

Novinky v diagnostice a léčbě kolorektálního karcinomu I

Renata Soumarová, Marián Liberko

Radioterapeutická a onkologická klinika FNKV, Praha

3. lékařská fakulta UK, Praha

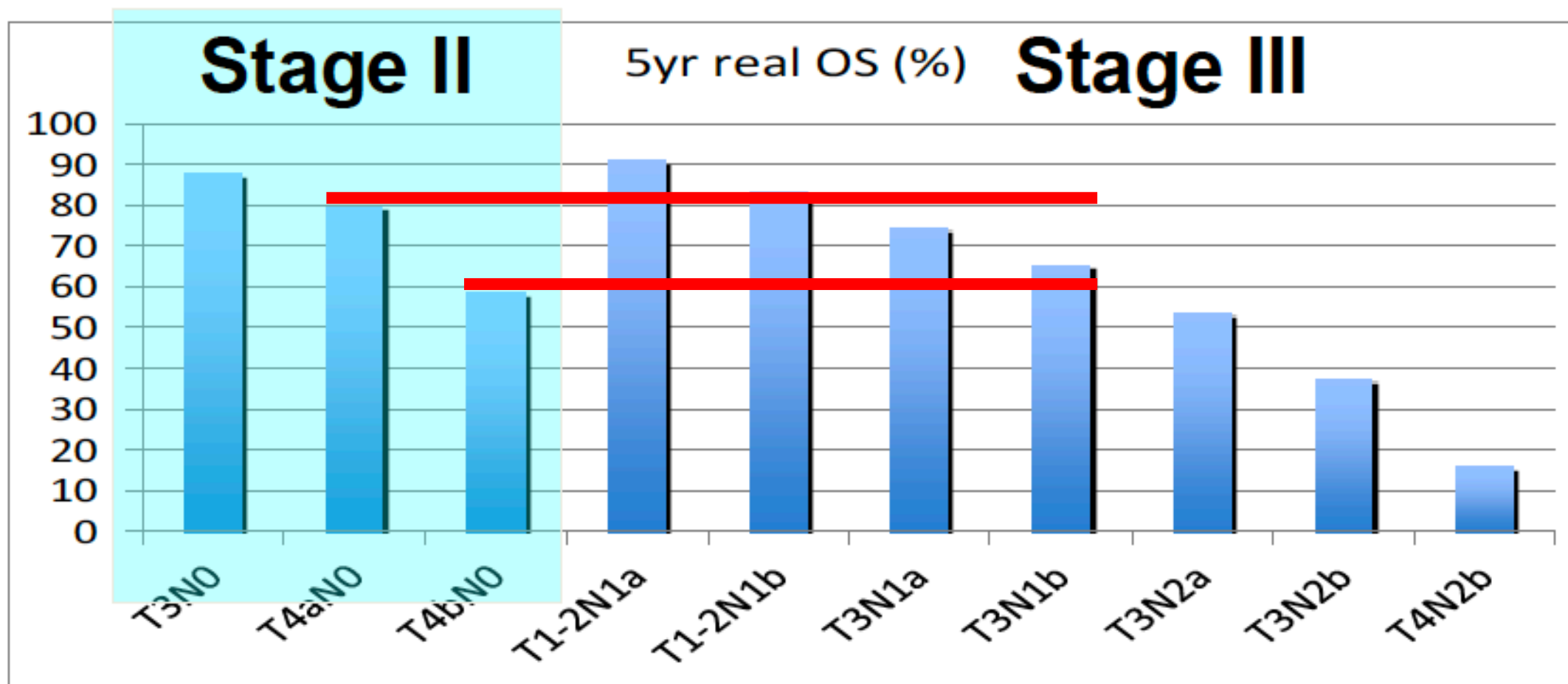


UNIVERZITA KARLOVA
3. lékařská fakulta

CRC a léčba dle stadia

Stage		TNM Stage	Disease-free Survival
NO ADJUVANT CHEMO	IA	T1N0M0	90%-95%
	IB	T2N0M0	90%-95%
ADJUVANT CHEMO?	IIA	T3N0M0	75%-80%
	IIB	T4N0M0	60%-65%
CONSENSUS FOR TREATMENT	IIIA	TanyN1M0	45%-55%
	IIIB	TanyN2M0	25%-35%
IV		TanyNanyM1	<5%

5-letý OS T4aN0, T4bN0 vs. stadium III (N1)



Tlusté střevo a konečník

Definice nádorového ložiska

Ložiska nádoru (satelity) jsou makroskopicky či mikroskopicky vzájemně nesouvisející nádorová hnízda či uzly lokalizované v perikolické/perirektální tukové tkáni ve spádové oblasti mízní drenáže primárního karcinomu a bez histologického průkazu reziduální mízní uzliny, identifikovatelných cévních nebo nervových struktur. Pokud je možné identifikovat stěnu cév pomocí HE (barvení hematoxylinem a eosinem, průkazem elastických vláken nebo jiným barvením), měla by být klasifikována jako žilní invaze (V1/2) nebo lymfatická invaze (L1).

Podobně, jestliže jsou neurální struktury identifikovatelné, léze by měla být klasifikována jako perineurální invaze (PnI). Přítomnost satelitních nádorových ložisek nemění pT klasifikaci primárního nádoru, ale změní klasifikaci uzlin na pN1c, pokud jsou všechny regionální mízní uzliny při patologickém vyšetření negativní.

