

FUSIÓN DE RET COMO DIANA TERAPÉUTICA EN UN ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS KRAS WILD TYPE CON COMPONENTE MIXTO NEUROENDOCRINO: GENERANDO EVIDENCIA DE MEDICINA DE PRECISIÓN EN UNA ENTIDAD INFRECUENTE.

Augusto Valdivia Bustamante¹, Helena Verdaguer Mata¹, Jose Cuadra-Urteaga², Guzman Alonso Casal¹, Daniel Acosta Eyzaguirre¹

1. Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Vall d'Hebron, Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), Barcelona, España.

2. IOB - Hospital Quirón, Barcelona, España.

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma (ADC) de páncreas es una de las neoplasias malignas con mayor letalidad.¹ No contamos con evidencia sólida de un tratamiento dirigido por un biomarcador más allá de *BRCA*.² El estatus wild type (WT) de *KRAS* predice un enriquecimiento en alteraciones moleculares con potencial terapéutico.^{3,4}

El diagnóstico de neoplasias mixtas neuroendocrinas-no neuroendocrinas (MINEN) es raro y probablemente infraestimado por su complejidad, lo que conlleva a dificultades en definir el pronóstico y tratamiento en estos pacientes.⁵ Presentamos el caso de un paciente inicialmente orientado como un adenocarcinoma de páncreas *KRAS* WT asociado a una fusión de *RET* que conlleva a recibir un tratamiento dirigido y posteriormente reorientado como una neoplasia mixta, probable MINEN.

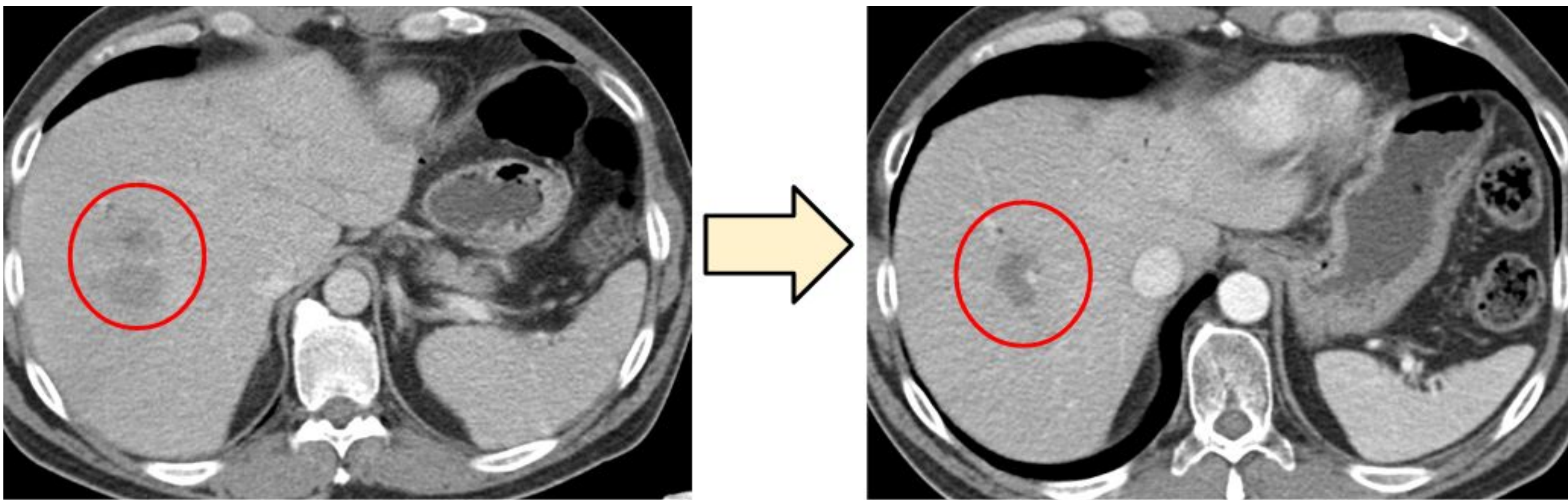


Figura 1. Reducción de metástasis hepática tras inicio de tratamiento con inhibidor de RET.

DISCUSIÓN

El presente caso demuestra la importancia de un estudio molecular extenso en el adenocarcinoma de páncreas *KRAS* WT. Este subgrupo se encuentra enriquecido de alteraciones con potencial terapéutico.⁶ Las aberraciones del protooncogen *RET* se han encontrado en 1.8% de tumores sólidos y en 0.6% de los pacientes con ADC de páncreas.⁷ No existe ningún caso descrito en el MINEN.

