



New challenges in metastatic colo-rectal cancer

Desi van den Boogaard
Verpleegkundig Specialist GE Oncologie
Jeroen Bosch Ziekenhuis



Disclosure belangen spreker

Potentiele belangenverstrengeling	
Voor bijeenkomst mogelijk relevante relatie met bedrijven	Geen
- Sponsoring of onderzoeksgeld - Honorarium of andere (financiele vergoeding) - Aandeelhouder - Andere relatie, namelijk...	Geen Geen Geen Geen



Colorectaal carcinoom

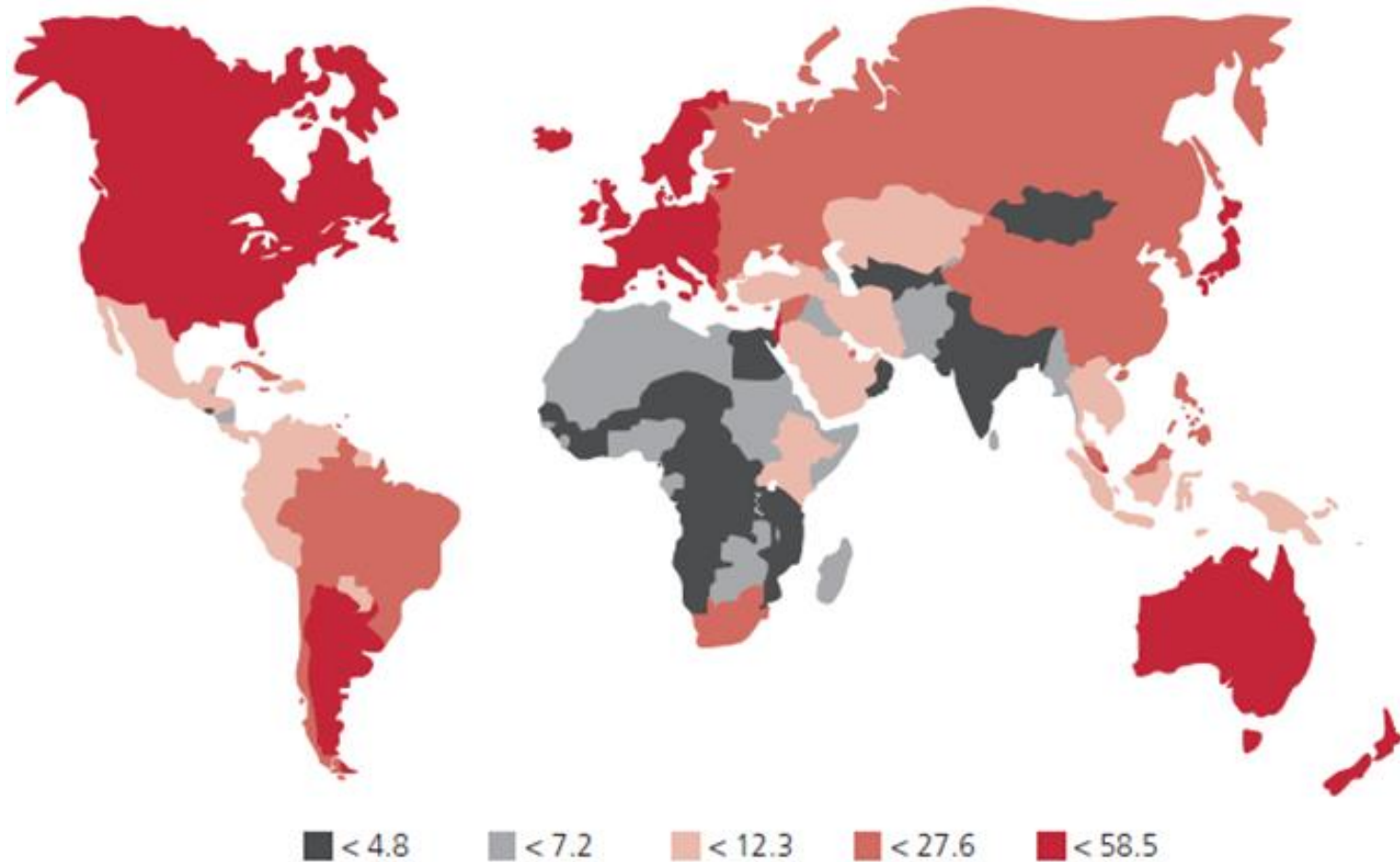
- 2015: 15.549 nieuwe patiënten
- 2014: 4.906 sterfgevallen
- Toename!
- 5-jaarsoverleving 61-65%

MEEST VOORKOMENDE LOKALISATIES VAN KANKER IN 2017*





Epidemiologie





Oorzaken en risicofactoren

- Leeftijd
- Erfelijkheid
- Chronisch darmontstekingen
- Leefstijlgewoontes
 - Overgewicht
 - Beweging
 - Voeding
 - Roken/alcohol





Symptomen

- Veranderd ontlastingspatroon
- Vermoeidheid
- Bloed- of slijmverlies bij ontlasting
- Loze aandrang
- Buikpijn
- Voelbare zwelling
- Onbedoeld gewichtsverlies
- Gebrek aan eetlust





Stadiering

Dukes	AC	TNM			AJCC
A	A	Tis	N0	M0	0
	B1	T1-2	N0	M0	I
B	B2	T3	N0	M0	II
	B3	T4	N0	M0	
C	C1	T1-2	N1	M0	III
	C2	T3	N1	M0	
	C3	T4	N1	M0	
D	D	T1-4	N0-1	M1	IV



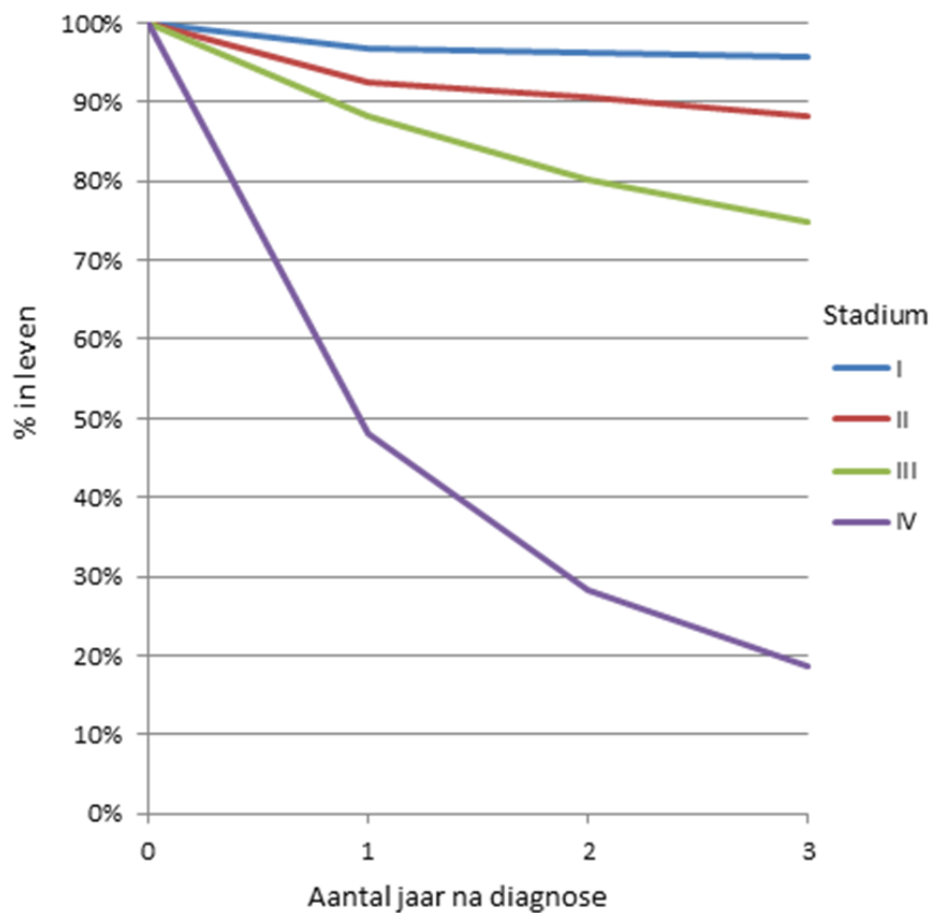
Stadiering en overleving

AJCC	5 jrs overleving (%)	
	colon	rectum
0	99	99
I	93	92
II	80	75
III	60	55
IV	8	8

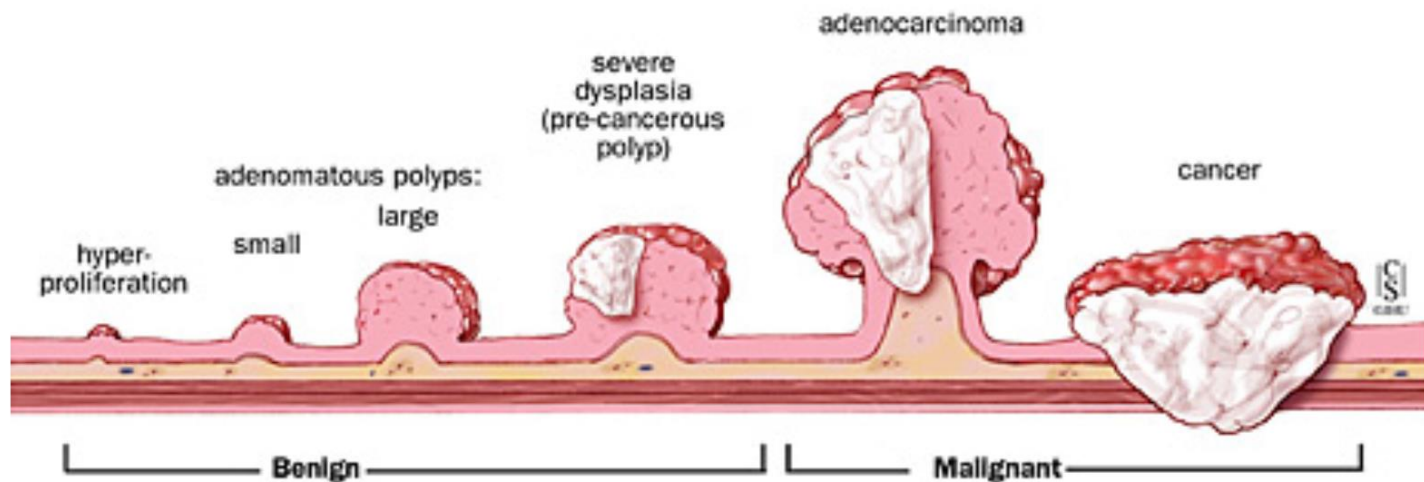




Overleving



Van poliep naar kanker





Vraag

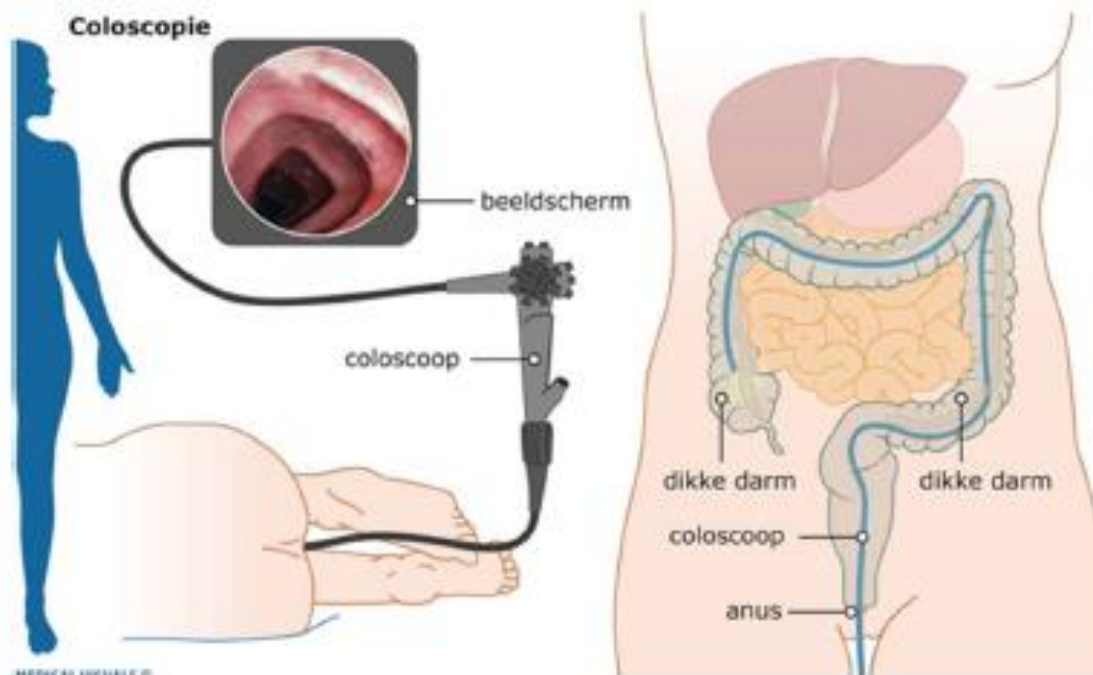
Met een coloscopie kun de diagnose colorectaal
carcinoom vast stellen.

