

## ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS EN EL CÁNCER COLORRECTAL (CCR) METASTÁSICO MSS, RAS/BRAF WILD TYPE (WT).

Aguado, Maria<sup>1</sup>; Martin-Cullell, Berta<sup>1</sup>; Tapia, José Carlos<sup>1</sup>; Pelegrín, Francisco José<sup>1</sup>; Páez, David<sup>1</sup>.  
Oncología Médica, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona<sup>1</sup>

### INTRODUCCIÓN

El CCR representa el 10% del total de cánceres y es la segunda causa de muerte por cáncer globalmente. El 20% de los pacientes debutan en estadio metastásico y hasta un 50% desarrollarán metástasis. El pronóstico ha mejorado en los últimos años debido a la incorporación de las alteraciones moleculares en la práctica clínica, la resección de metástasis y el *continuum of care* de estos pacientes, que incluye las estrategias de mantenimiento, la secuencia terapéutica, la reintroducción de quimioterapias, la introducción de nuevos agentes y el estudio molecular de la enfermedad mediante el análisis del ctDNA [1]. Recientemente se han publicado las guías de práctica clínica de la European Society of Medical Oncology (ESMO), en las cuáles basaremos el desarrollo del caso [2].

### DESCRIPCIÓN DEL CASO Y ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

Mujer de 50 años, ECOG PS 0 con Síndrome de Gilbert.



#### Primera línea y mantenimiento

La paciente inició esquema FOLFOX6m-panitumumab en agosto 2018 con respuesta parcial y posterior mantenimiento con 5FU-panitumumab con un intervalo libre de progresión (ILP) de 23 meses.

En pacientes con tumores MSS, RAS/BRAF wt, el análisis conjunto de seis ensayos clínicos randomizados (CRYSTAL, FIRE-3, CALGB 80405, PRIME, PEAK, 20050181) demostró que la localización izquierda es un factor pronóstico respecto a los tumores de localización derecha y un factor predictivo de beneficio al tratamiento con doblete de quimioterapia + antiEGFR respecto a quimioterapia +/- antiVEGF [3].

Recientemente, en el ensayo randomizado PARADIGM se demostró por primera vez de forma prospectiva un beneficio en supervivencia global (SG) en tumores de localización izquierda RAS wt tratados con FOLFOX6m-panitumumab respecto a FOLFOX6m-bevacizumab (37,9 vs 34,3 meses, HR 0,82 [95 % IC: 0,68-0,99; p=0,031])[4]. Dos ensayos aleatorizados fase II (PANAMA y VALENTINO) han demostrado mejores resultados en términos de supervivencia libre de progresión (SLP) del tratamiento de mantenimiento con 5FU+antiEGFR respecto 5FU o antiEGFR en monoterapia [5][6].

#### Segunda línea, secuencia terapéutica y retratamiento

Por progresión hepática, inició FOLFIRI-panitumumab dentro del ensayo clínico BEYOND (previa biopsia líquida que confirma RAS/BRAFwt). Enfermedad estable 12 meses.

El estudio GERCOR no observó diferencias significativas en SG entre la secuencia FOLFOX6->FOLFIRI o secuencia inversa. Tras un esquema basado en oxaliplatino se recomienda una segunda línea basada en irinotecan [7]. Los estudios TML, VELOUR y RAISE demostraron que añadir un fármaco antiangiogénico incrementa la SG independientemente del tratamiento empleado en la primera línea [8][9][10]. Aunque la estrategia de retratamiento con antiEGFR en segunda línea debe ser confirmada en estudios fase III, el estudio BEYOND sugiere un beneficio de FOLFIRI-panitumumab frente a FOLFIRI tras la progresión a FOLFOX-panitumumab en pacientes RAS wt seleccionados mediante biopsia líquida (SLP 11m vs 4m; p>0,05)[11].

#### Reintroducción de quimioterapia, rechallenge de antiEGFR y líneas sucesivas

Inició tercera línea con CAPOX-Bevacizumab y tras progresión hepática a los 10 meses se inició cuarta línea con TAS-102 con nueva progresión a los 2 meses.

Se consideró la reintroducción de la terapia inicial basada en oxaliplatino al no haber progresado durante la primera línea. Se agregó antiVEGF por no haberlo recibido previamente. Por detección de mutación de resistencia NRAS Q61R/K en ctDNA no se pudo hacer estrategia de rechallenge de antiEGFR de acuerdo al beneficio objetivado en el estudio CHRONOS [12]. En líneas sucesivas, los ensayos fase III RECOURSE [13] y CORRECT [14] han demostrado un beneficio del tratamiento con TAS-102 y regorafenib en términos de SLP y SG respecto a placebo.

### CONCLUSIÓN

Se trata de un caso paradigmático de manejo de CCR metastásico MSS RAS/BRAF wt que muestra la importancia del estudio molecular y la biopsia líquida para una óptima secuencia de tratamiento.

### REFERENCIAS

- [1] Ca Cancer J Clin 2022;72:372-401
- [2] A.Cervantes et al.ESMO guidelines (2022)
- [3] Ann Oncol. 2017 Aug 1;28(8):1713-1729
- [4] J Clin Oncol. 2021;39(3\_suppl):85-85
- [5] JAMA Oncol. 2019 Sep 1;5(9):1268-1275
- [6] J Clin Oncol. Jan 1 2022;40(1):72-82
- [7] J Clin Oncol 2004; 22:229-37
- [8] Lancet Oncol. 2013/01// 2013;14(1):29-37
- [9] J Clin Oncol. Oct 1 2012;30(28):3499-506
- [10] Lancet Oncol. 2015/05// 2015;16(5):499-508
- [11] Clin Transl Oncol 2022 Nov;24(11):2155-2165
- [12] J Clin Oncol. 39, no. 15\_suppl (May 20, 2021) 3506-3506
- [13] N Engl J Med 2015 May 14;372(20):1909-19
- [14] Lancet 2013 Jan 26;381(9863):303-12