



Ospedale
"Sacro Cuore - Don Calabria"

Incontri
di aggiornamento
del Dipartimento
Oncologico

Responsabile Scientifico: dott.ssa S. Gori

11 febbraio - 12 marzo
2 aprile - 8 maggio
2014

SEDE DEL CORSO
CENTRO FORMAZIONE
Ospedale "Sacro cuore - Don Calabria"
Via don Angelo Sempredoni, 5 - 37024 Negrar (Verona)

**Adenocarcinoma del colon metastatico:
malattia non resecabile**

Caso clinico n.° 2

Paziente RAS mutato

Alessandro Inno

Oncologia Medica
Ospedale Sacro Cuore – Don Calabria
Negrar - Verona



Negrar, 11 febbraio 2014

Presentazione clinica

Maria Elisa, 62 anni, amministratrice condominiale

Condizioni generali discrete. PS (ECOG): uno

Gennaio 2010:

Nel corso dell'ultimo mese, dopo un soggiorno in Africa, compare dolore gravativo all'ipocondrio destro, febbricola serotina e calo ponderale significativo (circa 7 kg)

■ ***Anamnesi fisiologica:***

Menarca a 14 anni, menopausa a 49 anni

Nessuna gravidanza

Fumatrice (15 sigarette/die)

■ ***Anamnesi patologica remota:***

Nessuna patologia di rilievo

Pregressa chirurgia per ragade anale e per cisti di Bartolini

■ ***Anamnesi farmacologica:***

Non assume farmaci abituali

Ha effettuato recentemente profilassi antimalarica con meflochina

■ ***Familiarità neoplastica:***

Padre deceduto per epatocarcinoma

Iter diagnostico

Esame obiettivo: Fegato irregolare, di consistenza aumentata, a 6 cm dall'arcata costale

Esami ematochimici: fosfatasi alcalina 225 U/l, γ GT 211 U/l, LDH 531 U/l

Ricerca del plasmodio della malaria: negativa

Marcatori tumorali: CEA: 526 ng/ml, Ca 19.9: 6227 U/ml

Ecografia dell'addome (18/01/2010)

Fegato aumentato di volume con ecostruttura disomogenea; **al lobo di destra è riconoscibile voluminosa formazione espansiva** con verosimile significato di eteroplasia primitiva

TAC torace-addome con mdc (22/01/2010)

Lobo epatico destro sovvertito per la presenza di multiple lesioni confluenti tra loro, con diametro massimo complessivo di circa 16 cm; tali lesioni appaiono ipodense sia all'acquisizione diretta che dopo somministrazione di mdc, delimitate da esile cerchina iperdenso ai controlli contrastografici tardivi, e sono di sospetta natura secondaria.

Ulteriori noduli con analoghe caratteristiche si rilevano **nella cupola epatica e nel lobo epatico sinistro** a carico del secondo segmento.

Modico **ispessimento delle pareti del cieco** a profili irregolari, con alcuni linfonodi lungo il decorso dei vasi mesenterici, il maggiore di 17 mm.

Torace negativo.

Iter diagnostico

Agoaspirato epatico (25/01/2010)

Aggregati cellulari neoplastici con discreto citoplasma eosinofilo, positivi per CK20, negativi per CK7 e debolmente positivi per CX2. Caratteristiche morfologiche ed immunofenotipiche **compatibili con il sospetto clinico di primitività dal grosso intestino.**

Colonscopia (26/01/2010)

Condotta fino al cieco.

- Nel sigma, a 30 cm dal margine anale, polipo sessile di 5 mm asportato con ansa diatermica (EI: adenoma tubulo-villoso con displasia di alto grado).
- In prossimità della flessura splenica secondo polipo sessile di 4 mm, anch'esso rimosso con ansa diatermica ma non recuperato per esame istologico.
- In flessura epatica si rimuove con pinza un piccolo polipo di 2 mm (EI: adenoma tubulare con displasia di basso grado)
- **Subito a monte della valvola ileo-ciecale si osserva grossolana vegetazione neoplastica che viene biopsiata (EI: adenocarcinoma scarsamente differenziato)**

Analisi mutazionale K-RAS esone 2:

L'analisi eseguita con PCR e sequenziamento diretto ha rilevato la **PRESENZA di una mutazione nel codone 13 (G13D)**

Strategia terapeutica: trattamento iniziale

Si prescrive terapia analgesica con paracetamolo/codeina, con miglioramento del dolore

Dal **09/02/2010** , previo impianto di CVC tipo Port-a-Cath, si inizia un trattamento sistemico con:

FOLFIRI + Bevacizumab

Bevacizumab 5 mg/kg, Irinotecan 180 mg/m², 5-FU bolo 400 mg/m², 5-FU ic di 46 ore 2400 mg/m²
ogni 2 settimane

Si programma rivalutazione clinico-strumentale dopo tre mesi (sei cicli)

Strategia terapeutica: trattamento iniziale

Rivalutazione dopo tre mesi di trattamento (6 cicli):

Condizioni generali migliorate. Modesto recupero ponderale, buon controllo del dolore all'ipocondrio. Diarrea G1 prolungata.

Esami ematochimici: Fosfatasi alcalina 206 U/l, γ GT 258 U/l, LDH 233 U/l.

Marcatori tumorali: CEA: 280 ng/ml, Ca 19-9: 5795 U/ml.

