

XX Riunione Nazionale del Gruppo ITMO

ONCOLOGIA EPATO-BILIO-PANCREATICA

VIE BILIARI

TERAPIA MEDICA DI I E II LINEA

**UO Oncologia Medica
Ospedale di Circolo-Varese**

Dr.ssa Graziella Pinotti

Dr.ssa Barbara Martinelli

Dr.ssa Micaela Mare

Monza, 6 maggio 2011

COLANGIOCARCINOMI

COLANGIOCARCINOMI INTRAEPATICI:

- ❖ Forme suscettibili di chirurgia: sopravvivenza media 40% a 5 anni
- ❖ Forme non resecabili: sopravvivenza media 2-3% a 5 anni

COLANGIOCARCINOMI EXTRAEPATICI:

- ❖ Malattia localizzata: sopravvivenza 26% a 5 anni
- ❖ MTS linfonodali: sopravvivenza 12% a 5 anni
- ❖ MTS a distanza: sopravvivenza 1% a 5 anni

COLANGIOCARCINOMI

Malattia avanzata

- Pochi studi (patologia rara)
- Inclusione di diverse tipologie neoplastiche (tumori della colecisti, vie biliari intra ed extraepatiche, carcinoma pancreatico, papilla di Vater)
- 1 solo studio di fase III randomizzato con casistica adeguata
- Recente riconoscimento degli aspetti molecolari e sviluppo dei trattamenti biologici
- Nella pratica, poca attenzione alla multidisciplinarietà

COLANGIOCARCINOMI

Operatori coinvolti anche nella malattia avanzata

- ❖ **Chirurgo** (*post neoadiuvante? Trapianto di fegato?*)
- ❖ **Radioterapista** (*RT/CHT pre-operatoria; RT sintomatica*)
- ❖ **Gastroenterologo** (*stent*)
- ❖ **Radiologo Interventista** (*terapia endoarteriosa, fotodinamica*)
- ❖ **Oncologo Medico** (*chemioterapia, terapia biologica*)
- ❖ **Nutrizionista e Terapisti del dolore**





Contents lists available at ScienceDirect

Digestive and Liver Disease

journal homepage: www.elsevier.com/locate/dld



Progress Report

Cholangiocarcinoma: A position paper by the Italian Society of Gastroenterology (SIGE), the Italian Association of Hospital Gastroenterology (AIGO), the Italian Association of Medical Oncology (AIOM) and the Italian Association of Oncological Radiotherapy (AIRO)

Domenico Alvaro^{a,1}, Renato Cannizzaro^{b,1}, Roberto Labianca^{c,1}, Francesca Valvo^{d,1}, Fabio Farinati^{e,*},1

^a (for SIGE) Department of Clinical Medicine, Division of Gastroenterology, Polo Pontino, Sapienza University of Rome, Rome, Italy

^b (for AIGO) Gastroenterology Unit, Centro di Riferimento Oncologico (CRO), Istituto Nazionale Tumori IRCCS, Aviano, Italy

^c (for AIOM) Medical Oncology Unit, Ospedale Riuniti, Bergamo, Italy

^d (for AIRO), Department of Radiation Therapy, Istituto Nazionale Tumori IRCCS, Milan, Italy

^e (for SIGE) Department of Surgical and Gastroenterological Sciences, University of Padua, Padua, Italy

COLANGIOCARCINOMI INTRAEPATICI: TERAPIA ADIUVANTE (NCCN, 2011)

- Se R₀ → osservazione o clinical trials
- Se R₁₋₂:
 - ri-resezione
 - CHT+RT
 - CHT (a base di 5-FU o Gem)

COLANGIOCARCINOMI EXTRAEPATICI: TERAPIA ADIUVANTE (NCCN, 2011)

- Se Ro e N negativi:
 - ➔ Osservazione
 - ➔ CHT+RT
 - ➔ CHT (a base di Gem o 5-FU)
 - ➔ Clinical trials
- Se R₁₋₂, ca in situ ai margini o N positivi:
 - ➔ CHT+RT seguita da CHT (con 5-FU o Gem)
 - ➔ CHT (con 5-FU o Gem)

TERAPIA ADIUVANTE

- Analisi retrospettiva su 3839 pts con colangiocarcinomi intraepatici:
 - Chirurgia: OS 6 mesi
 - RT: OS 7 mesi
 - Chirurgia+RT adiuvante: OS 11 mesi
 - Nessun trattamento: 3 mesi
- OS significativo tra sola chirurgia e chirurgia+RT adiuvante ($p = 0.014$) e tra RT e nessun trattamento ($p < 0.0001$).

