

**Aprovechar el poder
de la medicina de
precisión para el tratamiento
del cáncer colorrectal**

Aviso legal

- *El claustro puede analizar los productos no autorizados y los usos no autorizados de los productos autorizados. Estos casos pueden indicar el estado de autorización en una o más jurisdicciones*
- *El claustro encargado de la presentación ha recibido el asesoramiento de USF Health y touchIME para garantizar que divulguen las posibles recomendaciones realizadas para el uso no autorizado o no recogido en la ficha técnica*
- *Ni USF Health ni touchIME avalan los productos ni los usos no autorizados realizados o implícitos al hacer referencia a estos productos o usos en las actividades de USF Health o touchIME*
- *USF Health y touchIME no aceptan responsabilidad alguna por los posibles errores u omisiones*

Una conversación entre:



Prof. Dr. Francesco Sclafani

Instituto Jules Bordet
Bruselas, Bélgica



Dr. Juan Manuel O'Connor

Instituto Alexander Fleming
Buenos Aires, Argentina

Módulo 1: Programa

Identificación de pacientes para el tratamiento dirigido a biomarcadores en el CCR

Panorama actual del tratamiento del CCR

Conocimientos clínicos sobre la reexposición a anti-EGFR en el tratamiento del CCR

Identificación de pacientes para el tratamiento dirigido a biomarcadores en el CCR

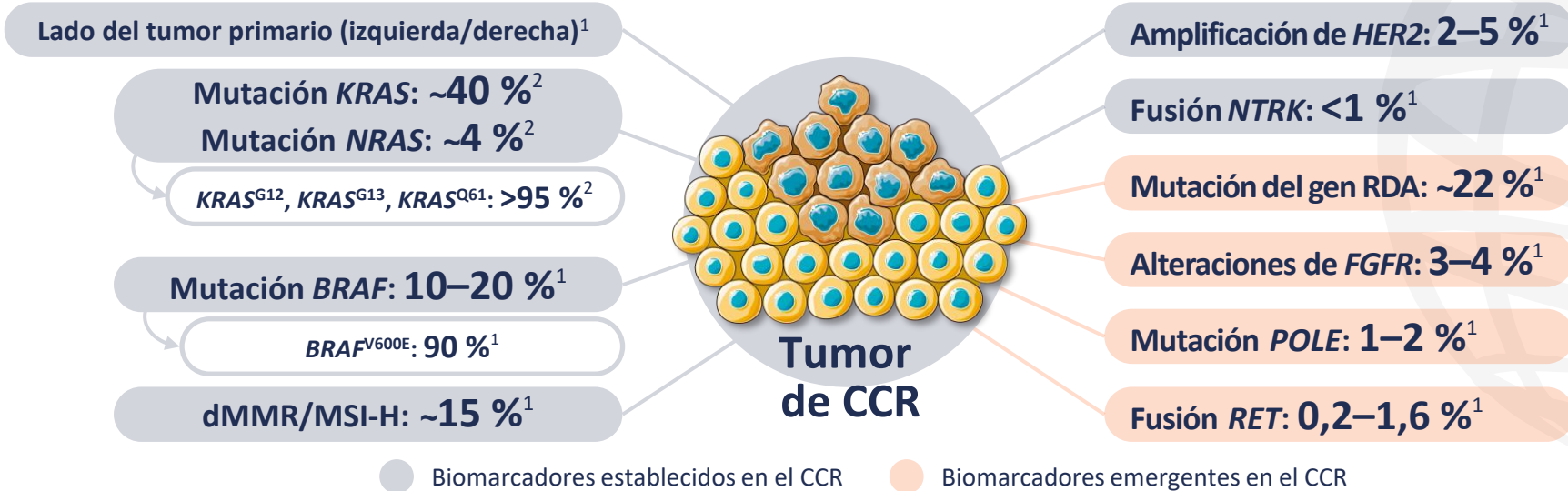
Prof. Dr. Francesco Sclafani

Instituto Jules Bordet
Bruselas, Bélgica



Los biomarcadores del CCR tienen suficientes implicaciones clínicas y aprovechables para justificar pruebas rutinarias¹

Prevalencia de los biomarcadores establecidos y emergentes en pacientes con CCR



Fuente de la imagen: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

dMMR, reparación de errores de emparejamiento deficiente; FGFR, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; MSI-H, inestabilidad microsatelital alta; NTRK, receptor de la tirosina cinasa neurotrófica; POLE, ADN polimerasa épsilon, RDA, reparación del daño en el ADN.

