



SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA



IL CARCINOMA DEL COLON-RETTO

14 OTTOBRE 2011, ROMA

Terapia in fase Avanzata

Maria Sofia Rosati

Oncologia A

Policlinico "Umberto I"

Roma

Numeri e persone!!



OS (2 anni):
 < 65 anni: 73%
 65 -74 anni: 66%
 75-84 anni: 57%
 > 85 anni: 39%

*** Solo il 56%

*50% dei pz con CRC è over 70

degli >65

*67% delle pz con CRC è over 70
 riceve CHT di I linea

** 5-year relative survival rate (1998-2003)
 (61.9% vs 65.8%; P for trend < 0.001)

*Rim SH; Cancer 2009;115(9):1967-1976.

** Bouvier AM, Aliment Pharmacol Ther 2005;22:233-241

*** McKibbin T, Oncologist 2008;13(8):876-885.



**Età > 65 anni [HR: 1.19] e
scarso PS [1.65] sono fattori
predittivi indipendenti di
elevato rischio di mortalità**

Domande

1. Identificare l'obiettivo del trattamento
2. Quale paziente è candidato ad un trattamento potenzialmente curativo?
3. Quale è il ruolo della PET/TC?
4. Pazienti con metastasi polmonari ed epatiche possono essere curati?
5. Terapia di conversione vs trattamento neoadiuvante
6. Quale è la migliore terapia di conversione?
7. Quando considerare un trattamento neoadiuvante nel IV stadio?
8. Gli agenti biologici devono essere utilizzati nei pazienti con IV stadio, dopo resezione?
9. Esiste un trattamento di I linea migliore di un altro?
10. Quali dei vari FOLFOX è il migliore?
11. L'agente biologico è necessario nel trattamento di I linea?
12. Quanto deve proseguire il trattamento di I linea?
13. Cosa fare quando tutte le opportunità terapeutiche sono esaurite, ma il paziente presenta ancora un PS eccellente?
14. Quando indirizzare il paziente ad un trial clinico?





Identificare l'obiettivo del trattamento

- Aumentare la OS?
- Aumentare il TTP?
- Aumentare il RR?
- Migliorare la QoL?



Fit



Unfit



Trattabile



Non trattabile



Quale paziente è candidato ad un trattamento potenzialmente curativo?

- Paziente con malattia limitata (ie: 4-5 lesioni epatiche, resecabili)
- Criteri di operabilità:
 - Possibilità di chirurgia (R0)
 - Preservazione di almeno 2 segmenti epatici adiacenti
 - Inflow ed outflow epatico del parenchima residuo garantito
 - parenchima funzionale residuo (20-30% di **parenchima sano che arriva a 30-50% in pazienti con steatosi-cirrosi**)



Terapia di conversione vs trattamento neoadiuvante

- Terapia di conversione:
 - paziente borderline per chirurgia
 - pazienti non operabili, ma potenzialmente candidabili a risposta
- 30% (< 70) vs 7% (> 70)
- Terapia neoadiuvante:
 - Paziente già candidato a chirurgia senza terapia sistemica



Quale è la migliore terapia di conversione?

- FOLFOX
 - + anti EGFR in k-ras wt
 - + bevacizumab in k-ras mut
- FOLFIRI (?)
- FOLFOXIRI (interessante negli < 65; attenzione agli over)
- FOLFIRINOX (molto promettente, ma non per i “very elderly”)

Table 4
Cox regression for patients' survival

	Univariate			Multivariate		
	HR	95% CI	p	HR	95% CI	p
Gender						
Female	1	–				
Male	1.56	1.37–1.79	<0.001			
Age group						
65.1–70	1	–				
70.1–75	1.10	0.96–1.26	0.181			
>75	1.27	1.05–1.54	0.015			
Cancer						
Breast	1	–		1	–	
Colorectal	1.35	1.13–1.62	0.001	1.31	1.01–1.72	0.046
NSC lung	2.43	2.02–2.91	<0.001	2.50	1.87–3.34	<0.001
Number of metastatic sites						
1	1	–		1	–	
≥2	1.36	1.91–1.54	<0.001	1.23	1.02–1.49	0.033
Presence of liver, brain or peritoneal metastases						
No	1	–		1	–	
Yes	1.15	1.01–1.30	0.030	1.62	1.30–2.04	<0.001
Albumin						
>3.5 mg/dl	1	–		1	–	
≤3.5 mg/dl	1.70	1.33–2.17	<0.001	1.41	1.10–1.82	0.007
AST						
Up to 2× ULN	1	–				
>2× ULN	1.59	1.22–2.07	0.001			
Hb						
>12 g/dl	1	–				
≤12 g/dl	1.45	1.27–1.64	<0.001			
Creatinine						
Up to 1 mg/dl	1	–				
>1 mg/dl	1.12	0.95–1.31	0.176			
ECOG performance status						
0	1	–				
1	1.80	1.55–2.09	<0.001	1.53	1.25–1.87	<0.001
≥2	2.60	2.10–3.21	<0.001	2.28	1.69–3.09	<0.001
Number of concurrent diseases						
0	1	–				
1	1.04	0.86–1.26	0.689			
≥2	0.70	0.49–1.00	0.049			

