

ΟΓΚΟΙ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΕΣ

ΑΓΓΕΛΟΣ Κ.ΚΟΥΤΡΑΣ
ΑΝΑΠΛΗΡΩΤΗΣ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑΣ - ΟΓΚΟΛΟΓΙΑΣ
ΟΓΚΟΛΟΓΙΚΟ ΤΜΗΜΑ ΠΓΝΠ

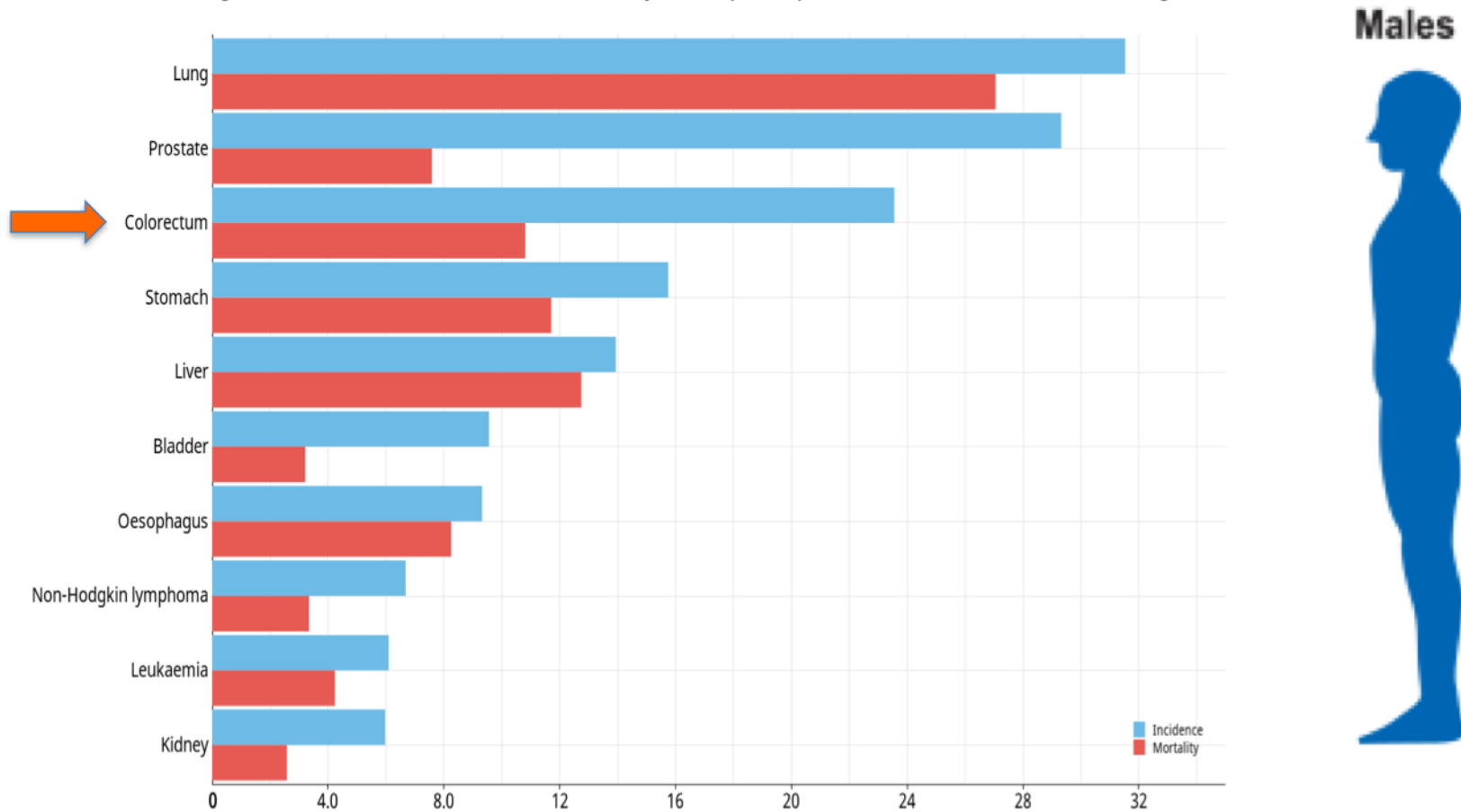
Epidemiology of CRC



International Agency for Research on Cancer



Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, worldwide, males, all ages



Epidemiology of CRC

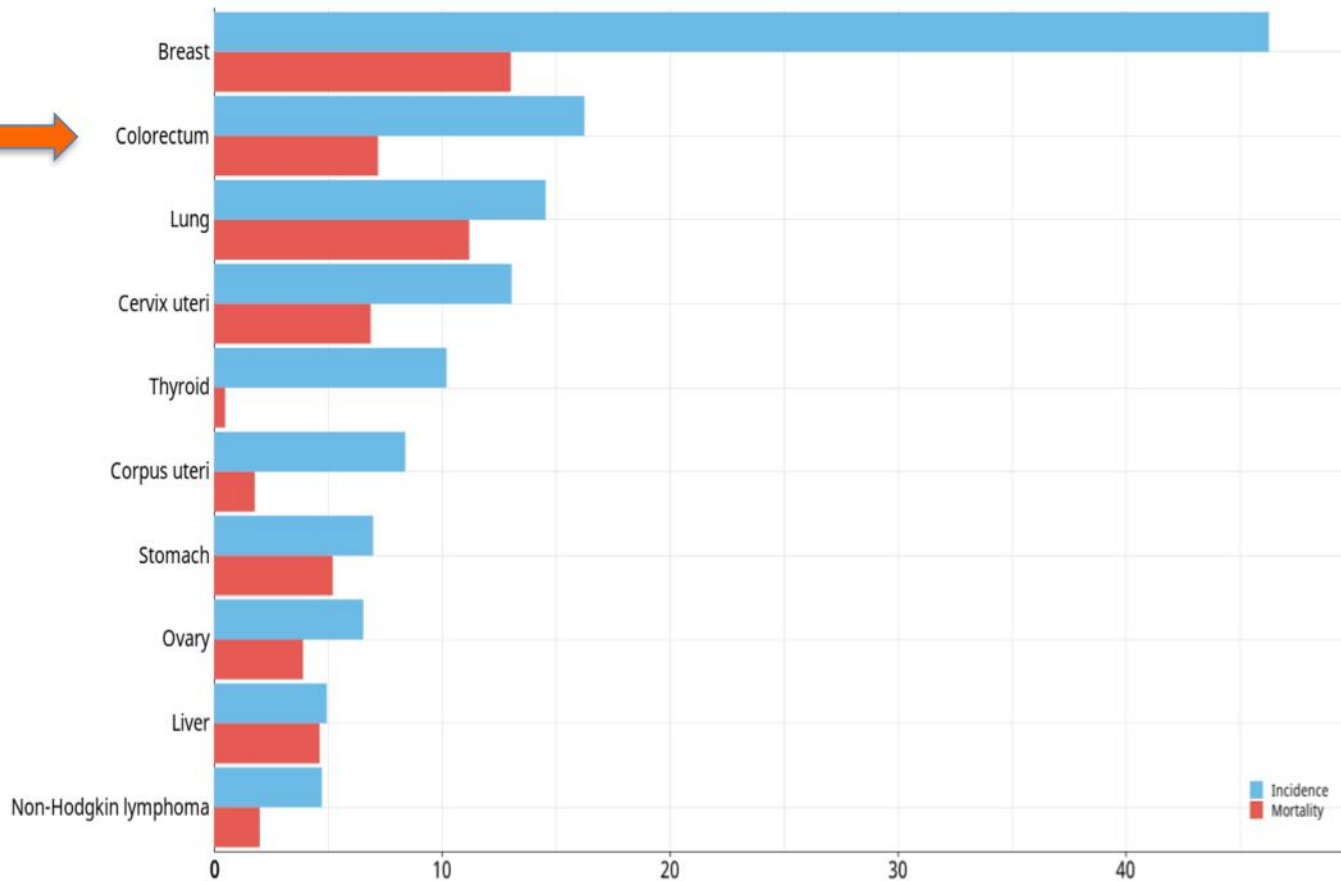


International Agency for Research on Cancer



Estimated age-standardized incidence and mortality rates (World) in 2018, worldwide, females, all ages

Females



ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ (ADJUVANT) ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Συμπληρωματική (adjuvant) θεραπεία είναι η συστηματική θεραπεία που χορηγείται μετά την χειρουργική εξαίρεση του πρωτοπαθούς όγκου με σκοπό την ελάττωση της πιθανότητας υποτροπής και θανάτου

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ (ADJUVANT) ΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Πρέπει να ξεκινά περίπου **6-8 εβδομάδες** από το χειρουργείο
- Φάρμακα που συνήθως χρησιμοποιούνται: 5FU, Capecitabine, Oxaliplatin

Ca ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

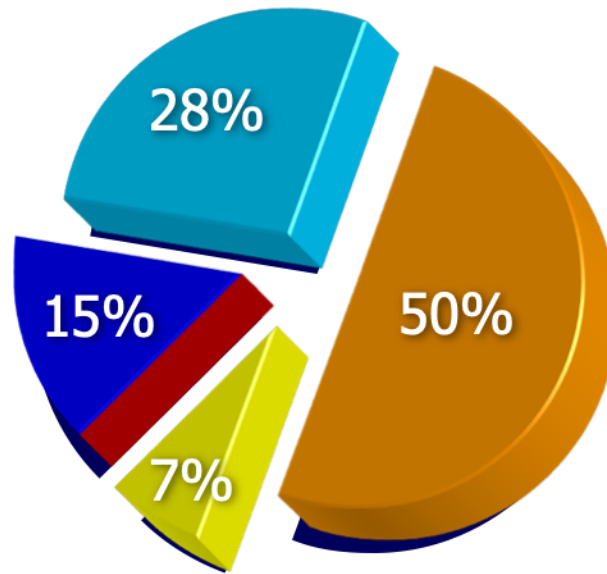
- Στάδιο III (Διηθημένοι επιχώριοι λεμφαδένες)

5-FU/Leucovorin

- Ελάττωση πιθανότητας υποτροπής: 41%
- Ελάττωση πιθανότητας θανάτου από καρκίνο: 33%
- Βελτίωση 5ετούς επιβίωσης: 50% → 62%

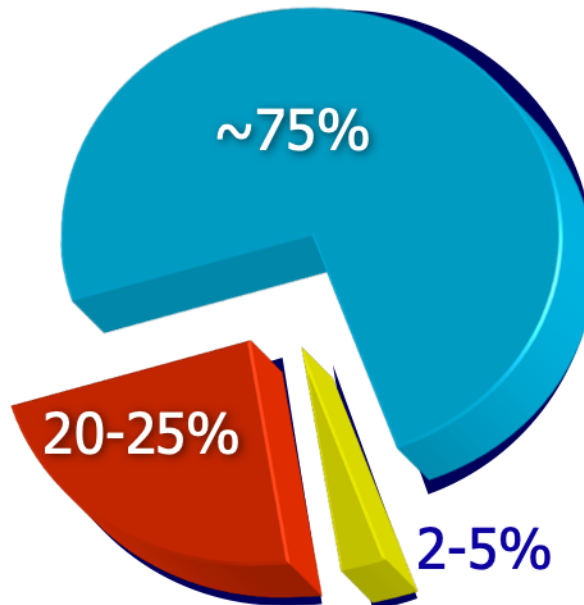
...adjuvant CT : discussion with patients

Stage III



- Cured by surgery alone
- Recur despite surgery and CT
- Cured by adjuvant 5-FU/LV
- Cured by adjuvant FOLFOX

Stage II



- Recur despite surgery and CT
- Cured by adjuvant CT after surgery
- Cured by surgery alone

Ca ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ

ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Στάδιο II ?
 - Όγκοι χαμηλής διαφοροποίησης, T4
 - Αγγειακή ή λεμφαγγειακή διήθηση
 - Εξαίρεση <13 λεμφαδένων
 - Διάτρηση, απόφραξη

 - MSI
 - Gene expression profiles?

