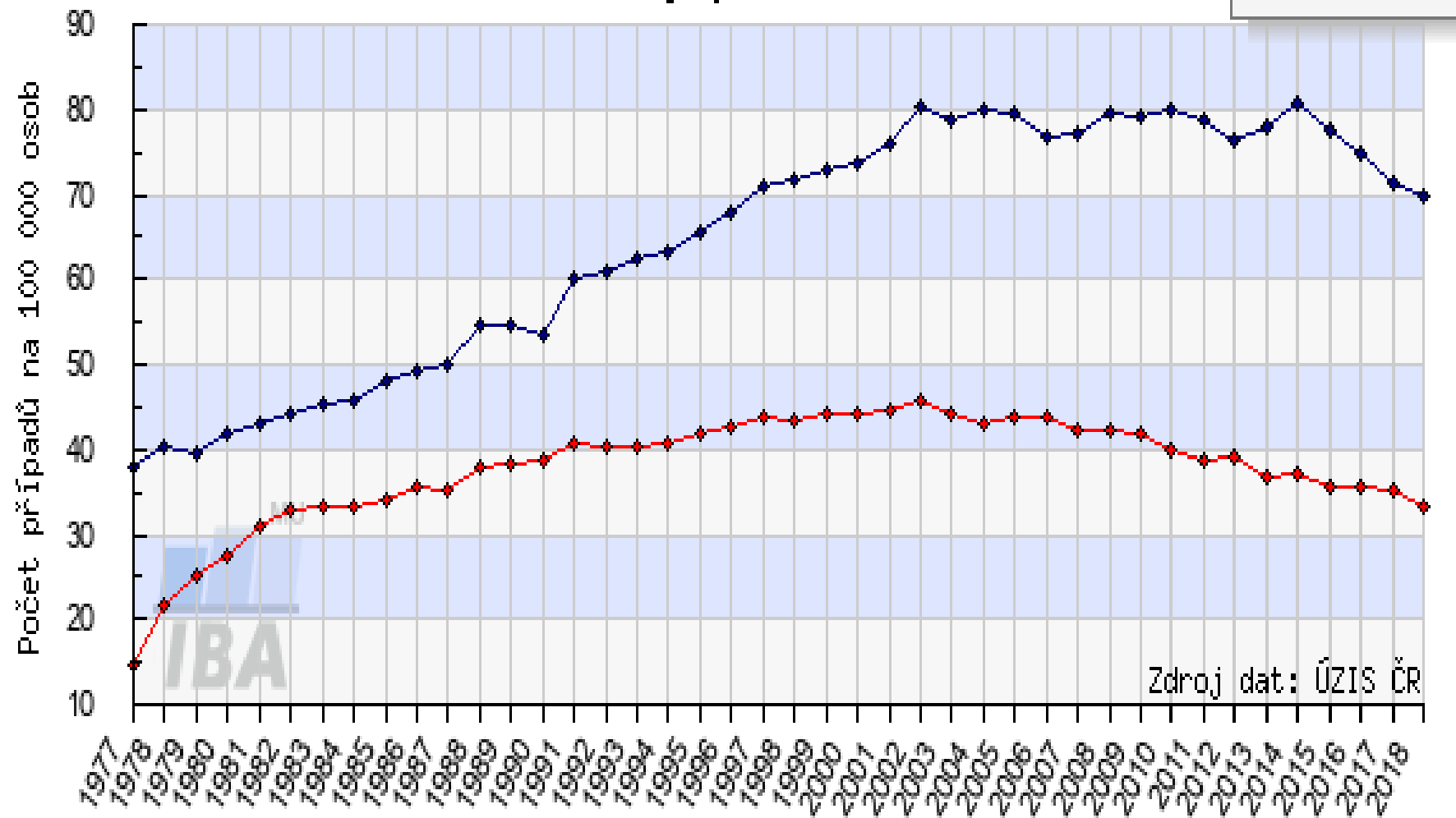


Kolorektální karcinom

Radmila Lemstrová

C18-C21 - ZN tlustého střeva a konečníku

Vývoj v čase



Analyzovaná data: N(inc)=281269, N(mor)=164176

<http://www.svod.cz>

Chirurgie – endoskopie

- Endoskopická en bloc resekce
- Hyperplastické nebo adenomatózní polypy
intraepiteliální nebo intramukózní polypy (pTis)
- pT1- dle morfologie a histologické charakteristiky
LVI?
G3?
Signifikantní (grade >1) tumour budding?
Sesilní polyp?

Chirurgická resekce T1

- Pokud není indikována endoskopická resekce pak chirurgická resekce
- Kompletní odstranění léze
- Odstranění lymfatických uzlin – zhodnocení rizika
- Pozitivní okraj (<1 mm)- riziko lokální recidivy – k reexcizi a sledování
- Pokud chirurgická resekce pro komorbidity není indikována pak kolonoskopie co 6 měsíců po odstranění polypu a CT (hodnocení LU)

T2-T4N+

- Široká resekce segmentu střeva + lymfatické drenáže
- Pravostranná, levostranná hemicolectomie, resekce rectosigmoidea
- Okraje alespoň 5 cm
- Vyšetření 12 LU
- En bloc resekce invadovaných částí přidružených orgánů při pT4

Adjuvantní terapie

- TNM staging – základem zhodnocení rizika relapsu a smrti
- 5y OS – pouze chirurgie
 - Stádium I 99%
 - Stádium II 68%-83%
 - Stádium III 45%-65%

Adjuvantní terapie st II

T3NOMO, T4NOMO

- **Hlavní prognostické faktory**
 - vyšetření LU <12
 - pT4 včetně perforace
- **Vedlejší prognostické faktory**
 - G3
 - LI, VI, PI
 - obstrukce
 - vysoké hodnoty CEA preoperačně

Adjuvantní systémová terapie 5-FU snižuje riziko smrti o 3%-5% u high risk nádorů

Prediktivní/prognostické faktory stádia II

- **MSI/MMR status**
- Věk pacienta nemá prediktivní hodnotu, nicméně nutno přihlídnout k vyšší toxicitě u starších pacientů
- DPD (Dihydropyrimidin dehydrogenáza) genotypizace nebo fenotypizace – před zahájením 5-FU
- Genové signatury (Oncotype Dx)– bez prediktivní hodnoty, pouze prognostické hodnocení
- Imunoskóre – rovněž prognostický charakter
silná predikce PFS, OS, benefit chemoterapie nejasný
- ctDNA monitoriace - tekutá biopsie ? , marker reziduální choroby ?
The CIRCULATE-IDEA a Circulatie-Europa collaborations –
pool data analýza adjuvantní terapie- právě probíhá

Stádium III

- Snížení rizika relapsu 23% MOSAIC
- 20% NSABP C-07 a XELOXA
- Zlepšení OS přidáním oxaliplatiny pouze stádium III, snížení rizika smrti 12-17%
- FOLFOX a CAPOX standard
- irinotecan, cetuximab a bevacizumab neprokázali benefit !!!

IDEA study

- Sdružená analýza 12 834 pacientů – st III
- 3 měsíce vs 6 měsíců (FOLFOX nebo CAPOX)
- Výběr režimu dle klinika – nerandomizován
- 3-year DFS podobné (74.6% a 75.5%)
- Redukce periferní neuropatie grade 2 a více z 34% na 11% (3m léčba)
- CAPOX 3 m. a FOLFOX for 6 m. adjuvant. režimy st III

Stage III

Low-risk [V]

pT1–3 N1 [V]
MSI or MSS

FOLFOX 6 months
CAPOX 3 months

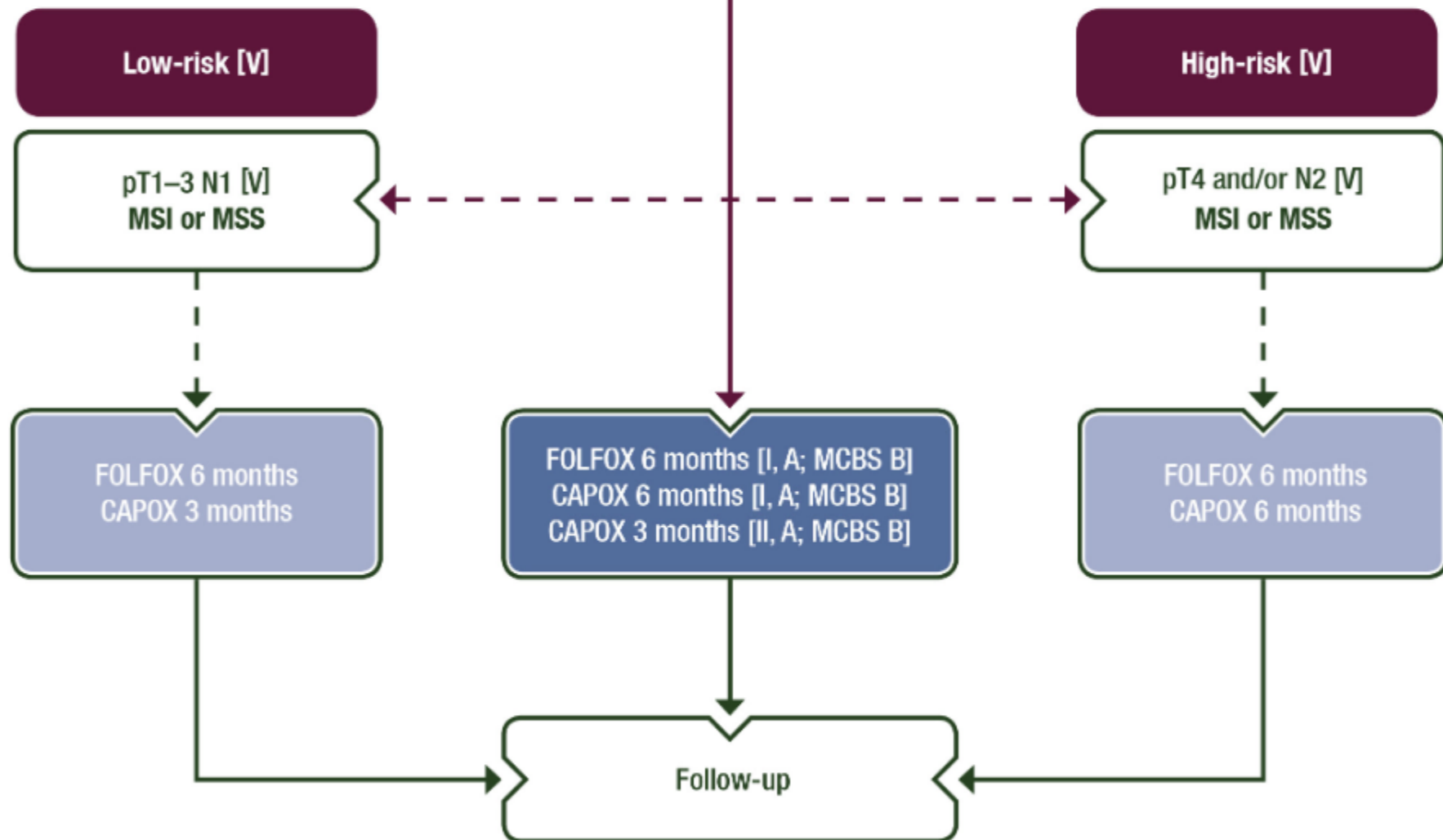
High-risk [V]

pT4 and/or N2 [V]
MSI or MSS

FOLFOX 6 months
CAPOX 6 months

FOLFOX 6 months [I, A; MCBS B]
CAPOX 6 months [I, A; MCBS B]
CAPOX 3 months [II, A; MCBS B]

Follow-up



Timing

- Adjuvantní chemoterapie do 8 týdnů po resekci
- Meta-analýza 14 studií – zpoždění spojeno s vyšším relativním rizikem smrti (HR 1.20; P =0.001)
- Adjuvance bez benefitu > 6 měsíců

Neoadjuvantní chemoterapie

- Pakety LU nebo T4b
- FOLFOX nebo CAPEOX
- **Fáze III FOxTROT**
- 3 cykly (5-FU/LV/oxaliplatina) preoperativně – chirurgie a 9 cyklů postoperativně
- Signifikantní downstaging ($P = .04$)
- Redukce inkompletních resekcí

Karcinom recta

TME (totální mesorectální excize)

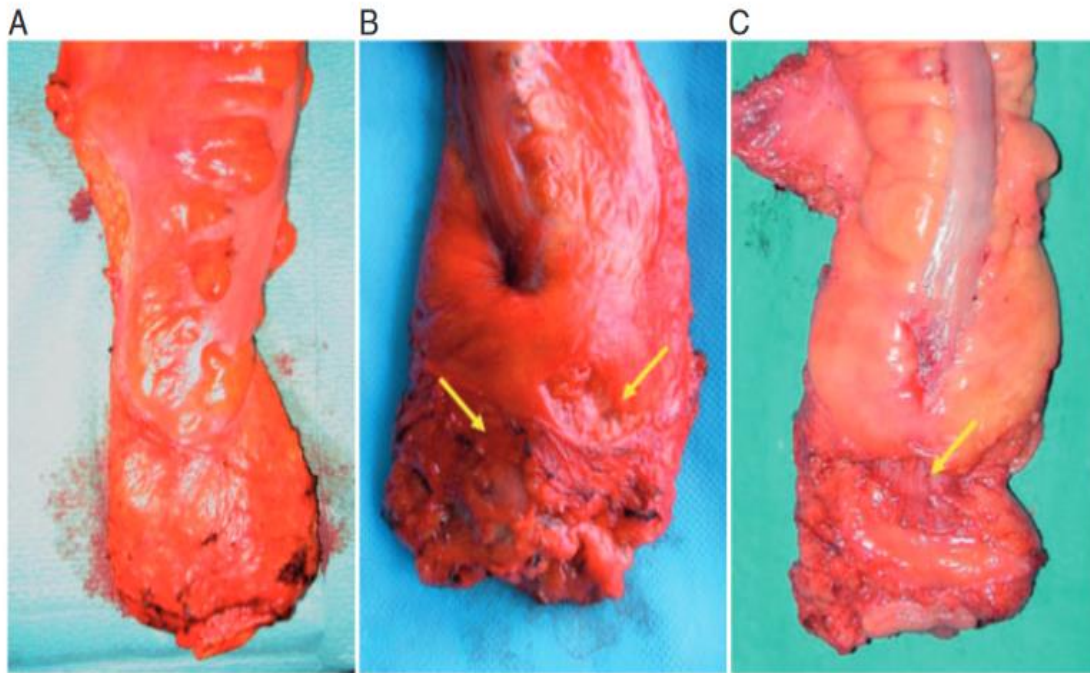


Figure 3. The definitions for defining quality of mesorectal excision [28].

