

¿En qué momento la toxicidad farmacológica se convierte en progresión de enfermedad?

MARTÍN NÚÑEZ ABAD

Hospital General Universitario de Valencia

TUTORA:

Dra. Iranzo González-Cruz

INTRODUCCIÓN

El **carcinoma lobulillar de mama representa aproximadamente el 10-15% de todos los cánceres invasivos de mama**. Generalmente, se diagnostica en un estadio clínico más avanzado, con tumores de mayor tamaño y con afectación linfática más frecuentemente.¹ El carcinoma lobulillar infiltrante (CLI) tiene unas características clínico-patológicas de mejor pronóstico que los carcinomas ductales. Ambos subtipos presentan diferencias en el patrón de metástasis; predominando en el carcinoma lobulillar las lesiones en **piel, hueso, ovario, peritoneo y tubo digestivo**, como en el presente caso.¹

El tratamiento de primera línea del cáncer de mama luminal avanzado consiste en la combinación de hormonoterapia e inhibidores de CDK4/6 (palbociclib, ribociclib y abemaciclib), aprobados también en segunda línea en progresión a tera-

pia endocrina.^{2,3} Los inhibidores de CDK4/6 presentan efectos secundarios similares entre ellos, predominando la neutropenia y la toxicidad gastrointestinal. Las diarreas ocurren en un 25% de los pacientes con palbociclib y son la principal toxicidad de abemaciclib.⁴

En el cáncer de mama luminal, las mutaciones en *PIK3CA* se asocian con el crecimiento del tumor, la resistencia al tratamiento endocrino y quimioterápico, así como un mal pronóstico general. *PIK3CA* es el gen mutado con más frecuencia en el cáncer de mama luminal, afectando alrededor del 40 % de las pacientes.^{5,6}

Los estudios iniciales con inhibidores pan-PI3K abrieron el camino al identificar la población diana de tumores aberrantes de PI3K y la necesidad de una combinación con terapia endocrina, pero su falta de especificidad se asoció con

una toxicidad sustancial que limitó su uso en la práctica clínica, como es el caso de buparlisib y taselisib.⁷ **El desarrollo de inhibidores de PI3K específicos de isoforma con menor toxicidad como alpelisib, ha permitido su incorporación al tratamiento de pacientes con cáncer de mama luminal que hayan progresado a hormonoterapia (HT).** Los datos del ensayo SOLAR-1⁶ demuestran un aumento de respuestas y en supervivencia libre de progresión en la rama de alpelisib con fulvestrant en comparación con HT en monoterapia. El impacto de la inhibición previa de CDK4/6 sobre la eficacia del alpelisib todavía se desconoce.

La crisis visceral en cáncer de mama está definida como una disfunción orgánica grave según la evaluación de signos y síntomas, así como la rápida progresión de la enfermedad.⁸ Ocurre en torno al 10% de las pacientes y requiere el uso de la terapia más rápidamente eficaz, que no es necesariamente la quimioterapia en todas las situaciones.^{2,9} En este caso, ante una paciente que previamente había progresado a HT y QT, presentando un carcinoma lobulillar, subtipo que responde peor a la QT; y con una mutación en *PIK3CA*, se decidió comenzar con tratamiento dirigido con alpelisib combinado con exemestano obteniendo una rápida respuesta.

El desarrollo de inhibidores de PI3K específicos de isoforma con menor toxicidad como alpelisib, ha permitido su incorporación al tratamiento de pacientes con cáncer de mama luminal que hayan progresado a HT

DESCRIPCIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Mujer de 44 años premenopáusica sin alergias medicamentosas ni hábitos tóxicos y con antecedente de dislipemia tratada con simvastatina.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En **marzo de 2011** es diagnosticada de CLI de mama izquierda estadio III-A (cT3N2M0) luminal A, por lo cual recibió QT neoadyuvante basada en paclitaxel, 5-FU, epirubicina y ciclofosfamida. En **noviembre de 2011** se realizó una cuadrantectomía y una linfadenectomía axilar izquierda con resultado de CLI G2 ypT2 ypN3 (16/16), Ki67 5%, luminal A, con bordes afectados por lo que se amplió la cirugía mediante una mastectomía radical. Tras la cirugía, recibió radioterapia adyuvante y HT con tamoxifeno.

