

con il patrocinio di



APPROCCI INTERDISCIPLINARI IN REUMATOLOGIA *5^a edizione* REUMATOLOGIA E MALATTIE NEOPLASTICHE



Patrizia Racca
Dipartimento di Oncologia
Responsabile ColoRectal Cancer Unit
AOU Città della Salute e della Scienza di Torino

Stato dell'arte in terapia oncologica nel carcinoma del colon

- ❑ Terapia setting adiuvante: pratica clinica e novità
- ❑ Terapia setting metastatico: pratica clinica e prospettive future
- ❑ Link con reumatologia

Stato dell'arte in terapia oncologica nel carcinoma del colon



Colon e retto

CARMINE PINTO E AIRTUM WORKING GROUP
Oncologia Medica, Arcispedale S. Maria Nuova – IRCCS di Reggio Emilia
pinto.carmine@ausl.re.it

COLON E RETTO	
Incidenza	Sono stimate circa 53.000 nuove diagnosi di tumore del colon-retto nel 2017. Sia tra gli uomini (15% di tutti i nuovi tumori) sia tra le donne (13%) si trova al secondo posto, preceduto rispettivamente dalla prostata e dalla mammella.
Mortalità	Nel 2014 sono stati osservati 18.671 decessi per carcinoma del colon-retto (ISTAT), di cui il 54% negli uomini.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari al 66% per il colon e al 62% per il retto, omogenea tra uomini e donne. Le Regioni meridionali presentano valori inferiori di circa il 5-8% rispetto al Centro-Nord.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore rispetto a quella a 5 anni, con valori pari al 64% per il colon e al 58% per il retto, omogenea tra uomini e donne.

Stato dell'arte in terapia oncologica nel carcinoma del colon

TRATTAMENTO ADIUVANTE: PRATICA CLINICA

La chemioterapia adiuvante contenente oxaliplatino in combinazione con 5-fluorouracile/acido folinico (regime FOLFOX4) o capecitabina (regime XELOX) nei pazienti con linfonodi positivi (stadio III) dopo chirurgia “curativa” ha prodotto un significativo prolungamento della sopravvivenza rispetto al trattamento con solo 5-fluorouracile/acido folinico.

Nel trattamento adiuvante dei pazienti in stadio III nessun vantaggio in sopravvivenza viene ottenuto con 5-fluorouracile/acido folinico in combinazione con irinotecan (regime FOLFIRI) rispetto al trattamento con sola fluoropirimidina.

Nei pazienti in stadio II l'impiego della chemioterapia adiuvante a base di 5-fluorouracile/acido folinico rimane controverso e andrebbe limitato ai pazienti ad “alto rischio” (pT4, <12 linfonodi esaminati, occlusione/ perforazione alla diagnosi).

Negli studi di fase III disponibili (NSABP-C-08, AVANT, NSABP-C-07) nessun vantaggio è stato ottenuto con l'introduzione dei farmaci biologici (bevacizumab anticorpo monoclonale anti-VEGF, cetuximab anticorpo monoclonale anti-EGFR) in combinazione con la chemioterapia nel trattamento adiuvante.

Stato dell'arte in terapia oncologica nel carcinoma del colon

TRATTAMENTO ADIUVANTE: NOVITÀ (ESMO/ASCO2017)

DURATA: Stadio III post-operatorio: 3 mesi CAPOX = 6 mesi CAPOX/FOLFOX
In pts alto rischio (T4 e/o N2) FOLFOX 3 mesi è < 6 mesi

Dati di efficacia da una pooled analysis di sei studi internazionali (SCOT, TOSCA, C80702, GERCOR, IDEA, ACHIEVE, HORG): il risultato non è significativo pertanto 3 mesi di chemioterapia non è non inferiore a 6 mesi

Dati di efficacia da stessa pooled analysis, ma per sottogruppi

T1-3 e N1: 3 mesi CAPOX = 6 mesi CAPOX; 3 mesi FOLFOX non sono sicuramente non inferiori a 6 mesi FOLFOX.

T4 e/o N2: 3 mesi CAPOX non sono sicuramente inferiori rispetto a 6 mesi CAPOX e 6 mesi FOLFOX sono meglio di 3 mesi FOLFOX

...ATTENZIONE: popolazione eterogenea per sede, stadio, schema, tempi di arruolamento...