Shinohara et al., Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009

TERAPIA ADIUVANTE

- 65 pts con colangiocarcinomi extraepatici trattati con chirurgia curativa
- Confronto tra pts con Ro e linfonodi negativi trattati con sola chirurgia vs pts R₁, linfonodi positivi trattati con chirurgia seguita da CHT+RT:
 - No differenze significative di OS tra i due gruppi
 - Beneficio della CHT+RT adiuvante nei pts con alto rischio di recidiva (R₁, N positivi)

TERAPIA ADIUVANTE

- Analisi retrospettiva su 120 pts con colangiocarcinomi extraepatici operati
- Confronto tra CHT+RT concomitante vs CHT+RT concomitante seguita da CHT adiuvante
- DFS a 3 anni: 26.6% vs 45.2% ($p=0.04$)
- OS a 3 anni: 30.8 vs 62.6% ($p<0.01$)
- Maggiori benefici nei pts R₁

NB: uso di Gem in CHT+RT concomitante è sconsigliato per limitati dati e per elevata tossicità di questa combinazione

CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE

Spesso è impossibile procedere con terapia neoadiuvante per lo stato generale del paziente e a causa dell'ittero

Piccoli studi non randomizzati hanno suggerito un vantaggio in termini di resezioni Ro dopo CHT+RT neoadiuvante

Risultati incoraggianti circa le risposte tumorali e la possibilità di resezione Ro si attendono dalla terapia fotodinamica neoadiuvante (*Young Koog Cheon, Korean J Intern Medicine 2010*)

COLANGIOCARCINOMI

Non RESECABILI O METASTATICI

- Prima scelta terapeutica: trattamento chemioterapico
- Malattia con prognosi severa
- Tumori relativamente chemiosensibili (5-FU, Gemcitabina, derivati del platino)
- CHT migliora qualità della vita

PERCHE' CHT IN FASE AVANZATA E METASTATICA?

- 90 pts con neoplasie delle vie biliari o pancreatiche randomizzati a ricevere:

5-FU/LV+etoposide

vs

BSC

- Miglioramento della qualità di vita (valutata con EORTC-QLQ-C30 instrument): 36% di pts vs 10% a 4 mesi ($p < 0.01$)
- OS medio: 6 mesi vs 2.5 mesi ($p < 0.01$)
- CHT può aumentare quantità e qualità di vita nei pts con tumori delle vie biliari e pancreatici.

Glimelius et al., Ann Oncol 1996

5-FU-based regimens

(Hezel et al., The Oncologist 2008)

Chemotherapy	<i>n</i> of patients	Overall RR (%)	PFS (mos)	Median OS (mos)	Study
5-FU	30	10	NR	6.1	Falkson et al. [67]
5-FU and leucovorin	28	32	NR	6	Choi et al. [11]
UFT	19	5	NR	8.8	Ikeda et al. [25]
UFT and leucovorin	14	0	2.3	5.1	Chen et al. [24]
UFT and leucovorin	13	0	2.1	6.5	Mani et al. [68]
S-1	19	21	3.7	8.3	Ueno et al. [21]
5-FU and cisplatin	25	24	NR	10	Ducreux et al. [12]
5-FU, epirubicin, and cisplatin	20	40	NR	11	Ellis et al. [13]
5-FU, leucovorin, and cisplatin	29	34	NR	9.5	Mitry et al. [15]
5-FU and irinotecan	30	10	NR	NR	Feisthammel et al. [17]
Capecitabine and cisplatin	41	21	3.7	9.1	Kim et al. [19]
Capecitabine, cisplatin, and epirubicin	43	40	NR	8	Park et al. [20]
Capecitabine and cisplatin	32	41	NR	12.4	Hong et al. [18]
UFT and doxorubicin	24	13	2.5	7.6	Furuse et al. [22]
UFT, epirubicin, cisplatin, and leucovorin	40	23	3.7	7.9	Park et al. [23]

