

Išplitusio kolorektalinio vėžio gydymo principai

Dr. B. Brasiūnienė
Chemoterapijos sk. vedėja
NVI
2018.02.08.

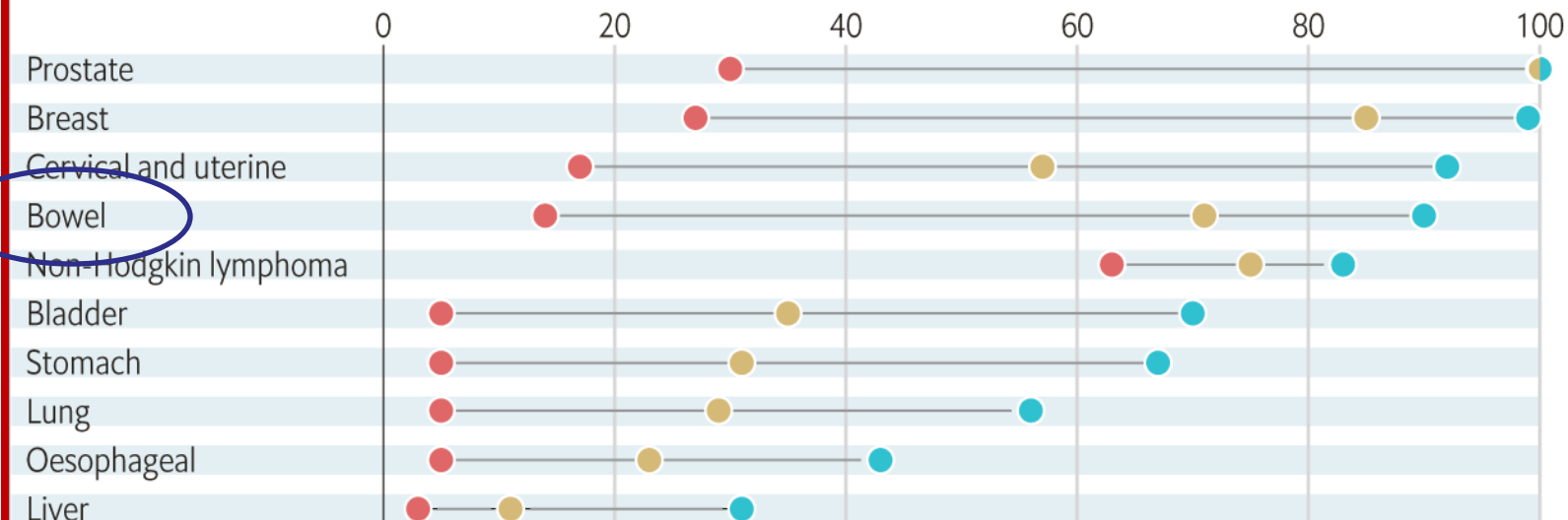
Ivadas

Įvairių vėžio lokalizacijų 5 metų išgyvenamumas

First come, first saved

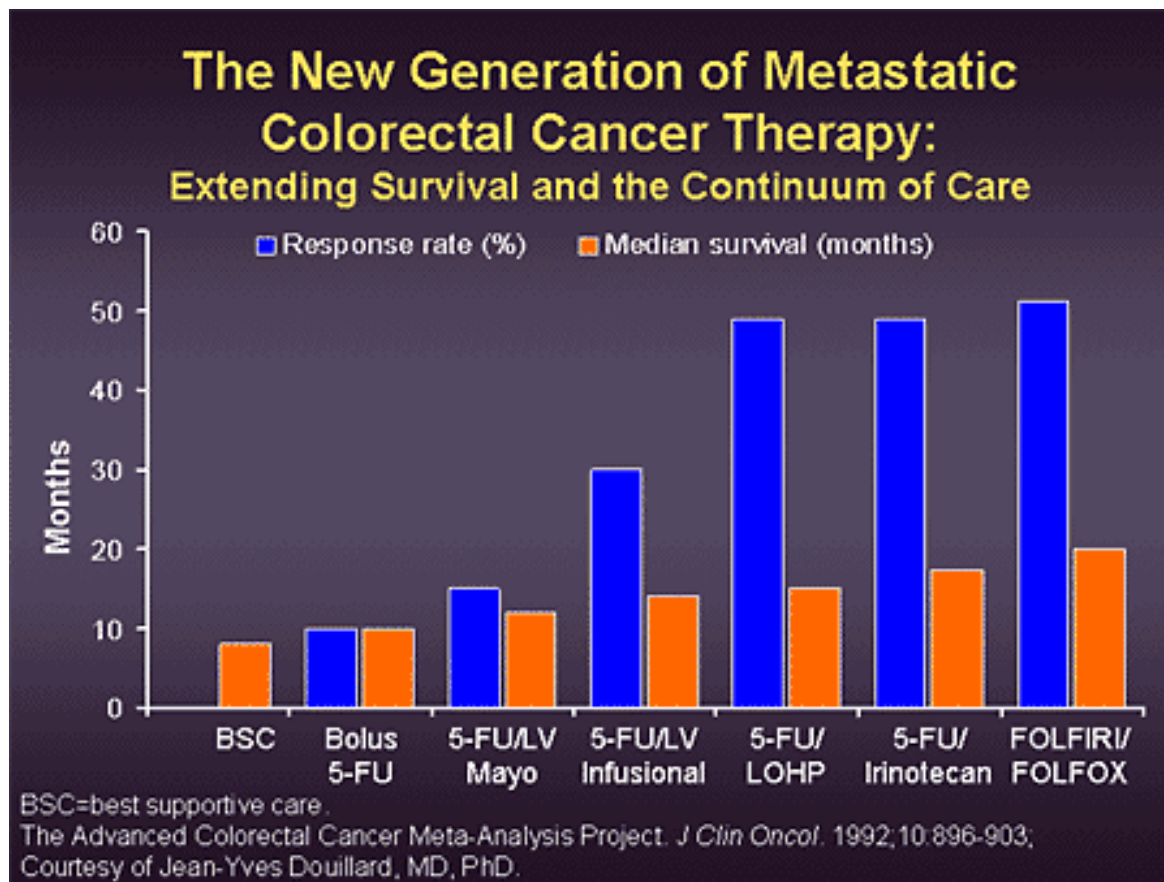
United States, five-year relative survival rate by state at diagnosis, 2016, %