HR, hazard ratio for death; 95% CI, 95% confidence intervals; p, two-sided p-value; ULN, upper limit of normal; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

elderly patients with common metastatic
operative Oncology Group registry analysis
come and clinical benefit predictors

George Fountzilas^b, Haralabos P. Kalofonos^c,

OS ?

Palliative chemotherapy in elderly patients with common metastatic cancer: A systematic review of the Cooperative Oncology Group registry analysis of time and clinical benefit predictors

George Fountzilas^b, Haralabos P. Kalofonos^c,

Table 5
Logistic regression for objective tumour response (complete or partial)

	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	<i>p</i>	OR	95% CI	<i>p</i>
Gender						
Female	1	–				
Male	0.93	0.74–1.18	0.565			
Age group						
65.1–70	1	–				
70.1–75	1.03	0.81–1.33	0.794			
>75	0.89	0.61–1.29	0.529			
Cancer						
Breast	1	–		1	–	
Colorectal	0.51	0.37–0.69	<0.001	0.41	0.27–0.63	<0.001
NSC lung	0.66	0.48–0.91	0.011	0.66	0.40–1.12	0.122
Number of metastatic sites						
1	1	–				
≥2	0.79	0.62–1.01	0.057			
Presence of liver, brain or peritoneal metastases						
No	1	–				
Yes	0.66	0.52–0.83	<0.001			
Albumin						
>3.5 mg/dl	1	–		1	–	
≤3.5 mg/dl	0.48	0.27–0.83	0.009	0.58	0.32–1.06	0.075
AST						
Up to 2× ULN	1	–				
>2× ULN	0.94	0.57–1.58	0.824			
Hb						
>12 g/dl	1	–		1	–	
≤12 g/dl	0.57	0.44–0.73	<0.001	0.67	0.46–0.96	0.031
Creatinine						
Up to 1 mg/dl	1	–				
>1 mg/dl	0.95	0.71–1.28	0.745			
ECOG performance status						
0	1	–				
1	0.68	0.50–0.89	<0.001	0.73	0.50–1.07	0.104
≥2	0.27	0.15–0.45	0.001	0.29	0.14–0.61	0.001
Number of concurrent diseases						
0	1	–				
1	1.12	0.79–1.59	0.528			
≥2	1.85	1.05–3.26	0.033			

OR, odds ratio for response; 95% CI, 95% confidence intervals; *p*, two-sided *p*-value; ULN, upper limit of normal; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

RR ?

Table 6
Logistic regression for severe toxicity occurrence (grade III/IV except for alopecia)

	Univariate			Multivariate		
	OR	95% CI	p	OR	95% CI	p
Gender						
Female	1	–		1	–	
Male	0.65	0.52–0.82	<0.001	0.49	0.35–0.70	<0.001
Age group						
65.1–70	1	–				
70.1–75	0.99	0.78–1.27	0.960			
>75	1.00	0.70–1.44	0.987			
Cancer						
Breast	1	–				
Colorectal	0.54	0.40–0.74	<0.001			
NSC lung	0.80	0.58–1.09	0.155			
Number of metastatic sites						
1	1	–				
≥2	1.19	0.94–1.50	0.148			
Presence of liver, brain or peritoneal metastases						
No	1	–				
Yes	0.86	0.69–1.08	0.187			
Albumin						
>3.5 mg/dl	1	–		1	–	
≤3.5 mg/dl	1.65	1.06–2.56	0.027	1.73	1.10–2.73	0.018
AST						
Up to 2× ULN	1	–				
>2× ULN	1.02	0.62–1.67	0.938			
Hb						
>12 g/dl	1	–				
≤12 g/dl	1.15	0.92–1.45	0.224			
Creatinine						
Up to 1 mg/dl	1	–		1	–	
>1 mg/dl	1.28	0.96–1.70	0.089	1.59	1.10–2.30	0.014
ECOG performance status						
0	1	–				
1	1.38	1.06–1.81	0.017			
≥2	0.95	0.63–1.44	0.808			
Number of concurrent diseases						
0	1	–				
1	1.02	0.72–1.43	0.931			
≥2	1.00	0.55–1.82	0.999			

