

Medicina de precisión en tumores infrecuentes

JAVIER TORRES JIMÉNEZ

Hospital Universitario Ramón y Cajal

TUTORA:

Dra. Ainara Soria Rivas

INTRODUCCIÓN

Los tumores infrecuentes o raros presentan una baja incidencia o se originan en órganos no habituales. Las tasas de respuesta a la quimioterapia suelen ser bajas y no hay grandes ensayos clínicos para evaluar la eficacia de tratamientos innovadores. Por ello, **las determinaciones moleculares y los estudios de secuenciación masiva permiten la búsqueda de terapias dirigidas.**

Las determinaciones moleculares y los estudios de secuenciación masiva permiten la búsqueda de terapias dirigidas

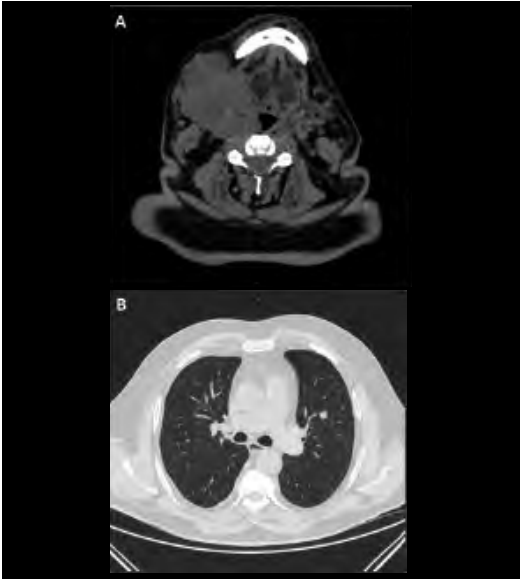
DESCRIPCIÓN DEL CASO

ANTECEDENTES

Varón de 65 años, con antecedente personal de ex-tabaquismo (**índice de paquetes/año** de 60), que inició estudio diagnóstico en **junio de 2020** por nódulos perimandibulares y cervicales derechos de 6 meses de evolución.

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO

En la tomografía axial computarizada (TAC) **cérvico-toraco-abdomino-pélvico, se describió masa cervical** de 6 centímetros de eje corto, centrada en territorio II derecho y glándula submandibular derecha, múltiples adenopatías adyacentes y laterocervicales bilaterales (**Figura 1A**) y un nódulo pulmonar de 11 mm en lóbulo superior izquierdo. (**Figura 1B**)



Figuras 1A y 1B. Hallazgos de TAC.

En la punción por aspiración con aguja fina (PAAF) de la lesión submandibular y adenopatía cervical, se observaban células hiper cromáticas, con núcleos ovales y prácticamente sin citoplasma, alternando con células de núcleo redondeado, pequeño nucleolo y citoplasma escaso. (Figura 2A y 2B) El diagnóstico histológico fue carcinoma adenoide quístico de glándula salival.

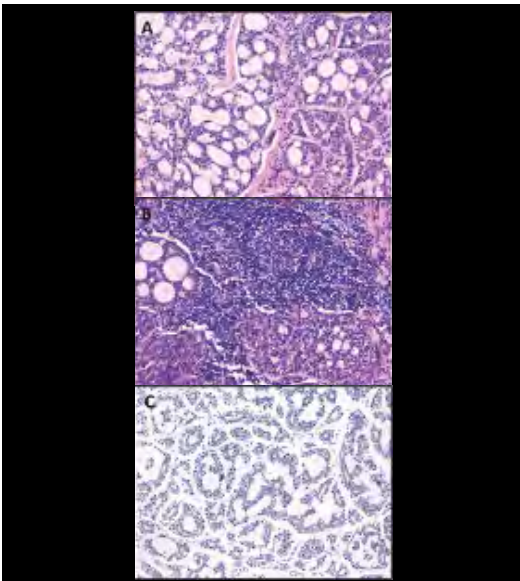


Figura 2A y 2B. Corte histológico (tinción hematoxilina-eosina, 20x) de lesión submandibular y ganglio linfático afecto, respectivamente.

Figura 2C. Tinción inmunohistoquímica de c-kit.

Con el diagnóstico de carcinoma adenoide quístico de origen submandibular derecho estadio IV (T4N3M1, afectación pulmonar), el paciente acudió a consultas externas de Oncología médica.

El informe anatomopatológico describía que las células neoplásicas eran positivas para CD117 (c-kit) (Figura 2C) y NTRK por inmunohistoquímica. Tras revisar el caso con el patólogo, se solicitó estudio confirmatorio de determinación de NTRK específico ante la posibilidad de inicio de terapia dirigida. También, se pidió la realización de estudio de secuenciación masiva (NGS mediante Oncomine™ Focus Assay).

