

Más genes más vida: Cáncer de Páncreas metastásico (CPm) largo superviviente combinando quimioterapia clásica y nuevas dianas.

Elena Serrano^{1,2}, María Padilla^{1,2}, Rosa M^a Rodríguez^{1,2}, María José Ortiz^{1,2}, Enrique Aranda^{1,2}.
¹Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.
²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

Introducción

Actualmente, el tratamiento del CPm es la quimioterapia no existiendo un claro estándar tras primera línea. La inestabilidad de microsatélites para inmunoterapia y BRCA para los iPARP (alteraciones minoritarias, 5-8%), son los únicos biomarcadores predictivos disponibles en práctica clínica habitual⁽¹⁾⁽²⁾

Con una SG de 3 años y 3 meses, presentamos un ejemplo de largo superviviente de CPm gracias a la combinación de quimioterapia clásica y nuevas dianas moleculares.

Descripción del caso

Historia Clínica

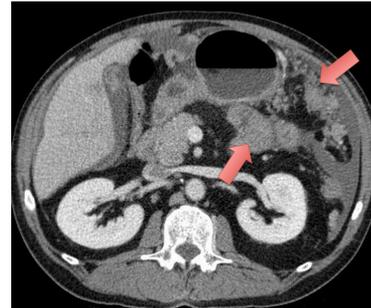
Varón de 55 años con antecedentes de cardiopatía isquémica revascularizada en 2016, en tratamiento actual con AAS. Consulta por epigastralgia, distensión abdominal y plenitud precoz de dos meses de evolución. Remitido a consulta de O. Médica con sospecha de neoplasia pancreática con afectación hepática y peritoneal. Valorado el 15/12/2017 se solicita biopsia con aguja gruesa hepática y TC toracoabdominopélvico.

Exploración Física

ECOG 1. Abdomen depresible. Presenta ascitis no a tensión y hepatomegalia.

Pruebas complementarias.

- ✓ Analítica (noviembre/2017): Ca **19.9 305 U/ml**. Resto normal.
- ✓ TAC (noviembre/2017): **masa pancreática, metástasis hepáticas y peritoneales (Imágenes 1 y 2).**
- ✓ Biopsia hepática (diciembre/2017): carcinoma G3 de origen **pancreatobiliar**. IHQ: pMMR.
- ✓ Biopsia líquida (diciembre/2017): **KRAS nativo**.



Imágenes 1 y 2



Tratamiento y evolución

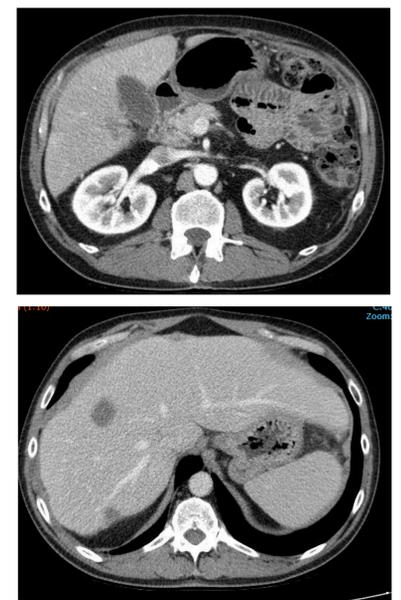
En enero/2018 inicia tratamiento dentro de **Ensayo Clínico (EC) SEQUENCE** siendo asignado al brazo combinado: Gemcitabina/Nab-paclitaxel y mFOLFOX. **Recibe 10 ciclos con respuesta parcial (imágenes 3 y 4), beneficio clínico y normalización de Ca 19.9.**

Con **intervalo libre de progresión (ILP) de 13 meses**, progresión hepática. En marzo/2019 inicia 2^a línea con Nal-Iri + 5-fluorouracilo, con estabilización de la enfermedad (EE) tras 4^o ciclo. Con ILP 5 meses nueva progresión hepática.

Se realiza **panel de genes dentro de pre-screening de EC STARTRK** no detectando alteración somática en NKTR ni BRCA1/2; **destacando fusión FGFR2-RUFY1**. Inicia XELOX en septiembre/2019 con progresión hepática a los 3 meses. Manteniendo ECOG 1 y considerando fusión de FGFR2, se derivó a **EC fase II con paninhibidor FGFR para tumores sólidos**; comenzando **4^a línea** en diciembre/2019 con buena tolerancia (hiperfosfatemia y cambios de coloración en piel/mucosas). Sale del EC en mayo/2020 (**ILP 5 meses**) por progresión hepática presentando hipertransaminasemia G2. Persistiendo ECOG 1, sin toxicidad residual y ante demanda de tratamiento activo, decidimos **retratamiento con Gemcitabina/Nab-Paclitaxel (5^a línea)** alcanzándose EE y normalizándose el perfil hepático. Aceptable tolerancia hasta progresión hepática, pulmonar y ósea en noviembre/2020 (**ILP 6 meses**).

