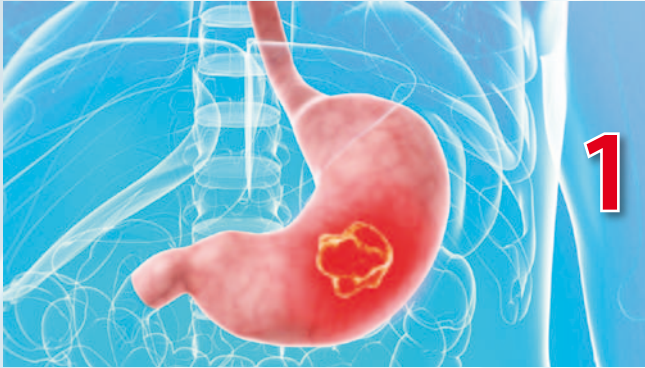


CASOS CLÍNICOS



1

Tratamiento del cáncer gástrico metastásico



2

Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico

CASO CLÍNICO I:

Tratamiento del cáncer gástrico metastásico

Dr. Jorge León Chong

Máster en Oncología Molecular; Oncólogo médico, Oncosalud, Clínica Delgado, Clínica Internacional, Lima, Perú

Introducción

El adenocarcinoma gástrico es la segunda neoplasia maligna más frecuente en Perú,¹ y la mayoría de los casos (67%) se diagnostican en estadios avanzados (III y IV),² por lo que, en nuestro país, puede ser considerado un problema de salud pública. De ellos, alrededor del 3% al 5% son hereditarios.³ En relación con la ubicación del tumor primario, en los países occidentales ha aumentado la incidencia del cáncer de la unión gastroesofágica; esto no ocurre aún en el Perú, donde solo el 2% corresponde a esa localización.² En los casos metastásicos, la enfermedad es incurable y, hasta hace poco, la única alternativa de tratamiento era la quimioterapia, con la cual, con regímenes modernos (dupletas o tripletas), se obtenía una supervivencia media de 9 a 11 meses.⁴⁻⁷ A partir del año 2009 se aprobó en primera línea la asociación de quimioterapia más anticuerpo monoclonal anti-HER2 en pacientes con tumores que sobreexpresan HER2, logrando llegar a una supervivencia de 17 meses.⁸

En los últimos años ya se han encontrado alternativas de segunda línea, como quimioterapia como agente único,^{9,10} antiangiogénico como monoterapia¹¹ y la combinación de quimioterapia con un antiangiogénico.¹² Incluso, en un grupo seleccionado de pacientes, también existe una alternativa de tercera línea con inmunoterapia.¹³

Presentamos un caso de adenocarcinoma de la unión gastroesofágica en una paciente joven, diagnosticada en estadio IV, que posiblemente tenía un cáncer hereditario, y que llegó a recibir tres líneas de tratamiento con lo que alcanzó una supervivencia mayor de un año.

Exposición del caso clínico

La paciente fue evaluada por primera vez por oncología médica en febrero de 2018. Tenía 20 años, era natural y procedente de Lima y no tenía antecedentes personales de importancia.

Antecedentes familiares

Abuela paterna con diagnóstico de cáncer gástrico a los 60 años, tío paterno con diagnóstico de cáncer gástrico a los 18 años, abuela materna con diagnóstico de cáncer gástrico a los 55 años.

Relato cronológico

Un año y medio antes de la consulta presentó cuadros de dolor abdominal intermitente. Fue evaluada y operada en otra institución, con diagnóstico de colecistitis. Se realizó colecistectomía laparoscópica (agosto de 2017). El cuadro persistió y se agregó pérdida de peso (6 kg en 4 meses) y anemia.

El 7 de febrero de 2018 se hizo gastroscopia, se encontró masa tumoral en tercio inferior del esófago que atravesaba el cardias y se extendía al fondo y el cuerpo gástrico, con dos úlceras a nivel del cuerpo en las caras anterior y posterior.

El resultado de la biopsia fue adenocarcinoma poco diferenciado HER2 negativo.

Se realizó estudio de extensión con tomografía espiral multicorte de tórax, abdomen y pelvis; se encontró engrosamiento patológico tumoral de las paredes gástricas, con adenopatías perigástricas, ligamento gastrohepático, retroperitoneo, mediastino, región supraclavicular izquierda y en hemicuello izquierdo; además, había lesiones nodulares sugerentes de metástasis en el hígado (Figuras 1 a 3).