Single-agent Gemcitabine

(Hezel et al., The Oncologist 2008)

<i>n</i> of patients	RR (%)	PFS (mos)	Median OS (mos)	Study
24	17	NR	6.8	Valencak et al. [32]
39	36	NR	6.3	Arroyo et al. [69]
13	8	NR	16	Mezger et al. [33]
19	16	2.5	6.5	Raderer et al. [28]
18	22	3.4	8	Gebbia et al. [29]
32	22	5.6	11.5	Penz et al. [31]
23	30	NR	NR	Kubicka et al. [30]

Gem-based regimens

(Hezel et al., The Oncologist 2008)

CHT	no pts	RR (%)	TTP	OS media	Studio
Gemcitabine + LV + 5-FU	22	36	4.1	11	Gebbia et al.
Gemcitabine + LV + 5-FU	42	10	4.6	9.7	Alberts et al.
Gemcitabine + capecitabine	45	31	7	14	Knox et al.
Gemcitabine + capecitabine	44	32	6	14	Cho et al.
Gemcitabine + capecitabine	75	29	6.2	12.7	Riechelmann et al.
Gemcitabine + capecitabine	12	17	9	14	Iyer et al.
Gemcitabine + cisplatin	33	21	6.3	9.7	Meyerhardt et al.
Gemcitabine + cisplatin	24	21	NR	9.3	Lee et al.
Gemcitabine + cisplatin	29	35	3	11	Kim et al.
Gemcitabine + cisplatin	40	26	NR	8.4	Thongprasert et al.
Gemcitabine + oxaliplatin		26	6.5	11	Harder et al.
Gemcitabine + oxaliplatin	24	50	10	14	Gebbia et al.
Gemcitabine + oxaliplatin	14	14	NR	NR	Bhargava et al.

COLANGIOCARCINOMI AVANZATI E METASTATICI: Trial randomizzati

Ducreux et al., 2005: 58 pts randomizzati a ricevere

5-FU vs 5-FU+LV+CDDP

RR: 7 vs 19%

OS: 5 vs 8 mesi

Elevata tossicità ematologica (neutropenia di grado 3-4)
e GI

Kornek et al., 2004: 51 pts randomizzati a ricevere

MMC+Gemcitabina vs MMC +Capecitabina

RR: 20% vs 31% **TTP**: 4.2 vs 5.3 mesi **OS**: 6.7 vs 9.3 mesi

COLANGIOCARCINOMI AVANZATI E METASTATICI: Trial randomizzati

Rao et al. 2005: studio di fase III

5-FU/LV+etoposide vs ECF

OS: 12.03 vs 9.02 mesi (p=.2059, scarso reclutamento)

RR: simile nei due bracci di trattamento (15% vs 19.2%)

Valle et al. 2010(ABC-02): studio di fase III

Gemcitabina+CDDP vs Gemcitabina

OS: 11.7 vs 8.1 (p<0.001)

PFS: 8 vs 5 mesi (p<0.001)

ABC-02 TRIAL

(Valle et al. N Eng J Med 2010)

- Studio di fase III multicentrico (410 pts)
- Neoplasia delle vie biliari non resecabile o MTS
- PS 0-2
- Aspettativa di vita superiore ai 3 mesi
- Obiettivo primario OS
- Obiettivi secondari PFS, RR, eventi avversi

ABC-02 TRIAL

(Valle et al., N Eng J Med 2010)

ARM A

CDDP(25 mg/m²)+
Gem(1g/m²) g1,8 q21
x 4 cicli
(204 pts)

ARM B

Gem (1 g/m²) g1, 8, 15
q28
x 3 cicli
(206 pts)

