

La genómica llega a la clínica en el cáncer de colon

Gustavo Jankilevich

Sección Oncología, Hospital Carlos G. Durand, GCBA.

Acta Gastroenterol Latinoam 2009;39:81-84

Introducción

La prevención, el diagnóstico y el tratamiento del cáncer de colon ha sufrido un dramático cambio en la última década. Luego de medio siglo de reinado absoluto del 5-fluorouracilo aparecen nuevas drogas y combinaciones que han triplicado la tasa de respuestas y la sobrevida. Al impacto de estudios cooperativos bien diseñados en prevención y tratamiento se suma la integración de la biología molecular.

Esta comunión se plasma en cambios conceptuales que se trasladan a la atención cotidiana.

Resultados obtenidos desde las ciencias básicas dejan de ser ciencia ficción y se vuelven articulables con los parámetros tradicionales de la anatomía patológica y la clínica.

La otra cara de la moneda son la adopción de estrategias de prevención y la adquisición de hábitos saludables.

Estos cuatro artículos reflejan las diferentes sendas por las cuales se logrará a la postre obtener una detección temprana del cáncer de colon y en aquellos casos de estar establecido, lograr estratificar y obtener grupos pronósticos y predictivos.

Desde la prevención y el tratamiento tal estratificación posee un significado que excede los alcances de esta revisión. Se comienzan a discernir los tiempos para estudios de *screening* endoscópicos desde evidencia surgida desde grandes poblaciones.

La necesidad de tratamiento no quirúrgico pone en juego esquemas riesgosos de autorización reciente en donde a la quimioterapia tradicional se le suman quimioterapia oral, anticuerpos monoclonales antiangiogénicos (Bevacizumab) y anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores de membrana (Cetuximab).

El definir que pacientes se beneficiarán con tratamientos noveles permitirá evitar toxicidad innecesaria y gastos desmesurados.

Correspondencia: Gustavo Jankilevich

Sección Oncología, Hospital Carlos G. Durand, GCBA. Av. Díaz Velez 5044. (CP 1406), Buenos Aires. Argentina.

E-mail: gustavojank@botmail.com

K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer

Mutaciones en K-ras y beneficio con Cetuximab en cáncer de colon y recto avanzado

Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonler DJ, et al. N Eng J Med 2008;359:1757-1765

Muestras de tumor de colon y recto metastático obtenidas de pacientes que habían participado en un estudio clínico fueron analizadas para determinar la presencia o ausencia de mutaciones activantes en el exón 2 del gen K-ras.

Dicho estudio había comparado Cetuximab (anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento epidérmico) versus mejor soporte clínico. Se analizaron 394 muestras. El 42,3% poseían al menos una mutación (K-ras mutado) y el resto no (*wild type*).

La eficacia del Cetuximab se correlacionó estadísticamente con la ausencia de mutaciones en sobrevida global (9,5 vs 4,8 meses) e intervalo libre de progresión.

No hubo ventajas en el grupo con mejor soporte clínico sin mutaciones. La significancia fue independiente de otros factores como sitio de metástasis o tratamientos previos.

Los autores concluyen que los pacientes con tumores que presentan mutaciones en el K-ras no se beneficiarían con el uso de Cetuximab.

Wild type kras is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer

Se requiere un Kras no mutado para la eficacia del Panitumumab en pacientes con cáncer de colon y recto metastático

Amado RG, Wolf M, Petrs M, Van Cursen E, et al. J Clin Oncol 2008;26:1626-1634

Este trabajo buscó determinar en forma retrospectiva factores predictivos para el uso de Panitumumab en cáncer de colon metastático recaído a quimioterapia tradicional.

El grupo seleccionó muestras de tejido tumoral de pacientes que habían participado en un estudio clínico. Se realizó determinación de presencia o ausencia de mutaciones en K-ras y se realizó una correlación con la supervivencia libre de progresión.

Las muestras procedieron de un estudio realizado comparando al Panitumumab (anticuerpo monoclonal contra el factor de crecimiento epidérmico) contra soporte clínico. Se obtuvo el análisis de 463 muestras, encontrándose mutaciones en el 43% de los pacientes. Los pacientes sin mutaciones tuvieron un impacto favorable en supervivencia libre de progresión (12,3 vs 7,3 semanas) y tasa de respuestas con significancia estadística.

Los autores concluyen que el beneficio con la terapia con Panitumumab se halla restringida a los pacientes con el tipo no mutado (wild type) de K-ras, no beneficiándose los pacientes portadores de mutaciones.

Un dato importante del estudio es que al tener respuesta los pacientes con el K-ras no mutado tuvieron mayor exposición a la droga y, por lo tanto, mayor probabilidad de desarrollar eventos adversos.