Staan: ja

Zitten: nee



Coloscopie



Van poliep naar kanker



Poliep



Darmkanker







Stadiëringsonderzoek

Coloncarcinoom

- CT abdomen
- X thorax
- Lab (CEA)
- PA

Rectumcarcinoom

- CT abdomen
- X thorax
- MRI rectum
- Lab (CEA)
- PA

Multi Disciplinair Overleg





Behandelvoorstel

Coloncarcinoom

Curatief

- Operatie (event aanvullend chemotherapie)

Palliatief

- Operatie
- Chemotherapie
- Radiotherapie
- Of combinatie

Rectumcarcinoom

Curatief

- Chirurgie
- Neo-adjuvant radiotherapie
- Neo-adjuvant chemoradiatie

Palliatief

- Operatie
- Chemotherapie
- Radiotherapie
- Of combinatie





Gemetastaseerd colorectaal carcinoom



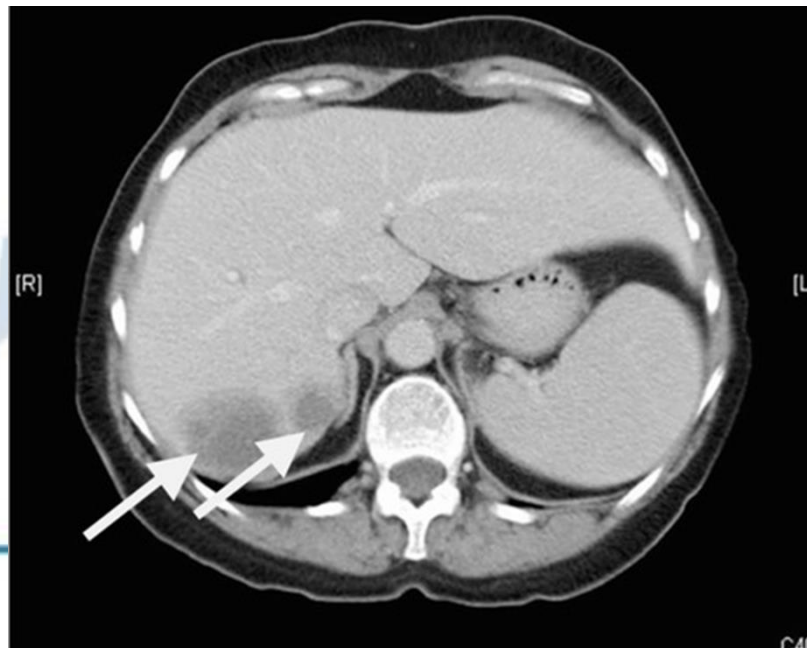
- Sinds 1990, is de 5 jaarsoverleving verbeterd van 9% naar 20%!
- Dit komt door:
 - Behandeling van levermetastasen
 - Effectievere systemisch therapie



Gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Levermetastasen

- 20% synchrone levermetastasen
- 30% metachrone levermetastasen





Gemetastaseerd colorectaal carcinoom



- Operatie
- Chemotherapie
- Radiotherapie
- Of combinatie





Vraag

Gemetastaseerd colorectaal carcinoom is altijd palliatief.

Staan: nee

Zitten: ja





Vraag

Een absolute contra-indicatie voor resectie van levermetastasen is het bestaan van ook extra-hepatische metastasen

Staan: nee

Zitten: ja

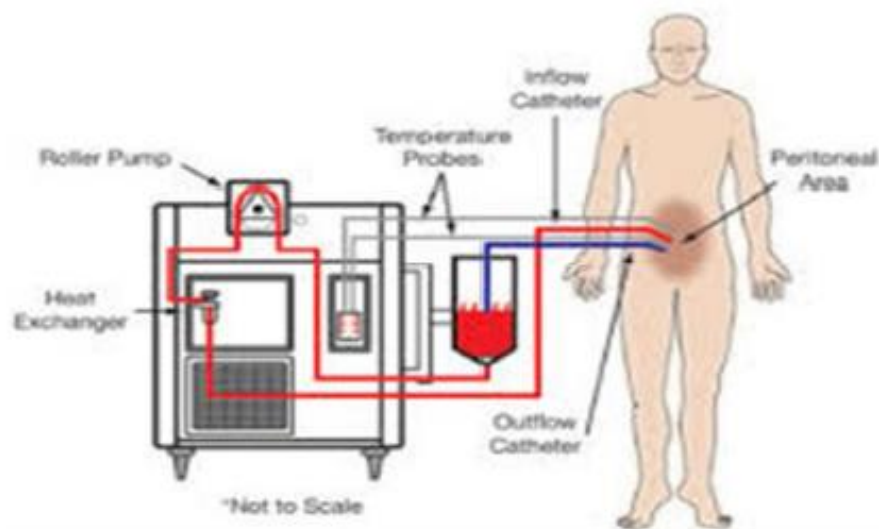


Operatie

bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom

- Curatief of palliatief
- Lever of long operatie
- Ontlastend stoma
- HIPEC

Hypertherme intraperitonele chemotherapie





Vraag

Een partiële leverresectie moet worden overwogen bij *alle* patiënten met alleen levermetastasen, wanneer een *radicale* operatie mogelijk is en er voldoende functioneel lever parenchym over blijft?

Staan: Ja

Zitten: Nee





Levermetastasen

- Zonder behandeling levensverwachting < 1 jaar
- Met nieuwe geavanceerde chemotherapie is mediane overleving 16-22 maanden
- Leverresectie
 - Mediane overleving van 42 maanden
 - 5 jaars overleving 40%

Een resectie moet worden overwogen bij alle patiënt met alleen levermetastasen, wel moet er voldoende leverparenchym overblijven





Levermetastasen

1. Leverchirurgie
maximaal 80% (5 segmenten)

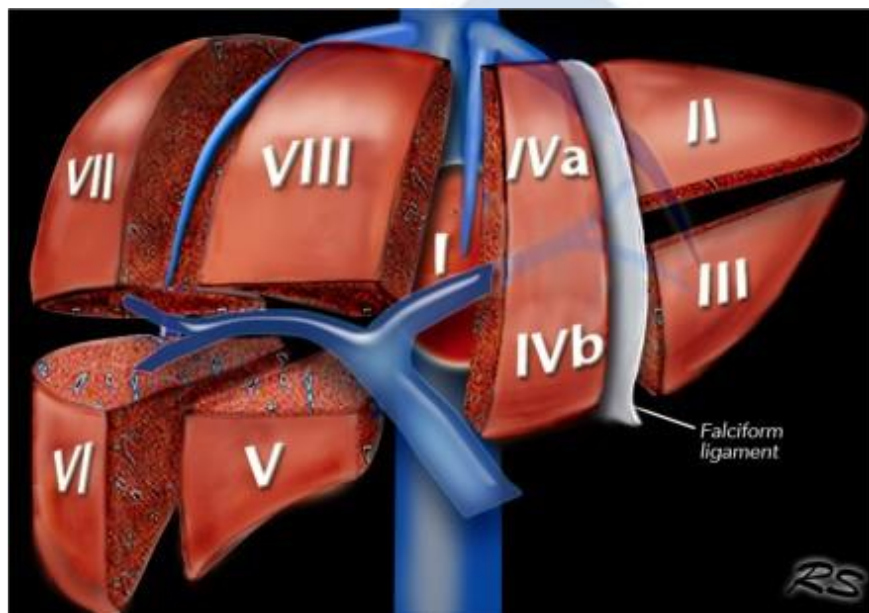
Voorbehandeling;

- Chemotherapie
- Vena Porta embolisatie

2. Stereotactische radiotherapie (marker (goud) en RT
3. RFA (met naald)



Welke 2 leversegmenten kunnen het makkelijkst middels laparoscopie worden geopereerd?



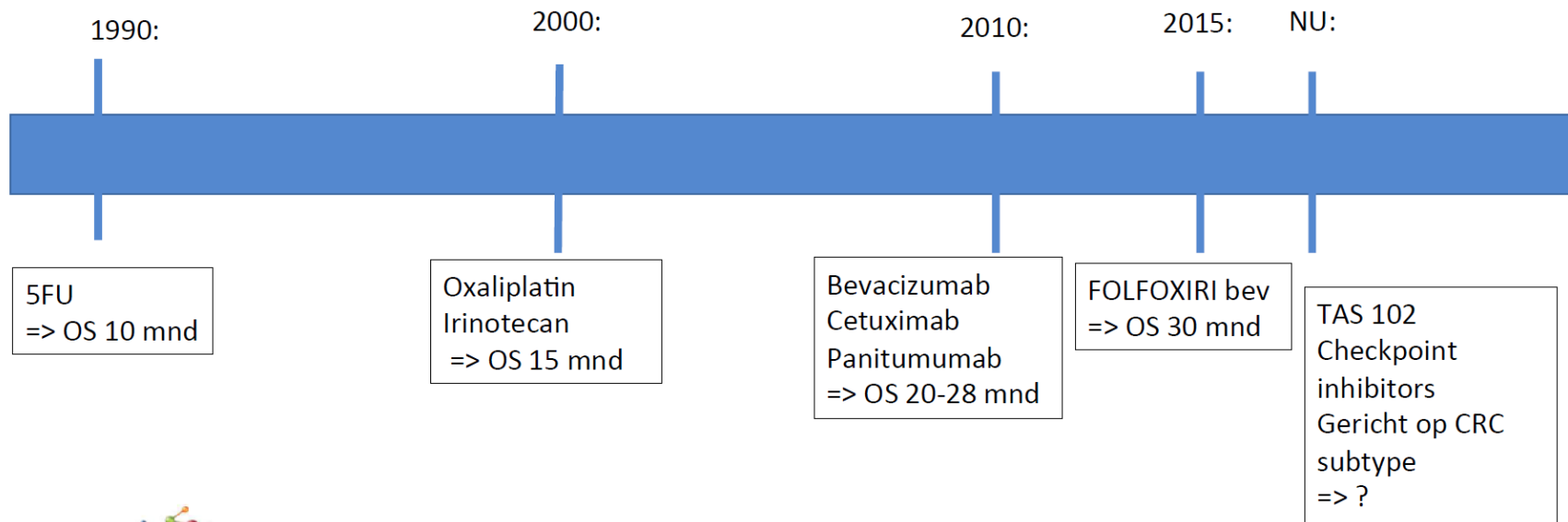
Staan: segment 2/3

Zitten: segment 6/7



Gemetastaseerd colorectaal carcinoom, eerstelijns studies 1990- nu

Stichting Oncowijs





Chemotherapie bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom



- 1^e lijn 5-FU (capecitabine) ± Oxaliplatin ± bevacizumab
- 2^e lijn Irinotecan of FOLFIRI
- 3^e lijn (indien RAS negatief) panitumumab of cetuximab (monotherapie)
- 3^e of 4^e lijn Lonsuf TAS
- Behandeling is aan het verschuiven (o.a. naar voren halen panitumumab of cetuximab en meer combinatietherapie (FOLFIRINOX)
- Van groot belang: geef (indien haalbaar) alle beschikbare middelen
- Studies