1. Puccini A, et al. *Cancers (Basel)*. 2022;14:4828; 2. Patelli G, et al. *ESMO Open*. 2021;6:100156.

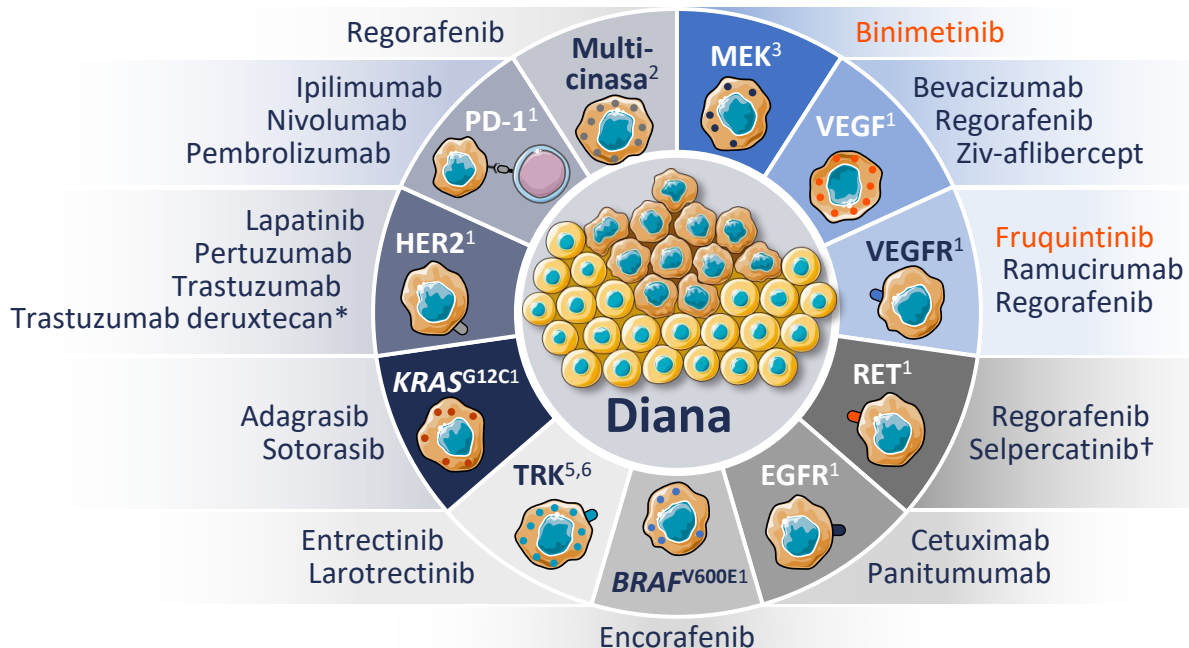
Panorama actual del tratamiento del CCR

Prof. Dr. Francesco Sclafani

Instituto Jules Bordet
Bruselas, Bélgica



Hay disponible una serie de tratamientos dirigidos a biomarcadores para tratar a pacientes con CCR