MSI (instabilità dei microsatelliti)

La % di MSI è variabile tra 5-15% nei tumori del colon, ha valore prognostico e predittivo di risposta in stadio II

Tumori del colon in stadio II o III operati e con MSI hanno miglior prognosi (> DFS e OS) rispetto a controparti MSS

Stadio II colon MSI: resistente a chemioterapia adiuvante con fluoropirimidina. Non indicata la chemioterapia adiuvante

Stadio III colon MSI: ha lo stesso beneficio da chemioterapia adiuvante con fluoripirimidine e oxaliplatino rispetto a forme MSS

In corso studi con Avelumab e Atezolizumab

Stato dell'arte in terapia oncologica nel carcinoma del colon

TRATTAMENTO MALATTIA METASTATICA: PRATICA CLINICA

PREMESSA

La conoscenza molecolare nel carcinoma del colon è molto cresciuta negli ultimi anni: questo ha consentito la messa a punto di strategie di trattamento sempre più efficaci e individualizzate e si è tradotto in un miglioramento degli outcome ottenuti con i trattamenti.

La mediana di sopravvivenza dei pazienti con cancro avanzato è passata da 6 mesi, in caso di sola terapia di supporto, ad oltre i 30 mesi attuali (introduzione di doppiette di chemioterapia, farmaci antiEGFR e anti VEGF, individuazione delle migliori sequenze di trattamento, introduzione e sperimentazione di nuove terapie a bersaglio molecolare, di nuovi farmaci inibitori della trasduzione del segnale).

Oltre il 70% dei pazienti con mCRC riceve più di due linee di trattamento, per cui di cruciale importanza per un “CONTINUUM DI CURA” è la scelta della prima linea e l’uso di tutti i farmaci disponibili in linee successive

