.

## Referencias

<sup>1</sup> Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol*. 2011;18:1575-1581.

<sup>2</sup> Bonnot PE, Piessen G, Kepenekian V, Decullier E, Pocard M, Meunier B, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastases (CYTO-CHIP study): a propensity score analysis. *J Clin Oncol*. 2019;37(23):2028-2040.

<sup>3</sup> Kroese TE, van Laarhoven HW, Nilsson M, Lordick F, Guckenberger M, Ruurda JP, et al. Definition of oligometastatic esophagogastric cancer and impact of local oligometastasis-directed treatment: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2022;166:254-269.

## MANEJO DE ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA EN ADENOCARCINOMA GÁSTRICO dMMR

Terán Brage, Eduardo (1); López Gutiérrez, Álvaro (1); Morchón Araujo, Daniel (1); Abad Hernández, María Mar (1); Pérez García, Jessica (2); Fonseca Sánchez, Emilio (1); Vidal Tocino, Rosario (1)

(1) Hospital Universitario de Salamanca, (2) Centro de Investigación del Cáncer

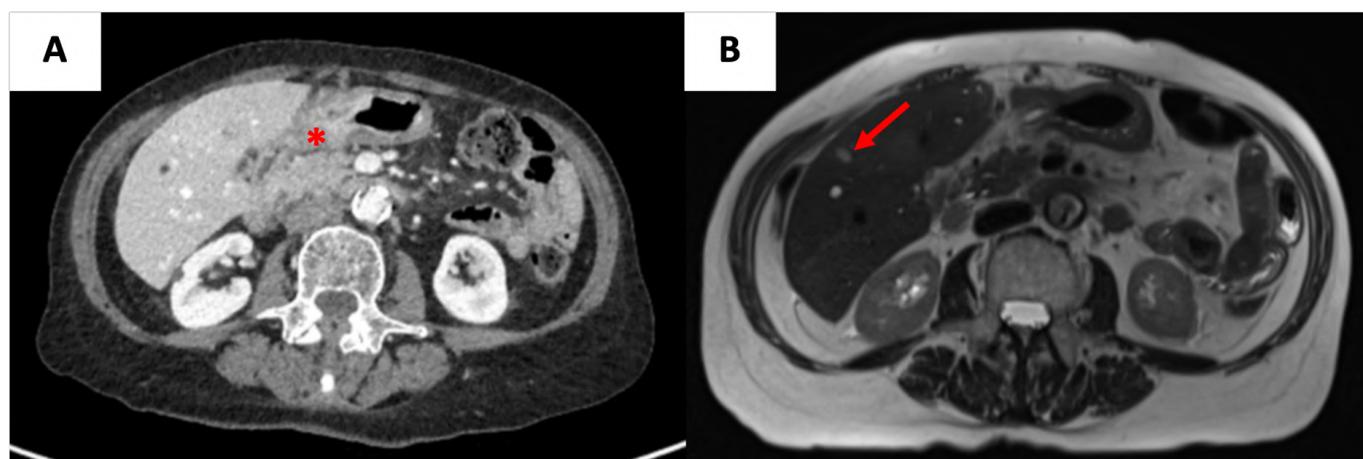
**Identificador:** 58

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** MSI-H/dMMR, cáncer gástrico, inmunoterapia, oligometástasis

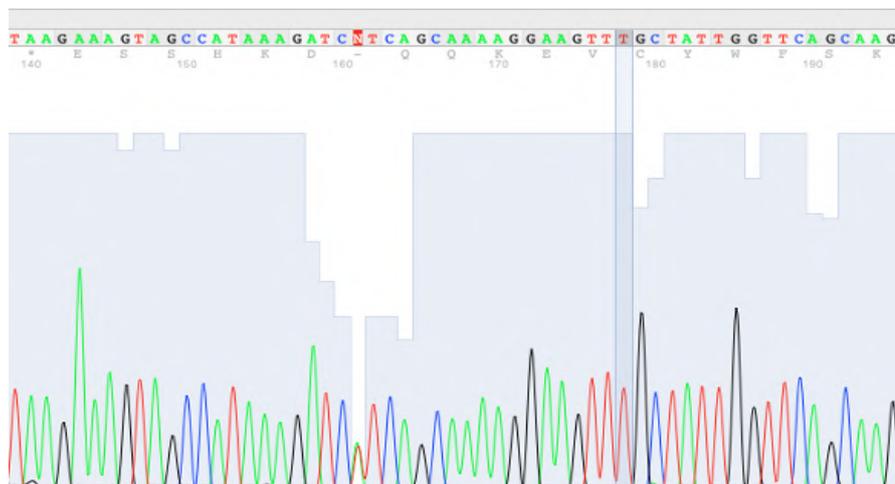
**Introducción:** Entre el 3-15% de los cánceres gástricos (CG) en estadio avanzado<sup>1</sup> presentan inestabilidad alta de microsatélites (MSI-H) y una mayor sensibilidad al tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitario (ICI)<sup>2</sup>. Por otro lado, actualmente la definición de enfermedad oligometastásica resulta controvertida y el empleo de técnicas locales constituye un enfoque altamente individualizado<sup>3</sup>.

**Caso clínico:** Mujer de 79 años sin antecedentes personales ni familiares de interés. En diciembre de 2021 consulta por un cuadro de dispepsia y pérdida de peso. Se realiza estudio mediante endoscopias y tomografía computarizada (TC) diagnosticándose de un adenocarcinoma (ADC) gástrico con adenopatías locorregionales y metástasis hepática única en segmento V (*Figura1*). En comité multidisciplinar se opta por intervención quirúrgica del tumor primario y ablación por radiofrecuencia de metástasis hepática.



El resultado anatomopatológico fue de ADC gástrico pobremente diferenciado pT4aN3a (6 ganglios metastásicos de 48), con pérdida de expresión de proteínas de genes reparadores MLH1 y PMS2 (dMMR), HER2 negativo (0+), virus de Epstein-Barr (VEB) negativo y PD-L1 (CPS)=6 en estudio inmunohistoquímico (IHQ). Se realiza panel de secuenciación masiva con evidencia de una mutación en *PIK3CA* E81K.

A pesar de no presentar historia familiar sugerente de síndrome hereditario, ante dMMR, se propone estudio germinal mediante panel de múltiples genes con hallazgo de la variante patogénica en *CHEK2* c.751A>T p.(I251F) (*Figura2*).



Con el diagnóstico de enfermedad M1 reseca, se ofrece tratamiento complementario postmetastastectomía con esquema CAPOX por 8 ciclos, finalizando en julio de 2022 sin evidencia de enfermedad.

En julio de 2023, ingresa por cuadro de ictericia obstructiva con hallazgos en TC de tumoración pancreática que condiciona dilatación de vía biliar compatible con recidiva tumoral. Ante afectación locorregional irreseca de ADC gástrico dMMR se inicia tratamiento con agente anti-PD-1 (pembrolizumab). Tras 4 ciclos, presenta reducción significativa de metástasis pancreática (Figura3), manteniendo en la actualidad mismo esquema con excelente tolerancia y estado general.



**Discusión:** Los tumores MSI-H/dMMR se asocian a un aumento de linfocitos infiltrantes del tumor, siendo el biomarcador predictivo de respuesta a ICI más potente<sup>4</sup>, y a la presencia de resistencia intrínseca a quimioterapia basada en 5-fluorouracilo<sup>5</sup>.

En CG, atendiendo a la clasificación del Cancer Genome Atlas (TCGA)<sup>6</sup>, se han descrito 4 subtipos moleculares: genéticamente estables, cromosómicamente inestables, asociados al VEB y aquellos con MSI-H. Éste último representa el 22% de los casos, con variaciones significativas dado el estadio-dependiente (inferior al 5% en enfermedad avanzada<sup>7</sup>).

Al igual que la paciente expuesta, los CG MSI-H se presentan mayoritariamente en el sexo femenino, edad avanzada y localización a nivel distal<sup>8</sup>. Además, en los últimos años, varios estudios han contribuido a la caracterización molecular en CG MSI-H, identificando genes específicamente alterados en este subtipo molecular como *PIK3CA*<sup>1,9</sup> (mutaciones hasta en el 42%), confiriendo peor pronóstico global.

Por otro lado, el estatus MSI-H se ha propuesto como predictor agnóstico positivo para la eficacia de los ICI<sup>4</sup>, siendo varios los estudios que evalúan su papel en CG, como el Keynote-158<sup>2,10</sup> (pembrolizumab tras progresión a una línea previa; escenario de nuestra paciente).

En estadio avanzado de CG, el empleo de técnicas locales con intención curativa constituye un enfoque altamente individualizado y experimental<sup>3</sup>, y sólo un pequeño porcentaje de pacientes presenta un limitado número de lesiones en determinados órganos. Se han reportado beneficios del empleo de cirugía en subgrupos hiperseleccionados con una

estación metastásica<sup>11</sup>; como el caso aquí documentado (lesión hepática única).

Actualmente, se está evaluando el papel del manejo perioperatorio en este subgrupo (FLOT3<sup>12</sup> y FLOT5<sup>13</sup>), si bien en población MSI-H con resistencia documentada a fluoropirimidinas<sup>5</sup> el manejo quirúrgico inicial o el empleo de esquemas con inmunoterapia, podrían ofrecer mejores resultados.

## Referencias

- <sup>1</sup> Puliga E, Corso S, Pietrantonio F, Giordano S. Microsatellite instability in Gastric Cancer: Between lights and shadows. *Cancer Treat Rev*. 2021 Apr;95:102175.
- <sup>2</sup> Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Tabernero J, Muro K, Cutsem EV, et al. Pembrolizumab (pembro) in microsatellite instability-high (MSI-H) advanced gastric/gastroesophageal junction (G/GJ) cancer by line of therapy. *J Clin Oncol* 2020;38:430.
- <sup>3</sup> Goetze TO, Al-Batran SE. Perspectives on the Management of Oligometastatic Disease in Esophago-Gastric Cancer. *Cancers (Basel)*. 2022 Oct 23;14(21):5200.
- <sup>4</sup> Yoon HH, Jin Z, Kour O, Kankeu Fonkouda LA, Shitara K, Gibson MK, et al. Association of PD-L1 expression and other variables with benefit from immune checkpoint inhibition in advanced gastroesophageal cancer: systematic review and meta-analysis of 17 phase 3 randomized clinical trials. *JAMA Oncol*. 2022;8(10):1456-1465.
- <sup>5</sup> An JY, Kim H, Cheong J-H, Hyung WJ, Kim H, Noh SH. Microsatellite instability in sporadic gastric cancer: its prognostic role and guidance for 5-FU based chemotherapy after R0 resection. *Int J Cancer*. 2012;131(2):505-11.
- <sup>6</sup> Cancer Genome Atlas Research Network. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature*, 2014. 513(7517):p. 202-9.
- <sup>7</sup> Cristescu R, Lee J, Nebozhyn M, Kim K-M, Ting JC, Wong SS, et al. Molecular analysis of gastric cancer identifies subtypes associated with distinct clinical outcomes. *Nat Med* 2015;21:449-56.
- <sup>8</sup> Polom K, Marano L, Marrelli D, De Luca R, Roviello G, Savelli V, et al. Meta-analysis of microsatellite instability in relation to clinicopathological characteristics and overall survival in gastric cancer. *BJS (British J Surgery)* 2018; 105:159-67.
- <sup>9</sup> Bass AJ, Thorsson V, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. *Nature* 2014;513:202-9.
- <sup>10</sup> Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, Di Giacomo AM, De Jesus-Acosta A, Delord JP, et al. Efficacy of Pembrolizumab in Patients With Noncolorectal High Microsatellite Instability/Mismatch Repair-Deficient Cancer: Results From the Phase II KEYNOTE-158 Study. *J Clin Oncol*. 2020 Jan 1;38(1):1-10.
- <sup>11</sup> Cheon SH, Rha SY, Jeung HC, Im CK, Kim SH, Kim HR, et al. Survival benefit of combined curative resection of the stomach (D2 resection) and liver in gastric cancer patients with liver metastases. *Ann. Oncol*. 2008, 19, 1146-1153.
- <sup>12</sup> Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoecklmaier J, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol*. 2017, 3, 1237-1244.
- <sup>13</sup> Al-Batran SE, Goetze TO, Mueller DW, Vogel A, Winkler M, Lorenzen S, et al. The RENAISSANCE (AIO- FLOT5) trial: Effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction—A phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer* 2017, 17, 893.

# “Ultralow-dose” de inmunoterapia en paciente frágil con cáncer gástrico metastásico

Montero de la Fuente, Ligia Montero de la Fuente (1); Zumarraga Lizundia, Teresa (1); Blanco Ávila, Javier (1); Rubio Bernabe, Sandra (1); Ortego Zabalza, Miguel (1); Ferrández Flores, Jose Maria (1); Hidalgo Muñoz, María José (1); Tortajada Lorca, Ana María (1); Ceniceros Paredes, Lucía (2); Rodríguez Rodríguez, Javier (1)

(1) Clínica Universidad de Navarra, (2) Clínica Universidad de Navarra

**Identificador:** 59

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** inmunoterapia, cáncer gástrico, oncogeriatría

## INTRODUCCIÓN

La combinación de quimioterapia basada en platino-fluoropirimidina con la adición de antiPD-1 es uno de los tratamientos acreditados para pacientes con adenocarcinoma gastroesofágico con expresión de PD-L1 de acuerdo al estudio CHECKMATE-649<sup>1</sup>. El beneficio de esta estrategia en pacientes frágiles es desconocido.

## CASO

Varón de 73 años con antecedentes de diabetes mellitus tipo 2 de larga evolución insulino dependiente, hipertensión y dislipemia. Exfumador desde los 34 años con un consumo acumulado de 40 paquetes/año.

En abril de 2022 comenzó con disfagia para sólidos progresiva lo que llevó a la realización de ecoendoscopia digestiva en septiembre que reveló una neoplasia de tercio inferior esofágico con extensión a curvatura menor y adenopatías metastásicas locorregionales. El estudio de extensión reveló infiltración metastásica hepática multifocal.

En el momento de la valoración, el paciente era independiente para las actividades básicas, había perdido 6kg de peso y presentaba episodios autolimitados de desorientación, confusión y fallos mnésicos aislados. En la escala G8 se obtuvo puntuación de 10, sugestiva de paciente frágil.

Después de la valoración geriátrica integral y con el diagnóstico de adenocarcinoma esofagogástrico bien diferenciado de tipo intestinal MSS, CPS PD-L1 10, se decidió iniciar primera línea de tratamiento para enfermedad metastásica con CAPOX bisemanal en octubre de 2022, añadiendo Nivolumab a dosis ultrabajas.

Después de cinco ciclos, la tolerancia era adecuada y la evaluación radiológica mostró una significativa reducción de la tumoración primaria y de las adenopatías perigástricas. Tras ocho ciclos, el paciente alcanzó remisión completa por lo que inició tratamiento de mantenimiento con Capecitabina y Nivolumab. En junio, debido a una diarrea grado 2, se realizó una colonoscopia que reveló colitis por citomegalovirus. A pesar del tratamiento infeccioso, persistió la diarrea en grado 1, lo que llevó a la suspensión del tratamiento de mantenimiento. Actualmente el paciente se encuentra en seguimiento sin evidencia de enfermedad.

## DISCUSIÓN

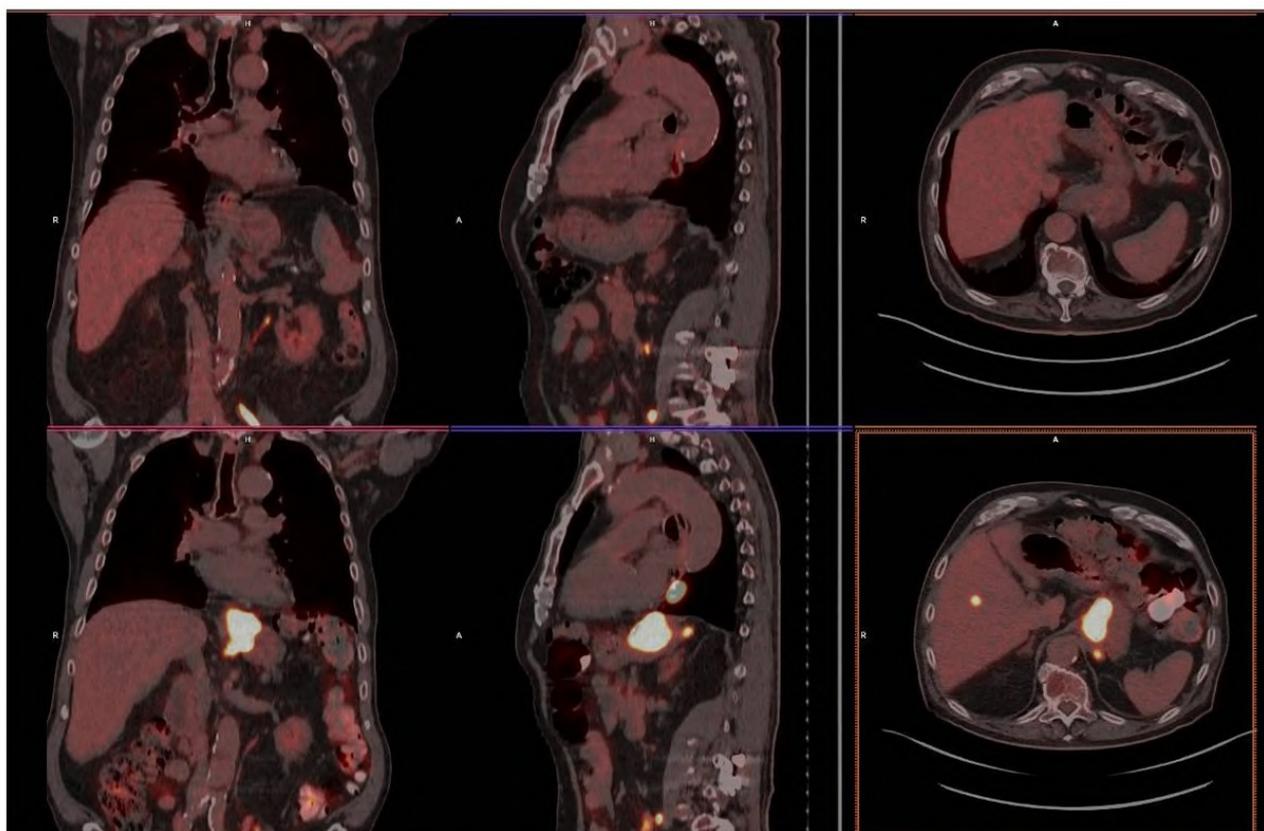
En la atención oncológica de pacientes mayores de 65 años, el equilibrio entre la eficacia terapéutica y la preservación de la funcionalidad es un desafío fundamental. Para abordarlo, es esencial realizar una evaluación geriátrica integral<sup>2</sup>. En el caso de pacientes frágiles, se deben explorar alternativas terapéuticas adaptadas, como ajustes en la dosis estándar y la selección de tratamientos menos tóxicos. Con estas consideraciones, propusimos la adición de Nivolumab a dosis ultrabajas a nuestro paciente prefrágil.

En estudios preclínicos, Nivolumab demostró actividad en un rango amplio de concentraciones, objetivándose la saturación de receptores de PD-1 en dosis muy inferiores a las empleadas en los grandes estudios pivotales que han llevado a su aprobación<sup>3</sup>. Hoy en día, desconocemos si la eficacia de estos anticuerpos es dependiente de la dosis y cuál es la cantidad mínima con la que obtendríamos el beneficio deseado. Con esta idea, se desarrolló un ensayo clínico aleatorizado fase III con

inmunoterapia a dosis bajas en pacientes con cáncer de cabeza y cuello, publicado por Patil y otros demostrando una mejora en la supervivencia global y ofreciendo una alternativa para aumentar la accesibilidad a estos fármacos<sup>4,5</sup>.

Por otro lado, también se desconoce si algunas de las toxicidades inducidas por los inhibidores de los puntos de control inmunológico podrían ser evitables o disminuir su incidencia con la reducción de la dosis a las que los empleamos.

Por último, queríamos resaltar que es esencial impulsar la investigación en oncología geriátrica para desarrollar estrategias de tratamiento más precisas y efectivas. Creemos que un ejemplo prometedor, es el empleo de inmunoterapia a dosis bajas, que ofrece la posibilidad de aumentar la accesibilidad a tratamientos efectivos con menor toxicidad<sup>5,6</sup>.



*Abajo PET diagnóstico (octubre 2022) que muestra la neoplasia gastroesofágica con afectación adenopática locorregional y hepática.*

*Arriba PET reevaluación (marzo 2023) con respuesta metabólica completa.*

## Referencias

- <sup>1</sup> Janjigian YY, 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(10294):27-40.
- <sup>2</sup> Garcia MV, Agar MR, Soo WK, To T, Phillips JL. Screening Tools for Identifying Older Adults With Cancer Who May Benefit From a Geriatric Assessment: A Systematic Review. *JAMA Oncol*. 2021;7(4):616-627.
- <sup>3</sup> Topalian SL, Hodi FS, Brahmer JR, et al. Safety, activity, and immune correlates of anti-PD-1 antibody in cancer. *N Engl J Med*. 2012;366(26):2443-2454.
- <sup>4</sup> Patil VM, Noronha V, Menon N, et al. Low-Dose Immunotherapy in Head and Neck Cancer: A Randomized Study. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):222-232.
- <sup>5</sup> Mitchell AP, Goldstein DA. Cost Savings and Increased Access With Ultra-Low-Dose Immunotherapy. *J Clin Oncol*. 2023;41(2):170-172
- <sup>6</sup> Meriggi, F., Zaniboni, A., & Zaltieri, A. (2023). Low-Dose Immunotherapy: Is It Just an Illusion?. *Biomedicines*, 11(4), 1032.

## La delgada línea entre la toxicidad y la progresión

Vilar Anglada, Berta (1); Borrajo, Mireia (2); Hormigo, Gloria (3); Miró, Mónica (3); Estremiana, Fernando (3); De Lama, Eugenia (3); Galán, Maica (1); Martínez, Rodrigo (4); Martín, Marta Martín (1); Calvo, Mariona (1)

(1) Servicio de Oncología Médica de l'Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet., (2) Unidad de Investigación clínica (UIC) de l'Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet, (3) Unitat Funcional de tumors esòfago-gàstrics (UTEG), (4) Unidad de Investigación clínica (UIC) de l'Institut Català d'Oncologia L'Hospitalet

**Identificador:** 60

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

### Introducción

Paciente con adenocarcinoma gástrico localmente avanzado que recibe tratamiento (tto) neoadyuvante (NA) con quimioterapia (QT) +/- inmunoterapia (IO) dentro de ensayo clínico (EC), presentando toxicidad no esperable (probablemente inmunomediada) que repercute en la QT perioperatoria, tto de elección en dicho escenario.

### Descripción del caso

Hombre de 69 años portador de marcapasos, asintomático y con exploración física anodina que presenta anemia microcítica de nueva aparición en analítica de rutina.

Inicia estudio ambulatorio con colonoscopia y gastroscopia, observándose lesión neoformativa de aspecto infiltrativo, ulcerada, que compromete todo el antro y se extiende hasta píloro condicionando cierta estenosis. Biopsias confirman diagnóstico de adenocarcinoma infiltrante poco diferenciado, HER2 negativo, inestabilidad de microsátélites (MSI) por pérdida expresión PMS2, Helicobacter-Pylori (HP) positivo. Se completa estudio con TC torácico-abdominal, que identifica infiltración de la grasa adyacente y adenopatías locorregionales patológicas sin signos de diseminación a distancia. Comentado en comité multidisciplinar, estadiaje T4aN2M0 candidato a laparoscopia de estadificación, que descarta carcinomatosis peritoneal macroscópica y por citologías negativas, por lo que se decide candidato a tto sistémico NA.

Tras valorar conjuntamente con el paciente las opciones de tto NA se decide inicio de tto dentro de ensayo clínico (EC) con QT +/- IO. Se randomiza (doble ciego, 1:1) a recibir esquema FLOT (5-fluorouracilo 2600 infusión continua + oxaliplatino 85mg/m<sup>2</sup>+ folinato cálcico 200mg/m<sup>2</sup> + docetaxel 50mg/m<sup>2</sup> días 1,15 cada 28 días) +/- IO/placebo 1500mg día 1.

Inicia el primer ciclo y, a día 15, presenta clínica de obstrucción digestiva alta. Por progresión clínica se solicita TC, objetivándose respuesta parcial del primario y completa adenopática. Por persistencia de oclusión alta se intenta colocar sonda nasoyeyunal para alimentación enteral, no siendo posible por estenosis, precisando de nutrición parenteral (NPT). Se suspende el tto NA y se procede a gastrectomía subtotal con linfadenectomía D2. Histológicamente se informa de ypT3 ypN2 R0 clasificación de Becker 3.

Dada la buena respuesta radiológica a sólo una dosis de tto y la buena recuperación clínica, tras consulta con promotor, se inicia adyuvancia dentro de EC (mismo esquema). Previo al segundo ciclo ingresa de nuevo por oclusión digestiva alta precisando NPT. TC objetiva gran dilatación del remanente gástrico sin signos de recidiva; endoscopia digestiva alta (EDA) objetiva anastomosis permeable pero con signos inflamatorios y úlceras recubiertas de fibrina, biopsias compatibles con inflamación activa sin metaplasia intestinal y sin HP, descartándose enfermedad. En comité multidisciplinar se valora que el componente inflamatorio puede estar en relación con la probable IO recibida, por lo que se decide stop tto y, dado que se trata de tumor MSI, se suspende también QT concomitante.

Desde entonces controles periódicos según protocolo de EC, sin evidencia de recidiva clínica ni por TC a 18 meses de intervención quirúrgica.

### Discusión

El papel de la QT perioperatoria en el cáncer gástrico (CG) MSI resecable está en duda desde hace años, tras los resultados de dicho grupo en los EC fase III CLASSIC y MAGIC (1,2). En el metanálisis publicado en 2019 (3), los CG MSI-alto tratados

únicamente con cirugía presentan mayor tiempo libre de recurrencia a 5 años (77 vs 70%) y mayor supervivencia global a 5 años (83 vs 75%) que los tratados con QT adyuvante/perioperatoria.

Por otro lado, la buena respuesta a la IO en CG MSI enfermedad avanzada ya ha sido evidenciada en el EC Checkmate 649 (4): tras 36 meses de seguimiento la supervivencia global del subgrupo MSI con QT+IO es no alcanzada vs 12,3 meses con QT exclusiva. Estos resultados hacen muy atractiva la IO en el escenario del tto perioperatorio, por lo que actualmente hay varios EC en marcha.

#### Referencias

- <sup>1</sup> Bang YJ, Kim YW, Yang HK, et al: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): A phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 379:315-321, 2012
- <sup>2</sup> Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355: 11-20, 2006
- <sup>3</sup> Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al: Individual patient data Meta-Analysis of the value of microsatellite instability as a biomarker in gastric cancer. *J Clin Oncol* 37: 3392-3400, 2019.
- <sup>4</sup> Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, et al: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (ChecMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398: 27-40, 2021.

# UNA EVOLUCIÓN INUSUAL: CARACTERIZACIÓN DE LARGOS SUPERVIVIENTES EN CÁNCER DE PÁNCREAS METASTÁSICO A PROPÓSITO DE UN CASO.

González García, Nerea (1); Fernández Díaz, Natalia (1); Freijido Álvarez, Pablo (1); Candamio Folgar, Sonia (1); Pérez Martelo, Martín (1)

(1) Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela (CHUS)

**Identificador:** 61

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Adenocarcinoma de páncreas metastásico, supervivencia

## INTRODUCCIÓN:

El adenocarcinoma de páncreas (ACP) es la cuarta causa de muerte por cáncer en Europa. Según análisis recientes, ascenderá al segundo puesto antes de 2030 (1).

Esta entidad presenta un pronóstico ominoso a día de hoy, con una supervivencia media en 5 años del 8-10%. Debido a su diseminación sistémica temprana y crecimiento local agresivo, la mayoría de casos se diagnostican en situación de enfermedad avanzada (25-30%) o metastásica (50%) (ACPM), con una supervivencia media de 3 a 6 meses (1-3).

Presentamos el caso de una paciente que continúa con buen control de enfermedad 8 años tras el diagnóstico. Una situación inusual, con pocos casos publicados hasta la fecha. Consideramos importante la documentación y análisis de estos casos para alcanzar una mayor comprensión de esta patología, que permita optimizar la selección de pacientes y el abordaje terapéutico.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO:

### HISTORIA CLÍNICA:

Mujer de 71 años. Ex-fumadora desde hace 20 años. Sin antecedentes de interés. Madre fallecida de cáncer gástrico a los 83 años.

Remitida para adyuvancia.

### EXPLORACIÓN FÍSICA:

PS ECOG 1. Talla 149 cm. Peso 48 Kg. Exploración por aparatos sin alteraciones.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS:

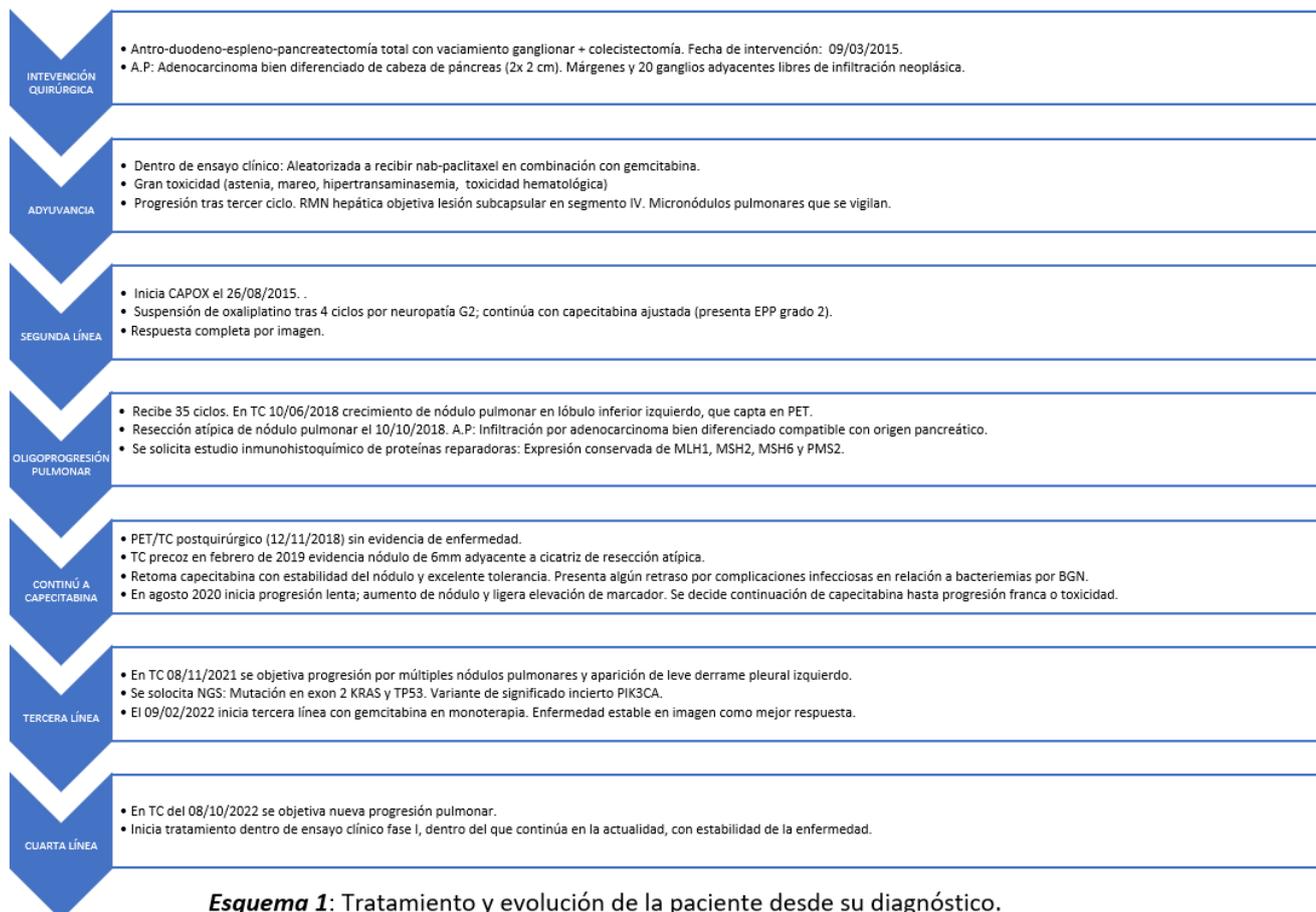
- Análisis: Normal.
- Ecoendoscopia: Lesión de 3cm en cabeza de páncreas, sin infiltración de órganos o estructuras vasculares adyacentes.
- TC toraco-abdomino-pélvico: Sin enfermedad a distancia.

**DIAGNÓSTICO:**

Adenocarcinoma de páncreas pT3 N0 M0, estadio IIA.

**TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN:**

Se explica en **Esquema 1** e **Imagen 1** la evolución de la enfermedad de desde el diagnóstico hasta el momento actual.



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

AGOSTO 2015	JULIO 2018	FEBRERO 2019	DICIEMBRE 2021	OCTUBRE 2022
Lesión subcapsular en segmento II/IV hepático de 2.4cms.	Nódulo pulmonar en LII de 10.2mm.	Nódulo paravertebral de 6mm en lecho postquirúrgico.	Masa de 28 mm y dos nódulos de 12 y 11 mm adyacentes. Masa 19 mm en língula. Nódulo subpleural de 15.5mm	Incremento de masa en língula (59 mm) y basal izquierda (43 mm).

**Imagen 1:** Evolución radiológica de la progresión

## DISCUSIÓN:

La evidencia para la caracterización de Largos Supervivientes (LS) en ACPm es limitada, con escasos estudios retrospectivos publicados hasta la fecha. En la mayoría de análisis, se define como LS una supervivencia superior a dos años.

La alta carga y la presencia de enfermedad peritoneal se relacionan con un peor pronóstico. Respecto a características relacionadas con el paciente, el ECOG al diagnóstico, la edad y la ausencia de hábitos tóxicos se han postulado como predictores de supervivencia (4).

Así mismo, se han reportado casos de supervivencia prolongada en pacientes con mutaciones germinales en BRCA (5-9% casos, asociados a una mayor sensibilidad a platinos y respuesta a inhibidores de PARP) (5,6) y con déficit en el sistema Mismatch repair (dMMR)/inestabilidad de microsatélites (0.8-1.3% casos; se vincula con mejor supervivencia y respuesta a IPC) (7).

Las diferencias en supervivencia podrían estar relacionadas también con respuesta al tratamiento sistémico. En las series estudiadas, el grupo de LS parecía reportar un mayor índice de respuestas parciales (8). La combinación de agentes activos frente a la monoterapia también se relaciona con un aumento en supervivencia media, así como un descenso mayor del 75% de Ca 19.9 a las 8 semanas de tratamiento (4).

La respuesta inflamatoria juega un papel importante en el desarrollo y progresión del cáncer. En análisis de LS, un Ratio de Neutrófilos/Linfocitos (NLR) < 5 se relaciona positivamente con la supervivencia (8). Se ha postulado como un factor pronóstico independiente en análisis multivariantes, de forma consistente con otros tumores.

Pacientes seleccionados con enfermedad oligometastásica podrían beneficiarse tratamientos locales, con aceptable morbilidad y beneficio en control de enfermedad (9), aunque los datos son controvertidos.

## CONCLUSIONES:

- Un subgrupo de pacientes con ACPm alcanza supervivencias superiores a 18 meses. Influyen factores moleculares, características del paciente, carga de enfermedad, manejo terapéutico y respuesta al tratamiento.
- La caracterización de estos predictores puede ayudar en la toma de decisiones terapéuticas. Se requieren más estudios para validar estos resultados.

## Referencias

- <sup>1</sup> Rahib L, Smith BD, Aizenberg R, Rosenzweig AB, Fleshman JM, Matrisian LM. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: The unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the united states. *Cancer Res.* 2014;74(11):2913-21.
- <sup>2</sup> Conroy T, Pfeiffer P, Vilgrain V, Lamarca A, Seufferlein T, O'Reilly EM, et al. Pancreatic cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.*
- <sup>3</sup> Adler DG. Pancreatic Adenocarcinoma. *Atlas Endosc Ultrason* Second Ed. 2021;104-7.
- <sup>4</sup> Mandelson M, Picozzi V. Metastatic pancreatic cancer: Characteristics of long-term survivors. *Ann Oncol.* 2019;30(July):iv73.
- <sup>5</sup> Golan T, Kanji ZS, Epelbaum R, Devaud N, Dagan E, Holter S, et al. Overall survival and clinical characteristics of pancreatic cancer in BRCA mutation carriers. *Br J Cancer.* 2014;111(6):1132-8.
- <sup>6</sup> Lowery MA, Wong W, Jordan EJ, Lee JW, Kemel Y, Vijai J, et al. Prospective evaluation of germline alterations in patients with exocrine pancreatic neoplasms. *J Natl Cancer Inst.* 2018;110(10):1067-74.
- <sup>7</sup> 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
- <sup>8</sup> Rochefort P, Lardy-Cleaud A, Sarabi M, Desseigne F, Cattetey-Javouhey A, de la Fouchardière C. Long-Term Survivors in Metastatic Pancreatic Ductal Adenocarcinoma: A Retrospective and Matched Pair Analysis. *Oncologist.* 2019;24(12):1543-8.
- <sup>9</sup> Renz BW, Boeck S, Roeder F, Trumm C, Heinemann V, Werner J. Oligometastatic Disease in Pancreatic Cancer - How to Proceed. *Visc Med.* 2017;33(1):36-41.

# Cáncer gástrico BRCA mutado, HER2 positivo y MSI-High: la importancia de un molecular tumor board (MTB) en un caso molecularmente complejo

YARINGAÑO CERNA, JESUS GUSTAVO (1); DE TORNER VIDAL, AINA (1); MARTÍNEZ ALBALADEJO, PABLO (1); MASCARÓ BASELGA, PAU (2); SALVA DE TORRES, CLARA (1); VEGA CANO, KREINA SHARELA (1); SERRADELL ARRANZ, SONIA (1); AGUILAR IZQUIERDO, SUSANA (3); DIENSTMANN, RODRIGO (3); ACOSTA EYZAGUIRRE, DANIEL ALEJANDRO (1)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBRON, (2) HOSPITAL UNIVERSITARIO VALL D'HEBON, (3) VALL D'HEBRON INSTITUTE OF ONCOLOGY

**Identificador:** 62

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Cáncer Gástrico, MSI-High, HER2-positivo, BRCA

## INTRODUCCIÓN

En cáncer gástrico (CG) la expresión de HER2 y la inestabilidad de microsatélites (MSI) son biomarcadores validados predictivos de beneficio a tratamiento con trastuzumab (TTZ) y anti-PD1 respectivamente [1]. Asimismo, las alteraciones relacionadas con el déficit de recombinación homóloga como las mutaciones patogénicas en BRCA son ampliamente reconocidas como predictoras de sensibilidad a platinos en tumores de ovario, mama y páncreas, así como inhibidores de PARP, aunque la evidencia en CG es escasa [2].

Presentamos un caso de aparente concurrencia de positividad de HER2, MSI-high y BRCA2 germinal con resistencia a TTZ y Nivolumab.

## DESCRIPCIÓN

Varón de 52 años, BRCA2mut germinal, diagnosticado de adenocarcinoma de la unión gastroesofágica SiewertIII cT4aN++ por PET/TC, HER2 positivo (IHQ 2+, SISH amplificado) y MSS por inmunohistoquímica (IHQ), Ca19-9 debut 655UI/mL. Considerado resecable inicia quimioterapia perioperatoria FLOT en enero/22, realizándose gastrectomía total con reconstrucción en Y de Roux en abril. Estadaje ypT3pN2 (3/33), M1 por implantes peritoneales microscópicos. Mandard GR3.

Sin enfermedad evaluable por TC, Ca19-9 187UI/ml, en Abril inicia FOLFOX/TTZ. Paralelamente se realiza test NGS

**Figura1:** NGS en pieza operatoria

MSI HIGH
TMB HIGH 13
LOH HIGH 17%
APC Seq DNA-Tumor Pathogenic Variant p.P1594fs 16 c.4778dupA 14
ARID1A Seq DNA-Tumor Pathogenic Variant p.P1175fs 13 c.3524delC 8
ARID1A DNA-Tumor Pathogenic Variant p.Q1519fs 18 c.4555dupC 5
BRCA2 Seq DNA-Tumor Pathogenic Variant p.E532fs 10 c.1587 delinsCA 46
FBXW7 Seq DNA-Tumor Pathogenic Variant c.1237-1G>A 9 c.1237-1G>A 22
KMT2D Seq DNA-Tumor Likely Pathogenic Variant p.R5030C 48 c.15088C>T 24
KMT2D Seq DNA-Tumor Pathogenic Variant p.T4629fs 42 c.13884delC 6
KMT2D Seq DNA-Tumor Pathogenic Variant p.P648fs 10 c.1940dupC 24
KRAS CNA-Seq DNA-Tumor Amplified -
TP53 Seq DNA-Tumor Pathogenic Variant p.W91* 4 c.272G>A 62
VUS
ATM Seq DNA-Tumor Variant of Uncertain Significance p.R832C 17 c.2494C>T 57

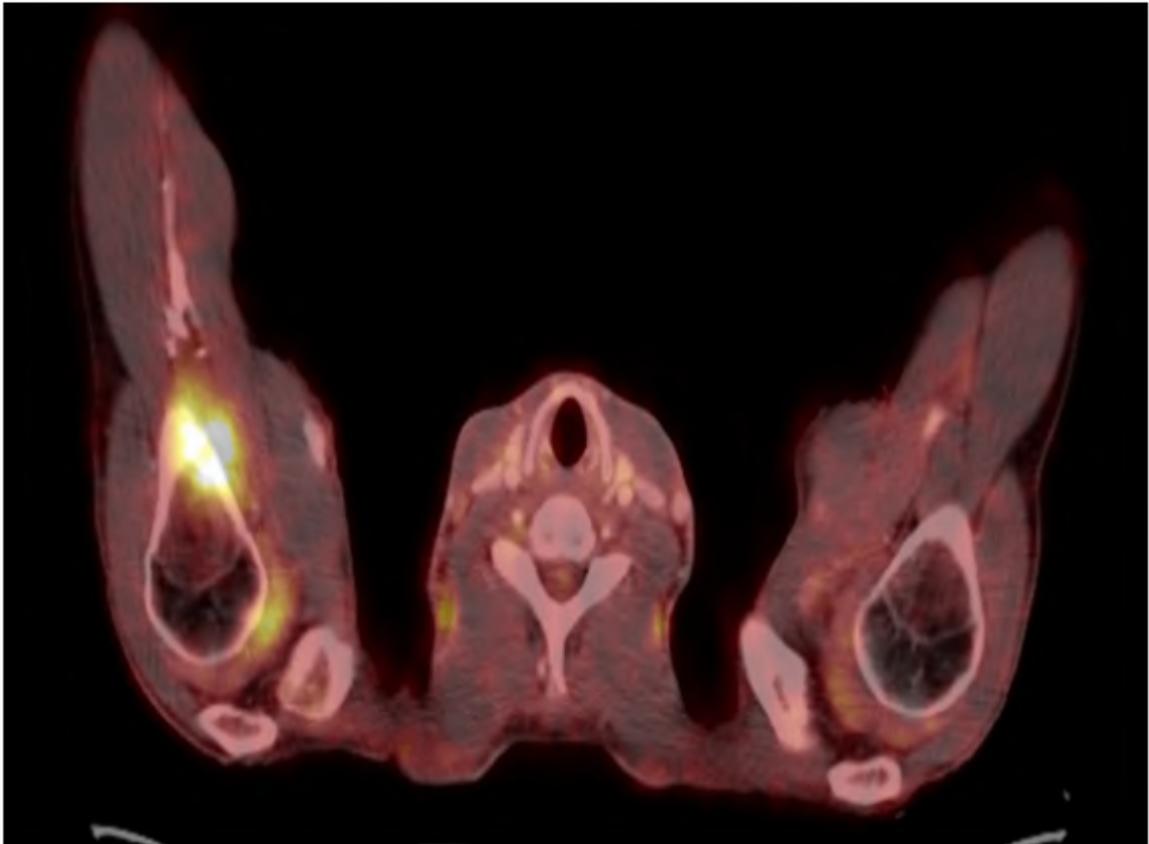
[Figura1].