Ca ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ ΣΥΜΠΛΗΡΩΜΑΤΙΚΗ ΧΗΜΕΙΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Infusional 5-FU / Leucovorin / Oxaliplatin
- Capecitabine / Oxaliplatin

Mosaic: study design

R

```
graph LR; R((R)) --> FOLFOX4[FOLFOX4 : LV5FU2 + OXALIPLATIN 85 mg/m²]; R --> LV5FU2[LV5FU2];
```

FOLFOX4 : LV5FU2 + OXALIPLATIN 85 mg/m²

LV5FU2

N = 2246

Stage II: 40%

Stage III: 60%

Primary end-point: disease-free survival

Secondary end-points: safety, overall survival

Mosaic Study

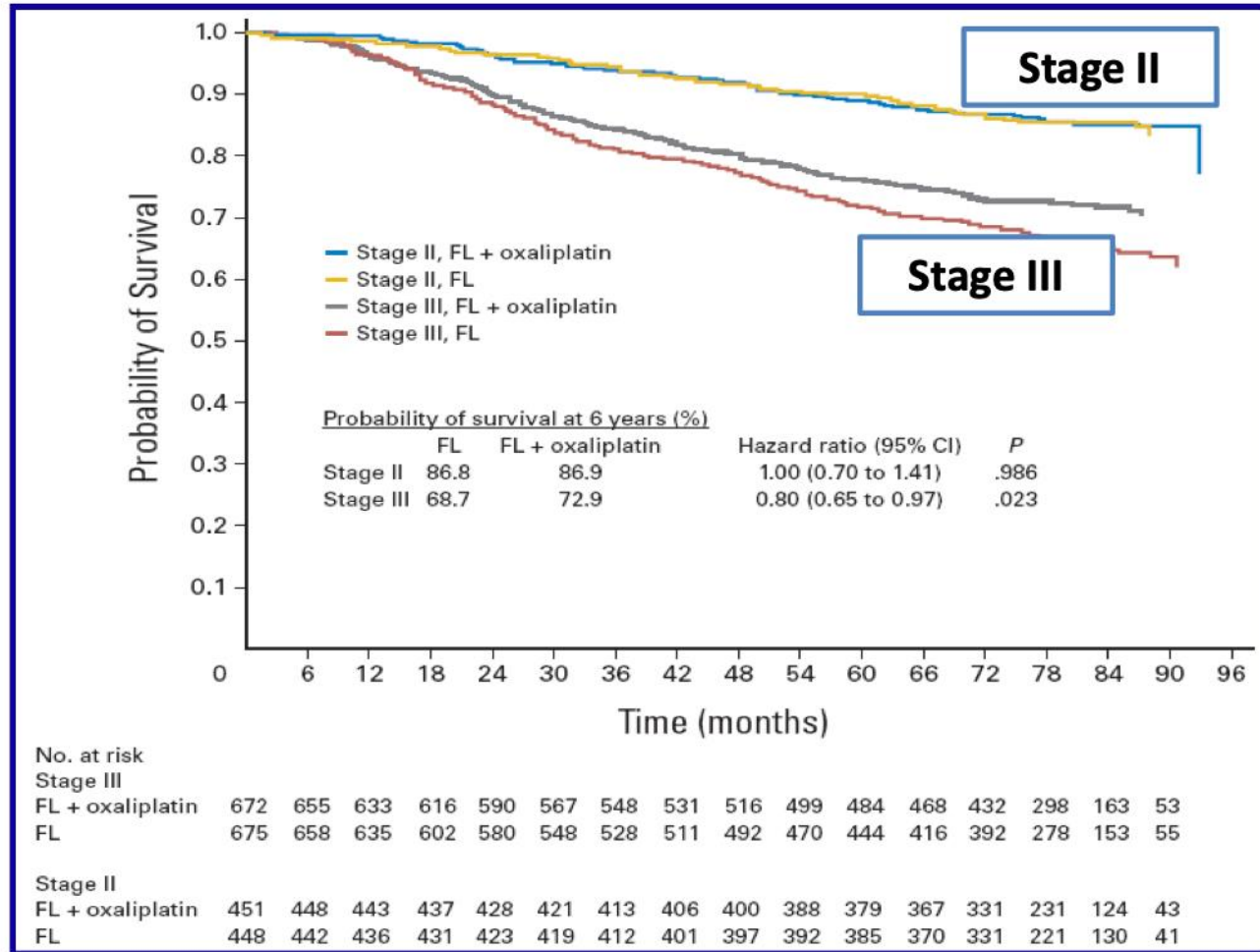
OS: stage II and stage III patients

Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial

Thierry André, Corrado Boni, Matilde Navarro, Josep Tabernero, Tamas Hickish, Clare Topham, Andrea Bonetti, Philip Clingan, John Bridgewater, Fernando Rivera, and Aimery de Gramont

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY

ORIGINAL REPORT



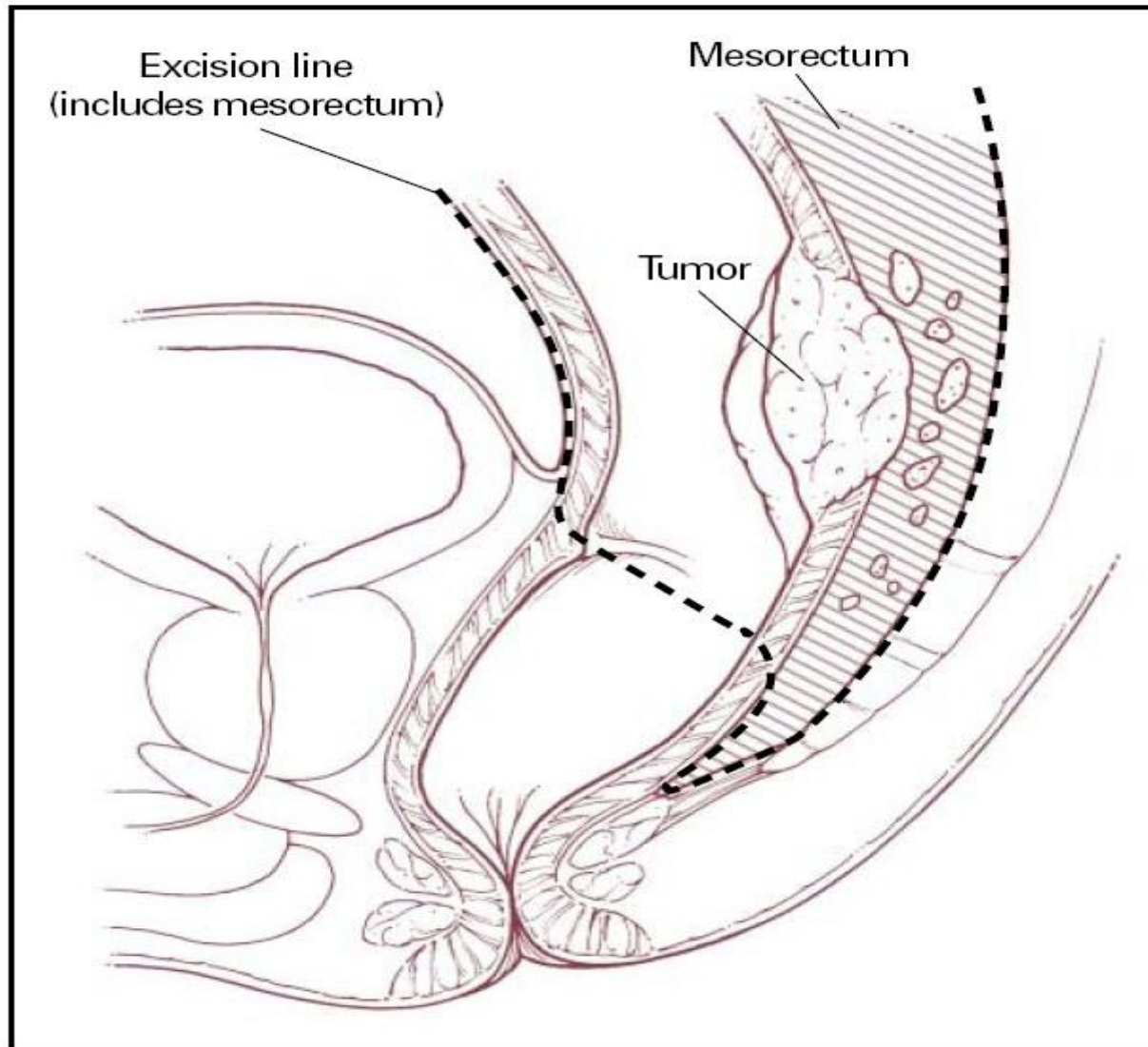
Ca ΟΡΘΟΥ

- Ca ορθού: 20-35% του συνόλου
- Ca ορθού: 3 φορές πιθανότερο να υποτροπιάσει **τοπικά** σε σχέση με Ca παχέος

