



MALATTIA METASTATICA DEL CARCINOMA DEL GROSSO  
INTESTINO. TECNICHE E TERAPIE INNOVATIVE

Sabato 29 ottobre 2011 - Aula Magna delle Nuove Cliniche

## Il Sessione

Trattamenti sistemici e approcci integrati: quali opzioni

---

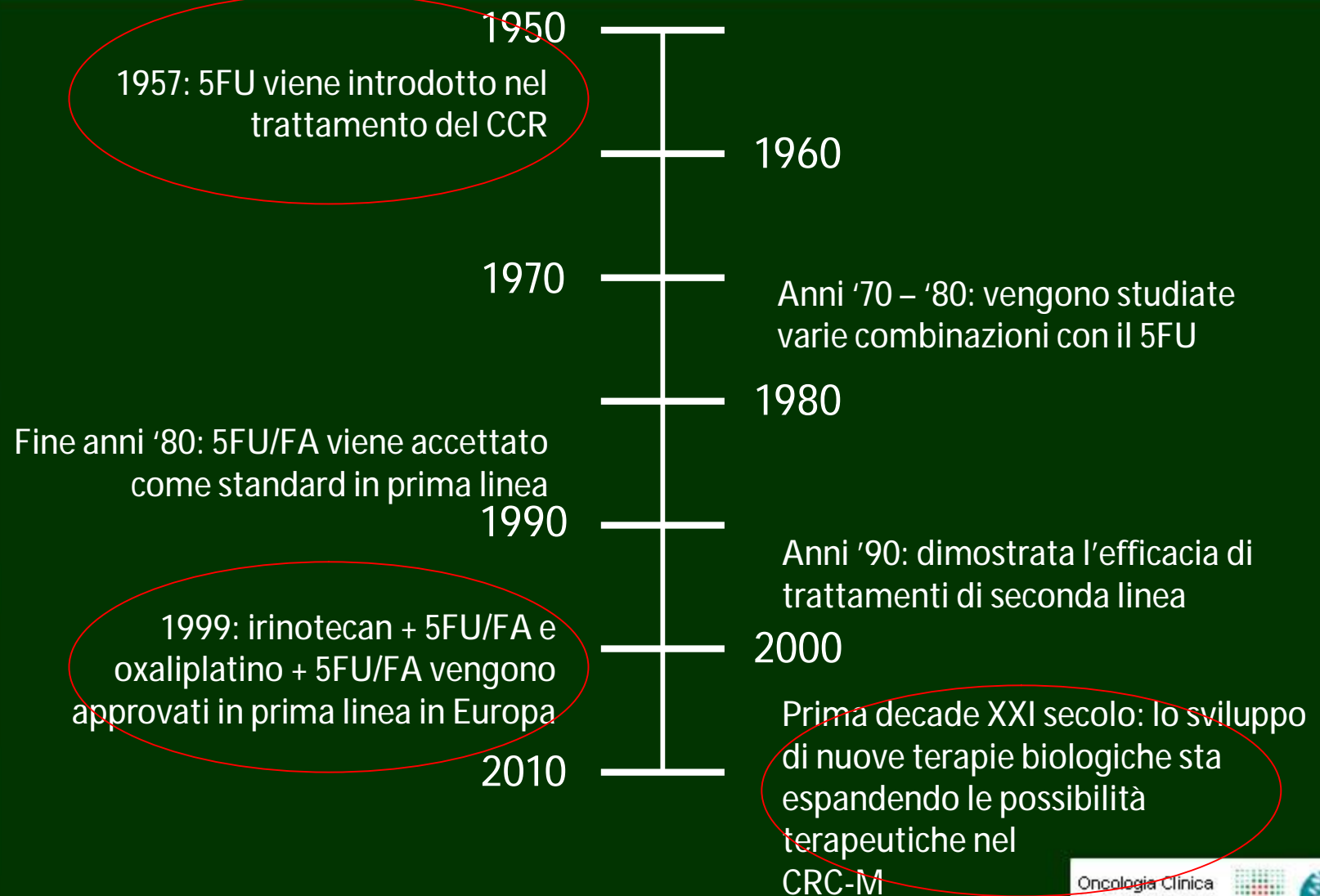
# Farmaci e schedule innovative

Ilaria Carandina

U.O. Oncologia Clinica – FE

Direttore: dr. A. Frassoldati

# Chemioterapia e CCR-M: Quale?

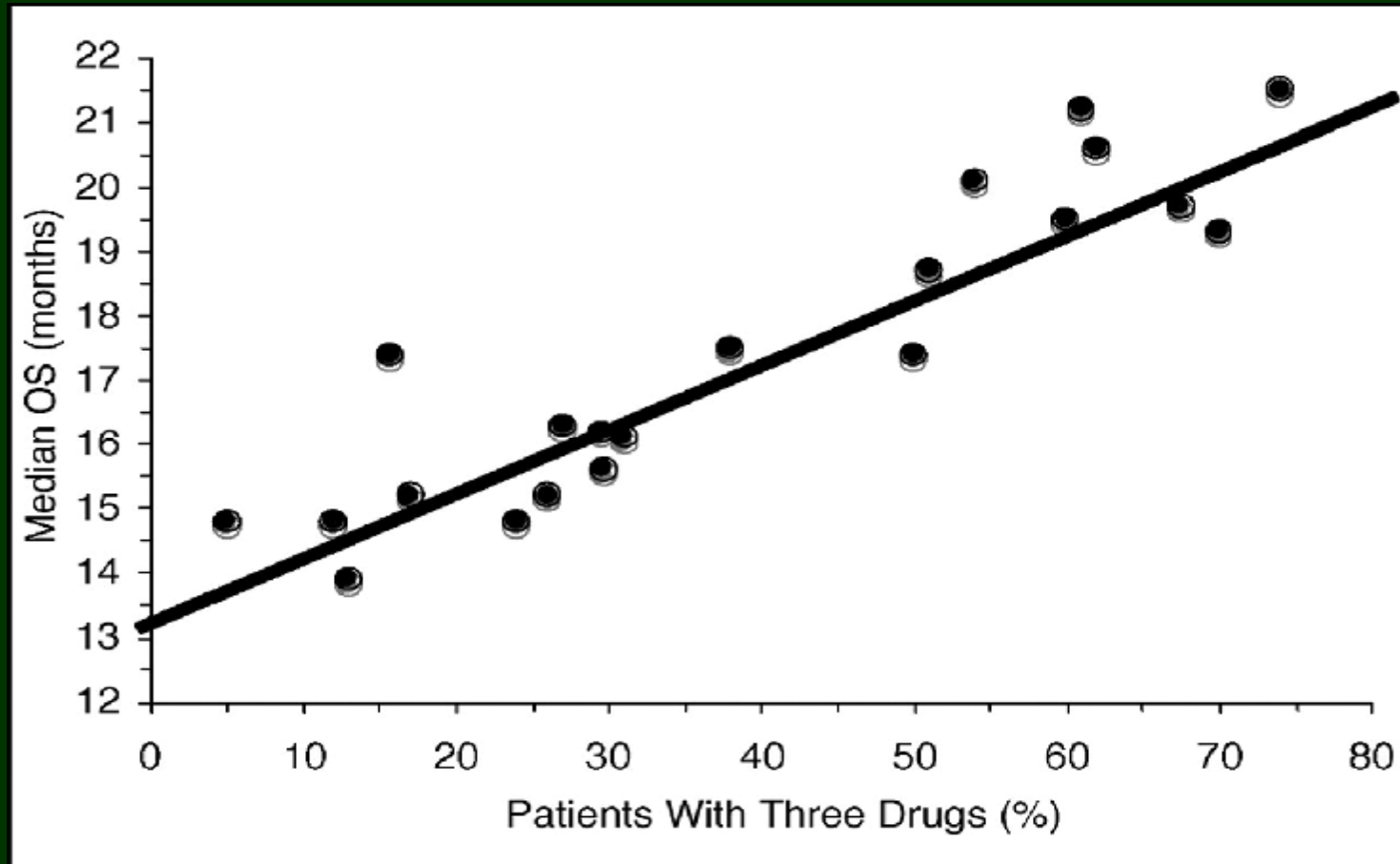


# Sequenze FOLFIRI/FOLFOX

Risultati	Braccio A		Braccio B	
	FOLFIRI ® FOLFOX		FOLFOX ® FOLFIRI	
Pazienti, n°	109	81	111	69
RR, %	56	15	54	4
TTP mediana, mesi	8.5	4.2	8.0	2.5
OS mediana, mesi	21.5		20.6	

**Nessuna differenza statisticamente significativa in prima o seconda linea in RR, TTP o OS.**

# L'esposizione ai 3 farmaci (5FU, Oxa, Iri) aumenta la sopravvivenza



Grothey et al JCO 2005

# Combinazione vs. Sequenza

	FOCUS <i>Lancet 2007</i>	CAIRO 1 <i>Lancet 2007</i>
Response Rate	<b>Meglio la combinazione</b> <i>28% vs. 49-57% p&lt;0.001</i>	<b>Meglio la combinazione</b> <i>20% vs. 41% p&lt;0.0001</i>
PFS	<b>Meglio la combinazione</b> <i>6.3 vs. 8.5-8.7 mesi p&lt;0.001</i>	<b>Meglio la combinazione</b> <i>5.8 vs. 7.8 p=0.0002</i>
OS	Nessuna differenza, ma <i>Comb vs. Seq 13.9 vs 16.7</i> <i>p=0.01</i>	Nessuna differenza, ma <i>mOS Seq 16.3 mesi</i>
Safety	Nessuna differenza in mortalità tox-relata.	Nessuna differenza
QoL	Nessuna differenza	Nessuna differenza
Esposizione ai 3 citotossici	<b>Meglio la combinazione</b> <i>33% vs 16%</i>	<b>Meglio la combinazione</b> <i>53% vs 36%</i>

# Combinazione

- Paziente giovane
- Non importanti comorbidità
- Grande volume di malattia
- Sintomatologia cancro-correlata
- Rapida progressione

# Sequenza

- Paziente anziano
- Importanti comorbidità
- Controindicazioni all'utilizzo di IRI o OXA
- Malattia indolente

# Tossicità da CT

5-FU/LV	Irinotecan	Oxaliplatino	Capecitabina
<b>Gastrointestinale</b> - Mucosite - Diarrea <b>Dermatologica</b> - Hand-foot syndrome <b>Mielosoppressione</b>	<b>Gastrointestinale</b> - Diarrea - Nausea/vomito <b>Mielosoppressione</b> <b>Fatigue</b> <b>Alopecia</b> <b>Neutropenia febbrile</b>	<b>Neurotossicità</b> - Acuta - Tardiva <b>Gastrointestinale</b> - Diarrea - Nausea/vomito <b>Mielosoppressione</b> <b>Reazione durante l'infusione</b>	<b>Dermatologica</b> - Hand-foot syndrome - Iperpigmentazione cutanea <b>Gastrointestinale</b> - Diarrea - Nausea/vomito - Stomatite/mucosite <b>Mielosoppressione</b>

Continuativa vs. intermittente?

# Studi OPTIMOX stop and go

OPTIMOX-1<sup>1</sup>  
N=620

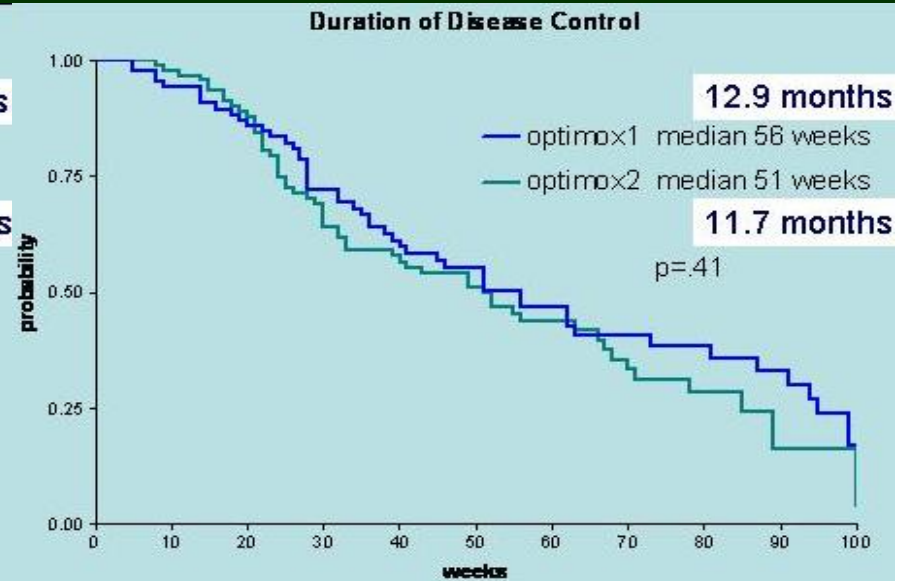
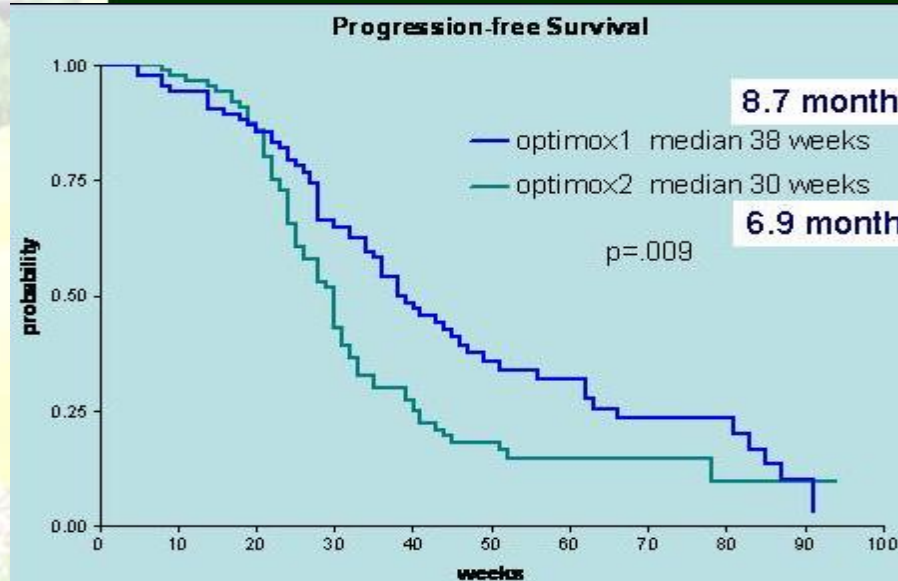
FOLFOX4 fino a progressione

