

A LA BÚSQUEDA DEL BIOMARCADOR: RESPUESTA MANTENIDA CON PEMBROLIZUMAB EN ADENOCARCINOMA DE PÁNCREAS PD-L1 POSITIVO

INTRODUCCIÓN

El adenocarcinoma de páncreas metastásico es un tumor de mal pronóstico con escasa respuesta a los tratamientos oncológicos^{1,2}. Con excepción de las mutaciones de BRCA, no disponemos de marcadores predictivos de respuesta. La inmunoterapia no ha mostrado actividad relevante a excepción de tumores con inestabilidad de microsátelites³ o alta carga mutacional⁴. El papel del PD-L1 como biomarcador no ha sido definido en esta entidad.

DESCRIPCIÓN DEL CASO

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 48 años con antecedente de hábito tabáquico (índice paquete/año de 50), que en 2017 consultó por dolor abdominal en hipocondrio derecho de instauración progresiva y pérdida de catorce kilogramos de peso en seis meses.

EXPLORACIÓN FÍSICA

Caquexia y dolor abdominal a la palpación en epigastrio e hipocondrio derecho, sin palpase masas ni hepatomegalia. No ascitis ni otros hallazgos.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- **TAC abdomino-pélvica:** Lesión hipodensa en tronco celiaco de 3,4 cm con aspecto de conglomerado adenopático, en contacto con el cuello pancreático [imagen 4, arriba].
- **Eco-endoscopia:** se realizó PAAF de dicha lesión a nivel del cuello pancreático compatible con adenocarcinoma [imagen 1].
- **Marcadores Tumorales:** CEA 51 ng/ml; CA 19.9: 0.8 U/ml.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

Con diagnóstico de adenocarcinoma pancreático localmente avanzado cT4N1M0 se valoró el caso en comité de tumores multidisciplinar considerando la lesión irreseccable.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Inició quimioterapia según esquema FOLFIRINOX con respuesta parcial tras 3 meses. A los seis meses de tratamiento se describió un nódulo espiculado de 22 x 22 mm en LID pulmonar (no se disponía de TAC torácica previa) y un nódulo suprarrenal derecho compatible con metástasis. Se confirma con PET-TAC: Nódulo pulmonar en LID con SUVmax de 8.9 y nódulo suprarrenal derecho de 22mm y SUVmax de 8.7.

Sospechando una neoplasia primaria pulmonar se procedió a PAAF pulmonar obteniendo un bloque celular con resultado anatomopatológico: *Adenocarcinoma CK7+, CA125+ y CEA, CA 19.9, MUC-2, MUC5AC, Villina, CK20, TTF1 y napsina negativos*, compatible todo ello con probable origen pancreático. Mutaciones de EGFR -, no delección de ROS-1 ni reordenamiento de ALK. Se inició tratamiento de segunda línea con paclitaxel-albúmina y gemcitabina logrando respuesta parcial, con nueva progresión a los seis meses.

Ante la escasez de opciones terapéuticas se realizó BAG suprarrenal, para determinar expresión de PDL-1 (Anticuerpo Anti PD-L1. Clon 22c3 Dako) con resultado del 90% [imagen 2] y estado de proteínas reparadoras MLH-1, MSH-2, MSH-6 y PMS2 (todas ellas intactas) [imagen 3].

Dado lo atípico del curso clínico, en una paciente joven con PD-L1 elevado se solicitó pembrolizumab como uso compasivo, a dosis de 200 mg cada 21 días. A los cuatro meses se objetivó respuesta parcial (5 a 3,2 cm) y metabólica casi completa de la lesión adrenal [imagen 6]. Las lesiones pulmonar y en tronco celiaco prácticamente habían desaparecido, sin captación de FDG [imágenes 5 y 4]. Esta respuesta inicial se mantiene en sucesivas reevaluaciones, logrando hasta el momento una supervivencia libre de progresión de 48 meses con buena calidad de vida y mejor tolerancia que a tratamientos previos. La respuesta también fue clínica, con disminución del dolor abdominal permitiendo el descenso de opiáceos hasta su suspensión. Como efecto adverso presentó a los 13 meses de tratamiento una neumonía intersticial que mejoró con antibioterapia y corticoides y permitió la reintroducción de pembrolizumab sin incidencias posteriores.

