

**8. Tumorkonferenz 2007
der niedergelassenen Onkologen**

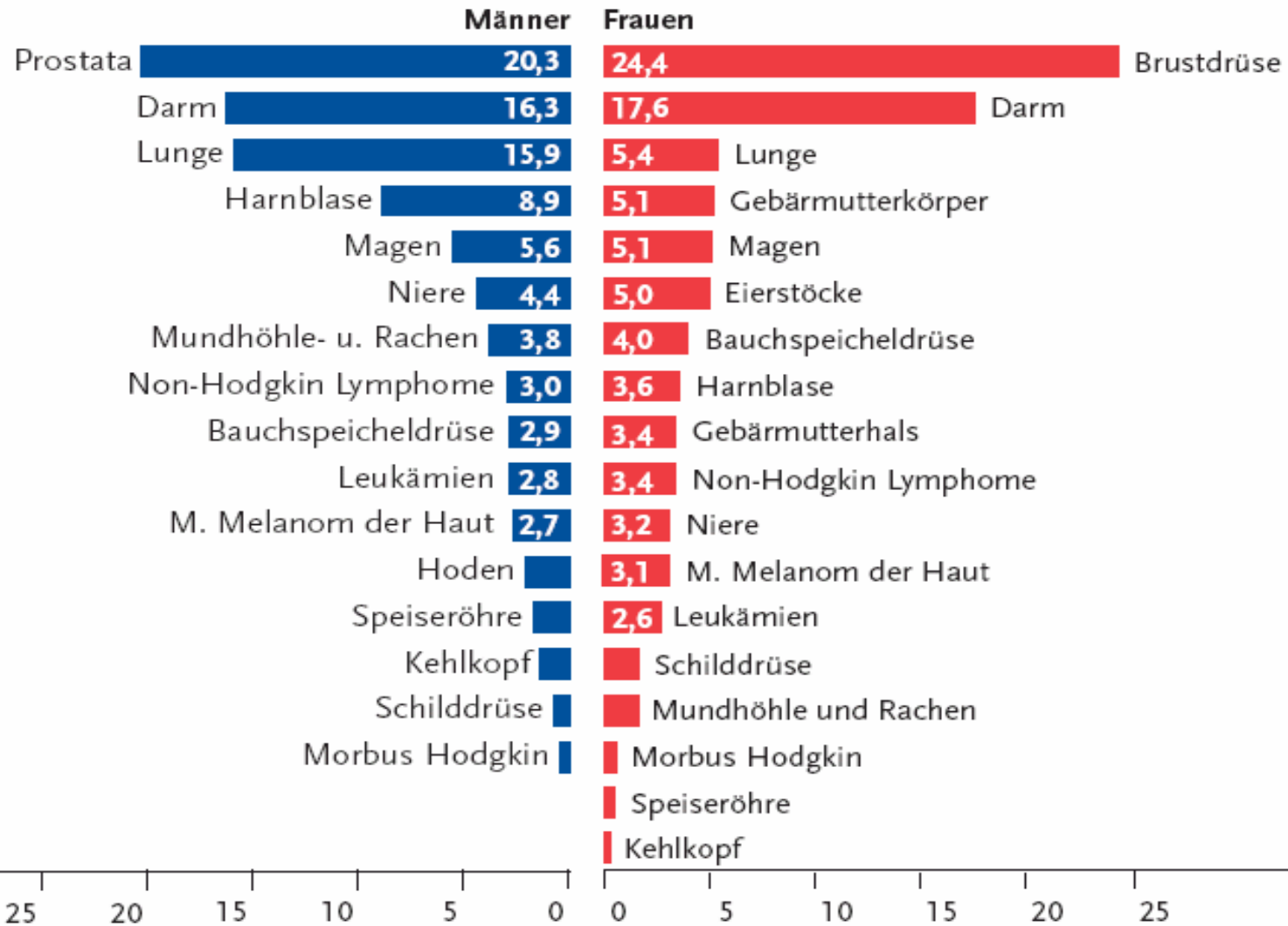
**Neues in der Therapie
des Kolorektalkarzinoms**

**Dirk Arnold
Onkologie und Hämatologie
Martin-Luther-Universität Halle**



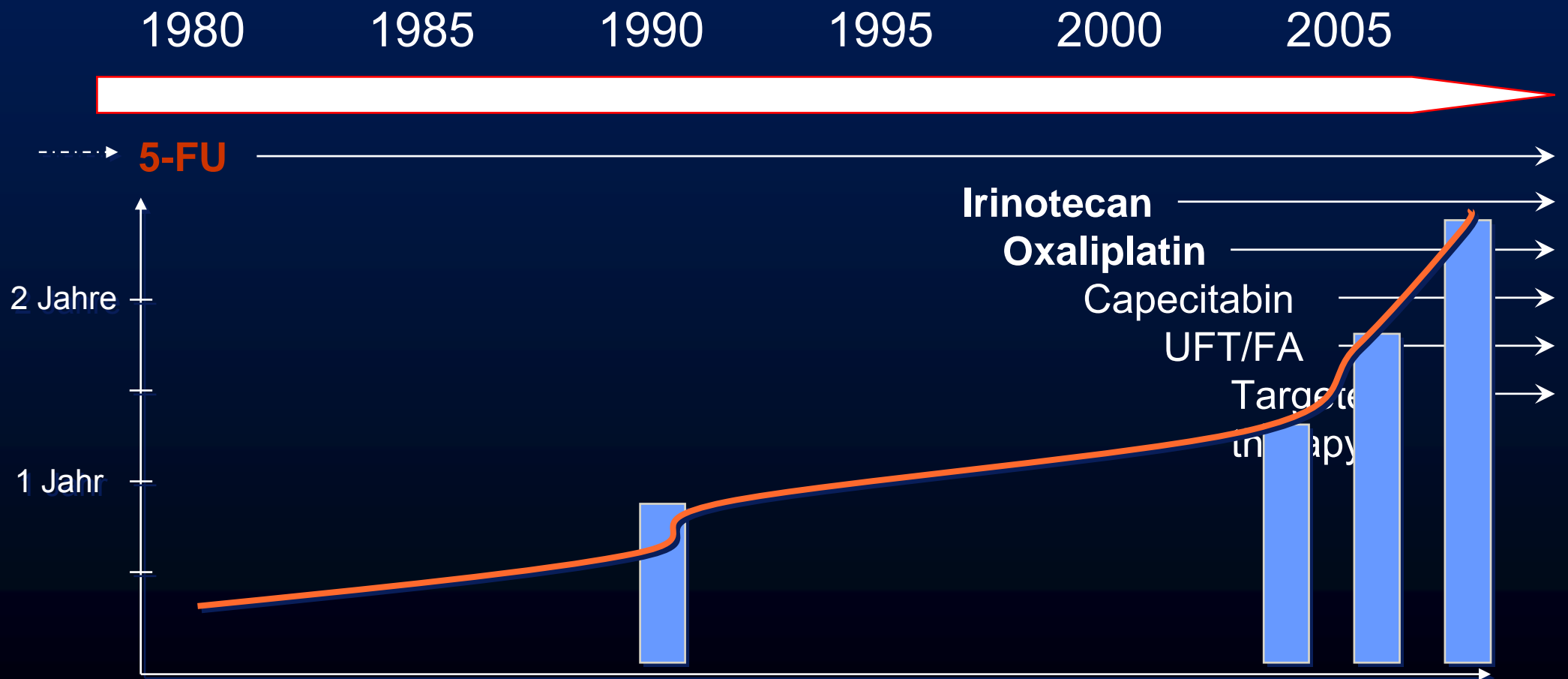
Prozentualer Anteil an der geschätzten Zahl der Krebsneuerkrankungen in Deutschland 2000

Männer n=200.018, Frauen n=194.662



Kolonkarzinom: Metastasierte Stadien

Entwicklung der medikamentösen Therapie von metastasiertem Darmkrebs

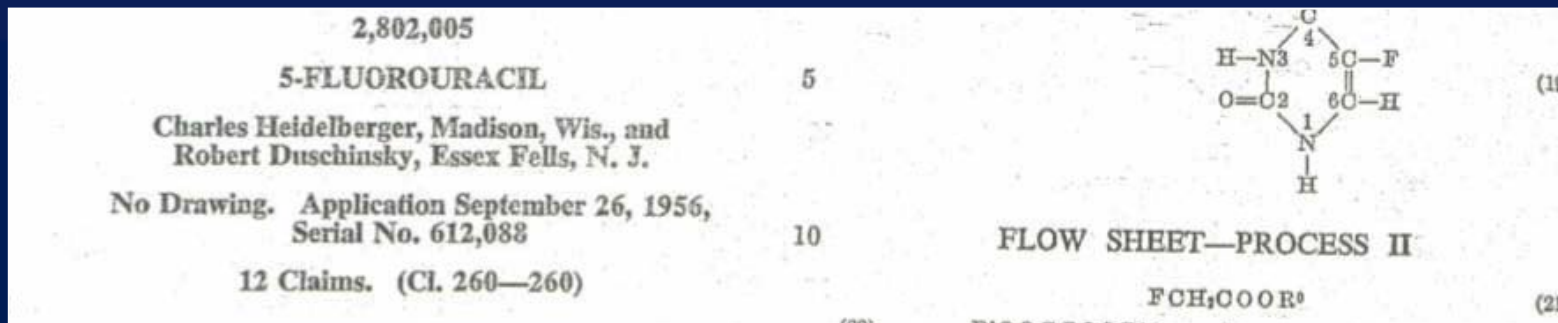


Metastasiertes KRK 2007: Themen

Optimierung der Chemotherapie

Integration molekularer Therapien

Welche Therapie für welchen Patienten?



— de Gramont (n=217)

— Mayo Clinic (n=216)

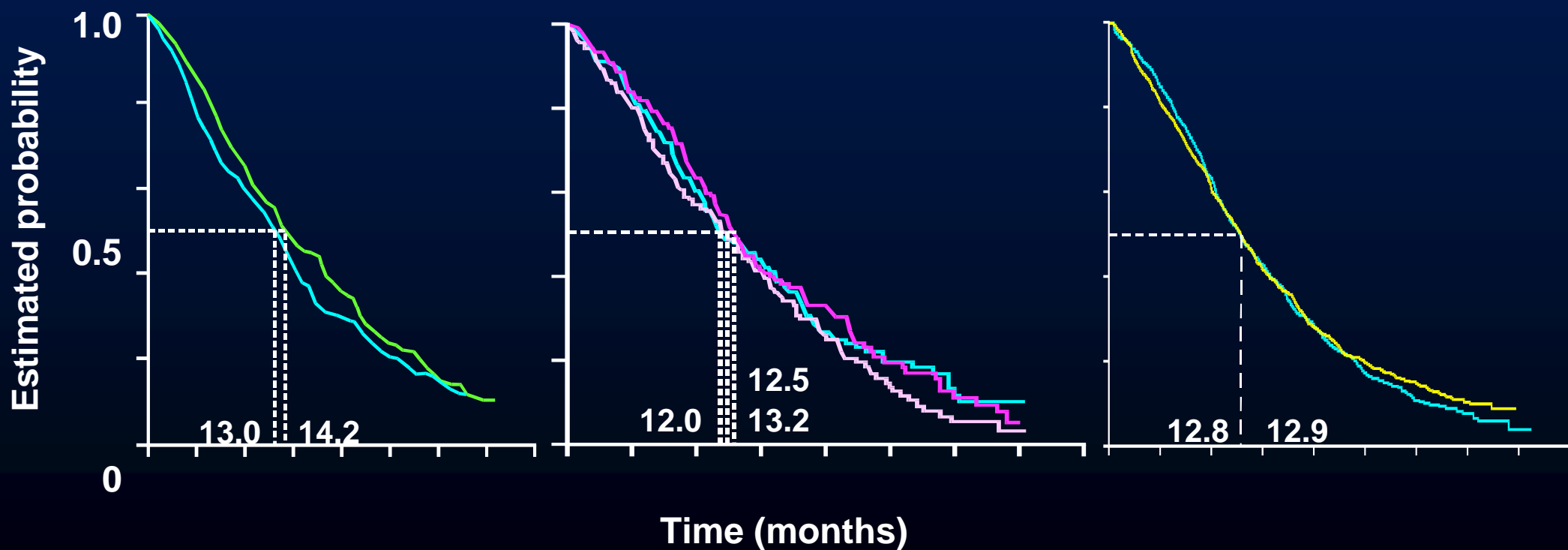
— EORTC AIO (+ LV) (n=164)

— EORTC AIO (- LV) (n=166)