Solo las guías de práctica clínica de la ESMO adaptadas a la región panasiática⁴

Fuente de la imagen: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

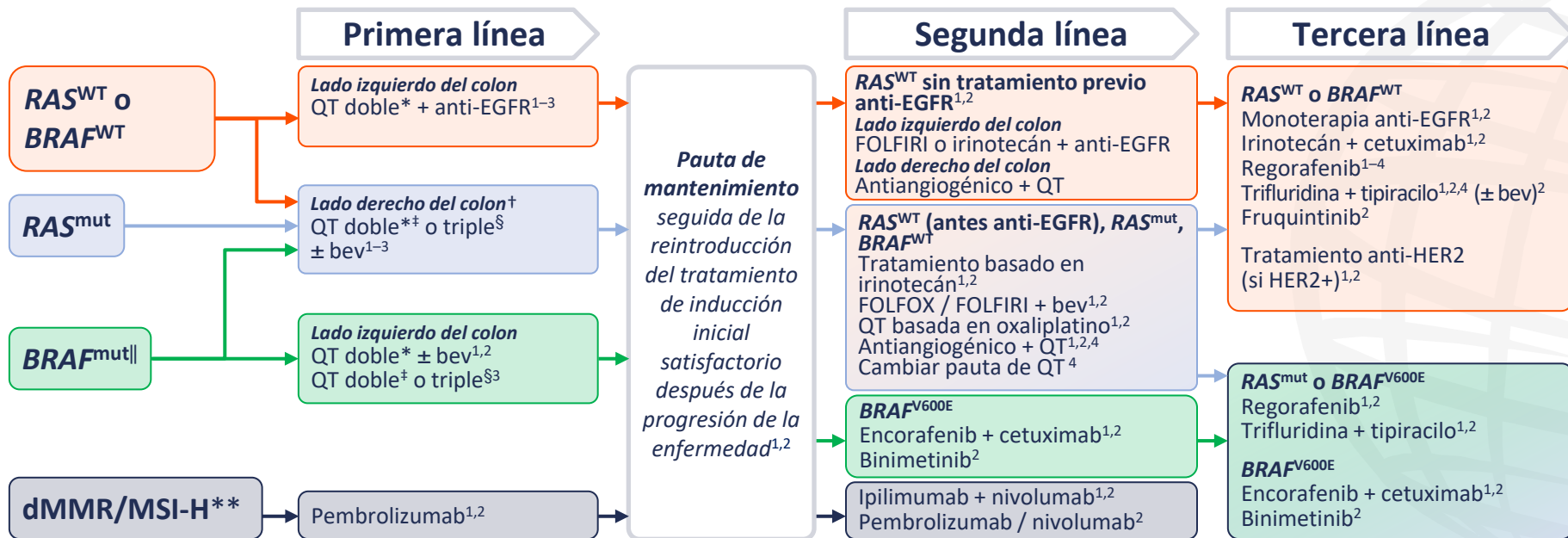
*Amplificación de HER2; †Fusión *RET*. CCR, cáncer colorrectal; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; PD-1, proteína de muerte celular programada 1; VEGF, factor de crecimiento endotelial vascular; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

1. Alese OB, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2023;43:e389574; 2. Cervantes A, et al. *Ann Oncol*. 2023;34:10–32; 3. Kopetz S, et al. *N Engl J Med*. 2019;381:1632–43;

4. Yoshino T, et al. *ESMO Open*. 2023;8:101558; 5. Entrectinib SmPC. Actualizado en julio de 2023. Disponible en: <https://bit.ly/3IMW5m8> (último acceso el 21 de marzo de 2024);

6. Larotrectinib SmPC. Actualizado en septiembre de 2023. Disponible en: <https://bit.ly/492kYEV> (último acceso el 21 de marzo de 2023).

Las recomendaciones panasiáticas, de la UE, y de América Latina para el tratamiento del CCRm irresecable suelen coincidir¹⁻³



*FOLFOX o FOLFIRI o CAPOX en la mayoría de los pacientes (UE y Asia); FOLFIRI o mFOLFOX6 (América Latina). †Se puede considerar la QT doble + anti-EGFR si el objetivo es la reducción del tumor (UE y Asia).^{1,2}

‡FOLFOX o FOLFIRI (América Latina).³ §FOLFOXIRI;¹⁻³ QT triple solo recomendada en América Latina.³ ||Las guías de práctica clínica panasiáticas recomiendan QT doble o triple ± bev independientemente del lado.²

**No hay guías específicas para el tratamiento de tercera línea para pacientes con tumores dMMR/MSI-H.¹⁻³

Bev, bevacizumab; dMMR, reparación de errores de emparejamiento deficiente; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; FOLFIRI, leucovorina-5-fluorouracilo-irinotecán;

FOLFOX, leucovorina-5-fluorouracilo-oxaliplatino; FOLFOXIRI, leucovorina-5-fluorouracilo-oxaliplatino-irinotecán; MSI-H, inestabilidad microsatelital alta; mut, mutante; QT, quimioterapia;

WT, tipo natural. 1. Cervantes A, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:10-32; 2. Yoshino T, et al. *ESMO Open.* 2023;8:101558; 3. Stefanon LR, et al. *J Pain Manage.* 2019;12:315-24;