Los inhibidores *RET* han demostrado tener actividad en múltiples tipos tumorales, incluidos los tumores de páncreas como en nuestro paciente, alcanzando 9 meses de supervivencia libre de progresión.⁸⁻⁹

Otro aspecto a destacar es la presencia de un componente mixto ADC-CNE. El diagnóstico formal de MINEN (al menos 30% de ambos componentes) está basado en un límite cuantitativo y, dependiendo del material tumoral disponible, infraestima el diagnóstico como probablemente ocurrió en nuestro caso. Aún así, el hallazgo de este componente mixto cambió la decisión terapéutica, del cual el paciente se benefició clínicamente.^{5,10}

En conclusión, es importante conocer el estatus de *KRAS* en el ADC de páncreas y es imperativo un estudio molecular extenso en aquellos WT. Asimismo, aunque el diagnóstico de MINEN es raro, es una entidad infraestimada y en nuestro caso fue de utilidad rebiopsiar y revisar la anatomía patológica ya que nos llevó a cambiar la estrategia terapéutica de nuestro paciente.

CASO CLÍNICO

Varón de 54 años sin antecedentes de importancia que en marzo/2019, a raíz de pérdida ponderal e ictericia obstructiva se realizó una tomografía (TC) abdominal que mostró una tumoración en cabeza de páncreas 26mm cuya biopsia por ecoendoscopia reveló un ADC. La PET-TC mostró múltiples metástasis hepáticas. Inicia una primera línea de tratamiento con gemcitabina-nab paclitaxel, logrando una respuesta parcial tras 2 ciclos de tratamiento.

Se realiza un panel genómico local que no detecta mutaciones patogénicas. Al tratarse de un tumor *KRAS* wild type se decide completar estudio con una plataforma molecular ampliada que reveló una fusión de ***CDCC6-RET***. El paciente presenta una progresión local y hepática tras 7 meses de tratamiento por lo que inicia una segunda línea con un inhibidor de *RET* dentro de un ensayo clínico en octubre/2019. Presenta buena tolerancia al fármaco y obtiene una respuesta parcial por criterios RECIST v1.1 (reducción del 46% como mejor respuesta).

Durante el tratamiento se evidencia aparición de una lesión hepática sospechosa de proceso infeccioso que no mejora tras pauta antibiótica. Se realiza una biopsia que evidencia una metástasis hepática de un carcinoma neuroendocrino (CNE) de célula grande con un Ki67 del 65%. Comparamos la biopsia pancreática con la biopsia hepática confirmando en ambas muestras la presencia de dos componentes: ADC y CNE.

Así, tras 9 meses de tratamiento, se confirma una progresión hepática.

Dada la presencia de un CNE se decide iniciar una tercera línea con Carboplatino y etopósido, alcanzando una respuesta parcial. A noviembre del 2020 ha recibido 7 ciclos, manteniendo respuesta y presentando buena tolerancia.

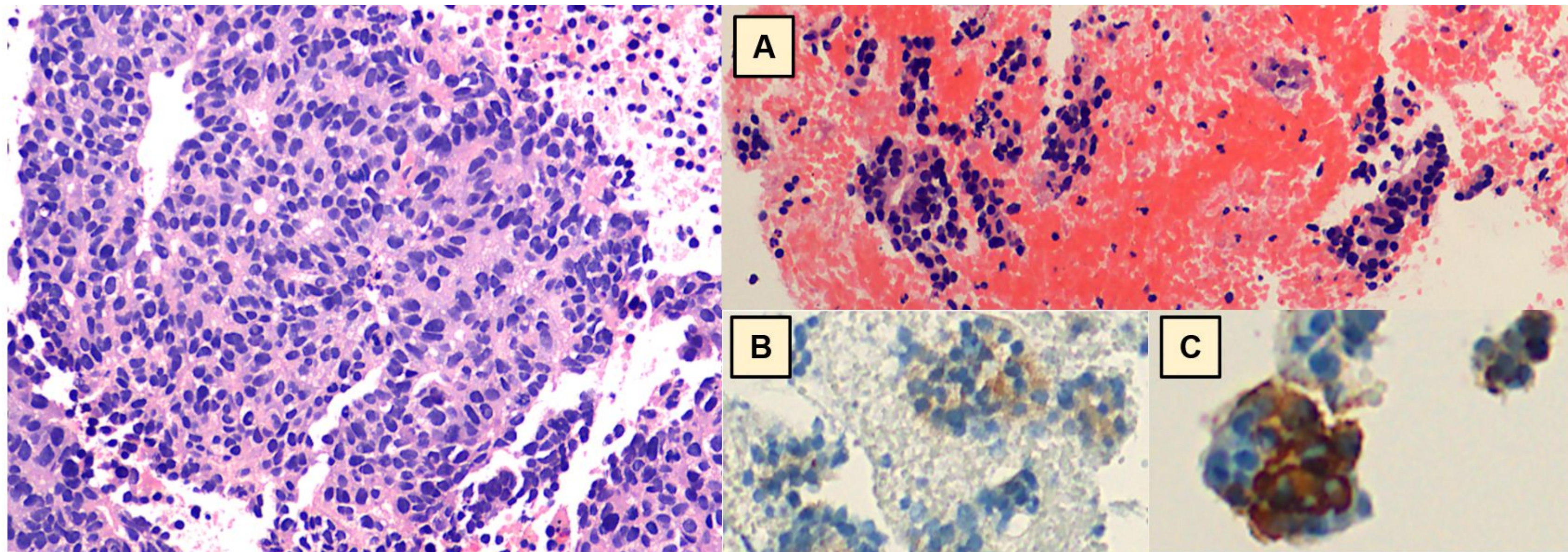


Figura 3. Microscopía de metástasis hepática de un CNE de célula grande.

