

Adenocarcinoma del colon metastatico. L'inibizione del pathway angiogenico come opzione di trattamento in seconda linea

GIANLUCA MASI¹, BEATRICE BORELLI¹

¹Oncologia Medica Universitaria, Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana, Ospedale S. Chiara, Pisa.

Pervenuto il 5 novembre 2018.

Riassunto. L'inibizione del pathway angiogenico in associazione alla chemioterapia standard nel tumore del colon metastatico ha mostrato di migliorare il controllo di malattia sia in prima sia in seconda linea di trattamento. I risultati dello studio di fase III VELOUR hanno portato all'approvazione della proteina di fusione aflibercept in associazione a FOLFIRI nei pazienti sottoposti a chemioterapia a base di oxaliplatino in associazione o meno a bevacizumab in prima linea o in progressione entro 6 mesi dal termine del trattamento adiuvante. Le analisi di sottogruppo evidenziano che il beneficio dall'aggiunta di aflibercept a FOLFIRI è indipendente dalla pregressa esposizione all'antiangiogenico bevacizumab. Riportiamo il caso di una paziente affetta da adenocarcinoma del sigma metastatico RAS e BRAF wild-type, con malattia inizialmente liver-limited e sottoposta a trattamento di seconda linea con chemioterapia e antiangiogenico in seguito all'evidenza di progressione strumentale al trattamento con anti-EGFR e doppietta a base di oxaliplatino.

Parole chiave. Adenocarcinoma colico metastatico, aflibercept, antiangiogenici, anticorpi monoclonali anti-EGFR, bevacizumab, chemioterapia.

The inhibition of angiogenic pathway in second line treatment of metastatic colorectal cancer.

Summary. The inhibition of the antiangiogenic pathway in association with chemotherapy significantly improved disease control and overall survival both in the upfront and in second line treatment of metastatic colorectal cancer patients. The VELOUR study had showed a significant improvement in overall survival with the addition of aflibercept, an antiangiogenic chimeric protein, to FOLFIRI (5-fluorouracil, leucovorin, irinotecan) in patients who progressed after an oxaliplatin based chemotherapy (with or without bevacizumab) in first line treatment or within 6 months from the completion of adjuvant chemotherapy. Subgroup analyses from VELOUR trial show that the benefit of aflibercept is independent from previous exposure to bevacizumab in first line. We reported the case of a patient affected by metastatic colorectal adenocarcinoma RAS/BRAF wild-type, with an initial liver-limited presentation. In this case we used a second line treatment with FOLFIRI + aflibercept after a first-line oxaliplatin-based chemotherapy plus an anti-EGFR antibody.

Key words. Aflibercept, antiangiogenics, anti-EGFR monoclonal antibody, bevacizumab, chemotherapy, metastatic colorectal cancer.

Introduzione

Attualmente il tumore del colon rappresenta la terza causa di decesso per patologia tumorale, con circa il 25% dei pazienti che si presenta alla diagnosi già in stadio metastatico. La mediana di sopravvivenza globale (mOS) attesa per i pazienti sottoposti ai trattamenti disponibili, chemioterapia a base di fluoropirimidine, oxaliplatino e irinotecano in associazione ad antiangiogenici o anti-EGFR (nei pazienti RAS wild-type) è di circa 30 mesi¹.

Vari studi clinici hanno dimostrato che nel carcinoma coloretale metastatico gli inibitori della angiogenesi in combinazione alla chemioterapia determinano importanti vantaggi in termini di controllo di malattia e sopravvivenza globale^{2,3}. Bevacizumab, anticorpo monoclonale diretto contro il fattore di crescita vascolare (VEGF), ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza se utilizzato in prima linea in associazione a doppiette chemioterapiche e FOLFOXIRI

(FOLFOXIRI: 5-fluorouracile, irinotecano, oxaliplatino)²⁻⁴ e ha evidenziato un beneficio anche se proseguito oltre il primo evento di progressione in associazione a una chemioterapia alternativa⁵. Più recentemente altri farmaci antiangiogenici hanno dimostrato beneficio clinico in seconda linea di trattamento: in particolare la proteina di fusione aflibercept, che oltre alle isoforme A e B di VEGF è in grado di legare anche il fattore di crescita placentare (PlGF) (figura 1), ha dimostrato in associazione a FOLFIRI (FOLFIRI: 5-fluorouracile, acido folico e irinotecano) nello studio randomizzato VELOUR un incremento significativo della sopravvivenza globale (mOS: FOLFIRI + placebo 12,0 mesi vs FOLFIRI + aflibercept 13,5 mesi p=0,0032 HR=0,82)⁶.