Ca ΟΡΘΟΥ

- Πρόσθια εκτομή του ορθού (6-15 cm)
- Κοιλιοπερινεϊκή εξαίρεση (0-5 cm)
- Total mesorectal excision (TME)
 - Πιθανότητα τοπικής υποτροπής <10%

THE CONCEPT OF TOTAL MESORECTAL EXCISION



Ca ΟΡΘΟΥ

- Στάδιο II, III
 - Συμπληρωματική χημειοθεραπεία – ακτινοθεραπεία:
Ελάττωση πιθανότητας τοπικής υποτροπής, απομακρυσμένων μεταστάσεων, θνητότητας από την νόσο
 - Προ-εγχειρητική ακτινοθεραπεία:
Ελάττωση πιθανότητας τοπικής υποτροπής, ενίοτε δυνατότητα αποφυγής κολοστομίας, ευνοϊκό προφίλ τοξικότητας, πιθανή βελτίωση της συνολικής επιβίωσης

Ca ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΟΡΘΟΥ

Μεταστατική νόσος

- Χειρουργική αντιμετώπιση
 - Εξαίρεση μονήρων ή εντοπισμένων ηπατικών ή πνευμονικών μεταστάσεων
- (5-ετής επιβίωση: 30-40%)

Ca ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΟΡΘΟΥ

Μεταστατική νόσος

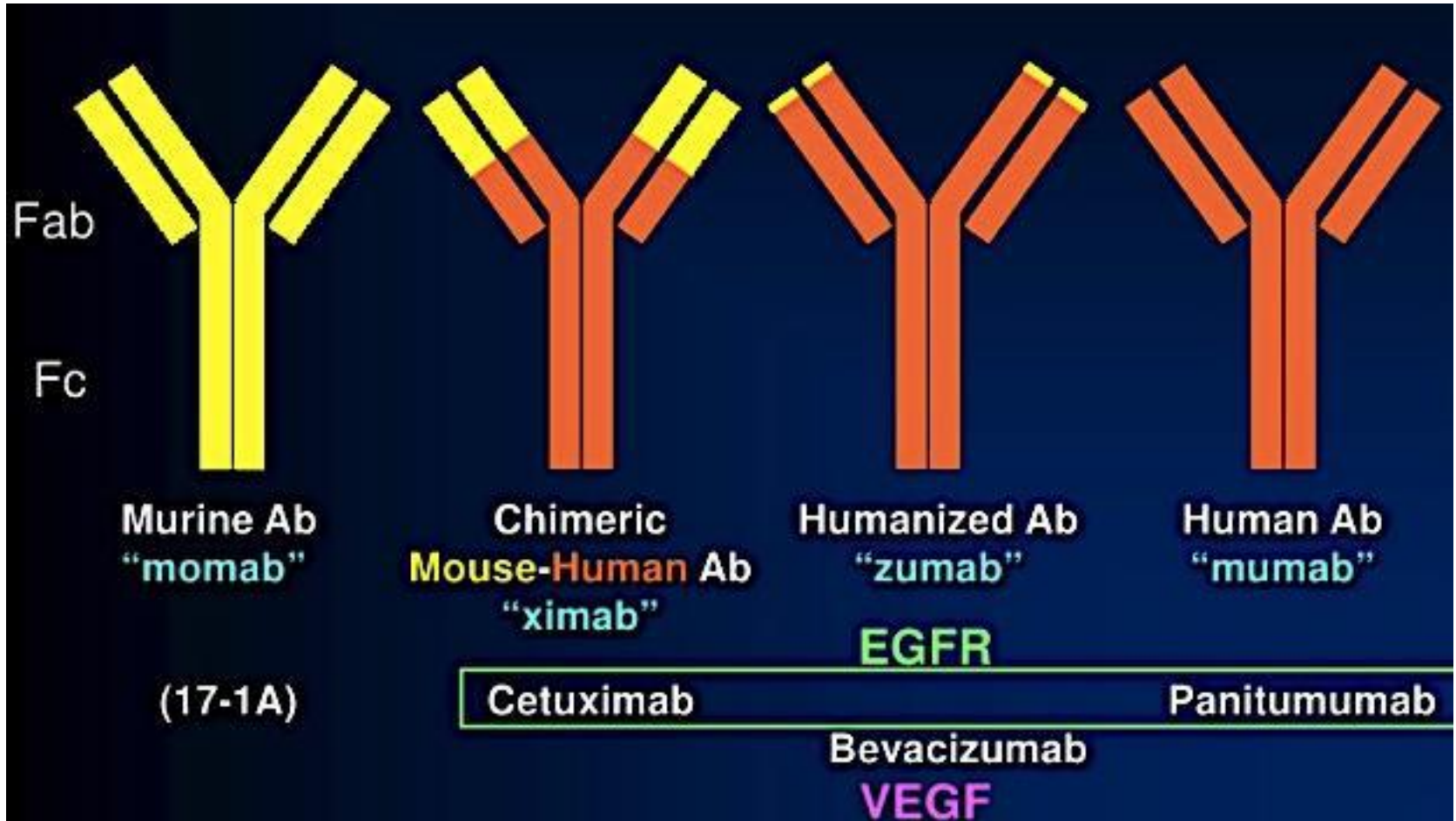
- Χημειοθεραπεία 1^{ης} γραμμής
 - **5-FU/Leucovorin**
 - Σχήματα συνεχούς έγχυσης 5-FU είναι λιγότερο τοξικά σε σχέση με σχήματα bolus χορήγησης
 - Capecitabine: Εναλλακτική επιλογή 5-FU/Leucovorin
 - 5-FU/Leucovorin / **Oxaliplatin**
ή
5-FU/Leucovorin / **Irinotecan**
 - Πλεονέκτημα επιβίωσης έναντι 5-FU/Leucovorin
 - Ισοδυναμία των δύο σχημάτων
- Χημειοθεραπεία 2^{ης} γραμμής

Ca ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ – ΟΡΘΟΥ

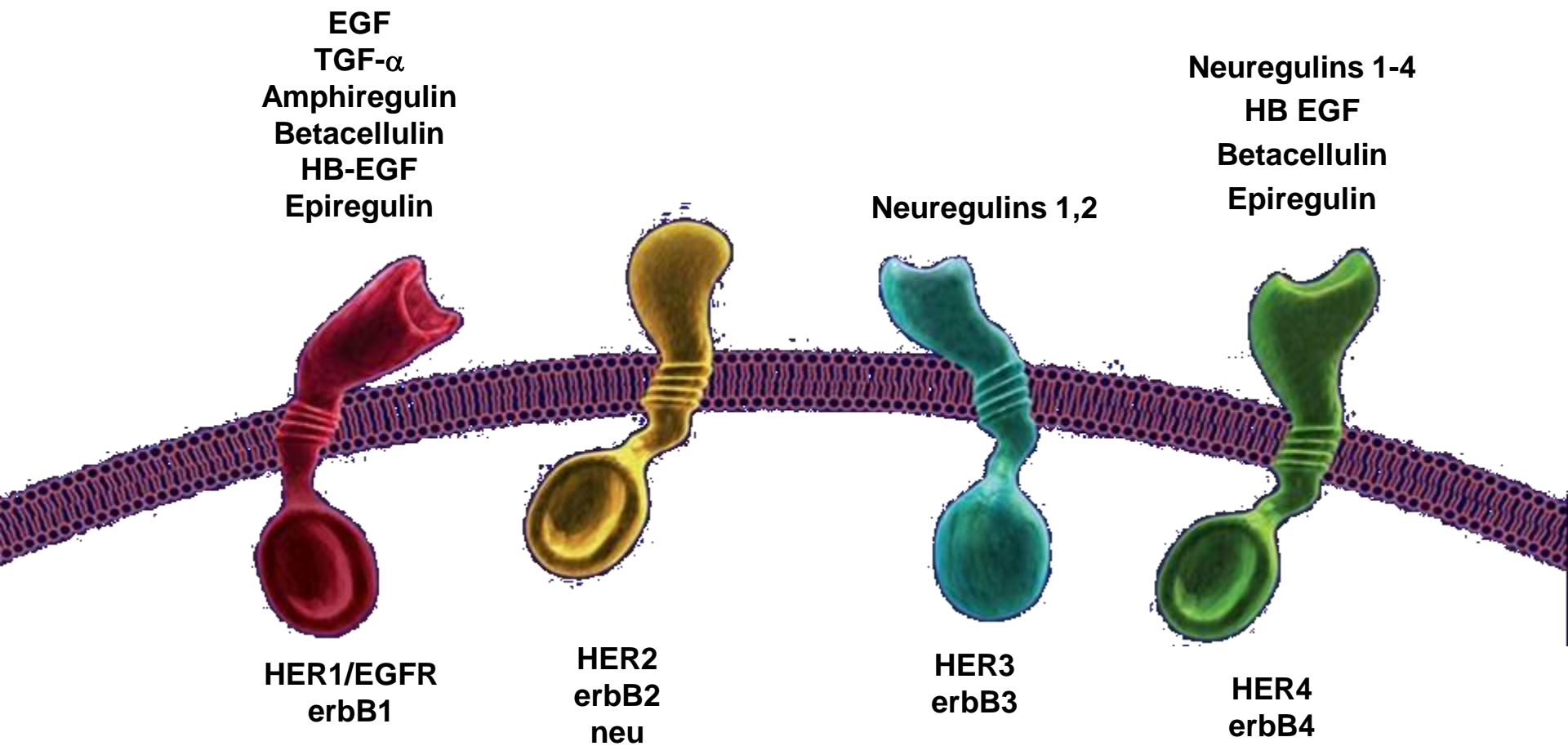
Μεταστατική νόσος

- Μονοκλωνικά αντισώματα
 - Anti-EGFR Mabs:
 - Cetuximab, Panitumumab
 - Anti-Angiogenesis:
 - Bevacizumab, Aflibercept, Ramucirumab