● Localised ● Extended ● Metastasised

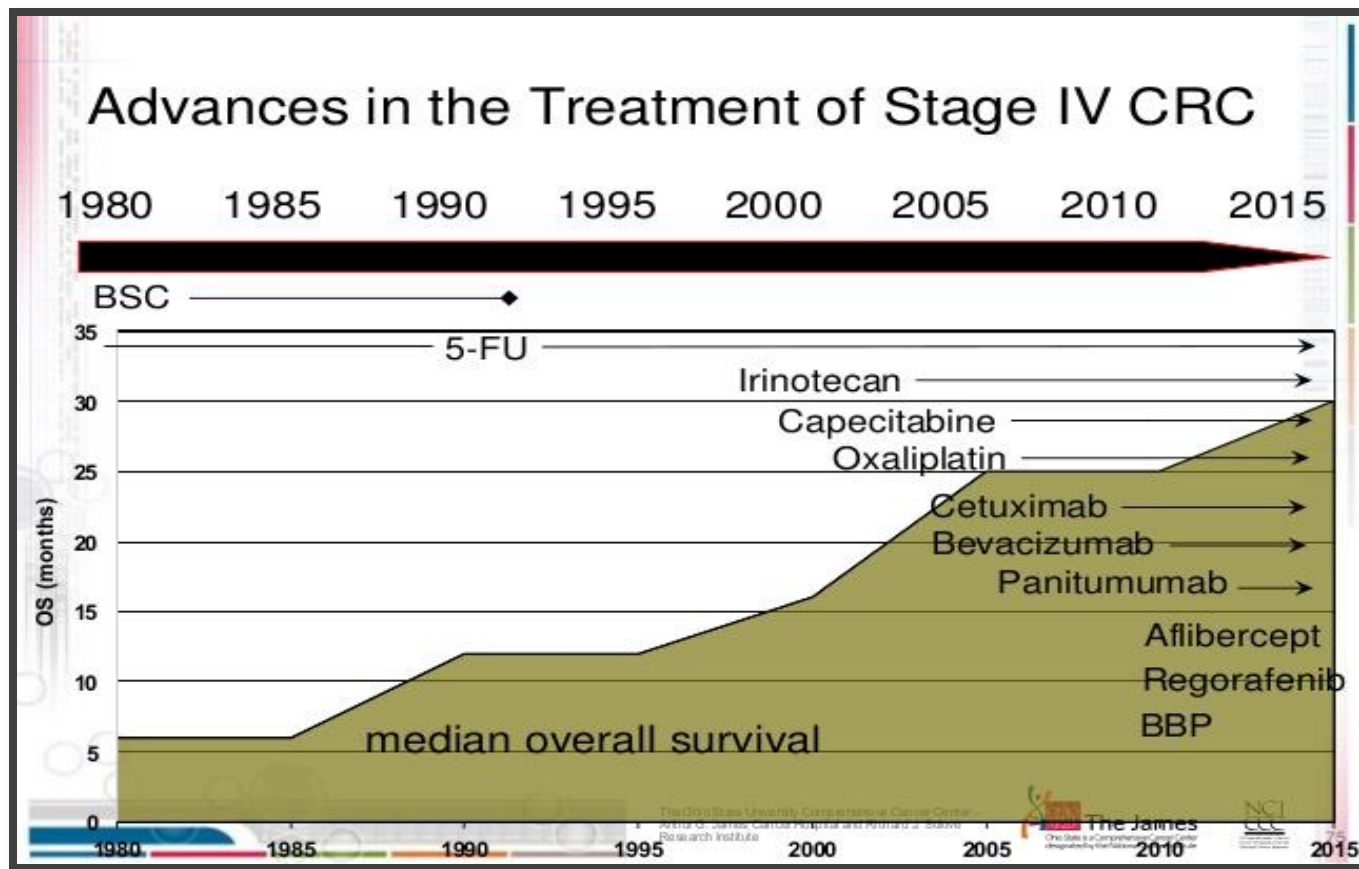


Source: SEER

IV st. Kolorektalinio vėžio chemoterapija (iki naujų terapijų eros)



