

# tumori



— a Journal of Experimental and Clinical Oncology —

OFFICIAL JOURNAL OF  
SOCIETÀ ITALIANA DI CANCEROLOGIA  
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI ONCOLOGIA MEDICA  
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA ONCOLOGICA AND  
ASSOCIAZIONE ITALIANA DI RADIOTERAPIA ONCOLOGICA



**NUOVI DATI DALL'ASCO 2009  
EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DI BEVACIZUMAB  
NEL CARCINOMA DEL COLON-RETTO**

Reprint from Volume 95, Number 4, July-August 2009



Il Pensiero Scientifico Editore

---

In copertina: Pierre Bonnard, *Barche al porto*, 1932.

Il Pensiero Scientifico Editore



# NUOVI DATI DALL'ASCO 2009 EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DI BEVACIZUMAB NEL CARCINOMA DEL COLON-RETTO

**A cura di  
Flavia Longo\* e Giovanni Mansueto\*\***

**\*Oncologia Medica A, Policlinico Umberto I, Roma; \*\*UOC Oncologia Medica, ASL Frosinone**

Reprint from Tumori, Volume 95, Number 4, July-August 2009



Il Pensiero Scientifico Editore

## NUOVI DATI DALL'ASCO 2009 EFFICACIA E TOLLERABILITÀ DI BEVACIZUMAB NEL CARCINOMA DEL COLON-RETTO

A cura di  
**Flavia Longo\* e Giovanni Mansueto\*\***

**\*Oncologia Medica A, Policlinico Umberto I, Roma; \*\*UOC Oncologia Medica, ASL Frosinone**

Il tema principale dell'ASCO di quest'anno, svoltosi ad Orlando in Florida, è stato l'individuazione del trattamento. Nei pazienti con carcinoma del colon-retto metastatico (mCRC) la scelta terapeutica dipende dalla tipologia del paziente, dai fattori prognostici clinici e biologici e dall'obiettivo primario del trattamento, curativo o palliativo. I farmaci a disposizione devono essere utilizzati all'interno di una strategia che possa sfruttare al massimo le loro potenzialità, con un occhio di riguardo alle tossicità correlate al trattamento. È ampiamente dimostrato che l'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia nel mCRC aumenta le risposte obiettive e migliora gli endpoint di sopravvivenza (PFS ed OS) rispetto alla sola chemioterapia. Dal punto di vista biologico si ritiene che la redistribuzione vascolare indotta da bevacizumab possa amplificare l'erogazione della chemioterapia nel tessuto tumorale.

Recentemente è stata presentata un'altra ipotesi, secondo cui l'aggiunta di bevacizumab provocherebbe una sensibilizzazione alla chemioterapia da parte non solo delle cellule tumorali, ma anche di quelle endoteliali, a loro volta coinvolte in una serie di meccanismi che regolano la sopravvivenza cellulare<sup>1</sup>. Questa ipotesi convalida il ruolo di bevacizumab come 'chemiosensibilizzante' anche dopo la progressione di malattia,

stabilito dalla recente pubblicazione dei risultati aggiornati dello studio BRiTE<sup>2</sup>.

Gli autori hanno suddiviso i pazienti in studio in base al trattamento ricevuto a progressione di malattia: un gruppo aveva modificato solo il regime di chemioterapia mantenendo inalterato bevacizumab (BBP, n = 642); un altro gruppo aveva ricevuto un trattamento diverso (sia biologico che chemioterapico) oppure aveva proseguito soltanto con chemioterapia (no BBP, n = 531). La sopravvivenza mediana dei pazienti che hanno mantenuto bevacizumab è stata di 31,8 mesi contro i 19,9 mesi di chi lo ha cambiato o sospeso. L'analisi multivariata ha dimostrato che proseguire bevacizumab oltre la progressione è un fattore prognostico indipendente di sopravvivenza (hazard ratio: 0,48; p <0,001). Il risultato deve essere interpretato con cautela poiché si tratta di uno studio retrospettivo, caratterizzato da una serie di variabili che ne limitano la forza delle raccomandazioni. D'altra parte esso rappresenta, con i suoi pregi e difetti, la pratica clinica quotidiana e fornisce dati interessanti che potranno essere confermati in studi prospettici randomizzati. Bevacizumab si conferma attivo in maniera indipendente dai principali marker clinici e biologici finora identificati nel carcinoma del colon-retto. ■

## BEVACIZUMAB + CHEMIOTERAPIA DI PRIMA LINEA NEL mCRC

Ducreux e collaboratori hanno confrontato l'efficacia e la tollerabilità di due diversi regimi di chemioterapia di prima linea contenenti irinotecan + bevacizumab in associazione con capecitabina o 5-fluorouracile (5-FU) in infusione<sup>3</sup>. I pazienti eleggibili avevano malattia metastatica misurabile e sono stati randomizzati a ricevere 8 cicli di XELIRI + BEV (capecitabina 1000 mg/m<sup>2</sup> x 2/die per 14 giorni + irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup> g 1 + bevacizumab 7,5 mg/kg g 1 ogni 21 gg) oppure 12 cicli di FOLFIRI + BEV (irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup> g 1 + 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> ev + acido folinico 400 mg/m<sup>2</sup> ev g 1 seguito da 5-FU 2400 mg/m<sup>2</sup> in infusione continua per 46 ore + bevacizumab 5 mg/kg g 1 ogni 2 settimane). Obiettivo primario di questo studio di fase II era la sopravvivenza libera da progressione a 6 mesi. Sono stati randomizzati 145 pazienti con caratteristiche basali bilanciate nei due bracci. Più della metà dei pazienti ha ricevuto il numero di cicli previsto (63% per XELIRI + BEV, 67% per FOLFIRI + BEV); nei pazienti di età superiore ai 65 anni la dose della capecitabina era ridotta ad 800 mg/m<sup>2</sup>. I due schemi sono risultati sovrapponibili in termini di risposte e di tempo a progressione (Tabella 1), così come equivalenti sono risultate le tossicità, maneggevoli e conosciute.