(A) A complete mesorectal excision—shows good bulk of mesorectum with a smooth surface and no defects. (B) A nearly complete mesorectal excision shows good bulk of mesorectum, but some defects or irregularities in the surface (arrowed) are present. (C) An incomplete mesorectal excision demonstrating a deep defect on the mesorectum below the peritoneal reflection, which allows visualisation of the muscularis propria (arrowed).

Reprinted from [28], with permission from John Wiley & Sons, Inc.

TME

- Studie UK CR07 – TME bez RT
- Lokální recidiva 5% (27/543) u negativní CRM
- Vyvarování se dlouhodobým NÚ kombinace RT a chirurgie
 - chronická bolest
 - inkontinence stolice
 - sexuální dysfunkce

Neoadjuvance

Staging dle MR

Table 3. Subclassification of T3 rectal cancer [18]

	Depth of invasion beyond the muscularis propria (in mm)
T3a ^a	< 1
T3b	1–5
T3c	6–15
T3d	> 15

^aThis sub-classification based upon an evaluation using MRI before treatment decision is clinically valuable, and is used in these recommendations. It can be used also in the histopathological classification but is not validated and not incorporated in any of the TNM versions (5–7).

MRI, magnetic resonance imaging; TNM, tumour, node, metastasis. Reprinted from [18] with permission from Springer.

Table 6. Recommended choice of treatment options within TNM risk category of primary rectal cancer without distant metastases

Risk group	TN substage	Possible therapeutic options	Further considerations
Very early	cT1 sm1 N0 (on ERUS and MRI)	Local excision (TEM) If pT1 and no adverse features, TEM is sufficient If adverse histopathology (sm $\geq$ 2, G3, V1, L1), requires radical resection (TME) as standard	Alternatively, in the case of adverse features on pathology, TEM plus salvage (or adjuvant) CRT in perioperative high-risk patients (but unproven benefit—with high risk of local recurrence for pT2)
Early (Good)	cT1-cT2; cT3a/b if middle or high, N0 (or also cN1 if high), MRF clear, no EMVI	Surgery (TME) alone is standard. If unexpected poor prognostic signs on histopathology (CRM+, extranodal/N2), consider postoperative CRT/CT (see postoperative recommendations in Table 7)	For fragile, high-risk patients or those rejecting radical surgery (CRT with evaluation, local excision or if achieving cCR, 'watch-and-wait', organ preservation)
Intermediate	cT3a/b very low, levators clear, MRF clear or cT3a/b in mid- or high rectum, cN1-2 (not extranodal), no EMVI	Surgery (TME) alone is a standard only if good-quality mesorectal resection assured (and local recurrence $\leq$ 0.5% or, if not, preoperative SCPRT (5 $\times$ 5 Gy) or CRT followed by TME	If CRT is given and cCR is achieved, 'watch-and-wait' in high-risk patients for surgery may be considered
Bad	cT3c/d or very low localisation levators threatened, MRF clear cT3c/d mid-rectum, cN1-N2 (extranodal), EMVI+, limited cT4aN0	Preoperative SCPRT (5 $\times$ 5cGy) or CRT followed by TME, depending on need for regression	If CRT and cCR achieved, 'watch-and-wait' in high-risk patients may be considered
Advanced (Ugly)	cT3 with any MRF involved, any cT4a/b, lateral node+	Preoperative CRT followed by surgery (TME and more extended surgery if needed due to tumour overgrowth), or preoperative SCPRT (5 $\times$ 5 Gy) plus FOLFOX and delay to surgery	Alternatively, 5 $\times$ 5 Gy alone with a delay to surgery in fragile/elderly or in patients with severe comorbidity who cannot tolerate CRT

Other factors besides T and N stages are relevant, such as EMVI, MRF involvement, distance from the anus and sphincters, size of mesorectum and patient

FNOL

- Low risc

T3NO MRF clear+ no EMVI

Lokalizace umožňující svěrač zachov. výkon

- Intermediate

N1/EMVI/tu do 5 cm od anu

- High risc

cT4/cN2/infiltrace MRF/infiltrace levátorů

TNT

Krátkodobá RT (SCRT) vs. Radiochemoterapie (RT-CHT)

SCRT 25 Gy (5 x 5 Gy během týdne)

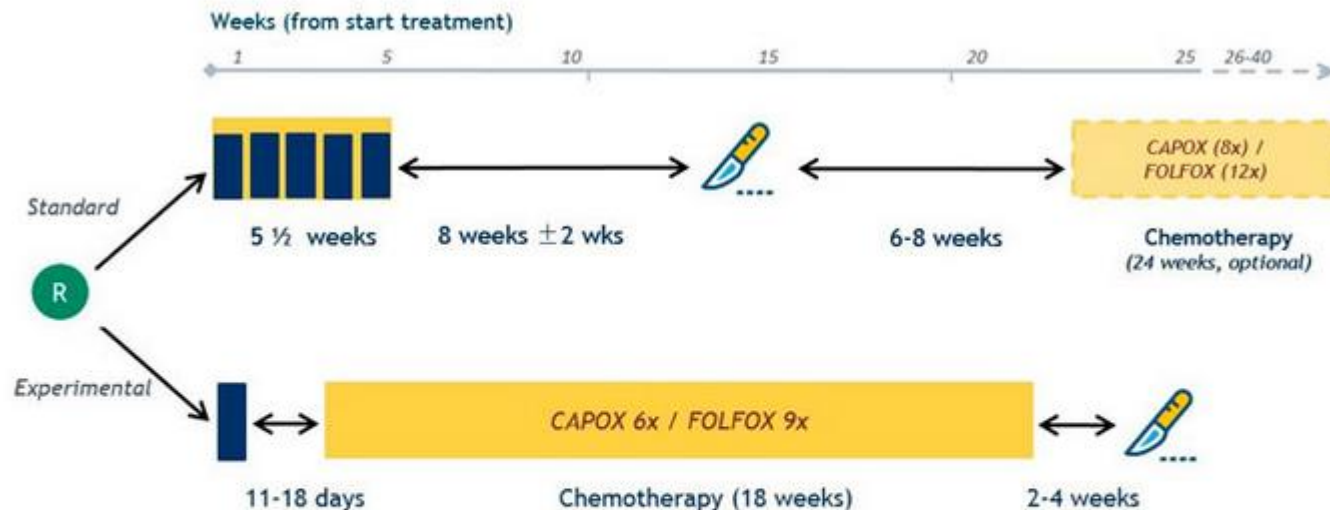
- Chirurgie do 10 dnů od 1.frakce – není downstaging, ale méně postchirurg. komplikací
- Odložená chirurgie (6 týdnů)- dosáhnuto downstagingu, ale stejné post-chirurgické komplikace jako RT-CHT

RT-CHT 45–50 Gy v 25–28 frakcích + 5,4 Gy boost

- kritická vzdálenost CRM, nutný downstaging
- Kombinace s 5-FU

High risk tu – totální neoadjuvantní radiochemoterapie

- Tu –CRM+, CMF, T4, N2
- Studie Rapido fáze III



Standard: Week 1-6: 28x1.8 Gy or 25x2 Gy at working days combined with capecitabine BID 825 mg/m² (twice daily) day 1-33-38.

Rapido

(experimentální rameno vs standard)

- pCR (28.4% vs. 14.3%).
- Treatment failure – distální meta (23.7% vs. 30.4%).
- Lokoregionální recidiva ve 3 letech 7 % obě ramena
- 7% nižší disease free TF
- 7% nižší četnost vzdálených meta
- Dvojnásobek pCR
- Přiměřená toxicita (průjmy, neuropathie)
- Bez rozdílu chirurg. Komplikací

FOLFIRINOX ?

(UNICANCER-PRODIGE 23)

- Pacienti do věku 75 let
- rectal adenocarcinoma (stage cT3 or cT4 M0)
- PS0-1
- FOLFIRINOX 6 cyklů – RT-CHT – TME – 6cyklů mFOLFOX 6
- pCR 28% vs 12%
- Toxicita 27% vs 22%
- 3-year DFS 76% vs 69% , HR 0,69 p- 0.034.
- Nový standard of care ?
- Výsledky OS nejsou k dispozici

Adjuvance

- Adjuvant. chemo nezlepšuje OS
- Některé studie poukazují pouze na prodloužení DFS
- 50% pacientů chemoterapii nedokončí !
- Rationale pro posouvání chemoterapie do neoadjuvance .

Table 7. Potential indications for postoperative chemoradiotherapy if preoperative chemoradiotherapy not given

Sufficient and necessary	Insufficient and unnecessary
CRM $\leq$ 1 mm	pT1/pT2
pT4b	pT3
pN2 extracapsular spread close to MRF	CRM > 2 mm
Extranodal deposits (N1c)	pT4a above peritoneal reflection
pN2 if poor mesorectal quality/defects	pN1
	If good quality smooth intact mesorectum
Sufficient	
pN2 low tumours within 4 cm of anal verge (risk of involved LPLN)	
Extensive extramural vascular invasion/perineural invasion close to MRF	
Borderline sufficient	
pN2 in mid/upper rectum if good mesorectal quality	
CRM 1–2 mm	
Circumferential obstructing tumours	

CRM, circumferential resection margin; LPLN, lateral pelvic lymph node; MRF, mesorectal fascia.

Watch and wait ?

- Klinická kompletní remise – hodnocení po 12 týdnech od zahájení léčby SCRT a RT-CHT
- Pouze částečná konkordance cCR a pCR
- cCR bez palpačního nálezu, rectoscopie neg
- MRI or ERUS neg LU
- Negativní biopsie jizvy
- Normalizace CEA

Watch and wait follow up

Table 1 Watch and wait protocol surveillance schedule (adapted from Habr-Gama *et al*^[10])

Assessment of complete response	Initial assessment	First year	Second year	Third year and after
DRE	10 wk	Every 1-2 mo	Every 3 mo	Every 6 mo
CEA	10 wk	Every 1-2 mo	Every 3 mo	Every 6 mo
Endoscopic assessment	10 wk	Every 1-2 mo	Every 3 mo	Every 6 mo
MRI	10 wk	If 1 st assessment normal with cCR, then every 6 mo	Every 6 mo	Every 6 mo

DRE: Digital rectal examination; CEA: Carcinoembryonic antigen; MRI: Magnetic resonance imaging; cCR: Clinical complete response.

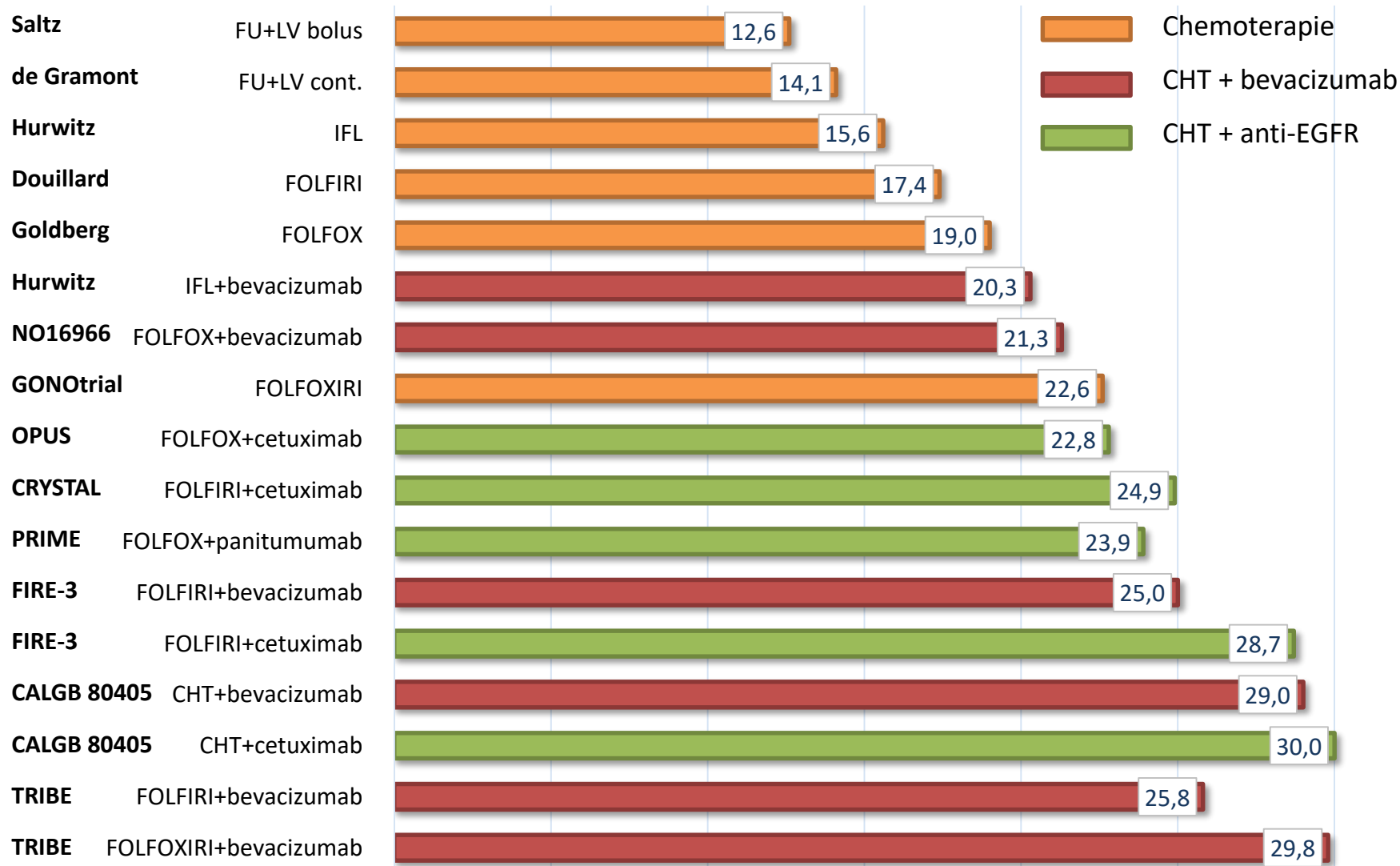
Co musí pacient ještě vědět ?

