

## **Trattamento con FOLFIRI e aflibercept in paziente con adenocarcinoma del colon destro RAS e BRAF wild-type e metastasi epatiche potenzialmente resecabili**

FILIPPO PIETRANTONIO<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia, Università di Milano.

*Pervenuto il 28 settembre 2018.*

**Riassunto.** Si tratta del caso clinico di un paziente con carcinoma metastatico del colon destro, RAS e BRAF wild-type, con malattia limitata al fegato potenzialmente resecabile. Dopo trattamento neoadiuvante con FOLFOX bevacizumab e chirurgia epatica radicale, è stata osservata una recidiva intraepatica precoce, giudicata ancora potenzialmente resecabile. Pertanto, è stato iniziato trattamento con FOLFIRI e aflibercept, ottenendo una risposta tumorale "maggiore" e una ri-resezione chirurgica radicale. Dopo un'ulteriore recidiva inoperabile, il trattamento di seconda linea con FOLFIRI e aflibercept è stato ripreso, ottenendo di nuovo una risposta parziale che risulta essere a tutt'oggi mantenuta dopo oltre 9 mesi. Questo caso clinico sottolinea come gli obiettivi del trattamento (chirurgia potenzialmente curativa verso palliazione), lo status molecolare e la sede del tumore primitivo condizionino le strategie di trattamento con lo scopo di massimizzare l'"outcome" dei pazienti.

**Parole chiave.** BRAF non mutato, colon destro, malattia limitata al fegato, RAS non mutato, terapia antiangiogenica, terapia neoadiuvante.

*Treatment with FOLFIRI plus aflibercept in a patient with RAS and BRAF wild-type, right-sided colon cancer and potentially resectable liver metastases.*

**Summary.** This is the case report of a patient with right-sided, RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer, with borderline/potentially resectable liver-limited disease. Following neoadjuvant treatment with FOLFOX plus bevacizumab and radical resection, an early intra-hepatic disease relapse was observed and deemed as potentially resectable. Therefore, treatment with FOLFIRI plus aflibercept was started: a major partial response and radical re-resection were achieved. Following unresectable disease relapse, second-line treatment with FOLFIRI aflibercept was resumed and achieved again a partial response that is still ongoing after more than 9 months. This case report highlights how treatment goals (potentially curative resection vs palliation), molecular status and primary tumor location influence treatment strategies in order to maximize patients' outcomes.

**Key words.** Anti-angiogenic treatment, BRAF wild-type, liver-limited disease, neoadjuvant treatment, RAS wild-type, right colon.

### **Introduzione**

Il trattamento di seconda linea del carcinoma coloretale RAS e BRAF wild-type, ma con localizzazione del tumore primitivo destra, si presta a una serie di valutazioni che devono tenere conto della peggiore prognosi dei tumori destri, ma anche della predittività negativa di beneficio dai farmaci anti-EGFR indipendentemente dalla linea di trattamento. La scelta del trattamento ricade pertanto nella maggioranza dei casi sull'inibizione continua dell'angiogenesi attraverso multiple linee di trattamento nel continuum of care del paziente<sup>1-5</sup>. Tuttavia, la scelta del farmaco anti-angiogenico da associare alla chemioterapia (bevacizumab vs aflibercept) deve necessariamente tenere conto di una serie di valutazioni, compresa la tollerabilità pregressa al bevacizumab stesso, le finalità della terapia, la necessità di ottenere una risposta tumorale e l'esperienza dell'oncologo, che può ravvisare la necessità di un trattamento più potente dopo il fallimento della pri-

ma linea di trattamento. La possibilità di effettuare una o più ri-resezioni epatiche nel corso della storia naturale della malattia impatta significativamente sulla prognosi, e pertanto un'ottimale integrazione delle opzioni terapeutiche disponibili con gli approcci locoregionali può garantire di massimizzare i risultati in maniera personalizzata nel singolo paziente (figura 1). Inoltre, la risposta a una terapia neoadiuvante con FOLFIRI aflibercept è un segno in vivo inconfutabile della sensibilità della malattia a tale trattamento, consentendo quindi una sua reintroduzione, decisa in maniera razionale, al momento della successiva ripresa di malattia inoperabile.

