

EL BENEFICIO DE LA TERAPIA MOLECULAR EN EL CÁNCER COLORRECTAL METASTÁSICO CON MUTACIÓN EN BRAFV600E: A PROPÓSITO DE UN CASO



INTRODUCCIÓN

La heterogeneidad del cáncer colorrectal metastásico (CCRm) ha permitido seleccionar **nuevas dianas terapéuticas** con un notable impacto en la supervivencia de estos pacientes. Sin embargo, continúan siendo un importante desafío en la práctica clínica algunos escenarios moleculares con peor pronóstico como la presencia de mutación de BRAFV600E o la ausencia de inestabilidad de microsatélites (MSI).

Presentamos el caso de un paciente con **mutación en BRAFV600E**. En estos pacientes, la expectativa de vida tras el fracaso a la primera línea de tratamiento se sitúa en torno a 4-6 meses. Nuestro caso expone un paciente en **respuesta completa tras 18 meses** de tratamiento con **Encorafenib-cetuximab**.

DISCUSIÓN

La mutación de BRAFV600E está presente en 8-15% de CCRm asociándose con peor pronóstico y supervivencia inferior a 20 meses.

- En la progresión a una o dos líneas de tratamiento, los resultados del ensayo BEACON₁ sustentan encorafenib-cetuximab con beneficios en supervivencia, tasas de respuesta y calidad de vida.
- El papel de encorafenib, binimetinib y cetuximab en primera línea se está estudiando en un estudio fase II₂ con tasas de control de enfermedad del 50%, SLP media 5,8 meses y SG 17,2 meses. En primera línea existen datos de un fase III en combinación con QT estándar.₃
- A pesar de los avances en el conocimiento de la biología molecular del CCRm y la aparición de nuevas terapias, las resistencias adquiridas limitan la supervivencia.
- Existen datos preclínicos de aumento en la vía de activación PI3K/AKT como posible mecanismo de resistencia a la combinación de encorafenib-cetuximab, por lo que también se encuentra en estudio la adición de alpelisib a la combinación.₄
- Por último, el 50% de los pacientes con mutación en BRAF presentan expresión normal de proteínas reparadoras. En modelos preclínicos se ha objetivado que la combinación de un inhibidor de BRAF con antiEGFR induce un fenotipo de inestabilidad transitoria, pudiendo beneficiarse de la adición de nivolumab.₅

