



## Trattamento medico del carcinoma colo rettale metastatico non candidabile a chirurgia

### **Gruppo di Studio sul carcinoma del colon-retto**

**Coordinatore:** Patrizia Racca

**Comitato Estensore:** F. Leone, P. Racca, C. Granetto, M. Franchini, E. Castiglioni, C. Lanfranco, R. Spadi

### **Componenti del Gruppo di Lavoro che hanno approvato il documento**

Arnone Giovanni Pietro, Balzarini Marco, Bona Cristina Maria, Bruna Paolo, Ferrato Monia, Franchini Mario, Fusco Vittorio, Garino Mauro, Gerbino Alex Luca, Ghidoni Palmira, Giuffrida Carmela, Granetto Cristina, La Terra Antonella, Lanfranco Claudio, Leone Francesco, Leutner Monica, Massucco Paolo, Mistrangelo Massimiliano, Ongaro Raimondo Lodovico, Racca Patrizia, Rosato Lodovico, Rossi Maura, Sarli Franco, Sbrana Monica, Sciacero Piera, Solerio Dino, Spadi Rosella, Spandre Mauro, Turri Lucia.

### Quesito relativo al documento di consenso

Questo documento valuta la possibilità di uniformare il trattamento medico dei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto metastatico non operabile all'interno dei centri della Rete Oncologica del Piemonte e Valle d'Aosta.

### Statement su adesione a Linee Guida Nazionali e/o internazionali sul tema

L'elaborazione di un "documento di consenso" risponde all'esigenza di ottimizzare le risorse disponibili e tiene conto delle indicazioni dei farmaci e delle associazioni di farmaci, delle raccomandazioni delle linee-guida nazionali (AIOM) e internazionali (ESMO), nonché del rapporto costo/beneficio delle opzioni terapeutiche proponibili. Il documento di consenso non intende superare le raccomandazioni delle linee-guida esistenti, che rimangono un riferimento essenziale nelle scelte terapeutiche, ma si esprime, fra le opzioni elencate dalle linee-guida nelle diverse situazioni, individuando delle scelte preferenziali.

### Raccomandazione del Gruppo di Studio

Sono requisiti fondamentali per la gestione dei pazienti:

1. la discussione multidisciplinare all'interno dei GIC;
2. l'analisi molecolare "Ras test" intesa come ricerca di mutazioni di KRAS ed NRAS negli esoni 2, 3 e 4 e mutazione V600 di BRAF, con ottenimento del risultato entro due settimane dalla diagnosi.

Per assicurare un trattamento uniforme e globalmente sostenibile sono state indicate come raccomandabili terapie non rinunciabili per le quali un diverso trattamento è da ritenere sub-ottimale, e non raccomandabili terapie con farmaci registrati per le quali l'impatto sui costi e sulle tossicità è ritenuto troppo elevato se rapportato all'entità dei benefici.

Nella pratica clinica sono ammesse personalizzazioni dei trattamenti sulla base di considerazioni cliniche (comorbidità, precedenti tossicità) come la riduzione precauzionale delle dosi del/i primo/i ciclo/i per monitoraggio delle tossicità o l'inserimento sequenziale di farmaci in cicli di polichemioterapia per valutarne la tollerabilità.

Il principio che deve guidare l'oncologo nelle scelte terapeutiche attraverso le diverse fasi del trattamento è quello del *continuum of care*.

L'inserimento in studi clinici è sempre raccomandabile.

In situazioni in cui la terapia standard ha un'efficacia modesta (es. chemioterapia di terza linea) si raccomanda in particolare di riferire i pazienti ai centri in cui siano disponibili protocolli sperimentali.

#### Terminologia:

**-raccomandata:** si intende che una terapia debba essere presa in considerazione come prima scelta e sostituita con terapie alternative solo in situazioni particolari documentate (es. desiderio del paziente di non ricevere farmaci con tossicità cutanea).

**-possibile:** si intende che una terapia possa essere utilizzata anche se non raccomandata. In questi casi la scelta deve essere condivisa col paziente edotto dei rischi e dei benefici del trattamento stesso.

**-non raccomandata:** si intende che una terapia non debba essere presa in considerazione a meno che non si realizzino condizioni particolari (es. forte richiesta da parte del paziente che abbia le caratteristiche cliniche di idoneità ad un trattamento in label e che abbia compreso i rischi correlati al trattamento stesso).

