

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/improving-clinical-practice-in-management-of-mcrc-a-focus-on-tumor-sidedness/10767/>

Released: 04/23/2019

Valid until: 04/22/2020

Time needed to complete: 15 Minutos

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Mejorar la práctica clínica en el tratamiento del CCRm: énfasis en la lateralidad tumoral

Dr. Kopetz:

Algunos de los motivos por los que el cáncer colorrectal metastásico es tan difícil de tratar es que está asociado a múltiples mutaciones genéticas, múltiples expresiones y amplificaciones, tales como la localización y la lateralidad tumoral. Aunque reconocemos que estas distinciones pueden suponer un reto, la buena noticia es que ofrecen pistas fundamentales sobre qué opción de tratamiento es la mejor para cada paciente con cáncer colorrectal metastásico, y eso es lo que vamos a analizar hoy.

Este es CME de ReachMD y yo soy el Dr. Scott Kopetz. Me complace tener hoy conmigo al Dr. Sobrero y al Dr. Xu para comentar los casos de dos pacientes. Les doy la bienvenida a ambos.

Dr. Sobrero:

Hola

Dr. Xu:

Hola

Dr. Kopetz:

Veamos el caso de nuestro primer paciente. Se trata de un varón de 58 años de edad, conductor de camiones, que pesa 115 kg. En los últimos 3 meses, ha perdido 10 kilos (22 libras) y se queja de dolor abdominal, diarrea y pérdida de apetito. Presenta una masa palpable en el lado izquierdo del abdomen. Los estudios de imagenología revelan una masa por encima del colon sigmoideo y 3 lesiones metastásicas del hígado (estas tienen un diámetro máximo de 3 centímetros). Adicionalmente, presenta 6 lesiones pulmonares bilaterales. El diámetro máximo de estas lesiones es de 1.5 cm. La endoscopia confirma una estenosis sigmoidea no crítica y adenocarcinoma mediante la biopsia. Su equipo de manejo opta por la terapia sistémica.

Así pues, Dr. Xu, ahora que tenemos esta información, ¿qué opción farmacológica de primera línea elegiría si se descubriese que este paciente presenta RAS y BRAF no mutado?

Dr. Xu:

Gracias por invitarme a esta entrevista y a este debate. Bueno, respecto a este caso, deberíamos definir el objetivo de nuestro tratamiento. Creo que en este caso se ha propagado la enfermedad al hígado y al pulmón, lo que significa que es una enfermedad incurable. Esto se debe a que padece varias enfermedades metastásicas. No podemos extirpar todo el tumor, lo que significa que tenemos que proseguir con un objetivo de criterio de valoración de supervivencia prolongada de nuestro tratamiento. Considere que podemos elegir, para esta situación, la quimioterapia más los agentes biológicos. Para la quimioterapia, podemos elegir FOLFOX, CAPOX o FOLFIRI, por lo que cualquiera de estas 3 pautas es adecuada para este paciente. Depende del perfil biológico. Por lo tanto, si el paciente presenta RAS y BRAF de tipo no mutado —y además, este es el lado izquierdo de la enfermedad—es posible que en este momento sea una de las mejores opciones la quimioterapia, quimioterapia más cetuximab. Es posible que esta sea la mejor opción, porque tenemos la documentación y los datos, como FIRE-3 o CALGB. Por lo tanto, para estos casos, el paciente presenta la posibilidad de supervivencia más prolongada, como con la quimioterapia más cetuximab.

Dr. Kopetz:

Y en cuanto a usted, Dr. Sobrero, si este paciente presentara RAS mutado, ¿cambiaría su abordaje?

Dr. Sobrero:

Bien, en el caso de que el tumor presentase una mutación RAS, por supuesto que mi abordaje sería completamente diferente. En ese caso, obviamente, los anti-EGFR están contraindicados. No utilizaría nunca un anti-EGFR en esta situación. Como fármaco-biólogo, elegiría bevacizumab, y no estaría seguro acerca de utilizar una pauta quimioterapéutica doble o triple como complemento del

bevacizumab.No obstante, mi elección sería- mi elección personal sería una pauta doble más bevacizumab. Estaría aún más preocupado por este caso, si presentara mutación RAS, porque el pronóstico general para este paciente sería peor, a pesar de que está afectado el lado izquierdo del colon.

Dr. Kopetz:

Bien, Dr. Xu, existen muchas guías de tratamiento, de la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) y la Red Nacional de Centros Oncológicos Integrales (NCCN), así como otras organizaciones regionales.

¿Podría darnos un repaso de lo que recomienda cada una de estas pautas a la hora de tratar el cáncer colorrectal metastásico del lado izquierdo?