Uno studio retrospettivo è stato presentato da autori canadesi, che hanno messo a confronto le sopravvivenze di pazienti trattati in due archi temporali, pre-bevacizumab (2003-2004) e post-bevacizumab (2006)<sup>4</sup>. Sono stati inclusi i pazienti con mCRC facenti capo al British Columbia Cancer Agency (BCCA), che possiede una rete centralizzata da cui è stato possibile rilevare

TABELLA 1

Studio FNCLCC ACCORD 13/0503: risultati di efficacia (Modificata da Ducreux M et al, Proc ASCO 2009, abstr 4086<sup>3</sup>)

Risultati	BEV + XELIRI (n = 72)	BEV + FOLFIRI (n = 73)
<i>Efficacia</i>		
Tasso di risposte obiettive, % (IC 95%)*	54 (48-60)	59 (53-65)
PFS mediana	9 mesi	9 mesi
OS mediana	23 mesi	23 mesi
<i>Sicurezza (%)</i>		
Almeno un EA di grado 3/4 (grado 4)	61 (8)	60 (12)
Neutropenia di grado 3/4 (grado 4)	18 (3)	27 (4)
Diarrea di grado 3/4 (grado 4)	12 (1)	5 (0)
Eventi cardiovascolari di grado 3/4 (grado 4)	1 (0)	1 (1)
*Valutata in base ai criteri di risposta RECIST. EA: evento avverso.		

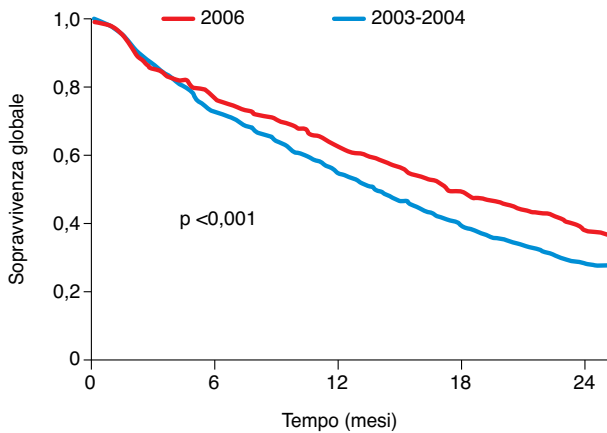
dati relativi ai pazienti, alle diagnosi ed ai trattamenti eseguiti.

Obiettivo primario era il confronto dei dati di sopravvivenza globale nelle due coorti. Endpoint secondario la sopravvivenza globale dei pazienti trattati rispetto a quelli non trattati.

Sono stati esaminati in tutto 1417 soggetti, di cui 969 nella coorte 2003-2004 e 448 trattati nel 2006. La chemioterapia veniva somministrata in base agli standard di trattamento, cioè fluoropirimidine ± oxaliplatino o irinotecan. La percentuale di pazienti trattati con terapia sistemica è aumentata tra i due periodi temporali dal 61% al 67% (p = 0,02), senza sostanziali modifiche per quanto riguarda i regimi utilizzati. L'uso di bevacizumab è ovviamente incrementato, sia nella popolazione <70 anni (da 12,7% a 50%) che nei

**FIGURA 1**

Studio retrospettivo del British Columbia Cancer Agency: curve di sopravvivenza relative al periodo pre-bevacizumab (blu) e post-bevacizumab (rosso) (Modificata da Renouf et al, Proc ASCO 2009, abstr 4114<sup>4</sup>)



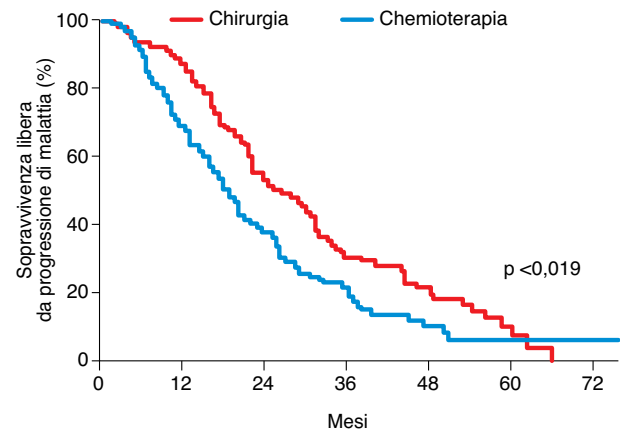
pazienti anziani (da 3,6% a 22,7%). Il follow-up mediano è di 47,3 mesi per il primo gruppo e 21,4 mesi per il secondo. La sopravvivenza globale è aumentata in maniera significativa nella coorte di pazienti trattati con il biologico (17,3 vs 13,8 mesi,  $p < 0,001$ ) (Figura 1).

Per quanto riguarda l'impiego di bevacizumab in relazione all'età emerge una differenza in sopravvivenza globale tra i due periodi che è statisticamente significativa nei pazienti fino a 70 anni (mediana: 26,5 mesi nel 2006 vs 20,3 nel 2003-2004;  $p = 0,002$ ), mentre non raggiunge la significatività nei soggetti più anziani (mediana: 19,9 vs 16,5 mesi;  $p = 0,16$ ). La differenza in sopravvivenza fra le due coorti è sicuramente dovuta all'aggiunta di bevacizumab alla chemioterapia.

