

## *Strategie terapeutiche nel carcinoma del colon-retto metastatico*



### **Paziente con metastasi mai resecabili, RAS WT**

Massimo Cirillo

Negrar, 11 febbraio 2014

## **Dati del paziente**

- Maschio, età: 63 aa
- Anamnesi familiare negativa per neoplasie
- Non fumatore
- Attività svolta: tecnico radiologo
  
- Anamnesi patologica remota:  
Nulla da segnalare.  
Non assume farmaci a domicilio

## presentazione clinica

- Dal Febbraio 2011 comparsa improvvisa di addominalgia acuta ingravescente nell'arco di 24 h
- In precedenza non febbre, non turbe dell'alvo
- Non turbe digestive, non perdita di peso
- **Ecografia addome sup-inf: neoformazione solida in fossa iliaca dx del diametro di circa 8 cm di verosimile pertinenza colica**

### Febbraio 2011 Ricovero presso la locale Chirurgia



- **EO**: addome dolente alla palpazione superficiale e profonda particolarmente in fossa iliaca dx ove è apprezzabile tumefazione allungata. Fegato non delimitabile.
- **Esami bioumorali**: tutti nella norma, in particolare CEA e CA19.9 non alterati.
- **TAC torace-addome**: neoformazione di circa 10 cm di diametro a livello del colon dx; assenza di lesioni di natura ripetitiva in sede sia addominale che toracica

• 13/02/11 **Laparotomia**

voluminosa neoplasia ad origine dal cieco ampiamente infiltrante e retraente il colon trasverso prossimale; esplorazione addominale negativa per lesioni epatiche secondarie e/o segni di carcinosi peritoneale

Emicolectomia dx allargata



Adenocarcinoma G2 con infiltrazione della parete estesa oltre la sierosa con infiltrazione ab estrinseco del colon trasverso a tutto spessore.

Invasioni vascolari presenti

Metastasi linfonodali in 1 su 14 linfonodi esaminati

Liquido di lavaggio peritoneale privo di elementi neoplastici



Stadio pT4N1M0

## Iter terapeutico

11/3/2011: sottoposto a chemioterapia sec **XELOX**

- Ciclo 1 eseguito a dosi piene con tossicità cutanea G1, nausea G2 e diarrea G2.
- Dal ciclo 2 riduce le dosi di Xeloda al 75%. Residua nausea G1 costante e saltuarie addominalgie durante Xeloda.

**Maggio 2011:** addominalgie ingravescenti associate a stipsi (g 6° del ciclo 3)  
Sospende Xeloda ma i dolori addominali aumentano sensibilmente.



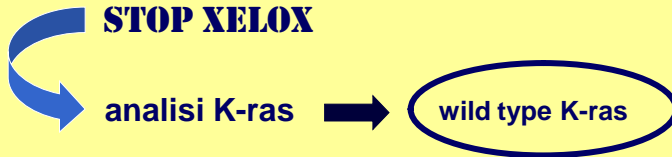
16/05/11: Ecografia addome sup-inf: multiple metastasi epatiche

TAC torace addome: conferma di multiple lesioni epatiche, la maggiore di 30 mm in S6. Segni di diffusione extra epatica (nodulo 20 mm su m. psoas dx)

CEA e Ca 19.9 nella norma; ALT/AST alterate G1

## Iter terapeutico

**Maggio 2011:** addominalgie ingravescenti associate a stipsi:  
Oxycontin 20 mg x 2/die + Diclofenac 100 mg x 2/die  
necessario spesso Toradol 1 fl im  
Modesto calo ponderale (da 74 a 70 kg nelle ultime 3 settimane)

