

Inhibidores de MEK y anti-PD-L1 en cáncer colorrectal metastásico: la discrepancia entre datos clínicos y preclínicos

Helena Bote de Cabo, Oncología Médica, H.U. 12 de Octubre, Madrid

PALABRAS CLAVE: cáncer colorrectal metastásico, alta inestabilidad de microsatélites, inmunoterapia, inhibidores de PD-L1, inhibidores de MEK, regorafenib

KEYWORDS: *metastatic colorectal cancer, high microsatellite instability, immunotherapy, PD-L1 inhibitors, MEK inhibitors, regorafenib*

Especialidades: Cirugía General, Digestivo, Oncología.

Enlace revista original: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31003911>

ABSTRACT

La combinación de inhibidores de MEK e inmunoterapia tiene efecto sinérgico en el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico en modelos preclínicos. Sin embargo, los pacientes con tumores con baja inmunogenicidad no parecen beneficiarse de estas opciones terapéuticas.

MEK and checkpoint inhibitors have demonstrated dual benefit in preclinical models of metastatic colorectal cancer. Nevertheless, this combination might have not been adequate for patients with non-immunogenic colorectal tumors.

RESUMEN

IMblaze 370 es un ensayo clínico fase 3, abierto y multicéntrico que incluyó a 363 pacientes con cáncer colorrectal metastásico o localmente avanzado irreseccable y ECOG 0-1 que habían progresado al menos a 2 líneas de quimioterapia basada en fluoropirimidinas, oxaliplatino, irinotecan o agentes biológicos como los anti-VEGF o anti-EGFR. Los pacientes fueron randomizados 2:1:1 a recibir atezolizumab en combinación con cobimetinib (183 pacientes), atezolizumab en monoterapia (90 pacientes) o el tratamiento estándar con regorafenib (90 pacientes), estratificados por estado de RAS y tiempo transcurrido desde el diagnóstico metastásico. Sólo un 5% de los pacientes presentaban inestabilidad de microsatélites.

El estudio resultó negativo en cuanto a su objetivo primario, sin demostrar diferencias en supervivencia global (SG) entre los pacientes que recibieron atezolizumab, ya sea en combinación o en monoterapia, frente a aquellos tratados con regorafenib (mediana SG 8.87 vs 7.1 vs 8.51 meses, respectivamente). En cuanto a la tolerancia, hubo un incremento de eventos adversos grado 3-4 en el grupo de combinación respecto a las otras ramas (61% combinación vs 31% monoterapia vs 58% regorafenib), fundamentalmente diarrea, anemia, aumento de CPK y astenia.

COMENTARIO

El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) es un tumor de mal pronóstico, con una supervivencia global a 5 años inferior al 10% y una mediana de supervivencia global en torno a los 6 meses en pacientes que han recibido tratamiento previo con al menos dos líneas de quimioterapia.

La inmunoterapia ha demostrado resultados muy favorables en tumores sólidos, incluido CCRm, con alta inestabilidad de microsatélites (MSI-H). No obstante, sólo en un 5% del total de casos de CCR existe un déficit de proteínas reparadoras del DNA como vemos en el estudio, lo que explica los resultados negativos en la rama de monoterapia.

Existen datos preclínicos que sugieren que los inhibidores de MEK podrían tener actividad sinérgica con los inhibidores de *checkpoint* a través de la inhibición de la vía de las MAPK, favoreciendo así la respuesta tumoral. Sin embargo, los resultados del estudio IMblaze 370 para la combinación siguen siendo negativos respecto a terapia estándar a costa de una mayor toxicidad.

Este hecho pone de manifiesto las diferencias biológicas existentes en el CCRm y por tanto la necesidad de encontrar biomarcadores adecuados que nos ayuden a seleccionar las mejores alternativas terapéuticas en cada paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 303–12.
2. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509–20.
3. Gelsomino F, Barbolini M, Spallanzani A, Pugliese G, Cascinu S. The evolving role of microsatellite instability in colorectal cancer: a review. *Cancer Treat Rev* 2016; 51: 19–26.
4. Ebert PJR, Cheung J, Yang Y, et al. MAP kinase inhibition promotes T cell and anti-tumor activity in combination with PD-L1 checkpoint blockade. *Immunity* 2016; 44: 609–21.
5. Bendell J, Bang YJ, Chee CE, et al. A phase Ib study of safety and clinical activity of atezolizumab (A) and cobimetinib (C) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). 2018 Gastrointestinal Cancer Symposium; San Francisco, CA; Jan 18–20, 2018. 560 (abstr).
6. Llosa NJ, Cruise M, Tam A, et al. The vigorous immune microenvironment of microsatellite instable colon cancer is balanced by multiple counter-inhibitory checkpoints. *Cancer Discov* 2015; 5: 43–51.