

**Aproveitar o poder da
medicina de precisão para o
tratamento do cancro colorretal**

Renúncia de responsabilidade

- *Os produtos não aprovados ou as utilizações não aprovadas de produtos aprovados poderão ser debatidos pelo corpo docente; estas situações poderão refletir o estatuto de homologação em uma ou mais jurisdições*
- *O corpo docente que faz esta apresentação foi aconselhado pela USF Health e pela touchIME a garantir que revela tais referências feitas relativamente à utilização não rotulada ou não aprovada*
- *A USF Health e a touchIME não endossam nem sugerem implicitamente a utilização de produtos ou utilizações não aprovados em virtude da menção de tais produtos ou utilizações nas suas atividades*
- *A USF Health e a touchIME não aceitam qualquer responsabilidade por erros ou omissões*

Uma conversa entre:



Prof. Dr. Francesco Sclafani

Instituto Jules Bordet
Bruxelas, Bélgica



Dr. Juan Manuel O'Connor

Instituto Alexander Fleming
Buenos Aires, Argentina

Módulo 1: Ordem de trabalhos

Identificação de pacientes para tratamento direcionado com biomarcadores no CCR

Panorama atual do tratamento do CCR

Perspetivas clínicas sobre o rechallenge anti-EGFR no tratamento do CCR

Identificação de pacientes para tratamento direcionado com biomarcadores no CCR

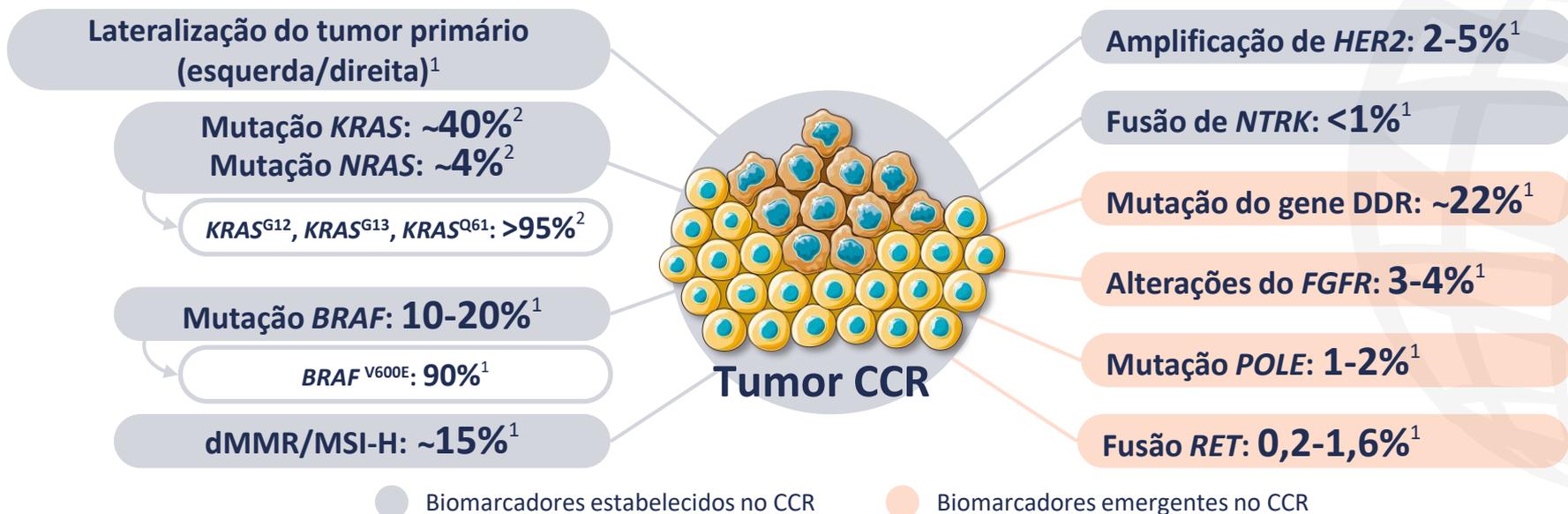
Prof. Dr. Francesco Sclafani

Instituto Jules Bordet
Bruxelas, Bélgica



Os biomarcadores do CCR têm implicações clínicas e acionáveis suficientes para justificar a realização de testes de rotina¹

