

COLANGIOCARCINOMA INTRAHEPÀTICO METASTÀSICO TRATADO CON PEMIGATINIB. CLAVES DEL MANEJO EN PRIMERA LÍNEA

Lucas Sanz Monge, Clara García González, Javier Garrido Gallego, Vicente Ruiz Cordero, Miriam Lobo de Mena.
*Hospital General Universitario de Valencia

INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de FGFR han demostrado resultados prometedores en el tratamiento del colangiocarcinoma con fusiones/reordenamientos en este gen. Se presenta el caso de un paciente tratado con Pemigatinib, en el que se pretende describir tanto el efecto antitumoral como toxicidades de clase, aportando claves de manejo.

CASO CLÍNICO

En marzo-2021 se remite a consultas de Oncología un varón de 51 años diagnosticado de colangiocarcinoma intrahepático E-IV (metástasis hepáticas, pulmonares y peritoneales). Analíticamente destaca la elevación de alfafetoproteína (AFP) > 3000ng/ml.

El paciente se incluye en el pre-screening del estudio fase 3 de 1ª línea FIGHT-302, hallándose reordenamiento en FGFR2-MAGI3. Se aleatoriza a la rama experimental e inicia Pemigatinib 13.5mg/día en abril-2021.

Tras 3 ciclos de tratamiento presenta criterios de respuesta parcial mayor (desaparecen las lesiones pulmonares y peritoneales, con reducción franca de tamaño del primario y las metástasis hepáticas) [figuras 1, 2].



Figura 1 (izda). TAC axial al diagnóstico con severa afectación hepática y carcinomatosis peritoneal. **Figura 2 (dcha).** TAC axial tras 3c de tratamiento con Pemigatinib y respuesta mayor tumoral y desaparición de la carcinomatosis peritoneal

Desarrolla onicodistrofia G2, tratada con mupirocina tópica, e hiperfosfatemia G2 que se controla con dieta y quelantes. Aunque mantiene la respuesta parcial mayor tras 6 ciclos, el empeoramiento de la toxicidad ungueal hasta derivar en onicolisis obliga a la interrupción de tratamiento y manejo intensivo por Dermatología para extracción ungueal y evitar sobreinfección [figuras 3, 4]. Tras mejoría significativa, reinicia tratamiento con reducción de dosis a 9mg. En octubre-2021, tras 9 ciclos, se describe una nueva lesión hepática de 5cm en el segmento VI, por lo que sale del ensayo por progresión de enfermedad.

En noviembre-2021 inicia segunda línea con esquema Cisplatino-Gemcitabina. Tras completar 4c, se observa disminución del tamaño de la lesión hepática del segmento VI y estabilidad del resto de la enfermedad hepática. Característicamente, los niveles de AFP se han normalizado. Se decide biopsiar y secuenciar la lesión hepática del segmento VI sin hallar el reordenamiento de FGFR2.

En la actualidad, 20 meses después del diagnóstico, continúa con Gemcitabina de mantenimiento y resulta notable cómo conserva la respuesta completa a nivel pulmonar y peritoneal, así como ausencia de datos de actividad tumoral valorado mediante RM dinámica en las lesiones hepáticas residuales.

DISCUSIÓN

El colangiocarcinoma intrahepático presenta hasta un 30% de mutaciones accionables. La comprensión del perfil genómico permite identificar alteraciones moleculares como las fusiones/reordenamientos de FGFR, presentes en un 10-16% de pacientes y que generan una cascada de efectos intracelulares que activan vías de supervivencia celular y señales de proliferación¹.

Pemigatinib es un potente inhibidor selectivo de FGFR2 que ha demostrado resultados de eficacia en los estudios de fase I/II con un perfil de toxicidad aceptable, siendo la más frecuente la hiperfosfatemia (60%), en todos los casos leve (grado 1/2) y fácilmente manejable².



Figura 3 (superior). Onicodistrofia G2 que precisa antibioterapia tópica y oral para evitar complicaciones. **Figura 4 (inferior).** Onicolisis G3 con pérdida total de la cutícula secundario a Pemigatinib.



La toxicidad ungueal, ya conocida con iEGFR y taxanos, se describe en hasta un 42% de los pacientes tratados con Pemigatinib. Se desarrolla en la mayoría de los casos a los 6 meses de forma leve (siendo la onicolisis un evento raro presentado en apenas un 4% de los pacientes). El desprendimiento seroso de retina también es una toxicidad de clase descrita, aunque nuestro paciente no desarrolló toxicidad a nivel ocular³.

Se encuentra en investigación el estudio de las mutaciones de resistencia. La importancia de la selección clonal a la progresión se refleja en este caso donde la respuesta al tratamiento persiste en todos los niveles, a excepción de esa nueva metástasis hepática que ha perdido el reordenamiento de FGFR2⁴.

CONCLUSIONES

La caracterización molecular y abordaje con terapias dirigidas está suponiendo un avance notable en el colangiocarcinoma intrahepático. Es importante el manejo multidisciplinar de los nuevos perfiles de toxicidad asociados a estos fármacos, así como entender la biología de las resistencias que condicionan la evolución de la enfermedad en nuestros pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

¹ Abou-Alfa GK, Sahai V, Hollebecque A, et al. Pemigatinib for previously treated, locally advanced or metastatic cholangiocarcinoma: a multicentre, open-label, phase 2 study. *Lancet Oncol.* 2020 May;21(5):671-684.

² Trudeau NA, Lawton JM, Patel ND. Pemigatinib-induced nail changes - A case report. *J Oncol Pharm Pract.* 2021 Oct;27(7):1795-1798.

³ Babina IS, Turner NC. Advances and challenges in targeting FGFR signalling in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2017 May;17(5):318-332.

⁴ Banales JM, Marin JJG, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2020 Sep;17(9):557-588.