

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/melhorar-a-pratica-clinica-na-gestao-do-mcrc-enfase-no-lado-do-tumor/10765/>

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

Melhorar a Prática Clínica na Gestão do mCRC: Ênfase no Lado do Tumor

Dr. Kopetz:

Parte do que torna o cancer colorretal metastático tão difícil de gerir é o fato que este surge com múltiplas mutações genéticas, expressões e amplificações, tais como o lado e localização do tumor. E, apesar de reconhecer que estas diferenças podem ser desafiadoras, as boas notícias são que oferecem pistas essenciais sobre qual a melhor opção de tratamento para cada doente com cancer colorretal metastático e é isso que vamos explorar hoje.

Isto é o CME na ReachMD e eu sou o Dr. Scott Kopetz. Tenho o prazer de ter hoje comigo o Dr. Sobrero e o Dr. Xu para discutir o caso de 2 pacientes. Dou as boas vindas aos dois.

Dr. Sobrero:

Olá

Dr. Xu:

Olá

Dr. Kopetz:

Então, vamos já falar do caso do nosso primeiro paciente. É um homem com 58 anos de idade, caminhoneiro, com um peso de 115 quilogramas. Nos últimos 3 meses, ele perdeu cerca de 10 quilos, ou 22 libras, e queixa-se de dores no estômago, diarreia e perda de apetite. Existe uma massa palpável no lado esquerdo do seu abdômen e exames adicionais revelaram uma massa sobre o cólon sigmóide e 3 metástases bilaterais no fígado com um diâmetro máximo de 3 centímetros. Também tem 6 lesões bilaterais nos pulmões. O diâmetro máximo destas é de 1,5 centímetros. A endoscopia confirma estenose sigmóide não é crítica e a biópsia confirma um adenocarcinoma. A equipa que faz o tratamento decide-se por terapia sistémica.

Então, Dr. Xu, agora que temos este histórico, qual seria a sua opção farmacológica de primeira linha se este paciente fosse RAS tipo selvagem e BRAF tipo selvagem?

Dr. Xu:

Obrigado por me convidar para participar nesta entrevista e discussão. Então, para este caso devemos definir o objetivo do nosso tratamento. Penso que neste caso existe disseminação da doença para o fígado e para os pulmões, o que significa que é uma doença incurável. Isto acontece porque há várias doenças metastáticas. Não podemos ressecar todo o tumor, o que significa que temos de avançar com o objetivo de sobrevivência prolongada no nosso tratamento. Como tal, para esta situação podemos escolher quimioterapia mais agentes biológicos. Para a quimioterapia, nós podemos escolher FOLFOX, CAPOX ou FOLFIRI, qualquer um destes 3 regimes são adequados para este paciente. Depende do perfil biológico. Então, se o paciente for RAS tipo selvagem e BRAF tipo selvagem — ademais, este é o lado esquerdo da doença — talvez neste momento uma das melhores opções poderia ser a quimioterapia, quimioterapia mais cetuximab. Talvez isto seja a melhor opção porque obtivemos alguma literatura, os dados, tais como os dos FIRE-3 ou CALGB, então agora para estes casos o paciente tem melhor hipótese de uma sobrevivência mais longa com a quimioterapia mais cetuximab.

Dr. Kopetz:

Agora pergunto-lhe, Dr. Sobrero, se este paciente fosse RAS mutado, isto mudaria a sua abordagem?

Dr. Sobrero:

Bem, caso o tumor fosse RAS mutado, claro que a minha abordagem seria totalmente diferente. Nesse caso, claro que o anti-EGFR é contraindicado. Eu nunca usaria um anti-EGFR nesta situação. Como biológico, eu escolheria bevacizumab e não teria a certeza quanto a usar um regime quimioterapêutico duplo ou triplo em conjunto com o bevacizumab, mas a minha escolha seria — a minha escolha pessoal seria um duplo com bevacizumab. Eu estaria ainda mais preocupado com este caso, no caso de ele ser RAS mutado, porque o cenário geral para este paciente seria pior, a pesar do facto de estar no lado esquerdo do cólon.

Dr. Kopetz:

Agora, Dr. Xu, existem muitas diretrizes por aí, desde a Sociedade Europeia de Oncologia Médica ou ESMO, e a National Comprehensive Cancer Network, ou NCCN, e outras organizações regionais. Pode explicar-nos o que cada uma destas diretrizes recomenda quando se trata um câncer colorretal metastático do lado esquerdo?

