

## KRAS G12R COMO FACTOR PRONÓSTICO PARA EL ADENOCARCINOMA PANCREÁTICO AVANZADO

Josep Sabaté Ortega, Elisabet Bujons Buscarons, Lucía Llavata, Adelaida García Velasco

Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario Dr. Josep Trueta, Institut Català d'Oncologia (ICO) Girona, Girona, España.

### INTRODUCCIÓN

Las mutaciones activadoras de KRAS están presentes en más del 90% de los casos del ADK ductal de páncreas.

Existe amplia evidencia preclínica de la importancia de las mutaciones de KRAS en el desarrollo y progresión del CP, y de su implicación en los mecanismos de resistencia a la quimioterapia y a la terapia molecular (3,4).

Las mutaciones KRAS G12R son la tercera variante más común en el CP después de KRAS G12D y G12V, llegando hasta el 20 % en algunas series (6).

Recientemente se han publicado resultados prometedores con fármacos dirigidos contra la variante patológica KRAS G12C.

Estudios recientes sugieren un valor pronóstico favorable de esta mutación, así como su asociación a una mayor respuesta a regímenes de quimioterapia basados en fluoropirimidinas (7).

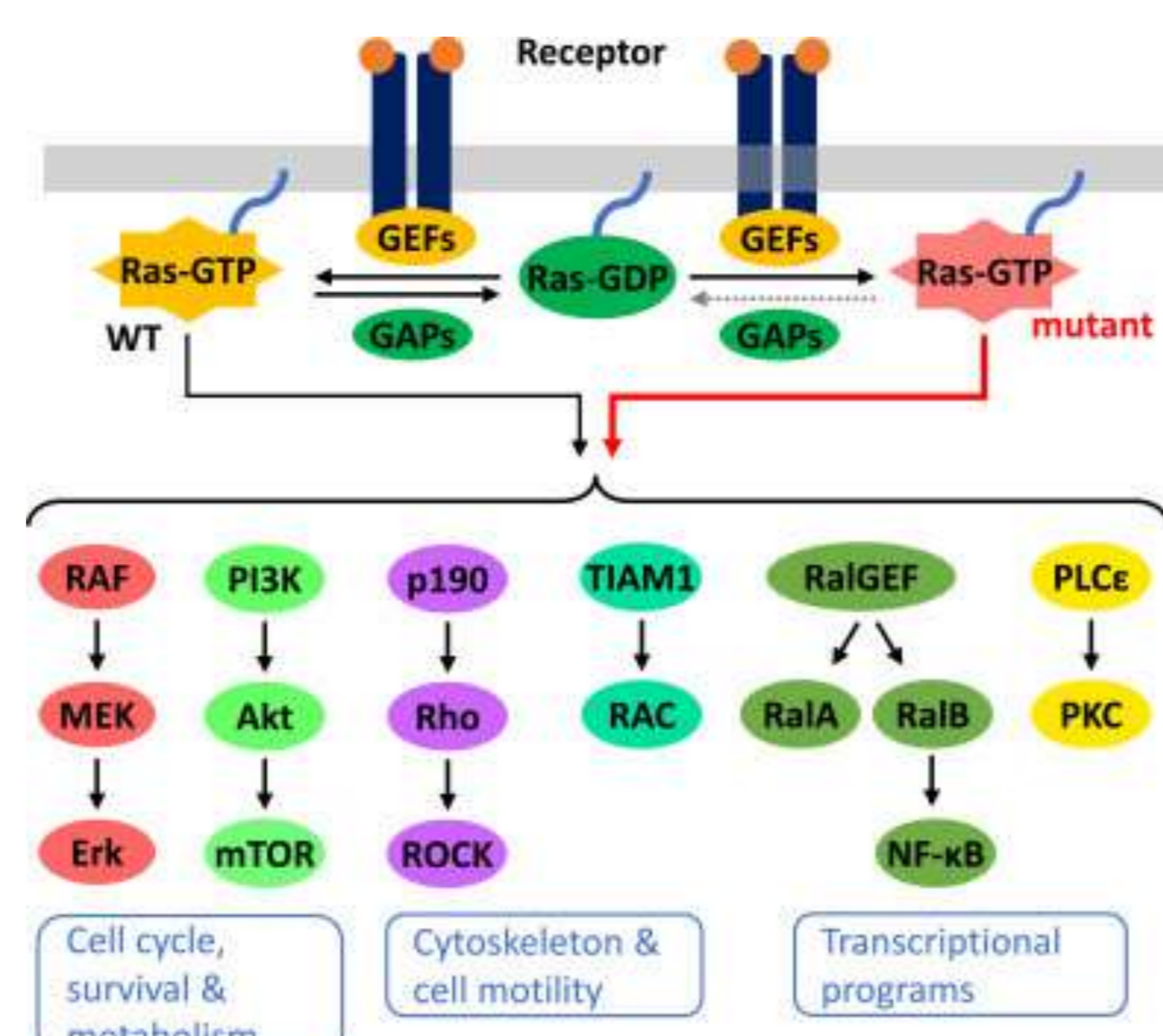


Fig1. Mecanismos mutacionales de KRAS en el cáncer de páncreas. Luo. Seminars in Oncology, 2021

2015  
En 15-Febr 15-Mzo 15-Abr 15-My 15-Jun 15-Jul 15-Ag 15-Set 15-Oct 15-Nov 15-Dic 15

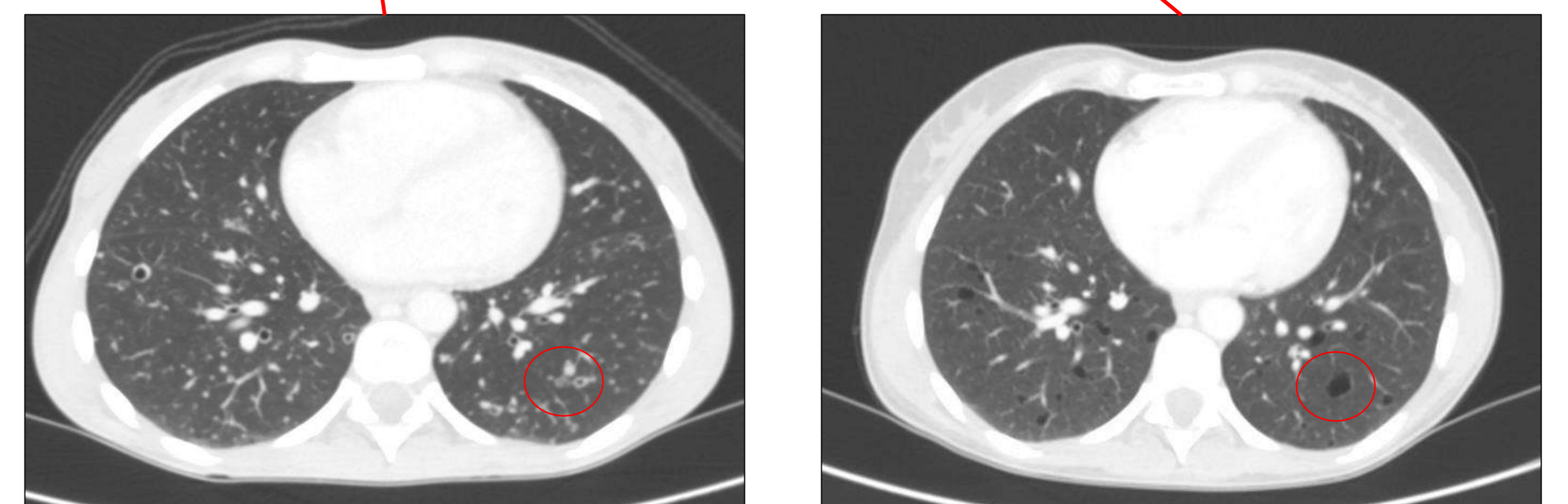


Fig.2. Respuesta radiológica de las lesiones pulmonares.