El análisis FISH de reordenamientos de NTRK (NTRK1, NTRK2, NTRK3) fue negativo. En NGS se objetivó únicamente mutación en BRAF Gly-469Val, exón 11. Esta mutación de BRAF pertenecía a la categoría tipo II y podría beneficiarse de tratamiento con terapia dirigida (BRAF + MEK). Por ello, se solicitó el uso compasivo de dabrafenib-trametinib, que fue aprobado en agosto de 2020.

SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

El paciente inició tratamiento de primera línea con dabrafenib (150 mg/12 horas) y trametinib (2 mg/24 horas), sin efectos secundarios destacables, presentando enfermedad estable como mejor respuesta hasta la fecha actual.

CONCLUSIONES

- Los carcinomas de glándula salival representan menos del 5 % de los tumores de cabeza y cuello, siendo el carcinoma adenoide quístico el tumor maligno más frecuente de las glándulas salivales menores. El carcinoma adenoide quístico se caracteriza por un curso clínico lento e indolente, con tendencia a la invasión perineural y al desarrollo de metástasis.
- Los esquemas de tratamiento con quimioterapia, como CAP (ciclofosfamida, doxorubicina, cisplatino), 5-fluoracilo o doxorubicina, muestran bajas tasas de respuesta.¹ La **inmunoterapia podría ser una opción terapéutica en tumores con PD-L1 positivo.**² Ciertos inhibidores tirosín-quinasa, como lenvatinib, han demostrado su eficacia en el tratamiento en líneas sucesivas.³
- No existe una secuencia clara de tratamientos en este tumor infrecuente, ya que la evidencia procede de series retrospectivas y ensa-

ayos clínicos en fases precoces o con pequeño tamaño muestral. Por ello, **se recomienda la realización de determinaciones moleculares y estudios de secuenciación masiva para buscar mutaciones** driver que permitan el tratamiento con terapias dirigidas.⁴

- La mayoría de los carcinomas adenoides quísticos son positivos para c-kit pero los **inhibidores tirosín-quinasa de c-kit, como imatinib, no son eficaces como opción terapéutica** ante las bajas tasa de control de enfermedad.⁵
- La tinción por inmunohistoquímica mostró ser positiva para NTRK. La **incidencia de NTRK en carcinomas adenoides quísticos es excepcional, siendo más frecuente en tumores de glándula salival no adenoide quístico**. Por ello, se realizó determinación FISH del reordenamiento de NTRK, que mostró un resultado negativo. Por tanto, el tratamiento con entrectinib o larotrectinib, inhibidores de NTRK, no sería adecuado.
- NGS arrojó el resultado de mutación en BRAF Gly469Val, exón 11. La cascada de señalización de RAS-RAF-MEK-ERK es una vía molecular frecuentemente alterada. En condiciones fisiológicas, la unión de factores de crecimiento a sus respectivos receptores tirosina quinasa genera la activación de RAS, que induce una dimerización cascada abajo de la familia de serina/tirosina quinasa RAF (ARAF, BRAF, CRAF). La **activación de RAF conduce a la activación de MEK y ERK, concluyendo con la estimulación de varios factores de transcripción**.⁶
- Aproximadamente el **50 % de los pacientes con melanoma presentan la sustitución del ácido glutámico por valina en el exón 15 de BRAF** (1799T A), aminoácido 600 (mutación V600 E/K). Esta mutación activa constitutivamente BRAF, generando un estímulo en la vía de las MAPK. Esta mutación también es frecuente en el carcinoma de tiroides.
- Las mutaciones BRAF no-V600 son frecuentes en algunas neoplasias, como el cáncer de pulmón no célula pequeña y el cáncer colorrectal.⁷ Sin embargo, las **mutaciones en BRAF son excepcionales en otras neoplasias**, por ejemplo, no se detectó ninguna mutación en BRAF V600 en 70 pacientes con carcinoma adenoide quístico de glándula salival tratados quirúrgicamente.⁸
- Las mutaciones en BRAF V600 actúan como monómeros en ausencia de activación por RAS mientras que muchas mutaciones BRAF

no-V600 interactúan como dímeros. Se ha propuesto recientemente una clasificación de las mutaciones BRAF basada en sus características bioquímicas y los mecanismos de señalización, que podrían servir para predecir respuesta al tratamiento. (Figura 3)⁹