TAC torace-addome con mdc (13/05/2010)

Il lobo destro del fegato risulta sovertito per la presenza nel suo contesto di **multiple lesioni disomogeneamente ipodense e confluenti** in un'area che presenta maggior diametro **anche al controllo attuale di circa 16 cm**. Risultano altresì **invariate le nodulazioni segnalate alla cupola epatica ed a carico del lobo epatico sinistro**.
Tuttora riconoscibile il modico ispessimento parietale a livello del cieco.

Si prosegue FOLFIRI + Bevacizumab per altri tre mesi (riducendo la posologia di FOLFIRI all'80%)

Strategia terapeutica: trattamento iniziale

Rivalutazione dopo sei mesi di trattamento (12 cicli):

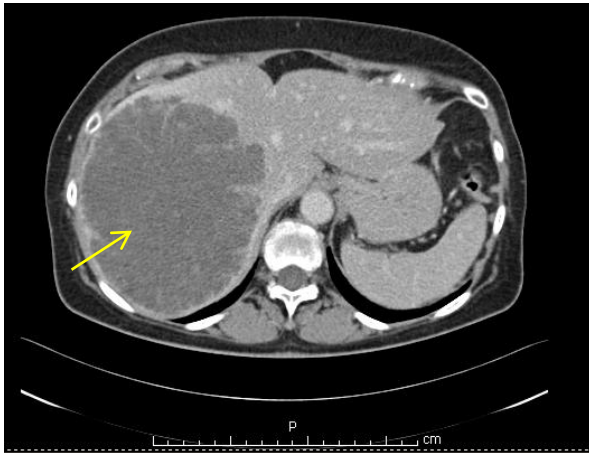
Condizioni generali stabili. Trattamento ben tollerato: non più diarrea.

Esami ematochimici: Fosfatasi alcalina 134 U/l, γ GT 229 U/l, LDH 214 U/l.

Marcatori tumorali: CEA: 187 ng/ml, Ca 19-9: 2475 U/ml.

TAC torace-addome con mdc (17/09/2010)

Sostanzialmente invariato il quadro precedentemente segnalato a carico del fegato che appare aumentato di volume con lobo di destra completamente sovertito per la presenza di multiple lesioni ipodense e confluenti in un'unica area estesa per circa 16 cm. Non lesioni focali a carico del lobo di sinistra. Sostanzialmente invariato l'ispessimento parietale a carico del cieco a livello del fondo.



Si prosegue FOLFIRI + Bevacizumab per altri tre mesi

Strategia terapeutica: trattamento iniziale

Rivalutazione dopo nove mesi di trattamento (18 cicli):

Condizioni generali stazionarie. Paziente un po' provata dal trattamento.

Esami ematochimici: Fosfatasi alcalina 163 U/l, γ GT 180 U/l, LDH 267 U/l.

Marcatori tumorali: CEA: 160 ng/ml, Ca 19-9: 2424 U/ml.

TAC torace-addome con mdc (12/01/2011)

Invariate le note metastasi epatiche. Tuttora riconoscibile, sostanzialmente invariato, l'ispessimento parietale a carico del cieco.

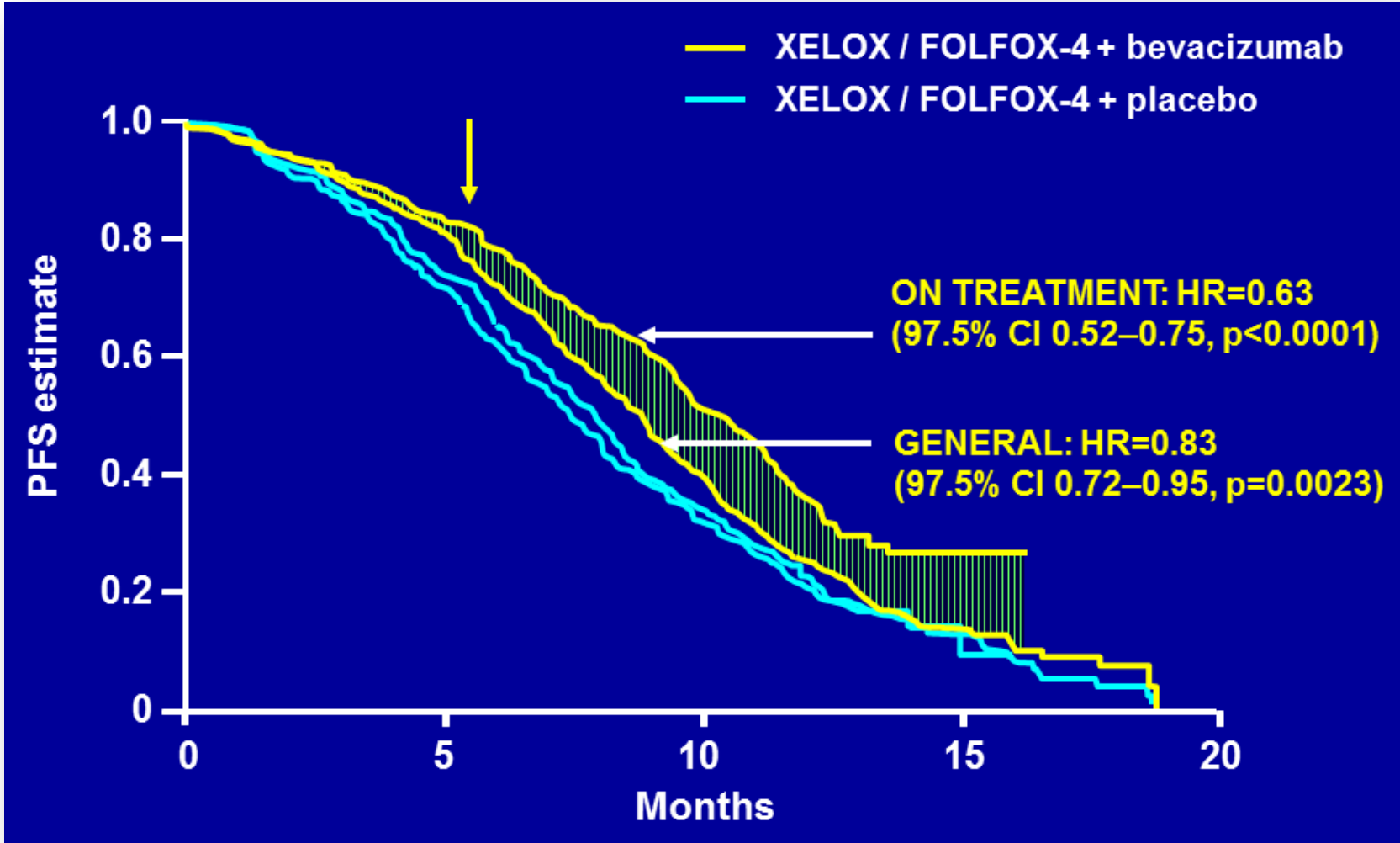
Si interrompe FOLFIRI e si prosegue con solo Bevacizumab di mantenimento:

Bevacizumab

Bevacizumab 5 mg/kg ogni 2 settimane

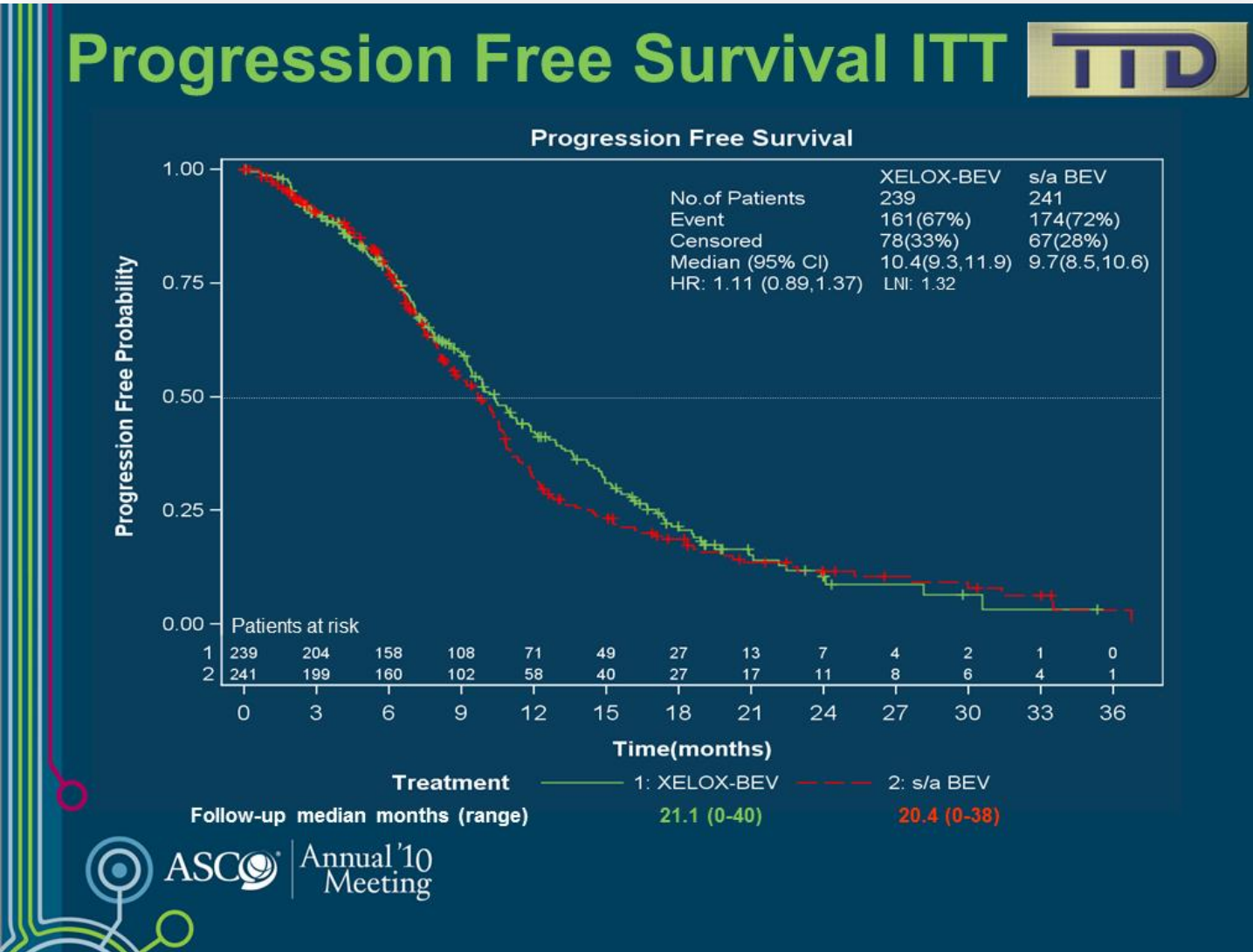
Mantenimiento con Bevacizumab

NO16966 2x2 randomized phase 3 study