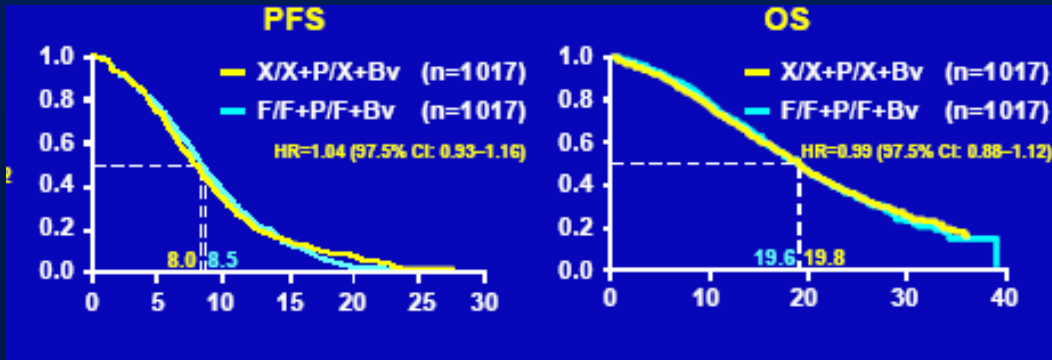
— Mayo Clinic (n=167)

— Capecitabin (n=603)

— 5-FU/LV (n=604)

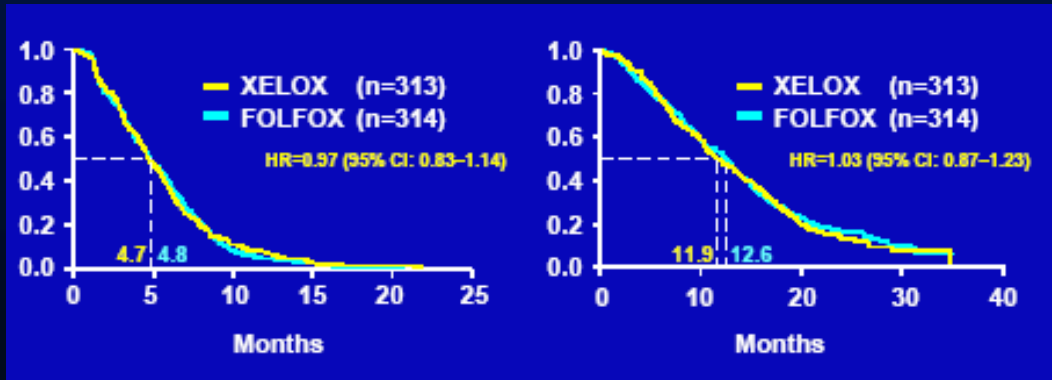


XELOX = 5FU/FS + Oxaliplatin ?!



NO16966; Cassidy et al., ASCO 2007

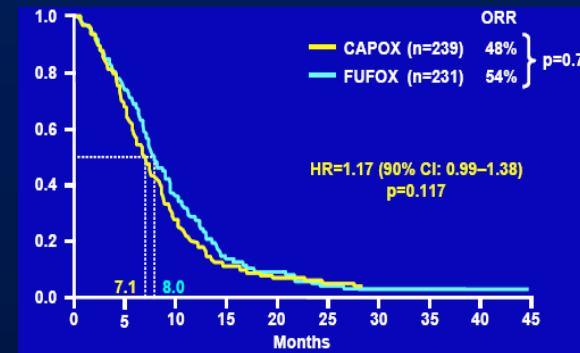
HR 1.04



NO16967; **2nd line**

Rothenberg et al., ASCO 2007

HR 1.03

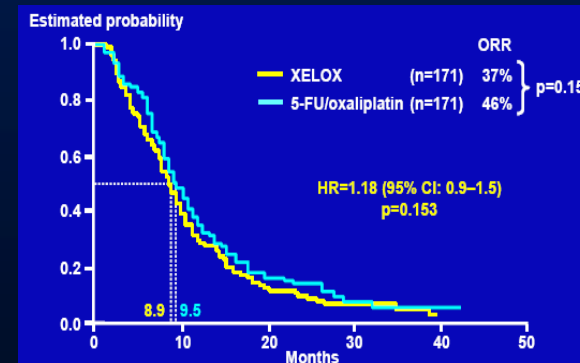


AIO;

Porschen et al.,

JCO 2007

HR 1.17

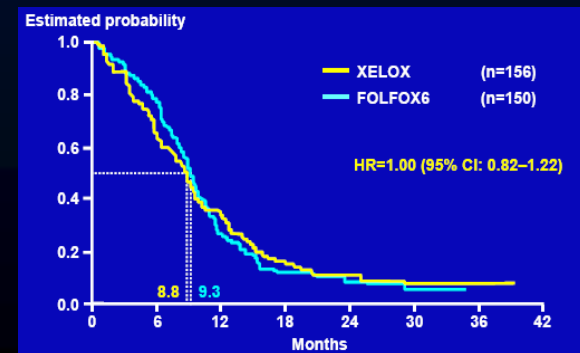


TTD;

Diaz Rubio et al.,

JCO 2007

HR 1.18



France;

Ducreux et al.,

ASCO 2007

HR 1.00

Capecitabin und Irinotecan

EORTC 40015, EU:

Studienabbruch wg. Toxizität

BICC-C, USA:

Diarrhoe Grad 3/4: 47%































CAIRO, NL (N=802):

Diarrhoe Grad 3/4: 28%

AIO (CapOx vs. CapIri; N=161):

nach *Dosisreduktion* gutes Tox. profil
PFS und ÜL nicht unterschiedlich
RR: 21% vs. 41%

AIO 0604: XELOX-beva vs. XELIRI-beva

Arm A:	d 1	d
15		
Oxaliplatin 130mg/m ² , 120min i.v.		
Bevacizumab 7,5 mg/kg i.v.		
Capecitabine 1000mg/m ² p.o., 2x daily		           
Arm B: (*)		
Irinotecan 200mg/m ² , 30min i.v.		
Bevacizumab 7,5 mg/kg i.v.		
Capecitabine 800mg/m ² p.o., 2x daily		           

	Arm A % of patients (n =118)	Arm B % of patients (n =112)
CR	5	4
PR	40	43
SD	28	23
PD / n.e.	27	30

Related toxicities	Arm A (117) [%]	Arm B (112) [%]
Diarrhoea	16	13
Sensory neuropathy	13	0
Hand-Foot-Syndrome	6	4
Vomiting	3	4
Fever	1	0
Neutropenia	2	4
AEs of special interest		
Thrombosis/Embolism	2	4
Hypertension 3°	3	3
Cardiac ischemia/infarction	0	1
Haemorrhage, bleeding 3°	1	0

	Arm A % of patients (n =118)	Arm B % of patients (n =112)
PFS rate/6 mo.	74	80

Metastasiertes KRK 2007: Themen

Optimierung der Chemotherapie

Integration molekularer Therapien

Welche Therapie für welchen Patienten?

Bevacizumab bei mets. KRK

Verbessert RR, PFS und ÜL in Kombination mit Chemotherapie in Phase III Studien:

IFL 1st line

FOLFOX 2nd line

Beobachtungsstudien in der 1st line:

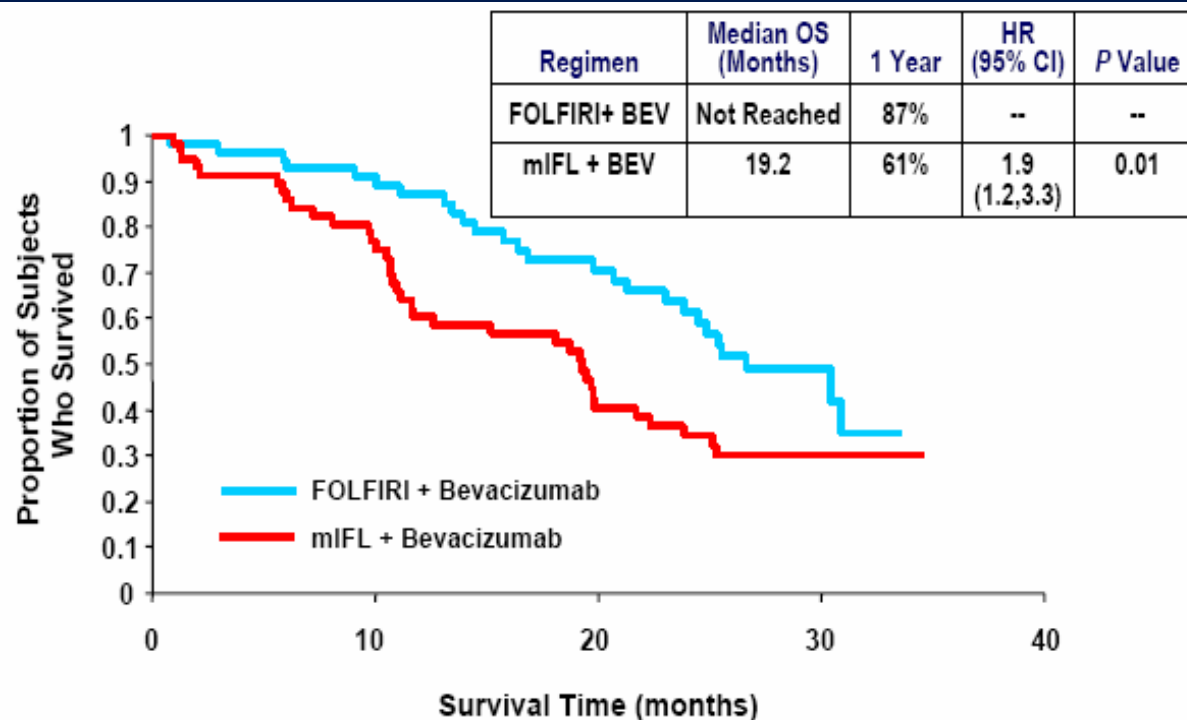
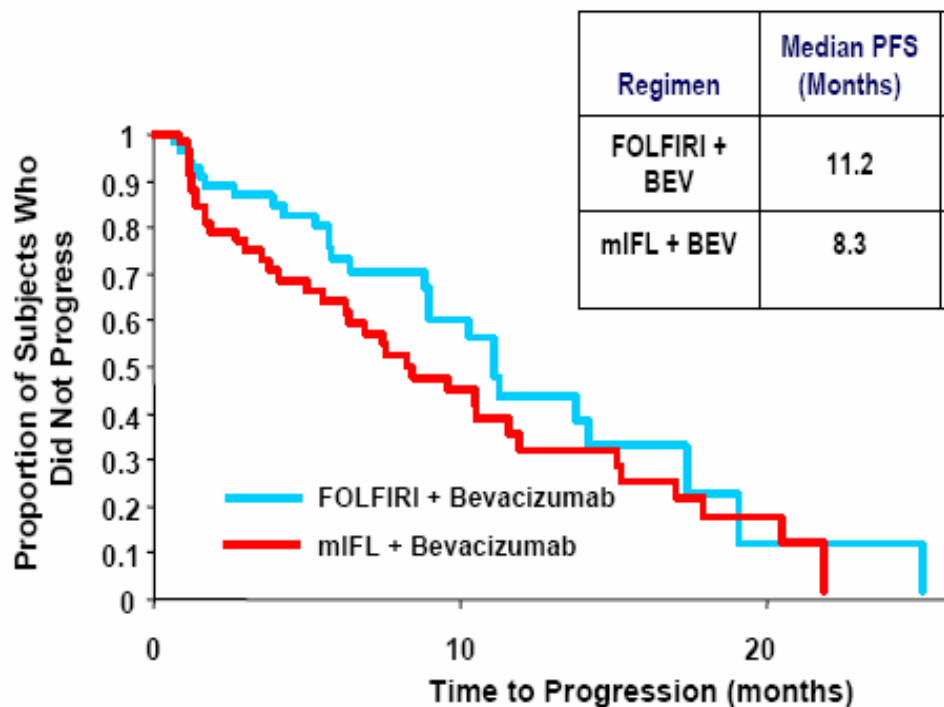
medianes PFS 11-12.5 Monate

Aktivität in 1st line mit „optimaler“ Chemotherapie?

FOLFOX / XELOX; FOLFIRI?

Bevacizumab: Mit "IFL" oder mit "FOLFIRI"?

