

Современные принципы лечения метастатического колоректального рака

Ульяновск
2013г

Ободочная кишка С18

Заболеваемость



Смертность



◆ Ульяновск ◆ РФ

Одногодичная летальность



IV стадия



Метастатический КРР

- 20 – 35 % Синхронные метастазы
- 50 - 60 % Метахронные метастазы
- 80 – 90 % Нерезектабельные метастазы
- Более 50% летальных исходов ассоциированы с поражением печени
- 30% пациентов – единственная область метастатического поражения - печень

Консенсус ESMO по лечению больных колоректальным раком. Персонализированный подход. 2012 год.

Группы пациентов:

Группа 0

Метастазы в печень, легкие. Полная уверенность в выполнении R0 резекции даже без предоперационной ХТ

Группа 1

Метастазы в печень, легкие. Выполнение R0/1 резекции возможно в случае эффекта от предоперационной ХТ

Группа 2

Пациенты с обширным опухолевым распространением и(или) выраженными опухолевыми симптомами, требующие паллиативной интенсивной терапии для достижения быстрого объективного эффекта.

Группа 3

Пациенты, без значимых опухолевых симптомов, для которых достижение объективного эффекта не является целью. Паллиативная терапия с минимальной токсичностью для предотвращения прогрессирования заболевания

Цели лечения

- Средняя выживаемость после R0 резекции метастатического процесса - 46 месяцев, 5 летняя выживаемость до 20 - 40 %, 10 летняя – 10 - 26%
- Без резекции средняя выживаемость 15 - 22 мес.

[Ann Surg.](#) 2002 Jun;235(6):759-66.

Trends in long-term survival following liver resection for hepatic colorectal metastases.

I. Способность пациента перенести операцию (определение рисков) : пожилой возраст не противопоказание, общее состояние и слабость важнейший предиктивный фактор, определение предоперационной дисфункции печени – хронические заболевания, последствия ХТ).

II. Определение технической резектабельности: сохранение 2 смежных сегментов с адекватным притоком и оттоком крови, желчных протоков. Результаты выживаемости связаны с чистотой хирургического края. Полная резекция миллиметры не определяют результат!

III. Прогнозируемая продолжительность жизни.

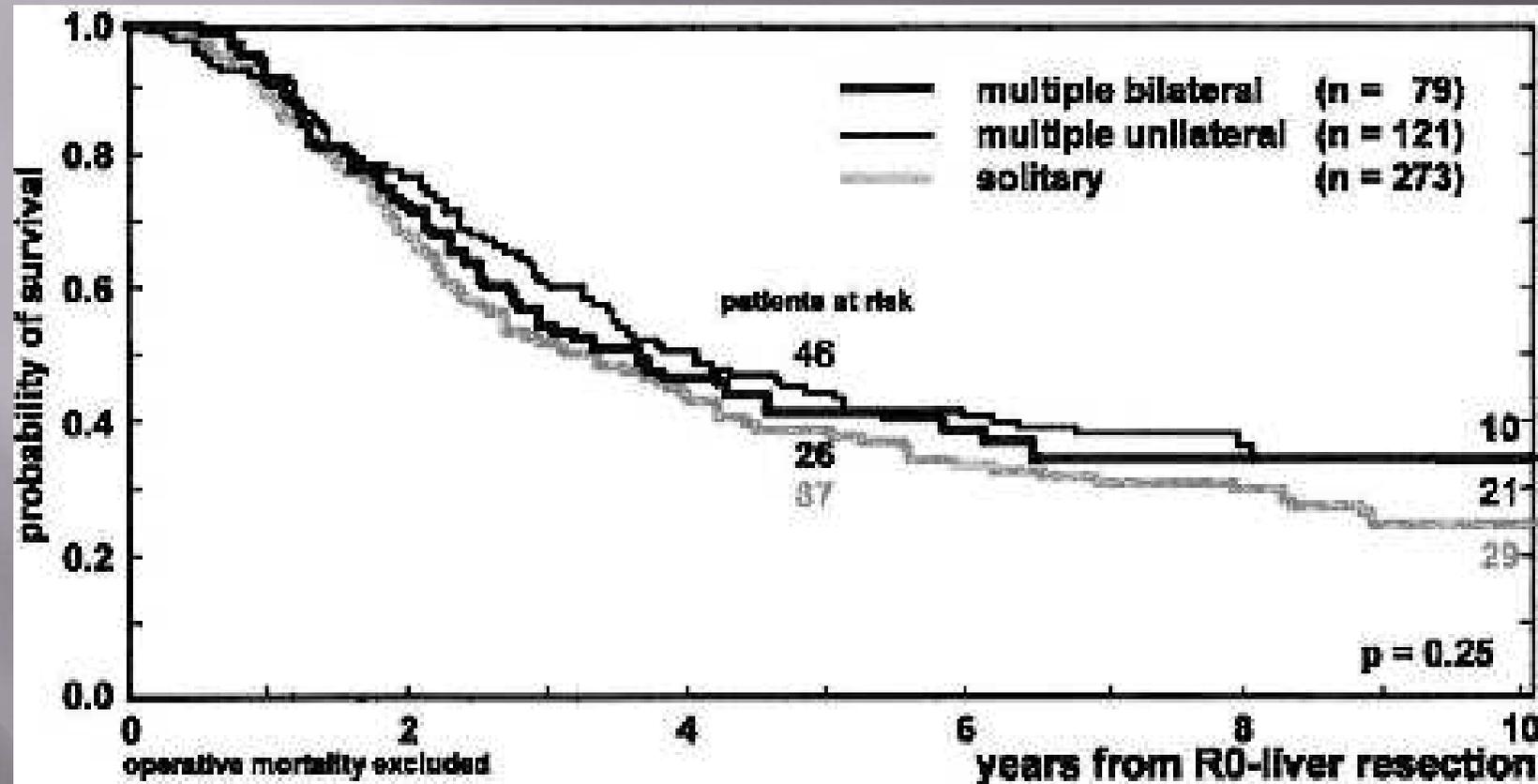
Критерии резектабельности «Критерии Экберга» 1986 г.

- Менее 4 очагов в печени
- Отсутствие поражения других органов
- Резекционная линия более 1 см от края опухоли

Ekberg H, Tranberg KG, Andersson R, et al. Determinants of survival in liver resection for colorectal secondaries. Br J Surg 1986

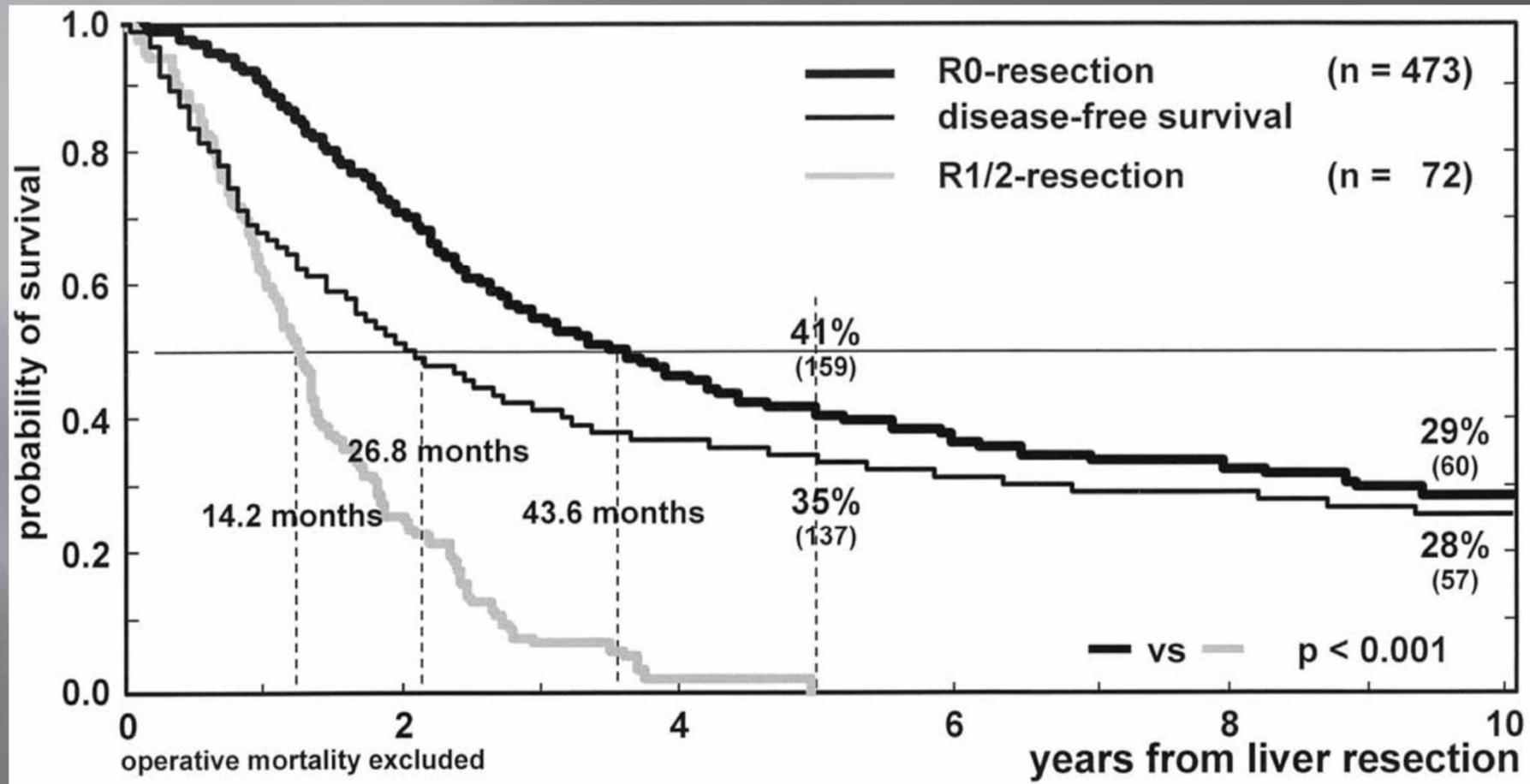
Критерии резектабельности

Количество очагов



[Surg Oncol Clin N Am.](#) 2003 Jan;12(1):165-92, xi. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma

Критерии резектабельности R0\R1-2



[Surg Oncol Clin N Am.](#) 2003 Jan;12(1):165-92, xi. A critical review of the major indicators of prognosis after resection of hepatic metastases from colorectal carcinoma (более 15 клинических исследований)

Критерии резектабельности

Расстояние от края резекции

557 пациентов после резекции метастатических очагов
печени

группы пациентов:

- Отступ 1 - 4 мм
- 5 - 9 мм
- > или =1 см

Одинаковый риск рецидива ($P > 0.05$)

- R1-резекция ($P = 0.003$)

[Ann Surg.](#) 2005 May;241(5):715-22, discussion 722-4.

Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases.

Критерии резектабельности

Современный подход

- Возможность R0 резекции (абляции) метастатических очагов
- Возможность R0 резекции основного очага
- Сохранение адекватной функции печени
- **Отсутствие внепеченочного поражения (\pm)**

Группы больных

ГРУППА 1:

Потенциально
резектабельные
метастазы

ОВ,
резектабельность

Интенсивная терапия

ГРУППА 2:

Нерезектабельные
метастазы, большая
опухолевая масса
(симптомы)

ОВ,
качество жизни

ГРУППА 3:

Нерезектабельные
метастазы,
изначально
бессимптомное или
менее агрессивное
течение
заболевания

ОВ
поддержание КЖ

Менее интенсивная
терапия

2 возможных варианта

- R0 резекция метастатических очагов и первичного очага
- Проведение химиотерапии

- Проведение предоперационной химиотерапии
- При наличие эффекта – хирургическое лечение
- Проведение химиотерапии

Только хирургия



- Нет риска прогрессирования и невозможности резекции
- Исключения токсического поражения печени
- Границы резекции

Предоперационная ХТ



- Определение чувствительности к химиотерапии
- Меньший объем операции
- Лучшая выживаемость?

Выбор тактики химиотерапия

1. **Максимально допустимая интенсивность**
2. **Определение k-ras статуса для решения вопроса о таргетной терапии**
3. **Дополнительные предикторы**

Возможные препараты

- 5-фторурацил, капецитабин
- Оксалиплатин
- Иринотекан

- Бевацизумаб
- Цетуксимаб
- Панитумумаб

FOLFOX

- ▣ оксалиплатин, 5-фторурацил, лейковорин
 - ▣ (mFOLFOX6, FOLFOX4)
 - NCCTG trial Phase II – 40% резекций
 - [Adam R](#) et al. – 12,5 % резекций
 - IN9741 phase III – 4% резекций

FOLFIRI

- ▣ FOLFIRI (иринотекан, 5-фторурацил, лейковорин)
 - Pozzo et al. - 32,5% резекций

FOLFOXIRI

- ▣ иринотекан, оксалиплатин, 5-фторурацил, лейковорин
- GONO trial 15% (vs 6 FOLFIRI)
- HORG trial 10% (vs 4 FOLFIRI)

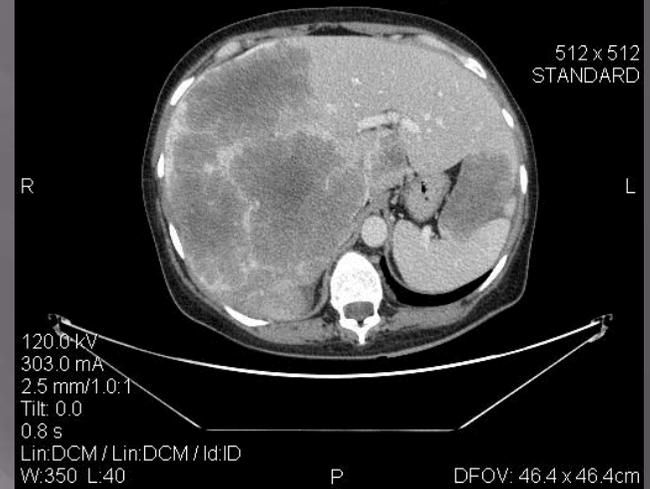
OS 23,4 VS 16,7 мес.

mKPP mtKRAS



BrightSpeed
Ex: 3327
Se: 3/5
Im: 106/263
Ax: 1207.8

A U'lyanovskiy oblast. onkodispens
UZDINOVA E D
1968 Jan 02 F 3327
Acc:
2013 Jul 25
Acq Tm: 10:23:37.379569

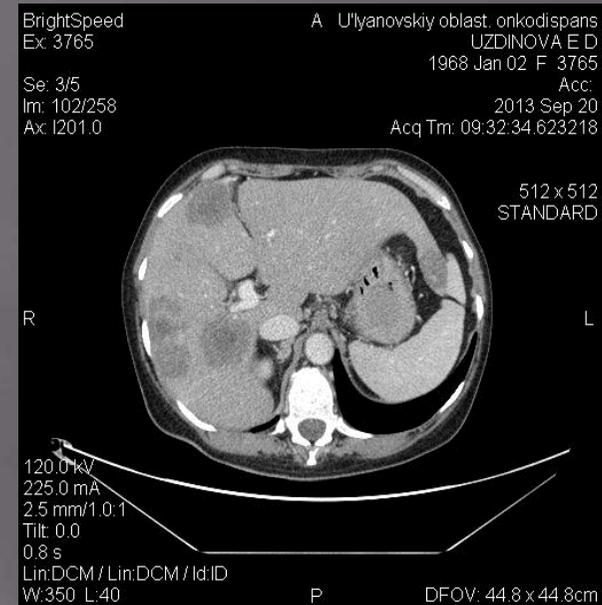
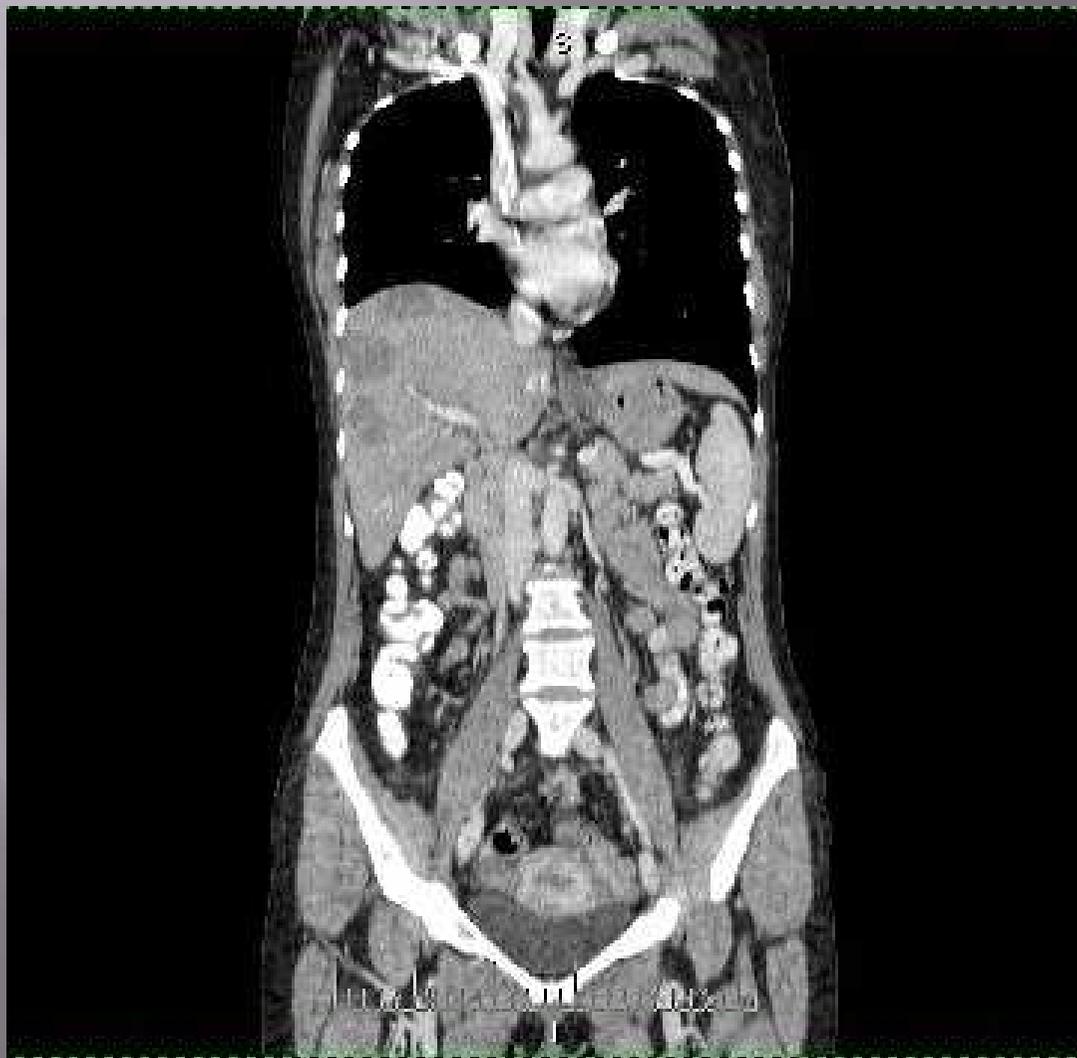