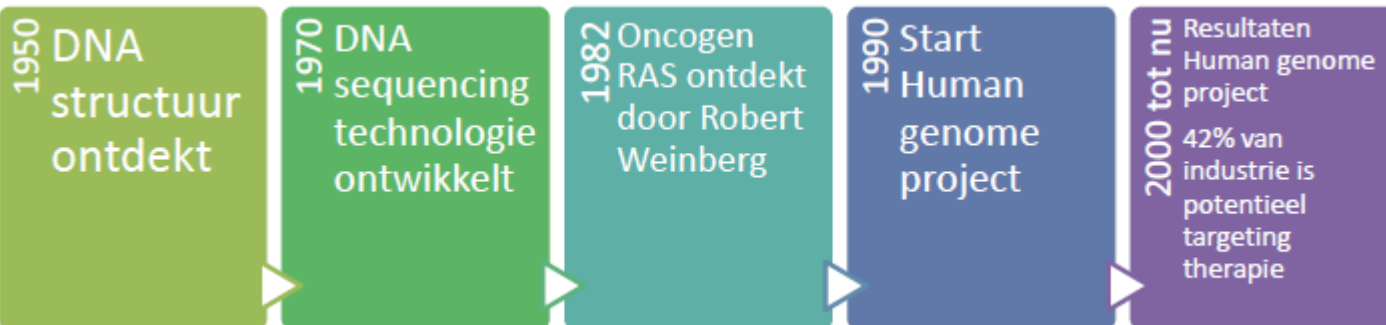
Geen enkele tumor is hetzelfde



Personalized medicine

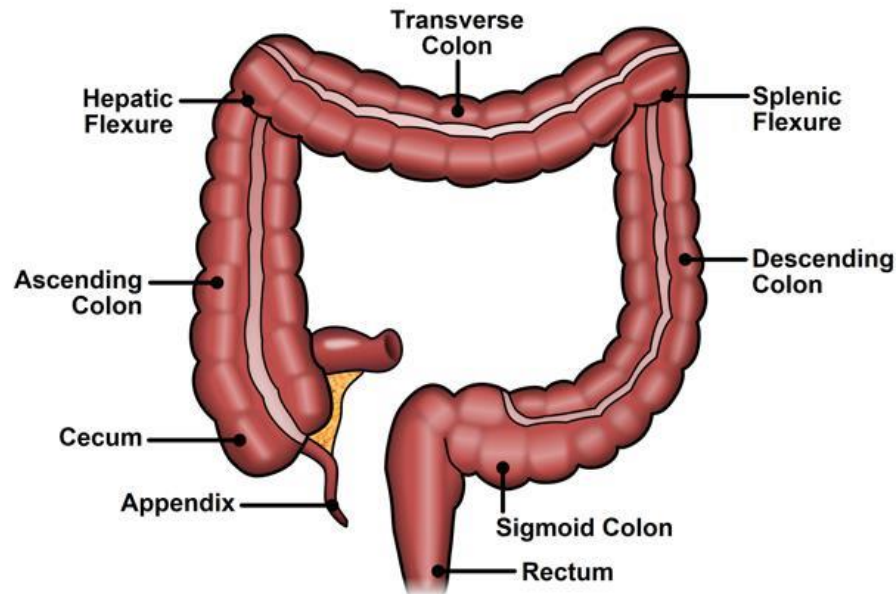
Behandeling op maat

- Voorspellen of therapie werkt
- Behandeling met een medicijn dat heel gericht aangrijpt op één moleculaire afwijking
- Voorbeeld: MSI, BRAF mutatie





Gemetastaseerd rechtszijdig
colorectaal carcinoom heeft betere
prognose dan linkszijdig



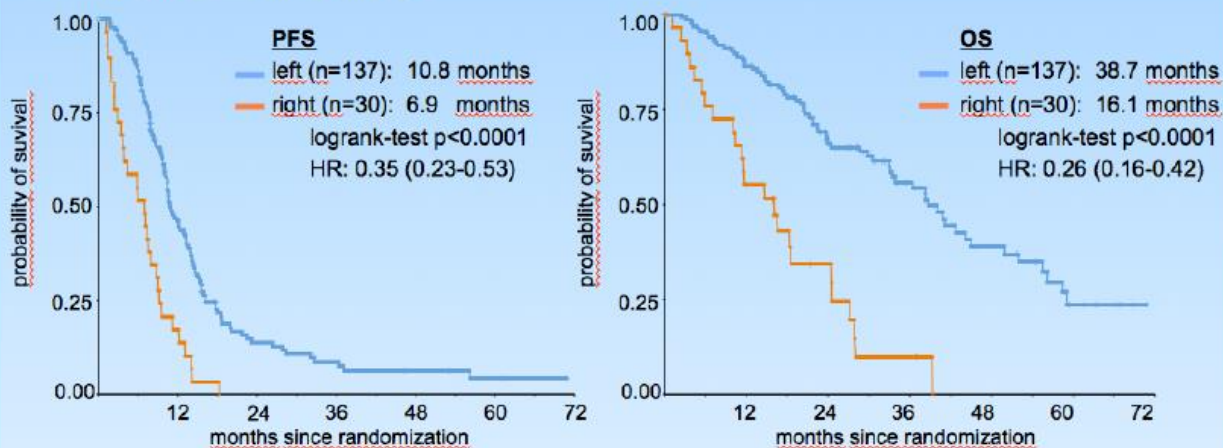
Staan: Ja
Zitten: Nee



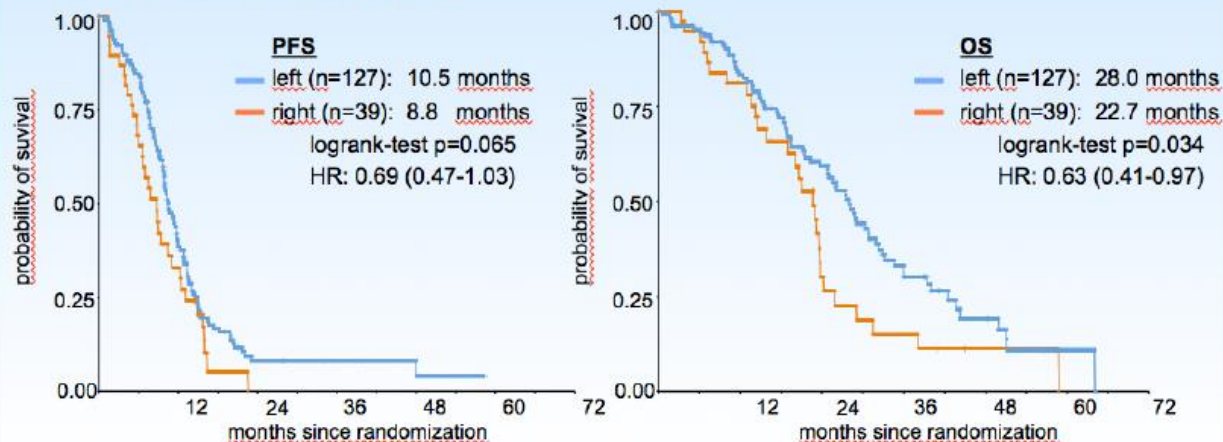
Effect of location of primary tumor FIRE-3

Effect of primary tumor location on survival times (PFS and OS)

FOLFIRI plus Cetuximab (Arm A)



FOLFIRI plus Bevacizumab (Arm B)





Vraag

Testen op mutatie is belangrijk omdat:

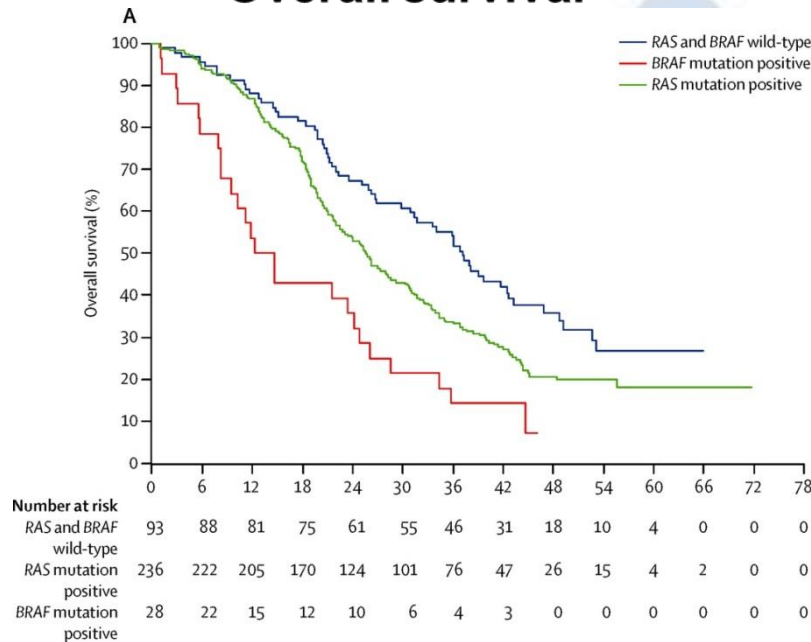
Staan: voorspellen of de tumor terug komt

Zitten: voorspellen of patiënt reageert op bepaalde therapie

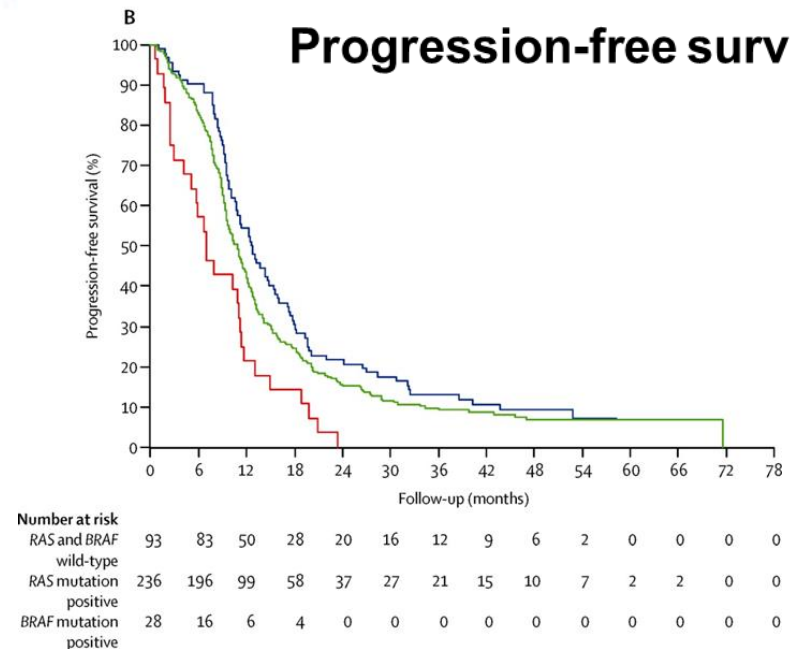


TRIBE studie: RAS and BRAF subgroups

Overall survival



Progression-free survival



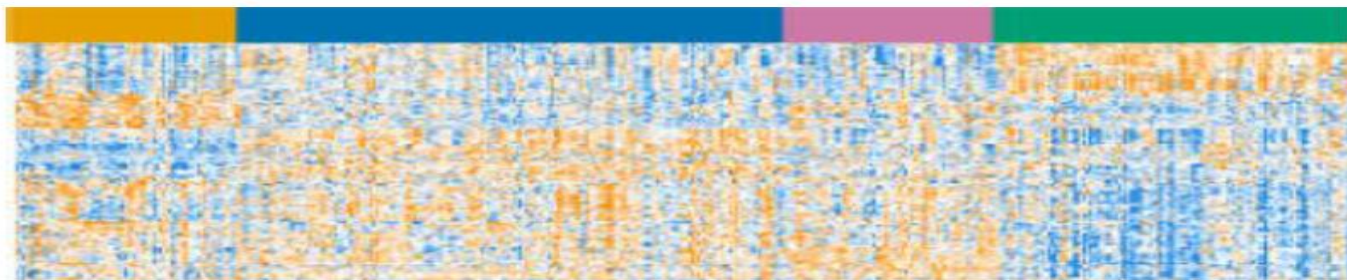
RAS and BRAF mutation status is prognostic



