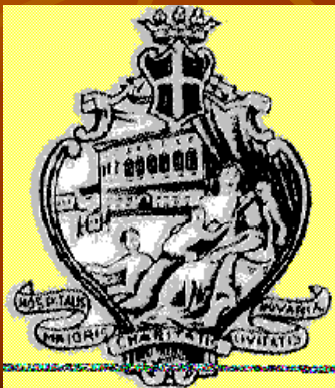


RADIOTERAPIA ASSOCIATA A CHEMIOTERAPIA E/O TERAPIA CON FARMACI A BERSAGLIO MOLECOLARE NEI TUMORI DEL RETTO

M. Chiara Bassi



Università del Piemonte Orientale “A. Avogadro”
Azienda Ospedaliera Maggiore della Carità
S.C.D.U. di RADIOTERAPIA-Novara



CA COLON-RETTO:

- 4° tumore maligno in tutto il mondo
- 3° in Europa
- In Italia 30.000 nuovi casi/anno

Trattamento:

Approccio multidisciplinare in stadio II-III

L'aggiunta di chemioterapia alla RT preoperatoria aumenta il controllo locale, ma questo non si traduce in un aumento della preservazione sfinterica e non migliora la sopravvivenza globale

CT-RT postoperatoria (dopo TME) determina un miglioramento statisticamente significativo della sopravvivenza e del controllo locale rispetto alla sola chirurgia e anche rispetto alla sola RT postoperatoria

5-FU in i.c. è il regime chemioterapico standard nel trattamento integrato del carcinoma rettale.

Nuovi chemioterapici

Capecitabina, Irinotecan, Oxaliplatino

Hanno tutti mostrato in studi preclinici attività radiosensibilizzante.

L'associazione di questi farmaci con la RT in ambito neoadiuvante è stata valutata in numerosi studi di fase I-II nella malattia localmente avanzata

<i>Study</i>	<i>Trial design</i>	<i>Capecitabine</i>	<i>Other Agents</i>	<i>RT</i>
Dunst et al, 2002	Phase I	250-1250mg/m ² BID MTD:825 mg/m ² BID	NA	50.4 Gy
Ngan et al, 2004	Phase I	425-825 mg/m ² BID	NA	50.4 Gy
Kim JS et al, 2005	Phase II	825 mg/m ² BID	Leucovorin 10 mg/m ² BID	50.4 Gy
KimJC et al, 2005	Phase I	1650 mg/m ² daily	NA	50 Gy
De Paoli et al, 2006	Phase II	825 mg/m ² (twice daily, 7 days/week)	NA	50.4 Gy
Lin et al, 2006	Phase II	825 mg/m ² , twice daily	NA	52.2 Gy
Ballonoff et al, 2008	Phase II	825 mg/m ² BID	NA	55 Gy SIB- IMRT

<i>Study</i>	<i>Trial design</i>	<i>Capecitabine</i>	<i>Oxaliplatin</i>	<i>RT</i>
Rodel et al, 2003	Phase I/II	825 mg/m ² BID, days 1-14 and 22-35	50 mg/m ² day 1,8,22,29 with escalation steps of 10 mg/m ²	50.4 Gy
Glynne -Jones R et al, 2003	Phase I	500-825 mg/m ² twice daly	130 mg/m ² days 1-29	45 Gy
Machiels et al, 2005	Phase II	825 mg/m ² BID	50 mg/m ² once weekly	45 Gy
Hospers et al, 2007	Phase I-II	1000 mg/m ² BID	Escalating from 85 to 135 mg/m ² days 1-29	50.4 Gy
Aristu et al, 2008	Phase I-II	825 mg/m ² BID	60 mg/m ² days 1,8,15	IMRT:Escalating from 37.5 Gy (15 fx) to 47.5 Gy (19 fx)

<i>Study</i>	<i>Trial design</i>	<i>Oxaliplatin</i>	<i>Other Agents</i>	<i>RT</i>
Roca et al, 1999	Phase II	25 mg/m ² on days 1-4 (week 1 and 5)	LV 20 mg/m ² +5-FU 375 mg/m ² on days 1-4 (week 1 and 5)	50.4 Gy
Freyer et al, 2001	Phase I/II	80,100,130 mg/m ² on day 1 (week 1 and 5) MTD: 130 mg/m ²	Folinic acid 100 mg/m ² /day + 5-FU CI 350 mg/m ² (week1 and 5)	45 Gy
Aschele et al, 2002	Phase I/II	25-60 mg/mq weekly; MTD: 60 mg/m ² weekly	5-FU 225 mg/m ² CI	50.4 Gy
Sebag-Montefiore et al, 2002	Phase I	85,130,150 mg/m ² on days 2-30 (week 1 and 5)	LV 20 mg/m ² +5-FU 350 mg/m ² on days 1-5, 29-33 (week 1 and 5)	45 Gy
CALGB	Phase I/II	30-60 mg/m ² weekly; MTD: 60 mg/m ² weekly	5-FU 225 mg/m ² CI	50.4 Gy
ECOG	Phase I/II	55-85 mg/m ² biweekly	5-FU 200 mg/m ² CI	50.4 Gy
Francois et al, 2005	Phase I	30 mg/m ² weekly escalating to 80 mg/m ²	5-FU 150 mg/m ² CI escalating to 225 mg/m ²	45 Gy
Ryan et al, 2006	Phase I-II	Escalated from 30 mg/m ² to 60 mg/m ² weekly	5-FU 200 mg/m ² CI	50.4 Gy

