

### Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity accessible on the ReachMD network. Additional media formats for the activity and full activity details (including sponsor and supporter, disclosures, and instructions for claiming credit) are available by visiting:

<https://reachmd.com/programs/cme/aspectos-clinicos-en-la-secuenciacion-del-tratamiento-para-el-cancer-colorrectal-metastasico/10801/>

Released: 05/24/2019

Valid until: 05/24/2020

Time needed to complete: 15 Minutes

### ReachMD

[www.reachmd.com](http://www.reachmd.com)

[info@reachmd.com](mailto:info@reachmd.com)

(866) 423-7849

---

## Aspectos clínicos en la secuenciación del tratamiento para el cáncer colorrectal metastásico

Dr. Falcone:

Bienvenidos al debate sobre el tratamiento del cáncer colorrectal metastásico. En concreto, hoy hablaremos sobre las opciones de tratamiento para los pacientes con RAS de tipo salvaje después de la progresión con la primera línea.

Profesor Stintzing, Profesor Liu, bienvenidos al programa.

Dr. Liu:

Gracias.

Dr. Stintzing:

Bienvenido, Alfredo.

Dr. Falcone:

Comenzaremos con un caso en el que un paciente con cáncer colorrectal metastásico progresa con FOLFOX de primera línea más cetuximab anti-EGFR. ¿Qué pruebas apoyan el uso continuado de cetuximab después de la progresión?

Dr. Liu:

Sí. Es una buena pregunta. Para el uso continuado de cetuximab después de la progresión con la primera línea, tendremos en cuenta si es posible y adecuado usarlo como continuación.

Tenemos un estudio llamado CAPRI-GOIM. Este estudio se diseñó como un estudio abierto aleatorizado de fase 2 para evaluar el uso continuo de cetuximab como segunda línea para el cáncer colorrectal metastásico sin mutaciones en el exón 2 de KRAS. En este contexto, el tratamiento de quimioterapia cambió de FOLFIRI a FOLFOX con uso continuado de cetuximab. En este estudio de fase 2, podemos ver que la supervivencia sin progresión para la población que se tenía intención de tratar no presentó diferencias significativas en 6,4 meses en comparación con 4,5 meses. De entre los 153 pacientes, se analizó por NGS a 117 pacientes con KRAS, NRAS, BRAF y PIK3CA. Entre ellos, solo el 56 % de los pacientes no mostraban mutaciones en ninguno de los genes. A partir de este dato, podemos ver que, en los 66 casos de los pacientes genómicos sin mutaciones, la supervivencia sin progresión fue más prolongada y se continuó evaluando el uso de cetuximab en combinación con FOLFOX en comparación con solo FOLFOX. La supervivencia sin progresión es de 6,9 meses frente a 5,3 meses. El cociente de riesgos instantáneos es 0,56 y la supervivencia general fue mayor en el grupo de cetuximab. Estadísticamente, todavía no hay diferencias significativas, tal vez porque el tamaño de la muestra no es muy grande. Este estudio de fase 2 mostró la posible eficacia del uso continuo de cetuximab en el tratamiento de segunda línea, especialmente en el caso de los pacientes con KRAS, NRAS, BRAF y PIK3CA sin mutaciones. En este estudio, sabemos que es muy importante determinar para qué tipo de pacientes podríamos seguir usando el cetuximab; por ello, el método de prueba es muy importante, y no solo para KRAS, sino que deberíamos utilizar un método más sensible para analizar todo tipo de RAS, incluido el tipo RAF.

Dr. Falcone:

Siguiendo con este tema, Dr. Liu, ¿puede explicar el motivo o el concepto que hay detrás del hecho de no reexponer, más allá de la progresión, al paciente a un tratamiento con el cual había mostrado progresión anteriormente luego de una pausa o estancia terapéutica? ¿Y qué relación tiene con la decisión de tomar un descanso del fármaco anti-EGFR?

Dr. Stintzing:

Creo que ahora entendemos la idea de que el tumor ya no es homogéneo. Pensamos que tenemos tumores heterogéneos con clones o subclones de células que pueden tener mutaciones de RAS o que pueden mostrar resistencia al tratamiento anti-EGFR. Así, en la primera línea, la mayoría de las células, o la mayoría de los clones celulares, responden muy bien durante el tratamiento porque son sensibles al fármaco anti-EGFR.

Sin embargo, en el momento de la progresión, puede que esas frecuencias hayan cambiado, por lo que el tumor resistente o el tumor en progreso tiene una mayor frecuencia de tumores con mutaciones de RAS; dicho de otro modo, de clones resistentes a los anticuerpos del EGFR. En el momento de la progresión, si se encuentran mutaciones de RAS en la biopsia líquida, debe detenerse el tratamiento anti-EGFR. ¿Qué sucede en la segunda línea si utilizamos un tratamiento que no contiene EGFR? Pongamos con FOLFOX y bevacizumab: se libera sobre esos clones, de modo que en cierto modo invertimos la biología del tumor y, al final, puede que tengamos un tumor que, de nuevo, solo tenga mutaciones RAS de baja frecuencia o una resistencia a EGFR de baja frecuencia; por lo tanto, podemos reiniciar el tratamiento anti-EGFR. Estos son básicamente los datos y la hipótesis que hay detrás de, por ejemplo, el estudio CRICKET, que ha demostrado eficazmente en 28 pacientes que la reexposición es posible si, por ejemplo, se comprueba si tienen mutaciones de RAS antes de volver a utilizar anticuerpos anti-EGFR en tercera línea.

Dr. Falcone:

Gracias, profesor Stintzing.