Moleculair subtypes (CMS)



- Tumor heeft niet 1 kenmerk maar veel complexer!
- Moleculaire subtypes
 - Gebaseerd op gen expressie patronen
 - Clustering van tumoren die op elkaar lijken

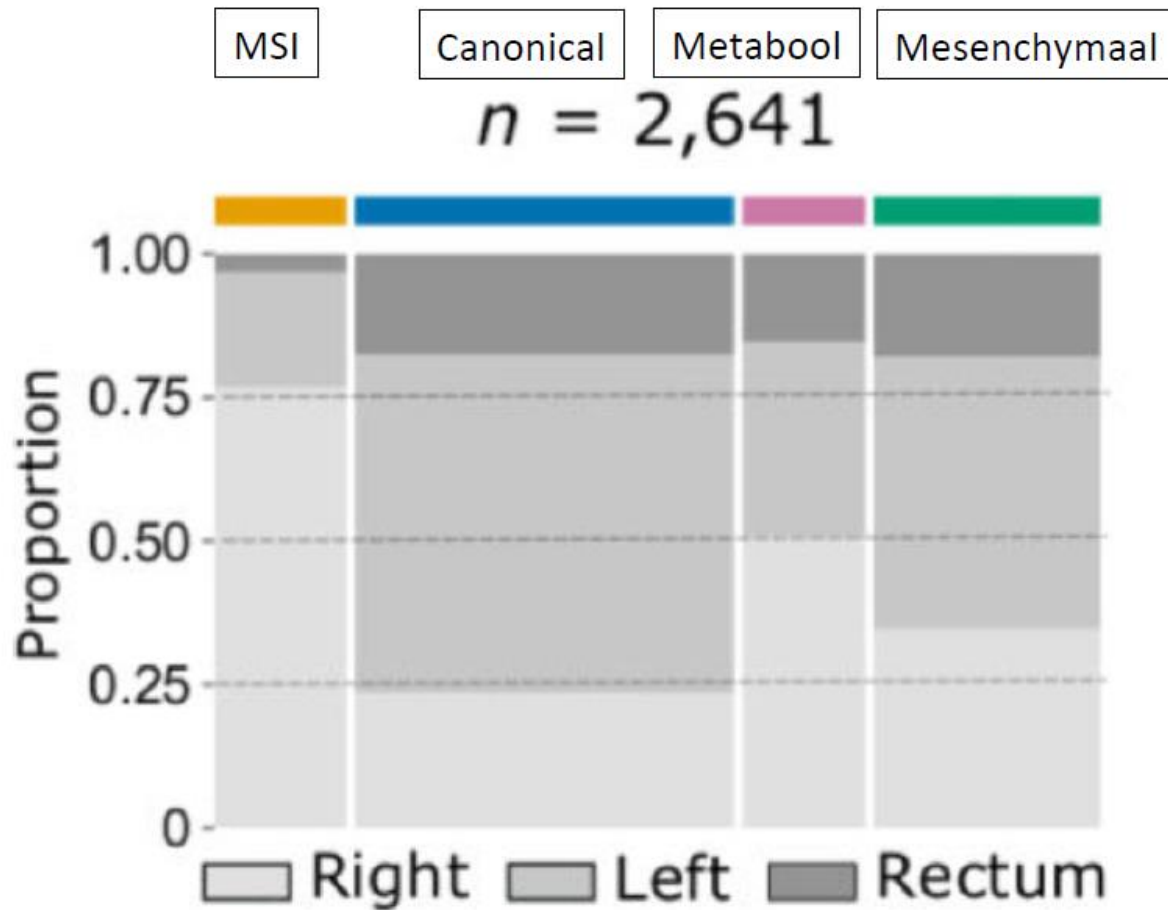


4 subtypen colorectaal carcinoom

CMS1 MSI immune	CMS2 Canonical	CMS3 Metabolic	CMS4 Mesenchymal
14%	37%	13%	23%
MSI, CIMP high, hypermutation	SCNA high	Mixed MSI status, SCNA low, CIMP low	SCNA high
<i>BRAF</i> mutations		<i>KRAS</i> mutations	
Immune infiltration and activation	WNT and MYC activation	Metabolic deregulation	Stromal infiltration, TGF- β activation, angiogenesis
Worse survival after relapse			Worse relapse-free and overall survival



Spreiding over links en rechts





Vooralsnog heeft locatie van primaire
tumor geen
gevolg voor systemische behandeling

Staan: Ja

Zitten: Nee

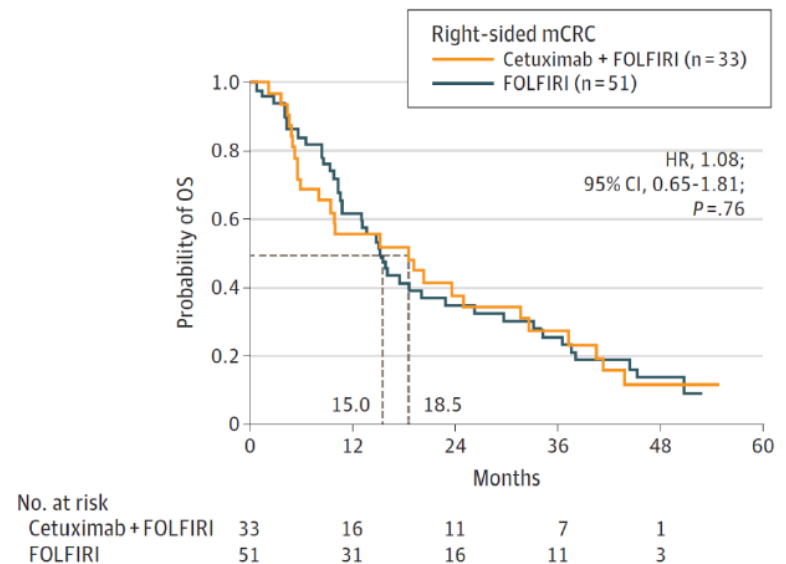
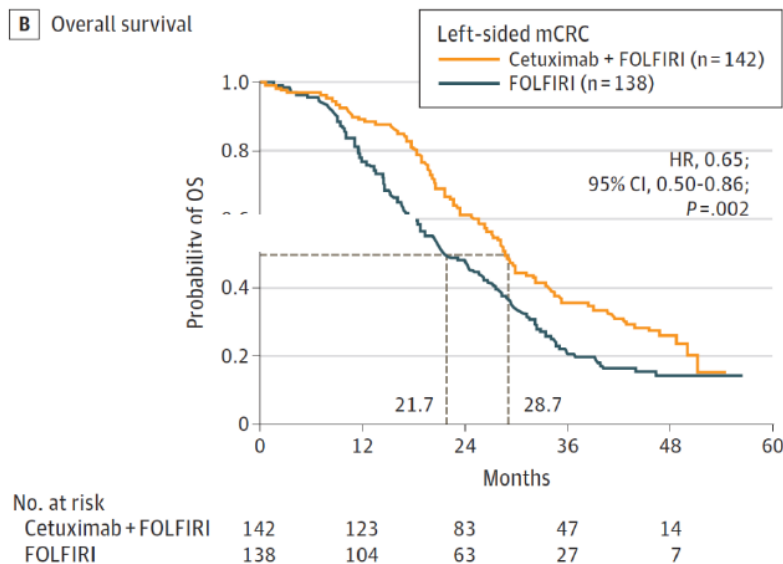




Effect of location of primary tumor

CRYSTAL

B Overall survival



Tejpar et al. JAMA Oncol 2016



Vraag

MSI tumoren zijn altijd erfelijke tumoren

Staan: waar

Zitten: niet waar





MSI

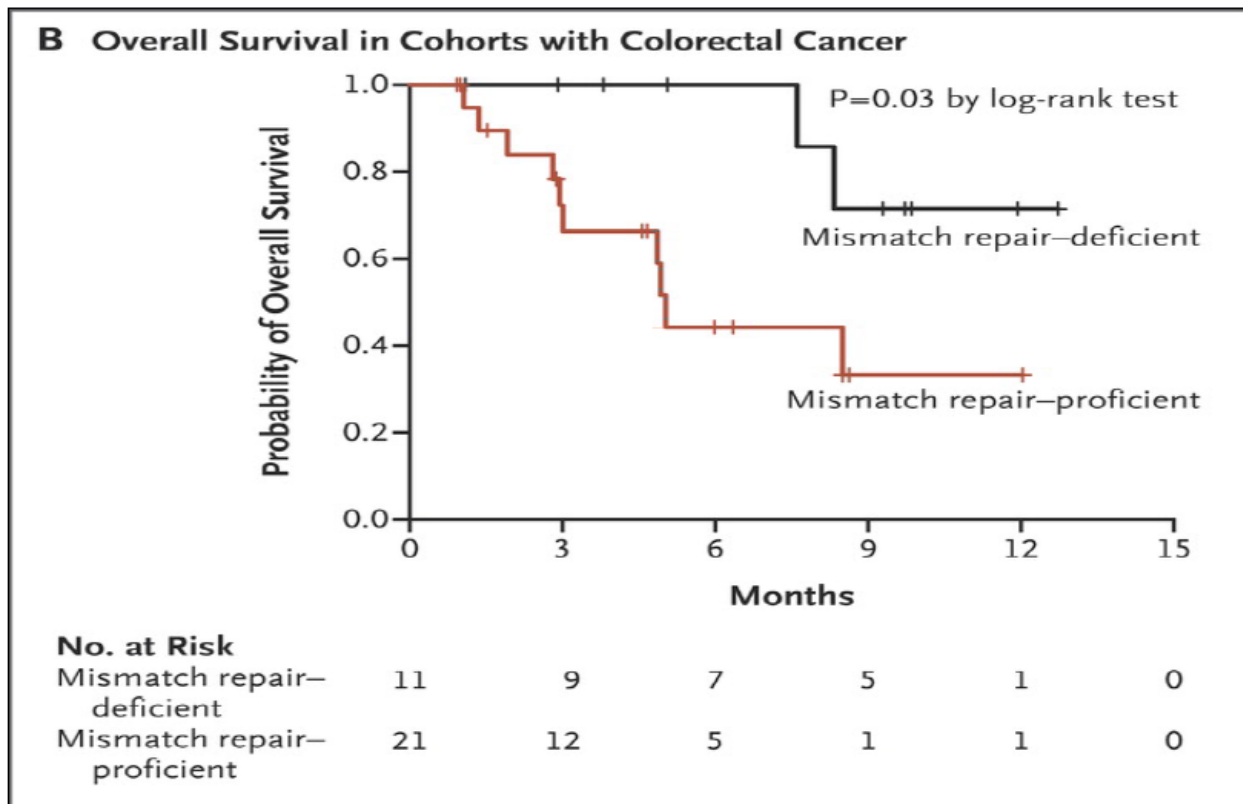
Microsatelliet Instabiliteit

- Deficiënt 'mismatch repair' mechanisme (MMR), fouten die worden gemaakt in de cellen bij het overschrijven van DNA kunnen niet meer worden hersteld
 - Kan wijzen op erfelijke vorm CRC $\pm 5\%$
 - CRC of endometrium carcinoom < 50 jaar
 - 2e CRC < 70 jaar
 - CRC < 70 jaar met gelijktijdig of in de VG andere "Lynch tumor"
 - Familie anamnese: icc klin genetica
 - $\pm 15\%$ van de darmtumoren MSI
 - Screening dmv Immuunhistochemie op PA tumorweefsel
-