<i>Study</i>	<i>Trial design</i>	<i>Irinotecan</i>	<i>Other Agents</i>	<i>RT</i>
Minsky et al, 1999	Phase I	MTD: 10 mg/m ² daily	NA	50.4 Gy
Mitchell et al, 2001	Phase II	30-60 mg/m ² weekly MTD: 50 mg/m ² weekly	5-FU 225-300 mg/m ² CI	50.4 Gy
Volter et al, 2001	Phase I/II	30-105 mg/m ² weekly	NA	HART41.6 Gy (1.6 Gy BID)
Metha et al, 2003	Phase II	MTD: 50 mg/m ² weekly	5-FU 200 mg/m ² CI	50.4 Gy
RTOG 9001	Phase II	Arm 1: NA Arm 2: 50 mg/m ² weekly	5-FU 200 mg/m ² CI	Arm1: hyperfraction Arm 2: conventional
Navarro et al, 2006	Phase II	50 mg/m ² weekly	5-FU 225 mg/m ² CI	45 Gy
Hofhein et al, 2005	Phase I	50 mg/m ² days 1,8,15,22,29	Capecitabine 500 mg/m ² vs 625 mg/m ² days 1-28	50.4
Klautke et al, 2007	Phase I	Arm 1: 240 mg/m ² Arm 2: 200 mg/m ²	5-FU 200 mg/m ² CI Capecitabina 1500 mg/m ² days 1-14 and 22-35	50.4 Gy

mostrando nel complesso

-Tossicità accettabile

- % di risposte patologiche incoraggianti

Tuttavia...