Con el diagnóstico de adenocarcinoma de la unión gastroesofágica TXN3MI-estadio clínico IV (metástasis ganglionar y hepática) HER2 negativo, se inició la primera línea de tratamiento con quimioterapia: epirubicina, oxaliplatino, 5-fluorouracilo (EOF infusión),⁷ completando 3 cursos con mala tolerancia: emesis grado 3 y neutropenia febril.

En mayo de 2018, luego de 3 cursos de tratamiento, había progresión de la enfermedad, con incremento de un 20% del tamaño de las lesiones blanco (Figura 4).

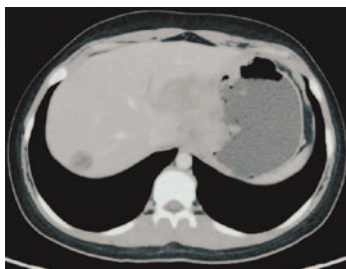


Figura 1. Engrosamiento de la pared gástrica y metástasis hepática (12/02/2018).



Figura 2. Metástasis ganglionares retroperitoneales (12/02/2018).

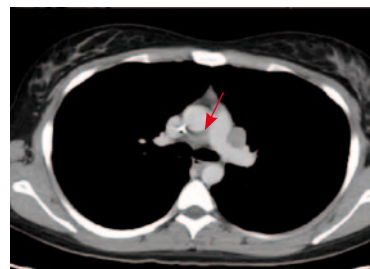


Figura 3. Metástasis ganglionar mediastinal (12/02/2018).

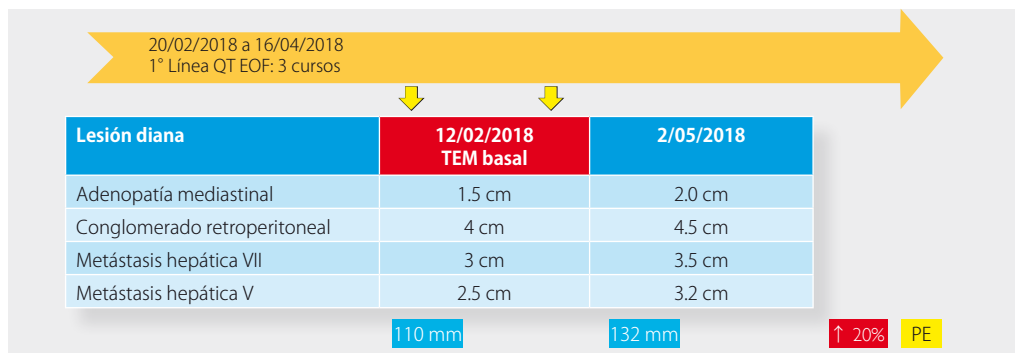


Figura 4. Evaluación según RECIST luego de 3 cursos de la primera línea de tratamiento: EOF.
PE: Progresión de enfermedad.

El 16 de mayo de 2018 se inició la segunda línea de tratamiento con quimioterapia más antiangiogénico: paclitaxel + ramucirumab. Recibió el primer curso los días 16, 23 y 30 de mayo de 2018 (1^{ra} semana: paclitaxel + ramucirumab; 2^{da} semana: paclitaxel, y 3^{ra} semana: paclitaxel + ramucirumab).

El 5 de junio de 2018, acudió al servicio de emergencia con cuadro de fiebre, malestar general, dolores osteomusculares generalizados, sin neutropenia. Se catalogó el cuadro como sepsis posquimioterapia no asociada con neutropenia y se trató como tal, suspendiéndose el tratamiento oncológico.

El 16 de julio de 2018, con el cuadro séptico totalmente resuelto, se hizo una nueva evaluación de la neoplasia maligna, que mostró estabilización de la enfermedad neoplásica, con una disminución del 15% de las dimensiones de las lesiones blanco en relación con mayo de 2018 (Figura 5).