Monoclonal antibodies in CRC

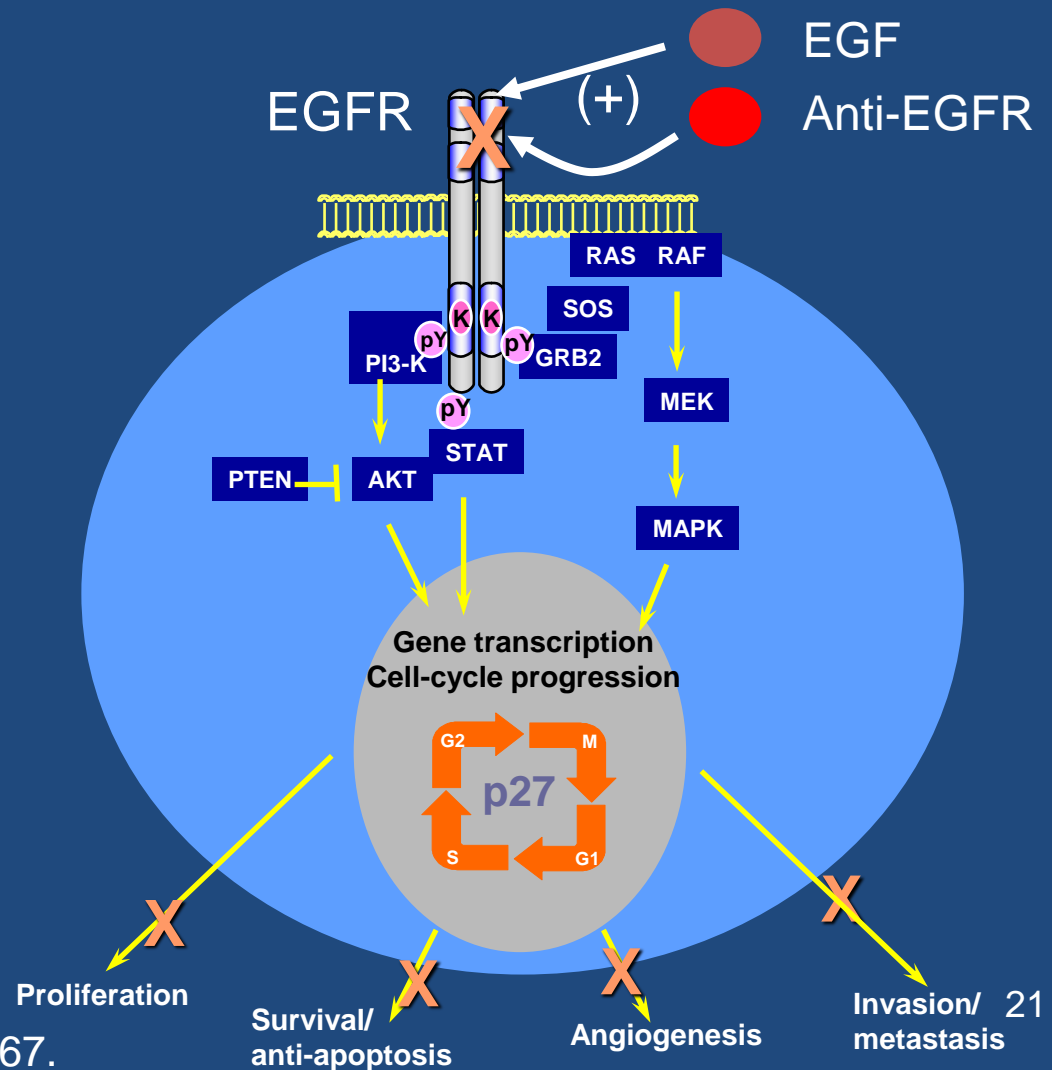


Οικογένεια HER/ErbB υποδοχέων και προσδέτες



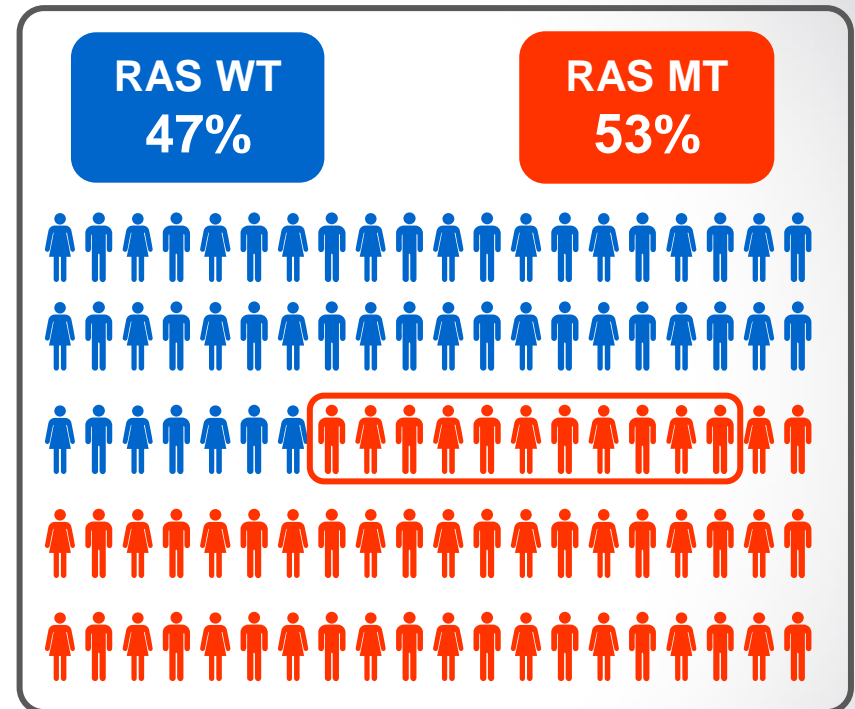
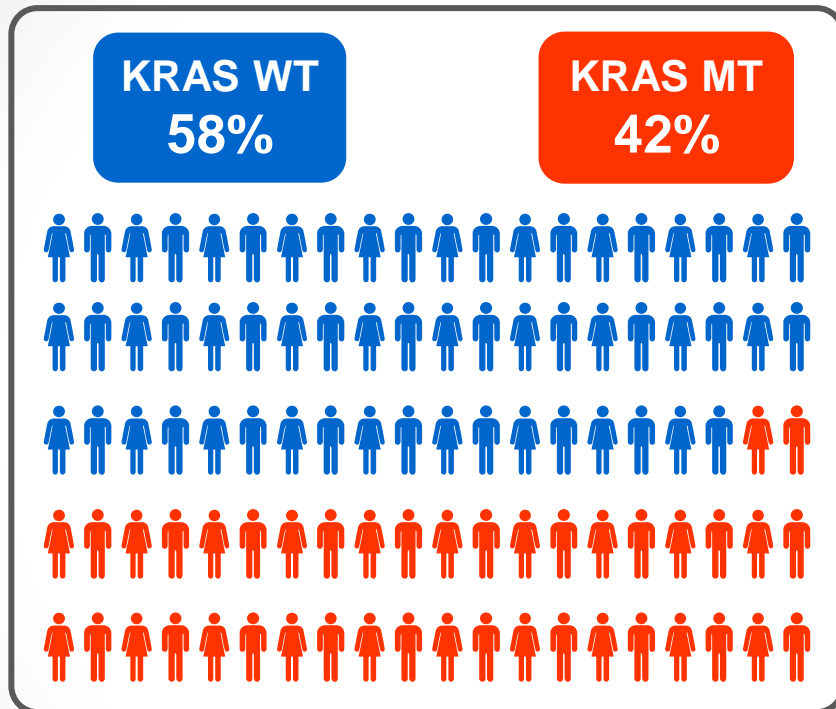
EGF-induced signal transduction and tumorigenesis

- EGFR
 - A large tyrosine kinase growth factor receptor
- Natural ligands
 - TGF- α , EGF
- Potential to block multiple steps in the signal transduction process
 - Extracellular surface
 - Intracellular targets



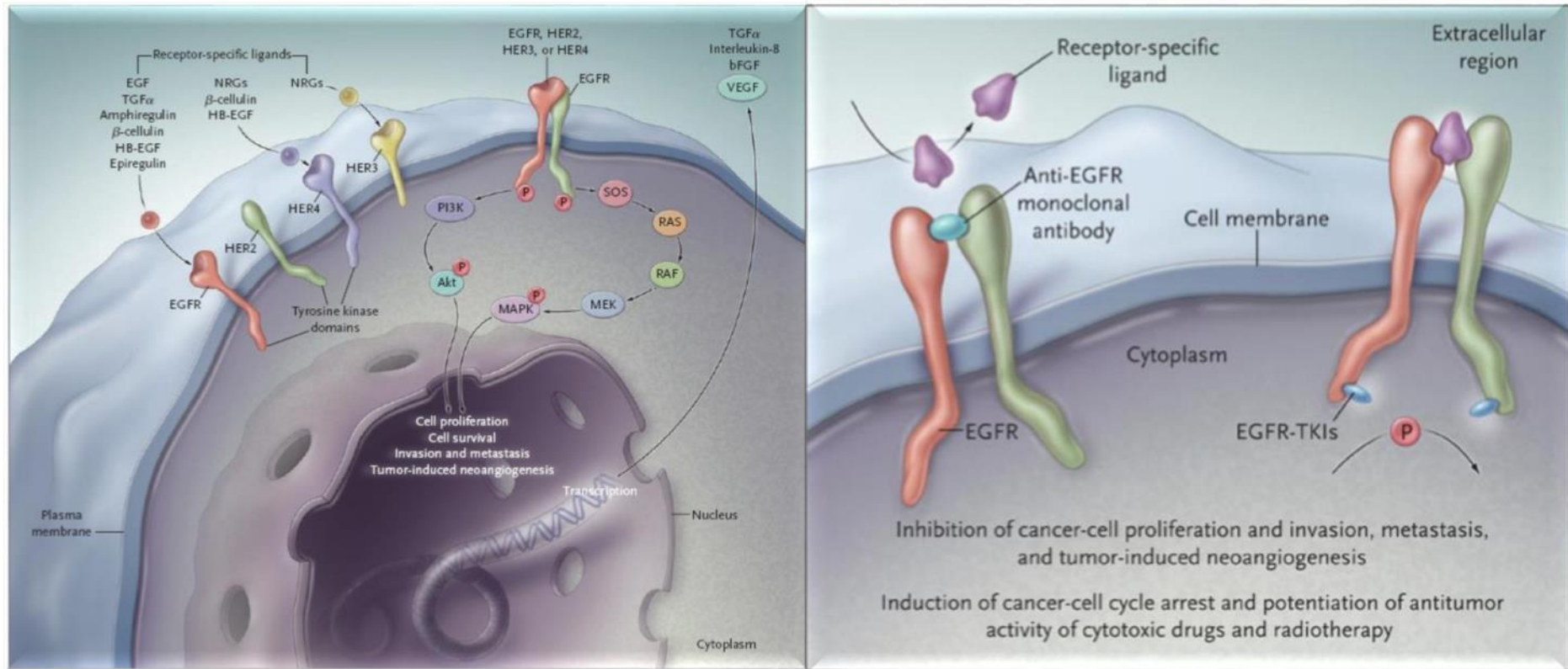
Expanded RAS testing: increased proportion of patients with mutations