Caso clinico

Descriviamo il caso della signora M.G., donna di 67 anni, che in seguito alla comparsa di iporessia e calo

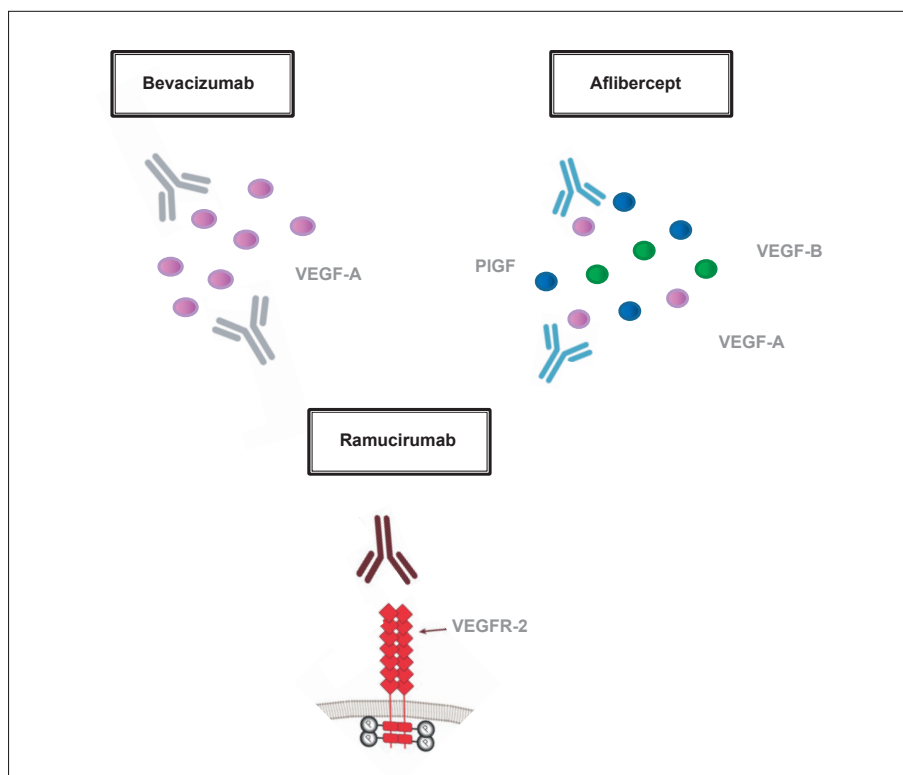


Figura 1. Meccanismo di azione dei farmaci antiangiogenici.

ponderale si sottoponeva ad accertamenti strumentali con evidenza di eteroplasia del sigma e multiple lesioni epatiche sincrone bilobarie. La biopsia della lesione retto-sigmoidea risultava positiva per adenocarcinoma. La paziente si presentava in buone condizioni generali (ECOG PS 0), riferiva lieve iporessia e stipsi; non presentava altre comorbidità di rilievo. La TC total body di stadiazione basale evidenziava multiple alterazioni focali diffuse in ambito epatico (con dimensioni massime di 10 cm a cavaliere tra VIII e VI segmento) e confermava la presenza dell'ispessimento parietale del sigma (figura 2). Le analisi mutazionali richieste sulla biopsia colica rivelavano un profilo *RAS/BRAF* wild-type; le indagini immunoistochimiche hanno rivelato inoltre stabilità dei microsatelliti (MSS) e assenza di iper-espressione della proteina Her2.

