

Onkologisk behandling av ca coli

OnkoLis 2012

Morten Brændengen

Overlege

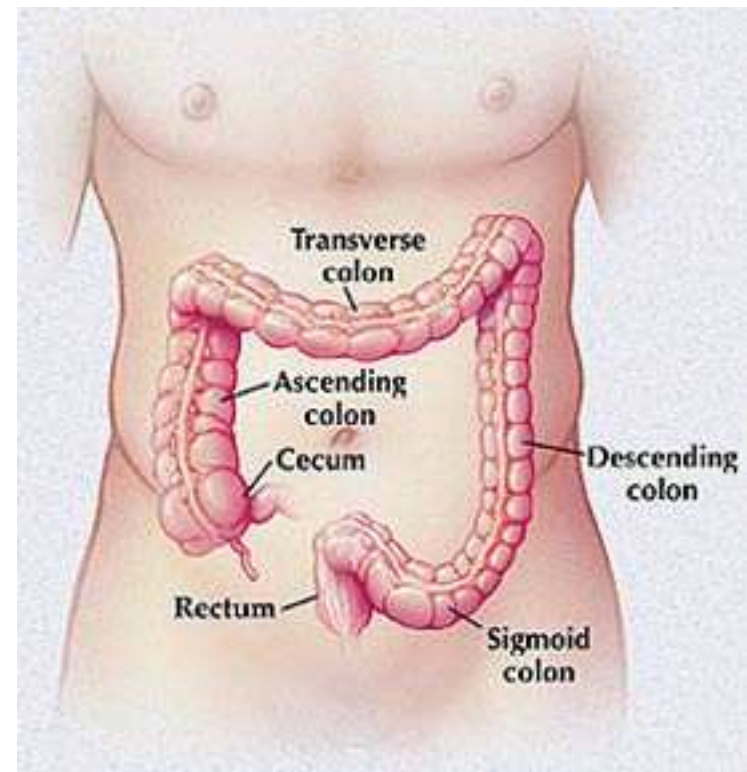
Avd for kreftbehandling

Oslo universitetssykehus, Ullevål

Kolorektal-cancer

Incidens i Norge:

- Ca. 2300 koloncancer
- Ca. 1100 rektumcancer



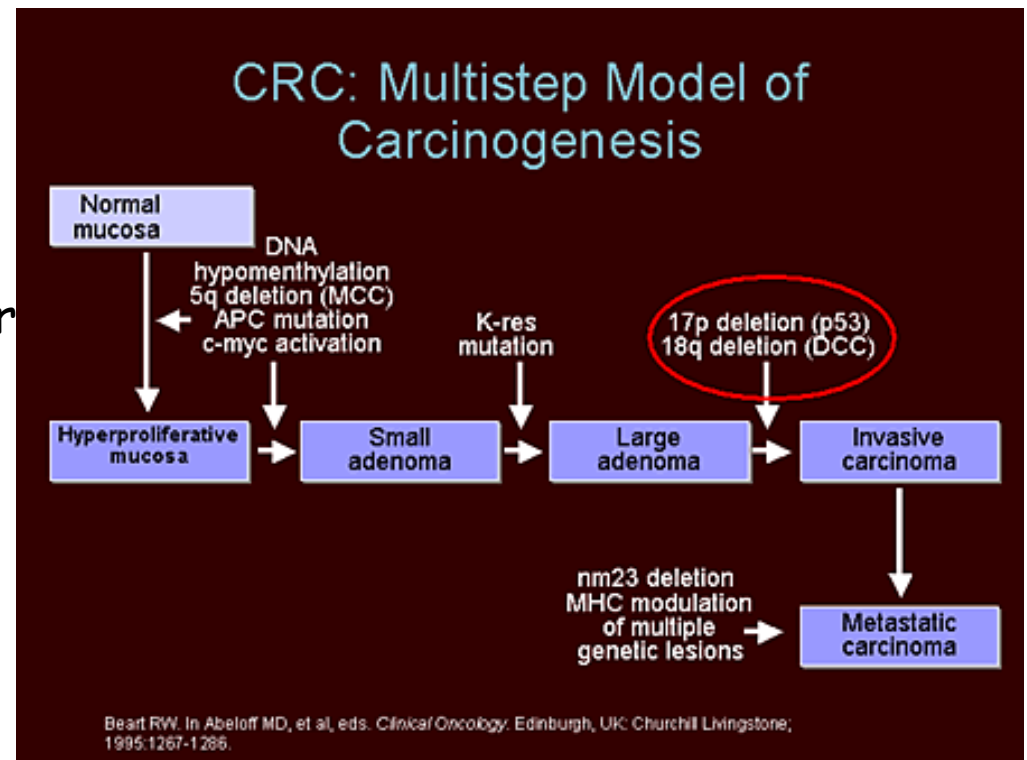
Utvikling av kolorektalkreft

Polypper i tarm kan utvikle seg til adenomer, enkelte av disse kan de bli ondartede.

Utviklingen til ondartet svulst foregår over tid, ved flere mutasjoner i cellene.

Kreft kan forebygges ved at man fjerner polypper.

5-10% av adenomene vil utvikles til kreft?



Behandling

Kirurgi:

viktigste kurative behandling av kolorektalkreft

Onkologisk behandling:

strålebehandling

cellegiftbehandling (kjemoterapi)

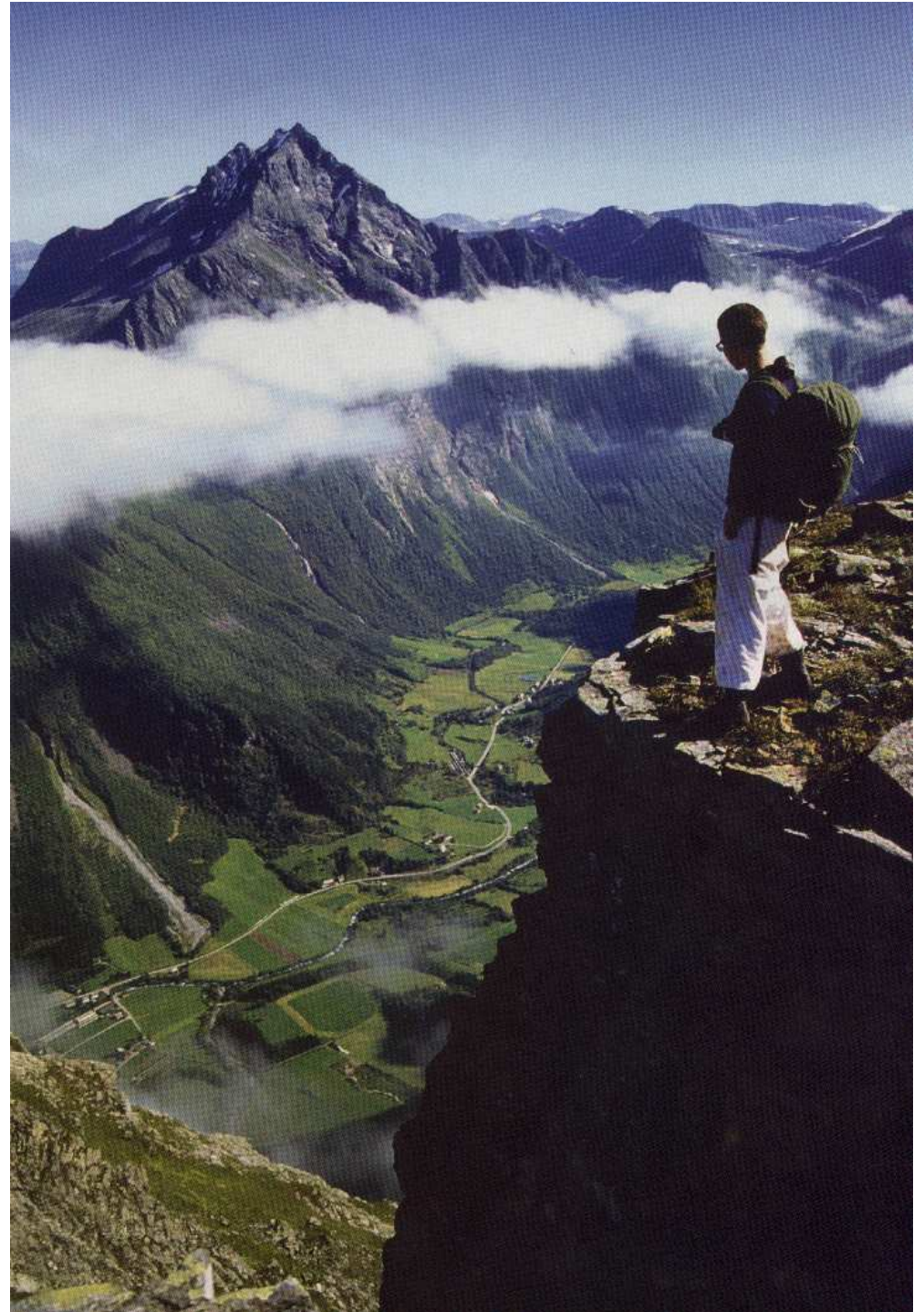
kombinasjon av disse

- behandle mikroskopisk sykdom for å forhindre spredning før/etter operasjon
- forbehandling før operasjon for å gjøre kurativ kirurgi mulig
- lindrende / livsforlengende behandling

Kjemoterapi kolorektal cancer

- Adjuvant
Ca. coli Dukes C (noen tilfeller Dukes B)
- Neoadjuvant
Potensielt resektabel levermetastaser, evt andre potensielt resektable metastaser
- Strålesensibiliserende
- Palliativt

**"Ikke alle
skritt
fremover er
et
fremskritt"**



"Drømmeregimet ?"

Før



Etter



Chemotherapy and colorectal cancer

1995
One agent

5-FU

2000
Several alternatives

5-FU
Oral fluoropyrimidines
Irinotecan
Oxaliplatin

2005 -
Many alternatives

5-FU
Oral fluoropyrimidines
Irinotecan
Oxaliplatin
Cetuximab
Bevacizumab

1. line effect, clinical studies

RR 20%
TTP 4–6 mnd
OS 9–12 mnd

RR 35- 50%
TTP 6–9 months
OS 15-21 months

RR 50%+
TTP 9+ months
OS 20+ months

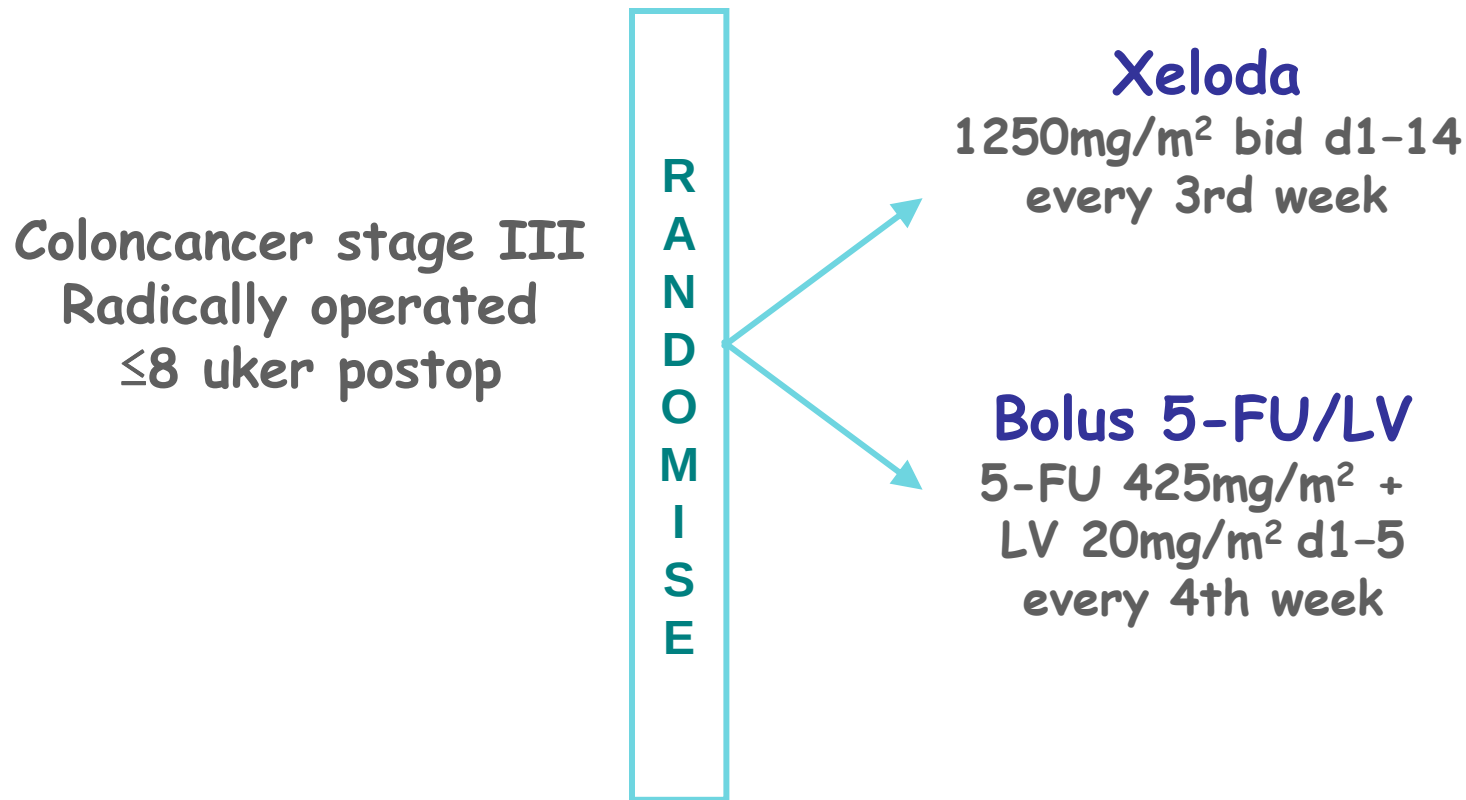
Nasjonalt handlingsprogram med retningslinjer for diagnostikk, behandling og oppfølging av kreft i tykktarm og endetarm