- Lokální rekurence 25% (n = 167)
- 84% v prvních 2 letech
- Endoluminal. rekurence 96% (n = 161)
- Loco-regional. LU 4% (n = 7)
- **Distal. meta 7% (n = 49)**

The International Watch & Wait database (IWWD) for rectal cancer: An update.

Iniciální léčba metastatického kolorektálního karcinomu

Medián OS ve studiích I. Linie mCRC



Saltz et al Oncologist 2001, de Gramont et al JCO 1997, Douillard et al lancet 2000 , Goldberg et al JCO 2006, Hurwitz et al NEJM 2004, Cassidy et al Br J Cancer 2011, Loupakis et al Eur J Cancer 2014, Bokemeyer et al Ann Oncol 2011, Bokemeyer et al Eur J Cancer 2012, Van Cutsem et al NEJM 2009, Douillard et al JCO 2014, Heinemann et al Lancet Oncol 2014, Venook et al JAMA 2017, Cremolini et al Lancet Onco 2015

Cíl paliativní terapie

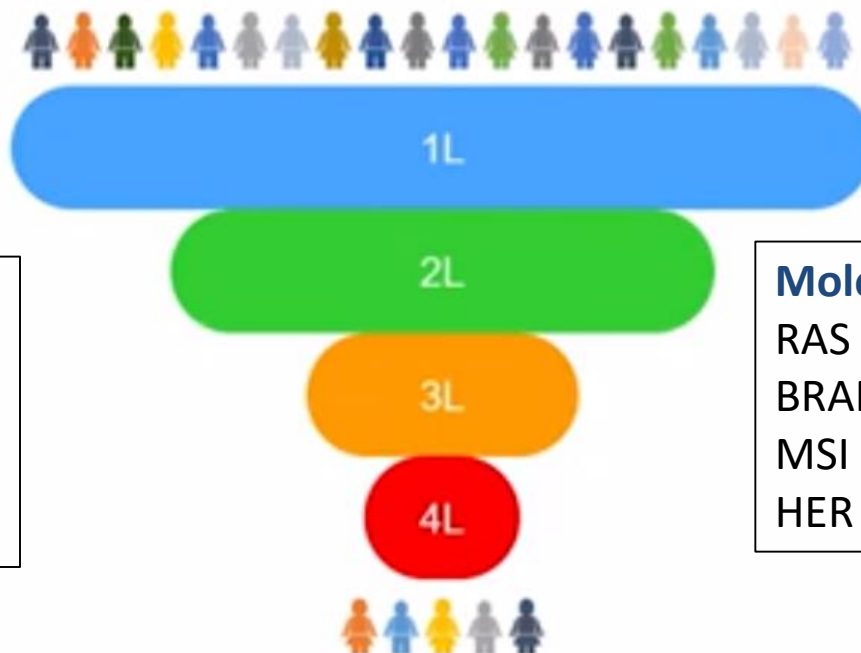
Dosažení co nejdelšího přežití
při co nejlepší kvalitě života

Správná léčba

Správnému pacientovi

Ve správný čas

Co ovlivňuje výběr terapie



Zdravotní stav pacienta

PS
Věk
Komorbidity
Předchozí léčba

Molekulární charakteristika

RAS
BRAF
MSI
HER 2

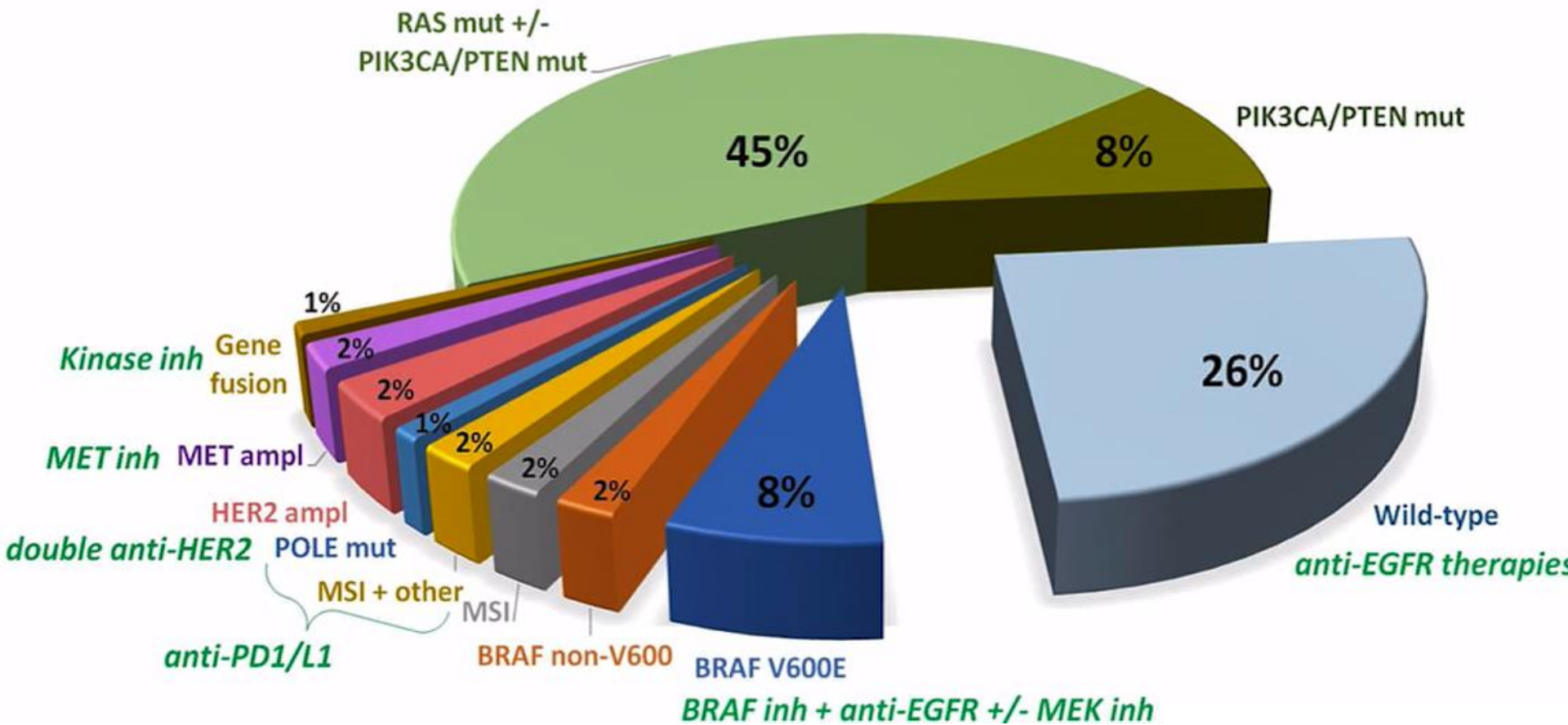
Charakteristika tumoru

Resekabilita
Tumorová nálož
Lokalizace nádoru

Přání pacienta

Kvalita života
Toxický profil

Genomika mCRC

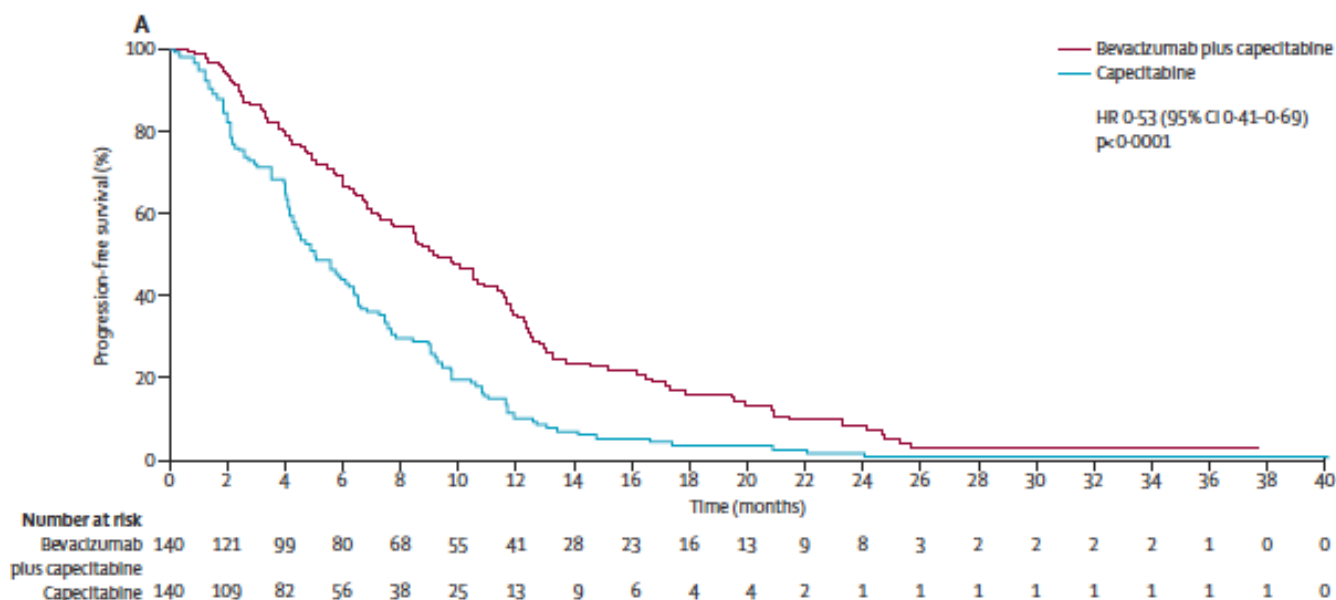


Současné možnosti léčby

Režim	Stran. restrikce	Molekul. restrikce	Preferenční indikace
Cape + BEV	Ne	Ne	Starší pacienti, Malý rozsah nádoru
FOLFOX/FOLFIRI + BEV	Ne	Ne	
FOLFOXIRI + BEV	Ne	Ne	Agresivní nádor, BRAF mt, pravostranný
FOLFOX/FOLFIRI + EGFRi	Levostr. tu	RASwt, BRAFwt HER-2 neg?	Levostranný nádor
FOLFOXIRI + EGFRi	Levostr. tu	RASwt, BRAFwt HER-2 neg?	Levostranný, rozsáhlý nádor
Anti-PD-1/kombinace	Ne	MSI-H/MMR-D	MSI-H nádory
BEACON	Ne	BRAF V600E	II.Linie

Méně agresivní terapie

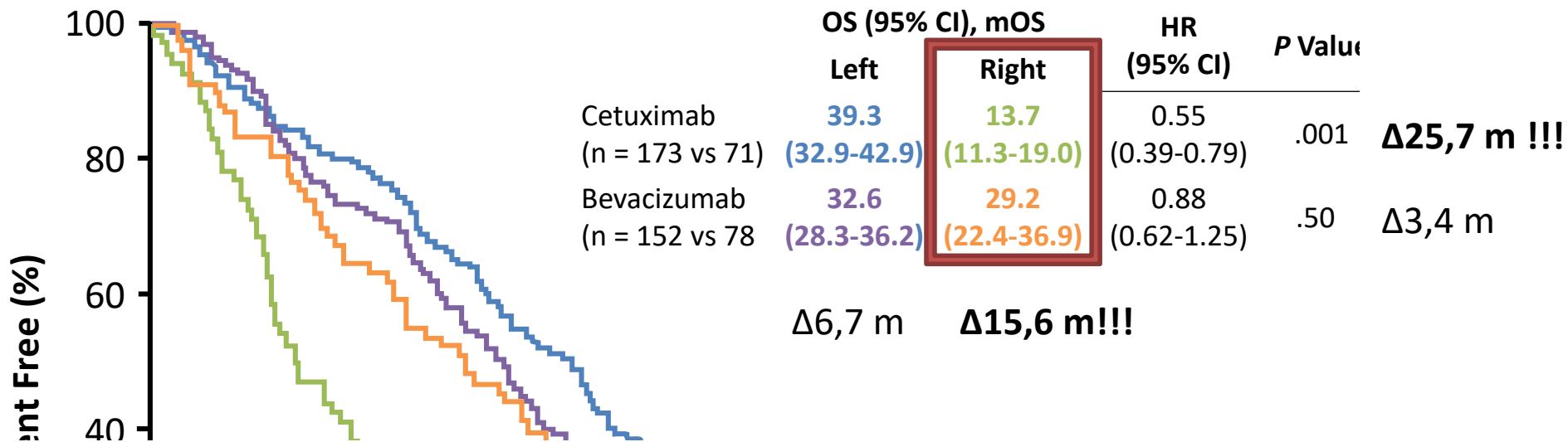
- Část pacientů nevyžaduje rychlou a výraznou odpověď
- Cílem je dobře tolerovaná neagresivní terapie
- **AVEX studie, f. III, N=280, kapecitabin +/- bevacizumab, 1. linie léčby, věk ≥ 70 let, medián věku 76 let**
- Prodloužení PFS 9,1 vs. 5,1 měsíce HR 0,53, $P < 0,0001$



Lokalizace tumoru

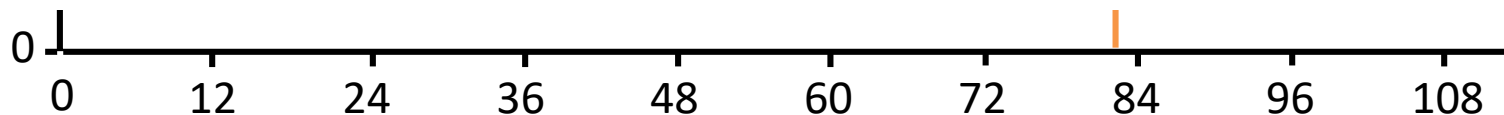
CALGB 80405, f. III, N=1134

FOLFOX + cetuximab vs. bevacizumab



Bevacizumab- pravostranné t.