In considerazione delle caratteristiche biologiche, dell'estensione di malattia a livello epatico e delle condizioni generali della paziente, è stato proposto il trattamento di prima linea secondo schema mFOLFOX-6 in associazione a panitumumab (FOLFOX: 5-fluorouracile, acido folico, oxaliplatino), sulla base dei dati disponibili all'epoca in particolare relativi ai risultati dello studio PRIME che dimostrava un vantaggio in termini di tempo libero da progressione e sopravvivenza globale dall'aggiunta dell'anticorpo monoclonale panitumumab alla chemioterapia di prima linea con FOLFOX nei pazienti con tumore del colon metastatico *KRAS* wild type^{7,8}. La paziente ha completato 11 cicli totali di trattamento da dicembre 2014 a maggio 2015, dimostrando una discreta tolleranza globale: in particolare si riportava astenia G1/

G2 per tutta la durata della terapia e rash cutaneo localizzato al dorso e al volto di grado 2 dopo il terzo ciclo, nonostante l'utilizzo preventivo di doxiciclina. Sin dalla prima rivalutazione strumentale eseguita con TC total body dopo 3 mesi di trattamento è stata osservata un quadro di risposta parziale secondo criteri RECIST 1.1 a livello epatico e sul primitivo colico⁹.

In seguito alla conferma di tale risposta alla nuova TC total body di giugno 2015 il caso è stato discusso in riunione multidisciplinare. In considerazione della importante estensione di malattia a livello epatico anche se in risposta al trattamento, il gruppo multidisciplinare ha optato per eseguire *in primis* la resezione palliativa del primitivo. In data 22/07/2015 la paziente è stata sottoposta a resezione anteriore del retto con colostomia terminale, all'esame istologico si evidenziava un adenocarcinoma con aspetti a cellule con castone pT3 pN2 (6/25). Da settembre a novembre 2015 la paziente ha ripreso il trattamento chemioterapico con FOLFOX + panitumumab per ulteriori 4 cicli. Alla nuova rivalutazione strumentale si evidenziava ulteriore riduzione delle metastasi epatiche per cui il caso è stato nuovamente sottoposto a valutazione chirurgica. In considerazione della ulteriore risposta è stato eseguito l'intervento di resezione epatica multipla (segmenti VIII, VII-V-IV, I e VI) presso un centro ad alto expertise in data 05/02/2016. Alla rivalutazione post-operatoria di malattia si evidenziavano gli esiti chirurgici a livello epatico e la presenza di una nuova lesione al II segmento, confermata dallo studio RM con mdc organo-specifico. Dopo nuova discussione

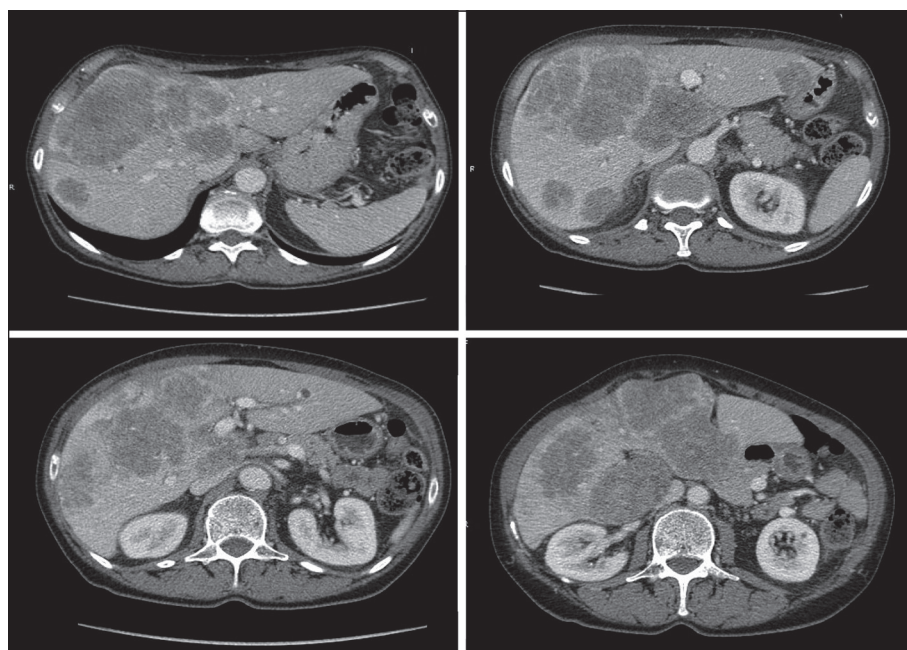


Figura 2. TC total body basale (dicembre 2014).