### **Descrizione del caso**

Si tratta di un giovane paziente maschio di 37 anni, in ottime condizioni generali (ECOG PS 0) e privo di comorbilità significative. In seguito alla comparsa di dolore addominale diffuso e vomito, il paziente ha eseguito (giugno 2016):

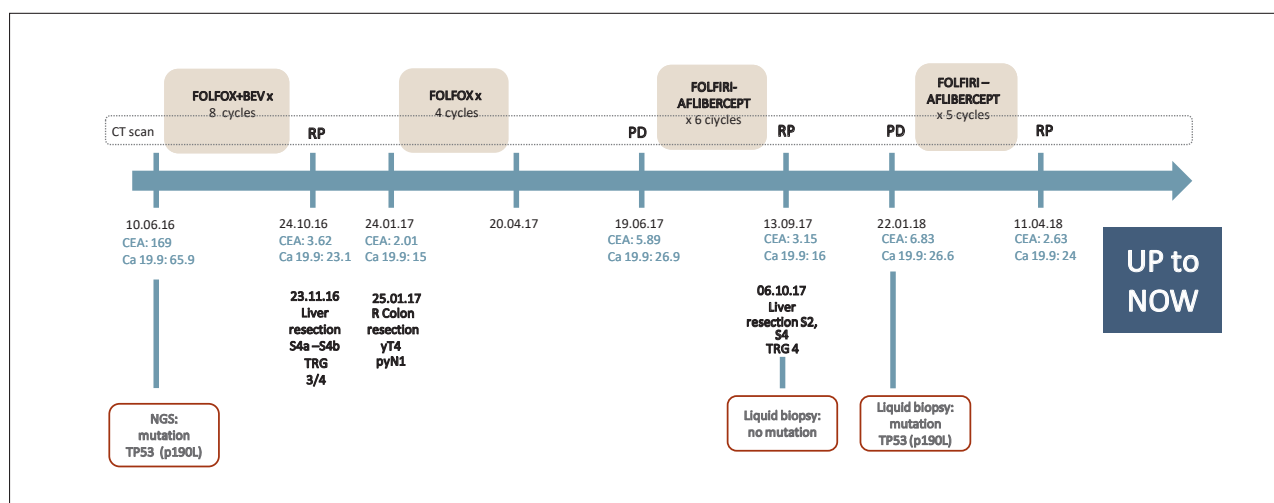


Figura 1. Cura personalizzata del paziente.

- TAC torace/addome, che evidenzia un ispessimento concentrico della parete del colon ascendente e presenza di metastasi multiple (almeno 10) limitatamente al lobo destro epatico, tutte di diametro inferiore ai 3 cm;
- pancolonscopia, che evidenzia una lesione vegetante e stenotante del colon ascendente, biopsiata. L'esame istologico pone diagnosi di adenocarcinoma del colon G2, e le determinazioni molecolari mostrano uno status wild-type di RAS e BRAF, nonché stabilità dei microsatelliti (MSS);
- PET, che conferma la presenza di lesione a carattere eteroprodotto del colon ascendente e multiple lesioni epatiche FGD-avide, in particolare a livello del VI segmento.

Alla valutazione del team multidisciplinare, il giudizio chirurgico recita: "paziente eleggibile a potenziale epatectomia destra + resezione del IV segmento ed emicolectomia destra dopo citoreduzione. L'opzione chirurgica dipende dalla risposta al trattamento sistemico (liver-first?)".

Marcatori: CEA 169 ng/ml; CA 19.9 65 U/ml

In considerazione del quadro clinico generale, il paziente viene candidato a trattamento chemioterapico a intento neoadiuvante con FOLFOX e bevacizumab, che viene avviato a partire dal 29 giugno 2016 per un totale di 8 cicli complessivi, ben tollerati.