BrightSpeed
Ex: 3327
Se: 3/5
Im: 204/263
Ax: 1452.8

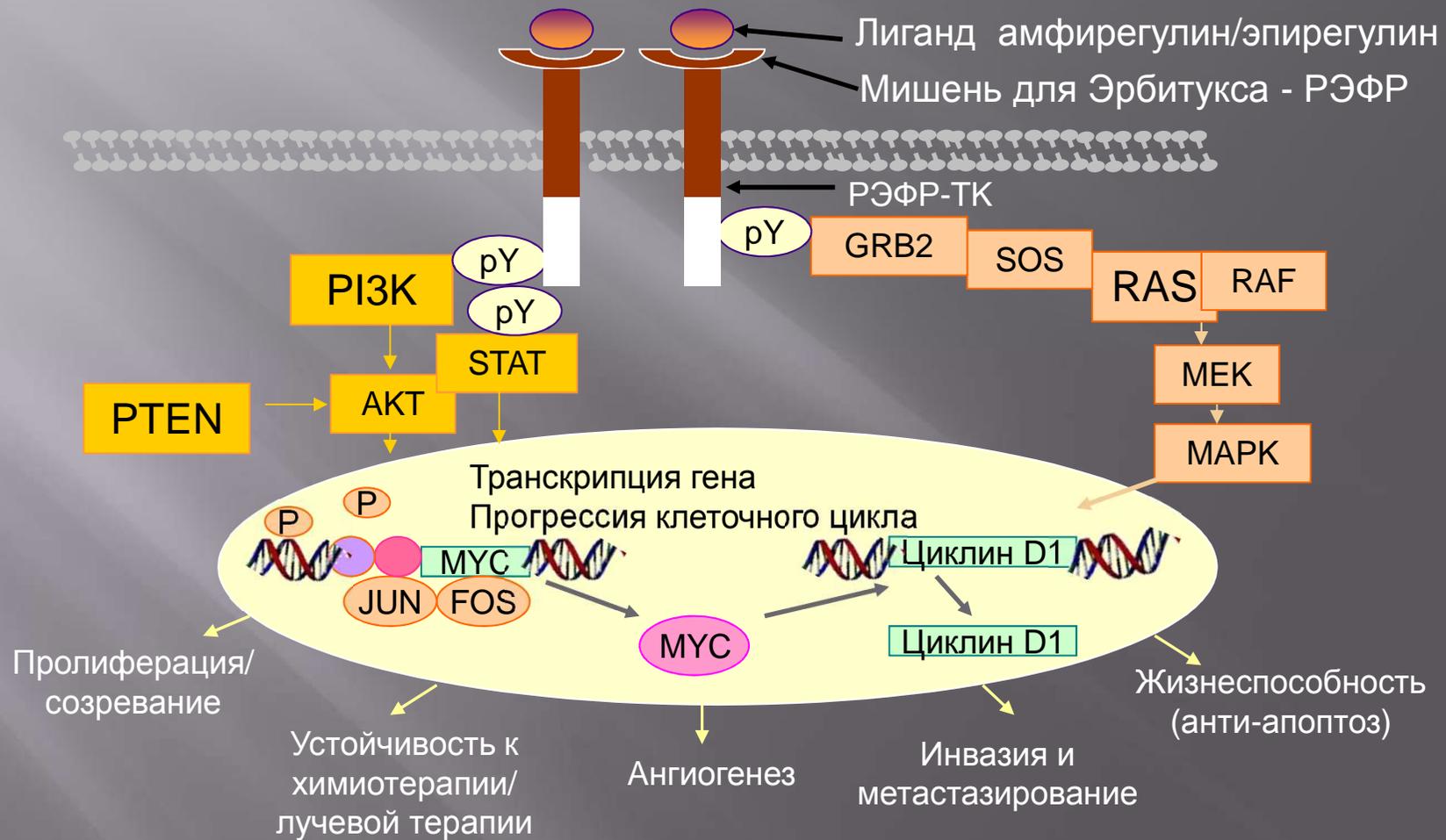
A U'lyanovskiy oblast. onkodispens
UZDINOVA E D
1968 Jan 02 F 3327
Acc:
2013 Jul 25
Acq Tm: 10:23:37.379569



4 курса FOLFOXIRI



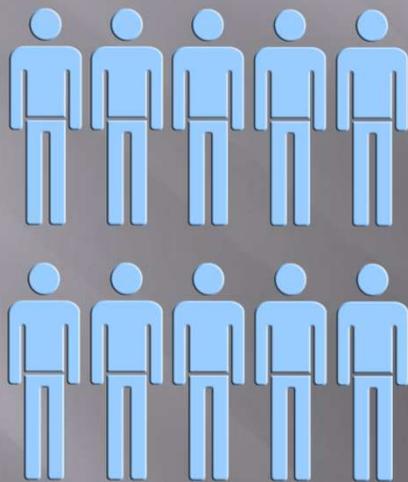
Сигнальный путь РЭФР: Мишени для индивидуальной терапии



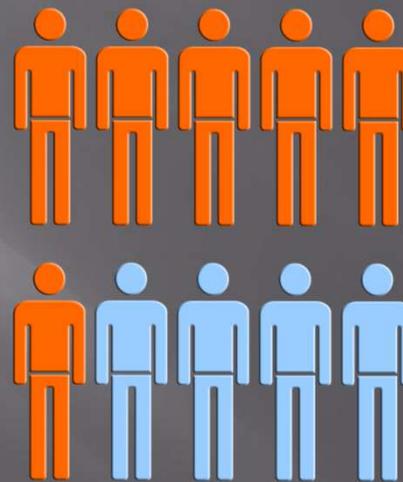
Meyerhardt JA & Mayer RJ. N Engl J Med 2005;352:476–487;
Venook A. Oncologist 2005;10:250–261

Доля больных с дТ KRAS

*1,2 миллиона
случаев КРР во всем
мире*



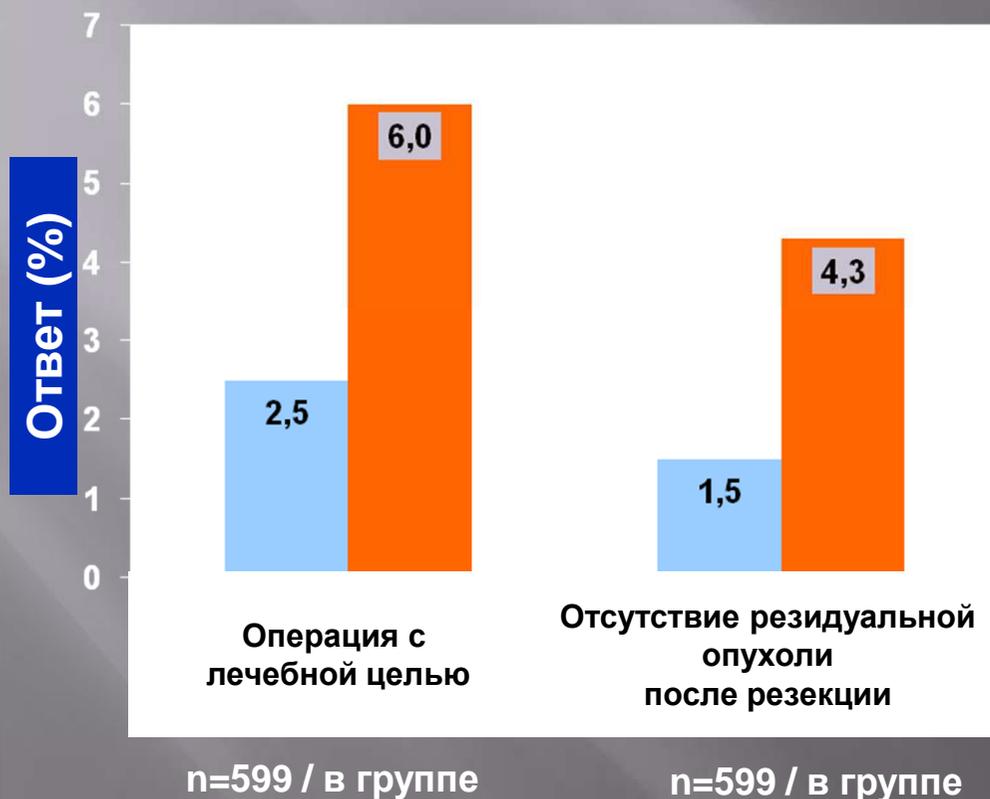
*~ 60% больных
мКРР с KRAS дТ*



- Маркер имеющий прогностическое и предиктивное значение
- Обязателен к определению при выборе тактики лечения

