

Importancia de un correcto diagnóstico radiológico e histológico ante una evolución poco habitual de una enfermedad metastásica

CLARA GONZÁLEZ OJEA

Hospital Álvaro Cunqueiro Vigo

TUTORA:

Dr. Isaura Fernández Pérez

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el tercer tipo de cáncer más frecuente. ¹ El 20% de los CCR presentan metástasis al diagnóstico, ² y en ellos la expectativa de vida, sin mutaciones en RAS ni BRAF, es inferior a los 3 años. Los tumores del estroma gastrointestinal (GIST) constituyen aproximadamente el 1% de los cánceres gastrointestinales primarios. **Antes del imatinib apenas había opciones de tratamiento para la enfermedad avanzada o metastásica, con poca tasa de respuesta a quimioterapia convencional y radioterapia.**

Presentamos el caso de un varón diagnosticado de CCR con metástasis hepáticas, inicialmente atribuidas a este tumor. Posteriormente es diagnosticado de GIST, y se confirma histológicamente éste como origen de las metástasis. Ante la evolución del paciente, asumimos la existencia de un cáncer de colon y un GIST concurrentes, correspondiendo la enfermedad metastásica hepática en su totalidad a este último proceso.

Antes del imatinib apenas había opciones de tratamiento para la enfermedad avanzada o metastásica, con poca tasa de respuesta a quimioterapia convencional y radioterapia

DESCRIPCIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Varón de 46 años sin antecedentes reseñables diagnosticado en **mayo de 2005**, tras un cuadro de síndrome constitucional y anemia ferropénica, de adenocarcinoma de colon estadio IV-A (T3N1M1) por metástasis hepáticas. (**Figura 1**)

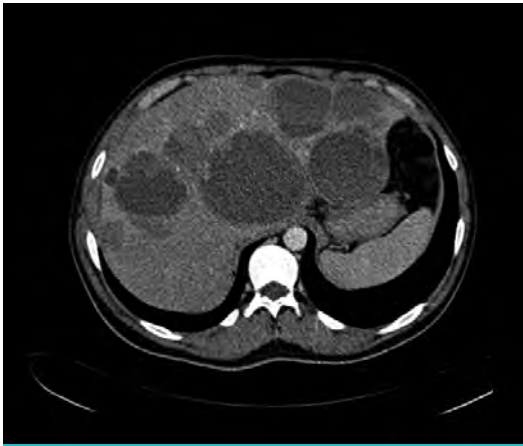


Figura 1. Adenocarcinoma de colon estadio IV-A.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

Tras colectomía transversa y linfadenectomía se remite a Oncología Médica y recibe quimioterapia con intención paliativa (FOLFOX-6), presentando progresión hepática tras 6 meses de tratamiento, con aumento de las lesiones a expensas del componente quístico/necrótico. Tras revisión del paciente en centro externo, en EEUU, se estimaron indicios de respuesta y se decide iniciar FOLFIRI asociado a bevacizumab, consiguiendo respuesta parcial que se mantiene posteriormente durante 8 ciclos.

Tras un ILP de 18 meses el paciente presenta dolor abdominal y anemia progresiva. Una tomografía axial computerizada (TAC) evidencia crecimiento de las lesiones hepáticas y aparición de implantes tumorales en mesenterio. En **junio de 2018** inicia FOLFIRI-cetuximab. Tras 4 ciclos, en TAC de control se describe crecimiento de las lesiones hepáticas y mesentéricas, señalándose esta vez que, por el aspecto radiológico de estas últimas cabría incluir en el diagnóstico diferencial un tumor de estirpe estromal (GIST). (**Figura 2**) Se realiza una punción por aspiración con aguja fina

(PAAF) de una de las lesiones hepáticas, siendo la citología compatible con tumor fusocelular, cKIT negativo en inmunohistoquímica.

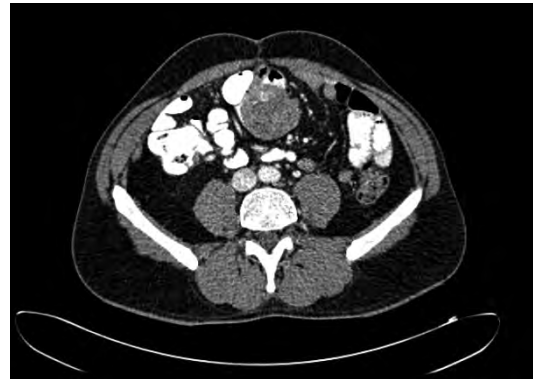


Figura 2. TAC de control: crecimiento de las lesiones hepáticas y mesentéricas.

