

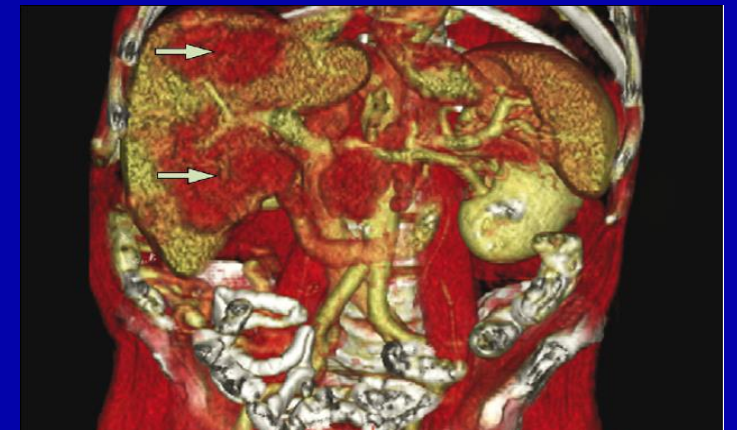


**Onkologická klinika 1.LF UK VFN a ÚVN**  
ÚRO FNB 1.LF UK , Katedra klinické onkologie IPVZ

**Kontroverze léčby synchronních metastáz  
karcinomů tlustého střeva a konečníku**

**Pohled onkologa**

**L.Petruželka**



# Nový rozměr onkologické péče

cesta ke zlepšení léčebných výsledků

---

## Precizní onkologie

Individualizace léčby pro každého nemocného a pro každý nádor („léčba na míru“) na základě molekulární (genové) charakteristiky nádorové choroby a genové výbavy každého pacienta

## Personalizovaná onkologie

Léčba přizpůsobená charakteristice nemocného („adresná léčba“) vycházející z filosofie jedinečnosti každého pacienta