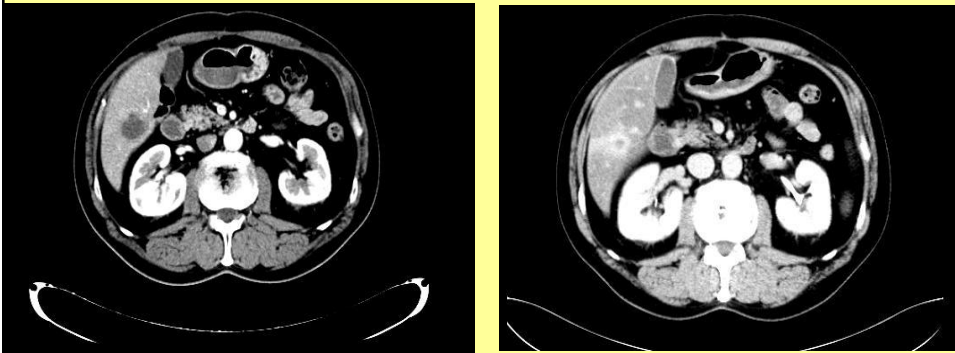


**30/05/2011:** **CPT 11 + Cetuximab**

(Iri 250 mg/mq g 1,8,15 + Cet 400/250 mg/mq g 1,8,15,21 ogni 28 gg)

**26/8/2011 restaging dopo 12 settimane (TAC T-A): SD**

riduzione di malattia epatica (lesione epatica target da 30 mm a 20 mm)  
SD su lesione target peritoneale (m. psoas dx)  
PS 1: dolori controllati da Oxycontin 10 mg x 2 no necessità di FANS



**Settembre 2011**

Prosegue la terapia per altre  
12 settimane

15/12/2011: Restaging dopo altre 12 settimane:  
TAC Torace-addome: malattia stabile  
PS 0: non assume più terapia antalgica

Prosegue la terapia fino al Febbraio 2012  
(ulteriori 8 somministrazioni)

**Febbraio 2012**

Ricomparsa di dolori addominali. Riprende tp antalgica  
Alterata funzionalità epatica (G2)

**TAC torace-addome:** incremento dimensionale della lesione epatica target  
(20>25 mm) e della lesione muscolo psoas dx (20>30 mm).  
Incremento delle lesioni epatiche non target



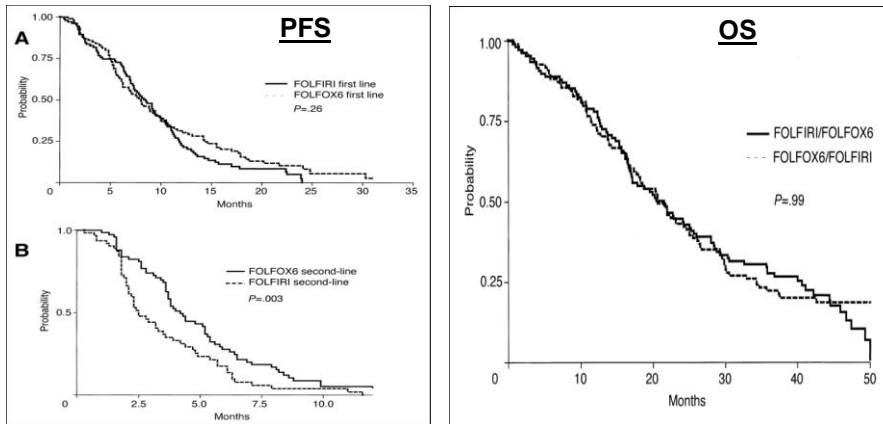
**Stop CPT 11 – Cetuximab  
dal 1/03/12 Mitomicina C + Capecitabine**

**Stop Chemioterapia da Maggio 2012**

**12/06/12: comparsa di idronefrosi dx ostruttiva, ulteriore scadimento PS**

**17/09/12 Exitus**

**GERCOR Trial: Progression-free survival and OS in 1st-line therapy and 2nd-line therapy (Tournigand C. et al. J Clin Oncol 2004)**



Results	Arm A		Arm B	
	FOLFIRI → FOLFOX		FOLFOX → FOLFIRI	
Patients, n	109	81	111	69
Confirmed RR, %	56	15	54	4
PFS (mos)	8.5	4.2	8.0	2.5
Survival, mos	21.5		20.6	