IV st. Kolorektalinio vėžio bendras išgyvenamumas (taikinių terapijos eroje)



Sąvokos: Išplitęs vėžys

- III-IV stadijos
 - Lokaliai išplitęs (pirminis tumoras +limfm. įtraukimas) III stadija
 - Sistemiškai išplitęs (atokios metastazės) IV stadija
- Šiai dienai išplitęs vėžys (ir III, ir IV st.) yra gydomas
- Gydymas kombinuotas: chemoterapija, biologinė terapija, rečiau chirurgija (pirminio naviko, kepenų metastazių), radioterapija
- Prieš pradedant gydymą svarbu:
 - ligonio (amžius, ECOG, gretutinės ligos),
 - ligos faktoriai (buvę gydymai, naviko histologija, piktybiškumas)
 - socialiniai faktoriai (vieniši, toli gyvena, nėra artimųjų ir t.t.)

Gydymo taktika

Ligonių, sergančių žarnyno vėžiu, gydymo kategorijos (ESMO)

Table 5. Historical ESMO groups for treatment stratification of fit patients with metastatic CRC [3]

	Group 0 Resectable	Group 1 Potentially resectable	Group 2 Not resectable	Group 3 Not resectable
Clinical presentation	Clearly resectable R0 liver and/or lung disease	Unresectable liver/lung-limited disease which might become resectable after response to conversion therapy	Multiple metastases/sites Tumour-related symptoms Able to withstand intensive therapy	Asymptomatic Multiple metastases Never able to undergo resection Unsuitable for intensive therapy Frail with co-morbidities
Treatment goal	Cure (NED)	Maximum tumour shrinkage	Clinically relevant tumour shrinkage Disease control	Halt/slow tumour progression Tumour shrinkage less relevant Tolerability most relevant
Treatment intensity	<i>Surgery</i> Immediate surgery with no prior chemotherapy or moderate (FOLFOX) perioperative chemotherapy	<i>Intensive treatment approach</i> Upfront most active combination regimen		<i>Less intensive treatment approach</i> Treatment selected according to patient preference Sequential approach (start with single agent or doublet with low toxicity) FOLFOX an exception

CRC, colorectal cancer; FOLFOX, infusional 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin; NED, no evidence of disease.

Gydymo taktika (chemoterapija vs chirurgija)