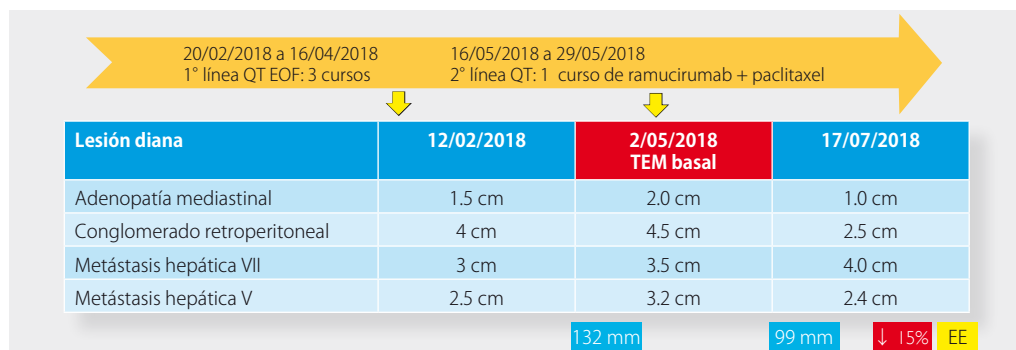


Figura 5. Evaluación según RECIST luego de un curso de ramucirumab más paclitaxel y habiendo suspendido el tratamiento por más de un mes por enfermedad intercurrente: sepsis.
EE: enfermedad estable.

Se reinició tratamiento con paclitaxel + ramucirumab,¹² completando 2 cursos adicionales en septiembre de 2018 (2^{do} curso: 20 y 27 de julio y 03 de agosto, y 3^{er} curso: 23 y 30 de agosto y 06 de septiembre), con tolerancia adecuada, con la presentación de diarrea grado 2 como efecto secundario. La evaluación luego del tercer curso mostró enfermedad estable.

Recibió el cuarto y el quinto curso del mismo esquema (4^{to} curso: 15, 22 y 29 de octubre, 5^{to} curso: 12, 19 y 26 de noviembre).

La evaluación de diciembre de 2018 mostró progresión de la enfermedad con incremento de las lesiones blanco en un 93% (Figura 6).

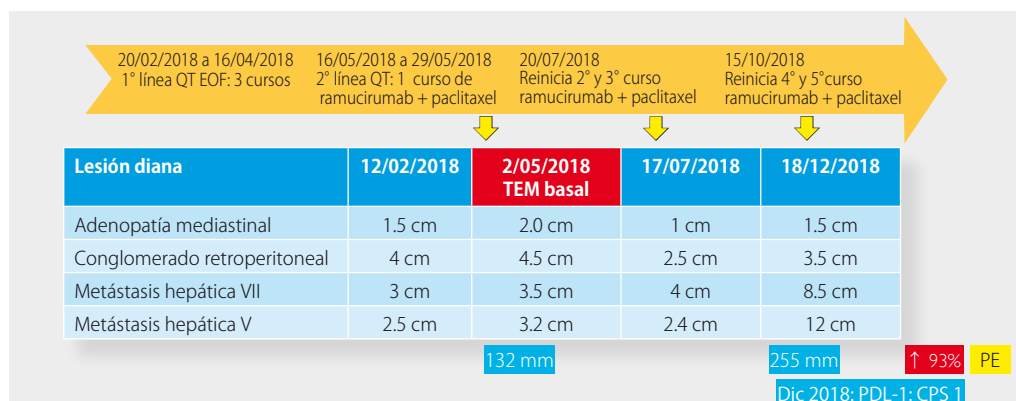


Figura 6. Evaluación según RECIST luego de 5 cursos de la segunda línea de tratamiento: ramucirumab más paclitaxel.

De la biopsia inicial se hizo: 1) Inestabilidad de microsatélites: ausente, 2) ligando 1 de muerte programada (PDL1): puntuación positiva combinada (CPS, por su sigla en inglés) 1.

Como las condiciones clínicas de la paciente eran buenas y mantenía un ECOG 1, el 5 de enero de 2019 se inició tercera línea de tratamiento con inmunoterapia: pembrolizumab.¹³

La evaluación realizada luego del tercer curso (marzo de 2019) mostró progresión de la enfermedad con incremento de las dimensiones de las lesiones blanco en un 40% (Figura 7); como toxicidad, presentó dolores óseos a predominio lumbar.

En estas condiciones pasó a cuidados paliativos y falleció por progresión de la enfermedad en mayo de 2019.