Meta-analysis of >5,000 patients from randomised clinical trials



Increased ability to tailor treatment → improved outcomes

EGFR and anti EGFR MoAbs



Only in RAS WT population

Main toxicities: Diarrhea, Skin toxicity, Infusion reactions, hypomagnesemia
Interstitial lung disease

Angiogenesis: Essential for tumour development and progression

Tumours >2 mm require an independent blood supply

Angiogenic switch
Leads to overexpression of pro-angiogenic signals and activation of secondary pathways

Vascular, large tumour with metastatic potential. Tumour vasculature is abnormal and inherently unfavourable to effective antitumour therapy¹⁻³

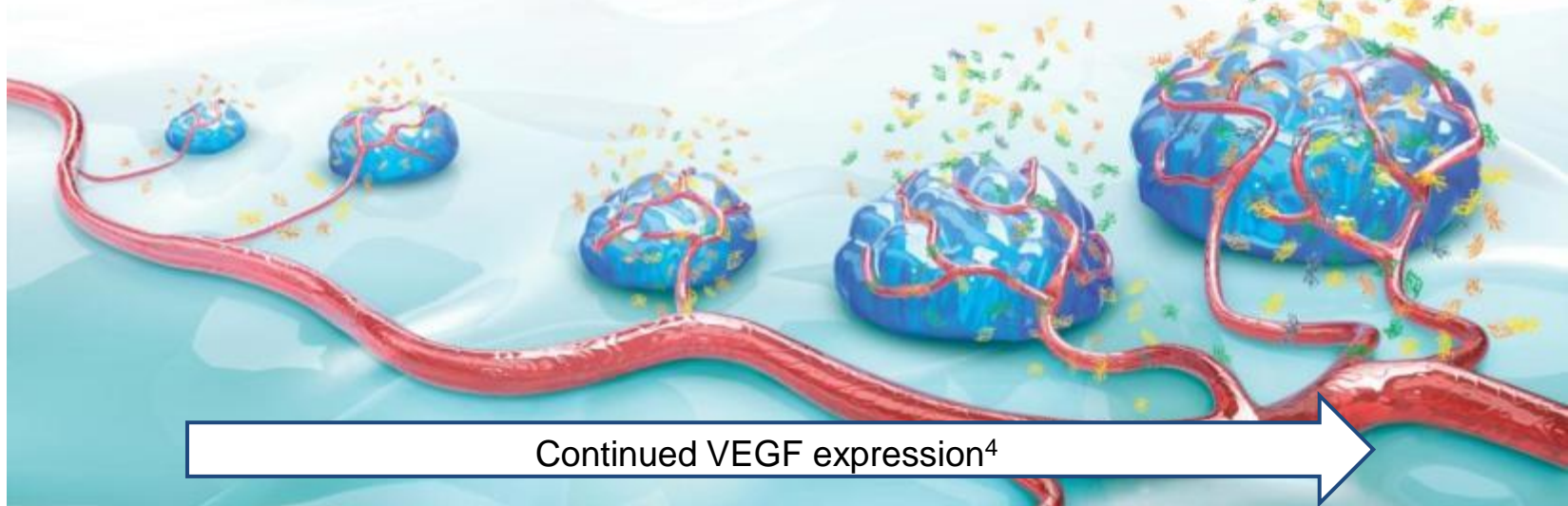
VEGF

VEGF
bFGF
TGFβ-1

VEGF
bFGF
TGFβ-1
PLGF

VEGF
bFGF
TGFβ-1
PLGF
PD-ECGF

VEGF
bFGF
TGFβ-1
PLGF
PD-ECGF
Pleiotrophin



1. Jain. Nat Med 2001; 2. Jain. Science 2005;

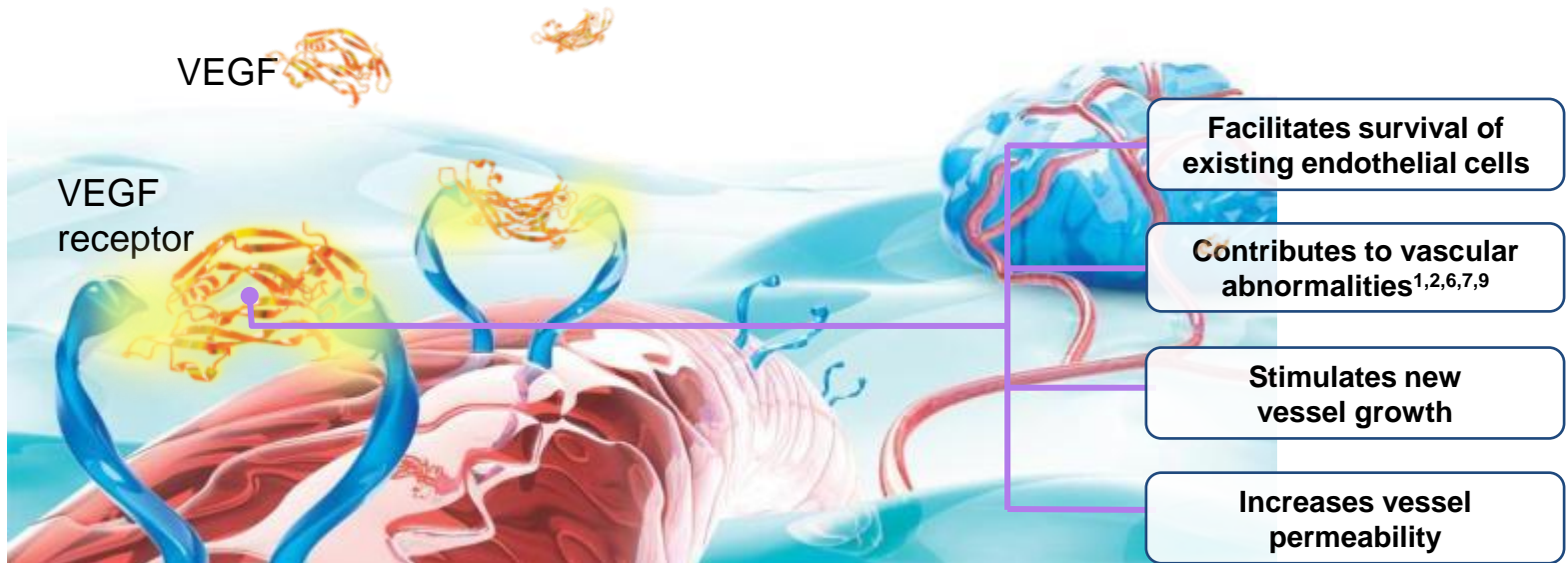
3. Gerber & Ferrara. Cancer Res 2005

4. Folkman, In: "Cancer: Principles & Practice of Oncology. Vol 2. 7th ed". 2005

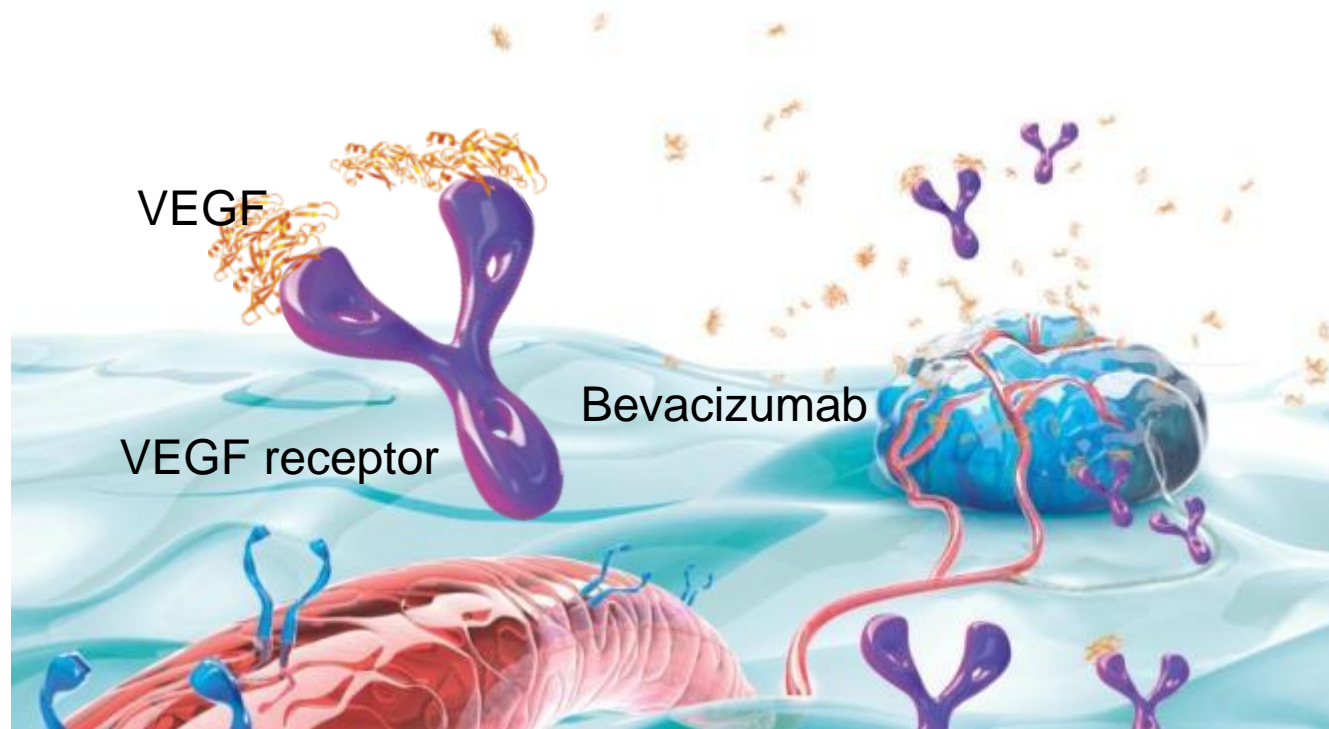
Critical role of VEGF throughout angiogenesis

- Activation may occur at various stages of tumour development¹⁻⁴
- Angiogenesis is mediated primarily via the interaction of VEGF-A with VEGFR-2¹⁻³
 - VEGF binding to capillary endothelial cell receptors generates a downstream signal cascade, promoting angiogenesis