La TAC di rivalutazione intermedia mostra una risposta parziale di malattia a livello epatico, la cui profondità è ulteriormente incrementata alla TAC effettuata al termine del trattamento. Al termine dei 4 mesi di terapia i marcatori (CEA e CA 19-9) sono completamente normalizzati. In considerazione della risposta ottenuta, il paziente viene candidato a chirurgia epatica "liver first" e il 31 novembre 2016 viene sottoposto a epatectomia destra con resezioni atipiche S4a e S4b. L'esame istologico pone diagnosi di metastasi epatiche da adenocarcinoma intestinale, con margini di resezione indenni e Tumor Regression

Grade (TRG) 3 (secondo la classificazione di Rubbia-Brandt et al.)<sup>6</sup>. Successivamente, il 25 gennaio 2017, il paziente viene sottoposto a resezione del tumore primitivo con intervento di emicolectomia destra. L'esame istologico pone diagnosi di adenocarcinoma del colon, ypT4N1 (gennaio 17), R0, TRG4 secondo Mandard (risposta scarsa).

In considerazione della radicalità chirurgica ottenuta sia su tumore primitivo sia su metastasi, il paziente viene candidato a trattamento post-operatorio secondo schema FOLFOX per 4 cicli (fino a 12 complessivi), terminato il 20 aprile 2017.

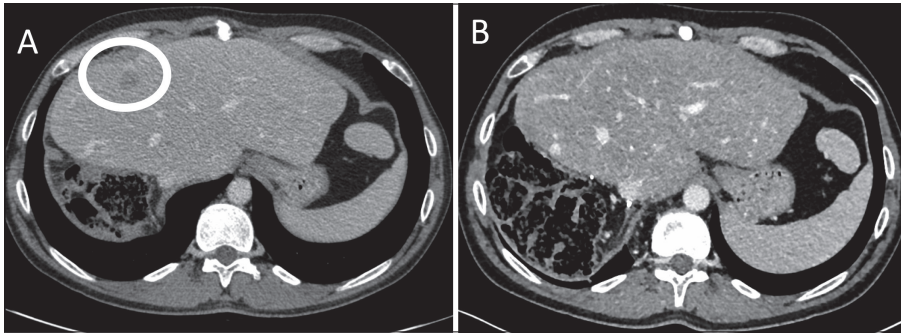
Nel giugno 2017, a soli 2 mesi di distanza dal termine della chemioterapia, la TAC torace/addome evidenzia la comparsa di due lesioni al IV segmento epatico e sulla trancia di resezione. Una PET conferma la ripresa/persistenza di malattia epatica nelle sedi sovraescritte ed esclude la presenza eventuale di malattia extraepatica.

Il paziente viene pertanto candidato a trattamento di seconda linea a possibile intento neoadiuvante con FOLFIRI associato ad aflibercept, che viene proseguito per 6 cicli complessivi (ben tollerati se si eccettua diarrea G1 saltuaria), fino al 13 settembre 2017.

La rivalutazione di malattia effettuata al termine del trattamento con TAC torace/addome evidenzia una risposta parziale di malattia, con vanishing lesion (figura 2).

Pertanto alla valutazione del team multidisciplinare la malattia viene considerata resecabile sulla base della topografia delle lesioni pre-trattamento. Il 6 ottobre 2017 il paziente viene sottoposto a resezione epatica atipica di S2 e S4. L'esame istologico pone diagnosi di localizzazione epatica di adenocarcinoma colico con margini indenni (TRG 4 - risposta scarsa - secondo Rubbia-Brandt et al.)<sup>6</sup>. In considerazione della radicalità chirurgica ottenuta, il paziente viene avviato a regolari controlli di follow-up clinico e strumentale.

Tuttavia, nel gennaio 2018 gli esami strumentali (TAC + MRI addome + PET) confermano la presen-



**Figura 2.** TAC scan al basale e post-trattamento con FOLFIRI e aflibercept a intento potenzialmente neoadiuvante per chirurgia di ri-resezione epatica. La presenza di vanishing lesion obbligherà il chirurgo a effettuare la resezione nelle sedi topografiche basali.

za di una ripresa epatica multifocale inoperabile sia per numero delle lesioni (almeno 6) sia per sede delle stesse.

Il paziente riprende pertanto il trattamento di seconda linea con intento palliativo con FOLFIRI aflibercept a partire dal gennaio 2018, ottenendo una risposta maggiore di alcune lesioni e completa di altre, che viene mantenuta ai controlli strumentali effettuati ogni 2 mesi circa fino a tutt'oggi (figura 3). Il trattamento prosegue tuttora senza particolari tossicità di rilievo, se si eccettua la comparsa di episodi di diarrea G1 saltuari.