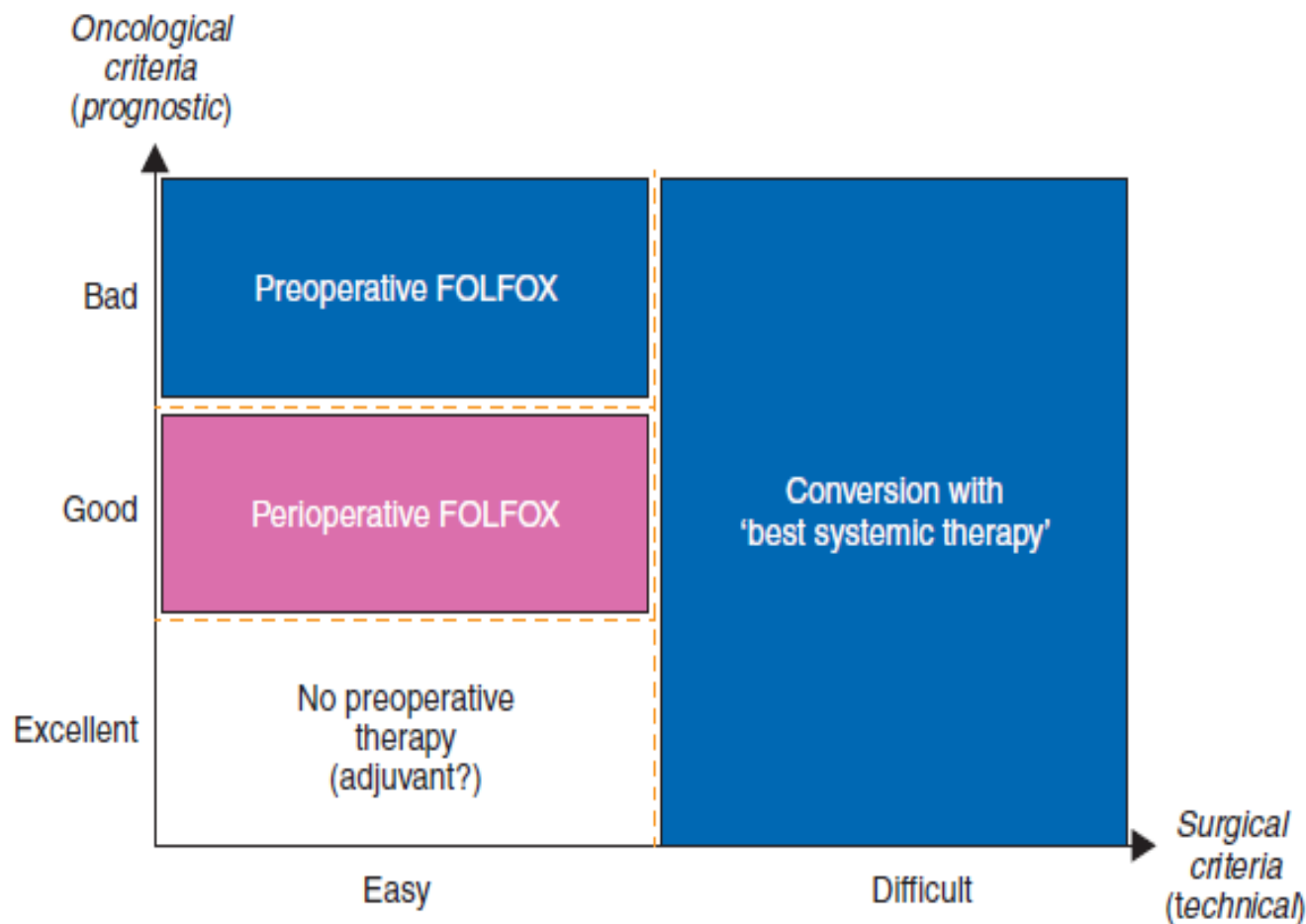


Figure 2. Categorisation of patients according to technical and oncological criteria. FOLFOX, infusional 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin.

Review

The predictive value of primary tumor location in patients with metastatic colorectal cancer: A systematic review

Nele Boeckx^{a,b,1},
Konstantinos Par

sschaert^c,

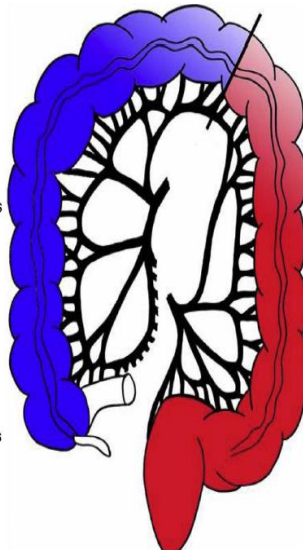
Table 1

Tumor features according to primary tumor location.

	Left	Right
Epidemiology	Higher incidence	Lower incidence Incidence increasing
Embryological origin	Hindgut	Midgut
Vasculature	Inferior mesenteric artery	Superior mesenteric artery
Clinical characteristics	Mostly male Younger Infiltrating, constricting lesion Causing obstruction Earlier diagnosis Smaller tumors	Mostly female Older Exophytic, polypoid lesion Causing anemia Later diagnosis Higher TNM stage at diagnosis Larger tumors
Cancer syndrome	Familial adenomatous polyposis	Hereditary nonpolyposis CRC
Histology	Absorptive histology	Mucinous histology Signet-ring cell histology Poor and undifferentiated histology
Metastasis	More hepatic metastasis More pulmonary, bone and central nervous system metastasis	Increased risk of metachronous CRC More peritoneal metastasis

Right-sided CRC

Fusobacterium nucleatum
Carcinogenic bile acids
Invasive polymicrobial biofilms
Microsatellite instability
Deficient MMR status
CpG island methylation
LINE-1 methylation
CMS1
KRAS, BRAF, PIK3CA mutations



Left-sided CRC

Bacterial load
Chromosomal instability
CMS2
NRAS, TP53 mutations
Epiregulin expression
Amphiregulin expression

Fig. 1. Summary of the varying characteristics in right-sided and left-sided CRC CMS, consensus molecular subtype; MMR, mismatch repair.

Dešinė vs kairė žarnyno vėžio pusė?

nt biomarkers in right-sided and left-sided colorectal cancer.

Right-sided CRC	Left-sided CRC
Fusobacterium nucleatum	Bacterial load
Carcinogenic bile acids	
Invasive polymicrobial biofilms	
Genomic instability	Chromosomal instability
Microsatellite instability	
Deficient MMR status	
Epigenetic alterations	
CpG island methylation	
LINE-1 methylation	
Consensus molecular subtypes	
CMS1	CMS2
Mutations	
KRAS	NRAS
BRAF	TP53
PIK3CA	
Gene expression	
	Epiregulin and amphiregulin