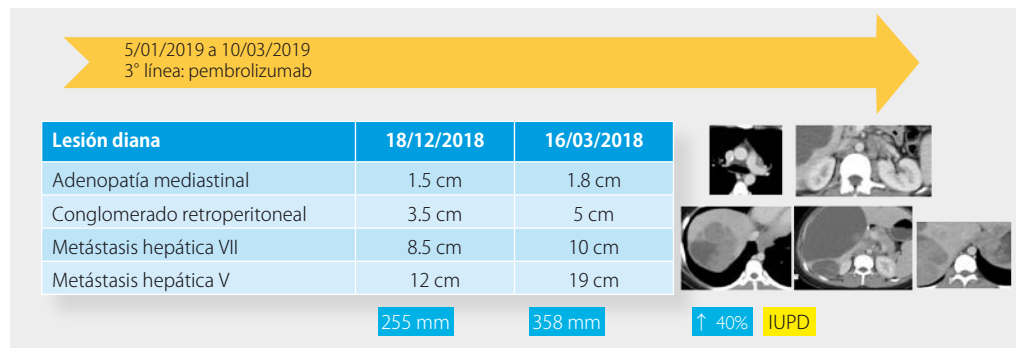


Figura 7. Evaluación según RECIST luego de 3 cursos de la tercera línea de tratamiento: pembrolizumab. IUPD: Inmunológico, progresión de enfermedad no confirmada (*unknown progression disease*).

Nota

La familia recibió consejería genética, pero no se realizó los perfiles genéticos.

Conclusiones

1. El presente caso posiblemente corresponda a un cáncer hereditario.
2. En la actualidad ya hay alternativas de hasta 3 líneas de tratamiento para los pacientes con cáncer gástrico metastásico, que permiten una supervivencia mayor de un año.
3. Las alternativas de segunda y tercera línea de tratamiento son menos tóxicas que las de primera línea.
4. En el tratamiento del cáncer gástrico metastásico es útil la determinación de biomarcadores con valor predictivo (HER2, PDL1 por CPS, inestabilidad de microsatélites).

Bibliografía

1. Registro de cáncer de Lima metropolitana, 2006-2010.
2. Ruiz E, Barreda F, Célis J. Cáncer gástrico: historia natural, diagnóstico y resultados del tratamiento. INEN 1950-1999. Informe final del proyecto financiado por CONCYTEC. Lima, Perú; 2002.
3. Ford JM. Hereditary gastric cancer: an update at 15 years. *JAMA Oncol* 1(1):16-18, 2017.
4. Wagner AD, Grothe W, Haerting J, et al. Chemotherapy in advanced gastric cancer: systematic review and meta-analysis based on aggregated data. *J Clin Oncol* 24:2903-2909, 2006.
5. Cunningham D, Allum WH, Sttening SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *New Eng J Med* 355:11-20, 2006.
6. van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjunlandin S, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil versus cisplatin

7. fluoruracil as first line therapy for advanced gastric cancer: a report for the V325 Study Group. *L Clin Onco* 24:4991-4997, 2006.
8. Cunningham D, Starling N, Rao S, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Eng J Med* 358:36-46, 2008.
9. Bang Y, van Cutsem E, Feyereislova A. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER-2 positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer ToGA: a phase 3, open label, randomized trial. *Lancet* 376:687-697, 2010.
10. Thus-Pattience PC, Kretzschman A, Bichew D, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second line chemotherapy in gastric cancer: a randomized phase III study of the AIO. *Eur J Cancer* 15:2303-2314, 2011.
11. Ford H, Marshall A, Bridgewater J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric

12. adenocarcinoma (COUGAR-02): an open label, phase 3 randomized controlled trial. *Lancet* 15:76-86, 2014.
13. Fuchs CS, Tomasek J, Yong C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled phase 3 trial. *Lancet* 383:31-39, 2014.
14. Wilke H, Muro K, van Cutsem E, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double blind, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1224-1235, 2014.
15. Fuchs CS, Doi T, Jang RW. 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* 4(5):e180013, May 2018.

CASO CLÍNICO 2:

Tratamiento del cáncer colorrectal metastásico

Dr. Alejandro Figueroa Torrejón

Grupo de Tumores Gastrointestinales en Clínica Aliada, Lima, Perú.

