

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/consideracoes-clinicas-na-sequenciacao-do-tratamento-do-ccrm/10802/>

Released: 05/31/2019

Valid until: 05/30/2020

Time needed to complete: 15 Minutes

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Considerações Clínicas na Sequenciação do Tratamento do CCRM

Dr. Falcone:

Bem-vindo à discussão sobre o tratamento do cancro colorretal metastático e, em particular, sobre o assunto que discutiremos hoje: o tratamento de pacientes com RAS de tipo selvagem, no que se refere às opções de tratamento pós-progressão depois de ter sido aplicada uma terapêutica de primeira linha

Professor Stintzing, Professora Liu, bem-vindos ao programa.

Dr. Liu:

Obrigado

Dr. Stintzing:

Bem-vindo, Alfredo.

Dr. Falcone:

Vamos começar com uma situação em que determinado paciente com cancro colorretal metastático progride, na primeira linha, através de uma combinação de FOLFOX e anti-EGFR cetuximab

Que evidências existem para apoiar a continuidade da utilização de cetuximab após a progressão?

Dr. Liu:

Sim. É uma boa pergunta, porque, relativamente à continuidade da utilização de cetuximab após a progressão em primeira linha, iremos ponderar se será possível e adequado utilizá-lo após a continuação.

Então, temos um estudo que denominamos “Estudo de CAPRI-GOIM”.

Esse estudo foi concebido como um estudo aberto, randomizado, de fase 2, para avaliar a continuidade da utilização de cetuximab no quadro da segunda linha de tratamento para o cancro colorretal metastático KRAS exon 2 de tipo selvagem. Neste quadro, o regime da quimioterapia passou de FOLFIRI para FOLFOX, prosseguindo-se com a administração de cetuximab. Neste estudo de fase 2, podemos verificar que a sobrevida livre de progressão para a intenção de tratamento da população não apresentou qualquer diferença significativa entre 6,4 e 4,5 meses. Portanto, entre os 153 pacientes, 117 foram testados pela NGS, com KRAS, NRAS, BRAF e PIK3CA. Entre eles, apenas 56% dos pacientes acusaram tipo selvagem relativamente a todos os genes testados. A partir desses dados, podemos observar que, em todos os 66 casos de pacientes com genómica de tipo selvagem, a sobrevida livre de progressão foi mais longa e continuada com a combinação cetuximabe FOLFOX do que com a utilização do FOLFOX de forma isolada. Assim sendo, constata-se que a sobrevida livre de progressão é de 6,9 meses, comparativamente a 5,3 meses. Por conseguinte, o rácio de perigo é de 0,56 e o OS demonstrou ser mais longo no grupo tratado com cetuximab. No entanto, estatisticamente, a diferença continua a não ser significativa, talvez devido ao facto de o tamanho da amostra não ser muito grande.

Todavia, este estudo de fase 2 demonstrou a potencial eficácia da continuidade da utilização de cetuximab no quadro de tratamento de segunda linha, principalmente em pacientes com KRAS, NRAS, BRAF e PIK3CA de tipo selvagem. Portanto, penso que, com este estudo, ficamos a saber que é muito importante verificarmos em que tipo de pacientes poderemos continuar a utilizar o cetuximab. Assim sendo, o método de teste é muito importante. E isto não se aplica exclusivamente à KRAS. Também devemos utilizar uma forma mais sensível de testes para todos os tipos de RAS, e até mesmo incluir o tipo RAF.

Dr. Falcone:

Na sequência do que disse, Dra. Liu, pode explicar-nos a lógica ou conceito de iteração, no que se refere à iteração de não reintrodução, não além da progressão, no caso de um tratamento em que o paciente já tenha progredido anteriormente com uma pausa pelo meio? E como é que isso se relaciona com a decisão de fazer uma pausa na administração de anti-EGFR?