2016 2017 2018  
Jun 18-Jul 18-Ag 18-Set 18-Oct 18-Nov 18-Dic 18

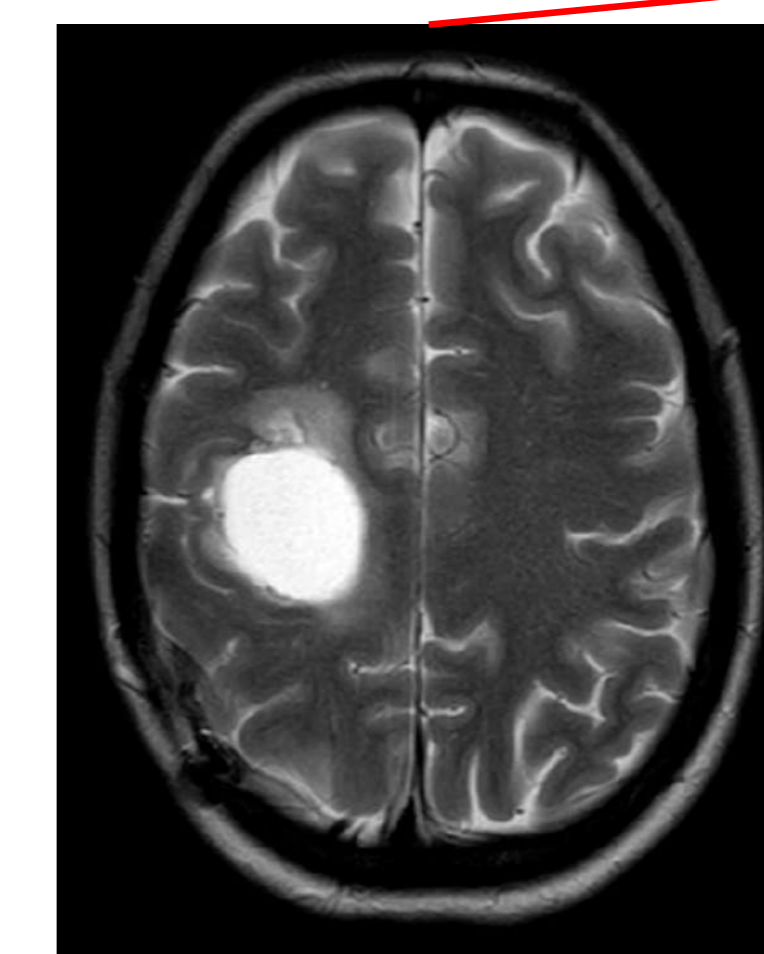


Fig.3. Lesión frontal derecha.

| NGS AMPLICON   |  |
|--|--|
| AR:NM_000044.4:exon1:c.271_273dup:p.Q91dup           |  |
| BMP2K:NM_017593.3:exon11:c.1432_1434del:p.478_478del |  |
| CTLA4:NM_005214.4:exon2:c.334G>A:p.V112M             |  |
| KMT2C:NM_170606.2:exon8:c.1173C>A:p.C391X            |  |
| KRAS:NM_033360.3:exon2:c.34G>C:p.G12R                |  |
| PDGFRB:NM_002609.3:exon21:c.2814G>C:p.Q938H          |  |
| PMS2:NM_000535.6:exon15:c.2570G>C:p.G857A            |  |
| RPS6KA4:NM_003942.2:exon11:c.1237C>T:p.R413W         |  |
| STK11:NM_000455.4:exon6:c.768_769insGG:p.E256fs      |  |
| TET1:NM_030625.2:exon4:c.2347G>A:p.G783S             |  |
| TP53:NM_000546.5:exon4:c.254delC:p.P85fs             |  |

Fig.4. NGS amplicon.

### CASO CLÍNICO

Paciente de 42 años, sin antecedentes patológicos o familiares relevantes.

**Septiembre 2014:** adenocarcinoma de páncreas estadio IV(T3N0M1) por afectación pulmonar bilateral, confirmado con citología de las lesiones pulmonares.

**1r tratamiento:** ablación térmica mediante ultrasonidos de alta intensidad (HIFU) (centro externo).

**Enero 2015:** Se remite a nuestro centro. No se puede obtener biopsia del primario. Inició 1aL con gemcitabina y nab-paclitaxel.

**Marzo 2015:** progresión peritoneal post 3 ciclos. Inicia 2aL con FOLFOX con respuesta prácticamente completa. Completa 28 ciclos con buena tolerancia clínica y hematológica.