Oncólogo Clínico, Hospital Nacional Edgardo Rebagliati Martins, Lima, Perú.

Introducción

El cáncer colorrectal es la tercera neoplasia con mayor incidencia global durante el año 2018. Según informes del Globocan, hubo 1 849 518 pacientes con neoplasia colorrectal durante el pasado año, lo que representa el 10.2% de nuevos casos con cáncer diagnosticados. América Latina y el Caribe tienen la cuarta mayor incidencia y mortalidad por cáncer colorrectal, las cuales son del 7.4% y 7%, respectivamente. Esta neoplasia ocasionó 880 792 muertes alrededor del mundo durante 2018, es decir, el 9.2% del total de defunciones por cáncer.

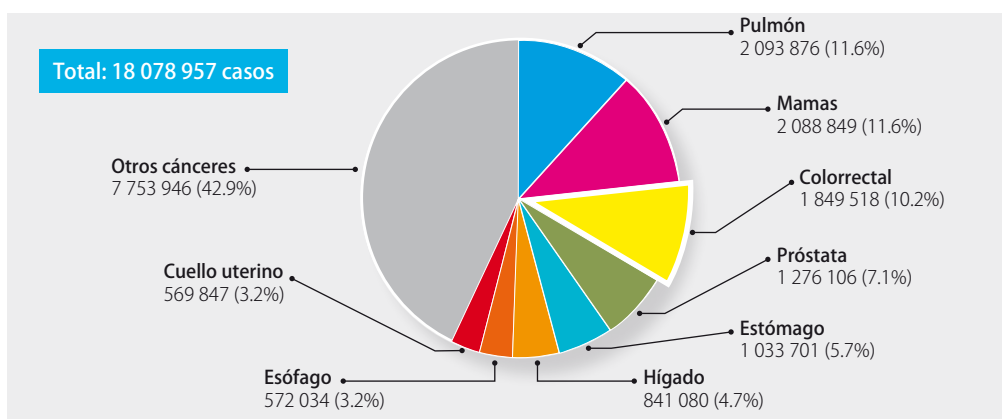


Figura 1. Casos nuevos registrados en 2018, para ambos sexos.

Hasta el 34% de los pacientes con cáncer colorrectal es diagnosticado con enfermedad metastásica sincrónica. Por su parte, aproximadamente del 50% al 60% de los pacientes con estadios tempranos que recibieron tratamiento locorregional, presentarán enfermedad metastásica irreseccable durante su evolución, localizándose esta con mayor frecuencia en el hígado. Por esto, es importante tener opciones de tratamiento sistémico que mejoren la calidad de vida en los pacientes con este tipo de neoplasia.

El tratamiento sistémico en la enfermedad avanzada debe darse teniendo como objetivos el control tumoral de la enfermedad y considerando también las comorbilidades del paciente, los factores socioeconómicos, el perfil mutacional, la expectativa de vida y la tolerancia al régimen utilizado.

En el tratamiento de primera línea del cáncer colorrectal se utiliza principalmente un régimen basado en fluoropirimidinas asociado con un anticuerpo monoclonal (determinado según el perfil mutacional del paciente y la lateralidad del tumor) que, por lo general, es un anticuerpo contra el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF, por su sigla en inglés). Algunos estudios indican un beneficio que alcanza hasta 10.6 meses en supervivencia libre de enfermedad y hasta 20.3 meses en supervivencia global; esta combinación de fármacos en general es bien tolerada por los pacientes con cáncer.

Contamos con diversas opciones terapéuticas en segunda línea de tratamiento, pero no existe una secuenciación clara para la elección de una de ellas. También es importante señalar que una segunda línea de tratamiento tiene la limitación de no poder ofrecer un beneficio tan importante en supervivencia como el alcanzado en primera línea. Además, el paciente no suele contar con un estado general óptimo debido a la enfermedad y a la terapia citotóxica usada.