## Proč:

Molekulární heterogenita nádorové nemoci

Heterogenita hostitelů nemoci

# **Pokroky v onkologické léčbě KRK**

---

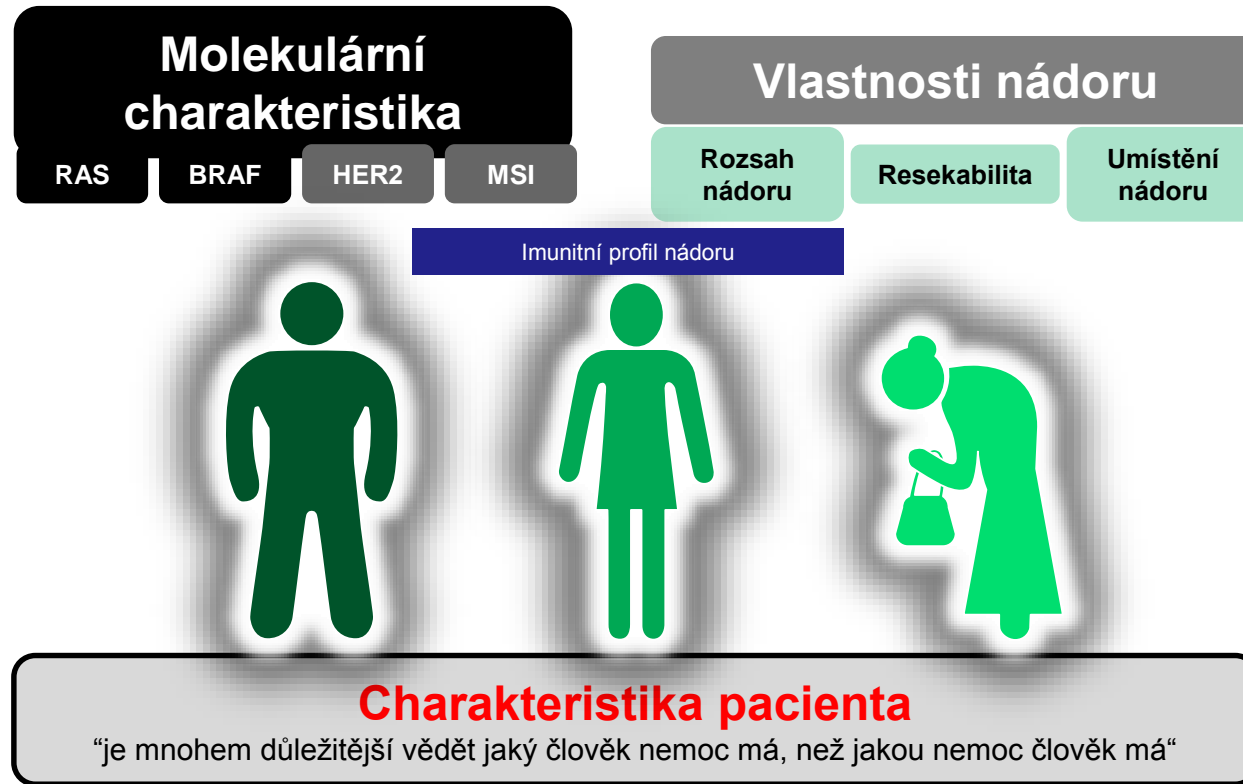
**Personalizovaná léčba**

**Mezioborové rozhodování**

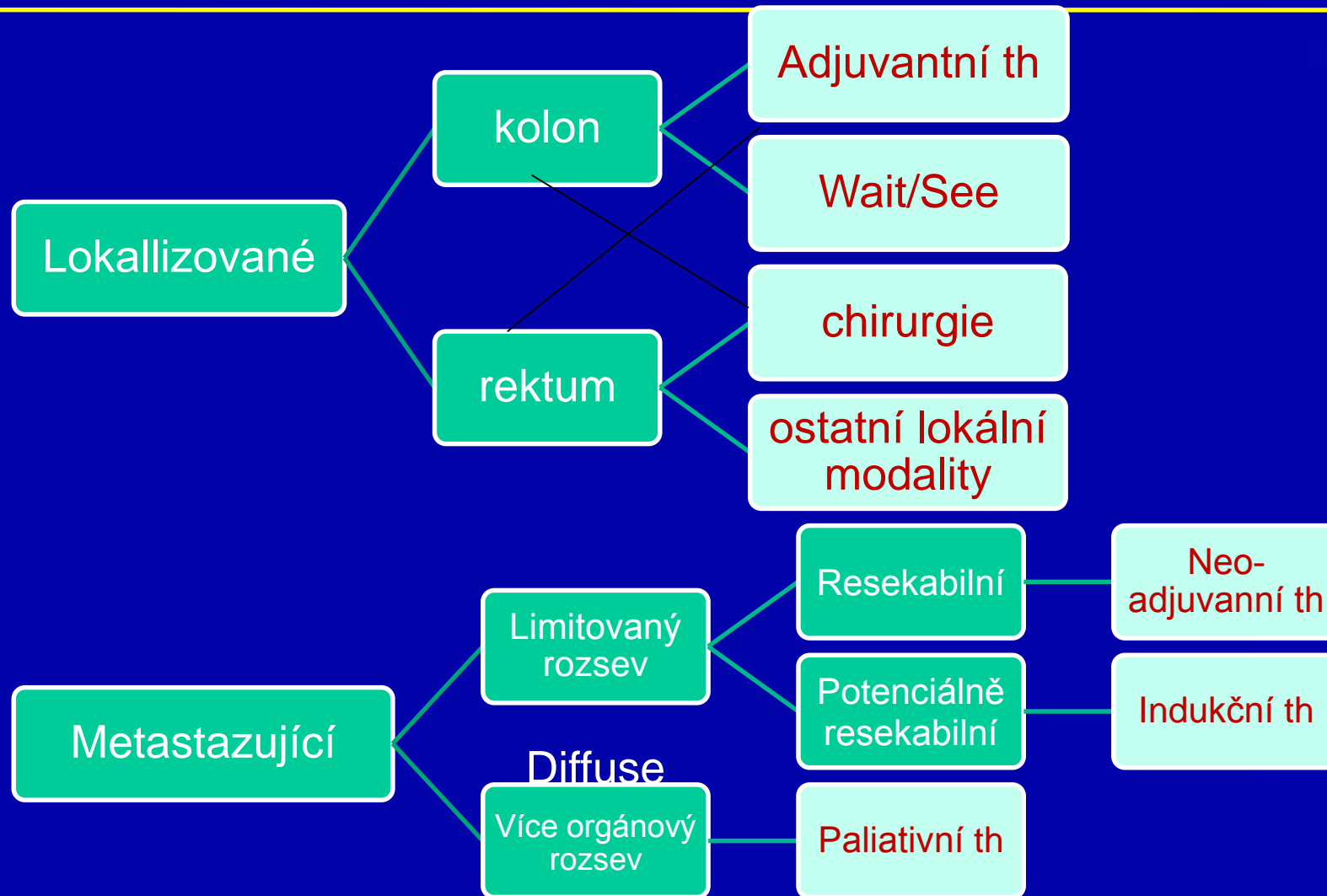
**Koncept integrované kontinuální léčby**