TNM Klasifikace zhoubných novotvarů - 8. vydání. Změny mezi 7. a 8. vydáním

Tlusté střevo, konečník, apendix

Kategorie T a N beze změn

M1 vzdálené metastázy

M1a metastázy omezené na jeden orgán (játra, plíce, vaječník, neregionální mizní uzlina(y), bez peritoneálních metastáz

M1b metastázy ve více než jednom orgánu

M1c metastázy na peritoneu s nebo bez postižení dalších orgánů

Stadia beze změn s výjimkou IVA, IVB, IVC, jak je uvedeno níže

Stadium IV	jakékoliv T	jakékoliv N	M1
Stadium IVA	jakékoliv T	jakékoliv N	M1a
Stadium IVB	jakékoliv T	jakékoliv N	M1b
Stadium IVC	jakékoliv T	jakékoliv N	M1c

Apendix

(LAMN) low-grade apendikální mucinózní neoplázie omezená na apendix (definovaná jako postižení acelulárním mucinem nebo mucinózním epitelem, který se může rozšířit do muscularis propria).

Neoadjuvantní léčba u ca rekta

T3 jakékoliv N CRM negat. (dle MRI) nebo T1-2 N1-2

- a) Chemoradioterapie (kapecitabin nebo 5-FU) – operace za 10-12 týdnů
- b) Krátký kurz RT (operace za 1 týden nebo za 6-8 týdnů!), nevhodný u nízké sedících tu
- c) CHT (XELOX, FOLFOX) s následnou CHT/RT nebo krátkou RT
- d) Krátký kurz RT s následnou CHT
- e) V případě CR – nechirurgický přístup v centrech je možnou alternativou

Neoadjuvantní léčba u ca rekta

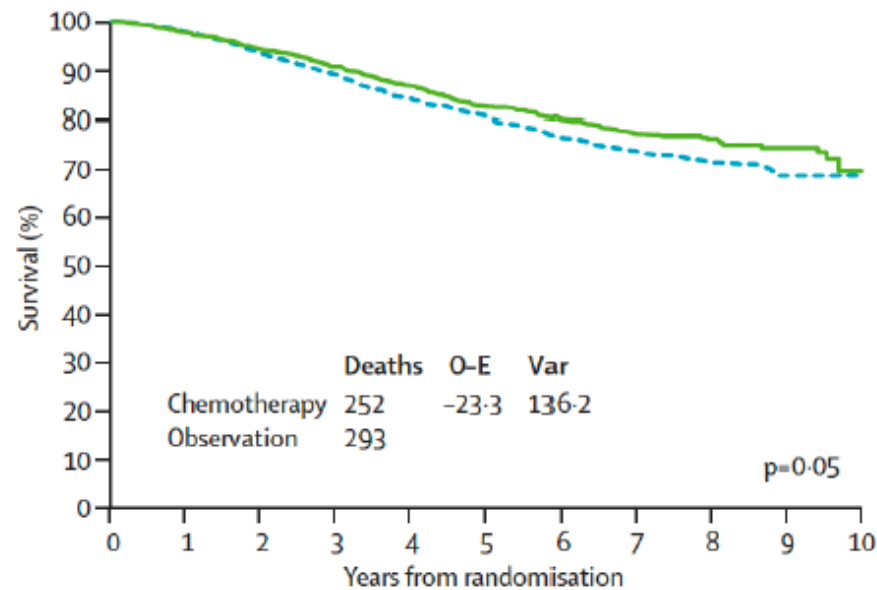
T3 jakékoliv N CRM pozit. (dle MRI) nebo T4 jakékoliv N nebo inop. tu

- a) Chemoradioterapie (kapecitabin nebo 5-FU) – restaging a event. pokračování v CHT při CRM pozit. – operace
- b) CHT (XELOX, FOLFOX) s následnou CHT/RT (koncept tzv. totální neoadjuvantní léčby)
- c) Krátký kurz RT s následnou CHT 12-16 týdnů
- d) V případě CR – nechirurgický přístup v centrech je možnou alternativou