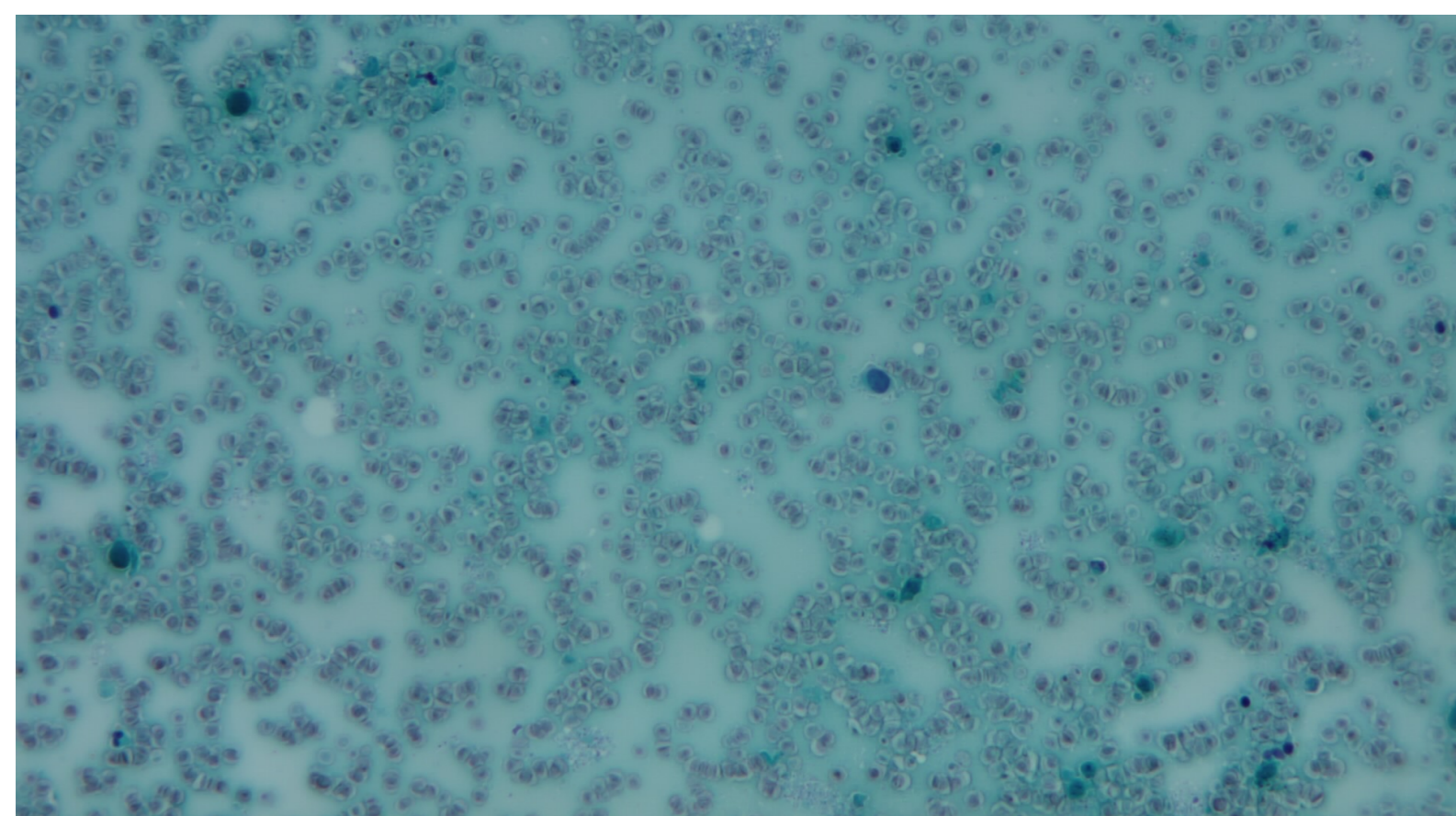


Imagen 1. PAAF de páncreas, tinción Papanicolaou, que muestra células aisladas con marcada atipia, compatibles con carcinoma.