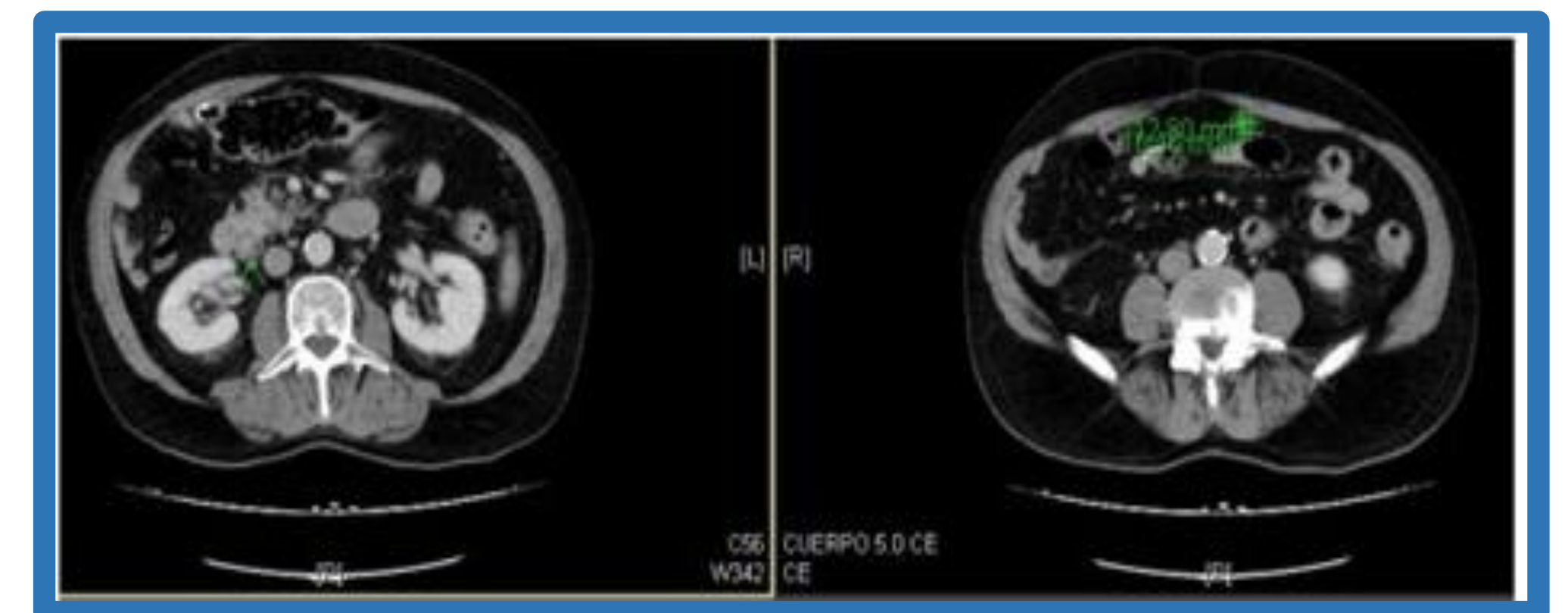
CASO CLÍNICO

Abril 2019 –
Octubre 2019

- Diagnóstico de adenocarcinoma mucinoso colon derecho estadio IV (pT4aN1aM1c) con implante en serosa de apéndice cecal. Expresión normal MMR. KRAS y NRAS nativo. BRAF V600E mutado.
- **Hemicolectomía derecha laparoscópica (resección R0) + QT adyuvante XELOX 8 ciclos.**