BICC-C Studie, N=103

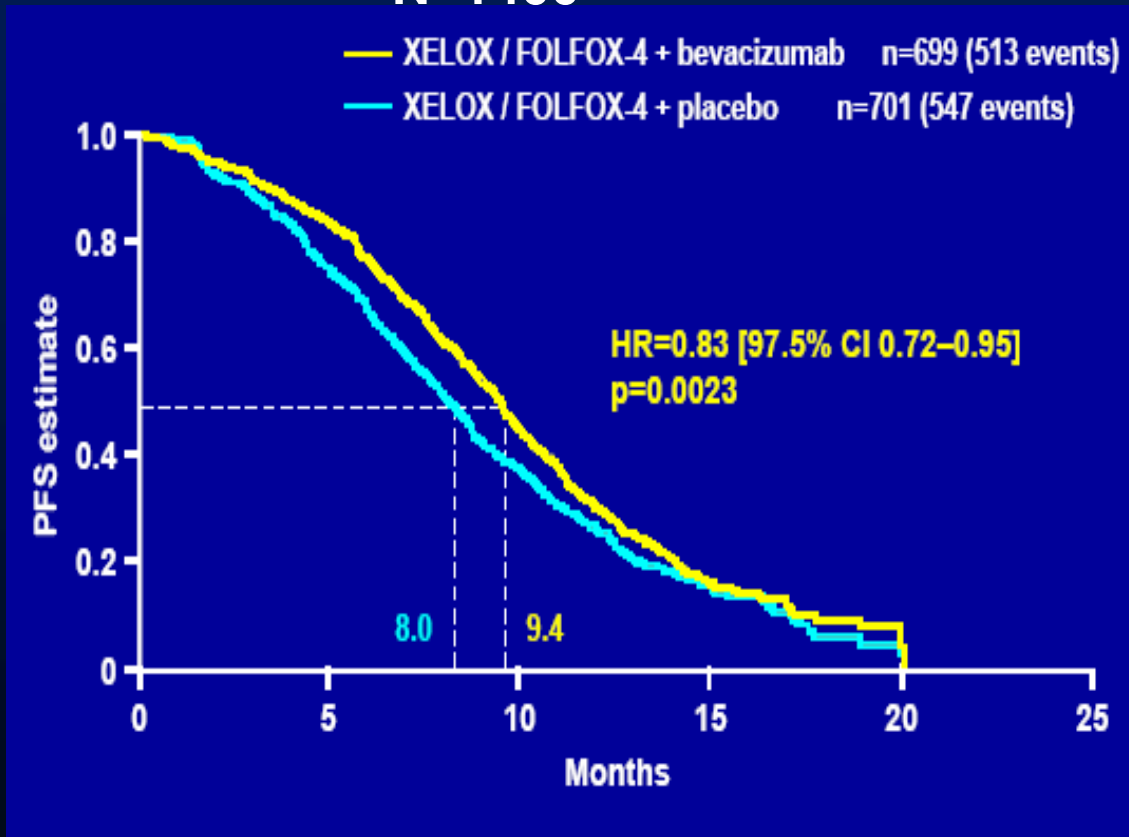


Roche NO16966: Studiendesign



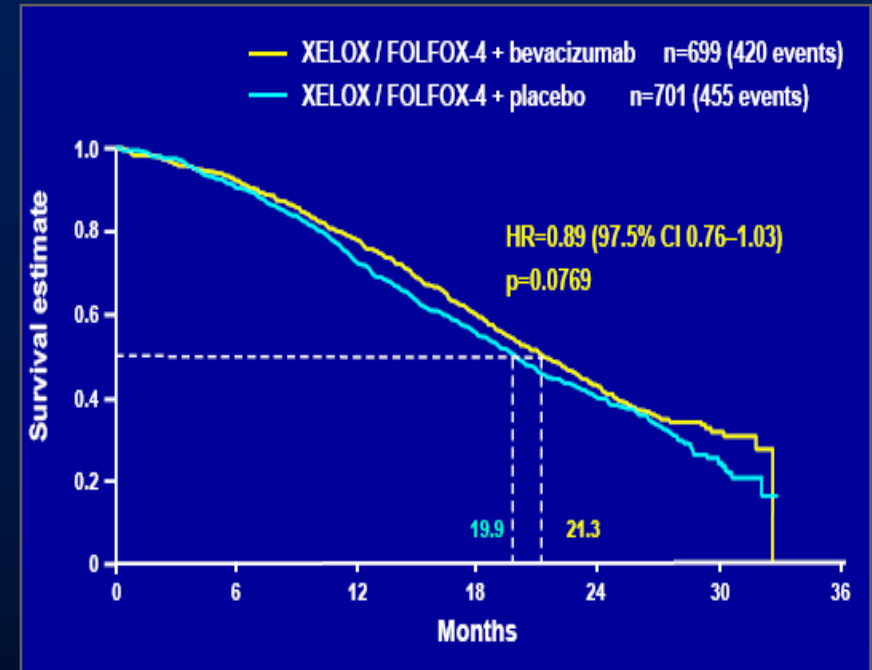
FOLFOX / XELOX +/- Bevacizumab

N=1400

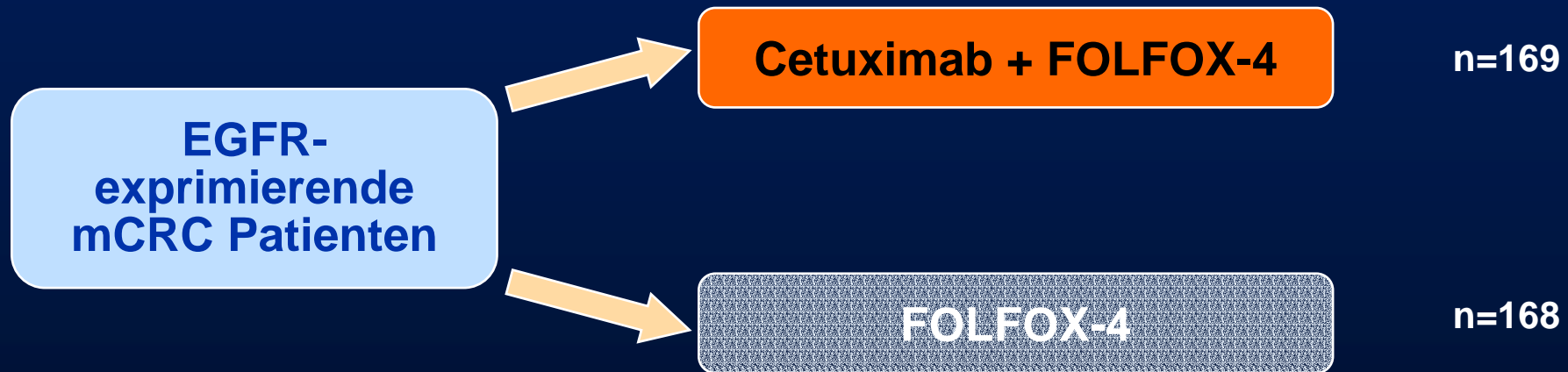


FOLFOX-beva 9.4 mos.

XELOX-beva 9.3 mos.