Figura 4. Bloque celular pancreático donde se evidencian: A. grupos neoplásicos con morfología de CNE. B. IHQ positiva para Cromogranina. C. IHQ positiva para Sinaptofisina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Siegel R, Miller K, Jemal A. Cancer statistics, 2019. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2019;69(1):7-34.
2. Golan T, Hammel P, Reni M, Van Cutsem E, Macarulla T, Hall M et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. New England Journal of Medicine. 2019;381(4):317-327.
3. Acosta Eyzaguirre D, Verdaguer H, Buxò E, Garcia-Alvarez A, Sardo E, Hernando J et al. 1549P Molecular alterations (MA) with potential therapeutic implications in KRAS wild-type (WT) pancreatic cancer patients. Annals of Oncology. 2020;31:S948.
4. Philip P, Xiu J, Hall M, Hendifar A, Lou E, Hwang J et al. Enrichment of alterations in targetable molecular pathways in KRAS wild-type (WT) pancreatic cancer (PC). Journal of Clinical Oncology. 2020;38(15_suppl):4629-4629.
5. de Mestier L, Cros J, Neuzillet C, Hentic O, Egal A, Muller N et al. Digestive System Mixed Neuroendocrine-Non-Neuroendocrine Neoplasms. Neuroendocrinology. 2017;105(4):412-425.
6. Li A, McCusker M, Russo A, Scilla K, Gittens A, Arensmeyer K et al. RET fusions in solid tumors. Cancer Treatment Reviews. 2019;81:101911.
7. Kato S, Subbiah V, Marchlik E, Elkin S, Carter J, Kurzrock R. RET Aberrations in Diverse Cancers: Next-Generation Sequencing of 4,871 Patients. Clinical Cancer Research. 2016;23(8):1988-1997.
8. Drilon A, Oxnard G, Tan D, Loong H, Johnson M, Gainor J et al. Efficacy of Selpercatinib in RET Fusion-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. New England Journal of Medicine. 2020;383(9):813-824.
9. Ducreux M, Cuhna A, Caramella C, Hollebecque A, Burtin P, Goéré D et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology. 2015;26:v56-v68.
10. Subbiah V, Gainor J, Rahal R, Brubaker J, Kim J, Maynard M et al. Precision Targeted Therapy with BLU-667 for RET-Driven Cancers. Cancer Discovery. 2018;8(7):836-849.

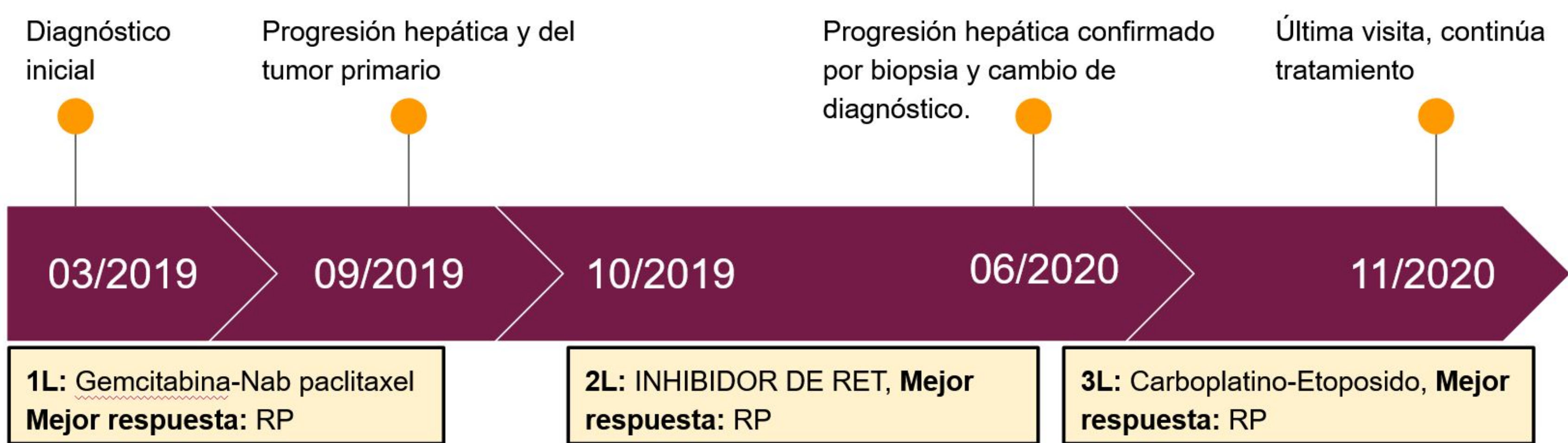


Figura 2. Líneas de tratamiento y mejores respuestas.