4. López RI, et al. *ESMO Open.* 2018;3:e000315.

Conocimientos clínicos sobre la reexposición a anti-EGFR en el tratamiento del CCR

Prof. Dr. Francesco Sclafani

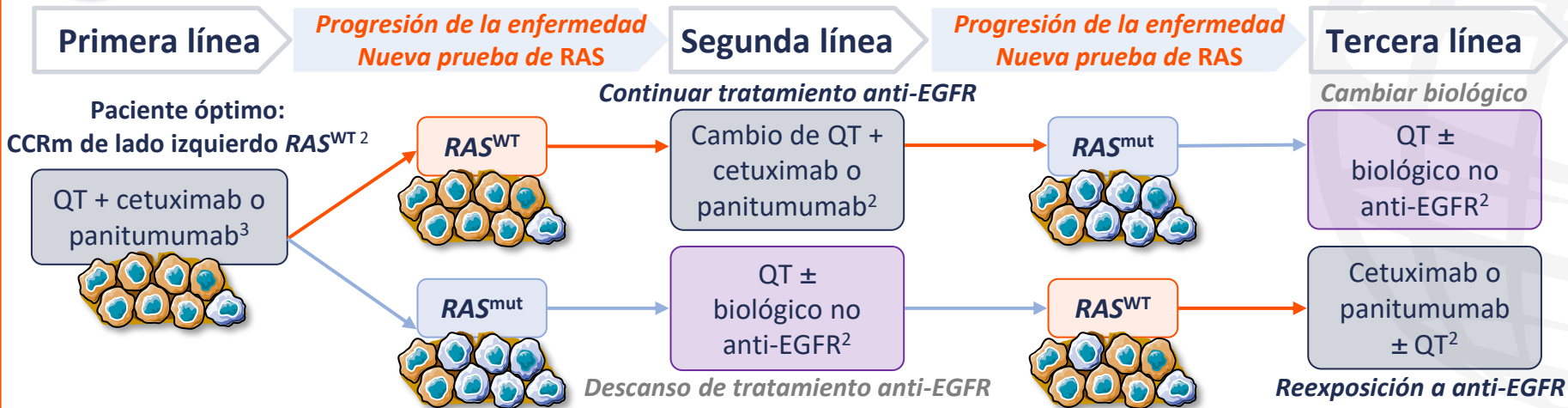
Instituto Jules Bordet
Bruselas, Bélgica



La reexposición a anti-EGFR se ha revelado como una estrategia terapéutica activa y bien tolerada^{1,2}



El tratamiento anti-EGFR continuo puede favorecer la proliferación de subclones mutantes preexistentes o la aparición de nuevos subclones mutantes resistentes al tratamiento del CCRm RAS^{WT} . Estos clones pueden descomponerse con la retirada del tratamiento anti-EGFR, lo que significa que el paciente puede convertirse en candidato para una reexposición a anti-EGFR¹



La reexposición a anti-EGFR puede ofrecer una remisión tumoral y estabilización de la enfermedad en pacientes con tratamientos de líneas posteriores¹

Fuente de la imagen: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

CCRm, cáncer colorrectal metastásico; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; mut, mutante; QT, quimioterapia; WT, tipo natural.

1. Ciardello D, et al. *Cancer Treat Rev.* 2024;124:102683; 2. Goldberg RM, et al. *ESMO Open.* 2018;3:e000353; 3. Cervantes A, et al. *Ann Oncol.* 2023;34:10–32.

La reexposición a anti-EGFR se ha revelado como una estrategia terapéutica activa y bien tolerada^{1,2}



El tratamiento anti-EGFR continuo puede favorecer la proliferación de subclones mutantes preexistentes o la aparición de nuevos subclones mutantes resistentes al tratamiento del CCRm *RAS*^{WT}. Estos clones pueden descomponerse con la retirada del tratamiento anti-EGFR, lo que significa que el paciente puede convertirse en candidato para una reexposición a anti-EGFR¹



Se han investigado varios tratamientos de reexposición a anti-EGFR:¹

- Monoterapia con cetuximab
- Monoterapia con panitumumab
- Cetuximab + QT basada en irinotecán
- Panitumumab + QT basada en irinotecán
- Panitumumab + trifluridina-tipiracilo
- Cetuximab + avelumab