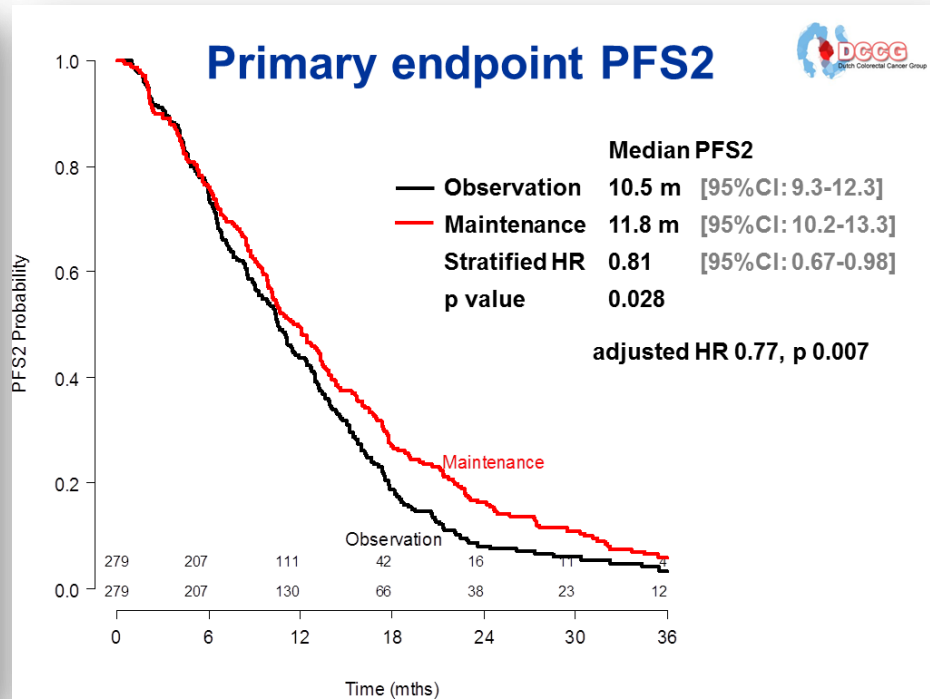
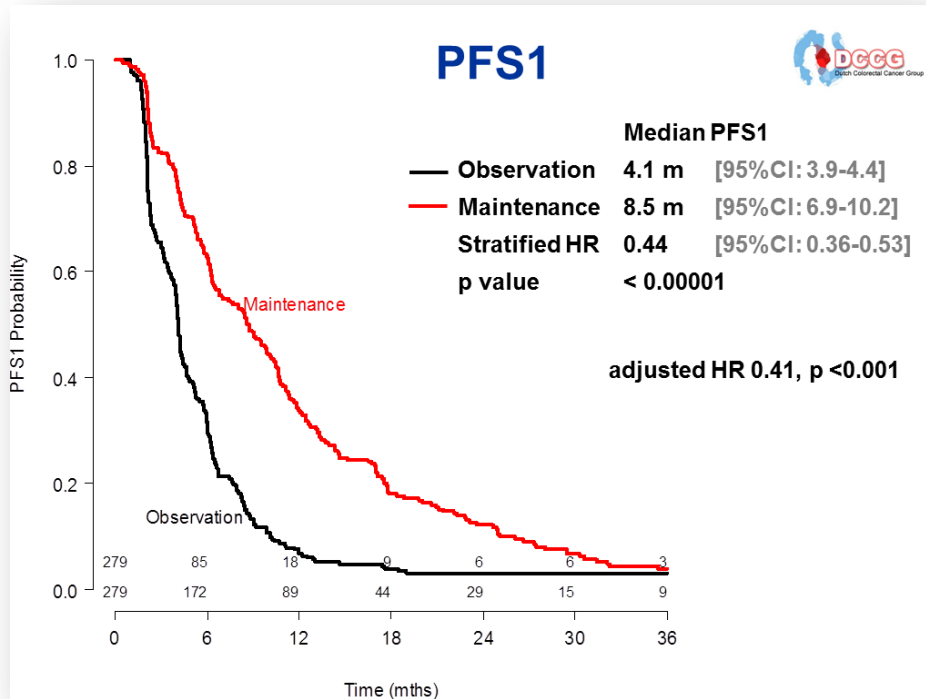
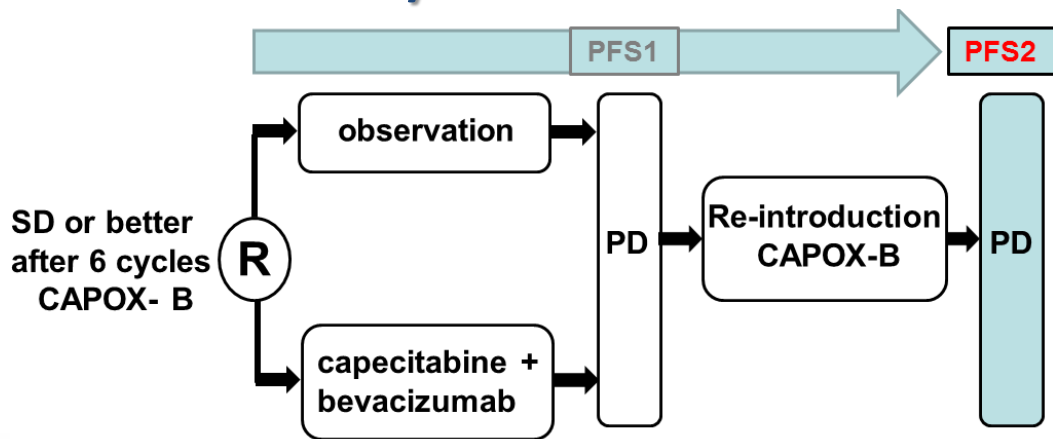
Mantenimento con Bevacizumab