Se alla rivalutazione non PD si proseguiva per altre 12 settimane

327 decessi (10 non legati al tumore, 37 per cause sconosciute); 362 PD

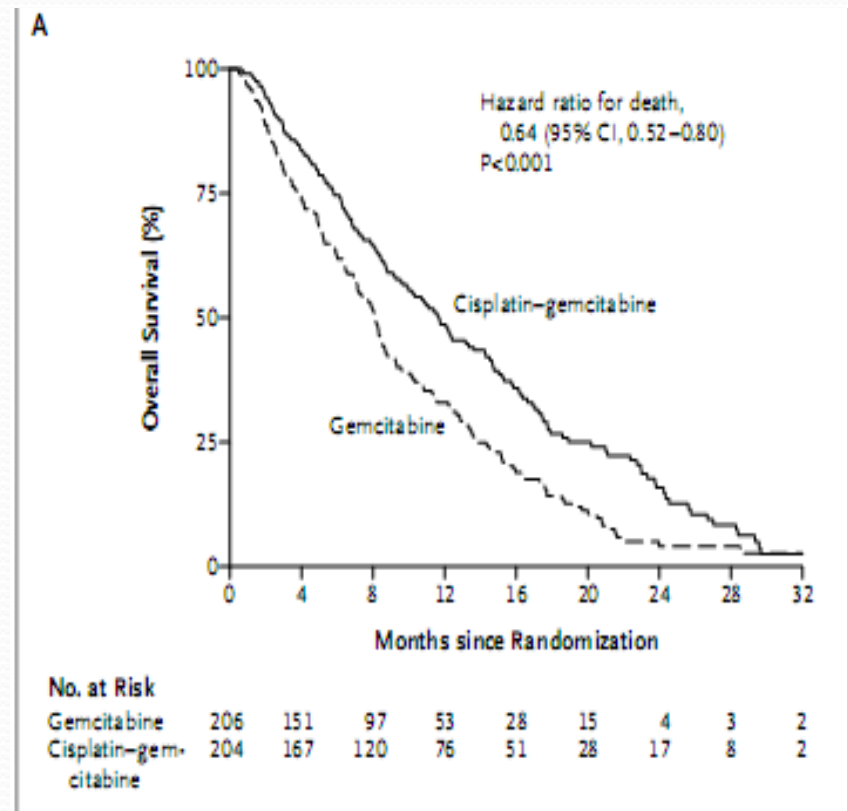
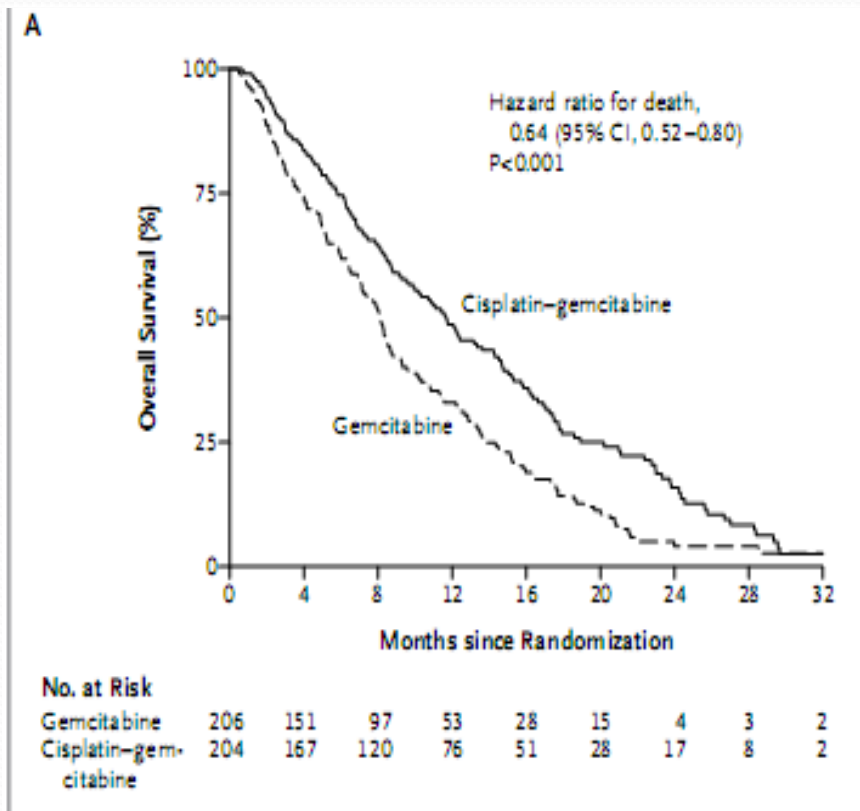
Tumor control: 81.4% per CDDP+Gem vs 71.8% Gem