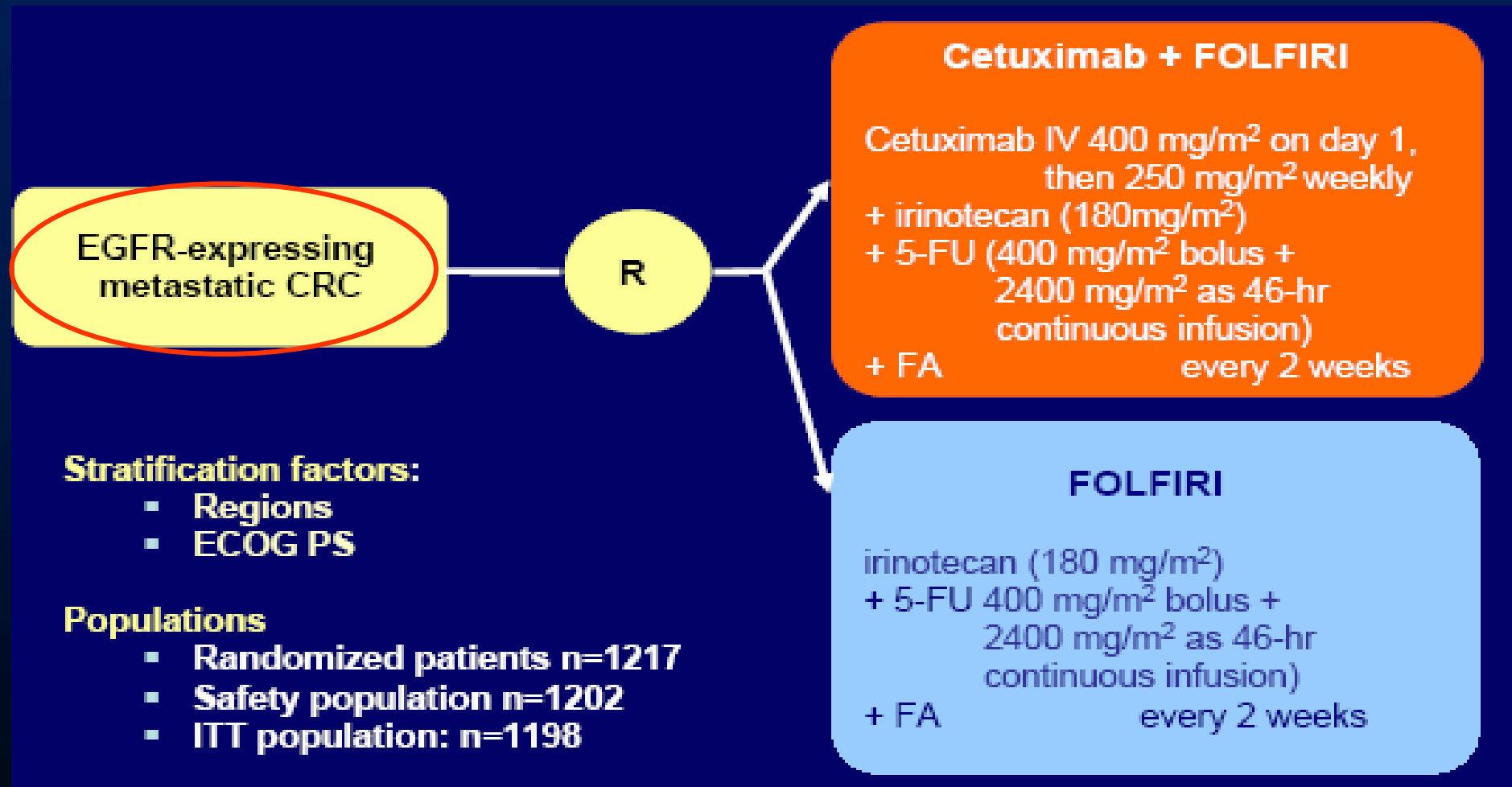


OPUS-Studie: Design



Strata:
ECOG 0-1,2

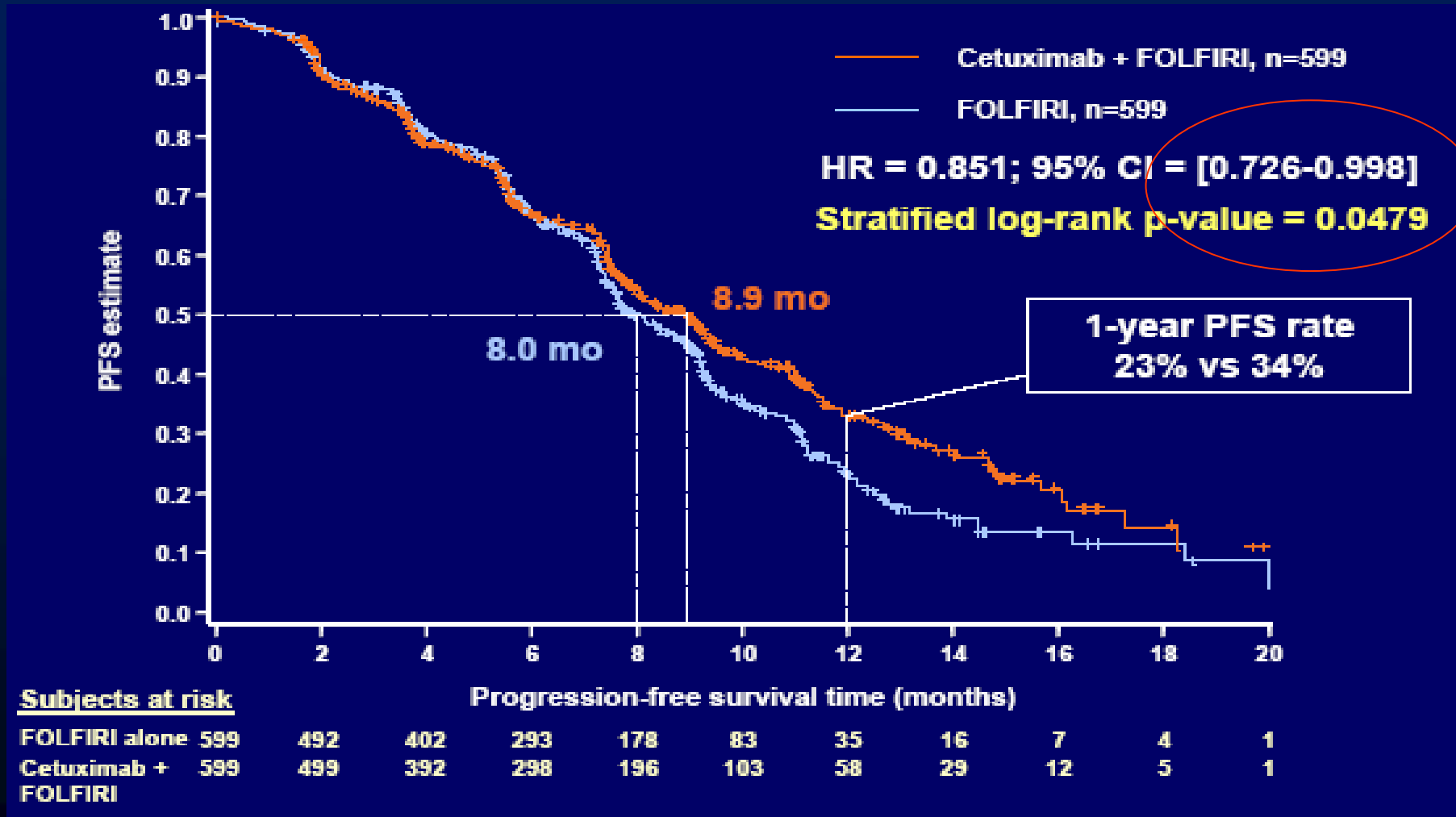
CRYSTAL-Studie: Design



Cetuximab-Kombination: Randomisierte 1st-line Studien

		N	RR + Cetuximab	p
CALGB	FOLFOX oder FOLFIRI	238	+ 14%	0.03
OPUS	FOLFOX	337	+ 10%	0.02
CRYSTAL	FOLFIRI	1200	+ 8%	0.004

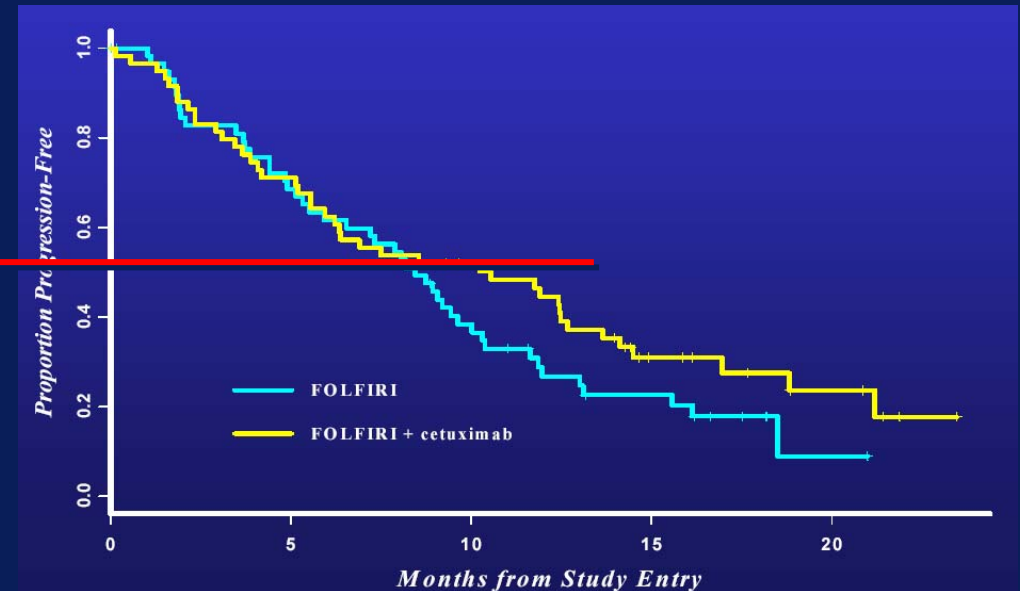
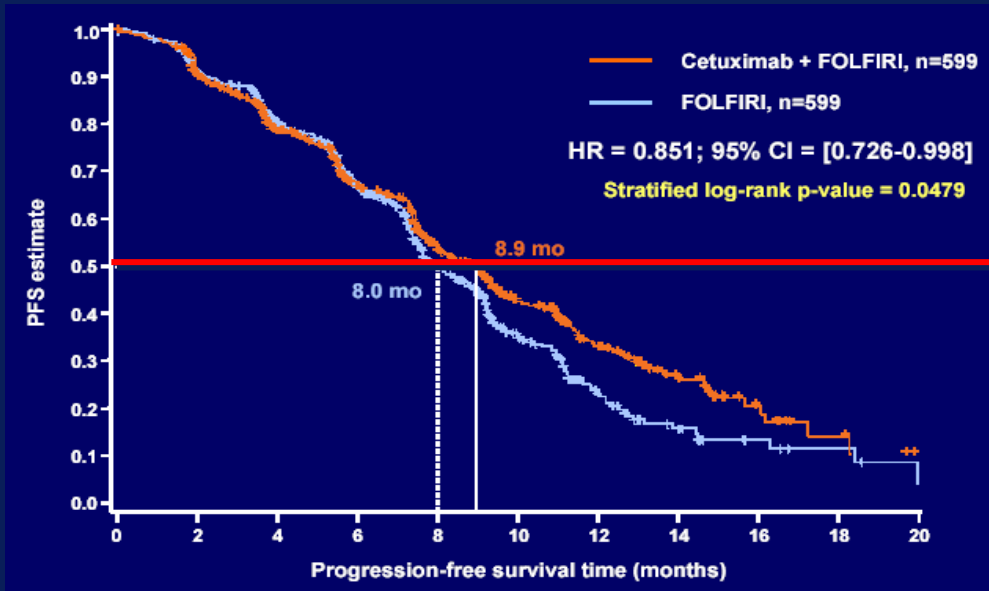
CRYSTAL-Studie: PFS



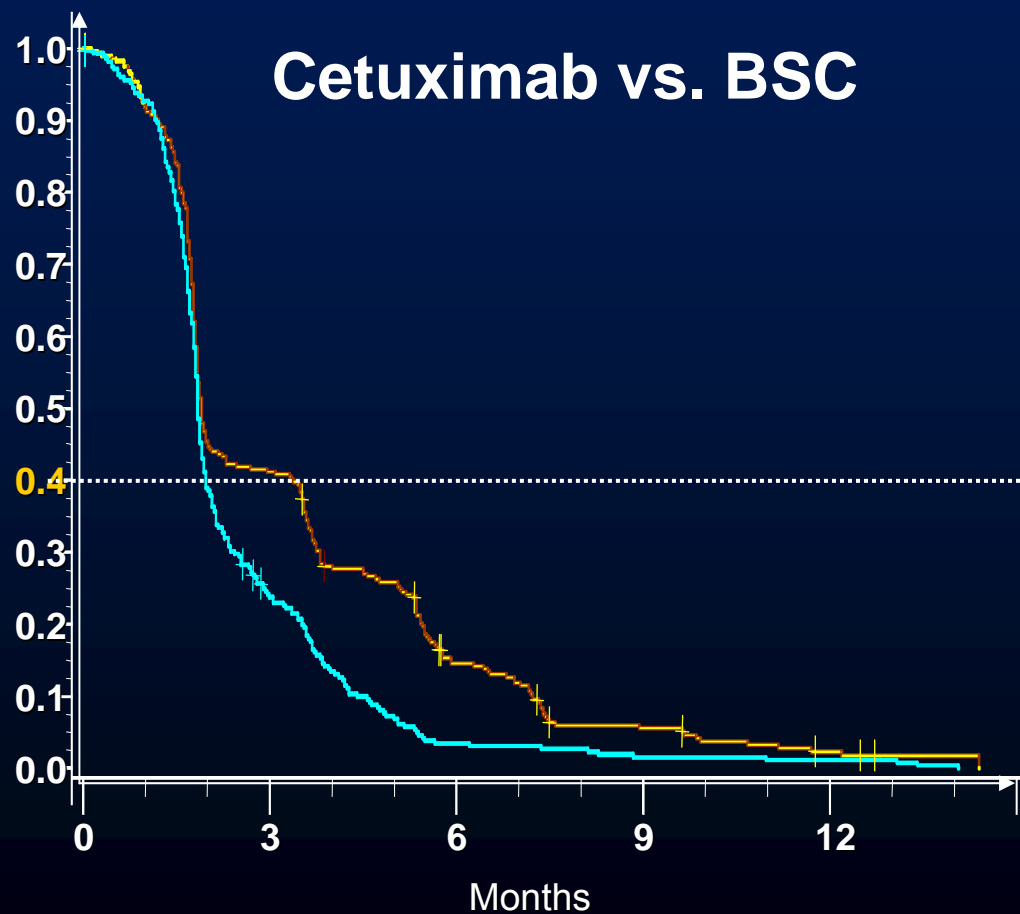
FOLFIRI / Cetuximab: PFS curves separate late

FOLFIRI +/- Cetuximab
CRYSTAL; N=1198

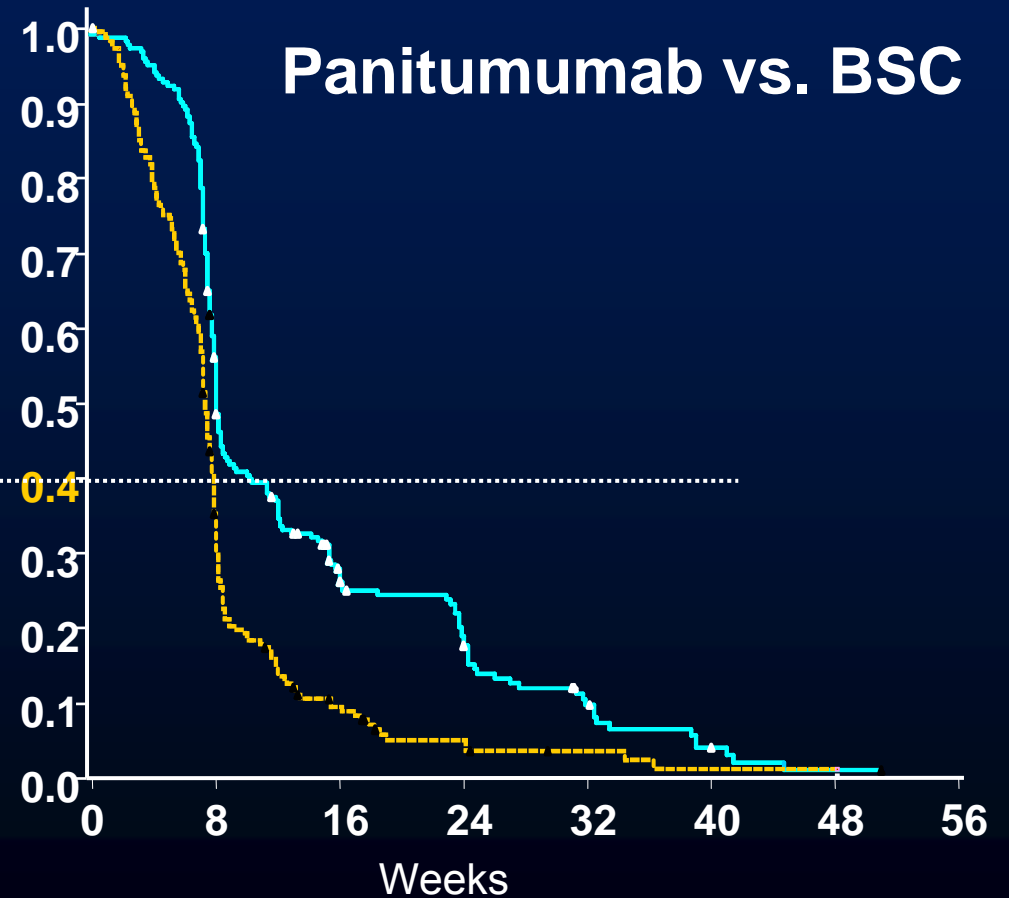
FOLFIRI +/- Cetuximab
CALGB; N=120



EGFR-Antikörper: Mono-Aktivität bei refraktären Patienten



Jonker et al., AACR 2007



Van Cutsem et al., JCO 2007

Prädiktive Marker für EGFR Therapien

Hauttoxizität	korreliert, aber nutzlos
EGFR Expression	korreliert nicht
EGFR Mutationen	keine Rolle bei MKRK
EGFR Phosphorylierung	evtl. hilfreich
EGFR copies / FISH	prädiktiv für Ansprechen?