Gentry T. King MD, Christopher H Lieu, MD, and Wells A. Messersmith, MD

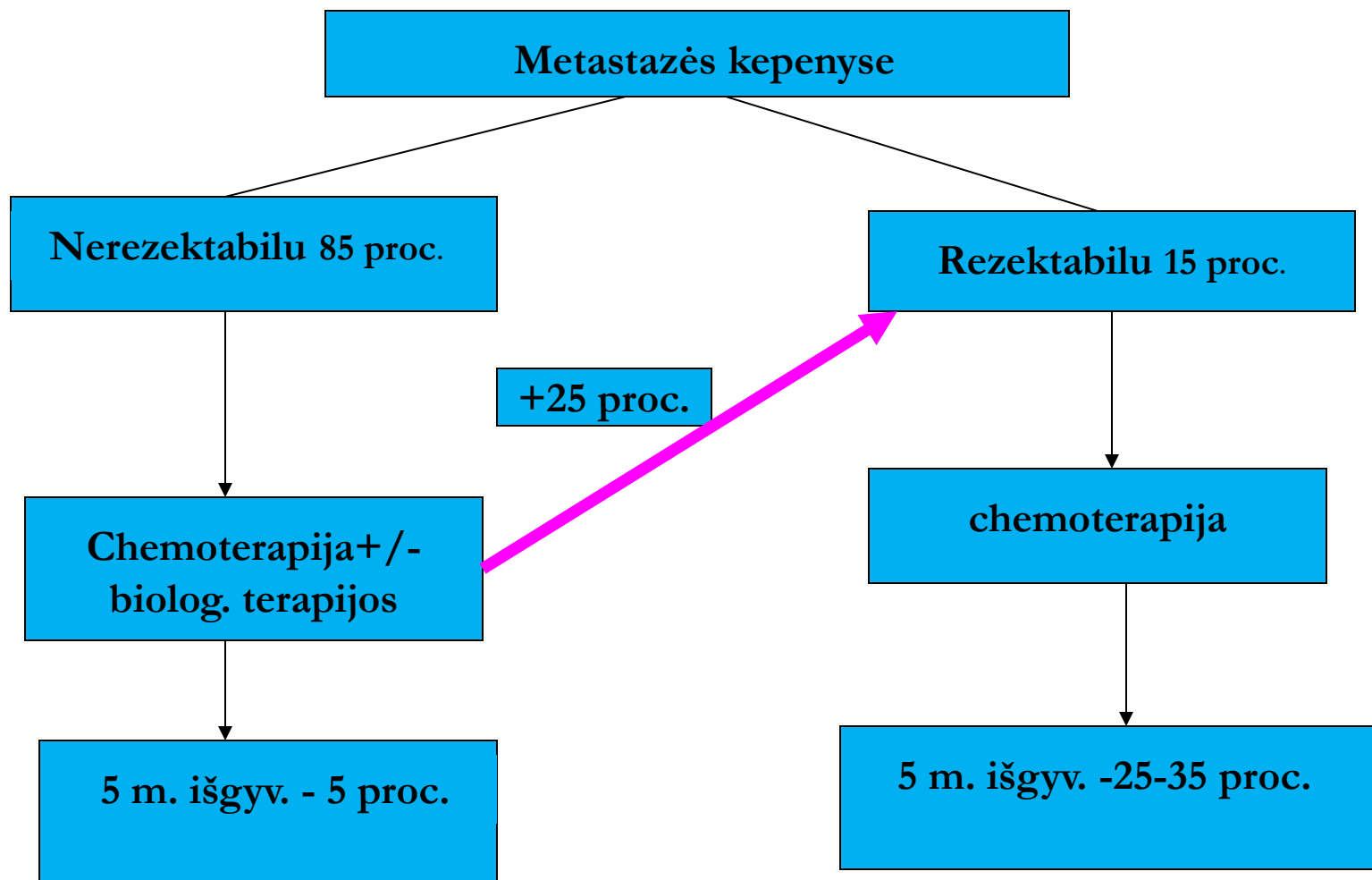
<http://www.gastroenterology.com/publications/ajgho/2016/2016oct/frontline-strategies-for-metastatic-colorectal-cancer-new-sides-to-the-story>

Chirurgijos vieta

Kolorektalinio vėžio metastazių vietos

- Kepenys
- Pilvaplėvė
- Taukinė
- Plaučiai
- Kaulai
- Perif. limfmazgiai
- Oda ir t.t.

Kolorektalinio vėžio metastazių kepenyse gydymo taktika



Kepenų metastazių rezektabilumas

Table 3. Conversion chemotherapy approach in patients with liver-limited disease

Study	CTx	Controlled study	n	RR, %	Liver resection rate, %
Vie-LM-Bev [302]	CAPOX + bevacizumab	No	56	73	93
CELIM [176]	FOLFOX6/FOLFIRI + cetuximab	No	106	70	33
GONO [179]	FOLFOXIRI + bevacizumab	No	30	80	40
POCHER [303]	Chrono-IFLO + cetuximab	No	43	79	60
BOXER [304]	CAPOX + bevacizumab	No	45	78	40
OLIVIA [178]	FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFOX + bevacizumab	Yes	80	81 versus 62	49 versus 23 (R0)
Ye et al. [177]	FOLFIRI/FOLFOX ± cetuximab	Yes	116	57 versus 29	26 versus 7 (R0)

CAPOX (XELOX), capecitabine and oxaliplatin; Chrono-IFLO; chronomodulated irinotecan, 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; CTx, chemotherapy; FOLFIRI, infusional 5-fluorouracil, leucovorin and irinotecan; FOLFOX, infusional 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; FOLFOXIRI, infusional

Table 2. Contraindications to hepatic resection in patients with CRC liver metastases (adapted from Adam et al. [148] with permission from AlphaMed Press)