Prevalência de biomarcadores estabelecidos e emergentes em pacientes com CCR



Fonte da imagem: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

DDR, reparação de danos no ADN; dMMR, reparação deficiente de incompatibilidades; FGFR, recetor do fator de crescimento de fibroblastos; HER2, recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; MSI-H, instabilidade elevada de microssatélites; NTRK, recetor de tirosina quinase neurotrófica; POLE, épsilon da polimerase do ADN.

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

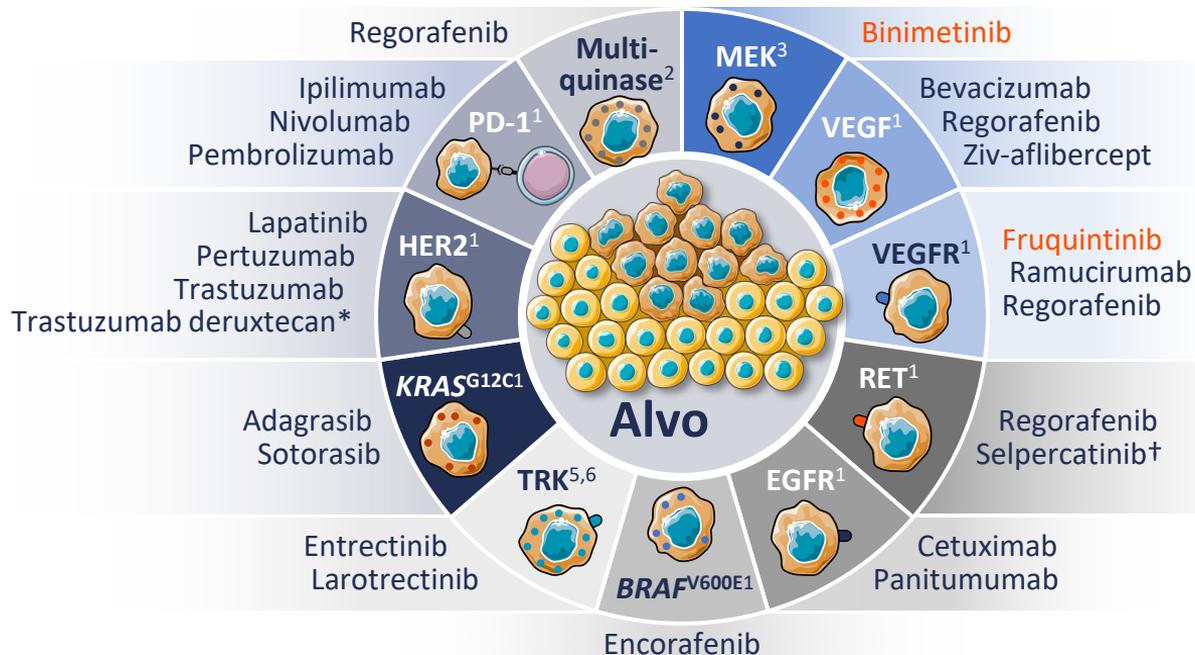
Panorama atual do tratamento do CCR

Prof. Dr. Francesco Sclafani

Instituto Jules Bordet
Bruxelas, Bélgica



Está disponível uma gama de terapias direcionadas para os biomarcadores para o tratamento de pacientes com CCR



