

MEDICINA DE PRECISIÓN EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO (CCRm), UNA NUEVA ERA DE AVANCES APLICADOS A NUESTRA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA.



Patricia Toquero, Ana Garrido García, Elena Méndez Carrascosa, Dulce Bañón Torres,
Olga Donnay Candil, Rebeca Mondéjar Solís

Servicio de Oncología Médica, Hospital Universitario de La Princesa (HULP), Madrid, España.



INTRODUCCIÓN

La medicina de precisión, es decir, la posibilidad de ofrecer tratamientos personalizados a cada paciente según las características genómicas y moleculares del tumor, ha supuesto un gran avance en la Oncología y en especial en la enfermedad avanzada. Permite desarrollar nuevas estrategias de tratamiento en situaciones en las que hasta ahora las opciones terapéuticas eran escasas o muy tóxicas y con bajas tasas de supervivencia.

A continuación presentamos el caso de una paciente con CCRm en tratamiento con Encorafenib (inhibidor potente y selectivo de la vía RAF-quinasa, activo en pacientes con mutación BRAF) y Cetuximab (anticuerpo monoclonal frente a EGFR).

DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente mujer de 65 años, sin antecedentes de interés.
Marzo de 2018 → Diagnóstico de un CCR derecho, de debut obstructivo.
Intervenida de forma urgente → pT3 (invasión de grasa pericólica), pN2a (5/15 ganglios afectados), cM0 (estudio de extensión sin signos de diseminación a distancia), estadio IIIB.
Estudio molecular: mutación en el gen BRAF, codón-600, exón-15 (mutación V600 E/D), KRAS y NRAS nativos, con ausencia de inestabilidad de microsatélites (MSS).
Recibe tratamiento quimioterápico adyuvante con esquema XELOX, suspendido tras 6 ciclos por toxicidad hematológica (anemia G3 y neutropenia G2).

Febrero de 2019 → recidiva en forma de carcinomatosis peritoneal (ILE 11 meses) con elevación de marcadores tumorales (MT) (Gráfica 1).
Intervenida el 9/04/2019 mediante citorreducción, histerectomía y doble anexectomía (resección R0).
Posteriormente, inicia tratamiento con FOLFIRI. Completa 7 ciclos de tratamiento siendo suspendido de nuevo por toxicidad hematológica limitante.

Junio de 2020 → Progresión en TAC de control del 03/06/2020: Múltiples nódulos pulmonares bilaterales, de nueva aparición, masa de partes blandas de 10x11cm adyacente a vasos mesentéricos, compatible con implante tumoral. Analíticamente elevación de MT (Gráfico 1).

Con juicio clínico de CCR derecho, estadio IV (metástasis pulmonares y peritoneal) y en base al estudio molecular del tumor primario (BRAF mutado V600 E/D, MSS, KRAS/NRAS nativo) y dada la mala tolerancia a los tratamientos quimioterápicos previos se solicita por uso compasivo tratamiento con Encorafenib y Cetuximab. Inicia tratamiento el 20/06/20 presentando como principal toxicidad rash grado 1 y foliculitis grado 1.

Septiembre 2020 → TAC de control a los 3 meses se objetiva respuesta parcial con práctica desaparición de las metástasis pulmonares (Imagen 1) y negativización de los MT (Gráfico 1).