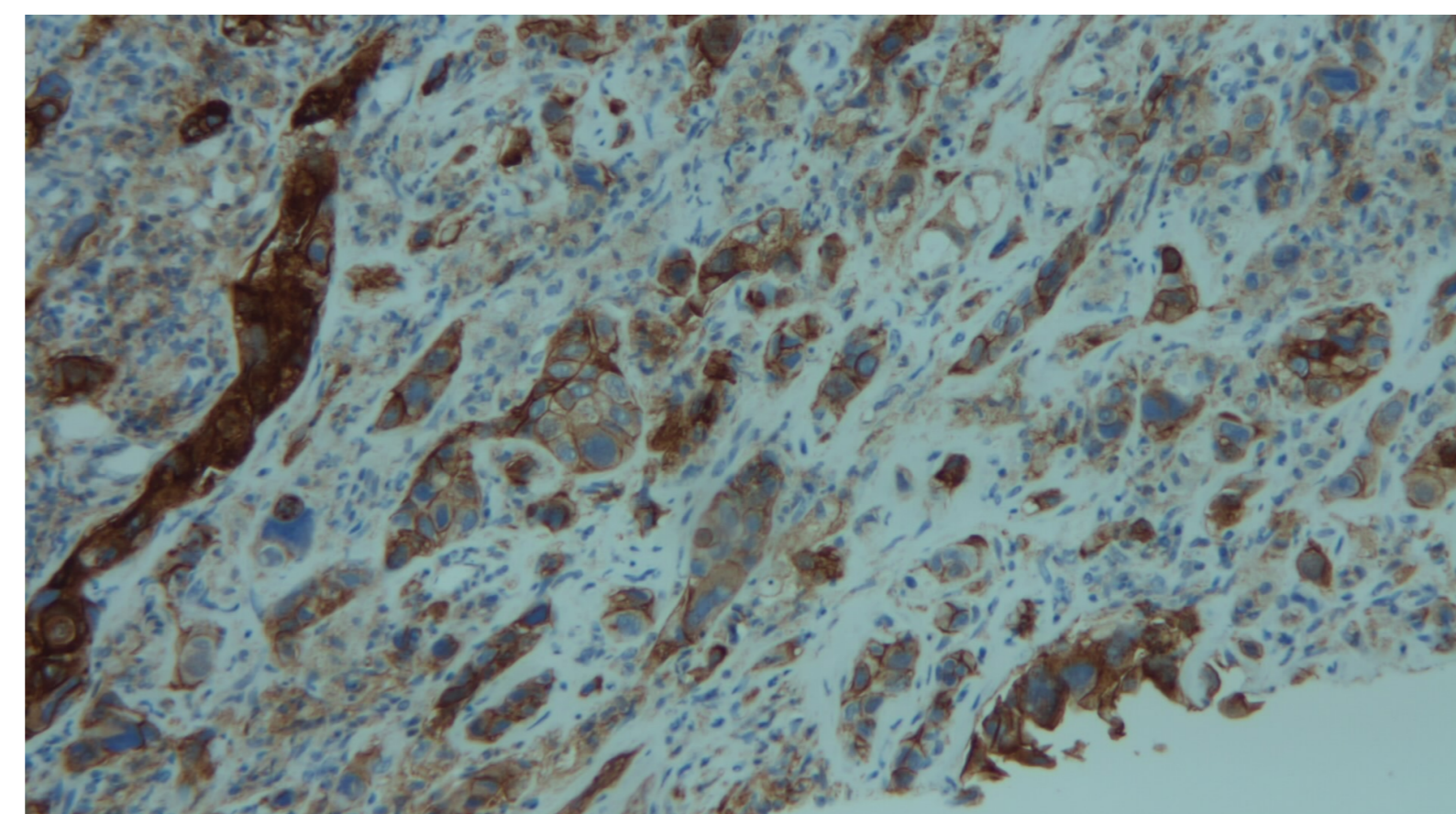


Imagen 2. BAG de metástasis suprarrenal que muestra positividad para PD-L1 (Clon 22c3 Dako).