FOLFOX7

FOLFOX7

sLV5FU2

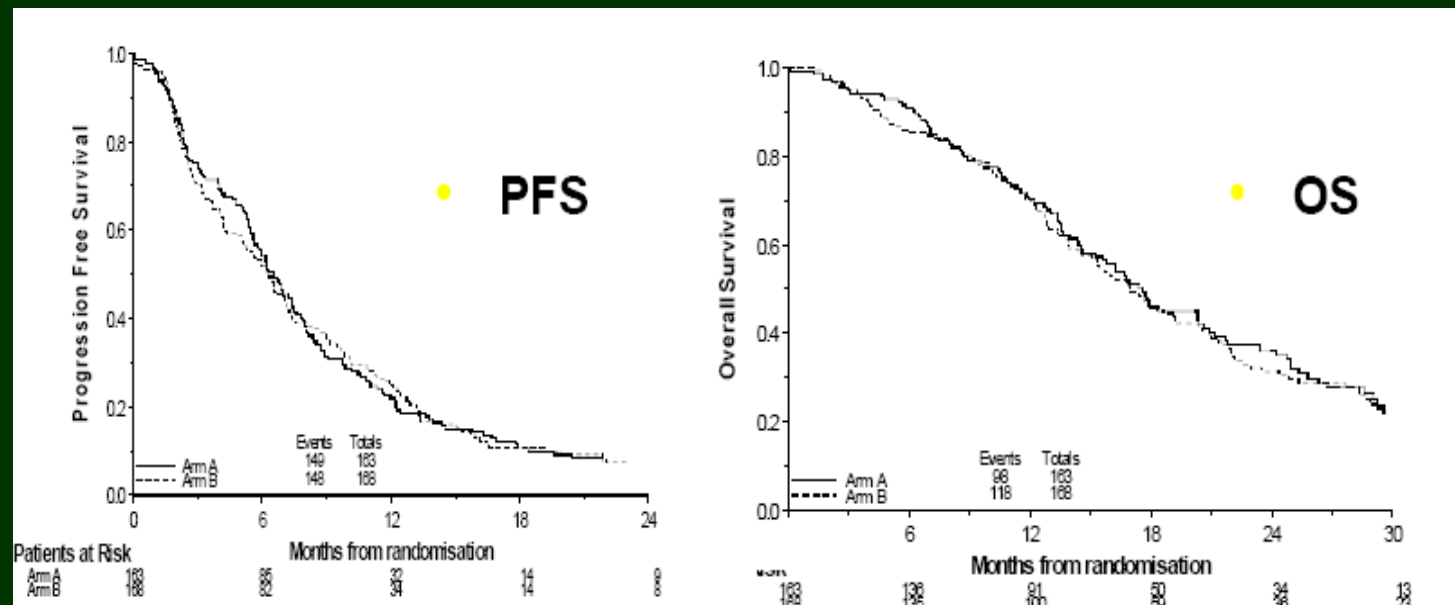
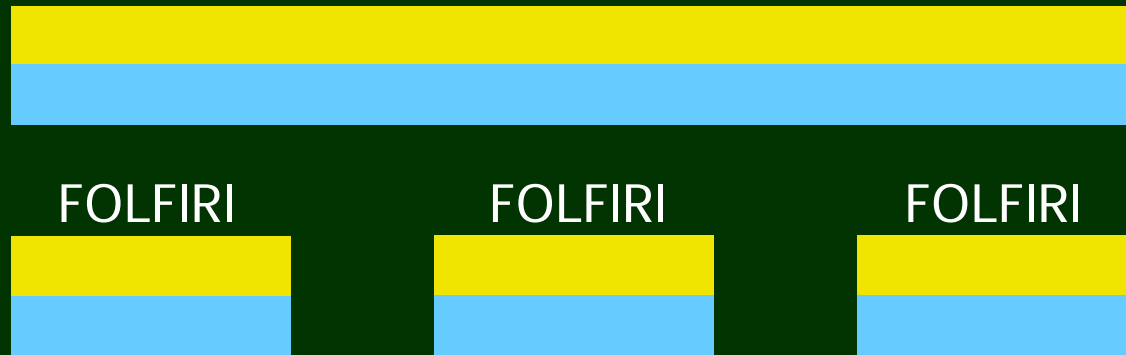
Non inferiorita



# Studio GISCAD *intermittente*

FOLFIRI fino a progressione

N=336



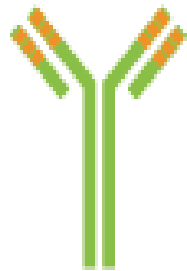
# Combinazione

- Paziente giovane
- Non importanti comorbidità
- Grande volume di malattia
- Sintomatologia cancro-correlata
- Rapida progressione
- *Se buona risposta o se temo tox: stop-and-go con 5FU o intermittente*

# Sequenza

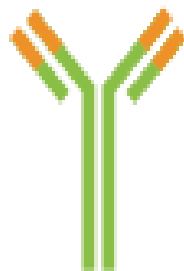
- Paziente anziano
- Importanti comorbidità
- *Controindicazioni all'utilizzo di IRI o OXA*
- Malattia indolente

# ...e poi arrivano i monoclonali



**Bevacizumab**

Humanized rhu moAb **anti-VEGF**

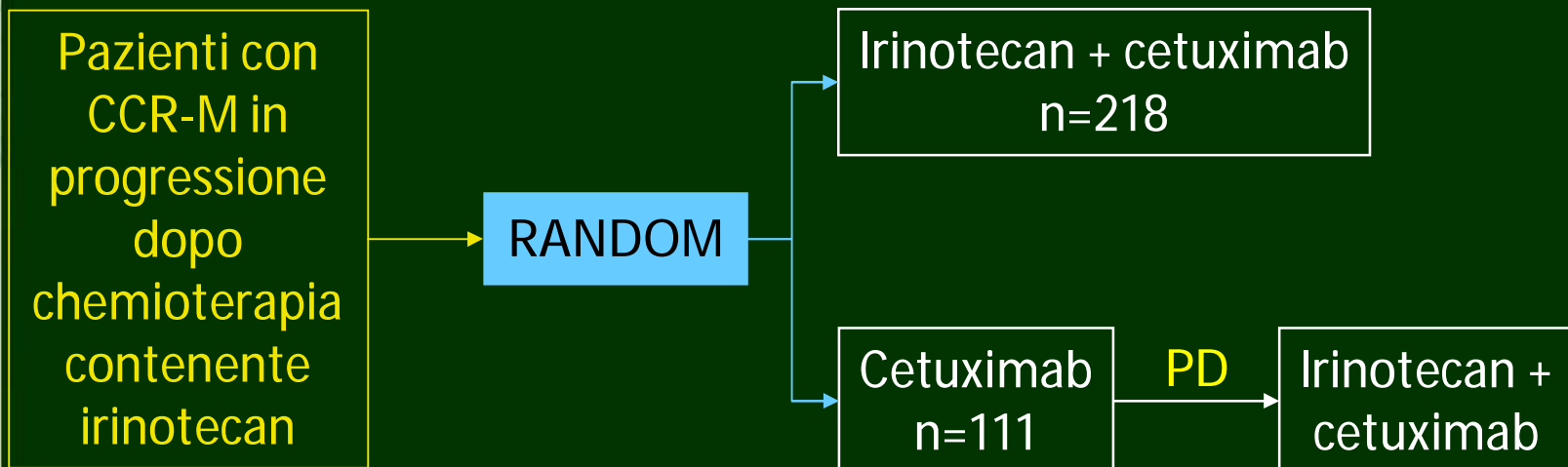
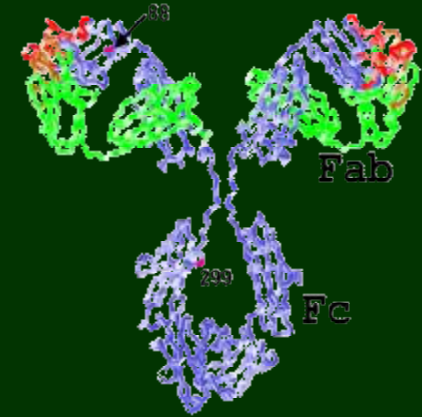


**Cetuximab**

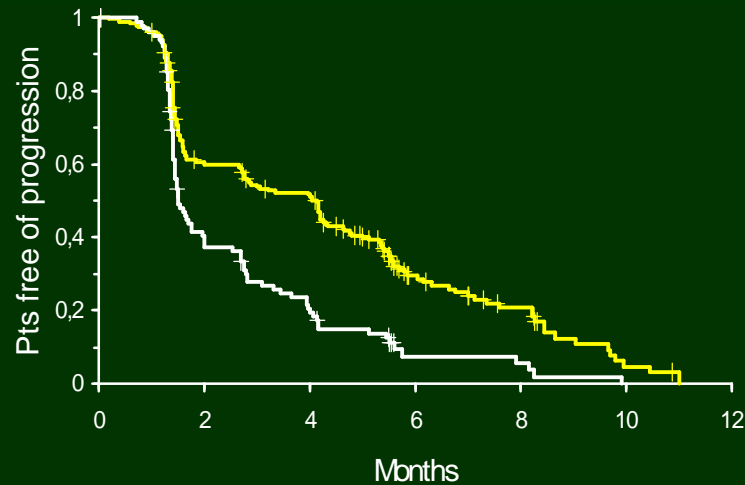
Chimeric rhu moAb **anti-EGFR**

# Biologici e CCR-M: Quale?

- Cetuximab: anticorpo monoclonale anti-EGFR
- Cunningham et al. NEJM 2004 Studio BOND



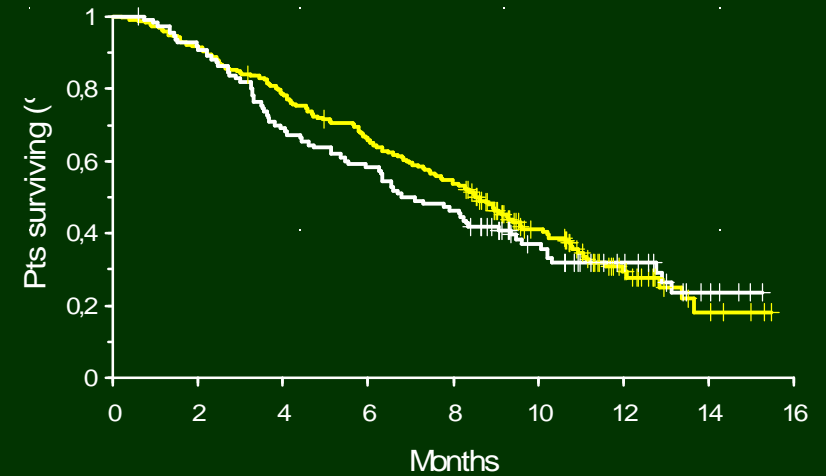
# Cetuximab – studio BOND



	Mono	Comb
No.	111	218
No. events	92	152
Median	1.5	4.1

HR (IC95% ): 0.54 (0.42; 0.71)