Prognostic significance of defective mismatch repair and BRAF V600E in patients with colon cancer

Significado pronóstico del defecto en la reparación (del ADN) y BRAF V600E en pacientes con cáncer de colon

French AJ, Sargent DJ, Burgart LJ, et al. *Clin Cancer Res* 2008;14:3408-3415

Los autores examinaron la significancia pronóstica de la presencia de dMMR (*deficient mismatch repair*) y la presencia de una mutación específica denominada BRAF (V600 E) en 553 pacientes que habían participado en un ensayo clínico de un Grupo Cooperativo Americano (*North Central Cancer Treatment Group*). Los tumores con dMMR se asociaron a mayor grado tumoral, localización proximal y a mayor supervivencia global e intervalo libre de enfermedad (con significancia estadística). No impactó significativamente la presencia o ausencia del BRAF.

Los pacientes fueron agrupados en cuatro categorías dMMR/BRAF(-), dMMR/BRAF(+), pMMR/BRAF(-), y pMMR/BRAF(+).

El grupo con dMMR/BRAF(-) tuvo una supervivencia global cercana al 100% versus 73%, (P = 0.002) al ser comparada con los otros grupos.

Según los autores la presencia del dMMR se correlacionaría con un mejor pronóstico.

Five-year risk of colorectal neoplasia after negative -screening colonoscopy

Riesgo a cinco años de neoplasia en colon y recto luego de una colonoscopia de screening negativa

Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper Ch, et al. *N Engl J Med* 2008;359:1218-1224

Este grupo realizó un excelente trabajo al identificar un grupo de 2.436 personas sometidas a screening con colonoscopia sin lesiones adenomatosas.

De ellos, 1.256 fueron sometidos a los 5 años a una nueva colonoscopia de *screening* para determinar hallazgos en este peculiar subgrupo de la población. La edad media fue de 56,7 años y un 56% fueron hombres. No hubo hallazgos de tumores malignos (cáncer), y un 16% presentaron uno o más adenomas a la endoscopia. Los hombres tuvieron mayor incidencia de adenomas que las mujeres.

Los autores concluyen que en la población que se somete a *screening*, resultados negativos de base autorizan a un período libre de endoscopia de al menos cinco años.

Discusión

Al igual que la clasificación genómica ha comenzado a desplazar lenta y preliminarmente factores tradicionales derivados de la anatomía patológica para determinar pronóstico y tratamiento en linfomas, leucemias y cáncer de mama; este año sucesivas publicaciones demuestran la utilidad de la biología molecular para estratificar pacientes con diagnóstico de cáncer de colon en forma pronóstica y predictiva.

La corroboración del valor predictivo del K-ras en el cáncer de colon en los estudios publicados y resumidos previamente^{1,2} se confirma con presentaciones de series extensas presentadas en el Congreso Americano de Oncología del corriente año.^{3,4,5}

En todos los casos de tejido de tumores recolectados en forma retrospectiva desde estudios clínicos aleatorizados se logró correlacionar en forma positi-

va y con significancia estadística la ausencia de mutaciones en el K-ras y la eficacia de los anticuerpos monoclonales anti-receptor de crecimiento epidérmico (EGFR).

Los 5 estudios aglutinan más de 1.000 muestras (de otros tantos pacientes). En todos se corrobora la mayor actividad de los anticuerpos monoclonales y la inutilidad de los mismos en el caso de existir mutaciones en el K-ras.

Los resultados demuestran mutaciones en el 35-45% de las muestras. Ello significa que solo uno de tres pacientes se beneficiarían con el anticuerpo.

Las proteínas RAS son miembros de una gran superfamilia de proteínas GTP que cumplen un rol complejo en la transducción de las señales originadas en receptores de membrana (por ejemplo, EGFR).

La estimulación de este receptor causa la activación de moléculas (RAS) que unen el GTP, lo cual activa en forma simultánea varias cascadas intracelulares que median la proliferación y progresión en el ciclo celular. La indemnidad de esta vía sería un blanco para lograr tratamientos eficaces.

Mutaciones en las vías Kras, NRAS, BRAF, PI3K, LKB y otras separarían tumores con mejor o peor pronóstico desde el punto de vista biológico y de respuesta clínica.

El uso de la quimioterapia basada en fluoropirimidinas y oxaliplatino constituye la opción terapéutica estándar, luego de la cirugía, en pacientes con cáncer de colon curables con ganglios positivos (estadío III) y pacientes con estadío II de alto riesgo.

Sin embargo, no todos los pacientes poseen el mismo riesgo de recaída y no todos se benefician de la quimioterapia de igual manera.

La evaluación de marcadores moleculares permitiría potencialmente predecir qué pacientes deberían recibir tratamiento (y lograrían beneficio) y qué pacientes no.

Es más, se logra determinar un grupo de pacientes con un mejor pronóstico gracias a la biología molecular de su tumor.