OR, odds ratio for severe toxicity; 95% CI, 95% confidence intervals; p, two-sided p-value; ULN, upper limit of normal; ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group.

ly in elderly patients with common metastatic
: Cooperative Oncology Group registry analysis
outcome and clinical benefit predictors

s^{a,*}, George Fountzilas^b, Haralabos P. Kalofonos^c,

QoL ?

Quando e perché considerare un trattamento neoadiuvante nel IV stadio?

SI

Pazienti operabili, eventualmente con primitivo in sede e metastasi sincrone **ASINTOMATICI**:
saggio di sensibilità in vivo
(Nessuna necessità del biologico)

NO: nelle recidive a distanza (meglio adiuvante)



Gli agenti biologici devono essere utilizzati nei pazienti con IV stadio, dopo resezione?

- Un paziente resecato (IV stadio) è da considerarsi come un III stadio, quindi candidabile a trattamento adiuvante.
- Gli studi di phase II (III) sugli agenti biologici in setting adiuvante (III C), non hanno prodotto risultati superiori alla sola CHT, quindi no biologici



Esiste un trattamento di I linea migliore di un altro?

- FOLFOX = FOLFIRI
- FOLFOX meno “tossico” (non alopecizzante; meno tossicità epatica e renale)
- CAPECITABINA (monochemioterapia)

Colorectal Cancer Collaborative Group, BMJ 2000	Metanalisi	CHT mOS: 11.7 mPFS: 10	BSC mOS: 8 mPFS: 4	> 65 2.5%
Cassidy J, Ann Oncol 2002	Fase III	Poor prognosis in > 80 con IR		Capecitabina GI tox (G3-4) 70%
Rothenberg M, 2009	Fase II	Diarrea G3-4 > 65 (38.6%)	Diarrea G3-4 < 65 (18.8%)	Irinotecan
Chau I, Brit J Cancer 2004;	Fase III	Diarrea G3-4 > 65 (19%)	Diarrea G3-4 < 65 (20%)	Irinotecan
Hurwitz H, N Engl J Med 2004	Fase III	mOS: 24.2	mOS: 14.9	Bevacizumab (<i>p</i> = 0.05)
De Gramont A, J Clin Oncol 2000	Fase III	Diarrea G3-4 > 65 (18%) Neurotossicità 16.3%	Diarrea G3-4 < 65 (8%) Neurotossicità 9.3%	Oxaliplatino



Quali dei vari FOLFOX è il migliore?

- FOLFOX 7

(OX 130 mg/m² d1, LV 400mg/m², 5FU 46h 2.4g/m², q2w)

- mFOLFOX6

(OX 85 mg/m²d1, LV 400 mg, 5FU bolus 400 mg/m² and 46-hour 2.4 g/m² infusion, q2w)

L'agente biologico è necessario nel trattamento di I linea?

- FOLFOX, FOLFIRI, XELOX + BEVACIZUAMAB
- 5-FU o CAPECITABINA + BEVA (elderly)
- Anche nei k-ras wt il cetuximab non è necessario (l'attività dell'EGFR è mantenuta in linee successive). Solo il 50% dei pazienti k-ras wt risponde a cetuximab.
- Nei pazienti EGFR wt non candidabili a bevacizumab è un'opzione, ma il biologico non è sempre necessario.



Quanto deve proseguire il trattamento di I linea?