Adjuvance CHT s 5-FU u stadia II

QUASAR TRIAL

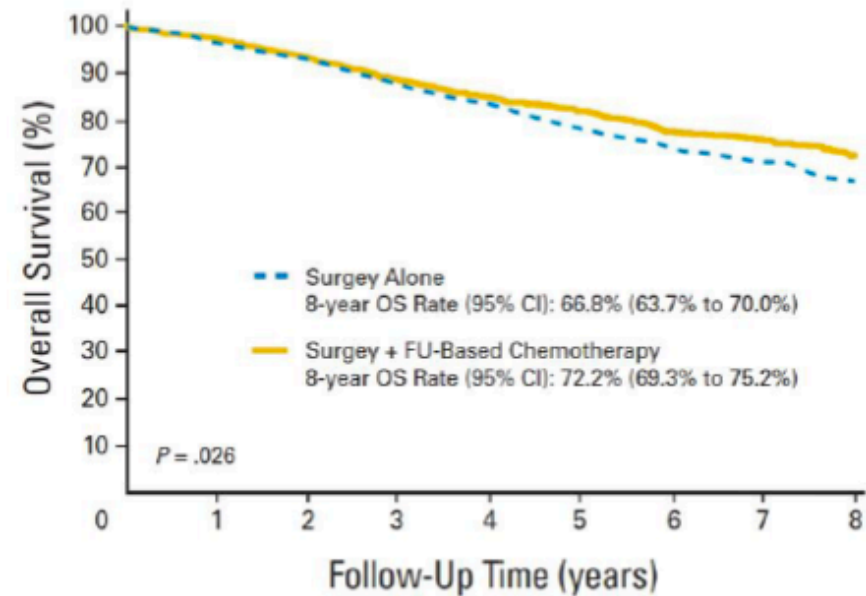
Absolute increase at 5 years OS: 3.6%



The QUASAR Collaborative Group. Lancet 2007; 370:2020.

