

### 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/otimizar-o-tratamento-e-a-selecao-de-doentes-em-cancro-colorretal-metastatico-com-mutacao-braf-v600e/12518/>

Released: 05/17/2021

Valid until: 05/17/2022

Time needed to complete: 15 minutos

### ReachMD

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

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

(866) 423-7849

---

Otimizar o tratamento e a seleção de doentes em Cancro Colorretal Metastático com mutação BRAF V600E

Dr. Kopetz:

O cancro colorretal metastático com mutação BRAF V600E é um subgrupo muito agressivo do cancro colorretal e as opções de tratamento têm sido muito limitadas. Avistam-se mais estratégias, mas como serão efetivamente utilizadas na nossa prática clínica diária?

Está a assistir a CME, no ReachMD, comigo, Dr. Scott Kopetz.

Dr. Taieb:

E eu sou o Dr. Julien Taieb.

Dr. Kopetz:

Hoje, temos muito a discutir. Vamos a isso. Dr. Taieb, antes de mais, pode fazer-nos uma breve síntese dos biomarcadores genómicos associados ao cancro colorretal?

Dr. Taieb:

Sim, obrigado pela questão, Dr. Kopetz. Penso que, sem dúvida, já não se pode falar apenas sobre um cancro colorretal. Existem diferentes cancros colorretais com diferentes perfis moleculares. Hoje - e, talvez, nos anos futuros - importa ter, desde logo, ainda antes de iniciar o tratamento de primeira linha, pelo menos 3 tipos de marcadores: O estado IMS para posterior seleção da imunoterapia, apesar da questão do Síndrome de Lynch ou outros; a mutação BRAF, em especial V600E, porque discutiremos essa opção concreta de tratamento para os nossos doentes; e o composto RAS que está dividido em NRAS e KRAS, sendo necessário o perfil RAS completo desde o início.

Dr. Kopetz:

Esse é um ponto muito importante. Esta testagem deve ser feita o mais cedo possível, porque o conhecimento do contexto dos doentes proporciona um melhor entendimento dos tratamentos a administrar durante todo o processo. Por isso, creio que esta testagem precoce nos doentes, após o diagnóstico de doença metastática, é um ponto essencial na prática clínica.

Dr. Taieb:

Absolutamente. E, Dr. Kopetz, com base nesta síntese, como é que a patofisiologia da genética do tumor nos permite chegar ao tratamento pretendido? Pensemos especificamente em doentes com cancro colorretal metastático com mutação BRAF V600E.

Dr. Kopetz:

Claro. Sabemos que o BRAF V600E é um oncogene crítico, uma mutação que resulta em ativação constitutiva da proteína BRAF e em sinalização da via de MAP quinase. A biologia deste tumor revela uma sensibilidade única à via de MAP quinase. Ou seja, a sobrevivência e proliferação das células destes tumores são muito dependentes da sinalização da via de MAP quinase. O desafio é saber como o inibimos e nos adaptamos, com sucesso, às readaptações do tumor em resposta a inibição de nodos. São esses os avanços que têm sido feitos nesta área: saber como abordar a mutação V600E, bem como as posteriores adaptações do tumor, agora mais comuns com a combinação de um inibidor de EGFR.

Dr. Taieb:

Este é um ponto muito crítico, pois sabemos que, em comparação com outros, os tumores com mutação BRAFV600E, o cancro colorretal, não respondem bem ao único inibidor de BRAF. Outro ponto importante, creio, para o público, é o facto de que o V600E é a mutação a que chamamos “mutação BRAF”. As outras, as mutações BRAF, existem de facto. São muito mais raras - menos de 10% de todas as mutações BRAF - e, hoje, não possuem um prognóstico tão negativo, em comparação com o BRAF V600E e não dispomos de uma opção terapêutica específica para estes doentes.

Dr. Kopetz:

Para quem acaba de chegar, está a assistir a CME, no ReachMD. Eu sou o Scott Kopetz e tenho comigo o Dr. Julien Taieb. Estamos a discutir a aplicação de tratamentos emergentes à prática clínica no contexto do cancro colorretal metastático com mutação BRAF V600E.