multidisciplinare del caso, in considerazione dell'unica sede residua di malattia¹⁰, a giugno 2016 la paziente è stata sottoposta a termocoagulazione della lesione al II segmento. Alla rivalutazione strumentale successiva (settembre 2016) si evidenziava però nuova progressione di malattia a livello scheletrico (L4) e infiltrazione di tessuto parenchimatoso a livello dei tessuti paravertebrali. La paziente non presentava disturbi neurologici significativi, ma lamentava dolore nella sede della recidiva. In seguito a valutazione ortopedica, si procedeva a intervento di vertebroplastica per stabilizzazione con laminectomia decompressiva di L4 e successiva radioterapia palliativa (DT: 20 Gy in 5 frazioni). Dopo valutazione strumentale del quadro di malattia che evidenziava anche progressione a livello epatico, in considerazione dei dati dello studio VELOUR che ha dimostrato il beneficio dall'aggiunta di aflibercept alla chemioterapia standard FOLFIRI vs solo FOLFIRI sia in termini di PFS e OS ma anche in termini di maggior risposta rispetto alla sola chemioterapia, la paziente ha iniziato il trattamento di seconda linea con FOLFIRI + aflibercept a febbraio 2017⁶. Nel complesso sono stati somministrati 12 cicli di FOLFIRI + aflibercept con una buona tolleranza complessiva. Da segnalare il riscontro di ipertensione G1, diarrea G1 e astenia G2 dopo il settimo ciclo di terapia. Le rivalutazioni strumentali in corso di trattamento hanno mostrato remissione parziale delle lesioni a livello epatico e in regione paravertebrale. Il tredicesimo ciclo di trattamento è stato rinviato di 6 giorni per riscontro di neutropenia di grado 4, per cui, tenendo presente la tossicità riportata, il numero dei cicli ricevuti, il beneficio clinico ottenuto e la sede molto critica della recidiva, è stato deciso di proseguire aflibercept in monoterapia come previsto anche dal protocollo VELOUR⁶. Da agosto 2017 è stato

proseguito il trattamento con il solo antiangiogenico con una ottima tolleranza. Ad aprile 2018 la PET-FDG evidenziava progressione strumentale a livello dei tessuti molli paravertebrali, a livello scheletrico, in sede epatica e polmonare; in considerazione del lungo tempo trascorso dall'interruzione della chemioterapia con 5-fluorouracile e irinotecano (8 mesi) e del beneficio clinico e strumentale ottenuto è stata proposta una re-introduzione del trattamento con FOLFIRI con prosecuzione del trattamento con aflibercept. Tale decisione è supportata anche dai risultati di alcuni studi che hanno evidenziato come periodi di chemioterapia alternati a pause terapeutiche non impattano sulla prognosi dei pazienti^{11,12} e con l'utilizzo di anticorpi monoclonali è possibile proseguire la terapia dopo una prima fase di induzione ritardando l'evento di progressione, e in casi selezionati sottoporre i pazienti allo stesso schema chemioterapico dimostratosi clinicamente efficace in precedenza¹³. Da maggio a luglio 2018 la paziente ha eseguito 3 cicli di trattamento, interrotto per rapido scadimento delle condizioni generali e progressione clinica.

Discussione e conclusioni

L'inibizione dell'angiogenesi svolge un ruolo cruciale nel controllo di malattia nei pazienti con adenocarcinoma colico in fase avanzata. In particolare, bevacizumab e aflibercept (in associazione alla chemioterapia) sono attualmente i farmaci ad azione antiangiogenica disponibili e rimborsati nella pratica clinica in Italia per il carcinoma del colon metastatico. Il primo farmaco svolge la sua attività legando e rendendo inattivo VEGF, determinando una riduzione della proliferazione di nuovi vasi a livello