**Koncept léčby oligometastatického onemocnění**

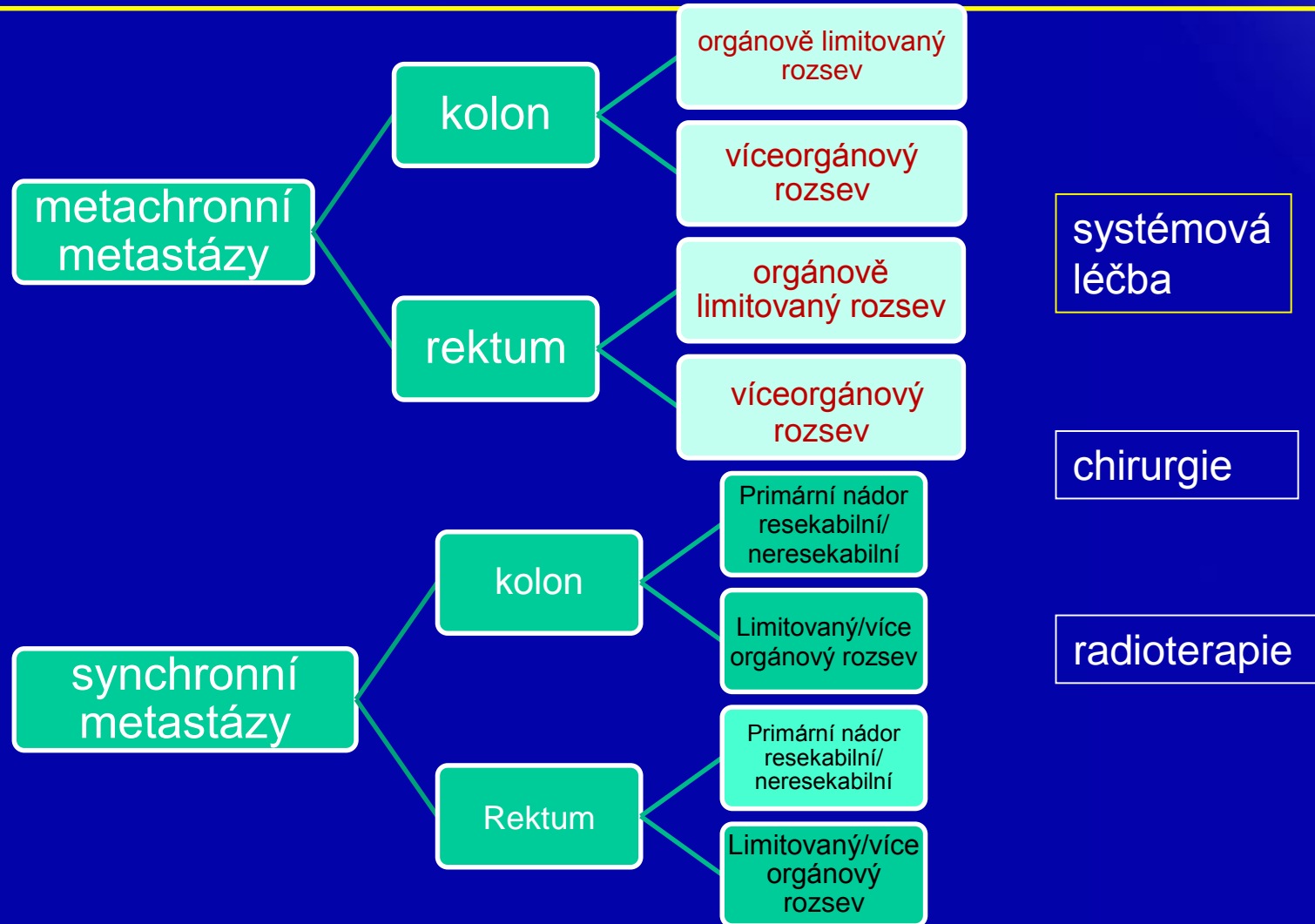
# KRK – klinická / makroskopická a mikromolekulární heterogenita



# KRK – klinická heterogenita – heterogenita léčebných možností



# metastazující KRK – klinická heterogenita – heterogenita léčebných možností



# Cesty ke zlepšení léčebných výsledků:

---

**Mezioborová spolupráce**

**(funkční „tumor board“)**

**Komplexní léčba**

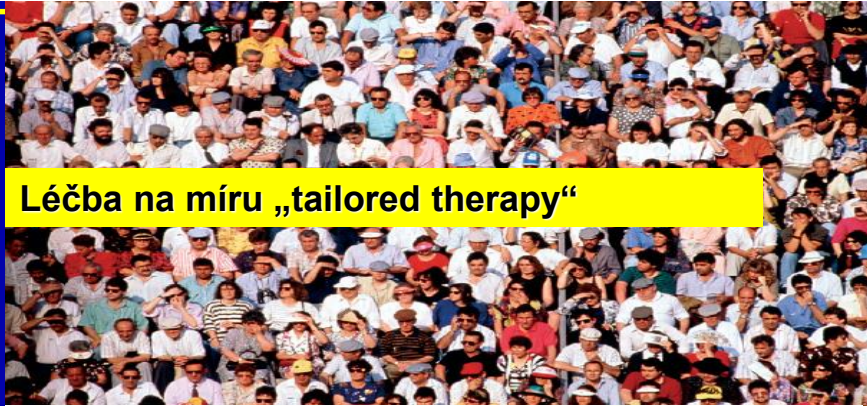
**propojení všech léčebných modalit**

**Personalizovaná medicína**

**klinické využití biomarkerů**

**Individualizace léčby**

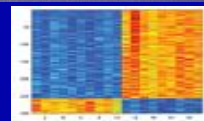
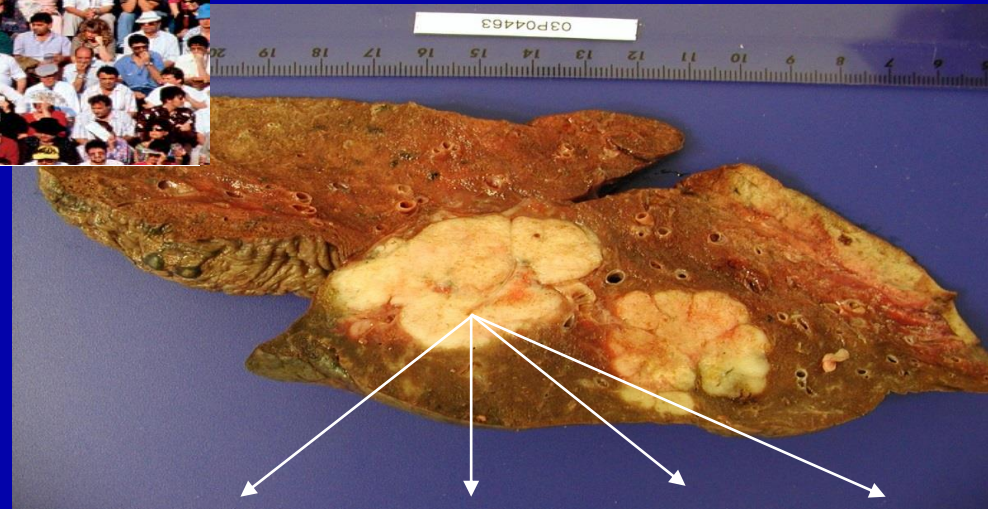
Ukončení konceptu stejné léčby s onemocněním ve stejné anatomické lokalizaci  
stejného histologického typu stejného klinického stadia