Cetuximab/panitumumab- levostranné t.



Mos From Study Entry

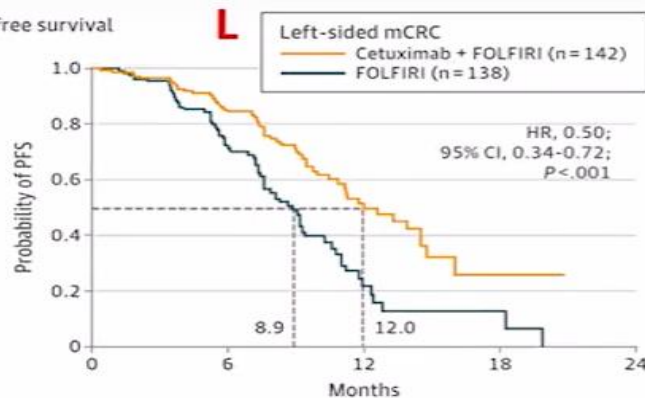
Venook et al, ESMO 2016

Lokalizace nádoru anti-VEGF vs. EGFRi

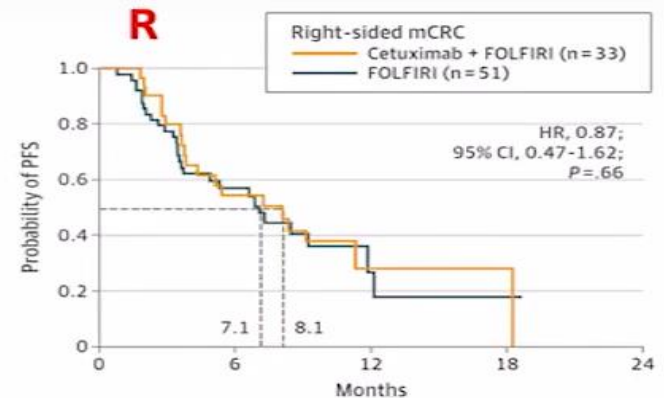
CRYSTAL: FOLFIRI +/- Cetuximab

A Progression-free survival

PFS



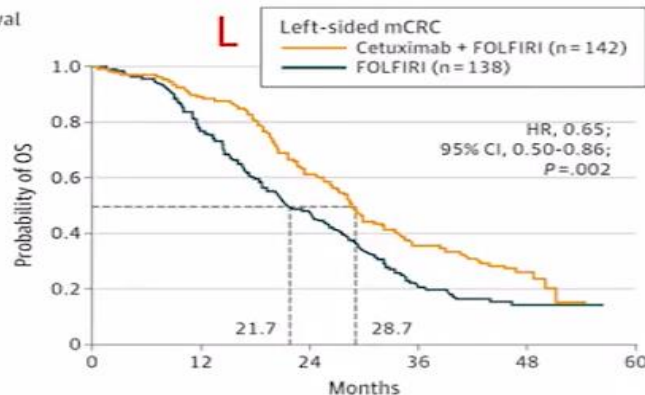
No. at risk					
Cetuximab + FOLFIRI	142	99	28	3	0
FOLFIRI	138	73	8	2	0



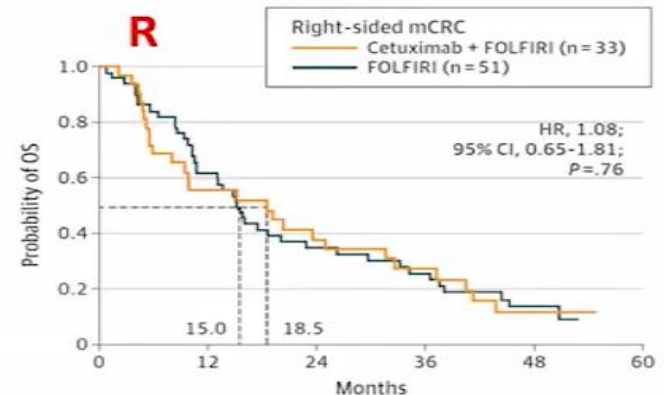
No. at risk					
Cetuximab + FOLFIRI	33	13	3	1	0
FOLFIRI	51	19	3	1	0

B Overall survival

OS



No. at risk					
Cetuximab + FOLFIRI	142	123	83	47	14
FOLFIRI	138	104	63	27	7

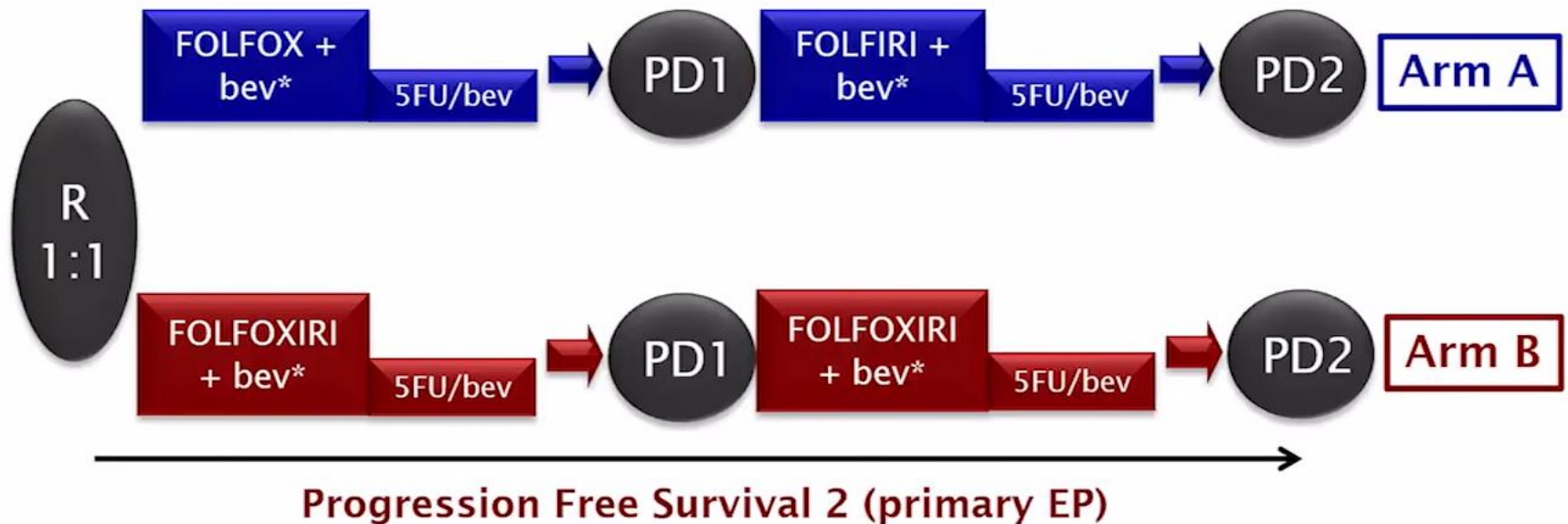


No. at risk					
Cetuximab + FOLFIRI	33	16	11	7	1
FOLFIRI	51	31			

Tejpar et al., JAMA Oncol 2016

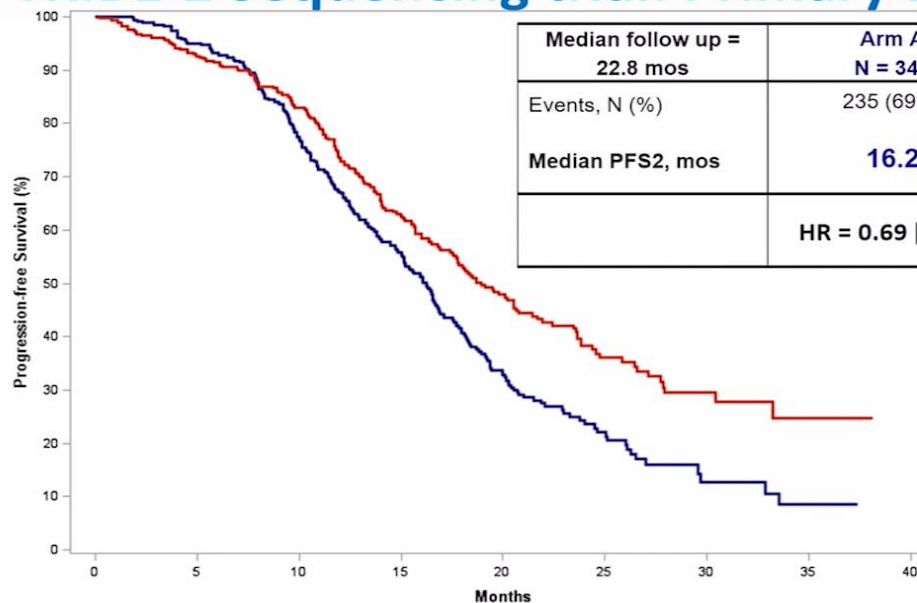
FOLFOXIRI

TRIBE-2 Sequencing trial



* Up to 8 cycles

TRIBE-2 Sequencing trial: Primary EP



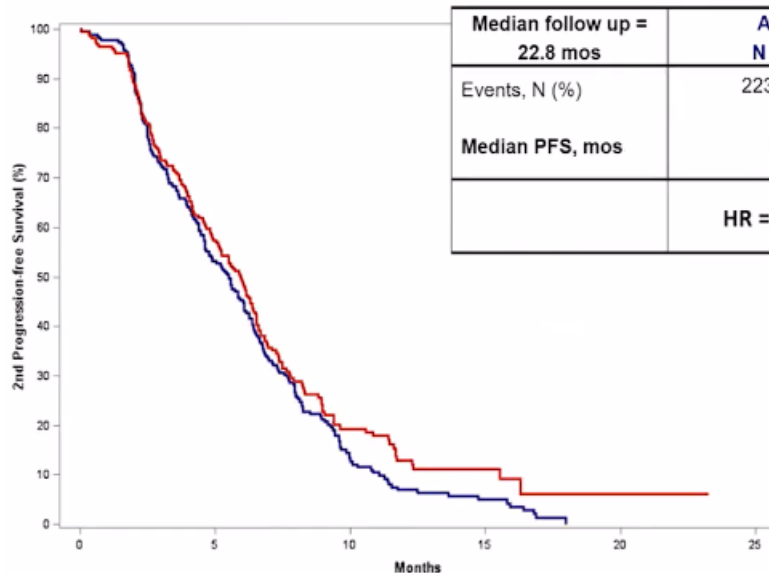
Median follow up = 22.8 mos	Arm A N = 340	Arm B N = 339
Events, N (%)	235 (69%)	188 (55%)
Median PFS2, mos	16.2	18.9
HR = 0.69 [95% CI: 0.57-0.83] p<0.001		

Cremolini et al., ASCO 2019



No. at Risk	340	339
ARM A	319	253
ARM B	313	273
	167	73
	29	7
	2	2
	0	0

TRIBE-2: Second PFS



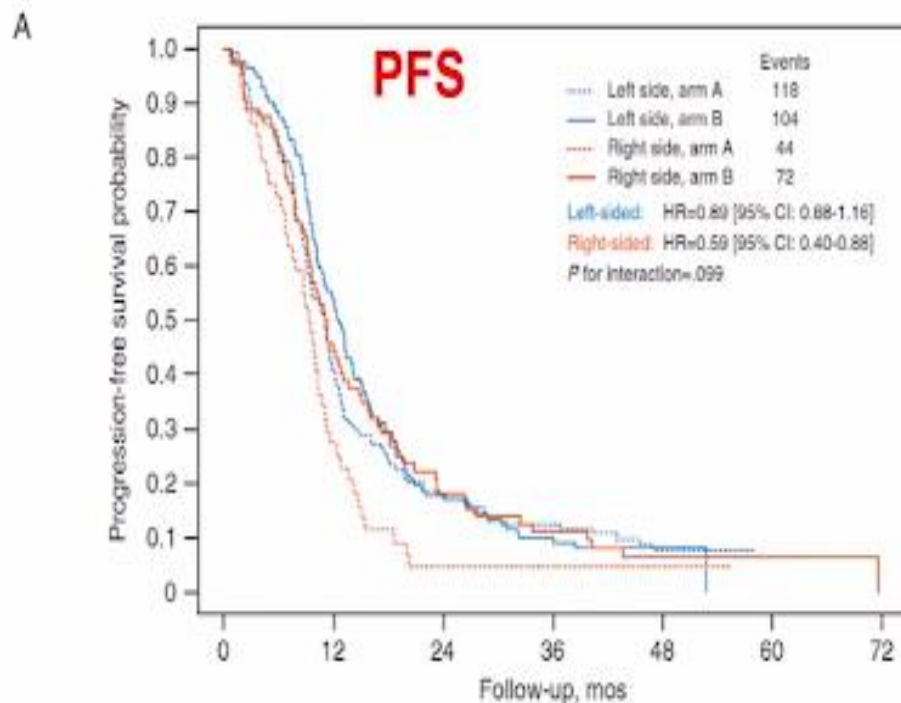
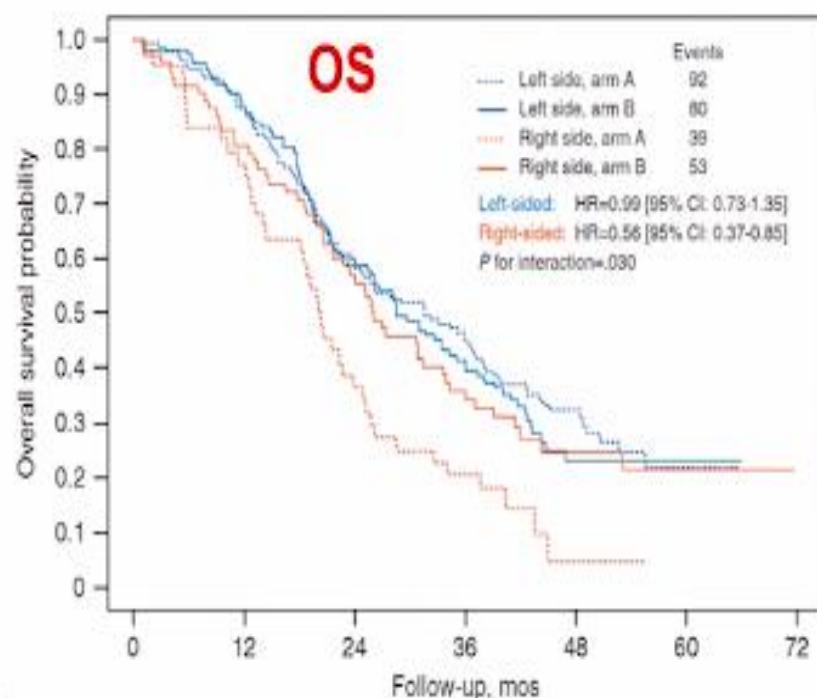
Median follow up = 22.8 mos	Arm A N = 276	Arm B N = 242
Events, N (%)	223 (81%)	169 (70%)
Median PFS, mos	5.5	6.0
HR = 0.86 [95%CI: 0.70-1.05] p=0.120		