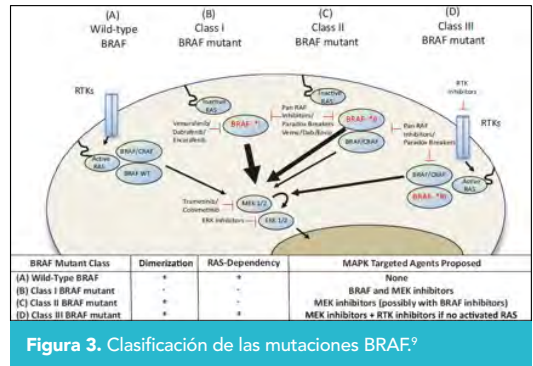


Figura 3. Clasificación de las mutaciones BRAF⁹

- Las mutaciones tipo I afectan al aminoácido V600 de BRAF, presentando una alta tasa de actividad tirosín-quinasa y generando señales como monómeros. Presentarían respuesta al tratamiento con inhibidores de BRAF. Las mutaciones tipo II tienen intermedia actividad kinasa, señalizan como dímeros independientes de RAS y presentarían respuesta al tratamiento con inhibidores de BRAF y MEK. Las mutaciones tipo III muestran **mínima o nula actividad kinasa, señalizan como heterodímeros incrementando la señalización a través de MAPK y los inhibidores de MEK serían útil como tratamiento**.
- Se comprobó que la mutación BRAF Gly-469Val, exón 11, era una mutación BRAF tipo II,¹⁰ comenzándose tratamiento de primera línea con inhibidores de BRAF y MEK (dabrafenib-trametinib).
- La **combinación de dabrafenib-trametinib ha demostrado su eficacia y seguridad en melanoma BRAF mutado**.¹¹ Los efectos secundarios más frecuentes son pirexia (58 %), náuseas (36 %), diarrea (33 %), astenia (33 %), vómitos (29 %), hipertensión (29 %) y rash cutáneo (25 %).¹²

En conclusión, **las determinaciones moleculares y estudios de secuenciación masiva ofrecen la posibilidad de inicio de terapias dirigidas en tumores infrecuentes**.

COMENTARIOS DEL TUTOR

Las técnicas de secuenciación masiva son una herramienta extraordinariamente útil en tumores huérfanos como los tumores de glándula salival, en los que su escasa incidencia, la multitud de histologías con comportamientos biológicos distintos y su quimio y radiorresistencia suponen un reto insoslayable.

En este caso, el excepcional hallazgo de una mutación en la vía de las MAPK, (proteína BRAF Gly469Val) abrió la posibilidad al tratamiento dirigido con inhibidores de BRAF y MEK. Dabrafenib y trametinib presentan contundente eficacia en el melanoma y datos prometedores en otras patologías con alteraciones de esa vía.

El paciente presentó rápido beneficio clínico inicial y enfermedad estable en las reevaluaciones radiológicas, lo que refrenda la utilidad de la aproximación terapéutica basada en el conocimiento de la secuencia de ADN tumoral para elegir terapias dirigidas en enfermedades altamente heterogéneas e infrecuentes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Wang X, et al Management of salivary gland carcinomas - a review. *Oncotarget*. 2017;8(3):3946-56.
2. Cohen RB, et al. Pembrolizumab for the Treatment of Advanced Salivary Gland Carcinoma: Findings of the Phase 1b KEYNOTE-028 Study. *Am J Clin Oncol*. 2018;41(11):1083-8.
3. Tchekmedyan V, et al. Phase II Study of Lenvatinib in Patients With Progressive, Recurrent or Metastatic Adenoid Cystic Carcinoma. *J Clin Oncol*. 2019;37(18):1529-37.
4. Rack S, et al. Impact of tumour profiling on clinical trials in salivary gland cancer. *Clin Otolaryngol*. 2019;44(1):1-6.
5. Pfeffer MR, et al. A phase II study of Imatinib for advanced adenoid cystic carcinoma of head and neck salivary glands. *Oral Oncol*. 2007;43(1):33-6.
6. Davies H, et al. Mutations of the BRAF gene in human cancer. *Nature*. 2002;417(6892):949-54.
7. Jones JC, et al. Non-V600 BRAF Mutations Define a Clinically Distinct Molecular Subtype of Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. 2017;35(23):2624-30.
8. Saida K, et al. Mutation analysis of the EGFR pathway genes, EGFR, RAS, PIK3CA, BRAF, and AKT1 , in salivary gland adenoid cystic carcinoma. *Oncotarget*. 2018;9(24):17043-55.
9. Dankner M, et al. Classifying BRAF alterations in cancer: new rational therapeutic strategies for actionable mutations. *Oncogene*. 2018;37(24):3183-99.
10. Kim DW, et al. Clinicopathological features and clinical outcomes associated with TP53 and BRAF Non-V600 mutations in cutaneous melanoma patients: TP53 and BRAF Non-V600 Mutations. *Cancer*. 2017;123(8):1372-81.
11. Robert C, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. *N Engl J Med*. 2019;381(7):626-36.
12. Knispel S, et al. The safety and efficacy of dabrafenib and trametinib for the treatment of melanoma. *Expert Opin Drug Saf*. 2018;17(1):73-87.