

## CARCINOMA COLORRECTAL METASTÁSICO: CUANDO LA MUTACIÓN BRAF NO GUÍA EL CAMINO

Rodríguez Hernández, Paula; Soriano Tabares de Nava, María Luisa; Hernández Pérez, Carolina; Gómez Afonso, Ruth. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife.

### INTRODUCCIÓN

- El cáncer colorrectal (CCR) constituye el tercer cáncer más prevalente en varones y el segundo en mujeres a nivel mundial. La mayor parte de los pacientes con CCR metastásico (mCCR) presentan al diagnóstico enfermedad irresecable. El tratamiento con dobletes de quimioterapia más biológico permite mejorar la reseccabilidad de estos pacientes, si bien, en algunos subgrupos como tumores BRAF mutado, la respuesta es mucho más modesta.

### CASO CLÍNICO

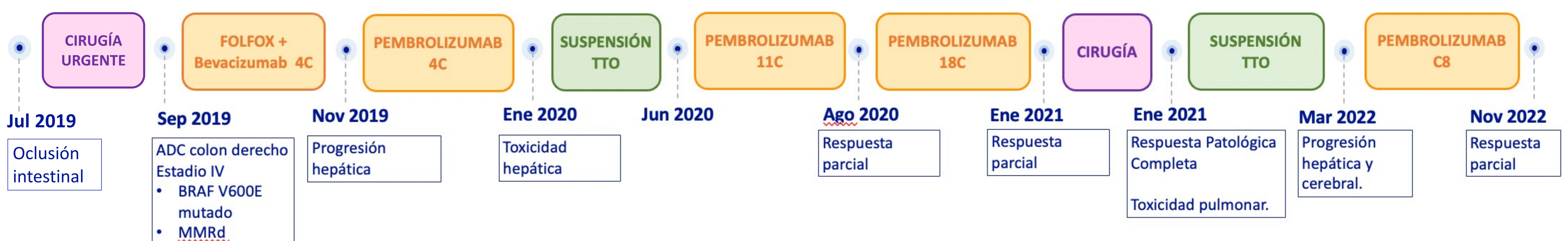
- Presentamos el caso de una mujer de 68 años, fumadora como único antecedente de interés. Consulta en julio de 2019 por dolor abdominal de una semana de evolución.
- Bajo el diagnóstico de abdomen agudo se realiza un TC urgente en el que se objetiva la existencia de una neoplasia de colon derecho que condiciona oclusión intestinal baja. Ante estos hallazgos se realiza hemicolectomía derecha urgente.
- Una vez completado el estudio molecular y de extensión, es diagnosticada de un adenocarcinoma de colon derecho G3, pT3pN2M1, BRAF mutado V600E, MMRd (MLH1, PMS2), estadio IV por afectación hepática sincrónica. El caso es presentado en el comité multidisciplinar y en septiembre de 2019 inicia tratamiento según el esquema FOLFOX + Bevacizumab como terapia de conversión.
- Dos meses después, presenta progresión hepática e inicia segunda línea con Pembrolizumab, consiguiendo tras el cuarto ciclo reducción de las lesiones hepáticas. En este momento, acude a nuestra consulta con diarrea y deterioro del estado general siendo ingresada con el diagnóstico de hepatitis inmunomediada grado 3, que obliga a demorar el tratamiento dos meses.
- En agosto 2020, tras once ciclos, mantiene respuesta parcial y es presentada de nuevo en comité, proponiéndose rescate quirúrgico que se realiza en enero 2021. Tras el mismo, el informe de anatomía patológica describe respuesta patológica completa.
- Días después, comienza con clínica compatible con neumopatía intersticial que se confirma mediante TC. Dada la situación de respuesta completa y toxicidad grado 3 se suspende pembrolizumab, permaneciendo quince meses sin progresión de la enfermedad.
- En marzo 2022, manteniendo ECOG PS 0, presenta progresión a expensas de metástasis pulmonares y parieto-occipital izquierda. Dado el beneficio que había presentado previamente se decide retratamiento con pembrolizumab, consiguiendo respuesta favorable. Actualmente, tras ocho ciclos presenta respuesta parcial sin toxicidad clínica ni hematológica reseñable.