MACRO non-inferiority randomized phase 3 trial



Mantenimento con Bevacizumab

CAIRO 3 phase III randomized study



Strategia terapeutica: mantenimento

Rivalutazione dopo quattro mesi di mantenimento con Bevacizumab:

Paziente asintomatica

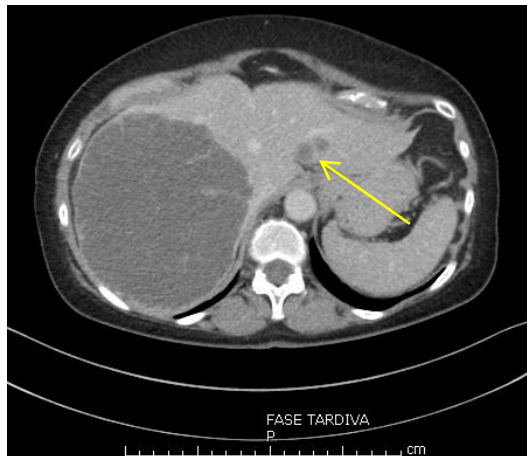
Esami ematochimici: Fosfatasi alcalina 137 U/l, γ GT 113 U/l.

Marcatori tumorali: CEA: 250 ng/ml, Ca 19-9: 1798 U/ml.

TAC torace-addome con mdc (04/05/2011)

Invariate le dimensioni del fegato; nel suo contesto sono tutt'ora riconoscibili le multiple lesioni ipodense confluenti segnalate al lobo epatico destro, di dimensioni sostanzialmente sovrapponibili al precedente controllo. Altre **nodulazioni sono visibili al lobo epatico di sinistra** (diametro massimo di 25 mm).

In ambito peritoneale comparsa di alcune micronodulazioni, le maggiori localizzate all'altezza della flessura epatica del colon, compatibili con **carcinosi peritoneale**.



Strategia terapeutica: seconda linea

Dal **19/05/2011** si inizia un trattamento sistemico di II linea con:

FOLFOX

Oxaliplatino 85 mg/m², 5-FU bolo 400 mg/m², 5-FU ic di 46 ore 2400 mg/m²
ogni 2 settimane

Rivalutazione dopo tre mesi di trattamento

Ricomparsa la febbre serotina dell'esordio. Parestesie agli arti inferiori

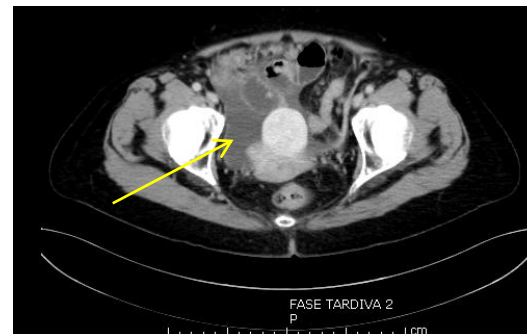
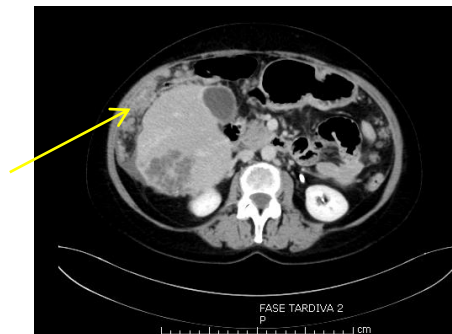
Esami ematochimici: Fosfatasi alcalina 154 U/l, γ GT 125 U/l.

Marcatori tumorali: CEA: 388 ng/ml, Ca 19-9: 4477 U/ml.

TAC torace-addome con mdc (17/09/2011)

A carico del lobo epatico di destra sostanzialmente immutate le multiple lesioni confluenti. Appaiono modicamente **umentati di dimensioni gli altri noduli precedentemente segnalati al lobo sinistro**, con diametro massimo di 35 mm.

Aumentati di dimensioni i multipli noduli peritoneali. Concomita **discreta raccolta fluida nei recessi peritoneali inferiori**.



Strategia terapeutica: rechallenge

La paziente ha una elevata aspettativa di trattamento. Le condizioni non sono ancora scadute. Dal **06/09/2011** si inizia terapia con:

FOLFIRI*

Irinotecan 180 mg/m², 5-FU bolo 400 mg/m², 5-FU ic di 46 ore 2400 mg/m²
ogni 2 settimane

*= il trattamento è stato effettuato a dosi ridotte al 75%

Rivalutazione dopo tre mesi di trattamento

Condizioni generali mediocri. Edemi declivi. Peso in calo.

Esami ematochimici: Fosfatasi alcalina 336 U/l, γ GT 471 U/l, LDH 610 U/l.

Marcatori tumorali: CEA: 418 ng/ml, Ca 19-9: 8632 U/ml.

TAC torace-addome con mdc (25/11/2011)

Comparsa di modesto **versamento pleurico a destra**.

Comparsa di **versamento ascitico** che contorna il fegato e la milza. Invariate le dimensioni del fegato; nel suo contesto appaiono **umentate di dimensioni le lesioni ipodense nel lobo di sinistra**, mentre restano sostanzialmente invariate le altre formazioni espansive, ipodense, confluenti tra loro al lobo di destra.

Aumentate di dimensioni e di numero le nodulazioni peritoneali. Discreto versamento scitico si dispone tra le anse intestinali e si raccoglie nei recessi peritoneali inferiori

Solo terapia di supporto.