La prognosi dei pazienti con metastasi epatiche sincrone da carcinoma del colon-retto è migliore in chi riceve una chirurgia radicale. Non esistono studi randomizzati secondo cui l'asportazione del tumore primitivo in presenza di malattia metastatica possa migliorare la soprav-

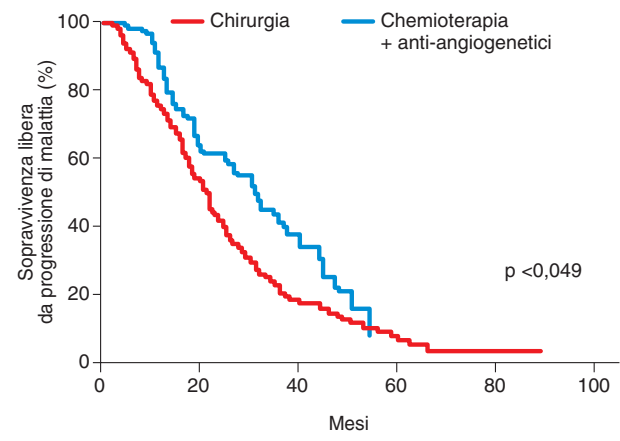
**FIGURA 2**

Chirurgia sul primitivo vs chemioterapia di prima linea nel mCRC: curve di sopravvivenza libera da progressione (Modificata da Sobhani et al, Proc ASCO 2009, abstr 4029<sup>5</sup>)



**FIGURA 3**

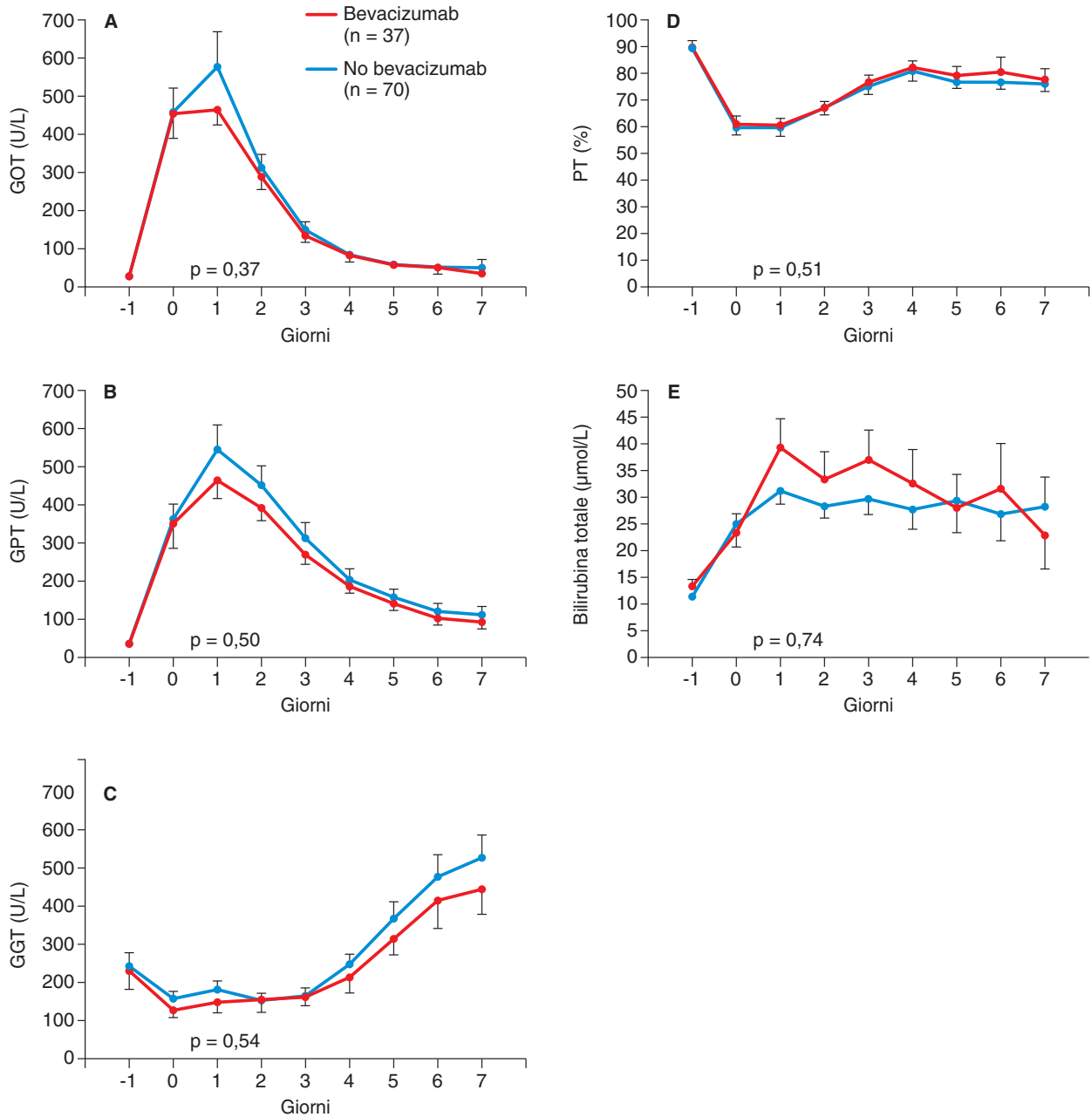
Chirurgia sul primitivo vs chemioterapia di prima linea nel mCRC: curve di sopravvivenza libera da progressione in pazienti trattati o meno con terapia anti-angiogenetica (Modificata da Sobhani et al, Proc ASCO 2009, abstr 4029<sup>5</sup>)



vivenza. Con i nuovi farmaci anti-angiogenetici, lasciare in sede una neoplasia primitiva può aumentare il rischio di sanguinamento o di perforazione a livello del tumore. Autori francesi

FIGURA 4

Indici di funzionalità epatica nei primi 7 giorni dopo metastasectomia in pazienti trattati con bevacizumab (rosso) e nel gruppo di controllo (blu). Dall'alto verso il basso: GOT (A), GPT (B), gamma-GT (C), tempo di protrombina (D) e bilirubina totale (E) (Modificata da Adam et al, Proc ASCO 2009, abstr 4093<sup>6</sup>)



hanno esaminato 228 pazienti consecutivi con mCRC trattati con chemioterapia ± biologici e successivamente con chirurgia sul primitivo ( $n = 123$ ), oppure con approccio inverso ( $n = 105$ )<sup>5</sup>. La sopravvivenza libera da progressione (Kaplan-Meier) è risultata più lunga nei pazienti trattati in prima istanza con la chirurgia rispetto alla chemioterapia (Figura 2 a pag. 5).