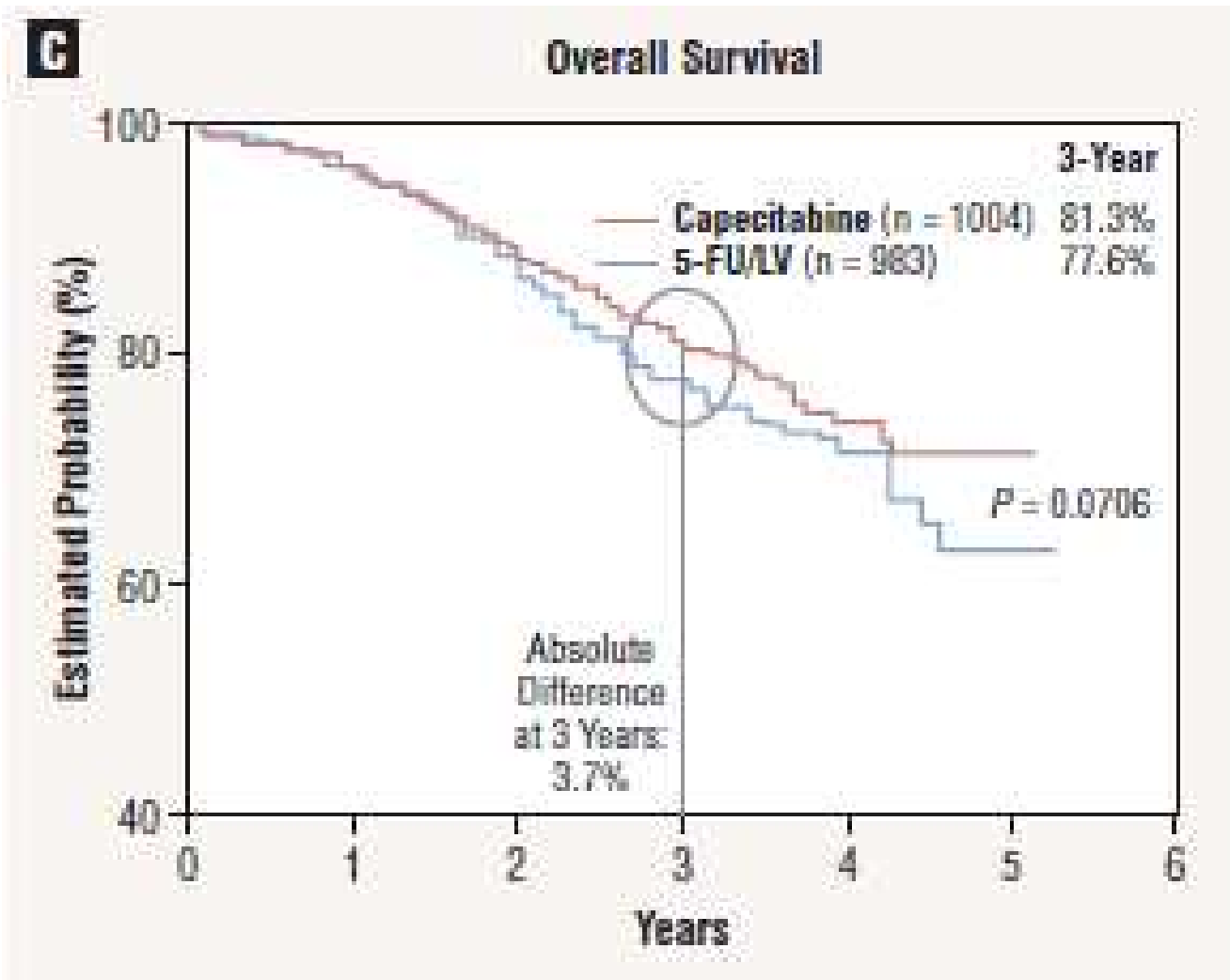


Adjuvant kjemoterapi ca. coli

- Ca. coli Dukes C (noen tilfeller Dukes B)
 - 5-års overlevelse økt fra 50 til 60% med FLV
 - Ytterligere 7% bedre overlevelse med FLOX
 - Behandling bør starte innen 6, senest 8 uker fra operasjon
 - Oftest FLOX, evt FLV kur
 - 12 kurer, dvs 6 måneders behandling

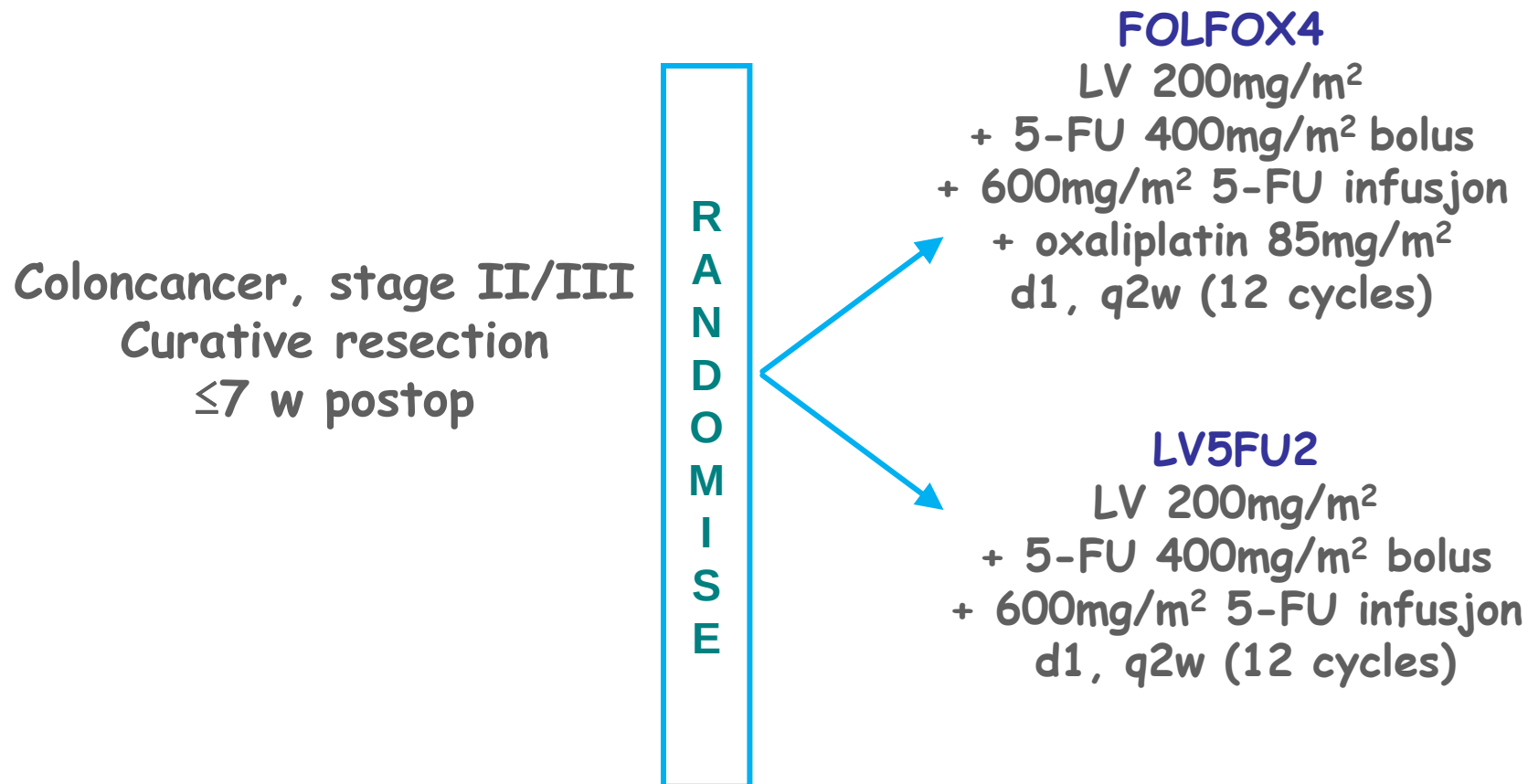
X-ACT - Capecitabine monotherapy

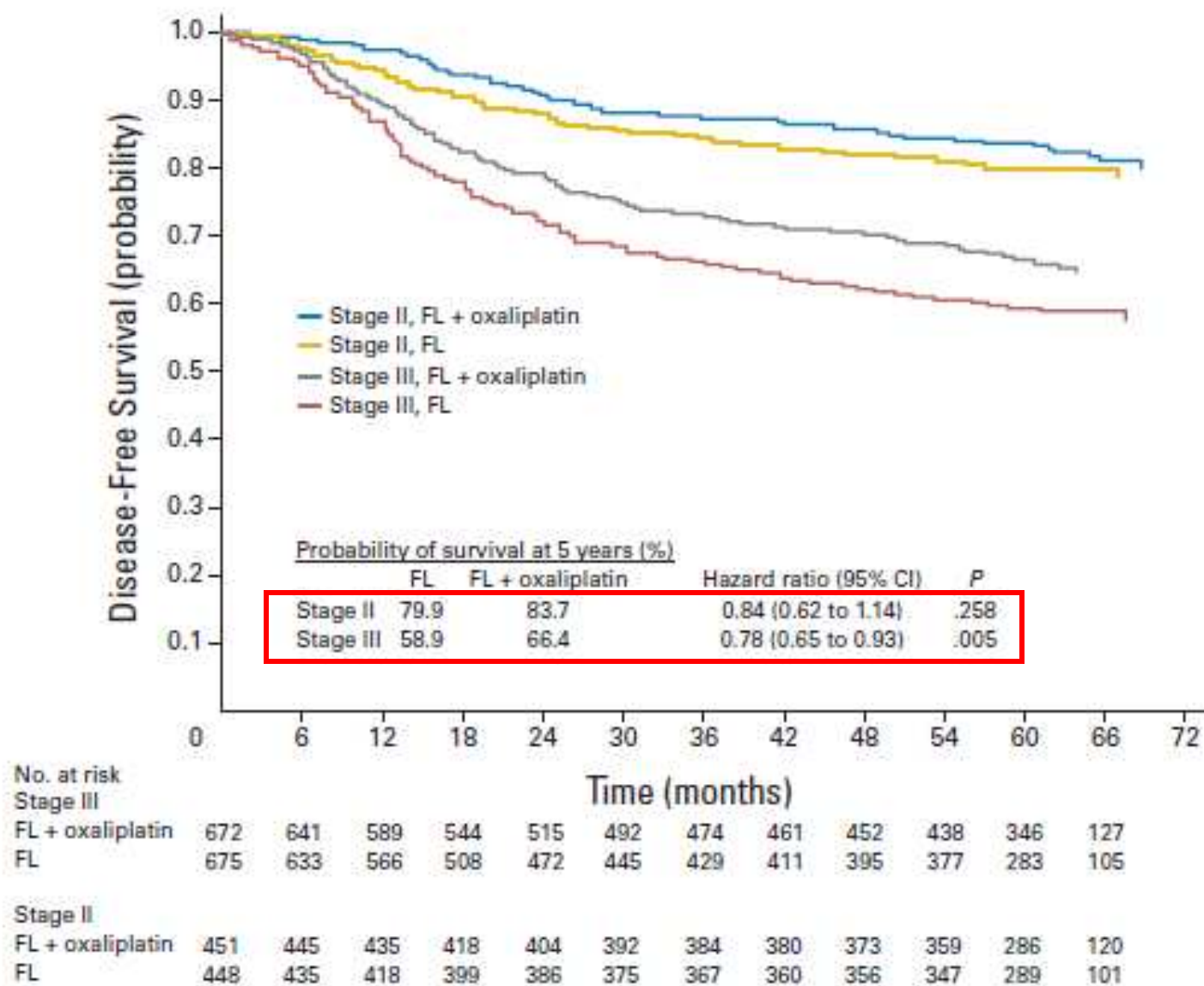




Twelves et al. New Engl J Medicine 2005

MOSAIC - adjuvant FOLFOX vs 5FU/leucovorin





André et al. J Clin Oncol. 2009

Nordiske kolorektalcancerstudier 1. linje metastatisk sykdom

En systematisk trinnvis forskning over 20 år

NORDIC I-VII

NORDIC I

Sekvensiell Methotrexate og 5-FU med leukovorin rescue (MFL)

- J Clin Oncol 7: 1437-46, 1989
- Symptomatiske pasienter
- Methotrexate 250 mg/m² etterfulgt av bolus 5-FU 500 mg/m² 3t and 23 t og leukovorin
- Sekvens basert på eksperimenter
- Sammenlignet med 5-FU alene
- RR, subjektiv RR, QoL og overlevelse var bedre

NORDIC II

Vente ("expectancy") eller primær
kjemoterapi hos asymptomatiske pasienter

- J Clin Oncol 10: 904-911, 1992
- MFL "tidlig" sammenlignet med "sen" kjemoterapi
- Overlevelse, TTP og symptom-fri periode bedre i "tidlig" gruppe
- Konklusjon basis for gjeldende praksis

NORDIC III

Etablering av Nordisk Flv

- Ann Oncol 4: 235-40, 1993
- Bolus 5-FU 500 mg/m², fulgt av leukovorin 60 mg/m² 30 min senere
- Sekvens basert på modell eksperimenter og farmakokinetikk
- Enkelt, tolerabelt
- Like effektivt som internasjonale regimer
 - RR 21%
 - Subjektiv RR 37%
 - OS 9 mnd
 - Bedre enn Mayo? Like bra som de Gramont?
- Fortsatt i rutinebehandling i Norge

NORDIC IV

Bolus injeksjon vs. Korttidsinfusjon
(15 min) av 5-FU ved Nordisk Flv

- Eur J Cancer 34: 674-8, 1998
- Basert på AUC målinger og tidligere observasjoner
- **RR 27% vs. 13%**, toksisitet lik, PFS lengre, overlevelse lik
- Basis for nåværende regime

NORDIC V

Dose-effekt av 5-FU ved Nordisk Flv

- Acta Oncol 41: 525-31, 2002
- 400 mg/m² vs. 500 mg/m² vs. 600 mg/m²
- RR 23% vs. 39% vs. 28%
- TTP best for 500 mg/m²
- Størst toksisitet for 600 mg/m²
- AUC ikke korrelert til effekt
- Dose 500 mg basis for nåværende praksis

Nordiske kombinasjonsregimer

Fase II-studier

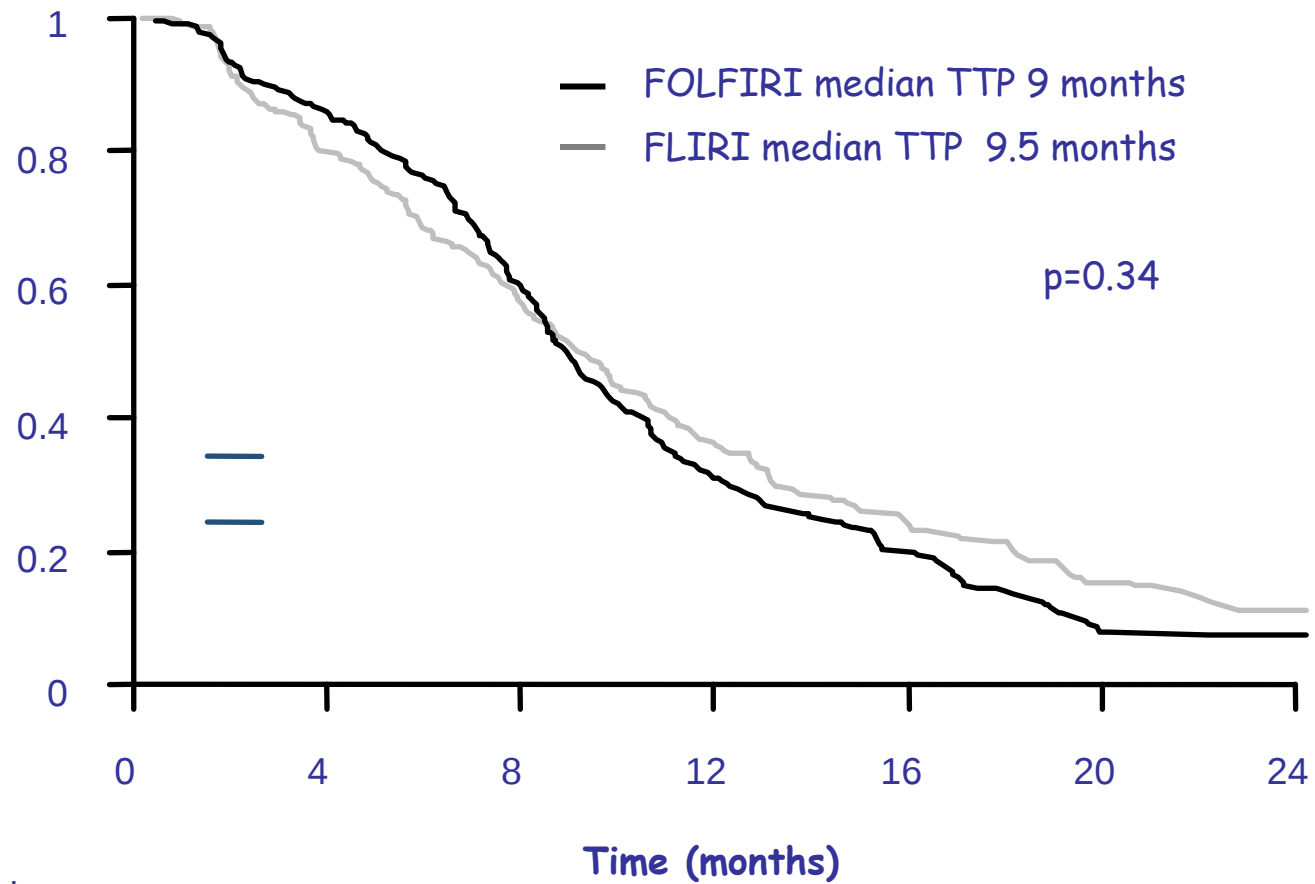
- Irinotecan + Flv: FLIRI
 - Ann Oncol 13:1868, 2002 (Glimelius et al)
 - Irinotecan 180 (210) mg/m² d 1 + Flv
 - RR 43 %, TTP 6.4 months, OS 15.6 months
- Oxaliplatin + Flv: FLOX
 - J Clin Oncol 22: 31-8, 2004 (Sørbye et al)
 - Oxaliplatin 85 mg/m² d 1 + Flv
 - RR 62%, TTP 7.0 months, OS 16.1 months

"The missing link"

NORDIC VI

- FLIRI vs. FOLFIRI
 - Toksisitet
 - TTP
 - Ressursbruk
- FLIRI i stedet for FOLFIRI hvis regimene er identiske?
- Kan resultatene overføres til FLOX vs. FOLFOX og Flv vs. De Gramont?