Alternatives Rezeptorsignaling ?

„Downstream“ Mediatoren ?

Apoptotische Regulation ?

K-ras Mutation bei refrakt. KRK: Prädiktion des Therapieerfolgs mit Cetuximab

	N	K ras mutations	RR all pts.	RR pts. with mutations	
Lièvre	30	43%	37%	0%	OS 7 vs. 16 mos.
Ford	34	35%	ns	na	Trend for PFS
Di Fiore	59	27%	20%	0%	PFS 3 vs. 5.5 mos. p<0.015

PFS: Warum ist der Zugewinn geringer als erwartet ?

		n	HR	PFS (Monate)
CRYSTAL	FOLFIRI + Cetuximab	1198	0.85	8.0
				8.9
NO16966	FOLFOX / XELOX + Bevacizumab	1400	0.83	8.0
				9.4
AVF 2107	IFL + Bevacizumab	813	0.58	6.2
				10.6

Bisheriges Vorgehen: « Routine »

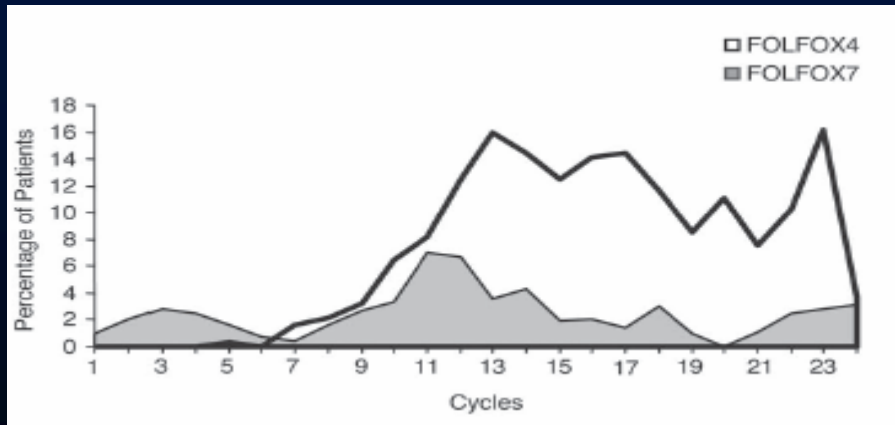


PFS

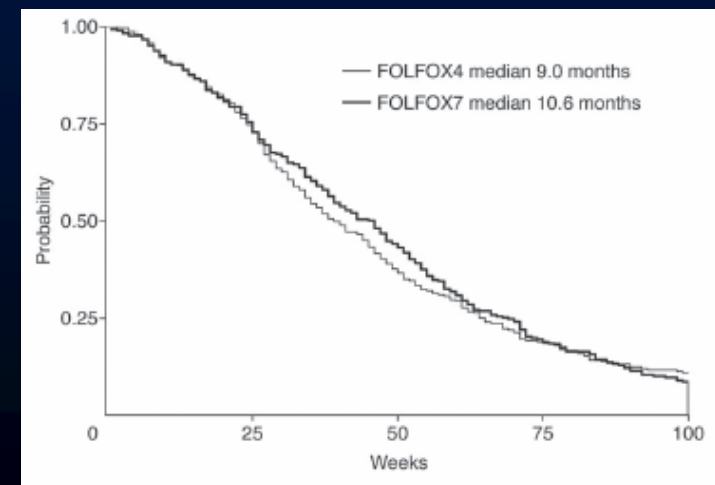
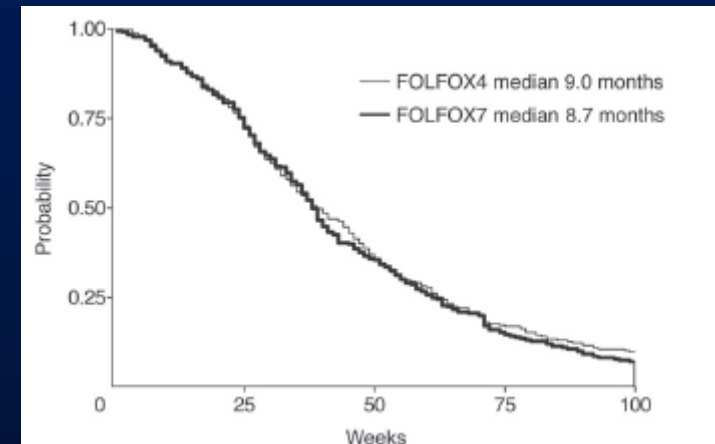
Tumorvol.



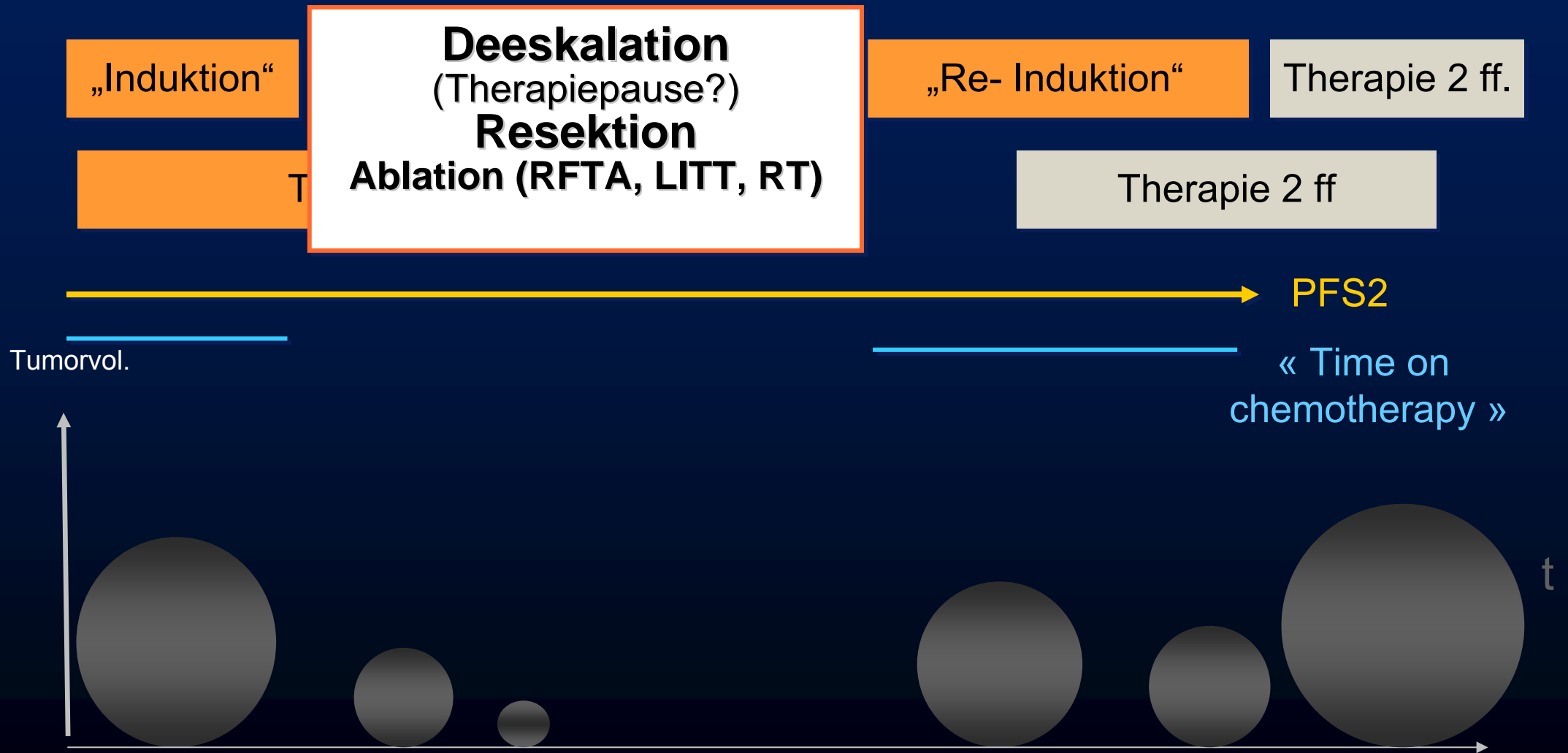
OPTIMOX-1 Studie



Neuropathie CTC 3

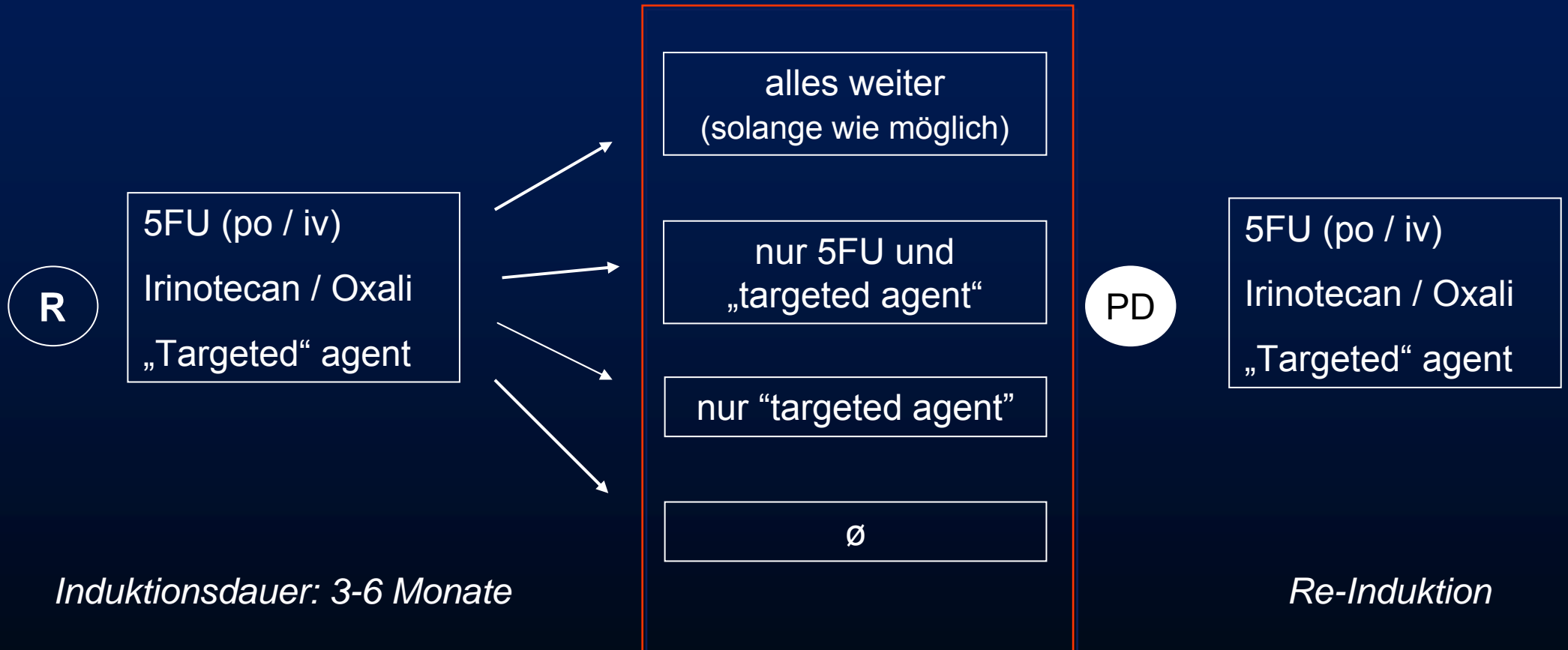


Zukünftig: « Induktion / Erhaltung »?