К-ras WT Исследование CRYSTAL: частота резекций

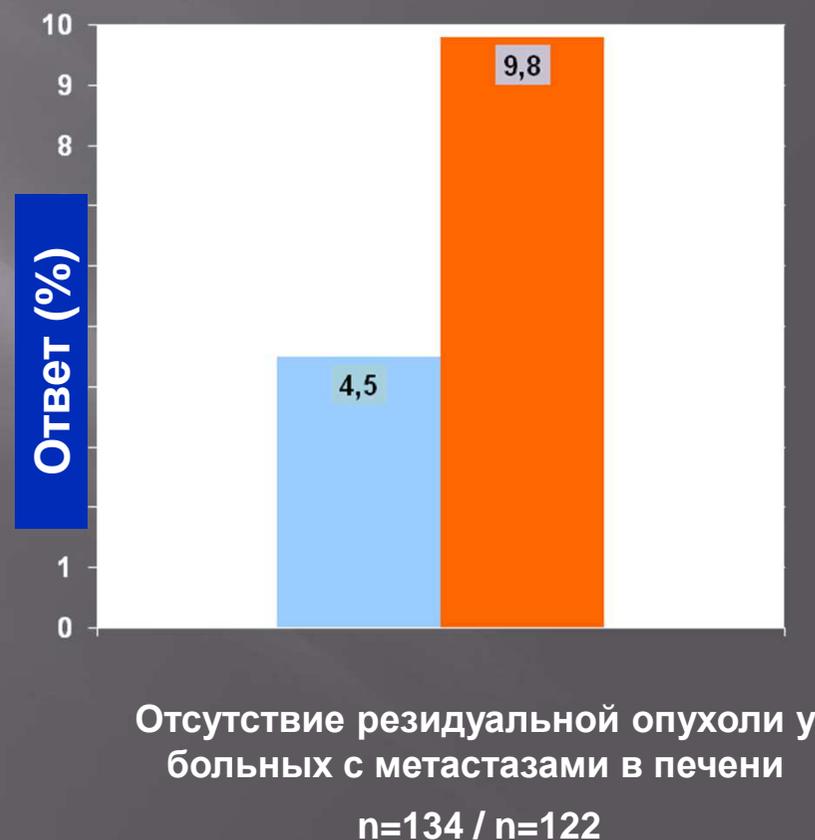
Все больные, включенные в исследование



Только FOLFIRI

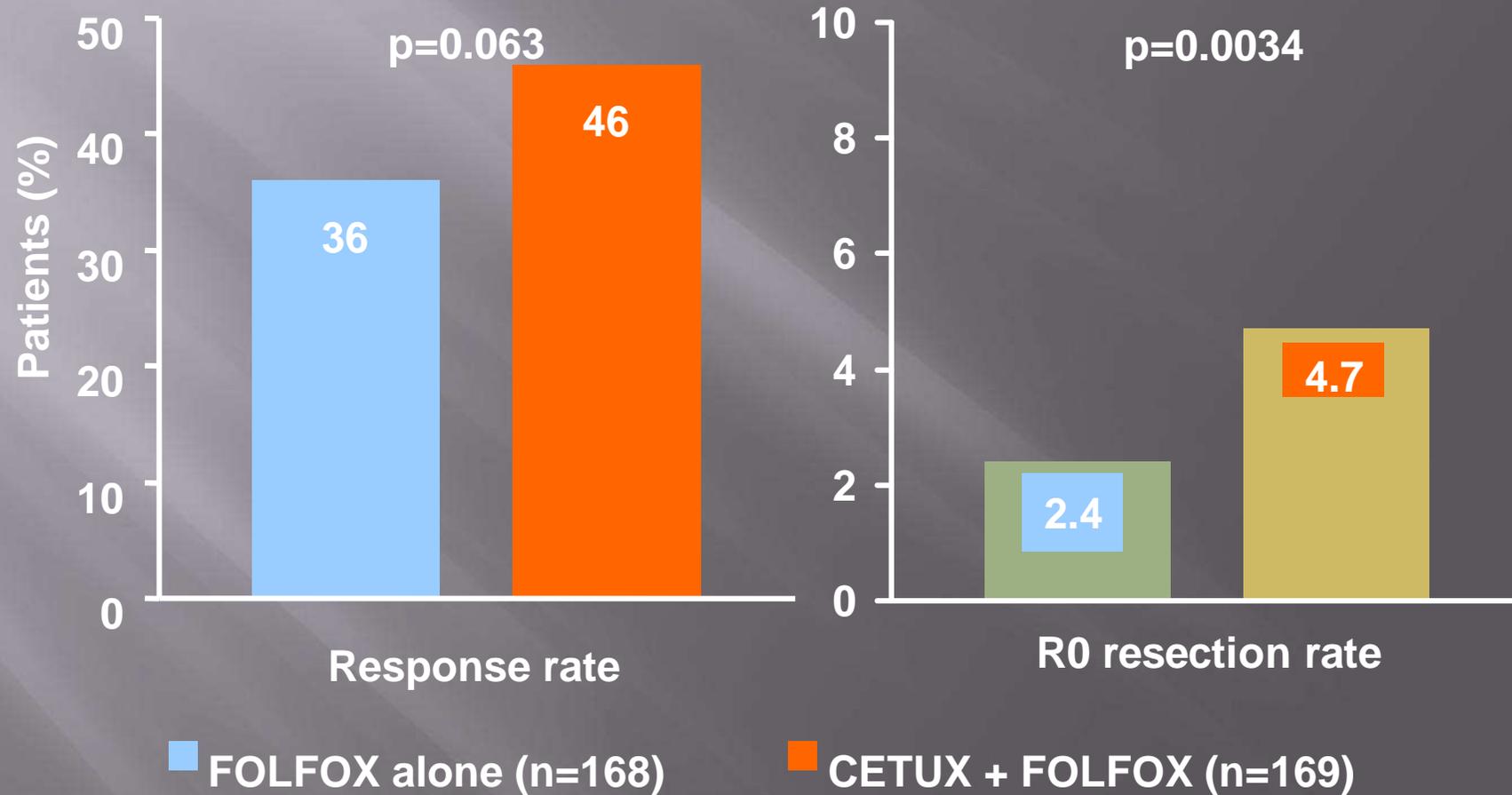
Цетуксимаб + FOLFIRI

Больные с метастазами только в печени



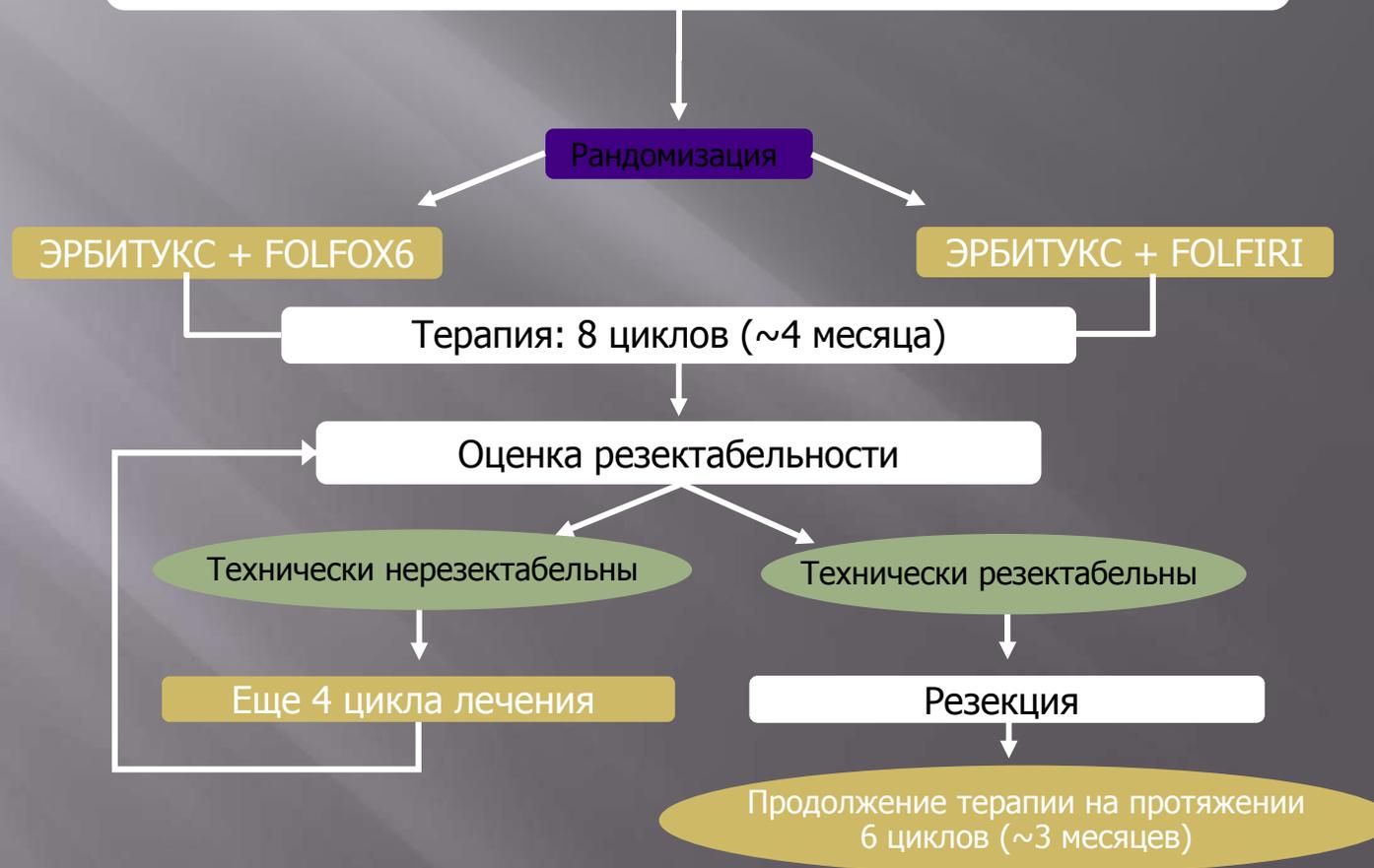
OPUS Trial

K-ras WT



CELIM

Пациенты с ≥ 5 метастазами КРР в печени, технически не подлежащими резекции, без внепеченочных метастазов



- Первичная конечная точка: ответы

Исследование II фазы CELIM:

- ▣ В исследование CELIM включались пациенты с нерезектабельными метастазами в печени
 - ≥ 5 метастазов в печени и/или
 - Метастазы в печени, технически не подлежащие резекции, согласно определению хирурга конкретного центра совместно с локальным радиологом (на основании объема остающейся функционирующей печеночной ткани, инфильтрации нерезектабельных структур)
- ▣ У 34% всех пациентов резекция R0, у 46% пациентов R0/R1
- ▣ Частота ответов у пациентов с KRAS немутантного типа - 70%
- ▣ По результатам независимой оценки группой хирургов подтверждено улучшение резектабельности *на основании КТ/МРТ (без клинических данных)*

CELIM: частота ответов и выполненных резекций

	Все пациенты n=106	Цетуксимаб + FOLFOX6 n=53	Цетуксимаб + FOLFIRI n=53	KRAS wt n=67	KRAS mt n=27
Полные / частичные ответы	62%	68%	57%	70%	41%
95% ДИ	52–72%	54–80%	42–70%	58–81%	22–61%
Резекция R0	34%	38%	30%	33%	30%
95% ДИ	25–44%	25–52%	18–44%	22–45%	14–50%

K-ras дикий тип

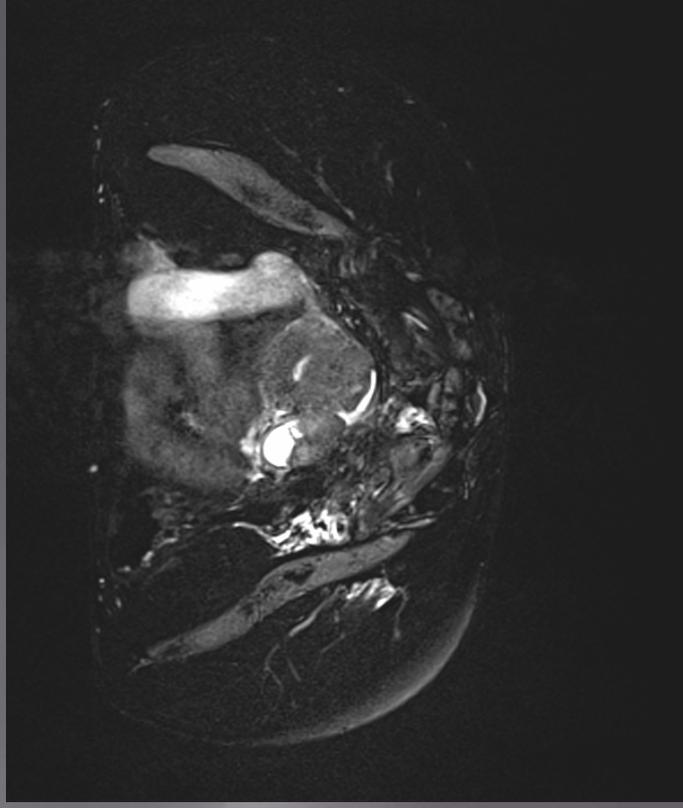
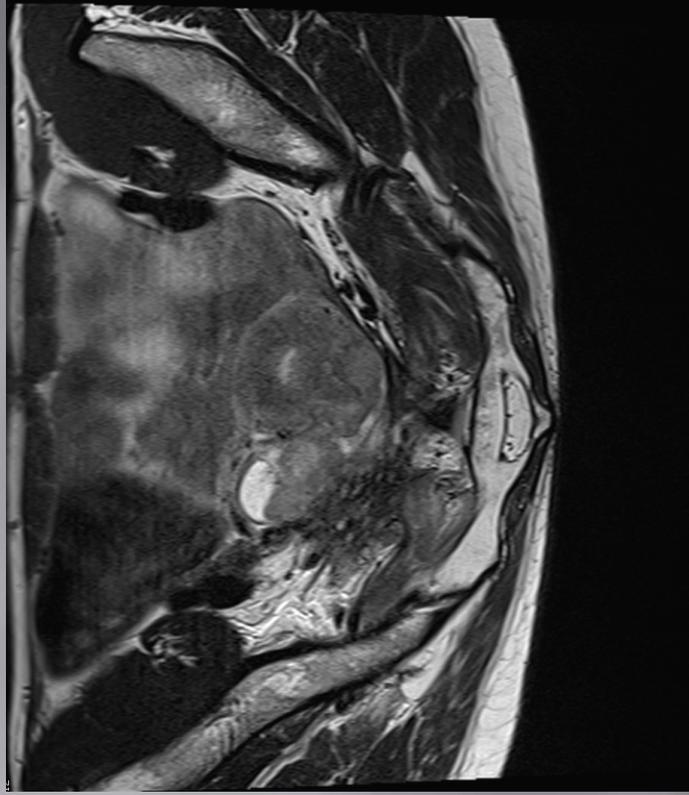
Метаанализ 4 рандомизированных исследований
(цетуксимаб или панитумумаб)*

18% - резекций

(11% Vs 18%, + 60%)

▣ *[Int J Colorectal Dis](#). 2012 Aug;27(8):997-1004. doi: 10.1007/s00384-012-1438-2. Epub 2012 Feb 23.