Gli altri fattori in grado di influenzare favorevolmente la probabilità di progressione sono: la resezione R0 ( $p < 0,0001$ ), il basso grado di differenziazione cellulare ( $p < 0,0001$ ), la presenza di malattia solo epatica ( $p < 0,0001$ ) e l'uso di farmaci anti-angiogenetici insieme alla chemioterapia (hazard ratio: 0,59;  $p = 0,015$ ) (Figura 3 a pag. 5).

In un altro studio francese sono stati trattati con chemioterapia + bevacizumab 37 pazienti con metastasi epatiche, inviati successivamente ad intervento di metastasectomia<sup>6</sup>. I soggetti sono stati confrontati con un gruppo di controllo di 70 pazienti mai trattati con bevacizumab, con l'obiettivo di valutare l'influenza del biologico sulla morbilità post-operatoria dopo epatectomia. La maggior parte dei pazienti (87%) aveva ricevuto una chemioterapia contenente fluoropirimidine + irinotecan o oxaliplatino per una media di circa 10 cicli. Bevacizumab era stato invece somministrato in media per 6 cicli. L'intervallo tra la sospensione del biologico e l'intervento è stato di 7,9 settimane (range: 3,6-18,0). La morbilità postoperatoria è stata del 35% nei pazienti trattati con bevacizumab e del 43% nel gruppo di controllo con una  $p$  non significativa (0,44). I valori della funzionalità epatica (GOT, GPT, gamma-GT, tempo di protrombina, bilirubina totale) dopo metastasectomia sono risultati sovrapponibili nei due gruppi di pazienti (Figura 4 a pag. 6).

Gli autori concludono che il trattamento pre-operatorio con bevacizumab apparentemente non influisce sul recupero della funzionalità epatica a breve termine né ha effetti negativi sulla morbilità post-operatoria.

Un altro studio con finalità simili è stato presentato dal gruppo canadese della McGill University di Montreal, che ha trattato con bevacizumab + chemioterapia 60 pazienti con metastasi epatiche prima di inviarli a metastasectomia<sup>7</sup>. I pazienti hanno ricevuto una chemioterapia contenente oxaliplatino (34/60), irinotecan (22/60) oppure entrambi (4/60), ottenendo una percentuale di risposte obiettive dell'80%. Dopo epatectomia il 10% dei pazienti ha manifestato una risposta patologica completa ed il 27% ha subito una resezione in assenza di malattia residua. Ad un follow-up mediano di 33 mesi la sopravvivenza libera da progressione è di 14 mesi; scorpendo il dato in base alla chemioterapia ricevuta si ottengono 15 mesi nei pazienti trattati con oxaliplatino e 13 in quelli che hanno ricevuto irinotecan. La sopravvivenza globale sembra interessante: l'86% dei pazienti è vivo a 2 anni, mentre le proiezioni a 3 e 5 anni riguardano, rispettivamente, il 74% ed il 55% dei pazienti. Il profilo di tossicità relativo a bevacizumab è decisamente accettabile. Gli autori hanno programmato uno studio prospettico di fase III per confermare questi brillanti risultati. ■

## TERAPIA NEOADIUVANTE NEL CARCINOMA DEL RETTO

La chemio-radioterapia concomitante con 5-FU seguita, dopo 6-8 settimane, da un intervento di escissione totale del mesoretto (TME) è il trattamento di elezione del carcinoma del retto localmente avanzato. Autori spagnoli hanno presentato uno studio in cui si ipotizzava che un trattamento di induzione trimodale (chemioterapia + radioterapia + bevacizumab) potesse migliorare il controllo locale del carcinoma del retto avanzato (studio Avacross)<sup>8</sup>. Gli autori hanno trattato 47 pazienti con malattia ad alto rischio secondo i criteri radiologici evidenziati con risonanza magnetica:

- T3 distale a livello o al di sotto della fascia dell'elevatore dell'ano (terzo inferiore del retto);
- T3 al terzo medio che dista  $\leq 2$  mm dal margine di resezione circonfrenziale inferiore;
- qualsiasi neoplasia T3 resecabile con coinvolgimento linfonodale;
- qualsiasi neoplasia T4 resecabile.

Il trattamento prevedeva 4 cicli di induzione con XELOX + bevacizumab ogni 21 giorni seguiti, dopo 3-4 settimane, da radioterapia 50,4 Gy + capecitabina 825 mg/m<sup>2</sup> x 2 gg 1-14 + bevacizumab 5 mg/kg ogni 2 settimane per 3 dosi. L'intervento di escissione totale del mesoretto veniva effettuato dopo 6-8 settimane dall'ultima dose di bevacizumab. Obiettivo primario era la percentuale di risposte patologiche complete sul pezzo operatorio. I pazienti randomizzati avevano una età media di 58 anni (30-78) ed un buon performance status (in media 90% secondo Karnofsky). La distribuzione degli stadi di malattia alla diagnosi era la seguente: T3N1 51,1%; T3N2 25,5%; T4N0-2 10,6%; T3N0 8,5%.