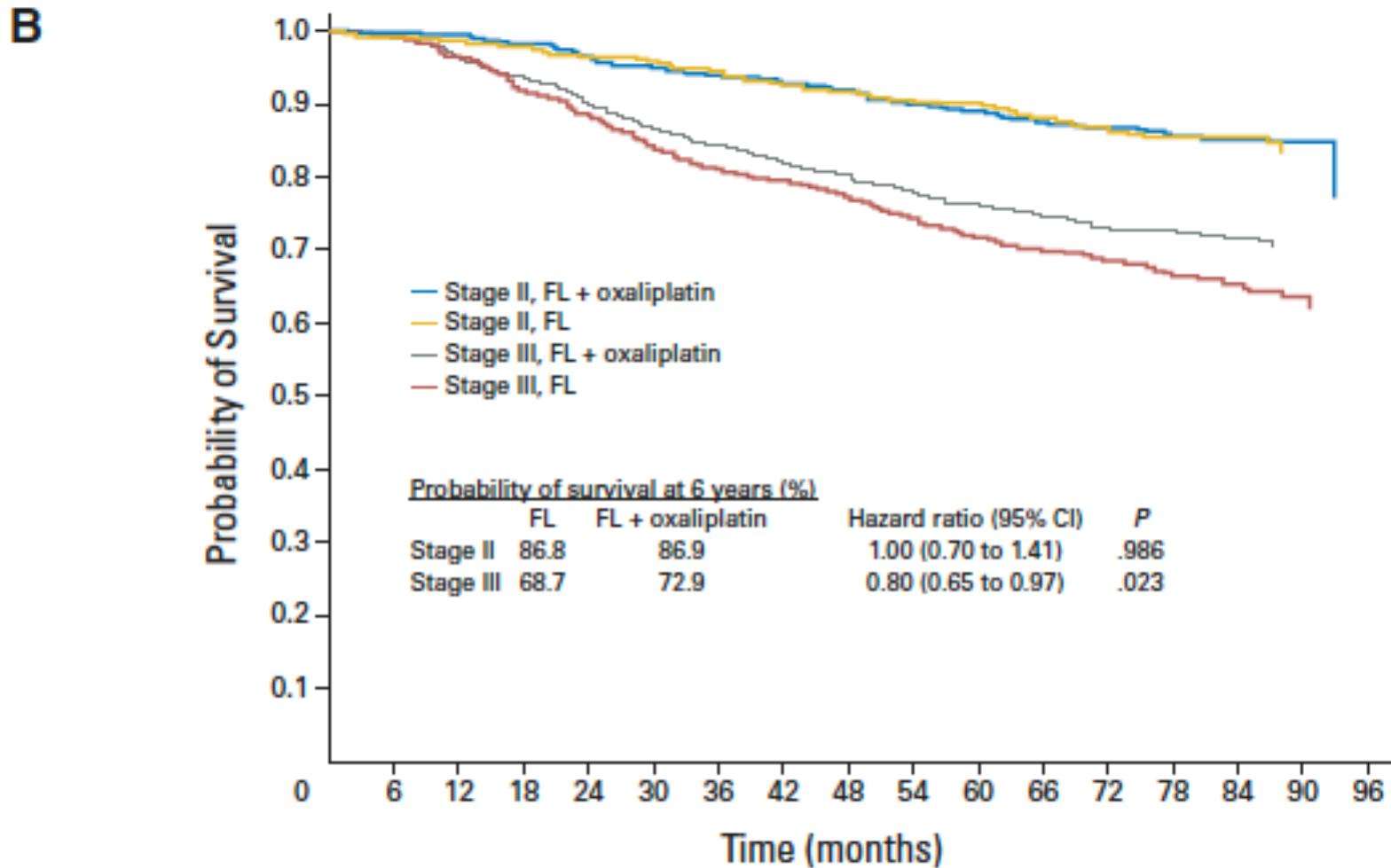
ACCENT STUDY

Absolute increase at 8 years OS 5.4%



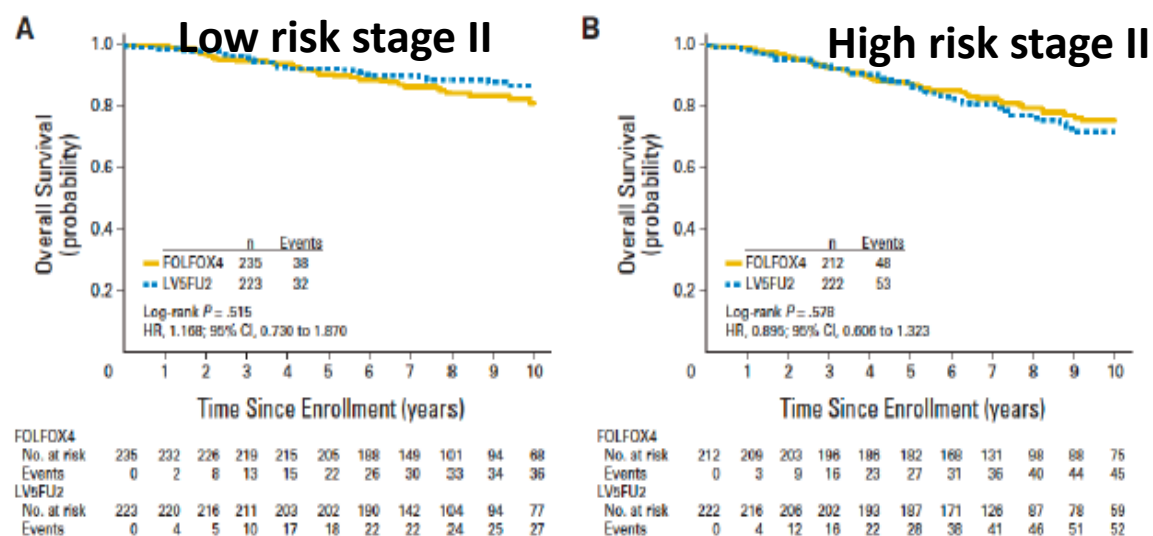
Sargent D, Sobrero A, Grothey A et al. J Clin Oncol 2009; 29:872-877

Žádný benefit přidání OxPt pro CRC stadia II, MOSAIC study



Low risk stage II x high risk stage II, OxPt - ano vs. ne

- NSABP C-07 and MOSAIC investigated the value of the addition of ox to 5FU in stage II and III
- MOSAIC (10y follow-up):
 - ✓ Non significant improvement in DFS and OS in stage II high risk group
 - ✓ No benefit of oxaliplatin for low risk stage II patients



Benefit adjuvantní CHT u stadia II

- **MSI status**

Pokud je indikována adjuvantní chemoterapie FUFA ve II. klinickém stadiu, je nutné molekulární vyšetření mikrosatelitové instability (MSI), resp. MMR (mismatch repair) v nádorové tkáni. Pacienti II. klinického stadia s defektem MMR (dMMR, tedy MSI-high) nemají prospěch z adjuvantní chemoterapie na bázi 5-fluorouracilu.

U kolorektálních karcinomů se MSI vyskytuje v 15 až 20% v klinickém stadiu II a III a je spojena s lepší prognózou ve srovnání s nádory MSS.

- **ctDNA**

- **Genomické testy**

- **Immunoskóre**

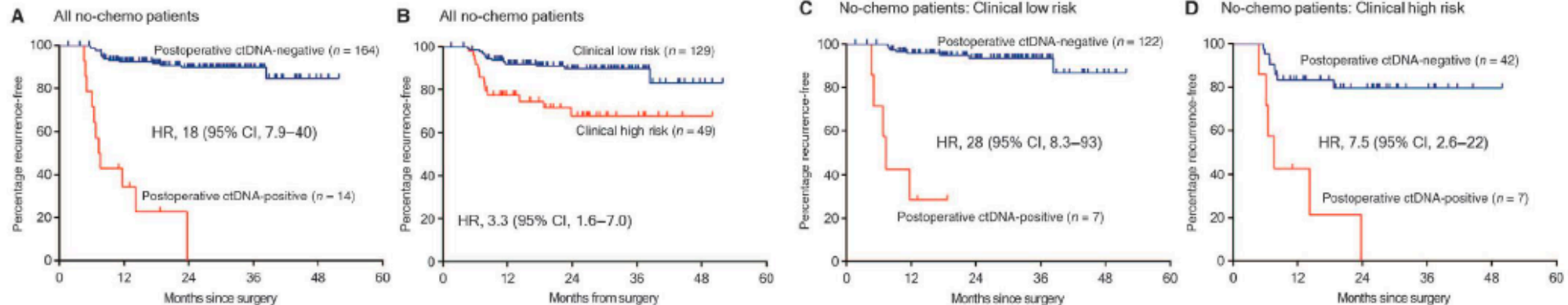
ctDNA a indikace adjuvantní CHT u stadia II

Observation patients :

- +ctDNA 14 of 178 (7.9%), 11 (79%) recurred
- -ctDNA 164 patients, 16 (9.8 %) recurred

Circulating tumor DNA analysis detects minimal residual disease and predicts recurrence in patients with stage II colon cancer

Recurrence free survival: Observation



*High-risk definition pMMR tumors with *at least one* of the following: T4, LN <12, LVI, poor differentiation