- Con il FOLFOX MAI oltre 8 cicli (la neurotossicità del oxaliplatino è progressiva dopo dosi cumulative $> 750 \text{ mg/mq}$)
- Con loXELOX MAI oltre 6 cicli
- Opzioni di mantenimento:
CAPECITABINA+BEVA o 5-FU'-LV + BEVA

FOLFOX 6
(I LINEA)



5-FU/LV
(Mantenimento)



FOLFOX6
(II LINEA)

FOLFOX 6



STOP



FOLFIRI

FOLFOX
BEVA



BEVA
(± CAPECITABINA)



FOLFOX +
anti EGFR

FOLFOX
BEVA



BEVA



FOLFIRI +
BEVACIZUMAB



Cosa fare quando tutte le opportunità terapeutiche sono esaurite, ma il paziente presenta ancora un PS eccellente?

- Considerare terapie locali (radiofrequenze, chemioembolizzazioni etc)
- Recuperare trattamenti a cui il paziente ha risposto ed utilizzati almeno 2 anni prima

Quando indirizzare il paziente ad un trial clinico?

- La OS media di un paziente con malattia metastatica è circa 2-3 anni.
- La OS media, 10 anni fa, era 15-18 mesi
- Tutto questo grazie ai trial clinici
- Occorre non preservare lo status quo delle cose, ma guardare avanti

Table 1 Selected reviews concerning the treatment of colorectal cancer in elderly patients

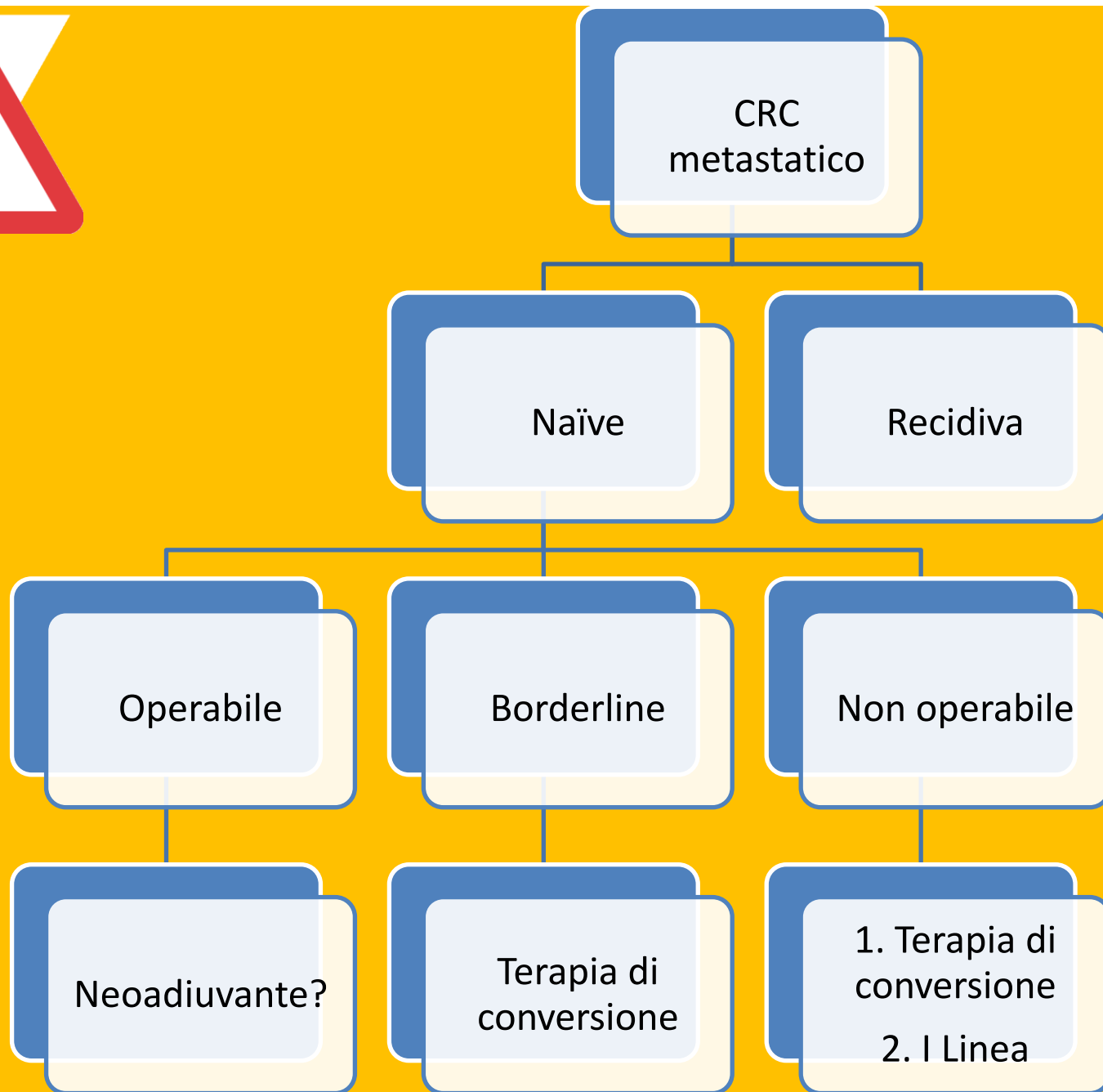
Reference	Elderly patients (%) and sample size	Study design
Folprecht et al. ¹	16.4% $\geq$ 70 y out of 3825	Review of prospective randomized trials of 5-FU-based chemotherapy in elderly patients with metastatic colorectal cancer
Au et al. ²	N/A	Systematic review of the management of colorectal cancer in elderly patients
Kohne et al. ³	14–38% $\geq$ 70 y out of 215–1208 (metastatic)	Review of chemotherapy in elderly patients with colorectal cancer
CCCG ^{a4}	35% $\geq$ 75 y out of 34,194	Systematic review of prospective studies of surgery for colorectal cancer in elderly patients
CCCG ^a , 2000 ⁵	2.5% $\geq$ 75 y out of 1365	Systematic review of prospective randomized trials comparing chemotherapy with supportive care alone for advanced colorectal cancer
Sargent et al. ⁶	15.1% > 70 y out of 3351	Review of prospective randomized trials comparing adjuvant chemotherapy vs. surgery alone for resectable colorectal cancer
Popescu et al. ⁷	22.4% $\geq$ 70 y out of 1387	Review of single-institution prospectively recorded data concerning chemotherapy for colorectal cancer
Brower et al. ⁸	N/A	Population-based review of adjuvant chemotherapy for elderly patients with colorectal cancer (abstract)
Temple et al. ¹⁹	54.5% > 75 y out of 9011 (overall population $\geq$ 65 y)	Population-based retrospective review of surgery in elderly patients with advanced colorectal cancer