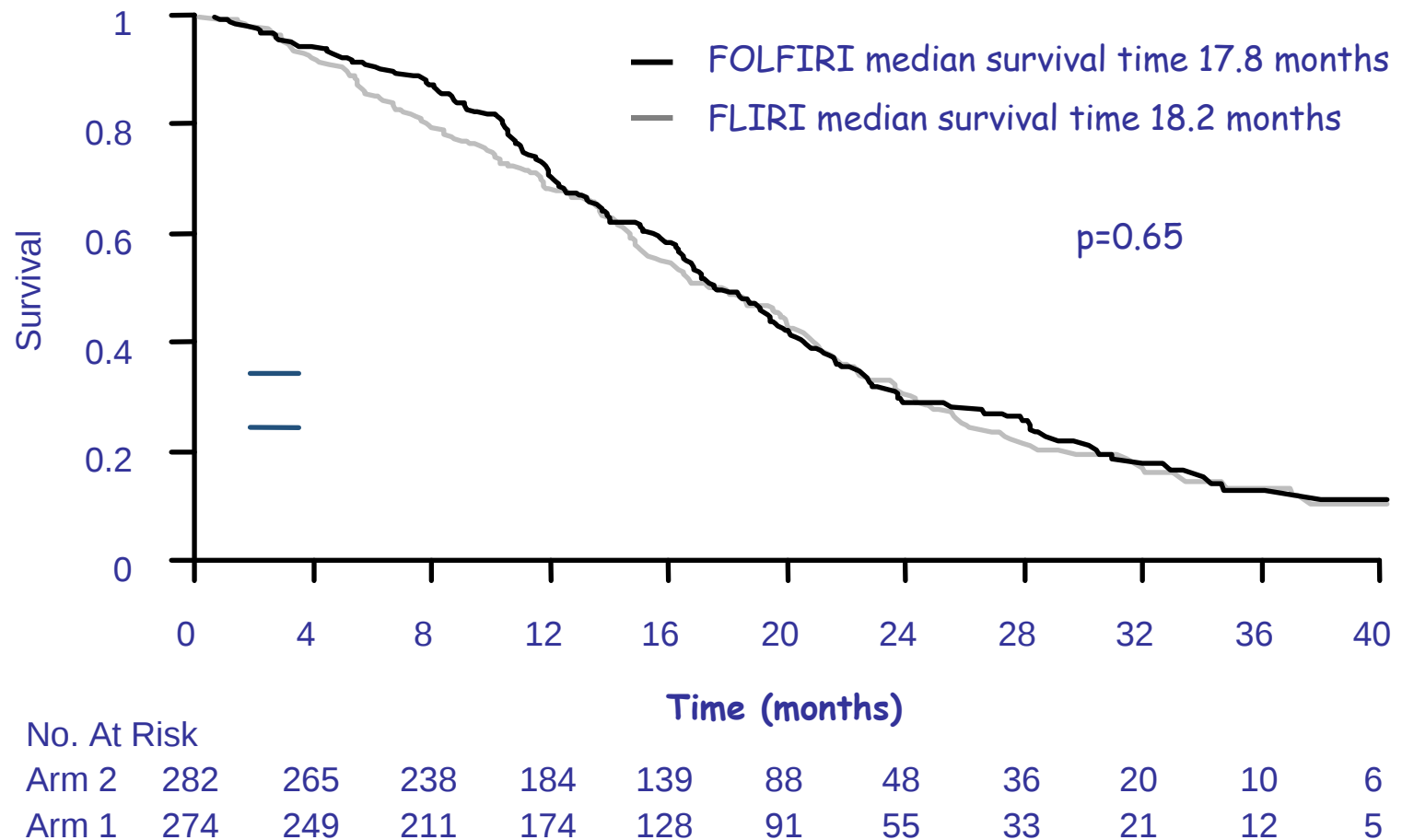
Tid til progresjon (TTP)



No. At Risk

Arm 2	282	236	162	76	44	14	11
Arm 1	274	211	143	87	50	23	13

Overlevelse (OS)



60 dagers mortalitet: 2.2% i begge armer

Toxicity, grade III-IV

FLIRI n=280

FOLFIRI n=287

Nausea	13	15
Vomiting	10	8
Diarrhoea	27	34
Stomatitis	8	5
Neutropenia	25	15
Febrile neutropenia	4	2
Infection	5	11
Venous thrombosis	8	14
Cardiac	2	1
CNS	3	7
Conjunctivitis	2	1
Fatigue	22	17
Hand-foot	2	3
Other	21	24
	152	157

Metastase reseksjon

30 (6%) pasienter ble resesert for metastaser

FLIRI	FOLFIRI	
11	19	p=0.15

Nordic VI

Konklusjoner

- FLIRI og FOLFIRI synes likeverdige mht. tid til progresjon og overlevelse (respektive 9 og 18 mnd.)
- Begge regimer er vel tolerable og toksisiteten kan håndteres. Ingen forskjell i toksisitet mellom de to grupper.
- Tumor respons synes noe høyere med FOLFIRI enn med FLIRI.
- Det nordiske bolus Flv-regimet er et enkelt regime med lav toksisitet, med effekt lignende mer komplekse regimer
- Nordisk Flv kan trygt kombineres med irinotecan (FLIRI) og oxaliplatin (FLOX)

Systemisk kjemoterapi - CRC

BSC 1980s

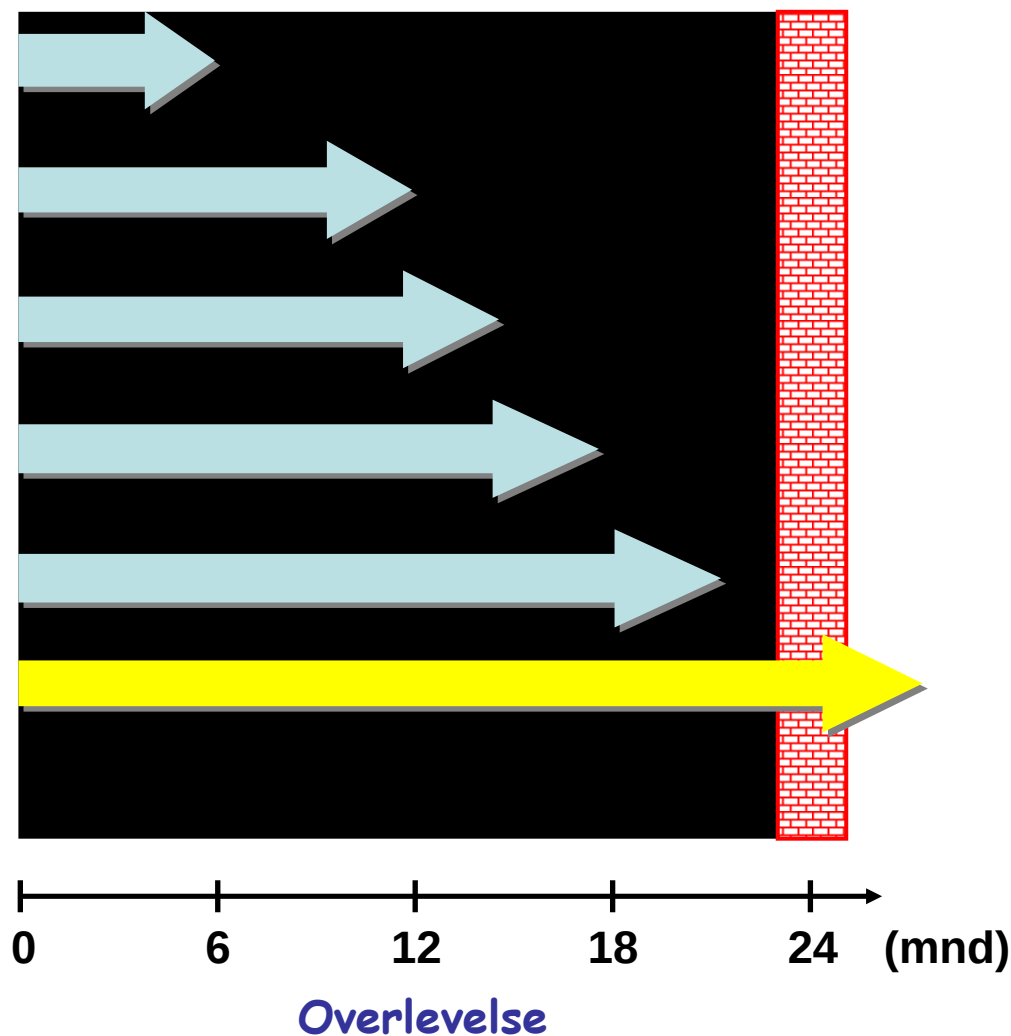
5-FU/Lv 1990s

IFL or FOLFIRI 2000s

FOLFOX or FOLFIRI 2000s

FOLFOX and FOLFIRI 2002

Nye kombinasjoner

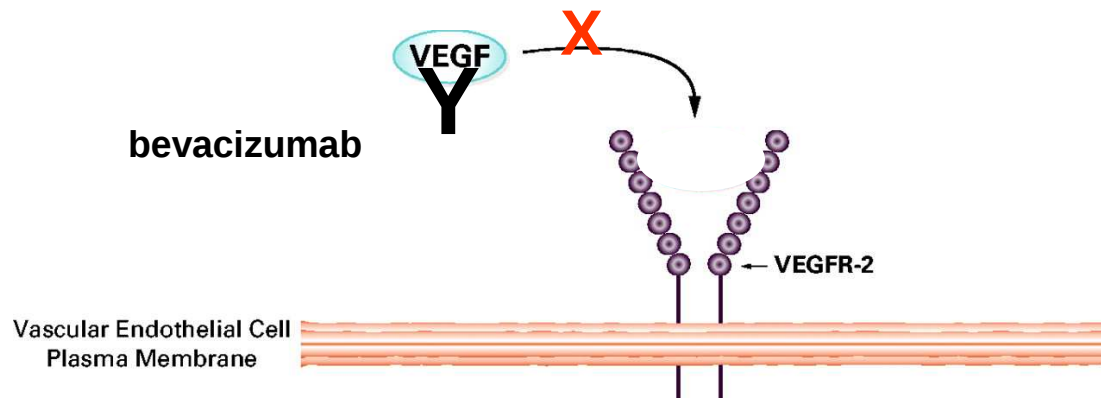


Nyere medikamenter (antistoffer)

- Bevacizumab (Avastin®)
- Cetuximab (Erbix®)
- Panitumumab (Vectibix®)
-

... økt effekt i kombinasjon med kjemoterapi,
dyre medikamenter

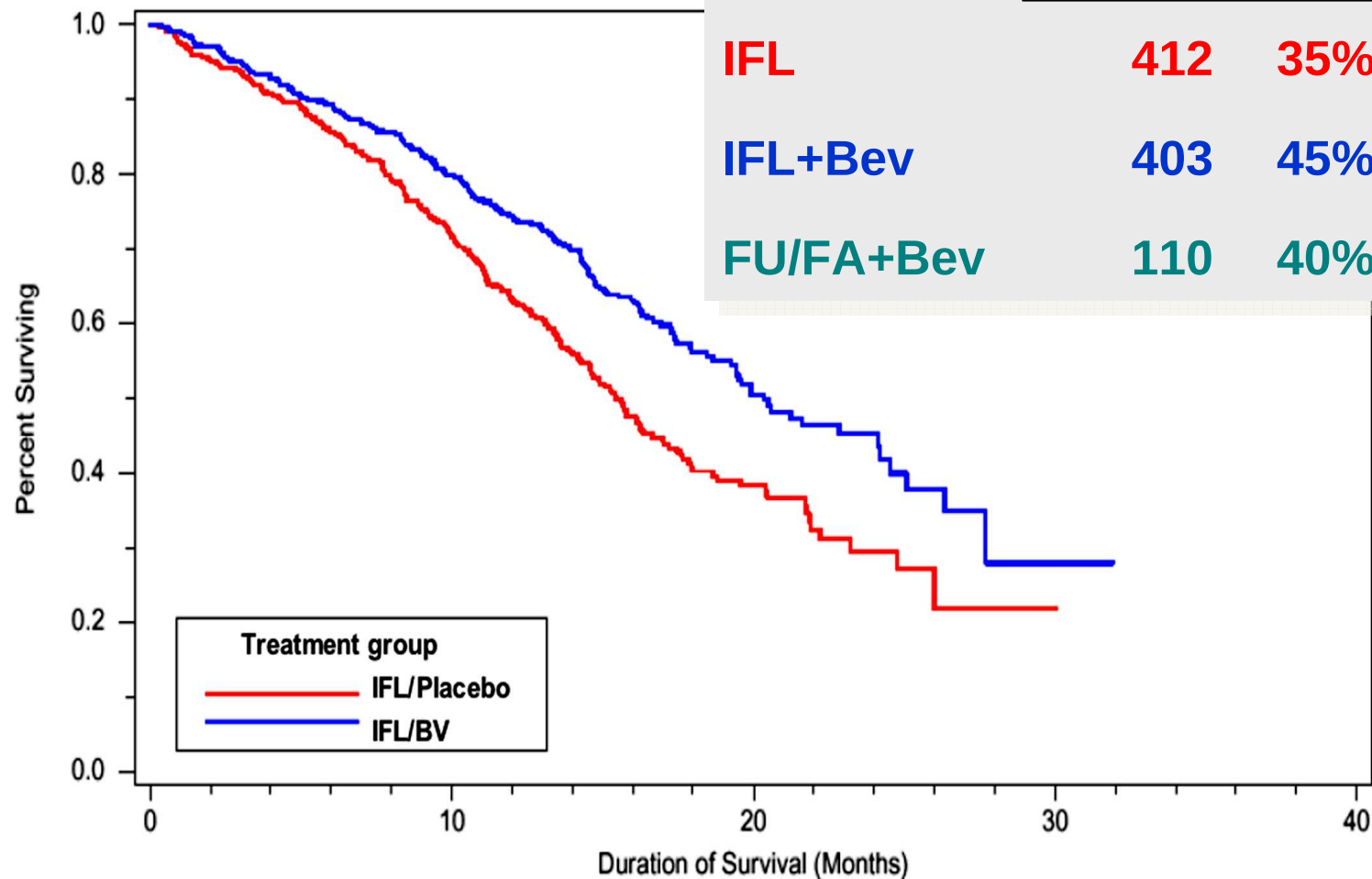
Bevacizumab (Avastin)



