

TRATAMIENTO CON ENCORAFENIB-CETUXIMAB EN PRIMERA LÍNEA METASTÁSICA EN PACIENTE CON ADENOCARCINOMA DE COLON BRAF V600E MUTADO

Nerea González García¹, Natalia Fernández Díaz¹, María Mateos González¹, M^a Francisca Vázquez Rivera¹, Sonia Candamio Folgar¹

¹ Servicio de Oncología Médica, Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.

INTRODUCCIÓN

El uso de terapias dirigidas en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) ha sido objeto de estudio durante los últimos años. A pesar de los avances realizados, la supervivencia a los 5 años en estos pacientes no supera el 12%.¹

Existe un grupo de pacientes con CCRm, que se calcula que oscila entre un 5 a 21%, que presentan mutaciones en BRAF.^{2,3} BRAF es una serina-treonina quinasa con un papel clave en la activación de la vía de las MAP quininas (**Figura 1**). La mutación de BRAF V600E ocasiona su sobre activación, resultando en aumento de varios mecanismos involucrados en la carcinogénesis.⁴ En aquellos subgrupos con mutación en BRAF V600E, los resultados con quimioterapias convencionales, tanto en primera como en posteriores líneas, son significativamente peores que aquellos con BRAF no mutado.^{5,6,7} Por lo tanto, dicha mutación se considera un marcador de mal pronóstico.^{2,3}

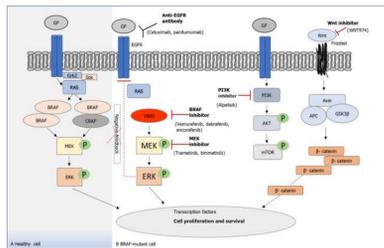


Figura 1: Activación de vía de las MAP quininas debido a mutaciones en BRAFV600E y tratamientos dirigidos a estas dianas en pacientes con CCRm.

El caso clínico que presentamos se enmarca en este grupo de pacientes con BRAF V600E mutado. Nos centraremos en el tratamiento en primera línea metastásica de CCRm con la combinación de Encorafenib y Cetuximab, evaluada en el ensayo BEACON, aprobada en 2020 por la FDA y la EMA para su uso en segunda línea o posteriores.²

DESCRIPCIÓN DEL CASO

HISTORIA CLÍNICA

Mujer de 61 años. Antecedente de rinoconjuntivitis estacional con sensibilidad al polen de abedul. Sin hábitos tóxicos ni tratamiento habitual. No presenta antecedentes familiares de interés.

EXPLORACIÓN FÍSICA

PS ECOG 1. Talla 156 cm. Peso 56 Kg. Exploración por aparatos sin alteraciones.

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

- Hemograma: Hb 10,9 g/dl, resto sin alteraciones.
- CEA: 2,9 ng/ml.
- Colonoscopia: (**Imagen 1**).
- TC toraco-abdomino-pélvico: Sin enfermedad a distancia.

