

Transcript Details

This is a transcript of a continuing medical education (CME) activity. 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/optimizacion-del-tratamiento-y-la-seleccion-del-paciente-en-cancer-colorrectal-metastatico-con-mutacion-v600e-del-braf/12517/>

Released: 05/17/2021

Valid until: 05/17/2022

Time needed to complete: 15 minutos

ReachMD

www.reachmd.com

info@reachmd.com

(866) 423-7849

Optimización del tratamiento y la selección del paciente en cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E del BRAF

Dr. Kopetz:

El cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E en el BRAF es un subtipo de cáncer colorrectal muy agresivo, y las opciones estándar de tratamientos han estado muy limitadas. Hay más estrategias en el horizonte, pero ¿cómo se utilizarán realmente estas estrategias emergentes en nuestra práctica clínica diaria?

Esto es CME en ReachMD, y yo soy el Dr. Scott Kopetz.

Dr. Taieb:

Y yo soy el Dr. Julien Taieb.

Dr. Kopetz:

Tenemos mucho para analizar hoy, así que comencemos. Dr. Taieb, ¿podría empezar dándonos una breve descripción general de los biomarcadores genómicos asociados al cáncer colorrectal?

Dr. Taieb:

Gracias por la pregunta, Dr. Kopetz. Creo que, claramente, hoy en día no podemos hablar de un solo tipo de cáncer colorrectal. Tenemos distintos tipos de cáncer colorrectal con diferentes perfiles moleculares. Lo que es indispensable hoy en día (esto puede evolucionar en los próximos años) es tener desde el principio, antes de comenzar con la primera línea, al menos 3 tipos de marcadores: El estado de la MSI para la posterior selección de la inmunoterapia y a pesar del problema del síndrome de Lynch u otros; la mutación en el BRAF, especialmente la V600E, porque aquí analizaremos esas opciones específicas de tratamiento para nuestros pacientes; y los compuestos del RAS que se dividen en NRAS y KRAS, y lo que necesitamos desde el principio es el perfil del RAS completo.

Dr. Kopetz:

Sí, y es un punto importante el que acaba de hacer, que este análisis es algo que se debe hacer temprano, porque entender el panorama de los pacientes permite un mejor entendimiento de los tratamientos que debemos proporcionar durante el tratamiento continuo. Considero que esta idea de realizar análisis tempranos en los pacientes, después del diagnóstico de la enfermedad metastásica, es un punto realmente importante en la práctica clínica.

Dr. Taieb:

Absolutamente. Dr. Kopetz, con esta descripción general en mente, ¿cómo nos provee la patofisiología de la genética del tumor con un tratamiento objetivo? Concentrémonos específicamente en objetivos para pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E en el BRAF.

Dr. Kopetz:

Desde luego. Sabemos que el BRAF V600E es un oncogén crítico, y esta mutación da lugar a una activación constitutiva de la proteína del BRAF, y da como resultado una señalización de la vía quinasa MAP. La biología de este tumor muestra una sensibilidad exquisita a la vía quinasa MAP, lo que significa que estos tumores dependen de la vía quinasa MAP para la supervivencia y proliferación

celular. El desafío es cómo inhibimos esto, y cómo nos adaptamos de manera óptima a las formas en que el tumor puede cambiar como respuesta a la inhibición de ganglios individuales. Y esos son los avances que se han hecho en esta área, es entender cómo atacar tanto a la mutación V600E como a las adaptaciones del tumor que pueden ocurrir luego, con mayor frecuencia ahora con la combinación de un inhibidor del EGFR.

Dr. Taieb:

Este es un punto crítico porque sabemos que, comparado con los otros, los tumores con mutación V600E en el BRAF, en el cáncer colorrectal, no responden bien al único inhibidor del BRAF. Y otro punto que me parece importante es que la audiencia recuerde que V600E es la mutación que llamamos BRAF mutante. Las otras mutaciones del BRAF, existen. Son mucho más extrañas (menos del 10 % de todas las mutación del BRAF) y, actualmente, no tienen tan mal pronóstico comparadas con la V600E del BRAF, y no tenemos ninguna opción de tratamiento para estos pacientes.

Dr. Kopetz:

Para aquellos que recién se unen, están escuchando CME en ReachMD. Soy Scott Kopetz, y hoy aquí conmigo está el Dr. Julien Taieb. Estamos analizando cómo aplicar regímenes de tratamiento emergentes en la práctica clínica para el cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E del BRAF.