- Antistoff mot **VEGF** (vaskulær endotelial vekstfaktor)
- Lovende resultater i kombinasjon med kjemoterapi (5-FU/leukovorin og IFL)
- Økt responsrate og forlenget median overlevelse med 4.7 mnd (15.6 til 20.3 mnd, Hurwitz studien)

Økt risiko for arterielle tromboser, hypertensjon, blødning, gastrointestinal perforasjon

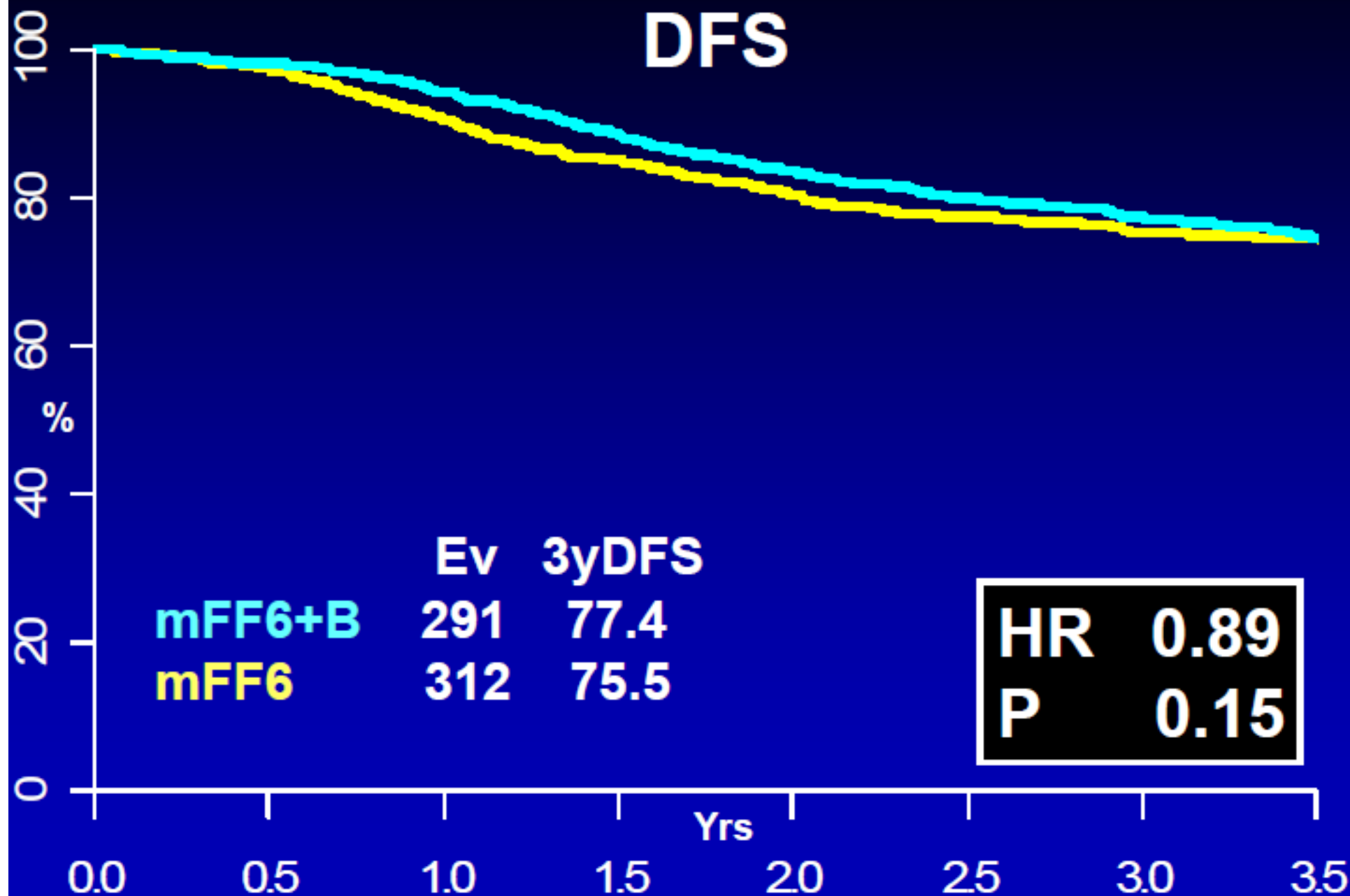
IFL +/- Bevacizumab



Hurwitz et al.
NEJM 2004

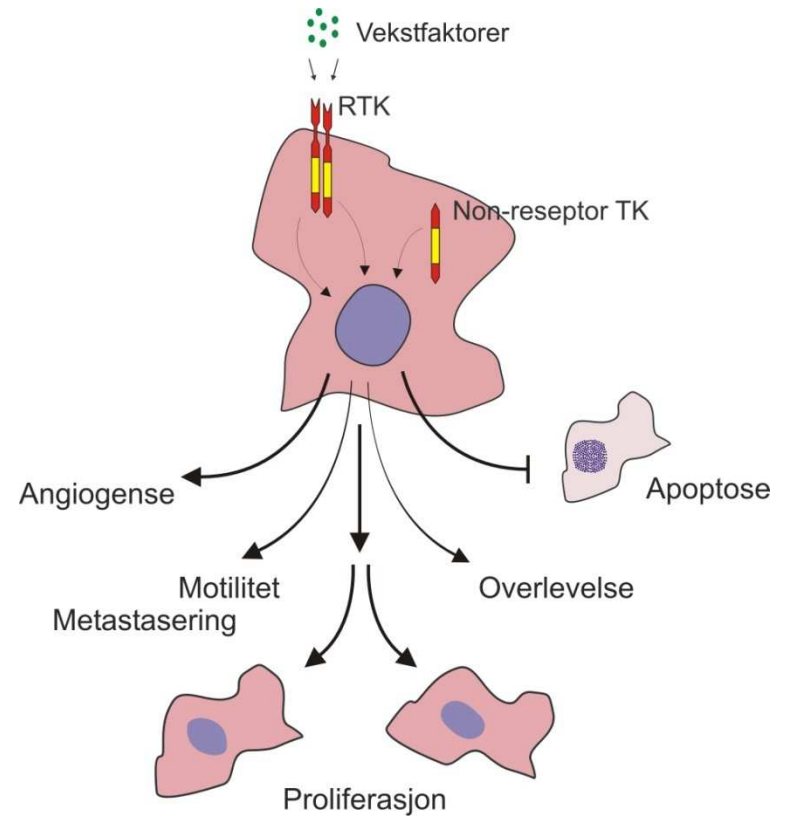
NSABP C-08

DFS



EGFR-rettet terapi

- EGFR (epidermal vekstfaktor reseptor) - kan være overuttrykt i kolorektale svulster
- EGFR kan hemmes ved antistoff (cetuximab, panitumumab m.fl.) eller lavmolekylære kinaseblokkere (gefitinib m.fl.)
- **1.-3. linjebehandling ved metastatisk kolorektalcancer**

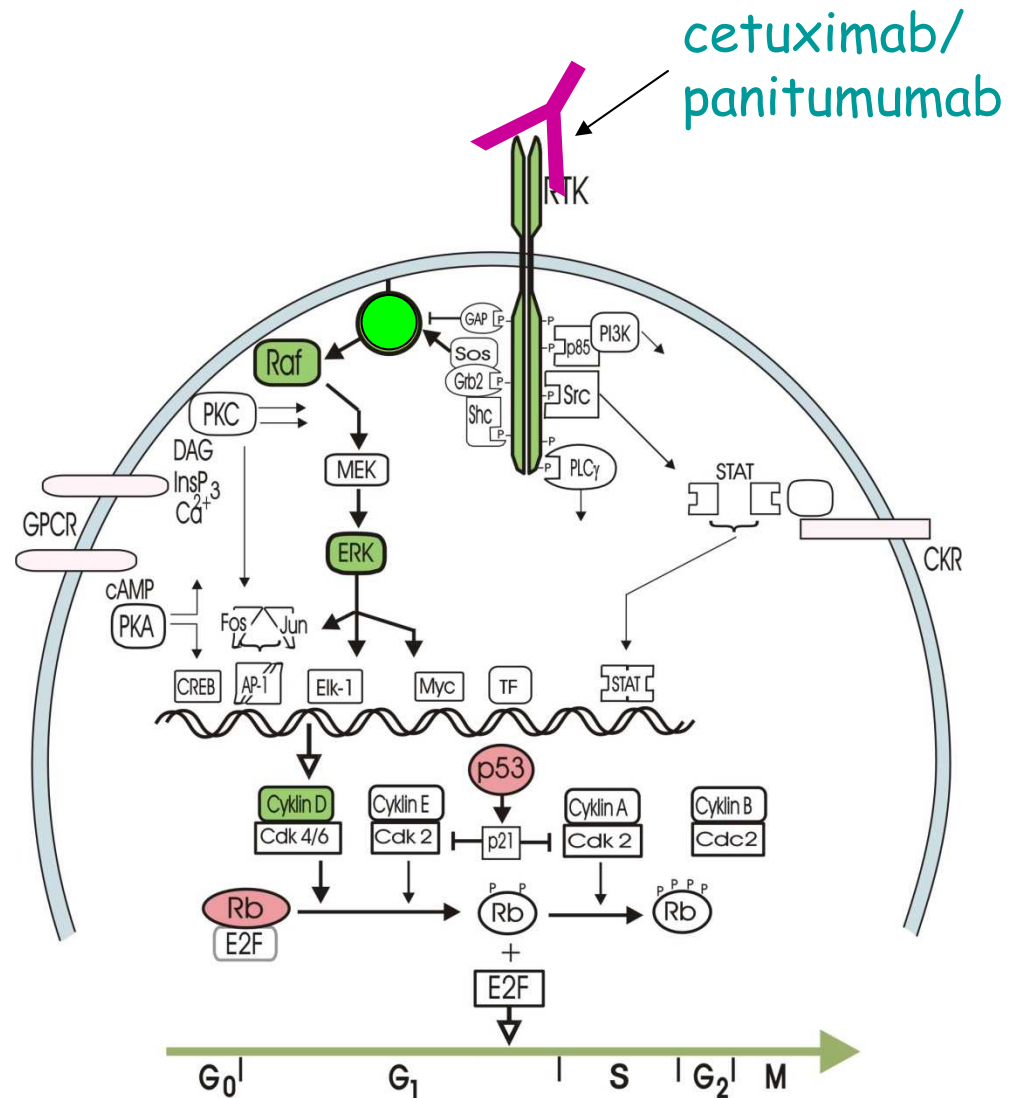


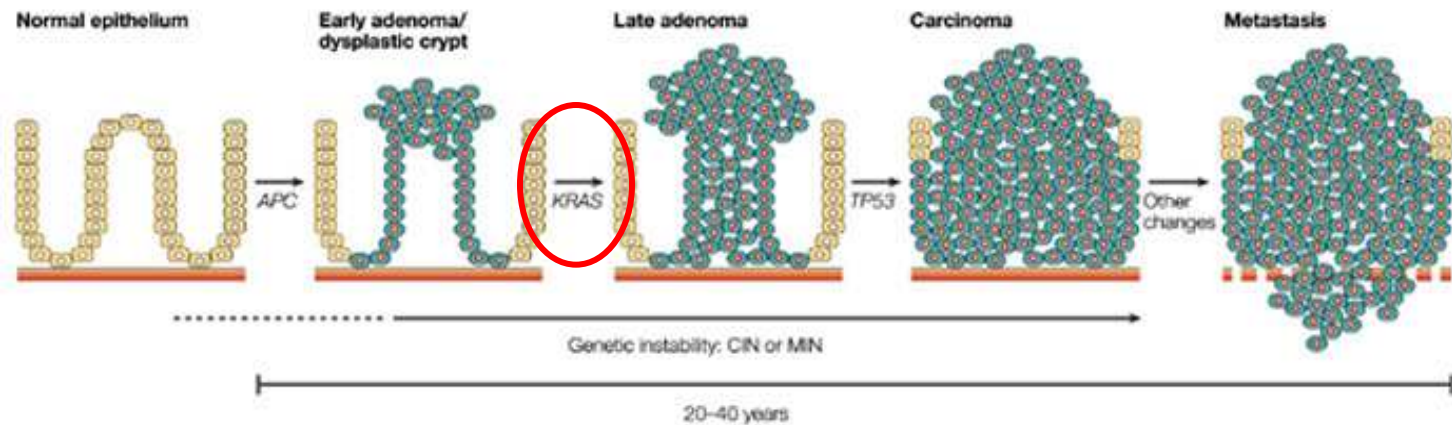
Mutert *KRAS*

Mutert *KRAS* i tumor er aktiv uten stimulerende signal fra EGFR



Det er ingen effekt av å blokkere EGFR





Nature Reviews | Cancer

KRAS mutasjoner er tidlige hendelser i colon karsinogenesen

Ved påvist tilstedeværelse av mutert *KRAS* i primærsvulst vil det antakelig også være mutasjon i *KRAS* i metastasene

NORDIC VII

Cetuximab i 1. linje ved
metastatisk kolorektalcancer

Background

- **Question 1**

Is there a clinical benefit of cetuximab added to Nordic FLOX in first line mCRC?

- **Question 2**

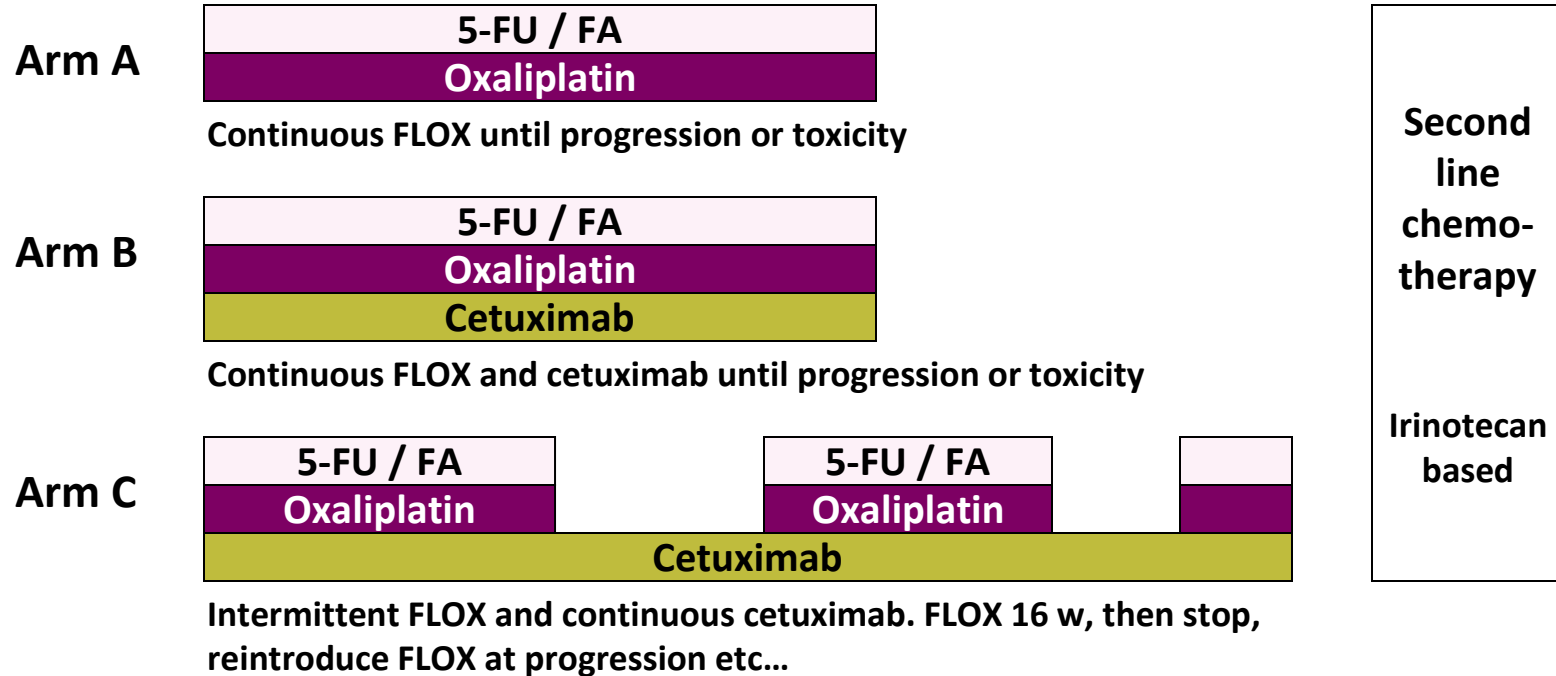
Is intermittent FLOX (stop and go principle) with maintenance cetuximab better than FLOX alone until progression?