Completa 4 ciclos en julio.

En Agosto requiere descanso terapéutico por procesos infecciosos intercurrentes (actinomicosis y pielonefritis obstructiva por litiasis).

En reevaluación de octubre, TC sin enfermedad evaluable, pero elevación de Ca19-9 (1711UI/mL) reiniciando FOLFOX+TTZ. En Diciembre por dolor en hombro derecho y Ca19-9 2125UI/mL, se realiza PET-TC que objetiva metástasis humeral

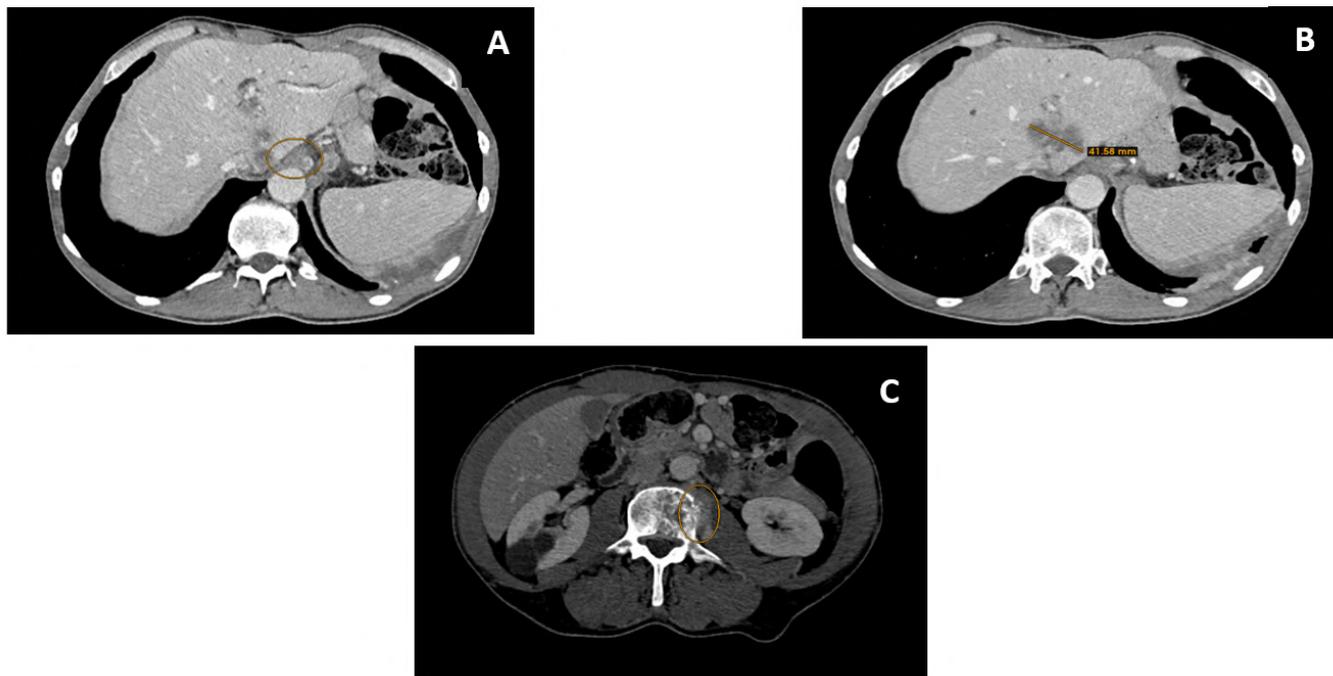
**Figura2:** Aparición de un intenso hipermetabolismo cortical en tercio humeral proximal derecho, que en el TC se traduce como alteración de la textura ósea en diáfisis humeral que se asocia a una irregularidad y aparente permeación cortical.



[Figura2].

Dado estatus MSI inicia Nivolumab (uso compasivo) en enero/23. Recibe tres ciclos, pero cursa con dolor lumbar, anorexia, pérdida ponderal y Ca 19-9 11425UI/ml, evidenciando progresión adenopática, hepática y ósea [Figura3].

**Figura3:** Aparición de engrosamiento sólido yuxtacraneal en el tronco celíaco y que se extiende caudalmente hasta la AMS de 22 x 20 mm sugestivo de recidiva adenopática (A). Hígado homogéneo con estabilidad de las imágenes hipodensas milimétricas bilobares. Lesión infiltrativa sólida hipodensa de 42 mm sugestiva de M1 y se extiende por espacio peribiliar del LH izquierdo (B). A nivel de L4 se ve una lesión que rompe la cortical, componente sólido e irregular que sugiere M1 ósea. Medida 12 x 18 mm (C).



Se plantea resistencia primaria a inmunoterapia solicitándose NGS en biopsia líquida [Figura4].

**Figura4:** NGS en Biopsia Líquida**Results****Variants****Pathogenic/Likely pathogenic variants**

Variant	MAF
BRCA2:NM_000059.3:exon10:c.1587delinsCA:p.E532fs	50.82%
CDK12:NM_016507.3:exon2:c.1421del:p.N474fs	1.36%
SMAD4:NM_005359.5:exon9:c.1088G>A:p.C363Y	21.48%
TP53:NM_000546.5:exon4:c.272G>A:p.W91X	39.39%

**VUS**

Variant	MAF
KIT:NM_000222.2:exon21:c.2881G>T:p.G961C	0.29%

MAF: mutant allele fraction

VUS: variant of unknown significance

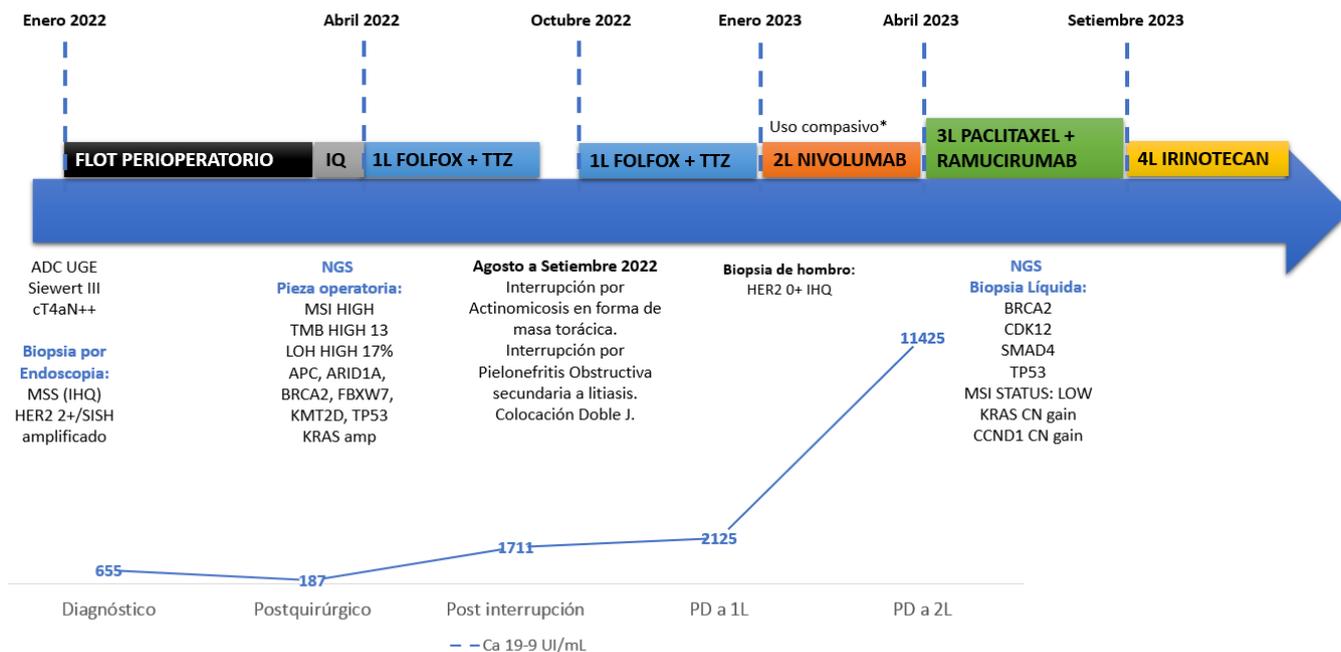
**MSI Status**

LOW

**Copy number alterations****Gain regions**

Gene	n
KRAS	15.94
CCND1	6

Inicia paclitaxel + ramucirumab en abril logrando enfermedad estable. Tras completar 6 ciclos se objetiva progresión de la afectación hepática y deterioro del ECOG, iniciando en setiembre irinotecán, actualmente en curso.



**DISCUSIÓN**

Existe evidencia creciente sobre el riesgo incrementado de CG en portadores de mutaciones en BRCA1/2, aunque dicha relación no está completamente establecida [3,4]. Tampoco disponemos de evidencia clínica de efectividad con inhibidores de PARP [5]. Nuestro paciente fue tratado 11 meses de forma intermitente con platinos hasta evidenciar progresión radiológica lo cual denotaría sensibilidad a estos.

Además, es evidente la escasa respuesta que tuvo a TTZ, así como la refractariedad a Nivolumab (siendo HER2 y MSI, ESCAT IA y IB, respectivamente) [Tabla1].

**TABLA 1. ESCAT CÁNCER GÁSTRICO**

<b>Alteración</b>	<b>ESCAT</b>
<b>HER2</b>	<b>IA</b>
<b>MSI</b>	<b>IB</b>
<b>NTRK</b>	<b>IC</b>
<b>EGFR</b>	<b>IIB</b>
<b>MET</b>	<b>IIB</b>
<b>PIK3CA</b>	<b>IIIA</b>
<b>FGFR2</b>	<b>IIIA</b>
<b>ATM</b>	<b>IIIA</b>
<b>BRCA 1/2</b>	<b>IIIA</b>
<b>ROS1</b>	<b>IIIA</b>
<b>RET</b>	<b>IIIA</b>
<b>HER3</b>	<b>IIIB</b>

El beneficio de añadir TTZ a la quimioterapia está respaldado por los resultados del estudio ToGA, sin embargo, en tumores HER2 2+/FISH amplificado el beneficio es menor que una IHQ 3+ [6]. Otro factor es la heterogeneidad tumoral, dificultando aún más la interpretación de los biomarcadores y beneficio de los tratamientos.

En nuestro caso tanto la IHQ en biopsias posteriores como NGS no lograron identificar amplificación de HER2. Por ello, consideramos que biológicamente el tumor no era HER2 positivo, lo que explicaría la pobre respuesta a TTZ.

Respecto al estatus de MSI-H, fue asumido dada la robustez del NGS. Sin embargo, fue MSS por IHQ y MSI-Low en biopsia líquida. Asimismo, los casos MSI-high están asociados a TMB alto, lo cual difiere de nuestro caso con un TMB intermedio.

Adicionalmente, el perfil mutacional se asemeja al subtipo molecular definido como Inestabilidad Cromosómica, según el TCGA [7], lo cual no se adecuaría a un tumor MSI. Al explicar la refractariedad a Nivolumab creemos que no se trata de una resistencia primaria, sino de un falso positivo por NGS.

Existen casos complejos a nivel molecular donde la participación de un MTB es indispensable para dirigir las pruebas y enfocar correctamente los tratamientos.

#### Referencias

- Lordick F, Carneiro F, Cascino 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):1005-1020.
- Ichikawa H, Nagahashi M, Shimada Y, Hanyu T, Ishikawa T, Muneoka Y, et al. Defective homologous recombination in platinum based chemotherapy for gastric cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018 36:15\_suppl, e16068.
- Buckley KH, Niccum BA, Maxwell KN, Katona BW. Gastric Cancer Risk and Pathogenesis in BRCA1 and BRCA2 carriers. *Cancers.* 2022; 14: 5953.
- Zimmer K, Kocher F, Puccini A, Seeber A. Targeting BRCA and DNA Damage Repair Genes in GI Cancers: Pathophysiology and Clinical Perspectives. *Front Oncol.* 2021; 11: 662055. doi: 10.3389/fonc.2021.662055.
- Wang Y, Zheng K, Huang Y, Xiong H, Su J, Chen E, et al. PARP inhibitors in gastric cancer: beacon of hope. *J Exp Clin Cancer Res.* 2021; 40:211.
- Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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):687-697.

<sup>7</sup> CANCER GENOME ATLAS RESEARCH NETWORK, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature, 2014, vol. 513, no 7517, p. 202.

# LOS TUMORES DE VÍAS BILIARES: EL NUEVO PARADIGMA DE LA ONCOLOGÍA DE PRECISIÓN.

*Escudero García, Alicia (1); Lon, Sonia (1); González, Beatriz (2); Pérez, Manuel (2); García, Marina (2); Granja, Mónica (2); García Paredes, Beatriz (2); Sastre, Javier (2)*

*(1) Hospital Clínico San Carlos, (2) Hospital Clínico San Carlos*

**Identificador:** 63

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Colangiocarcinoma, vía biliar, inestabilidad de microsatélites, inmunoterapia

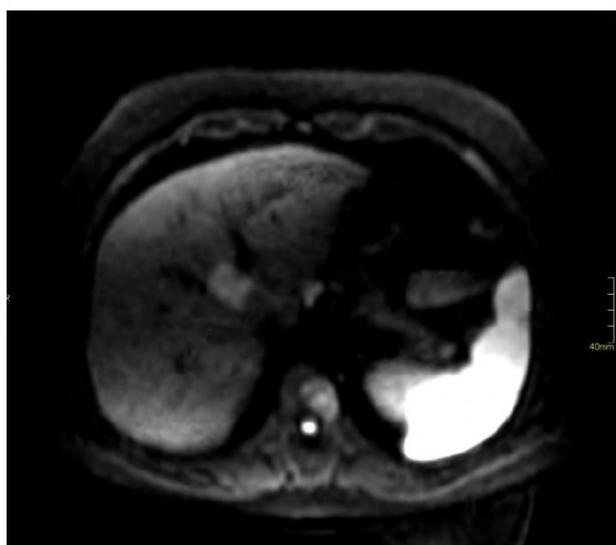
## Introducción

Aproximadamente un 40% de los pacientes con tumores de la vía biliar presentan alteraciones genómicas que les hacen candidatos a terapias dirigidas. Pembrolizumab, un inhibidor de PD-1, está aprobado en tumores de vía biliar con defectos en el sistema de reparación de errores del apareamiento del DNA (mismatch repair o d-MMR) o inestabilidad de microsatélites (MSI-H), tras progresión, al menos, a una línea de tratamiento previo, en base a los datos del estudio fase II KEYNOTE-158 (1). Es más, aquellos pacientes con una carga mutacional alta ( $\geq 10$  mutaciones por megabase), representan un subgrupo con mayor posibilidad de respuesta con este fármaco (2).

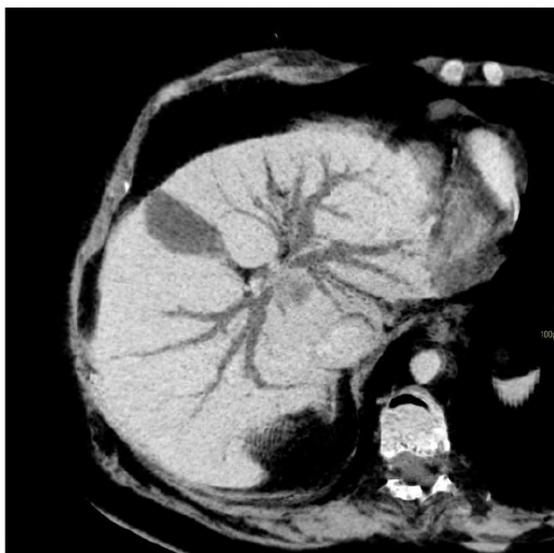
## Caso clínico

Varón de 51 años sin antecedentes personales de interés, que acudió a Urgencias el 25/10/2021 por pérdida de 15kg de peso en seis meses, ictericia, coluria y dolor abdominal epigástrico irradiado a hipocondrio derecho.

En la ecografía abdominal se objetivó dilatación de la vía biliar intrahepática en la región perihiliar. Se completó el estudio con una colangio-resonancia magnética (RM), una tomografía computarizada de tórax-abdomen-pelvis (TC TAP) y una biopsia endobiliar, siendo diagnosticado de un colangiocarcinoma tipo Klastkin localmente avanzado irresecable, con pérdida de expresión nuclear de MLH1 y PMS2 por inmunohistoquímica.

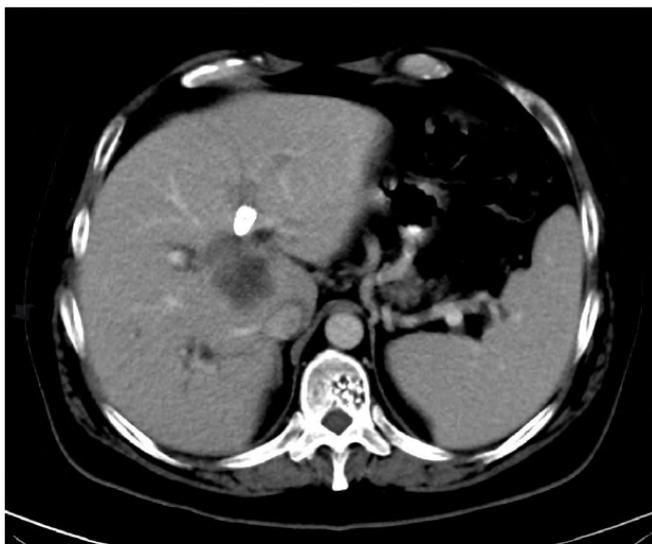


Estudio RM (05/11/2021): En la teórica localización de la confluencia de los radicales biliares izquierdos y derechos se identifica una imagen nodular de aproximadamente 27 mm que muestra restricción de la difusión.



TC MPR MinIP (10/11/2021): Dilatación de la vía biliar intrahepática para ambos lóbulos. No se identifica la confluencia de los conductos hepáticos derecho e izquierdo. Hay una lesión focal hepática de aspecto sólido, de 27 x 16 mm (AP x T), compatible con afectación tumoral del parénquima hepático en segmento 8 con extensión hacia el caudado.

Tras la colocación de una endoprótesis biliar, el 15/12/2022 inició tratamiento de primera línea con cisplatino 25mg/m<sup>2</sup> y gemcitabina 1000mg/m<sup>2</sup> días 1 y 8 de cada 21 días. Tras 5 ciclos, en el control radiológico con TC del 28/03/2022 se objetivó progresión local del tumor primario y de las adenopatías regionales.



TC MPR Avg (28/03/2022): Se observa una masa tumoral que infiltra el parénquima hepático en segmento 4, 8 y caudado, con clara progresión respecto a la TC previa. Persiste dilatación de conductos biliares en el lado derecho, mayor que en el estudio previo. También hay dilatación en el segmento 2 del lóbulo hepático izquierdo.

Con estos hallazgos, al tratarse de un tumor con pérdida de expresión de proteínas reparadoras, se solicitó pembrolizumab 200 mg intravenoso cada 21 días por uso compasivo, que fue autorizado, iniciándose el tratamiento el 27/04/2022.

En la primera TC TAP de reevaluación del 19/08/2022 se obtuvo una respuesta parcial de la enfermedad con una reducción de más del 50% del tamaño del tumor primario que mantiene hasta la fecha, siendo la última reevaluación radiológica del 28/09/2023.

Como única toxicidad ha presentado hipotiroidismo de probable origen inmunomediado que ha requerido tratamiento sustitutivo con levotiroxina a dosis de 75mcg al día con buen control.



TC MPR 10mm Avg (28/09/2023): Significativa respuesta parcial del colangiocarcinoma hiliar que muestra una reducción del 50% en su tamaño. Se ha insertado una nueva prótesis biliar en conducto hepático derecho con una reducción en ambos lóbulos de la dilatación de la vía biliar.

## Discusión

En diversos tumores digestivos el genotipo MSI-H o d-MMR se asocia con una mala respuesta a la quimioterapia y una importante actividad de los inhibidores de PD-1/PDL-1. El impacto en supervivencia de asociar quimioterapia a los inhibidores de los puntos de control inmunológico es desconocido y plantea, en situaciones como el caso presentado, el debate sobre si posponer la inmunoterapia a una segunda línea tras fracaso a la quimioterapia, con el riesgo de un deterioro del estado general y funcional del paciente que impida la administración de la misma, o bien instaurar un tratamiento en primera línea que incluya inhibidores de PD1/PDL-1. En pacientes con colangiocarcinoma avanzado, la aprobación de durvalumab más quimioterapia en primera línea de tratamiento puede suponer un cambio para esta pequeña proporción de pacientes MSI-H, si bien la adición de quimioterapia podría suponer un sobretratamiento de los mismos con el consiguiente riesgo de toxicidad secundaria (3, 4).

## Referencias

- <sup>1</sup> 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.
- <sup>2</sup> Marabelle A, Fakih M, Lopez J, 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. *Lancet Oncol.* 2020;21(10):1353-1365.
- <sup>3</sup> Oh DY, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus Gemcitabine and Cisplatin in Advanced Biliary Tract Cancer. *NEJM Evid* 2022;1(8).
- <sup>4</sup> Vogel A, Bridgewater J, Edeline J, et al. ESMO Guidelines Committee. Biliary tract cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(2):127-140.

# ADENOCARCINOMA GÁSTRICO dMMR, ¿CUÁL ES LA MEJOR OPCIÓN?

Morchón Araujo, Daniel (1); Terán Brage, Eduardo (1); López Gutiérrez, Álvaro (1); Garijo Martínez, María del Carmen (1); Roldán Ruiz, Jonnathan (1); Fonseca Sánchez, Emilio (1); Vidal Tocino, Rosario (1)

(1) Complejo Asistencial Universitario de Salamanca. IBSAL.

**Identificador:** 64

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** gástrico, avanzado, quimioterapia, inmunoterapia, MSI-H, dMMR, inestabilidad de microsatélites.

## 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 gástrico (CG) es entre un 5-20% (1). El fenotipo MSI-H se ha descrito como un subtipo molecular con buena respuesta a la inmunoterapia (IT) (2). Actualmente el tratamiento con IT está aprobado por la agencia europea del medicamento (EMA) en primera línea (1L) de CG avanzado junto a quimioterapia (QT) basada en fluopirimidinas y platino si PDL1 positivo ( $\geq 5$  por CPS) y en segunda línea (2L) tras fracaso a QT en pacientes dMMR/MSI-H (3). No obstante, el análisis de población dMMR/MSI-H en los estudios de 1L de combinación QT-IT muestran un beneficio superior que para población global (4-6).

## CASO CLÍNICO

Mujer de 61 años con antecedente de lobectomía pulmonar inferior izquierda por bronquiectasias. Como antecedentes familiares, su padre falleció de cáncer gástrico a los 69 años y su hermana fue diagnosticada de cáncer de mama a los 54 años.

En julio de 2022 ingresó por síndrome constitucional e intolerancia oral. En TC toraco-abdomino-pélvico se describió una neoplasia de antro gástrico localmente avanzada, confirmada mediante gastroscopia con resultado de adenocarcinoma (ADC) gástrico de células en anillo de sello con pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 mediante inmunohistoquímica (dMMR). Dado el cuadro de obstrucción, se realizó una gastrectomía subtotal con reconstrucción en "Y de Roux" evidenciándose en el acto quirúrgico un bloque adenopático en hilio hepático irreseccable (estadificación postquirúrgica: pT4aN3a L1V1Pn1 R2 y M1 por afectación ganglionar). El TC postoperatorio mostró la persistencia de enfermedad ganglionar a nivel del hilio hepático. Biomarcadores: HER2 negativo (0+) y PDL1 CPS <1 (TPS <1%). Se realizó panel de secuenciación masiva (NGS) demostrándose una mutación en AKT1 (E17K) - frecuencia alélica 2,6%-. El estudio germinal está pendiente de resultado.

Con diagnóstico de metástasis ganglionar irreseccable de ADC gástrico dMMR, inició tratamiento de 1L con QT-IT (CAPOX-Nivolumab), solicitado como uso especial (fuera de indicación por PDL1 CPS <5). Tras 3 ciclos, se suspendió oxaliplatino por polineuropatía grado 2 persistente. Se continuó tratamiento con capecitabina y nivolumab con respuesta parcial que mantiene hasta el momento actual tras 18 ciclos con adecuada tolerancia.

## DISCUSIÓN

La inmunoterapia se ha mostrado superior al tratamiento con quimioterapia en el tratamiento de los tumores gástricos dMMR/MSI-H tanto en 1L como en líneas posteriores (7-9). Al igual que en otros tumores se ha observado que los pacientes con CG dMMR/MSI-H tienen peores resultados en supervivencia global (SG) cuando se tratan únicamente con QT (2).

A pesar de ello, la mejor opción de tratamiento en CG dMMR/MSI-H sigue siendo una pregunta sin responder, ya que tanto los inhibidores de punto de control inmunitario en monoterapia, como la doble IT, o la combinación con QT han mostrado eficacia, sin embargo, son alternativas no comparadas entre sí (6). Aunque está claro el beneficio de la IT en monoterapia, los pacientes que no se benefician podrían hacerlo de la combinación con QT. En el ensayo KEYNOTE-062 la SG a los 12 y 24 meses fue superior tanto con IT como con QT-IT, aunque la supervivencia libre de progresión favorecía numéricamente a la combinación de ambas (9). En el estudio Checkmate-649 y, más recientemente, en el KEYNOTE-859 se observó un beneficio

llamativo (HR 0.33 y 0.36, respectivamente) en supervivencia con la combinación de QT y nivolumab/pembrolizumab, respectivamente, frente a QT en la población dMMR/MSI-H (4,5).

Nuestro caso pretende destacar el probable beneficio de la combinación QT-IT en 1L del tratamiento del CG dMMR/MSI, HER2 negativo, independiente de la expresión de PDL1.

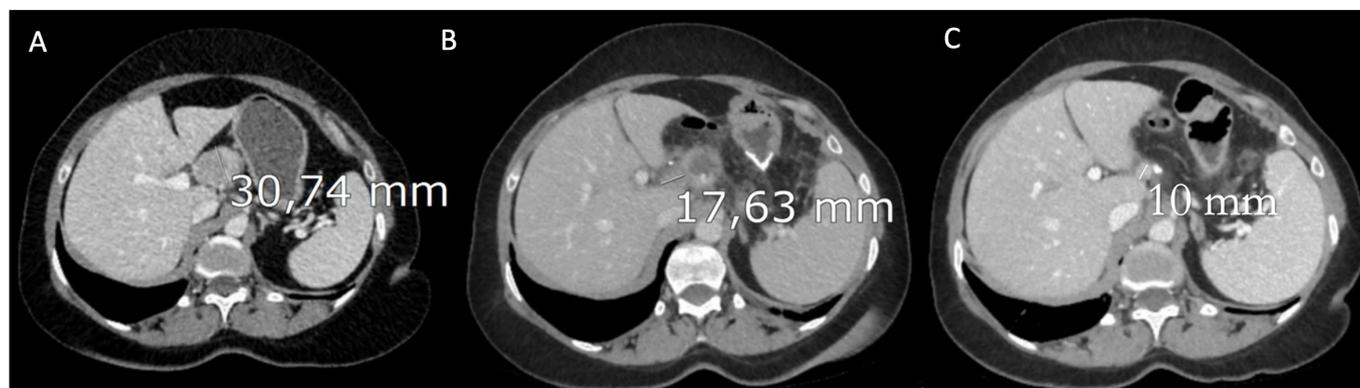


Figura 1. A) TC de estadificación (julio'22); B) TC postoperatorio (octubre'22): persistencia de afectación ganglionar; C) TC de reevaluación (enero'23): respuesta parcial.

#### Referencias

- <sup>1</sup> Hause RJ, Pritchard CC, Shendure J, Salipante SJ. Classification and characterization of microsatellite instability across 18 cancer types. *Nat Med.* 2016 Nov 1;22(11):1342-50.
- <sup>2</sup> Kubota Y, Kawazoe A, Sasaki A, Mishima S, Sawada K, Nakamura Y, et al. The Impact of Molecular Subtype on Efficacy of Chemotherapy and Checkpoint Inhibition in Advanced Gastric Cancer. *Clin Cancer Res.* 2020 Jul 15;26(14):3784-90.
- <sup>3</sup> 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 Oct 1;33(10):1005-20.
- <sup>4</sup> Rha SY, Oh D-Y, Yañez P, Bai Y, Ryu M-H, Lee J, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2023 Oct;0(0).
- <sup>5</sup> Janjigian YY, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, 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 Jul 3;398(10294):27-40.
- <sup>6</sup> Chao J, Fuchs CS, Shitara K, Taberero J, Muro K, Van Cutsem E, et al. Assessment of Pembrolizumab Therapy for the Treatment of Microsatellite Instability-High Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer Among Patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 Clinical Trials. *JAMA Oncol.* 2021 Jun 1;7(6):895-902.
- <sup>7</sup> Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018 May 1;4(5).
- <sup>8</sup> 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.
- <sup>9</sup> 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.

# Los radionúclidos en los tumores neuroendocrinos pancreáticos grado 3: beneficio y seguridad a propósito de un caso

*Dalia Pacheco, Miguel (1); Parra Paladines, Wagner Gonzalo (1); Farinea, Giovanni (2); Modrego Sánchez, Andrea (1); Riesco Martínez, M<sup>a</sup> Carmen (1)*

*(1) Hospital Universitario 12 de Octubre, (2) AOU San Luigi Gonzaga*

**Identificador:** 65

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

## INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (NET) grado 3 (G3) son neoplasias muy poco frecuentes. La enfermedad diseminada tiene un pronóstico adverso y su tratamiento no está claramente establecido, ya que estos tumores se encuentran infrarrepresentadas en los estudios y con frecuencia englobados dentro de los tumores de alto grado. Sin embargo, en este escenario los radionúclidos están emergiendo como tratamientos prometedores. Presentamos el caso de un NET pancreático (Pan-NET) G3 tratado con esta terapia.

## CASO CLÍNICO

Varón de 77 años con antecedente de diabetes mellitus pancreatopriva insulino dependiente y pancreatitis crónica. Se diagnostica en octubre de 2020 de un Pan-NET G3 T3N1M1 (metástasis hepáticas) con un Ki67 del 37%. Es inicialmente tratado con una duodenopancreatectomía total y una primera línea de tratamiento sistémico con carboplatino, etopósido y nivolumab dentro de ensayo clínico, con control de la enfermedad durante dos años.

En junio de 2022, ante la progresión de las lesiones hepáticas, se solicita un PET-Galio que muestra captación intensa de las lesiones hepáticas, por lo que en septiembre 2022 inicia una segunda línea con Lutecio177-DOTATE (Lu177) en uso compasivo. Tras el tercer ciclo de radionúclidos, el paciente presenta una respuesta metabólica completa (imagen 1), por lo que no se administra la última dosis. Como principales efectos secundarios presentó mialgias grado 2 (G2) y astenia G2 tras la primera administración de Lu177. Tras la tercera dosis inicia un cuadro de pancitopenia, presentando anemia G3, trombopenia G3 y neutropenia grado 4 (G4), sin complicaciones hemorrágicas o infecciosas intercurrentes. Se completa el estudio con perfiles carenciales, autoinmunidad, Coombs directo y frotis de sangre periférica, sin hallazgos. Se realiza biopsia y aspirado de médula ósea, visualizándose una médula hipocelular con hiperplasia de la serie roja, sin signos de displasia. Todo esto, lleva al diagnóstico de aplasia medular secundaria al tratamiento con Lu177. El paciente continúa en seguimiento, permaneciendo libre de progresión 14 meses después de finalizar el tratamiento con radionúclidos y asintomático. Desde el punto de vista hematológico persiste una pancitopenia, con anemia G2, neutropenia G2 y trombopenia G3, sin complicaciones asociadas.

## DISCUSIÓN

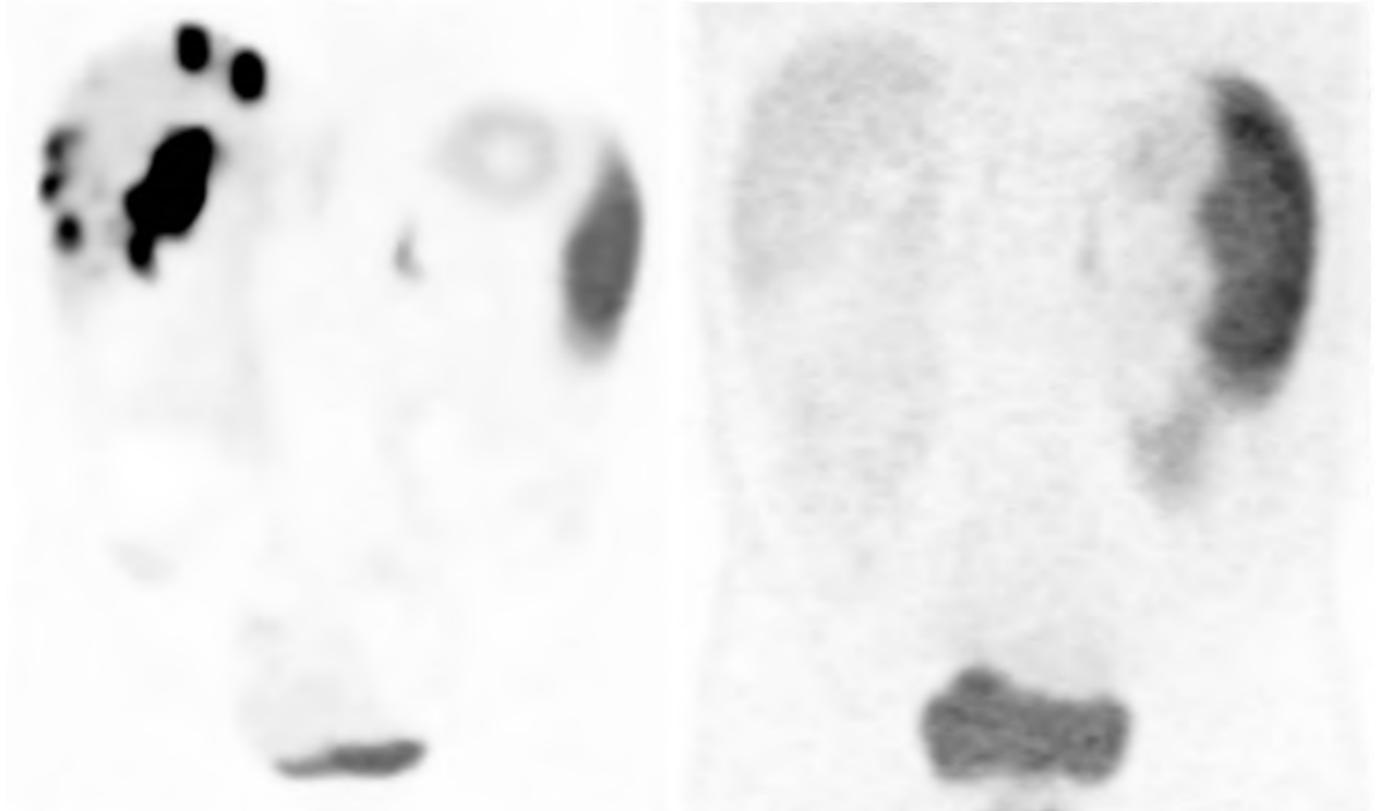
Los radionúclidos suponen el avance más significativo en los últimos años en el tratamiento de las neoplasias neuroendocrinas. Sin embargo, los datos son más escasos para las neoplasias neuroendocrinas G3. Estudios retrospectivos han mostrado que aumenta la supervivencia libre de progresión, sobre todo en tumores con un Ki67 menor o igual al 55%, como en nuestro caso. Las respuestas completas son muy poco frecuentes, solo reportándose en un 0 al 3% de pacientes de los estudios mencionados (1,2,3,4).

La toxicidad hematológica no es inusual, principalmente a expensas de trombopenia que en la mayor parte de los casos es grado 1 o 2. Sin embargo, la pancitopenia severa, como la de nuestro caso, es un evento apenas descrito. En el estudio pivotal NETTER-1, la toxicidad hematológica fue transitoria, salvo por un caso de mielodisplasia posiblemente relacionada (5). En otro estudio, se reporta que el 7% de los pacientes desarrolló toxicidad hematológica persistente grados 3-4, sin

especificar el tipo (4). Disponemos de datos de un estudio con Lutecio-PSMA en pacientes con adenocarcinoma de próstata, informando de hasta un 2% (8/519) de pancitopenia secundaria al tratamiento (6).

En resumen, presentamos un caso singular y de especial interés por dos aspectos: la excelente respuesta de un Pan-NET G3 al tratamiento con radionúclidos, cuyo papel en estas neoplasias se encuentra actualmente en estudio, y, por otro lado, la pancitopenia tóxica relacionada, un efecto adverso muy poco frecuente, pero que debemos conocer y que destaca de nuevo la importancia de la vigilancia estrecha de estos pacientes.

#### IMAGEN



**IMAGEN 1: PET-Galio basal y PET-Galio tras tercera dosis de Lutecio-DOTATATE. Respuesta completa metabólica**

#### Referencias

- <sup>1</sup> Nicolin S et al. Investigation of receptor radionuclide therapy with <sup>177</sup>Lu-DOTATATE in patients with GEP-NEN and a high Ki-67 proliferation index. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(6):923-930
- <sup>2</sup> Zhang J et al. Peptide Receptor Radionuclide Therapy in Grade 3 Neuroendocrine Neoplasms: Safety and Survival Analysis in 69 Patients. *J. Nucl. Med.* 2019; 60(3):377-385
- <sup>3</sup> Thang SP et al. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in European Neuroendocrine Tumour Society (ENETS) grade 3 (G3) neuroendocrine neoplasia (NEN) – a single-institution retrospective analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2018; 45(2):262-277
- <sup>4</sup> Carlsen E et al. *Endocr Relat Cancer*. Peptide receptor radionuclide therapy in gastroenteropancreatic NEN G3: a multicenter cohort study 2019; 26(2):227-239
- <sup>5</sup> Strosberg et al. Phase 3 Trial of <sup>177</sup>Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* 2017; 376:125-135
- <sup>6</sup> Fizazi et al. Health-related quality of life and pain outcomes with [<sup>177</sup>Lu]Lu-PSMA-617 plus standard of care versus standard of care in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer (VISION): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2023; 24:597-610

# DOSTARLIMAB Y CÁNCER DE RECTO, CUANDO MENOS ES MÁS.

Parajó Vázquez, Iria (1); Pérez Malillos, Julia (1); Silvia Díaz, Sofía (1); Pérez Martínez, Celia (1); Salvado González, Alba (1); Graña Suárez, Begoña (1); Brozos Vázquez, Elena (1)

(1) Hospital A Coruña

**Identificador:** 66

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Dorstalimab, cáncer de recto

## DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Varón de 76 años con antecedentes personales de infección por VIH. Adecuado control inmunoviroológico con tratamiento antirretroviral (dolutegravir 50 mg/abacavir 600 mg/lamivudina 300 mg c/24 h) e infección por VHC tratada en 2018.

Madre cáncer gástrico a los 65 años como antecedente oncológico familiar.

Consulta en atención primaria por cuadro de un año de evolución de rectorragias, tenesmo, dolor pélvico y pérdida de 10 kg de peso.

A la exploración física destaca PS-ECOG 1, con tacto rectal con neoformación úlcero-vegetante a 3 cm de margen anal, que ocupa 2/3 de la circunferencia sin producir obstrucción. Se realizan las siguientes pruebas complementarias:

- Endoscopia digestiva baja (enero 2023): neoformación a 4 cm de margen anal que ocupa la mitad de la circunferencia rectal.
- Anatomía patológica: adenocarcinoma intramucoso con invasión de la lámina propia. Pérdida de expresión nuclear de la proteína reparadora de PMS2.
- RMN de pelvis (febrero 2023): carcinoma de tercio inferior de recto, invasión de la grasa mesorrectal, trombosis de venas extramurales e infiltración de adenopatías mesorrectales.

## DIAGNÓSTICO

Adenocarcinoma de tercio inferior de recto cT3cN1, MMRd.

## TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN:

Tras valoración de paciente se procede a la solicitud del fármaco Dostarlimab en calidad de uso compasivo (programa de acceso expandido). En marzo de 2023 inicia tratamiento con Dorstalimab 500 mg cada 21 días, durante 6 meses (9 dosis), con intención neoadyuvante.

La evolución clínica fue favorable, con cese del dolor pélvico y tenesmo tras dos meses de tratamiento. La tolerancia fue adecuada, con astenia grado 1 como única toxicidad y manteniendo PS-ECOG 1 durante el curso de tratamiento. La RMN de re-estadificación tras la neoadyuvancia en septiembre de 2023 mostró una respuesta completa al tratamiento (imágenes 1 y 2).

Tras discusión del caso clínico en comité multidisciplinar y atendiendo a las preferencias del paciente, se decidió omitir la cirugía. Actualmente realiza seguimientos periódicos con exploración física, rectoscopia, RMN pélvica y TC TAP, sin evidencia de recaída.

## DISCUSIÓN:

El estándar del tratamiento del CRLA se basa en la terapia neoadyuvante multimodal (quimio y radioterapia) seguido de cirugía y quimioterapia de consolidación. Este abordaje resulta en tasas de respuesta patológica completa (pCR) de aproximadamente entre un 8 y 14 %, pero frecuentemente se asocia con toxicidad y complicaciones locales derivadas de la

cirugía (1).