Mancanza specificità dei farmaci citotossici

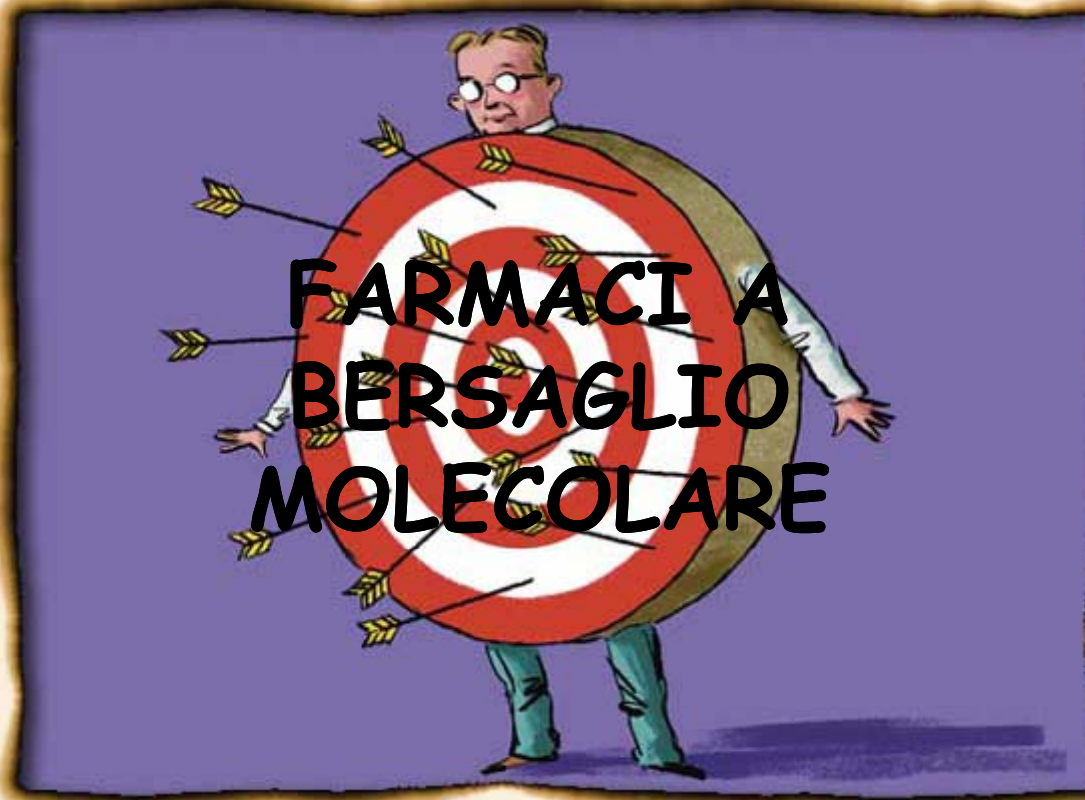


**tossicità non sempre controbilanciata da
soddisfacente remissione di malattia**

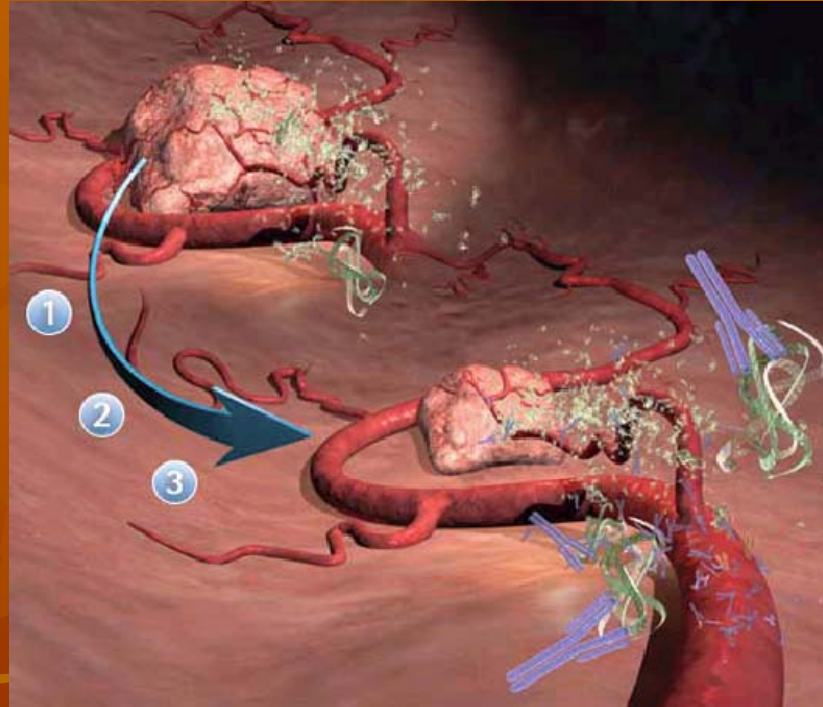


**necessità di introdurre nuovi agenti citostatici
ad azione specifica in grado di interferire con la
crescita e la diffusione di malattia**

**FARMACI A
BERSAGLIO
MOLECOLARE**



Quale bersaglio?



Anticorpi monoclonali inibitori dell'angiogenesi
anti-VEGFR2

VEGF

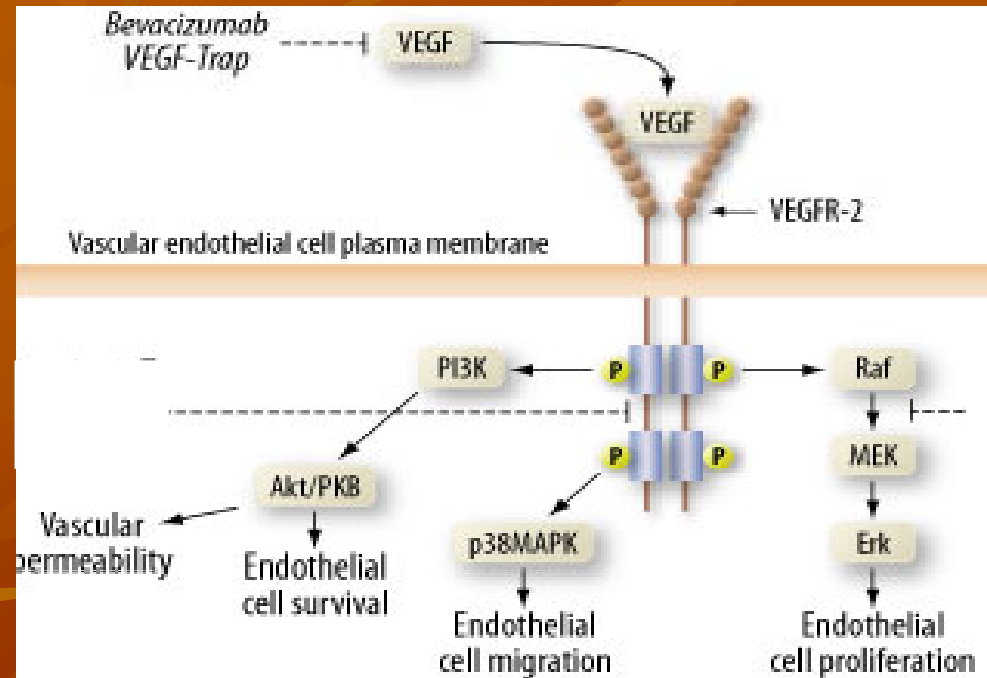
Proteina solubile che induce la proliferazione e la migrazione delle cellule endoteliali

- **Potente stimolo alla neovascolarizzazione sia per cellule normali che tumorali**
- **Elevati livelli VEGF correlano con aumentato rischio di mts**
- **Iperespressione da parte di cellule tumorali correla con fenotipo invasivo**

(Gordon S et al , J Clin Oncol 2001)

BEVACIZUMAB (Avastin)