- **Question 3**

Is a beneficial effect of cetuximab limited to patients with *KRAS* wild type tumours? Amendment 31.10.07

NORDIC VII study design

571 patients randomised May 2005 - October 2007



Nordic FLOX: 2 weekly 5-FU i.v. bolus 500mg/m² and FA 60 mg/m² day 1-2, oxaliplatin 85mg/m² day 1

Cetuximab: 400mg/m² day 1, then 250 mg/m² weekly

Randomisation: 1:1:1

Stratification: study centre

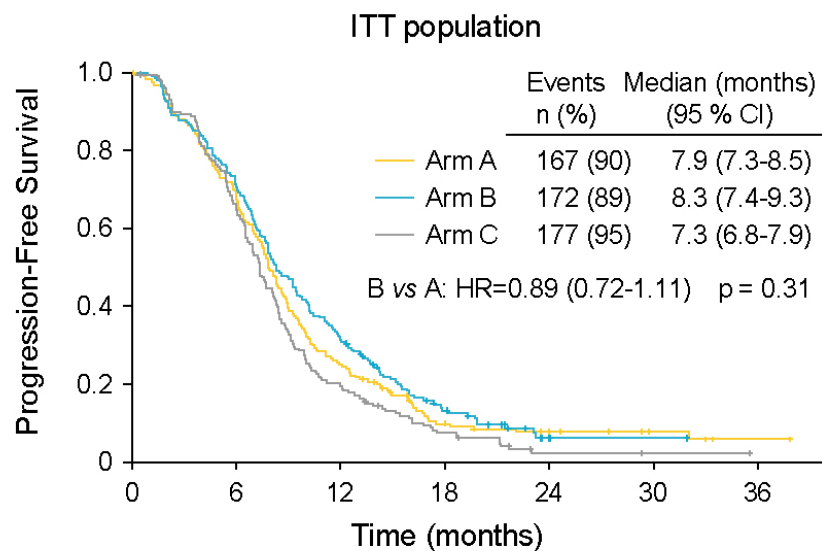
Mutations in the NORDIC VII Trial

Total analyzed / randomized = 497/571 = **87 %**

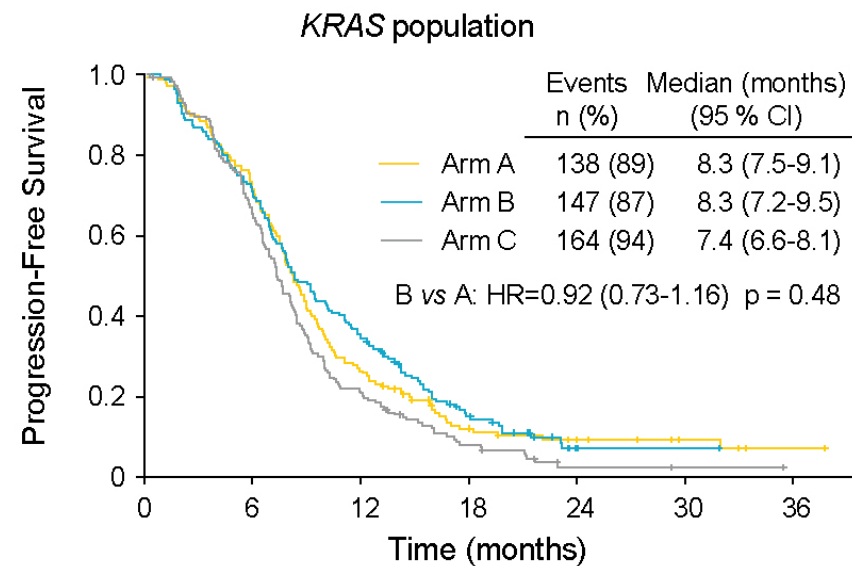
	<i>KRAS</i>	
	<i>n</i>	%
Mutants	194	39 %
Wild-types	303	61 %
Total	497	

<i>BRAF</i>	
<i>n</i>	%
55	12 %
405	88 %
460	

Progression free survival (PFS), ITT and *KRAS* populations

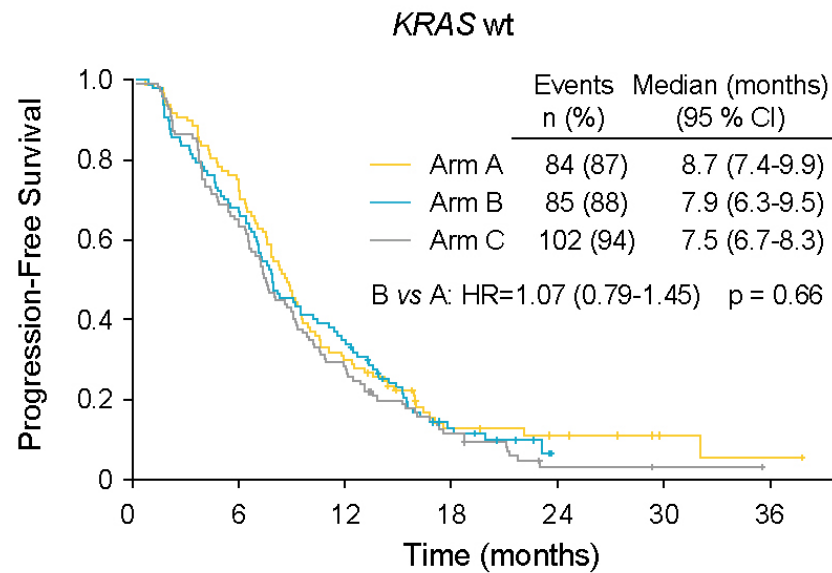


No. at risk							
Arm A	185	124	46	15	9	4	1
Arm B	194	137	62	28	2	1	0
Arm C	187	120	37	12	2	1	0

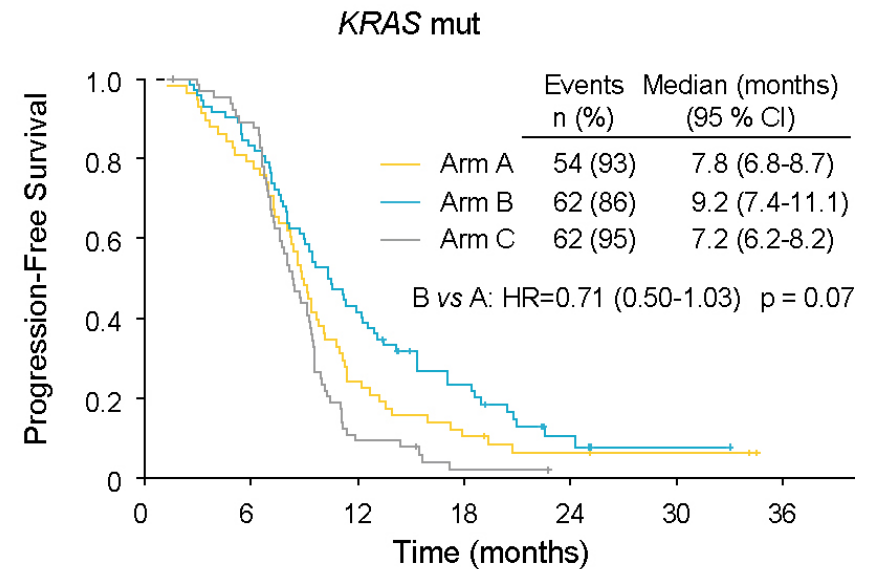


No. at risk							
Arm A	155	111	41	15	9	4	1
Arm B	169	120	60	20	2	1	0
Arm C	174	113	37	12	2	1	0

Progression free survival (PFS), *KRAS* wild type and *KRAS* mutant populations



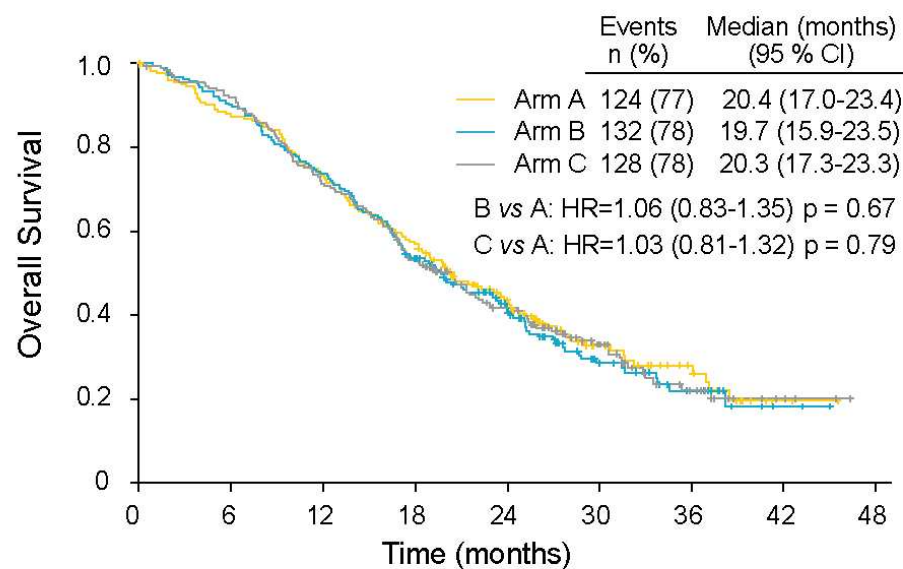
No. at risk							
Arm A	97	70	29	9	6	3	1
Arm B	97	65	34	9	0	0	0
Arm C	109	70	31	11	2	1	0



No. at risk							
Arm A	58	41	12	6	3	2	0
Arm B	72	55	26	11	2	1	0
Arm C	65	43	6	1	0	0	0

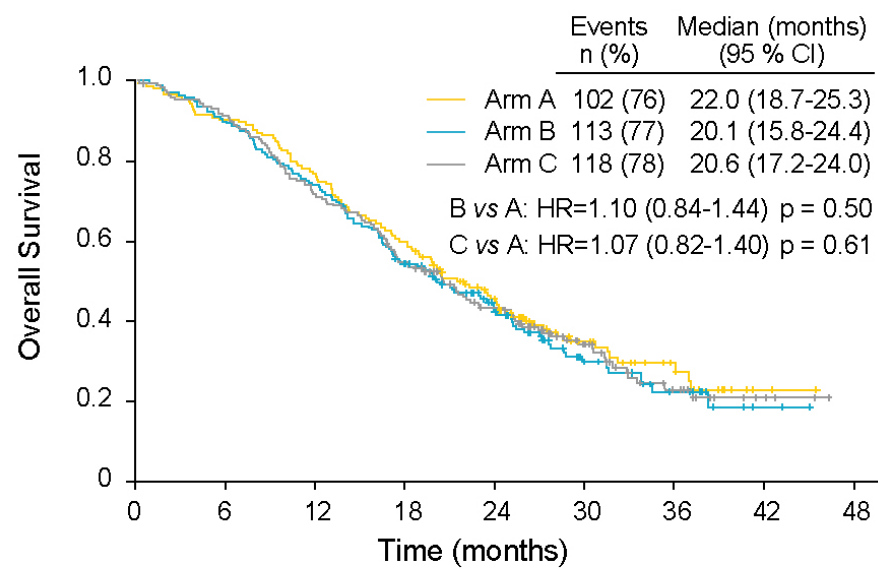
Overall survival (OS), ITT and *KRAS* populations

ITT population



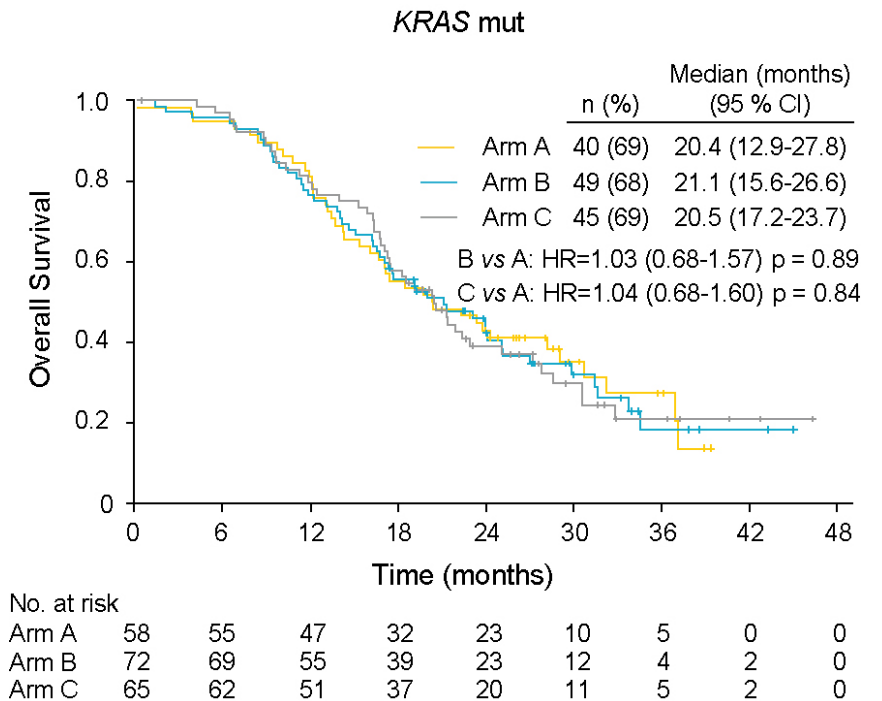
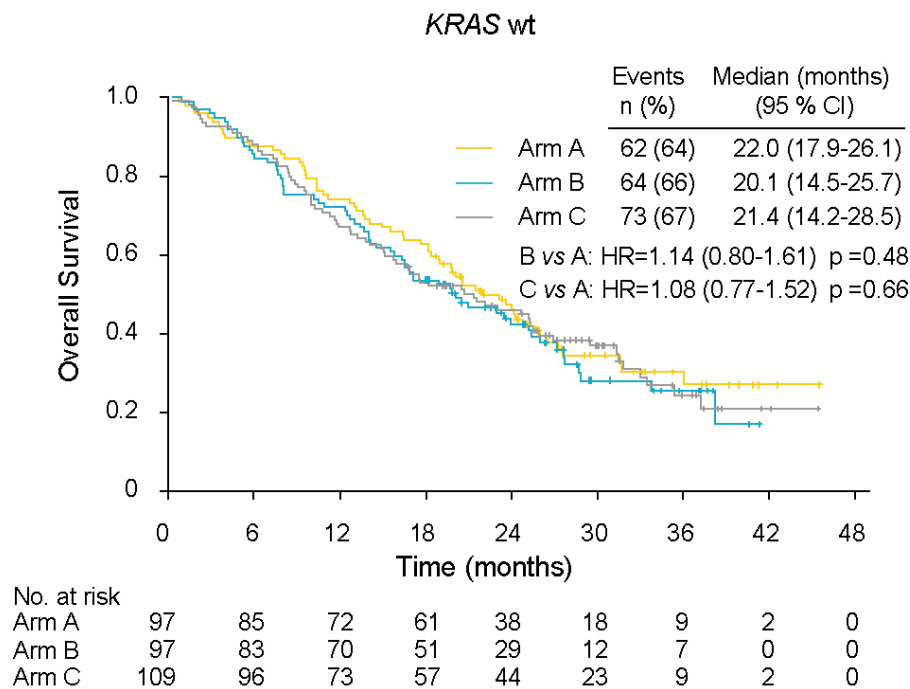
No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Arm A	185	161	135	105	68	30	15	2	0
Arm B	194	175	143	101	59	27	12	2	0
Arm C	187	171	133	98	64	34	14	4	0