En el caso específico de los pacientes con adenocarcinoma de tercio inferior, a menudo la repuesta resulta insuficiente para plantear una cirugía con preservación de esfínteres, siendo necesaria la resección abdomino-perineal y colostomía derivativa permanente, que conlleva secuelas que afectan de forma notable a la calidad de vida. Por ello, existe un interés creciente en buscar alternativas de tratamiento que permitan la preservación de órgano.

Aproximadamente el 5-10% de los pacientes con CRLA presentan MMRd en el análisis molecular. Recientemente se ha publicado el estudio clínico NCT041657 II, fase II en el que 12 pacientes con CRLA MMRd tratados con dorstalimab (anti-PD-1) neoadyuvante alcanzaron una respuesta clínica completa (100%) omitiéndose la cirugía posterior (2).

A raíz de estos resultados, aumenta la controversia en torno al abordaje no quirúrgico del CRLA (estrategia Watch & Wait). Sin embargo, las limitaciones diagnósticas asociadas a esta estrategia y la ausencia de ensayos clínicos fase III que evalúen el grado de riesgo-beneficio frente al brazo control, haciendo que la omisión de la cirugía deba reservarse a casos seleccionados en común con un equipo multidisciplinar y en base a las preferencias del paciente.

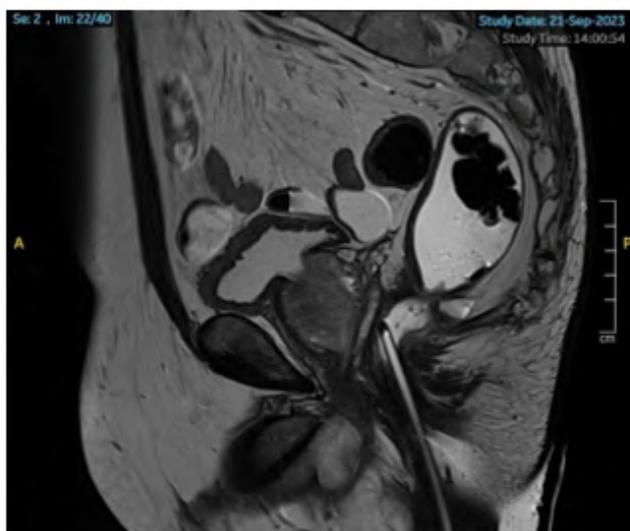
Paralelamente, la inmunoterapia se presenta como un tratamiento eficaz en población dMMR, y también pacientes con infección crónica del VIH en fase controlada (3).

## **IMÁGENES:**

1. Corte sagital de RMN de pelvis (potenciada en T2) pre-neoadyuvancia: adenocarcinoma de tercio inferior de recto cT3cN1. invasión de la grasa mesorrectal, trombosis de venas extramurales e infiltración de adenopatías mesorrectales.



2. Corte sagital de RMN de pelvis (potenciada en T2) post-neoadyuvancia: engrosamiento de la pared rectal, de señal heterogénea e hiperintensa en secuencias potenciadas en T2 sin restricción significativa en difusión. Compatible con respuesta completa.



## **Referencias**

- <sup>1</sup> 1. Peeters, K. C. M. J., van de Velde, C. J. H., Leer, J. W. H., Martijn, H. (2005). Late side effects of short-course preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for rectal cancer: Increased bowel dysfunction in irradiated patients—A dutch colorectal cancer group study. *Journal of Clinical Oncology: Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 23(25), 6199–6206.
- <sup>2</sup> 2. Cercek, A., Lumish, M., Sinopoli, J. (2022). PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. *The New England Journal of Medicine*, 386(25), 2363–2376.
- <sup>3</sup> 3. Lurain K. Treating cancer in people with HIV. *J Clin Oncol [Internet]*. 2023;41(21):3682–8.

# Ampliando horizontes en pacientes con neoplasias digestivas infrecuentes: adenocarcinoma duodenal KRAS-G12C en paciente portadora de MUTYH y posibles mecanismos de resistencia

Salva de Torres, Clara (1); Yaringaño, Jesus (1); Mascaró, Pau (1); Bueno, Sergio (1); Ucha, José María (1); García Álvarez, Alejandro (1); Hernando, Jorge (1); Capdevila, Jaume (1)

(1) Hospital Universitari Vall d'Hebron

**Identificador:** 67

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Adenocarcinoma duodenal, transformación neuroendocrina, inhibidor de KRAS G12C, mecanismos de resistencia.

La inhibición de KRAS-G12C supone una esperanza terapéutica en pacientes con tumores digestivos. Sin embargo, los mecanismos de resistencia a los fármacos dirigidos todavía están en estudio. Presentamos un caso de adenocarcinoma (ADC) duodenal con mutación KRAS-G12C tratado con un inhibidor selectivo que desarrolla diferenciación neuroendocrina como posible mecanismo de resistencia.

## Caso clínico

Mujer de 29 años, sin antecedentes, que ingresa para estudio de vómitos y síndrome constitucional. Se realiza TC abdominal que muestra una dilatación gastroduodenal por una tumoración en 4ª porción duodenal visualizada por endoscopia. La biopsia es compatible con ADC. Se realiza resección duodenal y de implante en mesocolon así como salpingo-ooforectomía izquierda por aspecto sospechoso.

-Anatomía patológica (AP): ADC G2 (CK20+, MUC1+, MUC2+, CK7+, PAX8-, MUC5-, MUC6-). Metástasis en ovario izquierdo y mesocolon. Estadificación: pT4pN2pM1.

-Panel molecular: TP53-R273C, KRAS-G12C.

Realiza FOLFOX con intención adyuvante. Paralelamente, es valorada en la unidad de consejo genético, detectando una variante patogénica del gen MUTYH c.1187G>A en heterocigosis.

A 10 meses de la cirugía, presenta recaída peritoneal iniciándose FOLFIRI-Bevacizumab. Tras 4 meses, presenta progresión peritoneal y se incluye en ensayo clínico con un inhibidor de KRAS-G12C, con estabilización de la enfermedad.

Tras 12 meses, progresión peritoneal que se reseca.

-AP: ADC intestinal (CEA+, CDX2+, SATB2+, CK20+) y carcinoma neuroendocrino (CNE) (sinaptofisina+, cromogranina+, Ki67>90%).

-Panel molecular: TP53-R273C, KRAS-G12C.

Posteriormente, presenta rápida progresión clínica y radiológica a pesar de tratamiento con Carboplatino-Etopósido (2 ciclos), por lo que se decide priorizar el control de síntomas. Finalmente, la paciente fallece por oclusión intestinal secundaria a progresión tumoral (supervivencia global: 32 meses).

## Discusión

Las alteraciones germinales de MUTYH, esencial en la reparación del daño oxidativo del ADN, se han asociado de forma significativa con la presencia de KRAS-G12C en neoplasias digestivas, siendo relevante el estudio de síndromes hereditarios en este escenario<sup>1</sup>.

Respecto a la adquisición de resistencia a los inhibidores de KRAS-G12C, la variabilidad intercelular y la heterogeneidad

intratumoral se consideran fundamentales<sup>2</sup>. Se han reportado alteraciones genéticas adquiridas “on-target”, sobre *KRAS*, y “off-target”, incluyendo mutaciones en la vía de señalización RTK-RAS. La transformación histológica se ha observado en ausencia de dichos cambios genéticos<sup>3</sup>.

Awad *et al* analizaron la histología y alteraciones genómicas de 38 pacientes con *KRAS*-G12C (ADC de pulmón n=27, cáncer colorrectal n=10, cáncer de apéndice n=1) en progresión a adagrasib. Encontraron mutaciones adquiridas en *KRAS* y alta amplificación de su alelo. Como mecanismos “off-target”, observaron amplificación de *MET*, mutaciones de activación de *NRAS*, *BRAF*, *MAP2K1*, *RET*, *RAF1*, *FGFR3*, *NF1* y *PTEN*, fusiones oncogénicas con *ALK*, *RET*, *BRAF*, *RAF1* y *FGFR3*, y mutaciones de pérdida de función en *NF1* y *PTEN*. Evidenciaron 2 casos de transformación histológica a carcinoma escamoso sin alteraciones genéticas descritas previamente<sup>4</sup>.

Se ha reportado transformación histológica a CNE en pacientes con ADC pulmonar tratados con osimertinib (inhibidor de EGFR) que evolucionan a carcinoma pulmonar de célula pequeña. Se desconoce el mecanismo que lo ocasiona, pero aparece en un 3-10% de casos<sup>5</sup>. Se ha propuesto la presencia de mutaciones en *RB1* y/o *TP53* en el tumor inicial como factor predisponente<sup>6</sup>.

En nuestra paciente, aparece CNE tras el uso de un inhibidor de *KRAS*-G12C. En el estudio molecular sobre dicha muestra, persiste dicha mutación sin nuevas alteraciones por lo que es razonable pensar que la transformación histológica haya podido ocurrir como mecanismo de evasión al tratamiento. Cabe destacar la presencia inicial de *TP53* mutado, que puede haber contribuido en el proceso de diferenciación neuroendocrina. Se necesitan más datos para comprender los mecanismos de resistencia a inhibidores de *KRAS*-G12C para optimizar el tratamiento a la progresión de estos fármacos.

## Referencias

- <sup>1</sup> Disel U, Sivakumar S, Pham T, Fleischmann Z, Anu RI, Sokol ES, Kurzrock R. Increased KRAS G12C Prevalence, High Tumor Mutational Burden, and Specific Mutational Signatures Are Associated With MUTYH Mutations: A Pan-Cancer Analysis. *Oncologist*. 2023 Aug 17:oyad230.
- <sup>2</sup> Liu, J., Kang, R. & Tang, D. The KRAS-G12C inhibitor: activity and resistance. *Cancer Gene Ther* 2022; 29, 875-878.
- <sup>3</sup> Resistance to KRAS G12C Inhibition in Non-small Cell Lung Cancer. *Curr Oncol Rep* 2023 Sep;25(9):1017-1029.
- <sup>4</sup> Awad MM, Liu S, Rybkin II, Arbour KC, Dilly J, Zhu VW, et al. Acquired resistance to KRAS(G12C) inhibition in cancer. *N Engl J Med*. 2021;384:2382-93.
- <sup>5</sup> Marcoux N, Gettinger SN, O’Kane G, Arbour KC, Neal JW, Husain H, Evans TL, Brahmer JR, Muzikansky A, Bonomi PD, Del Prete S, Wurtz A, Farago AF, Dias-Santagata D, Mino-Kenudson M, Reckamp KL, Yu HA, Wakelee HA, Shepherd FA, Piotrowska Z, Sequist LV. EGFR-Mutant Adenocarcinomas That Transform to Small-Cell Lung Cancer and Other Neuroendocrine Carcinomas: Clinical Outcomes. *J Clin Oncol*. 2019 Feb 1;37(4):278-285.
- <sup>6</sup> Lee J-K, Lee J, Kim S, Kim S, Youk J, Park S, et al. Clonal history and genetic predictors of transformation into small-cell carcinomas from lung adenocarcinomas. *J. Clin. Oncol*. 2017;35:3065-3074.

# Perro ladrador, poco mordedor. Esplenosis intrapancreática en paciente con sospecha de tumor neuroendocrino

López Gutiérrez, Álvaro (1); Terán Brage, Eduardo (1); Morchón Araujo, Daniel (1); Garijo Martínez, María Carmen (1); Roldán Ruiz, Jonnathan (1); Quiñones Sampedro, José Edecio (1); Gómez Caminero López, Felipe (1); Gómez Muñoz, María Asunción (1); Batista Batista, Cesarina Altagracia (1); Navarro Martín, Luis Miguel (1)

(1) Hospital Universitario de Salamanca

**Identificador:** 68

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Esplenosis Tumor neuroendocrino Ga-DOTATATE

## Introducción

El dotatate de galio68 (68GA) es un radioligando unido a un análogo de somatostatina que se usa ampliamente en Medicina Nuclear para la realización de tomografía por emisión de positrones (PET), que resulta muy sensible para la detección de tumores neuroendocrinos (NET), tanto de lesiones primarias como metastásicas. Dada la sensibilidad de esta técnica, puede haber resultados falsos positivos debido a la expresión de receptores para somatostatina en otros tejidos.

De esta manera, la avidéz de Ga-DOTATATE que se produce de forma fisiológica en el bazo, glándulas suprarrenales, riñones y vejiga urinaria, así como en algunos casos de sarcoidosis, meningiomas o tiroiditis, hace que en ocasiones se hallen captaciones en localizaciones inusuales. Presentamos el caso de un varón de 70 años con una lesión hipercaptante en cola de páncreas, sugestiva inicialmente de tumor neuroendocrino. La PET Ga-DOTATATE evidenció una captación focal a ese nivel, si bien el estudio anatomopatológico reveló finalmente una esplenosis intrapancreática.

## Caso clínico

Varón de 70 años con historia de dislipemia y tratamiento crónico con omeprazol por pirosis, sin otros antecedentes personales ni familiares de interés. El paciente consulta en el servicio de Digestivo en junio de 2023 por clínica subaguda-crónica de malestar abdominal inespecífico. No presenta síndrome constitucional ni clínica sugerente de síndrome carcinoide. Examen físico sin hallazgos de interés.

Se realiza TC abdominal (13/07/2023), en la que se describe lesión hipercaptante en cola de páncreas, sugestiva de tumor neuroendocrino (véase figura 1). Salvo un valor de cromogranina A de 175.88 ng/mL (rango de referencia del laboratorio 0-100), la analítica en ese momento era rigurosamente normal, incluyendo la determinación de CEA y CA 19.9.

Se realiza posteriormente PET Galio (09/08/2023), en la que se describe lesión nodular hipercaptante en cola pancreática con alta expresión de los receptores de somatostatina; Krenning score 3/4, SSTR score visual 3/3, SSTR-RADS 5/5 (véase figura 2). Se realiza ecoendoscopia el 21/08/2023 con PAAF de la lesión. El material obtenido se procesa como bloque celular y el estudio anatomopatológico resulta negativo para células malignas, si bien se observan fragmentos de tejido esplénico concordantes con bazo intrapancreático.

## Discusión

Se presenta el caso de un paciente con fuerte sospecha inicial de tumor neuroendocrino que resulto tratarse de una variante fisiológica sin implicación malina. Se entiende por esplenosis la localización de forma heterotópica de implantes de tejido esplénico dentro la cavidad abdominal o en otra localización atípica. De esta manera, resulta importante tener en cuenta esta posibilidad cuando se estudian lesiones captantes en TC y PET- Ga-DOTATATE, así como la captación normal en algunos tejidos (bazo, riñones, vejiga) y en ciertas patologías (1,2).

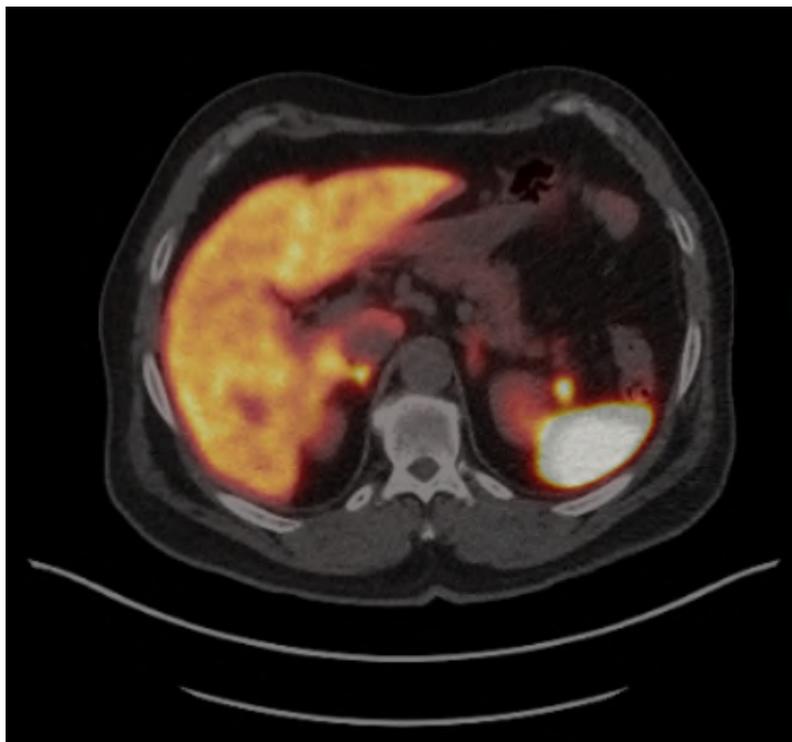
Asimismo, es necesario considerar situaciones como la hipergastrinemia o el tratamiento crónico con inhibidores de la

bomba de protones (IBP) como causas de cromogranina A elevada. En el caso de nuestro paciente, recibía tratamiento con omeprazol de manera crónica, lo que podría explicar los niveles elevados de cromogranina A detectados (3).

Consideramos el presente caso de interés y relevancia clínica, al poner de relevancia la importancia del conocimiento del comportamiento de los radionúclidos en el organismo y la consideración global de las pruebas realizadas en cada paciente. En este caso, se pudo evitar la realización de intervenciones quirúrgicas agresivas para el paciente que habrían resultado innecesarias.



**Figura 1.** Corte transversal de TC en la que se evidencia nódulo sólido ligeramente hipervascular en cola pancreática, a valorar tumor neuroendocrino como primera posibilidad diagnóstica.



**Figura 2.** Corte transversal de PET- Ga-DOTATATE con evidencia de captación focal en cola pancreática de 1,2 x 1,4 cm; SUVmax de 16,6.

#### Referencias

- <sup>1</sup> U Bhure, et al. Clin Nucl Med 2015;40: 744-745
- <sup>2</sup> A Collarino, et al. Clin Nucl Med 2015;40: 415-418
- <sup>3</sup> J Aller et al. Endocrinol Nutr. 2008;55(Supl 6):9-23

## “Síndrome carcinoide: un rompecabezas diagnóstico”

Pizarroso Pimentel , Laura (1); Siso García, Isabel (1); Candela Mendoza , Giancarlo (1); López Martín , Ana (1); Echarrri González, Maria Jose (1); Mesa Morales , Juan Carlos (1); Pernaut Sánchez, Cristina (1); Garrido García, Ana (1); Claros Ampuero , Juncal (1); Ortega Ruiperez, Carolina (1)

(1) Hospital Severo Ochoa

**Identificador:** 69

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Tumor Neuroendocrino (TNE), Síndrome carcinoide, Fibrosis, Lesión pleural.

El síndrome carcinoide es un término utilizado para englobar el conjunto de síntomas mediados por diversos factores humorales elaborados por algunos tipos de tumores neuroendocrinos (TNE). Este síndrome suele desarrollarse cuando se asocia con metástasis hepáticas. Los tumores carcinoideos corresponden a un subtipo de tumor neuroendocrino (TNE) y su incidencia anual es de aproximadamente 7 casos por 100.000 habitantes.

Varón de 36 años que acude a consulta de medicina interna derivado desde urgencias por derrame pleural derecho en paciente con antecedente personal de dos traumatismos costales derechos. No alergias medicamentosas conocidas, fumador activo, derivado a digestivo para estudio de diarrea crónica, anemia ferropénica tras primera contusión. El paciente es repartidor de profesión. Como único antecedente oncológico familiar su madre presentó melanoma en el pasado. A nuestra valoración presenta buen estado general. En auscultación pulmonar murmullo vesicular disminuido en campo medio derecho y dado dolor costal de alta intensidad se encuentra con actitud escoliótica severa.

En pruebas complementarias se demuestra atelectasia del lóbulo inferior derecho y lóbulo medio que ocasionan marcada pérdida de volumen, engrosamiento pleural derecho con derrame pleural y masa hepática hipodensa (*Imagen 1 y 2*). Solicitamos nuevo TC torácico de reevaluación con persistencia de lo anterior y sugieren ampliar estudio (*Imagen 3*). En RMN hepática, masa de 8 cm y numerosas lesiones ocupantes de espacio subcentimétricas a descartar metástasis (*Imagen 4*). Como resultado de estas observaciones se somete al paciente a PET-TC FDG, que revela captación periférica de derrame pleural y lesión hepática. Por tanto, se realiza petición de biopsia pleural con resultado anatomopatológico de celularidad mesotelial desorganizada entremezclada con infiltrado linfocitario. No granulomas ni signos de tumor fibroso solitario, compatible con pleuritis fibrosante. En el tallado de las muestras se advierten nodulaciones y hace imprescindible excluir mesotelioma desmoplásico. Dado el significado incierto de lo anterior se procede a diagnóstico histológico por biopsia aguja gruesa (BAG) de la lesión hepática, evidenciando TNE bien diferenciado grado 2. Una vez se dispone de estos resultados es fundamental la localización del primario. La gran mayoría se asocia con tumores metastásicos que se originan en el intestino medio. Esto último es compatible con los resultados de nuestro paciente, captación en PET/TC Ga68-DOTATOC del lóbulo derecho hepático y fosa iliaca derecha dependiente de un asa de íleon. Como estudio complementario dado antecedente familiar y estudio histológico dudoso de mesotelioma desmoplásico, se solicita estudio genético BAP1, que resulta negativo. Por última instancia, nos apoyamos en pruebas bioquímicas de alta sensibilidad y especificidad. El producto más común secretado por los TNE corresponde con la serotonina y su producto final de metabolización (*Tabla 1*).

El tratamiento es multidisciplinario. El objetivo es control sintomático y la reducción del volumen tumoral. Nuestro paciente se encuentra en tratamiento con análogos de la somatostatina y en espera de cirugía citorrreductora.

La evolución radiológica, la falta de otras causas identificables, la asociación de fibrosis en otras localizaciones, en la mayoría de los casos sugieren una fuerte relación entre la lesión pleural y el síndrome carcinoide. Aunque estos depósitos fibróticos se den de forma más habitual en válvulas cardiacas e íntimas de arterias pulmonares, sugerimos que estos cambios también ocurren a otros niveles distales como retroperitoneo o con menor evidencia pleura. En resumen, se debería considerar el diagnóstico de síndrome carcinoide cuando se encuentra fibrosis pleural inexplicable. Aunque la causa en este síndrome no se ha descrito completamente, hay evidencia que sugiere que la concentración local de serotonina podría ser la responsable. Debido a la baja frecuencia, crecimiento lento, y diversidad de manifestaciones clínicas, esta situación conlleva retrasos en el diagnóstico y una disminución en la supervivencia global (SG).

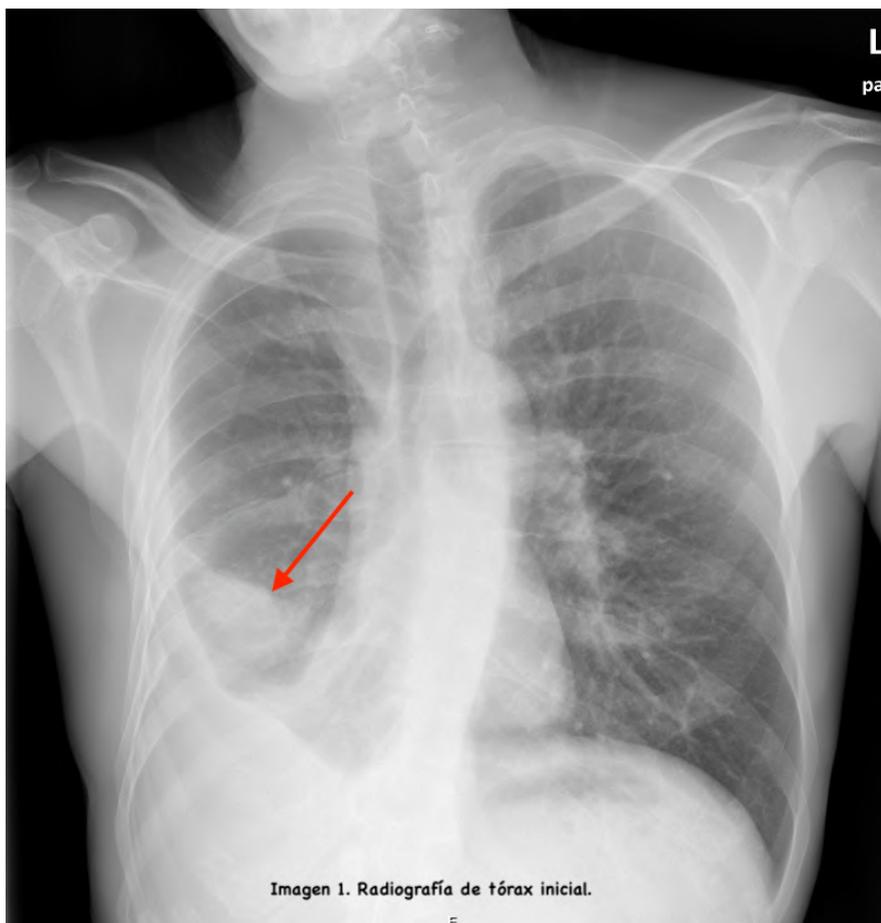
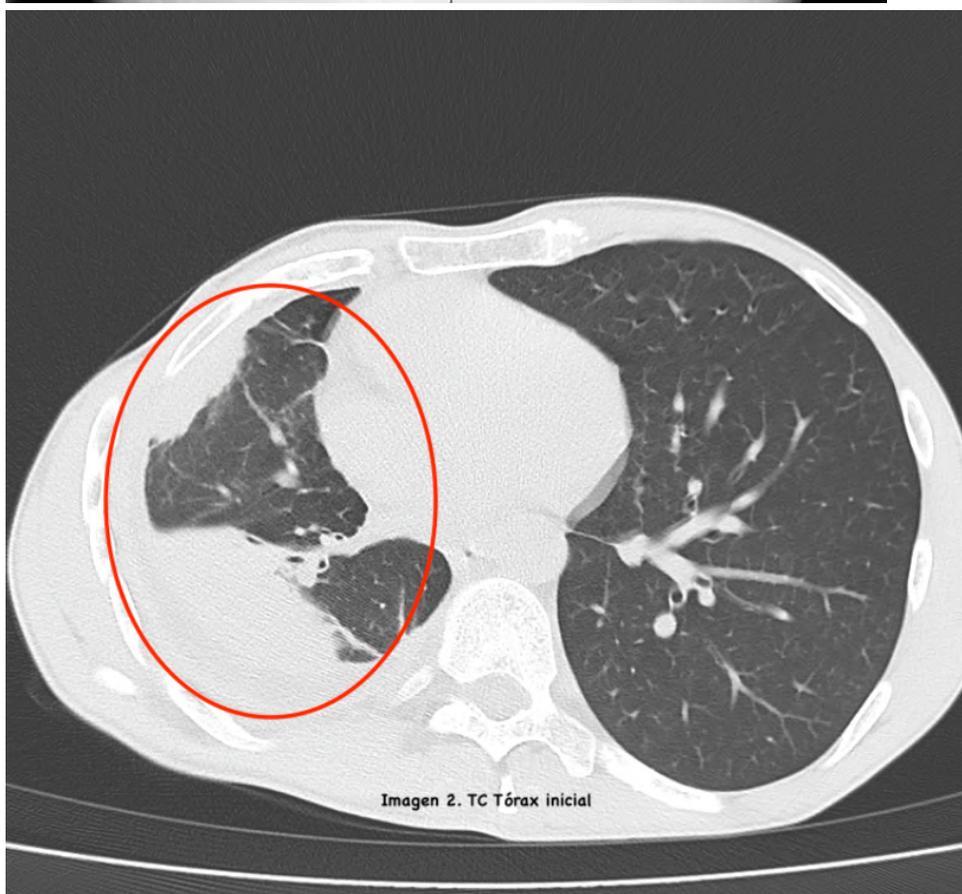


Imagen 1. Radiografía de tórax inicial.



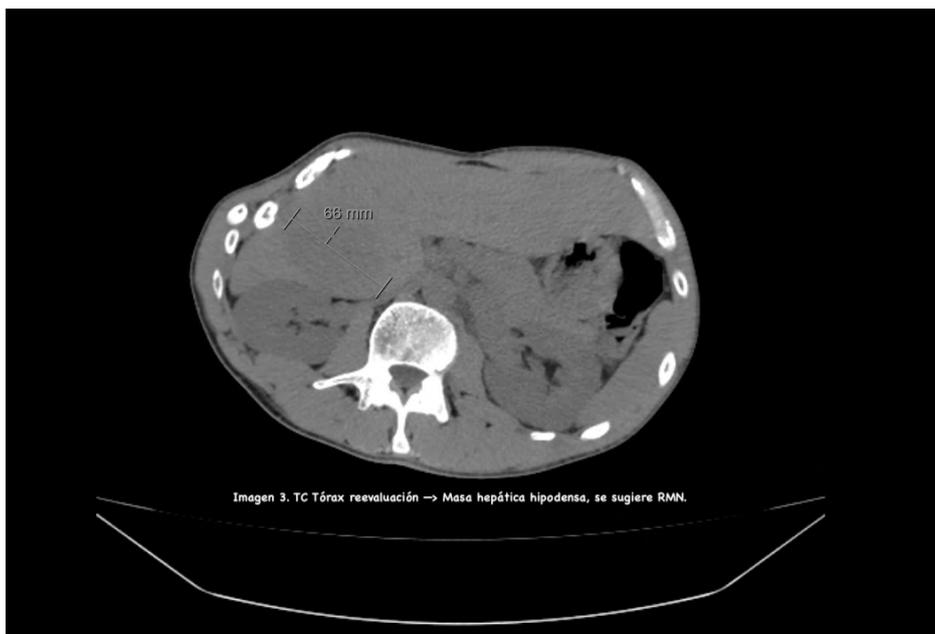


TABLA 1. Estudio bioquímico	Resultado	Valores de referencia
Cromogranina A (sérico)	3849 ng/ml	(18-91 ng/ml)
Ácido 5-hidroxiindolacético (orina 24 horas)	135 mg/24h	(10-47µmol/24h)

**Referencias**

<sup>1</sup> S.F. MOSS, P.J.LEHNER, S.G.GILBEY, A.KENNEDY, J.M.B.HUGHES, S.R.BLOOM and H.J.HODGSON. pleural involvement in the carcinoid syndrome. Quarterly Journal of Medicine. el 1 de octubre de 1992;86:49-53.

<sup>2</sup> Riihimäki M, Hemminki A, Sundquist K, et al. The epidemiology of metastases in neuroendocrine tumors. Int J Cancer 2016; 139:2679.

<sup>3</sup> Walter MA, Nesti C, Spanjol M, et al. Treatment for gastrointestinal and pancreatic neuroendocrine tumours: a network meta-analysis. Cochrane Database Syst Rev 2021; 11:CD013700.

<sup>4</sup> Daskalakis K, Karakatsanis A, Ståhlberg P, et al. Clinical signs of fibrosis in small intestinal neuroendocrine tumours. Br J Surg 2017; 104:69.

<sup>5</sup> Vinik AI, McLeod MK, Fig LM, et al. Clinical features, diagnosis, and localization of carcinoid tumors and their management. Gastroenterol Clin North Am 1989; 18:865.

<sup>6</sup> Oates JA. The carcinoid syndrome. N Engl J Med 1986; 315:702.

<sup>7</sup> Abdel-Rahman MH, Pilarski R, Cebulla CM, Massengill J, Christopher B, Hovland P, Davidorf FH. Germline BAP1 mutation predisposes to uveal melanoma, lung adenocarcinoma, meningioma and other cancers. J Med Genet. 2011;48:856-9.

## La Historia clínica nunca pasa de moda

PEREZ FERREL, RAUL LISANDRO (1); Harjani Harjani , Simran Mithumal (1); Perez Fernandez , Sergio (1); Alvarez Ambite , Rocio (1); Alonso Álvarez, Beatriz Efigenia (2); Hernandez, Raquel (2)

(1) Hospital Universitario de Canarias, (2) Hospital Universitario de Canarias

**Identificador:** 70

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Cáncer gástrico, dolor, pérdida de peso, Flot, Gatrectomía

### a) Introducción:

Actualmente vivimos en una explosión de nuevas terapias y procesos diagnósticos en Oncología, por lo que es fundamental recalcar la importancia una buena historia clínica, ya que es nuestra pieza angular ante la sospecha de un proceso neoplásico, en este caso de una neoplasia de gástrica que con la correcta valoración inicial podemos realizar un diagnóstico precoz con resultados óptimos.

### b) Historia clínica :

Mujer de 59 años de edad que acude a consulta en julio de 2022 por 6 meses de dolor tipo cólico en hipocondrio derecho con irradiación hacia epigastrio, que inicialmente mejoraba con las comidas y que ya había consultado varias veces en urgencias por cuadros similares desde hace unos 15 años, que siempre se han achacado a dispepsia funcional. Además comenta pérdida de peso de unos 12 kg en los últimos 6 meses, No añade otra sintomatología asociada. Buen apoyo familiar, buen nivel cognitivo, independiente para todas las actividades.

### Exploración física:

Buen estado general, ECOG 1, consciente y orientada, colaboradora. Normohidratada, normocoloreada y normoperfundida. Eupneica. Desnutrición moderada. Tonos cardiacos rítmicos y regulares sin soplos. Pulmón :murmullo vesicular conservado sin ruidos sobreagregados. Abdomen blando, depresible, ruidos intestinales presentes, no doloroso a la palpación profunda, no palpo masas ni megalias. Miembros: sin edemas ni signos de insuficiencia venosa crónica, pulsos pedios presentes y simétricos. Buen relleno capilar distal.

### Pruebas complementarias:

- Analítica : hb 11 (previa 13), CEA inicial (10/8): 1,4 ng/mL

- Ecografía abdominal julio/2022 : normal

- Endoscopia digestiva alta agosto/22: Neoplasia gástrica avanzada de tipo úlcero- infiltrante linitis plastica.

- Anatomía patológica agosto/22: adenocarcinoma gástrico infiltrante localizado, con células en anillo de sello, HER2 negativo, CPS > 1, con expresión normal de proteínas del complejo MMR.

- TAC abdomen tórax pelvis noviembre/22 : Engrosamiento difuso de paredes gástricas de predominio en cardias.

### c) Diagnóstico :

Adenocarcinoma gástrico infiltrante localizado.

### d) Tratamiento y evolución:

- Inicia tratamiento con esquema FLOT septiembre/22 en Neoadyuvancia 4 ciclos precirugía. Con aparición de Neutropenia febril grado III tras 1er ciclo con mejoría posterior.

- Cirugía diciembre/22: Gastrectomía total + Linfadenectomía D2 plus robótica. en la muestra describen como carcionoma

pobremente cohesivo tipo células en anillo de sello en estómago.

- Post cirugía recibe radioterapia 54 Gy en 30 fracciones asociado a capecitabina en monoterapia con fin de tratamiento quimioradio en marzo/23

- Se realiza Scanners de control de forma reglada, el último en agosto/23. Sin evidencia de enfermedad.

d) Discusión:

Con este caso se demuestra que la sospecha clínica inicial es fundamental, ya que nos orienta de forma precoz a una neoplasia de origen Gástrico. El cual es el quinto cáncer más común en todo el mundo, con una distribución geográfica variada. En España, representa la sexta causa de muerte por cáncer. Con el diagnóstico precoz podemos conseguir mayor supervivencia y mejor manejo.

#### Referencias

<sup>1</sup> Clin Transl Oncol. Febrero de 2020;22(2):236-244. doi: 10.1007/s12094-019-02259-9. Epub 2020 27 de enero.

<sup>2</sup> Bass AJ, Thorsson VV, Shmulevich I, Reynolds SM, Miller M, Bernard B, et al. Comprehensive molecular characterization of gastric adenocarcinoma. Nature. 2014;513(7517):202-9.

<sup>3</sup> Problems in the definition and treatment of early gastric cancer. Br J Surg 1991; 78: 818-821.

# Inmunoterapia en cancer colorectal MSS: Una realidad cada vez más cercana, una redefinición del abordaje multidisciplinar.

Marchese, Paola Valeria (1); Baraibar, Iosune (1); Saoudi-Gonzalez, Nadia (1); Salvà, Francesc (1); Rodríguez-Castells, Marta (1); Ros, Javier (1); Élez, Elena (1)

(1) Vall d'Hebron University Hospital

**Identificador:** 71

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** cáncer colorrectal metastásico; MSS; ICIs; irAEs; manejo multidisciplinario.

## Introducción

La estabilidad de microsatélites y la reparación de emparejamientos erróneos (MSS/pMMR) se asocian en el cáncer colorrectal metastásico (CCRm) a resistencia intrínseca al tratamiento con inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICIs) (1), por lo que la investigación farmacológica se centra en el desarrollo de nuevas estrategias de combinación (2). Por otra parte, los pacientes tratados con ICIs con frecuencia acontecimientos adversos únicos, relacionados con la activación del sistema inmunitario (irAEs) que a menudo reflejan la respuesta antitumoral (3) y que son difíciles de manejar. Describimos el caso de una paciente con CCRm MSS que, por la ausencia de metástasis hepáticas, era considerada una excelente candidata para el tratamiento con ICIs y que, tras una única administración, desarrolló toxicidad secundaria al tratamiento de inmunoterapia y al tratamiento administrado para manejar la inmunotoxicidad, lo que requirió un complejo abordaje multidisciplinar.

## Descripción del caso

Mujer de 84 años, con antecedentes personales de hipertensión arterial, dislipemia, trombosis de la vena yugular y disfunción del nodo sinoauricular con marcapasos, con diagnóstico establecido en 2011 de adenocarcinoma de colon estadio IV, RAS/BRAF wt, MSS/pMMR. Recibió cuatro líneas de tratamiento de quimioterapia con: 5-fluorouracilo, oxaliplatino, irinotecán, antiangiogénico y antiEGFR. Tras progresión a tratamiento estándar, en 2023 se incluyó a la paciente en un ensayo clínico con una combinación de inmunoterapia basada en la inhibición del PD-1/PD-L1 y la inhibición de CTLA-4. El CEA basal era de 168.0 ng/mL. Aproximadamente diez días después del inicio del tratamiento, la paciente acudió a Urgencias por diarreas G2 y se decidió ingreso para inicio de tratamiento de soporte y completar estudio. Se realizó estudio con coprocultivo, que fue negativo; y fibrocolonoscopia con toma de biopsias, que mostró colitis inmunomediada, sin evidencia de citomegalovirus. Debido a la persistencia de los síntomas, se decidió administrar tres dosis de infliximab (5mg/kg), con mejoría de los síntomas tras la administración de la primera dosis pero con desarrollo de cardiomiopatía en forma de síndrome de Takotsubo, por lo que se suspendió el tratamiento con infliximab. Una vez resuelto el cuadro de diarreas y la cardiopatía, se realizó TAC TAP de reevaluación, que mostró disminución de las lesiones adenopáticas metastásicas conocidas, con estabilidad de la enfermedad. El valor del CEA en ese momento era de 13.7 ng/mL. Dada, por una parte, la toxicidad secundaria al tratamiento de inmunoterapia y al tratamiento administrado para manejo de la inmunotoxicidad, y por otra parte, la estabilidad de la enfermedad obtenida tras una sola administración, se decidió interrumpir el tratamiento e iniciar seguimiento.

## Breve discusión

El efecto antitumoral y la toxicidad de los ICIs están mediados por la activación del sistema inmunológico y son independientes de la dosis. Por lo tanto, a diferencia de lo que hemos aprendido con la quimioterapia y con la terapia dirigida, los pacientes que experimentan IrAEs pueden tener más probabilidad de obtener mayor beneficio, incluso después de una sola administración (4). Sin embargo, una mejor gestión de estos eventos adversos mediante la optimización de la colaboración multidisciplinaria nos permitiría aprovechar al máximo el potencial de la inmunoterapia en pacientes seleccionados.

## Conclusión

Este caso describe una reducción de la enfermedad metastásica tras una única administración de inmunoterapia en una paciente con CCRm MSS, complicado con toxicidad inmunomediada, a su vez de difícil manejo por toxicidad secundaria al tratamiento inmunosupresor. La frecuencia de estos eventos adversos resalta la necesidad de redefinir las estrategias coordinadas para garantizar un mejor manejo multidisciplinario, a la luz de los importantes resultados que pueden obtenerse

con el tratamiento inmunoterápico y el impacto que esto tendrá en la vida de los pacientes.

### Referencias

- <sup>1</sup> Arrichiello G, Poliero L, Borrelli C, Paragliola F, Nacca V, Napolitano S, Corte CMD, Martini G, Martinelli E. Immunotherapy in colorectal cancer: is the long-awaited revolution finally happening? *Cancer Treat Res Commun*. 2021;28:100442. doi: 10.1016/j.ctarc.2021.100442. Epub 2021 Aug 3. PMID: 34391139.
- <sup>2</sup> Baraibar I, Mirallas O, Saoudi N, Ros J, Salvà F, Tabernero J, Élez E. Combined Treatment with Immunotherapy-Based Strategies for MSS Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)*. 2021 Dec 16;13(24):6311. doi: 10.3390/cancers13246311. PMID: 34944931; PMCID: PMC8699573.
- <sup>3</sup> Ricciuti B, Genova C, De Giglio A, Bassanelli M, Dal Bello MG, Metro G, Brambilla M, Baglivo S, Grossi F, Chiari R. Impact of immune-related adverse events on survival in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with nivolumab: long-term outcomes from a multi-institutional analysis. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2019 Feb;145(2):479-485. doi: 10.1007/s00432-018-2805-3. Epub 2018 Dec 1. PMID: 30506406.
- <sup>4</sup> Das S, Johnson DB. Immune-related adverse events and anti-tumor efficacy of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2019 Nov 15;7(1):306. doi: 10.1186/s40425-019-0805-8. PMID: 31730012; PMCID: PMC6858629.

# Cirugía en adenocarcinoma gástrico metastásico (CGm). Una posibilidad cada vez más realista.

Guerra Gómez, Macarena (1); Alcaraz Garnés, Miguel (1); Gómez Nieto, Inés (1); Puche Martín, Irene (1); Salguero Núñez, Carmen (1); Aranda Bellido, Fuensanta (1); Serrano Moreno, Elena (1)

(1) Hospital de Mérida

**Identificador:** 72

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Adenocarcinoma gástrico metastásico, Cirugía radical, Cáncer Gástrico Hereditario Difuso.

## INTRODUCCIÓN

A pesar de la incorporación de la inmunoterapia y terapia anti Her2, el diagnóstico de CGm continúa siendo de muy mal pronóstico con una mediana de supervivencia global (SG) de 14 meses.<sup>1</sup>

El potencial beneficio de la cirugía en CG oligometastásico es un tema de actualidad, siendo la evidencia disponible, prometedora pero todavía limitada.<sup>2,3</sup>

Presentamos el caso de una paciente que debuta con una masa anexial izquierda confirmándose tras su resección el diagnóstico de CGm (enfermedad de Krukenberg bilateral), tipo difuso, mutación CDH1+, que tras buena respuesta a tratamiento quimioterápico y discusión en Comité Multidisciplinar (CMD), se realiza cirugía radical.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

### HISTORIA CLÍNICA

Mujer 44 años.

Hermana fallecida por carcinoma gástrico (47 años).