Therapieziel PFS: Induktion → „Maintenance“

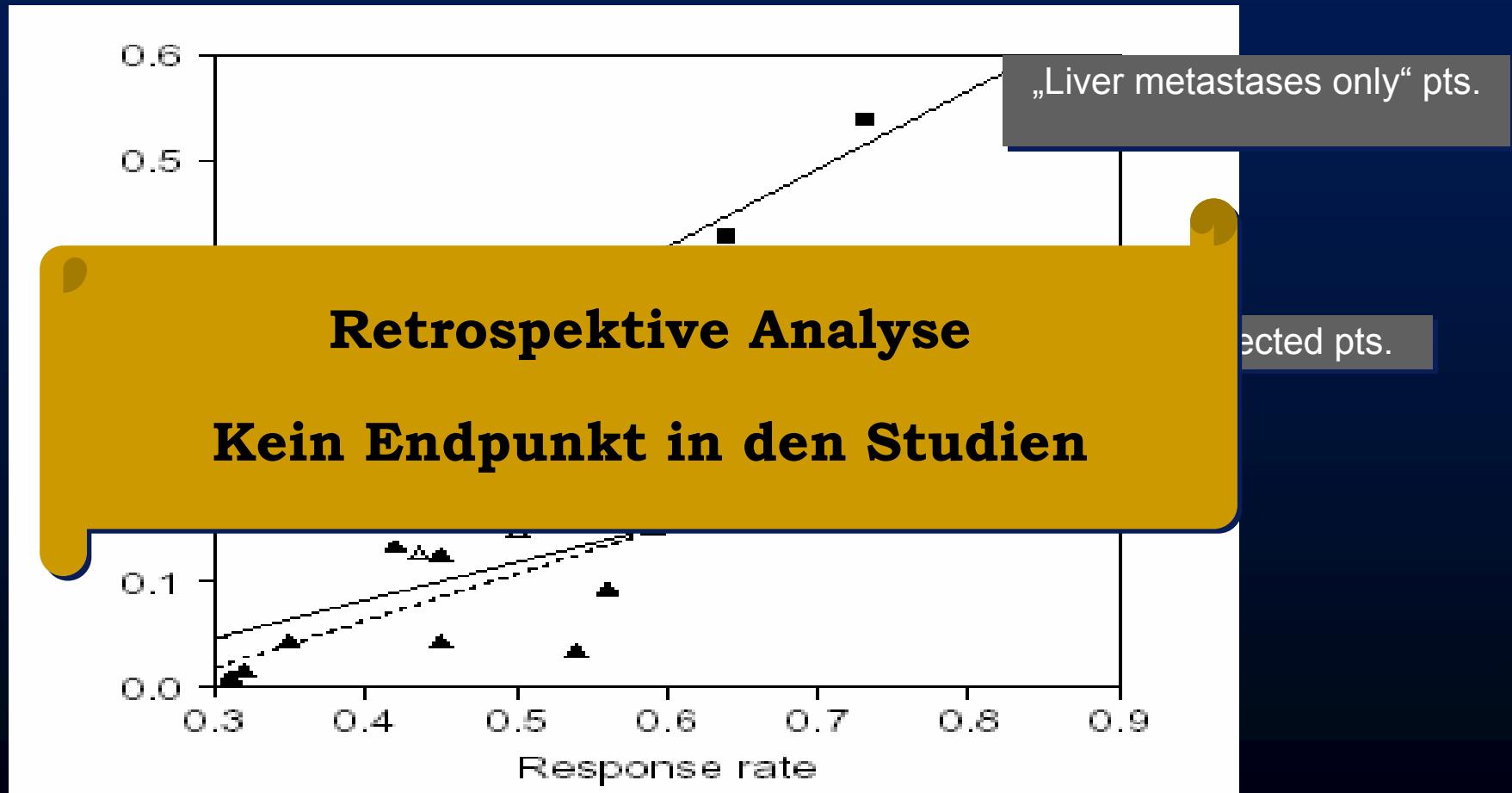
Fragestellungen 2007 ff.



„PFS-2“

Therapieziel: Ansprechrate

Lebermetastasenresektionen: Kuration bei ca. 30%



3-fach Kombinationen: Remission und Resektion

	N	RR (%)	Δ RR	Lebermets.:R0 Rate (%)
CRYSTAL FOLFIRI + Cetuximab	1198	38.7 46.9	+ 8.2 %	1.5 4.3
Falcone FOLFIRI + Oxaliplatin	224	34.0 60.0	+ 26.0 %	6 14
HORG FOLFIRI + Oxaliplatin	283	33.6 43.0	+ 9.4 %	4 10

3-fach Kombinationen: Remission und Resektion

	N	RR (%)	Δ RR	Lebermets.:R0 Rate (%)
CRYSTAL FOLFIRI + Cetuximab	1198	38.7 46.9	+ 8.2 %	1.5 4.3
Falcone FOLFIRI + Oxaliplatin	224	34.0 60.0	+ 26.0 %	6 14
HORG FOLFIRI + Oxaliplatin	283	33.6 43.0	+ 9.4 %	4 10
NO 16966 FOLFOX/ XELOX + Bevacizumab	1400	38.0 38.0	+/- 0	6.1 8.4

* not R0

Weitere Entwicklungen: Intensivierte Induktion

Vielfach - Kombinationen in der „Induktionsphase“

Doppelchemotherapie plus 2 „targeted“ agents

FU / OX / Irinotecan plus 1 „targeted“ Substanz

Weitere Entwicklungen: Neue Substanzen

Antiangiogenese mit anderen Substanzen

VEGF trap

Phase III

VEGFR Tyrosinkinaseinhibitoren (AZD 2171)

Phase III

Multitargeting mit „Multitarget-TKI“

Sunitinib

Phase III

AZD 6474, AMG 706

Multitargeting durch Kombinationen

Neue Pathways

IGF-R, TRAIL-Rec

Metastasiertes KRRK 2007: Themen

Optimierung der Chemotherapie

Integration molekularer Therapien

Welche Therapie für welchen Patienten?

Differentialtherapie nach klinischer Ausgangssituation

Leber +/- Lungenmets.
potentiell resektabel
Keine KI gegen OP

**Aktivste verfügbare Therapie
(→ RR!)**

Multiple Mets.
Rasche Progression
Tumorbedingte Symptome
Risiko für Organkomplikation

**Aktivste mögliche Therapie
(→ RR → PFS)**

Multiple Mets.
Keine Option für Resektion
Schwere Komorbidität
Biolog. Alter ≥ 75 J.

**Sequenztherapie ist Option
(→ PFS)**

Differentialtherapie nach klinischer Ausgangssituation

Leber +/- Lungenmets.

potenziell resektabel

Keine

FOLFIRI + Bevacizumab

zugelassen

Multiple

FOLFOX + Irinotecan

zugelassen

Rasch

FOLFIRI + Cetuximab

Phase III: **RR + PFS**

Tumor

FOLFOX/XELOX + Bevacizumab

Phase III: **PFS**

Risiko

FOLFOX (XELOX) + Cetuximab

Phase II: **RR**

Multiple

Keine Option für Resektion

Schwere Komorbidität

Biolog. Alter ≥ 75 J.

Metaanalyse: „Optimale“ Kombination bei PS2

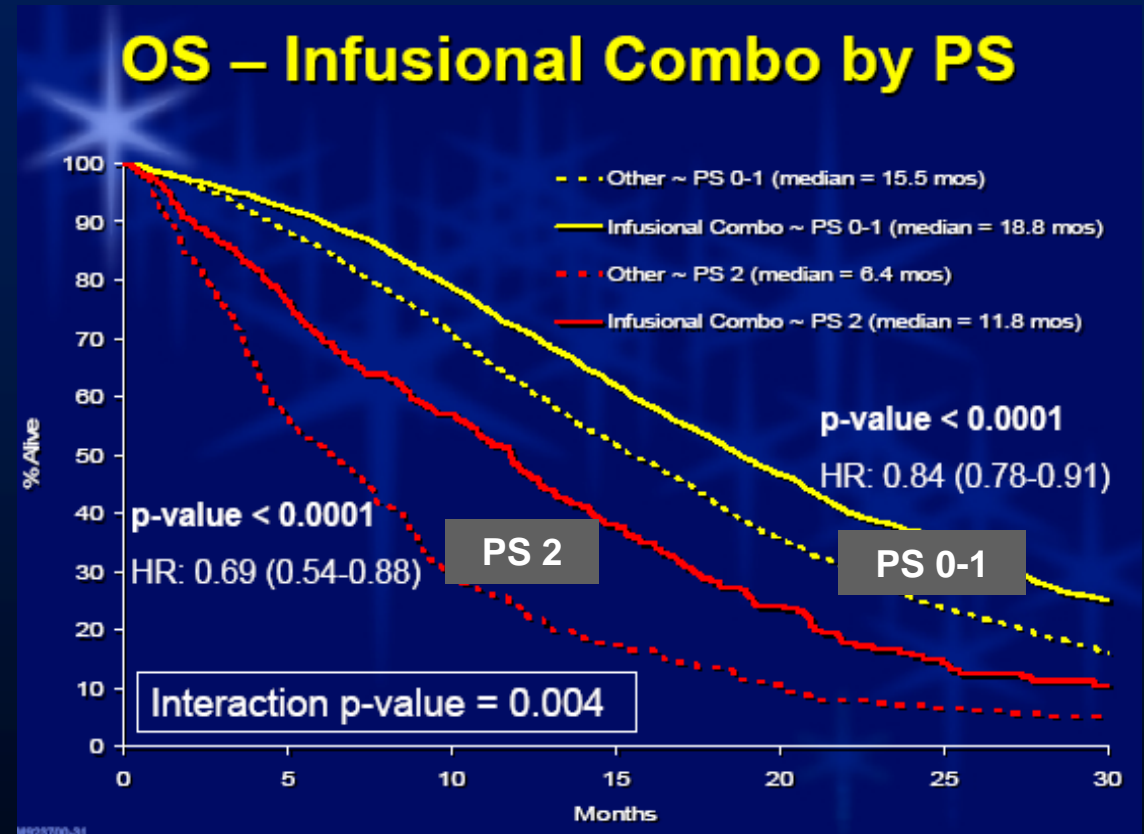
9 rand. 1st-line-Studien

(nur Chemotherapie)

N=6286

PS 2 Patienten: ca. 9%

„Optimale“ Kombinationen	Mono oder Bolus
FOLFIRI	5FU / FS inf.
FOLFOX	IFL
CapOx	



Gesamtüberleben

Sequenztherapiestudien

LIFE trial; n = 725

1°line
 2°line
 Inf. 5FU/FA
 Inf. 5FU/FA plus Oxaliplatin

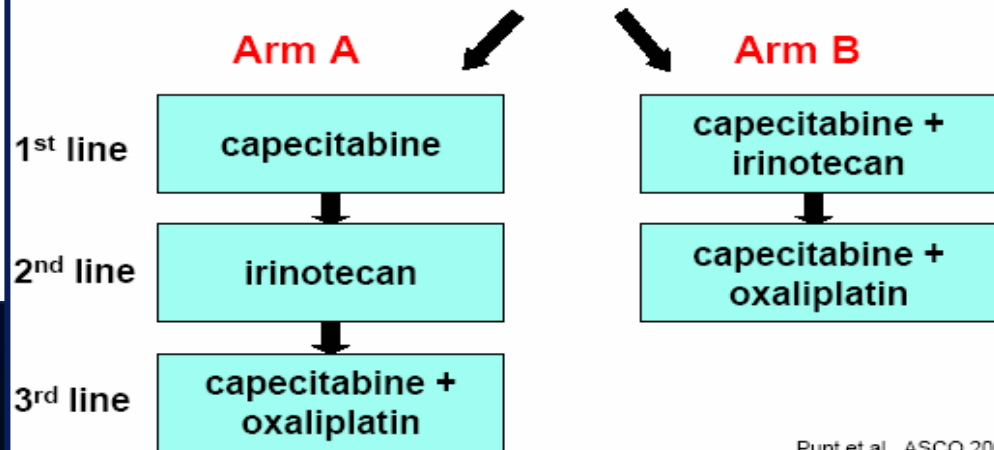
Focus trial, n = 2135

1°line	Progression	2°line	3rd drug/line
Sequential			
		ecan	Cap OX
		irinotecan („mFOLFIRI“)	Cap OX
		Oxaliplatin („mFOLFOX“)	Cap Iri
			Cap OX
			Cap IRI
			1°: OS? ↑