Para una mejor aproximación diagnóstica, en **octubre de 2008** se realiza una resección completa de la enfermedad mesentérica y se toman biopsias hepáticas. El diagnóstico anatomopatológico confirma GIST a nivel mesentérico y hepático, con positividad para cKIT en ambas muestras y expresión de Ki 67 del 20%.

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

En **noviembre de 2008** se inicia imatinib, presentando toxicidad digestiva que requiere inducción de tolerancia hasta 400 mg/día. Presenta una respuesta lenta pero progresiva durante 4 años, con estabilización de la enfermedad hepática desde **octubre de 2012**. Las reevaluaciones se realizan según criterios de RECIST Y CHOI.

En **abril de 2014**, tras un ILP de 65 meses se objetiva progresión hepática y se intensifica imatinib a 800 mg/día,³ obteniendo respuesta parcial mantenida. Ante molestias digestivas persistentes y con estabilidad radiológica, en **abril de 2015** se retoma la dosis inicial. Continúa estable durante 52 meses más; y en **agosto de 2018**, a petición del paciente por toxicidad digestiva grado 2 mantenida y objetiva estabilidad tumoral prolongada en TAC, se decide "descanso terapéutico" e inicia revisiones.

En **noviembre de 2018** se solicita una tomografía por emisión de positrones-TAC (PET-TAC) por empeoramiento del paciente (dolor abdominal, astenia e hiporexia) sin datos de progresión en el TAC, objetivándose un notable aumento de consumo glicídico en algunas de las lesiones he-

páticas. Se inicia tratamiento de segunda línea con sunitinib a dosis de 50 mg/día, en pauta 2 ON/ 1 OFF por PS1 e hiperbilirrubinemia grado 1. Tras varios ajustes de dosis por mala tolerancia al tratamiento (diarrea grado 2, hipertensión arterial grado 2, retención hídrica, hiperpigmentación cutánea e hipotiroidismo), en **septiembre de 2019** se decide suspensión del mismo.

En **octubre de 2019** inicia tercera línea con regorafenib a 160 mg/día, con ajuste de dosis a 120 mg/día tras ingreso por insuficiencia renal aguda y encefalopatía hepática precoz tras inicio de tratamiento. El paciente desde entonces permanece estable y con aceptable tolerancia. En ausencia de enfermedad extrahepática y por clínica local persistente (**Figura 3**) se solicitó valoración de trasplante hepático o cirugía de debulking en centro de referencia, que se desestimó, y actualmente sigue en tratamiento con regorafenib.

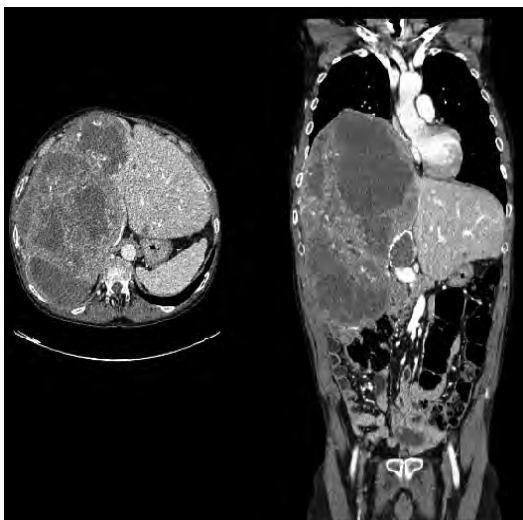


Figura 3. PET-TAC: notable aumento de consumo glicídico en algunas de las lesiones hepáticas.

CONCLUSIONES

- El CCR es el tumor más frecuente tras el de mama y el de pulmón, con una incidencia de 1.931.590 casos/año.¹ En la actualidad la mayoría se diagnostican en fases precoces mediante programas de cribado, pero todavía un 20% se diagnostican con metástasis. Los GIST constituyen el 0,1-3% de los tumores gastrointestinales; los síntomas son inespecíficos y, en general, superponibles a los del cáncer de colon.