Log rank p-value < 0.0001

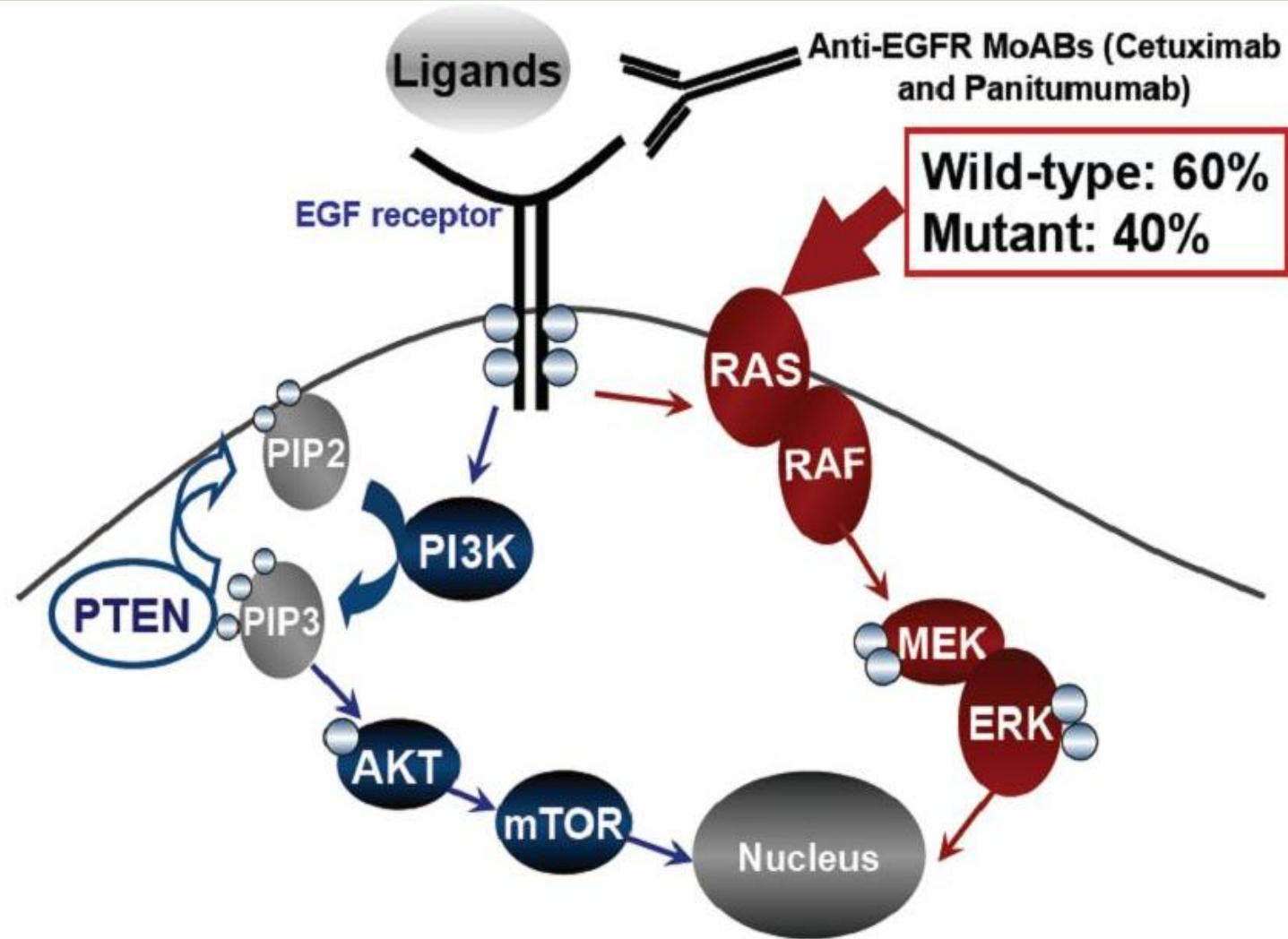


	Mono	Comb
N	111	218
No. events	75	140
Median	6.9	8.6

HR (95% CI): 0.91 (0.68; 1.21)

log rank p-value = 0.48

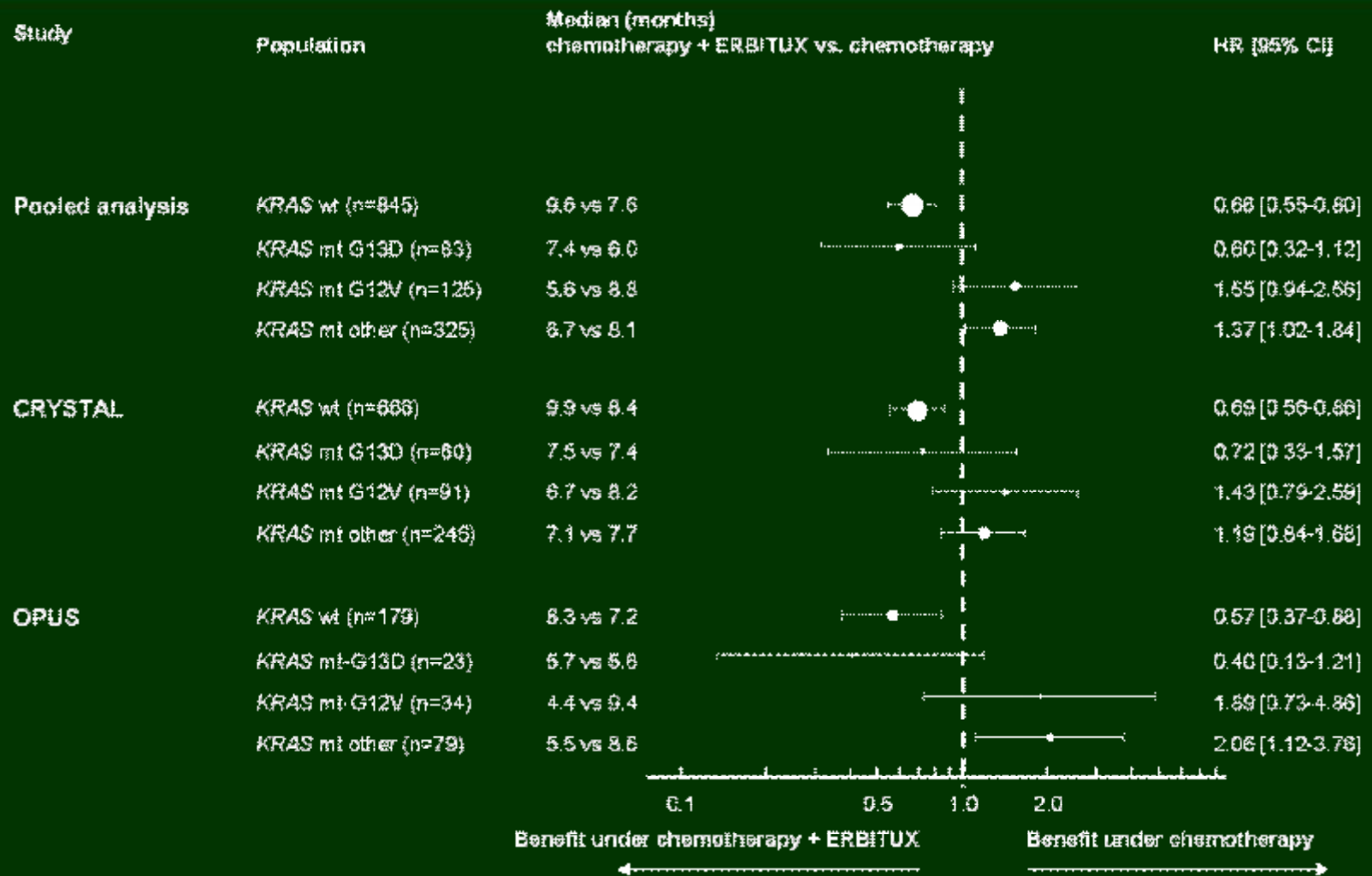
# Cetuximab – stato di K-RAS



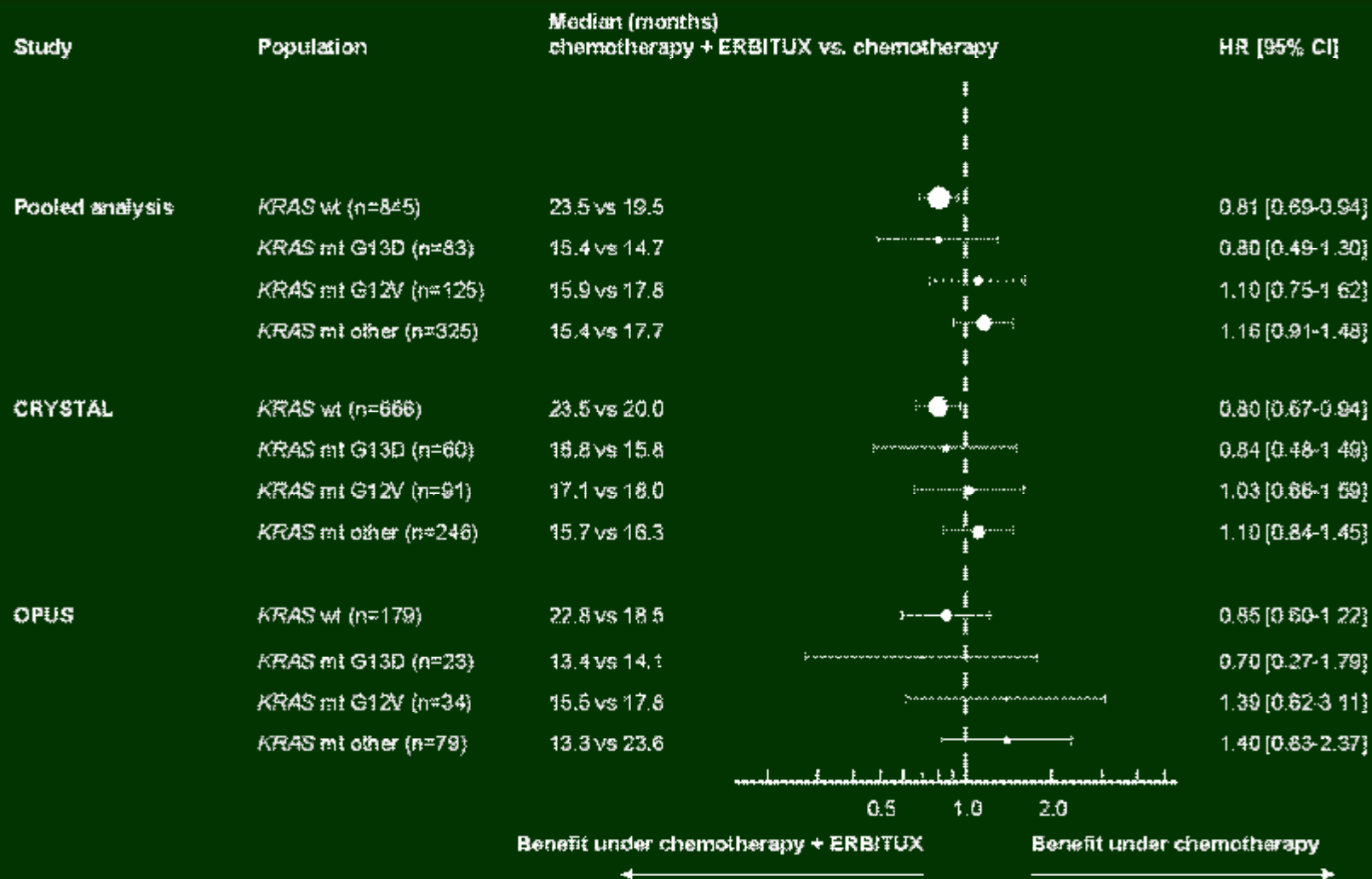
# Studio CRYSTAL: KRAS valore predittivo di risposta a Cetuximab

	K-RAS wt	
	FOLFIRI	Cetuximab +FOLFIRI
Valutazione stato di K-RAS (%)	1063 (89%)	
PFS mediana (mesi)	8.4	9.9
HR	0.70	
p	0.0012	
OS mediana (mesi)	20.0	23.5
HR	0.796	
p	0.0094	
ORR (%)	39.7	57.3
p	<0.0001	