Sin embargo, a pesar de una pequeña diferencia en el perfil de seguridad dependiendo del compañero terapéutico del AcM anti-EGFR, aún no se han identificado tratamientos óptimos¹

Tercera línea

Cambiar biológico

QT ±
biológico no
anti-EGFR²

Cetuximab o
panitumumab
± QT²

Reexposición a anti-EGFR

La reexposición a anti-EGFR puede ofrecer una remisión tumoral y estabilización de la enfermedad en pacientes con tratamientos de líneas posteriores¹

Módulo 2: Programa

Secuenciación de tratamientos orientados a biomarcadores en el CCR

Desafíos prácticos en el tratamiento del CCR dirigido a biomarcadores

Tratamientos dirigidos emergentes para pacientes con CCR

Secuenciación de tratamientos orientados a biomarcadores en el CCR

Prof. Dr. Francesco Sclafani

Instituto Jules Bordet
Bruselas, Bélgica



La secuencia de tratamiento del CCRm se basa en las características específicas del paciente, la enfermedad y el tumor¹

Factores que influyen en la elección del tratamiento^{1,2}



Características del paciente

- Síntomas
- Edad
- Estado funcional
- Comorbilidades
- Preferencias
- Calidad de vida



Biología tumoral

- Ubicación del tumor primario
- Ubicación de las metástasis
- Estado de mutación
- Carga tumoral



Factores de tratamiento

- Objetivo del tratamiento
- Toxicidad
- Preferencia del médico
- Tipo y cronología del tratamiento previo

Tratamiento de primera y segunda línea

El tratamiento estándar generalmente es QT, a menudo combinada con **tratamientos dirigidos a VEGF o EGFR (RAS^{WT})**, o **inmunoterapia (dMMR/MSI-H)**¹

Tratamiento de tercera línea y posterior

Anti-EGFR ± QT (RAS^{WT} y $BRAF^{WT}$)^{2,3*}
Trifluridina–tipiracilo o regorafenib (RAS^{mut})^{2,3*}
Encorafenib + cetuximab ($BRAF^{V600E}$)^{2,3*}
Anti-HER2 (HER2+)^{2,3}



A pesar de las diversas opciones de tratamiento de primera, segunda, tercera y otras líneas, actualmente no existe una secuencia de tratamiento óptima definida para el CCRm que abarque varias líneas de tratamiento¹

*Las guías de práctica clínica de la ESMO adaptadas a la región panasiática también recomiendan trifluridina–tipiracilo ± bevacizumab o fruquintinib (RAS^{WT} , $BRAF^{WT}$, RAS^{mut} , $BRAF^{V600E}$) y encorafenib + cetuximab ± binimetinib o regorafenib ($BRAF^{V600E}$).³ CCRm, cáncer colorrectal metastásico; dMMR, reparación de errores de emparejamiento deficiente; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; MSI-H, inestabilidad microsatelital alta; QT, quimioterapia; WT, tipo natural.

1. Babajanyan S, et al. *Colorectal Cancer*. 2022;10:1; 2. Cervantes A, et al. *Ann Oncol*. 2023;34:10–32; 3. Yoshino T, et al. *ESMO Open*. 2023;8:101558.

Desafíos prácticos en el tratamiento del CCR dirigido a biomarcadores

Prof. Dr. Francesco Sclafani

Instituto Jules Bordet
Bruselas, Bélgica



Existen oportunidades para abordar los desafíos prácticos con tratamientos dirigidos a biomarcadores en el CCR



Fuente de la imagen: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

CCR, cáncer colorrectal. 1. Liu Y, et al. *Int J Public Health*. 2023;68:1606091; 2. Roberts TJ, et al. *JAMA Network Open*. 2023;6:e2310809; 3. Rzadzowska P, Lawler M. Access to Genomic Tumour Testing. 2024. Disponible en www.europecancer.org/policy/13-policy/48-time-to-accelerate-access-to-genomic-tumour-testing (último acceso el 18 de marzo de 2024);