La inestabilidad microsatelital (MSI), la cual involucra fallas en el reconocimiento de "errores" en el ADN y por lo tanto su reparación (DNA MMR), es una forma de inestabilidad genómica. La MSI se ha asociado a una mayor sobrevivencia global, se presenta en un porcentaje de cáncer de colon esporádico y es una patente del trastorno hereditario no polipósico conocido como síndrome de Lynch.^{14,15}

Este año no solo se corrobora esta presunción,⁶

sino que aparecen datos procedentes de estudios cooperativos retrospectivos en donde se esboza que este pronóstico favorable sería independiente de la quimioterapia utilizada.⁷

Un estudio confirmatorio presentado en forma de abstract⁶ demuestra que el status de inestabilidad microsatelital (alta frecuencia o MSI-H) es factor pronóstico de primera magnitud frente a tumores microsatélites estables (MSS en inglés) y por otro lado demuestra que los pacientes con dMMR (o MSI-H) no poseen beneficio con quimioterapia administrada en forma adyuvante basada en 5 Fluorouracilo.

En la otra cara de la moneda se hallan las estrategias de prevención, las cuales se han consolidado como *screening* en Estados Unidos y la Unión Europea. Si bien la sangre oculta en materia fecal y la endoscopia son dos poderosas armas que permiten un *screening* eficaz y una detección temprana, todavía quedan interrogantes por contestar. Uno de ellos, referente a la endoscopia, es el intervalo para hacer estudios endoscópicos en pacientes sin hallazgos positivos a la primera endoscopia. Ante un hallazgo negativo se han elaborado guías de diferentes sociedades y países recomendando diferentes lapsos de tiempo.⁸

El estudio de Imperiale y col⁹ demuestra en forma académica que el tiempo para una nueva endoscopia debe ser de por lo menos 5 años en el caso de no hallarse tumor o pólipos. El impacto de tales resultados es difícil de tomar. En los Estados Unidos los intervalos entre endoscopias en diferentes grupos de riesgo en el *screening* se aleja de los recomendados por los expertos o los estudios.¹³

Referencias

1. Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonler DJ, et al. K-ras Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2008;359:1757-1765.
2. Amado RG, Wolf M, Peeters M, et al: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer: Results from a phase III trial of panitumumab compared to best supportive care. *J Clin Oncol* 2008;26:1626-1634.
3. Tejpar S, Peeters M, Humblet Y, Vermorken JB, et al. Relationship of efficacy with KRAS status (wild type versus mutant) in patients with irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer (mCRC), treated with irinotecan (q2w) and escalating doses of cetuximab (q1w): The EVEREST experience (preliminary data). *J Clin Oncol* 2008;26S: (Abs 4001).

4. Bokemeyer C, Bondarenko I, Hartmann JT, et al. KRAS status and efficacy of first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) with FOLFOX with or without cetuximab: The OPUS experience. *J Clin Oncol* 2008;26S: (Abs 4000)
5. Van Cutsem E, Lang I, D'haens G, et al. KRAS status and efficacy in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) treated with FOLFIRI with or without cetuximab: The CRYSTAL experience. *J Clin Oncol* 2008;26S: (Abs 2)
6. French AJ, Sargent DJ, Burgart LJ, et al. Prognostic Significance of Defective Mismatch Repair and BRAF V600E in Patients with Colon Cancer. *Clin Cancer Res* 2008;14:3408-3415.
7. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): A pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *J Clin Oncol* 2008;26S: (Abs 4008)
8. Levin B, Lieberman DA, McFarland B et al. Screening and Surveillance for the Early Detection of Colorectal Cancer and Adenomatous Polyps, 2008: A Joint Guideline From the American Cancer Society, the US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer, and the American College of Radiology. *Gastroenterology* 2008;134:1570-1595.
9. Imperiale TF, Glowinski EA, Lin-Cooper Ch, et al. Five-Year Risk of Colorectal Neoplasia after Negative –screening Colonoscopy. *N Engl J Med* 2008;359:1218-1224.
10. Thibodeau SN, Bren G, Schaid D: Microsatellite instability in cancer of the proximal colon. *Science* 1993;260: 816-819.
11. Parc Y, Gueroult S, Mourra N, et al: Prognostic significance of microsatellite instability determined by immunohistochemical staining of MSH2 and MLH1 in sporadic T3N0M0 colon cancer. *Gut* 2004;53:371-375.
12. Ribic CM, Sargent DJ, Moore MJ, et al: Tumor microsatellite-instability status as a predictor of benefit from fluorouracil-based adjuvant chemotherapy for colon cancer. *N Engl J Med* 2003;349:247-257.
13. Mysliwiec PA, Brown ML, Klabunde CN, Ranosoff DE. Are physicians doing too much colonoscopy? A national survey of colorectal surveillance after polypectomy. *Ann Intern Med* 2004;141:264-271.
14. Gryfe R, Kim H, Hsieh ET, et al: Tumor microsatellite instability and clinical outcome in young patients with colorectal cancer. *N Engl J Med* 2000;342:69-77.
15. Lynch HT, de la Chapelle A. Genetic susceptibility to non-polyposis colorectal cancer. *J Med Genet* 1999;36:801-818.