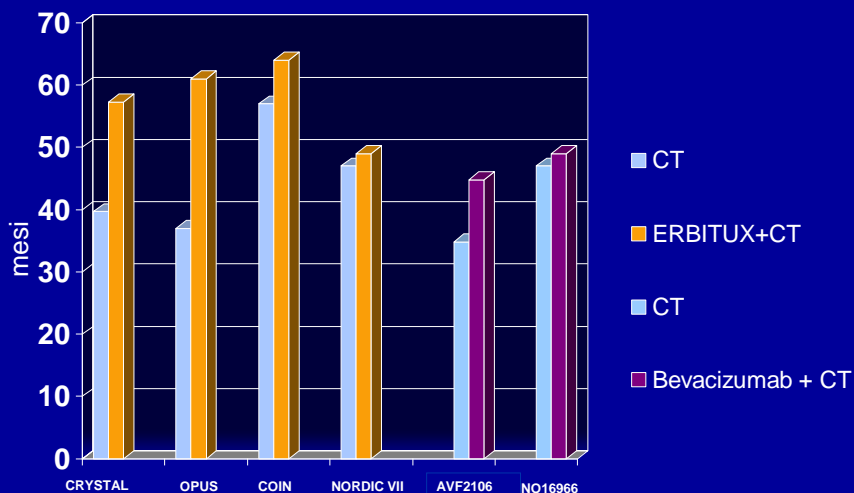
**Biologics Improve Options and Survival Across Multiple Treatment Lines in mCRC**

	First-Line		Second-Line		Salvage	
	OS	PFS	OS	PFS	OS	PFS
Bevacizumab <sup>1-5</sup>	✓	✓	✓	✓	—	—
Cetuximab <sup>6-9*</sup>	✓	✓	✗	✓	✓	✓
Panitumumab <sup>10-13*</sup>	✓	✓	✗	✓	✓	✓
Aflibercept <sup>14</sup>	—	—	✓	✓	—	—
Regorafenib <sup>15</sup>	—	—	—	—	✓	✓

✓ Significant improvement compared with control  
 ✗ No significant improvement compared with control  
 \* KRAS wildtype data

1. Hurwitz H, et al. *N Engl J Med*. 2004;350(23):2335-2342. 2. Saltz LB, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26(12):2013-2019. 3. Kabbani FF, et al. *J Clin Oncol*. 2005;23(16):3697-3705. 4. Tebbutt NC, et al. *J Clin Oncol*. 2010;28(19):3191-3198. 5. Giantonio BJ, et al. *J Clin Oncol*. 2007;25(12):1539-1544. 6. Van Cutsem E, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(15):2011-2019. 7. Bokemeyer C, et al. *Ann Oncol*. 2011;22(7):1535-1546. 8. Langer C, et al. *Ann Oncol*. 2008;19(Suppl 8): Abstract 385P. 9. Karapetis CS, et al. *N Engl J Med*. 2008;359(17):1757-1765. 10. Douillard J, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl): Abstract 3510. 11. Douillard JY, et al. *N Engl J Med*. 2013;369:11, 1023. 12. Seymour MT, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(suppl): Abstract 3523. 13. Amado RG, et al. *J Clin Oncol*. 2008;26(10):1626-1634. 14. Van Cutsem E, et al. *Ann Oncol*. 2011;22(suppl 5): Abstract O-0024. 15. Grothey A, et al. *J Clin Oncol*. 2012;30(suppl 4): Abstract LBA385.