Дикий тип K-ras





BOXER & OLIVIA

Бевацизумаб

(вне зависимости от K-ras)

BOXER

45 пациентов

33% R0 - резекций

OLIVIA

FOLFOX + BEV vs FOLFOXIRI +
BEV

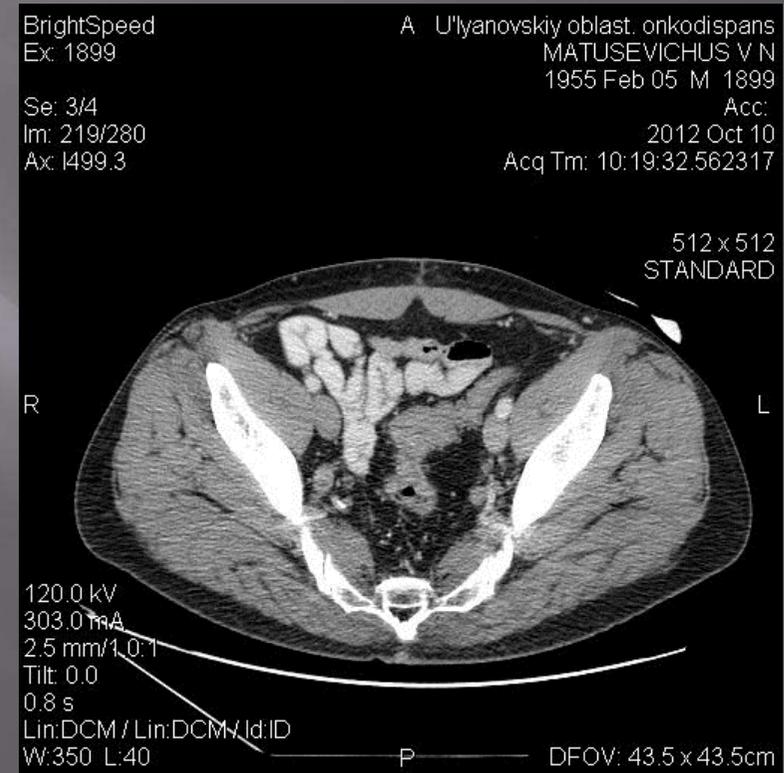
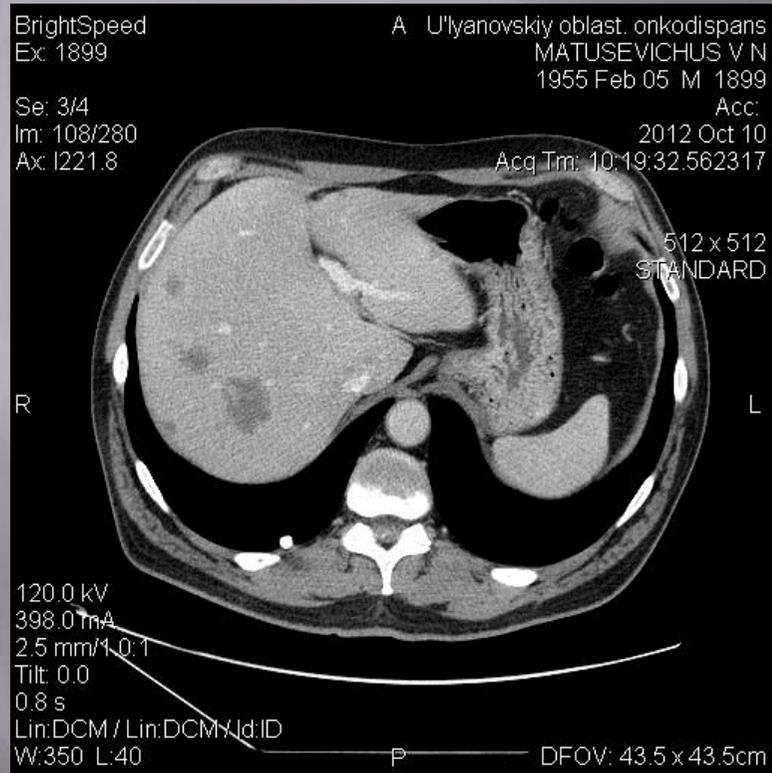
R0\1 резекции 13,6% vs 21 %

Токсичность Gr \geq 3 84% vs 95%

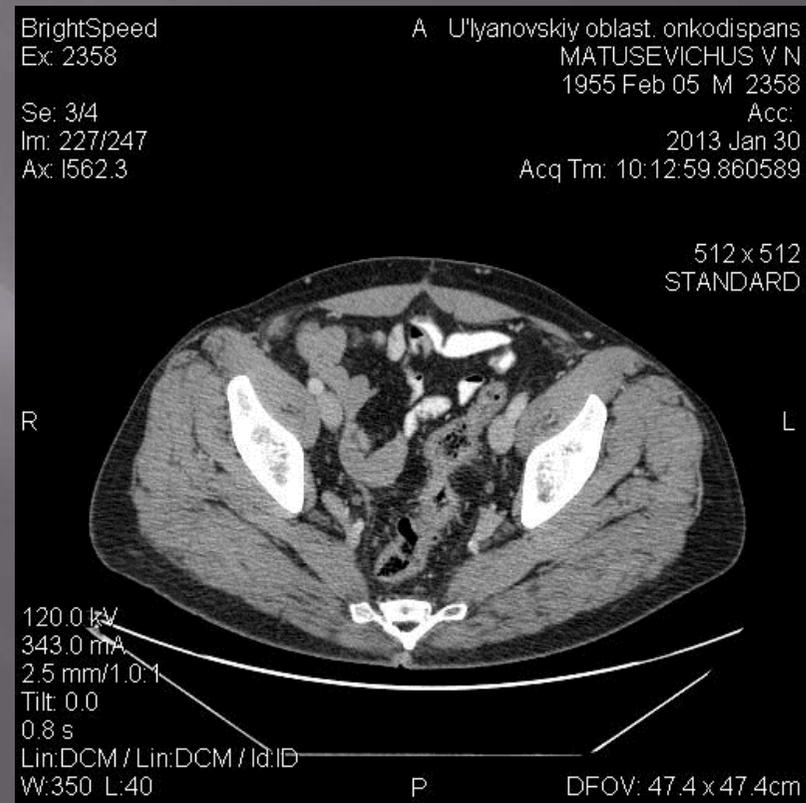
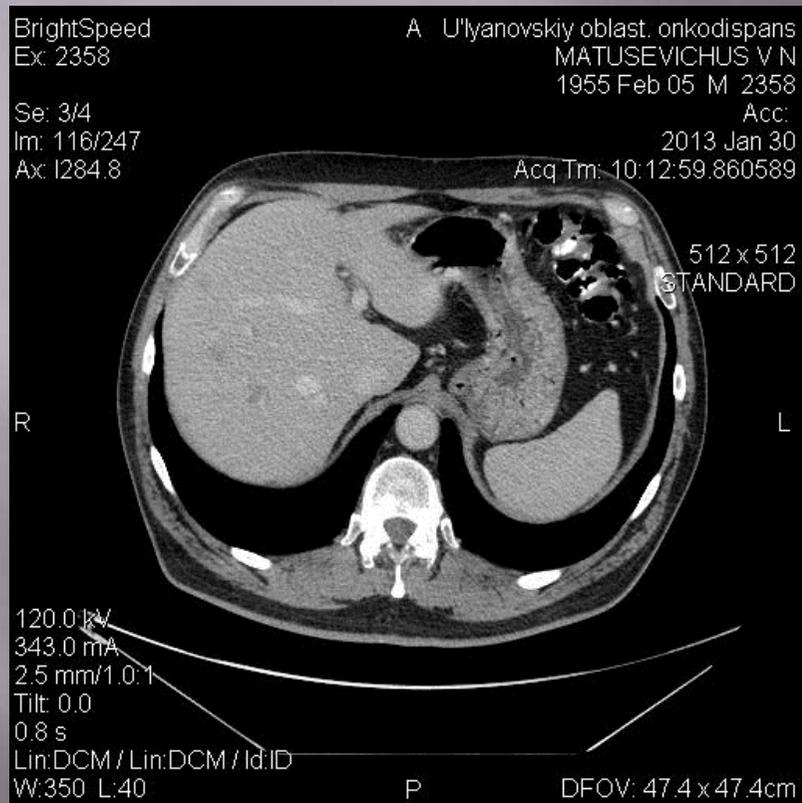
Выбор

К-ras мутация	К-ras дикий тип
FOLFOX + bev	FOLFOX + cet (pan)
FOLFIRI + bev	FOLFIRI + cet (pan)
FOLFOXIRI	FOLFOXIRI
FOLFOXIRI + Bev ?	FOLFOXIRI + Bev ?

mKPP mtKRAS



8 курсов FOLFOX+Bev



Группы больных

ГРУППА 1:

Потенциально
резектабельные
метастазы

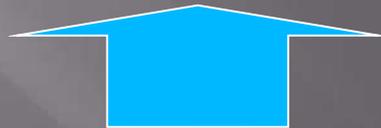
ОВ,
резектабельность

Интенсивная терапия

ГРУППА 2:

Нерезектабельные
метастазы, большая
опухолевая масса
(симптомы)

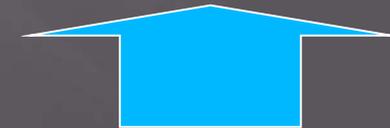
ОВ,
качество жизни



ГРУППА 3:

Нерезектабельные
метастазы,
изначально
бессимптомное или
менее агрессивное
течение
заболевания