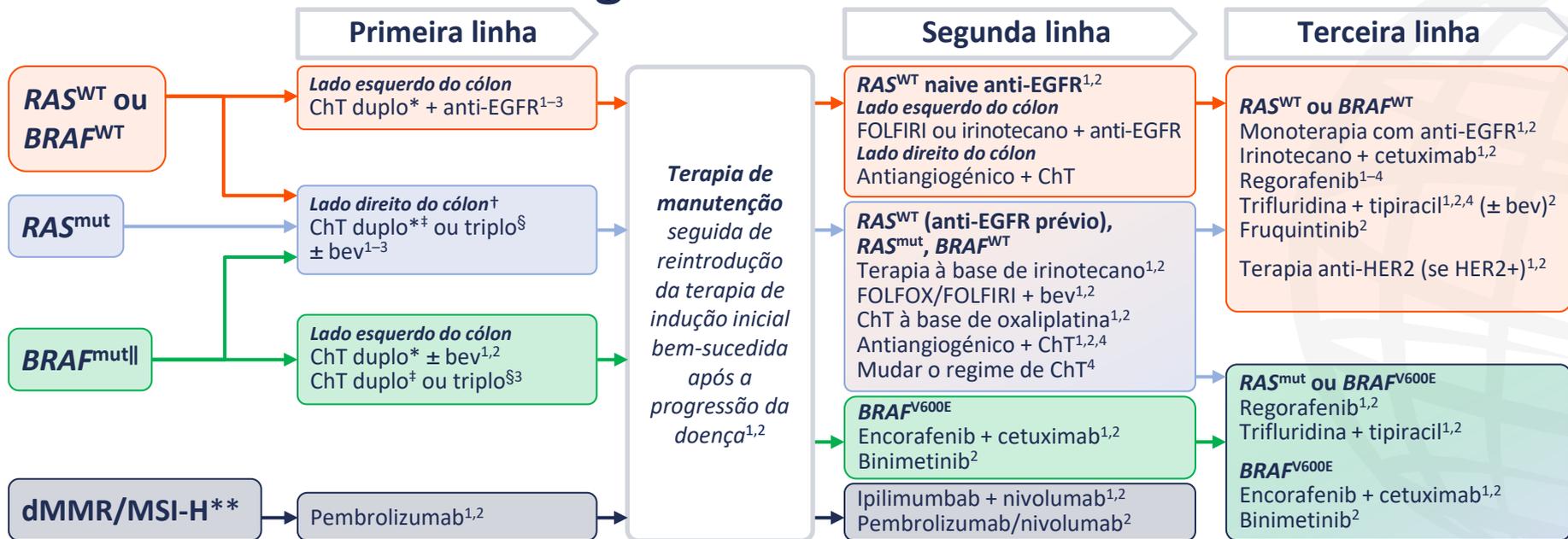
● Apenas diretrizes ESMO adaptadas para o público pan-asiático⁴

Fonte da imagem: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*Amplificação de HER2; †fusão de RET. CCR, cancro colorretal; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; HER2, recetor 2 do fator de crescimento epidérmico humano; PD-1, proteína 1 de morte celular programada; VEGF, fator de crescimento endotelial vascular; VEGFR, recetor do fator de crescimento 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. Atualizado em julho de 2023. Disponível em: <https://bit.ly/3IMW5m8> (acedido em 21 de março de 2024);
6. RCM do Larotrectinib. Atualizado em setembro de 2023. Disponível em: <https://bit.ly/492kYEV> (acedido em 21 de março de 2023).

As recomendações da UE, pan-asiáticas e latino-americanas para o tratamento do CCRm irressecável estão geralmente alinhadas¹⁻³



*FOLFOX ou FOLFIRI ou CAPOX na maioria dos pacientes (UE e Ásia); FOLFIRI ou mFOLFOX6 (América Latina). †Duplo de ChT + anti-EGFR podem ser considerados se o objetivo for a redução do tumor (UE e Ásia).^{1,2}

‡FOLFOX ou FOLFIRI (América Latina).³ § FOLFOX IRI;¹⁻³ ChT triplo isolado recomendado na América Latina.³ ||As diretrizes pan-asiáticas recomendam ChT duplo ou triplo ± bev independentemente do lado.²

