

CÁNCER DE PÁNCREAS AVANZADO CON BRCA MUTADO, ¿NOS CAMBIA EL PARADIGMA TERAPÉUTICO?

Belén de Frutos González, Juan Luis Catoya Villa, Sofía de la Torre Lázaro, Inmaculada Rodríguez Ledesma, Beatriz Llorente Ayala.
Oncología Médica, Hospital Universitario de Burgos.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de páncreas, potencialmente letal, cuya patogenia basada en **mutaciones germinales es < 10%**, siendo una de ellas la mutación en BRCA, muestra la importancia de su determinación y el cambio del paradigma terapéutico, tanto por su sensibilidad a esquemas con platino como por la utilización de **inhibidores de PARP**, activos en **mantenimiento** tras la no progresión a platino, situación que refleja el caso de nuestra paciente con respuesta bioquímica completa y respuesta parcial radiológica con excelente tolerancia al tratamiento 10 meses después de su inicio.

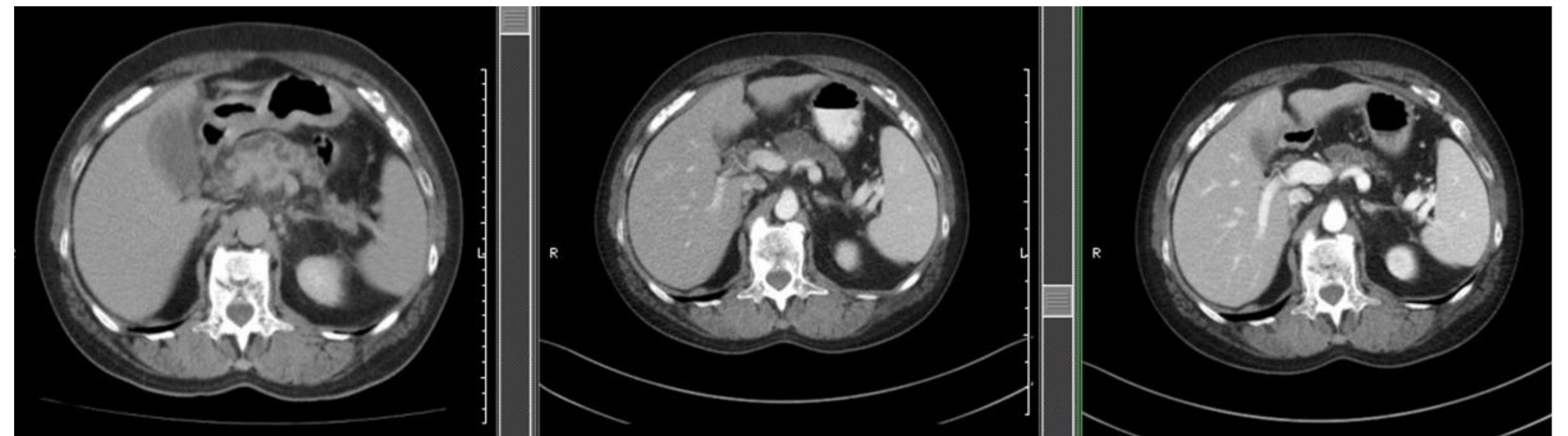


Figura 1. Respuesta parcial progresiva del tumor primario (basal, tras 11 ciclos de Gemcitabina-Oxaliplatino y tras inicio de Olaparib).



Figura 2. Respuesta parcial progresiva ganglionar (basal, tras 11 ciclos de Gemcitabina-Oxaliplatino y tras inicio de Olaparib).

