

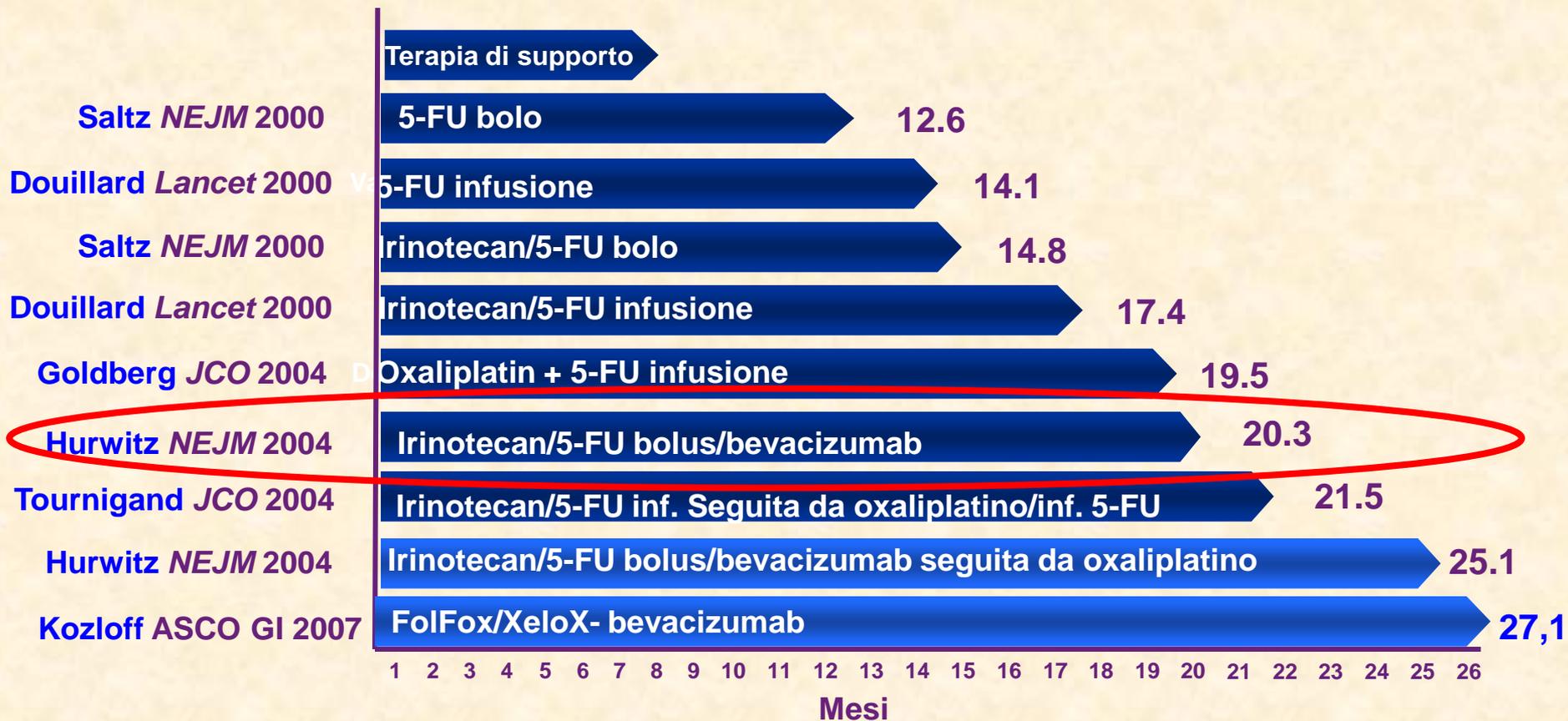
RUOLO DELLA CHEMIOTERAPIA NELLA GESTIONE DELLE RECIDIVE PELVICHE NEL CARCINOMA DEL RETTO

Maria Sofia Rosati

(2008)

Progressi terapeutici nel tumore del colon-retto metastatico (mCRC)

Sopravvivenza mediana (mesi)



ANGIOGENESI

Crescita di nuovi vasi da vasi pre-esistenti che contribuisce in maniera determinante alla crescita e diffusione del tumore

Attivatori

VEGF

Acido-FGF

Basico-FGF

TGF- α,β

EGF

TNF- α

Angiogenina

IL-8

Angiopoietina-1, 2

Inibitori

Trombospondina(TSP)

Angiostatina

Endostatina

Vasostatina

Eparina

Prolattina

Ormone della crescita

Canstatina

Tumstatina

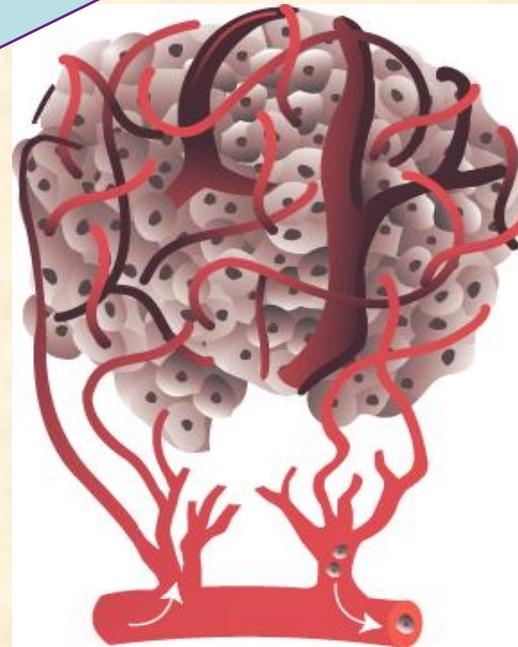
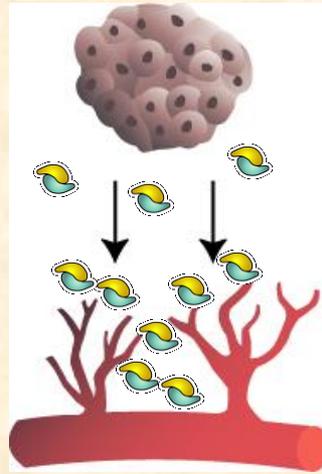
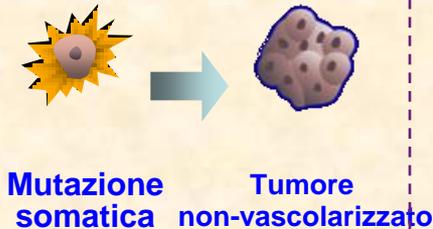
Interferon- α (IFN- α)

Ferrara N. Kidney Int 1999;56:794–814

L'angiogenesi è necessaria alla CRESCITA tumorale e sviluppo di METASTASI

Tumore silente

Evoluzione angiogenetica



Neovascolarizzazione:

- Permette una rapida crescita
- Apporta sostanze fondamentali per l'accrescimento
- Favorisce la metastatizzazione

Carmeliet and Jain. *Nature*. 2000; 407:249;

Bergers and Benjamin. *Nat Rev Cancer*. 2003; 3:401.

Angiogenesi: ruolo del VEGF

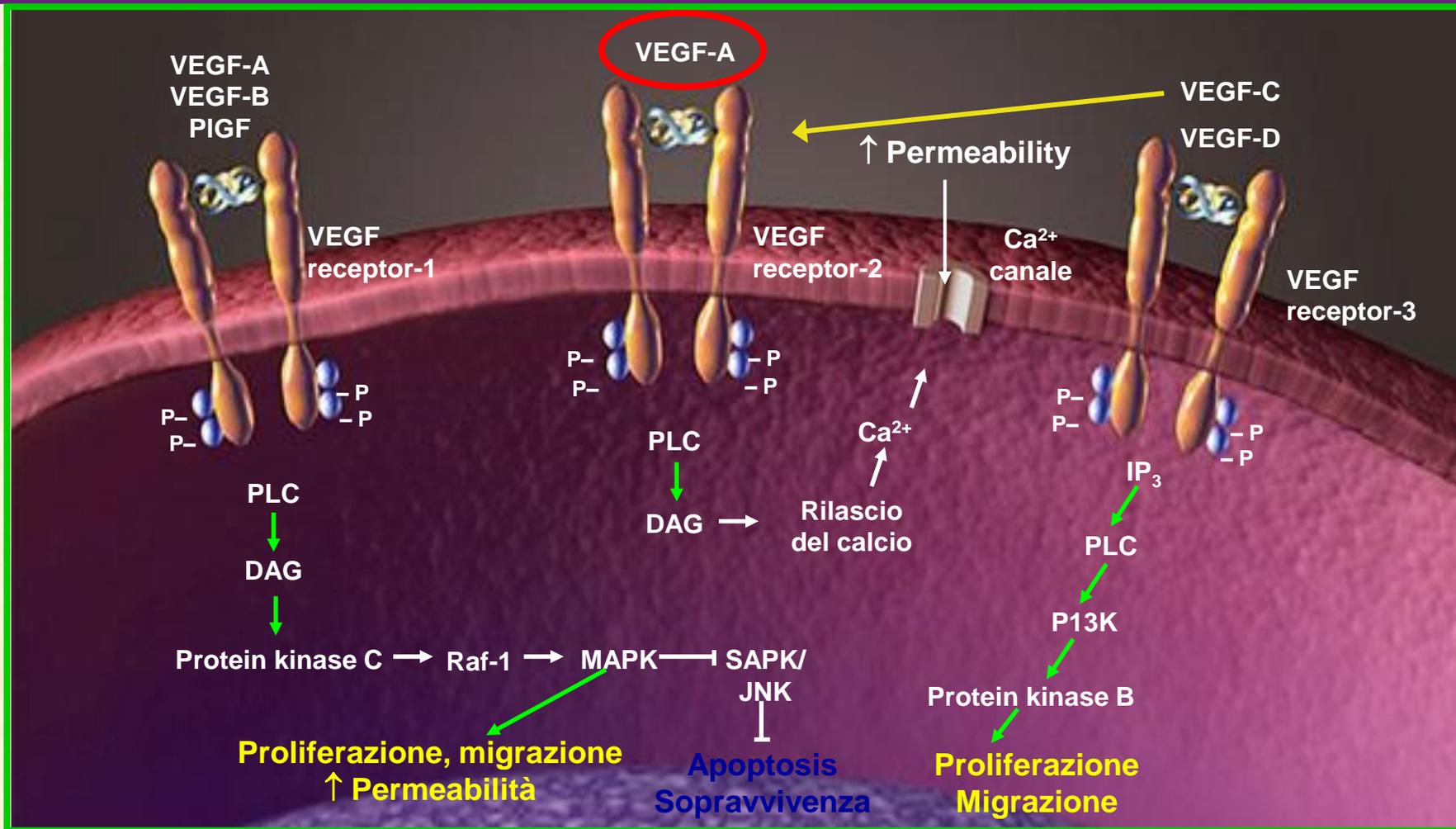


VEGF

- ✓ mediatore chiave dell'angiogenesi
- ✓ Stimola la crescita di cellule endoteliali
- ✓ Noto anche come VEGF-A
- ✓ Correlato alle molecole VEGF-B, C & D, placental growth factor (PIGF)
- ✓ Glicoproteina omodimerica
- ✓ Peso molecolare: 45,000Da
- ✓ Si lega al VEGF receptor-2 e all'eparina
- ✓ Esistono quattro isoforme:
 $VEGF_{121}$ $VEGF_{165^*}$ $VEGF_{189}$ $VEGF_{206}$