Angiogenesis correlates with disease progression in many tumours¹⁻⁴

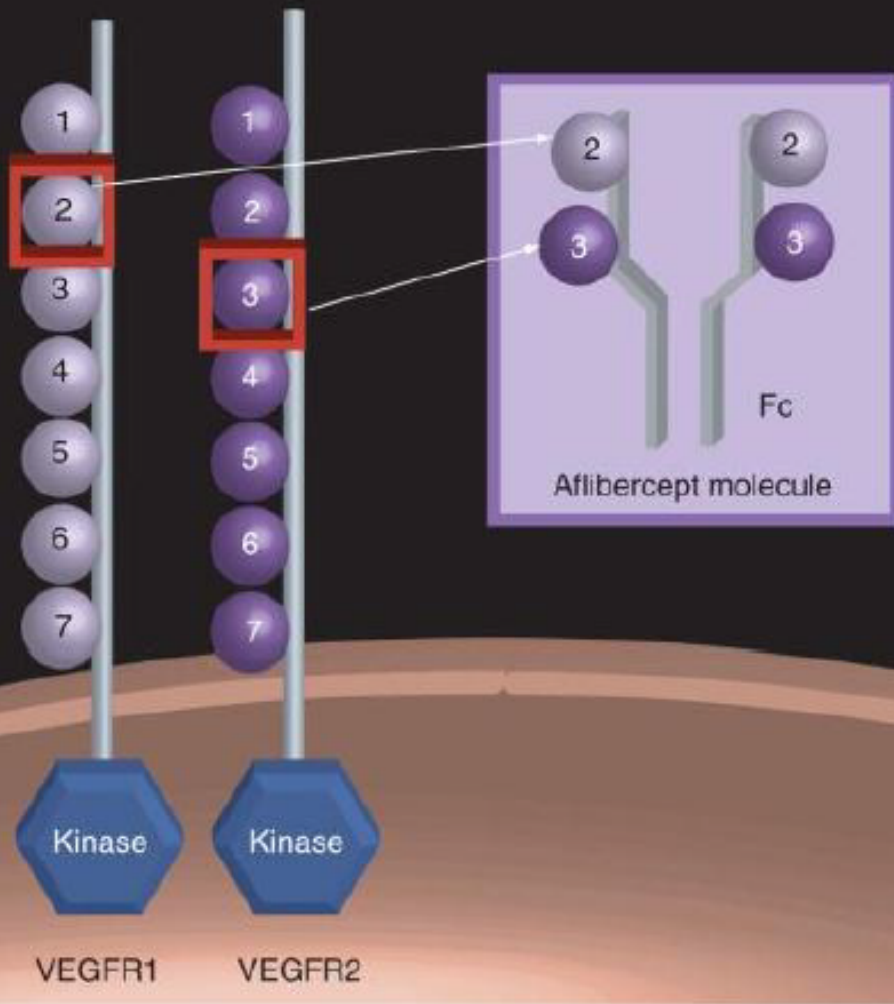


Bevacizumab precisely targets VEGF to inhibit angiogenesis



- Bevacizumab prevents binding of VEGF to receptors
- Bevacizumab has a long elimination half life (approximately 20 days) which may contribute to continuous tumour control

VEGF-Trap: Aflibercept



- Fusion protein of key domains from human VEGFRs 1 and 2 with human IgG Fc¹
- Blocks all human VEGF-A isoforms, VEGF-B, and placental growth factor (PlGF)²
- Higher affinity for VEGF-A and PlGF than native receptors¹
- Has been successful in trials for second-line treatment of metastatic colorectal cancer, and is approved for this indication in the United States³

1. Moroney JW, et al. *Future Oncol.* 2009;5(5):591-600. 2. Tew WP, et al. *Clin Cancer Res.* 2010;16(1):358-366.

3. Van Cutsem E, et al. *J Clin Oncol.* 2012;30(28):3499-3506

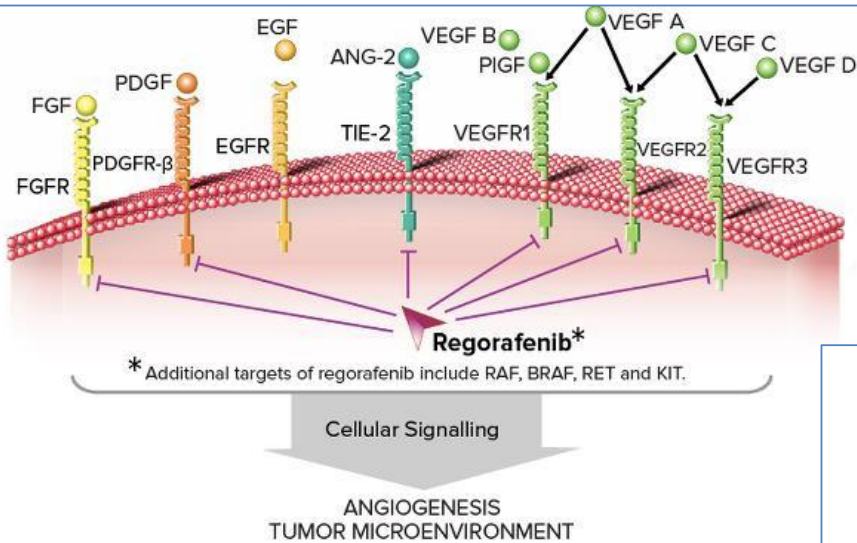
Anti-angiogenic drugs

Toxicities: Bleeding, Thrombosis, Hypertension, Proteinuria, Wound dehiscence, Bowel perforation

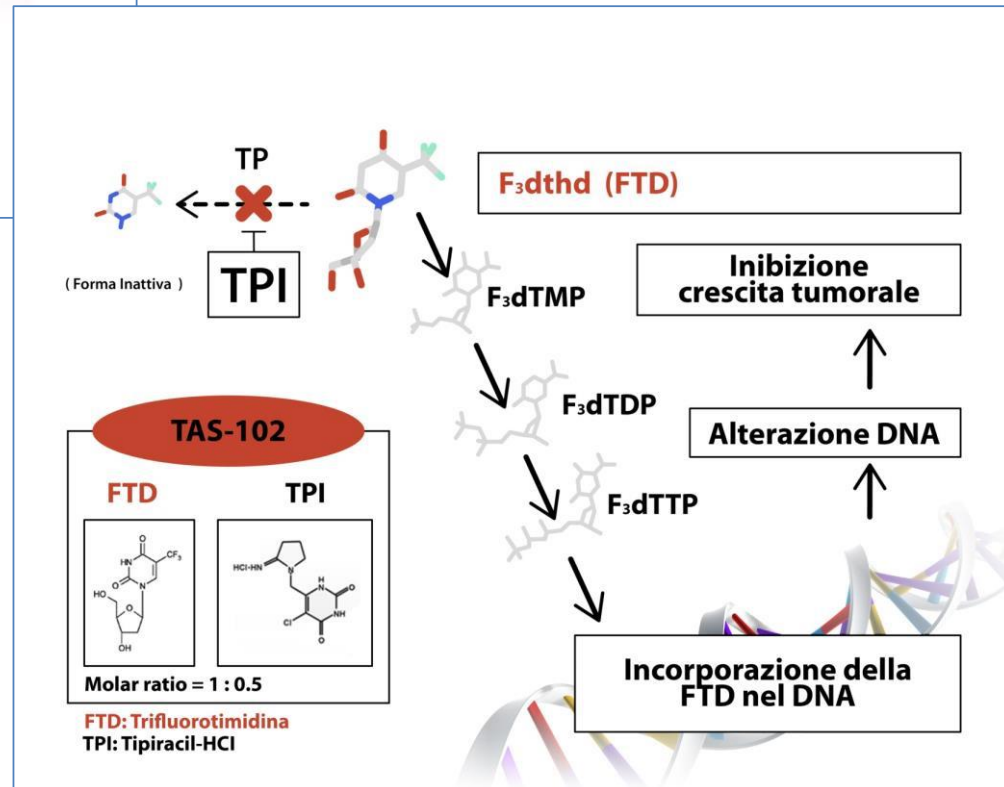
1. Papadopoulos N, et al. *Angiogenesis*. 2012;15(2):171-185.
2. Ruff P, et al. *J Clin Oncol*. 2013;31(4): abstr 451.
3. Zaltrap. Summary of product characteristics. 2013
4. Saif MW. *Cancer Manag Res*. 2013;5:103-15.