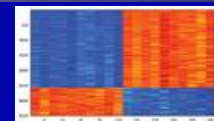
Léčba na míru „tailored therapy“

Heterogenita hostitelů nemoci

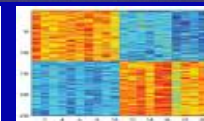
Molekulární heterogenita nádorové nemoci



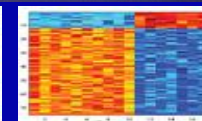
KRAS



EGFR



MYC



MET



# Principy mezioborové spolupráce v léčbě metachronních KRK

---

## Mezioborová diskuze u všech nemocných s JMET

Pro: snížení rizika nezařazení „vhodných nemocných“  
nejednotná definice „neresekability“

Proti: „overloading“ MDT

## Pokud není resekce místně proveditelná ale potenciálně možné odeslání na expertní pracoviště

Pro: centralizace specializovaných výkonů

Proti: klinická praxe

# Stanovení iniciální léčebné strategie

---

## Mezioborový tým

“Agresivní” nebo konzervativní “méně agresivní”  
přístup ?



- Rozdílná léčba
- Rozdílný léčebný cíl

# Proč multidisciplinární tým?

---

Resekce jaterních(plicních) metastáz

je součástí standardní léčebné strategie mKRRK

- při nevhodném postupu bez chirurgické intervence může nemocný přijít o šanci na vyléčení (prodloužení doby přežití)

# **Příspěvek klinického onkologa v rozhodovacím procesu**

---

**Klinický onkolog potřebuje chirurga... Resekabilita ? Timing chirurgické intervence ?**

**Bez chirurgické intervence nelze dosáhnout déletrvajícího léčebného efektu**

**Chirurg potřebuje klinického onkologa ...-konverze primárně neresekabilního onemocnění ....perioperační systémová léčba – adjuvantní léčba po chirurgické intervenci**

# Příspěvek klinického onkologa

---

- Zajištění funkčnosti multidisciplinárního týmu
- Evaluace všech nemocných při diagnóze metastatického postižení a jejich předvedení a MTD
- Výběr chemoterapie +/- cílené léčby
- Optimální načasování chirurgického výkonu

# Cesty ke zlepšení léčebných výsledků:

---

**Mezioborová spolupráce**

**(funkční „tumor board“)**

**Komplexní léčba**

**propojení všech léčebných modalit**

**Personalizovaná medicína**

**klinické využití biomarkerů**

**Individualizace léčby**

**Individualizovaná KRK v klinické praxi**

**Vnitřní guidelines**

**Každý nemocný s JM (bez další extenzivní extrahepatální diseminace musí být předveden na mezioborovém semináři se zapisem si dekurzu (platí i pro plicní metastázy)**

**Rozhodnutí o léčbě s využitím vyjmenovaných léků musí být potvrzeno vnitřním seminářem**



# Klinická evidence

---

- při nevhodném postupu bez chirurgické intervence může nemocný přijít o šanci na vyléčení (prodloužení doby přežití)

Choti MA, Green MR, Wong SL, et al:

Medical oncologists' assessment of resectability in patients with liver-limited metastatic colorectal cancer.  
NCCN 18th Annual Conference, 2013.



# Otázky pro klinického onkologa

---

## farmakoterapie

- Jaký režim
- Kdy zařadit chirurgickou intervenci
- Jak často kontrolovat léčebnou odpověď
- Jak dlouho
- Jak postupovat při progresi v průběhu úvodní farmakoterapie



# Multidisciplinarity: The Advantages...

---

1. No dogmatic decision ...
2. Quicker decision for the strategy: all specialists around the patient
3. 3. Dynamic reevaluation: the good treatment at the good timing
4. 4. Synergy in the efficiency of all treatments

# Vnitřní doporučení

---

**Cílená biologická léčba nesmí být zahájena bez znalosti stavu RAS a BRAF**

**Podávání cetuximabu/panitumumabu není indikováno u RAS a BRAF V006E mutace**

**Kontraindikace antiangiogenní léčby bevacizumab/aflibercept**

- 1. Velký chirurgický v odstavu méně než 28 dní**
- 2. Aktivní krvácivé projevy**
- 3. Neléčené hemorhagické mozkové metastázy**
- 4. Arteriální v odstavu 6 až 12 měsíců**

# Proč multidisciplinární tým?

---

Resekce jaterních metastáz

je součástí standardní léčebné strategie mKRRK

- při nevhodném postupu bez chirurgické intervence může nemocný přijít o šanci na vyléčení (prodloužení doby přežití)

# „Personalizovaná“ léčba metastazujícího kolorektálního ca shodné klinické stadium – rozdílný léčebný záměr

---

## 1. Potenciálně kurativní záměr

- perioperační systémová léčba iniciálně resekabilních jaterních metastáz
- předoperační (neoadjuvantní, konverzní) systémová léčba iniciálně neresekabilních jaterních metastáz s předpokládanou konverzí na resekabilní stav