DIAGNÓSTICO

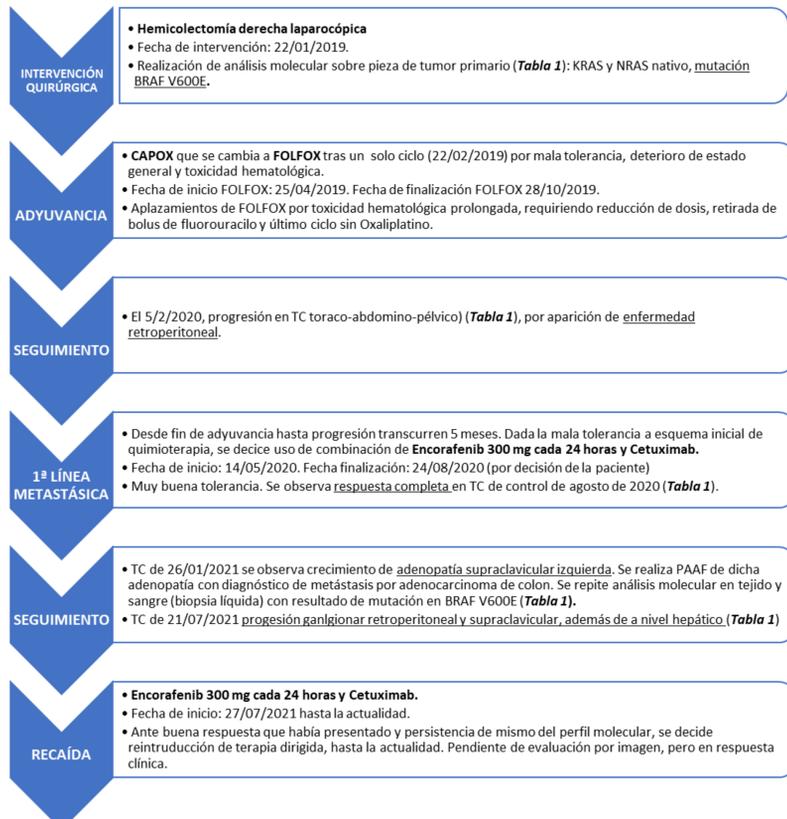
Adenocarcinoma de ciego pT4pN2bM0 (estadio IIIB) al diagnóstico, K-RAS y N-RAS nativos. BRAF V600E mutado.



Imagen 1: Colonoscopia.

TRATAMIENTO Y EVOLUCIÓN

Se explica en el **Esquema 1** la evolución de la enfermedad de la paciente desde su diagnóstico hasta el momento actual.



Esquema 1: Tratamiento y evolución de la paciente desde su diagnóstico.

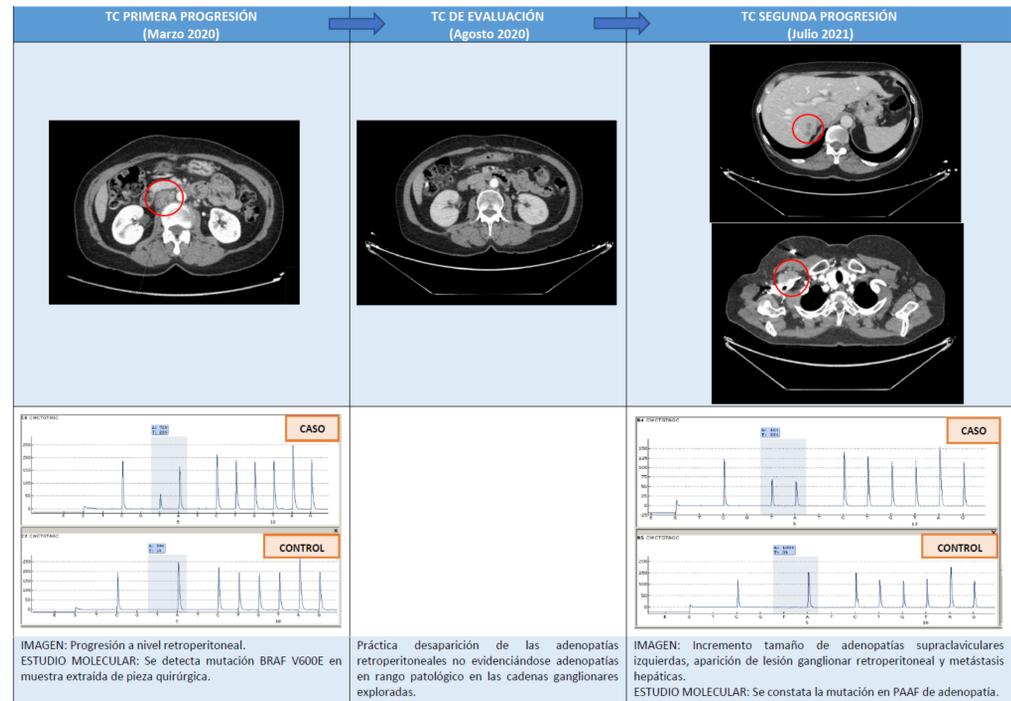


Tabla 1. Evolución radiológica de la enfermedad (fila 1). Detección de mutación de BRAF V600E en primera y segunda progresión (fila 2).