Se realiza nueva biopsia hepática para **estudio de preselección de EC dirigido a fusión NGR1 del proyecto MERUS**, resultando fallo de pre-screening. A destacar en NGS **alteración en FGFR2 y en ATM**. Valorado por Unidad Consejo Genético detectándose una variante clase IV en el gen **ATM (c.8283_8284del)** que motivó estudio familiar.

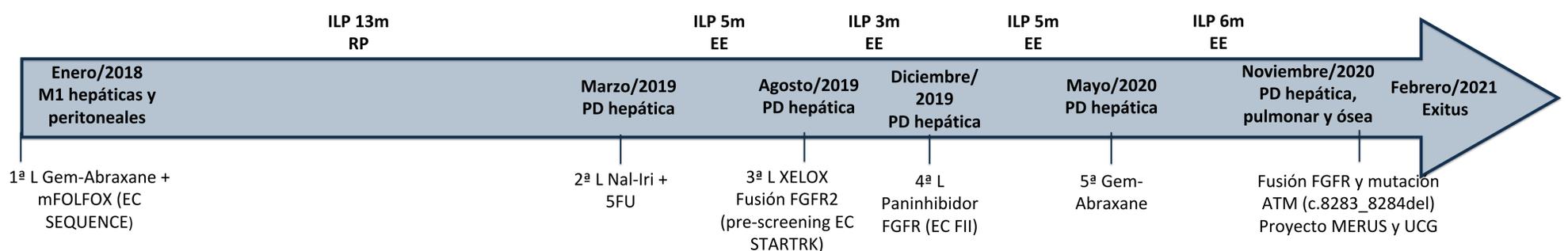
Mantuvo vida profesional activa con excelente calidad de vida hasta última progresión continuando entonces seguimiento por la Unidad de Cuidados Paliativos. Fallece el 04/02/2021.



Imágenes 3 y 4

En resumen...

Supervivencia Global 39 meses



Discusión

Las **terapias agnósticas** cobran especial relevancia en tumores de mal pronóstico como el CPm ya que carecemos de dianas moleculares eficaces frente a esta neoplasia⁽¹⁾. La fusión de FGFR2-RUFY1 permitió al paciente recibir terapia agnóstica con un panhibidor del FGFR. Esto supuso una alternativa eficaz (ILP 5 meses en 4^a línea) y bien tolerada, sumada al tratamiento estándar. Se han descrito **fusiones de FGFR en aproximadamente un 8% de tumores sólidos**⁽³⁾.

Por otro lado, la secuenciación masiva a nivel somático y germinal permitió identificar mutación en ATM. En CP no relacionado con BRCA, **ATM constituye el gen reparador más frecuentemente alterado** (4% de mutaciones somáticas).

En línea germinal la frecuencia es 2,7% en CP familiar y un **3,4% presentan mutación germinal sin antecedentes familiares**, como nuestro caso⁽²⁾. Las alteraciones en ATM y otros genes reparadores del ADN dan lugar a un fenotipo de CP denominado **"inestable"**⁽²⁾⁽⁴⁾. Diversas series han asociado esta inestabilidad con una **mayor sensibilidad a tratamientos que inducen daños en el ADN** (sales de platino e iPARP) lo que condiciona incrementos en SG⁽²⁻⁶⁾.

Además, las mutaciones en ATM podrían conferir **mejor pronóstico independientemente del tratamiento recibido**⁽⁵⁾ como podría evidenciar nuestro caso con ILP de 13 meses en primera línea con QT con Oxaliplatino que no se volvió a conseguir con su reintroducción, aunque sí cuando retratamos con Gemcitabina/Nab-paclitaxel (ILP de 6 meses en 5^a línea).

Bibliografía:

1. Gómez MA. SEOM clinical guidelines for pancreatic and biliary tract cancer (2020). Clin Trans Oncol [Internet] 2021 [Consultado 18 Mar 2021]; 23, 988–1000. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s12094-021-02573-1>
2. Perkhof L. DNA damage repair as a target in pancreatic cancer: state-of-the-art and future perspectives. Gut [Internet] 2021 [Consultado 20 Mar 2021]; 70:606–617. Disponible en: <https://doi:10.1136/gutjnl-2019-319984>
3. De Luca A. FGFR Fusions in Cancer. From Diagnostic Approaches to Therapeutic Interventions. Int J Mol Sci [Internet] 2020 [Consultado 20 Mar 2021]; 21, 6856. Disponible en: www.mdpi.com/journal/ijms
4. Choi M. ATM Mutations in Cancer: Therapeutic Implications. Mol Cancer Ther [Internet] 2016 [Consultado 22 Mar 2021]; 17:81–91. Disponible en: www.aacrjournals.org
5. Gou R. Application of a reflection of genomic scar assays in evaluating the efficacy of platinum salts and PARP inhibitors in cancer therapy. Life Sciences [Internet] 2020 [Consultado 24 Mar 2021]; 118:434. Disponible en: www.elsevier.com/locate/lifescie
6. Zain H. Clinical Characteristics of Patients with Pancreatic Cancer and Pathogenic ATM Alterations. JNCI Cancer Spectrum [Internet] 2021 [Consultado 23 Mar 2021]; 5(2). Disponible en: <https://doi:10.1093/jncics/pkaa121>