CASO CLÍNICO

- ❑ Mujer de 54 años con antecedentes de carcinoma papilar de tiroides pT1a (7mm) cN0 M0, estadio I, BRAF mutado (V600E) tiroidectomía total y tratamiento con Yodo-131 en 2017, sin evidencia de enfermedad, en tratamiento con levotiroxina. No hábitos tóxicos ni antecedentes familiares.
- ❑ En mayo-20 acude a Urgencias por dolor abdominal en epigastrio que se irradia en cinturón. A la exploración, dolor en epigastrio y en analítica alteración del perfil hepático (GOT 31 UI/L, GPT 65 UI/L, FA 198 UI/L, GGT 274 UI/L) y Ca 19.9 973 U/mL. Se completa estudio con TC de tórax abdomen y pelvis observando en cuerpo pancreático tumoración (28 mm) que infiltra tronco celíaco y arteria esplénica con dilatación arrosariada del conducto de Wirsung. Adenopatías retroperitoneales, paraaórticas izquierdas (la mayor de 20 mm superior al origen de arteria renal izquierda), en tronco celíaco, interaortocavas e ilíacas comunes izquierdas. Se realiza ecoendoscopia identificando lesión en páncreas que infiltra grasa peripancreática y tronco celíaco. Se realiza PAAF de la lesión con diagnóstico final de

Adenocarcinoma de cuerpo pancreático G2 cT4 (tronco celíaco) cN2 M1 (ganglionar retroperitoneal inferior e ilíacas), estadio IV.
- ❑ Se realiza **NGS**, identificando mutación en **BRCA2** → 1ºL de tratamiento con **Gemcitabina-Oxaliplatino** x 11 ciclos (1ºC:27-05-20/ 11ºC:09-12-20) con reducción de dosis hasta el 65% por toxicidad hematológica y neurotoxicidad.
- ❑ Respuesta completa bioquímica y respuesta parcial radiológica tras 11ºC. Dado la buena respuesta, se inicia mantenimiento con **Olaparib** (Inicio:13-01-21) con excelente tolerancia clínica y hematológica, persistiendo ECOG 0.
- ❑ Hasta la fecha, continúa en **respuesta completa bioquímica y respuesta parcial progresiva** sin conseguir identificar en último TC clara masa pancreática, únicamente ligera dilatación del conducto de Wirsung y área de aumento de densidad residual por encima de la arteria renal.

DISCUSIÓN

El cáncer de páncreas es un tumor **altamente letal**, ya que es la cuarta causa de muerte por cáncer en EE. UU. y la sexta en Europa, siendo el número de muertes similar al número de casos diagnosticados¹. La mayoría de los casos son debidos a mutaciones esporádicas, siendo sólo una pequeña proporción (< 10%) debidas a mutaciones germinales, tales como BRCA2, p16, ATM, STK11, PRSS1/PRSS2, SPINK1, PALB2 y alteraciones en los genes de reparación homóloga².

Los cánceres de páncreas relacionados con las mutaciones de BRCA1 y BRCA2 se han visto que son más **sensibles a esquemas con platino**. En 2019 se aprobó, tanto por la FDA como por la EMA, el tratamiento de mantenimiento con Olaparib (inhibidor de PARP) en aquellos pacientes con cáncer de páncreas metastásico que tuvieran mutación germinal de BRCA1 o BRCA2 que no hubiesen progresado a una 1º línea de tratamiento con esquemas de quimioterapia basados en platino en base a los resultados del **ensayo clínico POLO**³, con supervivencia libre de progresión de 7,4 meses vs 3,8 meses (Hazard ratio de 0.53; intervalo de confianza del 95%, 0.35 - 0.82; p=0.004), datos que abren la puerta a nuevas terapias en un tumor con expectativas de vida del 5% a los 5 años y con un pronóstico que no ha mejorado en los últimos 20 años.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fernandez del Castillo C. et al. Epidemiology and nonfamilial risk factors for exocrine pancreatic cancer. UpToDate. Feb 12, 2021.
2. Ducreux M, Cuhna A. Sa, Caramella C et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 26 (Supplement 5): v56–v68, 2015.
3. Golan T, Hammel P, Reni M et al. Maintenance Olaparib for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer. N Engl J Med 2019; 381:317-27.