En **octubre de 2014**, presentó recaída de enfermedad (óseas múltiples y mama contralateral) biopsiándose la mama derecha con resultado de CLI luminal A. Se realizó una mastectomía radical con linfadenectomía axilar derecha, ypT1 ypN1 (3/15). Posteriormente, se efectuó una ane-xectomía bilateral laparoscópica para conseguir una castración quirúrgica como parte del tratamiento, con resultado de infiltración ovárica por CLI. Tras la cirugía recibió una primera línea para enfermedad avanzada con 6 ciclos de docetaxel + ciclofosfamida asociado a ácido zoledrónico y posteriormente HT con letrozol.

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

Desde **mayo de 2015** no hubo evidencia de enfermedad mediante tomografía por emisión de positrones-tomografía axial computerizada (PET-TAC), hasta **junio de 2018**, donde se observaron metástasis óseas en PET-TAC, además de elevación de CA15.3. Se biopsió una lesión ósea con resultado de CLI luminal B por lo que inició terapia con palbociclib + fulvestrant. Desde **diciembre de 2018** mantuvo una respuesta metabólica completa. La paciente comenzó a mediados de 2020 con diarreas G3, en el que tras un estudio de heces sin hallazgos relevantes y de imagen mediante PET-TAC sin captaciones patológicas, se consideraron diarreas secundarias a palbociclib, precisando reducción de dosis, con leve mejoría, pero sin llegar a remitir.

En **septiembre de 2020**, tras empeoramiento de las diarreas y pérdida de 10 kg de peso se suspendió palbociclib sin presentar mejoría, por lo que en **octubre de 2020** se llevó a cabo una gastro-colonoscopia donde se veía una estenosis duodenal por infiltración tumoral con sospecha de tumoración primaria intestinal (**Figura 1**) y mucosa pálida atrófica con áreas eritematosas a lo largo de todo el colon, (**Figura 2**) realizándose varias biopsias.

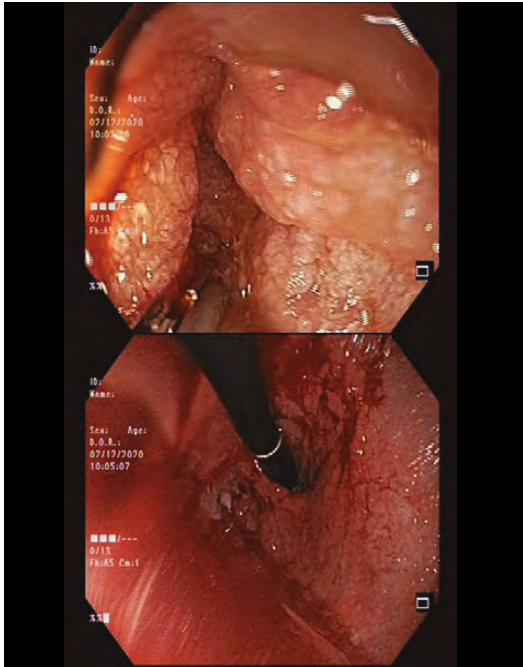


Figura 1. Gastroscofia donde se observa una estenosis duodenal por infiltración tumoral.

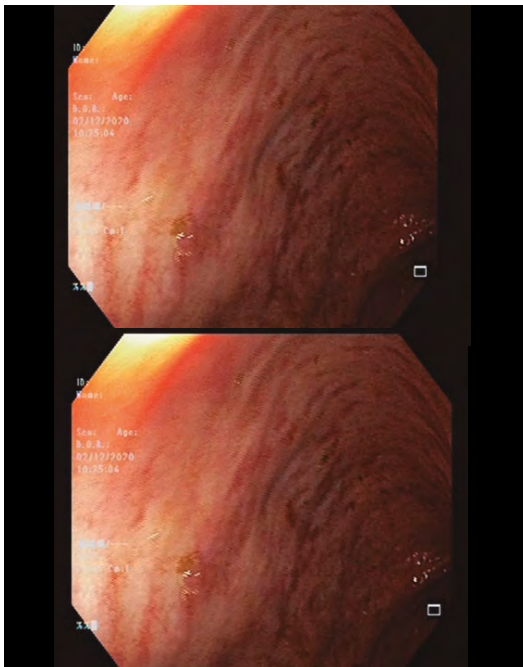


Figura 2. Colonoscopia donde se observa una mucosa pálida y atrófica con áreas eritematosas parcheadas por afectación neoplásica.