Prima materna fallecida por carcinoma ovárico (44 años).

Tía materna: cáncer de mama.

Tío materno: carcinoma esofágico.

No estudio genético en la familia.

Anamnesis: Dolor abdominal de semanas de evolución.

### PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- CEA 8 ng/ml.

- TC toraco-abdominal (Agosto/22): Masa anexial izquierda heterogénea. Sin claras características malignas. (**Imagen 1**)

- CMT (Septiembre/22): laparoscopia exploradora. Anatomía patológica (AP) intraoperatoria: posible fibrotecoma. Reconversión a laparotomía con anexectomía izquierda. AP: Tumor de Krukenberg (carcinoma de células en anillo de sello). Probable origen digestivo.

- Endoscopia (Octubre/22): Lesión de aspecto maligno en transición cuerpo-antro. AP: adenocarcinoma de células en anillo de sello.

- TC control (Noviembre/22): Ovario derecho (OD) ligeramente aumentado de tamaño, aspecto heterogéneo sin descartar

malignidad.

### DIAGNÓSTICO

Adenocarcinoma gástrico tipo difuso. Estadío IV. IMS, HER-2 negativos. PDL-1 positivo (CPS 2).

### TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Noviembre/22: Inicia tratamiento de primera línea con mFOLFOX. Tras 12 ciclos, en Mayo/23 se objetiva respuesta radiológica completa (RC) a nivel de OD y estabilidad de la lesión gástrica. **(Imagen 2)**

Julio/23: Rescate quirúrgico (Gastrectomía total + Linfadenectomía D2 + Peritonectomía pélvica prevesical + Histerectomía + Anexectomía derecha + Apendicectomía + Colectomía); R0. Infiltración por carcinoma de células en anillo de sello solamente en OD.

Septiembre/23: Estabilidad clínica y ausencia de enfermedad macroscópica **(Imagen 3)**. Retratamiento con mismo esquema sin oxaliplatino, que continúa actualmente.

Dados los AF, remisión a Unidad de Consejo Genético (UCG): CDH1 + línea germinal, compatible con Síndrome de Cáncer Gástrico Hereditario Difuso (CGHD).

### DISCUSIÓN

En espera de los resultados del Ensayo Clínico (EECC) SURGIGAST, actualmente las guías de práctica clínica sólo recomiendan actitud quirúrgica en aquellos pacientes con CG oligometastásico, en los que hay garantías de conseguir cirugía R0 y que, preferiblemente, hayan obtenido buena respuesta a tratamiento basado en platino y fluorpirimidinas. <sup>2</sup>

Contamos con datos retrospectivos procedentes del registro AGAMENON que demuestran cierto beneficio en SG especialmente en pacientes con enfermedad exclusiva hepática o ganglionar. El EECC fase II AIO-FLOT3, cuyo brazo central incluía pacientes con enfermedad metastásica limitada, también demostró el beneficio de la cirugía en estos pacientes. Esperamos que el fase III AIO-FLOT5 - RENAISSANCE aporte datos más maduros. <sup>3,4</sup>

Ante ello, resulta fundamental una correcta selección de pacientes que puedan beneficiarse de una actitud quirúrgica radical pues en la mayoría de casos no buscaremos la curación sino un incremento en SG y calidad de vida. <sup>2</sup>

En nuestro caso, dado el bajo volumen de enfermedad tras la primera cirugía y la buena respuesta al tratamiento sistémico, la paciente es sometida a una segunda intervención con intención radical, obteniéndose R0 y continuando libre de enfermedad.

El diagnóstico en el contexto de CGHD y el peor pronóstico que conlleva, nos recuerda la importancia de derivación precoz a UCG en estos casos para el correcto seguimiento y tratamiento tanto de los pacientes como familiares pues en muchas ocasiones, el mayor beneficio podría encontrarse en la cirugía profiláctica. <sup>5</sup>



## Referencias

- <sup>1</sup> Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. *Lancet* [Internet]. 2020;396(10251):635–48. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)31288-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(20)31288-5)
- <sup>2</sup> 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* [Internet]. 2022;33(10):1005–20. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.07.004>
- <sup>3</sup> Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: The AIO-FLOT3 trial. *JAMA Oncol*. 2017;3(9):1237–44.
- <sup>4</sup> Kataoka K, Kinoshita T, Moehler M, Mauer M, Shitara K, Wagner AD, et al. Current management of liver metastases from gastric cancer: what is common practice? New challenge of EORTC and JCOG. *Gastric Cancer*. 2017;20(5):904–12.
- <sup>5</sup> Blair VR, McLeod M, Carneiro F, Coit DG, D'Addario JL, van Dieren JM, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol*. 2020;21(8):e386–97.

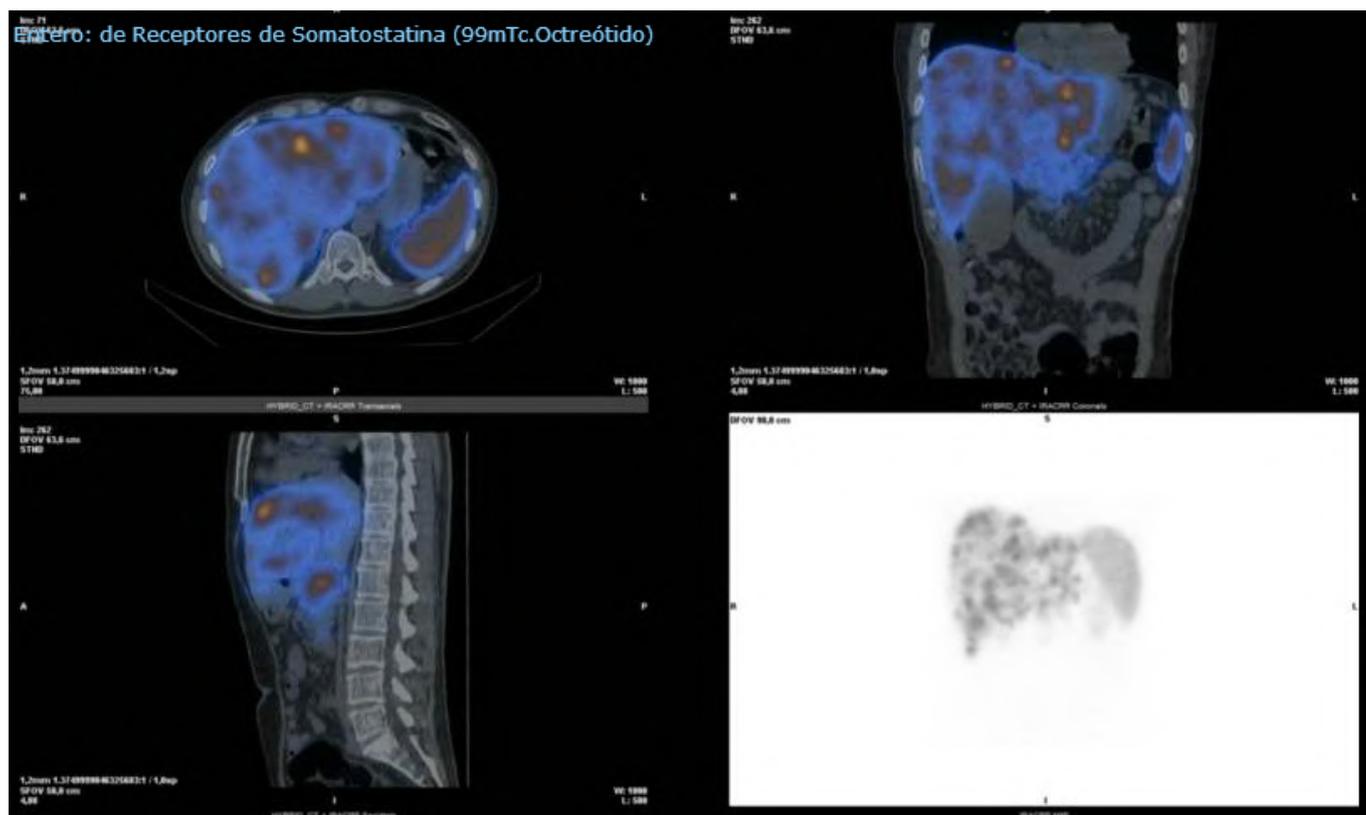
# TUMORES NEUROENDOCRINOS DE ALTO GRADO: UN CAMINO POR EXPLORAR

García Fernández, Laura (1); Macías Álvarez, Marta (1); Santos Fernández, Paloma (1)  
(1) Hospital Universitario Puerto Real

**Identificador:** 73

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Tumor neuroendocrino de páncreas Análogo de somatostatina Octreoscan



Los tumores neuroendocrinos constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias de tipo epitelial con una diferenciación predominantemente neuroendocrina. Pueden surgir en prácticamente cualquier órgano del cuerpo, aunque las localizaciones más frecuentes son el páncreas, el tracto digestivo y el pulmón.

Son relativamente poco frecuentes, con una incidencia anual de aproximadamente 7 casos por cada 100.000 habitantes. Aunque su incidencia es baja, su prevalencia es significativa debido a la historia natural de la mayoría de estos tumores, de lento crecimiento y larga supervivencia.

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos conforman menos del 2% de los cánceres de páncreas, pero suelen tener mejor pronóstico que el adenocarcinoma.

Dentro del enfoque terapéutico se incluye quimioterapia, radionúclidos o terapias dirigidas en función del grado tumoral. Así mismo, más del 80% de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, especialmente los de bajo grado, expresan receptores de somatostatina. Por ello, se han utilizado análogos de la somatostatina con fines terapéuticos. De ahí la importancia de una buena clasificación anatomopatológica y funcional al diagnóstico.

Dada la baja incidencia de este tipo de tumor en nuestro medio y la atipicidad de la expresión de receptores de somatostatina en tumores neuroendocrinos de alto grado, hemos decidido publicar un caso de nuestro hospital para estudiar el manejo llevado a cabo con un paciente en particular.

Se trata de un varón de 49 años con antecedentes personales no relevantes para el caso, salvo factores de riesgo cardiovascular: Diabetes Mellitus tipo 2 e Hipercolesterolemia. El paciente refería dolor en hipocondrio izquierdo irradiado a epigastrio y espalda con sensación de plenitud con las comidas, náuseas con vómitos ocasionales, hiporexia y pérdida ponderal de aproximadamente 15 kg en 5 meses. Se realiza ecografía abdominal objetivando discreta hepatomegalia y lesiones ocupantes de espacio (LOEs) hepáticas. Se decide aumentar el estudio de las lesiones mediante la realización de un TC abdominal en el que se concluye una masa en cuerpo del páncreas y múltiples LOEs hepáticas de aspecto metastásico.

Dentro del diagnóstico diferencial se incluyó adenocarcinoma de páncreas vs tumor neuroendocrino de páncreas. Al diagnóstico definitivo se llegó mediante estudio anatomopatológico.

Se realizó BAG de la lesión hepática llegando al diagnóstico de tumor neuroendocrino bien diferenciado, grado 3 (positivo para CD56 y CK19; Índice proliferativo Ki67 del 40%). Con el diagnóstico definitivo de Tumor Neuroendocrino de Páncreas Estadio IV (metástasis hepáticas y trombosis de vena mesentérica inferior) se comenta el caso en Comité de Tumores y se decide iniciar tratamiento con 6 ciclos de cisplatino + etopósido. Durante el tratamiento, el paciente requiere analgesia con morfina por mal control del dolor. Se realiza nuevo TC de control al fin del tratamiento. El resultado es enfermedad estable del páncreas y muy discreto aumento de LOEs hepáticas que no cumplen criterios de progresión de enfermedad. Nuestro paciente comienza con dolor abdominal progresivo no controlado a pesar de la ausencia de progresión radiológica, por lo que se decide realización de Octreoscan para plantear tratamiento con Lanreotida de mantenimiento tras la quimioterapia como medida de control de síntomas. El octreoscan confirma captación en cabeza pancreática y parénquima hepático por lo que inicia tratamiento con Lanreotida Autogel 120 mg cada 28 días. Desde que inicia tratamiento, el paciente reduce drásticamente la necesidad de opioides. Enfermedad estable radiológica en TC de control sucesivos y en respuesta en Octreoscan. Actualmente continúa en tratamiento con Lanreotida con buena tolerancia, sin datos de progresión de enfermedad con un intervalo libre de progresión de 2 años.

Gracias al enfoque individualizado y multidisciplinar de este paciente, aunque no se ha alcanzado la curación del tumor, se ha conseguido la estabilidad de la enfermedad, así como un adecuado control de la sintomatología.

#### Referencias

<sup>1</sup> Sociedad Española de Oncología Médica: Tumores neuroendocrinos [Internet]. Disponible en: <https://www.seom.org/>

<sup>2</sup> American Cancer Society: ¿Qué es un tumor neuroendocrino pancreático? [Internet]. Disponible en: <https://www.cancer.org/>

# Radioterapia Intraoperatoria en cáncer rectal localmente avanzado.

Ruiz Palma, Estela (1); Arjona Zurita, María del Carmen (2); Rodríguez Liñan, Milagrosa (3); Palacios Eito, Amalia (4)

(1) Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Reina Sofía de Córdoba, (2) Servicio Oncología Radioterápica, Hospital Reina Sofía, (3) Servicio de oncología Radioterápica, Hospital Reina Sofía, (4) Servicio de Oncología Radioterápica

**Identificador:** 74

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Recto, Radioterapia, RIO

La radioterapia intraoperatoria (RIO) es una herramienta terapéutica en el abordaje multidisciplinario del cáncer de recto, sus indicaciones actuales son en pacientes con tumores localmente avanzados (T4) de recto medio e inferior o recidivas locales, ambos marginalmente resecables.<sup>(1,2)</sup>

La RIO en estos casos es un complemento a la radioterapia externa, ya sea pre o postoperatoria permitiendo realizar escalada de dosis en las áreas de dudosa resección curativa. Adicionalmente y con visión directa permite apartar y / o blindar los órganos de riesgo colindantes.

El Hospital Reina Sofía tiene en funcionamiento desde 2017 un acelerador portátil específico para RIO con fotones, siendo actualmente el único centro en Andalucía con disponibilidad de esta técnica.<sup>(2,3,4)</sup>

## Descripción del caso:

Paciente de 67 años inicia en Enero 2021 con dolor a nivel perianal con la defecación, estreñimiento y en ocasiones emisión de sangre roja, en analítica anemia de Hb 6,4, se inició estudio con colonoscopia con sospecha de neoplasia de recto localmente avanzada.

En estudio de extensión se estadifica y diagnostica de Adenocarcinoma moderadamente diferenciado T4bN1aM1 (implante presacro), con MRC invadido.

En la subcomisión de tumores digestivos se acuerda iniciar con quimioterapia (QT) de inducción, seguida de QT-RT ciclo largo, reevaluar con RM a las 6-8 semanas de finalizar la radioterapia y valorar Cirugía +-RIO.

-Colonoscopia (12/21): Neoformación de recto inferior y canal anal probablemente abscesificada (ya que el tacto rectal se objetivaba en región glútea izquierda contigua a ano, un área indurada, rojiza, dolorosa a la palpación)

-Anatomía Patológica (AP): Adenocarcinoma moderadamente diferenciado ulcerado.

-TAC : Neoplasia abscesificada de recto inferior, tres adenopatías sospechosas en mesorrecto izquierdo, sin enfermedad a distancia.

-RM Estadificación(12/21): Neoformación en canal anal y tercio inferior del recto. Adenopatía en grasa mesorrectal. Estadio radiológico T4bN1aMx, MRC invadido, con existencia de implante presacro 7.2 cm.

## Evolución:

La paciente realiza QT de inducción 6 ciclos de FOLFOX finalizando en abril, inicia radioterapia externa preoperatoria con capecitabina a dosis de radiosensibilización, con dos volúmenes de tratamiento a dosis de 54Gy en tumor, implante, adenopatía, y volumen a dosis 45Gy en el resto de zonas de riesgo.

En la RM de reevaluación grado de regresión tumoral 3, MRC no comprometido, desaparición de las adenopatías, con extensa infiltración del complejo esfinteriano sobre lado izquierdo asociado a trayecto fistuloso. En septiembre de 2022 se

interviene mediante exenteración pélvica posterior con amputación abdominoperineal y sobreimpresión con RIO de fotones,(INTRABEAM ®). Dosis única de 20 Gy a la superficie del aplicador,ubicado sobre el área a riesgo de contener enfermedad microscópica en concavidad sacro-coccígea y zona infiltrada del músculo elevador izquierdo.

En el postoperatorio, presenta absceso infeccioso en periné tratado con drenaje y antibioterapia. Resultado definitivo en AP de Adenocarcinoma mucinoso de bajo grado ypT3 ypN1c R0, GRT-2.

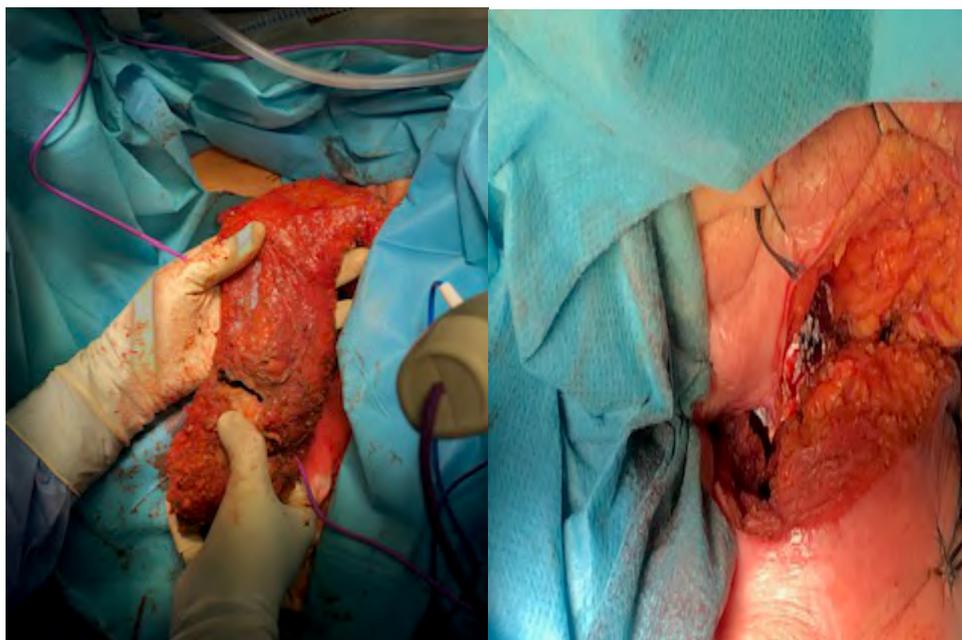
Tras valorar riesgo beneficio se decidió seguimiento estrecho, sin precisar tratamiento adyuvante tras la cirugía.

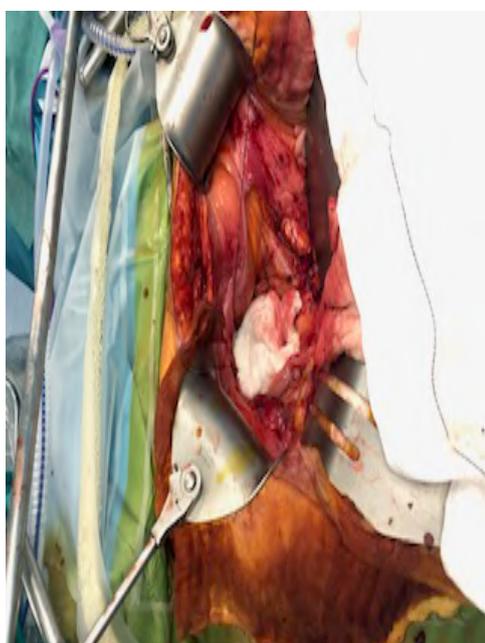
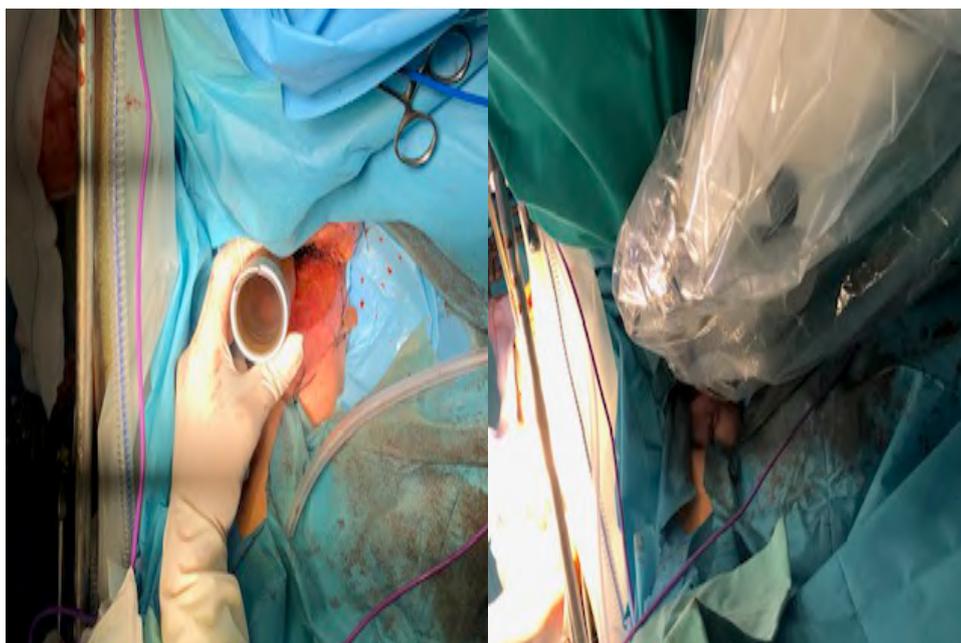
A los 9 meses tras la cirugía, la paciente continúa en revisiones. Persiste mínima colección en periné sin signos de recidiva tumoral ni enfermedad locorregional ni a distancia.

### Discusión

En estadios localmente avanzados se considera un tumor de difícil o imposible reseccabilidad sin riesgo de enfermedad residual microscópica o macroscópica en el momento de la intervención, los tratamiento neoadyuvantes mejoran las tasas de supervivencia y control local <sup>(5)</sup>, la decisión de tratamiento RT muestra resultados más favorables para la neoadyuvancia que adyuvancia en los tumores potencialmente reseccables <sup>(6)</sup>.

La reciente aportación de la intensificación o boost del tratamiento con RIO en el mismo acto quirúrgico han demostrado resultados favorables de mejoría a los 5 años de control local de la enfermedad sin incrementar la morbilidad en estos subgrupos de pacientes <sup>(1,2)</sup>





## Referencias

- <sup>1</sup> Calvo FA, Sole CV, Rutten HJ, Dries WJ, Lozano MA, Cambeiro M, et al. ESTRO/ACROP IORT recommendations for intraoperative radiation therapy in locally recurrent rectal cancer. *Clin Transl Radiat Oncol.* 2020;24:41-8
- <sup>2</sup> Fahy MR, Kelly ME, Power Foley M, Nugent TS, Shields CJ, Winter DC. The role of intraoperative radiotherapy in advanced rectal cancer: a meta-analysis. *Colorectal Dis.*2021;23(8):1998-2006.
- <sup>3</sup> Guo S, Reddy CA, Kolar M, Woody N, Mahadevan A, Deibel FC, et al. Intraoperative radiation therapy with the photon radiosurgery system in locally advanced and recurrent rectal cancer: retrospective review of the Cleveland clinic experience. *Radiat Oncol.* 2012;7(1):110.
- <sup>4</sup> Liu B, Ge L, Wang J, Chen Y-Q, Ma S-X, Ma P-L, et al. Efficacy and safety of intraoperative radiotherapy in rectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *World J Gastrointest Oncol.*2021;13(1):69-86.
- <sup>5</sup> Quezada-Diaz FF, Smith JJ. Neoadjuvant therapy for rectal cancer. *Surg Oncol Clin.*2022;31(2):279-91.
- <sup>6</sup> Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R, Monson J, Grieve R, Khanna S, et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial. *Lancet.*2009;373(9666):811-20.
- <sup>7</sup> Akrami M, Nasrollahi H, Vahabi M, Hamed SH, Tahmasebi S, Karbasi S, et al. Intraoperative radiation therapy in non-breast cancer patients: A report of 26 cases from Shiraz, south of Iran. *Med J Islam Repub Iran.*2020;34:50.

# Gestión del dolor complejo y la adicción a morfínicos en un paciente con adenocarcinoma de recto MSI-H: un desafío en la era de la inmunoterapia

Martelli, Valentino (1); Nieva Muñoz, María (1); Guix, Marta (1); Visa, Laura (1); Montagut, Clara (1); Farriols, Cristina (2); Vidal, Joana (1)

(1) Departamento de Oncología Médica, Hospital del Mar Medical Research Institute, (2) Unidad de Cuidados Paliativos, Servicio de Geriatría, Centre Fòrum, Parc de Salut Mar, Hospital del Mar

**Identificador:** 75

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Adenocarcinoma de recto, inmunoterapia, inestabilidad de microsatélites, opioides, dependencia farmacológica

**Introducción:** Las recurrencias loco-regionales del cáncer colorectal (CCR) suelen estar asociadas a un dolor intenso que requiere el uso de opioides mayores. Esto representa un problema de salud pública debido al riesgo de dependencia farmacológica.

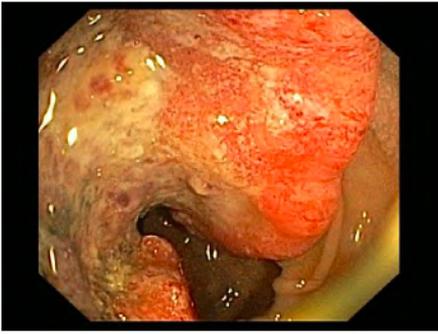
La inmunoterapia en pacientes con CCR con inestabilidad de microsatélites (MSI-H) ha demostrado una respuesta sin precedentes(1, 2).

El caso siguiente es de un paciente con cáncer de recto localmente avanzado (CRLA) MSI-H con dolor incontrolable que limitaba la calidad de vida resuelto con el uso de Pembrolizumab. El reto oncológico actual es la adicción crónica a opioides.

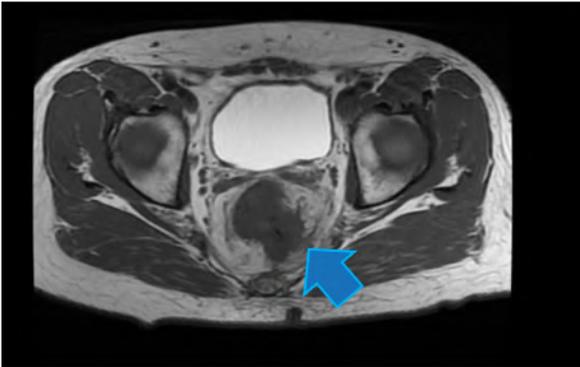
**Descripción del caso:** Se trata de un hombre de 52 años que en abril de 2018 consulta por alteración del ritmo deposicional y síndrome tóxico. El cuadro estaba dominado por dolores abdominales y pélvicos que no respondían a los antiinflamatorios no esteroides (AINE) y a los opioides menores, por lo que se inició un tratamiento con fentanilo transdérmico y rescates de fentanilo oral de acción rápida.

**Examen físico:** En el examen rectal digital se detecta una tumoración dura a 7 cm del margen anal

**Estudios diagnósticos** (imagen 1a-b): La colonoscopia confirmó la presencia de una lesión vegetante en el recto medio. La resonancia magnética (RMN) mostró una tumoración con infiltración en la grasa peri-rectal y ganglios locoregionales patológicos, mientras que la tomografía computarizada (TC) no reveló metástasis a distancia.



**Imagen 1a. Colonoscopia diagnóstica:** en el recto, a 7.5 cm del margen anal, se observa una lesión vegetante de aproximadamente 20-25 mm, excavada y ampliamente ulcerada en el centro, que abarca el 90% de la luz pero no impide el paso del endoscopio. Compatible con neoplasia de recto.



**Imagen 1b. Resonancia Magnética pélvica diagnóstica:** Se identifica una lesión rectal, con una longitud aproximada de alrededor de 3.74 cm, ubicada a unos 8 cm del margen, que tiene una morfología que sugiere una úlcera en la parte posterior izquierda, con infiltración de la grasa perirrectal (flecha azul) y un crecimiento tumoral de hasta 14.6 mm hacia su interior, llegando a contactar con la fascia mesorrectal posterior, con cierta retracción de la misma.

*Diagnóstico:* Adenocarcinoma de recto medio cT3cN2 con pérdida de expresión de MLH1-PMS2 y BRAF<sup>V600E</sup> wild-type.

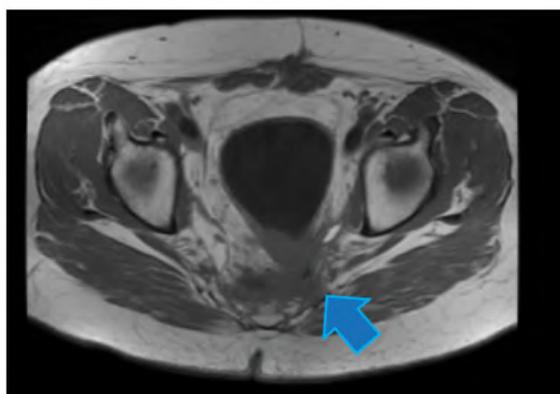
**Tratamiento y evolución:** De abril a junio de 2018, el paciente recibió quimiorradioterapia neoadyuvante 50.4Gy concomitante con capecitabina. Durante el tratamiento presenta aumento del dolor que solo respondía al Fentanilo transdérmico 100 mcg y rescates de fentanilo sublingual.

En agosto de 2018, se realizó una amputación abdominoperineal por neoplasia abscesificada(3). El examen histológico confirmó un adenocarcinoma intestinal ypT2ypN0 (0/12) GR2 MSI-H. Después de la cirugía, el dolor abdominal se resolvió por completo.

Durante el seguimiento presenta hasta tres recidivas pélvicas, tratadas con cirugía y radioterapia en noviembre 2019, con cirugía en julio 2022 (imagenes 2,3) y considerado inoperable en diciembre 2022.

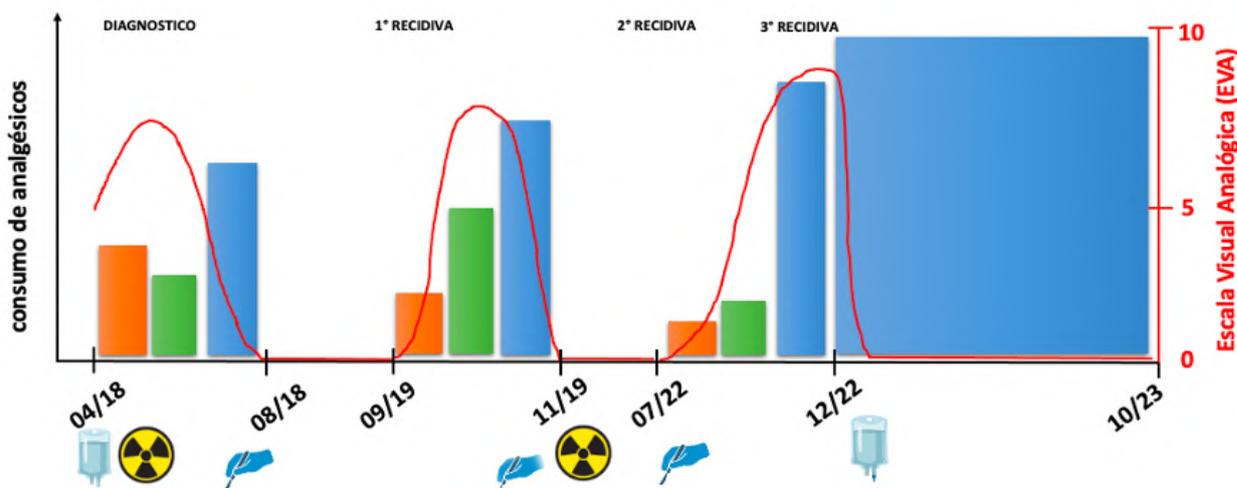


**Imagen 2. PET-FDG de la recidiva de noviembre 2019:** El estudio PET-TC muestra una lesión única intensamente hipermetabólica (SUVmax de 8,3 g/ml) correspondiente al foco de recidiva presacro paramedial izquierdo (cuadrado verde) que mide 16x14 mm de diámetro.



**Imagen 3. Resonancia Magnética pélvica de la recidiva de julio del 2022** Se objetiva componente de partes blandas en lecho quirúrgico (flecha azul) que realza tras la administración de contraste, presenta restricción de la difusión y asocia cambios infiltrativos de estructuras adyacentes, principalmente pared vesical posterior, vesícula seminal derecha, y dudosos de uréter derecho y uretra; los hallazgos sugieren, como primera opción diagnóstica, recidiva tumoral.

Todas las recidivas se caracterizaron por un dolor intenso que solo respondía a fentanilo transdérmico que se aumentó hasta 250mcg/72h y múltiples rescates sublinguales (figura 1).



**Figura 1.** La figura relaciona el consumo de analgésicos con la evolución del dolor (línea roja) y los diferentes tratamientos administrados. Las barras naranjas se refieren a los AINE, las barras verdes a los opioides menores y las barras azules a los opioides mayores. La línea roja indica el nivel de dolor experimentado por el paciente. Después de diciembre de 2022, el dolor se resuelve por completo con la introducción de Pembrolizumab; sin embargo, el consumo de opioides sigue siendo particularmente alto, lo que demuestra la dependencia desarrollada. Las imágenes debajo de las fechas se refieren al tipo de tratamiento realizado (ver texto)

En diciembre de 2022 se colocó un catéter intratecal para la administración de morfina + ziconotide + bupivacaína. Como

complicación el paciente presenta una meningitis bacteriana que requiere retirada de catéter y manejo antibiótico.

En enero de 2023 se inició tratamiento con Pembrolizumab (4) con una excelente tolerancia y una respuesta radiológica completa mantenida (imagen 4).



**Imagen 4. TC Toracoabdominal de septiembre del 2023 no evidencia de enfermedad en espacio presacro en relación a recidiva de su proceso de base.**

Al intentar disminuir la dosis de fentanilo el paciente presentaba cefalea, ansiedad, e insomnio que se orientó como dependencia farmacológica. Se valoró por la Unidad de Cuidados Paliativos y por el Centro de atención y seguimiento a Dependencias que iniciaron tratamiento con coadyuvantes para intentar disminuir dosis de fentanilo (alprazolam, duloxetina y pregabalina) sin éxito. Posteriormente se trató con metadona que tampoco toleró. Actualmente está realizando seguimiento también psicológico y ha conseguido disminuir el fentanilo a 125 mcg/72h (5, 6) pero mantiene la dependencia al fármaco.

**Discusión:** La inmunoterapia en tumores de CRC MSI-H ejemplifica la medicina de precisión, buscando maximizar beneficios y minimizar toxicidad. Este enfoque ofrece múltiples ventajas, incluyendo elevada tasa de respuestas y una mejor calidad de vida(2). La adicción a opioides fuertes es epidémica en algunos estados occidentales y puede convertirse en un reto clínico en nuestro país en los pacientes oncológicos largos supervivientes. Por lo tanto, resulta esencial no retrasar el inicio de la inmunoterapia en pacientes con CRC MSI-H y realizar un manejo multidisciplinar del dolor crónico complejo.

#### Referencias

- <sup>1</sup> 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;386(25):2363-76
- <sup>2</sup> Díaz LA, Jr., 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;23(5):659-70.
- <sup>3</sup> Keller DS, Berho M, Perez RO, Wexner SD, Chand M. The multidisciplinary management of rectal cancer. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2020;17(7):414-29.
- <sup>4</sup> Andre 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.
- <sup>5</sup> Veilleux JC, Colvin PJ, Anderson J, York C, Heinz AJ. A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. *Clinical Psychology Review*. 2010;30(2):155-66
- <sup>6</sup> Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, Wargo EM. Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review. *JAMA Psychiatry*. 2019;76(2):208-16

## Mucositis inmunomediada: a barco nuevo, capitán viejo.

AGUADO NOYA, RAMON (1); GARITAONAINDIA, YAGO (1); GONZÁLEZ, ALEJANDRO (1); RUIZ, DIANA (1); SÁNCHEZ, MARIA M. (1); GUTIÉRREZ, LOURDES (1); SÁNCHEZ, ANTONIO (1); PROVENCIO, MARIANO (1); RUIZ, ANA (1)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO MAJADAHONDA

**Identificador:** 76

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** mucositis, toxicidad inmunomediada, eventos adversos, cáncer gástrico, nivolumab

**Introducción:** Se presenta el caso de una paciente con cáncer gástrico que sufre una complicación a priori esperable y de fácil manejo asociada al tratamiento oncológico, aunque con unas características particulares.

**Descripción del caso:** Mujer de 74 años sin antecedentes personales de interés y con antecedentes familiares sugestivos de síndrome de Lynch que inicia estudio en febrero de 2023 a raíz de cuadro progresivo de anorexia y pérdida de hasta 20 kg de peso en 6 meses.

Se completó el estudio con una gastroscopia en la que se objetivó una neoplasia avanzada no estenosante en cuerpo gástrico. La biopsia fue de adenocarcinoma tipo intestinal/tubular Her2 negativo, con expresión de PD-L1 (CPS=30%) y pérdida de la expresión de MSH6, hMLH1 y PMS2.

En el TC de extensión se describieron la masa gástrica asociada a adenopatías supra e infradiafragmáticas sospechosas de malignidad, así como un engrosamiento mural del colon transverso del que se tomaron biopsias por colonoscopia demostrando invasión linfovascular por carcinoma sin displasia a nivel mucoso.

Presentado el caso en Comité de Tumores, se propuso valoración de tratamiento sistémico, iniciándose tratamiento con FOLFOX (5-fluorouracilo, leucovorin, oxaliplatino) y nivolumab previo estudio farmacogenético del gen DPYD (negativo para las variantes estudiadas).

La paciente experimentó una clara mejoría clínica y funcional con sólo dos dosis, confirmándose en el TC de reevaluación realizado tras cuatro ciclos, en el que se describía respuesta parcial amplia de la lesión gástrica y de las adenopatías.

En este contexto, se administra un quinto ciclo de tratamiento, sin quimioterapia a petición de la paciente por una situación personal concreta, siendo entonces cuando la paciente desarrolla una mucositis oral severa con grandes aftas en las mucosas lingual y labial (Imagen-1).



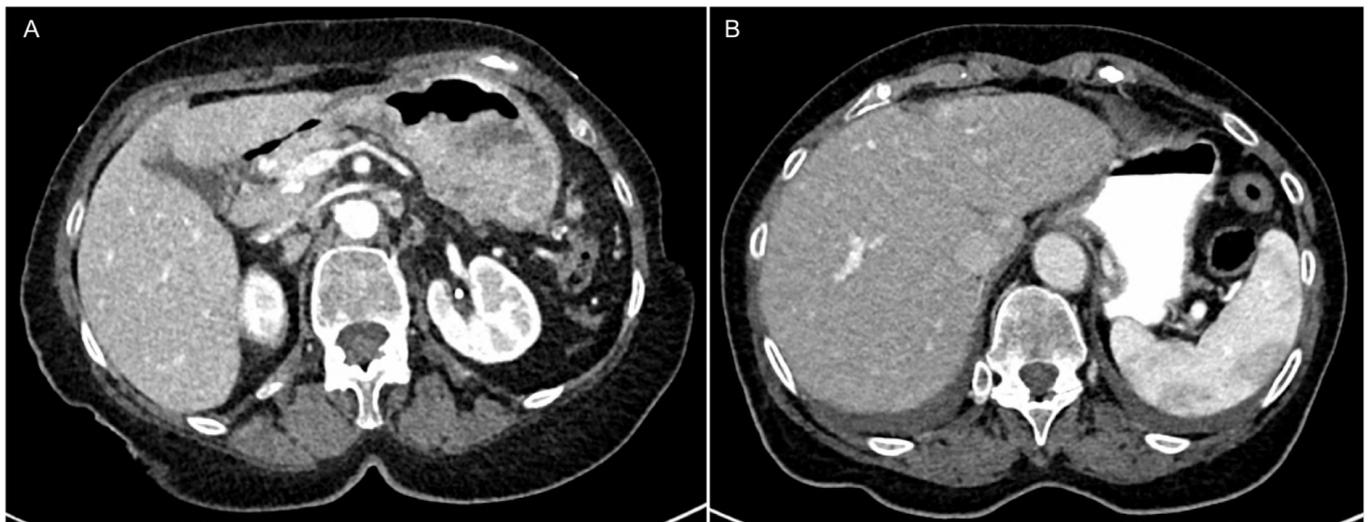
*Imagen-1:* Mucositis grado 3 desarrollada tras recibir un quinto de ciclo de nivolumab en monoterapia. A diferencia de la mucositis asociada al tratamiento de quimioterapia, de predominio orofaríngeo, la mucositis inmunomediada afecta con mayor frecuencia a la mucosa sublingual y labial.

Considerándose como un posible, aunque poco esperado, efecto retardado del último ciclo de quimioterapia (recibido 4 semanas antes), se retrasa el sexto ciclo y se pauta tratamiento convencional con antifúngicos y solución de mucositis. Sin embargo, la paciente apenas experimenta mejoría, por lo que teniendo en cuenta esta evolución atípica, la dudosa asociación temporal y habiéndose descartado variantes infrecuentes del DPYD, se sospecha de que la mucositis pueda ser secundaria a nivolumab.

Tras revisar la literatura y confirmar que existen casos descritos, se pauta tratamiento con solución oral de corticoide, con resolución progresiva del cuadro. Una vez recuperada de la toxicidad, se decide reiniciar el tratamiento con nivolumab con enjuagues de dexametasona tópica profiláctica y sin quimioterapia por su posible efecto intercurrente, con muy buena tolerancia.

Hasta la fecha, la paciente ha recibido tres ciclos adicionales de nivolumab, manteniendo un excelente control de la enfermedad (Imagen-1B) pero presentando una nueva complicación inmunorrelacionada en forma de serositis con pericarditis y pleuritis bilateral que ha precisado tratamiento con pauta prolongada de prednisona oral.

Teniendo en cuenta la respuesta alcanzada y la gravedad de la toxicidad, de momento se ha decidido esperar antes de plantear reintroducir el tratamiento.



*Imagen-2:* A) TC abdominal al momento del diagnóstico en el que se identifica una gran masa en cuerpo gástrico de más de 8 cm. B) Último TC realizado a la paciente con práctica desaparición del engrosamiento de la pared gástrica y desarrollo incipiente de derrame pleural bilateral en el contexto de poliserositis inmunomediada.

**Discusión:** Siendo la mucositis un efecto adverso típico de los citostáticos convencionales, su asociación con la inmunoterapia no está descrita en los principales estudios pivotaes. No obstante, existen casos publicados de mucositis grave asociada al tratamiento con diversos fármacos(2)(3)(4).