## 2. Radikální záměr: prodloužení doby do progresu a doby přežití

- déletrvající kontrola nádorového růstu

## 3. Paliativní záměr

- symptomatická úleva, ↑QOL

# Proč multidisciplinární tým?

---

## Resekce jaterních metastáz

- je součástí standardní léčebné strategie mKRK
- při nevhodném postupu bez chirurgické intervence může nemocný přijít o šanci na vyléčení

# Význam mezioborové spolupráce v léčbě jaterních metastáz KRK

---

- ▶ Dlouhodobý léčebný efekt:
  - ◆ při samostatné chemoterapii pouze u 1% až 2% nemocných
  - ◆ při chirurgické intervenci u > 30% nemocných
- ▶ Mezioborová diskuze všech nemocných s JMET nutná
- ▶ Pokud není resekce místně proveditelná, ale potenciálně možná, odeslání na expertní pracoviště
- ▶ Při nevhodném postupu bez chirurgické intervence může nemocný přijít o šanci na vyléčení



# Aktuální onkologická léčba kolorektálního karcinomu

## závěr

---

**Cesty ke zlepšení léčebných výsledků:**

**Mezioborová spolupráce**

**(funkční „tumor board“)**

**Komplexní léčba**

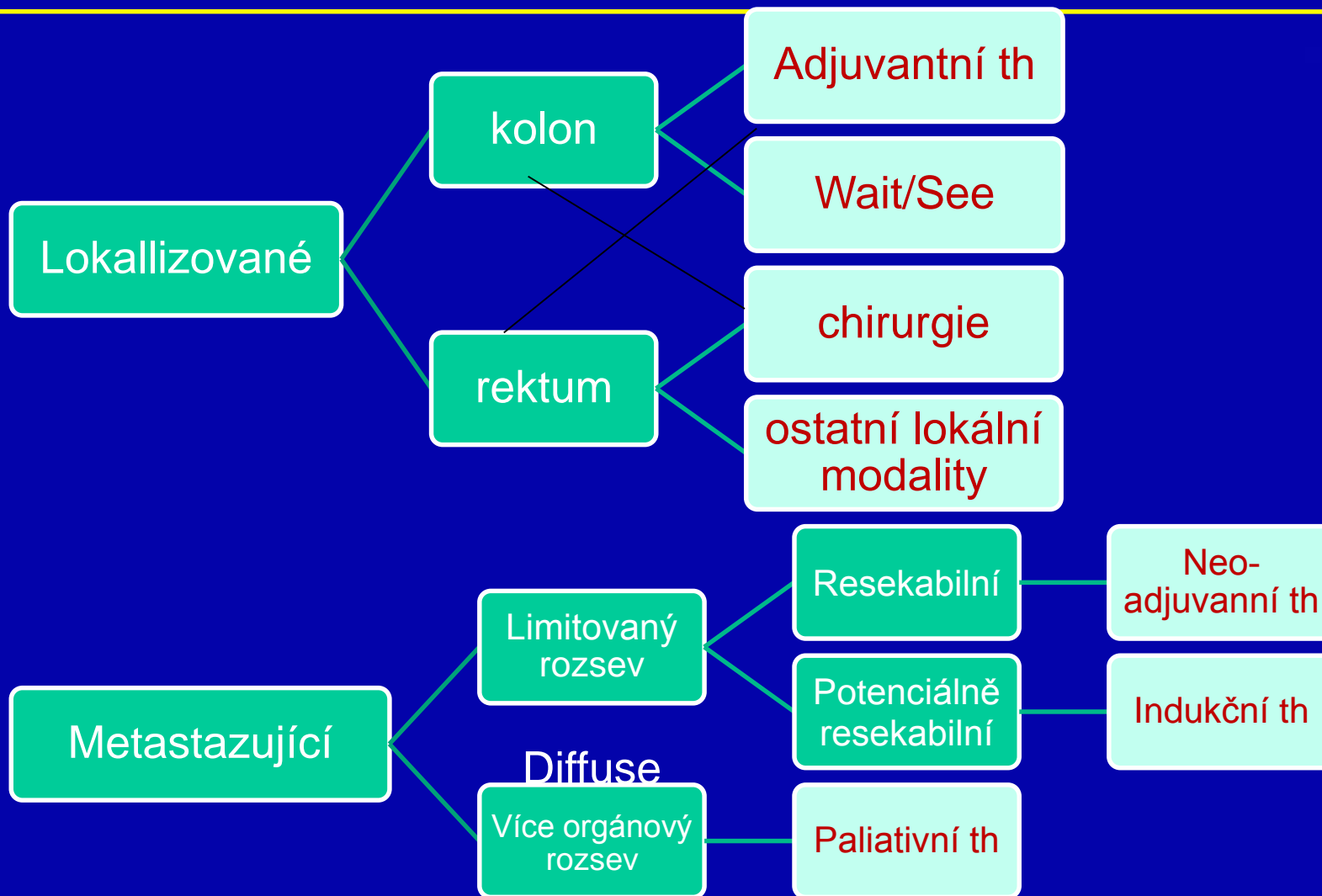
**propojení všech léčebných modalit**

**Personalizovaná medicína**

**klinické využití biomarkerů**

**Individualizace léčby**

# KRK – klinická heterogenita – heterogenita léčebných možností



# Kolorektální karcinom – jaterní metastázy

---

## Játra – nejčastější sídlo metastatického procesu KRK

- - u 50 - 75% nemocných s pokročilým KRK se vyvinou jaterní metastázy <sup>(1)</sup>
- - u 15 - 25% nemocných je metastatický proces v játrech již v době diagnózy <sup>(1, 2)</sup>
- - u 20 - 35% nemocných je metastatický proces pouze v játrech <sup>(3)</sup>