Una semana después, la paciente acudió a Urgencias por náuseas con algún vómito alimenticio, molestias abdominales y disminución de las deposiciones, sin otra clínica asociada. En la exploración abdominal, destacaba una molestia difusa a la palpación, sin signos de irritación peritoneal. En la analítica no había alteraciones reseñables y en la radiografía de abdomen se observaron algunos niveles hidroaéreos compatibles con cuadro suboclusivo. Se decidió ingreso hospitalario para tratamiento y completar estudio. La paciente precisó de sonda nasogástrica (SNG) de descarga, procinéticos y nutrición parenteral con mejoría clínica, tolerando dieta oral tras retirada de SNG y nutrición artificial. Los resultados de las biopsias intestinales fueron compatibles con infiltración por CLI de mama Ki67 20%, receptor de estrógenos +++, receptor de progesterona ++, sin amplificación de HER2, *PIK3CA* mutado en exón 20. En este momento, se diagnosticó de diarrea secundaria a atrofia vellositaria por infiltración tumoral. En el PET-TAC se observaron implantes de carcinomatosis peritoneal con infiltración duodenal y metástasis óseas múltiples. Por lo tanto, ante una recaída multinivel por carcinoma lobulillar de mama luminal B *PIK3CA* mutado tras progresión a varios tratamientos hormonales y quimioterápicos, se decidió comenzar terapia dirigida con alpelisib en combinación con exemestano asociado a denosumab. Como toxicidades a alpelisib se observó una hiperglucemia controlada con metformina. Tras tres ciclos de tratamiento se obtuvo una respuesta clínica, bioquímica (**Figura 3**) y radiológica.

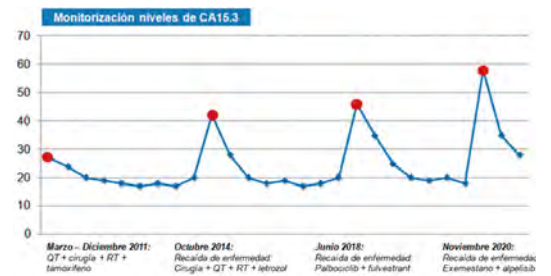


Figura 3. Monitorización del antígeno carbohidratado 15,3 (CA 15,3) utilizado como marcador tumoral en el seguimiento del cáncer de mama.

CONCLUSIONES

- El CLI de mama se caracteriza por una distinta evolución de la enfermedad comparado con el carcinoma ductal, presentando metástasis en localizaciones más infrecuentes que en ocasiones pueden afectar al tubo digestivo simulando otras neoplasias o toxicidades a los tratamientos oncológicos.
- Además, en los subtipos luminales, alrededor de un 40% de las pacientes presentan mutación en el gen *PIK3CA*, para el cual se han desarrollado terapias dirigidas, representando así una nueva diana terapéutica en el cáncer de mama.

COMENTARIOS DEL TUTOR

Hemos decidido presentar este caso por la complejidad de su manejo, en el que se precisaron diversos tipos de terapias tanto locales como sistémicas, destacando el papel de las nuevas dianas terapéuticas en el cáncer de mama de tipo luminal. Además, queremos resaltar las toxicidades farmacológicas más frecuentes de los tratamientos, como las diarreas, que en ocasiones pueden enmascarar una progresión de enfermedad a nivel del sistema digestivo, que es una afectación poco frecuente en el cáncer de mama.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Flores DF, et al. Carcinoma lobulillar de la mama: ¿es una entidad clínica diferente del carcinoma ductal? *Rev Mex Mastol.* 2015; 5(1): 23-27.
2. Cardoso F, et al. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC 5). *Ann Oncol.* 2020; Volume 31 - Issue 12.
3. Murphy CG. The Role of CDK4/6 Inhibitors in Breast Cancer. *Curr Treat Options Oncol.* 2019; 20(6):52.
4. Thill M, Schmidt M. Management of adverse events during cyclin-dependent kinase 4/6 (CDK4/6) inhibitor-based treatment in breast cancer. *Ther Adv Med Oncol.* 2018, 10: 1–12.
5. Mosele F, et al. Outcome and molecular landscape of patients with *PIK3CA*-mutated metastatic breast cancer. *Ann Oncol.* 2020; 31(3):377-386.
6. André F, et al. SOLAR-1 Study Group. Alpelisib for *PIK3CA*-Mutated, Hormone Receptor-Positive Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2019; 380(20):1929-1940.
7. Verret B, et al. Efficacy of PI3K inhibitors in advanced breast cancer. *Ann Oncol.* 2019; 30 (10): 12–20.
8. González A, et al. A definition for aggressive disease in patients with HER-2 negative metastatic breast cancer: an expert consensus of the Spanish Society of Medical Oncology (SEOM). *Clin Transl Onco.* 2016.
9. Drăgănescu M, Carmocan C. Hormone Therapy in Breast Cancer. *Chirurgia (Bucur).* 2017; 112(4):413-417.