Una estrategia terapéutica en segunda línea de tratamiento es continuar con el anticuerpo anti-VEGF. Algunos informes señalan que si este fue usado en primera línea, se elevan las concentraciones de VEGF-A, STAT-3 y VEGFR2, lo cual condiciona un microambiente tumoral resistente a la terapia con otro tipo de anticuerpos monoclonales. Por esto, una de las opciones de tratamiento recomendado es el ramucirumab, un anticuerpo monoclonal que se acopla al dominio extracelular del receptor 2 del VEGF, bloqueando su señalización y la cascada molecular secundaria que condiciona la angiogénesis y la vasculogénesis, que permiten el desarrollo del cáncer colorrectal.

El estudio RAISE (fase III) incorporó 224 pacientes con cáncer colorrectal avanzado, provenientes de 24 países. Los pacientes incluidos habían progresado a una primera línea de tratamiento y mantenían un buen estado general, y

Coordinador del caso clínico:

Dr. Rodrigo Motta Guerrero

Grupo de Tumores Gastrointestinales en Clínica Aliada, Lima, Perú.
Oncólogo Clínico, Instituto Nacional de Enfermedades Neoplásicas, Lima, Perú.

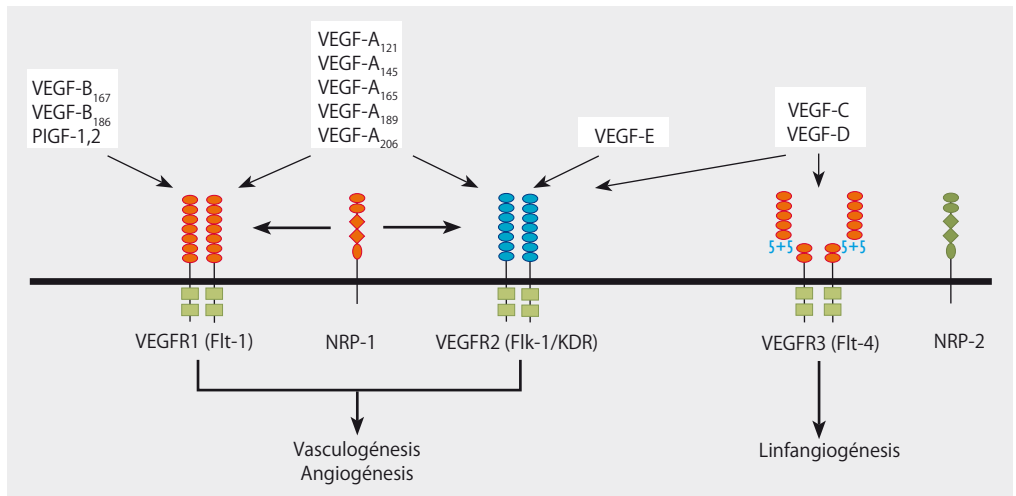


Figura 2. Tratamiento con anticuerpos anti-factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF).

Adaptada de Méjean A, Le Bret T. Angiogenesis: the renal cancer model. *Prog Urol* 18(Suppl. 7):S309-314, 2008.

posteriormente fueron aleatorizados en dos grupos: uno de ellos recibió FOLFIRI (ácido folínico, fluorouracilo y clorhidrato de irinotecán) con placebo y el otro FOLFIRI con ramucirumab. Los pacientes del grupo tratado con el anticuerpo monoclonal alcanzaron una supervivencia global media de 13.3 meses, mientras que el otro grupo alcanzó solo 11.7 meses. El análisis estadístico dio un *hazard ratio* de 0.844, con un *log-rank* de 0.0219.

Los eventos adversos grado 3 o mayores, presentados con mayor frecuencia en el grupo que recibió ramucirumab, fueron neutropenia, fatiga, diarrea e hipertensión arterial. El uso del anticuerpo monoclonal no aumentó significativamente la aparición de sangrado o eventos tromboembólicos.

Todos los hallazgos informados hacen al ramucirumab una opción en el tratamiento del cáncer colorrectal avanzado recurrente, que puede beneficiar la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, el uso de este anticuerpo monoclonal no es muy extenso aún en Perú, por lo cual creemos importante compartir nuestra experiencia con su uso.

Exposición del caso clínico

Paciente mujer de 59 años. Nacida y procedente de Lima, Perú. Sin antecedentes patológicos ni quirúrgicos de importancia. Desde marzo de 2017 presenta rectorragia de escaso volumen. El diagnóstico es cáncer de recto inferior localmente avanzado.