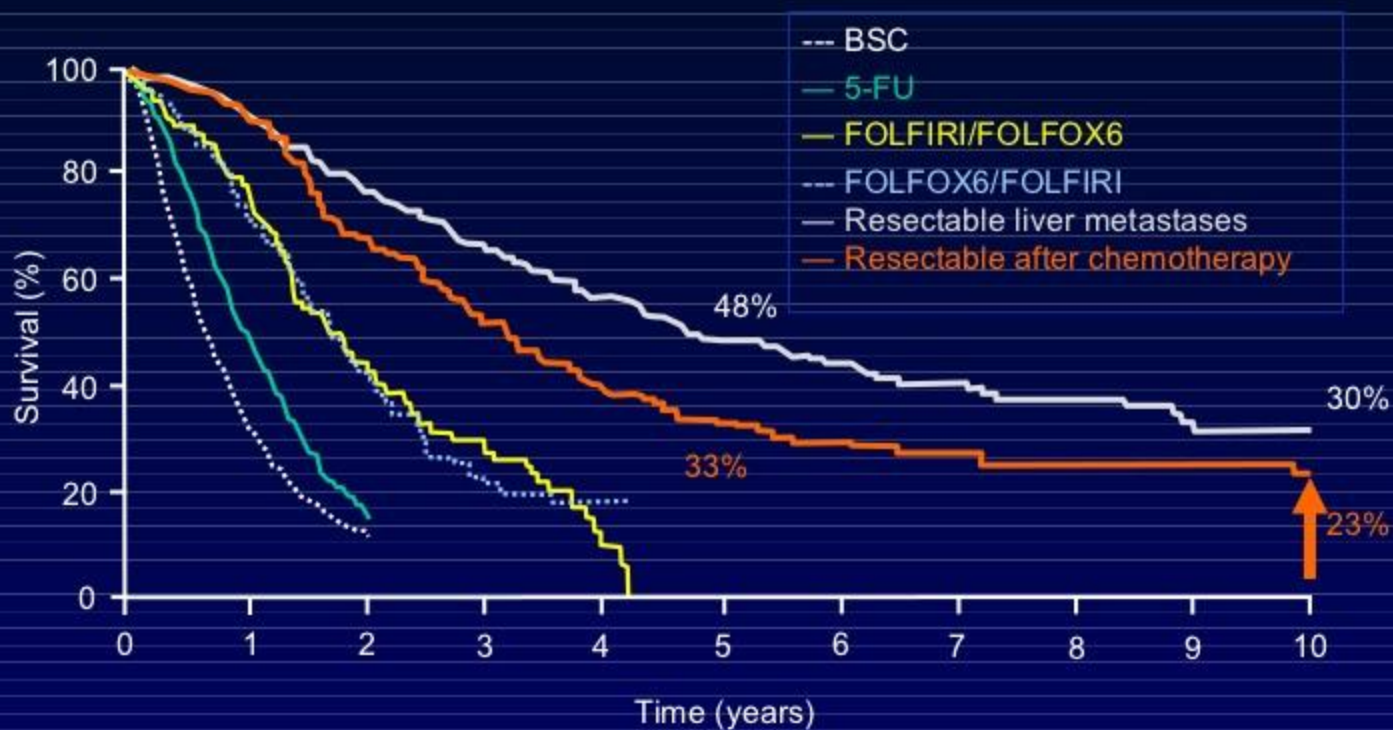
Category	Contraindication
Technical (A)	
1. Absolute	Impossibility of R0 resection with $\geq 30\%$ liver remnant Presence of unresectable extrahepatic disease
2. Relative	R0 resection possible only with complex procedure (portal vein embolisation, two-stage hepatectomy, hepatectomy combined with ablation ^a) R1 resection
Oncological (B)	
1.	Concomitant extrahepatic disease (unresectable)
2.	Number of lesions ≥ 5
3.	Tumour progression

Patients should be categorised as A1 or A2/B1, B2 or B3.

^aAll methods, including radiofrequency ablation.

Chemoterapijos svarba kepenų metastazių rezektabilumui

Unresectable liver metastases: 20–25% long-term survival after induction chemotherapy and resection