Ferrara N, et al. Endocr Rev 1997;18:4–25

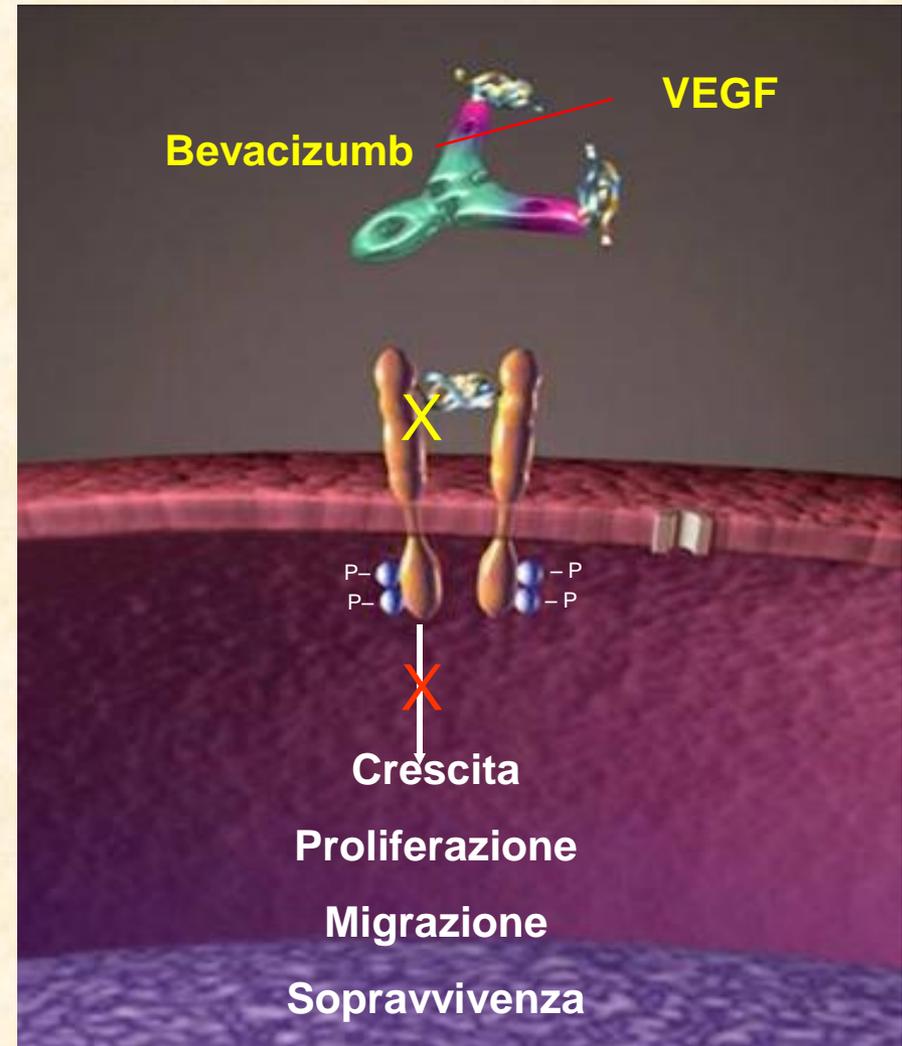
Angiogenesi: famiglia dei VEGF, recettori, segnali di trasduzione e suoi effetti



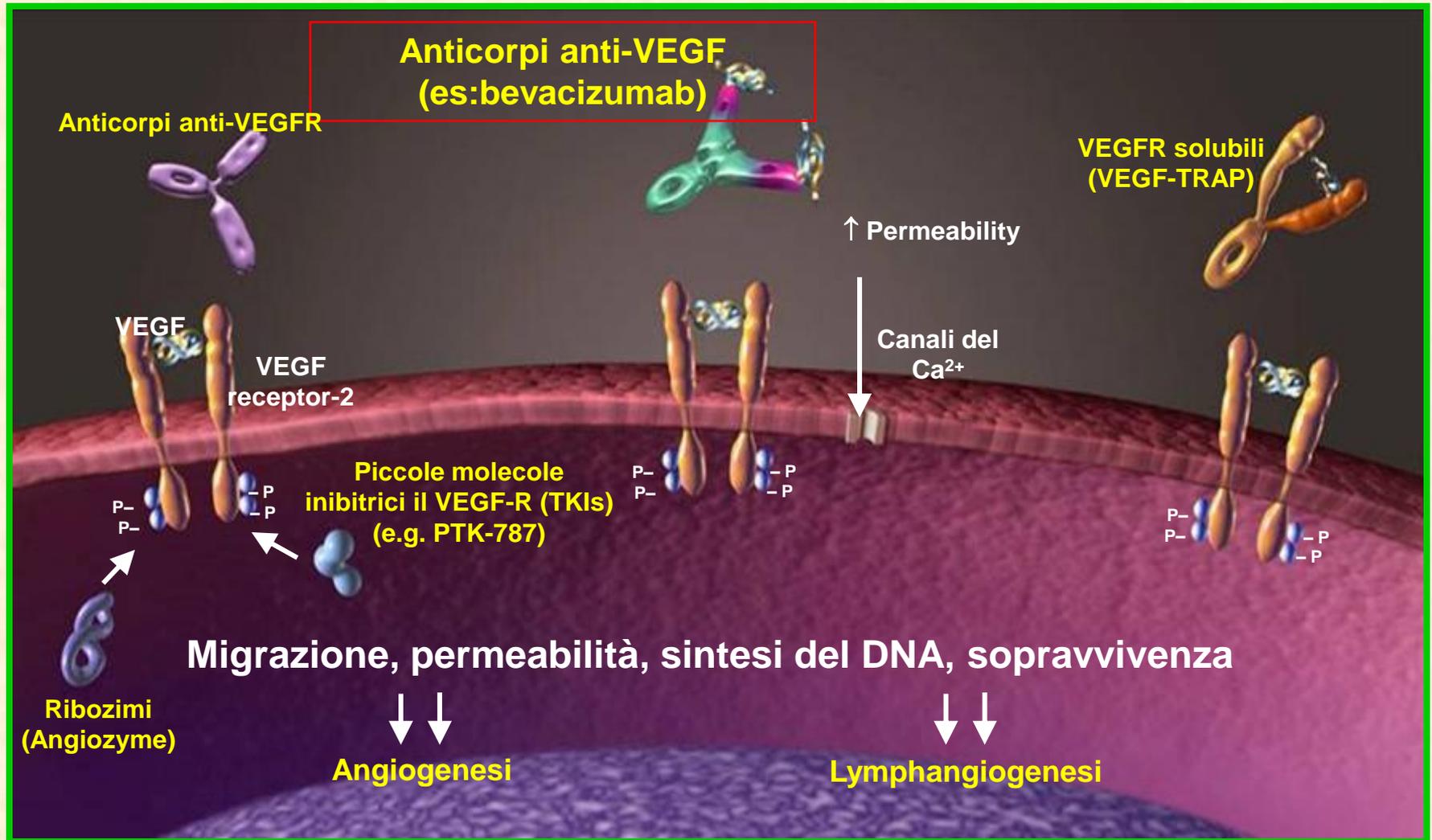
Il VEGF si lega al VEGF receptor-2 e attiva una cascata di segnali che portano alla crescita tumorale

Bevacizumab: anticorpo anti-VEGF

- **Anticorpo anti-VEGF ricombinante monoclonale umanizzato (93% umano e 7% murino)**
- **Riconosce tutte le principali isoforme umane del VEGF**
- **Bevacizumab lega il VEGF, prevenendo l'interazione con tutti i recettori e l'attivazione dei segnali a valle**
- **Questo porta alla riduzione degli stimoli di proliferazione riportando il tumore ad una fase definita "dormiente"**



Agenti anti-VEGF



Angiogenesi: razionale terapeutico dell'utilizzo dei VEGF inibitori

A. Prevenire l'angiogenesi tumorale:

- ▶ inibire la crescita tumorale e lo sviluppo di metastasi

B. Ridurre la vascolarizzazione e normalizzare la permeabilità vascolare:

- ▶ migliorare l'ingresso dei chemioterapici

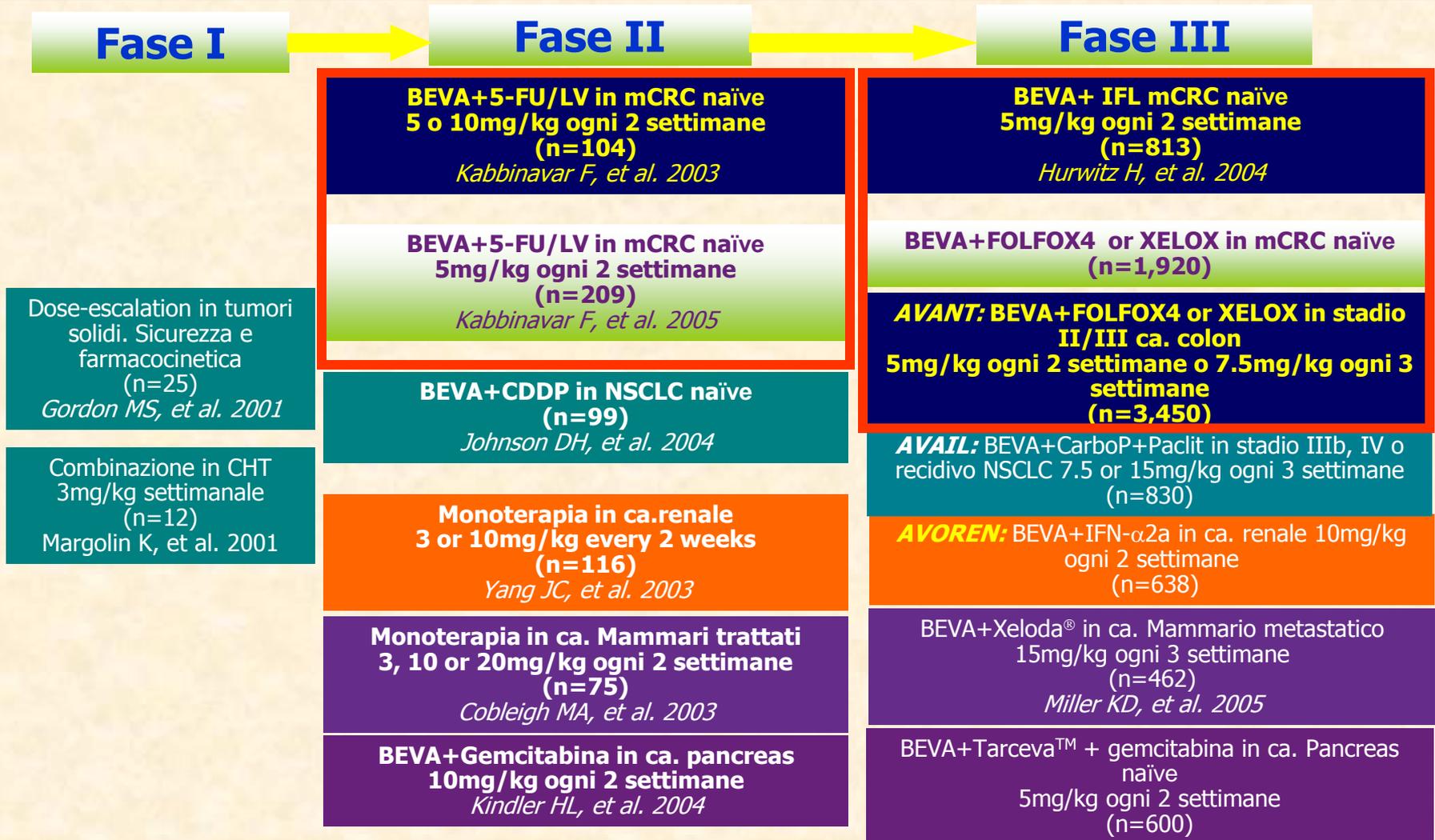
C. Indurre la regressione della vascolarizzazione:

- ▶ indurre la quiescenza tumorale

Jain RK. Nat Med 2001;7:987-9

Willett CG, et al. Nat Med 2004;10:145-7

Bevacizumab: Studi



...caratteristiche delle recidive da RC

- 33% recidive locali dopo chirurgia radicale
- Recidive mobili o masse occupanti la pelvi
- 8 mesi di storia naturale
- Dolore severo e rid QoL
- 1/2 recidive locali senza met a distanza
- La maggior parte delle recidive coinvolge la pelvi
- Frequente presentazione latero-dorsale in cui, l'approccio chirurgico è difficile e limitato

