

Avances en cáncer colorrectal metastásico BRAF V600E mutado: inhibidores BRAF y MEK

Andrea Modrego Sánchez, Oncología Médica. H.12 Octubre. Madrid

PALABRAS CLAVE: cáncer colorrectal metastásico, mutación BRAF V600E, inhibidores BRAF, inhibidores MEK, encorafenib, binimetinib, cetuximab

KEYWORDS: *metastatic colorectal cancer, BRAF V600E mutated, BRAF inhibitors, MEK inhibitors encorafenib, binimetinib, cetuximab*

Especialidades: Oncología, Digestivo.

Enlace revista original: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908075>

ABSTRACT

El cáncer colorrectal metastásico (CCRm) con mutación BRAF V600E confiere mal pronóstico, con una supervivencia de 4- 6 meses tras la progresión a tratamiento estándar. A pesar de ser una mutación *driver* encontrada en otros tumores con buena respuesta a inhibidores de BRAF (iBRAF), no se han conseguido los mismos resultados en CCR. Por ello se buscan nuevas alternativas terapéuticas.

Metastatic colorectal cancer with BRAF V600E mutation have a poor prognosis with a median survival of 4 to 6 months after progression of initial therapy. Although it is a driver mutation in multiple tumor types and BRAF inhibitors have showed clinical activity, BRAF inhibitors (iBRAF) have limited activity in mutated colorectal cancer. That is the reason we are investigating new therapeutic alternatives.

ARTÍCULO

El estudio BEACON es un estudio fase III, multicéntrico y randomizado, en el que se aleatorizaron 665 pacientes con CCRm BRAF V600E mutado en progresión a tratamiento previo, a recibir tratamiento de triple terapia (encorafenib-iBRAF + binimetinib-iMEK + cetuximab), vs doble terapia (encorafenib + cetuximab) vs tratamiento estándar (quimioterapia +/- cetuximab). El objetivo primario era la supervivencia global (SG) del triplete vs control.

Se observa superioridad en SG a favor del triplete (9 vs 5.4 meses, HR 0.52, $p < 0.001$), así como en supervivencia libre de progresión (SLP, 4.3 vs 1.5 meses). También fue superior el doblete al grupo control (SG 8.4 vs 5.4 meses HR 0.6), aunque no era el objetivo primario. La tasa de respuesta (TR) fue también significativamente superior en el grupo de la triple terapia (26 vs 2%, $p < 0.001$).

Respecto a la tolerancia, las toxicidades más frecuentes tuvieron lugar a nivel intestinal y cutáneo, sin objetivar diferencias significativas entre aquellos tratados con triplete y doblete.

Los eventos adversos severos fueron similares en todos los grupos, destacando por encima el grupo control sobre las terapias dirigidas (61% vs 50% con el doblete y 58% con el triplete).

COMENTARIO

El CCRm con mutación BRAF V600E confiere mal pronóstico con una supervivencia limitada (4-6 meses) tras la progresión a tratamiento oncoespecífico, hallándose dicha mutación entre un 5-21% de los tumores ^{1,2}.

Dicha mutación hallada en otro tipo de tumores había sido objeto de tratamientos dirigidos con buenos resultados^{3,4}, no siendo así en el caso del cáncer colorrectal⁵. Por este motivo se ha explorado la combinación de inhibidores de BRAF con otros tratamientos dirigidos (iMEK y antiEGFR), objetivándose resultados prometedores.

Con los resultados obtenidos hasta el momento, se observa un beneficio significativo del triplete respecto al control, en todos los aspectos (SG, SLP, TR). Cuando se disponga de datos maduros con mayor periodo de seguimiento, estos esquemas combinados podrían encuadrarse dentro del arsenal terapéutico futuro de este subgrupo de pacientes en la práctica clínica diaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Clarke, C. N. & Kopetz, E. S. BRAF mutant colorectal cancer as a distinct subset of colorectal cancer: clinical characteristics, clinical behavior, and response to targeted therapies. *J. Gastrointest. Oncol.* 6, 660–7 (2015).
2. Tran, B. et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 117, 4623–32 (2011).
3. Dummer, R. et al. Overall survival in patients with BRAF-mutant melanoma receiving encorafenib plus binimetinib versus vemurafenib or encorafenib (COLUMBUS): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 19, 1315–1327 (2018).
4. Planchard, D. et al. Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAF V600E -mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 18, 1307–1316 (2017).
5. Kopetz, S. et al. Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J. Clin. Oncol.* 33, 4032–8 (2015).