

Cuando la inmunoterapia no es la solución.

AVANCES EN
EL TRATAMIENTO DE
TUMORES DIGESTIVOS

28

SIMPOSIO
INTERNACIONAL
INTERNATIONAL
SYMPOSIUM

TTD

ADVANCES IN
THE TREATMENT OF
DIGESTIVE TUMOURS

AUTORES: M. SERRANO FERNÁNDEZ, M. SOTELO GARCÍA, P. GARCÍA VALIENTE, B. CAMELO HERNÁNDEZ, M. DE COS GOMEZ.
SERVICIO DE ONCOLOGÍA MÉDICA HOSPITAL UNIVERSITARIO MARQUÉS DE VALDECILLA.
CONTACTO: MARINA.SERRANO@SCSALUD.ES

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal (CCR) es el tumor más frecuente en ambos sexos y el 2º en mortalidad. En los últimos años hemos conocido distintas vías implicadas en su patogénesis, siendo la más habitual la vía de inestabilidad cromosómica (80%). La vía de inestabilidad de microsatélites, caracterizada por un defecto en la reparación del ADN, aparece en un 15% de tumores de colon. Los tumores esporádicos generados por esta última vía son en su mayoría secundarios al silenciamiento epigénético del promotor del gen MLH1, que implica su inactivación. Una parte importante de estos tumores asocian mutaciones en el oncogén BRAF (V600E). Globalmente la mutación de BRAF en CCR es infrecuente (en torno al 10%) y se ha asociado a un determinado fenotipo: mujeres, tumores proximales, avanzados, indiferenciados e histología mucinosa. Además, suelen presentar más metástasis peritoneales y menos hepáticas o pulmonares. Los nuevos estudios moleculares han adquirido un papel esencial en nuestra práctica clínica, y nos permiten seleccionar los tratamientos más adecuados para cada paciente, lo que ejemplificamos en este caso.

DESCRIPCIÓN

Mujer de 60 años, sin alergias, como AP es exfumadora de 40 paquetes-año e hipertensa. Su historia oncológica comienza en noviembre-2019 cuando consulta por pérdida de peso y distensión abdominal. La exploración era normal. Su analítica mostraba anemia (Hb 9,5 mg/dl), completándose estudio con un test de sangre oculta en heces que fue positivo y una colonoscopia que objetivó una neoformación estenosante en colon derecho. La biopsia confirmó un adenocarcinoma mucinoso, G2, con pérdida de expresión de MLH1 y PMS2 (IHQ), RAS y BRAF nativos (análisis molecular por PCR). Como estudio de extensión se realizó un TC corporal que describía adenopatías locorregionales y carcinomatosis peritoneal, esta última confirmada por PET y laparoscopia exploradora (estadio IV). Su ECOG era 1 y, ante irresecabilidad inicial, se optó por tratamiento con Capecitabina-Oxaliplatino para alcanzar potencial resecabilidad. Tras 4 ciclos, en abril-2020 presentó progresión peritoneal, debido a la pérdida de expresión de proteínas reparadoras y estado no mutado de RAS y BRAF, se solicitó inmunoterapia (Pembrolizumab) en 2ª línea, con buena tolerancia, pero con ascenso progresivo de marcadores tumorales. En TC de evaluación precoz (junio-2020) presentaba progresión local y peritoneal. Ante progresión precoz y escaso beneficio del tratamiento, se solicitó NGS (secuenciación masiva) que describía la existencia de mutación patogénica en BRAF (exón 15), discordante con el estudio molecular previo. Con estos resultados se solicitó, de acuerdo con estudio BEACON, tratamiento de tercera línea con Encorafenib-Cetuximab, que recibe desde entonces con excelente tolerancia y alcanzando respuesta parcial.