- El tratamiento del cáncer de colon metastásico es paliativo, con posible cirugía del tumor primario por síntomas o enfermedad oligometastásica. En nuestro caso era un tumor estenosante con alto riesgo de oclusión intestinal. La quimioterapia (fluropirimidinas con oxaliplatino o irinotecán), los anticuerpos monoclonales y la inmunoterapia en tumores inestables son la base del tratamiento sistémico, orientado por estudios biomoleculares (RAS, BRAF, inestabilidad de microsatélites).
- Los GIST surgen en cualquier parte del tracto gastrointestinal, siendo más frecuentes en el estómago (60%) y el intestino delgado (25%). Un 10% en localización colorrectal y otro 10% en mesenterio, epiplón, retroperitoneo y pelvis.⁴ Pueden tener gran variación histológica con un diagnóstico diferencial amplio y suele requerirse inmunohistoquímica para verificar el diagnóstico. Un 75-80% presentan mutaciones en KIT.
- La quimioterapia con doxorubicina aportaba una supervivencia de unos 9 meses, y actualmente está en desuso. Imatinib controla la enfermedad en el 70-85% de los pacientes con GIST avanzado, con una mediana de supervivencia superior a 36 meses. La respuesta se correlaciona con el genotipo del tumor, con mayor probabilidad de respuesta en los casos con mutaciones del exón 11 de KIT y, en menor medida, del exón 9. Los tumores sin mutación KIT o con mutación PDGFRA D842V suelen ser resistentes al imatinib.
- Tras progresión al imatinib a 400 mg/día, una opción es aumentar la dosis a 800 mg/día; la siguiente línea es sunitinib, que demostró un aumento de la SLP, con mediana de 6.3 meses (vs. 1,5 con placebo⁵). Los efectos secundarios más habituales son astenia, toxicidad cutánea, diarrea, hipertensión e hipotiroidismo, todos ellos presentados por nuestro paciente.
- Regorafenib demostró aumentar la SLP en pacientes previamente tratados con al menos imatinib y sunitinib a 4,8 meses (vs. 0,9 meses con placebo).⁶
- Al evaluar la respuesta cabe reseñar que el tamaño del tumor puede aumentar por hemorragia intratumoral o degeneración mixoide. Los criterios CHOI contemplan la densidad tumoral⁷ y deben emplearse junto con los criterios RECIST 1,1.
- El tratamiento tras imatinib, sunitinib y regorafenib todavía está en estudio; las guías indican que en esta etapa debe considerarse un ensayo clínico. Ripretinib ha demostrado

eficacia en el ensayo en fase III INVICTUS, independientemente de mutaciones de resistencia.⁸ Aprobado ya por la FDA en mayo de 2020, está pendiente por la EMA y la AEMPS. En nuestro caso, está previsto la solicitud del mismo en uso expandido ante progresión o intolerancia a regorafenib.

- Existen datos en la literatura del beneficio de intervenciones de *debulking* y en ausencia de enfermedad peritoneal o extrahepática se han documentado casos exitosos de trasplante hepático, indicado excepcionalmente.⁹⁻¹¹
- Nuestro caso representa un ejemplo de la práctica clínica habitual, donde ante una enfermedad metastásica con una evolución no esperable, en este caso un comportamiento radiológico poco habitual, conlleva un diagnóstico histológico diferente en la metástasis y con ello un cambio en la estrategia terapéutica y en la evolución del paciente.

COMENTARIOS DEL TUTOR

Nuestro caso refleja la importancia del diagnóstico histológico y radiológico en la enfermedad metastásica cuando la evolución no es la esperada. En este caso, en un paciente diagnosticado de un CCR estadio IV de inicio, ante una lesión mesentérica sospechosa en un contexto de metástasis hipodensas y heterogéneas nos hizo pensar que podría tratarse de un GIST. Esto permitió reorientar el diagnóstico y cambiar la estrategia terapéutica hacia un tratamiento dirigido, que de manera secuencial ha permitido una larga supervivencia en nuestro paciente, actualmente vivo tras más de 15 años desde el diagnóstico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sung H, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021 Feb .
2. Kim SY, Kim TW. Current challenges in the implementation of precision oncology for the management of metastatic colorectal cancer. *ESMO Open.* 2020;5(2).
3. Poveda A, et al. GEIS (Grupo Español de Investigación en Sarcomas/Spanish Group for Sarcoma Research). GEIS guidelines for gastrointestinal sarcomas (GIST). *Cancer Treat Rev.* 2017;55:107-119.
4. Rubin BP, Heinrich MC, Corless CL. Gastrointestinal stromal tumour. *Lancet.* 2007;369(9574):1731-1741.
5. Demetri GD, et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2006; 368: 1329-1338.
6. Demetri GD, 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. *Lancet.* 2013; 381: 295-302.
7. Choi H, et al. Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: proposal of new computed tomography response criteria. *J Clin Oncol.* 2007;25(13):1753-9.
8. Blay JY, et al. Ripretinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumours (INVICTUS): a double-blind, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(7):923-934.
9. Lorf T, et al. Successful Liver Transplantation in Two Cases of Metastatic Gastrointestinal Stromal Tumors; *Transplantation.* 2005;80(2):283-4.
10. Camargo MA, et al. Extragastrintestinal Stromal Tumor and Liver Transplantation: Case Report and Review; *Transplantation Proceedings.* 2008;40: 3781-3783.
11. Frilling A, et al. Liver Transplantation for Metastasized Extragastrintestinal Stromal Tumor: A Case Report and an Overview of Literature *Transplantation Proceedings.* 2010; 42(9): 3843-3848.