Cremolini et al., ASCO 2019



No. at Risk	276	242
ARM A	127	114
ARM B	23	27
	7	6
	0	2
	0	0

OS and PFS by Sidedness in TRIBE (FOLFIRI+ BEV vs FOLFOXIRI + BEV)



No. at risk

Left side, arm A	129	113	75	57	23	2	0
Left side, arm B	113	98	65	43	13	4	0
Right side, arm A	44	34	16	9	1	0	0
Right side, arm B	72	58	41	23	9	2	0

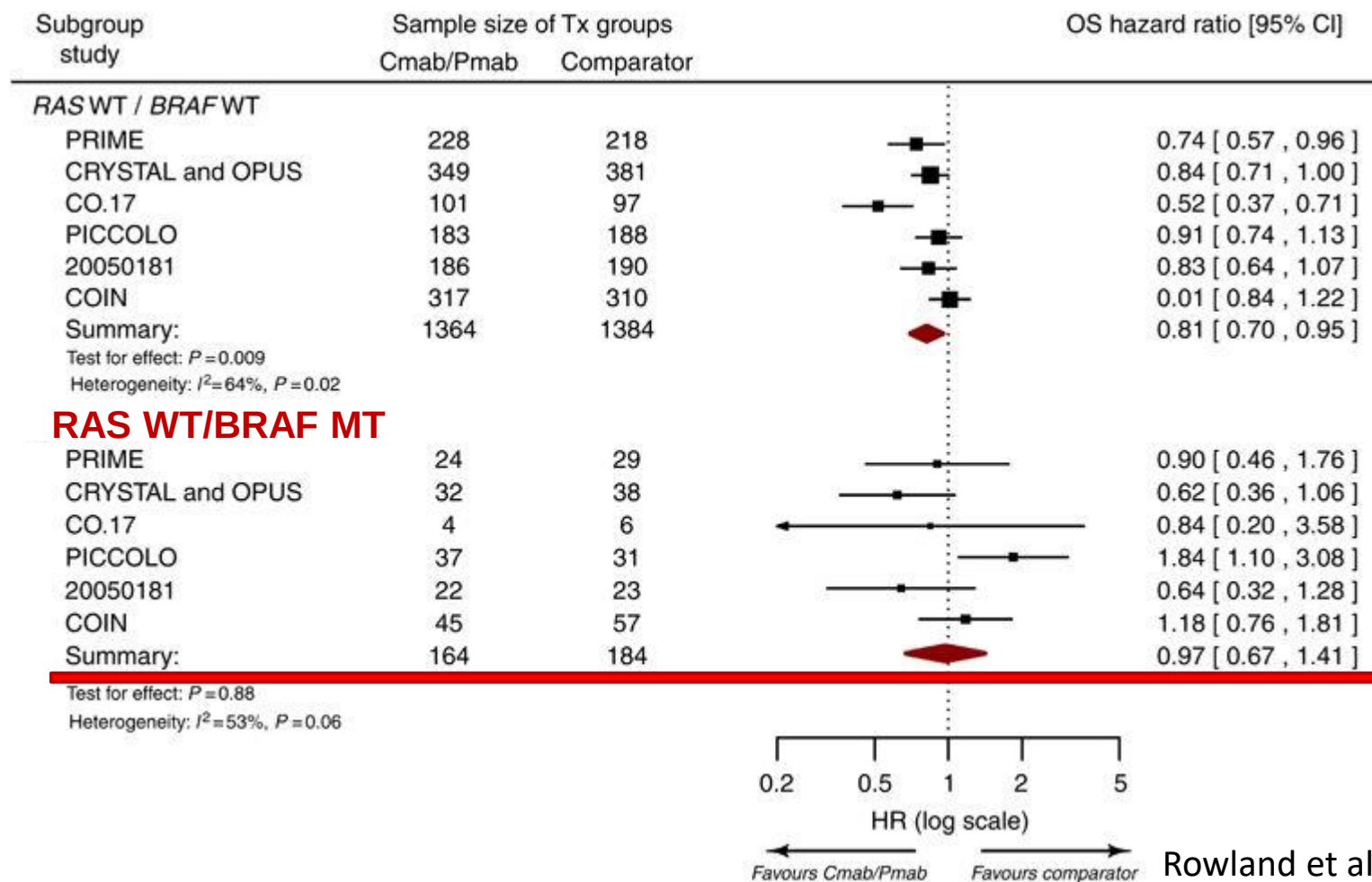
No. at risk

Left side, arm A	129	52	23	15	7	0	0
Left side, arm B	113	60	20	11	4	0	0
Right side, arm A	44	12	2	2	1	0	0
Right side, arm B	72	32	13	8	4	2	0

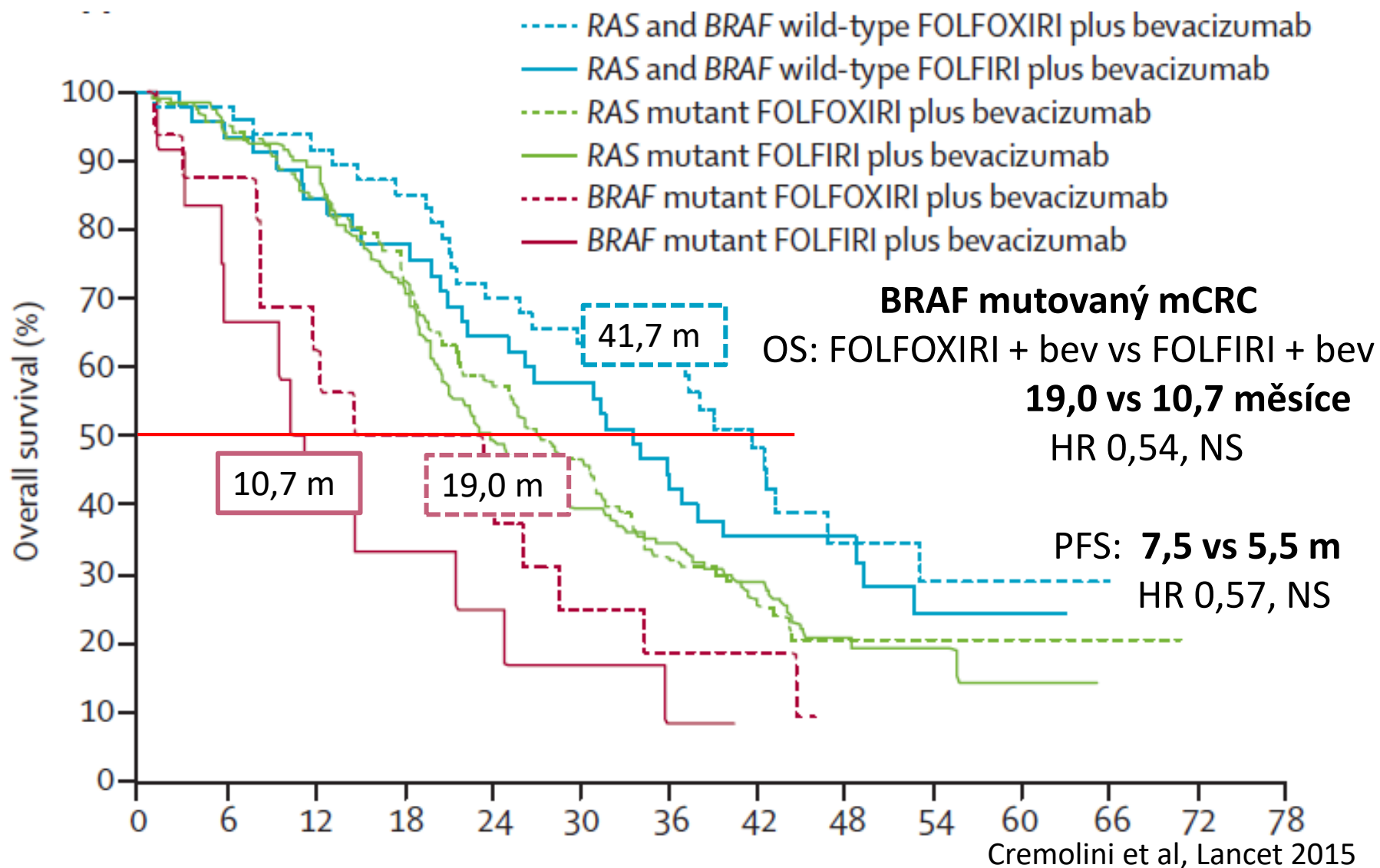
Triplet improved outcome (only) in right-sided cancers! Cremolini, et al. Ann Oncol 2018

BRAF mutace a anti-EGFR

Metaanalýza 8 studií, CHT/BSC +/- anti-EGFR, 3168 pac., BRAF mut 11,1%



BRAF mutace a TRIPLET



HER2

- HER2 pozitivita (overexprese nebo amplifikace) u 2-10% mCRC
- Častěji nádory s plicními metastázemi a častěji levostranné
- Retrospektivně opakovaně prokázaná **rezistence na anti-EGFR terapii**:
- Sartore-Bianchi A, et al., analýza 1485 KRAS wt pacientů, HER2+ 6,7%
 - PFS HER2+ vs HER2- **5,7 vs 7 měsíce** (HR 1.35; $P = 0.087$)
- Raghav et al., analýza 168 RAS/BRAF wt pacientů, HER2+ ?????
 - PFS HER2+ vs HER2- **2,8 vs 8,1 měsíce** (HR 7,05; $P < .001$)
- HER2 amplifikace/overexprese může být zdrojem rezistence na anti-EGFR terapie ale je potřeba dalších studií

Dosažení iniciálně největší odpovědi

- U pacientů s cílem dosažení operability onemocnění nebo v případě symptomatického onemocnění
- Zásadní pro odpověď je RAS status a lokalita
- Pro RAS mutovaný nádor a pravostranný tumor – FOLFOXIRI + bevacizumab
- Studie TRIBE, f. III, 503 pacientů, FOLFOXIRI+bev vs. FOLFIRI+bev

		Response rate		OR
	N	FOLFOXIRI + bevacizumab	FOLFIRI + bevacizumab	
Celá populace	508	65%	53%	1.64 (1.15 -2.35)
Levý kolon	242	64,6	56,6	1.43 (0.84–2.44)
Pravý kolon	116	63,9	54,6	1.48 (0.68–3.26)
RAS wt	124	68,3	65,6	1.13 (0.53-2.41)
RAS mut	209	63,9	51,5	1.71 (0.97-3.02)
BRAF mut	25	50,0	45,5	1.23 (0.23-6.44)

Dosažení iniciálně největší odpovědi

- Pro RAS wt a současně levostranný tumor CT + anti-EGFR

		Response rate		OR
	N	FOLFIRI + cetuximab	FOLFIRI	
CRYSTAL	364	65%	53%	3.11 (2.03-4.78)
Levý kolon	280	72.5	40.6	3.99 (2.40-6.62)
Pravý kolon	84	42.4	33.3	1.45 (0.58-3.64)
		FOLFIRI + cetuximab	FOLFIRI + bevacizumab	
FIRE-3	400	65,3	58,7	1.33 (0.88-1.99)
Levý kolon	306	68.8	61,7	1.37 (0.85-2.19)
Pravý kolon	88	52,6	50,0	1.11 (0.48-2.59)

