



DR. DAVID GUTIERREZ

RESULTADOS CLÍNICOS DE LOS INHIBIDORES DE BRAF Y MEK A TRAVÉS DE HISTOLOGÍAS

La vía de señalización MAPK/ERK se activa cuando un factor de crecimiento (ligando) se une a su respectivo receptor. El RTK activado transmite la señal extracelular al interior de la célula a través de la vía de la proteína GRB2, RAS, RAF, MEK y finalmente se activa ERK que actúa sobre efectores nucleares.

Existen disponibles en investigación y en clínica una serie de fármacos capaces de actuar a distintos niveles en esta vía:

- **Inhibidores de BRAF:**

- Vemurafenib:** aprobado por la FDA en 2011 y por la European Commission en 2012 para el tratamiento de melanoma avanzado BRAFV600E-mutado.

- Dabrafenib:** aprobado por la FDA y la European Union para el uso en melanoma irreseccable o metastásico BRAFV600E or BRAFV600K en 2013.

- Encorafenib:** es un inhibidor de BRAFV600E aprobado en combinación con inhibidor de MEK para melanoma BRAF-mutado.

- Sorafenib:** es un multi-targeted inhibidor tyrosine kinase (TKI) aprobado por FDA y European Union para el uso en carcinoma células renales (RCC), hepatocarcinoma (HCC), y cáncer de tiroides refractario a iodo radioactivo (RAIR DTC)

- **Inhibidores de MEK :**

- Trametinib :** aprobado por FDA en 2013 y por European Union en 2014 para melanoma irreseccable o metastático BRAF mutado (V600E or V600K).

- Cobimetinib :** en 2015 la FDA y la European Union aprobaron cobimetinib asociado a vemurafenib para el tratamiento de melanoma metastásico BRAFV600E or BRAFV600K mutado. Cobimetinib no está aprobado para su uso en monoterapia.

- Selumetinib:** la FDA en Mayo 2016 consideró el uso de este fármaco como medicación en indicación huérfana en cáncer de tiroides diferenciado estadio III o IV.



-Binimetinib: aceptado por FDA en Septiembre 2017 y aprobado en melanoma y cáncer de colon tras resultados de estudios COLUMBUS (encorafenib en combinación con binimetinib en melanoma BRAF-mutado) y BEACON CRC (encorafenib, binimetinib y cetuximab en cáncer de colon BRAF-mutado) estudios fase III

Actualmente la investigación está sufriendo cambios en el diseño de estudios apareciendo nuevos estudios denominados basket trials y umbrella trials que permiten el reclutamiento en un mismo estudio de pacientes con histologías diferentes testando la efectividad de los fármacos de investigación denominados “terapias diana” en función de alteraciones moleculares específicas expresadas en el tumor independientemente del tipo histológico. En tumores no melanoma por ejemplo hay Basket trials que muestran que *BRAF está mutado en alrededor de 15%* de todos los cánceres estudiados. Para algunos cánceres, la mutación *BRAF se detecta en un alto porcentaje:* melanoma (40%–60% de pacientes) y en leukemia de células peludas.

En melanoma metastásico el tratamiento en primera línea con inhibidores BRAF y MEK aporta un beneficio en Supervivencia Libre de Progresión y Supervivencia Global.

En cáncer colorrectal la mutación BRAF V600E se puede considerar un biomarcador. Se sabe por múltiples estudios que en estadios avanzados de mCRC esta mutación indica mal pronóstico. Tiene además un efecto predictivo negativo para algunos anticuerpos monoclonales EGFR visto en algunos estudios (Cetuximab: refractory (European cons.) & first-line setting (CRYSTAL study) y Panitumumab in 2nd line setting (PICCOLO study)). En un estudio de 100 pacientes con mCRC pretratados con 2 ó más líneas previas, se randomizan a recibir cetuximab + irinotecan vs vemurafenib + cetuximab + irinotecan. La tasa de respuestas y control de la enfermedad son más altas en el brazo experimental del inhibidor de BRAF vemurafenib (16% versus 4% y 67% versus 22% respectivamente) . En el estudio fase III Beacon en mCRC en segunda línea se demuestra efectividad del tratamiento con inhibidores BRAF (binimetinib) + inhibidor MEK(encorafenib) + cetuximab en segunda línea.

También en cáncer de pulmón no microcítico, cáncer anaplásico de tiroides, e incluso cáncer de vías biliares metastásico BRAF mutado existe evidencia científica de la efectividad de estos tratamientos tanto en monoterapia como en combinación lo que abre unas expectativas terapéuticas al futuro muy interesantes.

Con respecto a las resistencias a estos tratamientos existen varios mecanismos:



- **Resistencia Primaria (Intrinseca):**

Del total de pacientes con melanoma BRAF mutado (V600E or V600K), 20% tienen Resistencia primaria a inhibidores selectivos de BRAF y no responden. En cáncer colorectal con la misma mutación de BRAF, la Resistencia intrínseca a estos inhibidores se debe a una activación de EGFR por un mecanismo de feedback.

- **Resistencia Secundaria (Adquirida):**

En los pacientes que inicialmente responden a inhibidores de BRAF, pero que en pocos meses muestran progresión, los mecanismos de resistencia pueden ser clasificados en dependientes o independientes de la vía MAPK/ERK.

- **Dependiente de la vía MAPK/ERK:** las mutaciones activas de NRAS contribuyen a la activación paradójica de la vía MAPK/ERK a través de la dimerización de CRAF. También alteraciones intrínsecas de BRAF como la amplificación o la fusión de la proteína kinasa pueden dar Resistencia a estos inhibidores
- **Independiente de la vía MAPK/ERK:** RTKs Pueden estar sobreexpresados o estar sobrerregulados por otras vías de señalización. La vía de señalización PI3K/AKT es la que con más frecuencia está sobrerregulada para compensar el bloqueo de la vía MAPK/ERK

La presentación termina con una reflexión Joan Massagué: *El estudio de la evolución de las células tumorales hacia la metástasis está arrojando luz sobre las bases moleculares, genéticas y biológicas de este proceso, proporcionando estrategias para poder combatirla. Uno de los marcos conceptuales que ha permitido este desarrollo se basa en Darwin y su planteamiento sobre los procesos evolutivos.*