CHT-RT: razionale

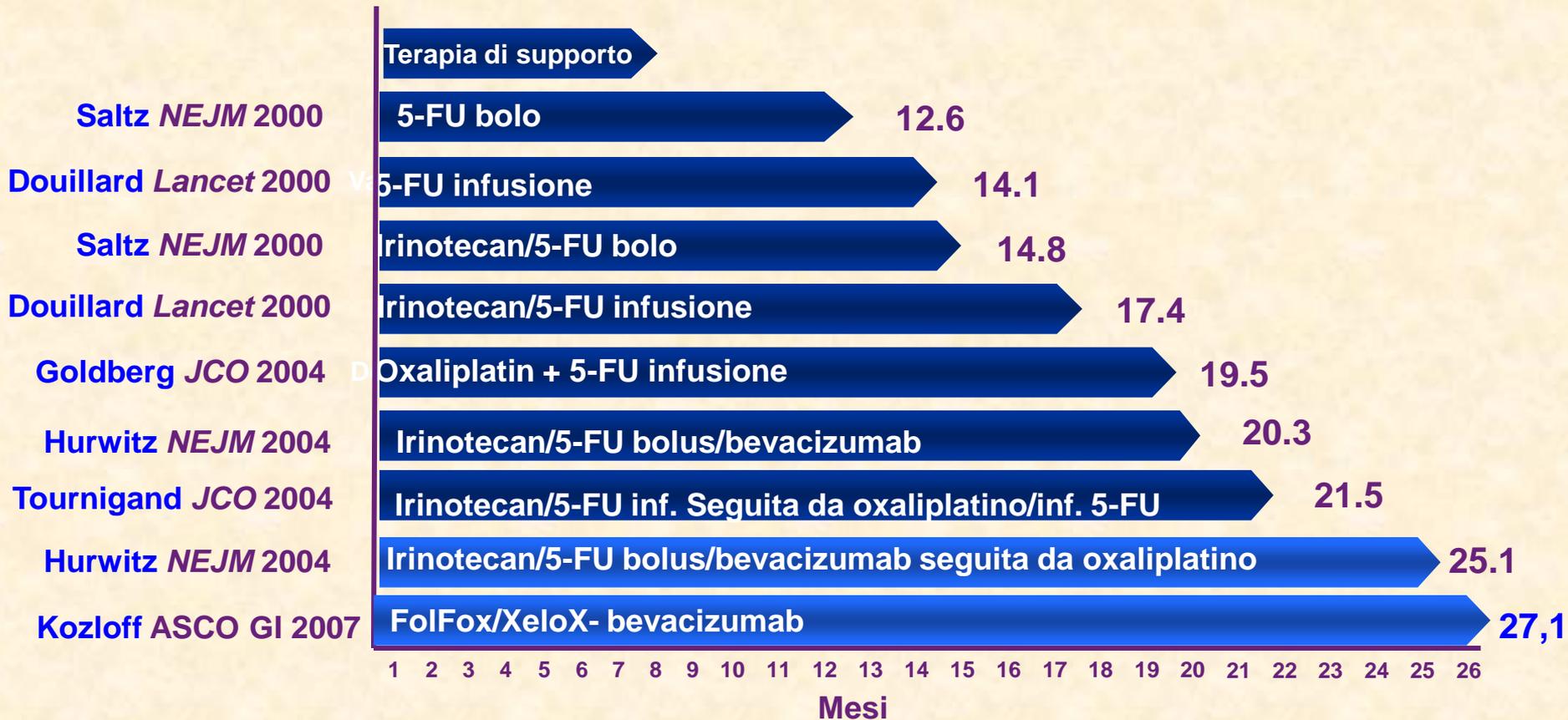
- Incremento dell'azione citotossica
- Miglioramento del controllo a distanza
- Riduzione dei dosaggi a fronte dello stesso beneficio

CHT-RT

- Sopravvivenza: 14 mesi
- Controllo locale: 5 mesi
- OS (5y): <5%

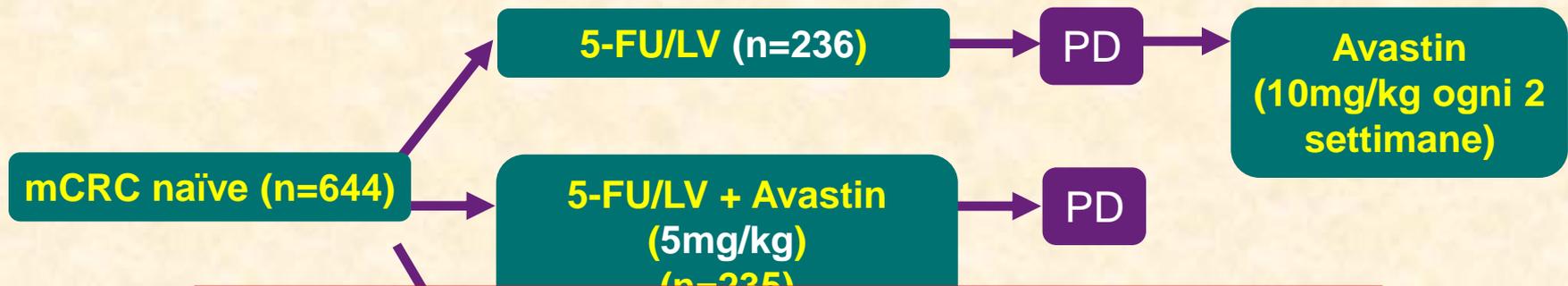
Progressi terapeutici nel tumore del colon-retto metastatico (mCRC)

Sopravvivenza mediana (mesi)



Bevacizumab con 5-FU/LV

Fase II: Avastin in mCRC (AVF0780g)



169 primitivi
retto

End-point

- TTP
- RR

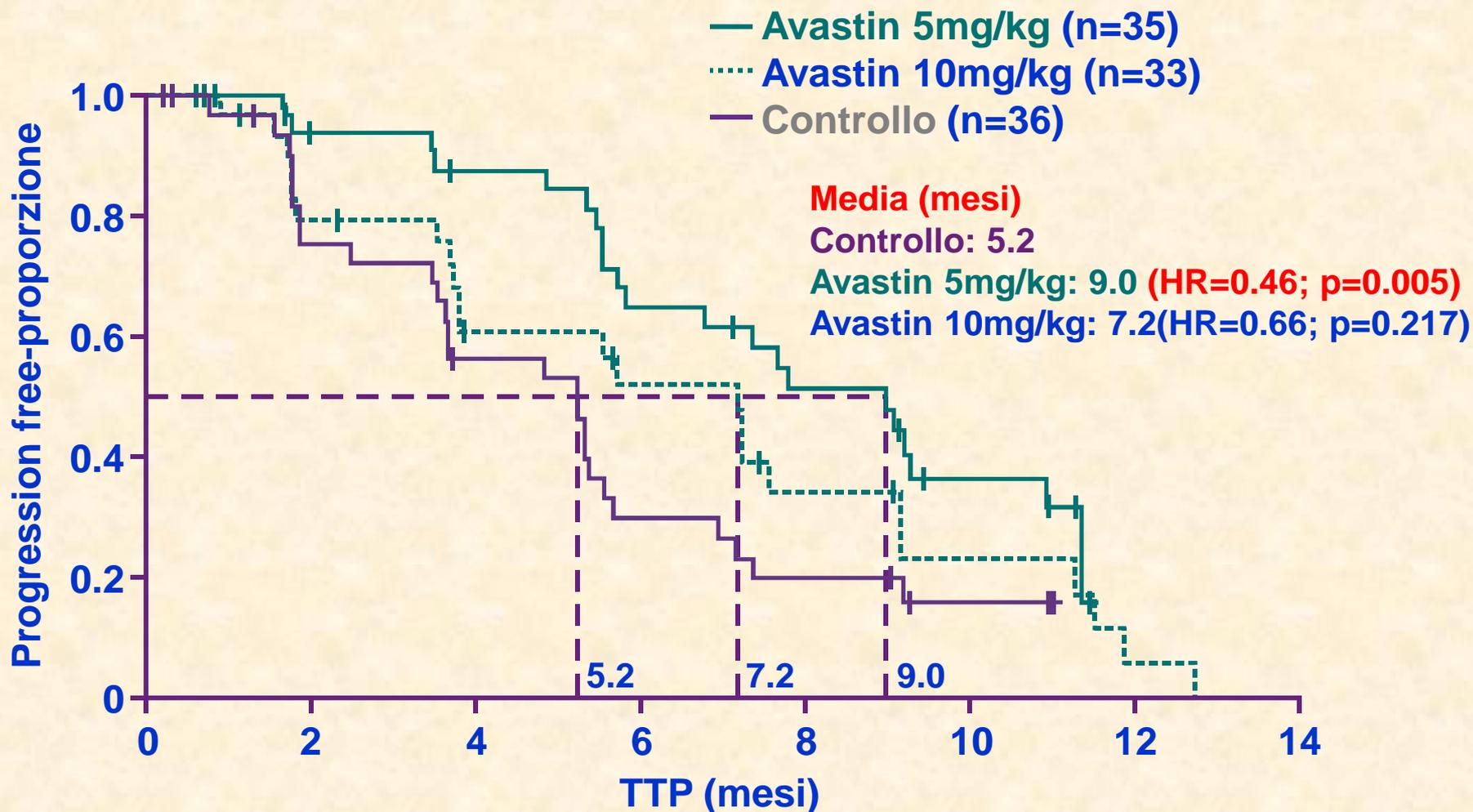
5-FU $500\text{mg}/\text{m}^2$ e LV $500\text{mg}/\text{m}^2$ e.v. Settimanale per 6 settimane ogni 8 (regime Roswell Park)

Bevacizumab ogni 2 settimane

Rivalutazione ogni 8 settimane

Kabbinavar F, et al. J Clin Oncol 2003;21:60–5

Fase II: Avastin in mCRC (AVF0780g):TTP



Fase II: Avastin in mCRC (AVF0780g): tossicità

Numero di pazienti (%)

Eventi avversi	5-FU/LV (n=35)	5-FU/LV + Avastin	
		5mg/kg (n=35)	10mg/kg (n=32)
Ipertensione	1 (3)	4 (11)	9 (28)
Proteinuria	4 (11)	8 (23)	9 (28)
Epistassi	4 (11)	16 (46)	17 (53)
Trombosi	3 (9)	9 (26)	4 (13)
Sanguinamenti GI	0	2 (6)	5 (16)
Diarrea	29 (83)	32 (91)	24 (75)
Leucopenia	1 (3)	4 (11)	1 (3)

Kabbinavar F, et al. J Clin Oncol 2003;21:60–5

Bevacizumab + IFL (AVF2107g)

Fase III: IFL ± Avastin in mCRC (AVF2107g)