TABELLA 2

Studio Avacross: cause di reintervento chirurgico (Modificata da Nogue et al, Proc ASCO 2009, abstr 4100<sup>8</sup>)

Causa del reintervento	N pazienti
Ascesso pelvico	2
Chiusura della stomia	2
Deiscenza della sutura	2
Altri problemi della sutura	1
Fistola anastomotica	2
Fissurazione	1
Peritonite	1
Torsione della stomia	1

Nei 40 pazienti che hanno completato la fase di induzione si sono manifestate le seguenti tossicità di grado severo: diarrea 12,7%; neutropenia 8,5%; neuropatia periferica 6,3%; trombocitopenia 4,2%. I 39 pazienti che hanno completato la fase concomitante hanno invece avuto soprattutto proctite, linfopenia ed ipertrigliceridemia. In base ai risultati presentati, questo trattamento dimostra un notevole livello di attività, con il 90,9% dei pazienti che hanno ottenuto una risposta patologica completa o un residuo di malattia microscopico. L'aggiunta di bevacizumab non peggiora il profilo di tossicità nelle fasi di induzione e concomitante. Tuttavia, il 27% dei pazienti ha subito un nuovo intervento chirurgico per diverse problematiche (Tabella 2). ■

## BEVACIZUMAB IN PAZIENTI ANZIANI E NON-FIT

I pazienti anziani raramente sono inseriti in studi clinici ed ancor meno frequentemente vengono disegnati trial appositamente per questa popolazione. Nel carcinoma del colon metastatico la chemioterapia di prima linea ha più volte dimostrato un beneficio in questi pazienti, ancor più in associazione ai farmaci biologici. Uno studio randomizzato di fase II ha evidenziato che l'aggiunta di bevacizumab al trattamento di prima linea in pazienti anziani migliora la PFS rispetto alla sola chemioterapia<sup>9</sup>. Questo risultato è stato confermato dalla *pooled analysis* di due studi, da cui è emerso lo stesso vantaggio in sopravvivenza rispetto ai pazienti giovani senza alcuna significativa compromissione del profilo di tossicità<sup>10</sup>. All'ASCO è stato presentato uno studio multicentrico di fase II, non-controllato, condotto su pazienti anziani (età media:  $76 \pm 4,1$  anni) non pretrattati per la malattia metastatica<sup>11</sup>. Il trattamento era composto da capecitabina  $1250 \text{ mg/m}^2 \times 2 \text{ gg } 1-14$  + bevacizumab  $7,5 \text{ mg/kg}$  ev ogni 3 settimane fino a progressione di malattia. Nel caso di alterata funzionalità renale (clearance della creatinina 30-50 ml/minuto) la dose della capecitabina veniva ridotta a  $950 \text{ mg/m}^2$ . Sono stati trattati 59 pazienti con un performance status 0-1 (ECOG); circa il 25% di essi presentava una ridotta autonomia nello svolgimento delle attività quotidiane (scale di Lawton e Barthel). Obiettivo primario era la valutazione delle risposte misurate secondo i criteri RECIST. Le comorbidità più frequenti nei pazienti arruolati erano l'ipertensione (61%), la trombosi venosa (5,1%) e le malattie cardiache (5,1%); anamnesi positiva per accidenti cerebrovascolari era presente nel 3,4% dei pazienti. Sono stati somministrati in me-

TABELLA 3

Capecitabina + bevacizumab in pazienti anziani con mCRC: riepilogo eventi avversi di grado severo (Modificata da Feliu et al, Proc ASCO 2009, abstr 4119<sup>11</sup>)

Sindrome mano-piede	18,6%
Diarrea	8,5%
Trombosi venosa profonda	6,8%
Dolore	5,1%
Mucosite	3,4%

TABELLA 4

Capecitabina + bevacizumab in pazienti anziani con mCRC: risultati di efficacia (Modificata da Feliu et al, Proc ASCO 2009, abstr 4119<sup>11</sup>)

Risposta obiettiva	34,0%
Malattia stabile	37,0%
Sopravvivenza libera da progressione (mediana)	10,8 mesi
Sopravvivenza	18 mesi

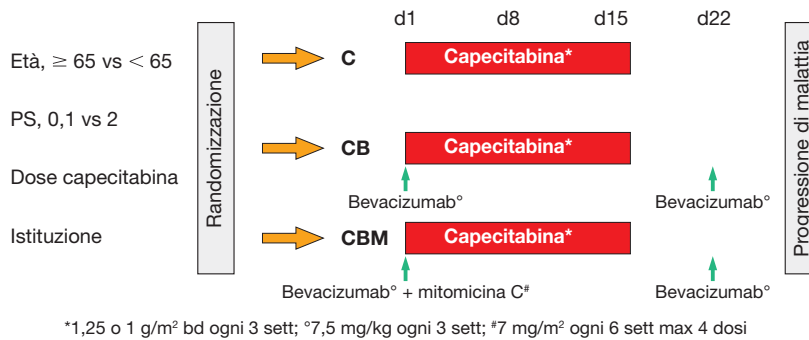
dia 7 cicli di terapia; riduzioni di dose o sospensioni temporanee si sono rese necessarie nel 23% dei pazienti trattati con bevacizumab e nel 59% di quelli che hanno ricevuto capecitabina. In questo studio la combinazione capecitabina + bevacizumab dimostra un buon profilo di sicurezza nei pazienti anziani (Tabella 3), raggiungendo i risultati attesi in termini di risposte e di sopravvivenza libera da progressione (Tabella 4).

La doppietta capecitabina + mitomicina C non è certamente tra le più studiate, ma può essere una valida alternativa in pazienti *non-fit* o che non sono in grado di ricevere una doppietta contenente oxaliplatino o irinotecan. Uno studio randomizzato di fase III (AGITG MAX) ha messo a confronto, in pazienti non pretrattati, la capecitabina da sola (C) verso capecitabina + bevacizumab (CB) oppure capecitabina + mitomicina C + bevacizumab (CBM) secondo lo schema indicato nella Figura 5 a pag. 10<sup>12</sup>.

