

Mutación en CDKN2A. Asociación entre el cáncer de páncreas hereditario y melanoma

30 SIMPOSIO TTD
INTERNACIONAL
15 Y 16 DE DICIEMBRE DE 2022



UNIVERSIDAD DE CORDOBA

Ana Armenta^{1,2,3}, María José Contreras^{1,2,3}, M.ª Teresa Cano^{1,2,3}, M.ª Auxiliadora Gómez^{1,2,3}, Enrique Aranda^{1,2,3}.

¹Unidad de Gestión Clínica de Oncología Médica, Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba, España.

²Instituto Maimónides de Investigación Biomédica de Córdoba (IMIBIC).

³Universidad de Córdoba (UCO)



Introducción

El **cáncer de páncreas** se asocia con síndromes de cáncer familiares y hereditarios. Existen variantes en la línea germinal, BRCA1/2, PALB2, ATM, TP53, MLH1, STK11/LKB1, APC, **CDKN2A** y SPINK1/PRSS1 que se han detectado como genes de alto riesgo⁽¹⁾. **CDKN2A** es un gen ubicado en el cromosoma 9p21 que codifica los supresores de tumores, p16INK4a y p14ARF, que regulan el ciclo celular. P16 es un inhibidor de una ciclina dependiente de quinasa, su expresión reducida resulta en una mayor actividad de la ciclina D dependiente de quinasa, y por lo tanto en una fosforilación aberrante del gen retinoblastoma (RB) y un crecimiento celular acelerado⁽²⁾. Presentamos el caso de una paciente con diagnóstico de **adenocarcinoma de páncreas** con mutación en la línea germinal de **CDKN2A**, tras dicha alteración genética, es remitida para seguimiento por dermatología donde es diagnosticada durante su seguimiento de **melanoma maligno**.

Descripción del caso

Anamnesis

- Mujer de 45 años, sin antecedentes personales de interés.
- Antecedentes familiares: padre con cáncer de vías biliares a los 61 años, tío paterno con cáncer de páncreas a los 40 años y tía paterna con cáncer hepático a los 45 años.

Diagnóstico

- En noviembre del 2020, tras clínica de epigastralgia es diagnosticada de **adenocarcinoma ductal pancreático**, tras estudio de extensión negativo es intervenida mediante duodenopancreatectomía cefálica con AP definitiva de **adenocarcinoma ductal pancreático** pT2 pN1(2/16), márgenes quirúrgicos libres. Posteriormente es derivada al servicio de Oncología Médica para valoración tratamiento adyuvante y es derivada a unidad de **Consejo Genético**.

Tratamiento y evolución

- En TC postcirugía se detecta progresión hepática, iniciando tratamiento con mFOLFIRINOX, desde entonces ha realizado varias líneas de tratamiento, actualmente con gemcitabina + nab paclitaxel.

Exploración física y pruebas complementarias

- Exploración física: ECOG 0. Abdomen: con cicatriz de laparotomía. Resto sin otros hallazgos.
- Pruebas complementarias: TC de tórax-abdomen-pelvis (enero del 2021): Lesión hipodensa de 16 mm en S VIII (imagen 1), y otra de 10 mm en SII (imagen 2) ambas compatibles con metástasis. Analítica, Ca 19.9 (enero del 2021): normal.



Imagen 1. Lesión hepática en segmento VII (TC de abdomen, enero 2021).