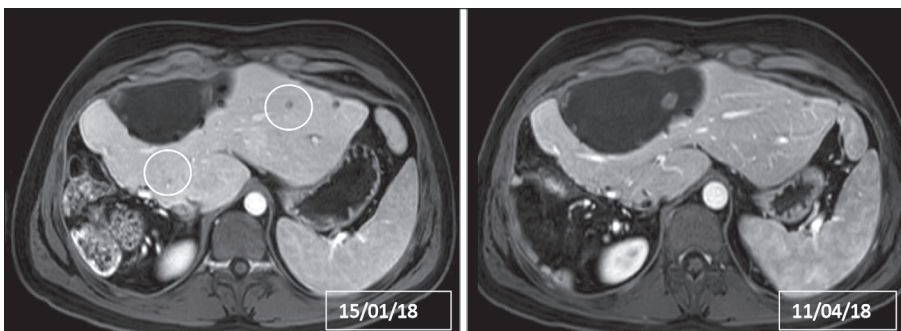
### Conclusioni

Questo caso presenta alcune criticità emblematiche negli snodi decisionali relativi alla scelta del trattamento sia in prima sia in seconda linea. All'esordio la malattia risulta essere tecnicamente resecabile con una chirurgia maggiore che preclude la possibilità di contemporanea resezione delle metastasi e del tumore primitivo. Inoltre, sono presenti alcuni fattori prognostici sfavorevoli come la molteplicità delle lesioni, il valore di CEA elevato e la sincronicità delle metastasi al momento della diagnosi. Pertanto se da un lato è indubbia l'indicazione a una terapia sistemica primaria, dall'altro la scelta del trattamento pone una serie di quesiti, tra i quali quelli elencati qui di seguito.

- *È necessaria una risposta profonda e rapida in questo paziente?* Probabilmente no, in quanto la malattia è giudicata tecnicamente resecabile e anzi il rischio di scomparsa di alcune lesioni è signifi-

cativo considerando le dimensioni basali <3 cm. Questo escluderebbe l'utilizzo della tripletta con FOLFOXIRI bevacizumab oppure della doppietta con anti-EGFR<sup>1,7</sup>.

- *In presenza di uno status molecolare RAS e BRAF wild-type, la sede del tumore primitivo influenza la scelta terapeutica?* Probabilmente sì, in quanto nei tumori del colon destro l'associazione di un agente anti-EGFR alla chemioterapia aumenta non la PFS, bensì la sola risposta tumorale<sup>8</sup>, ma un obiettivo che sarebbe necessario solo qualora la malattia fosse borderline resecabile/non resecabile. Nella malattia resecabile, invece, i dati dello studio new-EPOC hanno evidenziato un effetto detrimentalmente dall'aggiunta del cetuximab alla chemioterapia perioperatoria<sup>9</sup>. Invece il bevacizumab associato alla chemioterapia, a paragone sia della sola chemioterapia sia dell'associazione con anti-EGFR, è in grado di migliorare la risposta patologica, che è associata all'outcome a lungo termine dei pazienti<sup>10</sup>.
- *Quale trattamento di seconda linea impostare al momento di una ripresa epatica potenzialmente suscettibile di ri-resezione?* In questo caso la scelta cade maggiormente tra FOLFIRI e bevacizumab oppure aflibercept, in quanto l'utilizzo degli anti-EGFR in seconda linea non ha dati di overall survival a supporto, in particolar modo trattandosi, nel caso specifico, di un tumore a localizzazione destra e di una malattia che viene ancora giudicata resecabile. A paragone di bevacizumab, aflibercept sembra essere preferibile per questo paziente, vista l'aggressività della malattia e l'impatto



**Figura 3.** TAC scan al basale e post-trattamento con FOLFIRI e aflibercept di seconda linea a intento palliativo. La presenza di vanishing lesion è segno della spiccata sensibilità alla terapia mostrata nella storia precedente.

sulle risposte obiettive maggiore di bevacizumab, anche considerando la sede di ripresa come chirurgicamente “difficile” (pregressa trancia di resezione)<sup>11-13</sup>.