•1 - N. Kemeny, F. Fata, J. Hepatobiliary Pancreas Surg., 1999; 6: 39-49

2 - JK. Seifert, J. R. Coll. Surg. Edinb., 1998; 43: 141-54

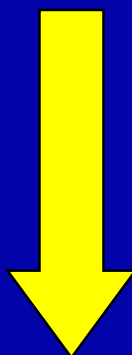
3 - MM. Borner, Ann. Oncol., 1999; 10, 6: 623-26

# Stanovení iniciální léčebné strategie

---

## Mezioborový tým

“Agresivní” nebo konzervativní “méně agresivní”  
přístup ?



- Rozdílná léčba
- Rozdílný léčebný cíl

# Otázka pro MDT

---

## Konverzní farmakoterapie

- **Jaký režim**
- **Kdy zařadit chirurgickou intervenci**
- **Jak často kontrolovat léčebnou odpověď**
- **Jak dlouho**
- **Jak postupovat při progresi v průběhu úvodní farmakoterapie**

# V klinické praxi musí interdisciplinární týmy řešit tři základní modelové situace:

---

- A) pacient s primárně resektabilními jaterními metastázami
- B) pacient s primárně neresektabilními metastázami, u kterých lze předpokládat možnost dosažení sekundární resektability
- C) pacient definitivně s neresektabilním onemocněním kde nelze očekávat za žádných okolností konverzi

# Multidisciplinary: The Advantages...

---

1. No dogmatic decision ...
2. Quicker decision for the strategy: all specialists around the patient
3. 3. Dynamic reevaluation: the good treatment at the good timing
4. 4. Synergy in the efficiency of all treatments

---

**The medical oncologist needs the surgeon... Resectability? Timing of–  
surgery Improved long-term survival**

**The surgeon needs the medical oncologist ...–Making unresectable  
patients resectable–Control the disease before surgery–Improved  
survival by neoadjuvant chemotherapy–Preventing recurrence after  
surgery**



# Multidisciplinarity: The Advantages...

---

1. No dogmatic decision ...
2. Quicker decision for the strategy: all specialists around the patient
3. 3. Dynamic reevaluation: the good treatment at the good timing
4. 4. Synergy in the efficiency of all treatments

# mKRRK – optimalizace léčebné strategie

---

- **mCRC ≠ mCRC**  
(rozdílné skupiny podle prognózy)
- **optimální ≠ maximální Tx (RR, PFS)**
- **obecné léčebné principy**  
(spíše než rigidní standardy)
- **identifikace prediktivních biomarkerů**  
(předpoklad pro cílené podání)

# Faktory ve vztahu k nádorovému onemocnění ovlivňující léčebný přístup



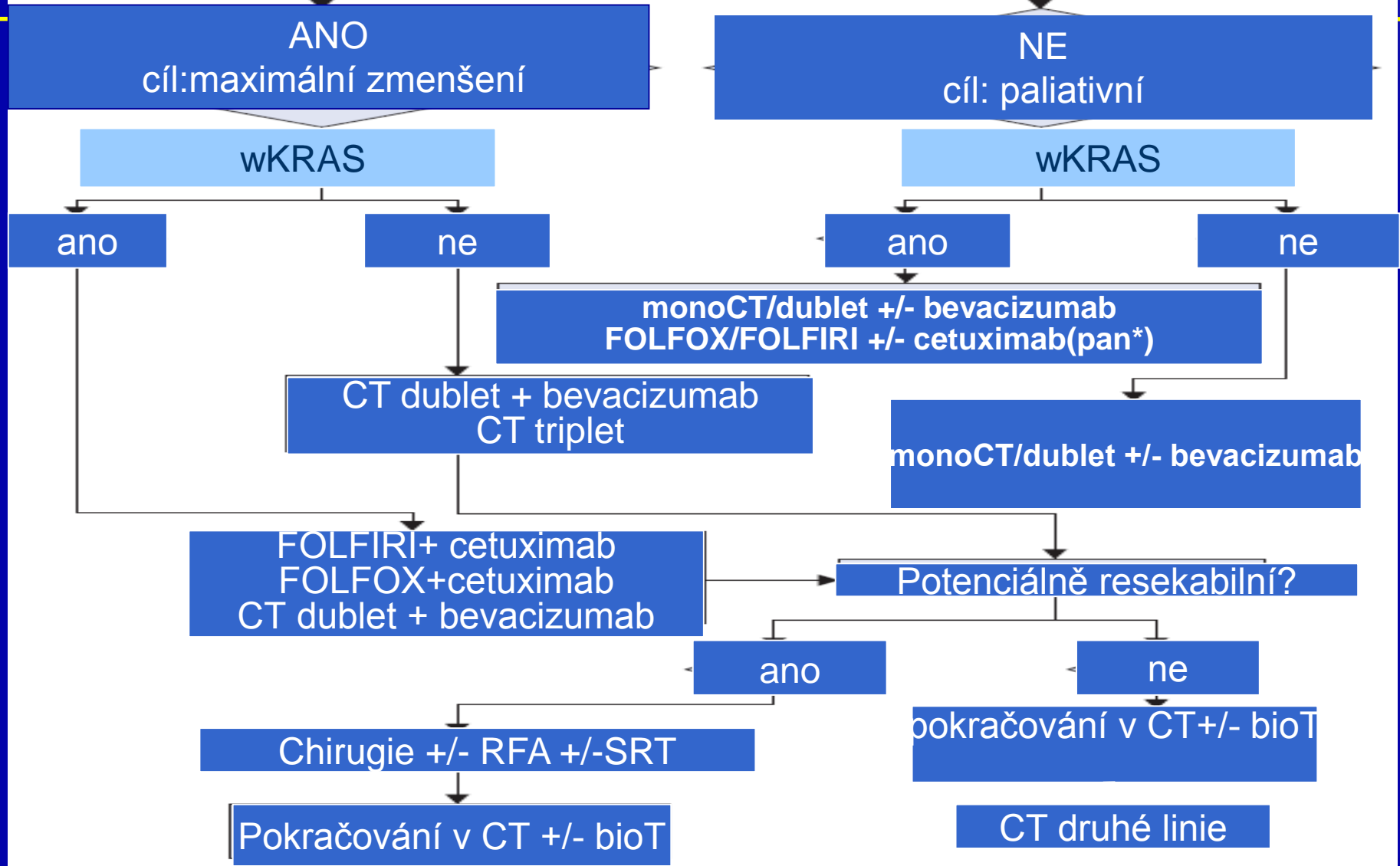
# Aplikovaná precizní onkologie v léčbě mKRK