Hurwitz H, et al. N Engl J Med 2004;350:2335–42

Fase III: IFL \pm Avastin in mCRC (AVF2107g): sopravvivenza

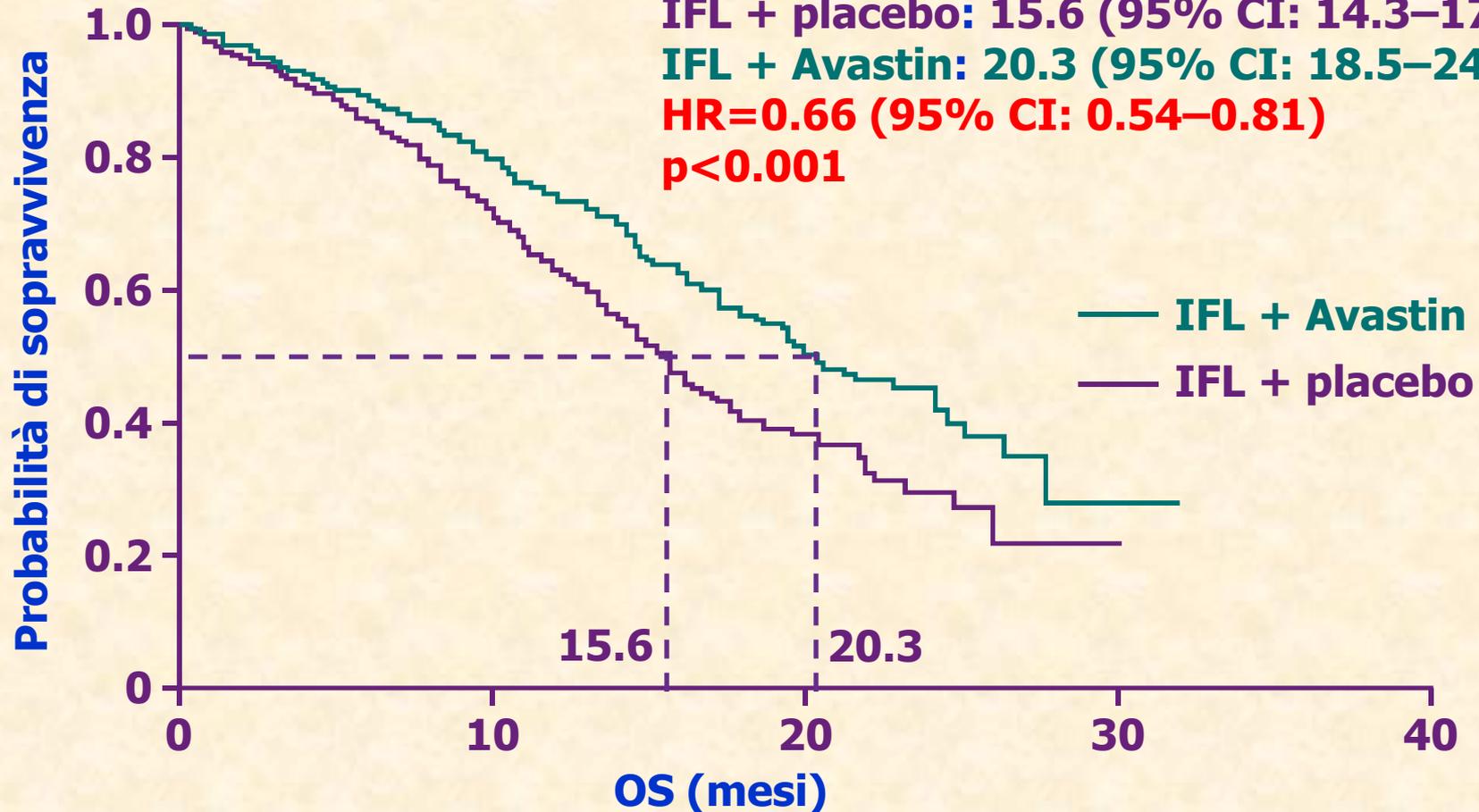
Mediana (mesi)

IFL + placebo: 15.6 (95% CI: 14.3–17.0) vs

IFL + Avastin: 20.3 (95% CI: 18.5–24.2)

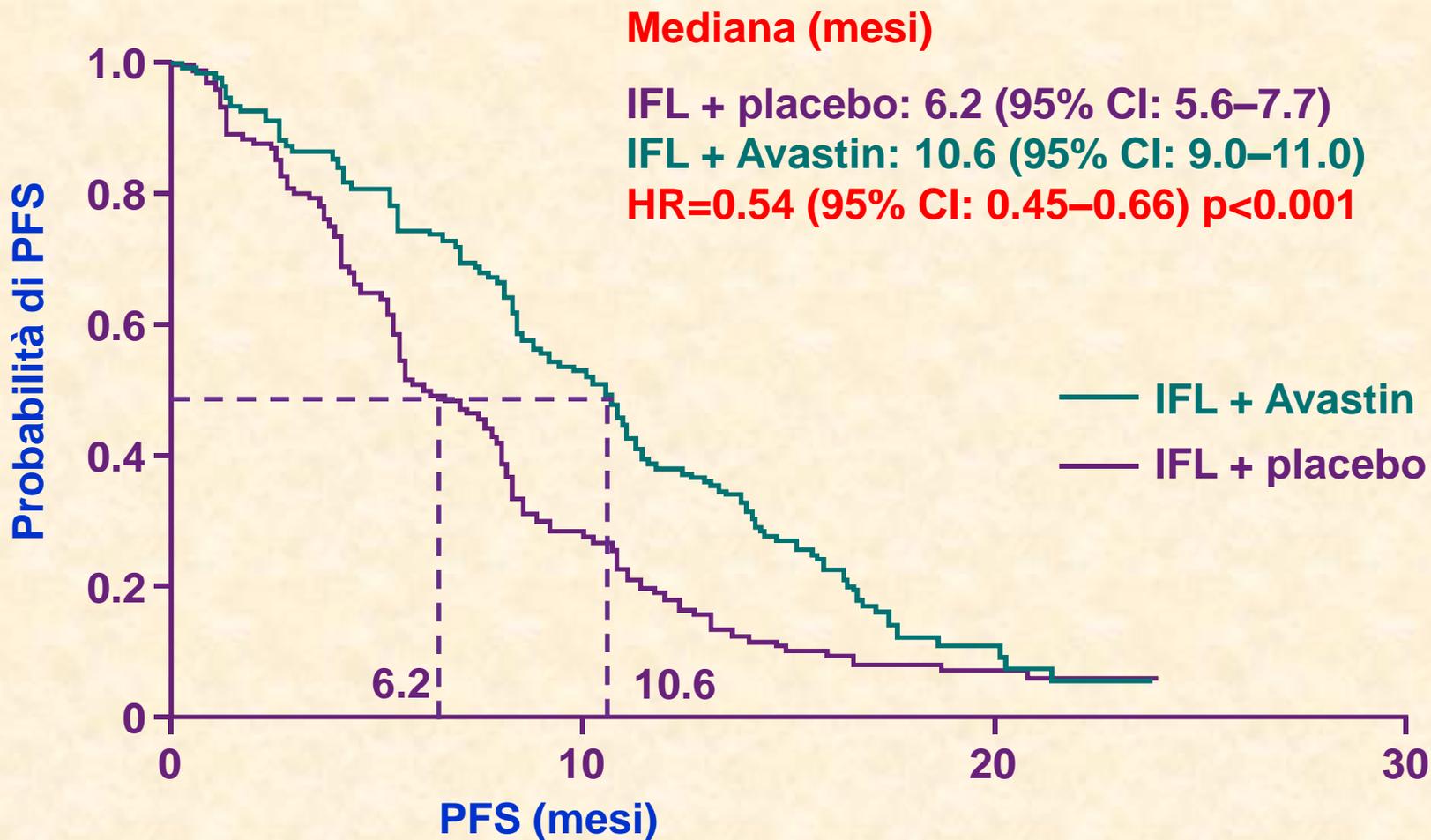
HR=0.66 (95% CI: 0.54–0.81)

p<0.001



Hurwitz H, et al. N Engl J Med 2004;350:2335–42

Fase III: IFL ± Avastin in mCRC (AVF2107g): PFS



Hurwitz H, et al. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42

Fase III: IFL ± Avastin in mCRC (AVF2107g): tossicità

Pazienti (%)	IFL + placebo (n=397)	IFL + Avastin (n=393)
Sanguinamenti		
G 3/4	2.5	3.1
Eventi trombo-embolici	16.2	19.4
Arteriosi	1.0	3.3
Venosi	15.2	16.1
TVP		
G 3	6.3	8.9
Embolia polmonare		
G 4	5.1	3.6
Ipertensione	8.3	22.4*
G 3	2.3	11.0*
Proteinuria	21.7	26.5
G 2	5.8	3.1
G 3	0.8	0.8

NB: not adjusted for different time on therapy

*p<0.05

Hurwitz H, et al. *N Engl J Med* 2004;350:2335–42

Prima linea (Fase III): Avastin ± 5-FU/LV in mCRC (AVF2192g)

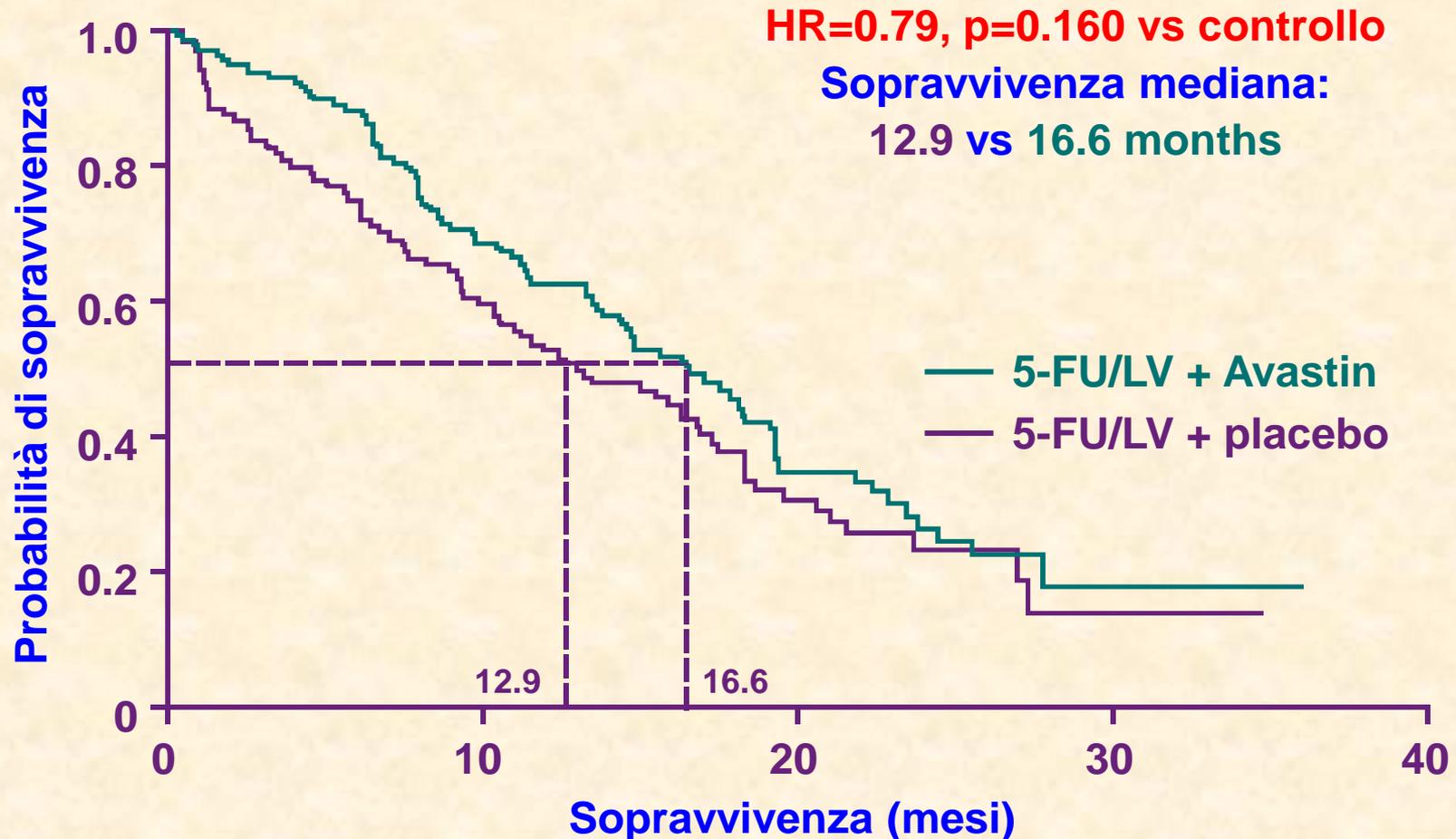
Multicentrico, doppio-cieco, randomizzato, (209 pts non elegibili a trattamento con irinotecan)