En la mayor serie publicada se concluye que, a pesar de ser en la mayoría de casos un efecto adverso leve y manejable, con frecuencia es un evento recurrente que puede implicar suspensiones del tratamiento oncológico que comprometan la supervivencia (5).

Consideramos que el interés de nuestro caso reside en visibilizar esta infrecuente forma de toxicidad inmunorrelacionada, de tal forma que pueda ser sospechada y tratada lo antes posible.

#### Referencias

- <sup>1</sup> Pelster MS, Mott F, Lewin J. Pembrolizumab-induced mucositis in a patient with recurrent hypopharynx squamous cell cancer. *Laryngoscope*. 2020 Apr;130(4):E140-E143. doi: 10.1002/lary.28038
- <sup>2</sup> Acero Brand FZ et al. Severe immune mucositis and esophagitis in metastatic squamous carcinoma of the larynx associated with pembrolizumab. *J Immunother Cancer*. 2018 Mar 16;6(1):22. doi: 10.1186/s40425-018-0332-z
- <sup>3</sup> Lederhandler MH et al. Severe Oral Mucositis: A Rare Adverse Event of Pembrolizumab. *J Drugs Dermatol*. 2018 Jul 1;17(7):807-809.
- <sup>4</sup> Jacob JS et al. Clinical Characteristics and Outcomes of Oral Mucositis Associated With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Cancer. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021 Aug 4;19(12):1415-1424. doi: 10.6004/jnccn.2020.7697.

## LA ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA EN TUMORES ESOFAGOGÁSTRICOS: A FALTA DE EVIDENCIA, BUENOS SON CONSENSOS.

Ferriol Martínez, Candela (1); Montagud Inza, Laura (1); Fernández, Amaya Belén (2); Gil Raga, Mireia (1); Safont Aguilera, María José (1)

(1) Hospital General Universitario de Valencia, (2) Hospital de Requena

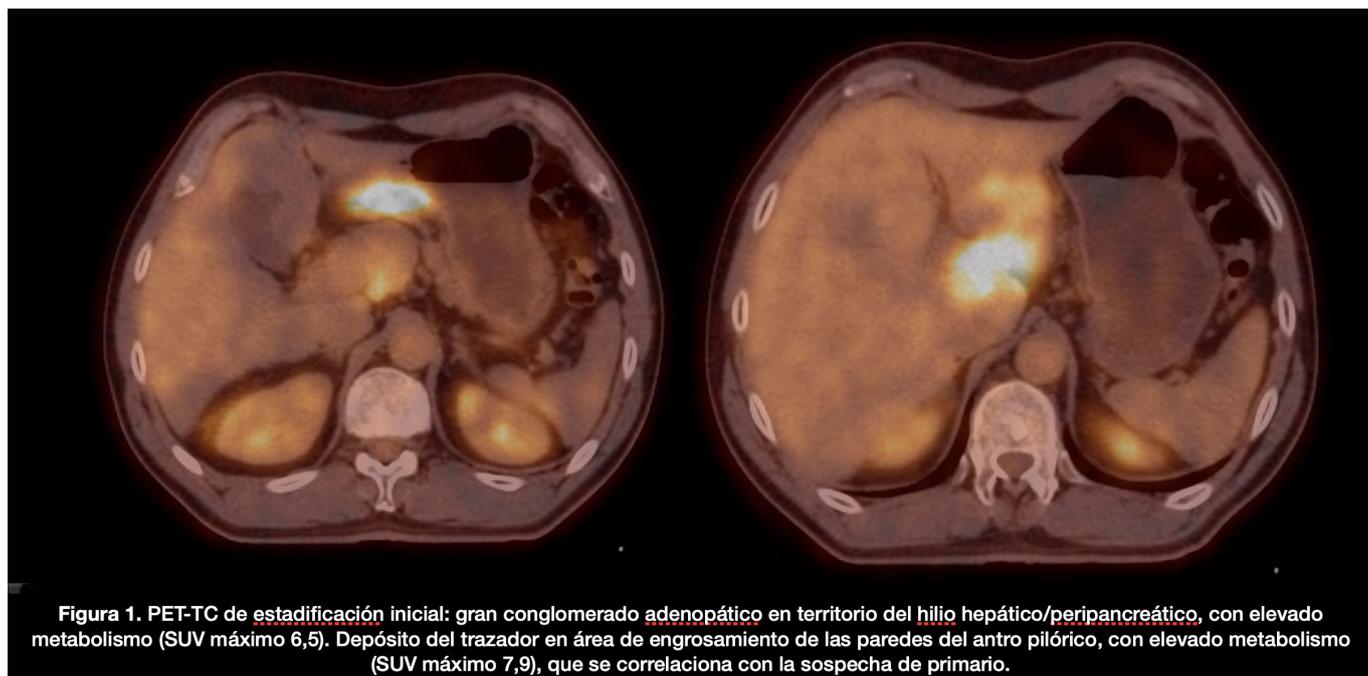
**Identificador:** 77

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** ENFERMEDAD OLIGOMETASTÁSICA, TUMORES ESOFAGOGÁSTRICOS, SBRT, COMITÉ MULTIDISCIPLINAR DE TUMORES

El manejo de la enfermedad oligometastásica (OMD) supone un reto debido a su complejidad, la necesidad de un equipo multidisciplinar experto y la falta de evidencia derivada de ensayos clínicos fase III. Presentamos un caso que ejemplifica esta situación, con el objetivo de incidir en la importancia de la colaboración entre equipos y de revisar el consenso publicado del proyecto OMEC (OligoMetastatic Esophagogastric Cancer), con gran valor en la toma diaria de decisiones y que puede servir de base para el diseño de ensayos clínicos randomizados de los que extraer recomendaciones sólidas.

Varón de 54 años sin antecedentes que debuta con dolor tipo cólico nefrítico a raíz del cual se realiza un TC abdominal con engrosamiento gástrico sospechoso y adenopatías patológicas asociadas. Se amplía el estudio con TC-TAP, PET-TC y ecoendoscopia, sugestivos de neoplasia en antro cT3N3M0 (figura 1) con histopatología compatible con adenocarcinoma gástrico de tipo difuso, HER-2 negativo, sin inestabilidad de microsátelites y con expresión positiva de PD-L1 por CPS mayor a 10. Se inicia FLOT perioperatorio. Tras 4 ciclos, el PET-TC de reevaluación muestra una respuesta metabólica completa y se realiza una gastrectomía subtotal laparoscópica con linfadenectomía D1 y de los grupos 12, 7 y 1, ya que en el transcurso de la misma se identifica gran mazacote adenopático desde el tronco celíaco hasta el eje vascular del hilio hepático que no se consigue resear completamente, siendo la cirugía R2. Tras ello, la estadificación patológica es pT4aN3 con regresión tumoral grado 3, por lo que tras valoración en comité multidisciplinar se solicita aprobación de FOLFOX-NIVOLUMAB en base al ensayo CheckMate 649, que el paciente inicia sin incidencias.



**Figura 1.** PET-TC de estadificación inicial: gran conglomerado adenopático en territorio del hilio hepático/peripancreático, con elevado metabolismo (SUV máximo 6,5). Depósito del trazador en área de engrosamiento de las paredes del antro pilórico, con elevado metabolismo (SUV máximo 7,9), que se correlaciona con la sospecha de primario.

Desde el 4º ciclo se retira oxaliplatino por toxicidad y continua tratamiento con respuesta parcial por criterios RECIST en TC pero respuesta metabólica completa mantenida por PET-TC (figura 2). Como toxicidades importantes presenta poliartritis G3

con necesidad de corticoterapia y suspensión temporal del tratamiento. Posteriormente se retira 5-FU por toxicidad mantenida y continúa tratamiento con Nivolumab.

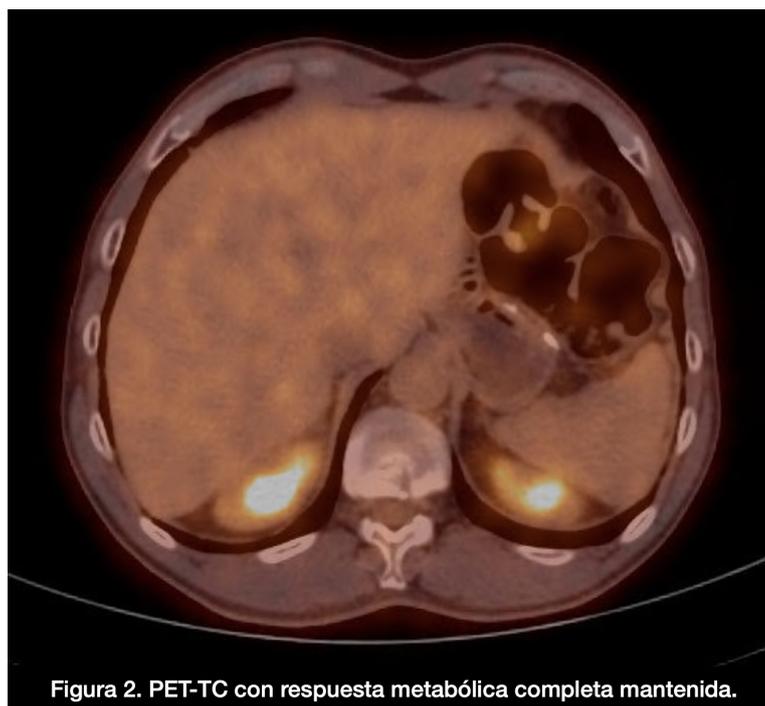


Figura 2. PET-TC con respuesta metabólica completa mantenida.

Tras 20 meses de tratamiento el paciente presenta una oligoprogresión en forma de adenopatía única en territorio interaortocava en PET-TAC (figura 3), por lo que, dado oligoprogresión ganglionar metacrónica única tras casi dos años, se decide tratamiento radical con SBRT y mantener Nivolumab por beneficio clínico hasta progresión franca, quedando pendiente la reevaluación de la enfermedad en el momento actual.

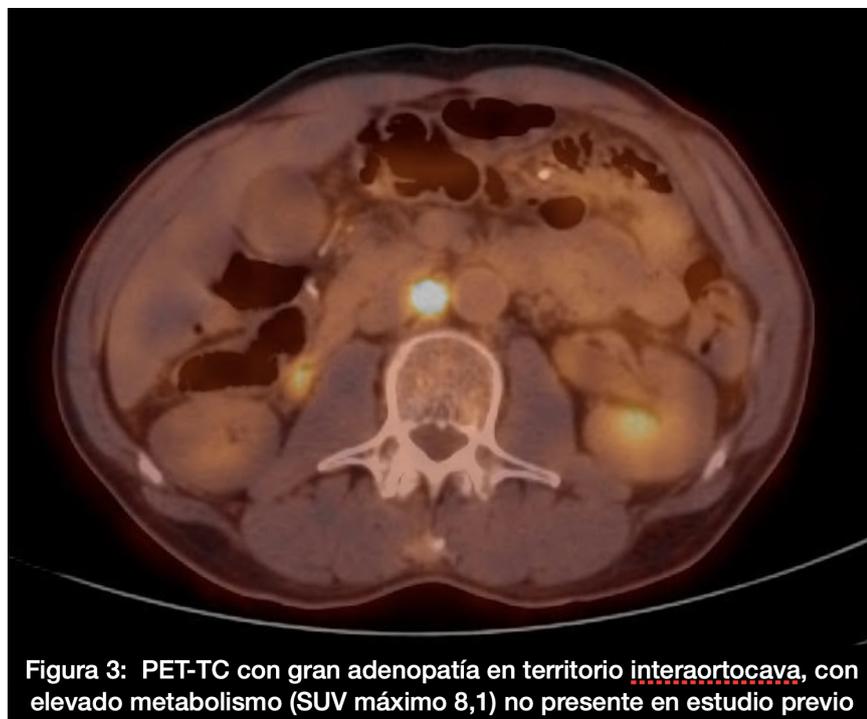


Figura 3: PET-TC con gran adenopatía en territorio interaortocava, con elevado metabolismo (SUV máximo 8,1) no presente en estudio previo

El último consenso del proyecto OMEC (1) define la OMD como aquella limitada a menos de 3 metástasis en un único órgano o 1 adenopatía única en territorio extrarregional, también en los pacientes en tratamiento sistémico con el resto de la enfermedad controlada, como es nuestro caso.

Con los resultados del Checkmate 649 (2) cambia el estándar de tratamiento en primera línea de enfermedad avanzada

para pacientes PD-L1 positivos por CPS >5 introduciendo el Nivolumab asociado a quimioterapia. En este caso, se inició dicho tratamiento debido a la resección incompleta de la enfermedad ya que previamente había respondido a la quimioterapia perioperatoria. Como crítica cabría analizar el beneficio que hubiera supuesto una laparoscopia exploradora previa.

Estos avances suponen un gran beneficio pero añade complejidad al manejo de la OMD, teniendo en cuenta la disociación de la respuesta de los inhibidores de checkpoint aun mayor en neoplasias con alta heterogeneidad intratumoral.

Alrededor del 60% de los encuestados en el proyecto coincidió en realizar un manejo radical de la OMD metacrónica en pacientes en respuesta durante más de 2 años, y también en mantener el inhibidor de checkpoint tras tratamiento sistémico y tratamiento local de la oligoprogresión, sin consenso absoluto (1), lo cual ejemplifica la necesidad de generar evidencias sólidas en este ámbito.

### Referencias

- <sup>1</sup> Kroese T., Laarhoven H., Schoppman S., Deseyne P., Cutsem E., Haustermans K. et al.. Definition, diagnosis and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer: a delphi consensus study in europe. *European Journal of Cancer* 2023;185:28-39. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.02.015>
- <sup>2</sup> Janjigian Y., Shitara K., Moehler M., Garrido M., Salman P., Shen L. 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. *The Lancet* 2021;398(10294):27-40. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(21)00797-2)
- <sup>3</sup> Duan Y. , Qin W. , Yang L. , Zou B. , Qie W. , Song R. et al.. Safety and efficacy of concurrent or sequential radiotherapy plus (pd-1) inhibitors in oligometastatic esophageal cancer. *Cancer Management and Research* 2023;Volume 15:55-65. <https://doi.org/10.2147/cmar.s391529>

## Enfermedad de Paget anal. A propósito de un caso.

Macías Álvarez, Marta (1); García Fernández, Laura (1); Santos Fernández, Paloma (1)

(1) Hospital Universitario de Puerto Real

**Identificador:** 78

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Enfermedad de Paget extramamaria, canal anal, adenocarcinoma, tratamiento.

La Enfermedad de Paget Extra Mamaria (EPEM) es una entidad clínica de baja incidencia en nuestra población que a menudo se encuentra subdiagnosticada e infratratada. Se caracteriza por su localización predominante en áreas como la región vulvar, inguinal, perianal y axilar, con una prevalencia decreciente en ese orden. La variante específica de esta enfermedad, conocida como Enfermedad de Paget Perianal (EPP), representa menos del 1% de todas las enfermedades anales y constituye aproximadamente el 6.5% de los casos de EPEM.

Un aspecto crucial de la EPEM es su alta tasa de recidiva local, que varía considerablemente, oscilando entre un 12% y un 58%. El enfoque terapéutico principal para esta enfermedad es la extirpación quirúrgica con márgenes de seguridad. Cuando se presentan factores de mal pronóstico, como la invasión de la dermis por células malignas, se debe considerar la linfadenectomía inguinal, debido a la posibilidad de metástasis a través de la diseminación linfática.

Dada la limitada disponibilidad de literatura médica en España, hemos decidido publicar un caso clínico de nuestro hospital, describiendo el manejo llevado a cabo en una paciente específica. El caso involucra a una mujer de 77 años con antecedentes médicos no relevantes para el diagnóstico en cuestión, a excepción de factores de riesgo cardiovascular como la hipertensión arterial y diabetes tipo dos. La paciente presentó síntomas persistentes, incluyendo prurito anal y dolor perianal durante la defecación, que no mejoraron con el tratamiento médico convencional. Durante la evaluación anal, se observó una marcada estenosis del canal anal con una placa bullosa indurada. Después de realizar una exploración dirigida, se tomaron biopsias, que revelaron un diagnóstico de Adenocarcinoma con infiltración epidérmica difusa y expresión pagetoide (positiva para CK7, CDX2, CK20 y negativa para GCFP), clasificado como estadio T4N0. Se llevó a cabo un estudio de extensión mediante TC de tórax y abdomen, que no evidenció lesiones sospechosas de naturaleza metastásica. Una RMN de pelvis identificó la lesión en el margen anal derecho, que medía 25 mm de longitud y 5 mm de grosor, con extensión hacia el esfínter anal externo.

El diagnóstico diferencial incluyó otras condiciones como la enfermedad de Bowen, dermatitis, eczemas, hemorroides, fisura anal, melanomas y otros carcinomas anales. El diagnóstico definitivo se confirmó a través de pruebas de inmunohistoquímica que demostraron resultados positivos para citoqueratinas.

El caso se presentó en el Comité de Tumores Digestivos, y debido a la localización anatómica y la edad de la paciente, se optó por un enfoque conservador que involucró radioterapia local y quimioterapia concomitante con Capecitabina a dosis de 850 mg/m<sup>2</sup>. La paciente realizó una respuesta clínica y radiológica completa, por lo que se desestimó la cirugía radical tras el tratamiento inicial.

En octubre de 2022, se observó recidiva local en una ecografía transrectal durante el seguimiento. Una nueva biopsia confirmó la presencia de células malignas pagetoides que invadían la dermis, lo que llevó a la derivación de la paciente a la Unidad de Cirugía Coloproctológica del hospital de referencia. Ante la imposibilidad de reirradiar a la paciente y la ausencia de evidencia de terapias sistémicas, se decidió realizar un rescate quirúrgico, amputación abdominoperineal total y una resección parcial de la horquilla vulvar y la vagina distal. Desde la fecha de la intervención el 13 de diciembre de 2022, hasta la actualidad, la paciente ha sido sometida a seguimiento en las consultas de Oncología Médica sin evidencia de recidiva local o a distancia.

Este caso subraya la importancia de considerar un enfoque individualizado y multidisciplinario en el manejo de la

Enfermedad de Paget Extra Mamaria, particularmente en situaciones con gran comorbilidad y según las características clínicas de la paciente.

#### Referencias

- <sup>1</sup> Merichal Resina M, Cerdan Santacruz C, Sierra Grañón E, Tarragona Foradada JA, Olsina Kissler JJ. Enfermedad de Paget perianal. Cir Esp [Internet]. 2019; 97(3):179-80. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-cirugia-espanola-36-articulo-enfermedad-paget-perianal-S0009739X18302173>
- <sup>2</sup> Fernández-Canedo MI, Blázquez N, Mallo S, Melgar J, Hernández-Vicente I, Martín-Pascual A. Enfermedad de Paget extramamaria perianal: respuesta a radioterapia. Actas Dermosifiliogr [Internet]. 2003; 94(10):663-5. Disponible en: <https://www.actasdermo.org/es-enfermedad-paget-extramamaria-perianal-respuesta-articulo-13055287>
- <sup>3</sup> Lorenzo-Zúñiga García V, Tor Aguilera J, Balañá Quintero C, Rey-Joly Barroso C. Enfermedad de Paget cutánea y adenocarcinoma. An Med Interna [Internet]. 2001; 18(12):659-659. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0212-71992001001200014](https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992001001200014)

## Go ahead, make my day (Anda, alégrame el día).

*Boladeras, Anna María (1); Lluís Garulo, David (2); Teulé, Alexandre (1); Ruffinelli, José Carlos (3); Hormigo, Gloria (1); Creus, Gloria (1); González, Javier (1); Virgili, Núria (2); Rodríguez, Marisol (1); Calvo, Mariona (2)*

*(1) ICO L'Hospitalet, (2) ICO L'Hospitalet., (3) ICO L'hospitalet*

**Identificador:** 79

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** carcinoma neuroendocrino, esófago, tumor mixto, carboplatino-etopósido, respuesta completa, recidiva, adenocarcinoma, quimiorradioterapia

Presentamos el caso de un paciente de 59 años con comorbilidades limitantes a nivel quirúrgico, diagnosticado de un carcinoma neuroendocrino de esófago en dos localizaciones, estadio IIIb, que presentó una excepcional respuesta completa mantenida a Carboplatino-Etopósido, y que ha sorprendido con el diagnóstico a 3 años del debut, de un adenocarcinoma a nivel de la unión esófago-gástrica (UGE), invitándonos a reflexionar sobre la naturaleza única de estos tumores.

Un hombre de 59 años, sin alergias, fumador y con enolismo moderado, con hipertensión arterial, dislipemia, insuficiencia cardíaca con fracción de eyección disminuida, angina de esfuerzo revascularizada, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y vasculopatía severa, presenta un episodio de hematemesis súbito y autolimitado por el que ingresa para estudio; previamente niega disfagia u otra clínica. La exploración física por aparatos es anodina. La endoscopia digestiva alta evidencia una tumoración submucosa ulcerada en el centro a 20 centímetros de la arcada dentaria, y otra que abarca el 75% de la circunferencia sin provocar estenosis a nivel de la UGE. Las biopsias de ambas localizaciones revelan carcinoma neuroendocrino con abundante necrosis y sin invasión angiolímfática, con positividad para CK y CAM5.2, sinaptosina y cromogranina, y con un Ki67 de >95%; los marcajes de CK7, p63, p40, CK5/6 y CD45 son negativos. La tomografía computerizada tóraco-abdominal (TC T-A) confirma estos hallazgos, y evidencia signos de infiltración traqueal a nivel de la lesión de esófago medio, así como adenopatías locoregionales, y una imagen pseudonodular indeterminada pulmonar. La tomografía por emisión de positrones mediante 18F-fluoro-2-desoxi-D-glucosa no muestra captación de la imagen pulmonar y la fibrobroncoscopia descarta infiltración traqueal. Las valoraciones respiratorias evidencian un funcionalismo bajo. Se presenta en el comité de la Unidad de Tumores Esófago-Gástricos y dada la contraindicación quirúrgica, las características del tumor y el amplio potencial volumen de irradiación, se decide conjuntamente inicio de quimioterapia con intención paliativa con Carboplatino y Etopósido. El paciente presenta tolerancia aceptable al tratamiento, con un único episodio de neutropenia febril grado 4 que requiere de ingreso hospitalario. Tras siete ciclos el TC de valoración de respuesta muestra desaparición completa de las lesiones esofágicas y práctica resolución de la enfermedad ganglionar, y a petición del paciente se inician controles trimestrales, en los que se mantiene sin evidencia de progresión. A los tres años del debut, a raíz de anemia microcítica e hipocrómica, se solicita un control endoscópico que evidencia una nueva lesión a nivel de la UGE, con biopsia compatible con adenocarcinoma con expresión conservada de PMS-2 y MSH-6, y HER2 2+ con expresión por FISH no amplificada, sin marcadores de diferenciación neuroendocrina. El TC T-A de estadiaje muestra adenopatías locoregionales y ausencia de enfermedad a distancia. Dadas las comorbilidades se decide realizar tratamiento con quimioterapia con Carboplatino-Paclitaxel concomitante con radioterapia a dosis radicales que acaba el 2/6/2022 con respuesta completa morfofisiológica, endoscópica y patológica que mantiene al año y 3 meses de fin de tratamiento.

Los tumores neuroendocrinos de esófago son neoplasias excepcionales y la ausencia de una clasificación o estrategia terapéutica estandarizada dificultan su manejo (1,2). La excelente respuesta al tratamiento con quimioterapia pone de manifiesto la necesidad de evaluar el potencial quirúrgico en los tumores de alto grado, para los que no existe una evidencia definitiva de esta indicación (3,4). Por otra parte, la recidiva coincidente en la UGE y la ausencia de una muestra quirúrgica inicial completa, nos obliga a plantear la posibilidad de que existiera un componente de adenocarcinoma en la lesión inicial que pudiera responder también favorablemente a un esquema de quimioterapia basado en platinos, ilustrando la amplia heterogeneidad morfológica y biológica de este tipo de tumores (5,6,7).

### Referencias

- <sup>1</sup> Schizas, Dimitrios; Mastoraki, Aikaterini; Kirkkilesis, George I.; Sioulas, Athanasios D.; Papanikolaou, Ioannis S.; Misiakos, Evangelos P.; Arkadopoulos, Nikolaos; Liakakos, Theodore (2017). Neuroendocrine Tumors of the Esophagus: State of the Art in Diagnostic and Therapeutic Management. *Journal of Gastrointestinal Cancer*, (), -.
- <sup>2</sup> Maru DM, Khurana H, Rashid A, Correa AM, Anandasabapathy S, Krishnan S, et al. Retrospective study of clinicopathologic features and prognosis of high-grade neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol*. 2008;32(9):1404-11.

- <sup>3</sup> Funakoshi S, Hashiguchi A, Teramoto K, Miyata N, Kurita S, Adachi M, et al. Second-line chemotherapy for refractory small cell neuroendocrine carcinoma of the esophagus that relapsed after complete remission with irinotecan plus cisplatin therapy: case report and review of the literature. *Oncol Lett.* 2013;5(1):117-22.
- <sup>4</sup> Kim TJ, Kim HY, Lee KW, Kim MS. Multimodality assessment of esophageal cancer: preoperative staging and monitoring of response to therapy. *Radiographics.* 2009;29(2):403-21.
- <sup>5</sup> Klöppel G, Anlauf M. Epidemiology, tumour biology and histopathological classification of neuroendocrine tumours of the gastrointestinal tract. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005;19(4):507- 17.
- <sup>6</sup> Hamilton K, Chiappori A, Olson S, Sawyers J, Johnson D, Washington K. Prevalence and prognostic significance of neuroendocrine cells in esophageal adenocarcinoma. *Mod Pathol.* 2000;13(5):475-81.
- <sup>7</sup> Maru DM, Khurana H, Rashid A, Correa AM, Anandasabapathy S, Krishnan S, Komaki R, Ajani JA, Swisher SG, Hofstetter WL. Retrospective study of clinicopathologic features and prognosis of high-grade neuroendocrine carcinoma of the esophagus. *Am J Surg Pathol.* 2008 Sep;32(9):1404-11.

# UNA COMPLICACIÓN INFRECUENTE DE UN FÁRMACO FRECUENTE

Ruiz Gutiérrez, Icíar (1); Jiménez Bou, Diego (1); Peña López, Jesús (1); Martín-Montalvo Pérez, Gema (1); Alameda Guijarro, María (1); Rueda Lara, Antonio (1); Pérez Wert, Juan Pablo (1); Custodio Carretero, Ana (1); Ghanem Cañete, Ismael (1)

(1) Hospital Universitario La Paz

**Identificador:** 80

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Oxaliplatino, reacción, citocinas, IL-6, tocilizumab

## Introducción:

Las reacciones adversas y alérgicas pueden condicionar la administración de un tratamiento antineoplásico óptimo. Presentamos el caso de una reacción grave e infrecuente a oxaliplatino, fármaco “imprescindible” en tumores gastrointestinales.

## Caso clínico:

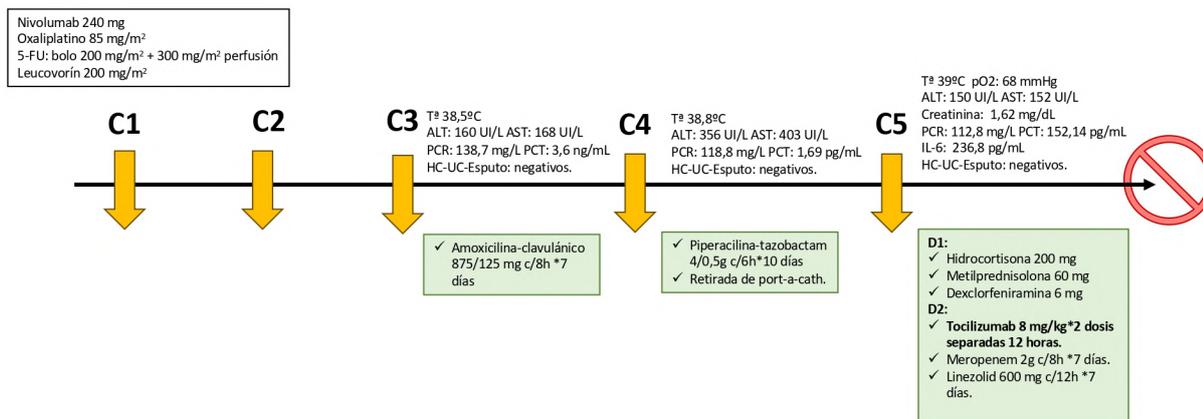
Se trata de una mujer de 67 años sin antecedentes de interés. En febrero-2023 es diagnosticada de un adenocarcinoma de cuerpo gástrico tubular/intestinal metastásico con afectación hepática, ganglionar y peritoneal HER2 negativo-pMMR-PDL1 CPS 10. Inicia 1ª línea con FOLFOX + Nivolumab (figura 1).

En ciclo 3, a las 6 horas tras la administración, presenta pico febril sin clínica infecciosa. Analíticamente destaca hipertransaminasemia G2 y elevación de reactantes de fase aguda (RFA); rastreo microbiológico negativo. Completa pauta de amoxicilina-clavulánico con resolución del cuadro.

En ciclo 4, a las 6 horas, mismo cuadro febril que en ciclo previo. Presenta nuevamente hipertransaminasemia G3 y elevación de RFA. Se repiten mismos procedimientos con microbiología negativa, ciclo de antibioterapia con piperacilina/tazobactam y se retira port-a-cath por sospecha clínica.

En ciclo 5 se modifica 5-FU por capecitabina. Durante la administración de oxaliplatino tras nivolumab, presenta fiebre, hipoxemia y clínica rino-conjuntival. Analíticamente hipertransaminasemia G2 y nueva elevación de RFA. Dado tercer episodio con clínica sistémica inflamatoria sin hallazgo infeccioso, ante posible reacción adversa a fármaco se inicia corticoterapia y antihistamínico. A las 24 horas empeoramiento clínico, con fiebre, hipotensión e hipoxemia refractarias, fracaso renal agudo AKIN 1, hipertransaminasemia G3 y empeoramiento de RFA. Se extrae IL-6 mostrándose elevada (236,8 pg/mL). Ante cuadro compatible con síndrome de liberación de citocinas G4 ingresa en cuidados intensivos y se administran dos dosis de tocilizumab, noradrenalina a dosis bajas y antibioterapia de amplio espectro, resolviéndose el cuadro a las 24-48 horas.

Al alta se realiza prick test e intradérmico de oxaliplatino y nivolumab, resultado ambos negativos. Por lo cual, ante la probable falta de respuesta a desensibilización junto a la gravedad del cuadro, se suspende definitivamente oxaliplatino como fármaco más probable y nivolumab por no poder descartar completamente su asociación, y se continúa tratamiento con capecitabina. Desde entonces mantiene tratamiento, sin nuevos episodios.



**Figura 1:** Secuencia temporal de la administración de los ciclos de 1<sup>º</sup> nivel de tratamiento de FOLFOX + Nivolumab quincenal, con los episodios clínicos, parámetros más relevantes y tratamientos. 5-FU: 5-fluorouracilo; C:ciclo; ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa; T<sup>º</sup>: temperatura; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina; HC: hemocultivo; UC: urocultivo.

**Discusión:**

El oxaliplatino es un platino de 3<sup>ª</sup> generación utilizado diferentes líneas de enfermedad localmente avanzada y diseminada para neoplasias gastrointestinales<sup>1</sup>. Se ha descrito entre un 7-24% de reacciones adversas al mismo, con hasta un 0,5-2% G3-G4<sup>2,3</sup>. Con los avances en el tiempo se ha conseguido una mejor caracterización, describiéndose diferentes tipos de reacciones: las de hipersensibilidad tipo I Gell y Coombs; y las reacciones con liberación de citocinas (RLC)<sup>2</sup>. Estas últimas se habían descrito como reacciones adversas consistentes en fiebre<sup>1,4</sup>. Las RLC son reacciones inflamatorias que se suelen manifestar con fiebre, escalofríos y pueden llegar a asociar fallos orgánicos<sup>5</sup>. Las RLC son más frecuentes con el oxaliplatino que con otros platinos, no responden a la desensibilización, asocian pruebas intradérmicas y prick-test negativos<sup>2</sup> y se acompañan de elevación de varias interleucinas y no habitualmente de triptasa<sup>2,3,5</sup>. En cuadros graves, inmunosupresores dirigidos contra las interleucinas han demostrado ser efectivos<sup>5</sup>. Impresiona que podría subyacer un mecanismo de hipersensibilidad en su patogenia dado que suelen aparecer tras la administración de varios ciclos<sup>5</sup>.

Nuestra paciente presenta una sintomatología inflamatoria compatible con liberación de citocinas, con muy baja sospecha de origen infeccioso por cultivos negativos y retirada de acceso central y con elevación de IL-6 con alta sospecha de RLC. La aparición de los síntomas con la administración de oxaliplatino y su mayor frecuencia de casos descritos en la literatura lo hacen el causante más probable. Se administró un inmunosupresor anti-IL6 con resolución del cuadro y con la suspensión del fármaco no se repitieron más episodios, apoyando la sospecha diagnóstica.

**Referencias**

<sup>1</sup> Ulrich-Pur. H, Fiebigler W.C.C. et al. Oxaliplatin-Induced Fever and Release of IL-6. *Oncology* 2000;59:187-189.  
<sup>2</sup> Silver J., García-Neuer M. et al. Endophenotyping Oxaliplatin Hypersensitivity: Personalizing Desensitization to the Atypical Platin. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8(5):1668-1680.  
<sup>3</sup> Sju S.W.K., Chan R.T.T et al. Hypersensitivity reactions to oxaliplatin: experience in a single institute. *Ann of Oncol* 2006;17:259-261.  
<sup>4</sup> Santini D., Tonini G. et al. Idiosyncratic reaction after oxaliplatin infusion. *Ann Oncol* 2001;12(1):132-133.  
<sup>5</sup> Picard M., Fillion C.A. et al. Cytokine profiling, pretreatment with anakinra, and tolerance development in platinum-induced mixed hypersensitivity reactions. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2023;131:501-512

# DEBUT DE DIABETES MELLITUS A CONSECUENCIA DE NIVOLUMAB: UN EFECTO ADVERSO CADA VEZ MÁS PRESENTE EN NUESTRA PRÁCTICA CLÍNICA

*Rubio Vivo, Carlota (1); Marchal Cabrera, Juan (2); Morcillo Calero, Eva Isabel (1); Valle Cárcel, Óscar (1); Mañas Mora, Elisa (1); Rubio Briñas, Celia (1); Montoya García, Javier (1); Saavedra García, Gema (1); González Astorga, Beatriz (2)*

*(1) Hospital Universitario Clínico San Cecilio, (2) Hospital Universitario Clínico San Cecilio*

**Identificador:** 81

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Nivolumab, inhibidores de punto de control inmunitario, cetoacidosis diabética, diabetes mellitus, efectos adversos inmunomediados

## INTRODUCCIÓN

Dentro de la inmunoterapia, los inhibidores de punto de control inmunitario (ICI) han ganado relevancia en los últimos años en lo referente al tratamiento de tumores de origen digestivo. Su demostrada eficacia ha contribuido a su introducción en el tratamiento estándar de la mayoría de estos tumores. Aun así, no están exentos de efectos secundarios, los cuales requieren ser conocidos para un abordaje correcto y temprano (1,2).

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 71 años diagnosticada de adenocarcinoma gástrico metastásico (T3N3aM1) con carcinomatosis peritoneal al momento del diagnóstico en Octubre de 2022. El estudio inmunohistoquímico de las muestras obtenidas objetivó un índice combinado positivo (CPS) de 5 para expresión de PD - L1, estabilidad de microsatélites (MSS) y expresión de HER - 2 negativa. Tras ser presentado el caso en comité multidisciplinar de tumores esófago - gástricos, se inició tratamiento combinado de FOLFOX junto a Nivolumab.

Tras un mes de tratamiento con Nivolumab, la paciente acude a Urgencias por detectar en domicilio valores de glucemia mayores de 500mg/dL, en contexto de un cuadro clínico de malestar general, cansancio, polidipsia, poliuria y un episodio de vómitos sin productos patológicos, que se autolimitó.

Durante su estancia en Urgencias se realizaron múltiples analíticas sanguíneas, gasometrías arteriales, sistemático de orina y se solicitó estudio de autoinmunidad pancreática. En los resultados se objetivó: glucemia de 572 mg/dL, HbA1c 7.4%, péptido C 0.47 ng/mL, niveles de potasio de 3.50 mmol/L, pH 7.22 con presión de CO2 de 22 mmHg y niveles de bicarbonato de 9.2 mEq/L, además de, niveles altos de glucosa y cuerpos cetónicos en orina.

Se inició en Urgencias tratamiento con perfusión de insulina, sueroterapia y aporte intravenoso de potasio. Remitieron los síntomas urinarios, se estabilizaron los parámetros gasométricos, y se cursó ingreso hospitalario. En el transcurrir de este, la paciente evolucionó favorablemente y se conocieron los resultados de autoinmunidad: concentración de anticuerpos antiglutamato descarboxilasa (antiGAD), anticuerpos contra tirosínfosfatasa IA2 (antiIA2) y autoanticuerpos antiinsulina dentro del rango de normalidad.

Estos resultados y el cuadro clínico en su conjunto, orientaron al diagnóstico de episodio de cetoacidosis diabética como posible debut de diabetes mellitus en probable relación con tratamiento por Nivolumab.

Tras el alta, continuó con educación diabetológica y tratamiento corrector a base de insulina subcutánea diaria y control según sensor de glucosa.

## DISCUSIÓN

Los ICI, a pesar de ser relativamente más específicos en comparación con otros tratamientos, han mostrado un perfil de toxicidad propia: los efectos adversos inmunomediados (3).

Múltiples ensayos recientes señalan que estos efectos podrían ser consecuencia de una activación del sistema inmunológico por parte de ICI, que no se limitaría únicamente al entorno neoplásico, sino que también se extendería a células de tejido sano. Un deterioro irreversible y repentino de las células beta del páncreas a consecuencia de ello, podría provocar un cuadro de debut diabético (3).

No hay patrón de tiempo concreto desde el inicio del tratamiento con ICI hasta que aparecen los síntomas, ni tampoco en cuanto a la clínica de debut, que puede ser desde hiperglucemias asintomáticas hasta cetoacidosis diabética, como ocurre con la paciente de nuestro caso (4). Por este motivo y, por su naturaleza de inicio repentino y potencialmente mortal, es esencial conocer estos cuadros, educar a los pacientes para el reconocimiento de los mismos y que consulten así de forma precoz. Los efectos adversos inmunomediados son cada vez más prevalentes, en probable relación con el uso cada vez mayor de inmunoterapia en los tratamiento contra el cáncer (3,4).

## Referencias

<sup>1</sup> Remon J. La inmunoterapia del cáncer [Internet]. 2022. Disponible en: <https://seom.org/guia-actualizada-de-tratamientos/la-inmunoterapia-del-cancer>

<sup>2</sup> Högner A, Moehler M. Immunotherapy in Gastric Cancer. *Curr Oncol*. 2022;29(3):1559-74.

<sup>3</sup> Zheng Z, Liu Y, Yang J, Tan C, Zhou L, Wang X, et al. Diabetes mellitus induced by immune checkpoint inhibitors. *Diabetes Metab Res Rev*. 2021;37(1).

<sup>4</sup> Popovic DS, Koufakis T, Kovacevic B, Rizzo M, Papanas N. Immune checkpoint inhibitors-induced diabetes mellitus: a growing clinical presentation requiring our attention. *Expert Opin Drug Saf* [Internet]. 2022;21(11):1337-9.

## SBRT en hepatocarcinoma ¿Última opción?

ARJONA ZURITA, MARIA DEL CARMEN (1); RUIZ PALMA, ESTELA (1); RODRIGUEZ LIÑAN, MILAGROSA (1); PALACIOS EITO, AMALIA (1)

(1) HOSPITAL UNIVERSITARIO REINA SOFIA

**Identificador:** 82

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** SBRT hepatocarcinoma pseudoprogresion

### INTRODUCCIÓN

El carcinoma hepatocelular (CHC) es la neoplasia primaria de hígado más frecuente y una de las causas de muerte más común en los pacientes afectados de cirrosis hepática. En los últimos años, han aparecido novedades importantes en el tratamiento del CHC. Cada vez son más los estudios que apoyan el tratamiento con Radioterapia Estereotáxica Corporal (SBRT) en pacientes no subsidiarios de cirugía radical o trasplante hepático. Sin embargo, la SBRT no se contempla en muchas estrategias terapéuticas como tratamiento estándar.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 76 años, diagnosticado hace 15 años de cirrosis hepática de etiología mixta (VHC + alcohol) con datos de hipertensión portal, Child-Pugh 5.

- Mayo/2017 diagnóstico de Hepatocarcinoma (20mm) en segmento VI hepático. Estadio 0/A (BCLC)
- Agosto/2017: Radiofrecuencia(RFA): Respuesta Completa (RC)
- Enero/2018: nuevo nódulo segmento VI. Seguimiento.
- Junio/2018: nuevo nódulo segmento VII. Enero/2019: QETA (Quimioembolización transarterial): RC
- Mayo/2020: nuevo nódulo segmento VII. Diciembre/2020: Sorafenib: Estabilidad de enfermedad.
- Junio/2022: crecimiento nódulo segmento VII. Comité de Tumores. Suspende Sorafenib.
- SBRT - PTV 4800cGy a 16Gy/fx durante los días 27-28-29/Julio/2022. Clínicamente bien, ECOG 1.
- 3 meses tras SBRT (Octubre/2022): RMN hepática: progresión tumoral de lesión tratada (48mm a 60mm). En Oncología Radioterápica se sospecha una pseudoprogresión. Observación. Asintomático. ECOG 0.
- 6 meses tras SBRT (Febrero/2023): RC hasta el momento actual.

### DISCUSIÓN

La resección quirúrgica proporciona el mayor potencial de curación, sin embargo, no todos los pacientes son candidatos. En ensayos de fase I y II y en estudios retrospectivos la SBRT ha demostrado que la probabilidad de control local a 1 y 2 años oscila entre el 87% y el 95%.

Se dispone de un reciente (2023) metanálisis en red de L.-Q.li et al. que compara la eficacia y seguridad de la cirugía, la RFA y la SBRT en pacientes con CHC con <3 lesiones con un diámetro <5cm. Incluye 45 estudios con 21.468 pacientes. La SBRT frente a la cirugía presentó una supervivencia libre de progresión (SLP) similar a 1, 3 y 5 años, aunque con una supervivencia global (SG) a 3 y 5 años significativamente peor. Comparada con la RFA, la SBRT se asoció con una SLP al año significativamente mejor, teniendo a largo plazo unos resultados comparables. No obstante, la SBRT tuvo una incidencia significativamente menor de complicaciones graves en comparación con las otras opciones. Los autores concluyen que la SBRT puede ser considerada como opción terapéutica de primera línea en este subgrupo de CHC. Los resultados de SG deben ser valorados con precaución ante los múltiples sesgos asociados.