## ORR nei trials randomizzati con Cetuximab o Bevacizumab in prima linea



Van Cutsem E, et al. ECCO/ESMO 2009 – Maughan TS et al ASCO 2010 – Tveit KM et al JCO 2012 - Hurwitz et al. NEJM 2004 - Saltz et al., JCO 2008

## Early tumor shrinkage correlates with outcome in pretreated patients (BOND)

ITT (including KRAS wt and mt)

TTP (mo) median:

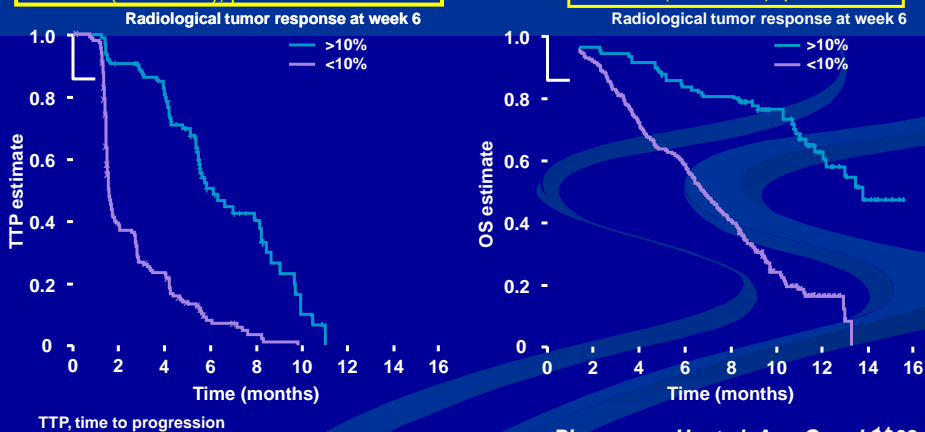
1.6 (1.5–1.7) vs 7.4 (5.1–6.7)

HR 0.21 (0.14–0.31);  $p < 0.005$

OS (mo) median:

7.3 (6.4–8.2) vs 13.4 (11.7–15)

HR 0.22 (0.14–0.35);  $p < 0.005$



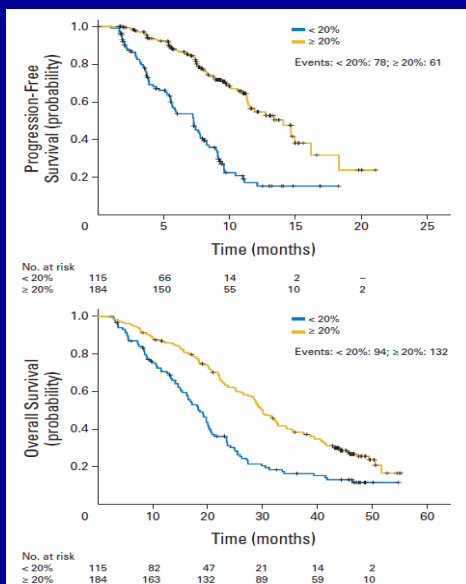
Piessevaux H, et al. Ann Oncol 2009

## Impact of ETS (<20% or >20%) on PFS and OS in Crystal and OPUS trial (wt KRAS pts)

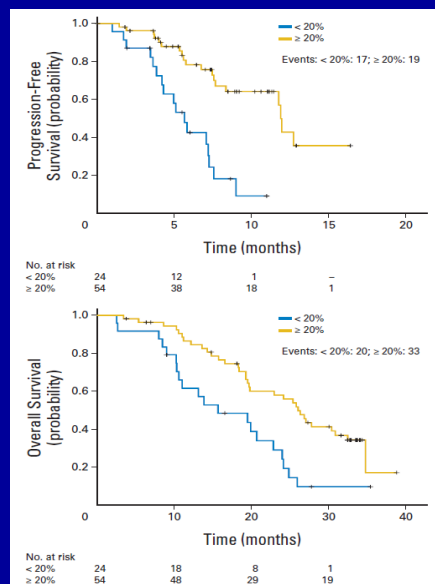
Outcome	Cetuximab + FOLFIRI		Cetuximab + FOLFOX	
	< 20 %	> 20 %	< 20%	> 20%
<b>Median PFS, mos</b> (95% CI)	7.3 (5.8-8.8)	<b>14.1</b> (11.6-16.6)	5.7 (4.5-6.8)	<b>11.9</b> (11.6-12.2)
• HR (95% CI)	0.32 (0.22-0.45)		0.22 (0.11-0.47)	
• P value	< .001		< .001	
<b>Median OS, mos</b> (95% CI)	18.6 (15.9-21.3)	<b>30.0</b> (27.6-32.4)	15.7 (6.2-25.2)	<b>26.0</b> (22.8-29.3)
• HR (95% CI)	0.53 (0.40-0.69)		0.43 (0.23-0.78)	
• P value	< .001		.006	