Bom ponto de partida. Começamos pelo nosso primeiro caso. Trata-se de um doente inicialmente diagnosticado com cancro do cólon localizado no lado esquerdo. Sem metástases distantes, foi realizada cirurgia: colectomia esquerda com estágio de um tumor T3 N1b com estabilidade de microssatélite. Foi realizada a testagem de mutação. RAS do tipo selvagem, tendo sido detetada mutação BRAF V600E. Após tratamento com 12 ciclos de FOLFOX, a avaliação demonstrou um novo linfonodo ilíaco e 2 nódulos pulmonares.

Dr. Taieb, consegue explicar-nos o que escolheria como tratamento de primeira linha para este doente com cancro colorretal metastático com mutação BRAF V600E?

Dr. Taieb:

Este caso parece-me muito interessante, pois estamos perante um doente reincidente após tratamento adjuvante com FOLFOX. Acredita-se, desde há 5 ou 6 anos, que, sendo o BRAF uma doença extremamente agressiva, um tratamento agressivo faz todo o sentido. Somos motivados para administrar a estes doentes uma quimioterapia em regime triplo, geralmente com bevacizumab. Por se tratar de uma doença severa, o tratamento de primeira linha tem de ser muito intensivo. Mas o ensaio TRIBE também nos demonstrou que, quando alguém recebeu tratamento com FOLFOX, talvez o tratamento de primeira linha com quimioterapia em regime triplo com bev não seja assim tão positivo e não apresenta a vantagem que procuramos com um tratamento de primeira linha agressivo. Podemos debater, por exemplo, a interrupção de um tratamento com apenas FOLFIRI bevacizumab, dependendo também, claro, da condição do doente e do exame biológico, pois sabemos que nem todos os doentes são elegíveis para este tratamento em regime triplo.

A segunda questão é que sabemos que as mutações BRAF são exclusivas da mutação RAS. Logo, um mutante de BRAF equivale a um RAS do tipo selvagem. Também podemos discutir o papel do tratamento de primeira linha com cetuximab com uma quimioterapia em regime duplo, por exemplo, ou até triplo, como tem sido demonstrado em pequenos subgrupos e analisado em certos estudos, como o estudo VOLFI. É uma questão pertinente. O ensaio alemão, ensaio de fase 2, aleatório, comparará esta quimioterapia em regime triplo com bev ou com cetuximab.

A última questão que levanto é: o tratamento de primeira linha, em especial num doente reincidente após tratamento adjuvante com FOLFOX, é uma boa base para administrar um agente direcionado a BRAF a este doente? Aqui, não dispomos de muitos dados de partida. Penso que, em determinado nível do registo, poderemos utilizar, em certos países, a combinação de encorafenib e cetuximab, mas temos o ensaio ANCHOR que testou encorafenib em associação com binimetinib, um inibidor de MEK, com cetuximab no tratamento de primeira linha de cerca de 90 doentes com cancro colorretal metastático com mutação BRAF V600E. Este ensaio será divulgado na ASCO, este ano, mas já foi divulgado para incidência intermitente da primeira parte do ensaio - o 41.º doente na ESMO-GI, no ano passado. Aquilo a que assistimos é a uma impressionante taxa de resposta de cerca de 50%. Creio que foi de exactamente 50% na primeira análise. A sobrevivência livre de progressão foi mais ou menos semelhante ao divulgado no tratamento de segunda linha - um pouco insatisfatória. Aguardamos o resultado da sobrevivência global, na ASCO, este ano.

Percebemos que existe uma mudança no paradigma e que não existem certezas sobre qual será, no futuro, o tratamento de primeira linha de referência para a mutação BRAF. E, claro, a ideia seria combinar a quimioterapia e o agente direcionado ao RAF. Teremos estes resultados finais dentro de alguns anos, porque se trata do estudo BREAKWATER combinando quimioterapia e encorafenib em associação com cetuximab. Este ensaio está a iniciar agora, claro. Está a recrutar, mas teremos de aguardar alguns anos até aos resultados finais.

Dr. Kopetz:

Conseguiu resumir muito bem, passando a ideia de que o paradigma continua a mudar. Penso que existe muito interesse e ótimos motivos para a combinação de opções direcionadas e quimioterapia neste caso. Reconhecendo que a quimioterapia pode melhorar a duração do controlo da doença, a esperança consiste em tentar otimizar a resposta através da combinação. Penso que o caminho passa por aproveitar as vantagens de ambas as modalidades. É por isso que realizamos o estudo e aguardamos, com expectativa, os resultados do BREAKWATER.