End-point primario: durata della risposta

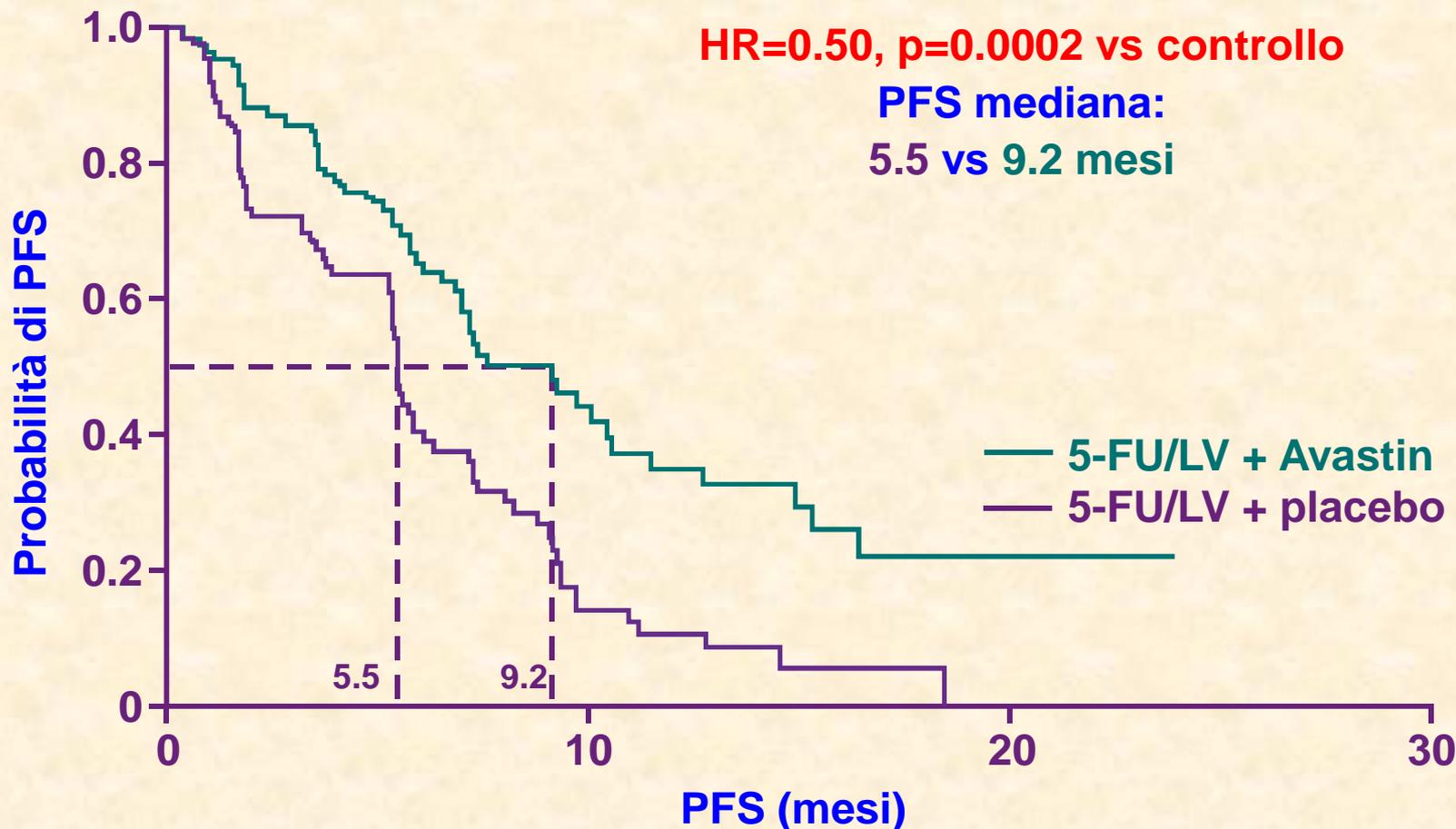
End-point secondario: ORR

Prima linea (Fase II): Avastin ± 5-FU/LV in mCRC (AVF2192g): sopravvivenza



Kabbinavar FF, et al. J Clin Oncol 2005;23:3697–705

Prima linea (Fase II) Avastin ± 5-FU/LV in mCRC (AVF2192g): PFS



Kabbinavar FF, et al. *J Clin Oncol* 2005;23:3697–705

Prima linea (Fase II) Avastin ± 5-FU/LV in mCRC (AVF2192g): tossicità

	Pazienti (%)	
	5-FU/LV + placebo (n=104)	5-FU/LV + Avastin (n=100)
Sanguinamenti		
G3	1.9	3.0
G4	1.0	2.0
Eventi trombo-embolici	18.3	18.0
Venosi	13.5	9.0
Arteriosi	4.8	10.0
Iperensione		
G3	2.9	16.0
G4	0	0
Proteinuria		
G3	0	1.0
G4	0	0

Avastin plus FOLFIRI (AVIRI)

Avastin + FOLFIRI (AVIRI): disegno dello studio



Sobrero A, et al. J Clin Oncol 2006;24:157s (Abstract 3544)

Avastin + FOLFIRI (AVIRI): efficacia

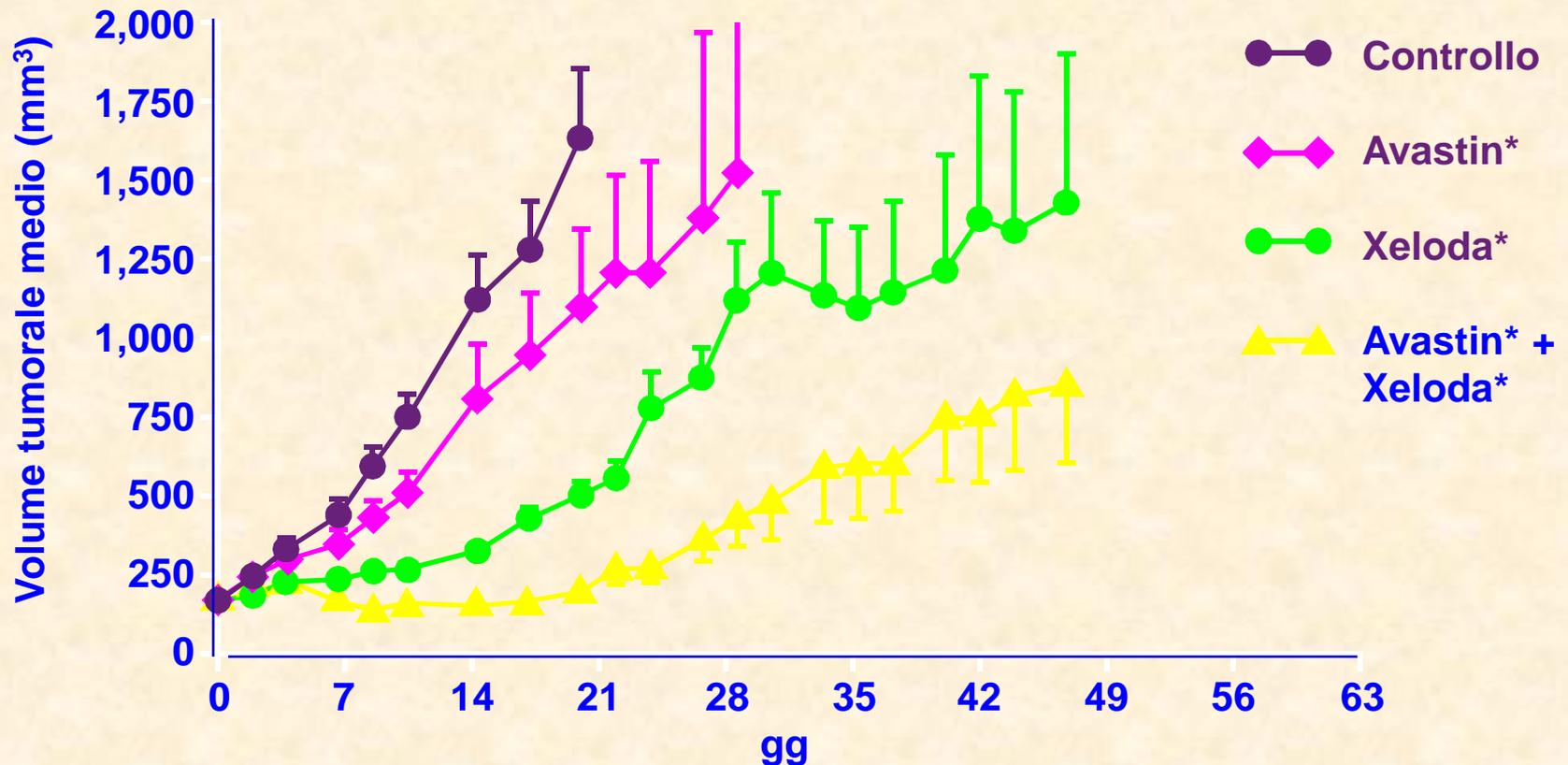
Outcome	n=209 (%)
CR	4 (1.9)
PR	88 (42.1)
SD	95 (45.5)
ORR	92 (44.0)
Controllo di malattia	188 (90.0)
PFS (6 mesi) (%)	82

PFS (6 mesi) 82%

Avastin/capecitabine CAPIRI/XELIRI

Regimi contenenti XELODA

INIBIZIONE TUMORALE



Shen BQ, et al. Proc AACR 2004;45 (Abstract 2203)

Prima linea mCRC: AVASTIN/XELODA

MAX (ML18513); randomizzato Fase II-III (n=333)

- mCRC naïve randomizzate a:
 - Xeloda
 - Avastin 7.5mg/kg ogni 3 settimane + Xeloda
 - Avastin 7.5mg/kg ogni 3 settimane + Xeloda + mitomycin C

Trials in reclutamento:

- ML18524 (n=300)
- ML18799, fase II trial (n=80)
- ML19823, fase II trial in pazienti over 70 (n=60)

AVASTIN+XELIRI: fase I-II

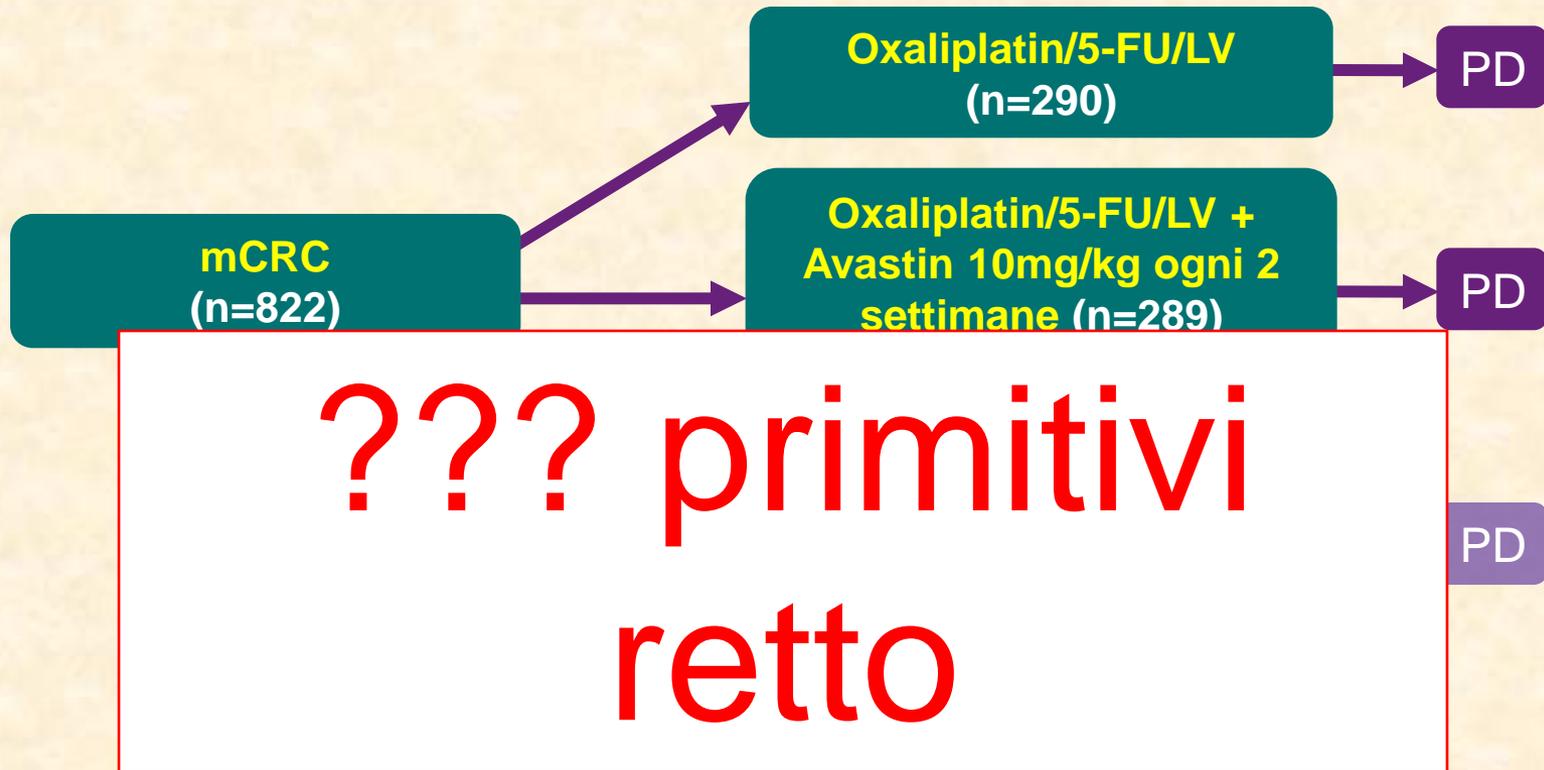
Pz (n=14) trattati con Avastin 7.5mg/kg ogni 3 settimane + XELIRI