**Não existem diretrizes específicas para o tratamento de terceira linha em pacientes com tumores dMMR/MSI-H.¹⁻³

Bev, bevacizumab; ChT, quimioterapia; dMMR, reparação deficiente da incompatibilidade; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; FOLFIRI, leucovorina-5-fluorouracil-irinotecano; FOLFOX, leucovorina-5-fluorouracil-oxaliplatina; FOLFOXIRI, leucovorina-5-fluorouracil-oxaliplatina-irinotecano; MSI-H, instabilidade de microssatélites elevada; mut, mutante; WT, tipo selvagem.

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.

Perspetivas clínicas sobre o rechallenge anti-EGFR no tratamento do CCR

Prof. Dr. Francesco Sclafani

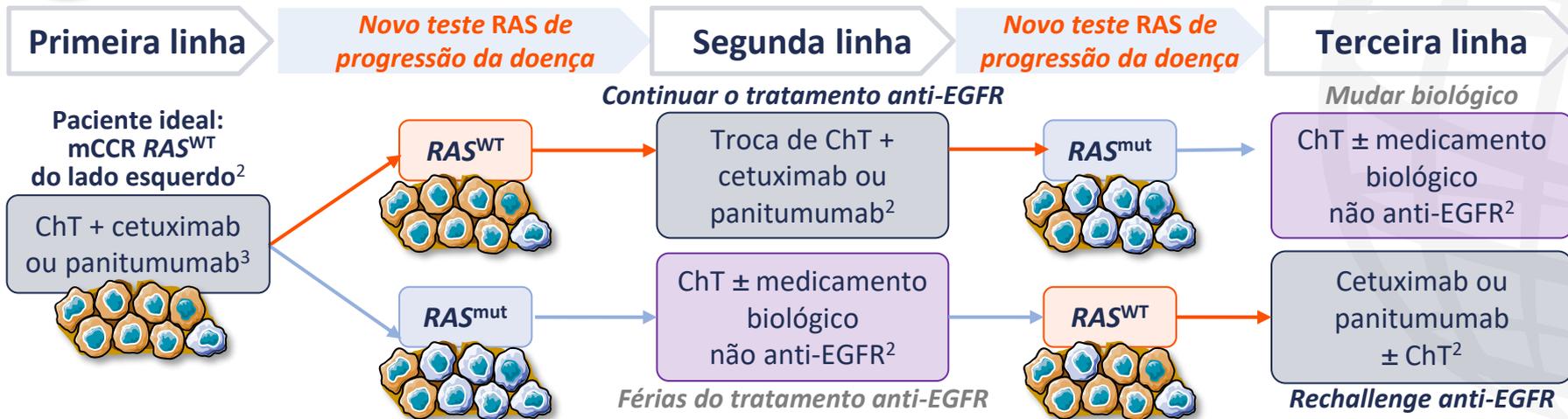
Instituto Jules Bordet
Bruxelas, Bélgica



O rechallenge anti-EGFR surgiu como uma estratégia terapêutica ativa e bem tolerada^{1,2}



A terapêutica contínua com anti-EGFR pode favorecer a proliferação de subclones mutantes pré-existentes ou o aparecimento de novos subclones mutantes resistentes ao tratamento do mCCR RAS^{WT} . Estes clones podem deteriorar-se com a suspensão do tratamento anti-EGFR, o que significa que o paciente pode tornar-se num candidato a um rechallenge anti-EGFR¹



O rechallenge anti-EGFR pode oferecer regressão tumoral e estabilização da doença em pacientes na fase tardia do tratamento¹

Fonte da imagem: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

ChT, quimioterapia; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; mCCR, cancro colorretal metastático; mut, mutante; WT, tipo selvagem.

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.