Dr. Xu:

Sim, então talvez as diretrizes da NCCN. Então, a maioria dos agentes biológicos são recomendados para este tipo de paciente, como o RAS mutado do lado esquerdo, o tipo selvagem, pode usar uma dessas quimioterapia, bevacizumab como primeira linha ou quimioterapia mais cetuximab para este tipo de caso, mas nas diretrizes da ESMO, talvez elas se refiram ou recomendem mais a quimioterapia combinada com o cetuximab nesta situação, são um pouco diferentes. Mas em ambas as diretrizes, a combinação recomendada de quimioterapia mais ambos os agentes biológicos ou talvez na ESMO apoiem um pouco mais fortemente o cetuximab, combinação. Nas zonas Asiáticas, ambas as combinações são recomendadas. Claro, talvez um pouco mais para o lado esquerdo, RAS tipo selvagem na China, então um pouco mais forte a combinação com cetuximab.

Dr. Kopetz:

Para aqueles que só agora se ligam a nós, isto é o CME na ReachMD. Eu sou o Dr. Kopetz. E comigo para discutir o processo de decisão clínico para o cancro colorretal metastático estão o Dr. Sobrero e o Dr. Xu.

Então, antes discutimos como os tumores do lado esquerdo podem guiar a vossa abordagem de tratamento. Agora vamos falar de tumores do lado direito.

Para o caso do próximo paciente, temos uma mulher com 27 anos de idade com uma carreira promissora em publicidade e sem histórico familiar de câncer colorretal. Ela pesa 61 quilogramas, ou cerca de 135 libras e queixa-se de fadiga, fraqueza e cólicas agudas ocasionais no lado direito. Os exames ao sangue mostram que ela tem uma ligeira anemia, e exames adicionais mostraram uma grande massa no cólon ascendente e 4 lesões grandes que variam entre os 3 e os 6 centímetros no segmentos 5 e 6 do lado direito do fígado. Uma endoscopia mostra uma estenose não crítica e um adenocarcinoma. E, tal como no caso do nosso primeiro paciente, a equipa de tratamento decide-se pela terapia sistémica.

Então, Dr. Sobrero, agora que temos todos os detalhes, qual seria a sua escolha farmacológica de primeira linha se este paciente fosse totalmente RAS tipo selvagem e BRAF tipo selvagem?

Dr. Sobrero:

Certo, eu estaria extremamente preocupado com este caso porque ela tem doença massiva tanto no local primário como no local metastático. No entanto, espero sinceramente que esta jovem senhora possa percorrer o caminho da potencial cura porque ela só tem quatro lesões no fígado, e, na realidade, as quatro lesões são no segmento 5 e 6, as quais são fáceis para qualquer cirurgião hepático. O que significa que é muito fácil — elas são muito facilmente removidas. Como tal, estou surpreso que a equipe tenha decidido primeiro por quimioterapia sistémica sem consultar um cirurgião. No entanto, como ela é sintomática e as lesões têm entre 3 a 6 cm, eu também ficaria preocupado em submeter esta paciente diretamente à cirurgia. Então, eu teria escolhido, de qualquer forma, a terapia de quimioterapia sistémica também. Qual terapia sistémica e bioterapia? Este tumor está no lado direito, o que me preocupa porque tumores no lado direito do cólon vivem menos 10-14 meses do que os do lado esquerdo, logo este caso preocupa-me bastante. E também tenho duas ou três escolhas potenciais aqui. Este caso é RAS tipo selvagem, então eu ainda posso considerar o anti-EGFR, tanto com panitumumab ou cetuximab, em conjunto com uma dupla, digamos FOLFOX ou FOLFIRI. Sendo a razão para isto o facto de que o anti-EGFR no lado direito, apesar de menos eficaz, o que significa um impacto na sobrevivência geral, é mais ativo, o que significa um impacto mais forte na reação, do que o bevacizumab. Como tal, eu poderia considerar como primeira escolha uma dupla mais um anti-EGFR, sendo RAS tipo selvagem. Eu esperaria 20 % mais de taxa de reação. No entanto, como o anti-EGFR no lado direito é normalmente considerado como menos eficaz, não ativo, do que o bevacizumab, neste caso eu preferia uma segunda escolha que estou a considerar e esta é uma dupla mais bev. Na realidade, como ela tem 27, porque está com dores, é sintomática e tem doença massiva, eu preferia a terceira opção que posso considerar e esta é FOLFOXIRI, a quimioterapia tripla, mais bevacizumab.

Dr. Kopetz:

E se o paciente fosse RAS mutado, como é que isso iria mudar a sua abordagem?

Dr. Sobrero:

Se este caso fosse RAS mutado, claro que eu nunca consideraria um anti-EGFR aqui. Se fosse RAS mutado, eu escolheria definitivamente a tripla, FOLFOXIRI, mais bev. Se a paciente reagisse, eu não trataria esta paciente por mais de dois meses, mas iria diretamente ao cirurgião e se o cirurgião operasse neste caso, eu escolheria a cirurgia e complementar com FOLFOXIRI como tratamento adjuvante depois, o que significa ressecção completa do primário e da metástase, dado o local da metástase, os segmentos 5 e 6.