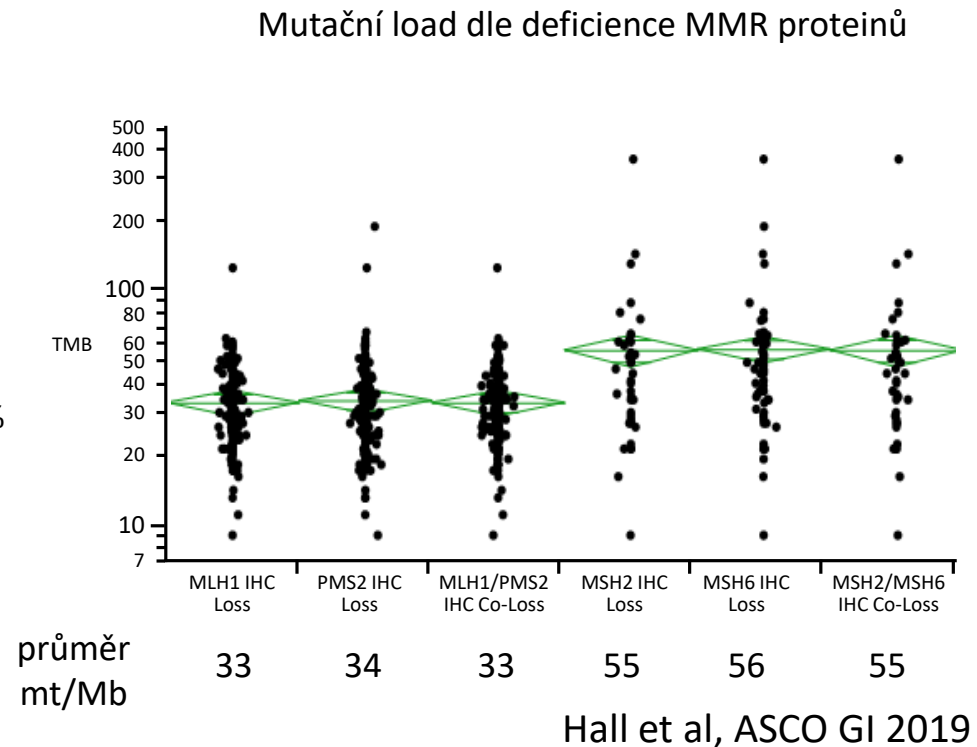
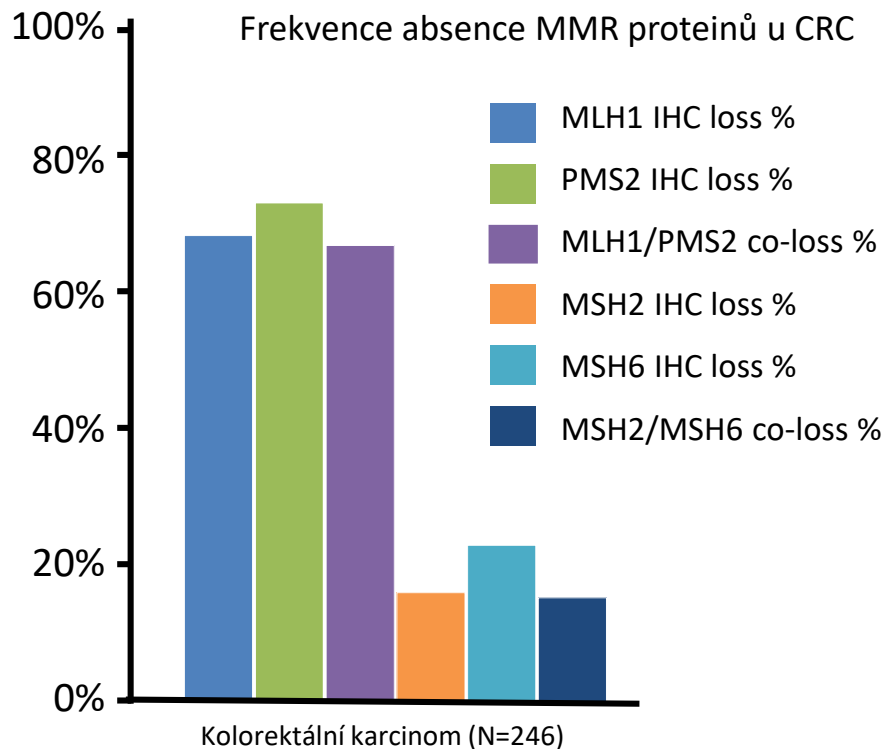
		Response rate		OR
	N	FOLFOX + panitumumab	FOLFOX	
PRIME	641	57%	48%	P=0,02
Levý kolon	324	67,9	52,6	1,91 (1.18-3.07)
Pravý kolon	84	42,1	34,8	1.36 (0.51-3,62)
		FOLFOX + panitumumab	FOLFOX + bevacizumab	
PEAK	278	63,6	60,5	
Levý kolon	107	64,2	63,6	1.33 (0.57-3.11)
Pravý kolon	36	57,4	50,0	1.75 (0.36-8.39)

Dosažení nejlepší odpovědi - souhrn

	Pravý kolon	Levý kolon
RAS/BRAF wt	FOLFOXIRI + bevacizumab	FOLFIRI/FOLFOX + anti-EGFR (FOLFOXIRI + anti-EGFR)
RAS mut	FOLFOXIRI + bevacizumab	FOLFOXIRI + bevacizumab
BRAF mut	FOLFOXIRI + bevacizumab	FOLFOXIRI + bevacizumab (FOLFOX + bevacizumab)

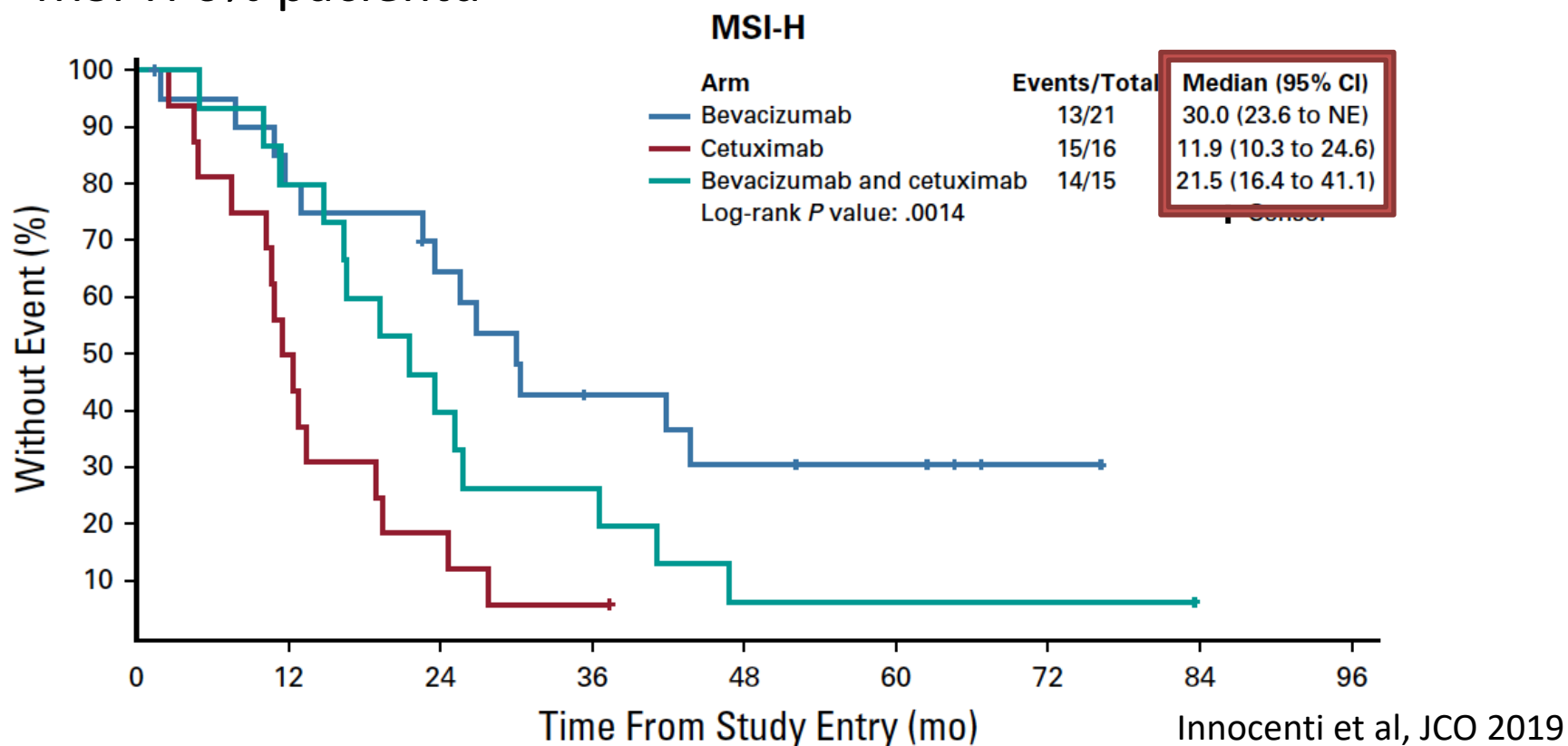
MSI-H kolorektální karcinom

- Cca 5% pacientů s metastatickým CRC
- Hodnocení IHC (deficience MMR proteinů) nebo genetická analýza MSI
- Relativně agresivnější nádory s rezistencí na terapii
- Senzitivní na imunoterapii



MSI-H mCRC a standardní léčba

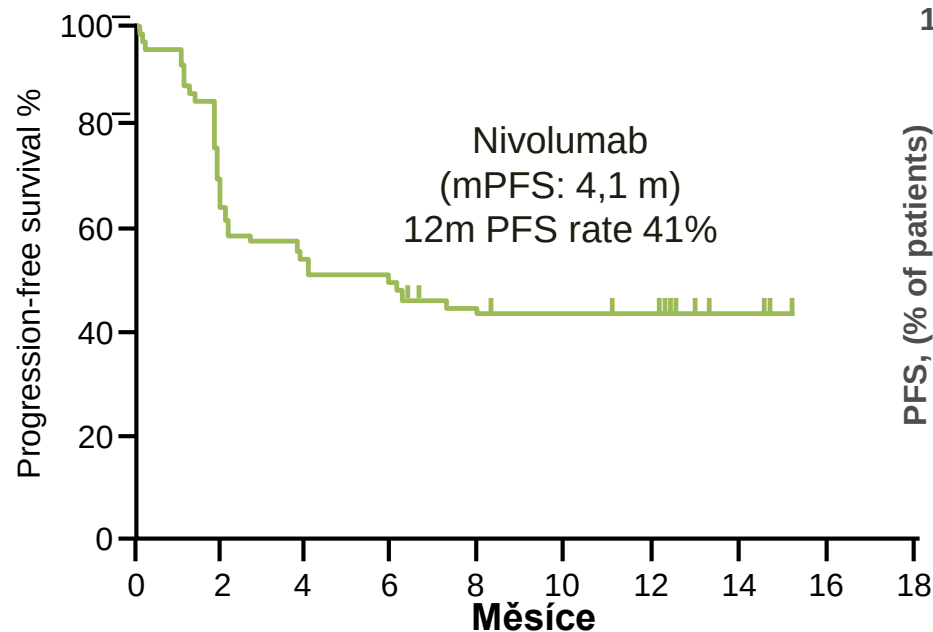
- **CALGB 80405**, N=927 pacientů
- FOLFOX + cetuximab vs. bevacizumab
- MSI-H 6% pacientů



MSI-H mCRC a imunoterapie

Pembrolizumab, MSI-H mCRC, N=63,
≥ 1 linii léčby, f. II (KEYNOTE-164)

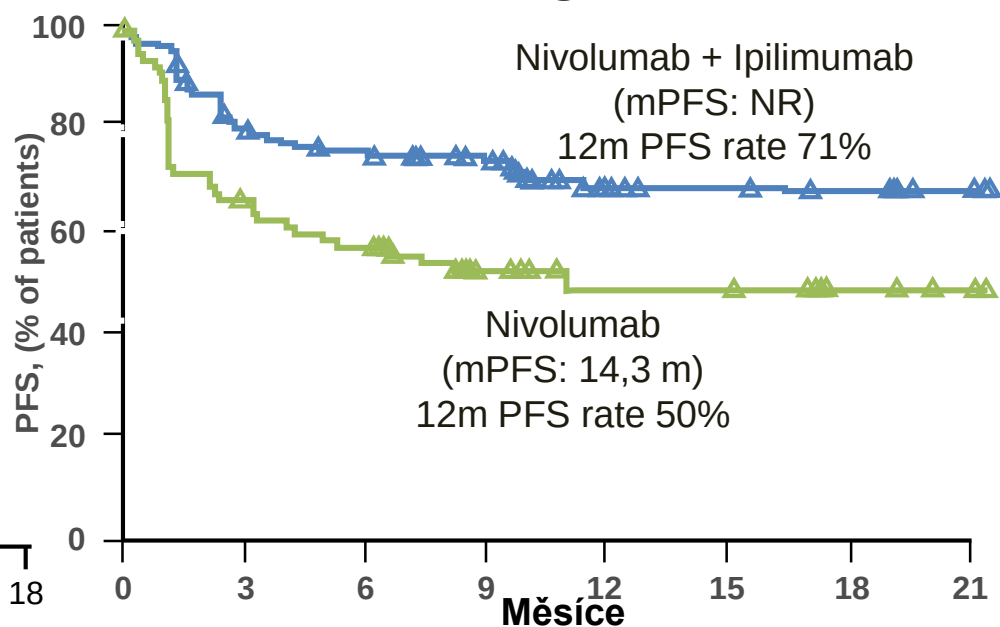
PFS



MSI-H (n=63)	
Medián PFS	4,1
ORR %	32

Nivo vs. Nivo+Ipi, MSI-H mCRC, N=74+119,
po ≥ 1 linii léčby, f. II (CheckMate-142)

PFS



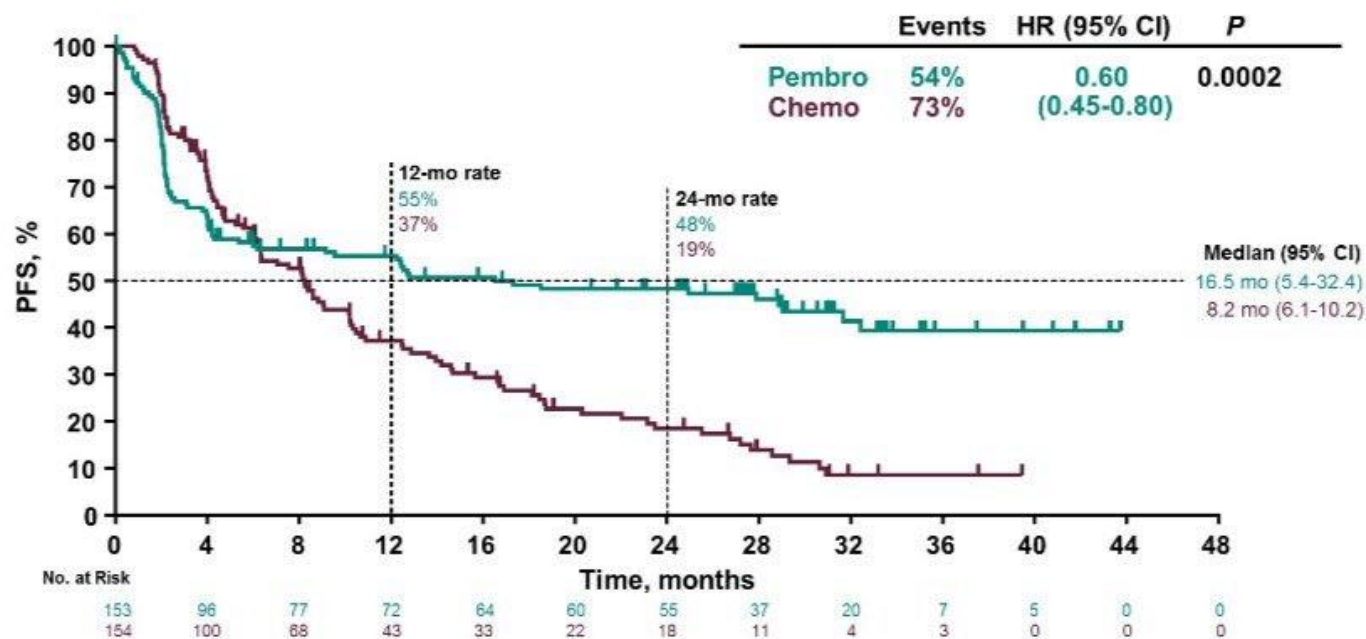
	NIVO 3 mg/kg (n=70)	NIVO 3 mg/kg + IPI 1 mg/kg (n=30)
Medián PFS	17,1	NR
ORR %	31	55

