

Adenocarcinoma de páncreas en paciente con síndrome de Li-Fraumeni y mutación en BRCA: Genética aplicada para una oncología de precisión.

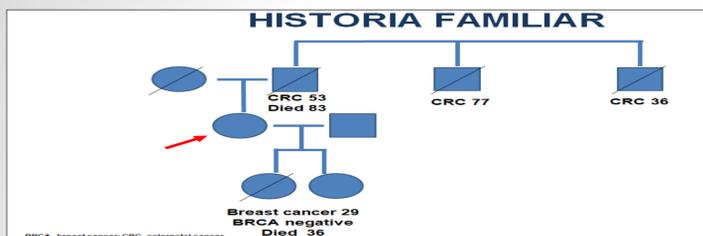
Juan David Assaf Pastrana, María Julia Lostes Bardaji, Nely Merci Diaz, Helena Verdager, Teresa Macarulla.
Departamento de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron/Instituto de Oncología Vall d'Hebron (VHIO).

INTRODUCCIÓN

- El adenocarcinoma de páncreas es la cuarta causa de mortalidad por cáncer en Europa.
- La gran mayoría de casos de adenocarcinoma de páncreas son esporádicos (90%).
- El adenocarcinoma de páncreas es hereditario en el 5-10% de los casos. La mutación BRCA 2 es la más frecuente.
- Factores de riesgo: tabaco, obesidad, alcohol y pancreatitis entre otros.

CASO CLÍNICO

- Mujer de 63 años sin comorbilidades y con antecedentes familiares de cáncer de colon y cáncer de mama en edades tempranas (Figura 1)



HISTORIA ONCOLÓGICA

- 1era neoplasia (2011)**: carcinoma ductal in situ de mama TisNOMO, tumorectomía, tratamiento adyuvante con radioterapia y tamoxifeno.
- 2nda neoplasia (2012)**: leiomiomas abdominal intervenida (R1). Candidata a seguimiento.
- 3era neoplasia (Septiembre de 2016)**: tumor en cabeza de páncreas.
- Primer tratamiento**: duodeno pancreatectomía cefálica. AP: ADC páncreas pT3N1M0, márgenes libres.
- Adyuvancia con capecitabina y gemcitabina 6 meses.

Mayo 2017 :
recidiva precoz
hepática
(imagen 1)

Screening molecular:

BRCA2 (p.A1393V)
KRAS (p.G12R)
RNF43 (p.S41X)

Mutación germinal en 53:

Síndrome Li-Fraumeni

FOLFIRINOX X 12 CICLOS :
RESPUESTA COMPLETA (RC)

Mantiene RC a los 6 meses de finalizado el tratamiento. (imagen 2)

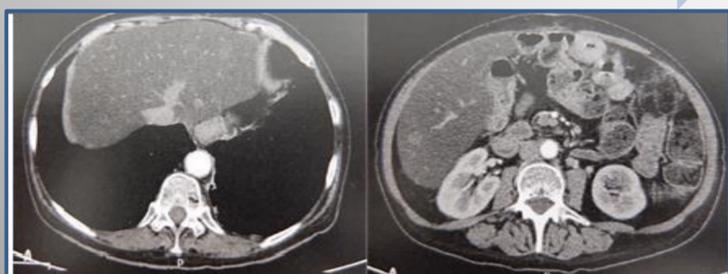


Imagen 1. TC basal Mayo 17

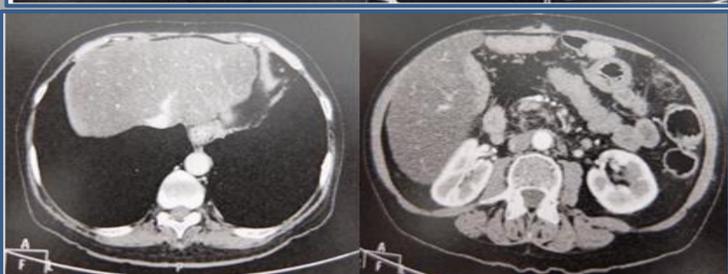
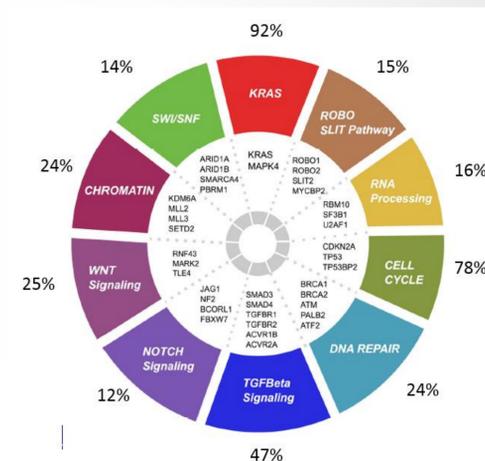