Risposte	n=13 (%)
CR	1 (8)
PR	10 (77)
SD	2 (15)

Buon profilo di tollerabilità (epistassi, proteinuria, leucopenia)

Avastin + OXALIPLATINO

Seconda linea, Fase II: AVASTIN/FOLFOX4 (E3200)

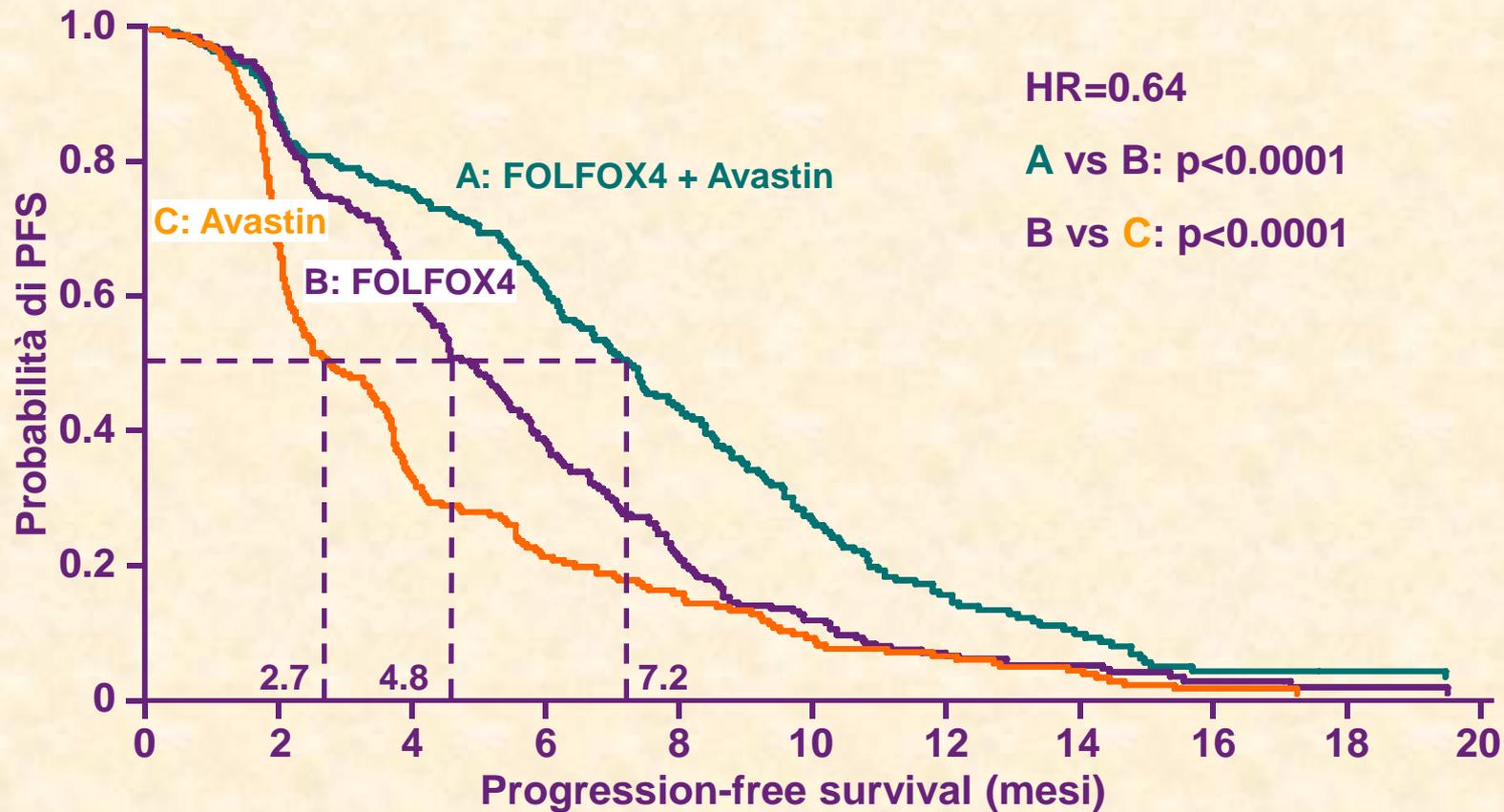


End-point primario: durata della sopravvivenza

End point secondario: ORR

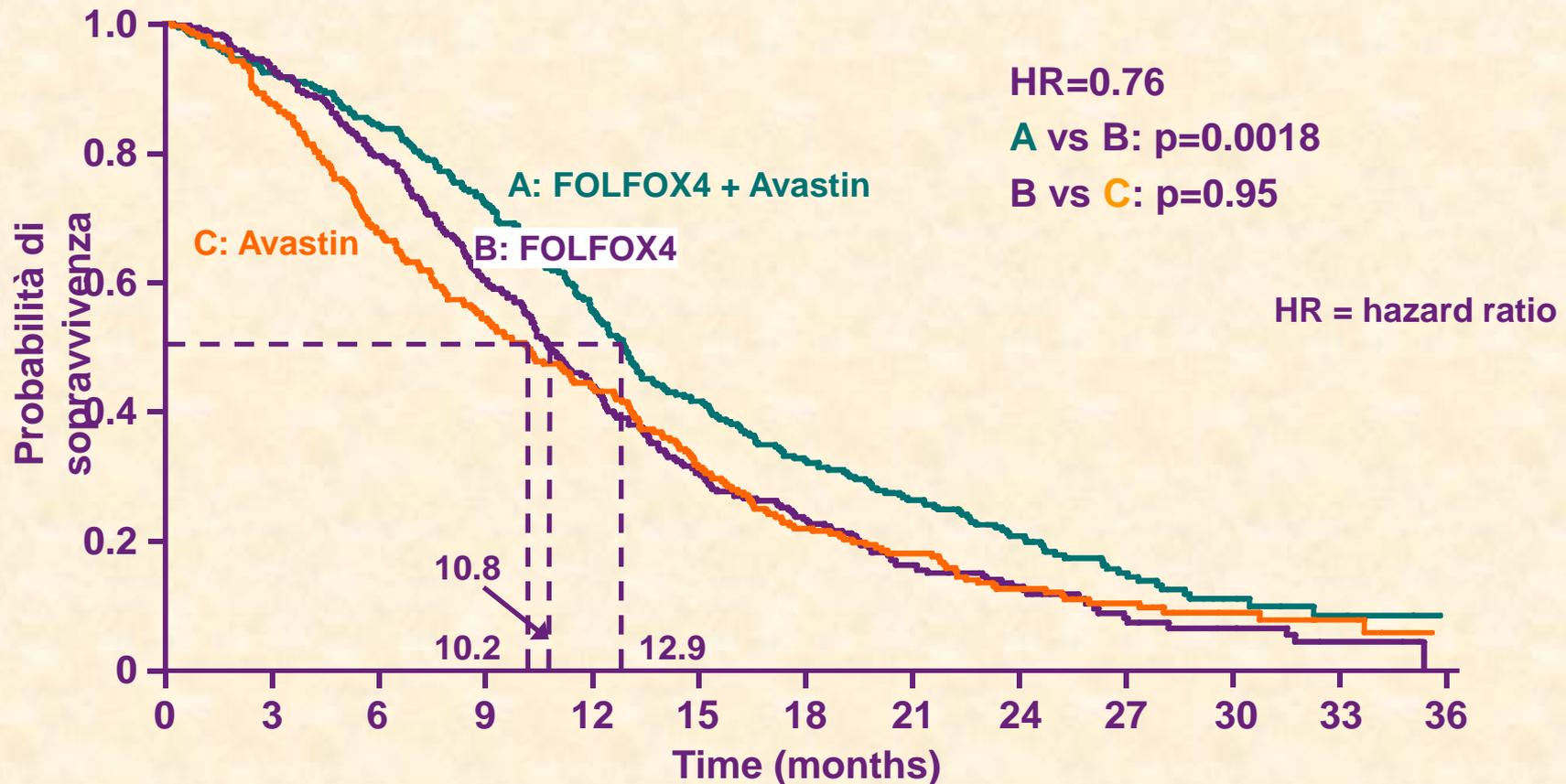
Giantonio BJ, et al. J Clin Oncol 2005;23:1s (Abstract 2)

Seconda linea, Fase III: AVASTIN/FOLFOX4 (E3200): PFS



	<u>Totale</u>	<u>Mediano</u>
— A: FOLFOX4 + Avastin	273	7.2
— B: FOLFOX4	273	4.8
— C: Avastin	229	2.7

Seconda linea, Fase II: AVASTIN/FOLFOX4 (E3200): OS



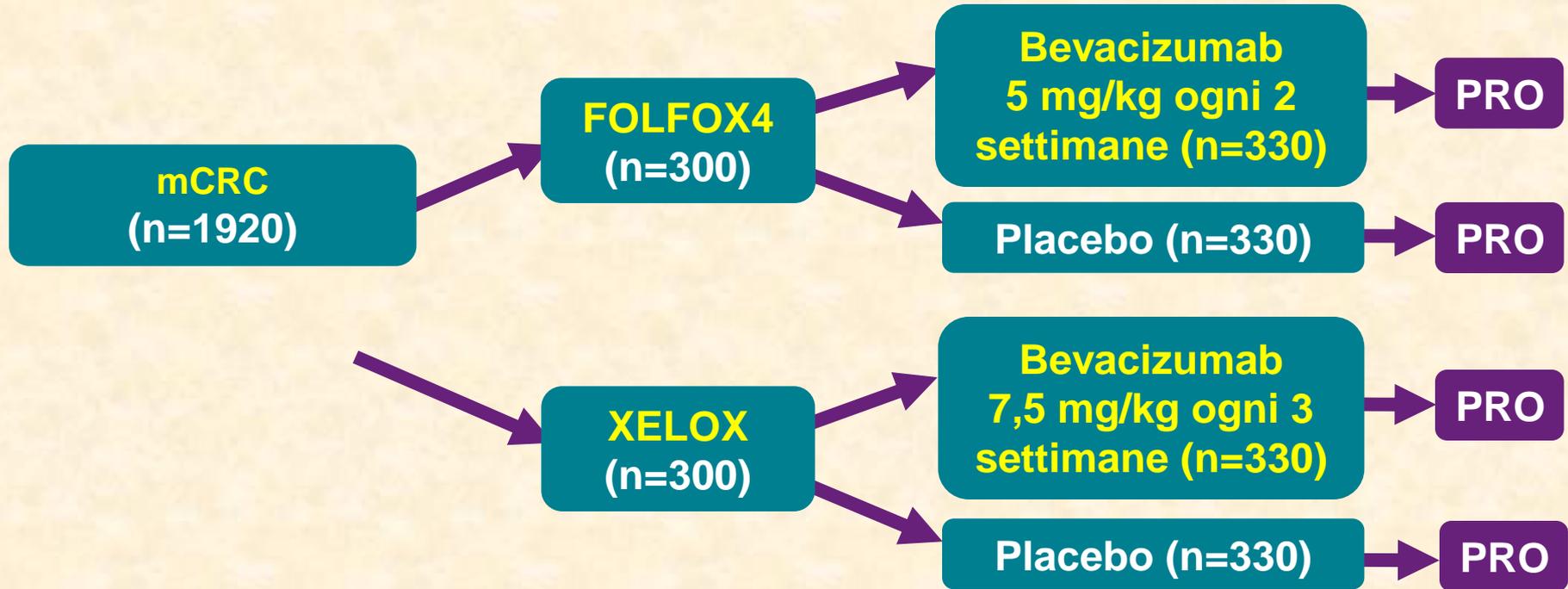
	<u>Totale</u>	<u>Mediano</u>
— A: FOLFOX4 + Avastin	289	12.9
— B: FOLFOX4	290	10.8
— C: Avastin	243	10.2