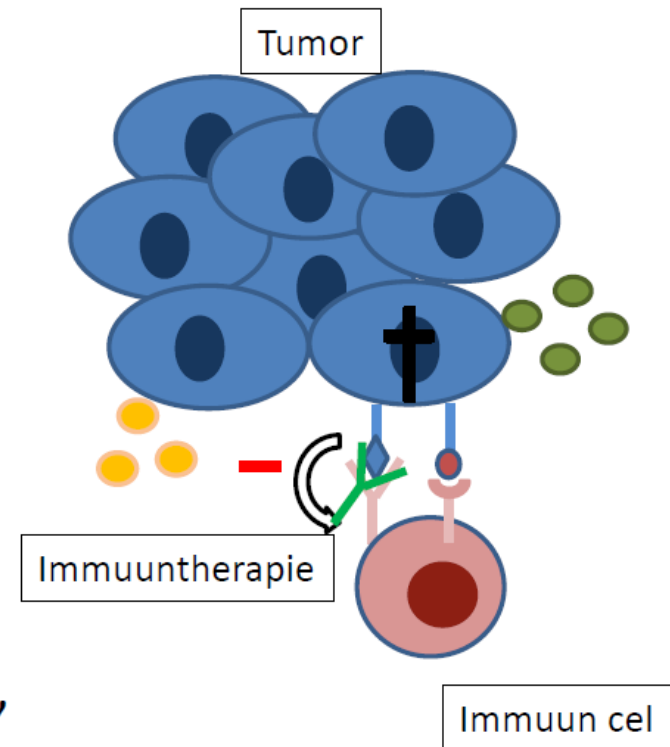


Overleving bij wel/niet MSI gemetastaseerd colorectaal carcinoom



Immunotherapie en MSI

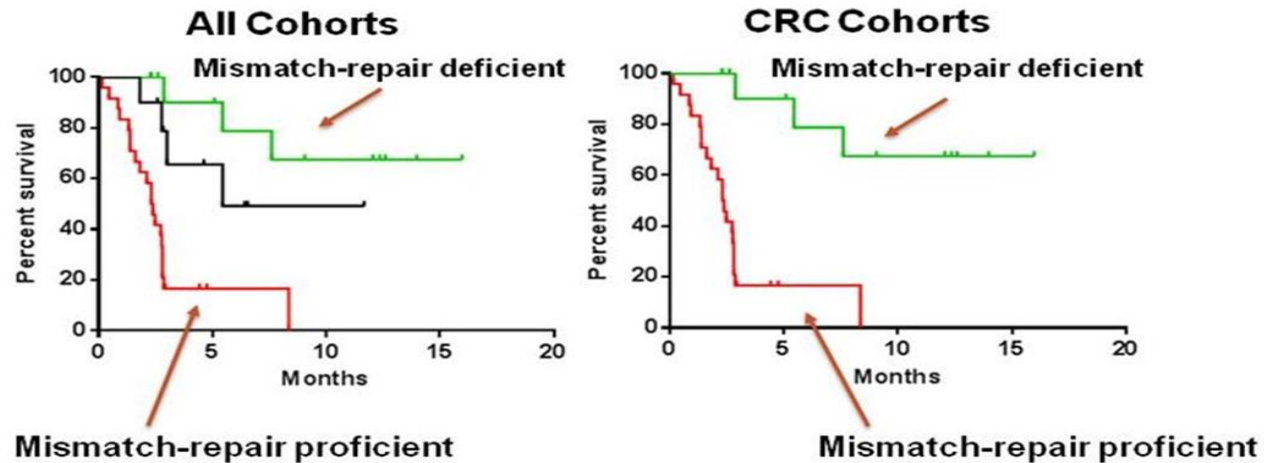
- Veel mutaties
- Onderdrukking van immuunsignalen door tumor
- Door die signalen te blokkeren, stimuleer je immunotherapie





Pembrolizumab

Progression-Free Survival



SLIDES ARE THE PROPERTY OF THE AUTHOR. PERMISSION REQUIRED FOR REUSE.

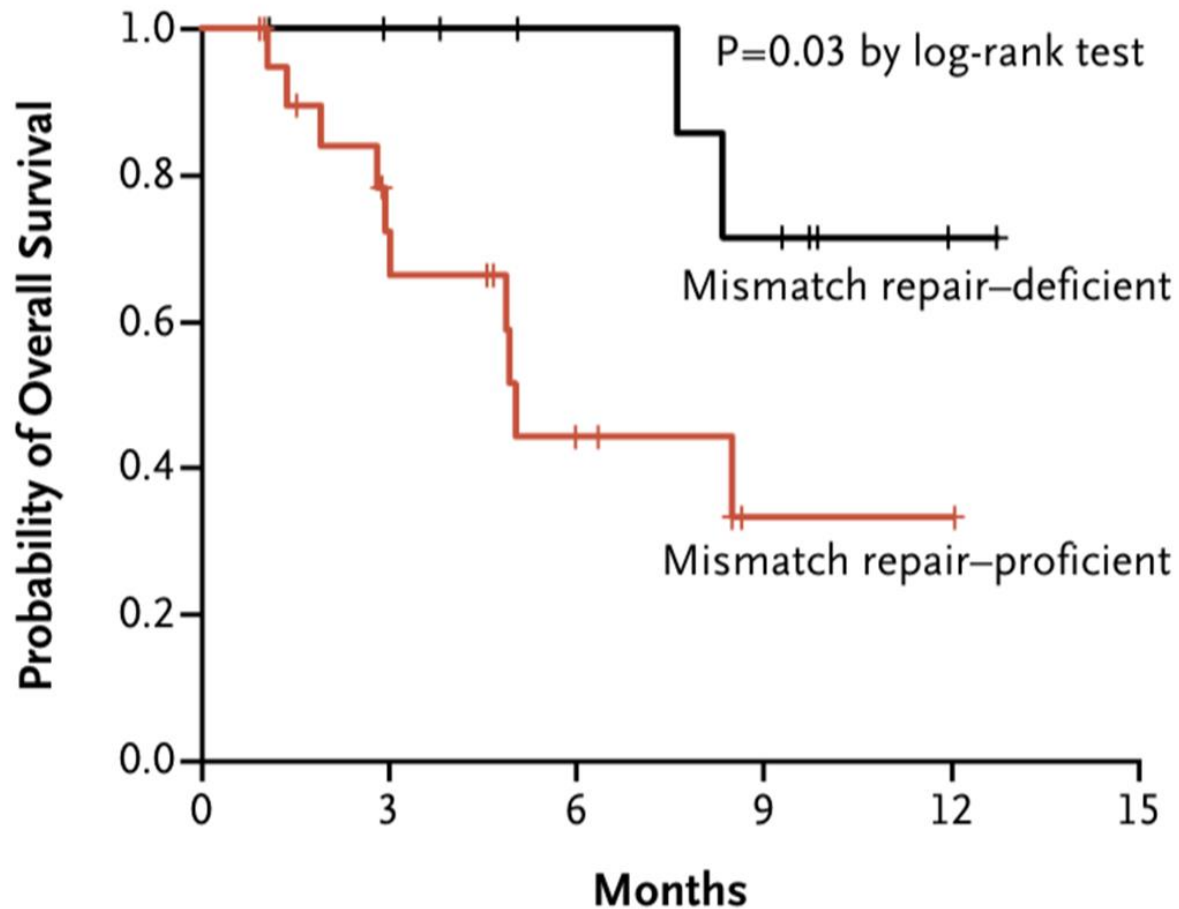
PRESENTED AT: ASCO Annual '15 Meeting

Presented By Dung Le at 2015 ASCO Annual Meeting



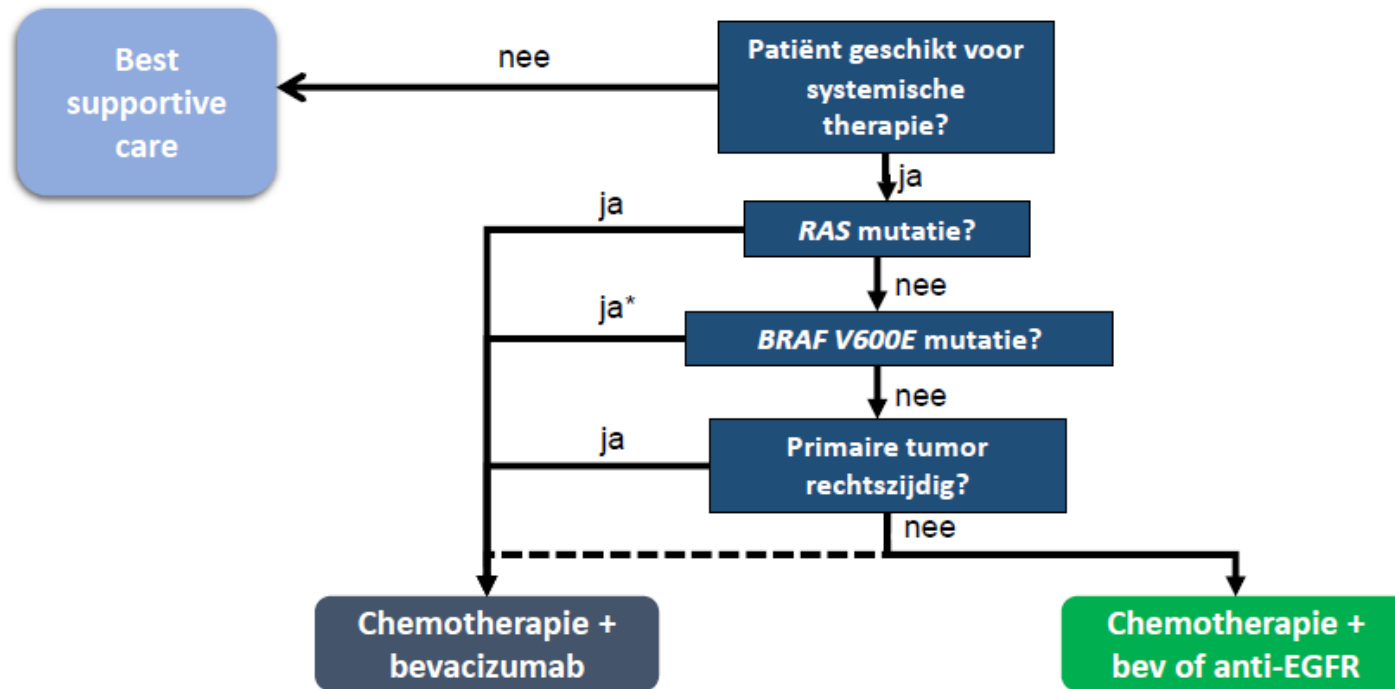
Pembrolizumab

Overall Survival in Cohorts with Colorectal Cancer



Behandeling gemetastaseerd colorectaalcarcinoom anno 2018

Voorafgaand aan 1^e behandeling:
bepaal **RAS/BRAF** mutatiestatus en MSI



*Patiënten met **BRAF V600E** mutatie:
overweeg FOLFOXIRI + bevacizumab

Patiënten met MSI tumor:
verwijs voor behandeling in studieverband



Vraag

1 jaar na behandeling met
oxaliplatin heeft nog 30%
patiënten neuropathie klachten