ОВ
качество жизни



Менее интенсивная
терапия

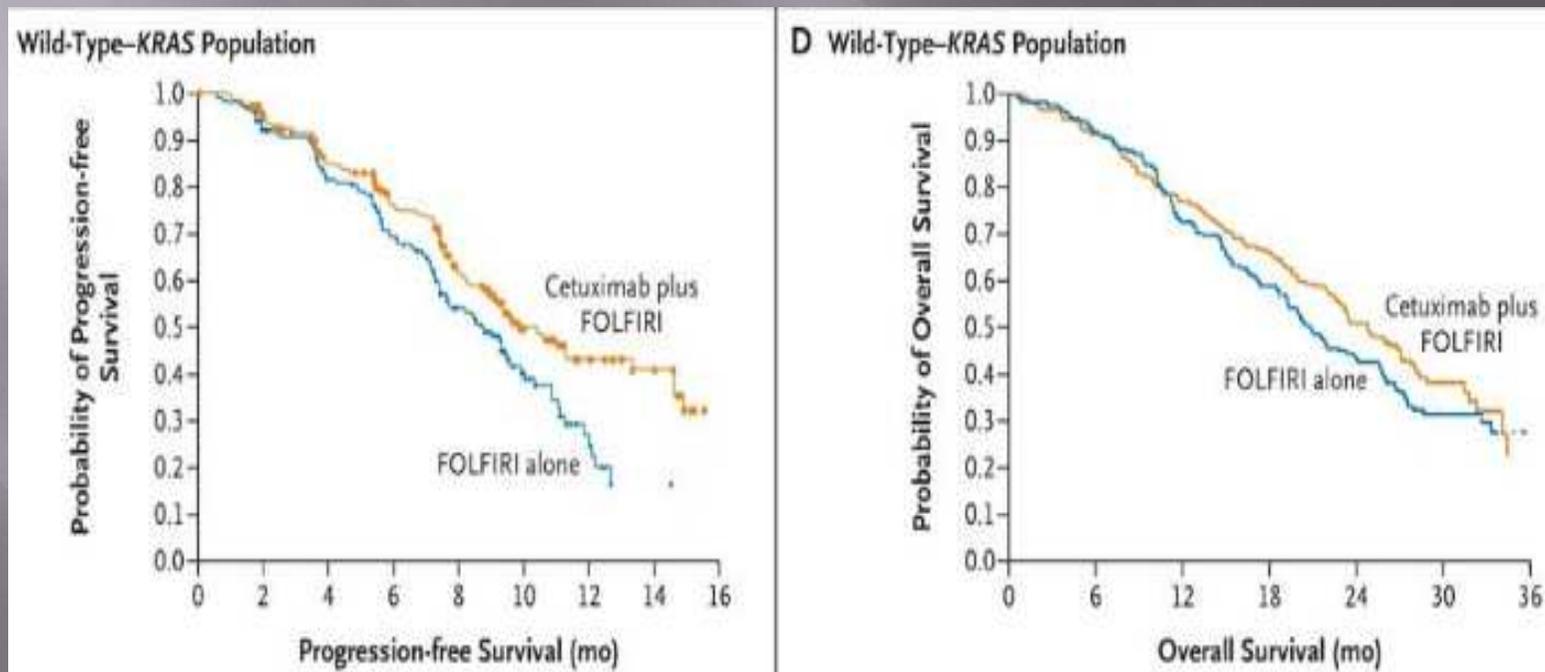
Выбор тактики

1. Проведение системной паллиативной химиотерапии
2. Определение K-ras мутации

K-ras дикий тип

FOLFIRI + Цетуксимаб

CRYSTAL trial



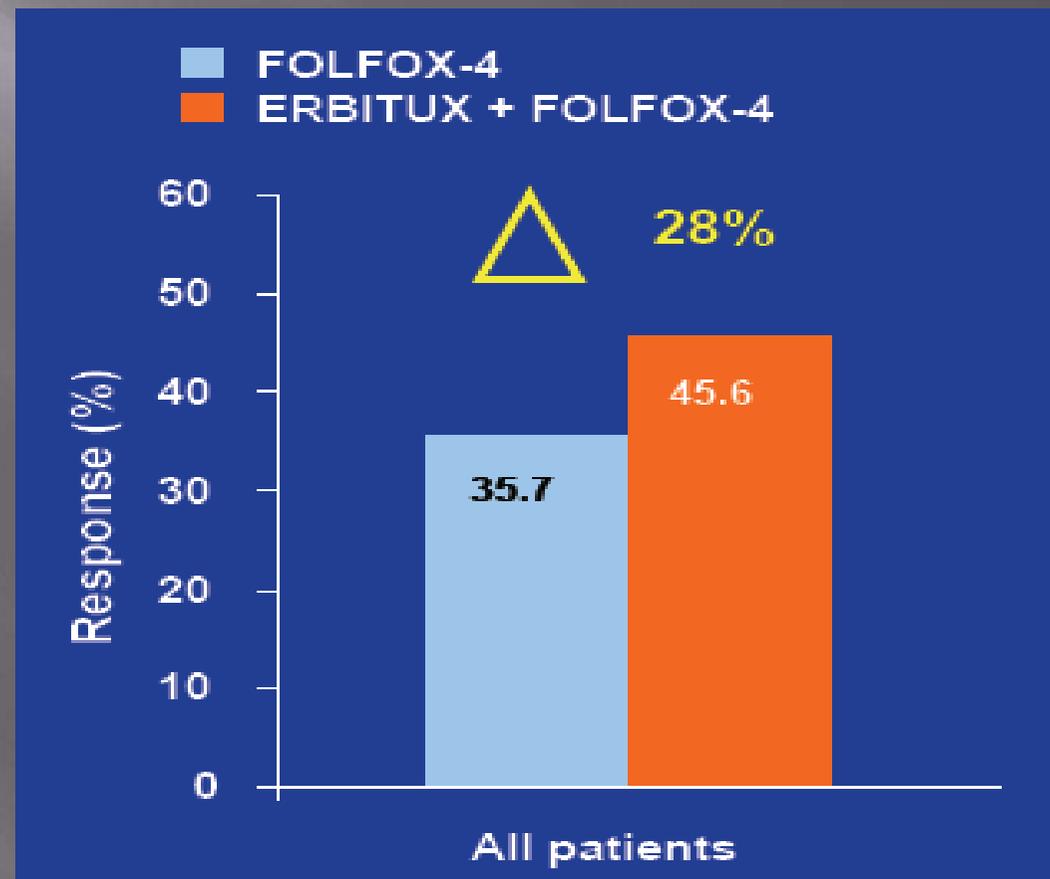
K-ras дикий тип

FOLFOX + Цетуксимаб

Opus Trial phase II

Тенденция к увеличению
выживаемости

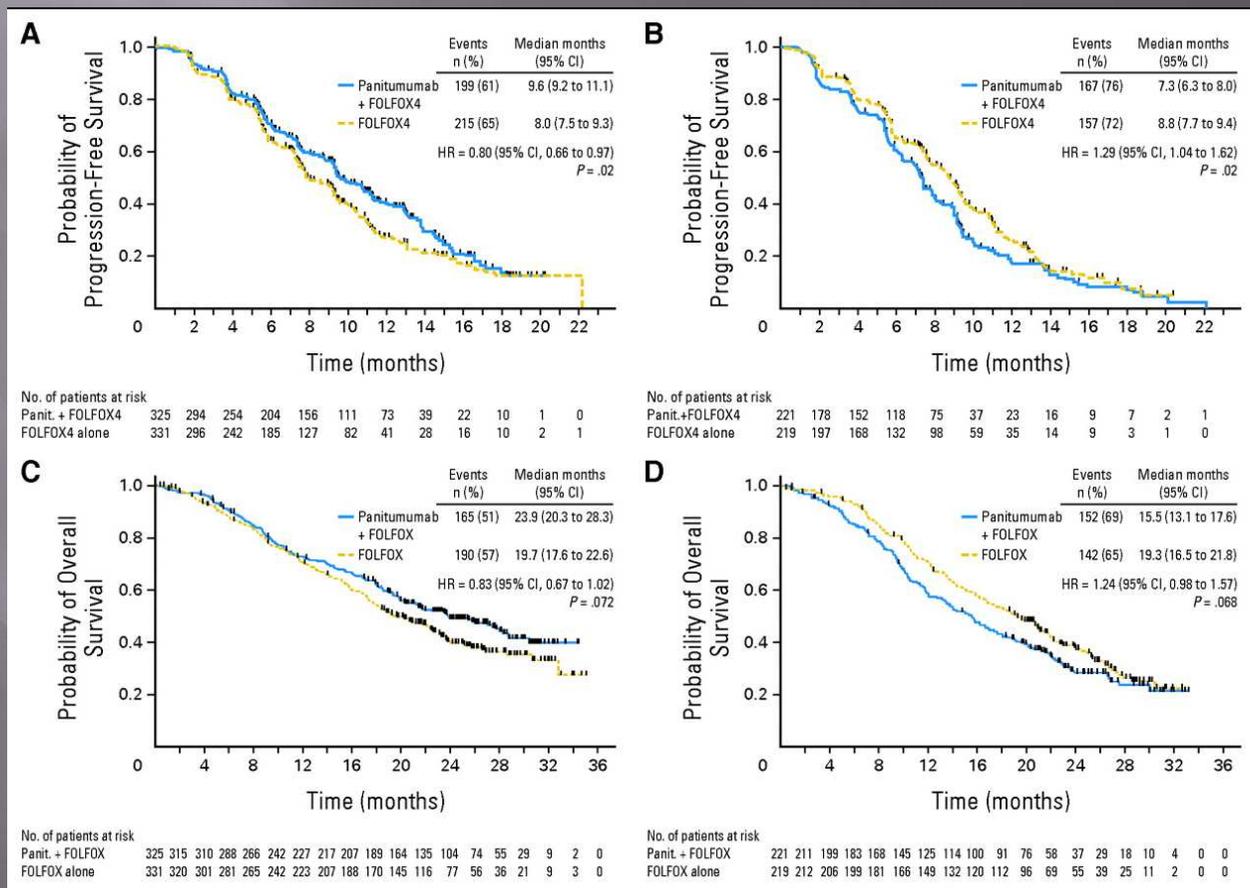
MS 22,8 Vs 18,5 мес.