## současný stav – využití pouze při výběru úvodní léčby

<b>RAS mutated</b>	FOLFOX + Bev	FOLFIRI + Bev	
<b>BRAF mutated, MSS</b>	FOLFOXIRI + Bev	Cetuximab + irinotecan + vemurafenib†	
<b>MSI-High</b>	FOLFOX + Bev	PD-1 inhibition	
<b>RAS/BRAF wildtype</b>			
• “Left sided”	FOLFOX + Cet/Pan (or Bev)	FOLFIRI + Bev (or Cet/Pan)	
• “Right sided”	FOLFOX + Bev	FOLFIRI + Bev	Irinotecan + Cet/Pan

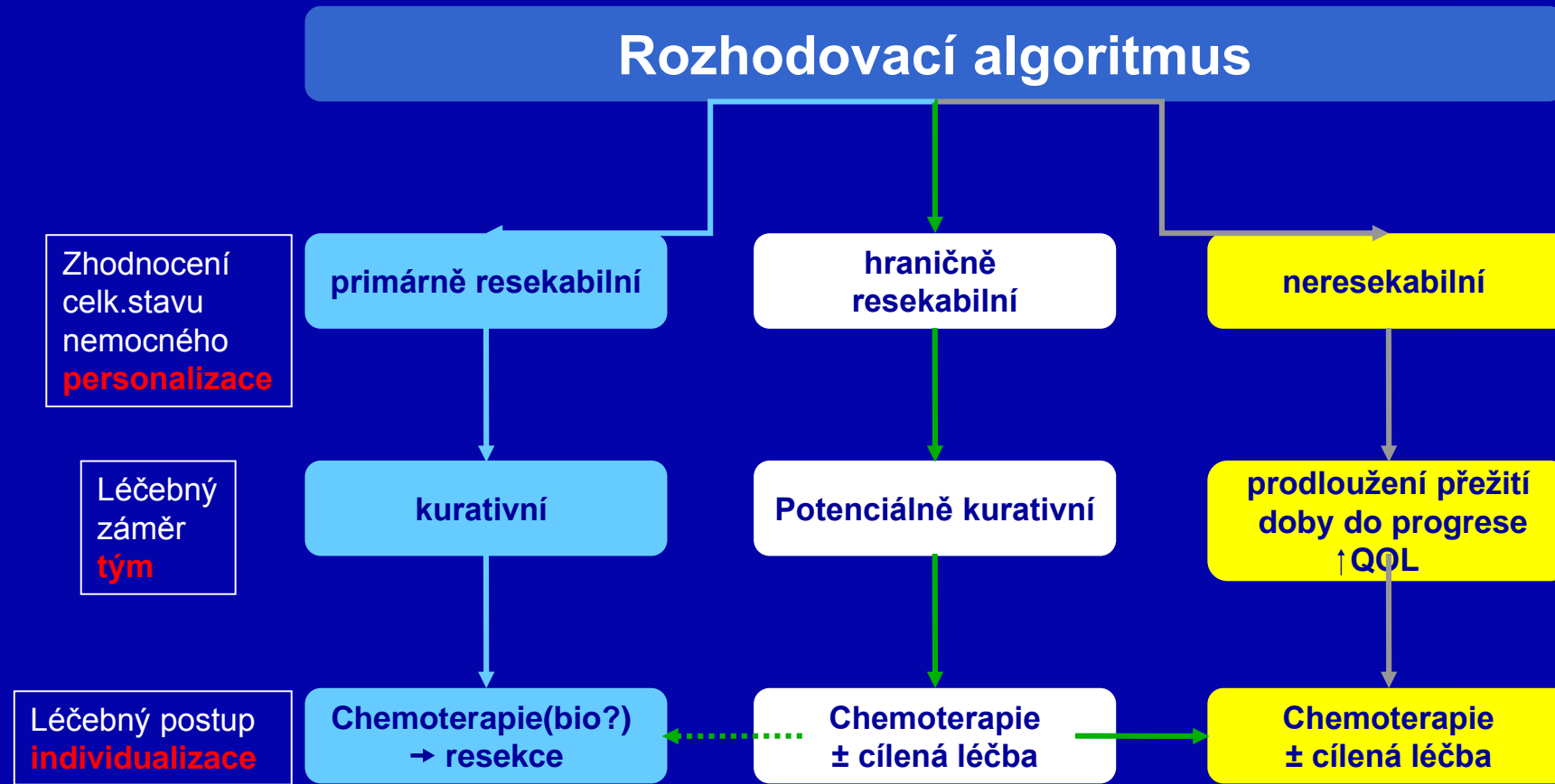
Metastazující onemocnění nevhodné pro prim. chirurgickou intervenci