Sisteminis gydymas



IV st. Kolorektalinio vėžio gydymo algoritmas

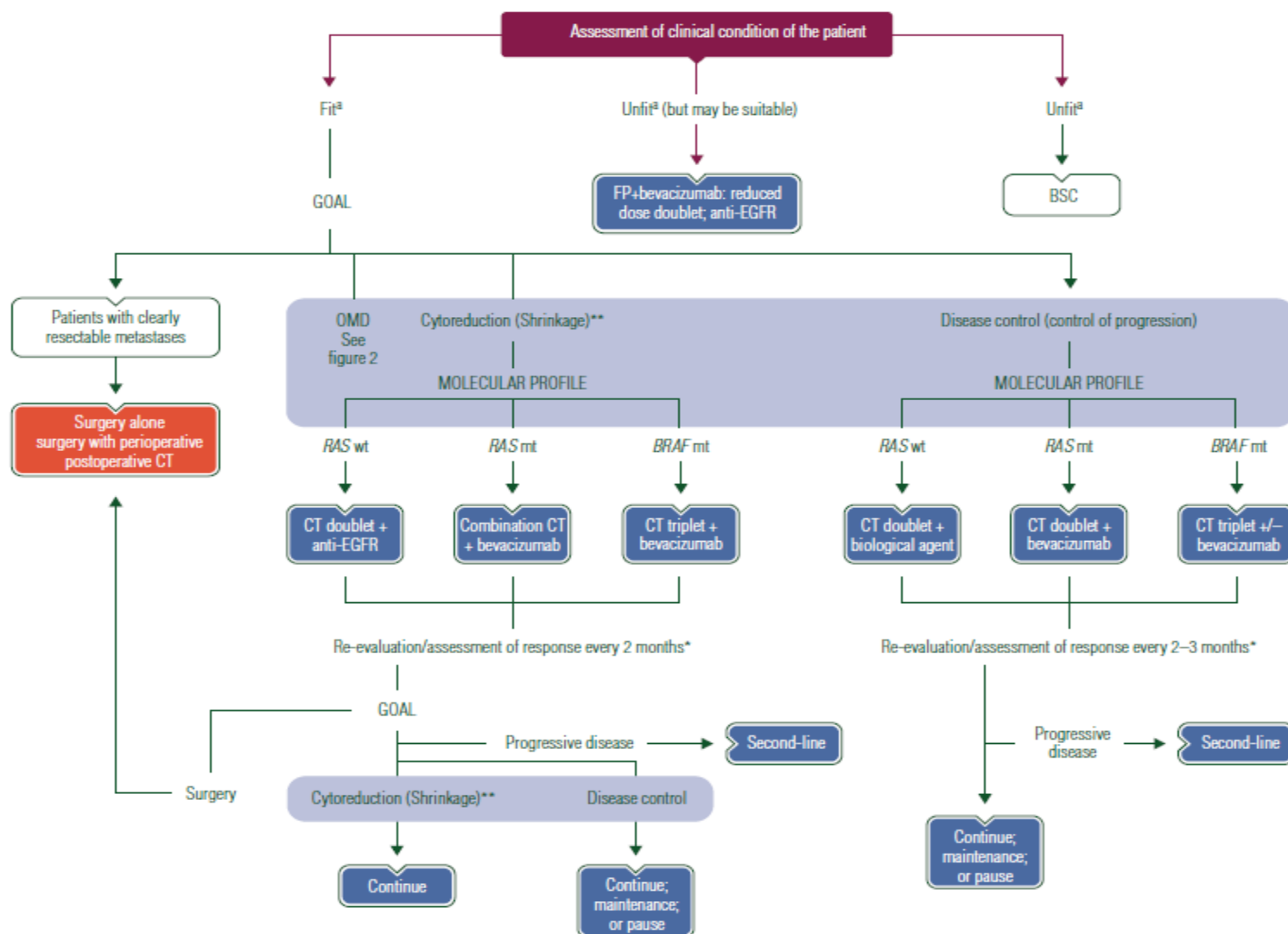
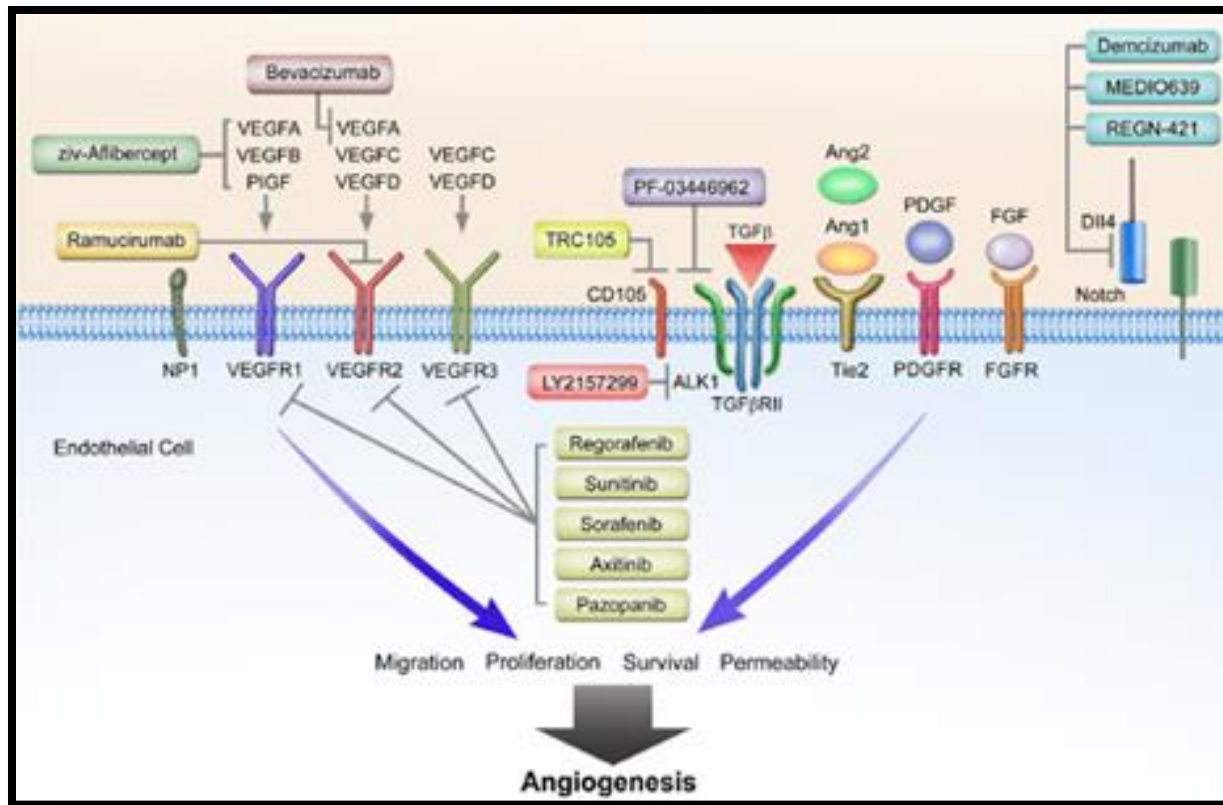