Seymour et al., ASCO 2005

CAIRO Studie

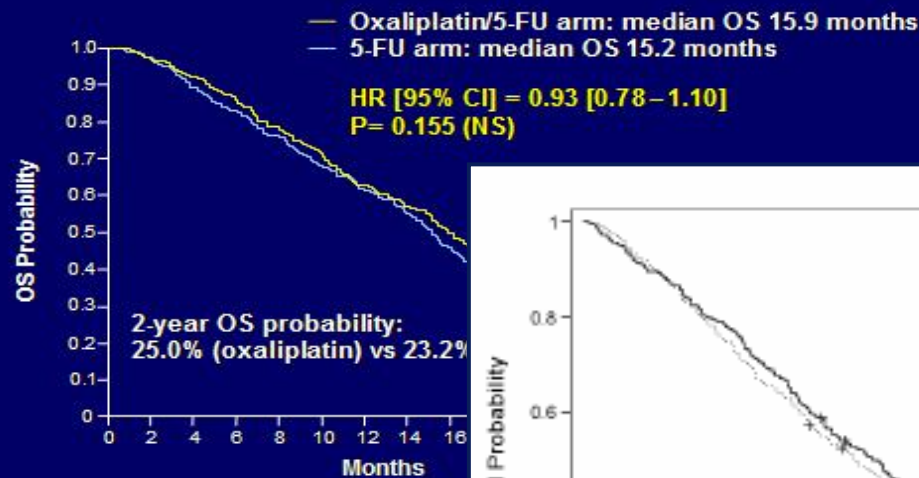
N=803, keine Beschränkungen hinsichtlich Einschlusskriterien



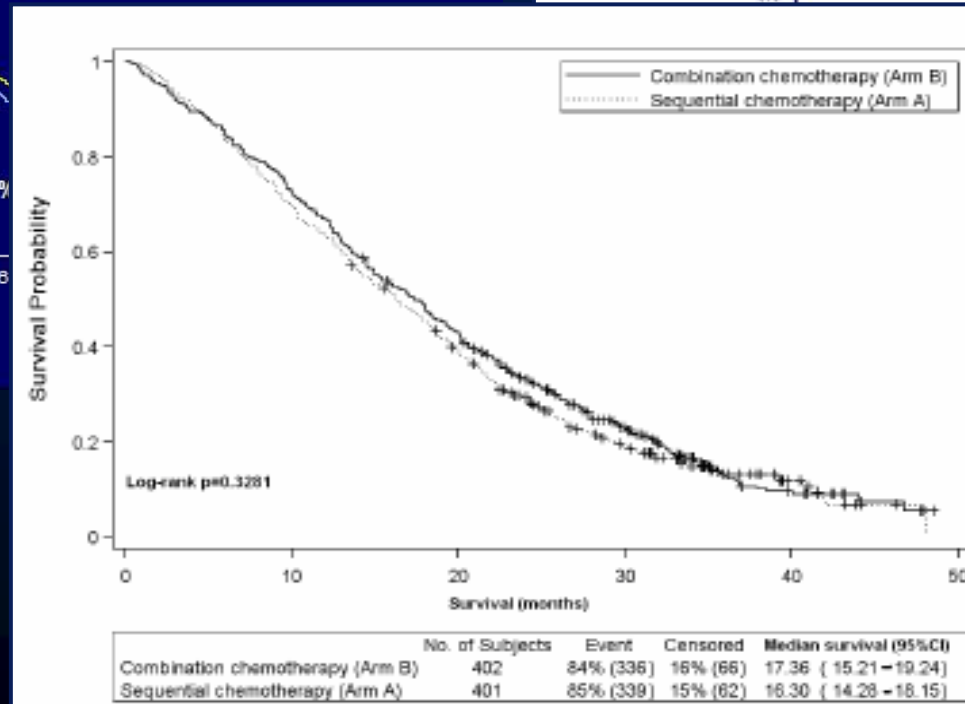
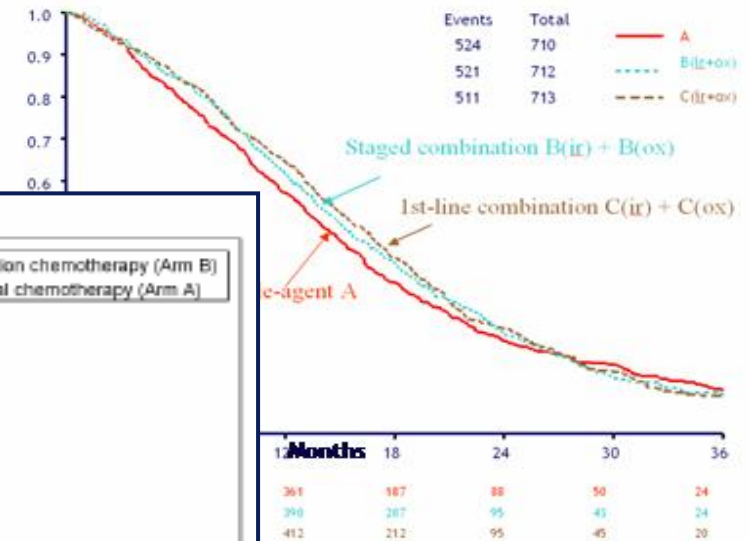
Punt et al., ASCO 2007

Sequenztherapiestudien: LIFE, FOCUS und CAIRO, n = 3663

LIFE Study: Overall Survival (ITT)



Overall survival (1556 events)



Pluzanska et al., ASCO 2005; Seymour et al., Lancet 2007; Koopman et al., Lancet 2007

Differentialtherapie nach klinischer Ausgangssituation

Leber +/- Lungenmets.
potentiell resektabel
Keine KI gegen OP

**Aktivste verfügbare Therapie
(→ RR!)**

Multiple Mets.
Rasche Progression
Tumorbedingte Symptome
Risiko für Organkomplikation

**Aktivste mögliche Therapie
(→ RR → PFS)**

Multiple Mets.
Keine Option für Resektion
Schwere Komorbidität
Biolog. Alter ≥ 75 J.

**Sequenztherapie ist Option
(→ PFS)**

Therapiestrategie beim metastasierten KRK weniger intensive Primärtherapie

First-line
therapy

5-FU (or capecitabine)
+/- bevacizumab

FOLFIRI

Second-line
therapy

FOLFOX

irinotecan

FOLFIRI

cetuximab

Third-line
therapy

irinotecan

cetuximab +
irinotecan

cetuximab +
irinotecan

FOLFIRI

Fourth-line
therapy

cetuximab +
irinotecan +
bevacizumab

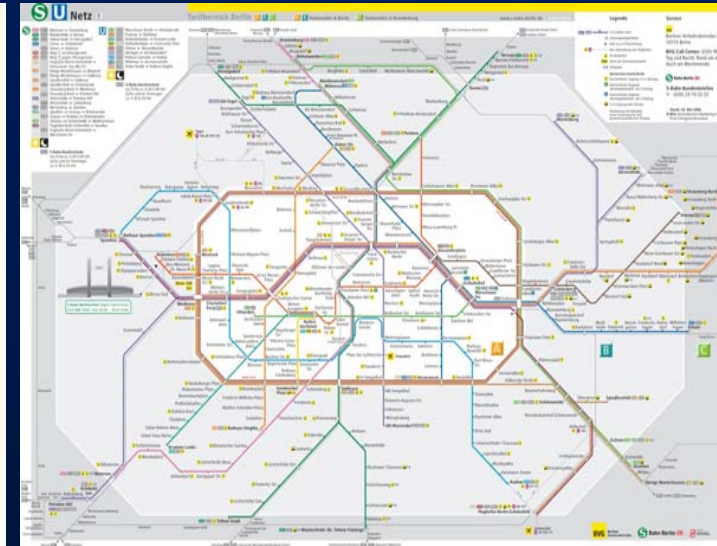
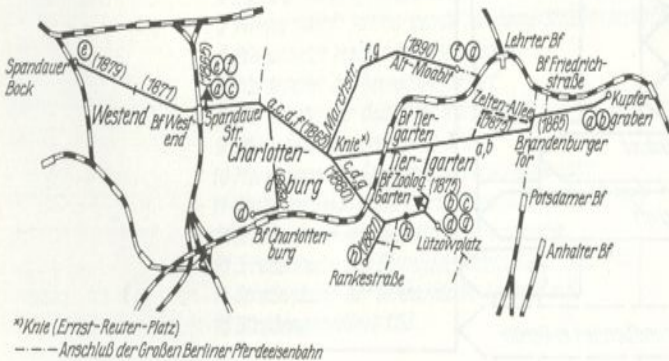
FOLFOX

FOLFOX

cetuximab +
irinotecan

Gibt es überhaupt noch „Linien“ ?

Berlin
Berliner Pferdeisenbahn
Spurweite: 1435 mm
Stand: 1890



bis 90´er Jahre

die 00´er

5-FU -> 5-FU

Mitomycin C

Irinotecan mono

„crossover“:

FOLFOX-> FOLFIRI

FOLFIRI -> FOLFOX

jetzt

RR

„crossover“

4-10%

EGFR moAB

12%

Oxaliplatin reind.

9-30%

Irino/Cetuxi

23%

FOLFOX/Beva

23%

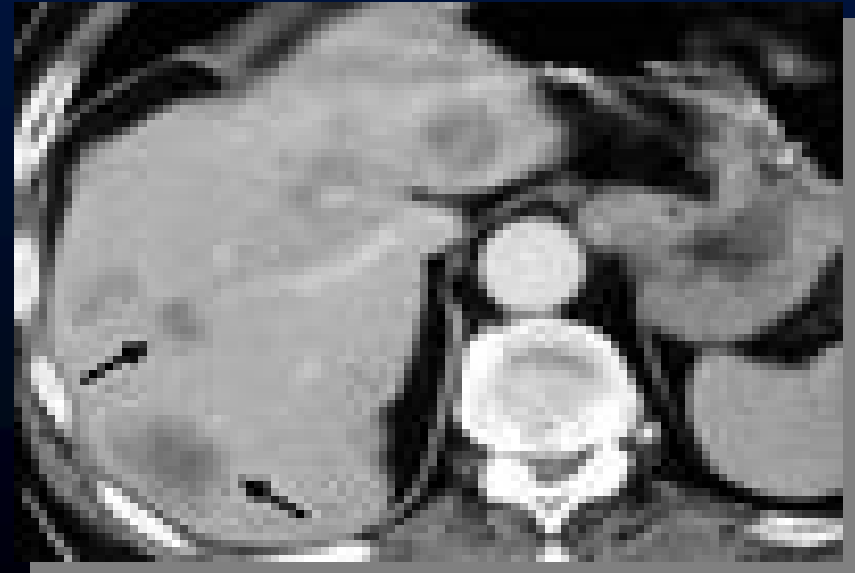
Irino/Cet/Beva

40%

Lebermetastasen bei mKRRK

Bei jedem dritten Patienten
ist die Leber die einzige Manifestation

Auch bei primär irresektablen ist die
Resektion oder Ablation Therapieziel



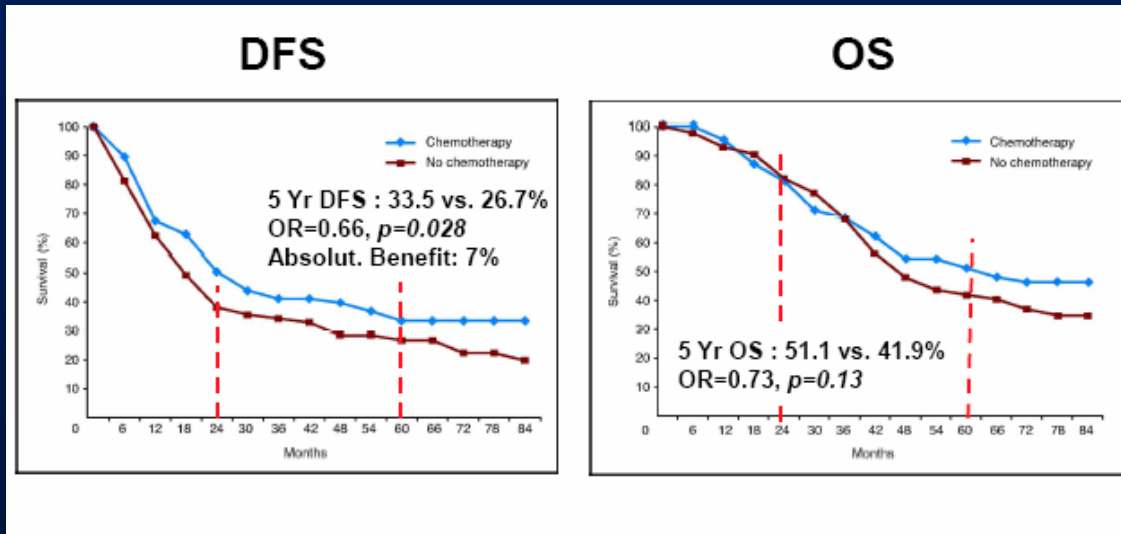
Prognose nach Lebermetastasenresektion: Fong-Score

Table CLINICAL RISK SCORE FOR TUMOR RECURRENCE

Score	Survival (%)					Median (mo)
	1-yr	2-yr	3-yr	4-yr	5-yr	
0	93	79	72	60	60	74
1	91	76	66	54	44	51
2	89	73	60	51	40	47
3	86	67	42	25	20	33
4	70	45	38	29	25	20
5	71	45	27	14	14	22

Each risk factor is one point: node-positive primary, disease-free interval <12 months, >1 tumor, Size >5 cm, CEA >200 ng/ml.