Postoperative ctDNA status remained an independent predictor of RFS for patients not treated with chemotherapy

ctDNA a indikace adjuvantní CHT u stadia II

POTENTIAL OF ctDNA: STAGE II

	DYNAMIC II ¹	COBRA NRG GI005 ²	IMPROVE-IT ³	IMPROVE ⁴	PEGASUS ⁵
Country	Australia	US/Canada	Denmark	Denmark	Italy
Status	Enrolling (355/450)	Approved, opening May '19	Recruiting	Recruiting	Unknown
Assay	Safe-SeqS	Guardant LUNAR			Guardant LUNAR
Stage	II	II	Stage I/Low risk Stage II	High risk stage II/stage III	High risk stage II/stage III
Methodology	Escalate	Escalate			Assigned based on ctDNA
De-escalation to:	N/A	N/A	Observation	N/A	5FU
Escalate to:	Chemo	FOLFOXx6m	CAPOX	n/a	CAPOX
Sample size	450	1400	64	1800	140
Phase	II	III	II	Observational study	II

¹Dynamic II: Circulating tumour DNA (ctDNA) analysis informing adjuvant chemotherapy in Stage II Colon Cancer, ACTRN12615000381583; ²COBRA NCI NRG-GI 005 Phase II/III Study of Circulating Tumor DNA as a Predictive Marker for Response to Adjuvant Chemotherapy in Patients with Stage II Colon Cancer, presented by R Corcoran, ASCO Annual Meeting 2019; ³IMPROVE-IT: IMPROVE Intervention Trial Implementing Non-Invasive Circulating Tumor DNA Analysis to Optimize the Operative and Postoperative Treatment for Patients With Colorectal Cancer (IMPROVE-IT) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03746580; ⁴Improve: Circulating Tumor DNA Analysis to Optimize Treatment for Patients With Colorectal Cancer (IMPROVE) ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03637685; ⁵Pegasus trial

Genomické testy a indikace adj. CHT u stadia II

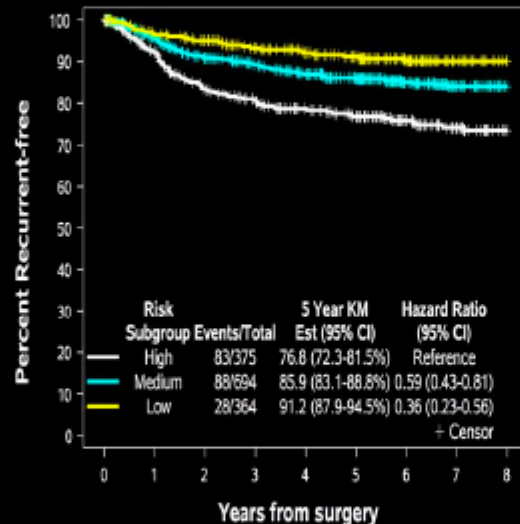
Signature and Disease Setting	No. of Patients	End Point	HR	95% CI	Data Set
Supervised signatures					
Oncotype DX Colon Cancer					
Stage II treated and untreated	711	RR	1.43	1.11 to 1.83	Clinical trial (QUASAR) ³¹
Stage II and III untreated	690	RR	1.68	1.18 to 2.38	Clinical trial (CALGB9581) ⁶⁴
Stage II and III treated	892	RFS	1.57	1.19 to 2.08	Clinical trial (NSABP C-07) ³²
Stage II and III treated	688	RFS	1.30	1.11 to 1.57	Clinical trial (PETACC-3) ⁶⁵
		OS	1.34	1.10 to 1.62	
ColoPrint					
Stage I-III treated and untreated	206	RFS	2.69	1.41 to 5.14	Prospective cohort ³⁶
Stage II MSS treated and untreated	286	RFS	3.16	1.50 to 6.88	Prospective cohort ⁶⁶
Veridex					
Stage II untreated	123	RR	2.87	1.04 to 7.92	Prospective cohort ⁶⁷
Stage II and III treated	688	RFS	1.27	1.07 to 1.51	Clinical trial (PETACC-3) ⁶⁵
		OS	1.21	0.99 to 1.48	
GeneFx Colon					
Stage II untreated	144	RFS	2.55	1.47 to 4.42	Prospective cohort ⁶⁸
		OS	2.21*	1.22 to 3.97	
Stage II and III treated	688	RFS	1.20	1.02 to 1.40	Clinical trial (PETACC-3) ⁶⁵
		OS	1.22	1.02 to 1.47	
microRNA					
Stage II treated and untreated	460	DFS	3.70	2.56 to 5.35	Prospective cohort ⁶⁹
Unsupervised signatures					
Mesenchymal v others					
Stage I-IV treated and untreated	775	RFS	2.00*	1.50 to 2.70	Prospective cohort ⁷³
Stage II and III treated	688	RFS	1.68	1.32 to 2.04	Clinical trial (PETACC-3) ⁷¹
Stage II and III treated and untreated	543	DMFS	2.30	$P = .016$	Prospective cohort ⁷⁴

Abbreviations: CALGB, Cancer and Leukemia Group B; DFS, disease-free survival; DMFS, distant metastasis-free survival; MSS, microsatellite stable; NSABP, National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project; OS, overall survival; PETACC, Pan-European Trials in Alimentary Tract Cancer; QUASAR, Quick and Simple and Reliable; RFS, relapse-free survival; RR, recurrence risk.

*Univariable analysis.

