

Mejorando la historia natural del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) y mutación BRAFV600E: A propósito de un caso.

Vargas Aliaga A, Guevara Madrid G, Ortiz Morales MJ, Pulido Cortijo G, Aranda Aguilar E.
Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Reina Sofía, Córdoba. Universidad de Córdoba.

Introducción

El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) es un tumor genéticamente heterogéneo. Concretamente, la mutación en el gen BRAFV600E, presente en el 5-12%, se asocia a una mayor resistencia terapéutica y constituye un factor de mal pronóstico, situando la mediana de supervivencia global entre los 9-12 meses.^{1,2,3} El desarrollo de ensayos clínicos dirigidos a este subgrupo de pacientes³, nos ha permitido el mejor conocimiento de su evolución y la aprobación de nuevas opciones terapéuticas. Presentamos el caso de una paciente con CCRm BRAFV600E mutado, donde una estrategia basada en una atención continuada ha supuesto un impacto positivo en su calidad de vida y supervivencia esperada.

Anamnesis y exploración física

Mujer, 66 años. Consulta por cuadro de astenia progresiva y anemia microcítica. Se realiza TC abdominal y colonoscopia, donde se objetiva neoformación en ciego. Es intervenida de manera programada mediante hemicolectomía derecha con resultado anatomopatológico de adenocarcinoma tipo intestinal mucinoso, moderadamente diferenciado pT4pN2, estadio IIIB. Recibe desde enero/2018 hasta junio/2018 tratamiento adyuvante con XELOX. Mantiene TAC/PET-TAC/RNM sin enfermedad, a pesar de un aumento progresivo de marcadores tumorales, por lo que realizamos estrecho seguimiento.

A la exploración física presenta ECOG 0, con masa en región ovárica a la palpación.

Pruebas complementarias

- TAC (octubre/2019): carcinomatosis peritoneal y masas en ambas regiones anexiales derecha (4,5cm) e izquierda (6cm), sugestivas de metástasis ováricas. (*Imagen 1*)
- PET-TC (marzo/2020): EE con respecto a estudios previos según criterios RECIST. (*Imagen 2*)
- TAC (enero/21): aumento progresivo de tamaño de la masa ovárica derecha (21.5cm). (*Imagen 3*)
- TAC (julio/21): EE según criterios RECIST. (*Imagen 4*)



Imagen 1. Se identifican sendas masas de baja densidad en ambas regiones anexiales en el lado derecho de unos 4,5 cm en el lado izquierdo de unos 6 cm sugestivas de corresponder a metástasis ováricas.

Tratamiento y evolución

En Octubre/2019 presenta carcinomatosis peritoneal y metástasis ováricas, con perfil molecular: MSS. RAS WT, BRAFV600E mutado; es valorada por cirugía, que considera potencialmente resecable. Desde noviembre/19 a junio/20 recibe primera línea terapéutica (FOLFOXIRI+Bevacizumab), manteniendo EE; sin posibilidad de resección al evidenciar en acto quirúrgico índice de carcinomatosis peritoneal >30. Tras ILP de 8 meses, progresión ovárica y en julio/20 inicia segunda línea con Encorafenib-Cetuximab, manteniendo EE hasta progresión peritoneal en enero/21 (ILP 6m). En este momento, se valora inicio de tercera línea dentro de ensayo clínico (TAS102-Bevacizumab), manteniendo EE y buen estado funcional hasta la fecha.

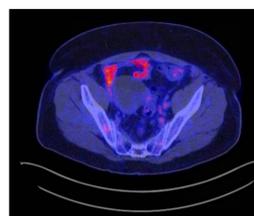


Imagen 2. Persisten lesiones anexiales descritas en estudios PET/CT y CT anteriores. Se observan las lesiones pélvicas anexiales referidas en TC, hipodensas. La derecha no muestra significativo hipermetabolismo glicídico, salvo leve en su periferia (SUVmax, de unos 50 mm).



Imagen 3. Aumento progresivo de tamaño de la masa ovárica derecha (4.5 cm en Octubre/19 a 21.5 cm actualmente)

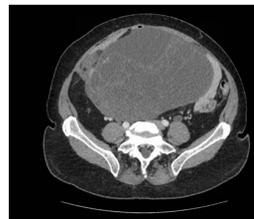


Imagen 4. Tamaño de la masa ovárica derecha descrita en estudios previos, de 218 mm, antes 222 mm de eje axial. Enfermedad estable.

Discusión y conclusión

El abordaje terapéutico del CCRm en las últimas décadas ha supuesto un cambio de paradigma enfocado hacia un “continuum of care”, basado en la planificación individualizada por la que los pacientes pueden beneficiarse de la administración de todos los agentes activos con el objetivo de mejorar la supervivencia global y calidad de vida. Concretamente, en el subgrupo de pacientes con mutación BRAFV600E, de acuerdo con las últimas guías, la combinación de quimioterapia con fármacos anti-VEGF es considerado el esquema más indicado en primera línea.^{1,4}

Excepcionalmente, en nuestra paciente, optamos por la asociación del triplete con anti-VEGF, con la intencionalidad de incrementar la tasa de respuesta que nos permitiera conseguir una cirugía citorreductora, aunque finalmente no fue posible. La elección de una segunda línea tras un triplete está clara: consiste en apostar por la doble terapia con Encorafenib y Cetuximab, donde se estima una mediana de SLP de 4,3 meses, superada por nuestra paciente, con beneficio clínico añadido.^{2,3}

Finalmente, a la progresión nos inclinamos por ofrecerle la oportunidad de beneficio dentro de ensayo clínico ante la alternativa disponible en monoterapia. Como conclusión, destacamos que, independientemente de los factores pronósticos que indiquen el perfil molecular de un paciente con CCRm y mutación BRAFV600E, si el estado funcional lo permite, el uso de todas las opciones y fármacos activos aportarían beneficio, que en nuestro caso supera los 24 meses.

Bibliografía

- Djanani, A., Eller, S., Öfner, D., Troppmair, J., & Maglione, M. (2020). The Role of BRAF in Metastatic Colorectal Carcinoma-Past, Present, and Future. *International journal of molecular sciences*, 21(23), 9001. <https://doi.org/10.3390/ijms21239001>
- Mauri G, Bonazzina E, Amatu A, Tosi F, Bencardino K, Gori V, Massihnia D, Cipani T, Spina F, Ghezzi S, Siena S, Sartore-Bianchi A. The Evolutionary Landscape of Treatment for BRAF^{V600E} Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers*. 2021; 13(1):137. <https://doi.org/10.3390/cancers13010137>
- Ros, J., Baraibar, I., Sardo, E., Mulet, N., Salvà, F., Argilés, G., Martini, G., Ciardiello, D., Cuadra, J. L., Tabernero, J., & Élez, E. (2021). BRAF, MEK and EGFR inhibition as treatment strategies in BRAF V600E metastatic colorectal cancer. *Therapeutic advances in medical oncology*, 13, 1758835921992974. <https://doi.org/10.1177/1758835921992974>
- Cremolini, C., Antoniotti, C., Stein, A., Bendell, J., Gruenberger, T., Rossini, D., Masi, G., Ongaro, E., Hurwitz, H., Falcone, A., Schmolli, H. J., & Di Maio, M. (2020). Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, JCO2001225. Advance online publication. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01225>