O rechallenge anti-EGFR surgiu como uma estratégia terapêutica ativa e bem tolerada^{1,2}



A terapêutica contínua com anti-EGFR pode favorecer a proliferação de subclones mutantes pré-existentes ou o aparecimento de novos subclones mutantes resistentes ao tratamento do mCCR *RAS*^{WT}. Estes clones podem deteriorar-se com a suspensão do tratamento anti-EGFR, o que significa que o paciente pode tornar-se num candidato a um rechallenge anti-EGFR¹



Foram investigados vários regimes de rechallenge anti-EGFR:¹

- Monoterapia com cetuximab
- Monoterapia com panitumumab
- ChT à base de cetuximab + irinotecano
- ChT à base de panitumumab + irinotecano
- Panitumumab + trifluridina-tipiracil
- Cetuximab + avelumab

No entanto, apesar de uma pequena diferença no perfil de segurança em função do parceiro terapêutico do mAb anti-EGFR, ainda não foram identificados os regimes ideais¹

Terceira linha

Mudar biológico

ChT ± medicamento biológico não anti-EGFR²

Cetuximab ou panitumumab ± ChT²

Rechallenge anti-EGFR

O rechallenge anti-EGFR pode oferecer regressão tumoral e estabilização da doença em pacientes na fase tardia do tratamento¹

Módulo 2: Ordem de trabalhos

Sequenciação do tratamento com biomarcadores no CCR

Desafios práticos no tratamento do CCR orientado para os biomarcadores

Terapias-alvo emergentes para pacientes com CCR

Sequenciação do tratamento com biomarcadores no CCR

Prof. Dr. Francesco Sclafani

Instituto Jules Bordet
Bruxelas, Bélgica



A sequência de tratamento do mCCR baseia-se nas características específicas do paciente, da doença e do tumor¹

Fatores que afetam a escolha do tratamento^{1,2}



Características do paciente

- Sintomas
- Idade
- Estado de desempenho
- Comorbidades
- Preferências
- Qualidade de vida



Biologia do tumor

- Localização do tumor primário
- Localização das metástases
- Estado mutacional
- Carga tumoral



Fatores de tratamento

- Objetivo do tratamento
- Toxicidade
- Preferência do médico
- Tipo e momento da terapêutica anterior

Cenário de primeira e segunda linha

O tratamento padrão é geralmente ChT, frequentemente combinada com **terapias direcionadas VEGF ou EGFR (RAS^{WT})**, ou **imunoterapia (dMMR/MSI-H)**¹

Cenário de terceira linha e posterior

Anti-EGFR ± ChT (RAS^{WT} e $BRAF^{WT}$)^{2,3*}
Trifluridina–tipiracil ou regorafenib (RAS^{mut})^{2,3*}
Encorafenib + cetuximab ($BRAF^{V600E}$)^{2,3*}
Anti-HER2 (HER2+)^{2,3}



Apesar das múltiplas opções de tratamento na primeira, segunda, terceira e demais linhas, não existe atualmente uma sequência de tratamento ideal definida para o mCCR em várias linhas de terapia¹

*As diretrizes ESMO adaptadas a nível pan-asiático recomendam também trifluridina-tipiracil ± bevacizumab ou fruquintinib (RAS^{WT} , $BRAF^{WT}$, RAS^{mut} , $BRAF^{V600E}$) e encorafenib + cetuximab ± binimetinib ou regorafenib ($BRAF^{V600E}$).³

ChT, quimioterapia; dMMR, reparação deficiente de incompatibilidades; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; mCCR, cancro colorretal metastático; MSI-H, instabilidade elevada de microssatélites; WT, tipo selvagem.

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.