Examen físico y estudios

ECOG 01. Aparente buen estado general y nutricional. Ruidos cardíacos rítmicos. Murmullo vesicular adecuado en ambos campos pulmonares. Abdomen no doloroso a la palpación. Orientada en tiempo y espacio, sin signos de focalización. Al tacto rectal se palpa lesión de aproximadamente 2 cm en el recto distal.

Colonoscopia (08/05/17): a 35 mm del margen anal externo se observa lesión ulcerada de 18 x 22 mm, bordes de tejido arborescente, granular, periférico y zona central ulcerada, friable.

Estudio anatomopatológico (08/05/17): adenocarcinoma moderadamente diferenciado.

Tomografías de tórax-abdomen-pelvis (10/05/17): engrosamiento circunferencial de las paredes del recto inferior asociado con estriación de la grasa perirrectal, con dos ganglios pequeños satélites. Resto normal.

Resonancia magnética de pelvis (10/05/17): tumor maligno en recto distal, de morfología anular, concéntrica, irregular, estenosante; infiltra fascia mesorrectal y contacta con anillo puborrectal (T3dN0).

Antígeno carcinoembrionario (CEA): 4.51 y antígeno Ca19-9: 9.7.

Relato cronológico

Inicia quimiorradiación con 45 Gy de radioterapia externa a nivel pélvico y, además, del recto inferior de refuerzo, alcanzando una dosis total de 54 Gy en 30 fracciones, concurrente a capecitabina, desde mayo hasta julio de 2017.

Es reevaluada en diciembre de 2017, cuando se pone de manifiesto una regresión clínica tumoral parcial y se decide su resección quirúrgica.

Se realiza resección abdominoperineal el 12 de diciembre de 2017, con biopsia que muestra adenocarcinoma tubular moderadamente diferenciado y dos focos aislados de neoplasia residual infiltrante en las capas submucosa y muscular. Tamaño tumoral: 2.2 cm; ganglios comprometidos: 3 de 4 resecados, sin invasión perineural ni linfovascular y bordes quirúrgicos libres.

El 2 de enero de 2018 se realiza resonancia magnética de abdomen: múltiples adenopatías retroperitoneales, hiliohepáticas y metástasis hepática, en relación con la enfermedad de fondo.

Tomografía de tórax (3/1/18): lesión espiculada en el segmento apical del lóbulo superior derecho, asociada con adenopatías de carácter tumoral secundario de reciente aparición en mediastino, fosa supraclavicular izquierda y base del hemicuello homolateral.

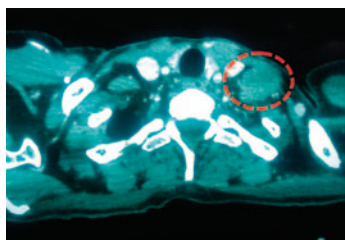


Figura 3. Tomografía de tórax.

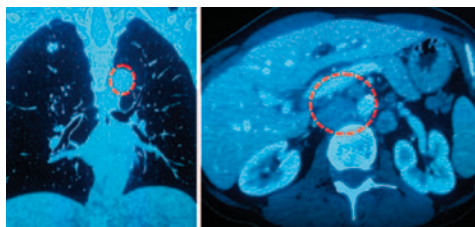


Figura 4. Tomografías (2018).

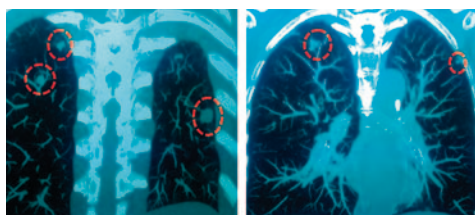


Figura 5. Tomografías (enero, 2019).

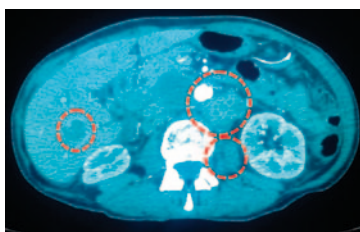


Figura 6. Tomografía (mayo, 2019).

Biopsia de ganglio supraclavicular izquierdo (10/1/18): metástasis de adenocarcinoma moderadamente diferenciado, congruente con origen colónico. MLH1, PMS2, MSH6 y MSH2 con expresión conservada. KRAS: mutado; NRAS y BRAFV600E: no mutados.