Le DT, et al. ASCO 2016, Overman et al, Lancet Oncol. 2017, Overman et al, JCO 2018

Keynote 177

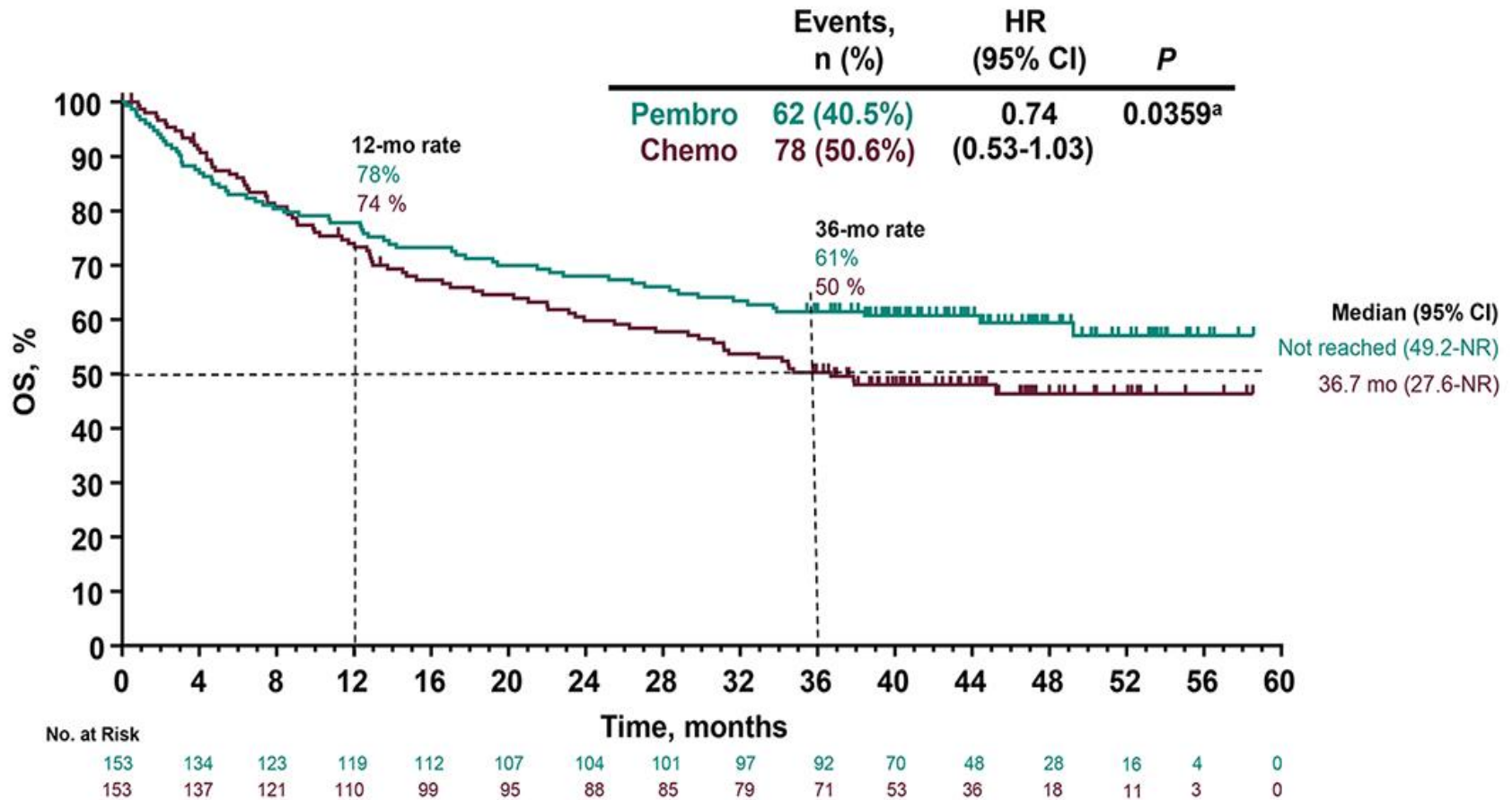
1.linie pembro vs chemo

Progression-Free Survival



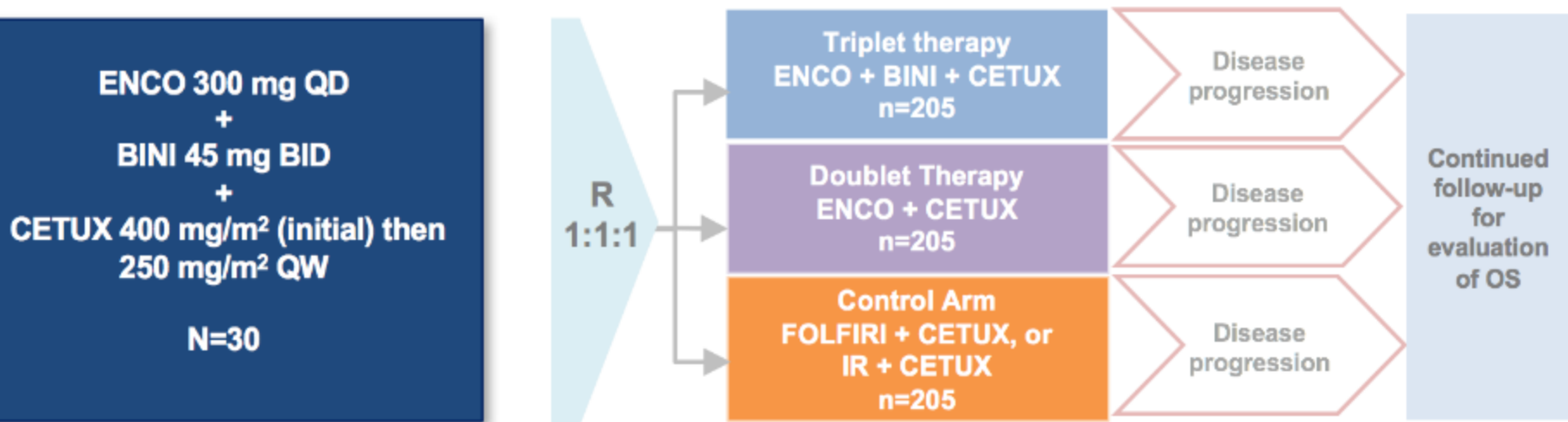
Median study follow-up: 32.4 months (range, 24.0 – 48.3); PFS (time from randomization to first documented disease progression or death) assessed per RECIST v1.1 by RCR. Superiority of pembrolizumab vs chemotherapy for PFS was demonstrated at the pre-specified one-sided $\alpha = 0.0117$; Data cut-off: 19-Feb-2020.

OS



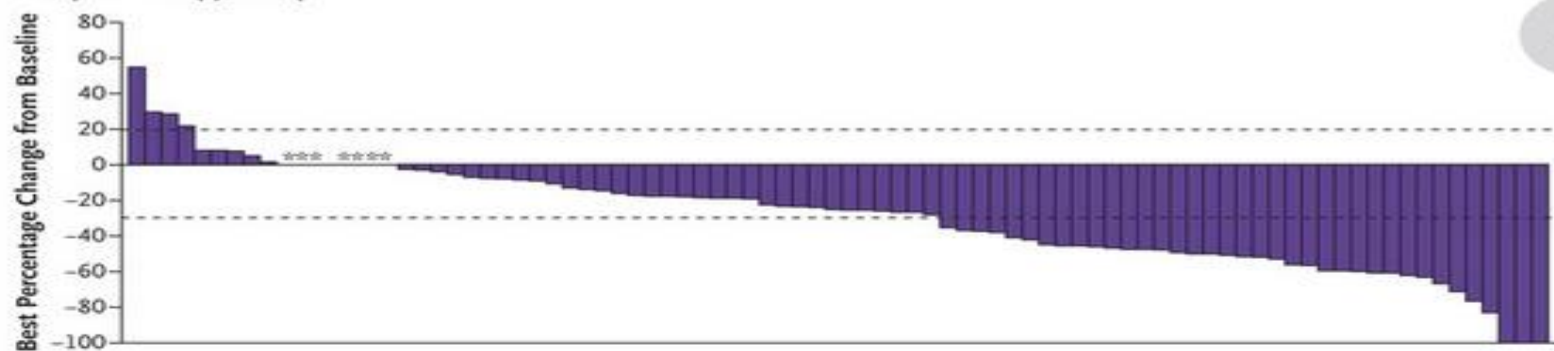
^aPembrolizumab was not superior to chemotherapy for OS as one-sided $\alpha > 0.0246$. Pre-specified sensitivity analyses to adjust for crossover effect by rank-preserving structure failure time model and inverse probability of censoring weighting showed OS HRs of 0.66 (95% CI 0.42-1.04) and 0.77 (95% CI 0.44-1.38). Data cut-off: 19Feb2021.

STUDIE FÁZE III BEACON – DESIGN STUDIE

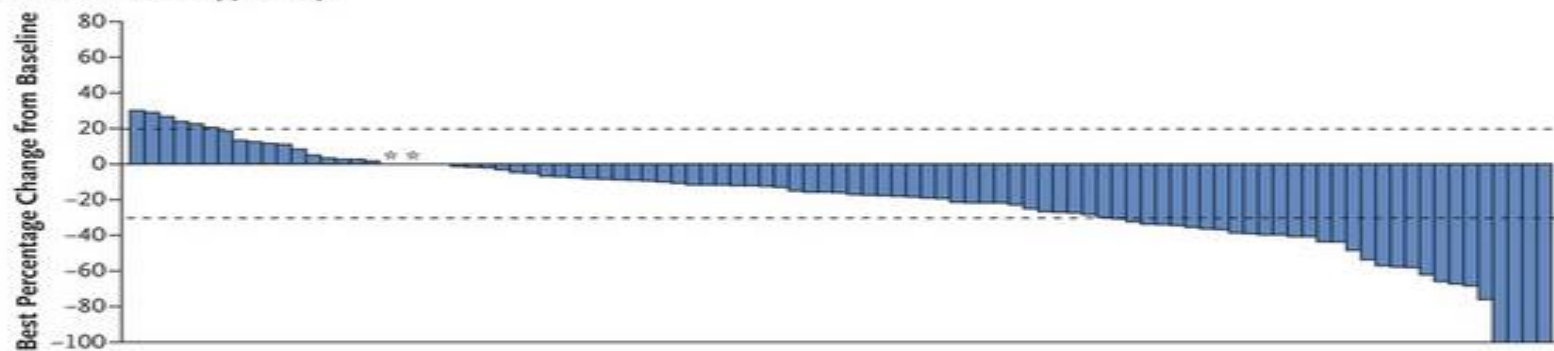


Léčebná odpověď

A Triplet-Therapy Group



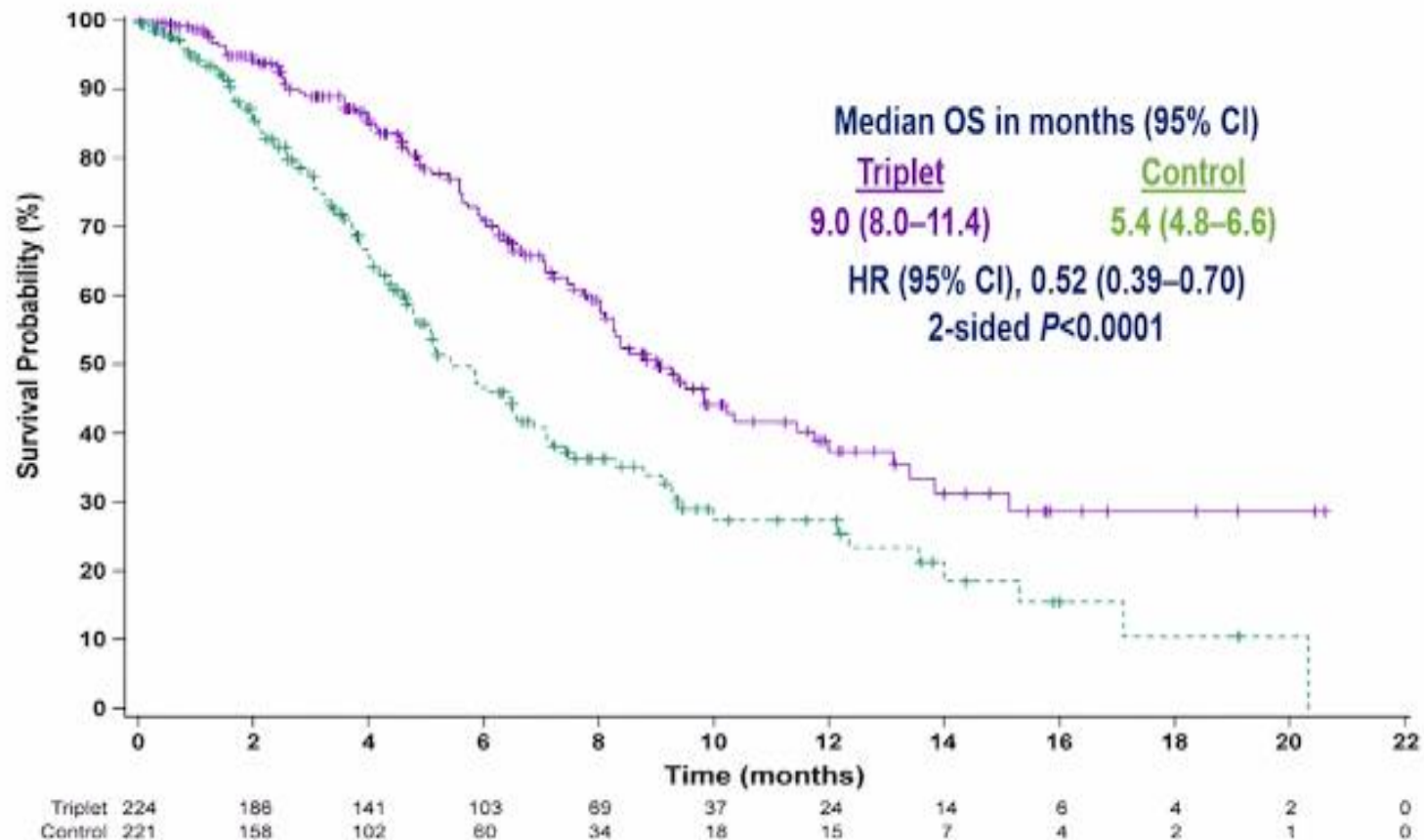
B Doublet-Therapy Group



C Control Group



1^o Endpoint Overall Survival: Triplet vs Control (all randomized patients)