tumorale². La proteina di fusione aflibercept, invece, è costituita dai domini extracellulari del VEGF-R1 e VEGF-R2 e ha un pannello di target più ampio; oltre a legarsi alle isoforme A e B di VEGF, inibisce anche PlGF (fattore di crescita placentare) noto fattore di resistenza alla terapia con bevacizumab e frequentemente iper-espresso dopo trattamento con farmaci anti-VEGF⁶. Grazie all'integrazione delle varie opzioni terapeutiche a disposizione, la sopravvivenza mediana dei pazienti con diagnosi di adenocarcinoma coloretale metastatico è attualmente di circa 30 mesi. In particolare in prima linea di trattamento abbiamo molte alternative terapeutiche disponibili ed è possibile mettere in atto vere e proprie strategie terapeutiche a seconda delle caratteristiche biologiche della malattia, della sua estensione e delle peculiarità del singolo paziente¹. Per esempio nei casi con malattia limitata al fegato non suscettibile di un approccio chirurgico upfront è necessario scegliere il trattamento di prima linea sulla base delle caratteristiche biologiche della neoplasia e sulle condizioni cliniche del paziente. Il trattamento chemioterapico nei pazienti con malattia limitata al fegato ha l'obiettivo di ottenere una riduzione del volume tumorale in modo da poter rendere fattibile un trattamento chirurgico a intento radicale anche nella malattia giudicata inizialmente non resecabile (unica vera chance curativa per questi pazienti) e di ottenere un killing massimale sulle eventuali micrometastasi¹⁴. Le opzioni terapeutiche da tenere in considerazione come approccio di prima linea, come evidenziato dalle recenti evidenze sono regimi chemioterapici a base di fluoropirimidine in associazione a farmaci anti-EGFR nei pazienti RAS wild-type in pazienti con primitivo colico sinistro (flessura splenica-retto); viceversa doppiette chemioterapiche e, in pazienti selezionati FOLFOXIRI, in associazione a bevacizumab, sarebbero da preferire nei pazienti con tumore

del colon destro (cieco-estrità distale trasverso)¹⁵. Il valore predittivo della sede del primitivo (destro/sinistro) in relazione all'utilizzo di anticorpi monoclonali anti-EGFR è stato recentemente evidenziato da analisi di sottogruppo *post hoc* di studi randomizzati di confronto tra associazioni di chemioterapia e bevacizumab verso anticorpi anti-EGFR^{16,17}.

Il trattamento in seconda linea è necessariamente influenzato dai farmaci utilizzati in prima linea e si avvale di minori alternative. Tra i possibili farmaci target disponibili al fallimento degli anticorpi monoclonali anti-EGFR vi sono gli antiangiogenici. Nello studio di fase III VELOUR 1226 pazienti sono stati randomizzati a ricevere FOLFIRI verso FOLFIRI in associazione ad aflibercept dopo progressione dal trattamento sistemico di prima linea a base di oxaliplatino (in associazione o meno a bevacizumab) o in seguito a recidiva entro 6 mesi dal termine della chemioterapia adiuvante. I dati dimostrano un vantaggio statisticamente significativo in termini di sopravvivenza globale per l'aggiunta di aflibercept alla chemioterapia in seconda linea (endpoint primario) e anche in termini di tempo libero da progressione⁶ (figura 3). Inoltre, l'associazione di aflibercept alla chemioterapia ha determinato anche un incremento del tasso di risposte obiettive (ORR) migliore anche se confrontato con il dato dei pazienti sottoposti a bevacizumab beyond progression (ORR: FOLFIRI + aflibercept 19,8% vs chemioterapia 2^a linea + bevacizumab <6%)^{5,6}. È evidente purtroppo che persiste una quota di pazienti che non beneficia dell'inibizione dell'angiogenesi in questo setting, e a oggi non sono stati individuati biomarker in grado di ottimizzare la scelta del trattamento da eseguire in seconda linea. Tale criticità è un attuale settore di ricerca clinica e traslazionale assolutamente prioritario in modo da poter affinare maggiormente la personalizzazione del trattamento medico del carcinoma coloretale metastatico.