**Diciembre 2016:** inicia descanso terapéutico y mantiene respuesta durante 1 año.

**Diciembre 2017:** progresión bioquímica y pulmonar. Reinicia FOLFOX con respuesta bioquímica y radiológica parcial.

**Junio 2018:** inicia descanso terapéutico.

**Septiembre 2018:** progresión cerebral (lesión expansiva única frontal). AP: origen pancreatobiliar. IQ seguido de SBRT. Se realiza NGS.

**Noviembre 2018:** reinicia FOLFOX con respuesta parcial.

**Julio 2019:** PD hepática. Fallo hepático y éxitus.

| Línea de tratamiento   | Tratamiento                  | Inicio-Fin de tratamiento   | Mejor respuesta a tratamiento  | Motivo fin de tratamiento |
|--|------------------------------|-----------------------------|--|---------------------------|
| 1aL  | Gemcitabina + nab-paclitaxel | C1 23/01/15<br>C3 20/03/15  | PD peritoneal  | PD peritoneal             |
| 2aL  | FOLFOX                       | C1 08/06/15<br>C28 08/11/16 | RP (casi completa)   | Descanso terapéutico      |
| <b>PD pulmonar en contexto de descanso terapéutico (12/2017)</b> |                              |                             |  |                           |
| 2aL (reinicio)   | FOLFOX                       | C1 02/01/18<br>C12 06/06/18 | RP (casi completa)   | Descanso terapéutico      |
| <b>PD cerebral en contexto de descanso terapéutico (08/2018)</b> |                              |                             |  |                           |
| 2aL (reinicio)   | FOLFOX                       | C1 19/11/18<br>C8 27/06/19  | PD hepática. Ingreso por colangitis e insuficiencia hepática y éxitus en Julio 2019. |                           |

### CONCLUSIONES

- Las mutaciones de KRAS en el CP no ha cambiado significativamente las perspectivas de tratamiento en la práctica clínica habitual dada la ausencia de tratamientos dirigidos fuera de ensayo clínico.
- Sus potenciales aplicaciones como **biomarcador pronóstico y predictivo de respuesta** lo convierten, más allá de una diana terapéutica en desarrollo, en una **herramienta prometedora para la toma de decisiones terapéuticas** (8).

### BIBLIOGRAFIA

- ICO-ICSP Praxis Para el tratamiento médico y con irradiación del adenocarcinoma de páncreas. 2018.
- Ducreux M, Cuhna ASa, 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 Sep;26:v56-68.
- Bannoura SF, Uddin MdH, Nagasaka M, Fazili F, Al-Hallak MN, Philip PA, et al. Targeting KRAS in pancreatic cancer: new drugs on the horizon. Cancer and Metastasis Reviews. 2021 Sep 9;40(3):819-35.
- Kenney C, Kunst T, Webb S, Christina D, Arrowood C, Steinberg SM, et al. Phase II study of selumetinib, an orally active inhibitor of MEK1 and MEK2 kinases, in KRASG12R-mutant pancreatic ductal adenocarcinoma. Invest New Drugs. 2021 Jun 6;39(3):821-8.
- Hong DS, Fakhri MG, Strickler JH, Desai J, Durm GA, Shapiro GI, et al. KRAS G12C Inhibition with Sotorasib in Advanced Solid Tumors. New England Journal of Medicine. 2020 Sep 24;383(13):1207-17.
- Diehl AC, Hannan LM, Zhen DB, Covelev AL, King G, Cohen SA, et al. KRAS Mutation Variants and Co-occurring PI3K Pathway Alterations Impact Survival for Patients with Pancreatic Ductal Adenocarcinomas. Oncologist. 2022 Sep 17;
- Hendifar AE, Blais EM, Ng C, Thach D, Gong J, Sohal D, et al. Comprehensive analysis of KRAS variants in patients (pts) with pancreatic cancer (PDAC): Clinical/molecular correlations and real-world outcomes across standard therapies. Journal of Clinical Oncology [Internet]. 2020 May 20;38(15\_suppl):4641. Available from: [https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15\\_suppl.4641](https://doi.org/10.1200/JCO.2020.38.15_suppl.4641)
- del Re M, Vivaldi C, Rofi E, Vasile E, Miccoli M, Caparello C, et al. Early changes in plasma DNA levels of mutant KRAS as a sensitive marker of response to chemotherapy in pancreatic cancer. Sci Rep. 2017 Dec 11;7(1):7931.