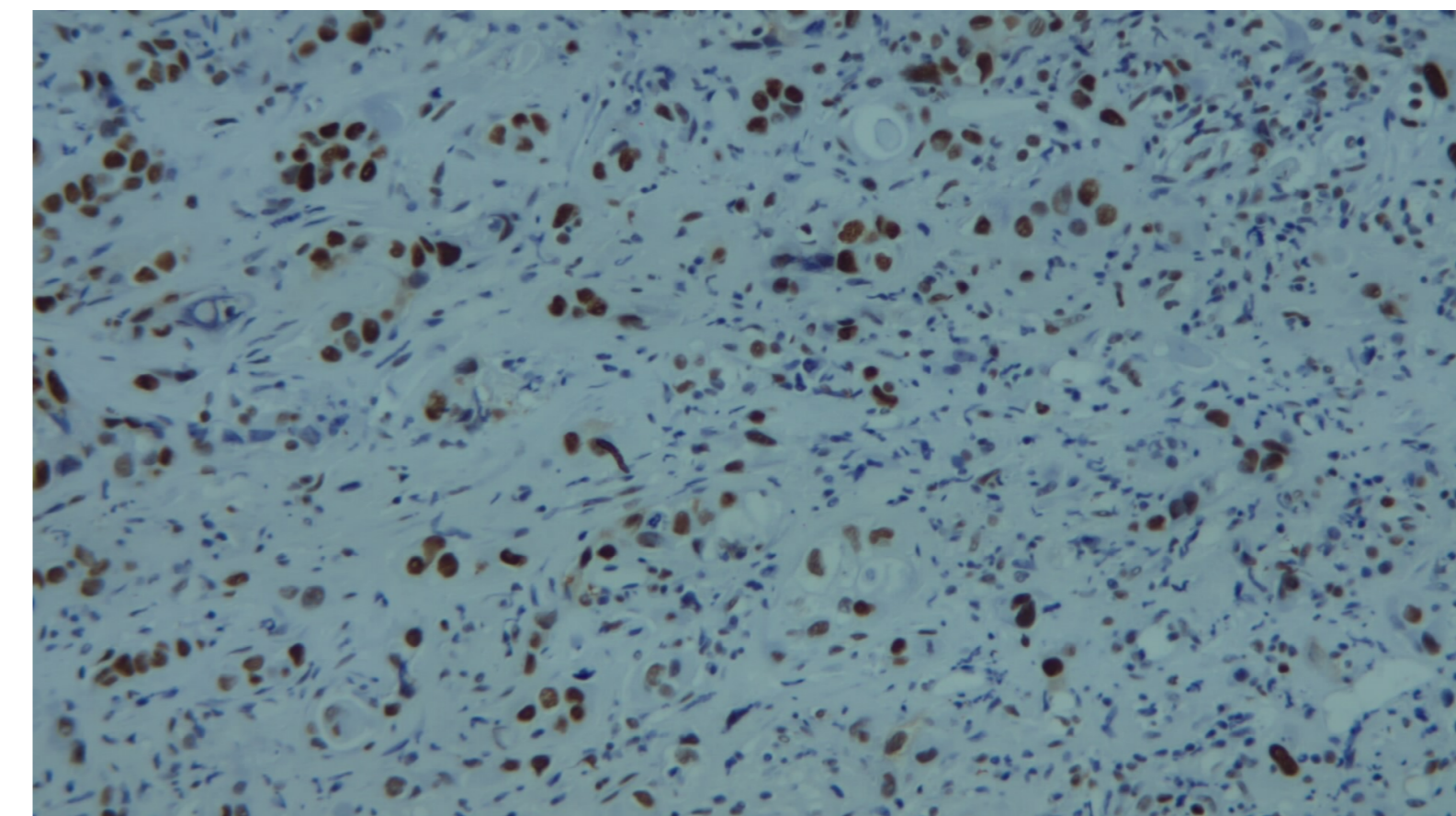
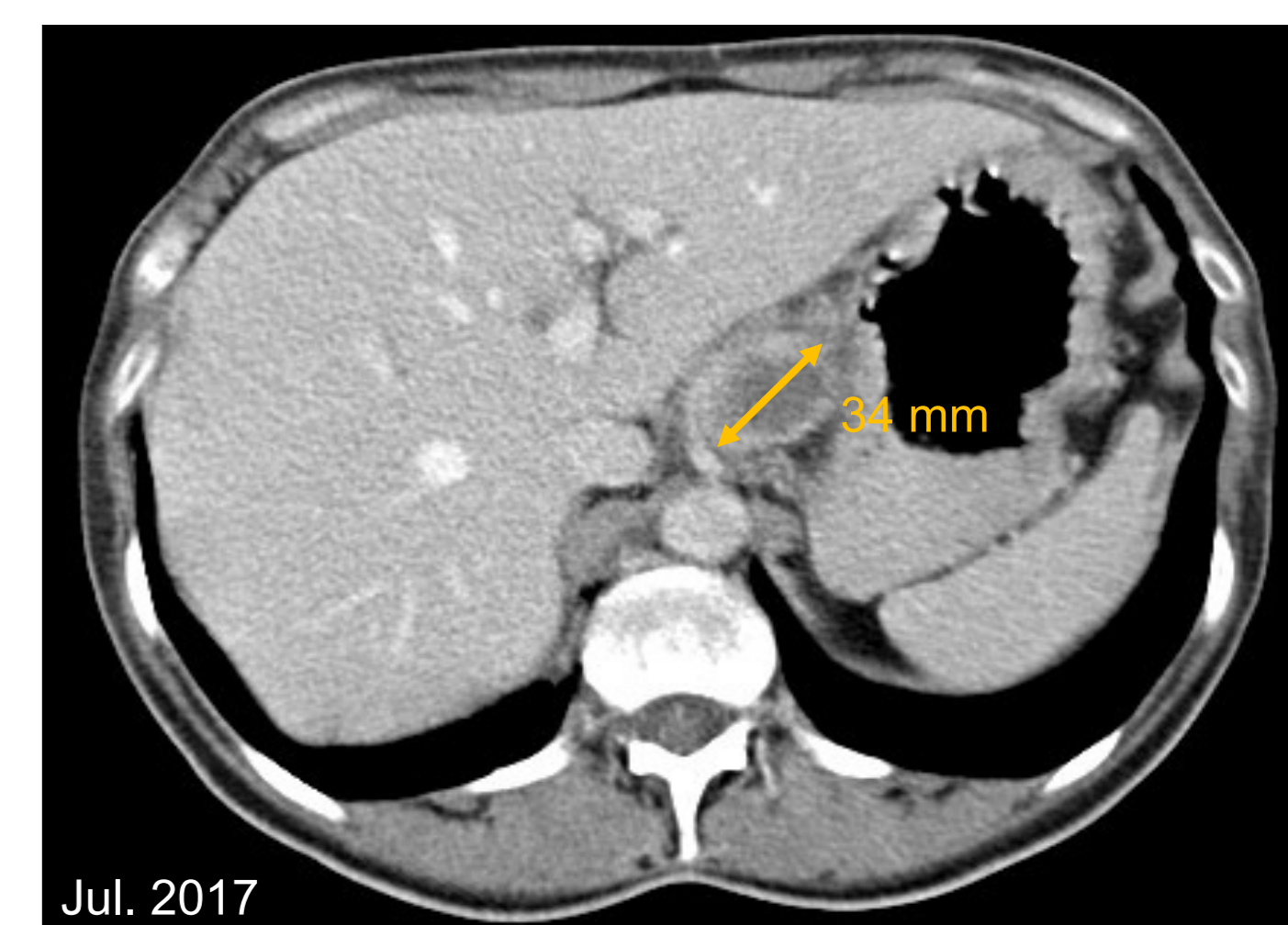