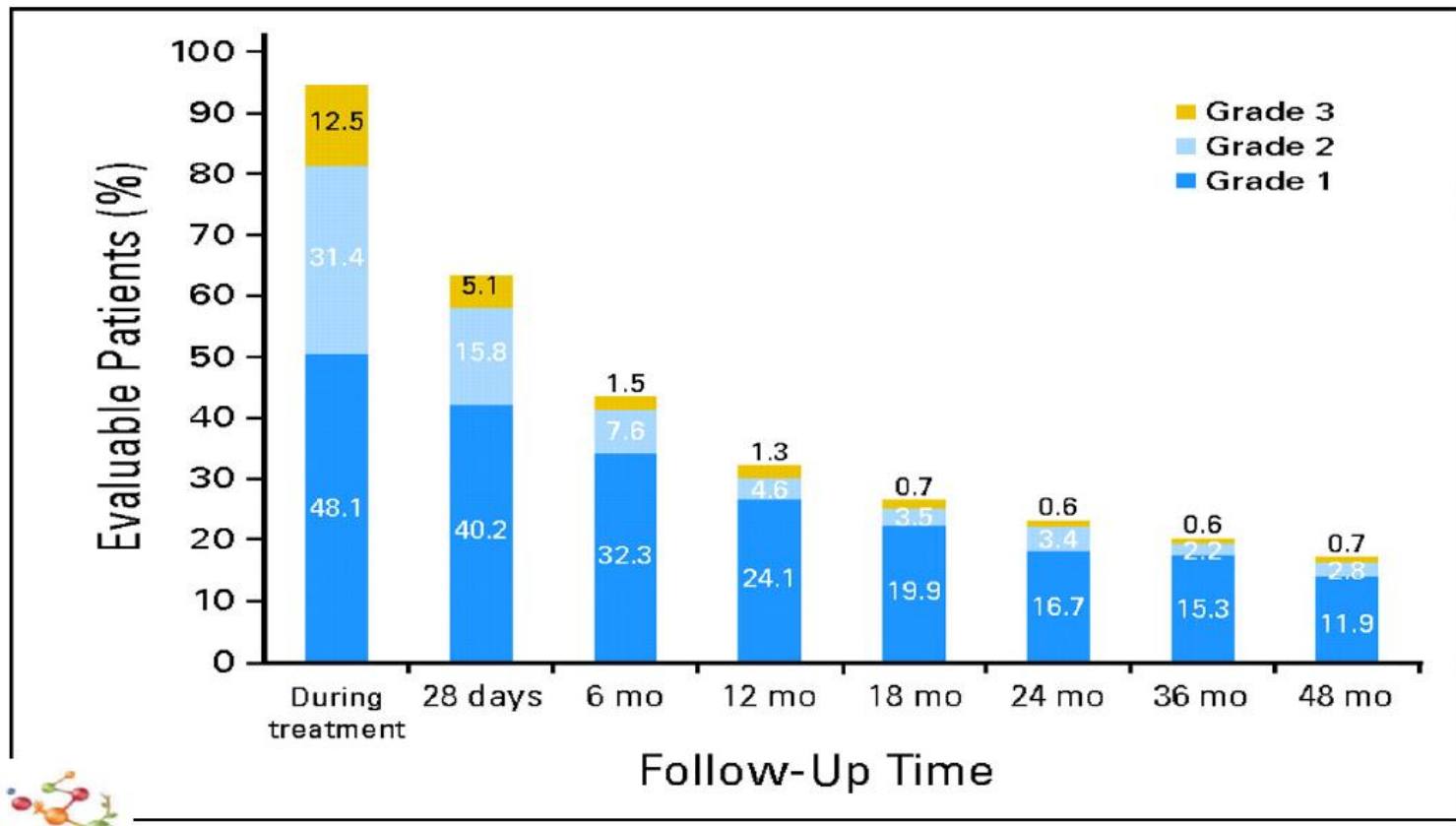
Staan: ja

Zitten: nee





MOSAIC studie *neuropathie*





Nieuwe ontwikkelingen adjuvante chemotherapie



Standaard was 8 keer Capecitabine/Oxaliplatin
bij stadium III (N+) coloncarcinoom



Adjuvant chemotherapie



Patiënten bij wie
kanker nooit
terugkomt ongeacht
chemo
(± 50%)



Patiënten bij wie
kanker niet
terugkomt door
chemo
(± 20%)



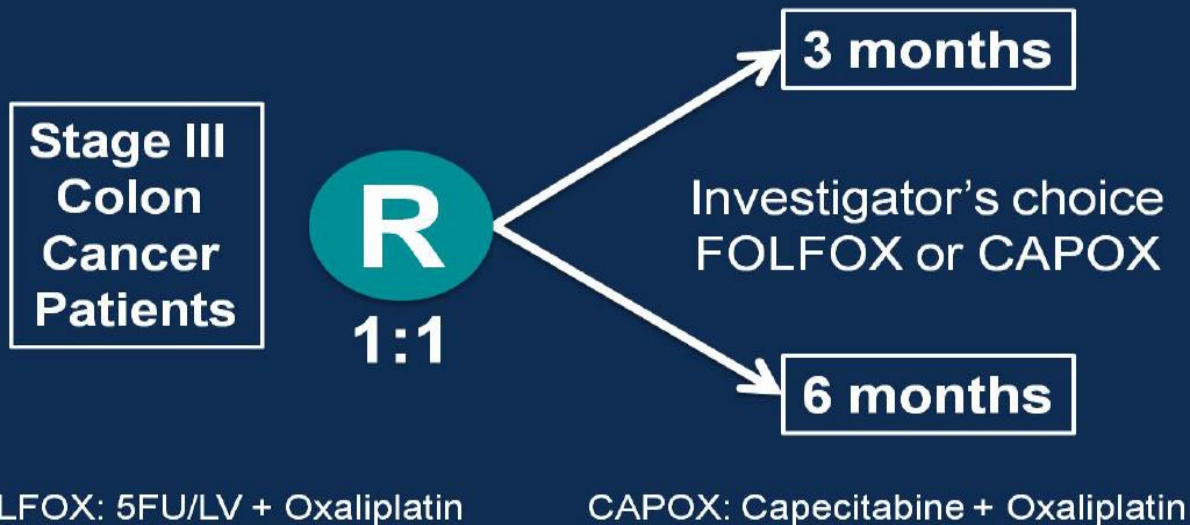
Patiënten bij wie
kanker altijd
terugkomt
(± 30%)



IDEA studie

Study Schema

Total planned accrual $\geq 10,500$



PRESENTED AT: ASCO ANNUAL MEETING '17 | #ASCO17

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Qian Shi, PhD on behalf of IDEA collaborators



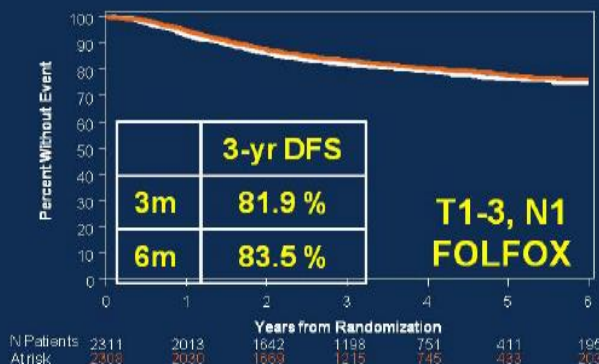
IDEA studie



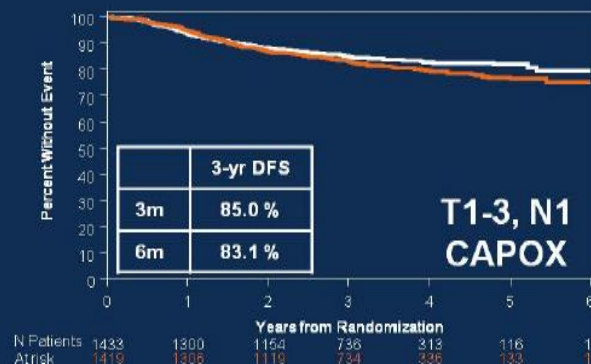
DFS Comparison by Risk Group and Regimen, cont.



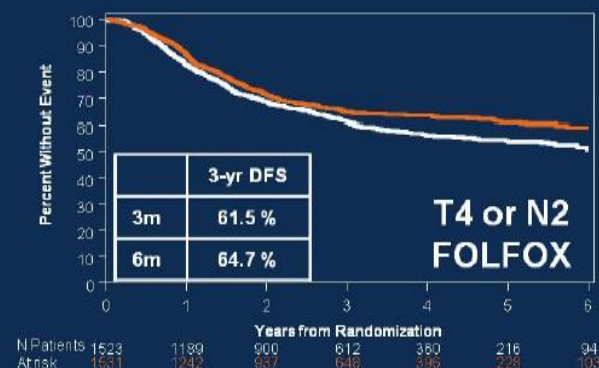
81.9%



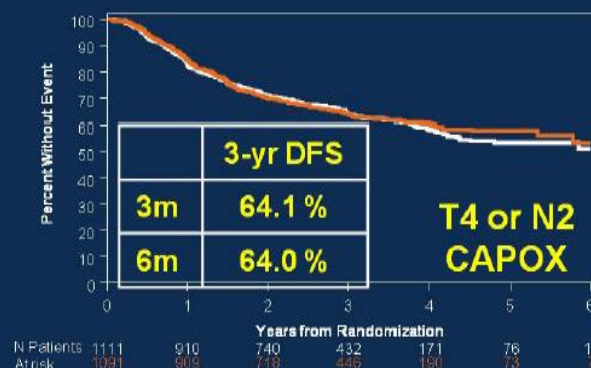
85%



61.5%



64.1%



Duration
3 Months
6 Months

PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '17** | **#ASCO17**

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Qian Shi, PhD on behalf of IDEA collaborators