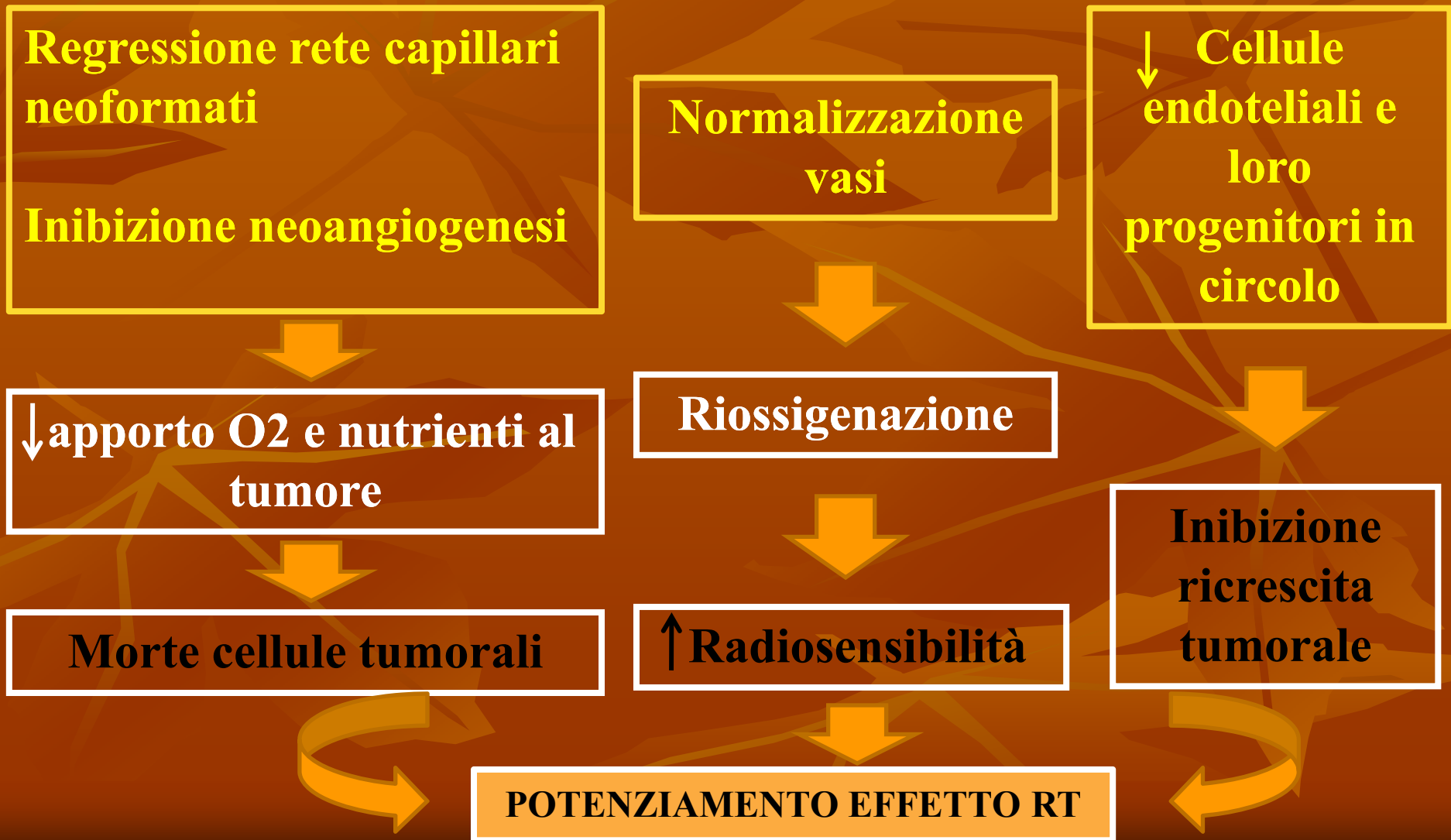
Meccanismo d'azione:



- ↓ proliferazione cellulare
- ↓ migrazione cellulare
- ↓ neoangiogenesi
- ↓ permeabilità vascolare

BEVACIZUMAB

Risultato:



BEVACIZUMAB

Farmacocinetica di tipo lineare per dosi ≥ 1 mg/Kg, con emivita di 15 gg circa (Gordon MS et al, J Clin Oncol 2001)

Effetti collaterali:

Iperensione arteriosa

Fenomeni tromboembolici

Emorragia

Proteinuria

Febbre

Cefalea

Rash cutanei

Tossicità mucosa cavo orale

BEVACIZUMAB

Primo agente antiangiogenetico approvato in prima e seconda linea nel trattamento del Ca del colon-retto metastatico in associazione alla CT standard (aumento significativo % risposte e OS, tossicità accettabile) (Kabbinar F et al, J Clin Oncol 2003 e 2005; Hurwitz H et al, N Engl J Med 2005; ECOG E3200)