Adjuvante systemische Therapie nach Lebermetastasenresektion: ÜL-Vorteil?



Portier et al., J Clin Oncol 2006

Autor	Design	n	DFS/OS
Langer 2002	5-FU/FS Bolus x6 M1 (1-4, Leber/Lunge)	129 (-22) (Ziel: 478)	HR: 1.28/1.30 <i>n.s.</i>
+ Portier 2002	5-FU/FS Bolus x6 M1 (Leber)	167 (-5) (Ziel: 200)	Diff: +9%/+7% <i>n.a.</i>
= Mitry 2006	Metaanalyse	278	HR: 1.33/1.30 $p=0.059$ (PFS)

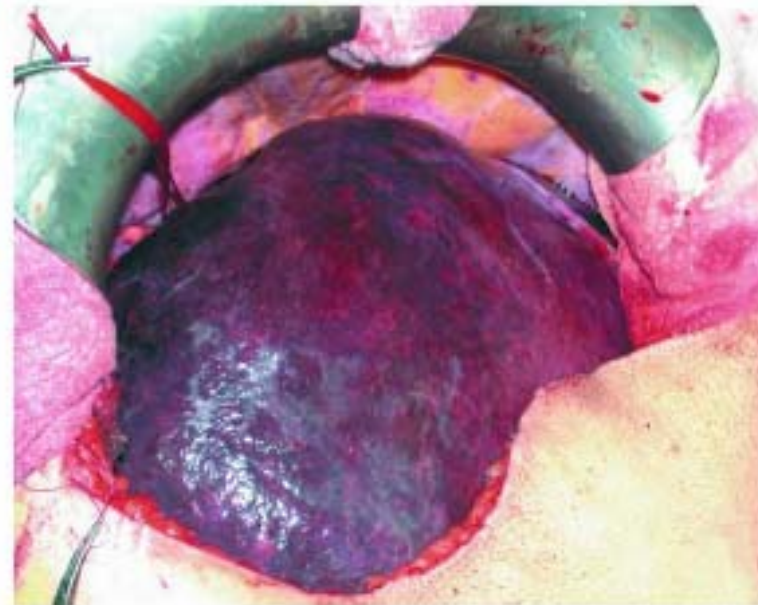
„Metaanalyse“

Mitry et al., ASCO 2006

Präoperative Chemotherapie: Leberveränderungen



CASH
V.a. Irinotecan



„Blue Liver“
V.a. Oxaliplatin



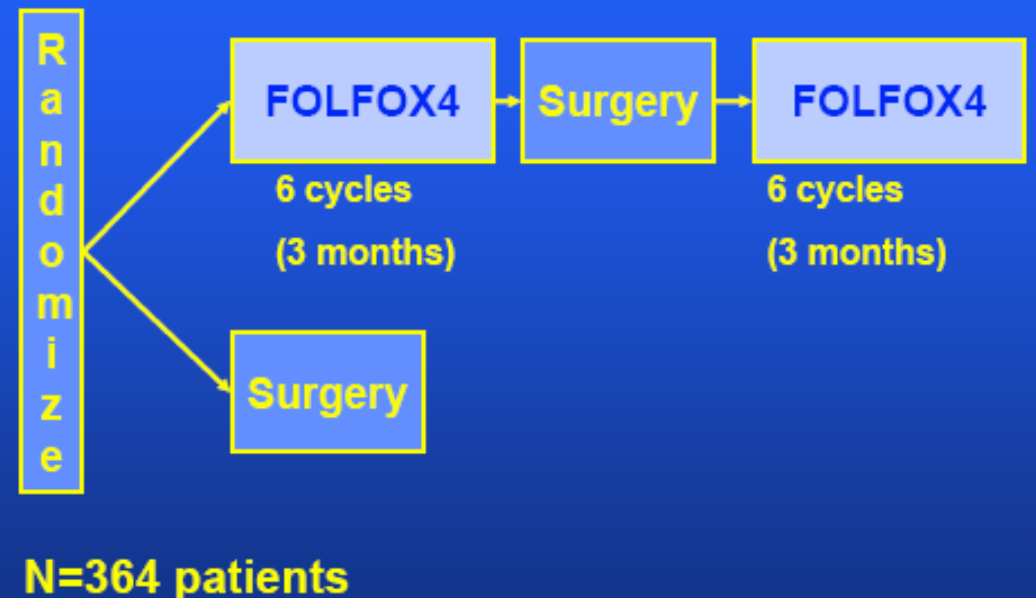
Peri-operative FOLFOX4 chemotherapy and surgery for resectable liver metastases from colorectal cancer

Final efficacy results of the E Intergroup phase III study 4

B. Nordlinger, H. Sorbye, B. Glimelius, G.J. Poston,
P. Rougier, W.O. Bechstein, J. Primrose, E.T. Walp,
T. Gruenberger

Statistical analysis L. Collette

For the EORTC GI Group, CR UK, ALMCAO, A
FFCD

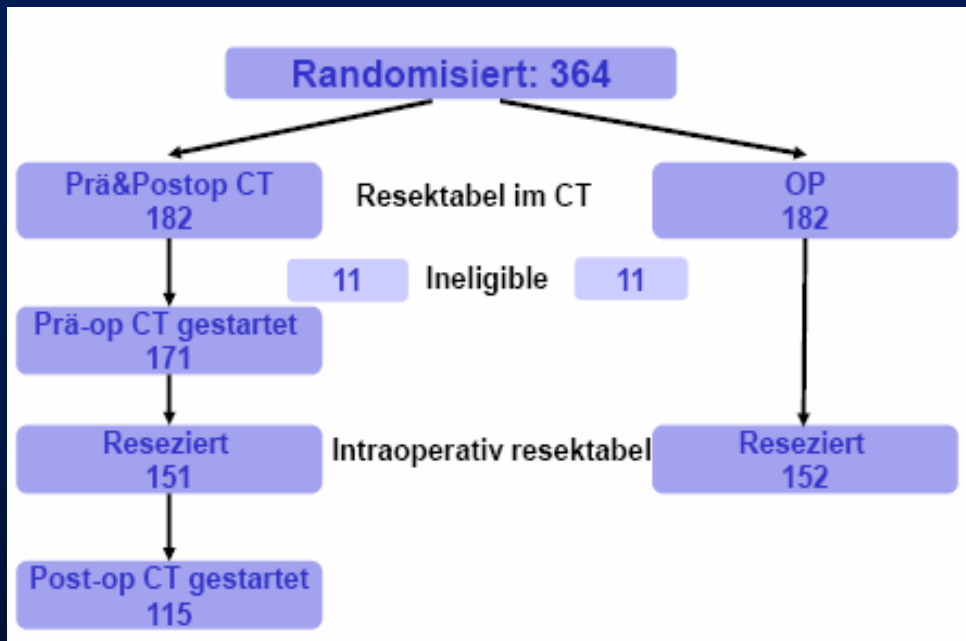


- Definition of progression
 - Recurrent or progressive disease
 - Metastases not resectable at surgery
 - Death of any cause if prior to progression
- Objective: to demonstrate a 40% increase in median PFS (HR=0.71) with 80% power and 2-sided significance level 5%
- Sample size: 330 patients (for 278 events)
- 364 patients (182 x 2) recruited from September '00 to July '04

Perioperative Komplikationen

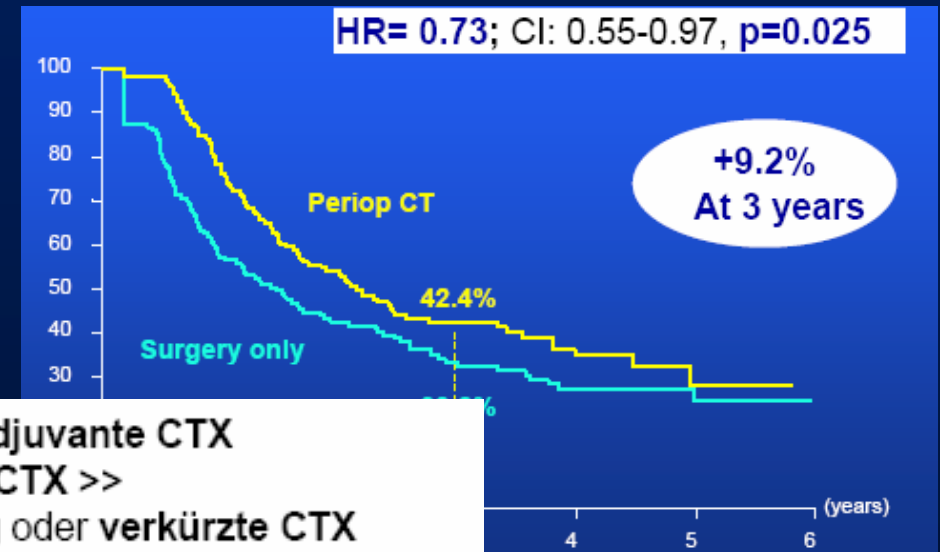
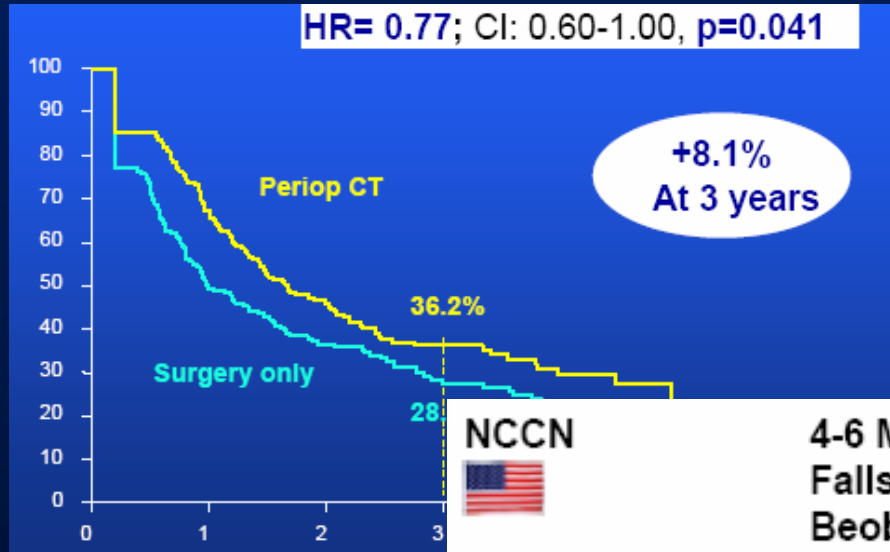
	Peri-op CT	OP
Post-operative Komplikationen*	40 /159 (25.2%)	27 / 170 (15.9%)
Blutungen	3	3
Biliäre Fistel	12	5
Leberinsuffizienz (Bili ↑)	11	8
Wundinfektionen	4	4
Intra-abdominelle Infektionen	8	2
Reoperation	5	3
Sonstige	25	16
Post-operativer Tod	1 patient	2 patients

EORTC 40983: Krankheitsfreies ÜL



	N pts Surgery	% absolute difference in 3-year PFS	Hazard Ratio (Confidence Interval)	P-value
All patients	182	+7.2% (28.1%/ 35.4%)	0.79 (0.62-1.02)	P=0.058
All eligible Patients	171	+8.1% (28.1% / 36.2%)	0.77 (0.60-1.00)	P=0.041
All resected Patients	151	+9.2% (33.2% / 42.4%)	0.73 (0.55-0.97)	P=0.025

EORTC 40983: Results and Conclusion



Eligible

NCCN



4-6 Monate adjuvante CTX
Falls prä-OP CTX >>
Beobachtung oder verkürzte CTX

Franz. LL '02



„Kann“-Empfehlung zur adjuvanten Tx
5-FU oder mehr

EORTC



3 Monate CTX >> OP >> 3 Monate CTX

S3-LL KRK '04
Aktualisierung



keine Therapie
ca. 9'2007 erwartet