ABC-02 TRIAL

(Valle et al., N Eng J Med 2010)

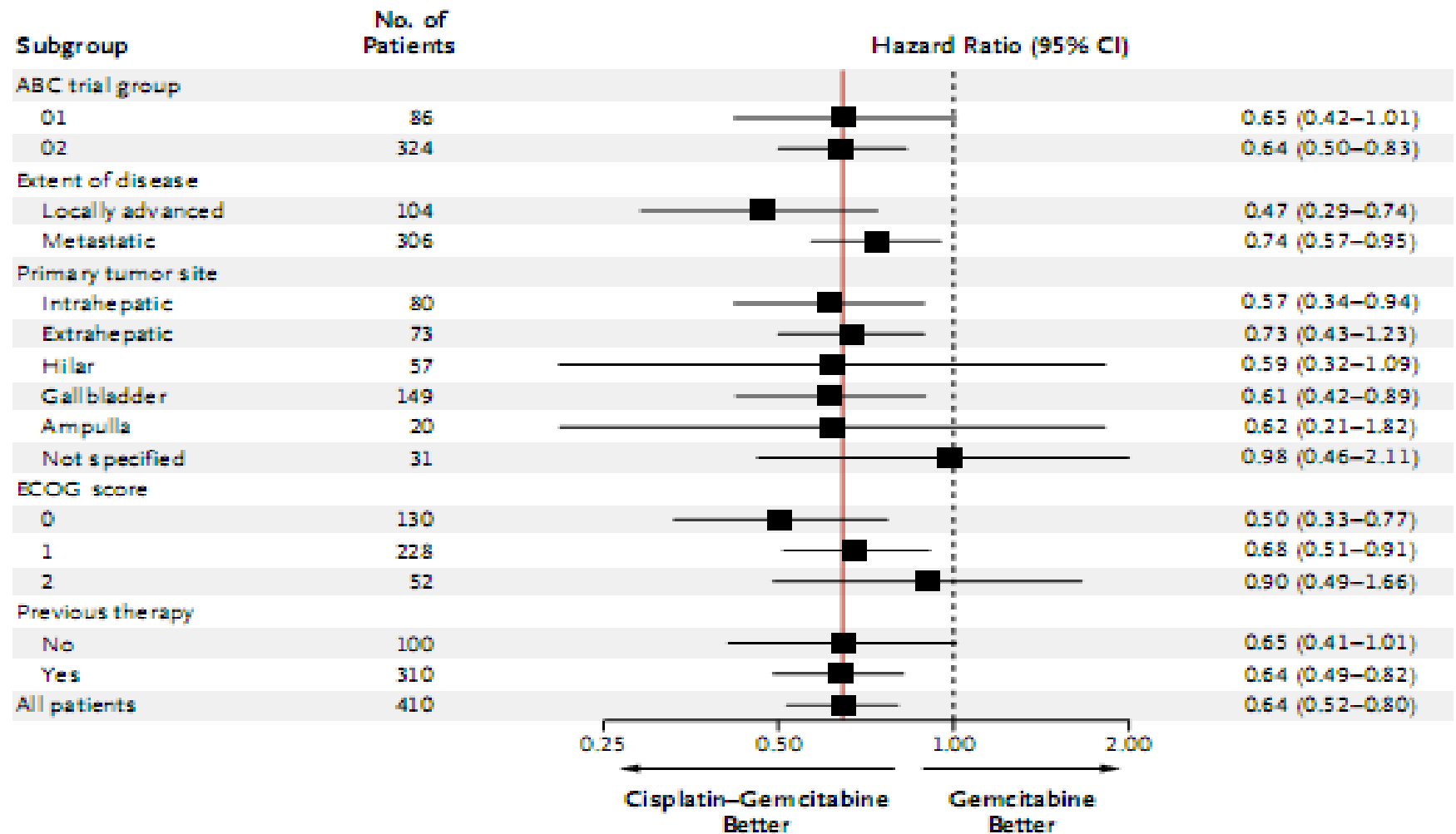
OS: 11.7 vs 8.1 mesi ($p < 0.001$)