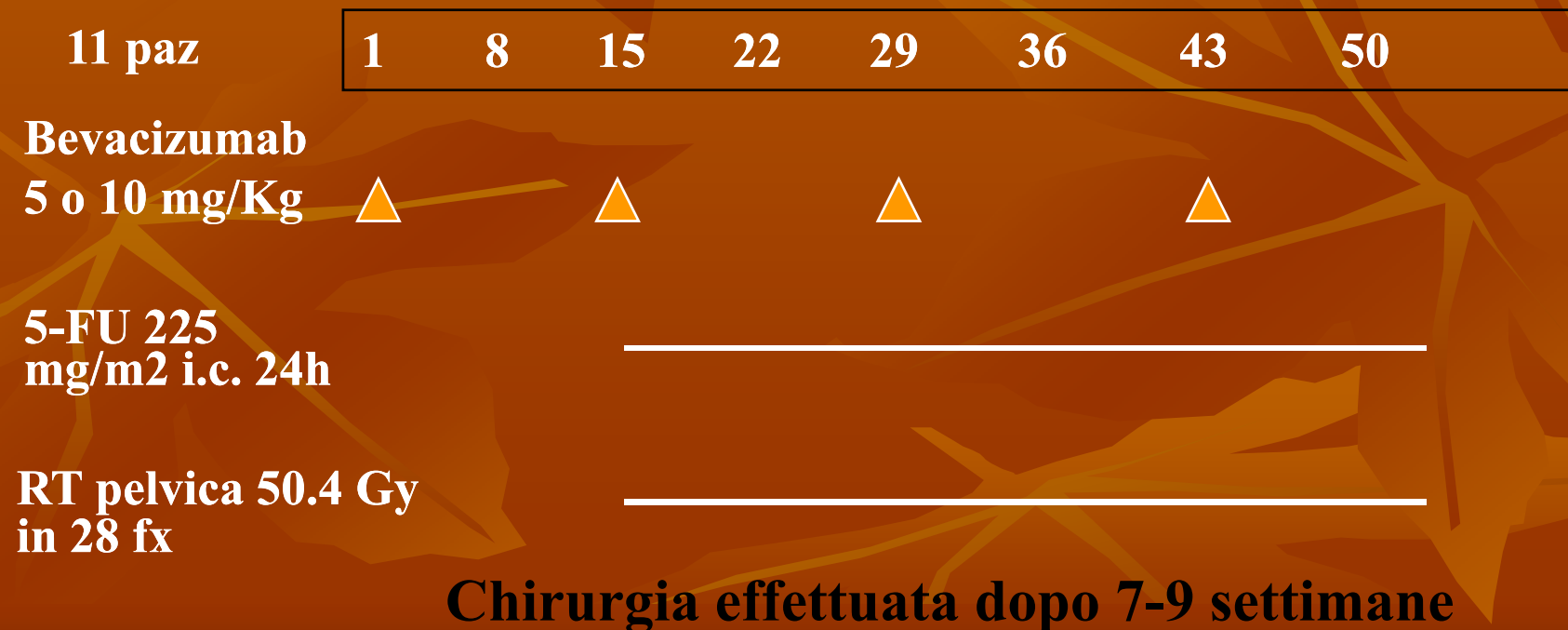
Ruolo adiuvante in fase di studio

NSABP	Stadio AJCC II, III	FOLFOX vs FOLFOX+ bevacizumab
AVANT	Stadio AJCC III	FOLFOX vs FOLFOX+ bevacizumab vs capecitabina+ oxaliplatino + bevacizumab
ECOG	Stadio AJCC II	Alto rischio molecolare: FOLFOX vs FOLFOX+ bevacizumab Rischio standard: osservazione

BEVACIZUMAB

Ruolo neoadiuvante in associazione alla RT-CT nel ca del retto localmente avanzato

Studio fase I: Bevacizumab+ 5-FU + RT preoperatoria
(Willet CJ et al, J Clin Oncol 2005)



BEVACIZUMAB

Risultati:

- **5 mg/Kg (MTD):** no eventi avversi dose-limitanti
no complicanze post-chir
no CPR
- **10 mg/Kg:** in 2/6 paz diarrea e colite G3-4
in 2/6 paz complicanze post-chir
(embolia polmonare e occlusione ileostomia)
CPR in 2/6 paz

RT portata a termine in tutti i paz.

Effetto in monoterapia:

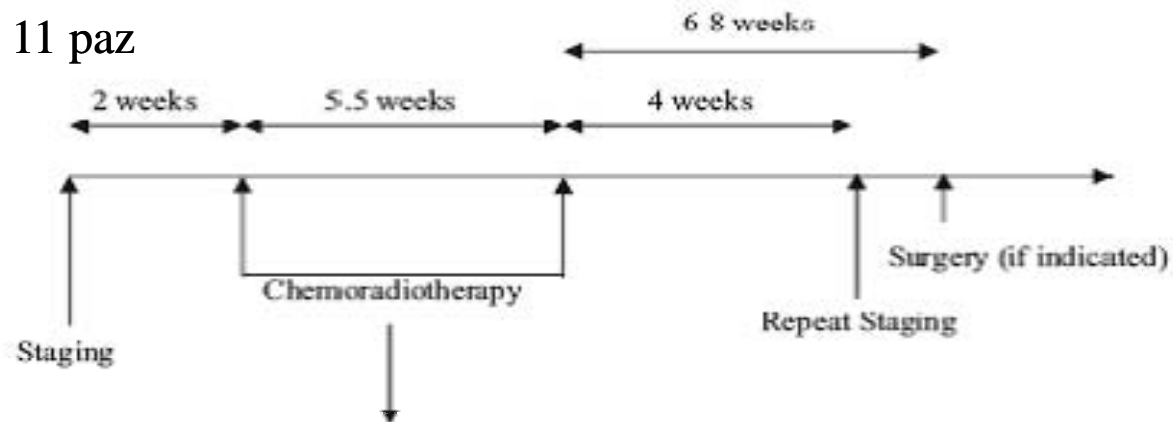
- ↓ perfusione tumorale
- ↓ pressione interstiziale tumorale
- ↓ densità vascolarizzazione
- ↑ apoptosi

BEVACIZUMAB

Studio fase I: Bevacizumab + Oxaliplatino +Capecitabina + RT preoperatoria

(Czito BG et al, Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005)

11 paz



Day	1	8	15	22	29	36	42
Radiotherapy 1.8 Gy/day	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑	50.4 Gy
Capecitabine (per dose level)	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑↑↑	↑↑↑	DL1: 625 mg/m ² bid/12 h DL2: 825 mg/m ² bid/12 h
Oxaliplatin (per dose level)	↑	↑	↑	↑	↑		50, 60, 75 mg/m ² weekly escalating
Bevacizumab	↑	↑		↑			15 mg/Kgday 1, 10 mg/Kgday 8,22

BEVACIZUMAB

Risultati:

MTD: Bevacizumab 15 mg/Kg g 1+ 10 mg/kg gg 8 e 22

Oxaliplatino 50 mg/m² /settimana

Capecitabina 625 mg/m² x 2 die

CPR in 2/11 paz (18%); residuo microscopico in 3/11 (27%);
residuo macroscopico in 6/11 (55%)

DLT: diarrea e vomito G3-4 (55%)

RT portata a termine in 10/11 paz (91%)