# Meta-analisi: stato di K-RAS e PFS



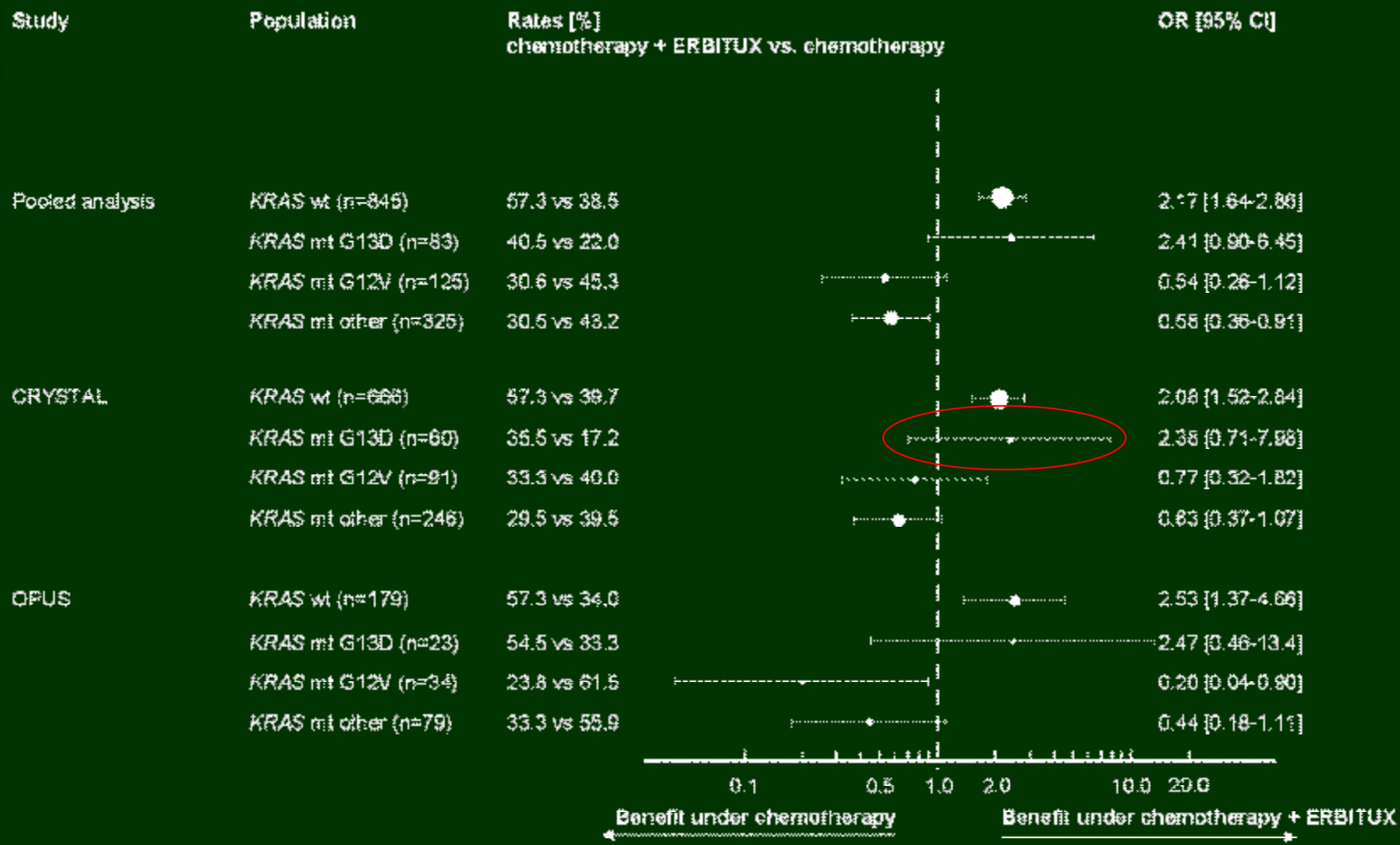
# Meta-analisi: stato di K-RAS e OS



mt, mutant; wt, wild-type

Tejpar et al. ASCO 2011, Abstract No. 3511

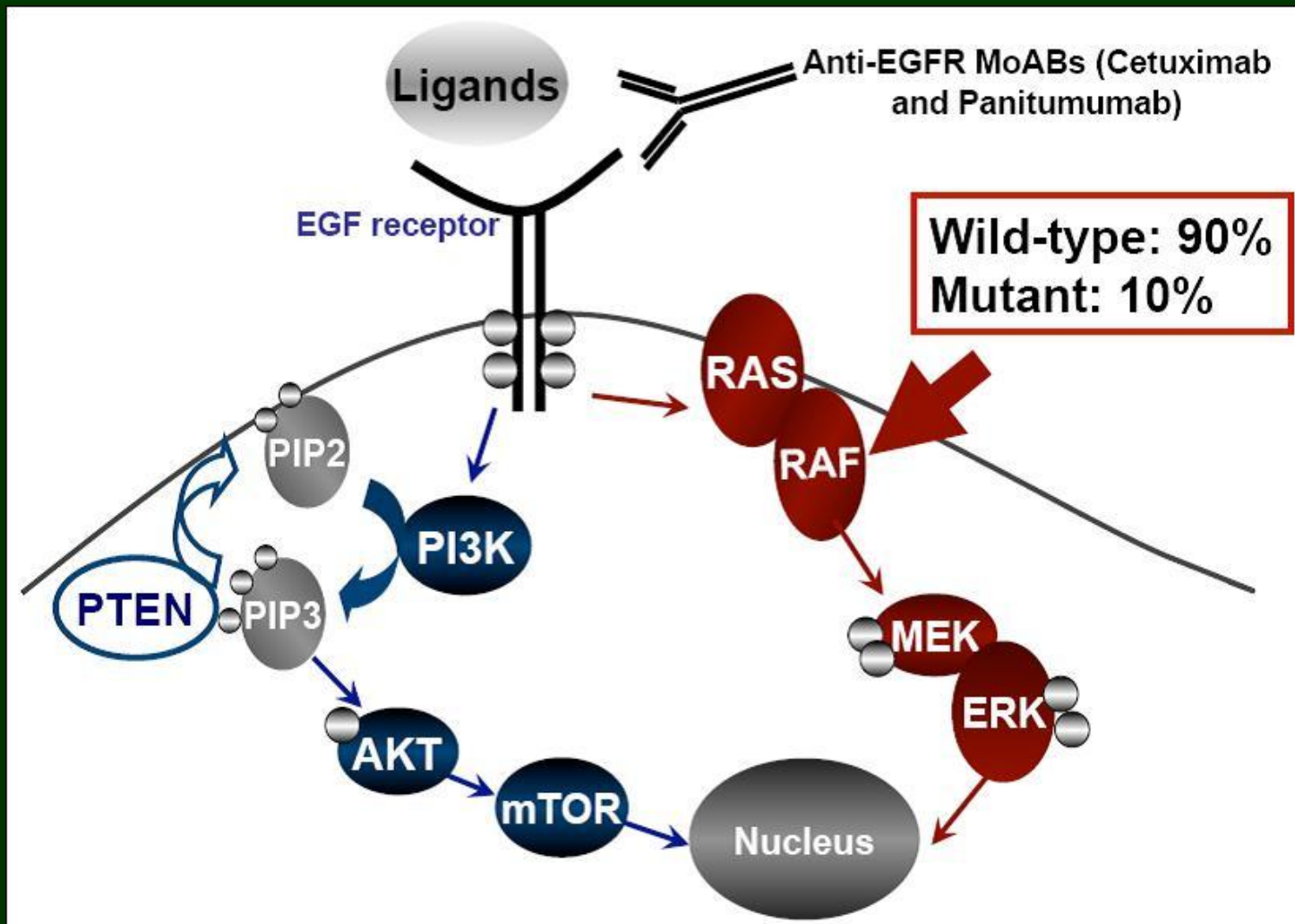
# Meta-analisi: stato di K-RAS e RR



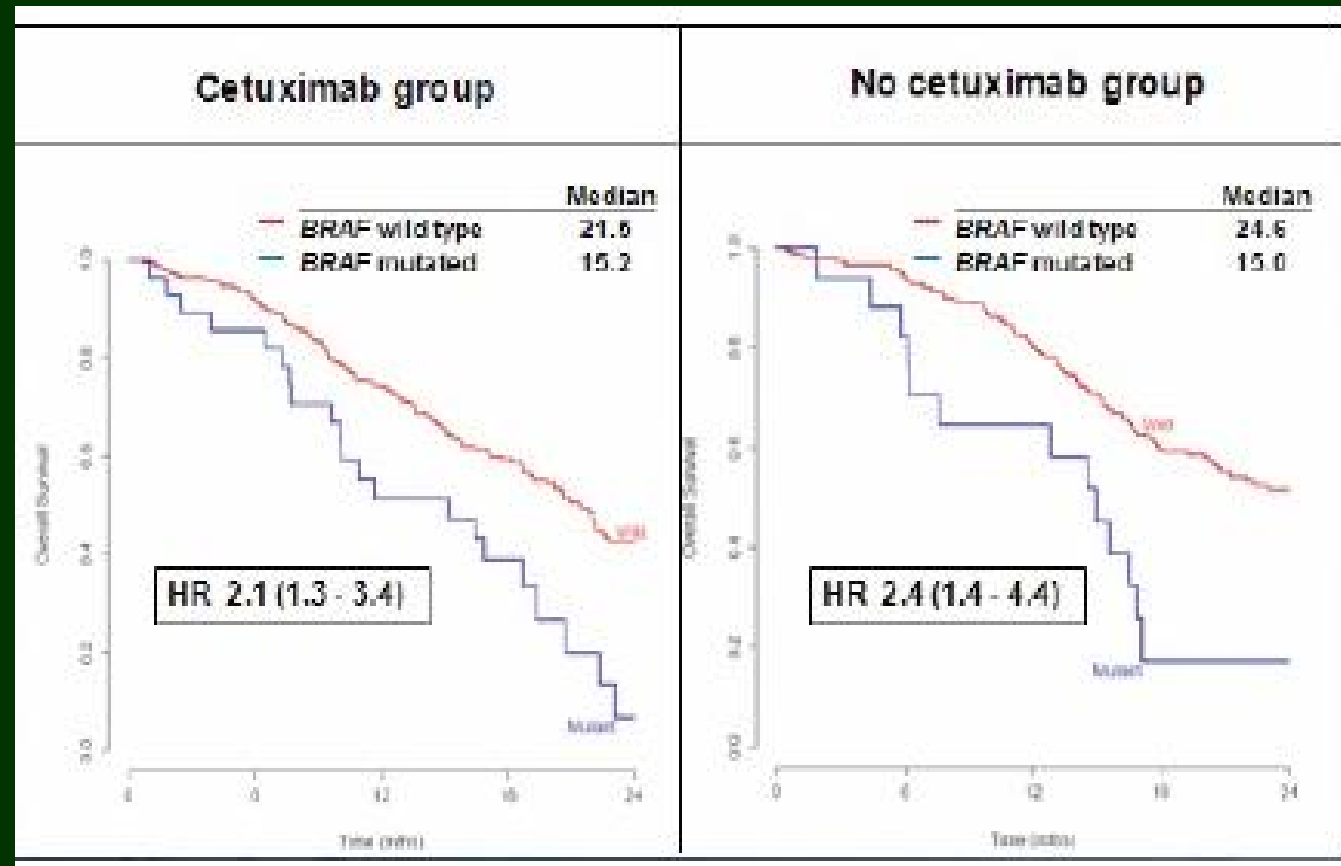
mt, mutant; wt, wild-type

Tejpar et al. ASCO 2011, Abstract No. 3511

# Cetuximab – stato di BRAF

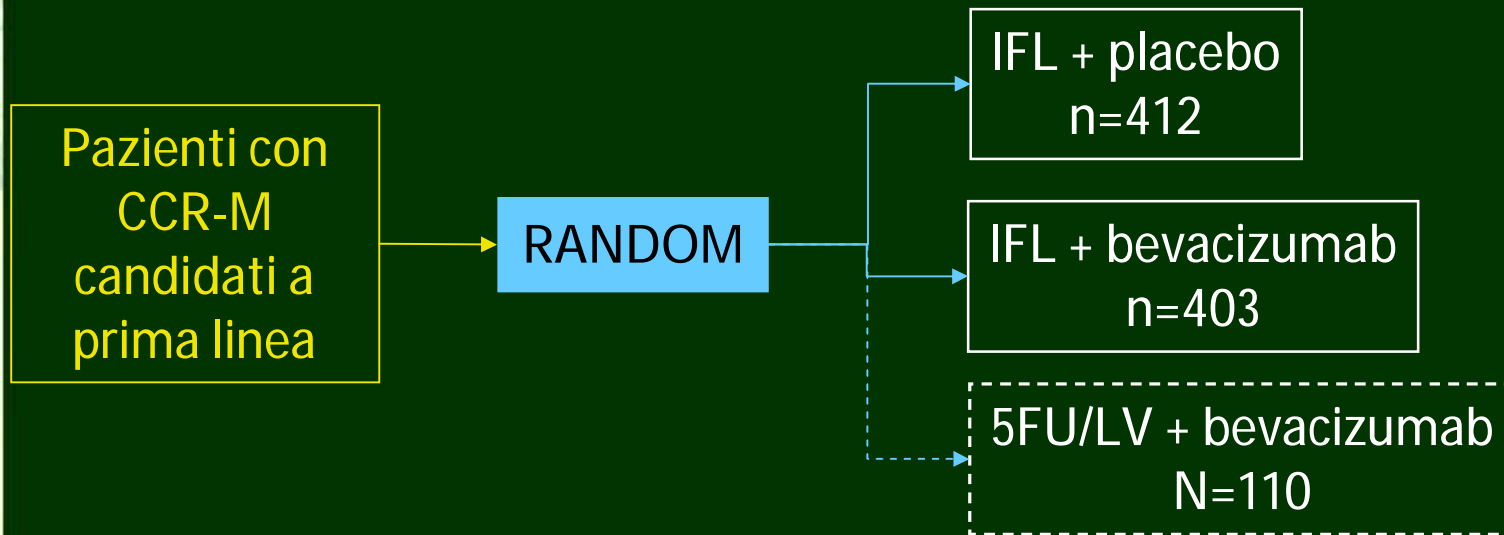
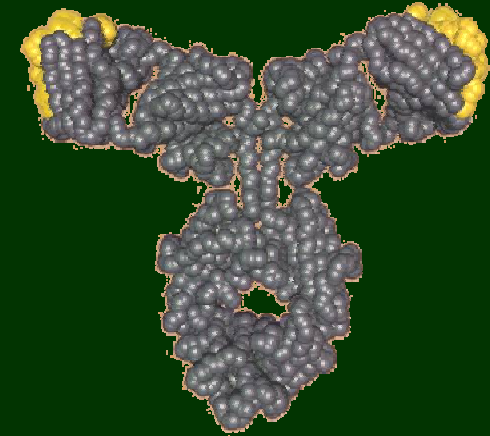