Seconda linea, Fase III: AVASTIN/FOLFOX4 (E3200): tossicità G3/4

	FOLFOX4 + Avastin (n=287)		FOLFOX4 (n=284)		Avastin (n=234)	
	G 3	G 4	G 3	G 4	G 3	G 4
Ipertensione(%)	5	1	2	<1	7	0
Sanguinamenti (%)	3	<1	<1	0	2	0
Neuropatia (%)	16	<1	9	<1	<1	<1
Vomito (%)	9	1	3	<1	5	0
Perforazione intestinale(%)		1		0		1.3
Trombosi venosa	9	1	3	4	0	1
Ischemia miocardica	1	2	0	1	1	0

Giantonio BJ, et al. J Clin Oncol 2005;23:1s (Abstract 2)

XELOX ± bevacizumab vs FOLFOX4 ± bevacizumab (NO16966C)



Endpoint primario

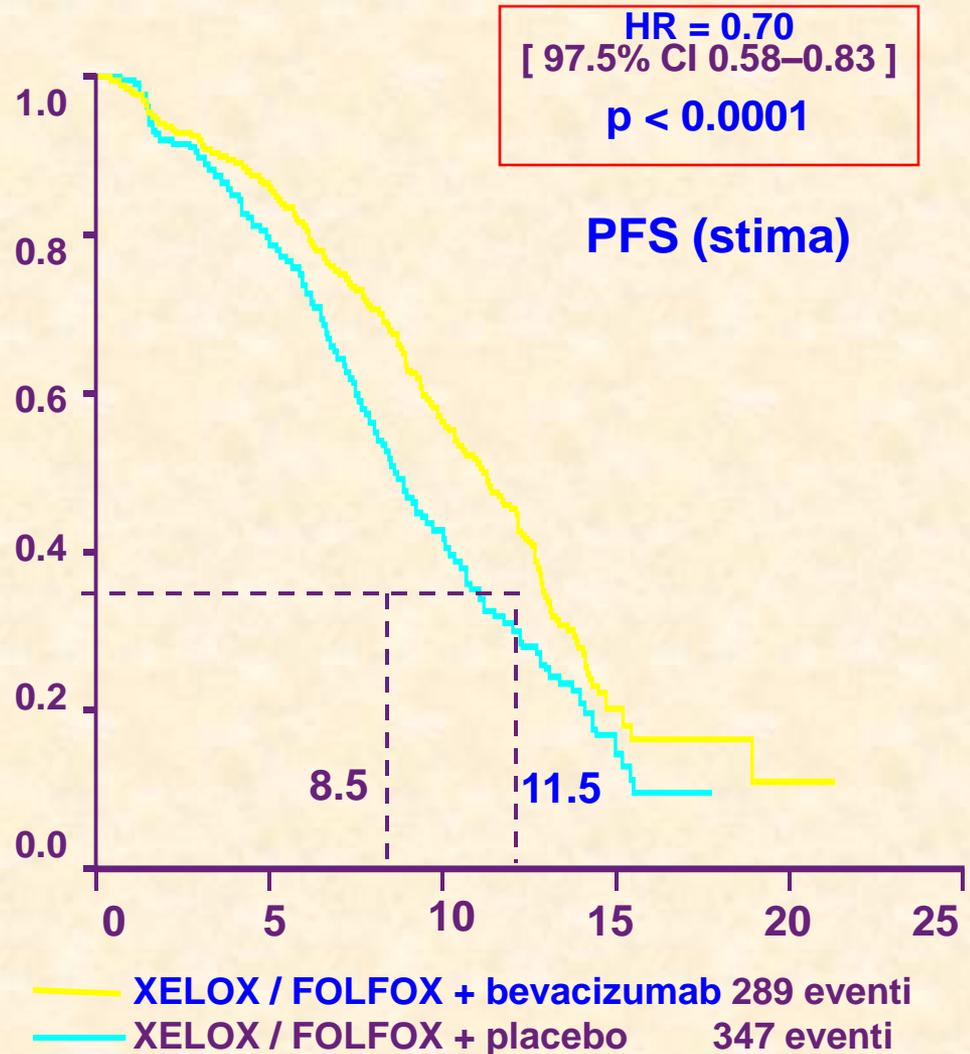
TTP XELOX (± bevacizumab) = FOLFOX4 (± bevacizumab)

TTP+ bevacizumab+ XELOX/FOLFOX > XELOX/FOLFOX+placebo

In arruolamento

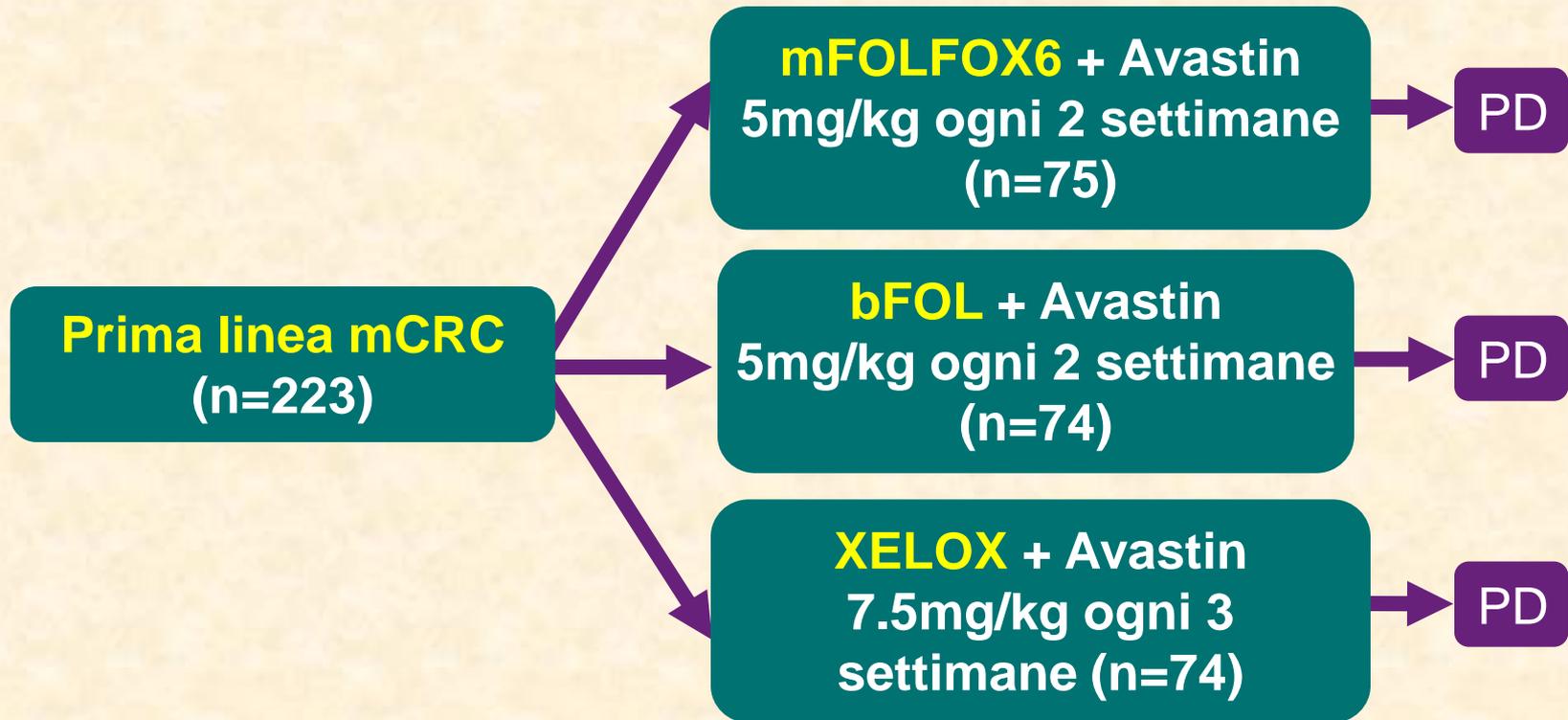
Cassidy J.; ESMO 2006; Saltz LB ASCO GI 2007

XELOX ± bevacizumab vs FOLFOX4 ± bevacizumab (NO16966C): dati preliminari



*Cassidy J. ESMO 2006 ; Saltz LB
ASCOGI 2007*

TREE-2: fase II, I linea



Endpoint primario: tossicità G3/4

Endpoint secondario: ORR, TTp e OS

Hochster HS, et al. J Clin Oncol 2006;24:148s (Abstract 3510)

TREE-1 versus TREE-2: conclusions

- ✓ **TREE-2 ha mostrato che la combinazione di AVASTIN ed OXALIPLATINO è ben tollerata e non altera in maniera significativa il profilo di tossicità della monochemioterapia**
- ✓ **L'aggiunta di AVASTIN all'OXALIPLATINO migliora le risposte, il TTP e la OS.**
- ✓ **XELOX è meglio tollerato con capecitabine a 850mg/m² bid usato nel TREE-2**
- ✓ **Regimi con 5-FU in bolo (bFOL) sono meno efficaci di quelli con 5-FU i.c. (FOLFOX) o dei regimi contenenti Xeloda**

Hochster HS, et al. J Clin Oncol 2006;24:148s (Abstract 3510)