PFS: 8 vs 5 mesi ($p < 0.001$)



ABC-02 TRIAL

(Valle et al., N Eng J Med 2010)



ABC-02 TRIAL: EVENTI AVVERSI (Valle et al., N Eng J Med 2010)

Variable	Gemcitabine (N=199)	Osiplatin plus Gemcitabine (N=198)	P Value
	<i>number (percent)</i>		
Hematologic toxic effects			
Decreased white-cell count	19 (9.5)	31 (15.7)	0.07
Decreased platelet count	13 (6.5)	17 (8.6)	0.44
Decreased hemoglobin level	6 (3.0)	15 (7.6)	0.04
Decreased neutrophil count	33 (16.6)	50 (25.3)	0.03
Any hematologic toxic effect	47 (23.6)	64 (32.3)	0.05
Liver function			
Increased alanine aminotransferase level	34 (17.1)	19 (9.6)	0.03
Other abnormal liver function	39 (19.6)	26 (13.1)	0.08
Any abnormal liver function	54 (27.1)	33 (16.7)	0.01
Nonhematologic toxic effects			
Alopecia	0	2 (1.0)	0.16
Anorexia	5 (2.5)	6 (3.0)	0.75
Fatigue	33 (16.6)	37 (18.7)	0.58
Nausea	7 (3.5)	8 (4.0)	0.78
Vomiting	11 (5.5)	10 (5.1)	0.65
Impaired renal function	2 (1.0)	3 (1.5)	0.83
Infection			
Without neutropenia	23 (11.6)	12 (6.1)	0.05
With neutropenia	14 (7.0)	20 (10.1)	0.28
Biliary sepsis	8 (4.0)	8 (4.0)	0.99
Any type	38 (19.1)	36 (18.2)	0.82
Deep-vein thrombosis	1 (0.5)	4 (2.0)	0.18
Thromboembolic event	3 (1.5)	7 (3.5)	0.20
Other	62 (31.2)	66 (33.3)	0.64
Any	100 (50.3)	108 (54.5)	0.39
Any grade 3 or 4 toxic effect	137 (68.8)	140 (70.7)	0.69

COLANGIOCARCINOMI METASTATICI

TERAPIA DI I LINEA

(NCCN, 2011)

- Gemcitabina+CDDP (livello I)
- Clinical trials (2A)
- CHT a base di 5-FU o Gemcitabina (2A)
- BSC (2A)

MALATTIA IN PD DOPO I LINEA

- ❖ La sopravvivenza con la migliore chemioterapia è inferiore ad 1 anno
- ❖ No standard terapeutici per II linea di trattamento
- ❖ Le targeted therapies potrebbero essere una risposta ai meccanismi di resistenza presentati dal tumore alla CHT tradizionale

COLANGIOCARCINOMI: CARATTERISTICHE MOLECOLARI

- Mut. di K-ras: 40-50%
- Mut. di B-raf: 20%
- Mut. EGFR: 15%; alcune UV.
- Overespressione EGFR: 27.4% (intraepatici) 19.2% (extraepatici). Correla con MTS linfonodali, stadio, invasione linfatica e perineurale, tipo macroscopico negli extraepatici. Fattore di rischio per recidiva negli intraepatici
- Overespressione di VEGF: 53.8% (c.intraepatici) e 59.2% (c.extraepatici). Negli intraepatici è associata a MTS epatiche
- Overespressione ERB2: 0.9% (c. intraepatici) e 8.5% (c. extraepatici)
- Attivazione di m-TOR fattore prognostico negativo nei colangiocarcinomi (*Herberger et al., Clin Cancer Res 2007*)

TARGETED THERAPIES

(Valle et al., The Oncologist 2008)