Complicanze post-chir:

- accesso presacrale (1 caso)
- subocclusione intestinale (1 caso)

BEVACIZUMAB

- **Può essere impiegato in fase neoadiuvante associato alla CT e alla RT standard in modo sicuro**
- **% di risposte incoraggianti, efficacia ancora da definire**
- **I dati preliminari supportano il presunto meccanismo d'azione del farmaco**

EGFR

**Proteina transmembrana con
attività tirosino-kinasica intrinseca**

- **Iperespressa nell'80% delle neoplasie colo-rettali (Porebska I et al, Acta Biol 2000)**
- **Ruolo nella differenziazione e proliferazione cellulare, nell'angiogenesi, nella metastatizzazione e nell'inibizione dell'apoptosi (Baselga J, Oncologist 2002)**
- **Iperespressione tumorale di EGFR correla con prognosi negativa (Mayer A, Cancer1993)**
- **Possibile correlazione tra iperespressione EGFR e radioresistenza (Baumann M et al, IJROBP 2007)**

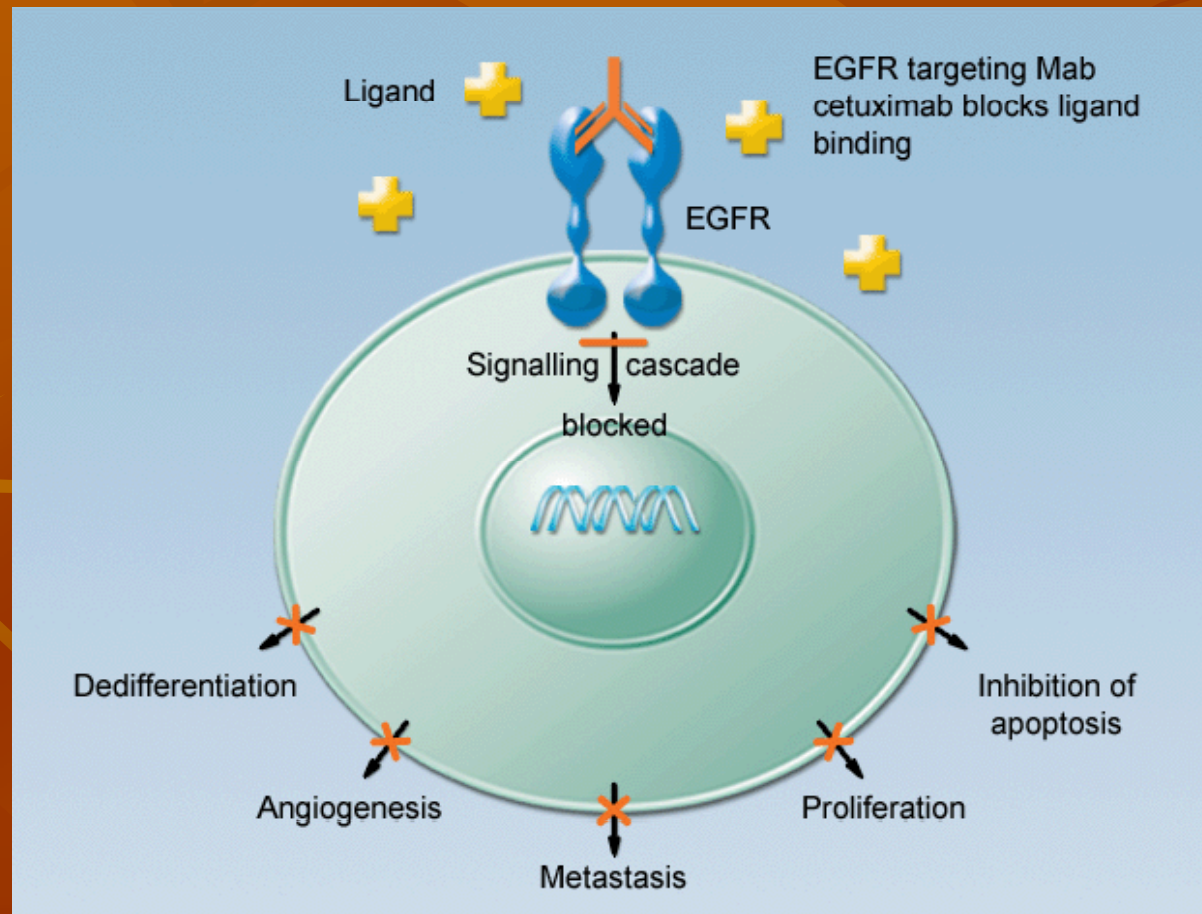
EGFR

In pazienti con malattia localmente avanzata trattati con RT-CT preoperatoria l'espressione dell'EGFR è predittivo di:

- **Prognosi peggiore e <DFS** (Giralt J et al, Radiother Oncol 2005)
- **Downstaging di malattia** (Kim JS et al, IJROBP 2007)
- **> rischio di recidive locali** (Azria D et al, BMC Cancer, 2005)

CETUXIMAB (Erbitux)

Meccanismo d'azione:



CETUXIMAB

Lunga emivita: 70-100 h

Effetti collaterali:

Xerosi cutanea

Rush acneiforme

Diarrea

Ipotensione

Stipsi

Febbre

Astenia

ILD

CETUXIMAB

Indicato nel trattamento di pazienti affetti da ca del colon-retto metastatico che esprimono l'EGFR, e la mutazione del proto-oncogene KRAS