Sopravvivenza: 24 mesi

Continuum of care (nella malattia non resecabile)

Individualizzare il trattamento sulla base di:

- Caratteristiche molecolari (RAS wt vs mut)
- Caratteristiche della malattia (sintomatica vs oligo-asintomatica)
- Caratteristiche del paziente (PS, comorbidità, età)
- Obiettivi (risposta vs qualità della vita e sopravvivenza)

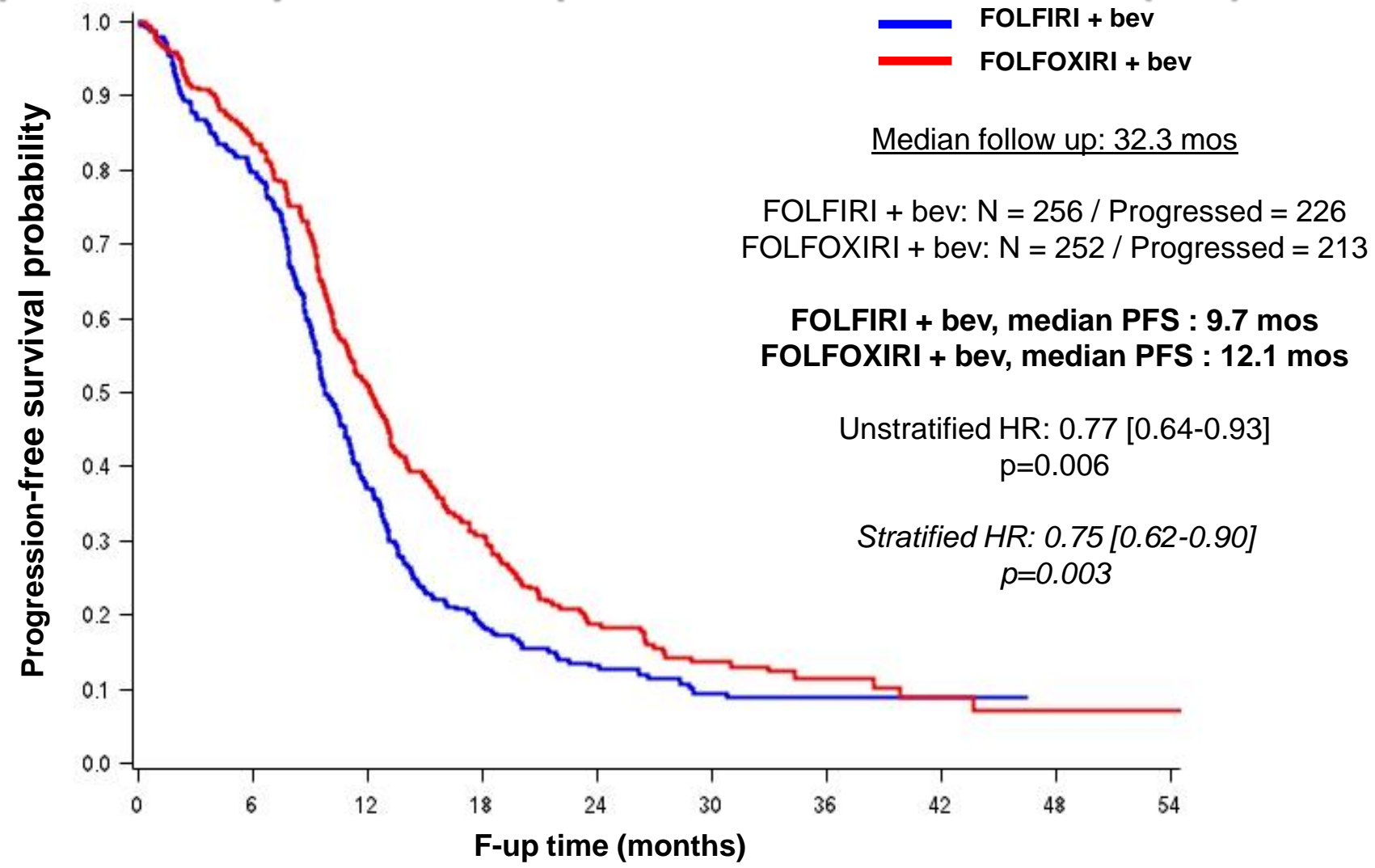
Esporre il paziente a tutti i farmaci attivi (sia chemioterapia che biologici)

Minimizzare la tossicità (flessibilità della strategia):

- Terapia di induzione più "aggressiva" seguita da depotenziamento/mantenimento
- Pause terapeutiche programmate e rechallenge

Quali ulteriori opzioni sarebbero disponibili oggi?