Figure 4. Zurich treatment algorithm. BSC, best supportive care; CT, chemotherapy; EGFR, epidermal growth factor receptor; FP, fluoropyrimidine; mt, mutant, NED, no evidence of disease; OMD, oligometastatic disease; wt, wild-type. *Patients assessed as fit or unfit according to medical condition not due to malignant disease. *After two re-evaluations, consider maintenance. ** (A) Includes two subgroups: (1) those for whom intensive treatment is appropriate with the goal of cyto reduction (tumour shrinkage) and conversion to resectable disease; (2) those who need an intensive treatment, although they will never make it to resection or LAT, since they need a rapid reduction of tumour burden because of impending clinical threat, impending organ dysfunction, severe symptoms.

Kolorektalinio vėžio taikinių terapija



<http://jgo.amegroups.com/post/view/vol-4-no-3-september-2013-the-landscape-of-targeted-therapies-in-colorectal-cancer>

Naujausių priešvėžinių vaistų (taikinių terapijos-angiogenezės inhibitorių) pašaliniai reiškiniai

- virškinimo trakto (VT) perforacija;
- fistulė;
- hipertenzija, kuri nėra tinkamai kontroliuojama antihipertenziniais vaistiniais preparatais, hipertenzinė krizė ar hipertenzinė encefalopatija;
- širdies nepakankamumas ir išstūmimo frakcijos sumažėjimas;
- arterinės tromboembolijos reiškiniai (ATR);
- 4 laipsnio veninės tromboembolijos reiškiniai (įskaitant plaučių emboliją);
- nefrozinis sindromas ar trombinė mikroangiopatija (TMA);
- sunkių padidėjusio jautrumo reakcijų (įskaitant bronchų spazmą, dispėją, angioneurozinę edemą ir anafilaksiją) (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius);
- žaizdos gijimo sutrikimas, dėl kurio būtina medicininė intervencija;
- užpakalinės laikinosios encefalopatijos sindromas (ULES, ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES) (dar vadinamas laikinosios užpakalinės encefalopatijos sindromu. LUES).

Hipertenzijos or proteinurijos stebėjimo algoritmas

ZALTRAP vartojimo atidėjimas ar dozės modifikavimas	
Hipertenzija (žr. 4.4 skyrių)	ZALTRAP vartojimą reikia laikinai sustabdyti, kol bus pasiekta hipertenzijos kontrolė. Jei, nepaisant optimalaus gydymo, pasireiškia pasikartojanti medicininio požiūriu reikšminga ar sunki hipertenzija, gydymą ZALTRAP reikia sustabdyti iki kol hipertenzija taps kontroliuojama, be to, kitų ciklų metu dozę reikia sumažinti iki 2 mg/kg kūno svorio.
Proteinurija (žr. 4.4 skyrių)	Jei proteinurija yra ≥ 2 gramai per 24 valandas, ZALTRAP vartojimą reikia laikinai sustabdyti ir atnaujinti tada, kai proteinurija bus < 2 gramai per 24 valandas.
	Jei proteinurija atsinaujina, gydymą reikia laikinai sustabdyti, kol proteinurija taps < 2 gramai per 24 valandas, ir vartojamą dozę sumažinti iki 2 mg/kg kūno svorio.

Ligonų, sergančių kolorektaliniu vėžiu, stebėjimas

- Kolonoskopija kas 6 mėn. pirmus 2 metus
- Kepenų ultragarsas kas 6 mėn. (dėl KT spręsti individualiai)
- Plaučių rentgenas 1xmetuose, bent 5 metus.
- CEA kas 3-6 mėn pirmus 3 m. ir kas 6-12 mėn. vėliau
- Kiti tyr., priklausomai nuo ligos simptomų

Išvados

- Išplitęs kolorektalinis vėžys yra gydomas
- Gydymas yra kompleksinis (chemoterapija, taikinių terapija, rečiau chirurgija, radioterapija)
- Gydomo taktika visada turi būti apsprendžiama multidisciplininės komisijos nutarimu.
- Geriausių gydymo rezultatų galima tikėtis, kai ligonis gydosi specializuotame onkologijos centre, kur dirba visos specialistų komandos
- Ligoniai, net su ženkliai pažengusia liga, gali būti gydomi kelių eilių sisteminiu gydymu ir gana ilgą laiką
- Naujausias priešvėžinis gydymas yra gana gerai toleruojamas, ligoniai gali tęsti gydymą ilgai, ir tuo pačiu išsaugoti adekvačią gyvenimo kokybę
- Išplitusia onkologine liga sergančiam pacientui gali būti reikalinga didesnė priežiūra dėl ligos išplitimo simptomų palengvinimo, bei dėl ilgų gydymų sukkelto toksiškumo.

Ačiū už dėmesį