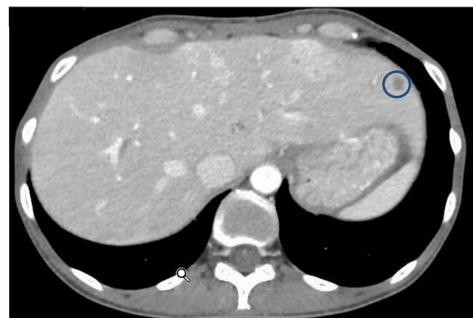
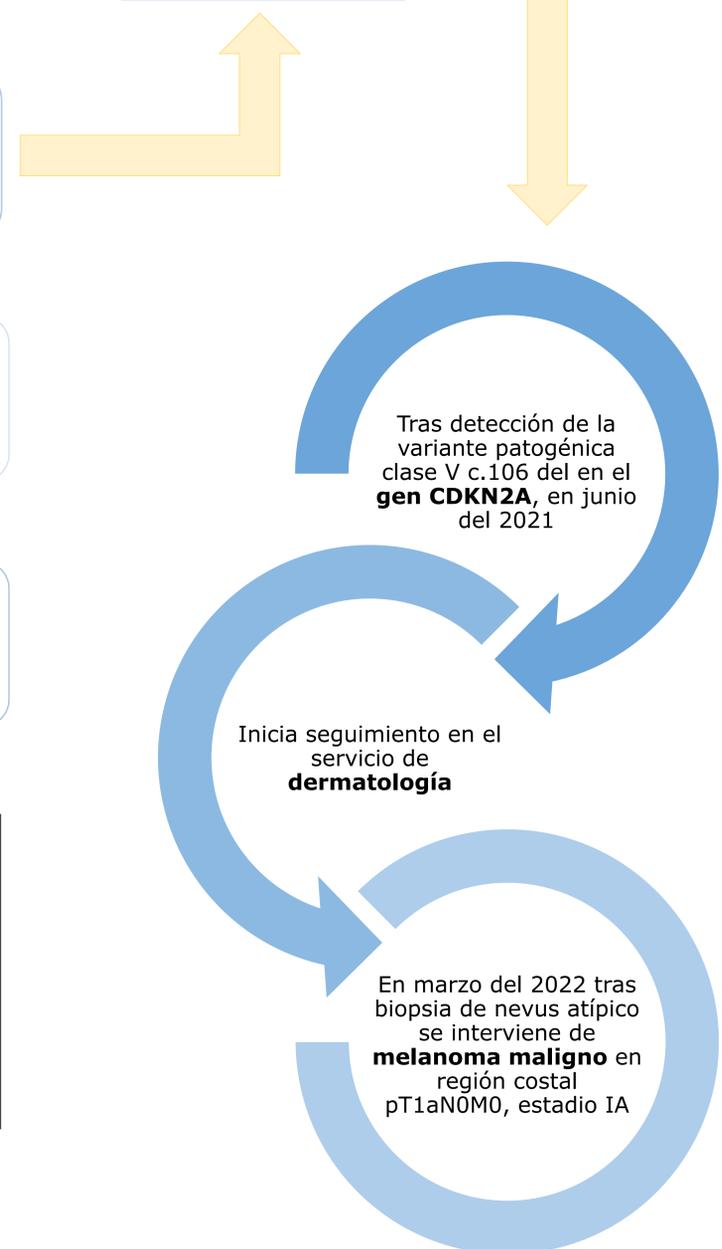


Imagen 2. Lesión hepática en segmento II (TC de abdomen, enero 2021).

Derivación a Unidad de **Consejo Genético**



Breve discusión

CDKN2A es un gen ubicado en el cromosoma 9p21 que codifica los supresores de tumores p16INK4a y p14ARF, que regulan el ciclo celular⁽²⁾. Las variantes patogénicas de la línea germinal se asocian principalmente con un riesgo de **melanoma cutáneo** > 10 veces que en población general⁽²⁾, como ocurrió en nuestro caso, donde tras valoración **dermatológica**, se detectó la presencia de un melanoma maligno en uno de los nevus atípicos que presentaba. Además, las variantes patogénicas de la línea germinal CDKN2A están asociadas con un mayor riesgo de cánceres en área ORL (cavidad oral, lengua, faringe) gastrointestinal (esófago, estómago, hígado, vesícula biliar y colorrectal), cáncer de mama, cáncer de pulmón y cáncer de piel no melanoma⁽³⁾ y las que afectan a p16INK4a aumentan el riesgo de **cáncer de páncreas**⁽²⁾. Con respecto a las implicaciones clínicas, en primer lugar, es importante la identificación de estos pacientes para la detección de **cáncer de páncreas** y **melanoma** en familiares en riesgo. Actualmente se conoce que la pérdida de la función p16INK4a da como resultado una mayor actividad de CDK4/6 y proliferación celular de tal manera que la inhibición de CDK4/6 (con fármacos como son los inhibidores de ciclinas) podrían ser una diana potencial en el tratamiento de estos pacientes abriendo nuevas opciones terapéuticas en cáncer de páncreas^(3,4).

Referencias:

1. Abe K, Kitago M, Kitagawa Y, Hirasawa A. Hereditary pancreatic cancer. Int J Clin Oncol. 2021 Oct;26(10):1784-1792
2. Jensen MR, Stoltze U, Hansen TVO, Bak M, Sehested A, Rechnitzer C, Mathiasen R, Scheie D, Larsen KB, Olsen TE, Muhic A, Skjøth-Rasmussen J, Rossing M, Schmiegelow K, Wadt K. 9p21.3 Microdeletion involving CDKN2A/2B in a young patient with multiple primary cancers and review of the literature. Cold Spring Harb Mol Case Stud. 2022 Jun 22;8(4):a006164
3. Kimura H, Klein AP, Hruban RH, Roberts NJ. The Role of Inherited Pathogenic CDKN2A Variants in Susceptibility to Pancreatic Cancer. Pancreas. 2021 Sep 1;50(8):1123-1130.
4. Heilmann AM, Perera RM, Ecker V, Nicolay BN, Bardeesy N, Benes CH, Dyson NJ. CDK4/6 and IGF1 receptor inhibitors synergize to suppress the growth of p16INK4A-deficient pancreatic cancers. Cancer Res. 2014 Jul 15;74(14):3947-58.