Buen punto. Comencemos con nuestro primer caso. A este paciente inicialmente se le diagnosticó cáncer de colon localizado en el lado izquierdo. Sin metástasis distante, por lo que se realizó una cirugía (colectomía del lado izquierdo con una estadificación de un tumor microsatélite estable T3 N1b). Se realizó una prueba de mutación. El RAS era de tipo salvaje, pero se detectó una mutación V600E del BRAF. Después de tratar con 12 ciclos de FOLFOX, la evaluación mostró un nuevo ganglio linfático ilíaco y 2 nódulos pulmonares.

Dr. Taieb ¿podría decirnos qué consideraría como tratamiento de primera línea para un paciente como este con cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E del BRAF?

Dr. Taieb:

Considero que este caso es bastante interesante porque tenemos un paciente con una recaída luego del FOLFOX adyuvante. Generalmente, la idea era, yo diría desde hace 5 o 6 años, que como el BRAF era una enfermedad muy agresiva, tenía mucho sentido proporcionar un tratamiento agresivo, y estábamos incentivados a proporcionar una quimioterapia triple, generalmente con bevacizumab en estos pacientes. Como la enfermedad es grave, queremos una primera línea muy intensa. Sin embargo, también sabemos por el ensayo TRIBE que, cuando alguien ha recibido de primera línea FOLFOX, tal vez el triplete, quimioterapia con bev., no sea tan bueno como en los otros, y no obtiene la ventaja que buscamos para esta primera línea agresiva. Y se puede debatir, por ejemplo, con un FOLFIRI bevacizumab solo, también dependiendo de la condición y el examen biológico de su paciente, porque sabes que no todos los pacientes son elegibles para este régimen triple.

La segunda pregunta es que sabes que las mutaciones del BRAF son exclusivas de una mutación del RAS, entonces cuando tienes una mutación del BRAF, eres RAS salvaje. Y aquí también podríamos analizar el rol del cetuximab de primera línea con una quimioterapia doble, por ejemplo, o incluso una triple como se ha demostrado en pequeños subgrupos, analizados en algunos estudios como el VOLFI. Y es una pregunta real. Y el ensayo alemán, ensayo de fase 2, aleatorizado, comparará esta quimioterapia triple con el bev o el cetuximab.

Y la última pregunta que me gustaría hacer es, ¿la primera línea, en especial en un paciente con una recaída luego del FOLFOX adyuvante, es una buena opción para dar un agente dirigido (agente dirigido al BRAF) a este paciente? Y sobre esto no tenemos mucha información de primera línea. Creo que en algún nivel de la inscripción, podríamos ser capaces en algunos países de utilizar el conjunto encorafenib y cetuximab, pero tenemos el ensayo ANCHOR que analizó el encorafenib más el binimetinib, un inhibidores del MEK, más cetuximab en primera línea en aproximadamente 90 pacientes con cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E del BRAF. Este ensayo finalmente se informará en la ASCO este año, pero ya ha sido informado por el incidente intermitente de la primera parte del ensayo, el paciente n.º 41 en ESMO-GI el año pasado. Y lo que observamos es que la tasa de respuesta es bastante impresionante, alrededor del 50 %. Creo que fue exactamente del 50 % en el primer análisis. La SLP (supervivencia libre de progresión) fue parecida a la que se había informado en segunda línea. Esto fue un poco decepcionante. Y estamos esperando el resultado de la SG (supervivencia general) en la ASCO este año.

Entonces vemos que el panorama se mueve y no podemos estar realmente seguros de cuál será el tratamiento estándar de primera línea para la mutación del BRAF en el futuro. Y por supuesto, la idea sería combinar la quimioterapia y los agentes dirigidos al RAF. Y tendremos estas puntuaciones en unos años, porque el estudio BREAKWATER, que combina la quimioterapia con el encorafenib y el cetuximab, está al frente. Por supuesto, este ensayo comienza ahora. Está reclutando, pero tendremos que esperar unos años para saber los resultados finales.

Dr. Kopetz:

Sí, y está bien resumido y realmente refleja el hecho de que el panorama está en cambio continuo. Y creo que hay mucho interés y un buen razonamiento sobre por qué uno debe combinar dirigidos y quimioterapia. Creo que reconocer que la quimioterapia mejora la duración del control de la enfermedad brinda esperanza, pero realmente tratar de optimizar la respuesta con la combinación. Y creo que sacar ventaja de las fortalezas de ambas modalidades es la dirección en la que debemos ir. Pero por eso realizamos el estudio, y esperamos con ansias los resultados del BREAKWATER para continuar.