- in combinazione con Irinotecan (aumento% risposte e aumento DFS)**
- in monoterapia in seconda linea dopo fallimento di regimi contenenti Oxaliplatino o Irinotecan**

Ruolo adiuvante da definire

NCCTG	Stadio AJCC III	FOLFOX vs FOLFOX+ cetuximab
PETACC	Stadio AJCC III	FOLFOX vs FOLFOX+ cetuximab

CETUXIMAB

Risultati:

MTD: Cetuximab 400 mg/m² g -7+ 250 mg/m² g 1,8,15,22,29
Capecitabina 850 mg/m² x 2 die

CPR in 2/37 paz (5%); residuo microscopico in 10/37 (27%);
residuo macroscopico in 25/37 (68%)

Tossicità :

DLT: diarrea G3-4 (15%). RT portata a termine in 35/37 paz
(95%)

1 caso reazione allergica a Cetuximab

1 caso IMA; 1 caso embolia polmonare post CT-RT

Complicanze post-chir: - raccolta ascessuale (5 casi)

- necrosi reservoir J-pouch (1 caso)

- deiscenza anastomosi (2 casi)

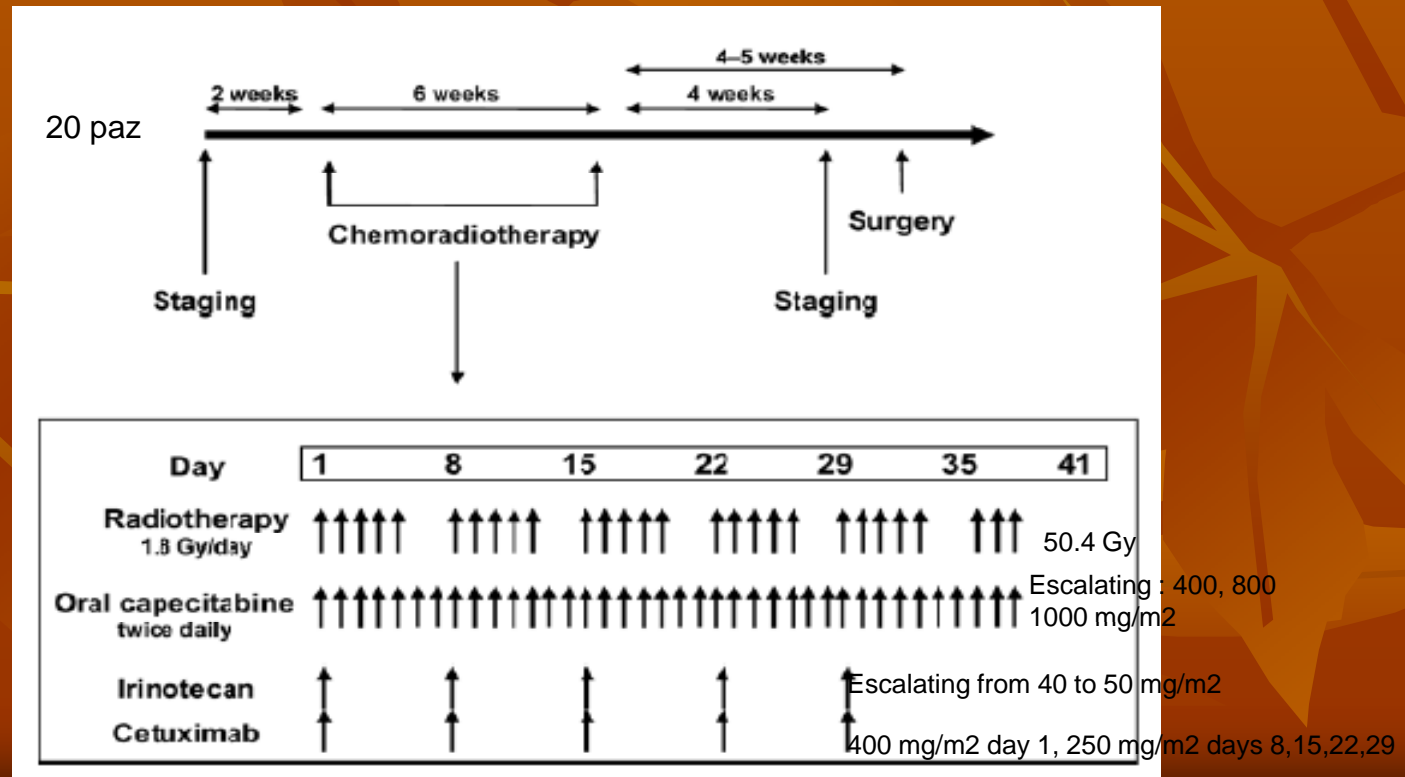
- occlusione intestinale (1 caso)

- infezione cutanea (1 caso)

- emoperitoneo (1 caso)

CETUXIMAB

Studio fase I: Cetuximab + Capecitabina+Irinotecan + RT preoperatoria (Hofheinz RD et al, IJROBP 2006)



CETUXIMAB

Risultati:

MTD: Cetuximab 400 mg/m² g 1, quindi 250 mg/m²/sett
Irinotecan 40 mg/m²/settimana
Capecitabina 500 mg/m² x 2 die

CPR in 5/19 paz (26%); residuo microscopico in 6/19 (32%);
residuo macroscopico in 8/19 (42%)