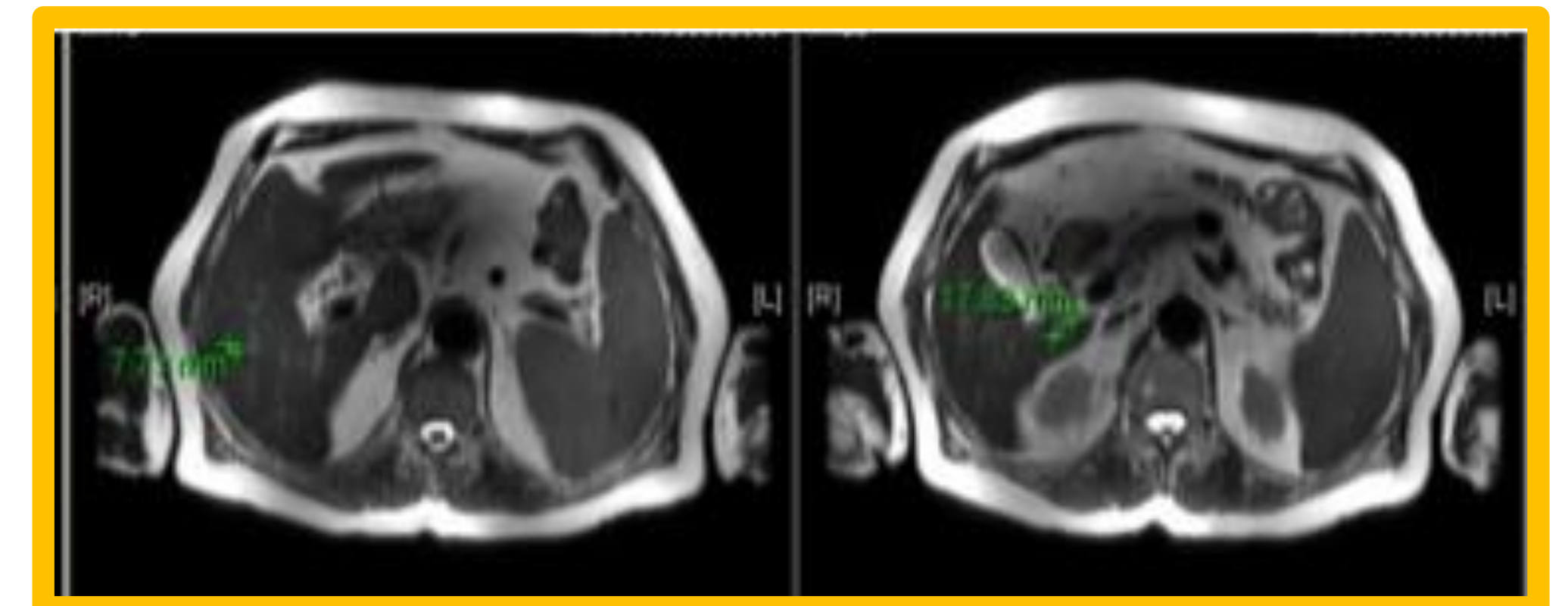
Septiembre
2020

- Progresión peritoneal y ganglionar.
- Inicia **FOLFIRI + Aflibercept**.
- Tras 6 ciclos, respuesta parcial.