Immunoscore a indikace adj. CHT u stadia II

Secondary Objective: Time to recurrence for Immunoscore (High/Int/Low) in Stage II



Stage II patients
(n=1433)

$P < 0.0001$

HR(0-2) = 0.36

C-index = 0.65 (0.54-0.75) *

Subgroup	High	Medium	Low
375	694	364	
273	518	280	
219	434	220	
148	284	144	
83	168	80	

Objective is reached

Immunoscore predicted time to recurrence in Stage II colon cancer

Immunoskóre je metoda hodnotící jednotnou metodikou imunitní odpověď hostitele stanovením stupně infiltrace imunokompetentními buňkami v centru a na invazivních okrajích nádoru. Biologické chování těchto nádorů je odlišné a závisí na molekulární charakteristice každého nádoru.

Stadium III

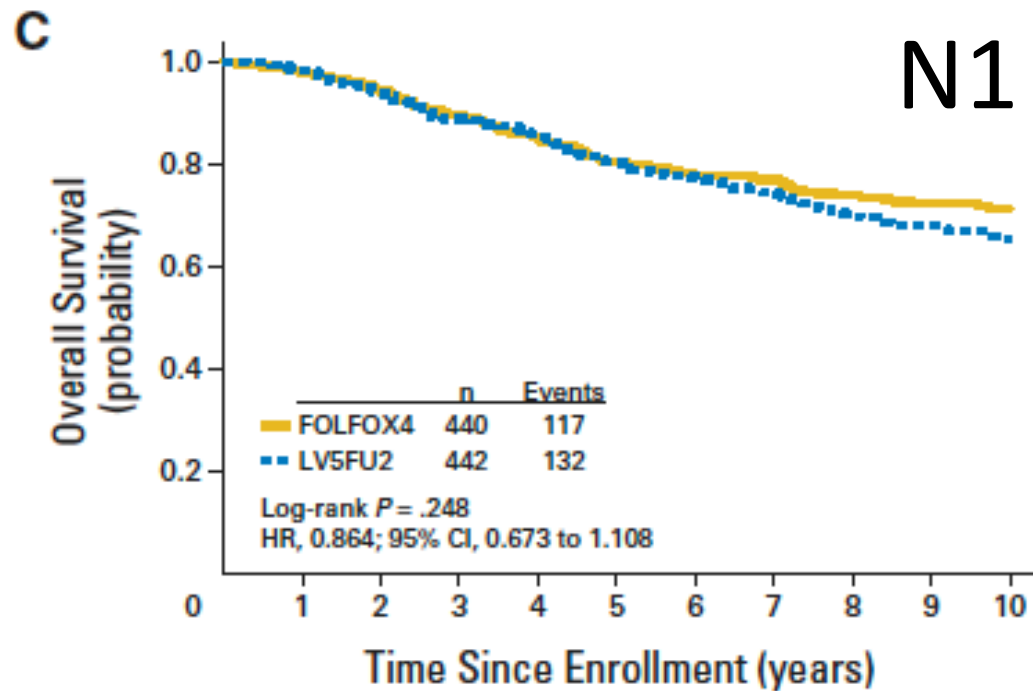
OXALIPLATIN ADDED VALUE

The benefit of a FP/Ox doublet as adjuvant therapy for colon cancer has been demonstrated in three landmark trials:

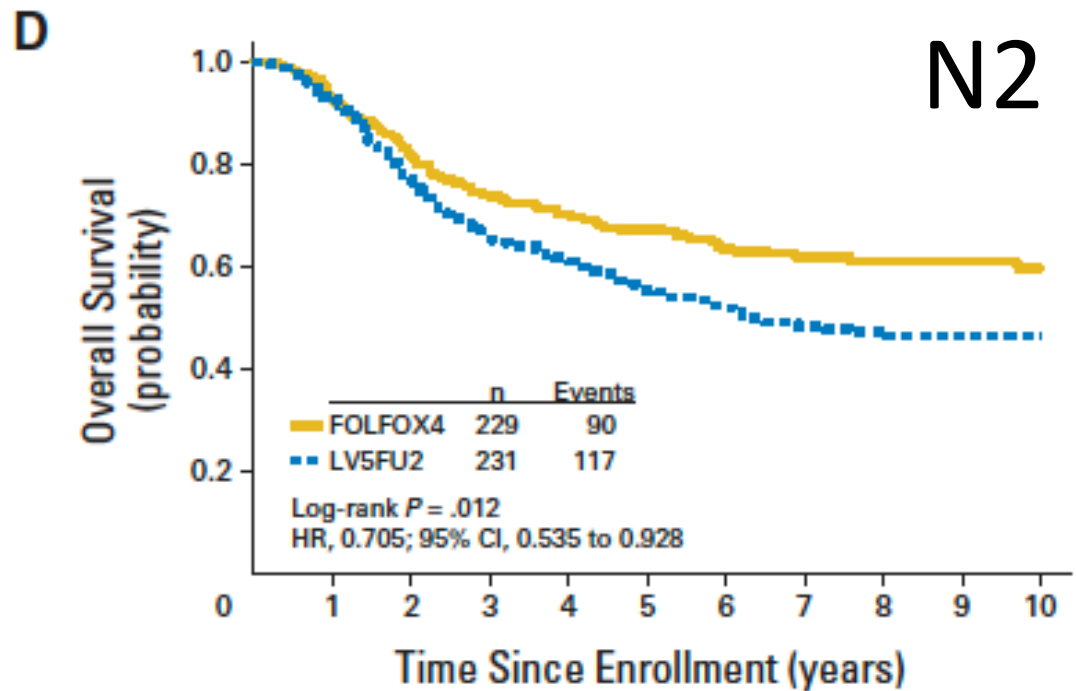
TRIAL	N	CONTROL	EXP.	STAGE	DFS HR P VALUE	OS HR P VALUE	ABSOLUTE GAIN IN OS	G3 NTX
MOSAIC ¹	2246	FULV2	FOLFOX4	II/III	0.80 0.003	0.84 0.046	4,2% at 6 Y Stage III	12%
NSABP-C07 ²	2407	FULV ROSWELL	FLOX	II/III	0.80 0.0034	0.82 0.002	2,7 % at 5 Y Stage III	8,2%
XELOXA ³	1886	FULV MAYO	CAPEOX	III	0.80 0.0038	0.83 0.04	6 % at 7 Y	11%