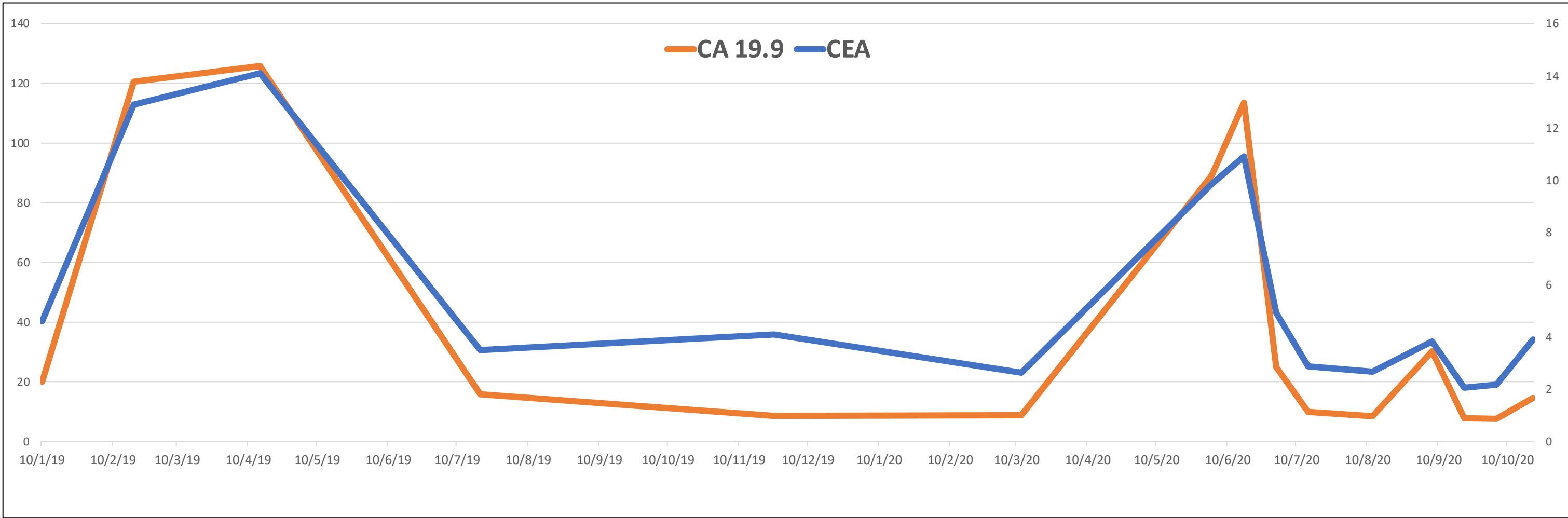


Gráfico 1: Evolución de los MT desde el inicio de tratamiento con Encorafenib y Cetuximab. Se objetiva un descenso marcado de los MT hasta su negativización desde la introducción del tratamiento (junio de 2020); CEA (eje derecho) y CA 19.9 (eje izquierdo), ambos en U/ml.

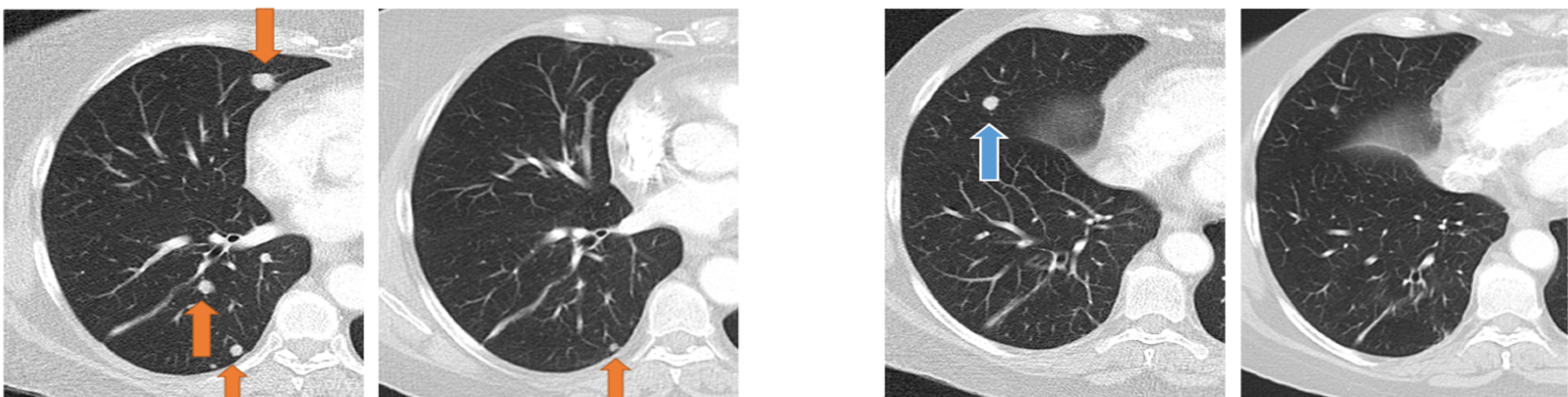


Imagen 1: Respuesta de las metástasis pulmonares tras 6 meses de tratamiento (Encorafenib y Cetuximab). Comparación de diferentes cortes del TAC toraco-abdominal del 03/06/20 y 12/09/20, señaladas mediante flechas las lesiones con mayor respuesta, se objetiva incluso la respuesta completa en algunas de ellas.