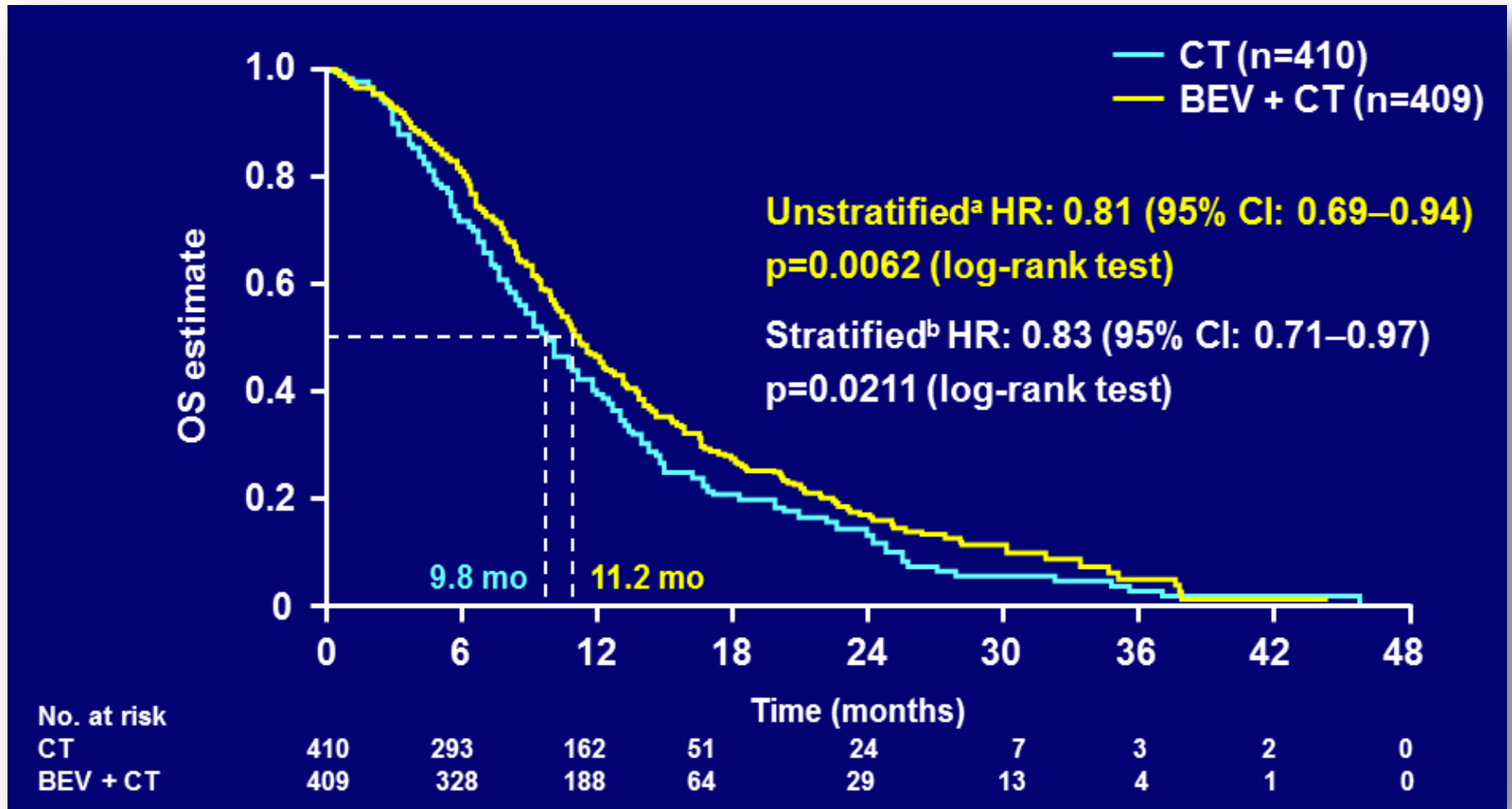
TRIBE phase 3 study: first line triplet chemo + Bevacizumab (PFS)



FOLFIRI/bev	256	203	94	46	26	14	7	3	0	0
FOLFOXIRI/bev	252	208	125	74	35	21	11	5	2	1

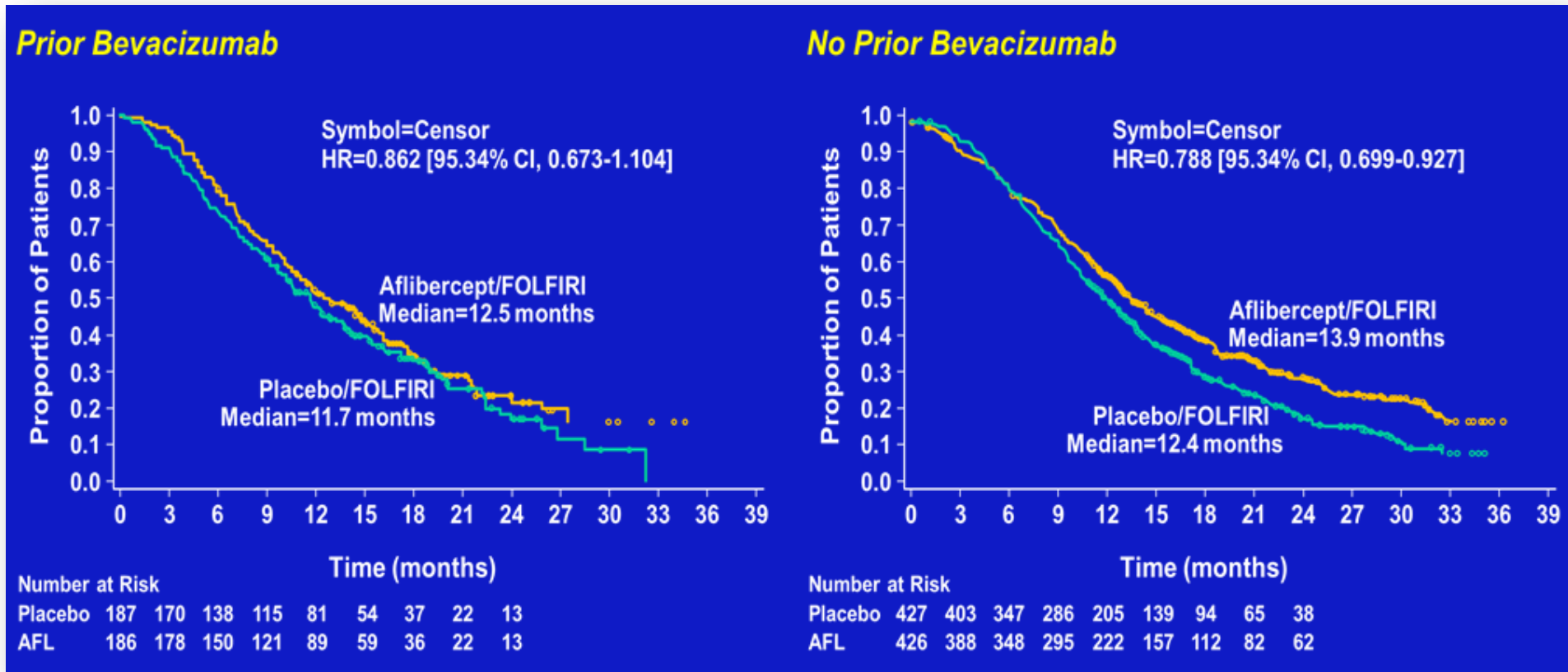
Quali ulteriori opzioni sarebbero disponibili oggi?