All showed significant improvement in DFS, although the reduction of the risk of relapse (compared with 5FU) is only 20%.

Stadium III a benefit adj. CHT (OxPt) dle N+



FOLFOX4											
No. at risk	440	425	409	389	365	344	321	250	198	185	142
Events	0	11	26	45	65	84	95	99	108	112	114
LV5FU2											
No. at risk	442	430	409	384	365	335	309	241	172	157	115
Events	0	9	28	49	64	85	98	108	121	126	131



FOLFOX4											
No. at risk	229	209	180	161	153	146	136	106	81	77	63
Events	0	18	43	60	68	74	81	84	85	85	87
LV5FU2											
No. at risk	231	211	171	149	134	119	108	83	69	62	48
Events	0	17	54	76	89	100	107	114	117	117	117

IDEA stage III

Study Schema



Total planned accrual $\geq 10,500$

Stage III
Colon
Cancer
Patients

R
1:1

3 months

Investigator's choice
FOLFOX or CAPOX

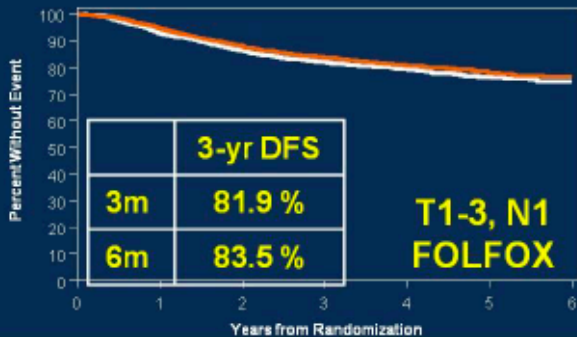
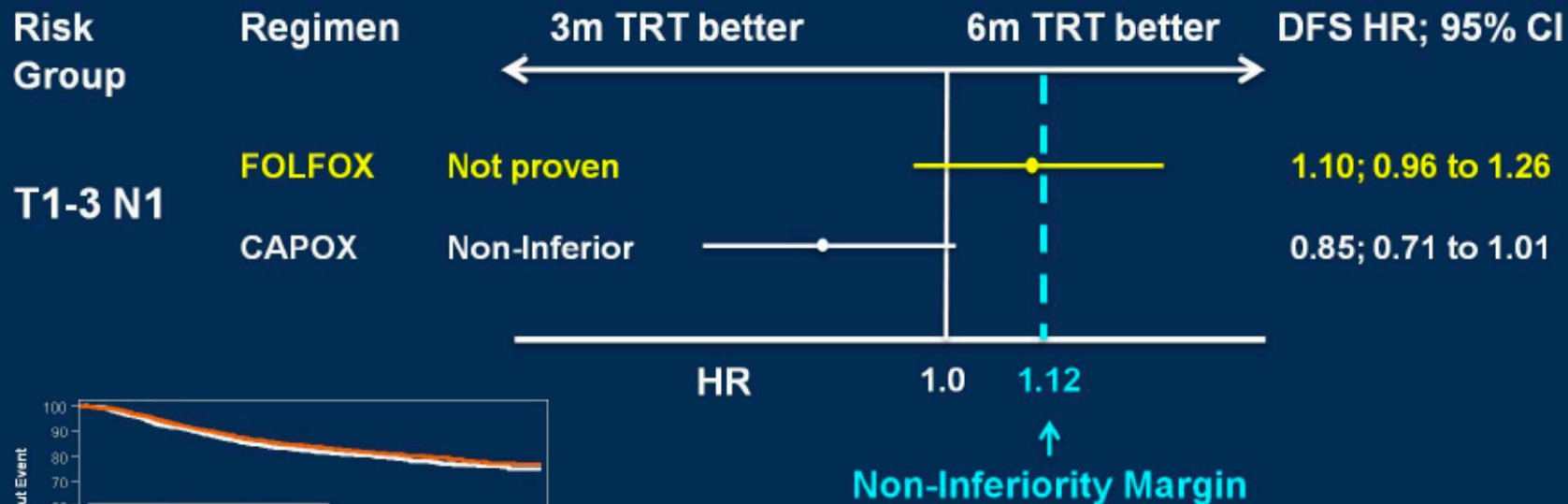
6 months