- Piessevaux H et al. J Clin Oncol 2013

### Crystal trial



### Opus trial



- Piessevaux H et al J Clin Oncol 2013 -



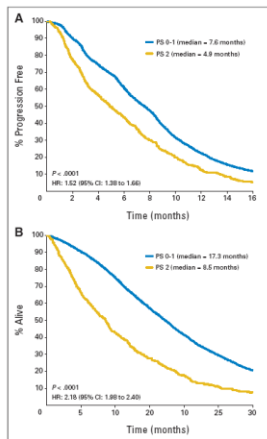


Fig 1. (A) Progression-free survival and (B) overall survival by performance status (PS), regardless of treatment. HR, hazard ratio.

**Pooled Safety and Efficacy Analysis Examining the Effect of Performance Status on Outcomes in Nine First-Line Treatment Trials Using Individual Data From Patients With Metastatic Colorectal Cancer**

Daniel J. Sargent, Claus Heming Köhne, Hanna Kelly Sanoff, Brian M. Bot, Matthew T. Seymour, Aimery de Gramont, Ranier Porschen, Leonard B. Saltz, Philippe Rougier, Christopher Tournigand, Jean-Yves Douillard, Richard J. Stephens, Axel Grothey, and Richard M. Goldberg

**PS strongly prognostic regardless of treatment**  
**PFS:** 7,6 vs 4,9 mo  
**OS:** 17,3 vs 8,5 mo  
**RR:** 44% vs 32%

**Conclusion**

In clinical trials, PS2 patients derive similar benefit from superior treatment as patients with PS of 0 to 1 but with an increased risk of toxicities and 12% 60-day mortality. Although current treatment provides benefit, new approaches are required to approach 1-year median survival for PS2 patients.

**II PS 2 e i farmaci biologici**

FOLFIRI + C (CRYSTAL)	3,5 %
CPT11 + C (BOND)	11 %
CPT11 + C (EPIC)	5,4 %
FOLFOX + C (OPUS)	9 %
FLOX + C (NORDIC VII)	4,5 %
XELOX/FOLFOX + C (COIN)	8 %
FOLFOX + Pan (PRIME)	5 %
FOLFIRI + Pan (20050181)	6 %
CPT11 + Pan (PICCOLO)	6 %
IFL + B (AVF2107)	3,6 %
FOLFOX + B (E3200)	4,5 %
FOLFOX/XELOX + B (NO16866)	< 1 %
XELOX + B (MACRO)	3 %
BRITE	7 %
ML18147	5 %
FIRE 3	2.4-1.4 %

## CONCLUSIONI

- Sopravvivenza: 16 mesi (dalla diagnosi radiologica di malattia metastatica)
- Durata controllo di malattia: 8+ mesi
- Beneficio clinico con miglioramento del PS
- Conferma del ruolo del Cetuximab nel pz “wild type” nel controllo clinico di malattia e della sintomatologia correlata grazie ad una rapida riduzione di massa neoplastica.

19

“Odio i viaggi e gli esploratori, ed ecco che mi accingo a raccontare le mie spedizioni”

Claude Levi Strauss “Tristi Tropici”



## **Partenza**

“Odio i viaggi e gli esploratori, ed ecco che mi accingo a raccontare le mie spedizioni”

Claude Levi Strauss “Tristi Tropici”