KRAS population

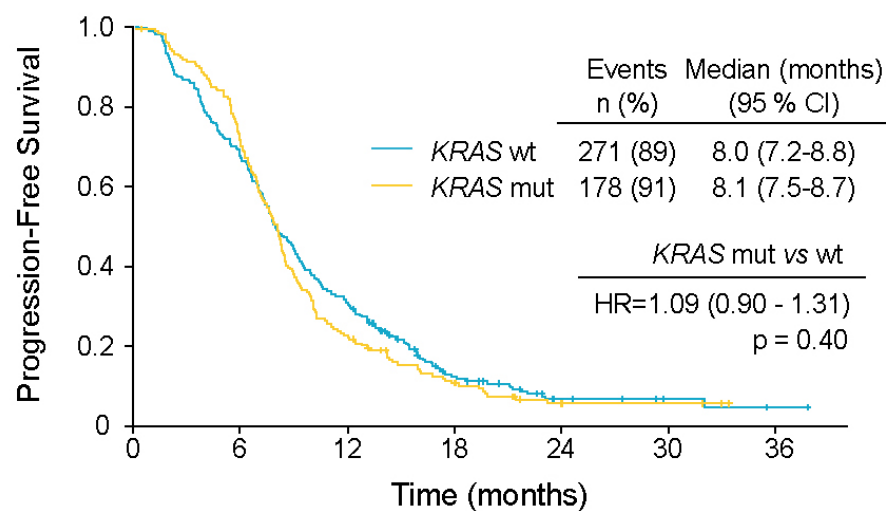


No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48
Arm A	155	140	119	93	61	28	14	2	0
Arm B	169	152	125	90	52	24	11	2	0
Arm C	174	158	124	94	64	34	14	4	0

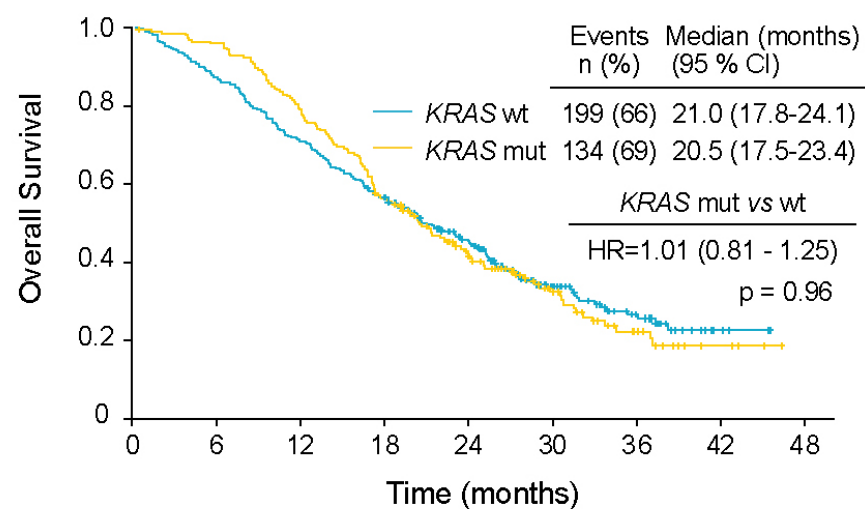
Overall survival (OS), *KRAS* wild type and *KRAS* mutant populations



Prognostic value of *KRAS* mutations

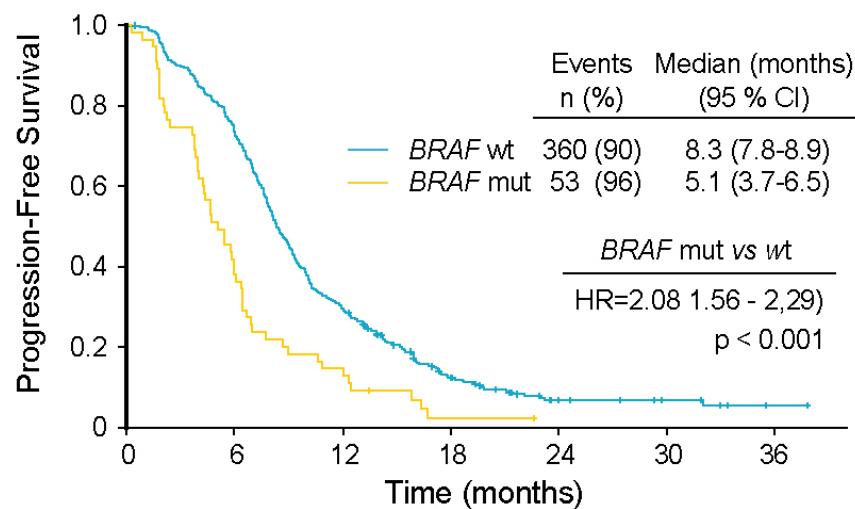


No. at risk							
<i>KRAS</i> wt	303	205	94	29	8	3	1
<i>KRAS</i> mut	195	139	44	18	5	3	0

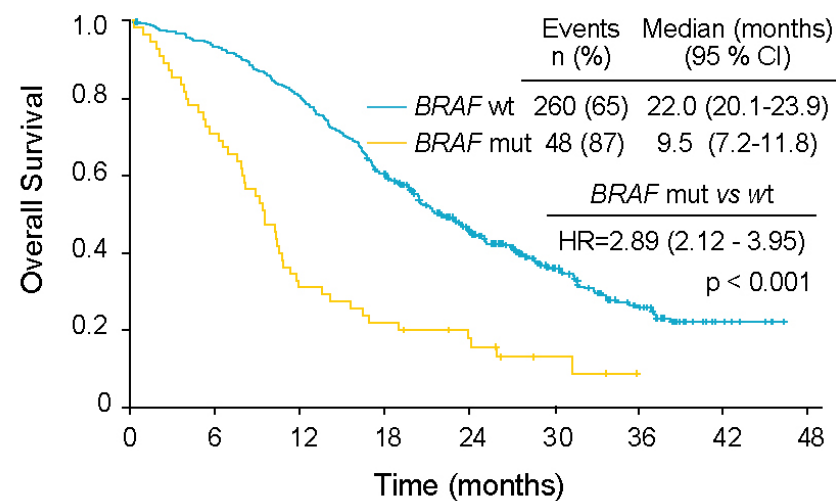


No. at risk									
KRAS wt	303	264	215	169	111	53	25	4	0
KRAS mut	195	186	153	108	66	33	14	4	0

Prognostic value of *BRAF* mutations



No. at risk							
<i>BRAF</i> wt	402	295	119	40	12	6	1
<i>BRAF</i> mut	55	21	8	1	0	0	0

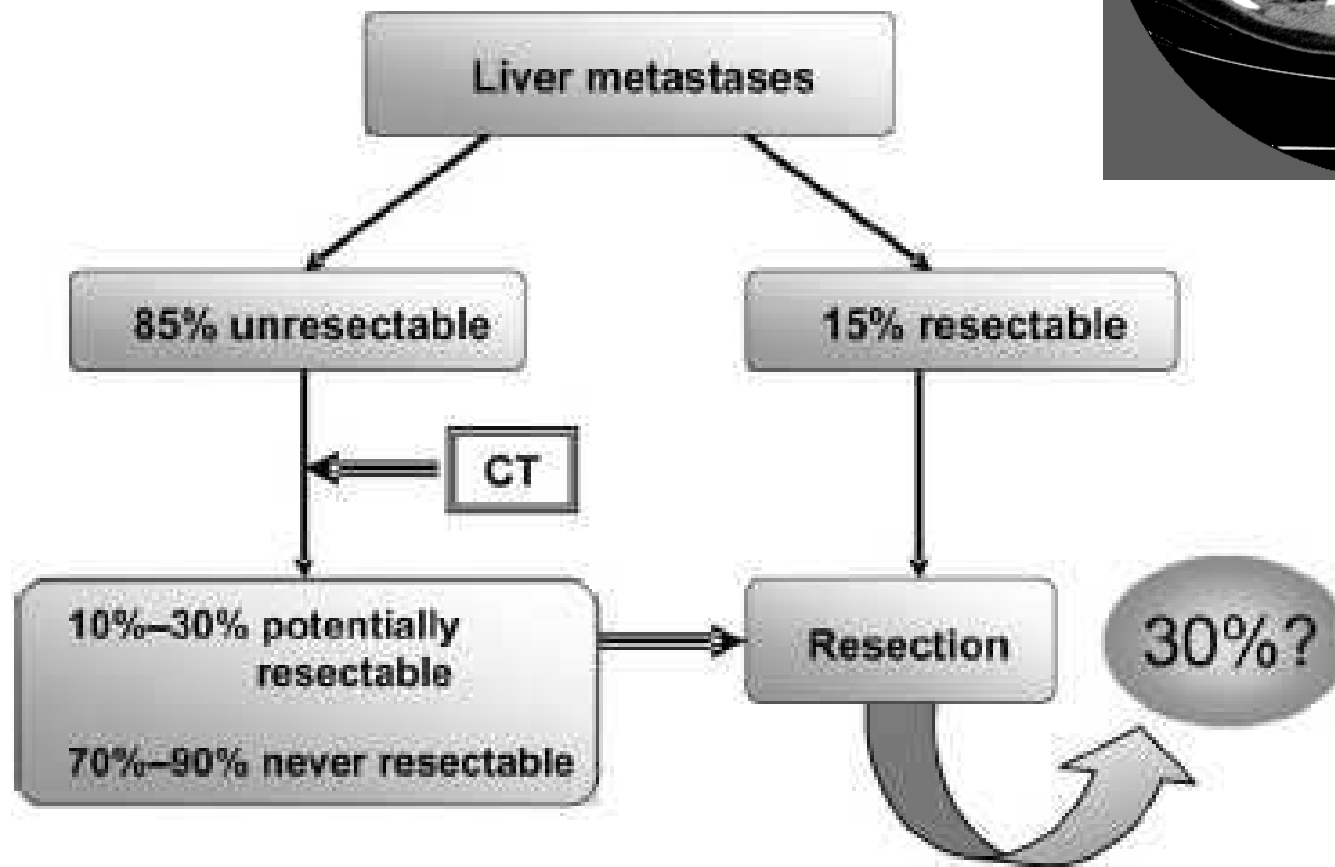
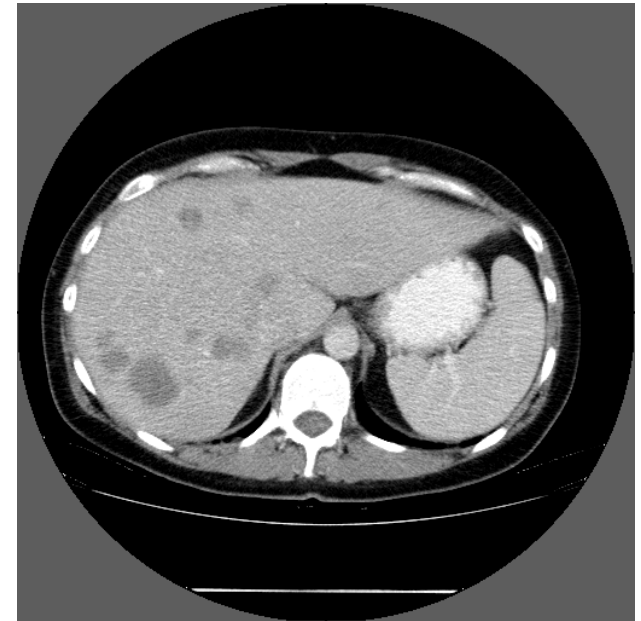


No. at risk									
<i>BRAF</i> wt	402	375	323	239	147	74	35	7	0
<i>BRAF</i> mut	55	39	17	12	8	3	0	0	0

Conclusions from the NORDIC VII study

- Nordic FLOX is confirmed to be effective in first line treatment of mCRC, with median PFS 8 months, OS 20 months and ORR > 40%
- Cetuximab does **not** give significant additional benefit when combined with Nordic FLOX
- FLOX given intermittently (stop and go) with continuous cetuximab gives similar survival as treatment until progression
- **BRAF** mutation is a strong negative prognostic factor
- **KRAS** mutation status was not found to be predictive for cetuximab effect
 - However, the study was not powered to investigate *KRAS* subpopulations
- The NORDIC VII study indicates that oxaliplatin may not be a good partner for cetuximab in mCRC
 - An unexpected trend of a cetuximab effect (PFS and ORR) in mutated cases may be explained simply by chance

Levermetastaser

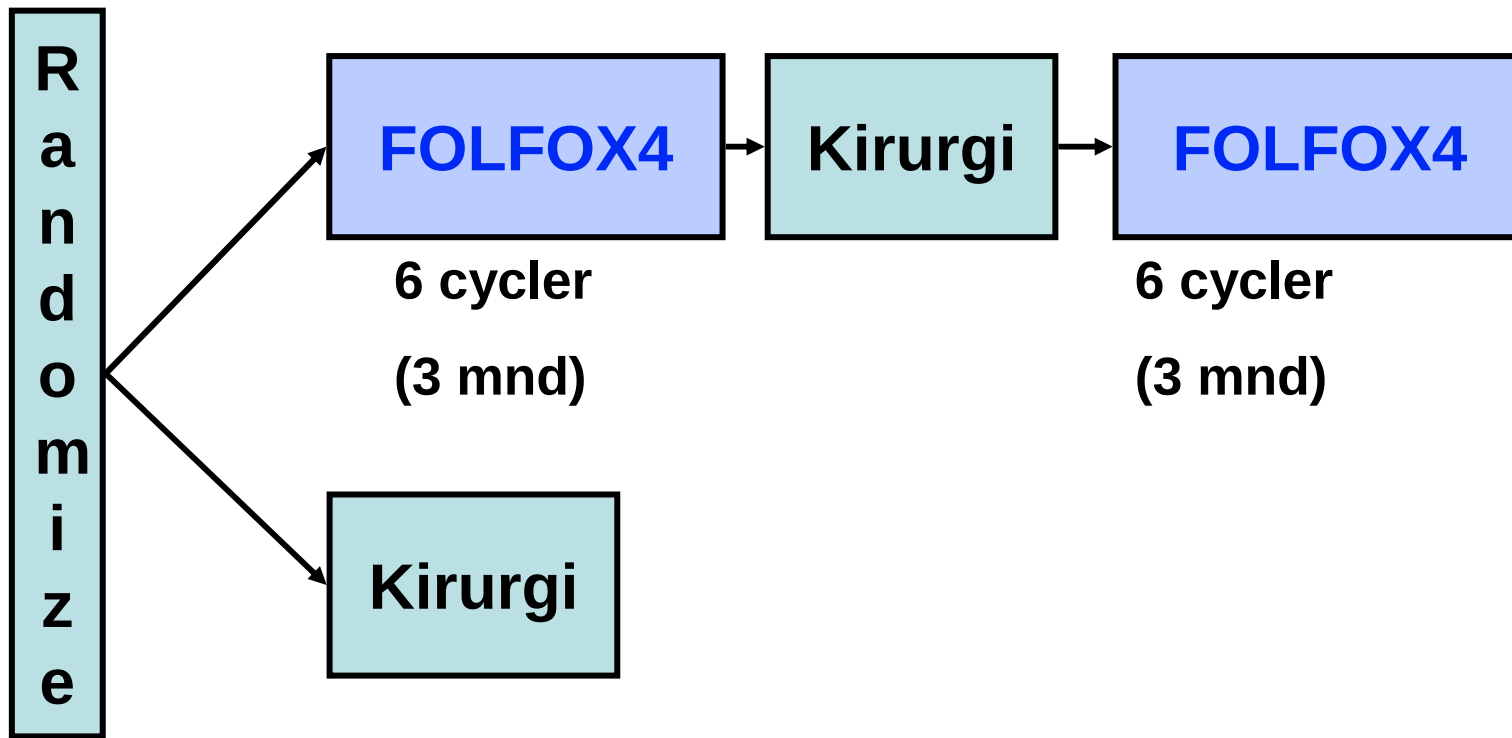


The biggest advance in CRC over the past decade has been the ability of oncologists to convert inoperable liver disease to resectable disease using modern agents