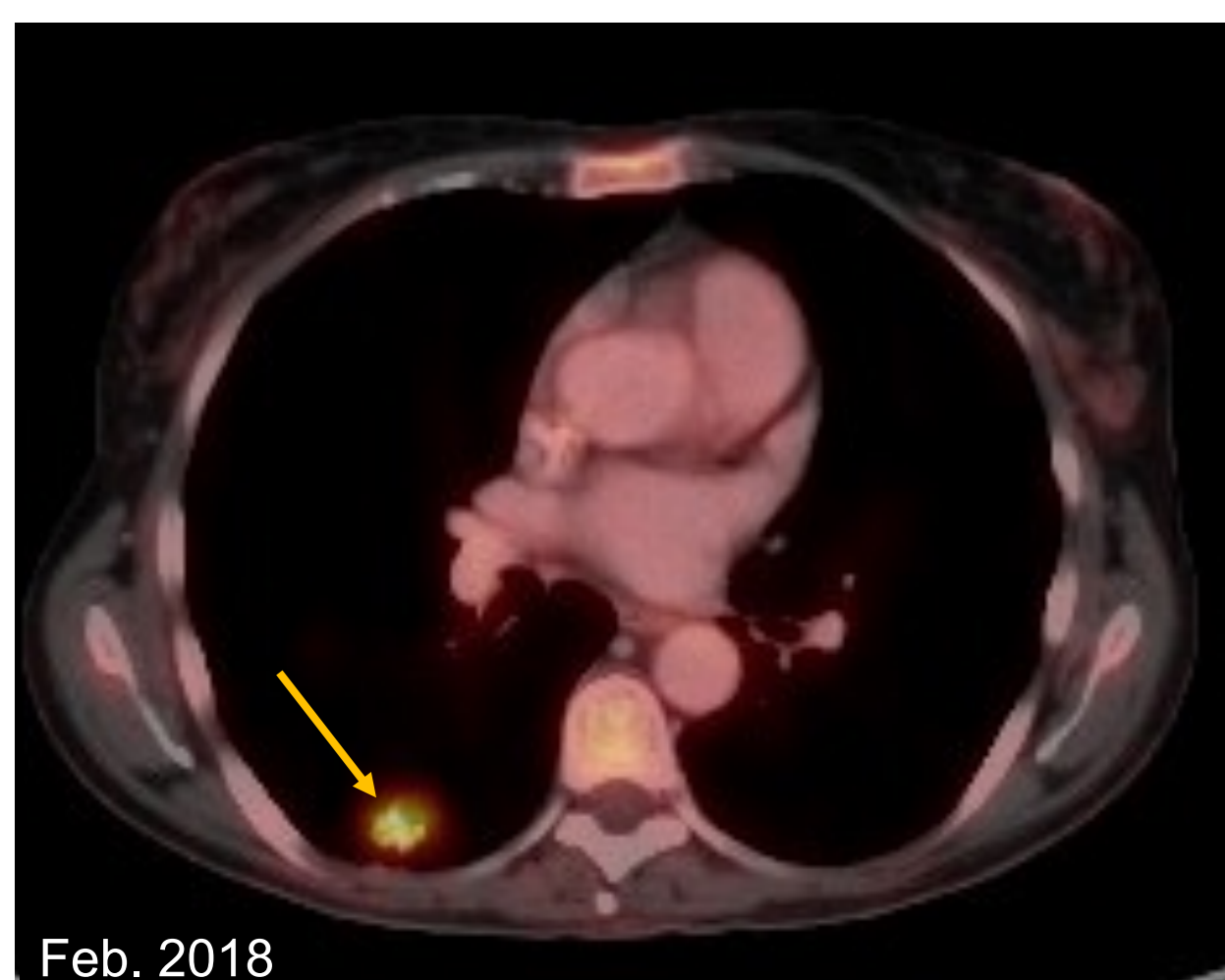
Imagen 3. Expresión conservada de MSH-6 en BAG de metástasis suprarrenal.