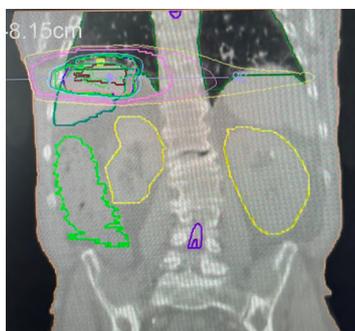
El grupo de trabajo de Méndez Romero ha publicado los resultados del ensayo multicéntrico aleatorizado fase II donde se ha comparado SBRT frente a QETA con perlas liberadoras de fármacos en el CHC. Los resultados mostraron un mayor actividad antitumoral con SBRT, menor toxicidad y similar calidad de vida.

Méndez Romero et al.	QETA	SBRT
SLP	12 meses	19 meses
Control local	12 meses	>40 meses
SG	36,8 meses	44,1 meses

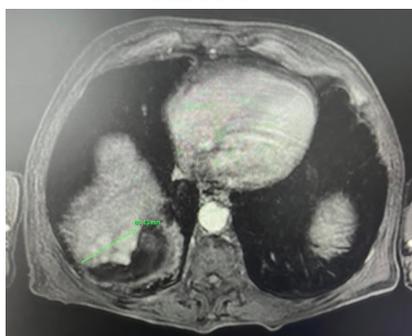
La evaluación de la respuesta tras SBRT hepática es compleja y debe ser realizada por radiólogos expertos. Si bien la respuesta tumoral esperada implica una disminución en el volumen total del tumor y en su grado de captación de contraste, la hipervascularidad arterial en el parénquima no tumoral irradiado que rodea el tumor original puede generar confusión. Este hallazgo es secundario a cambios oclusivos inducidos por la radiación en las vénulas portales, con un aumento reactivo del flujo arterial hepático. Park y su equipo demostraron una alta proporción de hipervascularidad arterial en el parénquima que rodea al tumor original, que ocurrió en el 46% a los 3 meses después del tratamiento. Este fenómeno, denominado "pseudoprogresión", puede fácilmente malinterpretarse como progresión de la enfermedad.



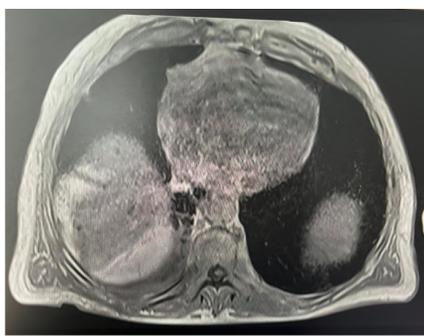
Junio/2022. Crecimiento nódulo hipervascular hasta 48mm



Julio/2022. Planificación SBRT



Octubre/2022. Pseudoprogresión.



Febrero/2023. Respuesta completa.

**Referencias**

1. Apisarnthanaraxel Smith, Barry Aisling, Cao Minsong, Czito Brian, DeMatteo Ronald, Drinane MARY et al. External Beam Radiation Therapy for Primary Liver Cancers: An ASTRO Clinical Practice Guideline. *Pract Radiat Oncol.* 2022 Ene;12(1):28-51.
2. Lewis S, Barry A, Hawkins MA. Hypofractionation in Hepatocellular Carcinoma - The Effect of Fractionation Size. *J Clin Oncol.* 2022 Mar 18;34(5):195-209.
3. Li LQ, Su TS, Wu QY, Lin ZT, Liang SX. Therapeutic Outcome of Stereotactic Body Radiotherapy for Small Hepatocellular Carcinoma Lesions - A Systematic Review and Network Meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2023 Jul 12;35(10):652-664.
4. Méndez Romero A, van der Holt B, Willemssen FEJA, et al. Transarterial Chemoembolization With Drug-Eluting Beads Versus Stereotactic Body Radiation Therapy for Hepatocellular Carcinoma: Outcomes From a Multicenter, Randomized, Phase 2 Trial (the TRENDY Trial). *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2023 Sep 1;117(1):45-52.
5. Kellock T, Liang T, Harris A, Schellenberg D, Ma R, Ho S, et al. Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for hepatocellular carcinoma: imaging evaluation post treatment. *Br J Radiol* 2018; 91: 20170118.

## VALOR DE LA QUIMIOTERAPIA NEOADYUVANTE EN CÁNCER GÁSTRICO CON DÉFICIT DE EXPRESIÓN DE PROTEÍNAS REPARADORAS DEL ADN

García, Marina (1); García, Beatriz (1); Granja, Mónica (1); Lample, Ignacio (2); Escudero, Alicia (1); González, Beatriz (1); Sastre, Javier (1)

(1) Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico San Carlos, (2) Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos

**Identificador:** 83

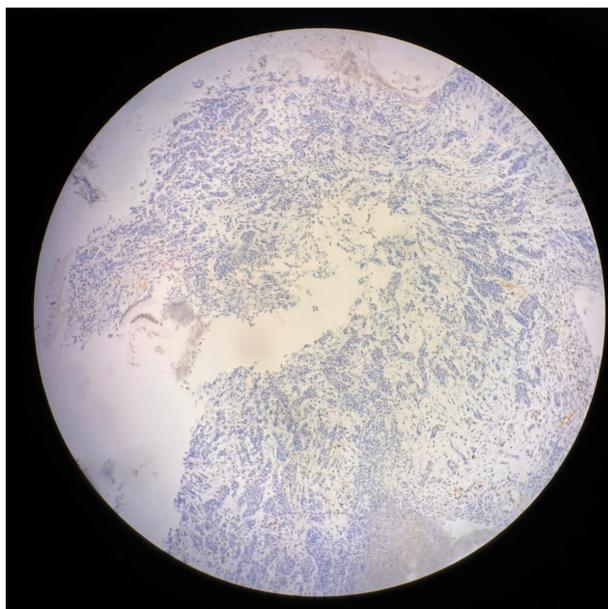
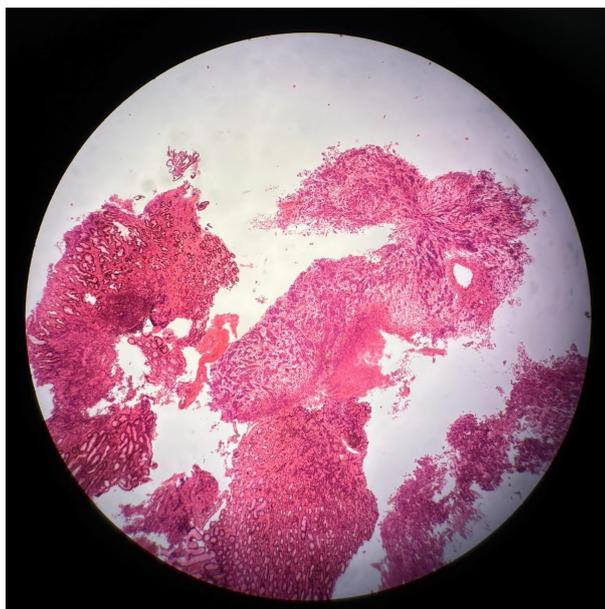
**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Gastric cancer, immunotherapy, surgery, adjuvant therapy.

El cáncer gástrico (CG) con inestabilidad de microsatélites o déficit de proteínas reparadoras (dMMR/MSI-H) comprende entre el 10-22% de los tumores gástricos. Este subtipo molecular presenta alta carga mutacional tumoral y altos niveles de expresión de PD-L1, lo que implica una mejor respuesta a los inhibidores del *checkpoint* inmune (ICI)(1,2).

Actualmente, el tratamiento estándar del CG localmente avanzado (T2-4 o N+) consiste en quimioterapia perioperatoria y cirugía. El estudio fase 2/3, FLOT4-AIO, demostró un aumento en la supervivencia global (SG) del triplete FLOT frente a ECX/ECF(3).

Varón de 38 años sin antecedentes de interés, diagnosticado en marzo de 2022, a raíz de síndrome constitucional y melenas, de un adenocarcinoma gástrico pobremente diferenciado en curvatura mayor con infiltración del ángulo esplénico del colon. El estudio inmunohistoquímico objetivó pérdida de expresión de MLH-1 y PMS-2 secundario a metilación del promotor de MLH-1, score positivo combinado (CPS) 100 y *Herceptest* negativo. Se realizó una laparoscopia exploradora que descartó la presencia de carcinomatosis peritoneal.





Ante un estadio localmente avanzado (cT4bN0M0) se inició tratamiento neoadyuvante con el esquema FLOT, recibiendo 4 ciclos, con una discreta mejoría de la infiltración colónica en la reevaluación radiológica.



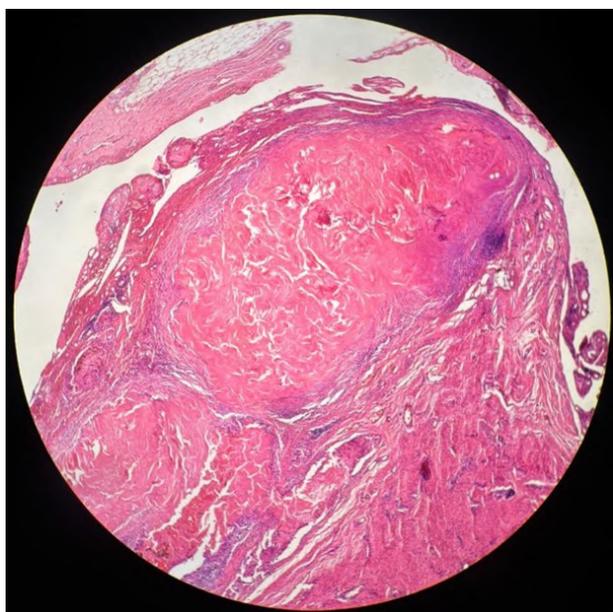
En julio de 2022, se intervino quirúrgicamente describiéndose la tumoración gástrica con infiltración del colon transverso, páncreas, duodeno y mesocolon, considerándose irresecable. Durante el postoperatorio, el paciente presentó un deterioro del estado general con pérdida de peso de más de 10Kg y una desnutrición calórico-proteica severa.

Tras el alta, se propuso tratamiento de primera línea con FOLFOX-nivolumab, además, precisó ingreso durante el primer mes para soporte nutricional parenteral. A partir del cuarto ciclo, el paciente comenzó con una mejoría del estado general y una recuperación paulatina ponderal de 20Kg de peso, objetivándose en la tomografía computarizada (TC) de reevaluación enfermedad estable. Como toxicidad presentó un episodio de anafilaxia al leucovorin y una reacción alérgica leve al oxaliplatino en el séptimo ciclo, por lo que continuó tratamiento con capecitabina y nivolumab por 4 ciclos más.

En la TC de enero de 2023 se objetivó respuesta parcial con una reducción de la tumoración gástrica, aunque persistía la infiltración colónica.



En marzo de 2023, se realizó una gastrectomía subtotal, linfadenectomía D2 y colectomía segmentaria con respuesta patológica completa (RPC), estadio ypT0 ypN0(0/28).



El paciente continúa tratamiento con nivolumab de mantenimiento hasta completar un año tras la cirugía.



Dado el bajo porcentaje de dMMR/MSI-H en los principales ensayos clínicos de CG localizado, un metaanálisis de los estudios MAGIC, CLASSIC, ARTIST e ITACA evidenció un mejor pronóstico de la población dMMR/MSI-H y una posible ausencia del beneficio de la quimioterapia en este escenario(4). Los análisis por subgrupos del estudio fase IIb DANTE con atezolizumab + FLOT y, los recientemente comunicados fases 3, KEYNOTE-585 y MATTERHORN, con pembrolizumab y durvalumab, respectivamente, en combinación con quimioterapia objetivaron un mayor porcentaje de R<sub>Pc</sub> en tumores con una alta expresión de PD-L1 y/o dMMR/MSI-H(5-7). En ausencia de resultados de estudios fases 3 randomizados, en el fase 2 de un solo brazo, GERCOR-NEONIPIGA, la combinación perioperatoria de nivolumab y dosis bajas de ipilimumab obtuvo un 59% de R<sub>Pc</sub> de los 29 pacientes intervenidos quirúrgicamente(8).

El valor de dMMR/MSI-H como biomarcador de respuesta a ICI puede suponer un cambio de paradigma en el tratamiento del CG localizado evitando un sobretratamiento de la quimioterapia en este subgrupo. No obstante, quedan numerosas preguntas por dilucidar como la eficacia de los ICI en pacientes de mal pronóstico, así como los potenciales mecanismos de resistencia en aquellos con un beneficio subóptimo del tratamiento inmunoterápico.

## Referencias

- <sup>1</sup> Vos EL, Maron SB, Krell RW, Nakauchi M, Fiasconaro M, Capanu M, et al. Survival of Locally Advanced MSI-high Gastric Cancer Patients Treated With Perioperative Chemotherapy: A Retrospective Cohort Study. *Ann Surg.* 2023;277(5):798-805.
- <sup>2</sup> Smyth EC, Wotherspoon A, Peckitt C, Gonzalez D, Hulkki-Wilson S, Eltahir Z, et al. Mismatch repair deficiency, microsatellite instability, and survival: An exploratory analysis of the Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC) trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1197-203.
- <sup>3</sup> Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet [Internet].* 2019 May 11 [cited 2023 Oct 31];393(10184):1948-57.
- <sup>4</sup> Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, Kim YW, Kang WK, Langley RE, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol [Internet].* 2019 [cited 2023 Oct 31];37(35):3392-400.
- <sup>5</sup> Al-Batran S-E, Lorenzen S, Homann N, Thuss-Patience PC, Schenk M, Lindig U, et al. 1429P Pathological regression in patients with microsatellite instability (MSI) receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT vs. FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Results from the DANTE trial of the German Gastric Group at the AIO and SAKK. *Ann Oncol [Internet].* 2021 Sep 1 [cited 2023 Oct 31];32:S1069.
- <sup>6</sup> Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS, Oshima T, Karaseva N, Osipov M, et al. LBA74 Pembrolizumab plus chemotherapy vs chemotherapy as neoadjuvant and adjuvant therapy in locally-advanced gastric and gastroesophageal junction cancer: The phase III KEYNOTE-585 study. *Ann Oncology [Internet]* 2023 Oct 1;34:S1316.
- <sup>7</sup> Janjigian YY, Al-Batran S-E, Wainberg ZA, Van Cutsem E, Molena D, Muro K, et al. LBA73 Pathological complete response (pCR) to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel (FLOT) in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC): Interim results of the global, phase III MATTERHORN study. *Ann Oncol [Internet].* 2023 Oct 1;34:S1315-6.
- <sup>8</sup> André T, Tougeron D, Piessen G, De La Fouchardière C, Louvet C, Adenis A, et al. Neoadjuvant Nivolumab Plus Ipilimumab and Adjuvant Nivolumab in Localized Deficient Mismatch Repair/Microsatellite Instability-High Gastric or Esophagogastric Junction Adenocarcinoma: The GERCOR NEONIPIGA Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2023 Jan 10;41(2):255-65.

# El papel de la quimioembolización como opción terapéutica en pacientes con cáncer de colon con metástasis hepáticas

Díez de los Ríos Riobó, Margarita (1); Gómez Palmero, Cristina (1); Peláez Díaz, Gabriela (1); Ramos Aránguez, Marta (1); Torner Marchesi, Elena (1); Muelas González, María (1); Martínez Soria, Patricia (1); López Gázquez, Álvaro (1); Rodríguez Cano, Fernando (1); Rupérez Blanco, Ana Belén (1)

(1) Hospital Universitario de Toledo

**Identificador:** 84

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal, metástasis hepática, quimioembolización

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) supone un problema global de salud. Según los datos de la Organización Mundial de la Salud, en 2020 se diagnosticaron 1.931.590 nuevos casos con 935.173 muertes por esta causa, suponiendo la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo(1). Su manejo es un desafío debido a la constante evolución y mejoría de las terapias locorregionales y sistémicas.

## CASO CLÍNICO

Varón de 70 años con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y cirugía en hasta 8 ocasiones (hace 20 años) por quistes hidatídicos hepáticos.

Se diagnostica de un adenocarcinoma de sigma moderadamente diferenciado EIVa (cT3N2M1a) por metástasis hepática única (de 7 cm), sin alteración de proteínas reparadoras, BRAF nativo y KRAS mutado (G12C); antígeno carcinoembrionario (CEA)de 120ng/ml. El paciente presenta clínica al debut de rectorragia y mantiene un ECOG0. Se presenta en comité multidisciplinar, planteando el caso como potencialmente resecable, por lo que inicia tratamiento de inducción (XELOX-bevacizumab cada 21días). A la reevaluación tras 4 ciclos el tumor primario y la lesión hepática disminuye, así como el CEA (20ng/dl). Se decide intervención quirúrgica (septiembre/2019) de la lesión hepática (segmentectomía III) y del tumor primario con resultado patológico de pT2N1bM1a (2 ganglios afectados de 12, lesión hepática única resecada), invasión linfovascular presente, grado 2 de regresión tumoral. Continúa con el tratamiento perioperatorio con 6 ciclos más de quimioterapia (QT), los dos últimos sin oxaliplatino por trombopenia G2 y neurotoxicidad G2.

Inicia revisiones con persistencia de la trombopenia G2 cuya sospecha tras estudio por hematología es toxicidad secundaria a QT. En el TC de junio de 2020 se objetiva recaída hepática (dos lesiones) que se intervienen en julio de 2020 (segmentectomías VII y VIII). En marzo de 2021 presenta nueva aparición de dos lesiones hepáticas en TC, por lo que inicia irinotecan-bevacizumab que debe detenerse tras tres ciclos por trombopenia G3 (con respuesta parcial en el PET-TC); presentado en el comité se decide quimioembolización con irinotecán en junio de 2021, con respuesta prácticamente completa hepática(imagen1).

Posteriormente, el paciente presenta sucesivas recaídas a nivel hepático que, dada la buena respuesta inicial a tratamiento local y la contraindicación QT por trombopenia persistente G3, se decide de nuevo quimioembolización que se realiza en marzo/2022 (tras intervalo libre de progresión [ILP] 9 meses) y en agosto de 2023 (tras ILP 17 meses). Continúa en revisiones desde entonces hasta la actualidad, con buen estado general y buena calidad de vida.

## DISCUSIÓN

El 20% de los pacientes diagnosticados de CCR se presentan como enfermedad metastásica y hasta un 50% desarrollarán metástasis, siendo la localización más frecuente el hígado.

En el caso de la enfermedad oligometastásica, el tratamiento locorregional ablativo está recomendado según las guías y tiene un importante beneficio en aquellos pacientes considerados irresecales o inoperables, en combinación con cirugía y

QT, y también en aquellos que no son candidatos a tratamiento sistémico por contraindicación, como en este caso por trombopenia severa mantenida (2).

Existen diferentes técnicas y su elección depende del número y tamaño de las metástasis, efectos adversos y contraindicaciones, así como preferencias del paciente y experiencia de cada centro(3).

La quimioembolización transarterial hepática (TACE) con perlas liberadoras de irinotecán (DEBIRI) tiene un papel en la enfermedad hepática con un buen perfil de toxicidad. En el estudio fase III realizado por Fiorentini et al. se demostró un aumento de supervivencia global de DEBIRI vs FOLFIRI para metástasis hepáticas (22 meses versus 15 meses)(4). En otro estudio prospectivo aleatorizado, Martin et al. demostraron la mejoría de la tasa de respuestas objetivas respecto al grupo control (DEBIRI vs FOLFOX-Bevacizumab)(5).

1.

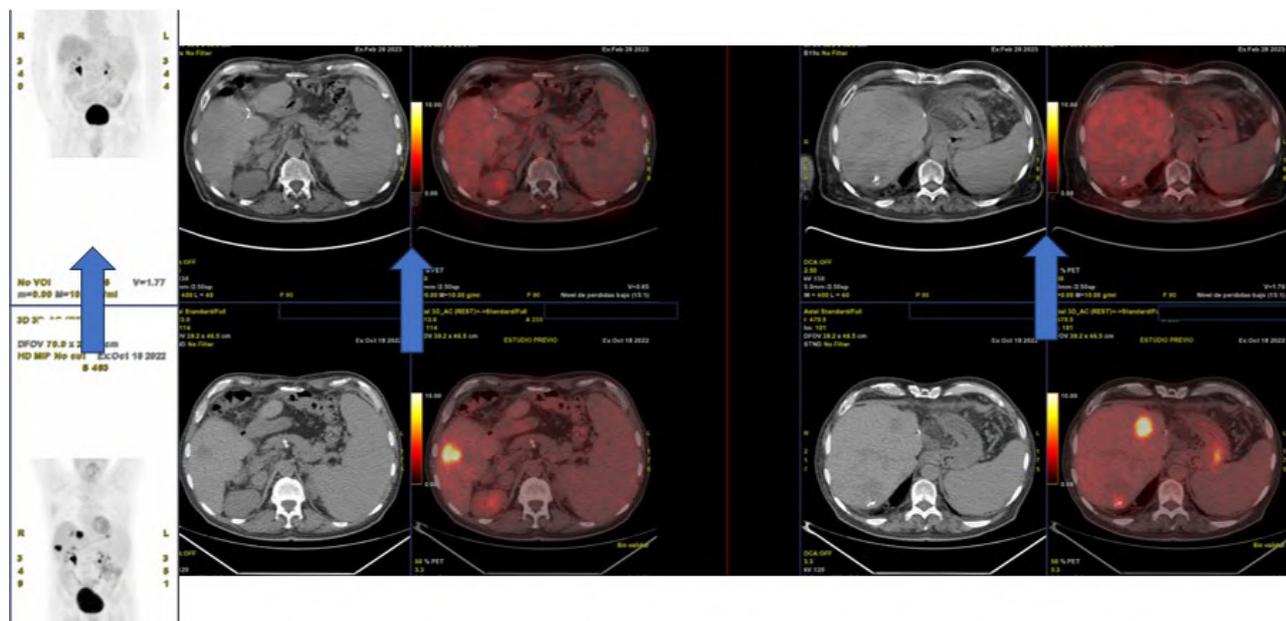


Imagen 1. En la fila superior se objetiva respuesta metabólica completa de las lesiones completas en comparación con el estudio previo (fila inferior) tras el tratamiento con quimioembolización.

## Referencias

- <sup>1</sup> International Agency for Research on Cancer. GLOBOCAN 2020: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalence worldwide. Disponible en: [https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10\\_8\\_9-Colorectum-fact-sheet.pdf](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf)
- <sup>2</sup> National Comprehensive Cancer Network Colon Cancer (Version 1.2021) [(accessed on 25 December 2020)]; Available online: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/colon.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/colon.pdf) [Ref list]
- <sup>3</sup> Kwan J, Pua U. Review of Intra-Arterial Therapies for Colorectal Cancer Liver Metastasis. *Cancers (Basel)*. 2021 Mar 18;13(6):1371. doi: 10.3390/cancers13061371. PMID: 33803606; PMCID: PMC8003062.
- <sup>4</sup> Fiorentini G, Aliberti C, Tili M et al. Intra-arterial infusion of irinotecan-loaded drug-eluting beads (DEBIRI) versus intravenous therapy (FOLFIRI) for hepatic metastases from colorectal cancer: final results of a phase III study. *Anticancer Res*. 2012;32: 1387-95.
- <sup>5</sup> Martin RC, Scoggins CR, Schreeder M et al. Randomized controlled trial of irinotecan drug-eluting beads with simultaneous FOLFOX and bevacizumab for patients with unresectable colorectal liver-limited metastasis. *Cancer*. 2015;121:3649-58.

# CÁNCER COLORRECTAL Y AMILOIDOSIS RENAL: UNA COMPAÑERA INESPERADA.

González Gimeno, María Cristina (1); Prieto García, Ana (2); Rodríguez González, Gara (1); Llanes Vidal, Amancio (1); Pàmols Felip, Montse (1)

(1) Hospital Universitario Arnau de Vilanova, (2) Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lleida)

**Identificador:** 85

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Amiloidosis. Rojo Congo. Síndrome paraneoplásico.

## INTRODUCCIÓN

Los síndromes paraneoplásicos son un conjunto de síntomas y signos que se presentan en pacientes oncológicos y que no pueden ser explicados por el efecto local del tumor, por el de la metástasis ni por la elaboración de hormonas propias del tejido del que procede el tumor.

Pueden aparecer en cualquier órgano o sistema fisiológico. Se estima que entre el 10- 20% de los pacientes con cáncer presentan síndromes paraneoplásicos, pero a menudo no son reconocidos.

A continuación, presentamos el caso de una paciente con cáncer colorrectal metastásico (CCRm), que ingresó para estudio de un síndrome nefrótico, diagnosticándose de una amiloidosis renal paraneoplásica.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Se trata de una mujer de 55 años diagnosticada de un adenocarcinoma de sigma estenosante estadio IV (metástasis hepáticas), RAS mutado y portadora de prótesis de colon.

Recibió una primera línea de tratamiento de quimioterapia (QT) con esquema FOLFOX (ácido folínico, 5-Fluorouracilo y Oxaliplatino) +Bevacizumab. Tras 10 ciclos presentó progresión en forma de metástasis pleurales y adenopáticas en cadena ilíaca primitiva izquierda. Analíticamente destacaba un empeoramiento de función renal con creatinina 1.20 miligramos/decilitro, por lo que se decidió descanso terapéutico durante dos meses por sospecha de nefrotoxicidad secundaria a tratamiento oncoespecífico.

A pesar de ello, continuó con empeoramiento de función renal con creatinina de 3.7 miligramos/decilitro, por lo que se ingresó en oncología de nuestro centro para estudio. La exploración física no presentaba hallazgos destacables. Se realizaron diferentes pruebas analíticas y una ecografía abdominal encontrando como alteraciones una fracción de excreción renal de sodio de 3.9% sin causa obstructiva aparente, microhematuria y proteinuria de 34 gramos en 24 horas, junto con hipoalbuminemia e hipercolesterolemia. Con estos datos se orientó como un síndrome nefrótico impuro a estudio.

Tras descartar causa diabética, mieloma múltiple, enfermedades infecciosas, autoinmunes y toxicidad farmacológica, se decidió realizar biopsia renal, descartándose también así glomerulonefritis, y resultando el diagnóstico anatomopatológico de amiloidosis tipo AA (positividad para Rojo Congo, birrefringencia verde manzana y positividad de tinción inmunohistoquímica para proteína amiloide (Imagen 1)).

Se estableció, por lo tanto, el diagnóstico de amiloidosis renal secundaria a cáncer colorrectal como síndrome paraneoplásico, por ausencia de clínica y pruebas complementarias compatibles con otro tipo de enfermedades que pudiesen causar este tipo de amiloidosis.

Debido a la imposibilidad de tratamiento oncoespecífico por el deterioro de la función renal de la paciente, se manejó con tratamiento conservador y sintomático, falleciendo a las pocas semanas.

## DISCUSIÓN

Aunque es poco común, se conoce la asociación de la amiloidosis AA, tanto localizada como sistémica, con cánceres sólidos.

Entre este tipo de tumores, el carcinoma de células renales parece ser responsable de entre un cuarto y la mitad de todos los cánceres asociados con la amiloidosis (Tabla 1). El mecanismo de asociación del cáncer y la amiloidosis AA parece estar mediado por la respuesta inmune exacerbada por el tumor o la terapia inmune. De hecho, se han descrito casos de amiloidosis AA relacionados con la administración de pembrolizumab y nivolumab. La base del tratamiento de la amiloidosis AA consiste en una terapia dirigida contra la enfermedad maligna subyacente o en la retirada del agente, aunque el pronóstico suele ser grave.

Debemos considerar la amiloidosis AA en el diagnóstico diferencial de la proteinuria en rango nefrótico (a menudo con disfunción renal) en pacientes con cánceres sólidos. Y también a la inversa, se deben considerar neoplasias malignas ocultas subyacentes al evaluar pacientes con amiloidosis AA y sin etiología identificable. Además, antes de establecer la amiloidosis como síndrome paraneoplásico, se deben descartar todas las posibles enfermedades no neoplásicas que pueden causar la misma (Tabla 2).

### Referencias

- <sup>1</sup> Bharati J, Lahoud OB, Jhaveri KD, Izzedine H. AA amyloidosis associated with cancers. *Nephrol Dial Transplant*. 31 Mayo 2023; 38(6):1366-1374.
- <sup>2</sup> Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y et al. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid*. 2018; 25:215.
- <sup>3</sup> Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med*. 2003; 349: 583.
- <sup>4</sup> Kimball KG. Amiloidosis en asociación con enfermedad neoplásica: Informe de un caso inusual y experiencia clínico-patológica en el Memorial Center for Cancer and Allied Diseases durante once años (1948-1958). *Ann Intern Med*. 1961; 55:958-74.
- <sup>5</sup> Jhaveri kd, Cha S.S, Calderón ket al. Enfermedades glomerulares observadas con cáncer y quimioterapia: una revisión narrativa. *Riñón Int*. 2013; 84:34-44.

# UN HALLAZGO QUE SALVA UNA VIDA: LA IMPORTANCIA DE LOS ESTUDIOS GENÉTICOS

GONZALEZ SÁNCHEZ, ALEJANDRO (1); GUTIERREZ SANZ, LOURDES (1); AGUADO NOYA, RAMON (1); GARITAONAINDIA DIAZ, YAGO (1); RUIZ DE DOMINGO, DIANA INES (1); SANCHEZ DEL CORRAL GUIJARRO, MARIA MATILDE (1); MELERO CIPRES, IBON (1); REDONDO CANOVAS DEL CASTILLO, ISABEL (1); MÉNDEZ GARCÍA, MIRIAM (1); SANCHEZ RUIZ, ANTONIO CARLOS (1)

(1) HOSPITAL PUERTA DE HIERRO

**Identificador:** 86

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** CANCER GASTRICO. ESTUDIO GENETICO. CDH1.

I

## INTRODUCCIÓN

Este caso ejemplifica cómo un hallazgo incidental en un estudio genético puede cambiar la historia clínica de una paciente, permitir la identificación de personas en riesgo para el desarrollo de cáncer y establecer un seguimiento, un diagnóstico precoz y una intervención terapéutica temprana.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Mujer de 49 años actualmente sin antecedentes médicos ni familiares de interés. A los 47 años, en Junio de 2021, es diagnosticada de un adenocarcinoma seroso de alto grado de ovario estadio IIIC por afectación peritoneal. Se realiza citorreducción primaria completa y recibe 6 ciclos de quimioterapia adyuvante según esquema carboplatino-paclitaxel.

Se solicita estudio genético somático mediante secuenciación masiva de BRCA HRD (Deficiencia de Recombinación Homóloga), que analiza genes de la vía de la recombinación homóloga (*BRCA*, *PALB2*...) y el estatus GIS (*Genomic Instability Score*). No se encontraron mutaciones en los genes analizados y el estudio GIS fue positivo, por lo que inicia tratamiento con niraparib de mantenimiento.

Se deriva a la Unidad de Consejo Genético y dada la edad de la paciente al diagnóstico se solicita estudio genético en línea germinal mediante secuenciación masiva que detecta un reordenamiento en el locus *CDH1* con la pérdida del exón 16 en heterocigosis.

Dada la asociación de esta mutación con el Síndrome Hereditario de Cáncer Gástrico Difuso (HDGC) se inicia seguimiento endoscópico periódico según protocolo Cambridge, incluyendo 30 biopsias (6 de antro, incisura, cuerpo, fundus y cardias, respectivamente). Se realiza una primera endoscopia en Mayo de 2022 sin hallazgos patológicos. Se repite una segunda endoscopia en Junio de 2023, sin hallazgos, salvo un área dudosa en antro por lo que, además de las biopsias incluidas por protocolo, se toman 2 biopsias más de la región descrita, siendo éstas diagnósticas de un adenocarcinoma gástrico difuso con células en anillo de sello. Se completa estudio con marcadores tumorales, PET-TC y ecoendoscopia, todos normales, por lo que, tras presentar caso en Comité de Tumores, se realiza gastrectomía total y esofagoyunostomía en Y de Roux. El informe anatomopatológico fue de un carcinoma gástrico pobremente cohesivo con células en anillo de sello, grado 3, con infiltración de la lámina propia y sin afectación ganglionar (estadio patológico pT1a; pN0).

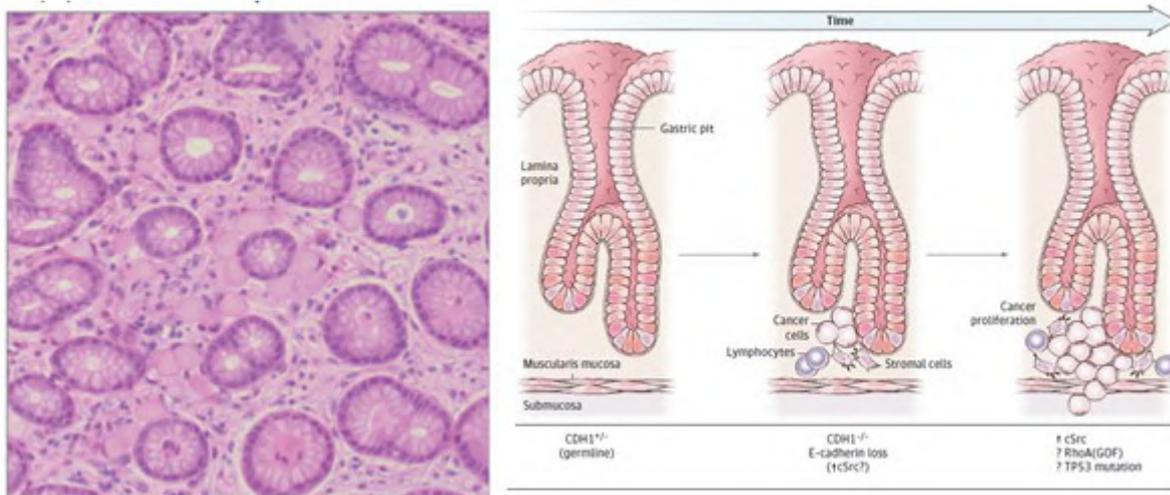
En la actualidad continúa recibiendo niraparib y realiza seguimiento con resonancia mamaria anual, permaneciendo libre de enfermedad.

## DISCUSIÓN

Inicialmente descritas en familias de origen maorí en Nueva Zelanda (1) las mutaciones inactivadoras del gen supresor de tumores *CDH1* se asocian a un riesgo incrementado de desarrollar cáncer gástrico de tipo difuso (en torno a un 40% para hombres y un 30% para mujeres) y cáncer lobulillar de mama (entre un 40 - 55% para mujeres), además de labio y paladar hendido (2). Se trata de un gen localizado en el cromosoma 16 que codifica la proteína transmembrana e-cadherina, cuya

pérdida de expresión provoca pequeños focos de carcinoma gástrico in situ con células en anillo de sello (imagen 1), requiriéndose un segundo evento mutacional para adquirir capacidad de proliferación e invasión (imagen 2). El *International Gastric Cancer Linkage Consortium* (IGCLC) ha desarrollado criterios individuales y familiares para testar CDH1 en línea germinal (tabla 1) y recomendaciones para los portadores (3). En ausencia de antecedentes familiares de cáncer gástrico o de mama, se recomienda vigilancia anual mediante endoscopia con protocolo Cambridge y RMN mamaria o plantear gastrectomía y/o mastectomía bilateral profilácticas, al mismo nivel de recomendación. En caso de presentar antecedentes familiares de cáncer gástrico difuso se recomienda gastrectomía profiláctica (4).

El gen CDH1 no se asocia con cáncer de ovario y lo consideramos un hallazgo casual que ejemplifica la utilidad de los estudios genéticos tanto somáticos como germinales en los pacientes con cáncer.



**Box. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome Genetic Testing Criteria**

**CDH1 and CTNNA1 testing is recommended in the following situations**

**Individual criteria**

- DGC in individuals aged <50 y<sup>a</sup>
- DGC at any age in individuals with a personal or family history of cleft lip/cleft palate
- History of DGC and LBC in individuals aged <70 y
- Bilateral LBC/LCIS in individuals aged <70 y
- Gastric biopsy with in situ signet ring cells and/or pagetoid spread of signet ring cells in individuals aged <50 y

**Family criteria<sup>b</sup>**

- ≥2 Cases of gastric cancer in family (any age), with at least 1 confirmed DGC
- ≥2 Cases of LBC in family members aged <50 y
- ≥1 Case of DGC any age and ≥1 case of LBC in different family members aged <70 y

Abbreviations: DGC, diffuse gastric cancer; LBC, lobular breast cancer.

<sup>a</sup> All diagnoses of DGC and LBC must be histologically confirmed.

<sup>b</sup> Family members must be first- or second-degree blood relatives of each other.

**Referencias**

<sup>1</sup> Guilford P, Hopkins J, Harraway J, et al. E-cadherin germline mutations in familial gastric cancer. Nature. 1998;392(6674):402-405.

<sup>2</sup> Xicola RM, Li S, Rodriguez N, et al. Clinical features and cancer risk in families with pathogenic CDH1 variants irrespective of clinical criteria. *J Med Genet.* 2019;56(12):838-843.

<sup>3</sup> Gamble LA, Heller T, Davis JL. Hereditary Diffuse Gastric Cancer Syndrome and the Role of CDH1: A Review. *JAMA Surg.* 2021 Apr 1;156(4):387-392

<sup>4</sup> Blair VR, McLeod M, Carneiro F, et al. Hereditary diffuse gastric cancer: updated clinical practice guidelines. *Lancet Oncol* 2020; 21:e386.

# INMUNOTERAPIA E INESTABILIDAD DE MICROSATÉLITES: ROMPIENDO ESTADÍSTICAS EN SUPERVIVENCIA DEL CÁNCER GÁSTRICO METASTÁSICO

*Fernández Ros , Ismael (1); García Verdejo, Francisco José (1); Luque Caro, Natalia (1)*

*(1) Hospital Universitario de Jaén*

**Identificador:** 87

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Inestabilidad de microsatélites

## INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico es el segundo tumor más frecuente del aparato digestivo y la tercera causa de mortalidad por cáncer a nivel global<sup>1</sup>. A su vez, la inestabilidad de microsatélites (IMS) y el síndrome de Lynch aumentan un 10-15% el riesgo de padecerlo, siendo más frecuente en estos casos el subtipo intestinal. Actualmente, la IMS es uno de los biomarcadores predictivos de respuesta al tratamiento en cáncer gástrico, además de HER 2 y PDL-1, siendo los tumores inestables más inmunogénicos y generando una respuesta a la inmunoterapia con inhibidores del punto de control más profunda y duradera<sup>2</sup>.

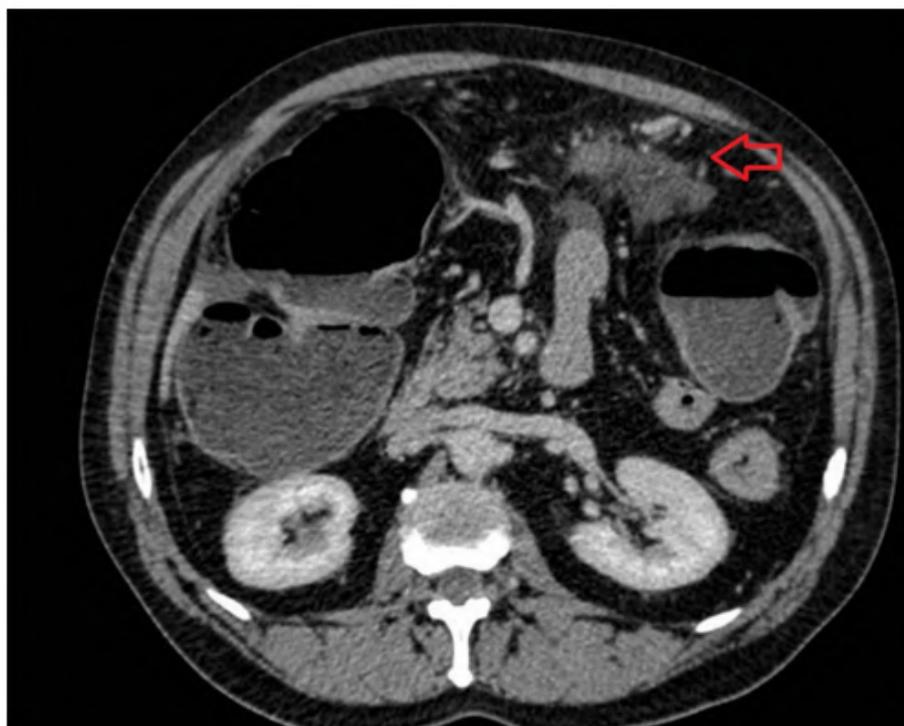
Presentamos un caso clínico que pone de manifiesto la relevancia del uso de inmunoterapia en cáncer gástrico con IMS.

## CASO CLÍNICO

Varón de 66 años que consulta en noviembre de 2018 por dolor abdominal generalizado y síndrome emético, realizándose radiografía de abdomen (Imagen 1) y tomografía computarizada (TC) en la que se observa obstrucción intestinal por masa en colon descendente (Imagen 2).



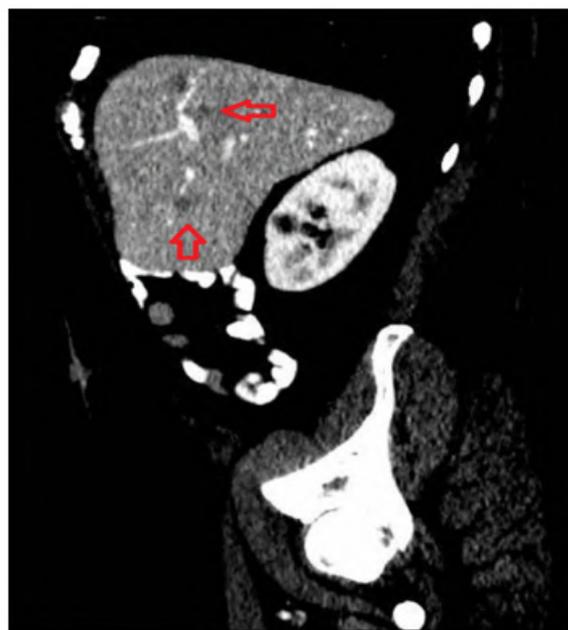
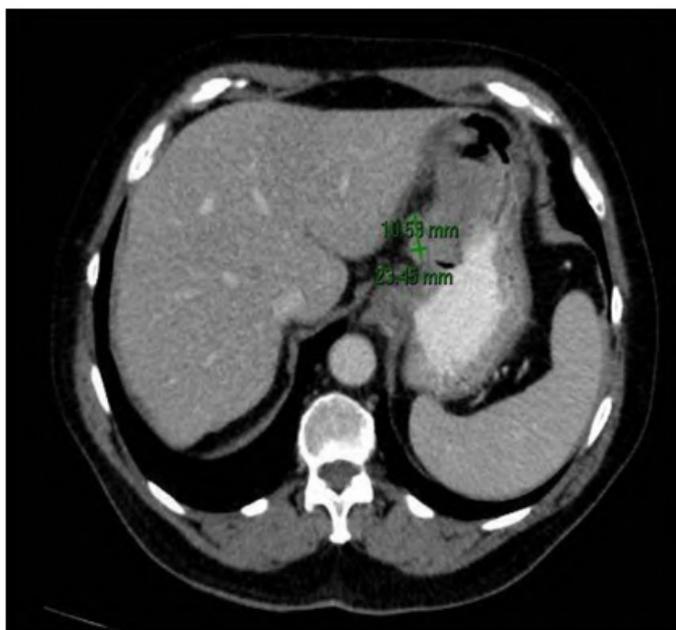
**Imagen 1.** Radiografía de abdomen en la que se observa dilatación de asas de colon, sin dilatación de asas de intestino delgado, compatible con obstrucción intestinal con válvula ileocecal competente.