Graeme Poston, J Clin Oncol 2006

Perioperativ studie - EORTC



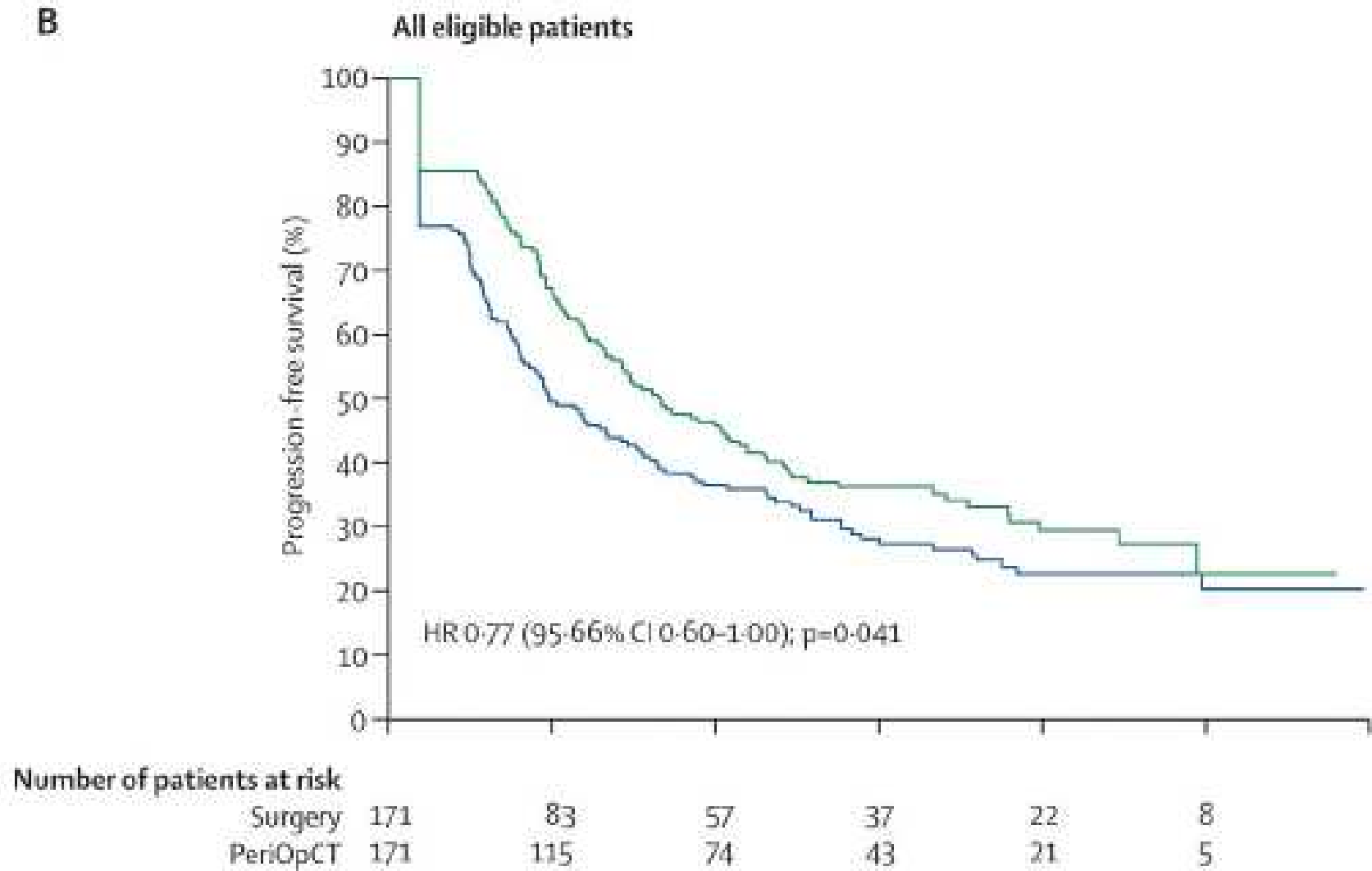
N=364 patients

Perioperative chemotherapy with FOLFOX4 and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC Intergroup trial 40983): a randomised controlled trial

Bernard Nordlinger^{a*}, Halfdan Sorbye^b, Bengt Glimelius^{c,d}, Graeme J Poston^e, Peter M Schlag^f, Philippe Rougier^a, Wolf O Bechstein^g, John N Primrose^h, Euan T Walpoleⁱ, Meg Finch-Jones^j, Daniel Jaeck^k, Darius Mirza^l, Rowan W Parks^m, Laurence Colletteⁿ, Michel Praetⁿ, Ullrich Bethéⁿ, Eric Van Cutsem^o, Werner Scheithauer^p, Thomas Gruenberger^p, for the EORTC Gastro-Intestinal Tract Cancer Group^{†‡}, Cancer Research UK^{†‡}, Arbeitsgruppe Lebermetastasen und-tumoren in der Chirurgischen Arbeitsgemeinschaft Onkologie (ALM-CAO)^{†‡}, Australasian Gastro-Intestinal Trials Group (AGITG)^{†‡}, and Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)^{†‡}

Lancet 2008

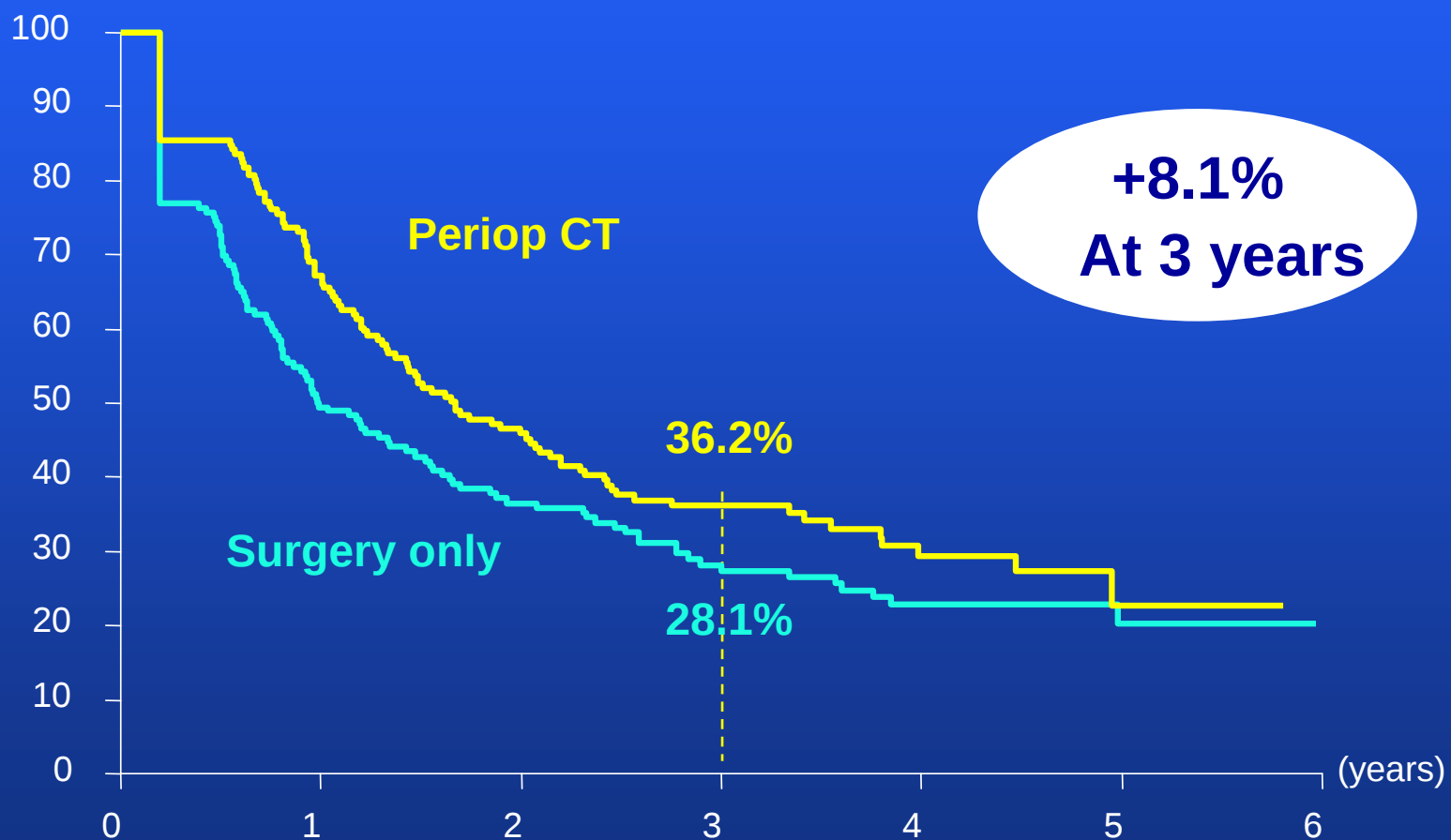
B



Nordlinger et al Lancet 2008

Progression-free survival in eligible patients

HR= 0.77; CI: 0.60-1.00, p=0.041



O	N	Number of patients at risk :					
125	171	83	57	37	22	8	
115	171	115	74	43	21	5	

Multidisiplinært team

- Vurderingen av rekkefølgen på de ulike behandlingsprosedyrene er viktig.
- Hver pasient må diskuteres i et team bestående av kirurg, radiolog og onkolog.
- Pasientene kan initialt kategoriseres i 3 hovedkategorier:
 - primært resektabel
 - potensielt resektabel (resektabel ved tumorregress)
 - ikke-resektabel metastaser

Diagnostikk

- Preoperativ bildediagnostikk bygger på undersøkelse med multidetektor CT, MR og ultralyd med kontrast, - ofte i kombinasjoner.
- PET-CT ser ut til å kunne bedre diagnostikken, særlig ved ekstrahepatisk sykdom. PET-CT preoperativt er rutine i en rekke land (Danmark).
- Pasienten bør få utført CT thorax, og ny cancer i kolon eller rektum må utelukkes.

Biopsi

- Biopsi er kun indisert hvis pasienten **ikke skal /kan opereres** for levermetastaser.
- Det er en betydelig fare for **implantasjonsmetastaser**.
Bildediagnostikken er vanligvis så sikker at biopsi ikke er nødvendig.

Nye inoperabilitetskriterier

- Hvis man ved reseksjon må fjerne mer enn 70 % (80% uten kjemoterapi) av funksjonelt levervev er pasienten inoperabel.
- Ekstrahepatiske tumorlesjoner som ikke kan fjernes
- Reseksjon er en fordel, selv ved R1 reseksjon, det vil si "kant i kant" med tumor.

Kjemoterapi ved primært resektable levermetastaser

- Selv om kirurgisk fjerning av levermetastaser er mulig hos en rekke pasienter, er 5-års overlevelse kun 35%, og 80% av pasientene vil få residiv. Man søker derfor tilleggsbehandling som kan redusere residivrisikoen.

Retningslinjer

- Pas < 75 år med operable levermetastaser skal vurderes i et multidisciplinært team for neoadjuvant behandling
 - 6 FLOX før og 6 FLOX etter operasjon.
- Evaluering etter 3 kurer i multidisciplinært team-pasienter til direkte kirurgi om progress eller svær regress av synlig tumor som er nødvendig for å kunne gjøre reseksjon.
- Operasjon 3-5 uker etter siste kjemoterapi kur, og postoperativ kjemoterapi startes etter 3-5 uker
- Obs forverring av nevropati rett etter operasjon

Retningslinjer forts

- Pasienter som ikke er velegnet for en neoadjuvant tilnærming (eks. ikke nok gjenværende kjemo-behandlet levervev) gis vanlig postoperativ adjuvant behandling, 12 FLOX kurer
- Samme strategi for andre resektable metastaser fra CRC (lunge, ovarier etc).

Responstrate (RR)

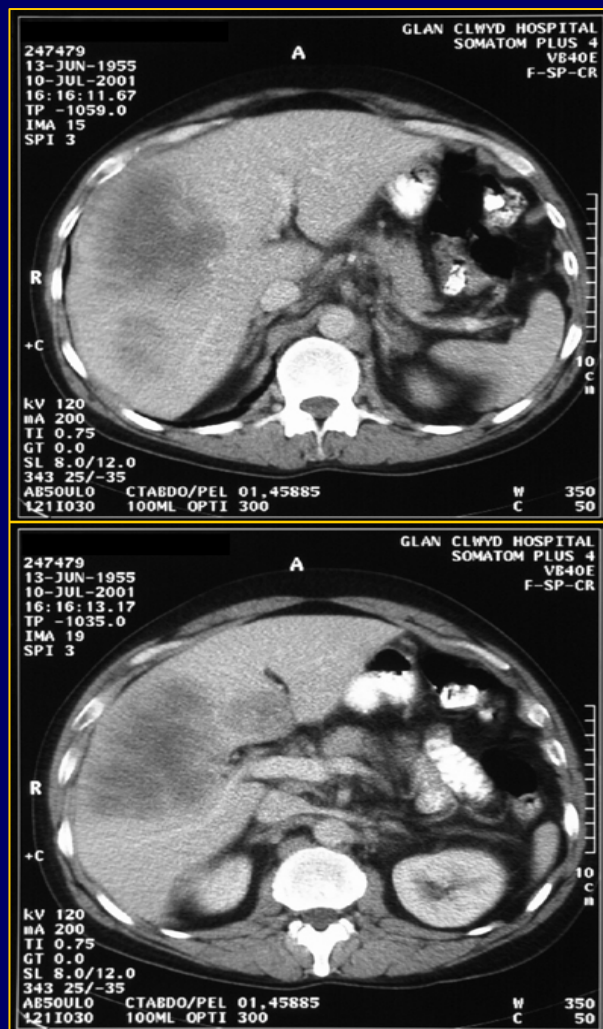
- Surrogat mål på behandlingseffekt, tumorskrumpning, hovedmålet ved potensielt resektable metastaser
- RECIST kriterier
 - CR: alt borte og normale tumormarkører
 - PR: > 30% reduksjon i tumordiametre
 - SD: < 30% reduksjon eller vekst < 20%
 - PD: vekst > 20% i diametre eller nye lesjoner
- $RR = CR + PR$

NGICG anbefaling

- Ved potensielt resektable levermetastaser anbefales at pasienten mottar det kjemoterapiregime med **høyest responsrate** frem til tumor har blitt resektabel og vurderes for postoperativ adjuvant FLOX/Flv etter en evt. operasjon.
- Per i dag fås høyest responsrate med **FOLFIRI i kombinasjon med cetuximab** (FOLFOX) som 1-linjes behandling hos villtype k-ras pasienter.