Nieuwe ontwikkelingen adjuvante chemotherapie

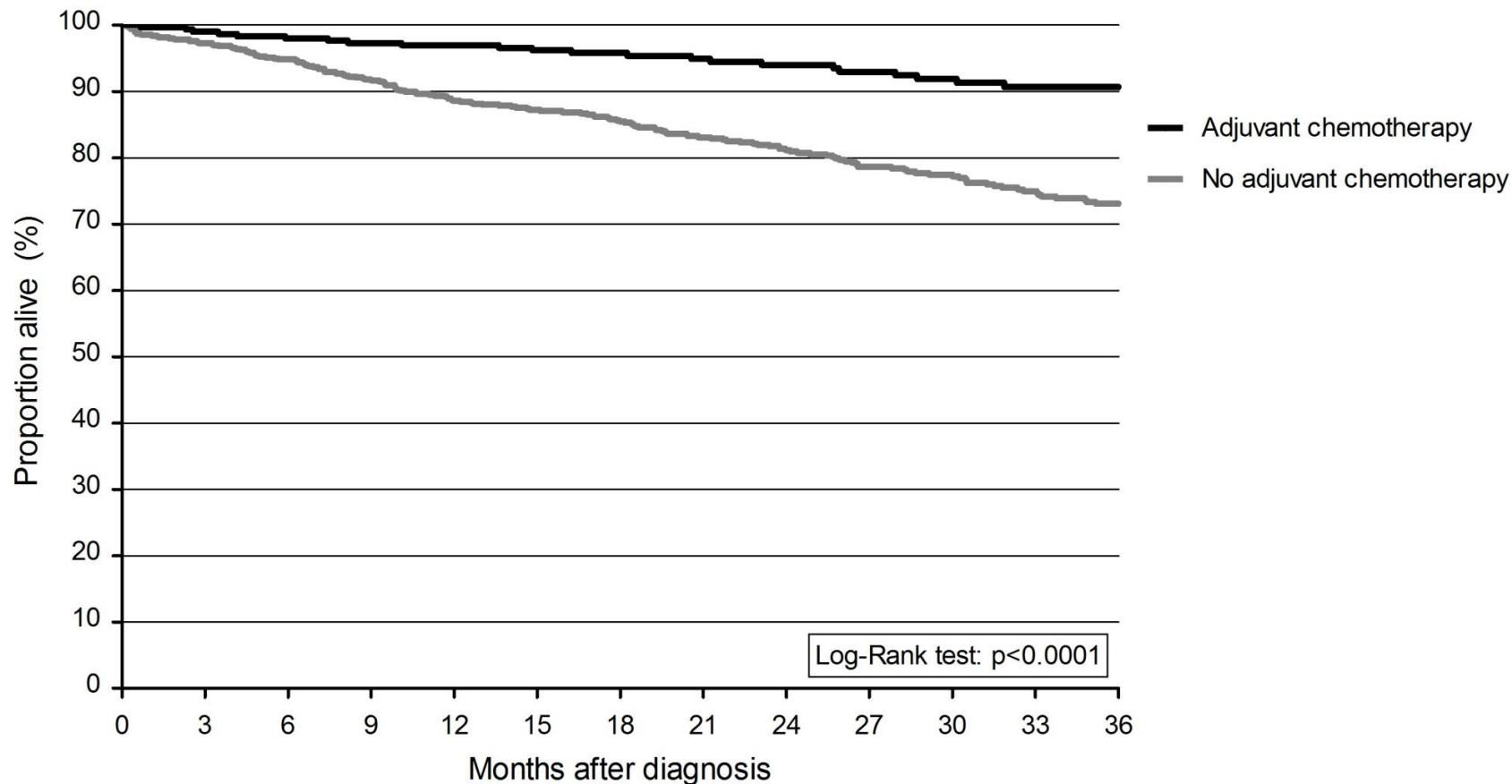


- 4 kuren CAPOX bij stadium III
- Nog wel 8 keer CAPOX bij hoog risico stadium II (pT4)
- Nog wel 8 keer capecitabine als monotherapie





Winst adjuvante chemotherapie T4 tumoren





Vraag

Wie van de aanwezigen biedt de patiënt/naasten een keuzenhulp instrument aan bij de keuzen voor een behandeling?

Staan: Ja

Zitten: nee





Keuzenhulp

- Informatie over diagnose en behandelingsmogelijkheden
- Voor en nadelen per behandeling
- Helpt patiënten om afweging en voorkeur op een rij te zetten
- Voor verschillende tumorsoorten





Keuzenhulp colo-rectaal carcinoom



- Bij gemetastaseerd colon-rectaal carcinoom
- Meerdere behandelopties mogelijk, met elk voor- en nadelen.
- Arts en patiënt zijn samen verantwoordelijk om de best passende behandeling te kiezen.





Keuzenhulp colo-rectaal carcinoom



De keuzehulp ondersteunt patiënten met gemetastaseerd colorectaalcarcinoom (mCRC) met een palliatieve behandelingsintentie voor:

- Start eerstelijns behandeling
- Start tweede- of derdelijns behandeling





Samen de behandeling kiezen die het beste bij ú past



Capecitabine
Chemotherapie

2 weken slikken,
1 week rust
of continu

Licht effect
op conditie

Blaren
en kloven

Diarrée



5-Fluoro-Uracil
Chemotherapie

Elke 2 weken
48 uur
infuuspomp

Licht effect
op conditie

Blaren
en kloven

Diarrée



Oxaliplatin
Chemotherapie

Elke 2 of 3
weken

Redelijk zwaar
voor conditie

Tintelingen en
gevoelloosheid

Diarrée



Irinotecan
Chemotherapie

Elke 2 of 3
weken

Zwaar voor
conditie

Haaruitval

Diarrée



**Trifluridine-
Tipiracil**
Chemotherapie

5 dagen slikken,
2 dagen rust,
5 dagen slikken,
16 dagen rust

Licht effect
op conditie

Diarrée



Bevacizumab
Doelgerichte therapie

Elke 2 of 3
weken

Licht effect
op conditie

Wonden
gezezen trager

Hoge
bloeddruk



**Panitumumab/
Cetuximab**
Doelgerichte therapie

Elke week
of 2 weken

Licht effect
op conditie

Huid-
afwijkingen

Niet bij RAS
mutatie

Uw specialist geeft aan wat uw opties zijn

U kunt starten met één medicijn of een combinatie. Voor de overlevingswinst maakt het niet uit of u de medicijnen na elkaar krijgt of in combinatie.

☐ Behandeling van klachten,
geen anti-kanker behandeling

☐ + / -

☐ + / -

☐ + / -

☐ + / -

☐ + / -

☐

☐

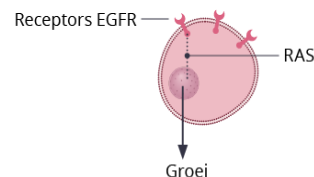
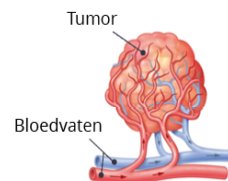
☐

☐

☐

☐

Ander medicijn of andere combinatie



Uw specialist

☐ [naam specialist]

☐ [naam specialist]

☐

Poli / afdeling

012 - 345 678 90
maandag t/m vrijdag:
8:00 - 17:00 uur

Online keuzehulp gebruiken

1 Ga naar
<https://ddk.keuzehulp.nl>

Gebruikersnaam Wachtwoord

<<naam>>

<<ww>>

2 Lees meer over uw opties en geef
aan wat voor u belangrijk is.

3 Print de samenvatting of neem
uw inloggegevens mee naar het
volgende gesprek.



DARMKANKER
NEDERLAND

ZorgKeuzeLab
samen beter kiezen



Dikkedarmkanker keuzehulp

Samenvatting

Wat doe ik graag in mijn dagelijks leven?

tuinieren, oppassen op kleinkinderen, koken

Hoe goed is mijn conditie?



Ik kan **niet** meer dan 30 minuten wandelen.



Ik kan **wel** zonder hulp aan- en uitkleden.



Ik kan **niet** zelf boodschappen doen.

Ik merk van de ziekte:

Ik merk dat ik niet meer zo lang kan wandelen. Tuinieren wordt ook zwaar, ik hou vaak pauzes en dan gaat het wel.

Wat wil ik bereiken met mijn behandeling?

Dat ik gewoon rondom m'n huis en tuin nog mijn dagelijkse dingen kan blijven doen.

Ik wil zo prettig mogelijk leven ook al kan het korter zijn



Ik wil zo lang mogelijk leven ook al kan het zwaarder zijn

Ik vind het acceptabel als er nu niets wordt gedaan tegen de kankergroei



Ik wil dat er nu iets wordt gedaan tegen kankergroei, ook al krijg ik last van bijwerkingen

Ik wil niet een paar keer per maand naar het ziekenhuis



Ik vind het acceptabel om een paar keer per maand naar het ziekenhuis te gaan

Mijn afwegingen



Kan ik mee leven



Kloven en blaren



Heb ik moeite mee



Tintelingen en gevoelloosheid



Heb ik veel moeite mee



Diarree

Toelichting bij mijn afwegingen:





DCGG studies

Dutch Colorectal Cancer Group



- Cairo IV
- Cairo V
- Cairo VI
- ORCHESTRA
- COLLISION
- KEYNOTE-177





CAIRO4– studie

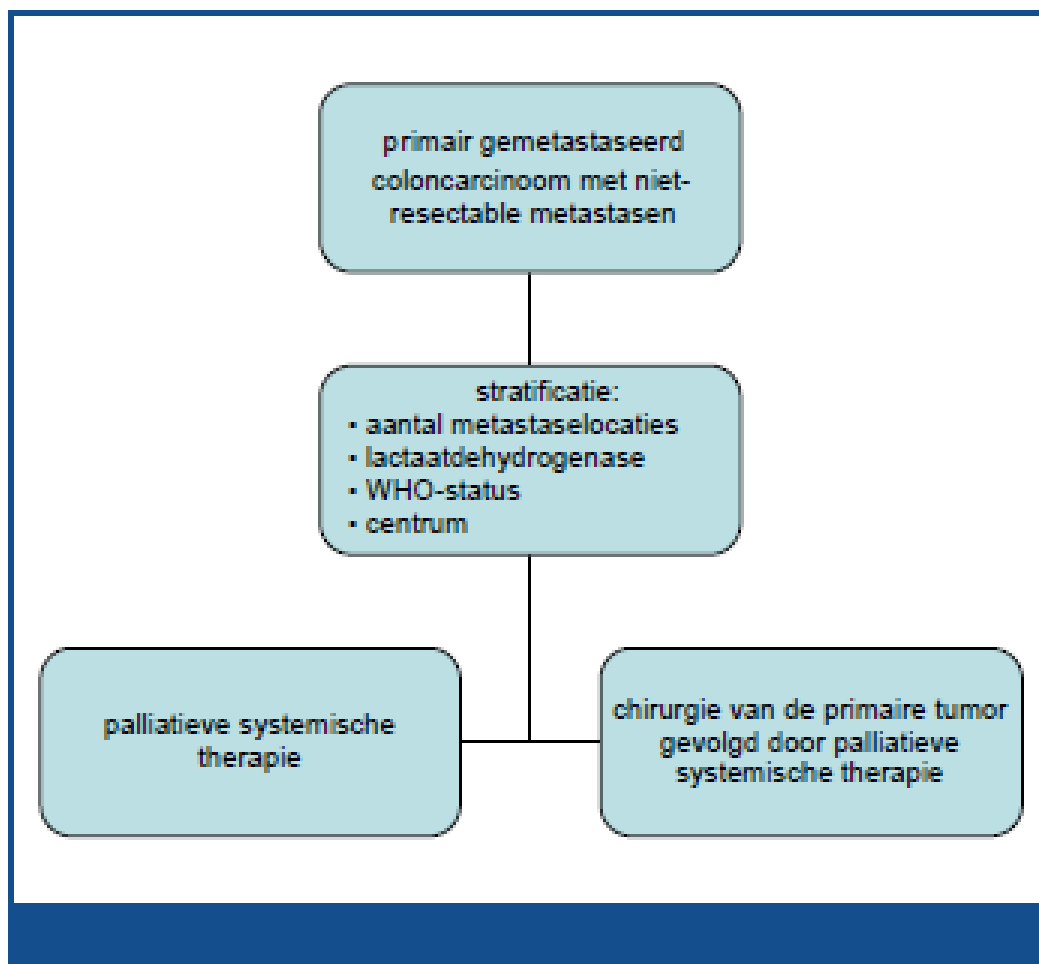


Gerandomiseerde fase III studie: De rol van chirurgie van de dikke darm of de endeldarm bij patiënten met niet-resectabele synchrone metastasen zonder of met beperkte klachten van de primaire tumor





CAIRO IV– studie



Figuur 1. Stroomschema CAIRO 4-studie.