^a Colorectal Cancer Collaborative Group.

Table 2 Selected trials contributory to information about the treatment of colorectal cancer in elderly patients

Reference	Elderly patients (%) and sample size	Study design
Scheithauer et al. ⁹	41.1% $\geq$ 65 y out of 1967	Capecitabine vs. 5-FU-based adjuvant chemotherapy for colon cancer, safety results of a prospective randomized phase III trial
Cassidy et al. ¹⁰	27.5% $\geq$ 70 y out of 596 (Capecitabine arm)	Capecitabine vs. 5-FU-based chemotherapy for advanced colorectal cancer, toxicity analysis of two prospective randomized phase III studies
Rothenberg et al. ¹¹	N/A out of 166	Irinotecan monotherapy in previously treated advanced colorectal cancer patients, prospective phase II trial
Chau et al. ¹²	N/A out of 339	Irinotecan monotherapy in previously treated elderly advanced colorectal cancer patients, prospective phase II trial
De Gramont et al. ¹³	38.1% > 65 y out of 420	5-FU/leucovorin $\pm$ Oxaliplatin in first-line advanced colorectal cancer patients, prospective randomized phase III trial
Fyfe et al. ¹⁵	33% $\geq$ 65 y out of 813	Subgroup analysis of the IFL ^a $\pm$ bevacizumab in first-line advanced colorectal cancer patients, prospective randomized phase III trial (abstract)
Hurwitz et al. ¹⁴		
Puig-La Calle et al. ¹⁷	15% $\geq$ 75 y out of 1,120	Retrospective review of individual data of consecutive patients who underwent surgery for rectal cancer
Chiappa et al. ¹⁸	14.7% $\geq$ 80 y out of 346	Retrospective review of individual data of consecutive patients who underwent surgery for colorectal cancer

^a Bolus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin.