K-ras дикий тип

FOLFOX + панитумумаб

PRIME



K-ras дикий тип

- **FOLFIRI + Цетуксимаб**
- **FOLFOX (CAPOX) + Цетуксимаб**
- **FOLFOX (CAPOX) + Панитумумаб**
- **Фторурацил \ Капецитабин + Цетуксимаб \ панитумумаб**
- **FOLFIRINOX**

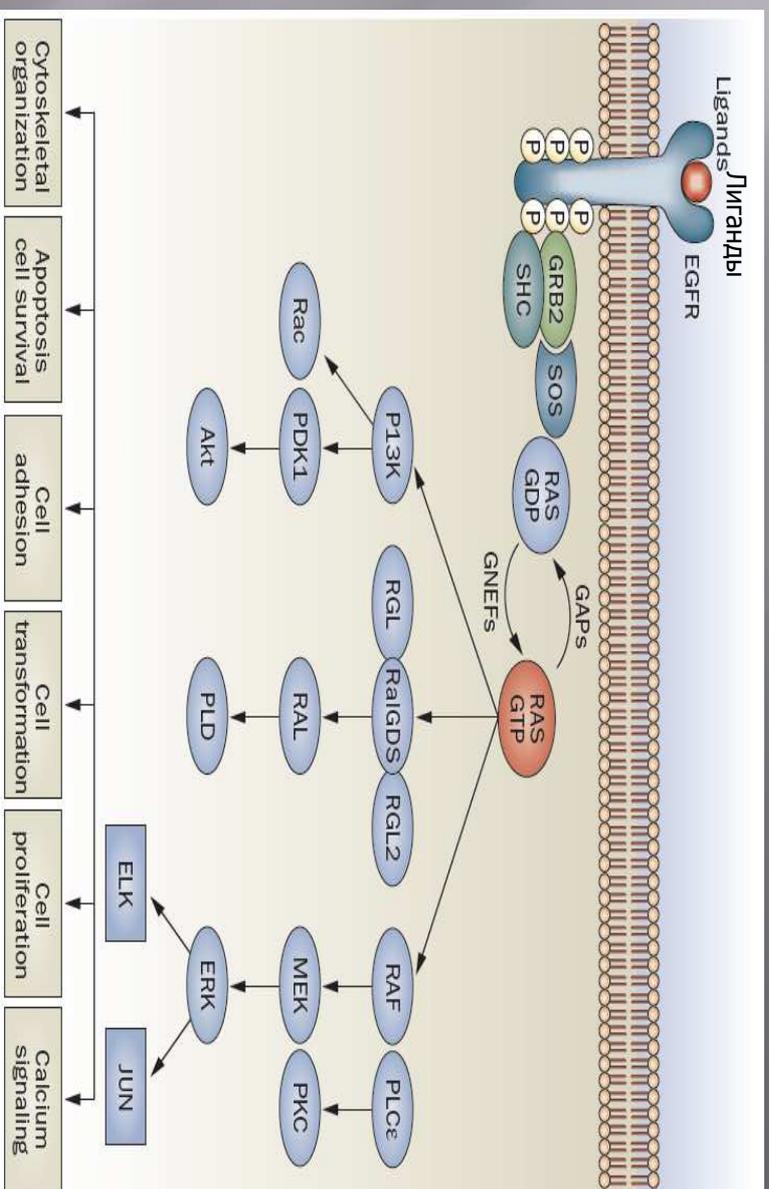
Вопросы

- Почему есть пациенты K-ras Wt – не отвечающие на anti-EGFR ?
- Если у пациента K-ras WT – что эффективнее anti-EGFR или анти-VEGF?

Ras

- Мутаций не в экзоне 2 KRAS
 - ▣ (экзоны 3 и 4 KRAS или NRAS)
- Могут быть мутации в других генах этого сигнального пути (BRAF, PIK3CA, MEK)

Мутации RAS



Формирование
цитоскелета

Апоптоз,
жизнеспособность
клетки

Клеточная
адгезия

Клеточная
трансформация

Пролиферация
клетки

Передача
кальциевых
сигналов

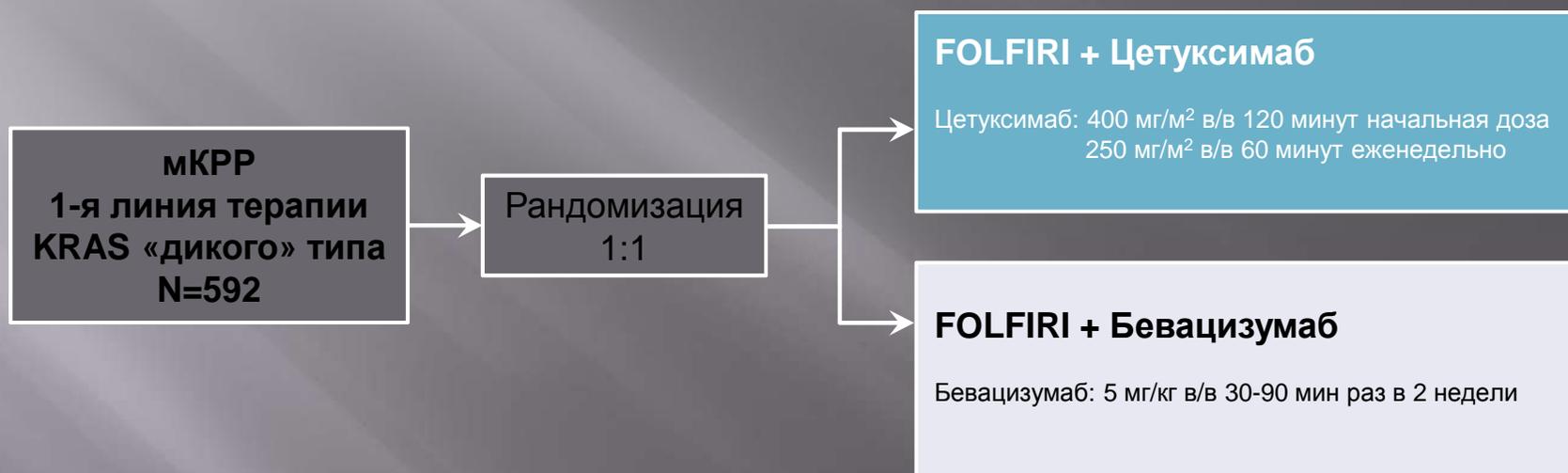
SAPRI GOIM

(анализ мутаций 22 генов)

▣ 182 пациента

- K-ras ex 2 15,9 % + 8,8% (ex 3 & 4)
- N-ras 7,1%
- B-raf 5,5 % (v600) + 2,7%

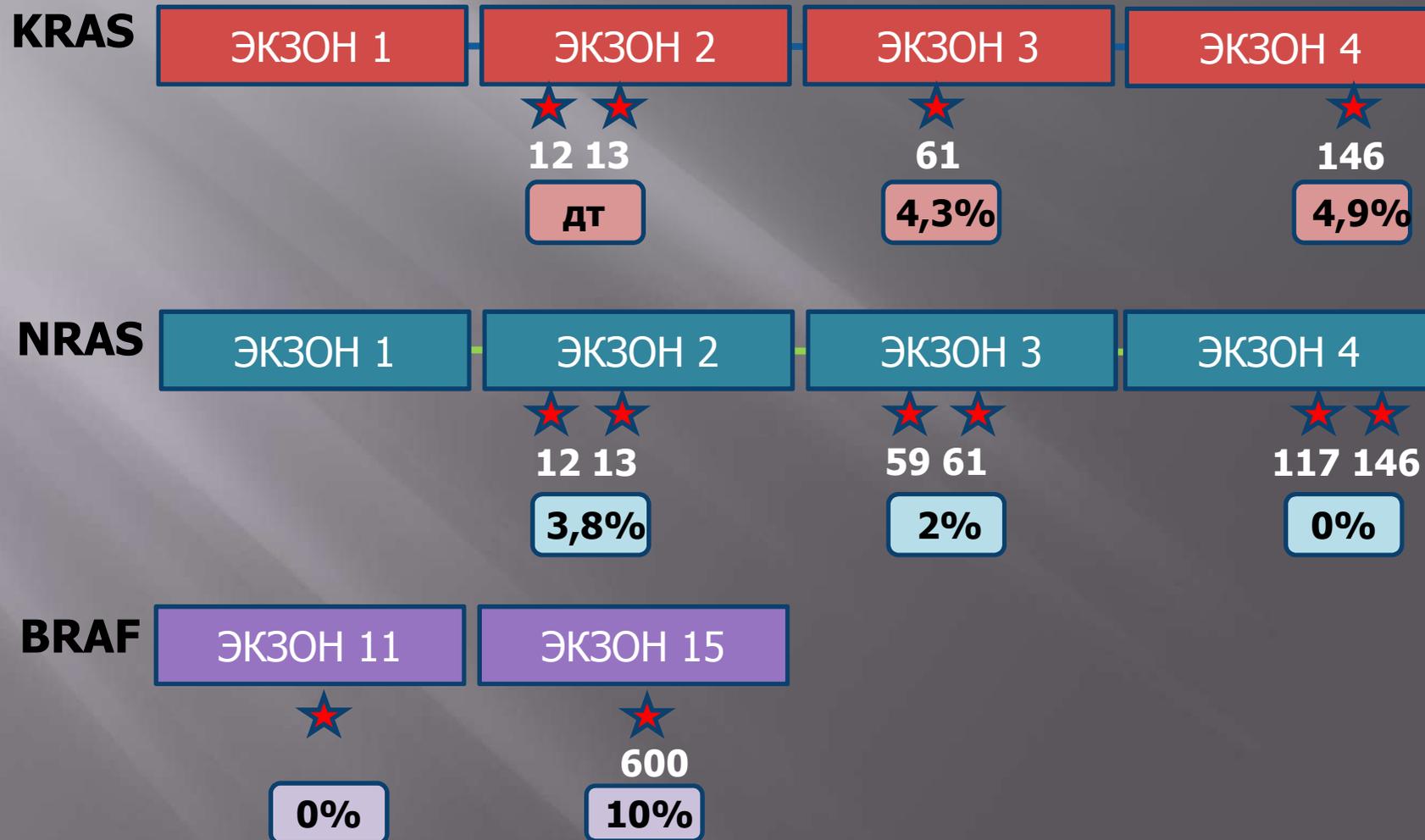
Дизайн исследования III фазы FIRE - 3



Поправка от октября 2008 года о включении больных только с *KRAS* «дикого» типа
150 участвующих центров в Германии и Австрии

FIRE-3: выявленные мутации

Подгруппа KRAS дТ (экзон 2)