# BRAF – fattore predittivo e prognostico

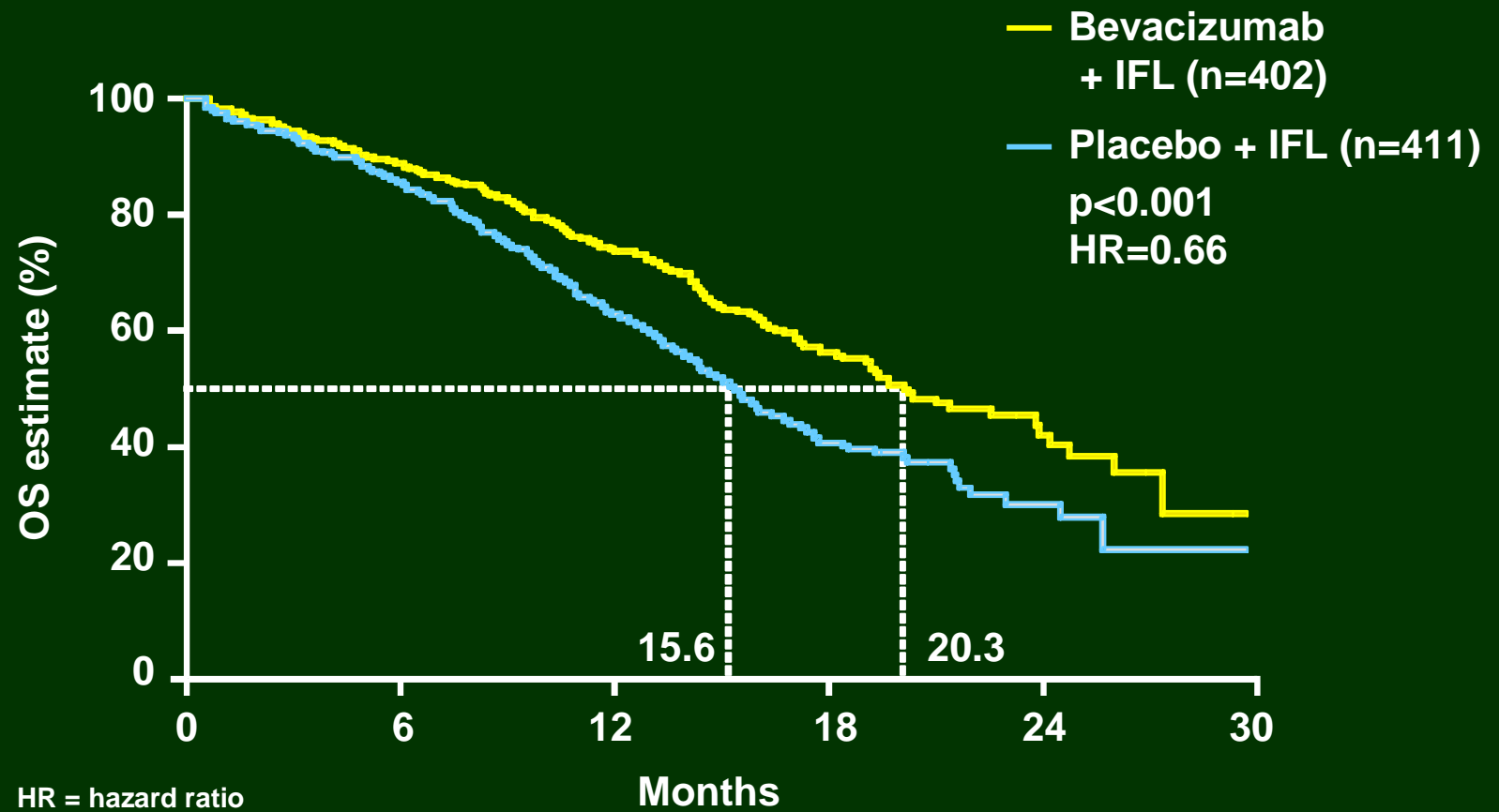


# Biologici e CCR-M: Quale?

- Bevacizumab: anticorpo monoclonale anti-VEGF
- Hurwitz et al. NEJM 2004  
Studio AVF 2107