Dr. Stintzing:

Bem, acho que, agora, já entendemos o conceito de que o tumor não é homogêneo. Portanto, é um... pensamos que temos tumores heterogêneos com clones ou subclones de células que poderão ter mutações do RAS ou ser resistentes ao tratamento anti-EGFR. Assim, na primeira linha, quando tratamos esses tumores, eles reagem muito bem, porque a maioria das células, ou a maioria dos clones de células, são sensíveis ao anti-EGFR. No entanto, quando chega a altura da progressão, essas frequências podem ter mudado, fazendo com que o tumor resistente ou em progressão tenha uma frequência mais alta de tumores com mutações do RAS, ou, de forma mais generalizada, de clones resistentes a anticorpos de EGFR. No momento da progressão, podemos encontrar mutações do RAS na biópsia líquida, que nos levam a interromper o tratamento anti-EGFR.

Então, o que é que acontece na segunda linha, se estiver a utilizar um regime isento de EGFR? Digamos, de FOLFOX e bevacizumab. Liberta a pressão sobre os clones. É como se invertesse a biologia tumoral. No fim, poderá ter um tumor que, mais uma vez, apresenta apenas uma configuração de baixa frequência de mutações do RAS ou baixa frequência de resistência a nível de EGFR, pelo que talvez possa reiniciar o tratamento anti-EGFR. Por conseguinte, estes são, basicamente, os dados e hipóteses por detrás, por exemplo, do estudo CRICKET, o qual demonstrou com clareza, em 28 pacientes, que a iteração é possível, se os testarmos relativamente a, por exemplo, mutações do RAS, antes da reutilização de anticorpos anti-EGFR, por exemplo, na terapêutica de terceira linha.

Dr. Falcone:

Obrigado, Professor Stintzing.

Já agora, Professor Stintzing, pode explicar-nos a lógica subjacente ao estudo AIO FIRE-4 que está a realizar/coordenar e a forma como o conceito de iteração está a ser aplicado no quadro de tratamento de terceira linha?

Dr. Stintzing:

Bem, antes de mais, o FIRE-4 foi iniciado para analisar o benefício máximo que podemos obter dos anticorpos anti-EGFR durante a totalidade do período tratamento de pacientes com tumores de RAS de tipo selvagem.

Portanto, na primeira linha, temos a questão de saber se é possível evitar a resistência anti-EGFR, passando mais cedo de uma combinação FOLFIRI/cetuximab para bevacizumab e 5FU, antes de a resistência se desenvolver. Então, fazendo as perguntas de forma básica, será que podemos induzir, durante os primeiros quatro meses, uma resposta tumoral bastante favorável e, em seguida, estabilizar o tumor, sem nos depararmos com qualquer resistência de EGFR na primeira linha pelo facto de termos utilizado uma combinação de anti-VEGF e 5FU? Portanto, esta é a questão na primeira linha. Na terceira linha, a questão consiste no facto de pretendermos testar a hipótese de iteração, num quadro de fase III, utilizando 230 pacientes.

E, é claro, antes de entrarmos na terceira linha, temos de excluir as mutações de BRAF e RAS, através da utilização de biópsias líquidas. No entanto, o teste, na sua totalidade, tem um vasto programa translacional, com diversas biópsias líquidas realizadas em vários momentos, tais como o da linha de base, antes do tratamento de manutenção da mudança antecipada, no fim do tratamento e em cada fase de progressão.

Ao fazermos isto, esperamos ter mais dados para integrar a biópsia líquida na nossa tomada de decisão relativamente ao tratamento dos nossos pacientes. Bem, planeamos incluir 570 pacientes na primeira linha. Até agora, temos 490 pacientes, com uma taxa de recrutamento de 15-20 pacientes por mês.

Por conseguinte, esperamos concluir o recrutamento de primeira linha em finais deste ano.

Dr. Falcone:

Agora, Dra. Liu, vamos regressar ao quadro da primeira linha de tratamento, considerando que se verifica uma progressão da doença com o FOLFOX ou com uma combinação de FOLFIRI e bev. Em que circunstâncias continuaria a administrar o bev além da progressão e quando é que consideraria, em vez disso, a possibilidade de mudar para um agente anti-EGFR?