CRC
metastatico

Recidiva

Operabile

Borderline

Non operabile

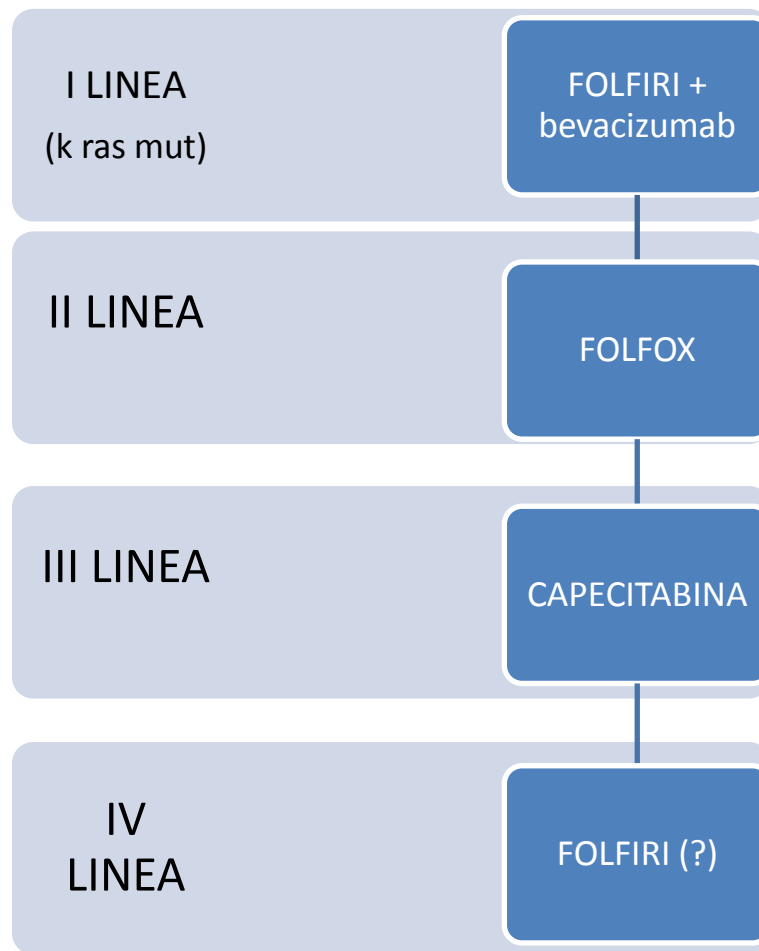
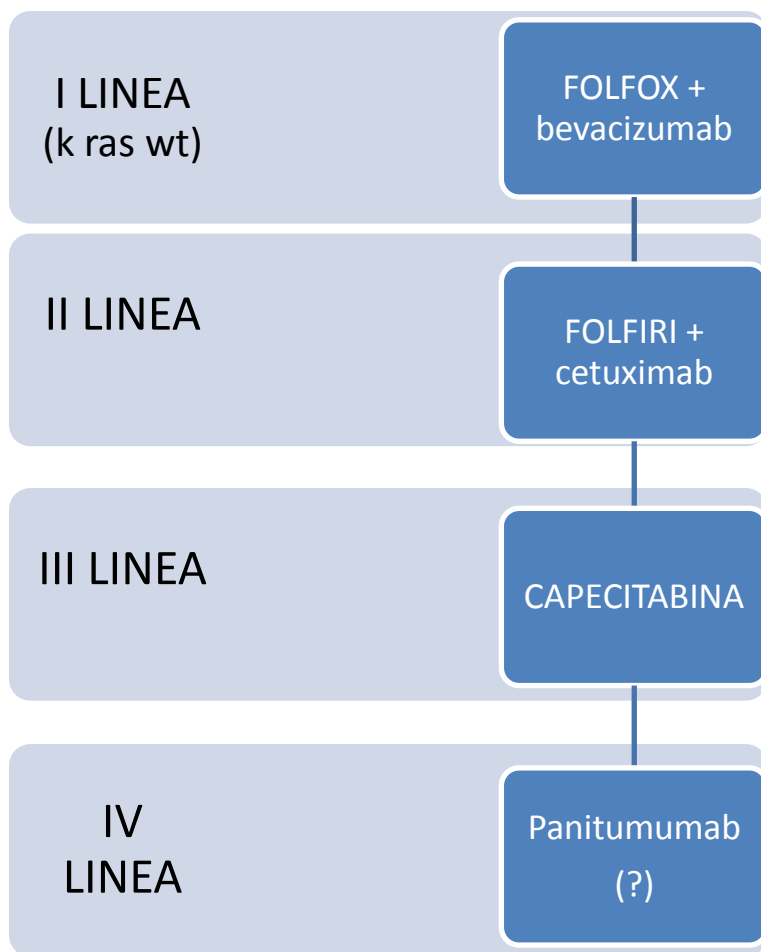
CH