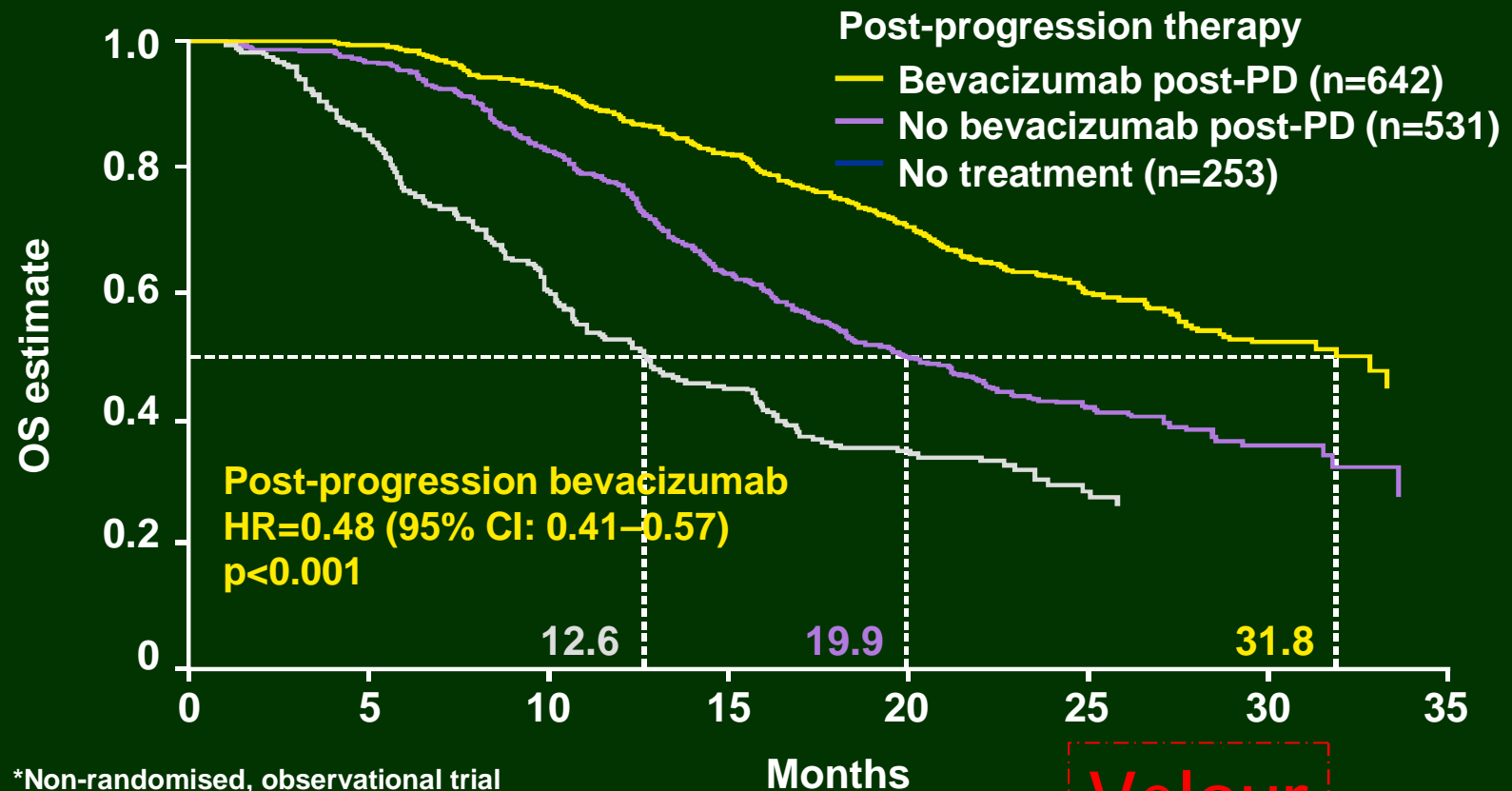


# Bevacizumab – studio AVF 2107



Hurwitz et al, NEJM 2004

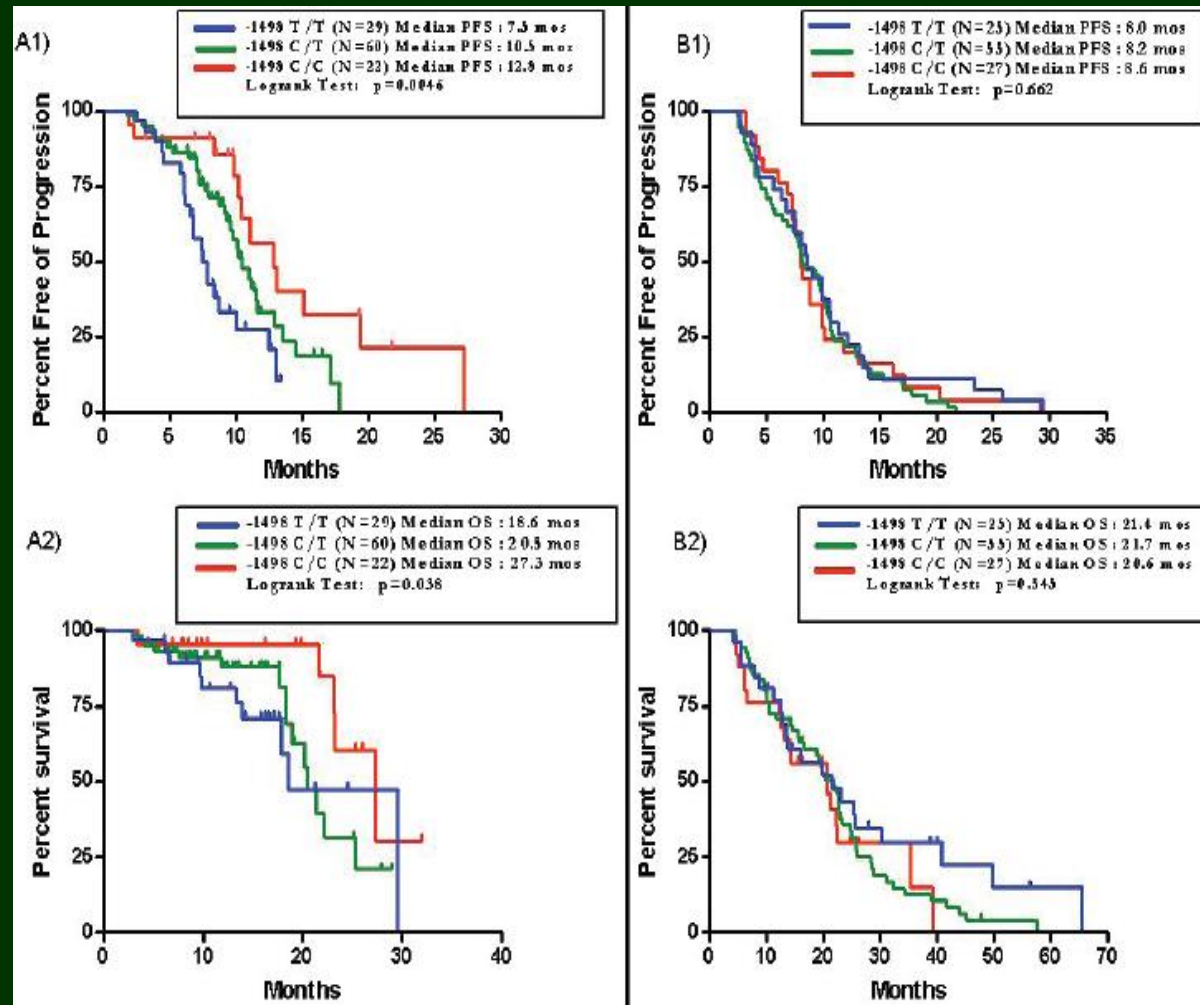
# Bevacizumab – post-PD



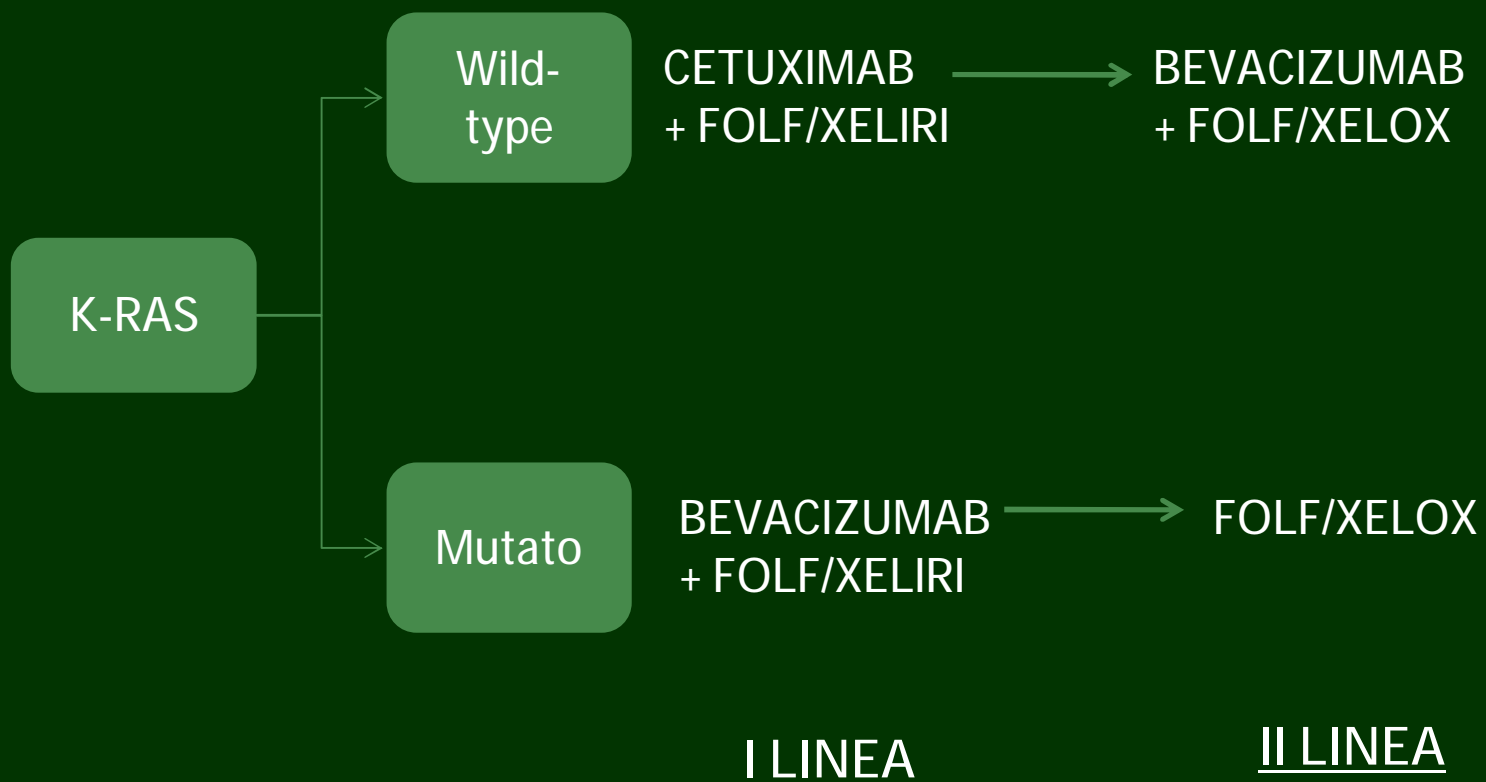
\*Non-randomised, observational trial  
CI = confidence interval; PD = progression of disease

Velour

# Polimorfismi di VEGF come fattori predittivi per Bevacizumab



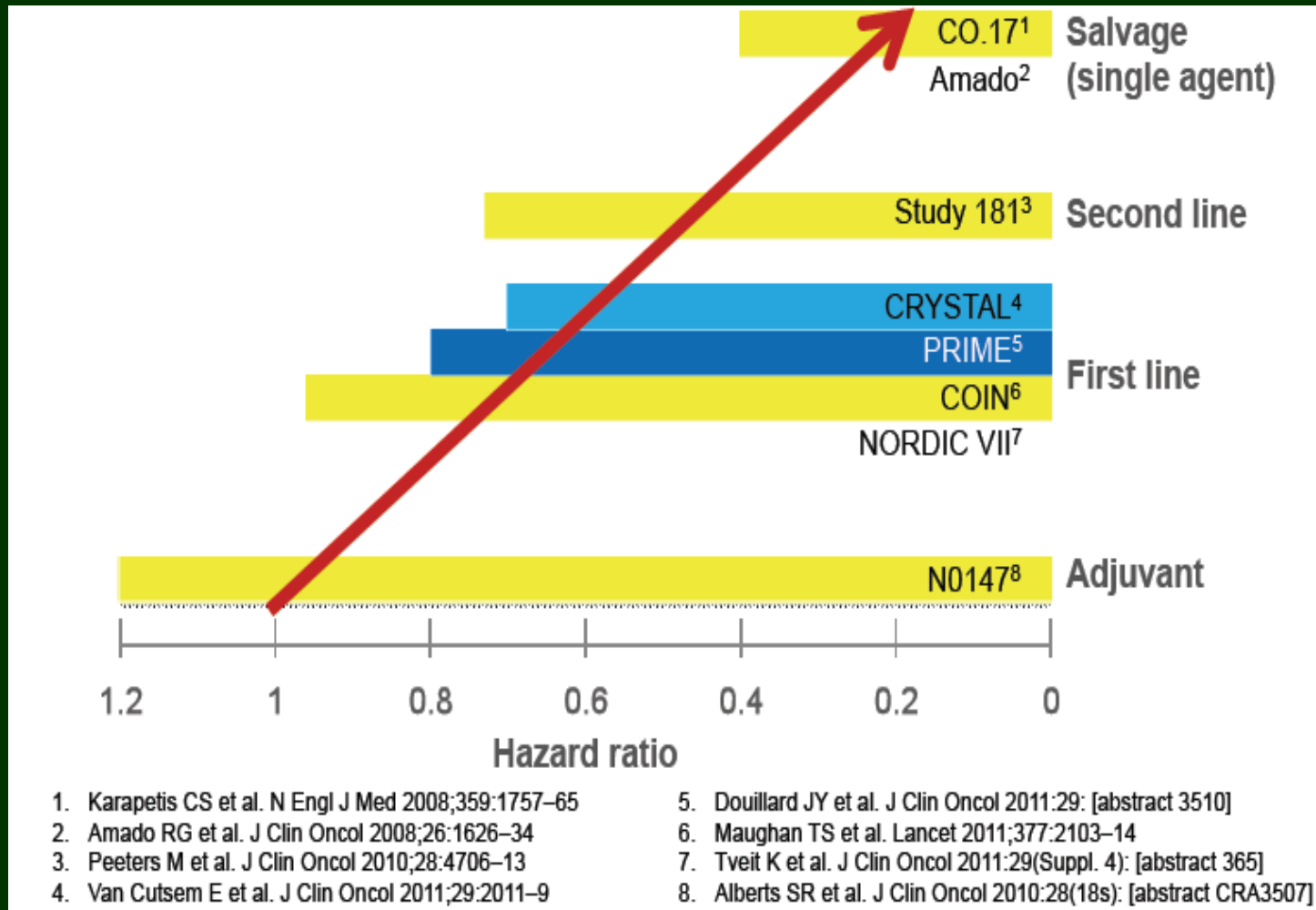
# Monoclonali: Quando?



# Monoclonali: Quando?

<i>Setting</i>	<i>Trial</i>	<i>Design</i>	<i>Results</i>
<b>1<sup>st</sup> line</b>	AVF2107	<b>IFL+ BV</b> <b>IFL</b>	<b>↑ RR, PFS, OS</b>
	Kabbinavar (pooled analysis)	<b>5FU/LV+BV</b> <b>5-FU/LV or IFL</b>	<b>↑ PFS, OS</b>
<b>2<sup>nd</sup> line</b>	E3200	<b>FOLFOX4+BV</b> <b>FOLFOX4</b> <b>BV</b>	<b>↑RR, PFS, OS</b>
<b>&gt; 3<sup>rd</sup> line</b>	NCI-0301	<b>5FU+BV</b>	<b>No activity</b>

# Monoclonali: Quando?

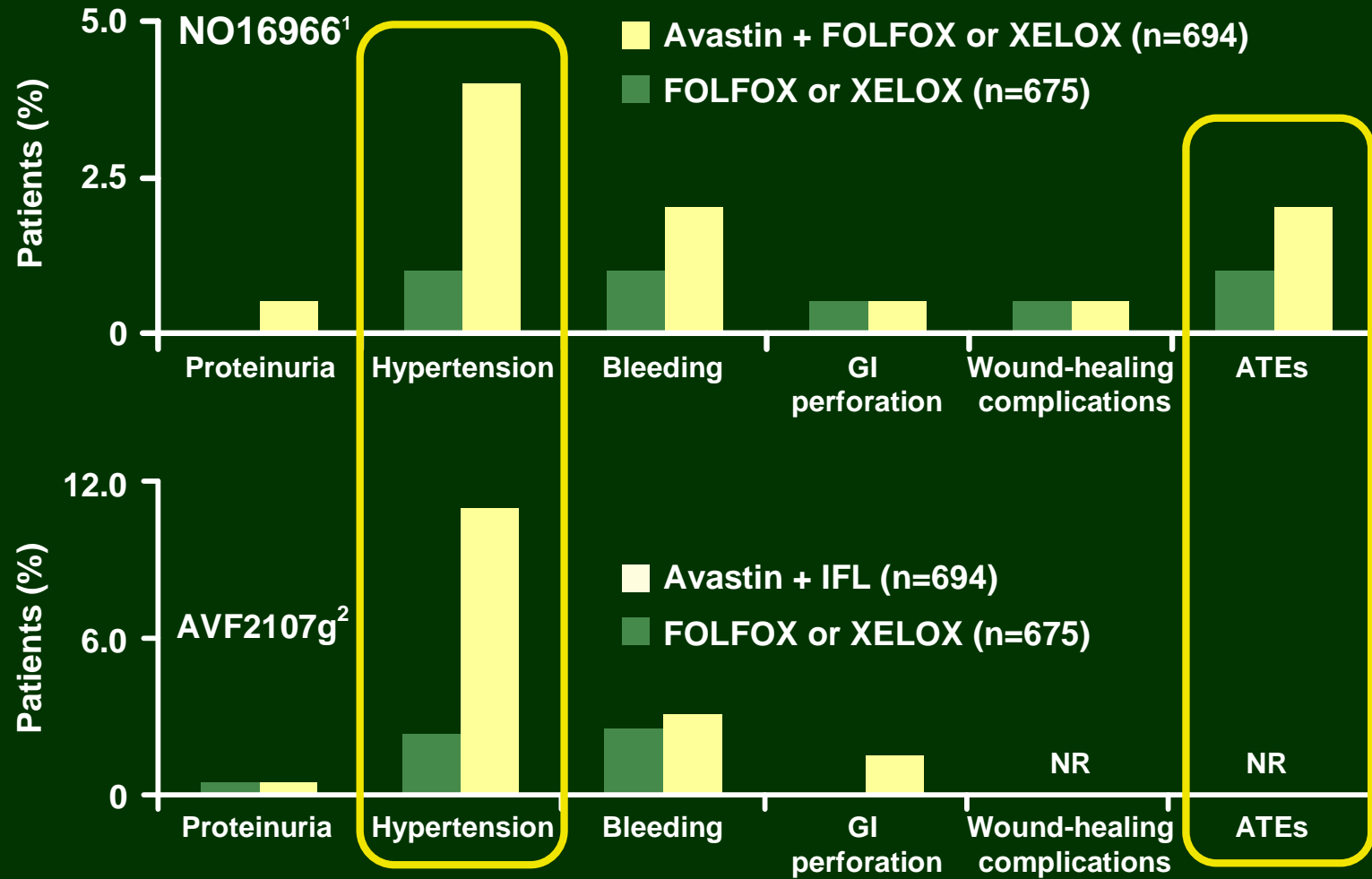


# Monoclonali: Tossicità



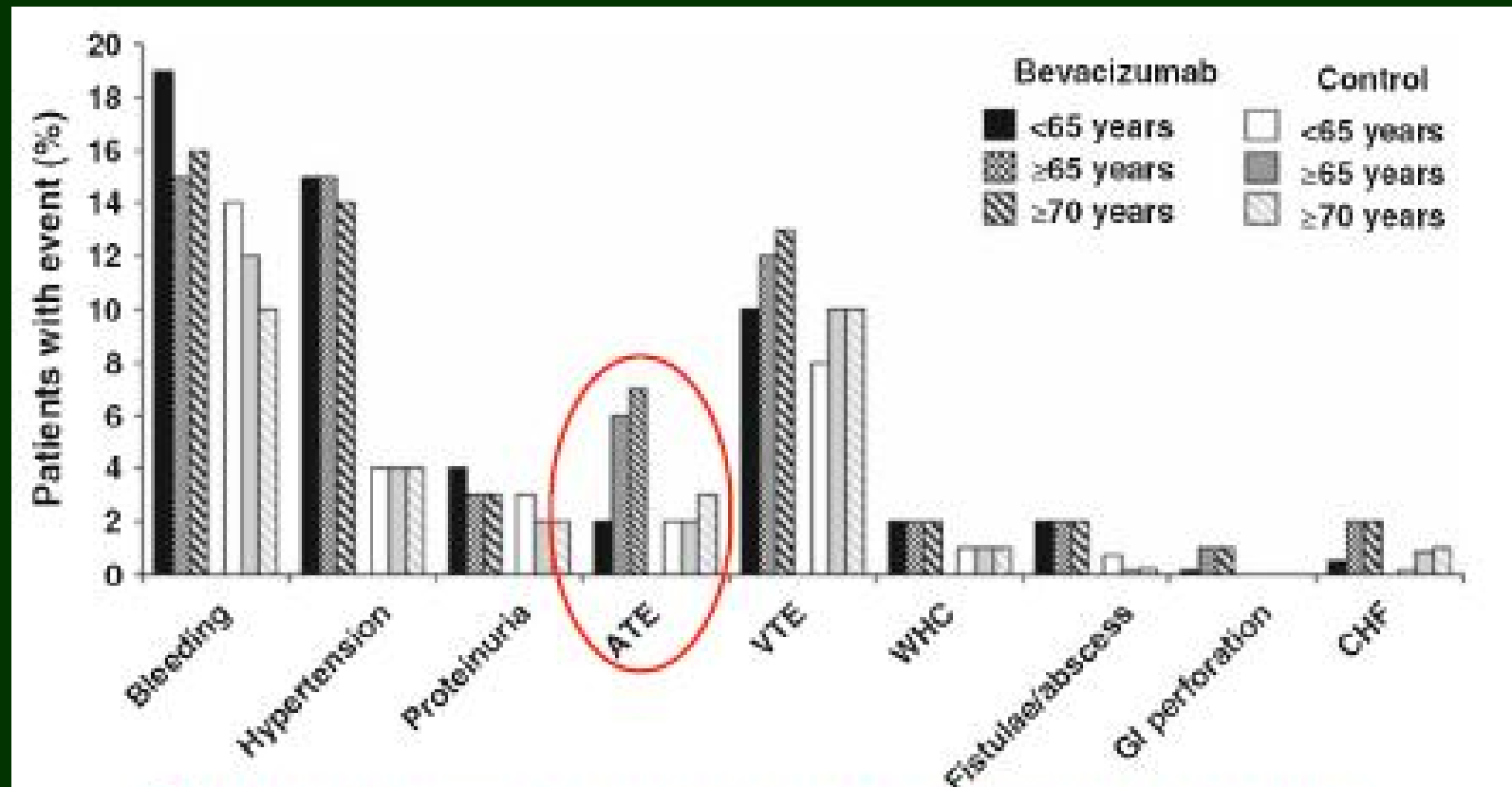
+ reazione all'infusione, ipoMg, sdr interstiziale (rara)