Dr. Kopetz:

E, Dr. Xu, quer fazer um comentário?

Dr. Xu:

Então, se este é do tipo mutado, nós poderíamos usar a quimioterapia mais bevacizumab, mas este caso é potencialmente ressecável. Então, a FOLFOXIRI, a tripla, pode ter uma melhor taxa de reação mesmo com ou sem bevacizumab.

Dr. Kopetz:

Dr. Sobrero, neste momento quero usar a sua contribuição neste aspecto da nossa discussão. Ao olharmos novamente para as diretrizes da ESMO, NCCN e outras, tais como a Pan-Asia e preferências regionais, como é que elas recomendam tratar o câncer colorretal metastático do lado direito?

Dr. Sobrero:

Mais uma vez, elas dão essencialmente mensagens muito semelhantes. No entanto, eu diria que as diretrizes Asiáticas coincidem muito mais perto com as diretrizes da NCCN. Elas fazem uma espécie de dogma sobre o facto de que o anti-EGFR não deve ser dado no lado direito. Especialmente as últimas diretrizes da NCCN, fazem um ponto específico em subdividir o tumor do lado direito do cólon em dois subsegmentos - o cólon ascendente e o ceco - é considerado como não sendo realmente correto ser tratado com um anti-EGFR. Enquanto o cólon transversal pode ser. Então, a indicação da Asiática e da NCCN é muito direta. Jamais usar um anti-EGFR no direito. A indicação da ESMO é muito mais aberta e liberal e, no caso de conversão, o facto de que o anti-EGFR fornece uma taxa de reação extra de 20%, eles permitiriam a combinação de uma dupla mais um anti-EGFR no caso do tumor ser todo RAS tipo selvagem.

Dr. Kopetz:

Dr. Sobrero, antes de concluirmos esta discussão, o que diria ser a coisa mais importante para lembrar quando considera o lado dos tumores no câncer colorretal?

Dr. Sobrero:

Sim, vamos concluir tudo isto. Eu diria que a coisa mais importante a ter em consideração é o fato dos tumores do lado direito viverem aproximadamente um ano menos do que os do lado esquerdo. Estamos falando de 35 meses para tumores do lado esquerdo e 25 meses para tumores do lado direito. Agora, eu seria bastante aberto aos tratamentos e é por isso que também enfatizo o fato que todas as diretrizes tendem a convergir, então é difícil cometer um erro. Mas a segunda mensagem que, a maior mensagem que tenho a dar é que é importante identificar a condição sob a qual seria um erro tratar um tumor do lado esquerdo com um anti-VEGF, isto é bevacizumab, e a condição sob a qual seria um erro tratar um paciente com um anti-EGFR no direito. E a primeira condição é ter um tumor no lado esquerdo que precisa de redução num paciente sintomático. Para mim, usar bev sob estas condições seria um erro. Eu usaria sempre um anti-EGFR, tanto panitumumab ou cetuximab. Pelo contrário, no direito onde o bevacizumab é normalmente recomendado, se eu tiver um caso que não necessita de redução, usar um anti-EGFR é definitivamente um erro para mim. Então, número um, os prognósticos diferentes, e número dois, é correto usar várias combinações de quimioterapia e os diferentes biológicos que temos para nosso uso. No entanto, existem certas condições onde as diretrizes devem ser totalmente respeitadas.

Dr. Kopetz:

E, Dr. Xu, qual é a sua opinião?

Dr. Xu:

Sim, o lado, na realidade, através de análise genética, nós sabemos que o lado esquerdo e o lado direito têm um perfil genético diferente. Normalmente, para o lado direito, o paciente tem mutação elevada, logo normalmente no lado direito o paciente tem um prognóstico pior do que no lado esquerdo. Normalmente, o paciente tem uma sobrevivência mais longa para o lado esquerdo. Em termos de tratamento, nós dependemos do lado esquerdo e do lado direito para que as opções biológicas, os agentes biológicos são talvez um pouco diferentes, então depende do lado. De qualquer forma, nós sabemos que o paciente com o lado esquerdo normalmente tem um prognóstico melhor

Dr. Kopetz:

“Obrigado por estarem aqui hoje!”

Então, para resumir, nós discutimos 2 casos com apresentações muito diferentes nas porções esquerda e direita do cólon. Também aprendemos que o papel das terapias com um anti-VEGF e um anti-EGFR podem diferir substancialmente e isto acrescenta componentes adicionais para pensar quando escolhemos a terapia apropriada para o paciente certo. Não só precisamos de considerar o estado RAS e BRAF dos nossos pacientes, mas agora precisamos tomar atenção especial à localização do tumor e ajudar a tomar as melhores decisões de tratamento para os nossos pacientes.

Por isto gostaria de agradecer a ambos os médicos participantes, o Dr. Xu e o Dr. Sobrero, pelo seu conhecimento e experiência na discussão destes casos.