Profesor Stintzing, ¿puede explicar el razonamiento que hay detrás del estudio AIO FIRE-4 que usted está realizando y coordinando y cómo se aplica el concepto de reexposición en la tercera línea?

Dr. Stintzing:

En primer lugar, FIRE-4 se inició para analizar el beneficio máximo que podemos obtener de los anticuerpos anti-EGFR durante todo el periodo de tratamiento de los pacientes con un tumor sin mutaciones de RAS.

En la primera línea, nos surge la duda de si es posible prevenir la resistencia anti-EGFR cambiando pronto de FOLFIRI/cetuximab a bevacizumab más 5FU antes de que se desarrolle resistencia. Así pues, ¿podemos inducir durante los primeros cuatro meses una muy buena respuesta tumoral y, luego, estabilizarla sin encontrar resistencia a EGFR en primera línea mediante el uso de anti-VEGF más 5FU? Esta es la pregunta de la primera línea. En la tercera línea, la cuestión es que queremos

comprobar la hipótesis de reexposición en un entorno de fase III con 230 pacientes. Por supuesto, antes de pasar a la tercera línea, debemos excluir las mutaciones de BRAF y RAS mediante una biopsia líquida. Sin embargo, todo el ensayo tiene un gran programa de transferencia con múltiples biopsias líquidas en varios puntos temporales, por ejemplo, al inicio del estudio, antes del cambio temprano al tratamiento de mantenimiento, al final del tratamiento y en el momento de cada progresión. Al hacer esto, esperamos tener más datos para integrar la biopsia líquida en la toma de decisiones de tratamiento de los pacientes. Estamos planificando la inclusión de 570 pacientes en primera línea. Hasta ahora tenemos 490 pacientes, con una tasa de selección de entre 15 y 20 pacientes al mes. Hasta ahora tenemos 490 pacientes, con una tasa de selección de entre 15 y 20 pacientes al mes. Esperamos terminar con el reclutamiento de la primera línea a finales de este año.

Dr. Falcone:

Volvamos a la primera línea, Dr. Liu, y pongamos que experimenta una progresión de la enfermedad con FOLFOX o FOLFIRI más bevacizumab.

¿En qué circunstancias continuaría con bevacizumab, también después de la progresión, y cuándo valoraría cambiar a una sustancia anti-EGFR?

Dr. Liu:

Para el cáncer colorrectal metastásico con mutación de RAS, creo que podría usarse el bevacizumab en la primera línea y, si esos pacientes progresaran después de la primera línea, especialmente si progresaran más en tres meses, seguiría usando bevacizumab en la segunda línea.

Pero esto no es lo más difícil. Lo difícil es cuando no hay mutaciones de RAS. En el caso de RAS sin mutaciones, ahora podemos separarlos en dos grupos, izquierdo y derecho. Para el grupo de la derecha, normalmente también usaremos bevacizumab como primera línea pero, para el grupo izquierdo, sin mutaciones de RAS, por lo general usaremos cetuximab más quimioterapia como primera línea. En cuanto al uso continuado de cetuximab en el grupo izquierdo, especialmente para aquellos pacientes que se haya demostrado en la biopsia líquida que tienen RAS sin mutaciones, continuaremos usando cetuximab y cambiaremos la segunda línea de quimioterapia. Para el grupo derecho, si la primera línea de bevacizumab más quimioterapia falla, en la segunda línea valoraremos el uso de cetuximab más quimioterapia como segunda línea. Como caso especial, para los pacientes con metástasis hepáticas del grupo de la derecha, aplicaremos tratamientos neoadyuvantes; o, en el caso de los pacientes con posibilidad de extrirpación, usaremos cetuximab más quimioterapia como primera línea a corto plazo, porque queremos tener una tasa de respuesta muy alta para hacer que el tumor se contraiga y tener la oportunidad de extirpar las metástasis hepáticas. Esta es mi práctica clínica.

Dr. Falcone:

Profesor Stintzing, antes de acabar, ¿hay algo que quiera repasar o mencionar que nos hayamos dejado?

Dr. Stintzing:

No; creo que lo importante es que hagamos ensayos según lo recomendado por las directrices nacionales e internacionales; que analicemos antes de la primera línea los factores de resistencia conocidos, como las mutaciones de RAS. Y, por supuesto, que lo hagamos en caso de factores con mal pronóstico, como la mutación v600e de BRAF, y que también probemos en la primera línea la inestabilidad de los microsatélites, porque al hacerlo podemos ajustar la secuencia de tratamiento. Al final, obtendremos mejores resultados para los pacientes, por lo que también servirá como información para la segunda línea y nos ayudará a tomar una decisión mejor y más fundamentada en la segunda línea.

Dr. Falcone:

¿Y usted, Dr. Liu?

¿Qué le gustaría recalcar a nuestro público?

Dr. Liu:

Lo más importante del cetuximab es que conoceremos si el cambio del genotipo, especialmente en el caso del estado de RAS y RAF, sigue siendo de tipo salvaje. Si el genotipo de RAS y RAF sigue siendo de tipo salvaje, creo que la reexposición a cetuximab podría ser posible.

Dr. Falcone:

Creo que ha sido un debate agradable e interesante. Me gustaría agradecer a mis invitados, el profesor Stintzing y el profesor Yu Liu, que nos hayan ayudado a comprender mejor la secuenciación del tratamiento en pacientes con cáncer colorrectal metastásico con RAS sin mutaciones después de la progresión de primera línea. Ha sido un gran placer para mí hablar hoy con ustedes. Gracias.

Dr. Stintzing:

Muchas gracias.