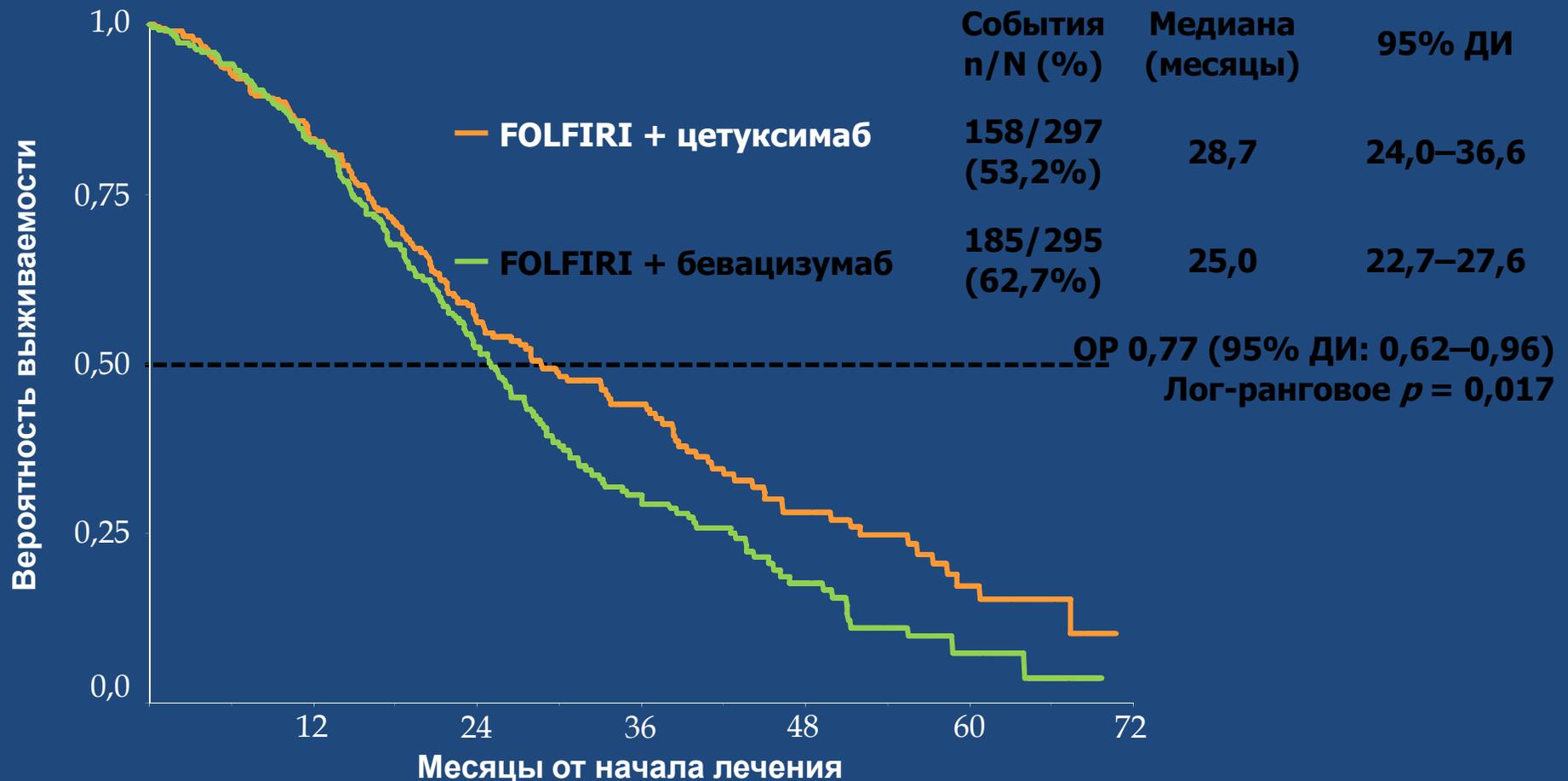
Оценка ОВ

	FOLFIRI + Cetuximab	FOLFIRI + Bevacizumab	p
	Мес.	Мес.	
K-RAS ex2 WT (N= 592)	28.7	25	0.01
RAS WT (N= 334)	33.1	25.9	0.01
RAS MT (N= 62)	19.1	20.6	0.62
Braf MT (N= 43)	12.9	11.0	0.44

Оценка PFS

	FOLFIRI + Cetuximab	FOLFIRI + Bevacizumab	p
	Мес.	Мес.	
K-RAS ex2 WT (N= 592)	10	10,3	0.5
RAS WT (N= 334)	10.5	10.4	0.6
RAS MT (N= 62)	6.1	12.2	0.00 6
Braf MT (N= 43)	6.3	11	0.6

Общая выживаемость



Число
больных
в риске

297
295
218
214

111
111

60
47

29
18

9
2

Заключение

- Исследование FIRE- 3 является первым прямым сравнительным испытанием III фазы, посвященным изучению потенциальных преимуществ применения таргетных препаратов у больных мКРР
- Новые результаты заранее спланированного анализа данных в подгруппах с мутациями RAS показали увеличение медианы общей выживаемости на **7,5 месяца**, с 25,6 до 33,1 месяца (OR = 0,70, $p = 0,011$) у пациентов с RAS дт в опухоли, получавших в 1-й линии терапии цетуксимаб в сочетании с FOLFIRI по сравнению с бевацизумабом в сочетании с FOLFIRI
- Эти данные продолжают укреплять значение цетуксимаба в качестве 1-й линии лечения мКРР:
 - **Предварительное определение мутационного статуса гена RAS** настоятельно рекомендуется у больных мКРР
 - У пациентов с дт всех генов RAS в опухоли наблюдается клинически значимое **улучшение выживаемости** при проведении 1-й линии лечения с включением цетуксимаба
- Вместе с результатами других последних соответствующих исследований, полученные данные свидетельствуют о том, **что 1-я линия лечения больных с RAS дт должна включать анти-EGFR терапию**
- Мутация гена **BRAF** имеет только прогностическое, но не отрицательное предсказательное значение

Как результаты исследования биомаркеров в FIRE-3 могут повлиять на клиническую практику

Персонализированный подход

Определение мутационного статуса RAS для достижения оптимальных результатов у больных мКРР

Клинически значимое улучшение ОВ

Увеличение выживаемости на **7,5** месяца при сравнении цетуксимаба с бевацизумабом у больных мКРР с RAS дТ

Выбор 1-й линии лечения

Использование наиболее активных препаратов в первую очередь

Последовательность терапии

FIRE-3 поддерживает использование цетуксимаба в 1-й линии терапии больных мКРР с RAS дТ; на основе исторических данных бевацизумаб может стать наилучшим выбором во 2-й линии

Критерии оценки эффективности

Вопрос об использовании ВБП и ОВ при проведении биологической терапии

K-ras (Ras) дикий тип

- FOLFOX (CAPOX)
- FOLFIRI
- ▣+ цетуксимаб
- FOLFIRINOX

- 5-фторурацил\капецитабин
- ▣+ цетуксимаб

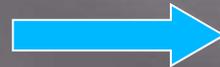
K-ras мутация

- FOLFOX (CAPOX) ± бевацизумаб
- FOLFIRI ± бевацизумаб
- FOLFIRINOX
- 5-фторурацил\капецитабин ± Бевацезумаб

2 линия лечения

1 линия

- Фторурацил
- Капецитабин



2 линия

- FOLFIRI
- FOLFOX
- IRINOX

GERCOR study

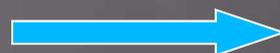
2 линия лечения

1 линия

• FOLFOX

• FOLFIRI

• FOLFOXIRI



2 линия

• FOLFIRI

• FOLFOX

• Иринотекан +
цетуксимаб

3 линия лечения

- Монотерапия цетуксимабом
- Монотерапия панитумумабом

- Иринотекан + цетуксимаб
- Иринотекан + панитумумаб

Когда остановиться? (Optimox 1 & Optimox 2)

N=200

Цель: OS

R

1 линия
метастатический
КРР

OPTIMOХ 1:
mFOLFOX7 x 6 циклов
5FULV до прогрессирования
Возобновление FOLFOX7

OPTIMOХ 2:
mFOLFOX7 x 6 су
Без поддерживающей терапии
FOLFOX7 при прогрессировании

Когда остановиться? (Optimox 1 & Optimox 2)

	<i>Optimox 1</i>	<i>Optimox 2</i>	<i>p-value</i>
Интервал без ХТ (недели)	N/A	17	
Контроль заболевания (недели)	52	39	P=0.39
OS (мес.)	26	19	P=0.0549

Выводы

- Пациенты с МКРР – гетерогенная группа требующая мультидисциплинарного подхода
- Определение K-ras статуса – обязательно для определения тактики лечения и прогноза
- Определение дополнительных предикторов (RAS WT) – позволяет увеличить эффективность лечения

Выводы

- Для Ras Wt – 1 линия в комбинации с ингибиторами EGFR
- Для Ras Mt – комбинация с VEGFR-ингибиторами
- Возможно использование интермитирующего режима Оксалиплатина, с поддержкой 5-Фторурацилом

Консенсус ESMO 2012 рекомендует ингибиторы EGFR для больных 1-3 групп

	KRAS дТ		KRAS мТ	
1	FOLFIRI/FOLFOX + Эрбитукс	+++	FOLFOX/XELOX + бевацизумаб	+++
	FOLFOX + панитумумаб	+++	FOLFOXIRI	++(+)
	FOLFIRI/XELIRI + бевацизумаб	++(+)	FOLFIRI/XELIRI + бевацизумаб	++(+)
	FOLFOX/XELOX + бевацизумаб	++(+)	FOLFOX/XELOX	+
	FOLFOXIRI	++(+)	FOLFIRI/XELIRI IRIS	+
	FOLFOX/XELOX или FOLFIRI/XELIRI	+		
	IRIS	+		
2	FOLFIRI + Эрбитукс/панитумумаб	+++	FOLFOX/XELOX + бевацизумаб	+++
	FOLFOX/XELOX + бевацизумаб	+++	FOLFOXIRI/XELIRI + бевацизумаб	++(+)
	FOLFIRI/XELIRI + бевацизумаб	++(+)	FOLFOX/XELOX	++
	FOLFOXIRI	+(+)	FOLFIRI/XELIRI	++
	FOLFOX + Эрбитукс	+(+)	FOLFOXIRI	++
	FOLFOX/XELOX или FOLFIRI/XELIRI	+	IRIS	+
	IRIS	+		
3	5-ФУ/капецитабин +/- бевацизумаб	+++	5-ФУ/капецитабин +/- бевацизумаб	+++
	FOLFIRI/XELIRI or XELOX/FOLFOX	++	XELOX/FOLFOX	++
	IRIS	+	FOLFIRI/XELIRI	++
	Эрбитукс/панитумумаб (монотерапия)	(+)	IRIS	+
	Динамическое наблюдение/триплеты	+*	Динамическое наблюдение/триплеты	+*
	(+/- бевацизумаб/Эрбитукс/панитумумаб)		(+/- бева)	

* Отдельные пациенты

Schmoll H-J, et al. Ann Oncol 2012;23:2479–2516

Залог успеха лечения колоректального рака

- Изучение биологии опухоли (изучение старых и поиск новых биологических маркеров)
- Ранняя полная диагностика (КТ с адекватным КУ)
- Современные хирургические технологии
- Персонализированная лекарственная терапия
- Доступность современных противоопухолевых лекарственных препаратов
- **Ответственность не только профессионального медицинского сообщества, но и государства за возможность осуществления современных принципов лечения**

ОДИН В ПОЛЕ НЕ ВОИН



Спасибо за внимание