DLT: diarrea G3 (20%). RT portata a termine in tutti i paz

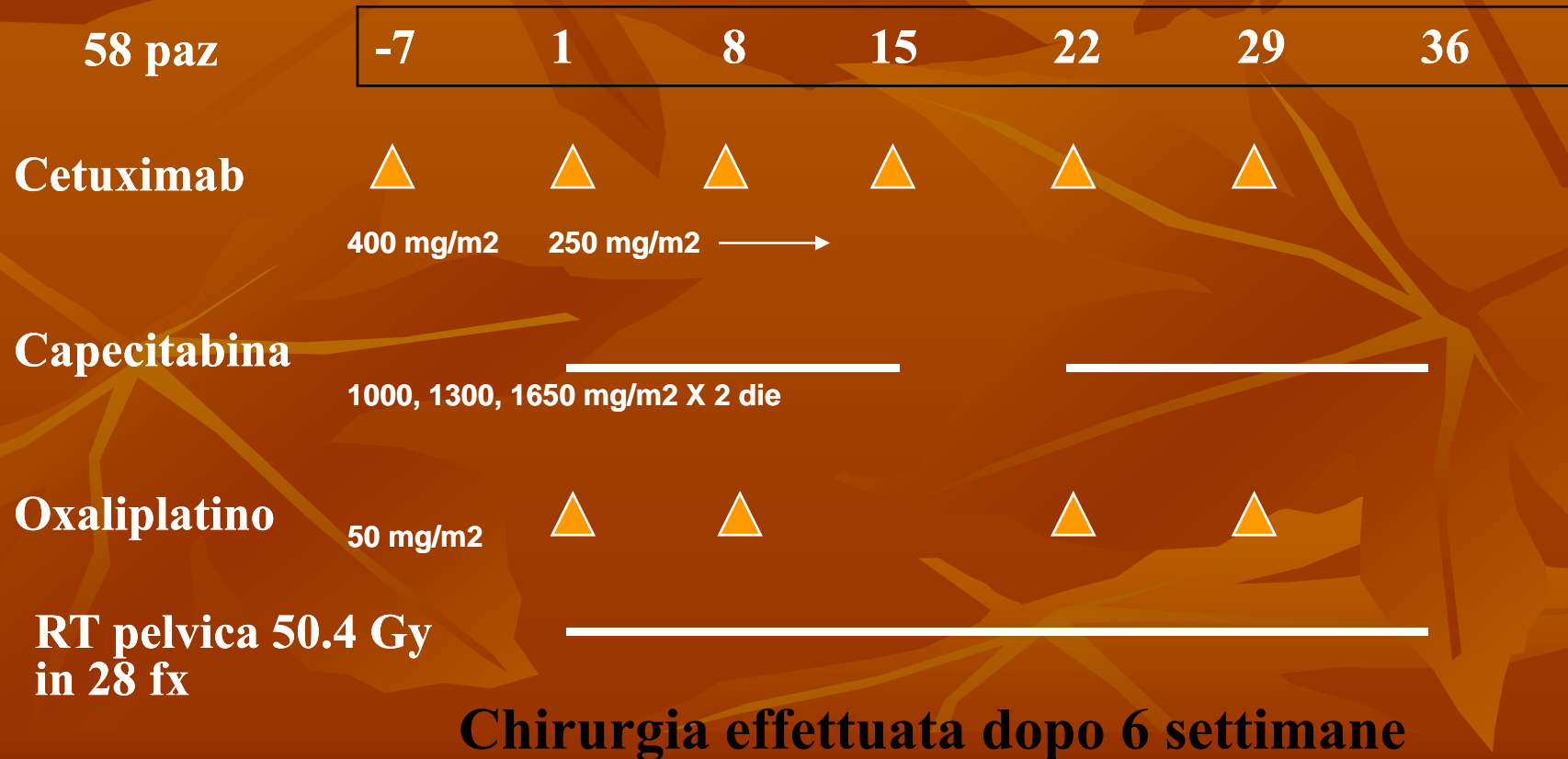
Complicanze post-chir:

- raccolta ascessuale (2 casi)
- deiscenza anastomosi (3 casi)
- guarigione ferita complicata (4 casi)
- atonia intestinale transitoria (4 casi)

CETUXIMAB

**Studio fase I/II: Cetuximab + Capecitabina+Oxaliplatino+ RT
preoperatoria**

(Rodel C et al, IJROBP 2007)



CETUXIMAB

Risultati:

MTD: Cetuximab 400 mg/m² g -7, quindi 250 mg/m²/sett

Oxaliplatino 50 mg/m²

Capecitabina 1650 mg/m² x 2 die

CPR in 4/45 paz (9%); residuo microscopico in 17/45 (38%);
residuo macroscopico in 24/45 (53%)

Tossicità:

DLT: diarrea G3-4 (19%)

1 caso neuropatia sensitiva G3; 1 caso rash acneiforme G3

RT portata a termine in 44/48 paz (92%)

Complicanze post-chir: - deiscenza anastomosi (5 casi)
- guarigione ferita complicata (7 casi)

CETUXIMAB

- **Può essere impiegato in fase neoadiuvante associato alla CT e alla RT standard in modo sicuro**
- **% di risposte incoraggianti, efficacia ancora da definire**
- **Miglior sequenza nell'associazione farmacologica ancora da stabilire**

Immune system

Angiogenesis

Her-family (EGFR, Her-2)

Apoptosis (p53)

Apoptosis (Bcl-2)

Apoptosis (proteasome)

Ras/raf

Matrix metalloproteinase

Ciclin-dependent kinases