**FIGURA 5**

Disegno dello studio AGITG MAX  
(Modificata da Tebbutt et al, Proc ASCO 2009, abstr 4023<sup>12</sup>)

CRC metastatico (adatto per capecitabina in monoterapia) stratificato per:

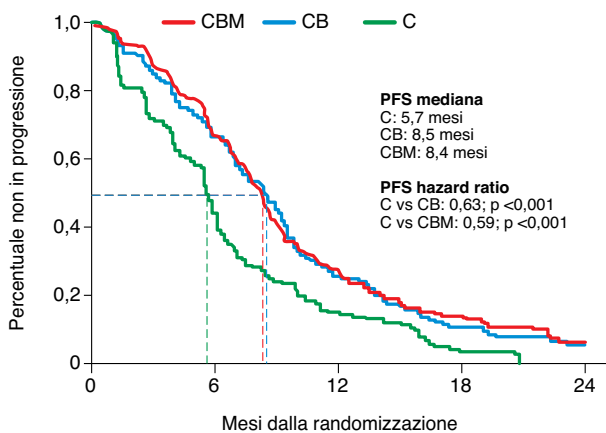


Obiettivo primario era la sopravvivenza libera da progressione, nel tentativo di definire lo schema di trattamento più adeguato per pazienti non in grado di ricevere schemi contenenti oxaliplatino o irinotecan. Sono stati randomizzati oltre 450 pazienti di età media 67 anni; la dose di capecitabina era 2000 o 2500 mg/die per 14 gior-

ni consecutivi ed i pazienti sono stati stratificati a seconda della dose ricevuta. Per quanto riguarda le tossicità di grado severo, l'unica differenza tra i regimi si è avuta con la sindrome mano-piede: 16% nel braccio C contro 26% e 28%, rispettivamente, nei bracci CB e CBM. Questa differenza, tuttavia, risulta significativa solo perché nei bracci di combinazione sono stati somministrati più cicli rispetto al braccio monoterapia (media: CB 10,7; CBM 10,9; C 8,4). In termini di risposte, i bracci di combinazione sono entrambi più attivi rispetto alla sola capecitabina, ma la significatività statistica viene raggiunta solo dal regime CBM (46% vs 31%,  $p = 0,006$ ). Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario, dimostrando un miglioramento statisticamente significativo in termini di PFS a favore dei due bracci di combinazione rispetto alla monoterapia (Figura 6). Non si è manifestato nessun peggioramento significativo della qualità della vita. Gli autori concludono che l'associazione capecitabina + bevacizumab, con o senza mitomicina C, è attiva e può essere presa in considerazione nei pazienti *non-fit* con tumore del colon-retto metastatico. ■

**FIGURA 6**

Studio AGITG MAX: curve di PFS  
(Modificata da Tebbutt et al, Proc ASCO 2009, abstr 4023<sup>12</sup>)



## SCHEDULE ALTERNATIVE (SEQUENZIALI E MANTENIMENTO)

Negli ultimi 10 anni la sopravvivenza dei pazienti con mCRC è notevolmente aumentata grazie alla disponibilità di nuovi farmaci attivi ed al loro utilizzo sequenziale. Poiché ormai sono stati superati i 2 anni di sopravvivenza mediana, è assai difficile mantenere un'intensità di dose costante della chemioterapia per un periodo così lungo. Sono state perciò individuate alcune strategie per rendere meno pesante il trattamento, come le pause programmate (*chemo-holidays*), e sono state studiate delle formule alternative di somministrazione della chemioterapia. A proposito di questo, il gruppo dell'Università dell'Aquila ha presentato lo studio POKER, in cui è stato sperimentato un regime a 4 farmaci (5-FU, bevacizumab, oxaliplatino ed irinotecan) in schedula alternata settimanale (Figura 7)<sup>13</sup>.

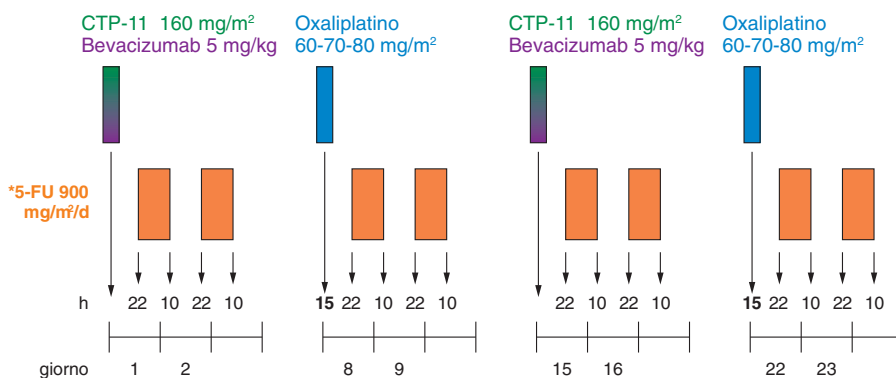
Sono stati arruolati 48 pazienti con malattia metastatica, anche non misurabile. Obiettivo primario era la valutazione delle risposte; la so-

pravvivenza ed il profilo di tossicità erano gli obiettivi secondari. L'evento avverso di grado severo più frequentemente riportato è stata la diarrea (27% dei pazienti), seguita dalla neutropenia (10%), dalla stomatite, dall'astenia e dalla nausea (6% per ognuna). Fra le tossicità di grado severo correlate a bevacizumab si registra solo l'ipertensione arteriosa nel 2% dei pazienti. Con la schedula alternata settimanale tutti e 4 i farmaci sono stati erogati con un'intensità di dose compresa tra l'80% e l'85% di quella pianificata, con una media di 5 cicli per paziente. Su 46 pazienti valutabili si è registrato l'80% di risposte obiettive (4% complete) ed il 9% di stabilità, corrispondenti ad un controllo di malattia nell'89% dei casi. Circa la metà dei pazienti con metastasi solo epatiche ha effettuato una resezione in assenza di malattia residua.