DISCUSIÓN

La administración de un tratamiento dirigido en función del perfil molecular del tumor, en nuestro caso Encorafenib y Cetuximab según resultados del estudio BEACON¹⁻² (Imagen 2), supone una nueva alternativa de tratamiento segura y eficaz para nuestra paciente, aumentando su supervivencia y calidad de vida y demostrando así la importancia de la medicina de precisión en la Oncología.

En este sentido, en los últimos años se ha demostrado como el uso de técnicas de secuenciación genómica orientadas a tratamientos anti-diana mejora el pronóstico de los pacientes con enfermedad avanzada³. En el caso del CCRm, al ser una enfermedad muy heterogénea, la medicina de precisión juega un papel fundamental, lo que ha llevado al desarrollo de nuevas terapias dirigidas, como Trastuzumab-Lapatinib (anti-HER2)⁴ o el uso de inhibidores de BRAF y MEK¹⁻², como en el caso de nuestra paciente, o de la inmunoterapia (Pembrolizumab) en pacientes MSI-H (Tabla 1).

Numerosos estudios se encuentran en marcha y en los próximos años el arsenal terapéutico será aún mayor, permitiéndonos elaborar estrategias terapéuticas personalizadas en cada caso que nos permitan continuar aumentando la supervivencia y mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes.