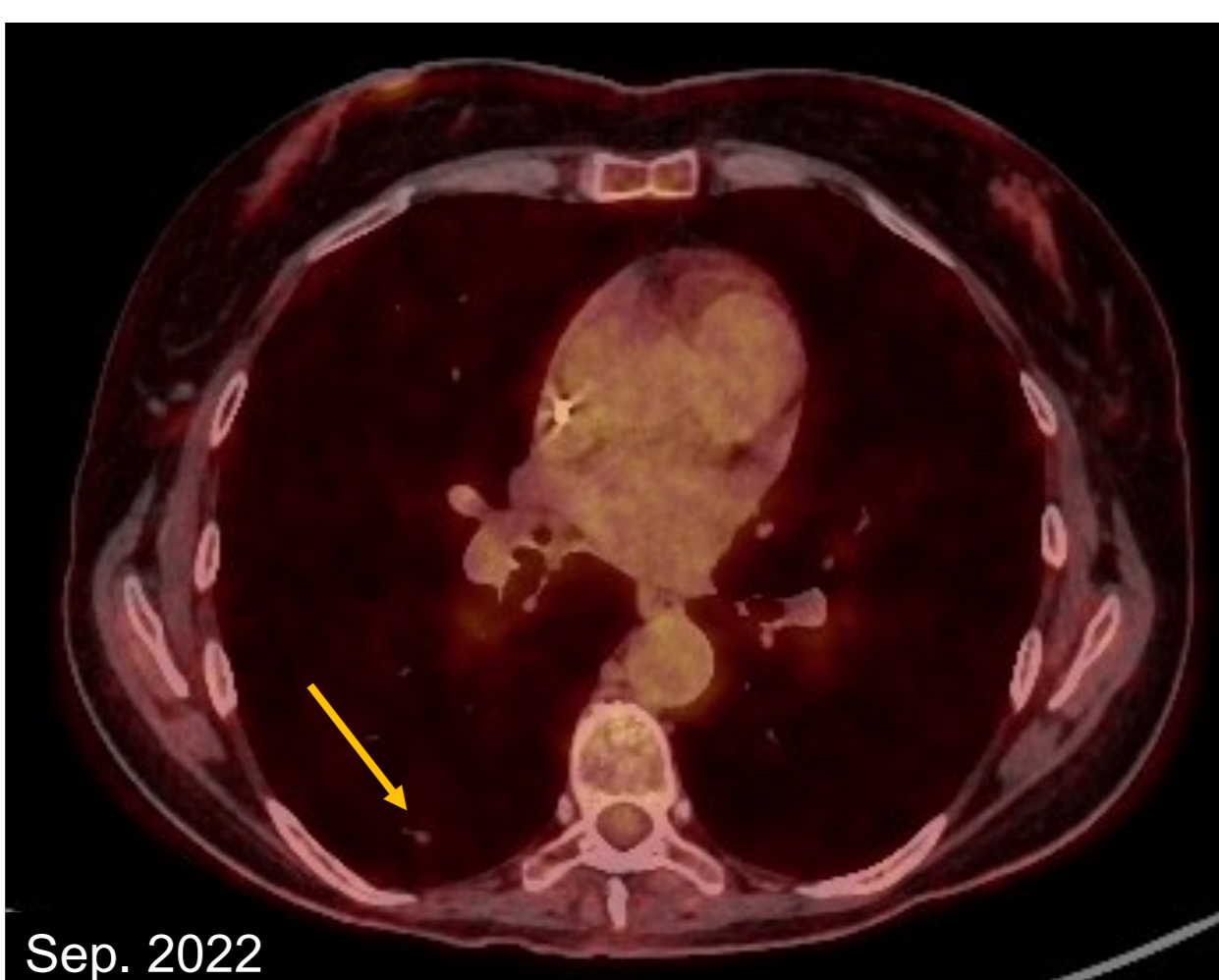
Jul. 2017



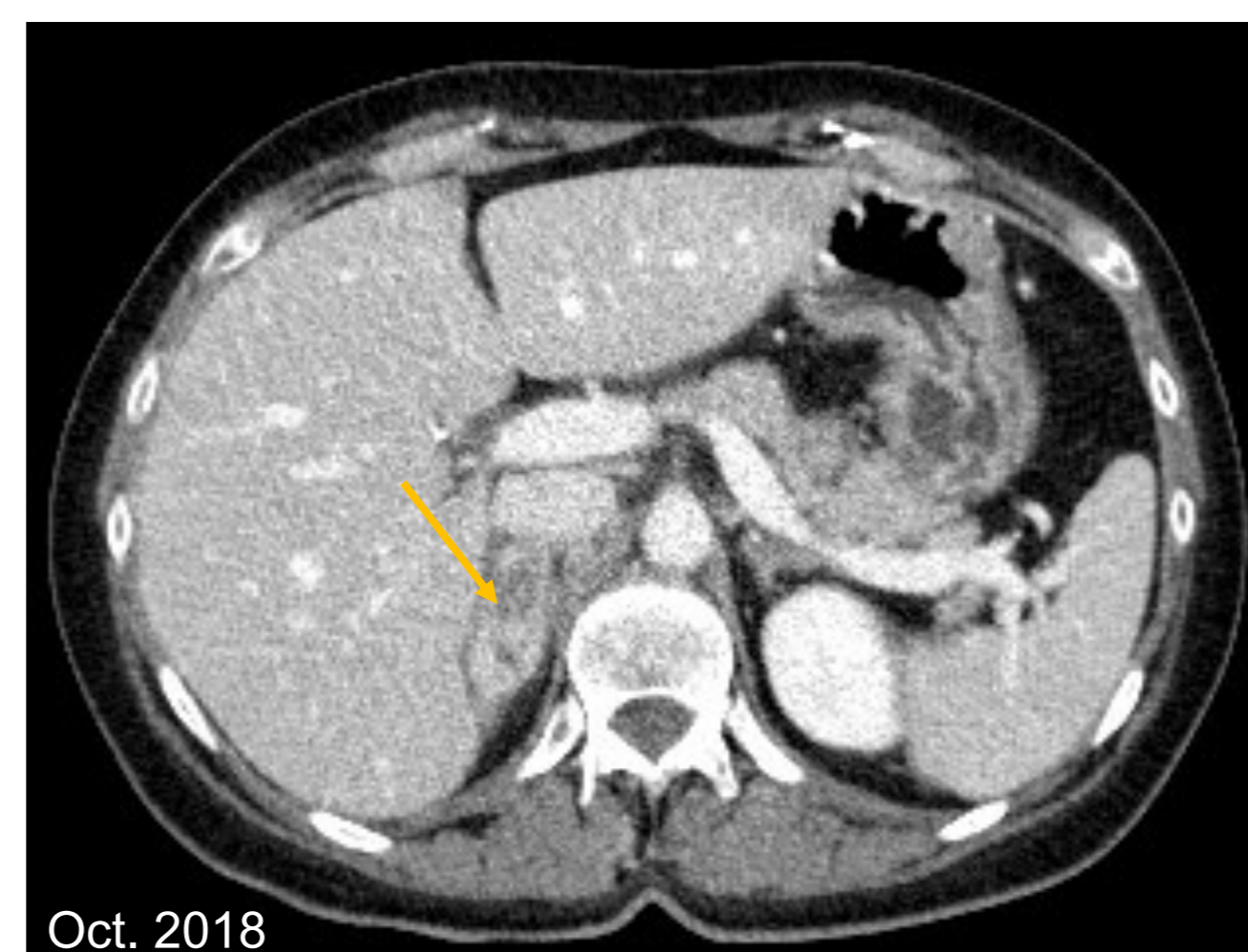
Jun. 2022
Imagen 4. Evolución radiológica (TAC) de lesión primaria al diagnóstico y en la actualidad.