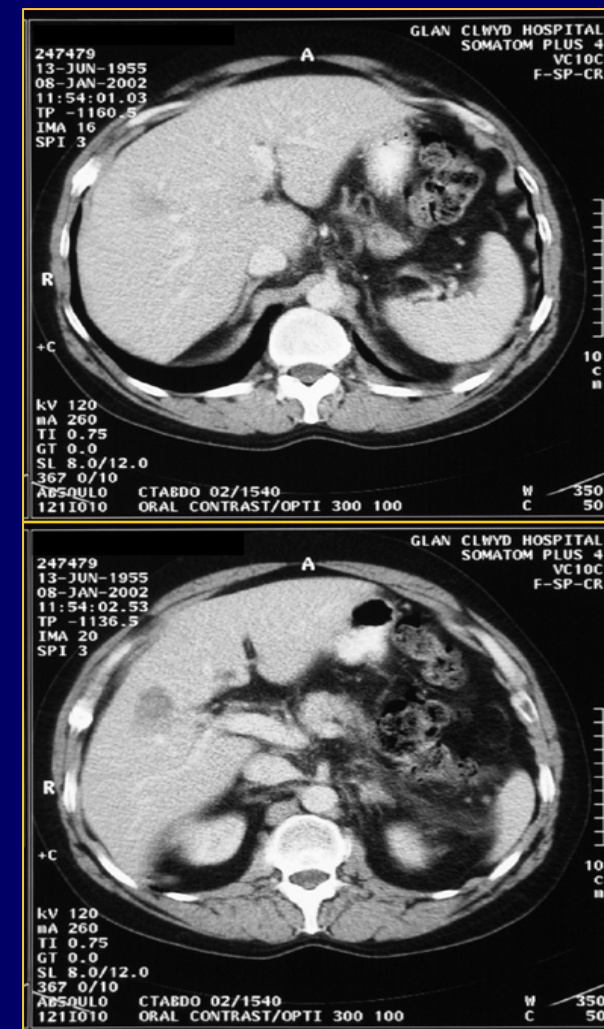
- Et alternativ er **FOLFIRI/bevacizumab**, som imidlertid har ulempen av at bevacizumab må seponeres 6 uker før en evnt leverreseksjon.
- Ved mutert k-ras er det ikke dokumentert at tillegg av cetuximab eller bevacizumab øker responsraten.

Chemotherapy and resection of colorectal liver metastases



July 2001 CEA 997

FOLFIRI
→

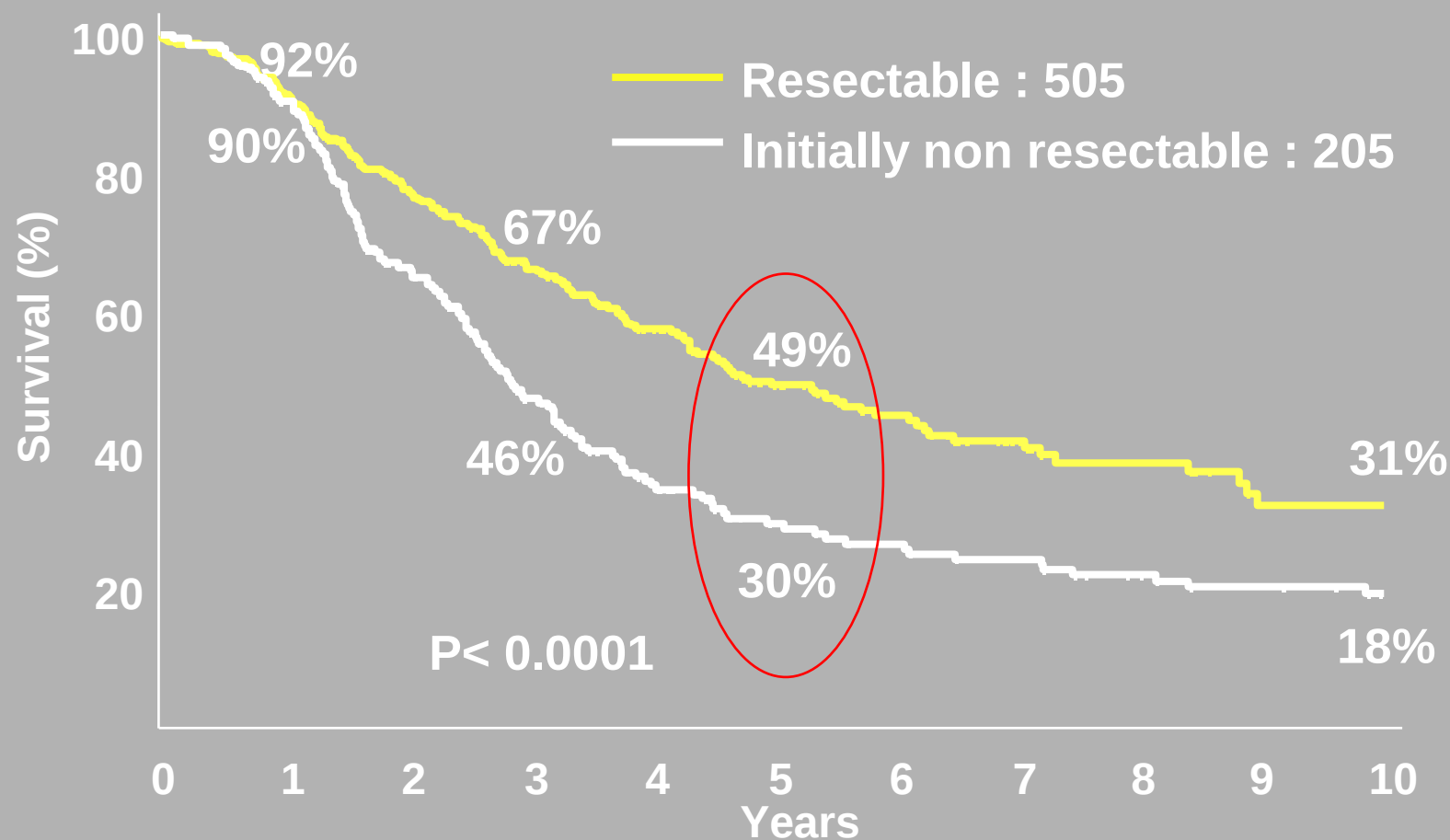


Jan 2002

CEA 3

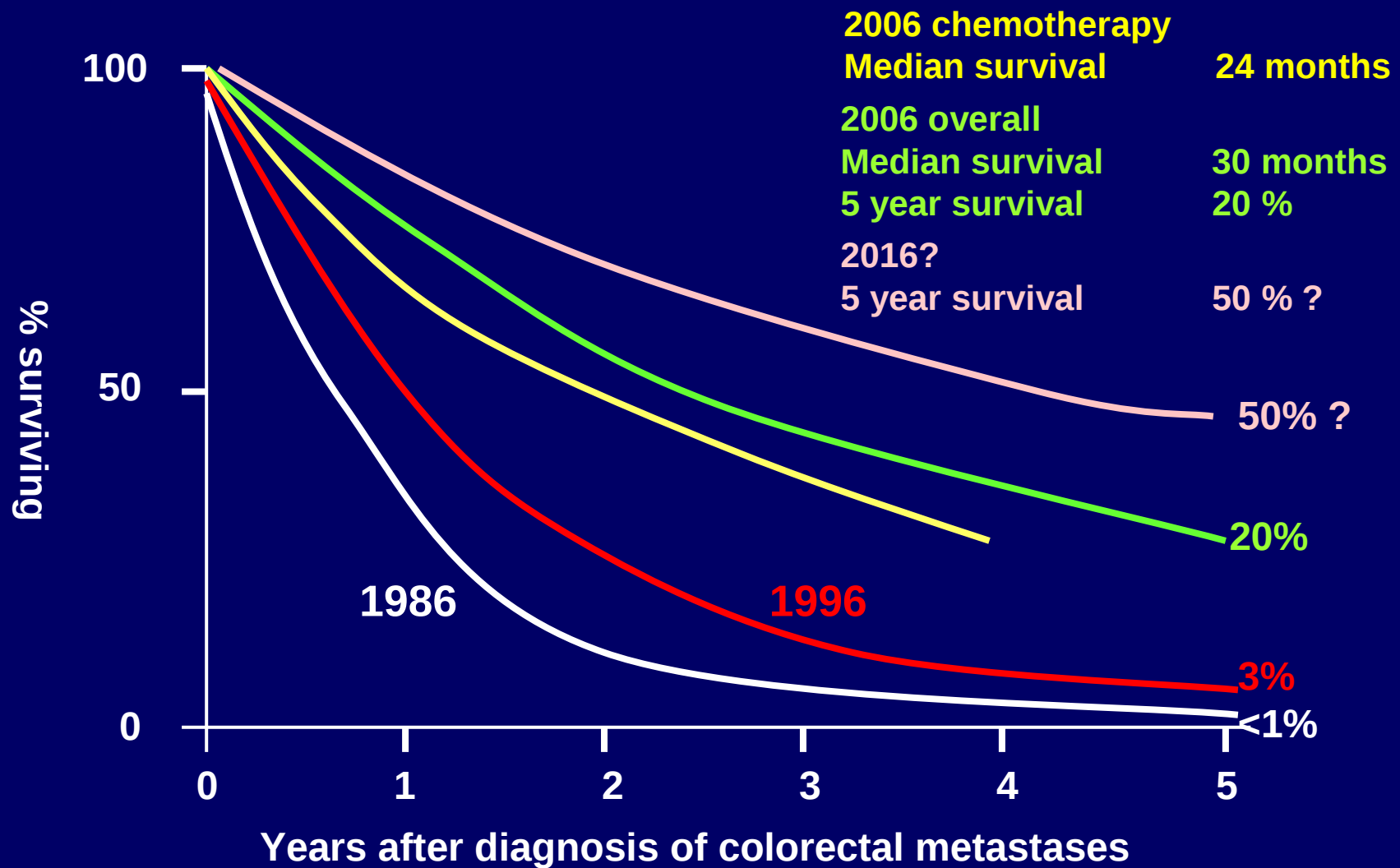
Survival after liver resection of colorectal metastases

Paul Brousse Hospital - 710 patients

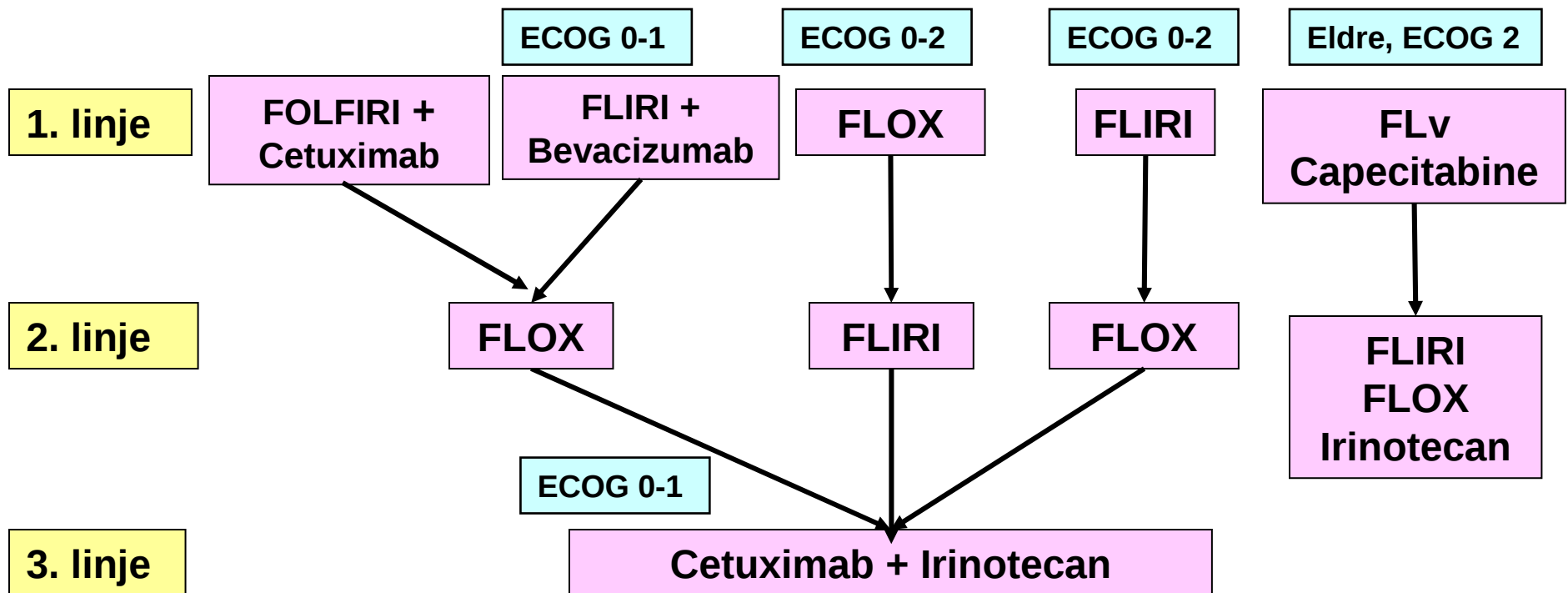


Update: Adam R et al. Ann Surg 2004

Overall survival in advanced colorectal cancer in 2016?



Kjemoterapi ved metastatisk kolorektalcancer





Hvor lenge skal man behandle?

- Til progresjon
- Til begrensende toksisitet (oxaliplatin)
- Til oppnådd effekt (for eksempel 8 kurer) - pause i behandlingen - reintrodusere samme behandling ved ny progresjon

Effekt og toksisitet evalueres hver 2. mnd.

CT viktig for evaluering av effekt (RECIST)

- nye metastaser eller >20% vekst er progresjon

FLV

- 5-FU 500 mg/m² iv bolus dag 1-2
- Leukovorin 100 mg dag 1-2
- God toleranse, lite toksisitet, noe påvirkning av slimhinner, diare,
- forsiktighet ved alvorlig hjerte/kar-sykdom (angina)
- Obs DPD-mangel (benmargstoksitet, mucositt, diare)

Capecitabine (Xeloda®)

- Peroral behandling
- Prodrug, metaboliseres til 5-FU
- Capecitabine og 5-FU likeverdige effekt
- 1250 mg/m² po x 2 i 14 dager, deretter 1 ukes pause

FLIRI

- Irinotecan 180 mg/m² dag 1
- 5-FU 500 mg/m² dag 1-2
- Leukovorin 100 mg dag 1-2
- Ny kur dag 15
- Akutt cholinerg syndrom (atropin sc)
- Benmargstoksisitet, sendiare (Rp loperamide), alopeci, kvalme

FLOX

- Oxaliplatin 85 mg/m² dag 1
- 5-FU 500 mg/m² iv dag 1-2
- Leukovorin 100 mg dag 1-2
- Ny kur dag 15
- Sensorisk neuropati, kuldeintoleranse, benmargstoksisitet, fertilitet?