New drugs in 3rd-4th line CRC

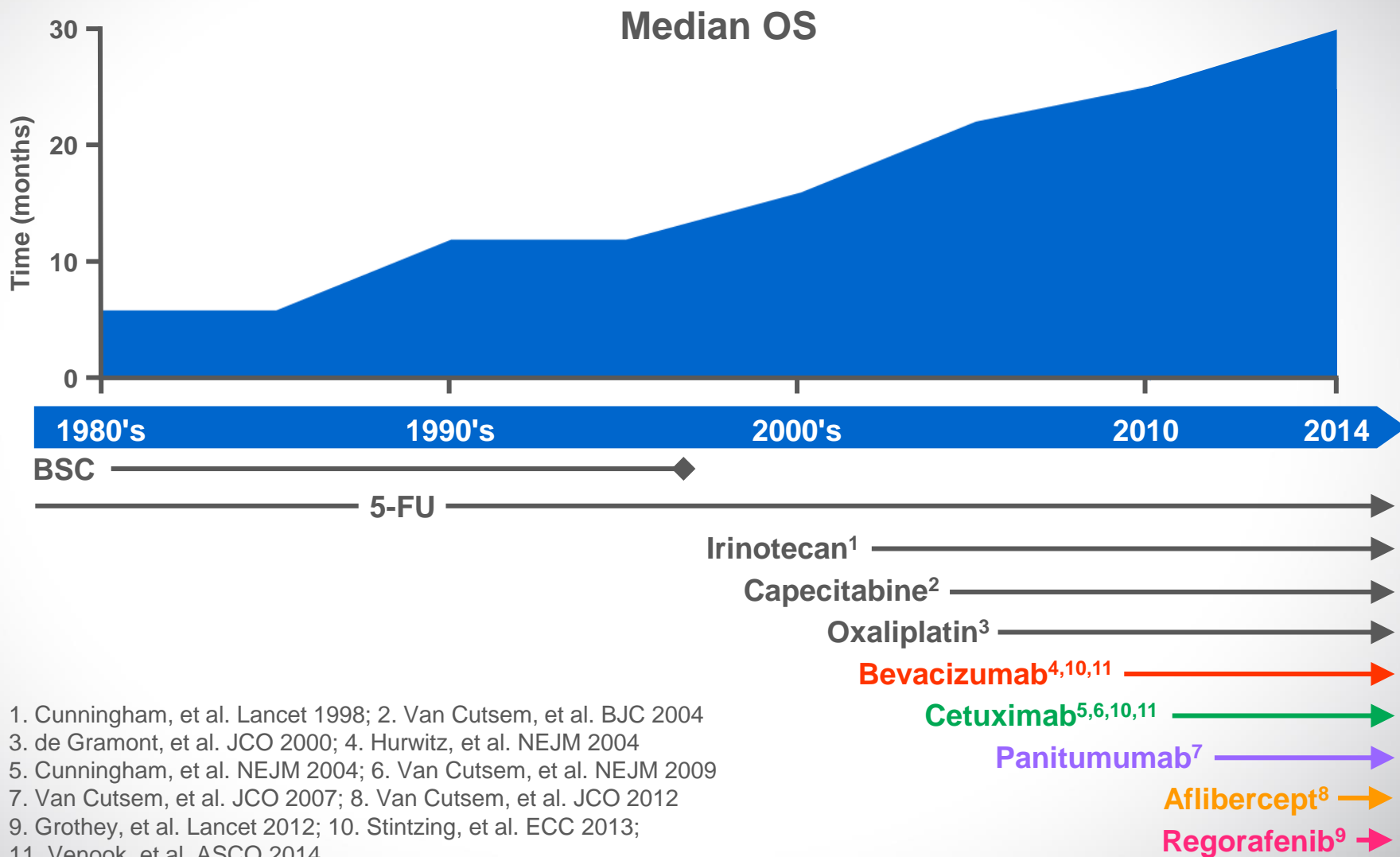
Regorafenib



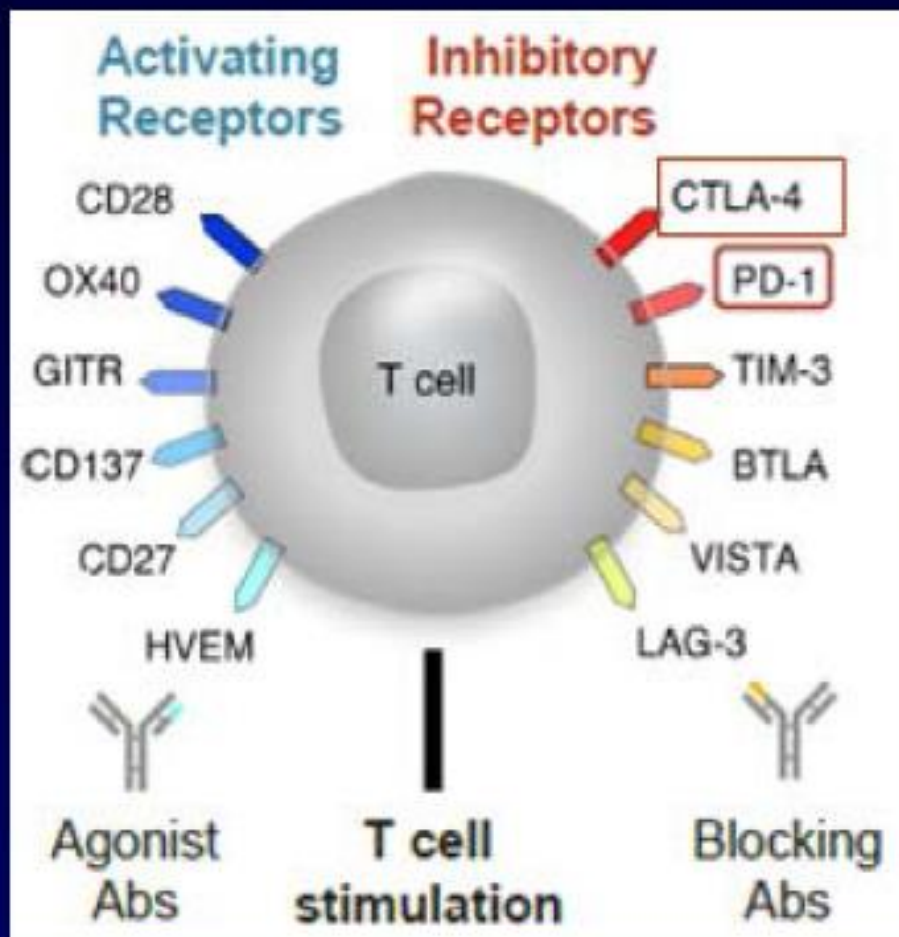
TAS102



...resulting in a substantial increase in OS for patients with mCRC

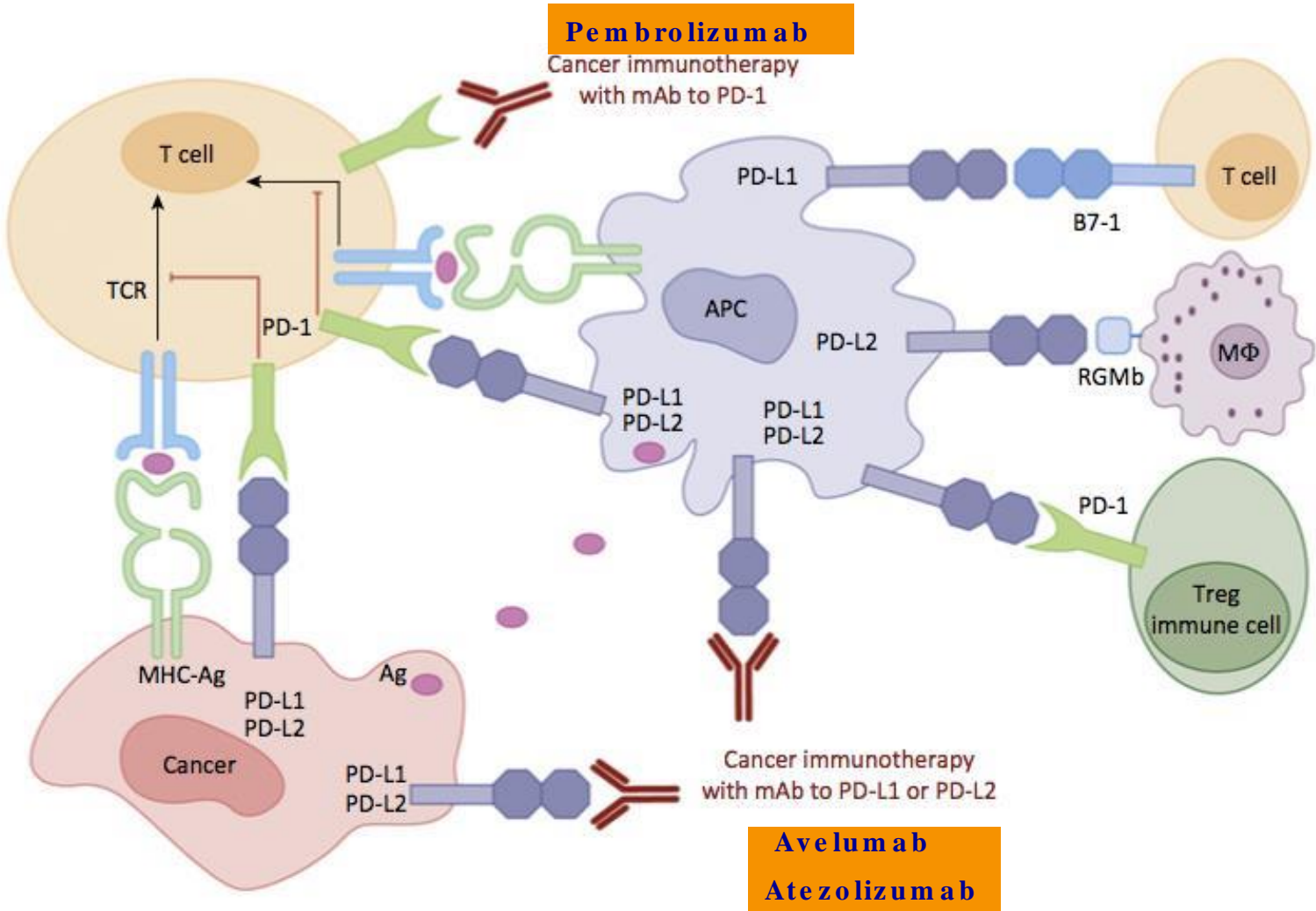


Targeting Checkpoint Pathways



- Tumors can deregulate checkpoint and activating pathways, and consequently alter the immune response
- Targeting checkpoint pathways may restore optimal immune response

The future: Immune checkpoint inhibitors?

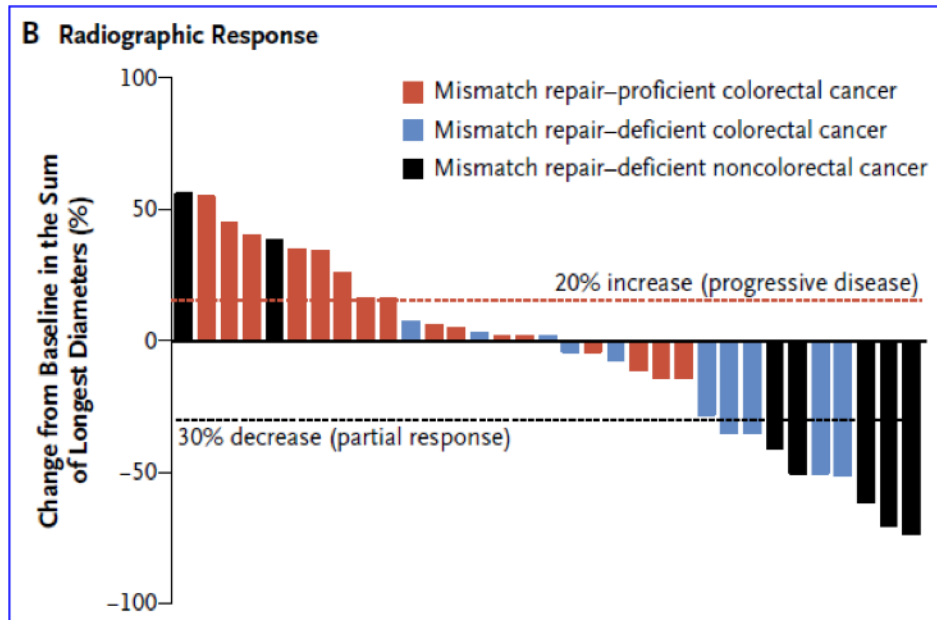
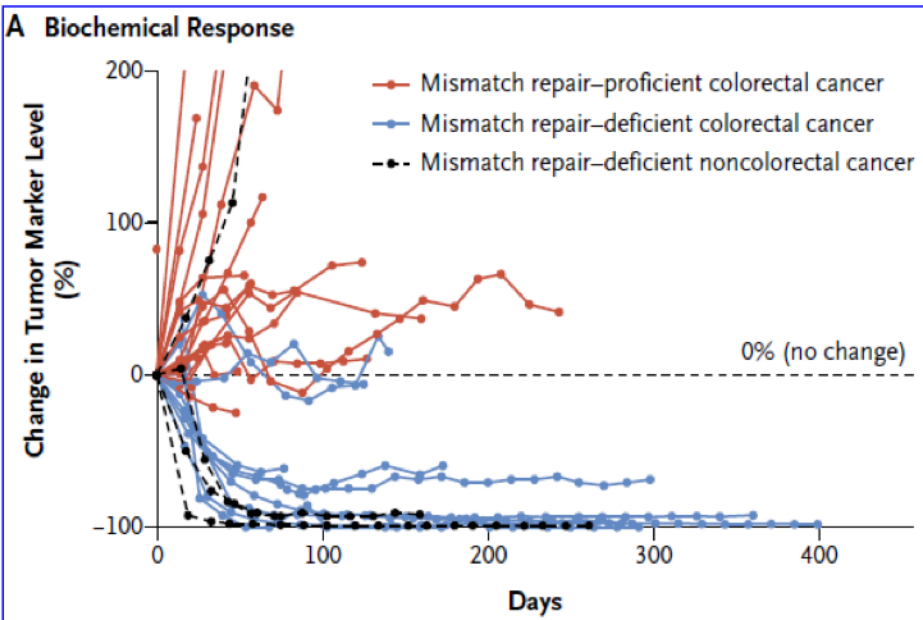