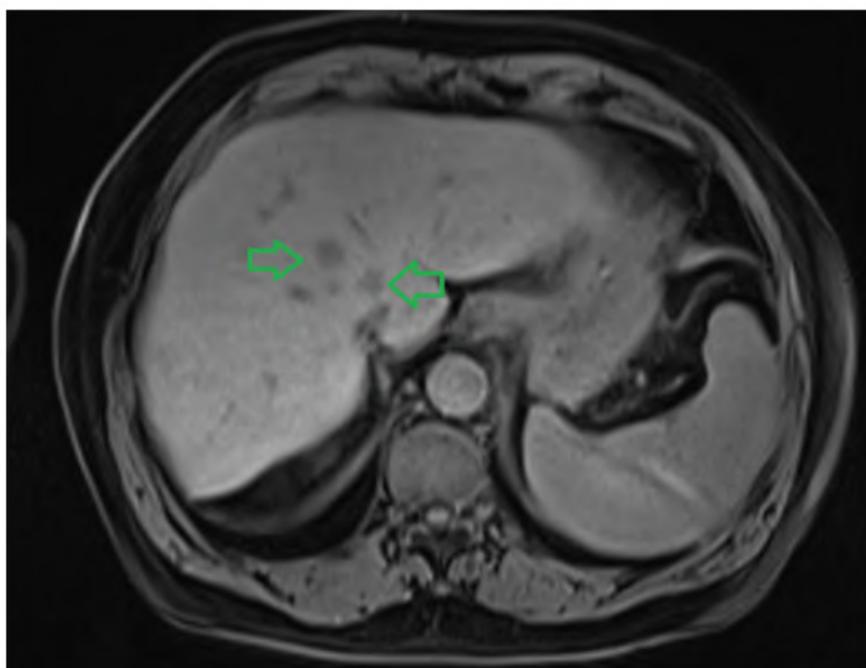
**Imagen 2.** Tomografía computarizada que objetiva masa estenosante de 4cm en colon descendente (flecha roja), con dilatación colónica proximal de hasta 10cm con niveles hidroaéreos.

Se interviene de colectomía subtotal, y se diagnostica de adenocarcinoma de colon izquierdo pT3N1bM0, sin inestabilidad de microsatélites y gen RAS mutado. Realiza ocho ciclos de capecitabina y oxaliplatino adyuvante con fin en julio de 2019.

En TC de control de marzo de 2020 (Imágenes 3 y 4), se observa engrosamiento en cuerpo gástrico y diversas metástasis hepáticas de nueva aparición, confirmándose estas con resonancia magnética (RM) de abdomen (Imagen 5). Tras biopsia mediante endoscopia digestiva alta (EDA) y biopsia hepática, se diagnostica de adenocarcinoma gástrico tipo intestinal con presencia de IMS (ausencia de expresión de los genes MLH1 y PMS2), HER 2 negativo. Se realiza estudio germinal con resultado negativo para síndrome de Lynch.



**Imágenes 3 y 4.** TC en la que se observa engrosamiento parietal en curvatura menor de cuerpo gástrico sugerente de neoplasia primaria (imagen de la izquierda) y lesiones hepáticas hipodensas de nueva aparición sospechosas de metástasis (flechas rojas de imagen de la derecha).

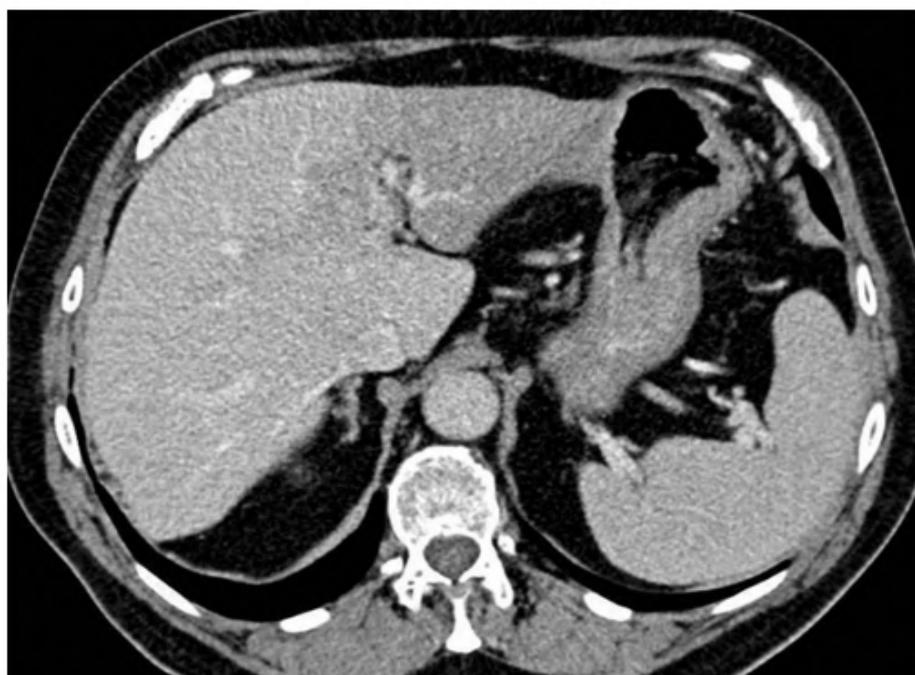


**Imagen 5.** Resonancia magnética de abdomen que confirma la presencia de múltiples lesiones hipodensas hepáticas (flechas verdes) compatibles con metástasis.

En mayo de 2020 comienza tratamiento de primera línea con 5-Fluoruracilo y Oxaliplatino, hasta que en TC de octubre de 2020 se observa progresión de metástasis hepáticas. Dado el antecedente de IMS y teniendo en cuenta los resultados del estudio Keynote-061<sup>3</sup>, se solicita tratamiento con Pembrolizumab a dosis de 2mg/kg por uso compasivo, comenzando en noviembre de 2020.

Tras primera reevaluación se aprecia claro beneficio clínico y respuesta radiológica completa de las lesiones, incluido el tumor primario. Tras dos años de tratamiento con Pembrolizumab, en noviembre de 2022 inicia seguimiento, manteniendo respuesta radiológica obtenida y realizándose EDA 2023 que objetiva respuesta patológica a nivel gástrico.

Actualmente, tres años después, el paciente se encuentra en revisiones y libre de enfermedad (Imagen 6).



**Imagen 6.** Última TC realizada en noviembre de 2023, en el que no se observa neoformación gástrica ni lesiones ocupantes de espacio a nivel hepático visualizadas en pruebas de imagen previa, manteniendo el paciente respuesta completa.

### 3. DISCUSIÓN

Nuestro paciente ha sido diagnosticado de dos de los tumores primarios que entran dentro del espectro Lynch (colon y gástrico). El hecho de que el tumor gástrico fuera altamente inestable y que el paciente había tenido previamente un cáncer de colon hacía necesario descartar que se tratase de un síndrome de Lynch, diagnóstico que fue, de hecho, descartado.

La IMS es un excelente biomarcador predictivo de respuesta a inmunoterapia y el pembrolizumab tiene indicación agnóstica para estos tumores<sup>4</sup>. En concreto, el adenocarcinoma gástrico metastásico IMS también se beneficia ampliamente de este tratamiento, tanto en primera línea como en el caso de progresión a un tratamiento anterior<sup>5</sup>, aumentando las tasas de respuesta y supervivencia global respecto a la quimioterapia estándar.

La evolución de nuestro paciente es una evidencia real que respalda claramente el uso de inmunoterapia en pacientes con IMS, y demuestra el cambio en el paradigma que ha supuesto la inmunoterapia cuando seleccionamos bien los pacientes que se van a beneficiar de este tratamiento.

## Referencias

- <sup>1</sup> Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, et al. Gastric cancer. *Lancet*. 2020; 396:635-48.
- <sup>2</sup> Pietrantonio F, Miceli R, Raimondi A, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. *J Clin Oncol* 2019; 37:3392.
- <sup>3</sup> Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandalà M, Ryu MH, Fornaro L, Olesiński T, Caglevic C, Chung HC, Muro K, Goekkurt E, Mansoor W, McDermott RS, Shacham-Shmueli E, Chen X, Mayo C, Kang SP, Ohtsu A, Fuchs CS; KEYNOTE-061 investigators. 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):123-133. doi: 10.1016/S0140-6736(18)31257-1. Epub 2018 Jun 4.
- <sup>4</sup> Le DT, Uram JN, Wang H, et al.: PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 372:2509-2520, 2015
- <sup>5</sup> 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.

# De insuficiencia cardiaca a tumor neuroendocrino con cardiopatía carcinoide. La importancia del diagnóstico diferencial

Armas González, Alba (1); Lorenzo Barreto, Jose Enrique (1); Pérez Fernández, Sergio (1); De Palma Castillo, Federico (1); Rodríguez Morón, Valle (1)

(1) Hospital Universitario de Canarias

**Identificador:** 88

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Tumor neuroendocrino, síndrome carcinoide, cardiopatía carcinoide, insuficiencia cardiaca, insuficiencia tricuspídea torrencial

**INTRODUCCIÓN:** Presentamos un caso en el que queremos destacar la importancia del diagnóstico diferencial y una anamnesis adecuada, aportando relevancia a patologías de menor incidencia. Nuestra paciente se presentó como un debut de insuficiencia cardiaca descompensada, que resultó en un tumor neuroendocrino (TNE) con síndrome carcinoide (SC) y cardiopatía carcinoide grave asociada.

**CASO CLÍNICO:** Mujer, 79 años. Antecedentes patológicos destacados de alergia enalapril y tetraciclinas, hipertensión arterial y exfumadora.

En octubre de 2021, tras meses de edemas progresivos en miembros inferiores, la paciente acude a nuestro con cuadro sugestivo de insuficiencia cardiaca descompensada en forma de anasarca y disnea. Se realiza radiografía de tórax con datos de redistribución vascular y derrame pleural. En la analítica destaca péptido natriurético elevado, por ello, se instaura tratamiento depletivo poco efectivo. Se rehistoria a la paciente y, además de los signos descritos, comenta episodios de diarrea de meses de evolución y enrojecimiento facial. A la exploración destaca hepatomegalia, por lo que se solicita tomografía computarizada que objetiva lesión hipervascular en íleon distal y múltiples lesiones hepáticas. La lesión no es accesible por colonoscopia, por lo que se realiza biopsia hepática que confirma TNE grado 1 de íleon y se completa estudio con niveles de cromogranina A y serotonina que resultan elevados.

Teniendo en cuenta que el motivo de ingreso inicial fue descompensación de insuficiencia cardiaca, se solicita ecografía y presenta: disfunción diastólica tipo 1 con sobrecarga de cavidades derechas, asociando insuficiencia tricuspídea torrencial sin hipertensión portal secundaria. Tras ser valorada por cardiología se decide seguimiento. En febrero de 2022 inicia lanreótide, a los cuatro meses normaliza marcadores. Mejoría significativa de edemas, resolución de diarreas. Última valoración en mayo de 2023, enfermedad estable.

**DISCUSIÓN:** Los TNE proceden de las células enterocromafines del sistema neuroendocrino difuso, el cual está ampliamente presente en el aparato digestivo<sup>1</sup>. Su incidencia está en aumento debido, en gran medida, a la mejora en las técnicas diagnósticas<sup>2</sup>. Los TNE representan el 2% de los tumores malignos gastrointestinales<sup>3</sup>. El SC es más frecuente en los casos que presentan metástasis hepáticas<sup>4</sup>, como nuestra paciente y, asocia peor pronóstico<sup>2</sup> y peor calidad de vida. Se describe como episodios de enrojecimiento de la piel 90%, diarreas 80%, disnea y taquicardia<sup>3</sup> debido a la liberación de histamina o serotonina. Sin embargo, algunos TNE como los de origen pulmonar u ovárico no precisan metástasis hepáticas para producir el SC.

Un 20-50% de los SC, presentan cardiopatía carcinoide como complicación<sup>5</sup>, que se asocia a mayor morbimortalidad<sup>4</sup>. En cuanto su fisiopatología, elevados niveles de serotonina circulantes favorecen la síntesis de colágeno en las válvulas cardiacas que condiciona la fibrosis de estas. Afecta inicialmente a las válvulas derechas, causando estenosis y regurgitación sanguínea<sup>4,5</sup>. Aquellos pacientes que presentan regurgitación tricuspídea grave, en su mayoría, requieren cirugía en ambas válvulas derechas<sup>5</sup>.

Lo extraordinario de este caso radica en la importancia de la anamnesis y la sospecha clínica. En nuestro centro valoramos a diario decenas de pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca que son estabilizados e, inmediatamente, dados de alta. Éste podría haber sido el caso de la paciente presentada, pero la asociación de hepatomegalia palpable y el síndrome diarreico descrito por la paciente en una segunda anamnesis más dirigida, motivaron un estudio más exhaustivo. Casos como éste nos hacen reflexionar sobre la importancia de indagar en todos los síntomas que un paciente expresa, por banales que parezcan, ya que pueden ocultar una patología potencialmente grave. También nos recuerda la importancia de la ecografía cardiaca en todo paciente que presenta insuficiencia cardiaca o soplo de nueva aparición, ya que, como el caso que nos ocupa, nos puede sorprender el resultado y diagnosticar patologías poco frecuentes.

## Referencias

- <sup>1</sup> Dominique Clement,1,2,3 John Ramage,2,3 and Raj Srirajaskanthan 1,2,3 1Department of Gastroenterology, Kings College Hospital London, London SE5 9RS, UK 2Faculty of Life Sciences and Medicine, Kings College London, London, UK 3Neuroendocrine Tumour Unit, Kings Health Partners ENETS Centre of Excellence, London SE5 9RS, UK, editor. Update on Pathophysiology, Treatment, and Complications of Carcinoid Syndrome. Vol. 2020. Journal of Oncology; Published 21 January 2020.
- <sup>2</sup> aume Capdevila Castillón1 · Teresa Alonso Gordo2 · Alberto Carmona Bayonas3 · Ana Custodio Carretero4 · Rocío García-Carbonero5 · Enrique Grande Pulido6 · Paula Jiménez Fonseca7 · Angela Lamarca Lete8 · Angel Segura Huerta9 · Javier Gallego Plazas. SEOM-GETNE clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2022). Published online: 19 May 2023.
- <sup>3</sup> Division of Gastroenterology and Hepatology, Department of Internal Medicine, Thomas Jefferson University, Philadelphia, PA 19107, United States. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. World J Gastrointest Oncol. el 15 de agosto de 2020;12(020 August 15):791-807.
- <sup>4</sup> Al Chalaby Nene Takahashi Ashraf Tanious Aro Daniela Arockiam Neil Beri Ezra A. Amsterdam CJANSBTMMMS. Carcinoid Heart Disease: Pathophysiology, Pathology, Clinical Manifestations, and Management. Cardiology 2021. el 16 de octubre de 2020;146:65-73.
- <sup>5</sup> Authors/Task Force Members: Alexander R. Lyon\*† (Chairperson) (United Kingdom), Teresa López-Fernández\*† (Chairperson) (Spain), Liam S. Couch (Task Force Coordinator) (United Kingdom), Riccardo Asteggiano (Italy), Marianne C. Aznar1 (United Kingdom), Jutta Bergler-Klein (Austria), Giuseppe Boriani (Italy), Daniela Cardinale (Italy), Raul Cordoba2 (Spain), Bernard Cosyns (Belgium), David J. Cutter (United Kingdom), Evandro de Azambuja (Belgium), Rudolf A. de Boer (Netherlands), Susan F. Dent3 (United States of America), Dimitrios Farmakis (Cyprus), Sofie A. Gevaert (Belgium), Diana A. Gorog (United Kingdom), Joerg Herrmann3 (United States of America), Daniel Lenihan3 (United States of America), Javid Moslehi (United States of America), Brenda Moura (Portugal), Sonja S. Salinger (Serbia), Richard Stephens (United Kingdom), Thomas M. Suter (Switzerland), Sebastian Szmit (Poland), Juan Tamargo (Spain), Paaladinesh Thavendirathan (Canada), Carlo G. Tocchetti (Italy), Peter van der Meer (Netherlands), Helena J. H. van der Pal (Netherlands), and ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). 2022.

# Multineuritis inmunomediada refractaria a tratamiento en paciente con adenocarcinoma gástrico metastásico en respuesta completa

*Martin Fernandez de Soignie, Manuela (1); Solana Lopez, Irene (1); de Zea Luque, Carlos (1); Escalona Martin, Fatima (1); Santana Gómez, Isabel (1); Gutierrez Abad, David (1); Martinez Moreno, Elia (1); Juez Martel, Iñaki (1); de Torres Olombrada, Maria Victoria (1); Guerra Martinez, Juan Antonio (1)*

*(1) Hospital Universitario de Fuenlabrada*

**Identificador:** 89

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Multineuritis inmunomediada, adenocarcinoma gástrico, inmunoterapia.

Presentamos caso de adenocarcinoma gástrico metastásico tratado con quimio-inmunoterapia con respuesta completa tumoral pero toxicidad grave inmunomediada refractaria a tratamiento inmunosupresor.

Varón de 46 años fumador y bebedor es diagnosticado en Enero 2023 de adenocarcinoma gástrico moderadamente diferenciado estadio T3/T4aN+M1 (ganglionar torácica y retroperitoneal) Her2 negativo, PD-L1 por CPS 9.4, sin inestabilidad de microsatélites. Requiere gastrectomía subtotal paliativa por hemorragia aguda al diagnóstico. Comienza posteriormente tratamiento con FOLFOX-Nivolumab.

En tercer ciclo presenta mareo inespecífico pero tras cuarto ciclo, en Abril 2023, acude a consulta con inestabilidad de la marcha, aumento de mareo e hipoacusia severa. El TC craneal descarta patología estructural y con sospecha de toxicidad neurológica inmunomediada se inicia corticoterapia a 1 mg/kg. Requiere finalmente ingreso por empeoramiento sintomático, presentado además parestesias en hemicráneo y miembro superior izquierdos.

En Urgencias la comunicación con el paciente resulta difícil por hipoacusia bilateral grave. Destaca ausencia de nistagmo, hipoestesia táctil en hemicara, hemicráneo izquierdos y región lateral cervical ipsilateral. Leve disinergia en maniobra dedo-nariz izquierda. Estática y marcha francamente inestable con gran aumento de base de sustentación sin cambios con ojos abiertos y cerrados.

- Análítica: bioquímica, gasometría, hemograma y hemostasia normales.
- Tomografía computerizada (TC) cerebral: sin alteraciones.
- Resonancia magnética (RM) cerebral-cervical y de plexo braquial: Realce patológico con mayor expresión en la secuencia FLAIR tras administración de Gadolinio de ambos trigéminos y en el interior de ambos CAIs (VII/VIII). Plexopatía braquial izquierda inflamatoria.
- Líquido cefalorraquídeo (LCR): hiperproteorraquia, glucorraquia normal, sin celularidad. Detección de virus negativos, cultivo y citología negativos. Anticuerpos (Ac) Anti-Ma2 presentes.
- TC toraco-abdomino-pélvico: respuesta completa tumoral.

Ante hallazgo de realce patológico en RM cerebral se descarta patología tumoral con dos citologías de LCR negativas. Tras negatividad de detección de virus y cultivo de bacterias en LCR, sin mejoría sintomática a pesar de corticoides a dosis de 1 mg/kg se aumenta a 1.5mg/kg. Por refractariedad requiere cinco bolos de 1g de metilprednisolona manteniendo clínica neurológica sin cambios.

Tras fracaso terapéutico previo, recibe inmunoglobulinas a 0.5mg/kg/día cinco días. Ante presencia de Ac Anti-Ma2 en LCR relacionados con polirradiculoneuritis paraneoplásicas se reevalúa enfermedad con TC toraco-abdomino-pélvico que presenta respuesta completa tumoral y se realiza ecografía testicular por la relación entre Anti-Ma2 y tumores testiculares que resulta normal.

Tras exclusión de otras causas de multineuritis craneal asumiéndose origen inmunomediado y ante la nula respuesta a tratamiento instaurado se inicia inmunosupresión completando seis ciclos de Ciclofosfamida 500mg bisemanal y Rituximab 375mg/m<sup>2</sup> semanal durante cuatro semanas.

Desde entonces mantiene respuesta completa tumoral pero continúa gravemente limitado para su vida diaria dada la no mejoría de ataxia e hipoacusia neurosensorial bilateral grave. Desde el inicio de tratamiento con inmunoterapia se ha

estudiado la relación entre toxicidad inmunomediada y respuesta tumoral. Presentamos un paciente con excelente respuesta tumoral a la quimio-inmunoterapia pero con grave multineuritis inmunomediada refractaria a tratamiento inmunosupresor, implicando una franca disminución de calidad de vida de un paciente joven ahora dependiente para actividades de la vida diaria.

Los síndromes neurológicos inmunomediados son variados y difíciles de reconocer por la inespecificidad de sus síntomas iniciales y el gran espectro inmunológico que presentan.<sup>2</sup> La mayoría afectan al sistema nervioso periférico, pero cuando afectan al central la gravedad es mayor y en ocasiones, puede resultar irreversible por ser refractaria a tratamiento.<sup>1</sup> La necesidad de descartar otras causas (infecciosa, paraneoplásica, tumoral...) no debe retrasar la instauración de tratamiento dada la potencial severidad clínica que pueden alcanzar.

Esto plantea la necesidad de predecir riesgo de toxicidad inmunomediada grave para intentar evitar estas secuelas y de vigilar en consulta estrechamente cualquier síntoma que pueda ser el inicial de estos síndromes neurológicos.

### Referencias

<sup>1</sup> Roth P et al. Neurological complications of cancer immunotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2021;97:102189.

<sup>2</sup> Valencia-Sanchez C, Zekeridou A. Paraneoplastic Neurological Syndromes and Beyond Emerging With the Introduction of Immune Checkpoint Inhibitor Cancer Immunotherapy. *Front Neurol.* 2021;12:642800.

## Angiosarcoma hepático: Un reto diagnóstico y terapéutico

Pérez de Villar Vivas, José Manuel (1); Calleja Lozano, Rafael (2); Durán Martínez, Manuel (1); Luque Molina, Antonio (1); Ayllón Terán, María Dolores (1); Padiá Aguado, Ana (1); Ciria Bru, Rubén (1); Briceño Delgado, Francisco Javier (1); López Cillero, Pedro (1)

(1) Hospital Universitario Reina Sofía, (2) Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC)

**Identificador:** 90

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Angiosarcoma hepático; Cirugía hepática; sarcoma

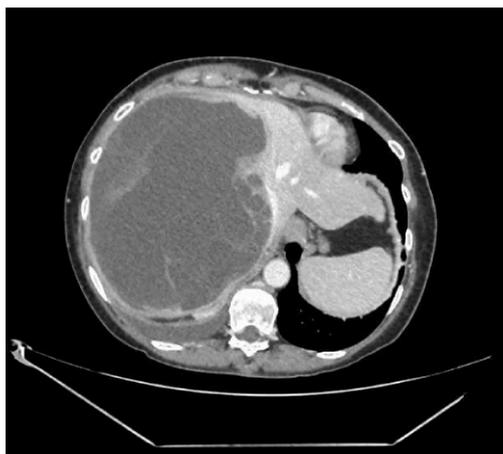
### Introducción

El angiosarcoma hepático es un tumor raro de origen mesenquimal. A pesar de su baja incidencia, es el sarcoma primario del hígado más frecuente (1,2). Su patogenia reside en la malignización de las células a nivel del endotelio vascular y presentan tendencia a ser multinodulares. En el momento del diagnóstico, la afectación extensa del parénquima hepático, así como la presencia de metástasis son comunes(3). La resección quirúrgica, es la única opción terapéutica potencialmente curativa, ofreciendo una mediana de supervivencia 19 meses aproximadamente. La falta de una sintomatología evidente y su baja incidencia representan un desafío desde una perspectiva tanto diagnóstica como terapéutica.

### Caso clínico

Paciente de 54 años, fumadora, con exposición a cabras y gatos, acudió a un centro externo por febrícula y dolor abdominal súbito en el hipocondrio derecho, que empeoraba con el movimiento. Presentaba fiebre, presión arterial 151/91 mmHg y frecuencia de 125lpm. La exploración física era anodina y la analítica mostró una hemoglobina de 11,9g/dL, neutrofilia sin leucocitosis, dímero D 4642 ng/mL y PCR 116,4 mg/L.

Dada la cifra de dímero D, se decidió realizar angio-TC pulmonar que excluyó tromboembolismo pulmonar, reveló un derrame pleural derecho y lesión hepática de gran tamaño. Posteriormente, se amplió estudio con TC de abdomen que mostró una lesión de aspecto quístico en lóbulo derecho de 17x13x14 cm. Inicialmente, fue considerado como quiste hidatídico pese a que la serología para echinococcus granulosus fue negativa.



Se traslada a nuestro centro, donde inicia tratamiento con albendazol y praziquantel. Se completa estudio con colangioRNM que descartó comunicación con la vía biliar. Al noveno día de ingreso, comienza con deterioro clínico progresivo y analítico. Se indica cirugía preferente en el undécimo día de ingreso. Se realizó colecistectomía y una segmentectomía del segmento VII con sección de vena hepática derecha en la confluencia con la vena cava inferior. La paciente tuvo un postoperatorio sin incidencias y fue dada de alta al quinto día postoperatorio.

El análisis patológico mostró una lesión con márgenes libres compatible con angiosarcoma hepático. La lesión fue positiva para CD34+, CD31+, FVII+ y Glipican 3(-) y Ag hepatocitario(-).

## Discusión

El angiosarcoma hepático exhibe una incidencia notablemente baja, predominando en individuos de ascendencia caucásica en la sexta década de vida (4). Los síntomas pueden manifestarse en un amplio espectro, desde molestias abdominales hasta hemorragias potencialmente fatales (2,3,5). El proceso diagnóstico se ve a menudo obstaculizado por la variabilidad en la apariencia de las lesiones en las imágenes radiológicas (4). Entre los hallazgos comunes se encuentran masas con bordes poco definidos, densidad heterogénea y posibles evidencias de hemorragia que pueden presentar calcificaciones. Adicionalmente, el angiosarcoma puede no mostrar realce con el medio de contraste, dificultando la distinción de angiosarcomas de pequeño tamaño que presentan realce homogéneo (6). Más del 30% de los casos pueden ser inicialmente clasificados como benignos, mientras que cerca del 40% presentan enfermedad metastásica al momento del diagnóstico (3). En el diagnóstico patológico, la positividad para CD34, CD31 y VIII adquiere relevancia, como es el caso en nuestra situación (2,5).

La resección quirúrgica constituye la única opción para lograr la extirpación completa del tumor, ofreciendo una oportunidad de incrementar la tasa de supervivencia (3,7-9). Hasta el momento, no existe un régimen quimioterapéutico establecido, aunque se ha sugerido la posibilidad de emplear 5-FU-carboplatino acompañado de doxorubicina o iofosfamida-doxorubicina (1).

Con este caso, se busca proporcionar visualización de esta entidad poco común, caracterizada por un pronóstico oncológico desfavorable, subrayando la importancia de la detección temprana y fomentando el interés en posibles avances futuros en su abordaje terapéutico.

## Referencias

- <sup>1</sup> Kim HR, Rha SY, Cheon SH, Roh JK, Park YN, Yoo NC. Clinical features and treatment outcomes of advanced stage primary hepatic angiosarcoma. *Annals of Oncology*. 2009;20(4):780-7.
- <sup>2</sup> Chaudhary P, Bhadana U, Singh RAK, Ahuja A. Primary hepatic angiosarcoma. Vol. 41, *European Journal of Surgical Oncology*. W.B. Saunders Ltd; 2015. p. 1137-43.
- <sup>3</sup> Wilson GC, Lluís N, Nalesnik MA, Nassar A, Serrano T, Ramos E, et al. Hepatic Angiosarcoma: A Multi-institutional, International Experience with 44 Cases. *Ann Surg Oncol*. 2019 Feb 15;26(2):576-82.
- <sup>4</sup> Averbukh LD, Mavilia MG, Einstein MM. Hepatic Angiosarcoma: A Challenging Diagnosis. *Cureus*. 2018 Sep 11;
- <sup>5</sup> Chien CY, Hwang C cheng, Yeh C nan, Chen H yang, Wu JT, Cheung CS, et al. Liver angiosarcoma, a rare liver malignancy, presented with intraabdominal bleeding due to rupture- a case report. *World J Surg Oncol*. 2012 Jan 26;10.
- <sup>6</sup> Yi LL, Zhang JX, Zhou SG, Wang J, Huang YQ, Li J, et al. CT and MRI studies of hepatic angiosarcoma. *Clin Radiol*. 2019 May 1;74(5):406.e1-406.e8.
- <sup>7</sup> Tripke V, Heinrich S, Huber T, Mittler J, Hoppe-Lotichius M, Straub BK, et al. Surgical therapy of primary hepatic angiosarcoma. *BMC Surg*. 2019 Jan 10;19(1).
- <sup>8</sup> Konstantinidis IT, Nota C, Jutric Z, Ituarte P, Chow W, Chu P, et al. Primary liver sarcomas in the modern era: Resection or transplantation? *J Surg Oncol*. 2018 Apr 1;117(5):886-91.
- <sup>9</sup> Li DB, Si XY, Wan T, Zhou YM. A pooled analysis of treatment and prognosis of hepatic angiosarcoma in adults. *Hepatobiliary and Pancreatic Diseases International*. 2018 Jun 1;17(3):198-203.

# Inestabilidad de microsatélites en tumores digestivos diseminados no colorrectales: reporte de un caso.

Rodríguez Morón, Valle (1)

(1) Hospital Universitario de Canarias

**Identificador:** 91

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Cáncer esofágico Cáncer gástrico Unión gastroesofágica Inmunoterapia Inestabilidad de microsatélites

## INTRODUCCIÓN

El cáncer esofágico es la octava neoplasia más frecuente en el mundo y la sexta en mortalidad. La mayoría de los casos se tratan de carcinomas escamosos. Los adenocarcinomas esofágicos (ADCE) son menos frecuentes, pero predominan en países desarrollados. Los ADCE suelen desarrollarse en el seno de una metaplasia esofágica inducida por el reflujo gastroesofágico, factor de riesgo conocido. Su localización más frecuente es en el tercio esofágico inferior y tienden a presentar diseminación linfática precoz por lo que el tratamiento quirúrgico suele ser insatisfactorio, siendo la tasa de resección como uno de los factores pronósticos más importantes.<sup>1</sup>

Múltiples ensayos han demostrado el beneficio clínico de los esquemas perioperatorios en estadios localmente avanzados, siendo actualmente el tratamiento estándar. En el entorno metastásico la adición de inmunoterapia a la quimioterapia ha demostrado mejorar la supervivencia y tasas de respuesta en pacientes seleccionados.<sup>2</sup>

En cuanto a la inestabilidad de microsatélites, sabemos que es esencial testarlo en todas las neoplasias digestivas porque se trata de un factor pronóstico y terapéutico. En aquellos pacientes con tumores de la unión gastroesofágica (UGE) diseminados con inestabilidad de microsatélites, se recomienda el pembrolizumab como tratamiento de segunda línea a la progresión a la quimioterapia.<sup>3</sup>

## ANAMNESIS

Varón de 75 años con antecedentes de cardiopatía isquémica, diabetes mellitus tipo 2 y un linfoma de la zona marginal diagnosticado en 2015, en seguimiento por Hematología.

En julio de 2018, durante el tratamiento de su linfoma, debuta con cuadro de disfagia progresiva, por lo que es ingresado para estudio. En noviembre de 2018 se diagnostica de un adenocarcinoma en tercio distal esofágico localizado, cT3N0M0 (estadio II), Her2 negativo. Inicia tratamiento perioperatorio con quimiorradioterapia (QRT) neoadyuvante radical que finaliza en enero de 2019. En marzo de 2019 se interviene mediante esofagectomía McKeown, cirugía R0. Obtiene respuesta parcial al tratamiento, con estadificación ypT3N0M0 y sin evidencia de enfermedad, por lo que inicia controles.

En marzo de 2022, a 3 años sin evidencia de enfermedad, se solicita PET-TC de evaluación, que objetiva masa en ápex de pulmón izquierdo la cual se biopsia y se confirma recidiva pulmonar de su ADCE, con expresión de PD-L1 < 1%.<sup>4</sup> Se decide dar radioterapia sobre la metástasis pulmonar (SBRT). Posteriormente en agosto de 2022 nueva recidiva pulmonar con múltiples lesiones y cutáneas en cuero cabelludo, por lo que se realiza estudio molecular que muestra inestabilidad de microsatélites con pérdida de expresión nuclear de PMS2 - MLH1.

Dado que se trata de un paciente con síndrome linfoproliferativo con pancitopenia y unfit para quimioterapia, en septiembre de 2022 inicia pembrolizumab en monoterapia y tras 4 ciclos obtiene respuesta parcial pulmonar con muy buena tolerancia al tratamiento que mantiene tras 10 ciclos. En junio de 2023 describen progresión pulmonar, no obstante está en respuesta cutánea completa y respuesta clínica franca, por lo que se decide continuar pembrolizumab. En última evaluación en septiembre/23 tras 12 ciclos de tratamiento, mantiene enfermedad estable pulmonar sin nuevas lesiones cutáneas y aceptable estado general a un año de inicio del tratamiento.

## DISCUSIÓN

El tratamiento con pembrolizumab se recomienda en segunda línea en adenocarcinomas gástrico y de la unión gastroesofágica como es el caso que nos concierne, en aquellos pacientes con inestabilidad de microsatélites (MSI) en base a los resultados del KEYNOTE - 158, que demostró alta tasa de respuestas y una supervivencia libre de progresión de 11 meses en estos pacientes <sup>5</sup>. No obstante, en este ensayo no solo se incluyeron pacientes con tumores gástricos, por lo que más ensayos que demuestren la efectividad de la inmunoterapia en estos pacientes son necesarios.

#### Referencias

- <sup>1</sup> André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med* [Internet]. 2020;383(23):2207-18
- <sup>2</sup> Lordick, F., et al., Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*, 2022. 33(10): p. 1005-1020
- <sup>3</sup> Pietrantonio, F., et al., Individual Patient Data Meta-Analysis of the Value of Microsatellite Instability As a Biomarker in Gastric Cancer. 2019
- <sup>4</sup> Shitara, K., 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. 392(10142): p. 123-133 Kojima, T., et al., Randomized phase III KEYNOTE-181 study of pembrolizumab versus chemotherapy in advanced esophageal cancer. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(35): p. 4138-4148
- <sup>5</sup> Marabelle, A., et al., Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. *Journal of Clinical Oncology*, 2020. 38(1): p. 1-10

# EL VALOR DE LA BIOPSIA ANTE LA PROGRESIÓN DE UN CÁNCER GÁSTRICO CON SOBREENPRESIÓN HER2

*Pérez López, Óscar Iván (1); López Pascual, Ana María (1); Mehamed Mohamed, Ismael (1); Moreno Vergel, Juan Luis (1); Baena Padial, Valle (1); Lendinez Sánchez, Gonzalo (1); Sangoi, Serena (1); Ruiz Ortiz, Victoria (1); Bousdar, Nora (1); Ales Díaz, Inmaculada (1)*

*(1) Hospital Regional Universitario de Málaga*

**Identificador:** 92

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** HER2, heterogeneidad intratumoral, biopsia.

## INTRODUCCIÓN

El cáncer gástrico ocupa el quinto lugar en cuanto a incidencia y el cuarto en mortalidad a nivel mundial (1). Suele diagnosticarse en estadio avanzado, definido como enfermedad locoregional o metastásica irreseccable, con muy mal pronóstico y una supervivencia a 5 años que no supera el 5-20% (1). En la actualidad, es imprescindible conocer el biomarcador HER2 en estos tumores y su amplificación debe determinarse en aquellos pacientes con cáncer gástrico y gastroesofágico avanzado antes de iniciar terapia, este se encuentra sobreexpresado en el 15%-20% de los cánceres gástricos. Si hay sobreexpresión de HER2 se plantearía como primera línea de tratamiento una combinación de trastuzumab con platino y 5-Fluoruracilo (según esquema TOGA) (2).

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Un varón de 64 años sin antecedentes personales de interés, diagnosticado a finales de septiembre de 2017 de adenocarcinoma infiltrante de la unión gastro-esofágica, Estadio III, cT3N+ con CERBB2 positivo que inicia neoadyuvancia con 4 ciclos de esquema FLOT terminando en marzo de 2018. Se interviene mediante esofagectomía distal con gastroplastia y se obtiene un nuevo estadiaje de ypT2N0 que asocia presencia de invasión linfovascular. Tras la cirugía recibe únicamente 2 ciclos más de FLOT por toxicidad y consigue un intervalo libre de enfermedad de 2 años y 1 mes.

En mayo de 2020, se objetiva progresión radiológica por TAC y PET-TC con adenopatía hipermetabólica subcarinal y otra en tronco celíaco y se confirma histológicamente mediante ecoendoscopia. Se decide en comité iniciar tratamiento según esquema TOGA con capecitabina y tras 6 ciclos, con mantenimiento posterior de trastuzumab en monoterapia, a finales de 2020 consiguiendo enfermedad estable. En junio de 2021, se objetiva progresión radiológica de adenopatía en tronco celíaco mientras que desaparece la adenopatía subcarinal, valorándose inclusión en ensayo clínico que finalmente no es posible y se decide seguimiento.

Durante el seguimiento se aprecia un aumento progresivo de tamaño de la adenopatía paraaórtica izquierda con disminución de la adenopatía en tronco celíaco, en octubre de 2022. Se presenta en comité a finales de 2022 ante evolución atípica de la enfermedad sin elevación de marcadores tumorales y se decide realizar un abordaje laparoscópico con resección de adenopatía paraaórtica izquierda. En la anatomía patológica de dicha adenopatía se identifica metástasis de carcinoma con expresión de HER2 negativo.

Actualmente continua en revisión sin tratamiento con intervalo libre de progresión de 6 meses.

## DISCUSIÓN

En los últimos años, la incorporación de nuevos fármacos tanto en primera como en segunda línea de cáncer gástrico avanzado ha ocasionado un aumento de la supervivencia global alrededor de los 9-11 meses. La adición de trastuzumab a la quimioterapia mejoró significativamente la supervivencia global en comparación con quimioterapia sola (2,3), observándose principalmente en pacientes con alta expresión de la proteína HER2 (HER2 por inmunohistoquímica +2 con FISH positivo ó HER2 por inmunohistoquímica +3), esto se encuentra en aproximadamente el 15-20 % del total de tumores gástricos (2). Sin embargo, la heterogeneidad intratumoral de la expresión de HER2 puede conducir a una disminución de la eficacia del trastuzumab, ocurriendo en un 23% de los casos. De ahí que se requieren múltiples (al menos 5-8 muestras) biopsias para

confirmar con precisión el estado de HER2 (2,3,4). No obstante, la expresión de HER2 puede cambiar después del tratamiento con quimioterapia y trastuzumab produciéndose una pérdida de expresión de las clonas de HER2 positivo, hecho que sucede hasta en el 61% de los casos (5). Este suceso se produce por múltiples factores como el mecanismo de resistencia adquirida al tratamiento anti-HER2. De ahí la importancia de rebiopsiar el tumor para valorar la estrategia del tratamiento en segunda línea.

#### Referencias

- <sup>1</sup> Bray F. CA cancer J Clin. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2018;68:394-424
- <sup>2</sup> Lordick et al. Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol 2022; 33 (10): 1005-1020.
- <sup>3</sup> Yung-Jue Bang; Eric Van Cutsem; Andrea Feyereislova; 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. (2010) , 376(9742), 0-697.
- <sup>4</sup> Zhao D, Klemperer SJ, Chao J. Progress and challenges in HER2-positive gastroesophageal adenocarcinoma. J Hematol Oncol. 2019 May 17;12(1):50.
- <sup>5</sup> Filippo Pietrantonio, Giovanni Fucà, Federica Morano et al. Biomarkers of Primary Resistance to Trastuzumab in HER2-Positive Metastatic Gastric Cancer Patients: the AMNESIA Case-Control Study. Clin Cancer Res 1 March 2018; 24 (5): 1082-1089

# Adenocarcinoma de recto tratado mediante esquema RÁPIDO

Puertas Cruz, Andrea (1); Palomas Moreno, Miriam (2); Hebrero Jiménez, M Luisa (2); Ríos Pozo, M Belén (2)

(1) Hospital Regional Universitario Málaga, (2) Hospital Regional Universitario Málaga

**Identificador:** 93

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Rectal cancer, Radiotherapy, Chemotherapy, Rápido, TNT

## Introducción

El cáncer colorrectal es el segundo tipo de cáncer más frecuente en nuestro país. Es una de las principales causas de muerte relacionadas con cáncer. El tratamiento del cáncer de recto ha variado mucho a lo largo de los años.

## Caso Clínico

Mujer de 68 años, sin antecedentes personales de interés, salvo dislipemia en tratamiento con Atorvastatina. Fumadora de 4-5 cigarros al día, sin hábito enólico. Comienza en abril de 2022 con rectorragia y pérdida de peso de unos 6kg en un mes. La paciente presentaba ECOG 0.

A la exploración física presenta tumoración de recto medio a unos 6 cm del margen anal, en cara anterior, fija no móvil.

Se realiza analítica de sangre con CEA de 21.98 y Ca 19.9 de 24.

Se realiza una colonoscopia en Septiembre de 2022 con hallazgo de lesión excrescente, ulcerada y friable desde los 10 hasta los 15 cm del margen anal, que ocupa la totalidad de la circunferencia de la luz rectal. Con resultado anatómico-patológico de adenocarcinoma de recto bien diferenciado.

Se completa estudio con TC toraco-abdomino-pélvico sin hallazgos de metástasis a distancia. Se realiza, además, ecografía endorrectal con hallazgo de neoplasia de recto medio con dudosa afectación de cuello uterino y estadiaje uT3/T4uN1.

Se realiza RM en la que se evidencia que la distancia al margen anal es de unos 10cm y como factores de alto riesgo: es un T4b por invasión uterina, presenta invasión venosa extramural y tres ganglios sospechosos en grasa mesorrectal. Por lo que cumple criterios para inclusión esquema rápido.