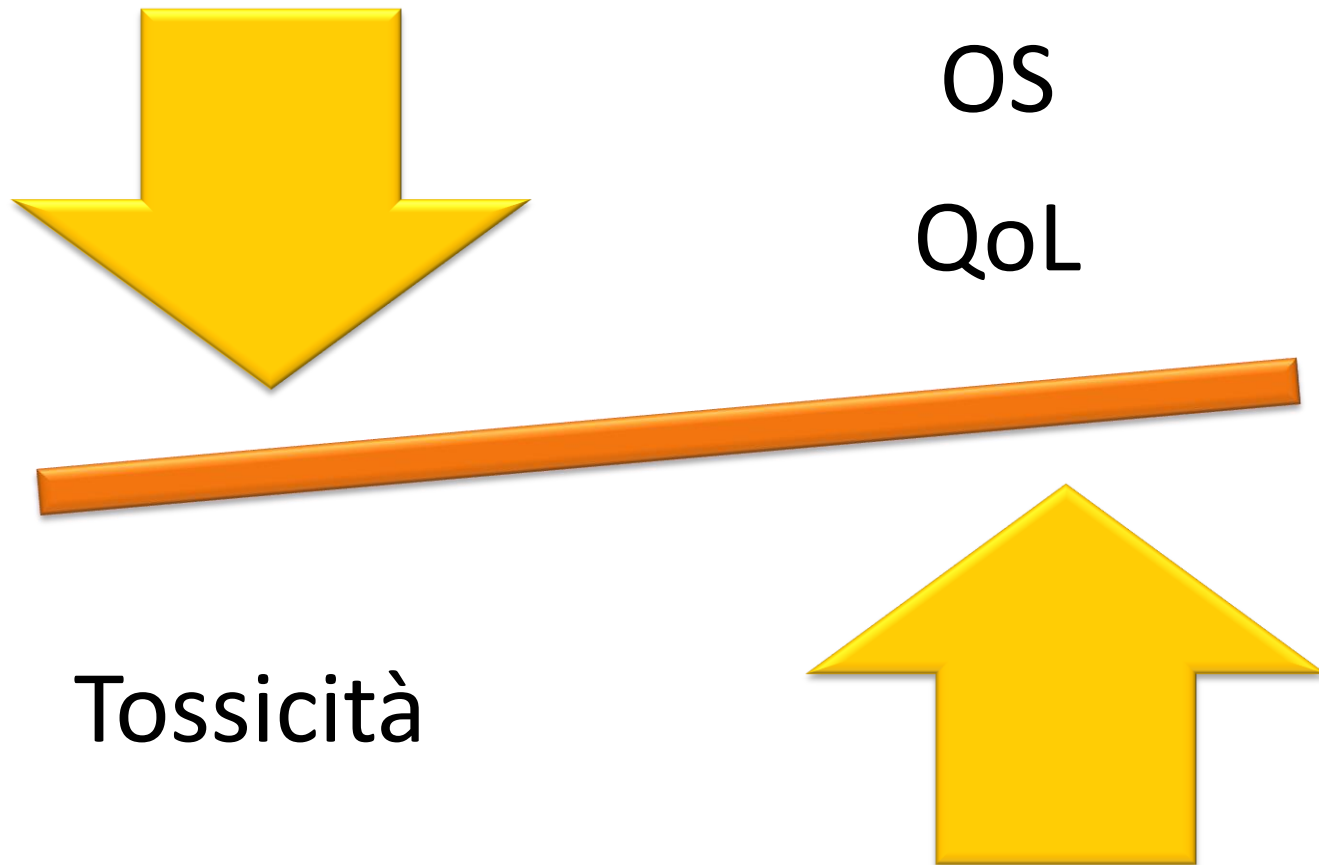
Terapia di
conversione

1. Terapia di
conversione
2. I Linea



Scenari







SAPIENZA
UNIVERSITÀ DI ROMA

Analysis * Commentary * Controversy]

January 25, 2011 * Vol. 33 * No. 2

oncology-times.com

ONCOLOGY TIMES

Publishing for
33 Years

Lippincott
Williams & Wilkins
Wolters Kluwer
Health

The Independent
Hem/Onc News Source

How Do I Treat... ...a Patient with Metastatic Colorectal Cancer?

BY AXEL GROTHEY, MD