Il follow-up mediano è ancora breve (12 mesi); la proiezione dei dati di sopravvivenza (Kaplan-Meier) è di 12 mesi per la PFS e di 25 mesi per la OS. Questa strategia terapeutica sembra promettente poiché mantiene l'efficacia delle

### FIGURA 7

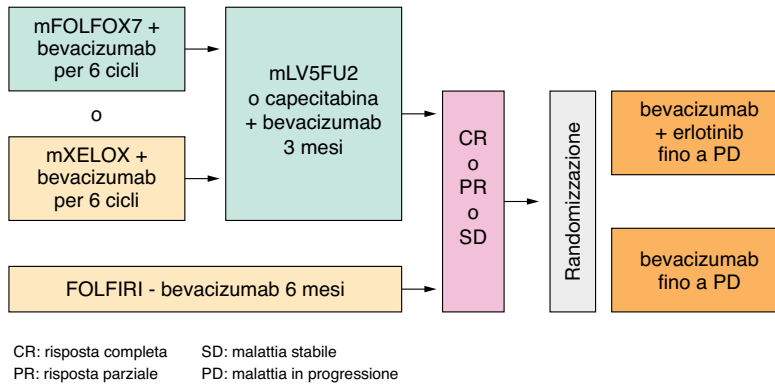
Studio POKER: schedula di somministrazione  
(Modificata da Santomaggio et al, Proc ASCO 2009, abstr 4125<sup>13</sup>)



\*5-FU in infusione di 12h (dalle 22:00 alle 10:00)

**FIGURA 8**

Disegno dello studio di fase III DREAM  
(Modificata da Tournigand et al, Proc ASCO 2009, abstr 4077<sup>14</sup>)

**TABELLA 5**

Studio DREAM: riepilogo delle tossicità  
(Modificata da Tournigand et al, Proc ASCO 2009, abstr 4077<sup>14</sup>)

Evento avverso	Induzione		Mantenimento		
	mFOLFOX + BEV (n = 92)	XELOX + BEV (n=93)	Evento avverso	BEV (n = 56)	BEV + ERL (n = 61)
Tossicità di grado severo	21	30	Neutropenia G2	0	3
Neutropenia G3/G4	6/0	1/2	Piastrinopenia G2	2	0
Neutropenia febbrile G3/G4	1/0	1/1	Nausea G2/G3	2/2	2/0
Piastrinopenia G3/G4	0/0	1/2	Vomito G3	2	0
Anemia G2/G3	8/2	15/1	Mucosite G2	2	3
Nausea G2/G3	17/4	15/6	Diarrea G2/G3	0/2	6/6
Vomito G2/G3	10/2	12/5	Tossicità cutanea G1/G2	9/0	31/38
Mucosite G2/G3	6/0	6/4	Tossicità cutanea G3/G4	0/0	16/2
Diarrea G2/G3	8/5	12/20	Ipertensione G1/G2/G3	9/3/3	15/8/0
Neuropatia G2/G3	23/3	17/1	Proteinuria G2	5	5
Sindrome mano-piede G2/G3	0/0	7/2			
Ipertensione G2/G3	2/1	3/0			
Proteinuria G2	1	5			

schedule convenzionali con una minore necessità di interruzioni temporanee o riduzioni di dose.

Il gruppo francese GERCOR ha presentato i risultati relativi al profilo di tollerabilità dello stu-

dio DREAM che prevedeva, dopo chemioterapia con mFOLFOX + bevacizumab oppure XELOX + bevacizumab, un mantenimento con bevacizumab ± erlotinib (Figura 8)<sup>14</sup>.

Lo studio in origine prevedeva la somministrazione di erlotinib *front-line* e non come mantenimento<sup>15</sup>. Poiché nei pazienti trattati con la chemioterapia in associazione ai due biologici si è registrata una notevole tossicità, gli autori – anche per i risultati di un analogo studio condotto dal gruppo del Dana Farber di Boston<sup>16</sup> – hanno deciso di modificare il disegno. Questa analisi di *safety* riguarda sia la fase di induzione che il periodo di mantenimento, i cui risultati sono riassunti nella Tabella 5.

Questa analisi dimostra che nello studio DREAM sia l'induzione con la chemioterapia che il mantenimento sono discretamente tollerati e che i due farmaci biologici in combinazione non provocano effetti indesiderati inattesi se somministrati al termine della chemioterapia. Lo studio è ancora in corso. ■

## FATTORI PREDITTIVI DI EFFICACIA DI BEVACIZUMAB

Fino ad oggi non si conosce alcun valido marcatore biologico predittivo dell'efficacia di bevacizumab. Le cellule endoteliali circolanti (CEC) sono cellule endoteliali mature rilasciate dall'intima dei vasi nel normale *turnover* fisiologico o come risultato di un trattamento antineoplastico. Studi preclinici hanno dimostrato che, durante la progressione neoplastica, la quantità di CEC è direttamente correlata con l'angiogenesi tumorale e si candida perciò come un possibile marker di efficacia dei farmaci anti-angiogenetici<sup>17</sup>. Lo studio di fase II FNCLCC-ACCORD 13/0503 trial ha randomizzato pazienti con mCRC a ricevere FOLFIRI + BEV o XELIRI + BEV ed i suoi risultati sono già stati discussi in questo report. Gli autori hanno prelevato le CEC a 145 pazienti fra quelli arruolati prima dell'inizio della chemioterapia, al giorno 2 ed al termine del trattamento (giorno 15 o 22), correlando poi i risultati alle caratteristiche dei pazienti ed all'obiettivo primario<sup>18</sup>. Le cellule endoteliali circolanti calcolate prima dell'inizio della chemioterapia sono risultate in numero più elevato nei pazienti con performance status peggiore (1-2 vs 0;  $p = 0,02$ ) e in quelli in progressione di malattia dopo 6 mesi ( $p = 0,004$ ). In questi ultimi anche il numero delle CEC calcolato al termine del primo ciclo è risultato maggiore ( $p = 0,01$ ) rispetto ai pazienti non in progressione dopo 6 mesi. Gli autori concludono che la conta delle CEC, sia prima della chemioterapia che al termine del primo ciclo, è un potenziale marker predittivo dell'efficacia di bevacizumab. Questo dato necessita comunque di conferma prospettica.