FASE PRETERMINALE

**5 MESI
PRIMA LINEA**

**3 MESI
“RECHALLENGE”**

**3 MESI
TERZA LINEA**

**6 MESI
MANTENIMENTO**

**3 MESI
“BREAK”**

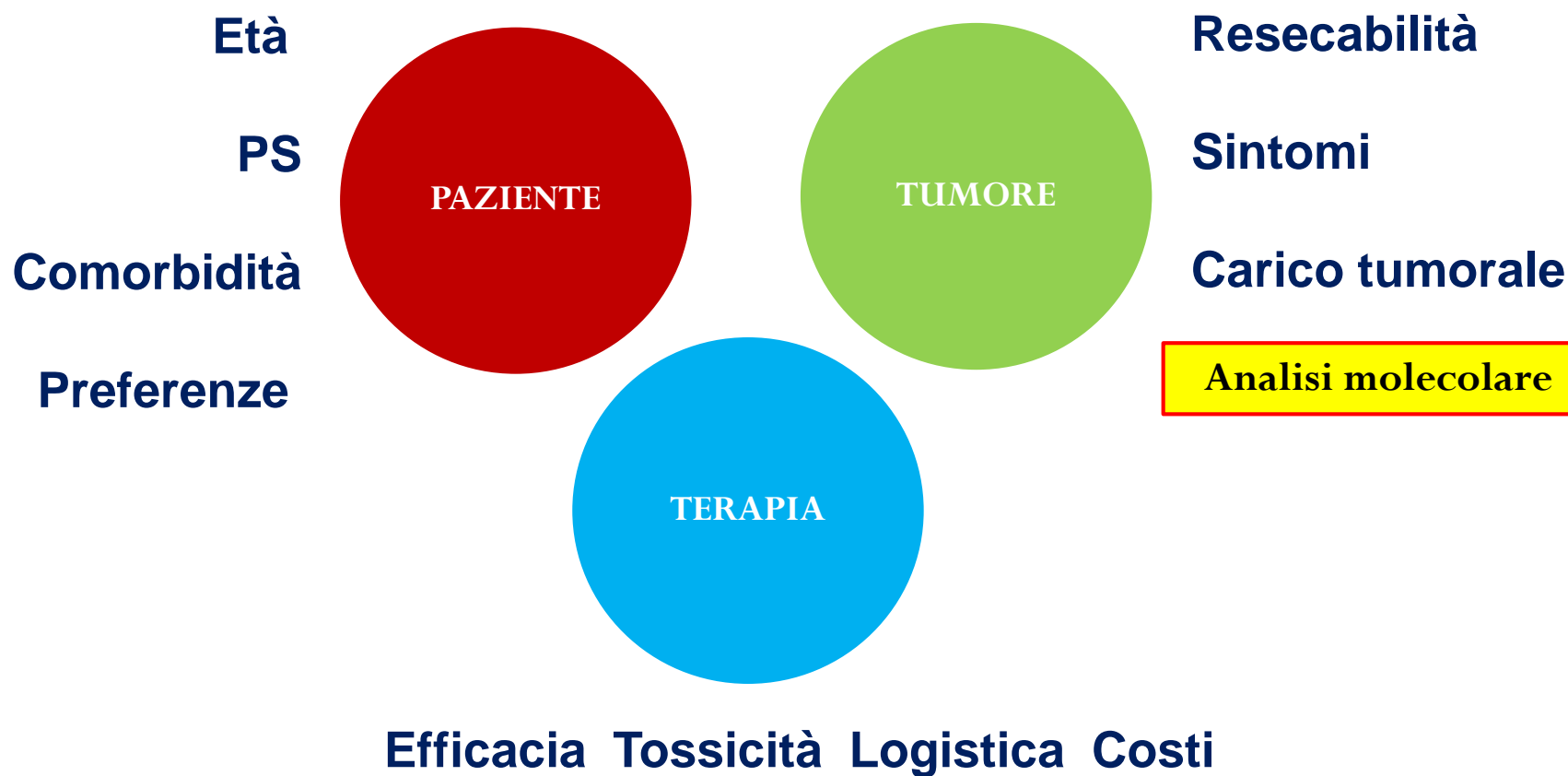
**3 MESI
TRATTAMENTO
OLTRE PD**

**4 MESI
SECONDA LINEA**



Courtesy: A. Sobrero

Nella pratica clinica **I DRIVERS DECISIONALI** nella scelta della terapia nel paziente con mCRC comprendono: caratteristiche cliniche tumorali (burden tumorale, sede del tumore primitivo) e biologiche (biomarkers molecolari), caratteristiche proprie del paziente (età, PS, funzione d'organo, comorbidità) e relative alla terapia (tossicità, costi)



Scelte terapeutiche nel carcinoma del colon metastatico secondo l'algoritmo di Zurigo (ESMO 2016)

Category	Fit patients ^b						Unfit ^g	
Treatment goal	Cytoreduction (tumour shrinkage)			Disease control (control of progression)			May be unfit	Unfit
Molecular profile	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	RAS wt	RAS mt	BRAF mt	Palliation	
First-line							Any	Any
Preferred choice (s)	CT doublet + EGFR antibody ^{c,d}	CT doublet + bevacizumab	FOLFOXIRI + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab or CT doublet + EGFR antibody ^c	CT doublet + bevacizumab	FOLFOXIRI ± bevacizumab	FP + bevacizumab	BSC
Second choice	FOLFOXIRI ± bevacizumab	FOLFOXIRI + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	FP + bevacizumab		CT doublet + bevacizumab	Reduced-dose CT doublet	—
Third choice	CT doublet + bevacizumab	FOLFOXIRI	FOLFOXIRI				If RAS wt may consider EGFR antibody therapy	—
Maintenance								
Preferred choice	FP + bevacizumab ^e	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab ^e	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	FP + bevacizumab	—
Second choice	Pause	Pause	Pause	Pause	Pause	Pause	FP	—
Second line								
Preferred choice(s)	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab or CT doublet + EGFR antibody	CT doublet + bevacizumab	CT doublet + bevacizumab		—
Second choice	CT doublet + EGFR antibody ^{c,f} or FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab	FOLFIRI + aflibercept/ ramucirumab		-
Third line								
Preferred choice (s)	CT doublet + EGFR antibody ^{c,f} or irinotecan + cetuximab ^f	Regorafenib or trifluridine/ tipiracil	Regorafenib or trifluridine/ tipiracil	CT doublet + EGFR antibody ^c or irinotecan + cetuximab	Regorafenib or trifluridine/tipiracil	Regorafenib or trifluridine/tipiracil		—
Second choice	EGFR antibody monotherapy ^f			EGFR antibody monotherapy ^f				—
Third choice	Regorafenib or trifluridine/ tipiracil			Regorafenib or trifluridine/ tipiracil				—

Stato dell'arte in terapia oncologica nel carcinoma del colon

TRATTAMENTO MALATTIA METASTATICA: PROSPETTIVE FUTURE

Sempre maggiore attenzione alla caratterizzazione molecolare della malattia!!