Prima linea, fase II, **Avastin + XELIRI** o **XELOX** in mCRC: STUDIO AIO

ML18405 trial

mCRC naïve

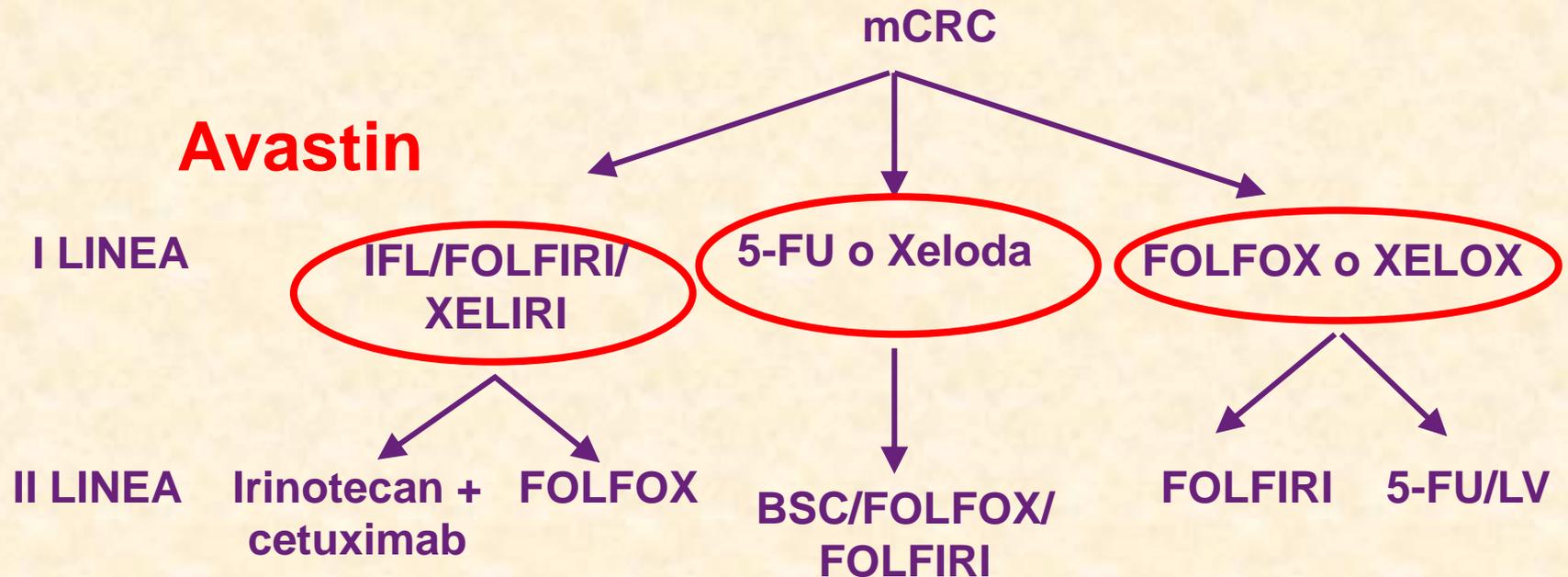
XELOX + Bevacizumab
7.5mg/Kg, Braccio A

XELIRI + Bevacizumab
7.5mg/Kg, Braccio B

TOSSICITA'	A	B
Diarrea	16,9	11,8
Sindrome mano-piede	7,9	2,4
Neuropatia periferica	12,4	0,0
TVP	3,4	2,4
Ipertensione G3	2,3	1,2
Perforazione GI	1,1	1,2

Conclusioni: NESSUNA SIGNIFICATIVA DIFFERENZA TRA I DUE BRACCI PER TOSSICITA'

AVASTIN in prima linea del mCRC



In qualsiasi regime AVASTIN ha presentato un significativo miglioramento delle risposte e del controllo di malattia nel ca. Del colon-retto metastatico

Bevacizumab

Bevacizumab: tossicità

- **Ipertensione (evento più comune)**
- **Proteinuria**
- **Trombosi arteriosa**
- **Ritardo della cicatrizzazione**
- **Sanguinamenti**
- **Perforazione GI**

Kabbinavar F, et al. J Clin Oncol 2003;21:60–5
Hurwitz H, et al. N Engl J Med 2004;350:2335–42
Giantonio BJ, et al. ASCO GI Symposium; 27–29 2005;
Hollywood, Fl. Abstract 169a./www.asco.org. 2005.
Kabbinavar FF, et al. J Clin Oncol 2005..

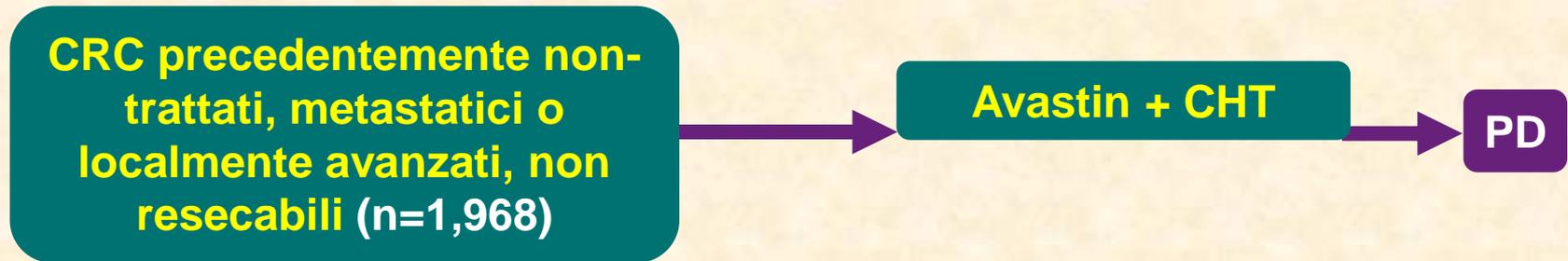
Bevacizumab related toxicity

	Kabbinavar JCO/03	Kabbinavar JCO/05	Hurwiz NEJM	Giantonio JCO/05	Tree 2
AVASTIN: dosaggio	5 & 10 mg/Kg	5 mg/Kg	5 mg/Kg	10 mg/Kg	5 mg/Kg
Schedula	ROSWELL PARK	ROSWELL PARK	IFL	FOLFOX 4	FOLFOX 6
Ipertensione	11%	16% (G3)	11.0%(G3 %)	5% (G3) 1% (G4)	
Proteinuria	23%	1% (G3)	3.1% (G3) 0.8% (G4)	1% (G4)	
Trombosi	26%	18%	19.4%		
Sanguinamenti Perforazioni GI	6%	3% (G3) 2% (G4)	1.5%	3% (G3) < 1% (G4)	2.8%
Neuropatia				16% (G3)	

BRiTE:
Studio osservazionale
&
BEAT:
Studio osservazionale internazionale

BRiTE: overview dello studio

BRiTE = Bevacizumab Regimens investigation of Treatment Effects and Safety



AVASTIN+CHT (qualsiasi schema,qualsiasi dosaggio) con follow-up trimestrale

Obiettivi

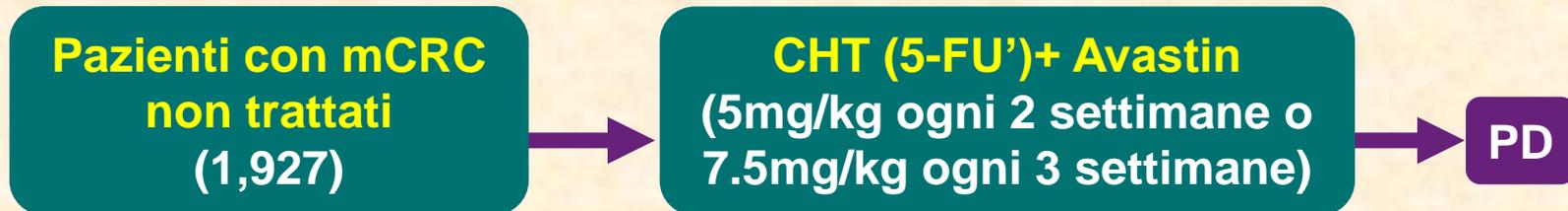
- **sicurezza:** incidenza di eventi avversi correlabili al BEVACIZUMAb
- **efficacia:** TTP, ORR, OS

Hedrick E, et al. J Clin Oncol 2006;24(Suppl.):155s (Abstract 3536)

BEAT: overview dello studio

BEAT = Bevacizumab Expanded Access Trial

MO18024 study



381 centri in 41 Paesi

CHT a discrezione dell'oncologo

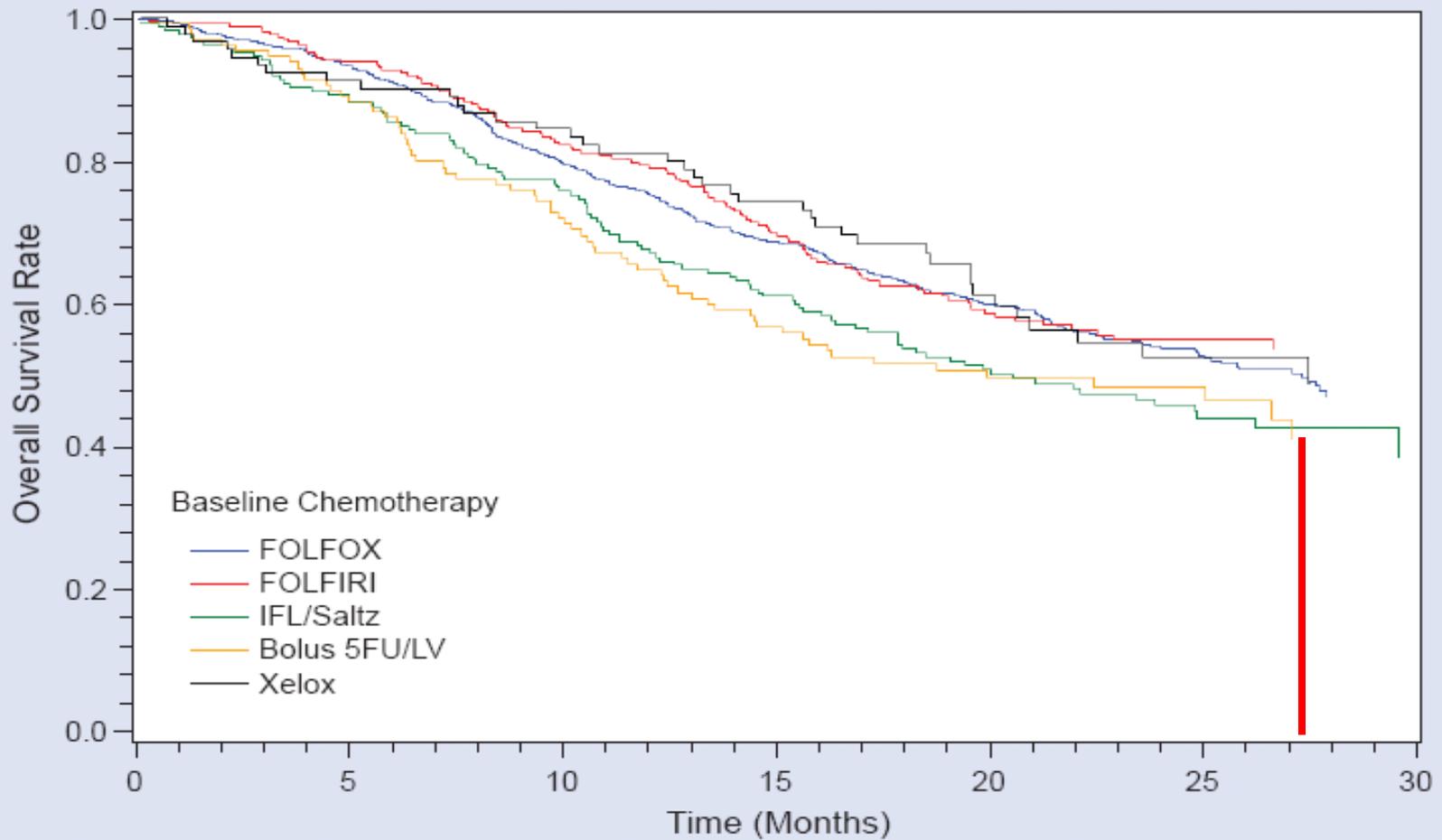
Follow-up trimestrale

Endpoint primario: sicurezza; Endpoint secondario: efficacia

Giugno 2004 - Febbraio 2006

Berry S, et al. J Clin Oncol 2006;24(Suppl.);154s (Abstract 3534)

mCRC: registro BRiTE



M. Kozloff, ASCO GI 2007; abs 66

AVASTIN da solo o in combinazione: TRIAL “ongoing”

- **DREAM** (Avastin intermittente)
- **CONcePT** (Avastin intermittente, Fase IV)
- **CALGB SWOG 80405** (Avastin da solo o in combinazione a cetuximab)

CONCLUSIONI

- L'aggiunta del BEVACIZUMAB negli schemi convenzionalmente utilizzati nella I linea del carcinoma del colon-retto ha migliorato significativamente PFS e sopravvivenza con risposte sovrapponibili o superiori
- Nessuno schema sembra, finora, da preferire ad altri, ma FOLFIRI+BEVA rimane lo standard di I linea
- La CHT va integrata, ogni volta che sia possibile, con la RT

Grazie