Závěr

- Indikace správné terapie u pacienta s metastatickým kolorektálním karcinomem je ovlivněna řadou faktorů:
 - terapeutický záměr, lokalita nádoru, molekulární charakteristika (RAS, BRAF, MSI-H), linie léčby, toxicita terapie, preference pacienta
- **Symptom. tu, BRAF mt, pravostranný** - *FOLFOXIRI + bevacizumab*
- **Méně intenzivní terapie** - *flouropyrimidin + bevacizumab*
- **Levostranný RAS wt tumor** - *FOLFOX/FOLFIRI + anti-EGFR*
- **Konverzní terapie** - *FOLFOXIRI + bevacizumab u pravostr.*
FOLFOX/FOLFIRI + EGFRi, FOLFOXIRI + EGFRi u levostr.
- Anti-PD-1 protilátky u **MSI-H nádorů**
- **BRAF mt, 2.linie** - BRAF + EGFR inhibitor

Maintenance terapie ?

- Kumulativní toxicita po 8 cyklech oxaliplatiny
- Která skupina pacientů potřebuje maintenance?
- CAIRO 3, prodloužení PFS o 4 měsíce u pacientů bev + capecitabin oproti placebu
- kombinace bev + capecitabin, bevacizumab samotný neměl lepší výsledky oproti pouze observaci, studie limitovaná nízkým počtem reindukcí), špatně definovaný primární cíl
- MAKRO – maintenance s EGFR inh.
maintenance terapie s cetuximabem vhodnou alternativou než pokračování mFOLFOX + cetuximab

Maintenance prokázal pouze prodloužení PFS, ne OS !!

I observace je vhodnou alternativou

Maintenance ASCO 2021

- Oral maintenance capecitabine versus active monitoring for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) who are stable or responding after 16 weeks of first-line treatment: Results from the randomized FOCUS4-N trial.

Outcome	Cp		AM		Cox regression adjusted HR (95% CI)
	Events/N	Median (IQR) survival time (mths)	Events/N	Median (IQR) survival time (mths)	p-value
PFS	117/127	3.88 (2.10-7.39)	122/127	1.87 (1.64-3.65)	0.40 (0.21-0.75) <0.0001
OS	99/127	13.9 (9.07-20.4)	90/127	13.3 (7.72-20.0)	0.87 (0.64-1.18) 0.37

- **Maintenance therapy with 5-fluoruracil/leucovorin (5FU/LV) plus panitumumab (pmab) or 5FU/LV alone in RAS wildtype (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC) - the PANAMA trial (AIO KRK 0212).**

6 cyklů indukčního režimu FOLFOX nebo CAPOX + EGFRi
PFS 5FU/LV+ pmab vs. 5FU/LV (8.8 m vs. 5.7 m) HR 0.72
(80%CI 0.60-0.85), $p = 0.014$).

OS (event rate 54.4%) nesignifikanční (28.7 vs 25m , HR 0.84
(95% CI 0.60-1.18).

Conclusion: In *RAS* WT mCRC, maintenance therapy with 5FU/LV+ pmab appears to be superior to 5FU/LV alone and should be regarded as standard of care maintenance regimen

3. linie - 2 velcí hráči



Regorafenib x trifluridin/tipiracil

	Regorafenib				TAS-102	
Study	CORRECT		CONCUR		RECOURSE	
Prior biologics	100% BEV 100% EGFR mAbs		60%		100% BEV 100% EGFR mAbs	
	Rego	BSC	Rego	BSC	TAS-102	BSC
N pts	505	255	136	68	534	266
mOS (mos)	6.4	5.0	8.8	6.3	7.1	5.3
	HR 0.77 p=0.0052		HR 0.55 p=0.0002		HR 0.68 p<0.0001	
mPFS (mos)	1.9	1.7	3.2	1.7	2.0	1.7
	HR 0.49 p<0.0001		HR 0.31 p<0.0001		HR 0.48 p<0.0001	
RR (%)	1.0	0.4	4.4	0	1.6	0.4
Main AEs	HFSR Fatigue				Neutropenia Diarrhea	

Grothey, van Cutsem et al., Lancet 2012
 Li et al., WCGIC 2014
 Yoshino et al., WCGIC 2014

Metastasectomie-základ managementu mCRC

Metastasectomie jater

- 5letý DFS 20%
- 5letý OS 38%
- 5letý OS 71% u solitární meta jater

Metastasectomie plic

- 3letý RFS 28%
- 3letý OS 78%

Extrahepatální meta

- Selektovaný výběr pacientů- oligometastázy
- DFS 26 měsíců

Choti MA et.al. Ann Surg 2002;235:759-766.;
Kanas GP et al. Clin Epidemiol 2012;4:283-301.
Aloia TA et. al Arch Surg 2006;141:460-466;.

Kolorektální ca

- U 50% pacientů vznik generalizované nemoci

Nejčastěji metachronní meta, meta jater

- Prognosticky nepříznivá skupina
 1. Extrahepatální metastázy
 2. Přítomnost > 3 ložisek
 3. DFS<12měsíců
- 20-34% pacientů synchronní meta
 1. Prognosticky horší
 2. Mnohočetné metastázy
 3. Bilobární postižení jater

Van Cutsem, Eric, et al. *European journal of cancer* 42.14 (2006): 2212-2221.

Rekurentní meta jater

- **Prognosticky horší**
- **Metastasectomie ke zvážení**
 1. Solitárních lézí
 2. Unilobulárních lézí
 3. Bez výskytu extrahepatální nemoci
- Rekurence hepatálních meta u 38% pacientů
- 5letý OS 47.1%  32.6%  23,8%

de Jong MC et al. J Gastrointest Surg 2009;13:2141-2151

Zlatý standard –chirurgická resekce R0

- **Možnost perioperační chemoterapie**
- **Výhody preoperativní chemoterapie**
 1. Léčba mikrometastatické nemoci
 2. Posouzení biolog. chování nádoru
- **Nevýhody**
 1. Progrese choroby
 2. Kompletní remise
 3. Nežádoucí účinky

Resekabilní metastázy

- Není indikace přidání cílené terapie (EGFRi) k chemoterapii

New EPOC trial

257 pacientů s resekabilními/potenciálně resekabilními meta jater, KRAS 2 wt



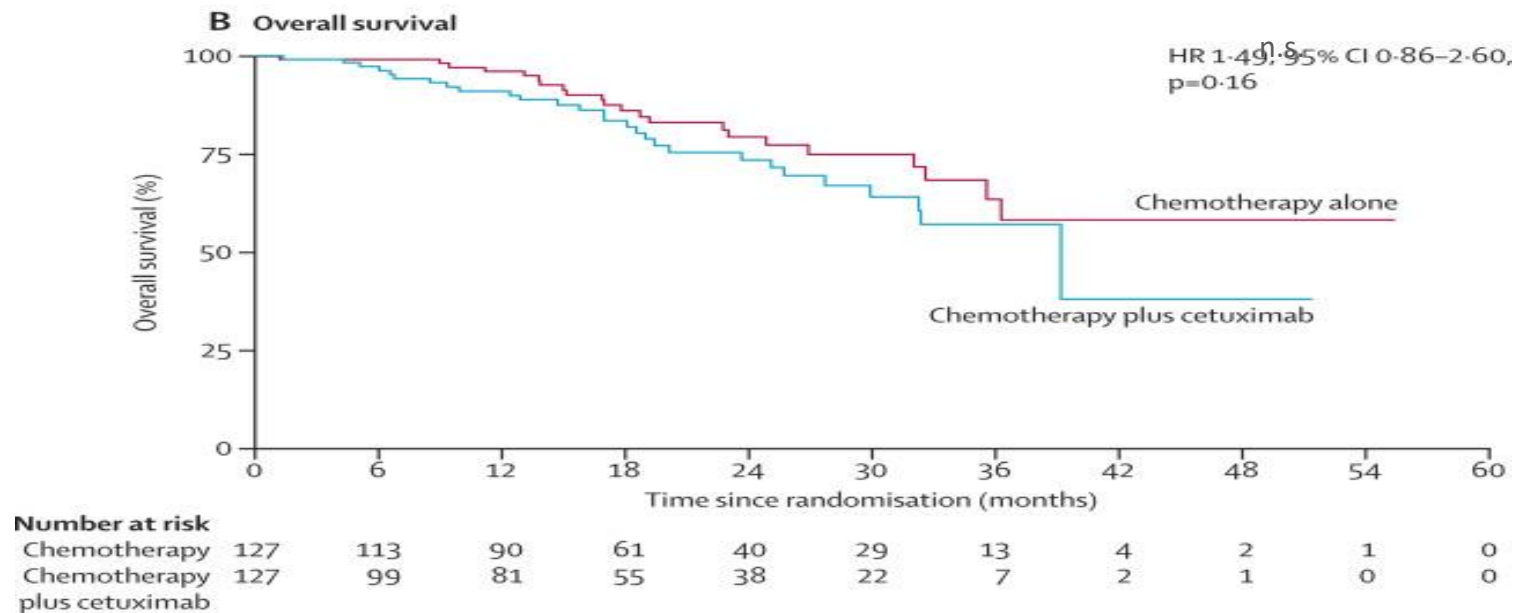
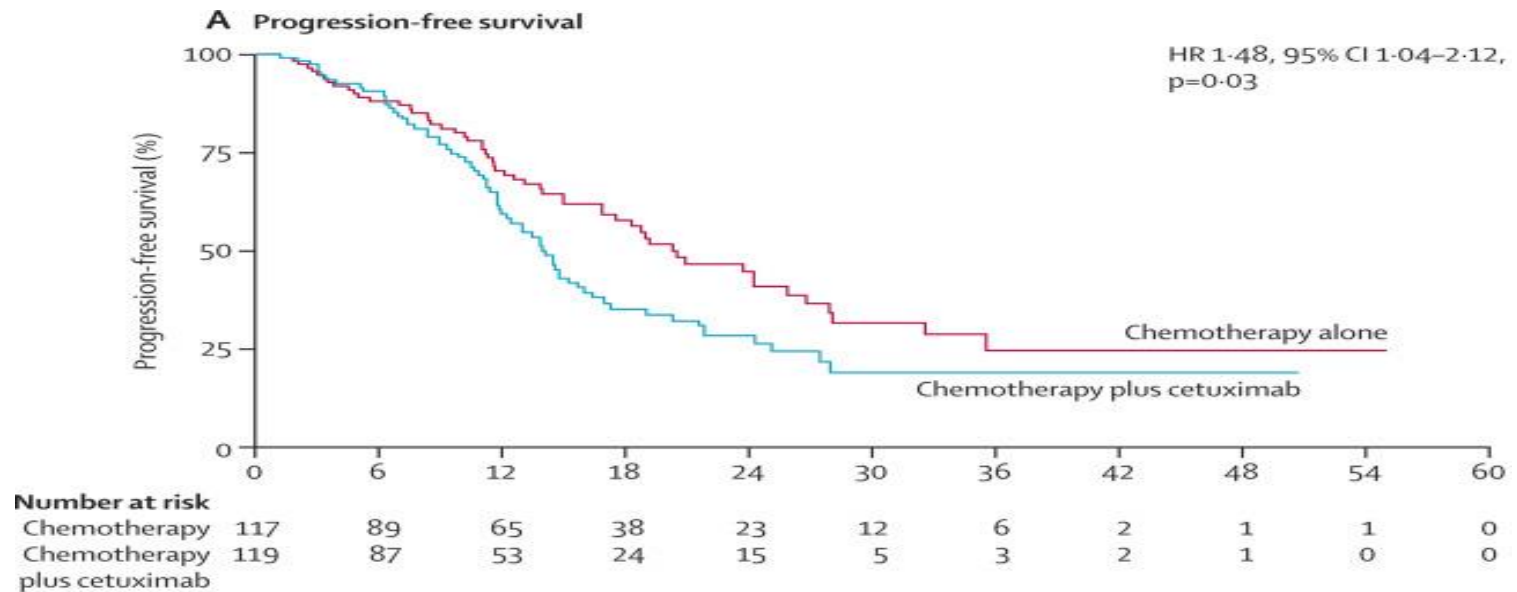
FOLFOX/(FOLFIRI) +/- Cetuximab (12 týdnů)



Metastasectomie



FOLFOX/FOLFIRI +/-Cetuximab (12 týdnů)



Primrose J, The Lancet 2014;15:601-4

n.s. = statisticky nesignifikantní



Základem úspěšné léčby MDT