# Monoclonali: Tossicità



GI = gastrointestinal; ATE = arterial thromboembolic event  
Grade 3/4

# Monoclonali: Tossicità



>70 anni: ATEs 6.7% con Beva vs. 3.2% nei controlli

# Doppietta + Bevacizumab

- Efficacia in K-RAS WT e MUT
- Aumenta l'efficacia di FU, IRI, OXALI based CT
- Miglioramento OS in I e II linea
- PFS e OS più lunghe mai riportate
- **Marginale incremento di RR**
- ~~Tossicità gravi ma molto rare, non compromette QOL~~
- Scheda più conveniente

☉ Miglior biologico in I linea quando non è necessario un rapido shrinkage

# Doppietta + Cetuximab

- Efficace solo in K-RAS WT
- Migliora OS in I e III linea
- Potenziale effetto detrimental con FOLFOX in K-RAS MUT
- **Consistente incremento di RR → ↑la resecabilità**
- Tox cutanea molto frequente, impatta su QoL
- Scheda meno conveniente

☉ Miglior biologico in III linea e quando è necessario un rapido shrinkage

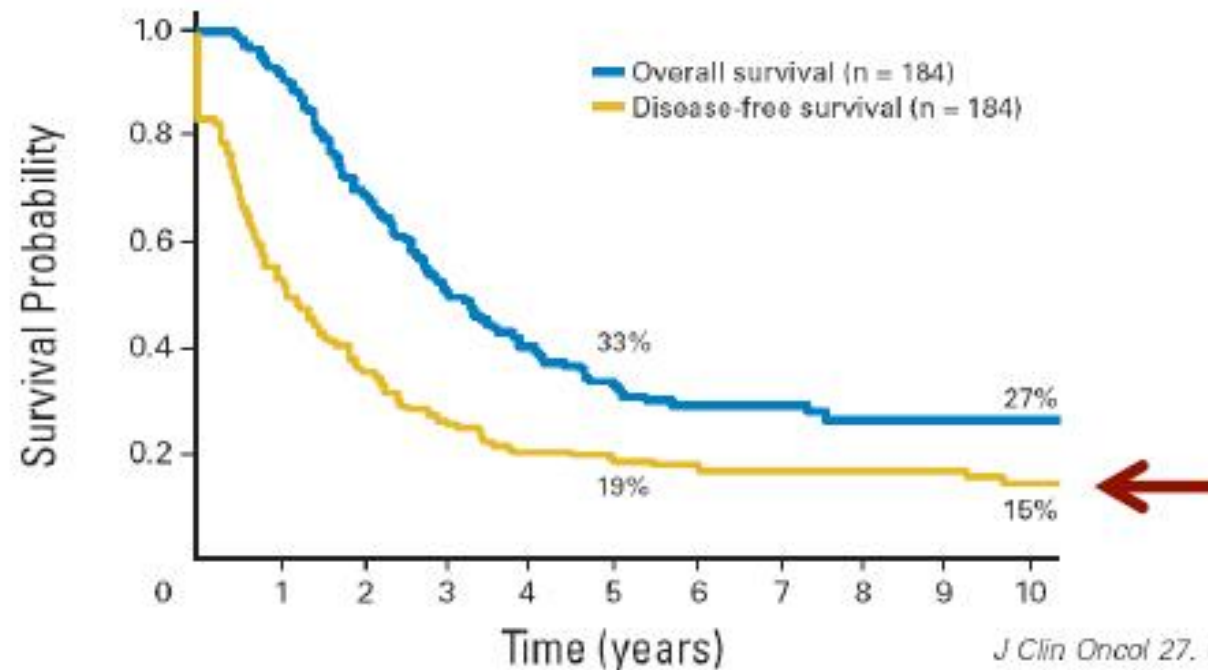
# Trattamento integrato delle metastasi epatiche

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT

## Patients With Initially Unresectable Colorectal Liver Metastases: Is There a Possibility of Cure?

René Adam, Dennis A. Wicherts, Robbert J. de Haas, Oriana Ciaccio, Francis Lévi, Bernard Paule, Michel Ducreux, Daniel Azoulay, Henri Bismuth, and Denis Castaing



# Scenari possibili

## 1. Resecabile

○ CHIRURGIA ○ CT "ADIUVANTE"?

## 2. Potenzialmente resecabile

○ CT "NEOADIUVANTE" (*terapia di conversione*) ○  
CHIRURGIA/Trattamento locale?

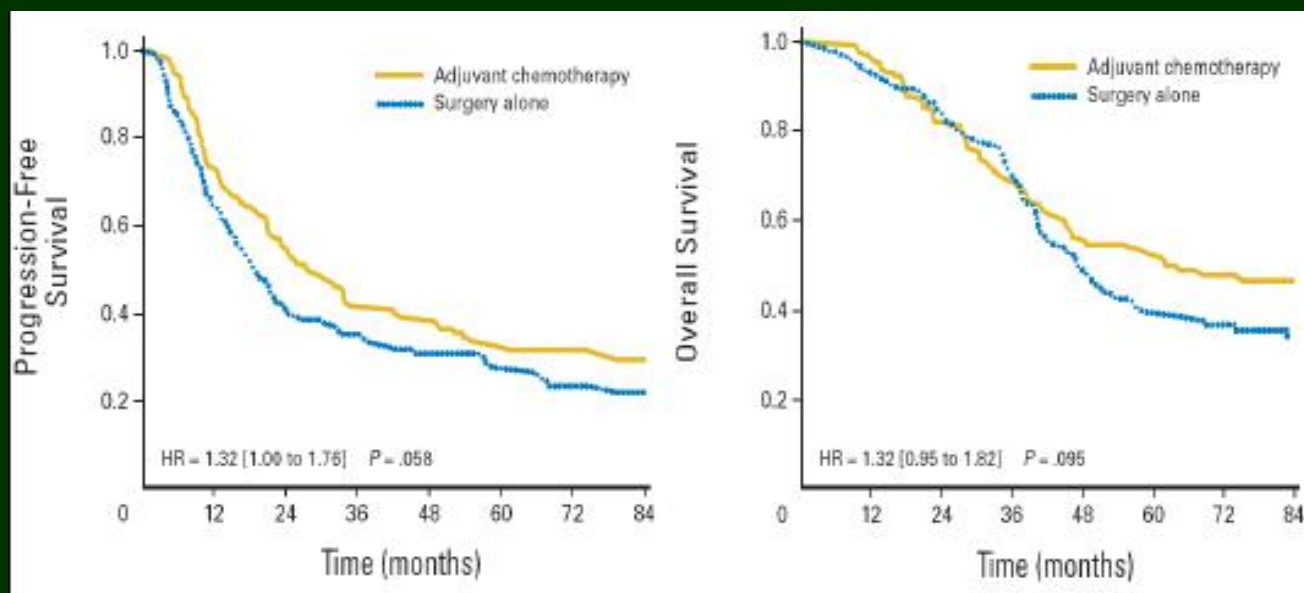
## 3. Mai resecabile

○ CT

# Trattamento integrato delle metastasi epatiche

## 1. Resecabile

○ CHIRURGIA ○ CT ADIUVANTE



Mitry, 2008: pooled analysis di due studi di fase III (FFCD 9002 Study e ENG Study)

# Trattamento integrato delle metastasi epatiche

## 1. Resecabile

○ CHIRURGIA ○ CT PERIOPERATORIA

### Phase 3 Trial of Perioperative FOLFOX4 and Surgery for Resectable CRC Liver Metastases (EORTC 40983)

- Potentially resectable liver metastases of CRC
- No extrahepatic disease
- No previous chemotherapy with oxaliplatin
- WHO/ECOG 0-2

N=364  
R  
A  
N  
D  
O  
M  
I  
Z  
A  
T  
I  
O  
N

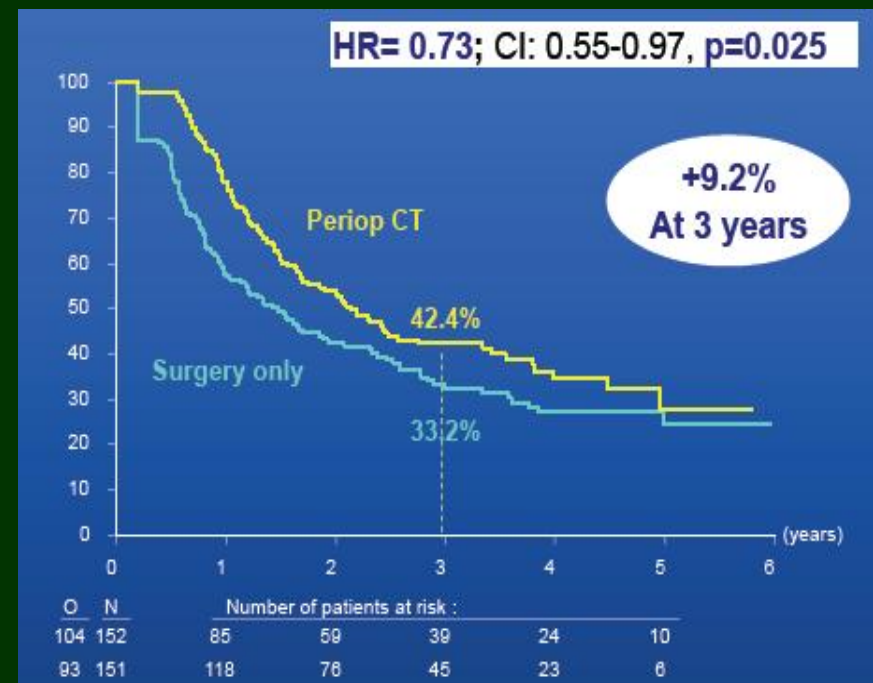
FOLFOX4  
6 cycles  
(3 months)

Surgery

FOLFOX4  
6 cycles  
(3 months)

Surgery

- Primary end points: PFS
- Secondary end points: OS, tumor resectability, tumor response, safety



Nordlinger, Lancet 2008

# Trattamento integrato delle metastasi epatiche

## 1. Resecabile

⊖ CHIRURGIA ⊖ CT PERIOPERATORIA

- Stadiazione clinica
- Non vengono presi in considerazione fattori prognostici
- Aumento delle complicanze post-operatorie (25% vs 16%)
- Scarsa compliance (solo 44% completa il programma)
- Overall Survival ???