4. Batis N, et al. *Adv Drug Deliv Rev*. 2021;176:113854; 5. Kim SY, Kim TW. *ESMO Open*. 2020;5:e000634.

Tratamientos dirigidos emergentes para pacientes con CCR

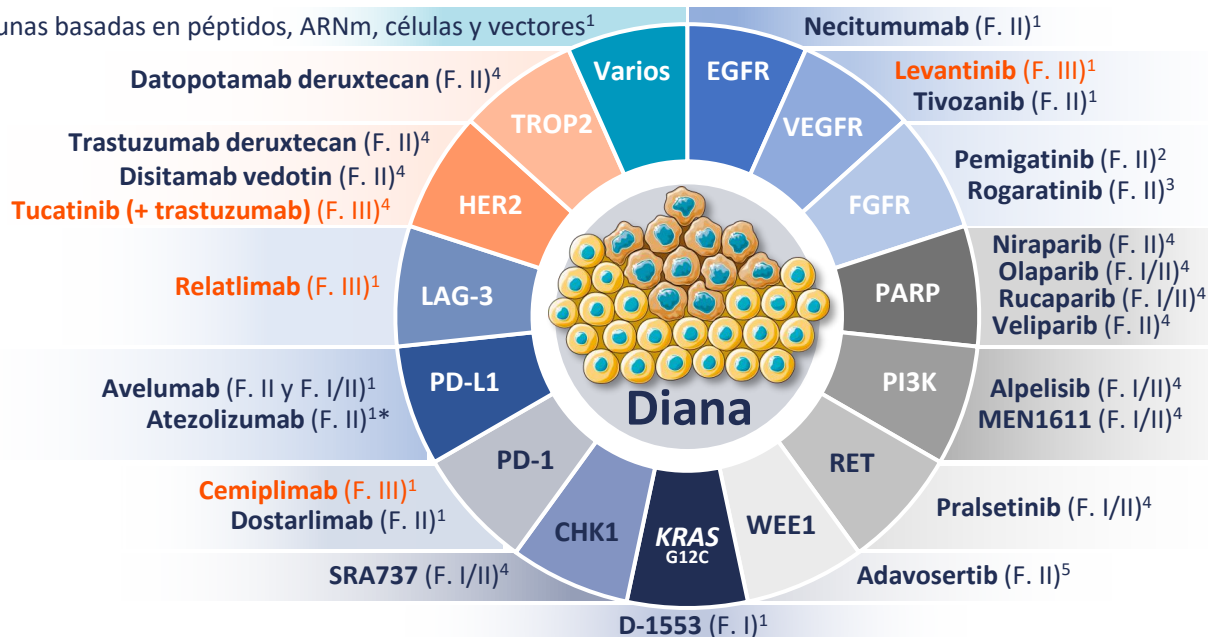
Prof. Dr. Francesco Sclafani

Instituto Jules Bordet
Bruselas, Bélgica



Se está evaluando una amplia gama de tratamientos dirigidos para el CCR

Vacunas basadas en péptidos, ARNm, células y vectores¹



- Fase I y/o II
- Fase III

Fuente de la imagen: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*El ensayo clínico de fase III, atezolizumab ± cobimetinib vs regorafenib en pacientes con CCRm tratados previamente no logró alcanzar el criterio de valoración principal.¹ ADC, conjugado anticuerpo-fármaco; CCR, cáncer colorrectal; CHK1, punto de control de la cinasa 1; EGFR, receptor del factor de crecimiento epidérmico; F., fase; FGFR, receptor del factor de crecimiento de fibroblastos; HER2, receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano; LAG-3, gen de activación de linfocitos 3; PARP, poli(ADP-ribosa)polimerasa; PD-1, proteína de muerte celular programada 1; PD-L1, ligando de muerte programada 1; PI3K, fosfoinositida 3-cinasa; TRK, receptor de tropomiosina cinasa; TROP2, antígeno trofoblástico 2; VEGFR, receptor del factor de crecimiento endotelial vascular.

1. Kumar A, et al. *World J Gastrointest Surg.* 2023;15:495–519; 2. ClinicalTrials.gov. NCT05202236; 3. ClinicalTrials.gov. NCT04595747; 4. Alese OB, et al. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2023;43:e389574;

5. Seligmann JF, et al. *J Clin Oncol.* 2021;39:3705–15.