Abril
2021

- Progresión hepática única
- Inicia **Encorafenib-Cetuximab**

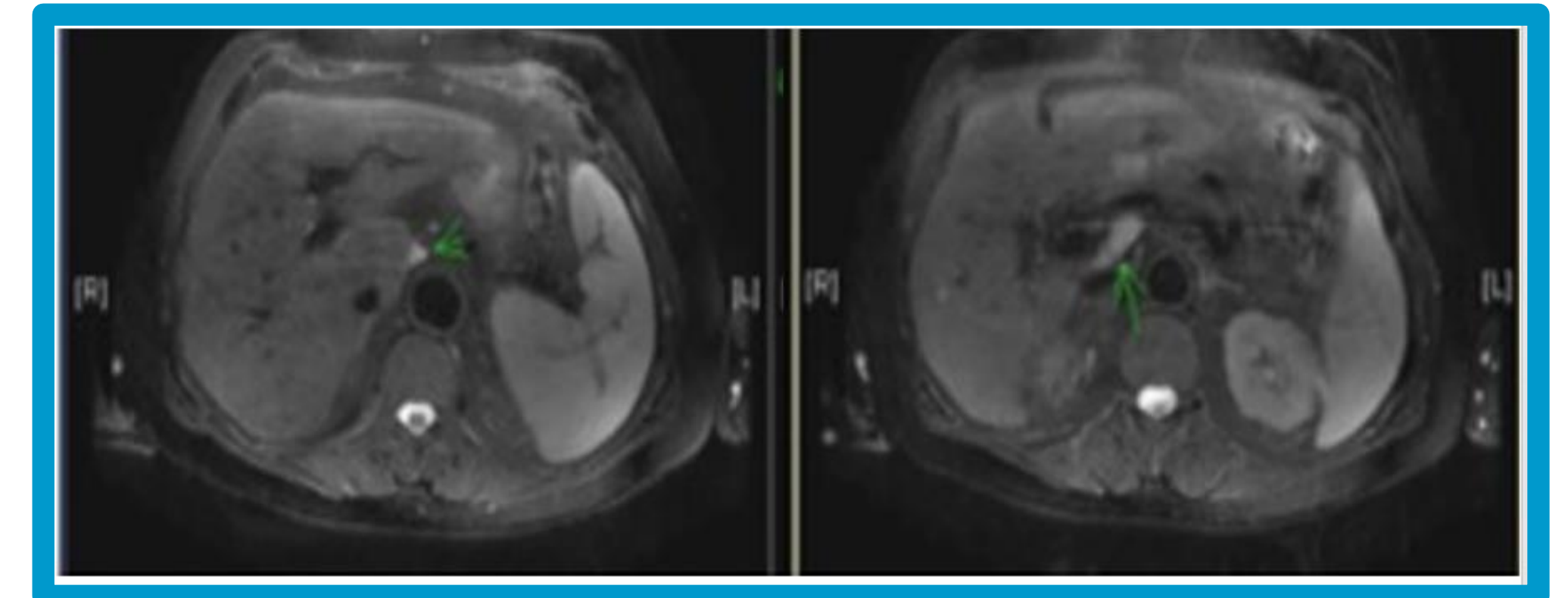


Junio 2021

Enfermedad estable

Desde marzo 2022

Respuesta completa mantenida



CONCLUSIONES

El desarrollo de terapias diana basadas en el comportamiento molecular del CCRm ha permitido incrementar la supervivencia y tasas de respuesta en escenarios particularmente desfavorables como la mutación en BRAFV600E, con beneficio en calidad de vida. Son necesarios más estudios que permitan conocer las **vías de transducción de señales** y los **mecanismos de escape** concretos de cada caso para ponderar el uso de terapias sinérgicas en el tratamiento del CCRm.

1 Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, Van Cutsem E, Desai J, Yoshino T, Wasan H, Ciardiello F, Loupakis F, Hong YS, Steeghs N, Guren TK, Arkenau HT, Garcia-Alfonso P, Pfeiffer P, Orlov S, Lonardi S, Elez E, Kim TW, Schellens JHM, Guo C, Krishnan A, Dekervel J, Morris V, Calvo Ferrandiz A, Tarpgaard LS, Braun M, Gollerkeri A, Keir C, Maharry K, Pickard M, Christy-Bittel J, Anderson L, Sandor V, Tabernero J. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. N Engl J Med. 2019 Oct 24;381(17):1632-1643. doi: 10.1056/NEJMoa1908075. Epub 2019 Sep 30. PMID: 31566309.
2 Van Cutsem E, Tabernero J, Taieb J, et al. ANCHOR CRC: Results From a Single-Arm, Phase 2 Study of Encorafenib, Binimetinib Plus Cetuximab in Previously Untreated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer 2021 (30 June – 3 July).
3 NCT04607421. BREAKWATER: Randomized phase 3 study of encorafenib (enco) + cetuximab (cet) + chemotherapy for first-line treatment (tx) of BRAF V600E-mutant (BRAFV600) metastatic colorectal cancer (mCRC). Scott Kopetz, Axel Grothey, Rona Yaeger, Fortunato Ciardiello, Jayesh Desai, Tae Won Kim, Tim Maughan, Eric Van Cutsem, Harpreet Singh Wasan, Takayuki Yoshino, Michelle L. Edwards, Adele Golden, Ashwin Gollerkeri, and Josep Tabernero. Journal of Clinical Oncology 2022 40:4_suppl, TPS211-TPS211
4 Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFM CRC). Josep Tabernero, Robin Van Geel, Tormod Kyrre Guren, Rona D. Yaeger, Anna Spreafico, Jason Edward Faris, Takayuki Yoshino, Yasuhide Yamada, Tae Won Kim, Johanna C. Bendell, Martin H. Schuler, Heinz-Josef Lenz, Ferry Eskens, Jayesh Desai, Howard S. Hochster, Emin Avsar, Tim Demuth, Victor Sandor, Elena Elez, and Jan H.M. Schellens. Journal of Clinical Oncology 2016 34:15_suppl, 3544-3544
5 Phase III trial of encorafenib, cetuximab, and nivolumab in patients with microsatellite stable, BRAFV600E metastatic colorectal cancer. Van K. Morris, Christine Megerdichian Parseghian, Michelle Escano, Benny Johnson, Kanwal Pratap Singh Raghav, Arvind Dasari, Ryan Huey, Michael J. Overman, Jason Willis, Michael Sangmin Lee, Robert A. Wolff, Bryan K. Kee, John Paul Y.C. Shen, Maria Pia Morelli, Alda Tam, Wai Chin Foo, Lianchun Xiao, and Scott Kopetz. Journal of Clinical Oncology 2022 40:4_suppl, 12-12