I risultati finali dello studio NSABP C-08, che ha testato l'efficacia di bevacizumab in combina-

zione con la chemioterapia adiuvante nel tumore del colon stadio II e III, sono stati presentati in sessione plenaria da Norman Wolmark, presidente del NSABP<sup>19</sup>. La differenza in termini di DFS a 3 anni tra i due gruppi di studio (mFOLFOX6 per 6 mesi vs mFOLFOX6 per 6 mesi + bevacizumab ogni 2 settimane per 1 anno) non ha raggiunto la significatività statistica, ma è emerso un dato interessante. Infatti, nel periodo di somministrazione di bevacizumab si è osservata una significativa riduzione del rischio di recidiva rispetto al gruppo di controllo (hazard ratio =

0,60; riduzione del 40% del rischio di ricaduta). Questo beneficio non si è mantenuto dopo la fine del trattamento con il biologico, il che potrebbe suggerire la necessità di un trattamento prolungato al fine di ottenere il massimo vantaggio per il paziente. Il profilo di tollerabilità di bevacizumab si è confermato favorevole anche in adiuvante, senza che si manifestassero tossicità aggiuntive rispetto a quanto atteso. Bevacizumab non è indicato come terapia adiuvante nei pazienti con carcinoma del colon-retto in stadio II e III. ■

**BIBLIOGRAFIA**

1. Kasman I, Bagri A, Mak J et al: Mechanistic evaluation of the combination effect of anti-VEGF and chemotherapy. Proc 100th Annual Meeting of AACR 2008, abstr A2494.
2. Grothey A, Sugrue MM, Purdie DM et al: Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational color study (BRiTE). J Clin Oncol 2008, 26: 5326-5334.
3. Ducreux M, Adenis A, Mendiboure J et al: Efficacy and safety of bevacizumab (BEV)-based combination regimens in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): randomized phase II study of BEV + FOLFIRI versus BEV + XELIRI (FNCLCC ACCORD 13/0503 study). Proc ASCO 2009, abstr 4086.
4. Renouf DJ, Lim HJ, Speers C et al: Impact of bevacizumab (bev) on overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (MCRC): a population-based study. Proc ASCO 2009, abstr 4114.
5. Sobhani I, Roudot-Thoraval F, Mesli F et al: Outcome of colon cancer patients with synchronous metastases. Proc ASCO 2009, abstr 4029.
6. Adam R, Wicherts DA, de Haas RJ: Postoperative liver function recovery after hepatic resection for colorectal metastases previously treated with bevacizumab. Proc ASCO 2009, abstr 4093.
7. Bouganim N, Kavan P, Eid M et al: Perioperative chemotherapy with bevacizumab (BV) for liver metastases (LM) in colorectal cancer (CRC): McGill University pilot study. Proc ASCO 2009, abstr e15027.
8. Nogue M, Salud A, Vicente P et al: Addition of bevacizumab to induction plus concomitant capecitabine-oxaliplatin (XELOX) chemoradiotherapy (CRT) in MRI poor prognosis locally advanced rectal cancer: Avacross study. Proc ASCO 2009, abstr 4100.
9. Kabbinavar FF, Schulz J, McCleod M et al: Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. J Clin Oncol 2005, 23: 3697-3705.
10. Kabbinavar FF, Hurwitz HI, Yi J et al: Addition of bevacizumab to fluorouracil-based first-line treatment of metastatic colorectal cancer: pooled analysis of cohorts of older patients from two randomized clinical trials. J Clin Oncol 2009, 27(2): 199-205.
11. Feliu J, Safont M, Salud A et al: Phase II study to evaluate the efficacy of capecitabine combined with bevacizumab as first-line treatment in elderly patients with advanced or metastatic colorectal adenocarcinoma. Proc ASCO 2009, abstr 4119.
12. Tebbutt NC, GebSKI V, Wilson K et al: International randomized phase III study of capecitabine (Cap), bevacizumab (Bev), and mitomycin C (MMC) in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC): final results of the AGITG MAX trial. Proc ASCO 2009, abstr 4023.
13. Santomaggio A, Ricevuto E, Cannita K et al: POKER schedule of weekly alternating 5-fluorouracil, irinotecan, bevacizumab, and oxaliplatin (FIR-B/FOX) in advanced colorectal cancer: a phase II study. Proc ASCO 2009, abstr 4125.
14. Tournigand C, Samson B, Scheithauer W et al: mFOLFOX-bevacizumab or XELOX-bevacizumab then bevacizumab (B) alone or with erlotinib (E) in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): interim safety analysis of DREAM study. Proc ASCO 2009, abstr 4077.

15. Tournigand C, Lledo G, Delord J et al: Modified (m)Folfox7/bevacizumab (B) or modified (m)Xelox/bevacizumab with or without erlotinib (E) in first-line metastatic colorectal cancer (mCRC): results of the feasibility phase of the DREAM-OPTIMOX3 study (GERCOR). Proc ASCO 2007, abstr 4097.
16. Meyerhardt JA, Stuart K, Fuchs CS et al: Phase II study of FOLFOX, bevacizumab and erlotinib as first-line therapy for patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol, 2007; doi: 10.1093/annonc/mdm124.
17. Martin-Padura I, Bertolini F: Circulating endothelial cells as biomarkers for angiogenesis in tumor progression. Front Biosci (Schol Ed) 2009, 1: 304-318.
18. Farace F, Mendiboure J, Adenis A et al: Circulating endothelial cell (CEC) monitoring in metastatic colorectal cancer (mCRC) patients (pts) treated with first-line bevacizumab (BEV)-based combination regimens: results of the randomized phase II FNCLCC-ACCORD 13/0503 trial. Proc ASCO 2009, abstr 4071.
19. Wolmark N, Yothers G, O'Connell MJ et al: A phase III trial comparing mFOLFOX6 to mFOLFOX6 plus bevacizumab in stage II or III carcinoma of the colon: results of NSABP Protocol C-08. Proc ASCO 2009, abstr 2.