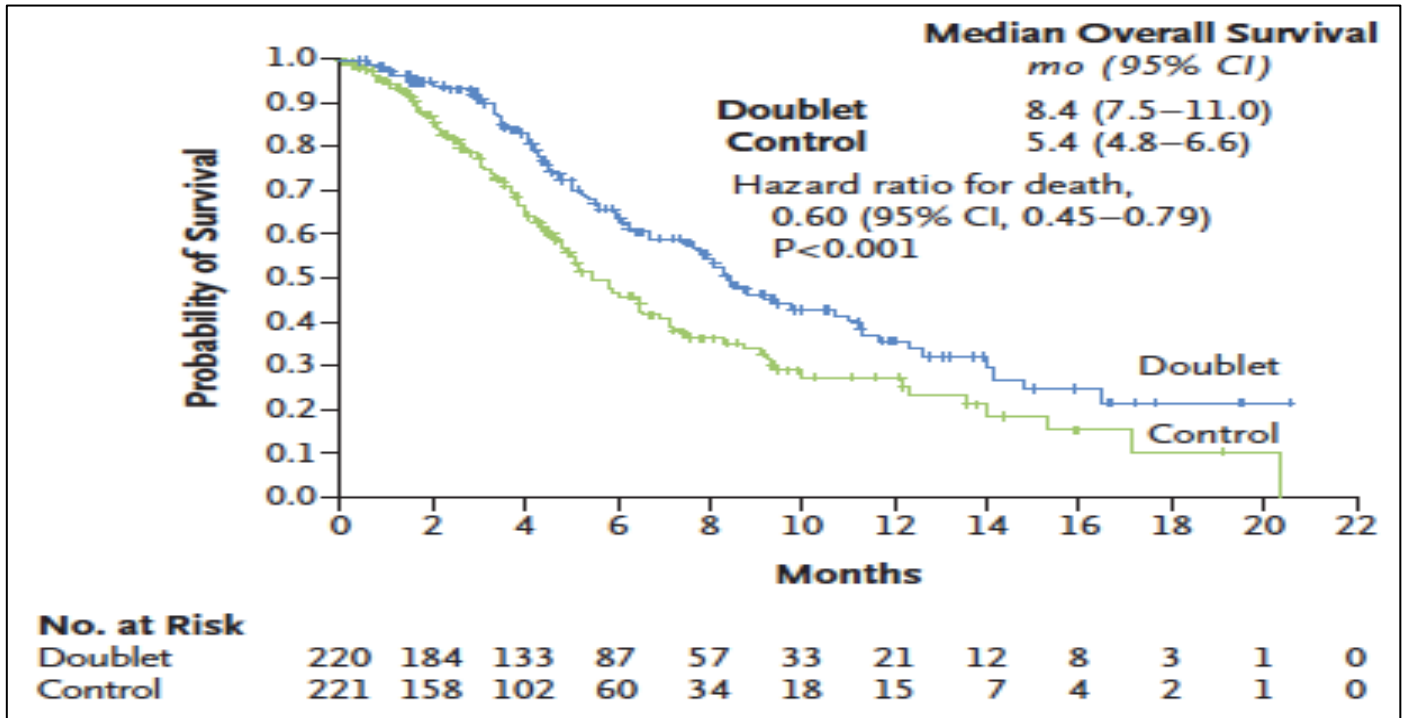


Imagen 2: Análisis de supervivencia global (SG) del estudio BEACON en el subgrupo de pacientes en tratamiento con el doblete (Encorafenib + Cetuximab) vs. control. Se objetiva un aumento significativo de la supervivencia global a favor del grupo tratado con el doblete frente al grupo control (8,4 meses vs. 5,4 meses), con una HR de 0,60 IC 95% (0,45-0,79) y p<0,001. * Adaptado de: Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. Scott Kopetz, M.D., Ph.D., Axel Grothey, M.D., Rona Yaeger, M.D., et al. N Engl J Med 2019; 381:1632-1643

	HER-2	BRAF	PD-L1
NOMBRE DEL ESTUDIO	HERACLES-A (Fase II) ⁴	BEACON (Fase III) ¹⁻²	KEYNOTE 177 (Fase III) ⁵
AÑO	2016	2019	2020
SUBTIPO TUMORAL	ERBB2 (Her-2) amplificado	Mutación de BRAF V600E	Alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H)
TIPO DE TRATAMIENTO	Trastuzumab + Lapatinib (Pacientes refractarios a tratamiento estándar)	Encorafenib, Binimetinib, Cetuximab (grupo triplete) vs Encorafenib, Cetuximab (grupo doblete) vs tratamiento estándar (grupo control) en > 2L.	Pembrolizumab vs Tratamiento estándar, 1L de tratamiento.
RESULTADOS	SLP; media 4.7 meses; 95% CI 3.7–6.1. SG; 10.0 meses; 95% CI 7.9–15.8	SG (grupo triplete); 9 vs 5,4 mese; HR 0,52; 95% CI 0,39-0,70); P<0,001. SG (grupo doblete); 8,4 meses; HR 0,60; 95% CI 0,45-0,79; P<0,001.	SLP; media de 16.5 vs 8.2 meses; HR 0.60; 95% CI, 0.45-0.80; P=0.0002. SG todavía no reportada.

Tabla 1: Comparación de algunos de los estudios basados en tratamientos anti-diana o inmunoterapia (nuevas dianas moleculares) que han demostrado mayor beneficio en el CCR avanzado y que actualmente pueden considerarse como una alternativa a los tratamientos estándar.

BIBLIOGRAFÍA

- 1) Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. Scott Kopetz, M.D., Ph.D., Axel Grothey, M.D., Rona Yaeger, M.D., et al. N Engl J Med 2019; 381:1632-1643, DOI: 0.1056/NEJMoa1908075.
- 2) Encorafenib plus cetuximab with or without binimetinib for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Quality-of-life results from a randomized, three-arm, phase III study versus the choice of either irinotecan or FOLFIRI plus cetuximab (BEACON CRC). Scott Kopetz, Axel Grothey, Eric Van Cutsem, et al. Journal of Clinical Oncology 38, no. 4_suppl (February 01, 2020) 8-8. DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.8
- 3) Christophe Massard, Stefan Michiels, Charles Ferte, et al. High-Throughput Genomics and Clinical Outcome in Hard-to-Treat Advanced Cancers: Results of the MOSCATO 01 Trial. Cancer Discov June 1 2017 (7) (6) 586-595; DOI: 10.1158/2159-8290.CD-16-1396
- 4) Silvia Ghezzi, Cosimo Martino, Katia Bencardino, et al. Long-term Clinical Outcome of Trastuzumab and Lapatinib for HER2-positive Metastatic Colorectal Cancer. Clinical Colorectal Cancer, 2020, ISSN 1533-0028. https://doi.org/10.1016/j.clcc.2020.06.009.
- 5) Thierry Andre, Kai-Keen Shiu, Tae Won Kim, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: The phase 3 KEYNOTE-177 Study. Journal of Clinical Oncology 2020 38:18_suppl, LBA4-LBA4