FOLFOX: 5FU/LV + Oxaliplatin

CAPOX: Capecitabine + Oxaliplatin

IDEA stage III

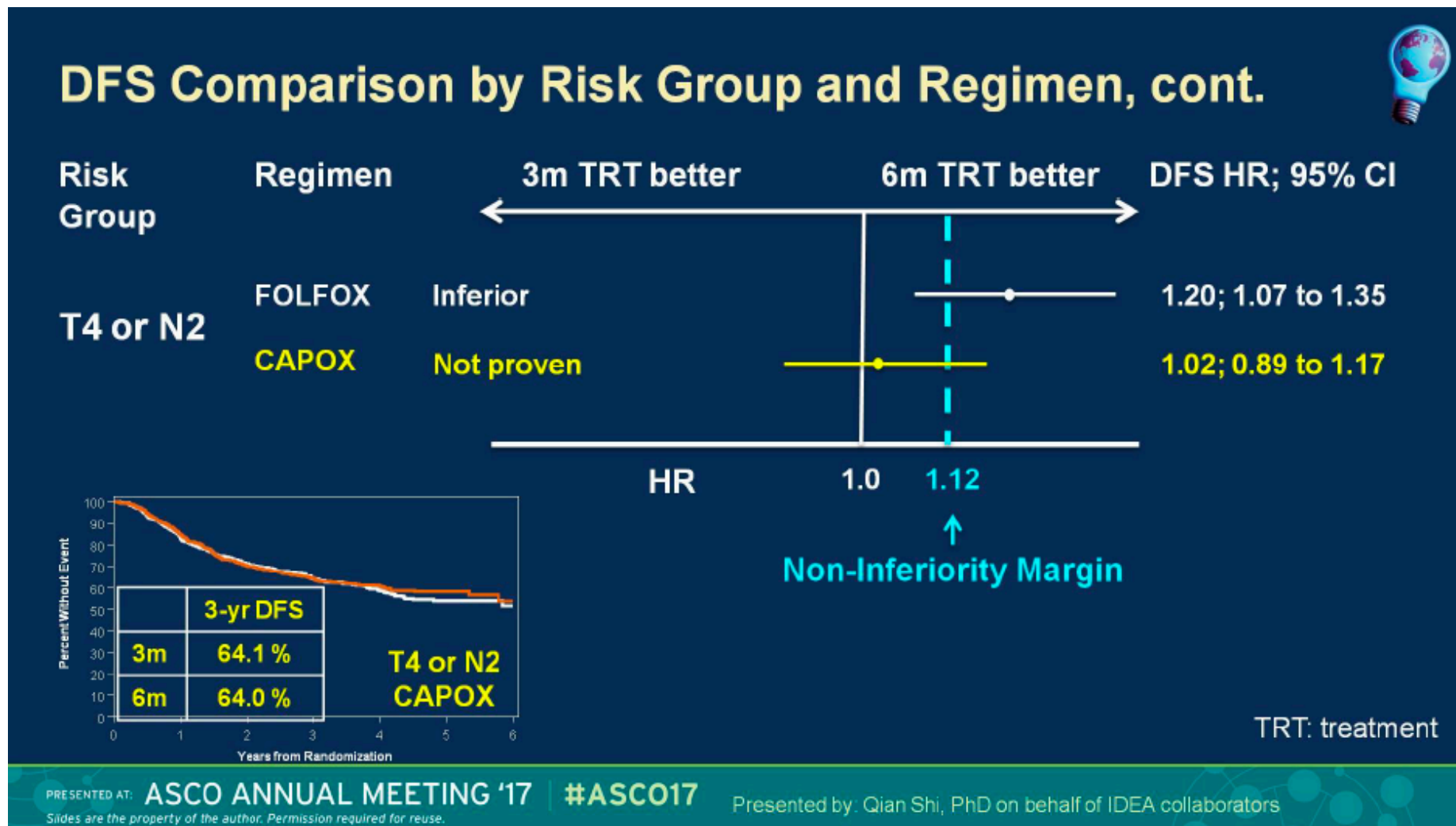
DFS Comparison by Risk Group and Regimen



TRT: treatment

U pacientů ve stádiu III s nižším rizikem (pT1-3 pN1) byla prokázána non-inferiorita režimu CAPOX podávaného 3 měsíce ve srovnání se 6 měsíčním podáváním této CHT. CAPOX podávaná 3 měsíce (tj. 4 cykly) je tudíž novým standardem pro tuto skupinu pacientů.

IDEA stage III



V případě pacienta s vysokým rizikem (pT4 nebo pN2) se 3 měsíční terapie režimem FOLFOX nedoporučuje. Standardem tedy zůstává 6 měsíční léčba.

Závěr I

- Budoucnost směřuje k „unikátní“ léčbě pro každého „unikátního nemocného“.
- Precizní medicína umožňuje vybrat léčbu pro každého pacienta na bázi genomiky, biomarkerů a molekulárního fenotypu s cílem zlepšit léčebný efekt a minimalizovat nežádoucí účinky. Personalizovaná medicína odráží kromě nádorové heterogenity také heterogenitu hostitele.
- **Adjuvantní léčba KRK by měla být modelovým příkladem personalizované a precizní medicíny.**