ML18147 phase 3 study: Bevacizumab beyond progression (OS)



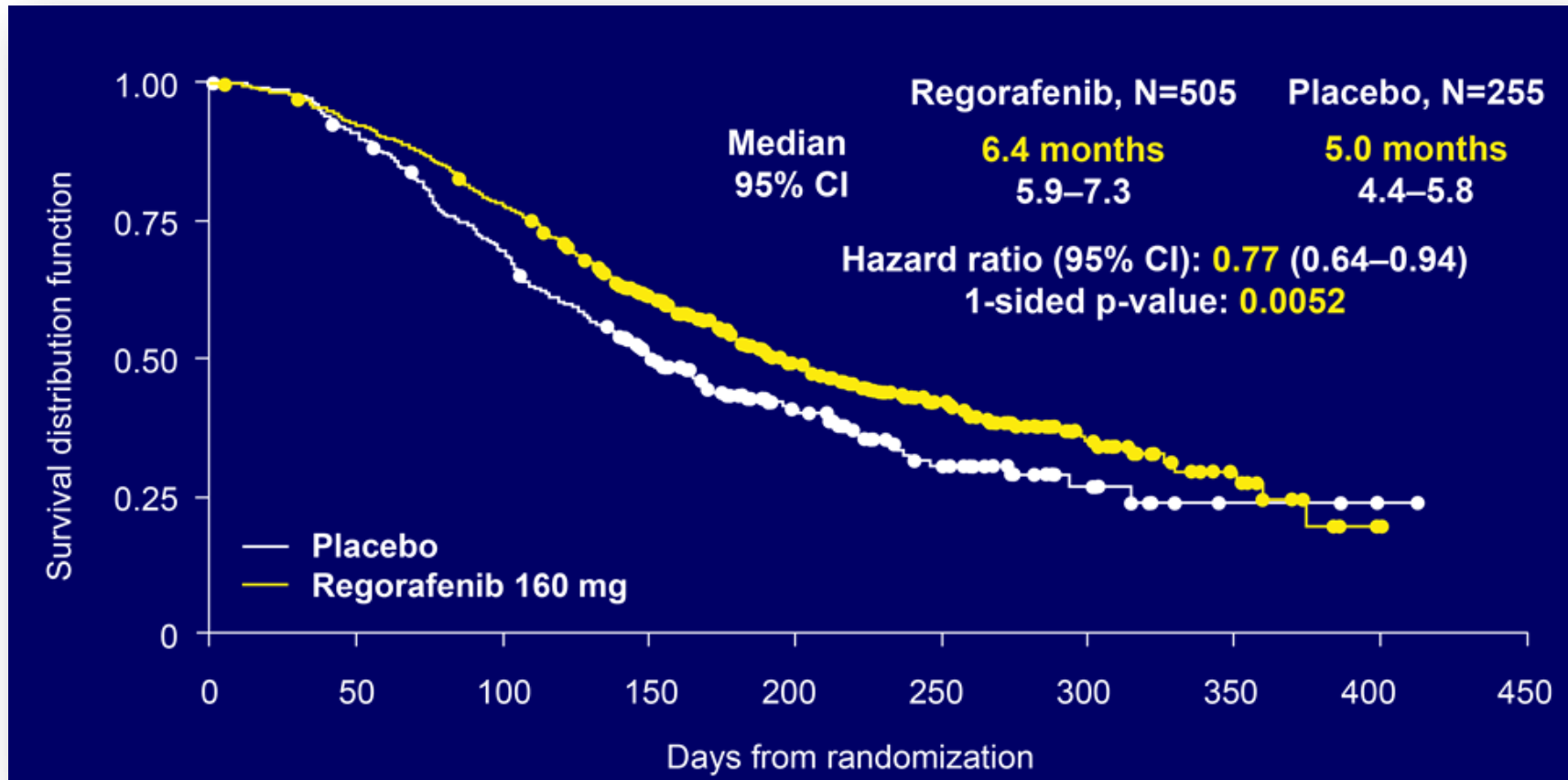
Quali ulteriori opzioni sarebbero disponibili oggi?

VELOUR phase 3 study: Second line aflibercept + FOLFIRI (OS)



Quali ulteriori opzioni sarebbero disponibili oggi?

CORRECT phase 3 study: Regorafenib in refractory patients - OS



Terapia nel pz RAS mutato: 2010 vs 2014

CONTINUUM OF CARE