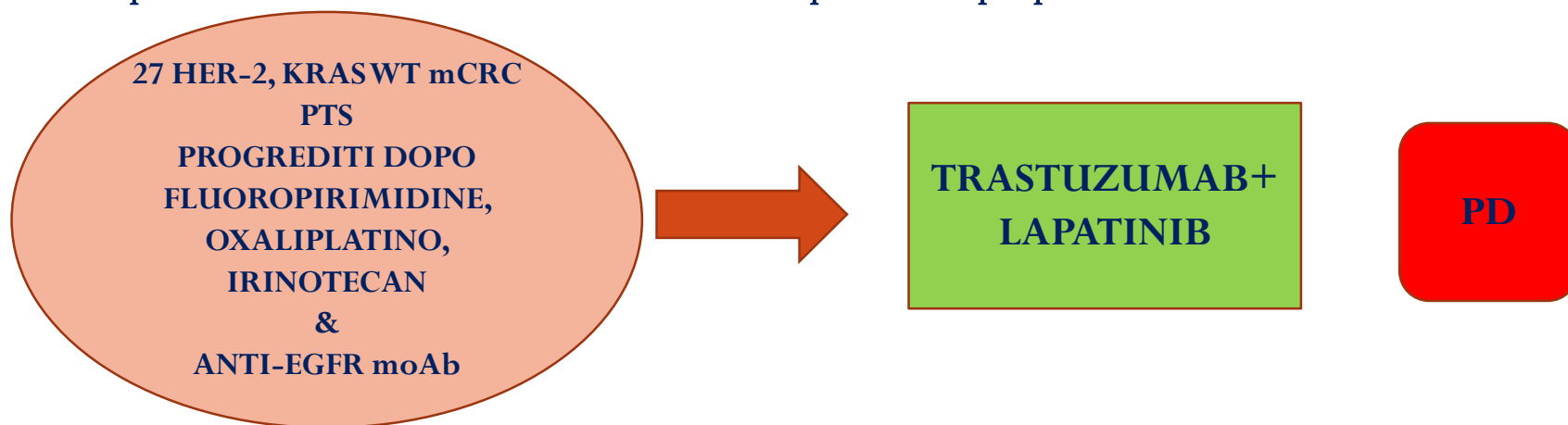
- Accanto alle mutazioni più frequenti (KRAS, NRAS, BRAF = 50% delle mutazioni in colon-retto avanzato) sono state individuate moltissime altre **mutazioni rare** con una frequenza compresa tra 1-4% (HER2, ALK, MET, MEK...) che possono essere bersaglio di farmaci molecolari.
- Generalmente l'inibizione della singola via di segnale ad opera del singolo inibitore è inefficace, per cui in studio **strategie di combinazione**.



UN ESEMPIO DI MEDICINA DI PRECISIONE IN mCRC RAS WT HERACLES TRIAL

Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial.

- L'amplificazione di HER2 è un biomarker predittivo di risposta a doppia inibizione anti-HER2 in pazienti con mCRC refrattari ad anti-EGFR
- Questo studio arricchisce ulteriormente il concetto che nei tumori del colon-retto la determinazione molecolare ha un valore predittivo della risposta ai trattamenti ed è un contributo alla definizione di nuovi aspetti predittivi di risposta ai trattamenti utili in termini di scelta terapeutica sempre più mirata



Endpoint primario: ORR (Recist 1.1): risposta obiettiva 8 pts (30%)

Stato dell'arte in terapia oncologica nel carcinoma del colon

LINK CON REUMATOLOGIA

Le malattie reumatiche possono, in alcuni casi, associarsi al carcinoma del colon sottoposto a terapia oncologica.

Da un punto di vista clinico, si possono distinguere tre gruppi di reumatismi associati alle neoplasie del colon-retto: le sindromi dolorose osteoarticolari (secondarie all'invasione diretta del tessuto neoplastico); le condizioni reumatiche atipiche (precedenti o successive alla diagnosi) e le malattie infiammatorie articolari e del tessuto connettivo quali polimialgia reumatica, dermatopolimiosite... (già note o ad esordio in corso di terapia oncologica).

In letteratura sono presenti una serie di case report e analisi retrospettive che tratteggiano il link tra malattie reumatiche e carcinoma del colon e pongono l'attenzione sulla necessità di **UNA GESTIONE MULTIDISCIPLINARE E INTEGRATA**, affinché il percorso del paziente si giovi dei progressi della ricerca scientifica e delle competenze di tutti gli specialisti coinvolti.

Aging Clin Exp Res (2013) 25:221–223
DOI 10.1007/s40520-013-0034-9

CASE REPORT

Myopathy as paraneoplastic syndrome of colon malignancy in an elderly patient

Fernando Rosa · Margherita Ferrari ·
Ambra Buschiazio · Eugenio Lanfranco

Park et al. *BMC Cancer* (2016) 16:381
DOI 10.1186/s12885-016-2444-5

BMC Cancer

RESEARCH ARTICLE

Open Access

Survival rates of cancer patients with and without rheumatic disease: a retrospective cohort analysis

Jin Kyun Park^{1†}, Ji Ae Yang^{1†}, Eun Young Ahn¹, Sung Hae Chang², Yeong Wook Song¹, Jeffrey R. Curtis³
and Eun Bong Lee^{1†*}



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Letter to the Editor

First case of paraneoplastic subacute cutaneous
lupus erythematosus associated with colon can-
cer



Clin Rheumatol
DOI 10.1007/s10067-017-3676-8



ORIGINAL ARTICLE

Malignancy as a comorbidity in rheumatic diseases: a retrospective hospital-based study

Hai-Long Wang^{1,2} · Yong-Ming Zhou³ · Guang-Zhao Zhu⁴ · Zhu Yang² · Bao-Jin Hua³

Grazie