Imagen 1: TC TAP con afectación hepática sincrónica



Imagen 2: TC TAP con respuesta parcial tras inicio de tratamiento con Pembrolizumab



### DISCUSIÓN

- Hasta hace unos años, el tratamiento sistémico en mCCR se basaba en esquemas de quimioterapia que incluían 5-FU en infusión continua, oxaliplatino e irinotecán. Desde el año 2004, varios ensayos demostraron el beneficio de incorporar anti-angiogénicos como el bevacizumab. Posteriormente, los avances en biología molecular permitieron identificar biomarcadores pronósticos (KRAS, NRAS, IMS-H...) y definir subgrupos específicos que podrían beneficiarse de tratamientos dirigidos.
- En base a estos estudios y en ausencia de aprobación para el empleo de inmunoterapia en primera línea en mCCR con inestabilidad de microsatélites (MSI-H) fue la mutación V600E BRAF la que guió inicialmente nuestras decisiones terapéuticas. Sin embargo, ante la rápida progresión de la paciente, se planteaba el dilema de realizar terapia dirigida anti-BRAF o tratamiento con inmunoterapia.

Por un lado, el ENSAYO BEACON había demostrado que la combinación Encorafenib y Cetuximab aumentaba significativamente la supervivencia global (SG) frente al brazo control (irinotecán/FOLFIRI asociado a Cetuximab) en mCCR BRAF V600E mutado en segunda línea. No obstante, no especificaba la evolución del subgrupo MSI-H.

Por otro lado, el ENSAYO KEYNOTE 164 había evidenciado la eficacia de pembrolizumab en segunda línea en pacientes con mCCR MSI-H, incluyendo un subgrupo BRAF mutado que alcanzó respuestas objetivas del 55%. Basándonos en estos datos, y ante el deseo de nuestra paciente de emplear terapias con pocos efectos secundarios, iniciamos pembrolizumab.

- Como conclusión, destacar que hasta hace poco el pronóstico en mCCR BRAF mutado era muy pobre, con medianas de SG en torno a ocho meses; sin embargo, la aparición de terapias dirigidas e inmunoterapia ha mejorado la evolución de estos pacientes, recalcando la importancia del estudio molecular a la hora de seleccionar el mejor tratamiento en cada caso.

#### BIBLIOGRAFÍA:

- Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, Burge M, O'Neil B, Kavan P, Yoshino T, Guimbaud R, Taniguchi H, Elez E, Al-Batran SE, Boland PM, Crocenzi T, Atreya CE, Cui Y, Dai T, Marinello P, Diaz LA Jr, André T. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability-High/Mismatch Repair-Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol. 2020 Jan 1;38(1):11-19. doi: 10.1200/JCO.19.02107. Epub 2019 Nov 14. PMID: 31725351; PMCID: PMC7031958.
- Tang W, Ren L, Liu T, et al. Bevacizumab Plus mFOLFOX6 Versus mFOLFOX6 Alone as First-Line Treatment for RAS Mutant Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases: The BECOME Randomized Controlled Trial. J Clin Oncol 2020;38:3175-3184. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32749938>
- Van Cutsem E, Labianca R, Bodoky G, Barone C, Aranda E, Nordlinger B, Topham C, Tabernero J, André T, Sobrero AF, Mini E, Greil R, Di Costanzo F, Collette L, Cisar L, Zhang X, Khayat D, Bokemeyer C, Roth AD, Cunningham D. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. J Clin Oncol. 2009 Jul 1;27(19):3117-25. doi: 10.1200/JCO.2008.21.6663. Epub 2009 May 18. PMID: 19451425.
- Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Cuyle P-JAR, Huijberts S, Schellens JHM, Elez E, Fakih M, Viladot CM, Peeters M, Desai J, Yoshino T, Ciardiello F, Wasan HS, Maharry K, Christy-Bittel J, Gollerkeri A, Van Cutsem E, Tabernero. Updated results of the BEACON CRC safety lead-in: encorafenib (ENCO) + binimetinib (BINI) + cetuximab (CETUX) for BRAFV600Emutant metastatic colorectal cancer (mCRC) J Journal of clinical oncology, 2019