Se presenta caso en Comité y se decide esquema TNT. Es derivado a Oncología Radioterápica para comenzar el esquema con cinco sesiones de radioterapia externa VMAT con dosis total de 25 Gy del 31/10 al 7/11. Tras esto, es derivado a Oncología médica donde inicia XELOX el 22/11. Recibiendo sólo 5 ciclos, hasta el 20/02/2023, por presentar neutropenia G2 y plaquetopenia G3. Se realiza RM post-quimioterapia previa a cirugía, con respuesta Mandard

Es intervenida mediante resección anterior baja asistida por Robot Da Vinci el 12/04/2023, con AP definitiva de ausencia de neoplasia residual (ypT0N0M0) con respuesta grado de Ryan de 0.

En las sucesivas revisiones, la paciente se mantiene estable y no presenta signos de recidiva en TC de control.

## Discusión

El tratamiento neoadyuvante con QTRT (quimiorradioterapia) seguido de cirugía en el cáncer rectal localmente avanzado (T3/T4) ha demostrado disminución de la tasa de recurrencia local y aumento de intervalo libre de enfermedad, así como aumento de la supervivencia global. Pero las recaídas sistémicas han sido uno de los problemas principales en este tipo de tumores.

Encontrar la secuencia que aporte mejor beneficio al paciente ha sido objeto de múltiples estudios. El estudio RÁPIDO buscaba comprobar si el uso de RT de corta duración, seguido de QT y cirugía retrasada podía reducir las metástasis a distancia sin comprometer el control locorregional.

Son candidatos a este tratamiento, los pacientes que cumplen al menos uno de los siguientes criterios de mal pronóstico: tumor clínico [cT] en estadio cT4a o cT4b, invasión vascular extramural, ganglio clínico [cN] en estadio cN2, fascia mesorrectal afectada o ganglios laterales patológicos. Concluyó con la mayor eficacia de la quimioterapia preoperatoria en comparación con adyuvante y supuso una modificación del tratamiento estándar.

## Conclusión

El tratamiento con esquema RÁPIDO se ha convertido en un estándar para los adenocarcinomas de recto localmente avanzados que cumplan uno de los criterios de mal pronóstico indicados. Es necesario continuar con el seguimiento de estos pacientes para valorar la supervivencia global y el tiempo libre de recurrencias que aportan estos esquemas de tratamiento.

#### Referencias

<sup>1</sup> 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 Bahadoer, Renu Røstergaard, L. et al. *The Lancet Oncology*, Volume 22, Issue 1, 29 - 42

<sup>2</sup> Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, Vendrely V, Artignan X, Bouché O, Gargot D, Boige V, Bonichon-Lamichhane N, Louvet C, Morand C, de la Fouchardière C, Lamfichekh N, Juzyna B, Jouffroy-Zeller C, Rullier E, Marchal F, Gourgou S, Castan F, Borg C; Unicancer Gastrointestinal Group and Partenariat de Recherche en Oncologie Digestive (PRODIGE) Group. 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 May;22(5):702-715.

## Terapia diana para el colangiocarcinoma metastásico, una nueva oportunidad.

*Pérez Fernández, Sergio (1); San Gil Hernández, Raquel (1); Lorenzo Barreto, Jose Enrique (1); Coca Membribes, Sara (1); Díaz Jimenez, Diego (1); Rodríguez Morón, Valle (1); Llanos Muñoz, Marta (1); Alonso Alvarez, Beatriz Efigenia (1); Martín Abreu, Carla María (1); Alemán Sánchez, Cristina (1)*

*(1) Hospital Universitario de Canarias*

**Identificador:** 94

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Colangiocarcinoma, metastásico, Her2, Trastuzumab, Pertuzumab.

Actualmente, existen pocas alternativas para el tratamiento del colangiocarcinoma metastásico. Las medianas de supervivencia son inferiores a los 12 meses. Por ello la implementación de nuevas terapias dirigidas son necesarias.

Paciente mujer de 69 años con antecedente de hipertensión arterial. Derivada a nuestro servicio tras ser intervenida, en otro centro, de una tumoración en la vía biliar extrahepática, realizándose una resección de vía biliar principal hasta bifurcación de los conductos hepáticos más linfadenectomía del hilio hepático y retroperitoneal con colecistectomía con lecho hepático. El resultado histológico es de adenocarcinoma de tipo intestinal moderadamente diferenciado (G2) de la vesícula biliar sin afectación de la serosa ni de parénquima hepático (pT3) y con afectación ganglionar en tres de las adenopatías (N1) con bordes afectados R1.

Se comenta el caso de forma colegiada, y debido al buen estado funcional de la paciente, se inicia adyuvancia con capecitabina 1500 mg en octubre del 2022, tras resultado del genotipado DPyD wild-type y se solicita valoración por Oncología Radioterápica. Completado el primer ciclo se objetiva en TC basal de masa en lecho vesicular con invasión hepática y un nódulo carcinomatoso perihepático irreseccable. Se desestima tratamiento radioterápico y se inicia primera línea metastásica con cisplatino gemcitabina en diciembre de 2022.

Tras 4 ciclos, en marzo de 2023, se objetiva en tomografía computarizada (TC) progresión hepática. Se decide iniciar segunda línea metastásica con mFOLFOX (Leucovorin-Fluouracilo-oxaliplatino), en marzo de 2023 y se solicita NGS para Her2, MMR, NTRK e IDH1. Tras 3 ciclos, la paciente sufre una neuropatía grado II y, a pesar de reducción de dosis, termina con pie equino derecho. En mayo de 2023 se evidencia en TC de evaluación engrosamiento nodular del omento mayor compatible con carcinomatosis peritoneal y ascitis de nueva aparición, con ingreso posterior por íleo paralítico que se resuelve sin incidencias.

Se obtiene en la NGS resultado de HER2 (inmunohistoquímica): positivo (+++). Se solicita trastuzumab 8 mg/kg dosis de carga seguido de 6 mg/kg cada 3 semanas asociado a pertuzumab 840 mg dosis de carga seguido de 420 mg cada 3 semanas, que inicia en julio del 2023.

Tras la administración de 4 ciclos la paciente mantiene buen estado general con buena tolerancia al tratamiento, en TC de evaluación de octubre la lesión en segmento IV permanece estable, hay disminución del engrosamiento nodular del omento mayor y resolución de la ascitis. Se informa con enfermedad estable.

Las opciones terapéuticas de 2ª línea en colangiocarcinoma metastásico son mínimas. El esquema FOLFOX demostró frente al tratamiento activo de síntomas aumentar la supervivencia global, sin embargo 2 de cada 3 pacientes sufren efectos adversos de grado 3. Por esta razón, es prioritario buscar nuevas terapias que impacten menos en la calidad de vida de estos pacientes.

Por otro lado, los perfiles genómicos y moleculares han demostrado la existencia de dianas potencialmente abordables como lo es HER2 (2). Además, el tratamiento dirigido, con fármacos antiHer2, ha demostrado eficacia para el tratamiento de otros tumores con un perfil de tolerancia excelente. (3-4)

En el caso del colangiocarcinoma metastásico, la terapia antiHer2, aunque en estudios fase II (5), ha obtenido resultados alentadores. Por ello, más estudios con muestras más amplias son necesarios para constatar estas hipótesis de trabajo. El caso de nuestra paciente pertenece a ese subgrupo de pacientes que podrían beneficiarse del estudio de dianas moleculares y su tratamiento. Pues, ha sido la única terapia que ha conseguido una estabilización de la enfermedad.

## Referencias

- <sup>1</sup> Lamarca A, Palmer DH, Wasan HS, Ross PJ, Ma YT, Arora A, et al. Second-line FOLFOX chemotherapy versus active symptom control for advanced biliary tract cancer (ABC-06): a phase 3, open-label, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(5):690-701.
- <sup>2</sup> Valle JW, Lamarca A, Goyal L, Barriuso J, Zhu AX. New Horizons for precision medicine in biliary tract cancers. *Cancer Discov.* 2017;7(9):943-62.
- <sup>3</sup> von Minckwitz G, Procter M, de Azambuja E, Zardavas D, Benyunes M, Viale G, et al. Adjuvant pertuzumab and trastuzumab in early HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2017;377(2):122-31.
- <sup>4</sup> Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki 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.
- <sup>5</sup> Javle M, Borad MJ, Azad NS, Kurzrock R, Abou-Alfa GK, George B, et al. Pertuzumab and trastuzumab for HER2-positive, metastatic biliary tract cancer (MyPathway): a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2021;22(9):1290-300.

# TUMORES SINCRONICOS METÁSTASICOS DE TIROIDES Y COLON. IMPORTANCIA DE LA VISIÓN INTEGRAL DEL ONCÓLOGO MÉDICO EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y MANEJO DE LA ENFERMEDAD.

IGNACIO CRUZADO, MARIO (1); San Feliz Cambra, Carla (1); Sanchez Montoro, Maria isabel (1); Lendinez, Irene (1); Sampol Alpuente, Arturo (1); Fernandez Freire Leal, Ana (2); Prados Fernandez, Antonio Lain (3)

(1) Hospital Universitario Torrecardenas, (2) Torrecardenas, (3) Hospital universitario Torrecardenas

**Identificador:** 95

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Palabras claves: Tumor sincrónico, Cáncer de tiroides papilar, Adenocarcinoma de colon, Diagnóstico diferencial, Inestabilidad de microsatélites, Pembrolizumab.

## INTRODUCCIÓN

Caso clínico que demuestra la importancia de conocer la evolución natural del cáncer desde la visión integral del oncólogo. Confirmación de 2 tumores sincrónicos tras realización de un diagnóstico diferencial.

## ANAMNESIS

Paciente de 59 años con antecedentes de hipertensión arterial. En 2006 intervenida de carcinoma papilar de tiroides con tiroidectomía total y vaciamiento ganglionar bilateral en seguimiento por Endocrinología. Fumadora. Sin antecedentes familiares.

## EXPLORACIÓN FÍSICA

Tos persistente.

Eastern Cooperative Oncologic Group (ECOG) 1

## PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

· Anatomía patológica:

(04/2017); Ganglio cervical; Metástasis de carcinoma papilar de tiroides.

(05/12/2021); Hemicolectomía; Adenocarcinoma mucinoso infiltrante, células en anillo de sello (G2-3). Estadio pT3N1c.

(23/12/21); MSH2: positivo. MSH6: positivo. Inestabilidad de microsatélites. BRAF; Mutado.

(20/06/22); Hueso mandibular: Metástasis de adenocarcinoma de origen intestinal. CK20: Positividad focal.

· Tomografía axial computarizada (TAC) (05/2017)

Múltiples micronódulos pulmonares metastásicos.

· PET TAC (19/07/21)

Engrosamiento hipermetabólico en colon derecho.

- Colonoscopia (25/08/21):

Lesión ulcerada, sugerente de neoplasia.

- Body TAC (08/23)

Nueva lesión lítica en rama mandibular derecha.

#### DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL Y FINAL

Paciente en seguimiento por Endocrinología desde 2006 por carcinoma papilar de tiroides intervenido. Presenta varias recaídas, que se resecan, a nivel local y ganglionar. Requiriendo además realización de traqueostomía por progresión paratraqueal, todo ello a pesar de tratamiento con I131.

En junio de 2017 acude a nuestro servicio de Oncología para valoración de inicio de tratamiento sistémico por aparición M1 pulmonares en TAC, confirmadas en PET TAC colina.

Se presenta en comité multidisciplinar con diagnóstico de cáncer papilar de tiroides EIV, y se decide tratamiento con Inhibidor de tirosin kinasa (ITK).

En julio 2017, inicia Lenvatinib 20 mg/día. Como eventos adversos grado II presentó HTA de grado II que se controla con tratamiento sintomático y, a partir del 6º mes, diarrea grado I-II de forma intermitente.

A partir de junio 2021, tras más de 30 ciclos, presentó aumento del número de deposiciones junto a episodio aislado de rectorragia. En PET TAC de reevaluación, se observa engrosamiento del colón. Dado los hallazgos y diarrea persistente se decide solicitar colonoscopia que evidencia proceso neoforativo en colon derecho. Se comenta el caso con Cirugía que realiza hemicolectomía con resultado anatomopatológico de adenocarcinoma mucinoso de colón infiltrante en noviembre de 2021, en tratamiento hasta entonces con ITK.

#### TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Tras intervención con diagnóstico de cáncer de colon estadio pT3N1c y buena recuperación postoperatoria, se decide quimioterapia adyuvante con oxaliplatino + capecitabina con dosis reducida por toxicidad digestiva. Recibe 5 ciclos y tras reevaluación, se observa progresión tumoral con aparición de lesión lítica en rama mandibular derecha. Dada la localización atípica, se decide nueva biopsia. Los hallazgos resultaron compatibles con metástasis de origen intestinal. Recibe radioterapia paliativa a nivel mandibular por dolor no controlado.

La coincidencia de 2 tumores metastásicos sincrónicos se comenta en comité de Oncología Médica y se decide, dada la inestabilidad de microsatélites, inicio de tratamiento en 2ª Línea con Pembrolizumab (septiembre 2022) basándonos en la aprobación del fármaco tras la publicación del ensayo KEYNOTE-177. Desde entonces la paciente actualmente con buen estado general y enfermedad tumoral controlada.

No requirió derivación para consejo genético, por mutación BRAF (adquirida), escasa probabilidad de afectación de línea germinal.

#### DISCUSIÓN

Se evidencia la importancia de la visión integral del oncólogo médico, que conoce la evolución natural del cáncer y su comportamiento. El abordaje a través de un comité multidisciplinar amplía la necesidad de realizar diagnósticos diferenciales cuando esa evolución natural de la enfermedad se desvía de la normalidad. En este caso un signo como la

diarrea que podría ser compatible con un evento adverso al tratamiento, junto a cambios radiológicos inespecíficos, te obliga a completar el estudio en busca de otro diagnóstico.

#### Referencias

<sup>1</sup> Luis A Diaz, Kai-Keen Shiu, Tae-Won Kim, Benny Vittrup Jensen, Lars Henrik Jensen 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. Luis A Diaz, Kai-Keen Shiu et al... Lancet Oncol 2022 May;23(5):659-670. Available from: [https://doi: 10.1016/S1470-2045\(22\)00197-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(22)00197-8). Epub 2022 Apr 12.

# PAPEL DE LA TERAPIA ANTIBRAF EN SITUACIONES GRAVES DE CÁNCER COLORRECTAL: ¿ALIVIO SINTOMÁTICO INMEDIATO?

López Robles, Javier (1); Marín Zafra, Gema (1); Ricote Sánchez, Guillermo (1); Montenegro Luis, Sofía (1); Vicente Conesa, María Ángeles (1); Carmona Bayonas, Alberto (1); Moya Hernández, Miguel Ángel (1)

(1) Hospital Universitario Morales Meseguer

**Identificador:** 96

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Cáncer colorrectal BRAF mutado; Dabrafenib-Trametinib; BRAF V600E; Fallo hepático

## INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E presenta mala respuesta al tratamiento estándar y pronóstico desfavorable (1-3). La combinación de inhibidores de BRAF y MEK ha demostrado beneficio en estos pacientes (1-4). Sin embargo, la evidencia para dabrafenib-trametinib en CCRm es limitada, especialmente en situaciones críticas de la enfermedad, donde existen dudas sobre si puede generar respuestas inmediatas.

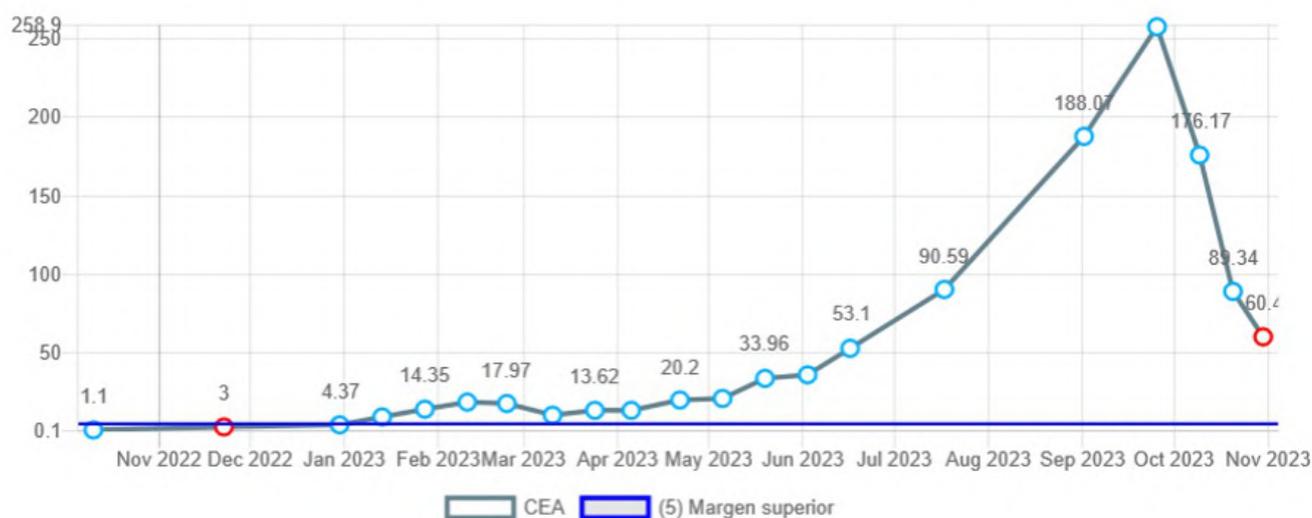
## CASO CLÍNICO

Varón de 58 años, con buena situación funcional y sin antecedentes de interés. En octubre de 2022, se diagnosticó de una neoplasia de colon localizada en ángulo esplénico, tratada mediante hemicolectomía izquierda (adenocarcinoma de colon pT2 - pN1b (2/8) - M0, sin inestabilidad de microsatélites ni mutación en KRAS, NRAS y BRAF). El TAC postquirúrgico mostró lesiones hepáticas bilobares potencialmente reseables (5 lesiones, 12 mm la de mayor tamaño). Se inició tratamiento de inducción con FOLFOX6 + panitumumab (5-fluorouracilo al 60% por polimorfismo DPYD c.1236G>A en heterocigosis).

Tras cinco ciclos, progresión hepática. Comenzó tratamiento de segunda línea con FOLFIRI + aflibercept. Tres meses después (cinco ciclos), nueva progresión hepática, de modo que inició tercera línea con irinotecán + cetuximab.

Después de tres ciclos, progresión hepática y pulmonar (metástasis única en lóbulo superior izquierdo). Se decidió TAS-102 + bevacizumab y SBRT pulmonar. Dada la rápida progresión y la refractariedad al tratamiento se realizó panel de secuenciación masiva que constató la mutación BRAF V600E, que no se había detectado en primera instancia.

Previo al tratamiento dirigido, desarrolló ictericia secundaria a obstrucción biliar intrahepática no derivable, alcanzado bilirrubina de 5,2 mg/dl. Ante esta situación, fallo hepático avanzado secundario a CCRm BRAF mutado, se planteó tratamiento con dabrafenib-trametinib por uso compasivo con dosis ajustadas a función hepática (50%), con el consiguiente riesgo de toxicidad severa. Tras un ciclo, mejoría de la ictericia (bilirrubina normal) y disminución del antígeno carcinoembrionario (CEA), reduciéndose de 259 (previo al tratamiento) a 60 ng/ml (Figura 1), por lo que continuó el tratamiento a dosis plenas hasta la actualidad.

**FIGURA 1. Evolución del antígeno carcinoembrionario (CEA)**

## DISCUSIÓN

La combinación de inhibidores de BRAF con anticuerpos anti-EGFR o inhibidores de MEK ha demostrado beneficios significativos en CCRm con mutación BRAF V600E (1-5). La evidencia más sólida procede de un ensayo clínico aleatorizado fase III (BEACON) que comparó encorafenib-cetuximab, con o sin bimetinib, frente al tratamiento estándar, observando mayor supervivencia libre de progresión y mejor tasa de respuesta objetiva.

La combinación dabrafenib-trametinib ha demostrado actividad en CCRm BRAF mutado en un ensayo clínico fase II, con mSLP de 3,5 meses (8), logrando una disminución subóptima de la actividad de la vía MAPK. Múltiples estudios basket corroboran el uso de este tratamiento en otras localizaciones con mutación BRAF V600E (6-8).

En este caso clínico, tras la detección de la mutación BRAF V600E y considerando el avanzado estado clínico del paciente, se optó por el uso compasivo de la terapia antiBRAF. Cabe destacar que estos fármacos tienen un perfil de hepatotoxicidad y su eliminación ocurre principalmente por vía hepática. Con esta terapia, se buscó evaluar si la respuesta tumoral podría ser lo suficientemente rápida para aliviar el problema hepático. Sin embargo, existía riesgo de que la insuficiencia hepática pudiera agravarse por la toxicidad del tratamiento.

Este caso muestra la notable eficacia de las terapias dirigidas para conseguir respuestas sintomáticas rápidas, en comparación con quimioterapia. El alivio casi inmediato refuerza el valor paliativo de estas terapias. Sin embargo, para que estas respuestas sean también duraderas es vital profundizar en el conocimiento del sistema MAPK y determinar los nodos óptimos para cohibir en cada escenario. Este caso resalta el prometedor potencial de las terapias dirigidas sobre la vía de las MAPK en contextos avanzados, paliativos o críticos.

## Referencias

- <sup>1</sup> Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32.
- <sup>2</sup> Eng C. BRAF Mutation in Colorectal Cancer: An Enigmatic Target. *J Clin Oncol.* 2021;39(4):259-261.
- <sup>3</sup> Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol.* 2021;39(4):273-284.
- <sup>4</sup> Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1632-1643.
- <sup>5</sup> Klute KA, Rothe M, Garrett-Mayer E, Mangat PK, Nazemzadeh R, Yost KJ, et al. Cobimetinib Plus Vemurafenib in Patients With Colorectal Cancer With BRAF Mutations: Results From the Targeted Agent and Profiling Utilization Registry (TAPUR) Study. *JCO Precis Oncol.* 2022;6:e2200191.
- <sup>6</sup> Corcoran RB, Atreya CE, Falchook GS, Kwak EL, Ryan DP, Bendell JC, et al. Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(34):4023-31.
- <sup>7</sup> Subbiah V, Lassen U, Élez E, Italiano A, Curigliano G, Javle M, et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with BRAFV600E-mutated biliary tract cancer (ROAR): a phase 2, open-label, single-arm, multicentre basket trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(9):1234-1243.
- <sup>8</sup> Salama AKS, Li S, Macrae ER, Park JJ, Mitchell EP, Zwiebel JA, et al. Dabrafenib and Trametinib in Patients With Tumors With BRAFV600E Mutations: Results of the NCI-MATCH Trial Subprotocol H. *J Clin Oncol.* 2020;38(33):3895-3904.

# Adenocarcinoma de páncreas irresecable: a propósito de un caso

Puertas Cruz, Andrea (1); Hebrero Jimene, M Luisa (1); Ríos Pozo, M Belen (2)

(1) Hospital Regional Málaga, (2) Hospital Regional Málaga

**Identificador:** 97

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Pancreas, Quimio-radioterapia

## Introducción

El cáncer de páncreas es la cuarta causa de muerte por cáncer en el mundo. LA supervivencia global a los 5 años es inferior al 20%. El subtipo más frecuente es el adenocarcinoma. El pico de incidencia son los 60 años.

## Caso Clínico

Mujer de 58 años con antecedentes de miocardiopatía hipertrófica no obstructiva. Es diagnosticada de un adenocarcinoma de páncreas en proceso uncinado con afectación vascular de arteria mesentérica superior, considerándose irresecable (T4N0M0).

Se realiza analítica sanguínea con Ca 19.9 de 2400.

Inicia tratamiento con quimioterapia (QT) dentro de ensayo PANOVA en Junio de 2022, siendo seleccionada para brazo de gemcitabina (GNZ) + nabpaclitaxel.

El 12/01/2023 presenta respuesta parcial en TC de control por lo que se presenta en Comité de Tumores, y se solicita PET-TC para valorar de nuevo resecabilidad.

Se revisan resultados pero se desestima de nuevo rescate quirúrgico por persistencia de afectación vascular y cavernomatosis pancreática, que confiere alto riesgo de sangrado.

La paciente recibe un total de 10 ciclos de GNZ + nabpaclitaxel, hasta febrero de 2023. Dada la estabilidad de la enfermedad y la normalización de los marcadores tumorales y los deseos de la paciente, se decide no continuar tratamiento y realizar seguimiento estrecho en marzo de 2023.

Se presenta caso de nuevo en Comité y se decide derivación a Oncología Radioterápica para valorar radioterapia y quimioterapia (QTRT) concomitante radical, dada la persistencia de criterios de irresecabilidad de la enfermedad.

Recibe un total de 45 Gy a 180cGy/fracción desde el 03/05/2023 al 09/06/2023 y cuatro ciclos de GNZ concomitante. Se realiza TC de control con estabilidad de enfermedad en julio y en Septiembre. La paciente continua seguimiento estrecho.

## Discusión

La cirugía es la única opción curativa del cáncer de páncreas. No obstante, sólo un 20% de los tumores de páncreas son resecables al diagnóstico. Numerosos estudios han demostrado el aumento de la supervivencia global con QT adyuvante. El papel de la radioterapia adyuvante es aún controvertido. El beneficio evaluado en diferentes estudios, con resultados contradictorios SG. La mayoría usa técnicas obsoletas, volúmenes y márgenes muy amplios y dosis subóptimas.

Actualmente no hay un régimen de tratamiento neoadyuvante estándar y puede incluir QT exclusiva o QT + QTRT. En diferentes estudios se demostró que la QTRT neoadyuvante presenta mejora de las tasas de resecabilidad, aumenta R0 y mejor CL, SLE y SG.

Los pacientes con adenocarcinoma de páncreas localmente avanzado e irresecable han tenido resultados contradictorios para la radioterapia, aunque ha habido resultados favorables en algunos estudios

La guía ASCO recomienda tratamientos con esquemas combinados de QT, si el ECOG lo permite. Se aconseja inicialmente QT y se puede valorar RT o SBRT según precise.

## Conclusión

El cáncer de páncreas sigue representando una mortalidad importante, así como mal pronóstico al diagnosticarse en estadios avanzados normalmente.

La cirugía por sí sola no es suficiente en los estadios localmente avanzados y debemos seguir investigando para buscar la forma más correcta de tratar a estos pacientes. La incidencia del cáncer de páncreas continuará aumentando en los próximos años.

## Referencias

<sup>1</sup> Kalsner MH, Ellenberg SS. Pancreatic cancer. Adjuvant combined radiation and chemotherapy following curative resection. Arch Surg. 1985; 120 (8): 899- 903.

<sup>2</sup> Neoptolemos JP, Stocken DD, Friess H, et al. A randomized trial of chemoradio- therapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. N Engl J Med. 2004; 350 (12): 1200-10.

## Beneficio de Inmunoterapia en cáncer de páncreas con inestabilidad de microsatélites.

*Sánchez del Corral Guijarro, María Matilde (1); Aguado Noya, Ramon (1); Garitaonaindia Díaz, Yago (1); González Sánchez, Alejandro (1); Ruiz de Domingo, Diana Ines (1); Garrido Solesio, Ignacio (1); Sanchez Ruiz, Antonio Carlos (1); Gutierrez Sanz, Lourdes (1); Provencio Pulla, Mariano (1); Ruiz Casado, Ana Isabel (1)*

*(1) Hospital Universitario Puerta de Hierro*

**Identificador:** 98

**Tipo de comunicación:** CASOS CLÍNICOS

**Palabras clave:** Inmunoterapia. Cáncer de páncreas. Inestabilidad de microsatélites.

### INTRODUCCIÓN:

Los inhibidores de checkpoint están cambiando el paradigma de tratamiento de los tumores sólidos, con llamativos beneficios en supervivencia. Sin embargo, este beneficio parece menor en tumores de páncreas.

Se presenta el caso de una paciente con adenocarcinoma de páncreas inestable, con respuesta mayor mantenida tras cuarta línea de tratamiento con pembrolizumab.

### DESCRIPCIÓN DEL CASO:

Mujer de 73 años, sin antecedentes de interés. Como antecedentes familiares, su padre falleció a los 80 años de cáncer de páncreas.

Diagnosticada en septiembre de 2012, de adenocarcinoma ileocecal de bajo grado, KRAS nativo con expresión conservada de genes reparadores, estadio IV (afectación hepática). Se realiza hemicolectomía derecha con exploración ecográfica hepática intraoperatoria, decidiéndose hacer cirugía hepática en dos tiempos por el número de lesiones. Recibe quimioterapia perioperatoria con 4 ciclos de Capecitabina, Oxaliplatino y Bevacizumab (dentro de ensayo clínico AVAMET) seguido de hepatectomía (marzo de 2013), consiguiendo resección completa. Posteriormente, completa 4 ciclos más de quimioterapia, manteniéndose libre de enfermedad.

En julio de 2020, por elevación de Ca. 19.9, se solicita PET-TC, objetivando una lesión de 2,8 cm con captación patológica (SUVmax 15) en la unión de cuerpo y cola de páncreas. La paciente se encontraba asintomática.

Se realiza ecoendoscopia con toma de biopsia, confirmando diagnóstico de adenocarcinoma de páncreas, sin afectación de estructuras vecinas. En comité de tumores se decide pancreatectomía corporo-caudal reglada con esplenectomía, que se realiza en septiembre.

Con diagnóstico de adenocarcinoma ductal infiltrante de páncreas, grado 2, pT3 pN2 cM0 V1, Pn1, LV1 (estadio III según TNM 8ª ed) recibe 2 ciclos de adyuvancia con 5-fluoracilo, irinotecan y oxaliplatino, teniendo que suspender el tercero por mala tolerancia.

En diciembre de 2020 presenta recaída metastásica hepática y ganglionar retroperitoneal e inicia primera línea de tratamiento con gemcitabina y nab-paclitaxel. Consigue respuesta parcial mayor tras 4º ciclo. En enero de 2022, tras 13 ciclos de tratamiento, presenta progresión ganglionar y hepática.

Se realiza estudio molecular sobre pieza quirúrgica, objetivando pérdida de expresión de MSH2 y MSH6 (con estudio genético negativo) y expresión de CEACAM. Se propone tratamiento con tusamitamab-ractansina dentro de ensayo clínico ACT16432 - CARMEN-BT01, que inicia en febrero. Recibe 4 ciclos de tratamiento, precisando retraso y reducción de dosis tras el tercero por queratopatía grado 3 (resuelta tras suspenderlo).

En abril de 2022 presenta progresión pulmonar bilateral y ganglionar supra e infradiaphragmática. Ante ausencia de alternativa terapéutica, y pérdida de expresión de proteínas reparadoras, se solicita tratamiento con pembrolizumab fuera de indicación de ficha técnica europea.

Se consigue su aprobación en base a los resultados del ensayo clínico en fase II, KEYNOTE-158 (1) y a la aprobación por la FDA para el tratamiento de tumores sólidos inestables que han progresado a tratamiento previo, y sin otra alternativa terapéutica satisfactoria.

En abril de 2022 inicia pembrolizumab, consiguiendo respuesta radiológica mayor tras 4 ciclos de tratamiento.

Actualmente la paciente presenta excelente estado general, manteniendo respuesta radiológica casi completa tras 16 ciclos de pembrolizumab.

#### DISCUSIÓN:

Los tumores pancreáticos suelen ser tumores “fríos”, con escaso infiltrado linfocitario, y pobre respuesta a inmunoterapia.

La pérdida de expresión de proteínas reparadoras, parece un marcador predictivo de respuesta a inmunoterapia. Sin embargo, menos del 2% de tumores pancreáticos presentan pérdida de expresión de genes reparadores (3).

Aunque los tumores pancreáticos parecen tener mejor pronóstico (4), responden peor a quimioterapia (5), mostrando alta tasa de recaída, incluso durante la adyuvancia.

El estudio KEYNOTE-158, muestra beneficios de tratamiento con pembrolizumab en tumores de páncreas inestables (tasas de respuesta del 18% y media de duración de 13.4 meses) (1).

Los resultados parecen más modestos que en otros tumores. Sin embargo, parece razonable continuar explorando esta opción terapéutica, y profundizar en la búsqueda de biomarcadores de respuesta.

#### Imagen 1. PET-TC JULIO 2020. Lesión en cuerpo-cola de páncreas con captación patológica sospechosa de malignidad.

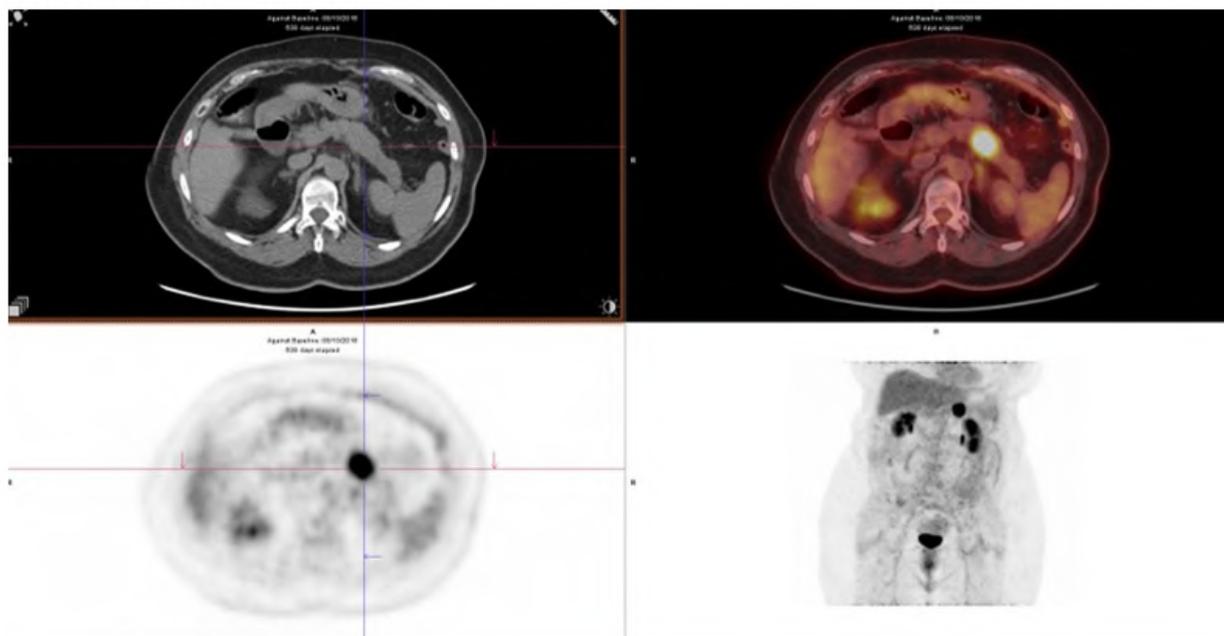


Imagen 2. COMPARATIVA TC ABRIL 2022 (imágenes superiores) y TC JUNIO 2022 (imágenes inferiores). Adenopatías interaortocavas.

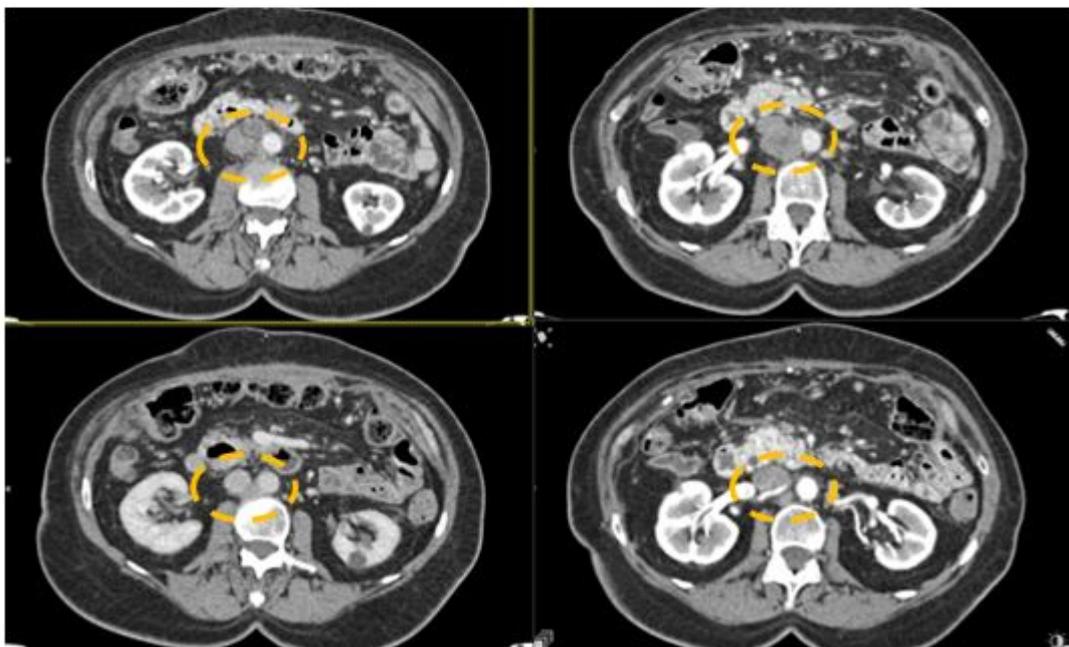


Imagen 3. COMPARATIVA TC ABRIL 2022 (imágenes superiores) y TC JUNIO 2022 (imágenes inferiores). Nódulos pulmonares.

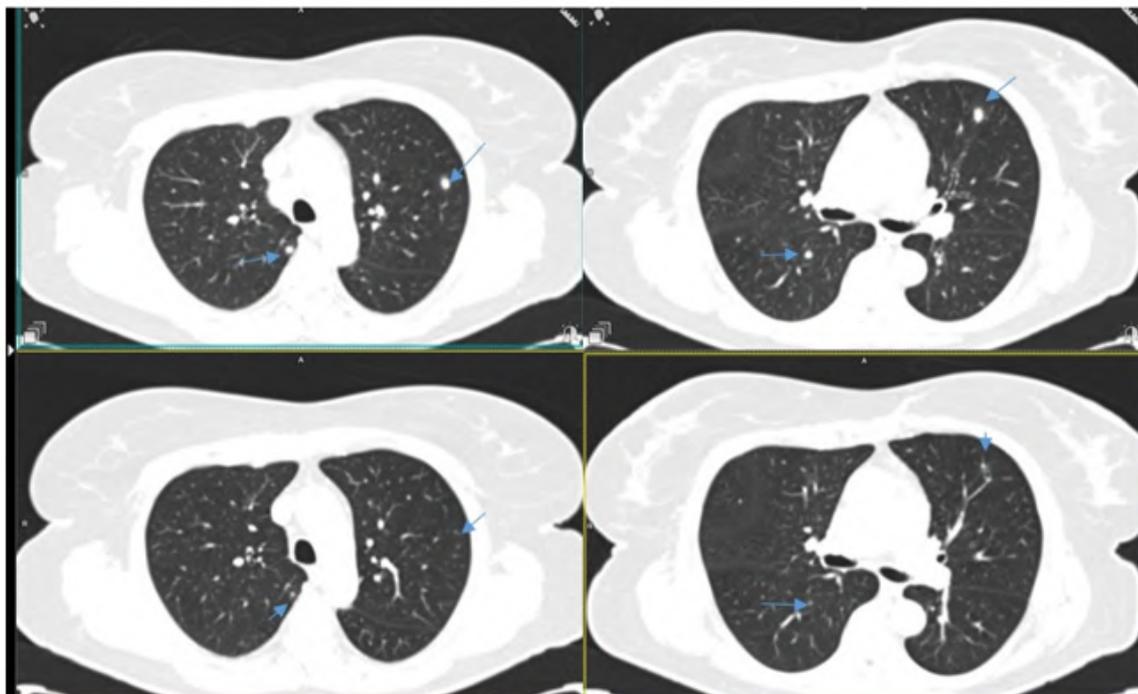
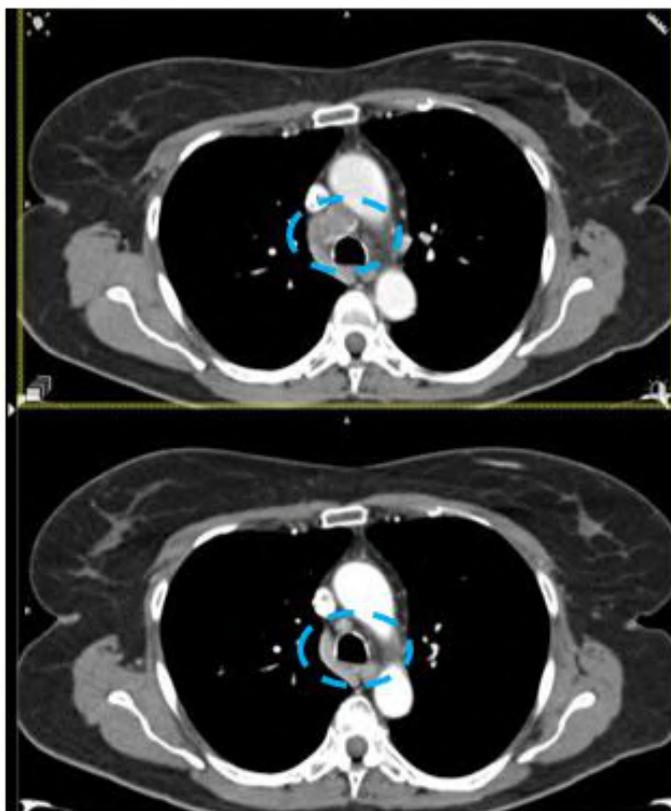


Imagen 4. COMPARATIVA TC ABRIL 2022 (imagen superior) y TC JUNIO 2022 (imagen inferior). Adenopatía paratraqueal derecha baja.



#### Referencias

- <sup>1</sup> 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, Ghori 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.
- <sup>2</sup> 2. Marcus L, Lemery SJ, Keegan P, Pazdur R. FDA Approval Summary: Pembrolizumab for the Treatment of Microsatellite Instability-High Solid Tumors. *Clin Cancer Res*. 2019 Jul 1;25(13):3753-3758. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-18-4070. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30787022.
- <sup>3</sup> 3. Middha S, Zhang L, Nafa K, et al. Reliable Pan-Cancer Microsatellite Instability Assessment by Using Targeted Next-Generation Sequencing Data. *JCO Precis Oncol* 2017; 2017.
- <sup>4</sup> 4. Nakata B, Wang YQ, Yashiro M, et al. Prognostic value of microsatellite instability in resectable pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2002; 8:2536.
- <sup>5</sup> 5. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al. Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003; 349:247

**Organizado por / Organized by**



**Con el aval científico de /  
Under the auspices of**

**SEOM**  
Sociedad Española  
de Oncología Médica



**ciber | ONC** CENTRO DE INVESTIGACIÓN  
BIOMÉDICA EN RED  
Cáncer

**Acreditado por / Accredited by**



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



ISBN 978-84-127529-3-9