La paciente presenta dolor de leve intensidad en epigastrio y región supraclavicular izquierda. Exámenes de laboratorio normales. CEA: 8.

El 16 de enero de 2018 inicia tratamiento de primera línea para cáncer de colon metastásico con FOLFOX con bevacizumab durante 6 meses, alcanzando respuesta parcial luego de 3 cursos de tratamiento administrado.

La paciente presentó náuseas grado 1, diarrea grado 1 y neuropatía periférica grado 1 durante el transcurso del tratamiento.

En el estudio de reevaluación tomográfico luego del sexto curso de tratamiento (06/07/18) se puso de manifiesto progresión de enfermedad pulmonar y ganglionar retroperitoneal, con lesiones más representativas de 15 x 6 mm y 20 mm, respectivamente.

El 9 de julio de 2018 inicia tratamiento de segunda línea con ramucirumab asociado con FOLFIRI, con lo que alcanza enfermedad estable según estudio tomográfico realizado luego de tres cursos de tratamiento.

La paciente presentó diarrea grado 2 y mucositis grado 2, por lo cual se redujo la dosis al 75% desde el tercer curso.

En el control tomográfico (febrero 2019), realizado luego de seis cursos de tratamiento, se registró progresión de la enfermedad; se encontró aumento de tamaño y aparición de nuevos nódulos pulmonares y aumento de tamaño de ganglios retroperitoneales.

Inicia regorafenib como tratamiento de tercera línea el 1 de marzo de 2019; presenta mucositis grado 1, hiporexia grado 2, fatiga grado 1, neuropatía periférica grado 2.

Luego de 2 meses de haber iniciado la tercera línea de tratamiento, se realiza tomografía (03/05/19), en la que se pone de manifiesto progresión de la enfermedad, con aumento de tamaño de las lesiones pulmonares; además, se observa una lesión hepática de 17 mm y nódulo de 19.3 mm a nivel de la cadena mamaria izquierda, ambos de reciente aparición.

Conclusiones

1. El ramucirumab es un anticuerpo monoclonal que actúa a nivel del VEGF que mejora la supervivencia libre de enfermedad y la supervivencia global de los pacientes con cáncer colorrectal avanzado progresivo.
2. Continuar con un tratamiento a base de anticuerpos monoclonales contra el VEGFR, más allá de la progresión a primera línea, debe considerarse como una estrategia eficaz en la terapia del cáncer colorrectal avanzado.
3. El esquema a base de ramucirumab es una opción terapéutica con toxicidad tolerable por los pacientes.

Bibliografía recomendada

Botrel TEA, Clark LGO, Paladini L, Clark OAC. Efficacy and safety of bevacizumab plus chemotherapy compared to chemotherapy alone in previously untreated advanced or metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Cancer* 16(1): 677, 2016.

International Agency for Research of Cancer: Global Cancer Observatory Globocan 2018. Colorectal Cancer. Disponible en: https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9_Colorectum-fact-sheet.pdf

Loges S, Schmidt T, Carmeliet P. Mechanisms of Resistance to Anti-Angiogenic Therapy and Development of Third-Generation Anti-Angiogenic Drug Candidates. *Genes Cancer* 1(1):12-25, 2010.

Punt CJ, Koopman M, Vermeulen L. From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer: Nature - Review Article. *Nat Rev Clin Oncol* 14:235-246, 2017.

Sveen A, Kopetz S, Lothe RA. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexit. *Nat Rev Clin Oncol*, 2019.

Tabernero J, Yoshino T, Cohn AL, et al. Ramucirumab versus placebo in combination with second-line FOLFIRI in patients with metastatic

colorectal carcinoma that progressed during or after first-line therapy with bevacizumab, oxaliplatin, and a fluoropyrimidine (RAISE): a randomised, double-blind, multicentre, phase 3 study. *Lancet* 16(5):499-508, 2015.

van der Stok EP, Spaander MCW, Grünhagen DJ, Verhoef C, Ekuipers EJ. Surveillance after curative treatment for colorectal cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 14:297-315, 2017.

Verdaguer H, Tabernero J, Macarulla T. Ramucirumab in metastatic colorectal cancer: evidence to date and place in therapy. *Ther Adv Med Oncol* 8(3):230-242, 2016.