Dr. Taieb:

Gracias, Dr. Kopetz. ¿Podemos enfocarnos ahora en el segundo caso? Es una mujer de 62 años con cáncer colorrectal metastásico con mutación V600E en el BRAF. Se la ha tratado previamente con FOLFIRINOX bev (la quimioterapia triple más bev). Tiene un tumor primario en el lado derecho del colón, y está progresando. ¿Cuál sería hoy su actitud y las posibilidades de tratamiento para esta paciente?

Dr. Kopetz:

Esta población encuadra justo con el estudio BEACON. Tomar pacientes con 1 o 2 líneas de tratamiento previas, de quimioterapia sistémica, y hacer la pregunta en el estudio BEACON, comparado con un control de un FOLFIRI, irinotecan con cetuximab. Este estudio observó la combinación del encorafenib y cetuximab o el triplete de encorafenib, binimetinib y cetuximab. Y el estudio cumplió con las puntuaciones principales de demostrar la ventaja y la supervivencia del triplete, así como también del doblete comparado al control. El estudio, para nuestra sorpresa, demuestra una actividad fuerte en respuesta con el doblete del encorafenib y cetuximab, pero no un beneficio claro con la adición del binimetinib. Lo que observamos fue que las tasas de respuesta fueron mayores, aproximadamente el 20 % contra el 27 % en la segunda y tercera líneas. Pero no hubo ninguna mejora en la supervivencia libre de progresión o en la supervivencia general en esta población. Esto nos ha dejado un nuevo estándar de tratamiento de encorafenib y cetuximab (el doblete) que ha demostrado una actividad y un beneficio de supervivencia en esta población.

Ese es el tratamiento que recibió este paciente. Continuó con una respuesta al tratamiento y pudo estar en terapia alrededor de 6 meses. Las toxicidades del régimen son bien toleradas. Las toxicidades de la piel que esperamos observar con un inhibidor del EGFR en realidad parecen mitigarse con la adición de un inhibidor del BRAF. Una biología muy interesante relacionada con la retroalimentación de la piel y la modulación de dicha toxicidad. Pero hay otros efectos secundarios como la fatiga, algunas náuseas leves, puede haber artralgias que aparezcan con el inhibidor del BRAF.

¿Pero los próximos pasos en esta área son tratar de entender cómo incrementar la duración del control de la enfermedad? Aunque, como mencionó Julien, en el estudio ANCHOR y en otros podemos obtener tasas de respuesta tan altas como del 50 % dependiendo de dónde implementemos estos tratamientos dirigidos, lo que sabemos es que el tumor se puede adaptar. Y el tumor puede encontrar mecanismos para reactivar esa señalización quinasa MAP. Recordar que estos tumores son realmente adictos a esta vía, y encuentran mecanismos alternativos para su reactivación. Hay una cantidad de áreas en curso para futuras investigaciones, que observan cómo retrocedemos al tiempo de la progresión e intentan interceptar algunas de estas señales de la vía quinasa MAP. Y hay una cantidad de estudios en curso que observan a los inhibidores de ERK, inhibidores de SHIP2, inhibidores de CDK4/6 combinados.

Esto ha sido una conversación fascinante, pero antes de concluir, Julien, ¿podrías compartir tu moraleja con la audiencia?

Dr. Taieb:

Por supuesto, Scott. Considero que la principal moraleja es evaluar a nuestros pacientes por adelantado para tener el perfil molecular completo y ser capaces de identificar estos BRAF V600E, pero también los otros subgrupos de biomarcadores, para tener enfoques de tratamiento específicos. Hemos visto que para la V600E del BRAF hay muchas opciones nuevas, y que tenemos algo sobre lo que construir para futuras estrategias de tratamiento en estos pacientes. Pero primero se deben evaluar.

Dr. Kopetz:

Absolutamente, no podría estar más de acuerdo. Y agregaría, como mencionaste, que esta es un área que evoluciona constantemente, y están llegando nuevos tratamientos (combinaciones y enfoques nuevos). Así que incentiven a sus pacientes, siempre que sea posible, a hacerse ensayos clínicos, porque esta es realmente la única forma en la que podremos hacer un progreso en esta población y mejorar los resultados para nuestros pacientes.

Desafortunadamente, se nos acabó el tiempo por hoy, pero me gustaría agradecer a la audiencia por escuchar, y a ti, Julien, por acompañarme y compartir tus valiosos conocimientos. Un placer hablar hoy con usted.

Dr. Taieb:

Gracias.