Trattamento	Target	No di pts	RR (%)	PFS (%)	References
Gemox		50	NA	44% (4 mesi)	
Gemox+Cet	EGFR	51	NA	61% (4 mesi)	Malka et al.
Gemox+Beva	VEGF	35	40	7 mesi (media)	Zhu et al.
AZD6244	MEK1/2	22	14	5.4 mesi (media)	Bekail-Saab et al.
Erlotinib	EGFR	43	7	2.6 mesi (media)	Philip et al.
Lapatinib	EGFR/HER2	17	0	1.8 mesi (media)	Ramanathan et al.
Sorafenib	BRAF/VEGFR	36	6	2 mesi (media)	El-Khouerly et al.
Sorafenib	BRAF/VEGFR	46	2	2.3 mesi (media)	Bengala et al.

Studio INT 02/08

- Studio di fase II multicentrico a singolo braccio
- 37 pz in totale 14 centri dell'ITMO
- Obiettivo primario: disease control rate (DCR) e risposte oggettive nei casi progrediti dopo I linea di terapia
- Obiettivi secondari: espressione di mTOR negli studi biologici; PFS e OS; profilo di sicurezza di mTOR
- Everolimus 10 mg/die per cicli di 28 giorni per os da assumere fino a progressione, tossicità, o sospensione del farmaco per altro
- Clinical assessment ogni 8 settimane

INT 02/08:

CRITERI DI INCLUSIONE

- Pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica o recidivante progrediti nonostante terapia di I linea e per i quali non fosse indicata chirurgia o RT
- PS 0-2
- Aspettativa di vita superiore a 3 mesi
- Non inclusi pts con MTS a carico del SNC o con comorbidity importanti

Pusceddu et al., ASCO 2010

- **ASCO 2010**: dati su 18 pts provenienti da un unico centro (INT)
- DCR in 9 pts (50%): 1 CR per 9 mesi; 8 minor response/SD con una durata media di 7 mesi (range 3-12).
- PD in 9 pts (50%) entro 2 mesi
- Tossicità di 3-4 grado:
 - anemia (nr=2);
 - trombocitopenia (nr=4);
 - transitorio incremento delle transaminasi (nr=1);
 - fatigue (nr=2)

INT 02/08:

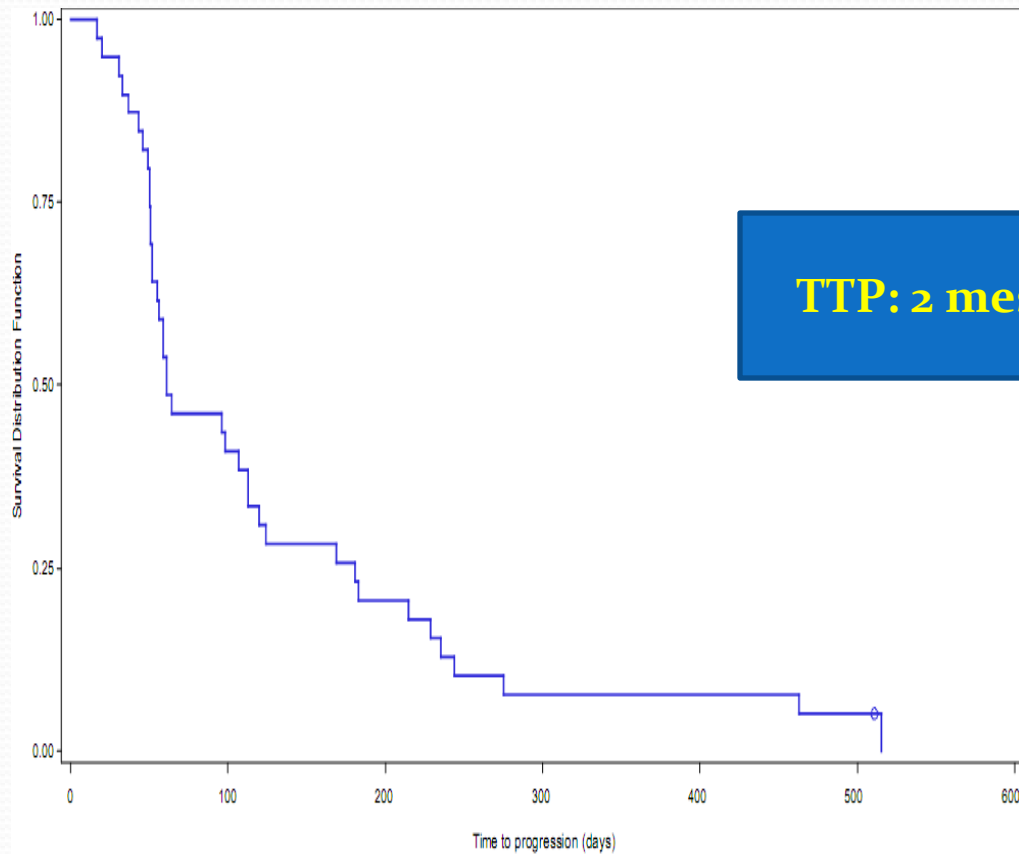
RISULTATI (N=37 PTS) *in press*

- Al controllo a 8 settimane:
 - PR: 2.6% (1 pts)
 - SD: 42.1% (16 pts)
- Non responders*: 55.3% (21 pts)

*Decessi o PD

INT 02/08:

TIME-to-PROGRESSION



TTP: 2 mesi dall'inizio del trattamento

INT 02/08:

EVENTI AVVERSI

- 367 Eventi avversi, di cui correlati a RAD001 = 246
 - Alterazioni dello stato generale 9 pz
 - Disturbi gastro-enterici 6 pz
 - Alterazioni della funzionalità epatica 5 pz
 - Tossicità ematologica 3 pz
- Da segnalare:
 - Trombosi venosa profonda 2 pz
 - Ipertensione (non severa) 2 pz

INT 02/08: CONCLUSIONI

Risultati promettenti e buon profilo di sicurezza per Everolimus

Incoraggianti i dati sul DCR e sull'attività antitumorale del farmaco

In corso studi sull'espressione di m-TOR sui campioni patologici

NEL FUTURO PROSSIMO? (Hopfener et al. 2008)

Table 1 Current status of clinical trials with agents that target growth factor receptors and related signalling pathways for treatment of biliary tract and gallbladder cancers

Name	Target	Mechanism	Cotreatment	Status	Clinical trials
Bevacizumab	VEGF	VEGF-neutralizing antibody	Erlotinib	Phase II	NCT00350753 ⁽²⁷⁾
			Erlotinib	Phase II	NCT00356889 ⁽²⁸⁾
			Radiation	Phase I	NCT00426829 ⁽²¹⁾
			Floxuridine, dexamethasone	Phase II	NCT00410956 ⁽²⁰⁾
			Gemcitabine, oxaliplatin	Phase II	NCT00361231 ⁽¹⁹⁾
Cediranib (AZD2171)	PAN-VEGFR, PDGFR, c-KIT	Tyrosine kinase inhibitor	AZD-0530	Phase I	NCT00475956
Cetuximab	EGFR	Monoclonal antibody	Gemcitabine, oxaliplatin	Phase II	NCT00552149 (BINGO) ⁽²²⁾
Erlotinib	EGFR	Tyrosine kinase inhibitor		Phase II	NCT0033462 ⁽²³⁾
			Gemcitabine	Phase I b	
			Oxaliplatin, gemcitabine, radiation	Phase I	NCT00266097 ⁽²⁴⁾
Lapatinib	EGFR, erbB2	Tyrosine kinase inhibitor		Phase II	NCT00107536 ⁽²⁴⁾
Sorafenib	VEGFR, PDGFR, c-Raf, B-Raf	Tyrosine kinase inhibitor	Oxaliplatin,	Phase II	NCT00238212 ⁽²⁵⁾
			Capecitabine	Phase I / II	NCT00634751 ⁽²²⁾
			Gemcitabine	Phase I / II	NCT00661830 (GEMSO) ⁽²⁴⁾
Bortezomib	Proteasome	Proteasome inhibitor		Phase II	NCT00085410 ⁽²³⁾
			Docetaxel	Phase I	

COLANGIOCARCINOMI

Stadio avanzato



E' necessario un lavoro d'incastro



GRAZIE PER L'ATTENZIONE