Dr. Liu:

No caso do cancro colorretal metastático com mutação do RAS, penso que o bevacizumab poderia ser utilizado na primeira linha e, se os pacientes progredissem após a primeira linha, principalmente se progredissem mais no prazo de três meses, continuaria a utilizar bevacizumab na segunda linha. Mas, isso não é difícil. A dificuldade reside nos RAS de tipo selvagem. Agora, no caso dos RAS de tipo selvagem, podemos separá-los entre o lado direito e esquerdo. No que se refere ao lado direito, normalmente, também utilizaremos o bevacizumab como tratamento de primeira linha. Para o RAS de tipo selvagem do lado esquerdo, normalmente, utilizaremos cetuximab combinado com quimioterapia como tratamento de primeira linha. Quanto à continuidade de utilização do cetuximab para o lado esquerdo, penso que continuaremos a considerar, principalmente para aqueles pacientes em que o

teste por biópsia líquida tiver demonstrado que o RAS ainda é de tipo selvagem, vamos prosseguir com a utilização de cetuximab e alterar a segunda linha de quimioterapia.

No entanto, para o lado direito, se a primeira linha de bevacizumab combinado com quimioterapia falhar, na segunda linha, consideraremos a possibilidade de administrar a esses pacientes cetuximab combinado com uma segunda linha de quimioterapia. Contudo, tratando-se ainda de um caso especial, no que se refere ao lado direito e a pacientes com metástases do fígado, faremos um tratamento neoadjuvante ou dirigiremos as nossas atenções para pacientes com potencial de ressecção. Utilizaremos uma combinação de cetuximab e quimioterapia como primeira linha de tratamento a curto prazo, já que pretendemos ter uma taxa de resposta bastante elevada, para que o tamanho do tumor diminua, a fim de podermos fazer a ressecção das metástases do fígado. Esta é a minha prática clínica.

Dr. Falcone:

Professor Stintzing, antes de concluir, deseja rever ou mencionar alguma coisa que ainda não tenhamos abordado?

Dr. Stintzing:

Não. Acho que o mais importante é que realizemos os testes de acordo com as diretrizes nacionais e internacionais; que façamos os testes, antes da primeira linha, relativamente aos fatores de resistência conhecidos, tais como as mutações do RAS. A necessidade de fazer isso para os fatores de prognóstico grave, como é o caso da mutação v600e do BRAF, é clara. Mas também devemos realizar testes na primeira linha relativamente à instabilidade de microssatélites, uma vez que, dessa forma, poderemos realmente ajustar o nosso tratamento, a nossa sequência de tratamento, e no final, teremos melhores resultados junto aos pacientes. Tudo isto também nos fornecerá mais informações para definirmos a segunda linha de tratamento, ajudando a que as nossas tomadas de decisão sobre a segunda linha sejam melhores e mais esclarecidas.

Dr. Falcone:

E a Dra. Liu, o que nos diz? Que conclusões gostaria de deixar à nossa audiência?

Dr. Liu:

A coisa mais importante relativamente ao cetuximab é que passaremos a ter conhecimento das alterações dos genótipos, principalmente no que se refere ao estado do RAS e do RAF, e se continuarão a ser selvagens.

Se o genótipo RAS e RAF continuar a ser de tipo selvagem, penso que a iteração com cetuximab

poderá ser possível.

Dr. Falcone:

Bem, acho que esta discussão foi muito boa e interessante. Gostaria muito de agradecer aos meus convidados, Professor Stintzing e Professora Yu Liu, por nos ajudarem a entender melhor a sequenciação do tratamento de pacientes de cancro colorretal metastático com RAS de tipo selvagem, após a progressão para a primeira linha.

Para mim, foi um grande prazer falar convosco neste dia.

Dr. Liu:

Obrigado.

Dr. Stintzing:

Muito obrigado