Dr. Xu:

Sí, quizá las pautas de la NCCN. Bueno, se recomiendan la mayoría de los agentes biológicos para este tipo de paciente, como la mutación RAS del lado izquierdo, el tipo no mutante , así que puede usar uno de estos tratamientos de quimioterapia, el bevacizumab como primera línea o la quimioterapia más cetuximab para este tipo de casos, pero en las pautas de la ESMO, quizá recomiendan o se refieren más en esta situación a la quimioterapia combinada de cetuximab, por lo que es un poco diferente. Sin embargo, en ambas pautas, la combinación recomendada es de la quimioterapia más ambos agentes biológicos o quizás en la ESMO apoyan un poco más la combinación de cetuximab. En la región asiática, se recomiendan ambas combinaciones. Por supuesto, quizás un poco para el RAS de tipo no mutante del lado izquierdo en China; por lo tanto, una combinación un poco más fuerte con el cetuximab.

Dr. Kopetz:

Para aquellos que se acaben de incorporar, esta es CME de ReachMD. Soy el Dr. Scott Kopetz. Y junto a mí, para hablar sobre la toma de decisiones clínicas en el cáncer colorrectal metastásico, se encuentran el Dr. Sobrero y el Dr. Xu. Anteriormente, hemos comentado cómo los tumores del lado izquierdo pueden orientar el enfoque del tratamiento. Revisemos ahora a los tumores del lado derecho. En el caso del siguiente paciente, tenemos a una mujer de 27 años con una carrera prometedora en el mundo de la publicidad y sin antecedentes familiares de cáncer colorrectal. Pesa 61 kg (135 libras) y se queja de fatiga, debilidad y calambres esporádicos agudos en el lado derecho. Presenta una leve anemia en los análisis de sangre y los estudios de imagen muestran una gran masa en el colon ascendente, así como 4 lesiones grandes de 3 a 6 centímetros en los segmentos 5 y 6 del lado derecho del hígado. Una endoscopia muestra adenocarcinoma y estenosis no crítica. Al igual que en el caso de nuestro primer paciente, su equipo de tratamiento opta por la terapia sistémica. Así pues,

Dr. Sobrero, ahora que tenemos todos los detalles, ¿qué opciones farmacológicas de primera línea elegiría si esta paciente presentara RAS y BRAF de tipo no mutante?

Dr. Sobrero:

Bueno, estaría extremadamente preocupado por este caso porque presenta una enfermedad masiva, tanto en el sitio primario como en el metastásico. Aunque realmente espero que esta joven pueda recorrer el camino hacia una posible curación, porque solo tiene cuatro lesiones en el hígado, y realmente estas cuatro lesiones están en los segmentos 5 y 6, lo que es muy sencillo para cualquier cirujano hepático. Esto significa que es un procedimiento muy sencillo, porque estas lesiones pueden ser resecables con mucha facilidad. Me sorprende que el equipo optara por la quimioterapia sistémica en primer lugar sin consultar a un cirujano; sin embargo, puesto que ella presenta síntomas y las lesiones son de entre 3 y 6 centímetros, también me preocuparía enviar esta paciente directamente al quirófano. Por lo tanto también habría elegido, de todas formas, la quimioterapia sistémica. ¿Qué terapia sistémica y bioterapia? Este tumor está a la derecha, lo que me preocupa, porque los tumores de colon del lado derecho viven de 10 a 14 meses menos que los del lado izquierdo; me preocupa mucho este caso. Tengo en este caso dos o tres posibles opciones. Este caso presenta RAS de tipo no mutante, por lo que puedo seguir considerando los anti-EGFR, ya sea panitumumab o cetuximab, junto con un tratamiento doble, como FOLFOX o FOLFIRI. El motivo de esto es que los anti-EGFR del lado derecho, aunque son menos eficaces (lo que afecta a la supervivencia en general), son más activos y esto implica un mayor efecto en la respuesta que el bevacizumab. Entonces, una primera opción que podría considerar sería un tratamiento doble más un anti-EGFR, con RAS de tipo no mutante. Esperaría un índice de respuesta del 20 % más. Sin embargo, puesto que los anti-EGFR del lado derecho suelen ser mucho menos eficaces, sin actividad, que el bevacizumab, en este caso preferiría la segunda opción que estoy considerando, un tratamiento doble más bev. De hecho, puesto que ella tiene 27 años, sufre dolores, presenta síntomas y la propagación de la enfermedad es masiva, estoy convencido de que prefiero la tercera opción que podría considerar, es decir, FOLFOXIRI, la triple quimioterapia, más bevacizumab.

Dr. Kopetz:

Y si esta paciente presentara la mutación RAS, ¿cómo cambiaría esto su enfoque?

Dr. Sobrero:

Si este caso presentara la mutación RAS, obviamente no consideraría nunca un anti-EGFR. Si presentara una mutación RAS, elegiría sin duda alguna el tratamiento triple, FOLFOXIRI, más bev. Si la paciente respondiera, no la trataría durante más de 2 meses, sino que iría directamente al cirujano, y si el cirujano operara en este caso, me inclinaría por la operación y la complementarí con FOLFOXIRI como tratamiento adyuvante, la extirpación completa de la localización primaria y la

metástasis, situada esta en los segmentos 5 y 6.

Dr. Kopetz:

Dr. Xu, ¿quería comentar algo?