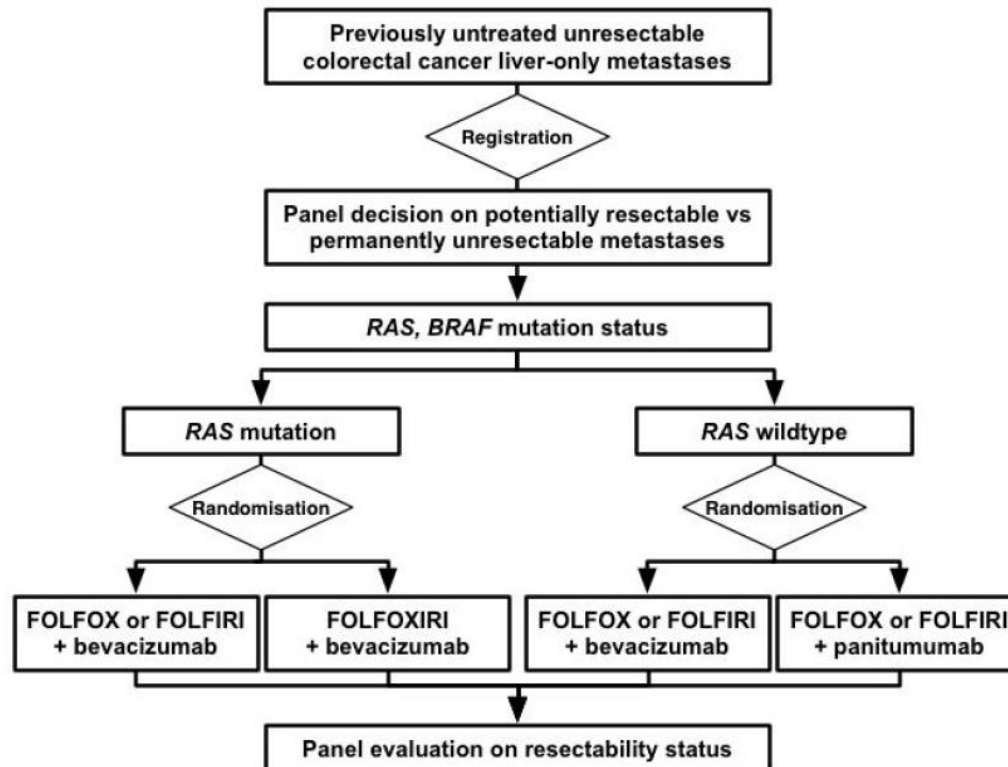
CAIRO V

Een gerandomiseerde fase 3 studie naar behandelingsstrategieën voor patiënten met darmkanker met uitzaaiingen in alleen de lever, welke (nog) niet in aanmerking komen voor chirurgische behandeling.





CAIRO V



Aanpassing bij coloncarcinoom aan rechter kant

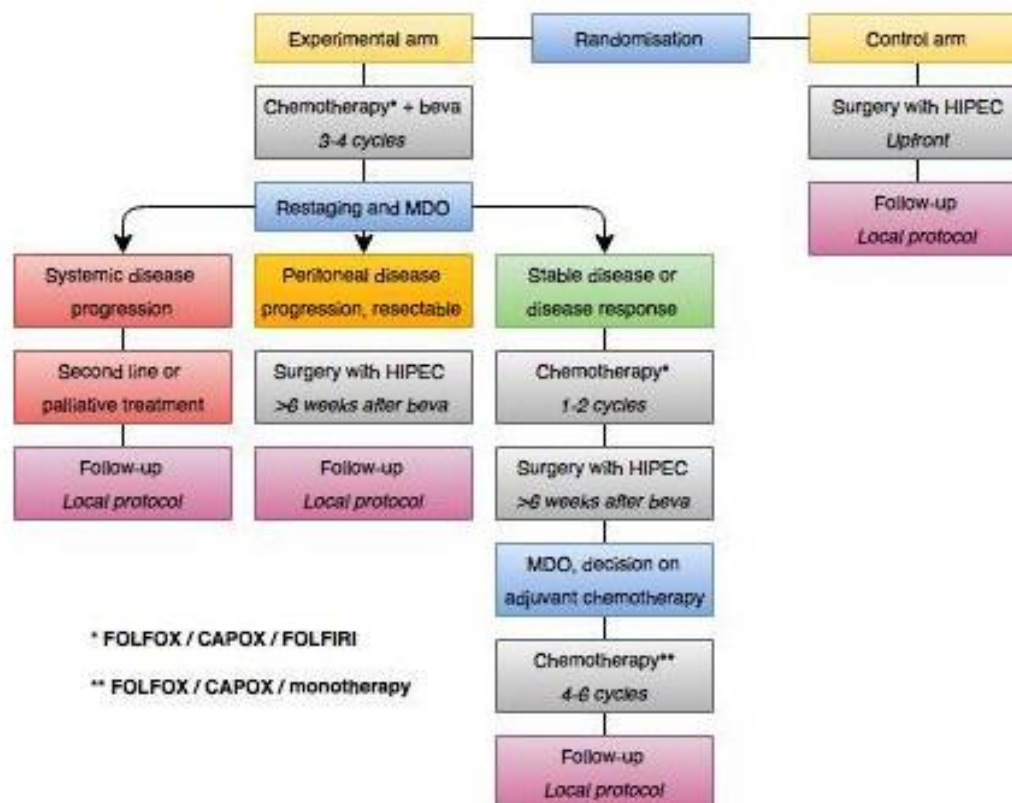


CAIRO VI

Een gerandomiseerde fase 3 studie
Chemotherapie en de HIPEC-operatie versus
alléén de HIPEC-operatie voor dikkedarmkanker
met buikvliesuitzaaiingen.

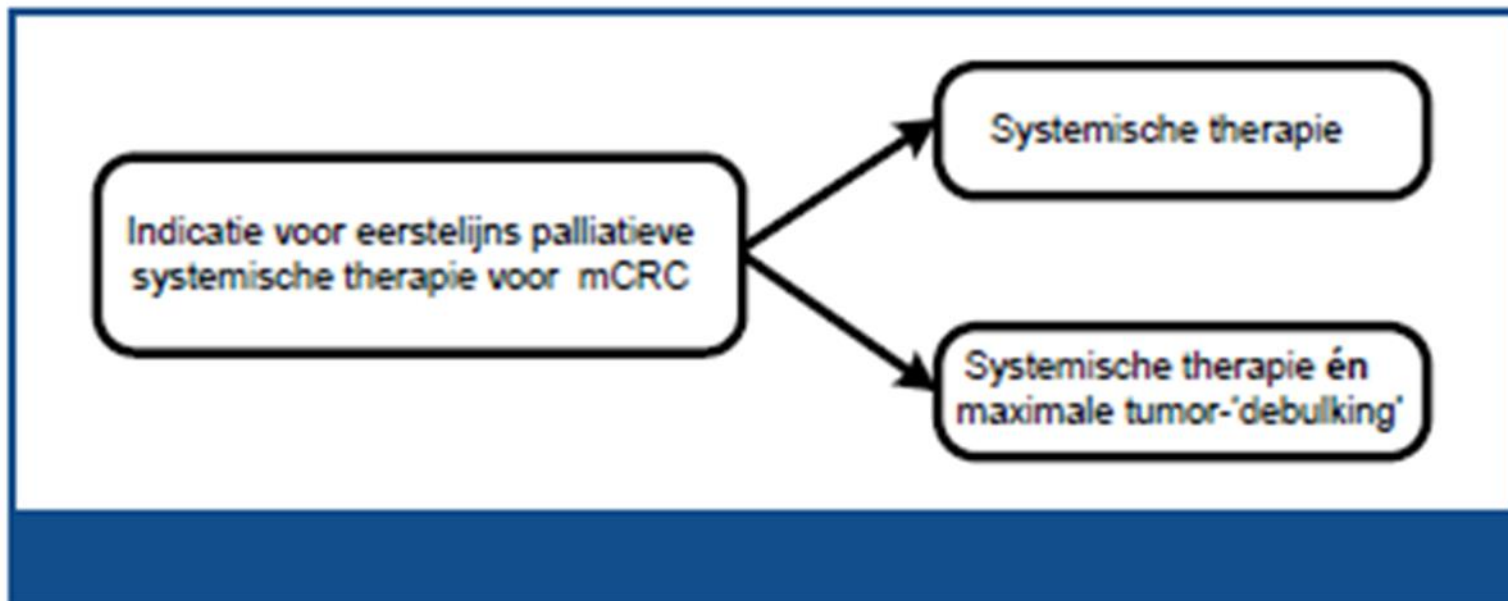


CAIRO VI



ORCHESTRA

Een onderzoek voor patiënten met uitgezaaide darmkanker waarbij behandeling met een combinatie van chemotherapie en lokale behandeling van uitzaaiingen wordt vergeleken met behandeling met alleen chemotherapie.





COLLISION-trial

Een studie naar de werking van verhitte in vergelijking met chirurgische verwijdering van leveruitzaaiingen van dikke darm- en endeldarmkanker

→ Metastasen tot 3 cm RFA





KEYNOTE-177

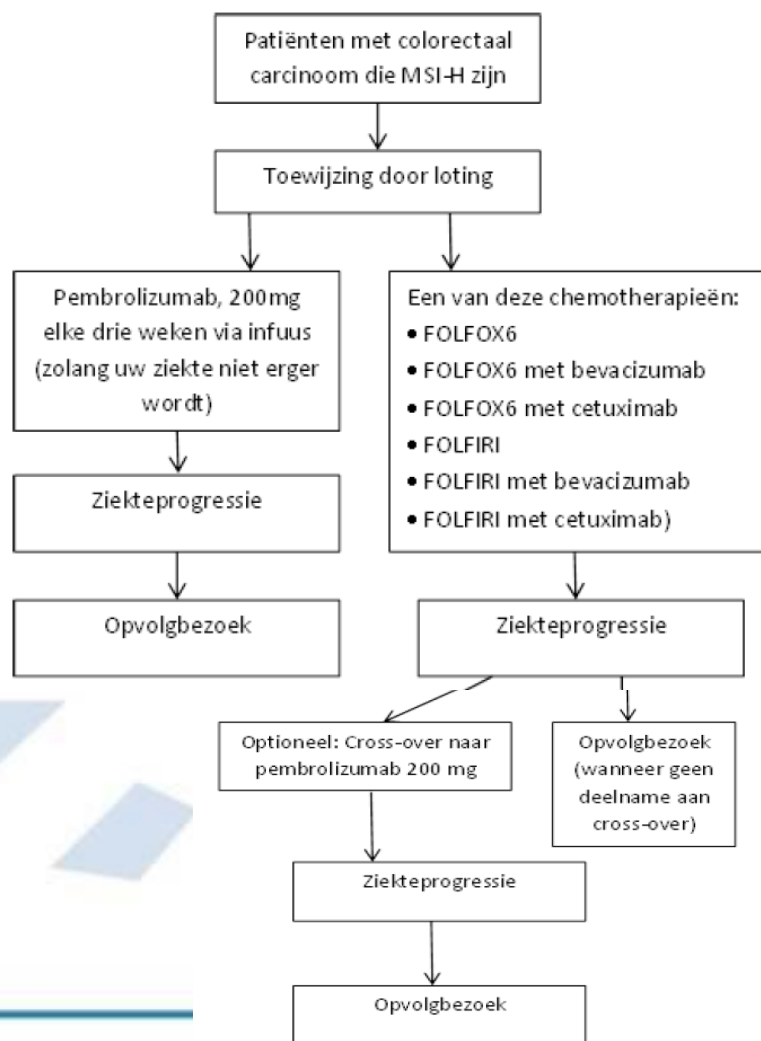


Een fase III-onderzoek naar pembrolizumab versus chemotherapie bij microsatellietinstabiliteit-hoge of mismatch-repair-deficiënte colorectale kanker in stadium IV





KEYNOTE-177





Take home message



- Chirurgie en/of radiotherapie bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom met curatieve intentie
 - Steeds meer inzicht in verschillende subtypen colorectaal carcinoom
 - Testen op mutatie voorspelling op prognose
 - Toenemend behandelconsequenties
 - links/rechtszijdig
 - mutaties (BRAF, RAF, MSI)
 - **Wat is de wens van de patiënt**
-





Referenties

- André T., ea. (2015) Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. Dec 10;33(35):4176-87
- Guinney J., Dienstmann R., ea. (2015) The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. Nat Med. Nov;21(11):1350-6
- Tejpar S., ea (2016) Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. Jama Oncolgy Oct 10
- Verhoeff S,. (2016) Adjuvant chemotherapy is not associated with improved survival for all high-risk factors in stage II colon cancer. Int. J Cancer Jul 1;139(1):187-93

Websites

- <https://www.cijfersoverkanker.nl>
- <https://dccg.nl>
- <https://www.oncoline.nl>