**-non indicato:** si intende che un trattamento non debba essere preso in considerazione.

ECOG 0-1 mai operabile (Ras WT)	<b>Raccomandazione</b>
<b>PRIMA LINEA</b>	<b>Raccomandata</b> polichemioterapia + anti-EGFR (FOLFOX o FOLFIRI con cetuximab o panitumumab) fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile per un numero massimo di 12 cicli. <b>Raccomandata</b> la prima rivalutazione dopo 2 mesi di terapia.
<b>MANTENIMENTO</b>	<b>Possibile</b> depotenziamento della prima linea (es. monoterapia con fluoropirimidine) fino a progressione della malattia. Mantenimento con anti-EGFR in monoterapia <b>non indicato</b> .
<b>SECONDA LINEA</b>	<b>Raccomandata</b> polichemioterapia non utilizzata in prima linea fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile per un numero massimo di 12 cicli. <b>Possibile</b> associazione con anti-VEGF (aflibercept con FOLFIRI o bevacizumab con FOLFOX o FOLFIRI).
<b>TERZA LINEA</b>	<b>Possibile</b> riproporre polichemioterapie dove risultate efficaci in precedenza. Uso sistematico di regorafenib <b>non raccomandato</b> per lo scarso rapporto costo/beneficio. E' ritenuto <b>possibile</b> in casi selezionati (accettazione da parte del paziente edotto dei possibili effetti collaterali, mantenimento di PS ECOG=0-1).
<b>ALTRE LINEE</b>	<b>Raccomandato</b> l'inserimento in studi clinici (contattare i centri con disponibilità di farmaci sperimentali). Uso di mitomicina C <b>non raccomandato</b> , di altri farmaci (es. ciclofosfamide) <b>non indicato</b> .
ECOG 0-1 mai operabile (Ras mut)	
<b>PRIMA LINEA</b>	<b>Raccomandata</b> polichemioterapia (FOLFOX – XELOX - FOLFIRI – FOLFOXIRI) fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile per un numero massimo di 12 cicli. <b>Possibile</b> associazione con bevacizumab.
<b>MANTENIMENTO</b>	<b>Possibile</b> depotenziamento della prima linea (es. monoterapia con fluoropirimidine più o meno bevacizumab) fino a progressione della malattia.

<b>SECONDA LINEA</b>	<p><b>Raccomandata</b> polichemioterapia non utilizzata in prima linea (FOLFOX o XELOX o FOLFIRI) fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile per un numero massimo di 12 cicli.</p> <p><b>Possibile</b> associazione con anti-VEGF (aflibercept con FOLFIRI o bevacizumab con FOLFOX o FOLFIRI).</p>
<b>TERZA LINEA</b>	<p><b>Possibile</b> riproporre polichemioterapie dove risultate efficaci in precedenza.</p> <p>Uso sistematico di regorafenib <b>non raccomandato</b> per lo scarso rapporto costo/beneficio. E' ritenuto <b>possibile</b> in casi selezionati (accettazione da parte del paziente edotto dei possibili effetti collaterali, mantenimento di PS ECOG=0-1).</p>
<b>ALTRE LINEE</b>	<p><b>Raccomandato</b> l'inserimento in studi clinici (contattare i centri con disponibilità di farmaci sperimentali).</p> <p>Uso di mitomicina C <b>non raccomandato</b>, di altri farmaci (es. ciclofosfamide) <b>non indicato</b>.</p>
ECOG 2 mai operabile (Ras WT)	
<b>PRIMA LINEA</b>	<p><b>Raccomandata</b> mono o polichemioterapia: fluoropirimidine – irinotecan - FOLFOX - XELOX - FOLFIRI. Se chemioterapia ben tollerata <b>possibile</b> associazione con anti-EGFR.</p>
<b>MANTENIMENTO</b>	<b>Possibile</b> monoterapia con fluoro pirimidine fino a progressione.
<b>SECONDA LINEA</b>	<b>Possibile</b> chemioterapia con farmaci non utilizzati in prima linea.
<b>ALTRE LINEE</b>	In casi selezionati <b>possibile</b> ulteriore chemioterapia o anti-EGFR.
ECOG 2 mai operabile (Ras mut)	
<b>PRIMA LINEA</b>	<p><b>Raccomandata</b> mono o polichemioterapia: fluoropirimidine - irinotecan - FOLFOX - XELOX - FOLFIRI.</p>
<b>MANTENIMENTO</b>	<b>Possibile</b> monoterapia con fluoro pirimidine fino a progressione.
<b>SECONDA LINEA</b>	<b>Possibile</b> chemioterapia con farmaci non utilizzati in prima linea.
<b>ALTRE LINEE</b>	In casi selezionati <b>possibile</b> ulteriore chemioterapia.
BRAF mutato	
	<p><b>Raccomandata</b> polichemioterapia: FOLFOX – FOLFIRI – FOLFOXIRI fino a progressione della malattia o tossicità inaccettabile per un numero massimo di 12 cicli.</p>

	<b>Possibile</b> associazione con bevacizumab.
anziano > 75 anni	
<b>PRIMA LINEA</b>	<b>Raccomandata</b> polichemioterapia FOLFOX – FOLFIRI o capecitabina + bevacizumab.
<b>MANTENIMENTO</b>	<b>Possibile</b> monoterapia con fluoropirimidine più o meno bevacizumab.
<b>SECONDA LINEA</b>	<b>Possibile</b> polichemioterapia (non usata in prima linea) o monoterapia (es. irinotecan settimanale).
<b>ALTRE LINEE</b>	<b>Possibile</b> anti-EGFR.
<b>Motivazioni ed eventuali commenti</b>	
<p>Poiché gli studi di farmaco-economia pubblicati non sono direttamente adattabili alla realtà del nostro Paese (differenze del costo dei farmaci, politiche di cost-sharing, impatto globale sui costi di medicalizzazione) gli operatori della Rete Oncologica del Piemonte e della Valle d'Aosta sono tenuti a considerare, pur in assenza di strumenti idonei, la presenza di problemi di costo/efficacia nell'impostazione della strategia terapeutica.</p>	
<b>Bibliografia essenziale</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ Linee guida AIOM 2016 <a href="http://www.aiom.it">www.aiom.it</a>;</li> <li>✓ Linee guida ESMO 2016: Van Cutsem E, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: Ann Oncol. 2016Aug;27(8):1386-422.</li> </ul>	