

# Cáncer de páncreas avanzado y mutación en ATM en línea germinal. ¿Inhibidores de la PARP más allá de BRCA?

Marta Amann(1), Mónica Granja(2), Pilar Garre(3), M<sup>a</sup> Jesús Fernández(4), Javier Sastre(5)

(1)(2)(5) Servicio Oncología Médica, Hospital Clínico San Carlos; (3) Instituto laboratorio molecular, Hospital Clínico San Carlos; (4) Servicio Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos

## INTRODUCCIÓN

Entre el **4%-8%** de los adenocarcinomas de páncreas (ADP) presentarán mutaciones en línea germinal del **gen BRCA** que conllevarán a una deficiencia en la vía de la recombinación homóloga implicada en los mecanismos de reparación del ADN (1,2). Estos tumores se caracterizan por su sensibilidad a esquemas de tratamiento basados en platino y a los inhibidores de la PARP (**iPARP**) como olaparib.

El concepto **BRCAness** identifica a un **15%** de pacientes con ADP que presentan alteraciones genéticas en varios genes implicados en los mecanismos de reparación del ADN como son, a parte de BRCA, PALB2, CHECK2 o ATM, entre otros (3,4). Excluidas las mutaciones en BRCA, ¿puede ser eficaz el tratamiento con iPARP en este subgrupo?

## CASO CLÍNICO

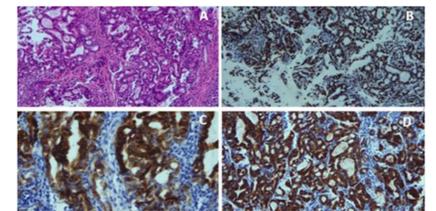
### Presentación

Varón de 51 años que acude a urgencias por cuadro compatible con **obstrucción intestinal alta**.

### Pruebas complementarias

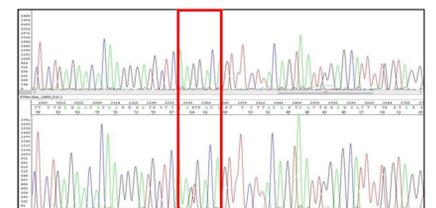
**TAC abdomen:** masa en el proceso uncinado del páncreas que infiltra la tercera porción duodenal y múltiples metástasis hepáticas.

**Gastroscopio:** se tomó muestra de la lesión que afectaba a la mucosa duodenal siendo compatible con infiltración por adenocarcinoma moderadamente diferenciado con inmunohistoquímica sugerente de origen biliopancreático. **Figura 1**

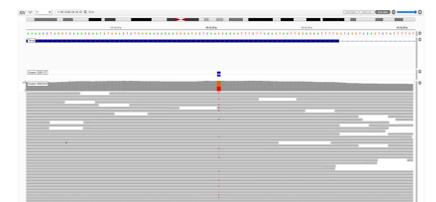


**Figura 1:** Muestras anatomopatológicas: A. H-E a x100 proliferación neoplásica con diferenciación glandular. B. IHQ MSH6 con positividad para la misma. C. IHQ MUC5a que muestra positividad intensa de las células neoplásicas. D. IHQ MUC2 con positividad focal débil de las células neoplásicas

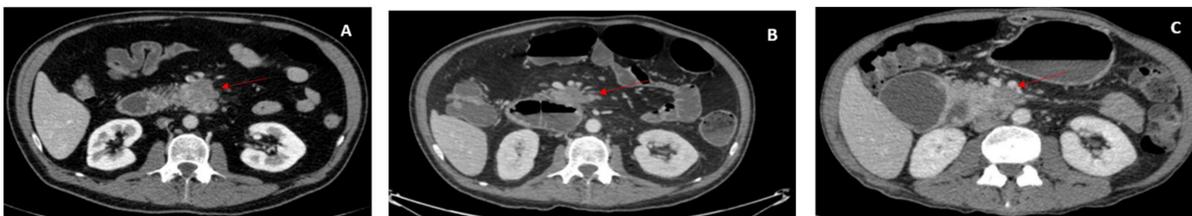
### Evolución



**Figura 2:** resultados Sanger: portador en heterocigosis de la variante NM\_000051.3 de ATM: C.3046G>T; p. (Gly 1016\*).



**Figura 3:** resultados NGS: portador en heterocigosis de la variante NM\_000051.3 de ATM: C.3046G>T; p. (Gly 1016\*).



**Figura 4:** Evolución radiológica de nuestro paciente. (A) Al diagnóstico en sept/2021. (B) Tras la primera línea con platino (nov/2021) respuesta parcial de la tumoración primaria. (C) A los seis meses del inicio del mantenimiento con Olaparib (jun/2022) con estabilidad de la tumoración primaria

## DISCUSIÓN

El **estudio POLO**, evaluó la eficacia de **olaparib de mantenimiento** frente a placebo en la primera línea de pacientes con ADP avanzado con **mutación germinal de BRCA** tras lograr un control de la enfermedad con un esquema basado en platino. Fue positivo para su objetivo primario, SLP, con medianas de 7,4 vs 3,8 meses (HR 0,53; p=0,004). Aunque no se objetivó un beneficio en la mediana de SG (HR 0,83; p=0,3487), la SG estimada a 3 años fue del 33,9% vs 17,8% a favor de olaparib. Esto pudo ser debido a que el 27,1% de los pacientes del grupo placebo recibieron iPARP en líneas sucesivas, entre otros factores. (5)

Posteriormente, se publicaron los resultados de 2 ensayos fase II, paralelos que incluyeron 46 pacientes con ADP avanzado, **BRCAness y refractarios**, que fueron tratados con olaparib en monoterapia. El análisis de ambos estudios incluyó 14 pacientes con mutación en ATM (somática o germinal). A pesar de las limitaciones, se produjeron EE que parecían asociarse a una SLP más prolongada de aprox 3,5 meses. (4)

Nuestro caso describe una **EE en ADP con mutación germinal en ATM tras una RP a una primera línea basada en platino**, similar a lo reportado en estudio POLO. Debemos reseñar la importancia de los paneles NGS en ADP y la potencial eficacia de los iPARP en tumores BRCAness.

(1) Ghorzo P. Genetic predisposition to pancreatic cancer. World J Gastroenterol. 2014;20(31):10778-10789.

(2) Peretti U, Cavaliere A, Niger M, et al. Germinal BRCA1-2 pathogenic variants (gBRCA1-2pv) and pancreatic cancer: epidemiology of an Italian patient cohort. ESMO Open. 2021;6(1):100032.

(3) Turner N, Tutt A, Ashworth A. Hallmarks of 'BRCAness' in sporadic cancers. Nat Rev Cancer. 2004;4(10):814-819

(4) Javle M, Shacham-Shmueli E, Xiao L, et al. Olaparib Monotherapy for Previously Treated Pancreatic Cancer With DNA Damage Repair Genetic Alterations Other Than Germline BRCA Variants: Findings From 2 Phase 2 Nonrandomized Clinical Trials. JAMA Oncol. 2021;7(5):693-699.

(5) Kindler HL, Hammel P, Reni M, et al. Overall Survival Results From the POLO Trial: A Phase III Study of Active Maintenance Olaparib Versus Placebo for Germline BRCA-Mutated Metastatic Pancreatic Cancer [published online ahead of print, 2022 Jul 14]. J Clin Oncol. 2022;JCO2101604.