Dr. Xu:

Bueno, si este es el tipo mutante, podríamos haber usado la quimioterapia más bevacizumab, pero este caso es potencialmente extirpable. Por lo tanto, el FOLFOXIRI, los tratamientos triples, pueden obtener un mejor índice de respuesta, incluso con o sin bevacizumab.

Dr. Kopetz:

Dr. Sobrero, me gustaría conocer su opinión sobre este aspecto de nuestro debate. Si volvemos a considerar las pautas de la ESMO, la NCCN y otros organismos, como Pan-Asia y las preferencias regionales, ¿cómo recomiendan tratar el cáncer colorrectal metastásico del lado derecho?

Dr. Sobrero:

Básicamente, vuelven a dar mensajes muy similares. Sin embargo, diría que las pautas procedentes de Asia coinciden más con las de la NCCN. Crean una especie de dogma sobre el hecho de que los anti-EGFR no se deberían administrar en el lado derecho. Especialmente en las guías más recientes de la NCCN, se especifica en dividir al tumor de colon del lado derecho en dos subsegmentos: el colon ascendente y el intestino ciego.

No se considera adecuado ofrecer un tratamiento con un anti-EGFR, mientras que en el caso del colon transversal, sí puede resultar serlo. En consecuencia, la indicación de Asia y de la NCCN es bastante clara. No usar nunca anti-EGFR en el lado derecho. La indicación de la ESMO es mucho más abierta y libre, en caso de conversión: el hecho de que los anti-EGFR permitan un índice de respuesta extra del 20 %,

favorecería la combinación de un tratamiento doble más un anti-EGFR en el caso de que el tumor sea RAS de tipo no mutante.

Dr. Kopetz:

Dr. Sobrero, antes de concluir el debate, ¿qué diría que es lo más importante que debe recordarse cuando se considera la lateralidad de los tumores de cáncer colorrectales?

Dr. Sobrero:

De acuerdo, intentaré resumirlo. Diría que lo primero que debe tenerse en cuenta es el hecho de que los tumores localizados en el lado derecho viven aproximadamente un año menos que los del lado izquierdo.

Por lo tanto, estamos hablando de 35 meses en el lado izquierdo y 25 meses en el lado

derecho. Ahora bien, yo estaría bastante abierto a los tratamientos y ese es el motivo por el que también recalco el hecho de que todas las pautas tienden a converger, por lo que es difícil cometer un error. Pero mi mensaje principal es que es importante identificar la condición en la que sería un error tratar un tumor del lado izquierdo con un anti-VEGF (bevacizumab) y la condición en la que sería un error tratar a un paciente con un anti-EGFR en el lado derecho.

Y la primera condición es tener un tumor en el lado izquierdo que deba reducirse en un paciente sintomático.

Para mí, usar bev en estas condiciones sería un error. Yo usaría siempre un anti-EGFR, panitumumab o cetuximab. En el lado opuesto, en el lado derecho donde suele recomendarse bevacizumab, si tengo un caso en el que no es necesaria la reducción, el uso de un anti-EGFR es para mí un claro error. Por lo tanto, en primer lugar, el pronóstico diferente y, en segundo lugar, pueden usarse las distintas combinaciones de quimioterapia y los distintos fármacos biológicos que tenemos a nuestra disposición; sin embargo, hay determinadas condiciones en las que deben respetarse las pautas por completo.

Dr. Kopetz:

Dr. Xu, ¿usted qué opina?

Dr. Xu:

Si, la lateralidad, en realidad, mediante el análisis genético, sabemos que el lado izquierdo y el lado derecho tienen un perfil genético diferente. Por lo general, en el lado derecho, el paciente presenta una alta mutación,

por lo que el lado derecho del paciente tiene un peor pronóstico que el izquierdo. En general, el paciente tiene una mayor supervivencia para el lado izquierdo. En cuanto al tratamiento, depende del lado izquierdo y del lado derecho, por lo que las opciones biológicas, los agentes biológicos, puede que sean un poco diferentes, así que depende de la lateralidad. De todas formas, sabemos que el paciente con un tumor en el lado izquierdo suele tener un mejor diagnóstico.

Dr. Kopetz:

Esta es una forma fantástica de culminar nuestro debate sobre este tema. Gracias a los dos por su participación en el día de hoy. En resumen, hemos hablado sobre dos casos con presentaciones muy diferentes en los lados izquierdo y derecho del colon. También hemos aprendido que la función de las terapias con anti-VEGF y anti-EGFR puede variar sustancialmente, lo que añade más elementos para la reflexión a la hora de elegir la terapia adecuada para el paciente adecuado. No solo debemos considerar el estado RAS y BRAF de nuestros pacientes, sino que ahora debemos prestar mucha atención a la localización del tumor y ayudar a tomar decisiones óptimas sobre el tratamiento para nuestros pacientes. Por este motivo me gustaría dar las gracias a nuestros dos médicos

participantes, el Dr. Xu y el Dr. Sobrero, por ofrecernos sus puntos de vista y su experiencia a la hora de hablar sobre estos casos.