# Trattamento integrato delle metastasi epatiche

## 2. Potenzialmente resecabile

### ⌘ CT DI CONVERSIONE

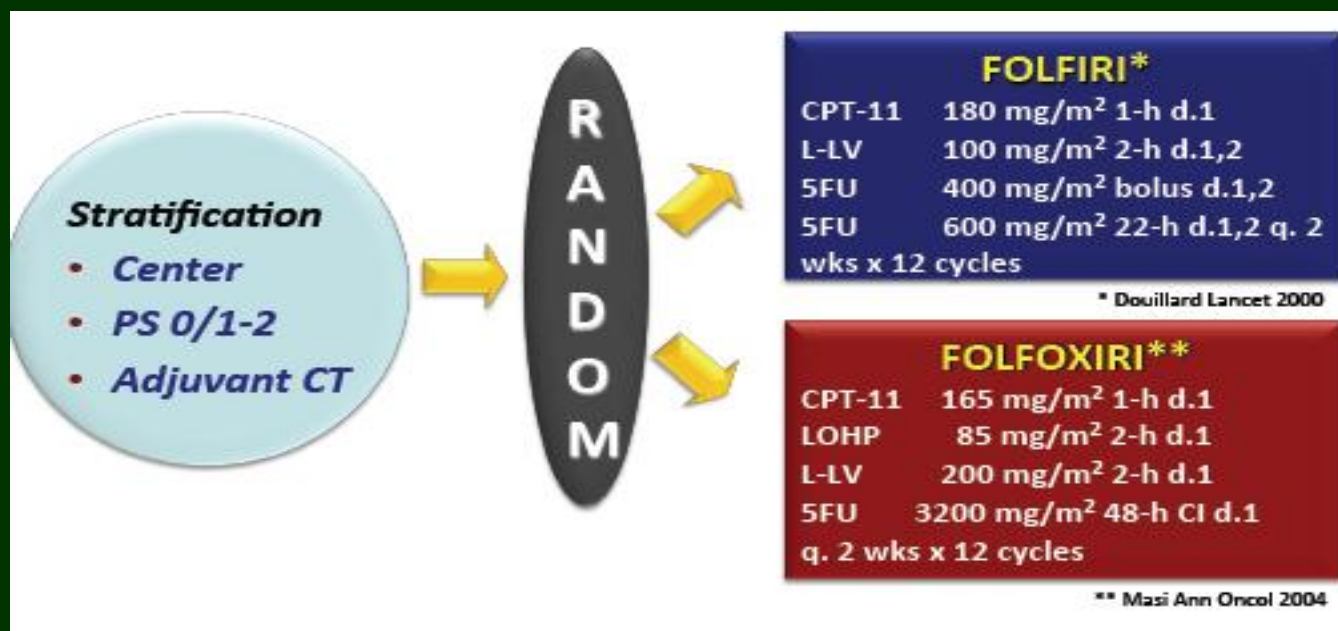
#### OBIETTIVI:

- Raggiungere lo shrinkage "ottimale"
- Evitare la progressione
- "Eradicare" le micrometastasi

# Trattamento integrato delle metastasi epatiche

## 2. Potenzialmente resecabile

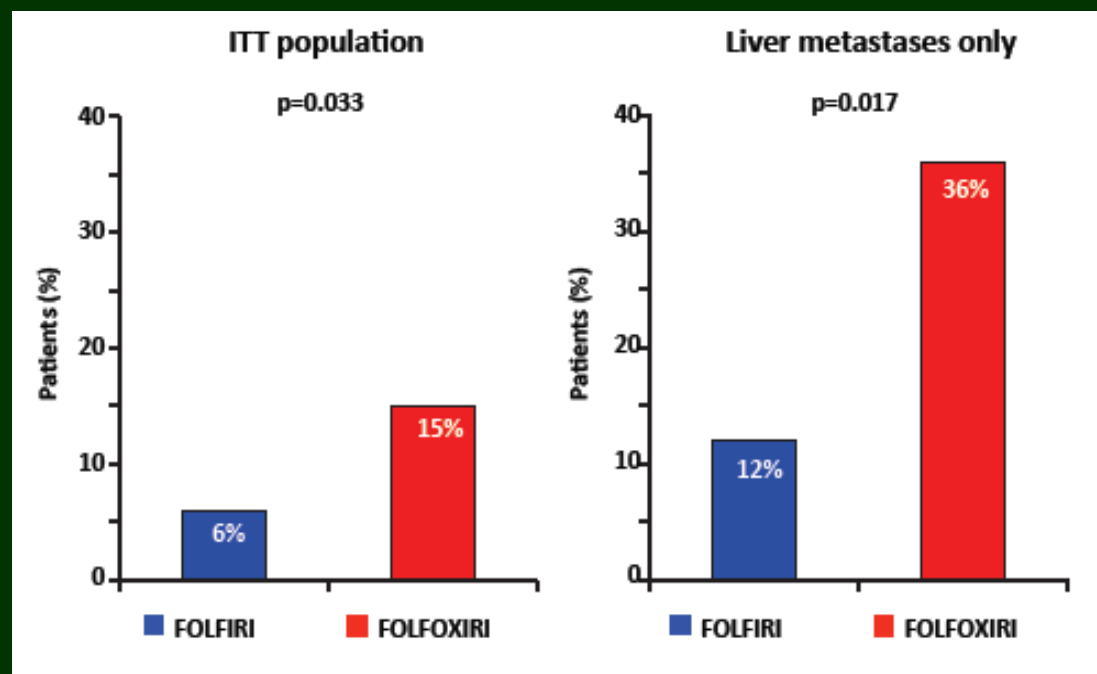
### ⊗ CT DI CONVERSIONE



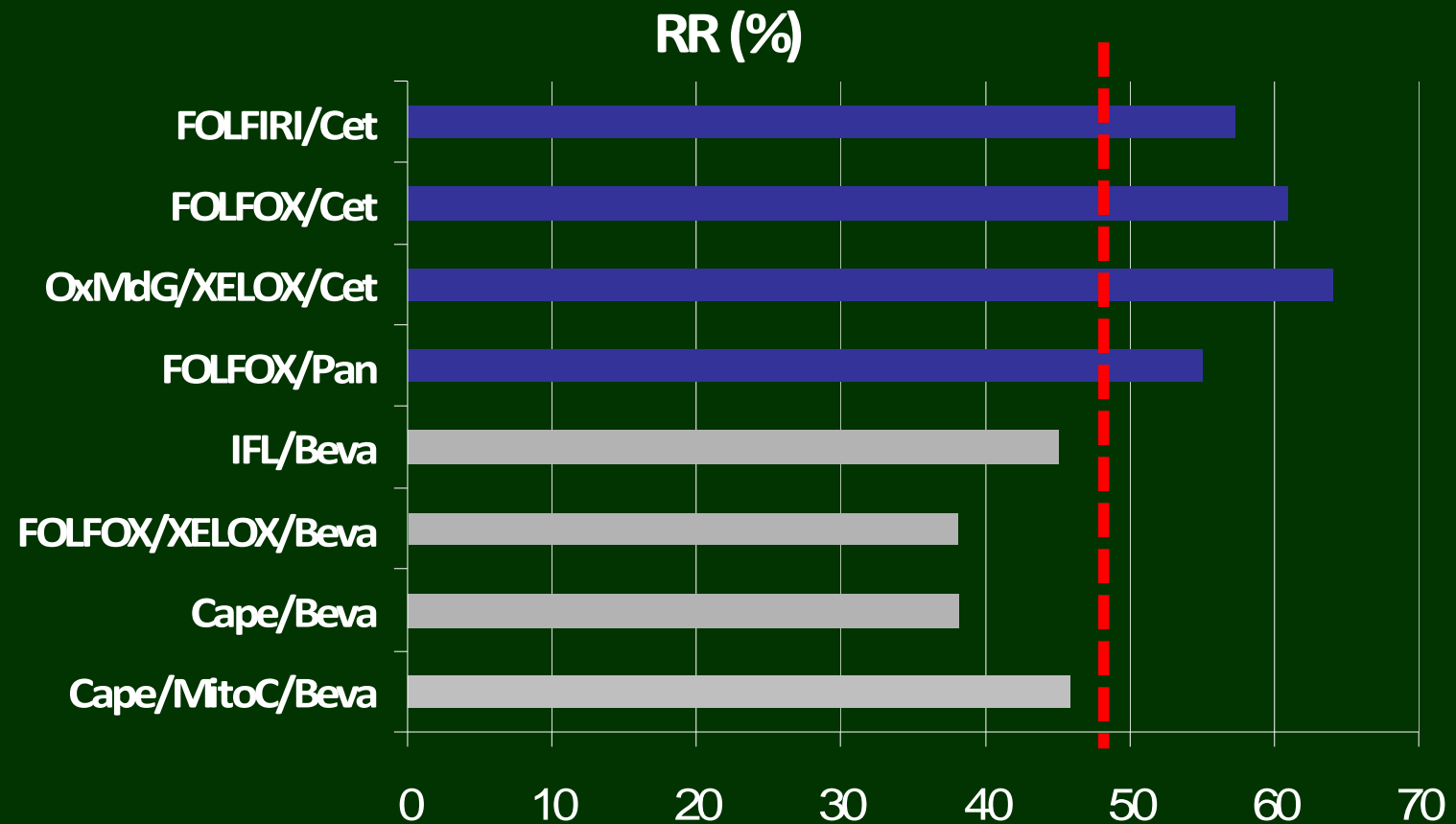
# Trattamento integrato delle metastasi epatiche

## 2. Potenzialmente resecabile

### ⊗ CT DI CONVERSIONE



# Risposte obiettive con doppiette in combinazione con cetuximab, panitumumab e bevacizumab

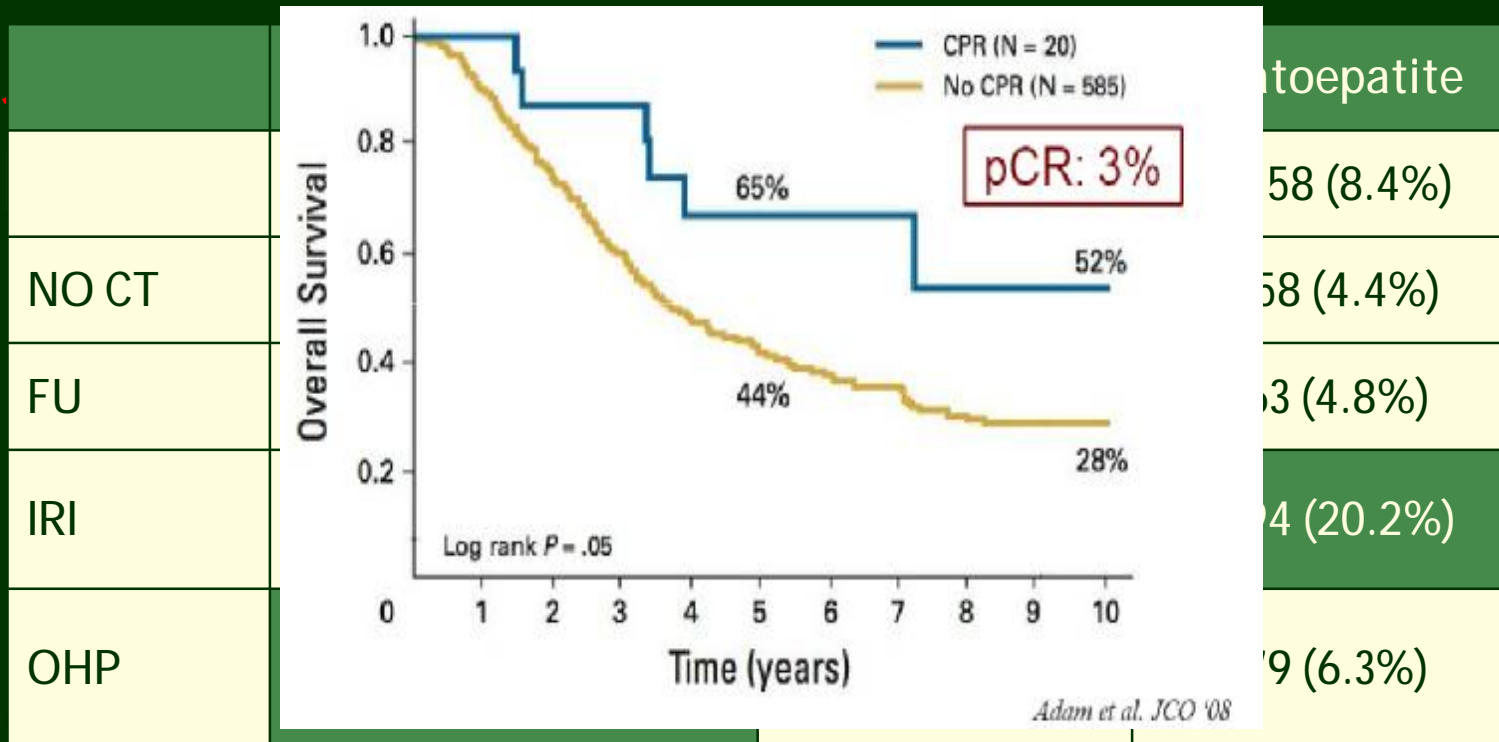


Van Cutsem et al, NEJM 2009; Bokemeyer et al, JCO 2009; Maughan et al, ASCO 2010; Douillard et al, ECCO-ESMO 2009 ; Hurwitz et al, NEJM 2004; Saltz et al, JCO2008; Tebbutt et al, JCO 2010

# Trattamento integrato delle metastasi epatiche

## 2. Potenzialmente resecabile

### CT DI CONVERSIONE



# Opzioni per la I linea nel K-ras wt: DOPPIETTA +

ANTI-EGFR



Preferibili se la RISPOSTA è il principale obiettivo del trattamento:

- conversione alla resecabilità
- sintomi cancro-correlati
- grosse dimensioni del tumore
- controindicazioni a Beva

ANTI-VEGF



Preferibili se PROLUNGARE IL CONTROLLO DELLA MALATTIA è il principale obiettivo del trattamento:

- mai resecabili o resecabili ma a cattiva prognosi
- rischio di rapida progressione
- malattia indolente

*Grazie...*