Pembrolizumab
Cancer immunotherapy
with mAb to PD-1

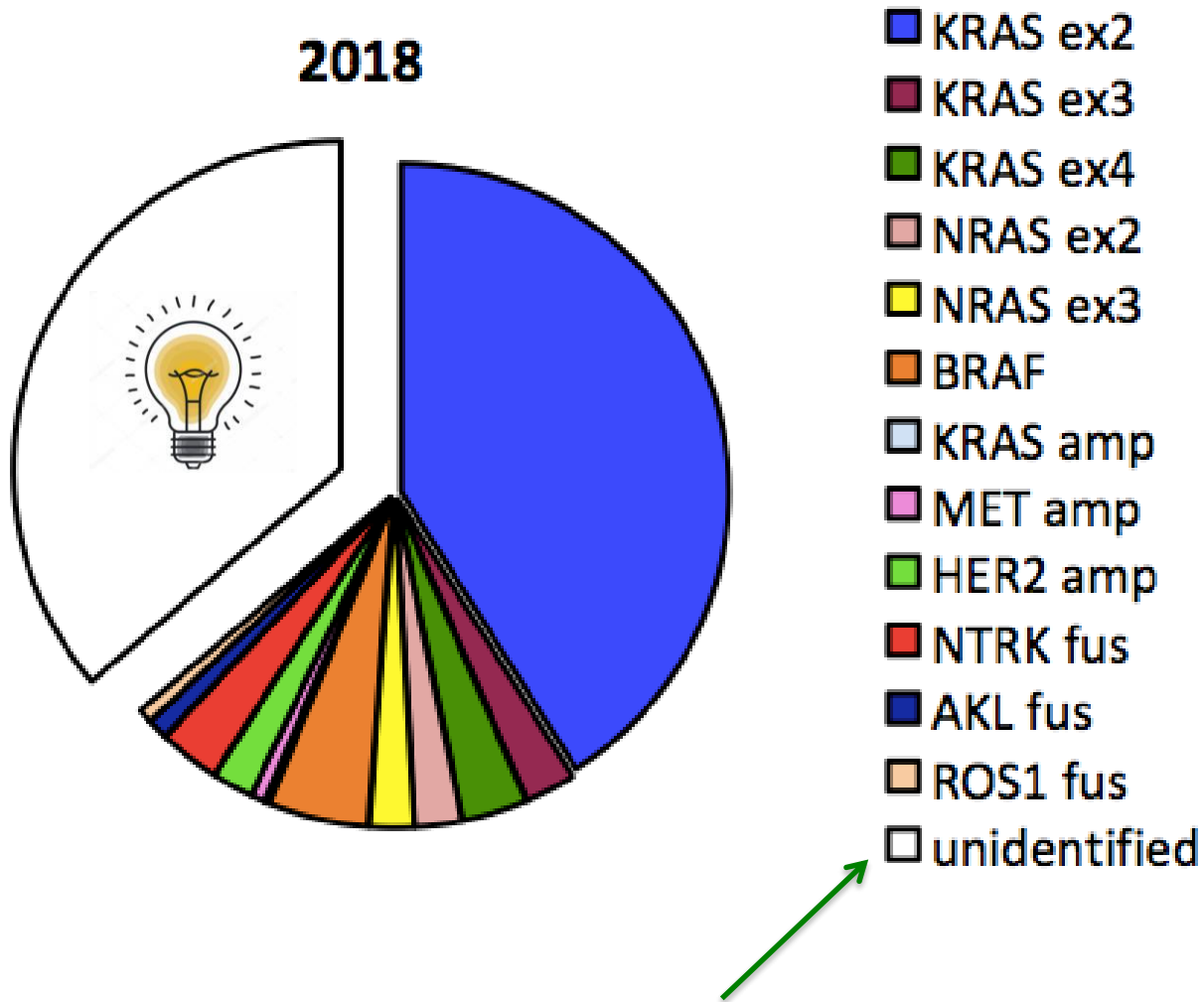
Avelumab
Atezolizumab

Kim C. Ohaegbulam et al. Cell (2014)

Mismatch-repair status predicted clinical benefit of immune checkpoint blockade with pembrolizumab (anti-PD1)



New possible target



Ca ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Εντοπισμένη νόσος (Tis-T2 N0-1 M0)

- Χειρουργική αντιμετώπιση

Ca ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Τοπικά προχωρημένη νόσος (T3-T4 N0-1 M0)

- Χειρουργική αντιμετώπιση
 - Πλήρης εξαίρεση της νόσου δεν είναι εφικτή στο 30% σε T3 και στο 50% σε T4 όγκους
 - Το ποσοστό μακροχρόνιας επιβίωσης σπάνια ξεπερνά το 20%, ακόμα και μετά από πλήρη εξαίρεση

Ca ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Μεταστατική νόσος

- Ανακουφιστική αντιμετώπιση
- Αντιμετώπιση δυσφαγίας
 - Stent
 - Ακτινοθεραπεία

Ca ΟΙΣΟΦΑΓΟΥ

Μεταστατική νόσος

- Ανακουφιστική χημειοθεραπεία σε επιλεγμένους ασθενείς
 - **Cisplatin / infusional 5-FU**
 - Taxanes, Irinotecan, Oxaliplatin

Ca ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Εντοπισμένη νόσος

- Χειρουργική αντιμετώπιση
 - Συμπληρωματική χημειοθεραπεία (5-FU/LV) + RT → Πλεονέκτημα επιβίωσης 15% έναντι της χειρουργικής αντιμετώπισης μόνο
 - Περι-εγχειρητική χημειοθεραπεία → Πλεονέκτημα επιβίωσης

Ca ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Μεταστατική νόσος

- Ανακουφιστική χημειοθεραπεία
 - **Cisplatin, 5-Fluorouracil, Anthracyclines**
 - Irinotecan, Oxaliplatin, Docetaxel, Paclitaxel, Capecitabine
 - Προσθήκη Trastuzumab σε HER2 (+) νόσο
 - Ramucirumab

Ca ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Εντοπισμένη νόσος

- Χειρουργική αντιμετώπιση (<20%)
 - Παγκρεατοδωδεκαδακτυλεκτομή (Whipple)
 - Χειρουργική θνησιμότητα 18%
- 5-ετής επιβίωση 10-20%
- Συμπληρωματική χημειοθεραπεία (\pm RT) ?

Ca ΠΑΓΚΡΕΑΤΟΣ

Τοπικά προχωρημένη ή μεταστατική νόσος

- Συμπτωματική αντιμετώπιση
- Αντιμετώπιση αποφρακτικού ικτέρου
 - Χειρουργικές επεμβάσεις παράκαμψης
 - Τοποθέτηση stent διαδερμικά ή ενδοσκοπικά
- Ανακουφιστική χημειοθεραπεία
 - Gemcitabine/Nab-paclitaxel
 - FOLFOXIRI (5FU/Oxaliplatin/Irinotecan)
 - Olaparib (σε ασθενείς με BRCA μεταλλάξεις)

Ca ΗΠΑΤΟΣ

Εντοπισμένο και χειρουργήσιμο

- Χειρουργική αντιμετώπιση (10%)

Ca ΗΠΑΤΟΣ

Εντοπισμένο αλλά ανεγχείρητο

- Εμβολισμός (Gelfoam powder, Lipiodol κ.α. ± ΧΜΘ)
- Διαδερμική έγχυση αιθανόλης
- Κρυοχειρουργική
- Radiofrequency ablation

- Τοπικός έλεγχος
- **ΟΧΙ** πλεονέκτημα επιβίωσης

Ca ΗΠΑΤΟΣ

Προχωρημένη νόσος

- Ταμοξιφένη, Προγεστερινοειδή, Οκτρεοτίδιο, IFNα, Χημειοθεραπεία
- **ΟΧΙ** πλεονέκτημα επιβίωσης

- **Sorafenib/Lenvatinib** → Πλεονέκτημα επιβίωσης
- Regorafenib
- Nivolumab (ανοσοθεραπεία)

Ca ΠΡΩΚΤΟΥ

- Χημειοθεραπεία (Mitomycin C / infusional 5-FU) –
Ακτινοθεραπεία
 - Πλεονέκτημα στον τοπικό έλεγχο της νόσου και στην επιβίωση των ασθενών έναντι της χειρουργικής αντιμετώπισης (5-ετής επιβίωση 82% έναντι 55%)
- Κοιλιοπερινεϊκή εξαίρεση σε περιπτώσεις μη ανταπόκρισης ή υποτροπής της νόσου

ΑΝΟΣΟΘΕΡΑΠΕΙΑ

- Σε όλους τους MSI-high συμπαγείς όγκους
- Pembrolizumab