Imagen 2. TC Mayo 18

DISCUSIÓN

Presentamos el caso de una paciente diagnosticada de un adenocarcinoma de páncreas, inicialmente localizado, presentando recidiva precoz. El screening molecular fue positivo para una mutación somática en el gen BRCA2. Ante dicho hallazgo fue tratada con un esquema basado en platino presentando un marcado beneficio clínico.



Alteraciones moleculares en AP, adaptado de Bailey, Nature 2016

- La prevalencia de mutaciones en los genes reparadores del ADN en el adenocarcinoma de páncreas se encuentra en torno a 24%.
- Un 8% son germinales.
- BRCA2 es la más frecuente, en torno 50%.

Las alteraciones en los genes de la reparación del ADN en el adenocarcinoma de páncreas han sido descritas por varios grupos, hallándose un subgrupo de pacientes que potencialmente pueden beneficiarse de tratamientos con platinos o con fármacos dirigidos (inhibidores de PARP).

El conocimiento de la biología molecular de los tumores permite realizar una selección de los pacientes que pueden potencialmente beneficiarse de tratamientos específicos.

Adicionalmente, en dicha paciente, con una historia familiar con alta prevalencia de neoplasias, se realizó un estudio germinal en el que se halló una mutación germinal en el gen p53, diagnosticándose de síndrome de Li-Fraumeni.

Tipo de tumor	Observado	Esperado	RR (95% CI)	P
<i>Ruijs et al. (2010)</i>				
Mama	28	4.4	6.4 (4.3-9.3)	.000
Sarcoma de partes blandas	14	0.23	61 (33-102)	.000
Sistema nervioso central	13	0.37	35 (19-60)	.000
Osteosarcoma	9	0.08	107 (49-203)	.000
Adrenocarcinoma	2	ND	ND	ND
Colon	6	2.2	2.8 (1-6)	.049
Hígado	2	0.1	18 (2.1-64)	.017
Pancreas	4	0.54	7.3 (2-19)	.006

Riesgo específico cancer rel mut p53, adaptado de Ryan et al, NEJM 2014

El síndrome Li-Fraumeni es una enfermedad autosómica dominante de predisposición genética a la aparición de diferentes neoplasias (mama, sarcomas, cerebro, leucemia, entre otros) en edades tempranas.

CONCLUSIÓN

El adenocarcinoma de páncreas sigue siendo uno de los cánceres con mayor mortalidad. La identificación de mutaciones en pacientes con tumores de páncreas implica un impacto tanto a nivel de consejo genético sino también desde el punto de vista terapéutico identificando posibles dianas terapéuticas, objetivo de una oncología de precisión.

BIBLIOGRAFIA

- Peter Bailey, David K Chang, Katia Nones, Amber L Jones et al. Genomic analyses identify molecular subtypes of pancreatic cancer *Nature* volume 531, pages47-52 (03 March 2016)
- Tassone P, Di Martino MT, Ventura M, Pietragalla A, Cucinotto I, Calimeri T, et al. Loss of BRCA1 function increases the antitumor activity of cisplatin against human breast cancer xenografts in vivo. *Cancer Biol Ther*. 2009;8:648-653. doi: 10.4161/cbt.8.7.7968
- Domchek SM, Hendifar AE, McWilliams RR. RUCAPANC: An open-label, phase 2 trial of the PARP inhibitor rucaparib in patients (pts) with pancreatic cancer (PC) and a known deleterious germline or somatic BRCA mutation. *J Clin Oncol* 34, 2016
- Ruijs MW, Verhoef S, Rookus MA, Pruntel R, van der Hout AH, Hogervorst FB, et al. TP53 germline mutation testing in 180 families suspected of Li-Fraumeni syndrome: mutation detection rate and relative frequency of cancers in different familial phenotypes. *J Med Genet*. 2010;47(6):421-428. doi: 10.1136/jmg.2009.073429