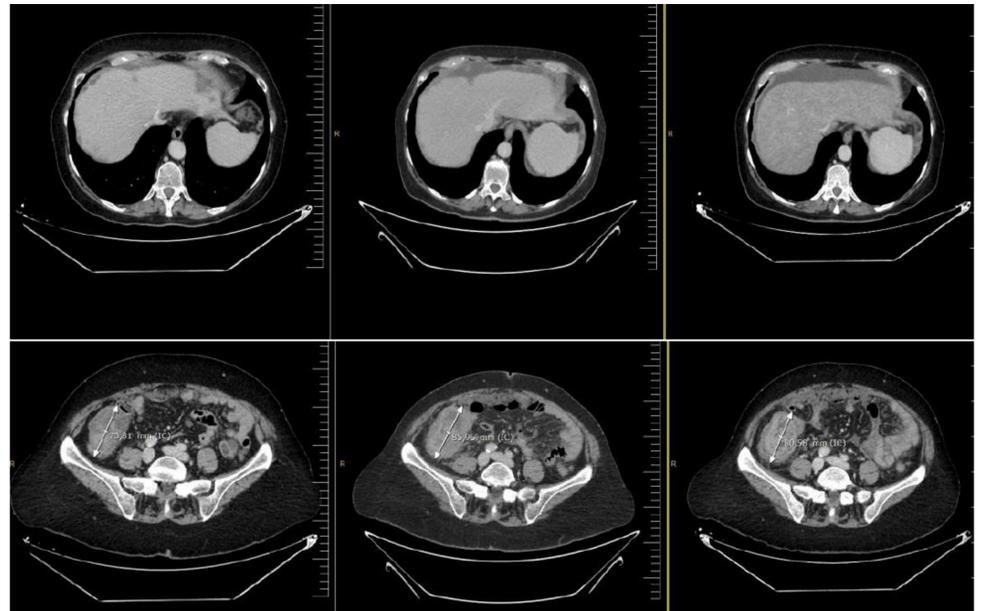


Imagen 1. En las imágenes TC vemos la evolución del tumor, las imágenes de la izquierda corresponden a la actualidad (nov-2020) y las de la derecha a la progresión tras XELOX y Pembrolizumab).

CONCLUSIONES:

La sospecha clínica y la posibilidad de utilizar nuevas técnicas para el diagnóstico molecular (en este caso, la secuenciación masiva) fueron cruciales para seleccionar el tratamiento más adecuado para esta paciente, del que se beneficia en la actualidad. El avance en el conocimiento de la biología molecular y el desarrollo de técnicas de diagnóstico molecular nos permite ir descubriendo marcadores pronósticos y predictivos de respuesta, muchos de ellos con aplicabilidad en nuestra práctica clínica actual, cada vez más compleja, y seleccionar los tratamientos más adecuados para cada subgrupo de pacientes. Además, la incorporación de estas técnicas, abre un camino apasionante que cambiará la forma de abordar el tratamiento de los tumores.

BIBLIOGRAFÍA:

- Galceran J, Ameijide A, Carulla M et al. Cancer incidence in Spain, 2015. *Clin Transl Oncol.* 2017;19(7):799-825.
- Parsons MT, Buchanan DD, Thompson B et al. Correlation of tumour BRAF mutations and MLH1 methylation with germline mismatch repair (MMR) gene mutation status: a literature review assessing utility of tumour features for MMR variant classification. *J Med Genet.* 2012;49(3):151-7.
- Seligmann JF, Fisher D, Smith CG et al. Investigating the poor outcomes of BRAF-mutant advanced colorectal cancer: analysis from 2530 patients in randomized clinical trials. *Ann Oncol.* 2017;28(3):562-8.
- Kopetz S, Grothey A, Yager R et al. Update results of the BACON colorectal cancer (CRC) safety lead-in: Encorafenib (ENCO)+Binimetinib (BINI)+Cetuximab (CETUX) for BRAFV600E-Mutant CRC. *Gastrointestinal Cancer Symposium (ASCO GI).* *J Clin Oncol.* 2019;37, suppl 4: abstr 688.