- *Come comportarsi in caso di vanishing lesion?* In questo caso l’approccio resettivo basato sulla topografia iniziale delle lesioni “vanishing” dopo trattamento con FOLFIRI aflibercept ha consentito di ottenere una resezione radicale R0.
- *Quale trattamento effettuare alla ripresa inoperabile dopo una fase short-term neoadiuvante con FOLFIRI aflibercept?* Va preso in considerazione sicuramente il fatto che la malattia del paziente è chemiosensibile, che FOLFIRI aflibercept è stato interrotto nel momento della risposta con una progressione post-resezione “off-treatment” e che l’efficacia dell’anti-EGFR in monoterapia o con irinotecan sarebbe limitata/assente in un paziente con tumore del colon destro. Pertanto viene seguito lo scopo di sfruttare l’inibizione profonda dell’angiogenesi e la sinergia con la chemioterapia, riprendendo la seconda linea di trattamento con FOLFIRI aflibercept, e ottenendo un ottimo controllo di malattia che persiste tutt’oggi.

*Dichiarazione:* questo lavoro è stato realizzato con un contributo non vincolante di Sanofi Genzyme.

*Conflitto di interessi:* l’autore è stato advisor e ha ricevuto onorari da Amgen, Bayer, Sanofi, Merck-Serono, Roche.

## Bibliografia

1. Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1306-15.
2. Giantonio B, Catalano P, Merop N, et al.; Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1539-44.
3. Gruenberger T, Bridgewater J, Chau I, et al. Bevacizumab plus mFOLFOX-6 or FOLFOXIRI in patients with initially unresectable liver metastases from colorectal cancer: the OLIVIA multinational randomized phase II trial. *Ann Oncol* 2015; 26: 702-8.
4. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al.; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomized phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29-37.
5. Kubicka S, Greil R, André T, et al.; ML18147 study investigators including AIO, GERCOR, FFCD, UNICANCER GI, TTD, BGDO, GEMCAD, and AGMT groups. Bevacizumab plus chemotherapy continued beyond first progression in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with bevacizumab plus chemotherapy: ML18147 study KRAS subgroup findings. *Ann Oncol* 2013; 24: 2342-9.
6. Rubbia-Brandt L, Giostra E, Brezault C, et al. Importance of histological tumor response assessment in predicting the outcome in patients with colorectal liver metastases treated with neo-adjuvant chemotherapy followed by liver surgery. *Ann Oncol* 2007; 18: 299-304.
7. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016; 27: 1386-422.
8. Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017; 28: 1713-29.
9. Primrose J, Falk S, Finch-Jones M, et al. Systemic chemotherapy with or without cetuximab in patients with resectable colorectal liver metastasis: the New EPOC randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2014; 15: 601-11.
10. Cremolini C, Milione M, Marmorino F, et al. Differential histopathologic parameters in colorectal cancer liver metastases resected after triplets plus bevacizumab or cetuximab: a pooled analysis of five prospective trials. *Br J Cancer* 2018; 118: 955-65.
11. Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, et al. Addition of aflibercept to fluorouracil, leucovorin, and irinotecan improves survival in a phase III randomized trial in patients with metastatic colorectal cancer previously treated with an oxaliplatin-based regimen. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3499-506.
12. Maiello E, Pomella V, Wirapati P, et al. Aflibercept efficacy according to sidedness, RAS and BRAF mutations. Findings from the VELOUR trial in second line therapy of advanced colorectal cancer patients. *Ann Oncol* 2017; 28 (suppl 6): vi7.
13. Wirapati P, Pomella V, Vandenbosch B, Kerr P, Maiello E, Jeffery JM. Velour trial biomarkers update: impact of RAS, BRAF, and sidedness on aflibercept activity. *J Clin Oncol* 2017; 35 (15 suppl): 3538.

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Filippo Pietrantonio

Dipartimento di Oncologia ed Emato-oncologia

Università di Milano

Via Festa del Perdono 7

20122 Milano

E-mail: filippo.pietrantonio@unimi.it