DISCUSIÓN

El uso de la combinación de Encorafenib (inhibidor de BRAF) y Cetuximab (anticuerpo monoclonal anti-EGFR) ha sido estudiado en el **ensayo clínico fase III BEACON**, que demostró que la combinación (con o sin Binimetinib, inhibidor de MEK) aumentaba significativamente la supervivencia global y la tasa de respuesta global en relación con el brazo control (irinotecan o FOLFIRI asociado a cetuximab) en pacientes con CCRm BRAF V600E mutado, en segunda o posteriores líneas. Los perfiles de seguridad y tolerabilidad permitieron el mantenimiento de la terapia con altas dosis para la mayoría de los pacientes. Así mismo, demostraron mayor beneficio en la calidad de vida.^{2, 8-10}

En el caso que nos concierne utilizamos, de forma experimental, la combinación Encorafenib con Cetuximab en una primera línea metastásica, en una paciente que presenta escasa respuesta y gran toxicidad con los tratamientos de quimioterapia estándar, obteniendo una respuesta completa y mantenida con el mismo. Por tanto, se trata de un ejemplo ilustrativo de la relevancia y el potencial de cambio en la práctica clínica con el uso de estos agentes en CCRm BRAF V600E mutado, en concordancia con los resultados del BEACON y análisis posteriores.

CONCLUSIONES

Con este caso pretendemos mostrar la importancia de buscar alternativas terapéuticas para grupos concretos de pacientes dentro del CCRm, en particular aquellos que presentan mutaciones en BRAF V600E, puesto que la respuesta a las terapias convencionales es significativamente peor.

Será preciso incidir y realizar estudios en los que se valore la posibilidad de utilizar terapias dirigidas desde el momento inicial, así como encontrar nuevas combinaciones que permitan evadir la resistencia adquirida. En resumen, practicar una medicina basada en la evidencia, con un **manejo individualizado**.

BIBLIOGRAFÍA

- de Santis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA Cancer J Clin*. 2014 Jul;64(4):252-71.
- Trullas A, Delgado J, Koenig J, Fuerstenau U, Dedorath J, Hausmann S, Stock T, Enzmann H, Pignatti F. The EMA assessment of encorafenib in combination with cetuximab for the treatment of adult patients with metastatic colorectal carcinoma harbouring the BRAFV600E mutation who have received prior therapy. *ESMO Open*. 2021 Feb;6(1):100031. doi: 10.1016/j.esmoop.2020.100031. Epub 2021 Jan 8. PMID: 33422765; PMCID: PMC7809377.
- Sforza V, Martinelli E, Ciardiello F, et al. Mechanisms of resistance to anti-epidermal growth factor receptor inhibitors in metastatic colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2016;22:6345-6361.
- Kanat O, Ertas H, Caner B. Contemporary treatment approaches for metastatic colorectal cancer driven by BRAF V600 mutations. *World J Gastrointest Oncol*. 2020 Oct 15;12(10):1080-90.
- Cremolini C, Di Maio M, Petrelli F, Berenato R, Loupakis F, Pietrantonio F. BRAF-mutated metastatic colorectal cancer between past and future. *Br J Cancer*. 2015;113:1634-1635.
- Ursem C, Atreya CE, Van Loon K. Emerging treatment options for BRAFmutant colorectal cancer. *Gastrointest Cancer*. 2018;8:13-23.
- Venderbosch S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res*. 2014;20:5322-5330.
- Van Cutsem E, Huijberts S, Grothey A, Yaeger R, Cuyler PJ, Elez E, et al. Binimetinib, encorafenib, and cetuximab triplet therapy for patients with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Safety lead-in results from the phase III BEACON Colorectal Cancer Study. *J Clin Oncol*. 2019;37(17):1460-9.
- Tabernero J, Grothey A, van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib plus cetuximab as a new standard of care for previously treated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer: Updated survival results and subgroup analyses from the BEACON study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2021;39(4):273-84.
- Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, et al. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 2019;381(17):1632-43.



Consulte el documento en PDF en este código QR