Dr. Taieb:

Obrigado, Dr. Kopetz. Passamos a um segundo caso? Trata-se de uma mulher de 62 anos, com cancro colorretal com mutação BRAF V600E. Anteriormente, recebeu tratamento com FOLFIRINOX bev – a quimioterapia em regime triplo com bev. A paciente tem um tumor primário localizado no lado direito que está a progredir. Qual seria a sua atitude e possíveis tratamentos perante esta doente?

Dr. Kopetz:

Esta população está perfeitamente alinhada como o estudo BEACON. Foram estudados doentes que receberam 1 ou 2 tratamentos de primeira linha com quimioterapia sistémica. Colocando a questão do estudo BEACON, comparando com o controlo de um tratamento com FOLFIRI, irinotecan com, cetuximab, o estudo analisou uma combinação de encorafenib e cetuximab ou do regime triplo encorafenib, binimetinib e cetuximab. O estudo chegou ao seu desfecho primário demonstrando a vantagem e a sobrevivência nos regimes triplo e duplo em comparação com o controlo. Para surpresa de muitos, o estudo demonstrou uma atividade muito forte em resposta ao regime duplo de encorafenib e cetuximab, mas nenhum benefício claro com a adição de binimetinib. As taxas de resposta foram superiores - cerca de 20% *versus* 27% na segunda e terceira linhas, mas não se registou nenhuma melhoria na sobrevivência livre de progressão ou na sobrevivência global desta população. Assim, surge uma nova referência de cuidado através de encorafenib em associação com cetuximab - o regime duplo - que, de facto, demonstrou benefícios ao nível da atividade e da sobrevivência nesta população.

Logo, foi esse o tratamento administrado a esta doente. Ela demonstrou uma resposta ao tratamento e conseguiu manter a terapia durante cerca de 6 meses. As toxicidades da terapia são bastante bem toleradas. As toxicidades dérmicas comuns com o inibidor de EGFR aparentaram-se algo mitigadas com a adição de um inibidor de BRAF. Trata-se de uma biologia muito interessante relacionada com a resposta na pele e a modulação dessa toxicidade. Outros efeitos secundários podem incluir fadiga e náusea ligeira. Podem também surgir algumas artralguas associadas ao inibidor de BRAF.

Os passos seguintes nesta área consistem em perceber como podemos aumentar a duração do controlo da doença. Apesar de, como o Julien mencionou, obtermos, no estudo ANCHOR e outros, taxas de resposta de 50%, dependendo de onde empregamos essas terapias direcionadas, sabemos que o tumor consegue adaptar-se. E o tumor consegue encontrar mecanismos para reativar a sinalização da MAP quinase. Estamos perante tumores altamente dependentes desta via e que encontram mecanismos alternativos para a reativação. Existem diversas áreas para pesquisa futura: como retrocedemos, durante a progressão, e tentamos intercalar alguma desta sinalização da MAP quinase restaurada? São vários os estudos em curso que analisam inibidores de ERK, inibidores de SHIP2, inibidores de CDK4/6 em combinação.

Foi uma conversa muito interessante. Antes de terminarmos, Julien, pode partilhar uma mensagem final com o nosso público?

Dr. Taieb:

Claro, Scott. Penso que a mensagem final mais importante é testar os nossos doentes antecipadamente, para obter todo o perfil molecular e conseguir identificar estas mutações BRAF V600E, mas também os demais subgrupos definidos por biomarcador, com vista a abordagens terapêuticas específicas. Vimos que existem várias novas opções para o BRAF V600E e que dispomos de uma base para a estratégia futura de tratamento nestes doentes, mas, primeiro, é preciso testar.

Dr. Kopetz:

Sem dúvida. Concordo totalmente. Acrescentaria que, com referiu, esta é uma área em constante evolução e que estão a surgir novas terapias - combinações e novas abordagens -, por isso, incentive, sempre que possível, a integração dos doentes em ensaios clínicos. Só assim conseguiremos progredir junto desta população e melhorar os resultados dos nossos doentes.

Infelizmente, o nosso tempo acabou por hoje. Gostaria de agradecer ao público que nos ouviu e ao Julien, por me ter acompanhado e partilhado as suas valiosas perspetivas. Foi um prazer.

Dr. Taieb:

Obrigado.