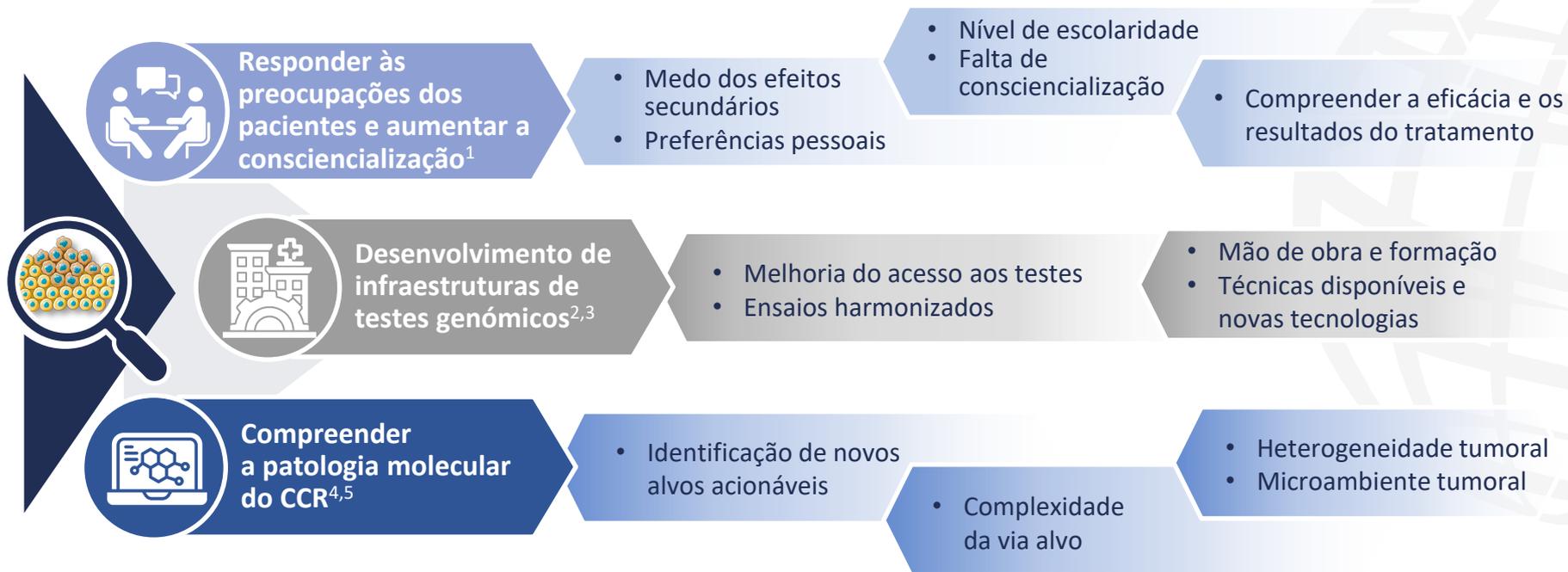
Desafios práticos no tratamento do CCR orientado para os biomarcadores

Prof. Dr. Francesco Sclafani

Instituto Jules Bordet
Bruxelas, Bélgica



Existem oportunidades para enfrentar os desafios práticos das terapêuticas orientadas para os biomarcadores no CCR



Fonte da imagem: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

CCR, cancro colorretal. 1. Liu Y, et al. *Int J Public Health*. 2023;68:1606091; 2. Roberts TJ, et al. *JAMA Network Open*. 2023;6:e2310809; 3. Rzakowska P, Lawler M. Access to Genomic Tumour Testing. 2024. Disponível em www.europeanccancer.org/policy/13-policy/48-time-to-accelerate-access-to-genomic-tumour-testing (acedido em 18 de março de 2024);