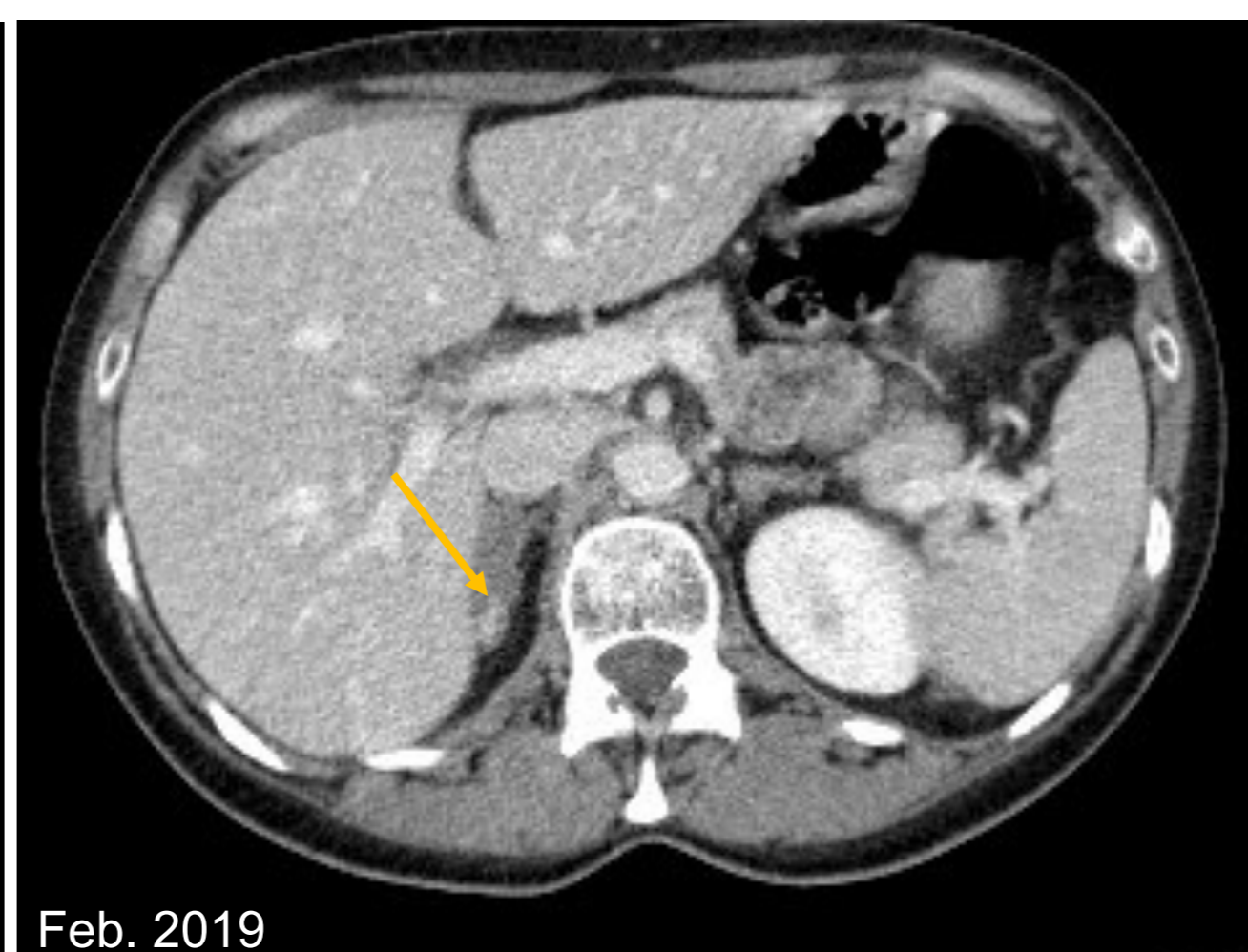
Feb. 2018



Sep. 2022



Oct. 2018



Feb. 2019

Imagen 5. Evolución morfológico-metabólica (PET-TC) de metástasis pulmonar al diagnóstico y en la actualidad.

Imagen 6. Evolución radiológica (TAC) de metástasis adrenal a los cuatro meses de inicio de pembrolizumab.

DISCUSIÓN

Este caso ejemplifica la importancia de una búsqueda activa de biomarcadores de respuesta en pacientes con cáncer avanzado, especialmente en tumores de comportamiento atípico como el que se expone. Las herramientas actuales de secuenciación de nueva generación pueden llegar a ser de gran importancia en este sentido aunque no están al alcance de forma asistencial en la mayoría de los centros y, en patologías como el cáncer de páncreas, la obtención de una muestra representativa y de calidad puede suponer un reto. El PD-L1 es un biomarcador de conocida inconsistencia en diferentes tumores sólidos, si bien en este caso su elevada expresión llevó a solicitar una terapia que se ha mostrado efectiva.

BIBLIOGRAFÍA

1. Conroy, Thierry et al. "FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer." *The New England journal of medicine* vol. 364,19 (2011): 1817-25. doi:10.1056/NEJMoa1011923
2. Duxreux, M et al. "Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 26 Suppl 5 (2015): v56-68. doi:10.1093/annonc/mdv295.
3. Maio, M et al. "Pembrolizumab in microsatellite instability high or mismatch repair deficient cancers: updated analysis from the phase II KEYNOTE-158 study." *Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology* vol. 33,9 (2022): 929-938. doi:10.1016/j.annonc.2022.05.519.
4. Marabelle, Aurélien et al. "Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study." *The Lancet. Oncology* vol. 21,10 (2020): 1353-1365. doi:10.1016/S1470-2045(20)30445-9.