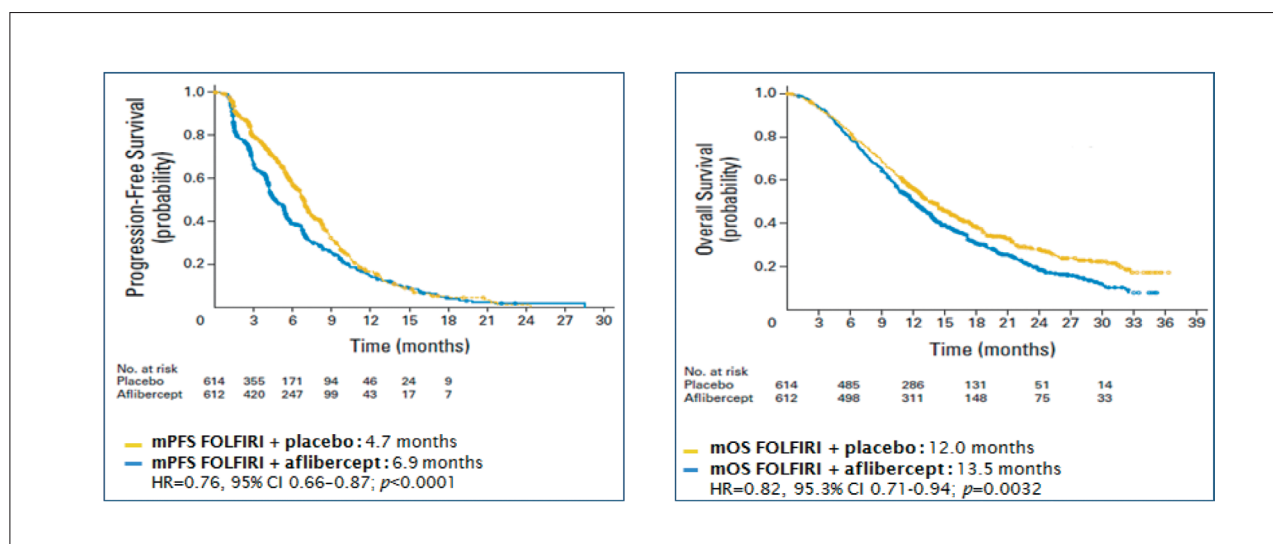


Figura 3. Studio VELOUR, sopravvivenza libera da progressione e sopravvivenza globale. Modificata da: Van Cutsem et al.⁶.

Dichiarazione: questo lavoro è stato realizzato grazie a un contributo non vincolante di Sanofi Genzyme.

Conflitto di interessi: G.M. ha percepito diritti d'autore da Il Pensiero Scientifico Editore - soggetto portatore di interessi commerciali in ambito medico scientifico; B.B. dichiara l'assenza di conflitto di interessi.

Bibliografia

1. Cremolini C, Schirripa M, Antoniotti C, et al. First-line chemotherapy for mCRC-a review and evidence-based algorithm. *Nat Rev Clin Oncol* 2015; 12: 607-19.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 350: 2335-42.
3. Saltz LB, Clarke S, Diaz-Rubio E, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2008; 26: 2013-9.
4. Loupakis F, Cremolini C, Masi G, et al. Initial therapy with FOLFOXIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2014; 371: 1609-18.
5. Bennouna J, Sastre J, Arnold D, et al.; ML18147 Study Investigators. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 29-37.
6. 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.
7. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Randomized, phase III trial of panitumumab with infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin (FOLFOX4) versus FOLFOX4 alone as first-line treatment in patients with previously untreated metastatic colorectal cancer: the PRIME study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4697-705.
8. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2014; 25: 1346-55.
9. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer* 2009; 45: 228-47.
10. 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.
11. Tournigand C, Cervantes A, Figer A, et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006; 24: 394-400.
12. Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009; 27: 5727-33.
13. Simkens LH, van Tinteren H, May A, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015; 385: 1843-52.
14. Schmoll HJ, Van Cutsem E, Stein A, et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol* 2012; 23: 2479-516.
15. Cremolini C, Antoniotti C, Moretto R, Masi G, Falcone A. First-line therapy for mCRC - the influence of primary tumour location on the therapeutic algorithm. *Nat Rev Clin Oncol* 2017; 14: 113.
16. Holch JW, Ricard I, Stintzing S, Modest DP, Heinemann V. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017; 70: 87-98.
17. Arnold D, Lueza B, Douillard JY, 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 Oncology* 2017; 28: 1713-29.

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Gianluca Masi
UO Oncologia Medica Universitaria
Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana
Università di Pisa
Via Roma 67
56100 Pisa
E-mail: gianluca.masi@unipi.it