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

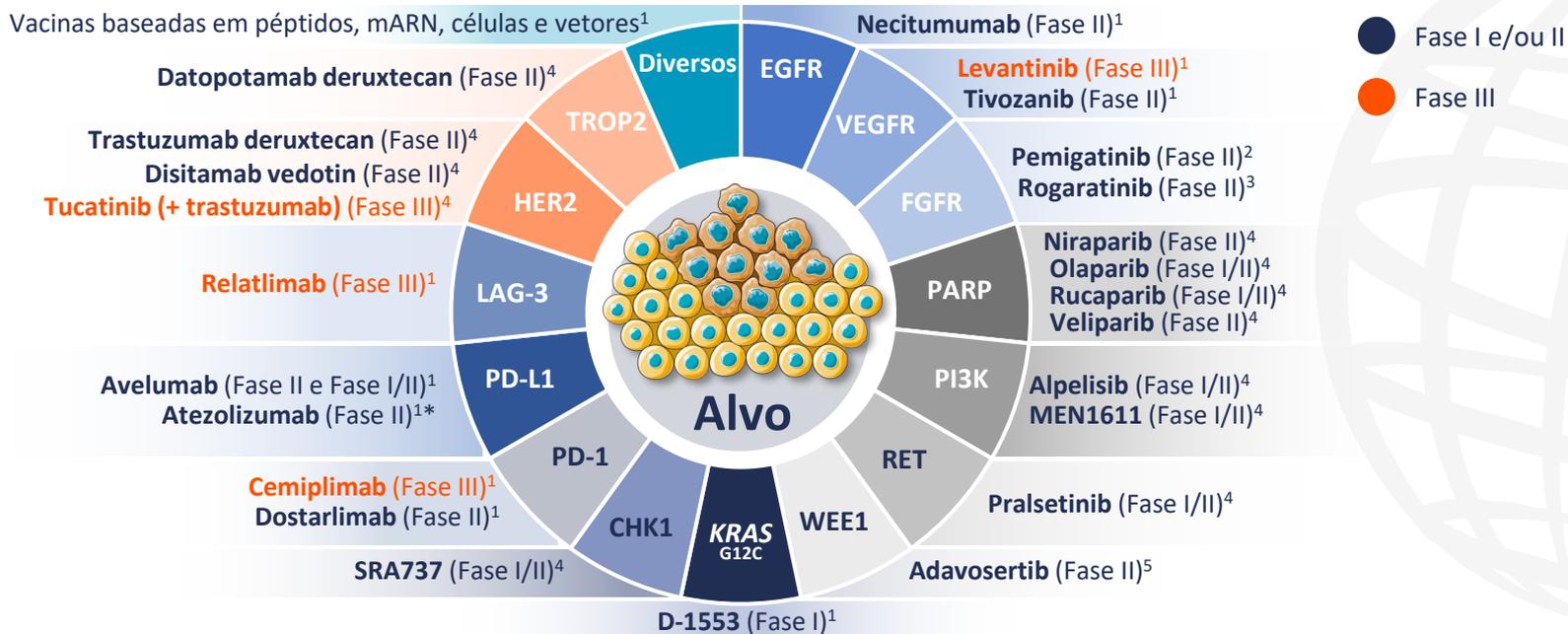
Terapias-alvo emergentes para pacientes com CCR

Prof. Dr. Francesco Sclafani

Instituto Jules Bordet
Bruxelas, Bélgica



Está a ser avaliada uma vasta gama de tratamentos específicos para o tratamento do CCR



Fonte da imagem: Servier Medical Art. CC BY 4.0 <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

*O ensaio clínico de fase III, atezolizumab ± cobimetinib vs. regorafenib em pacientes com mCCR previamente tratados não conseguiu atingir o objetivo primário.¹ ADC, conjugado anticorpo-fármaco; CHK1, quinase de ponto de controlo 1; CCR, cancro colorretal; EGFR, recetor do fator de crescimento epidérmico; FGFR, recetor do fator de crescimento dos fibroblastos; HER2, recetor do fator de crescimento epidérmico humano 2; LAG-3, gene de ativação de linfócitos 3; PARP, poli(ADP-ribose) polimerase; PD-1, proteína de morte celular programada 1; PD-L1, ligando de morte programada 1; PI3K, fosfoinositídeo 3-quinase; TRK, recetor de tropomiosina quinase; TROP2, antígeno trofoblástico 2; VEGFR, recetor do fator de crescimento 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.