**be** Oligometastatické onemocnění ?



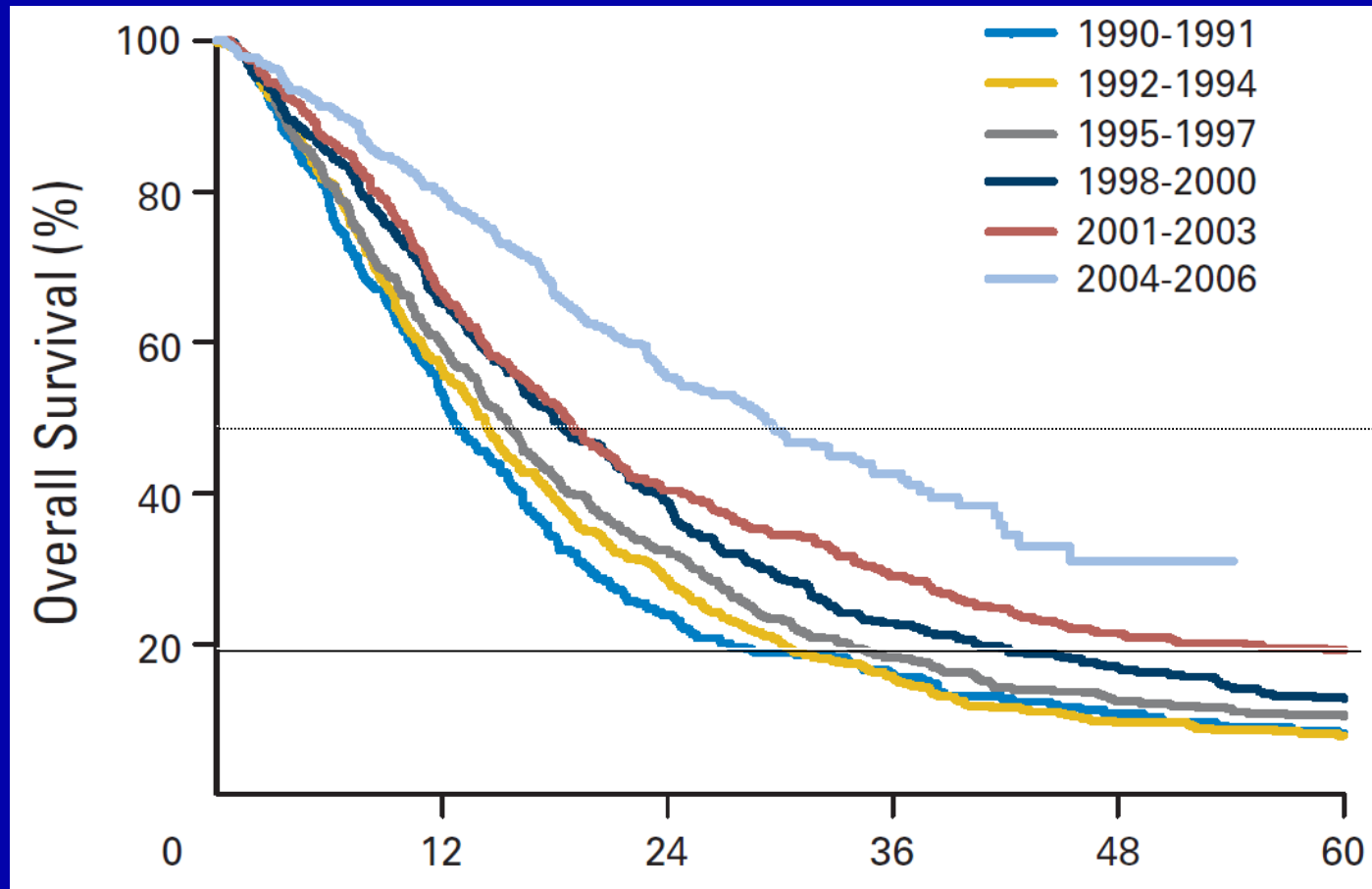
# Jak zlepšit léčebných výsledků cílené biologické léčby v první linii léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu :

Personalizovaný multidisciplinární individualizovaný léčebný přístup



# Léčba kolorektálního karcinomu jako model personalizovaného a zároveň multidisciplinárního přístupu

## Prodloužení doby přežití mKRK během 20 let



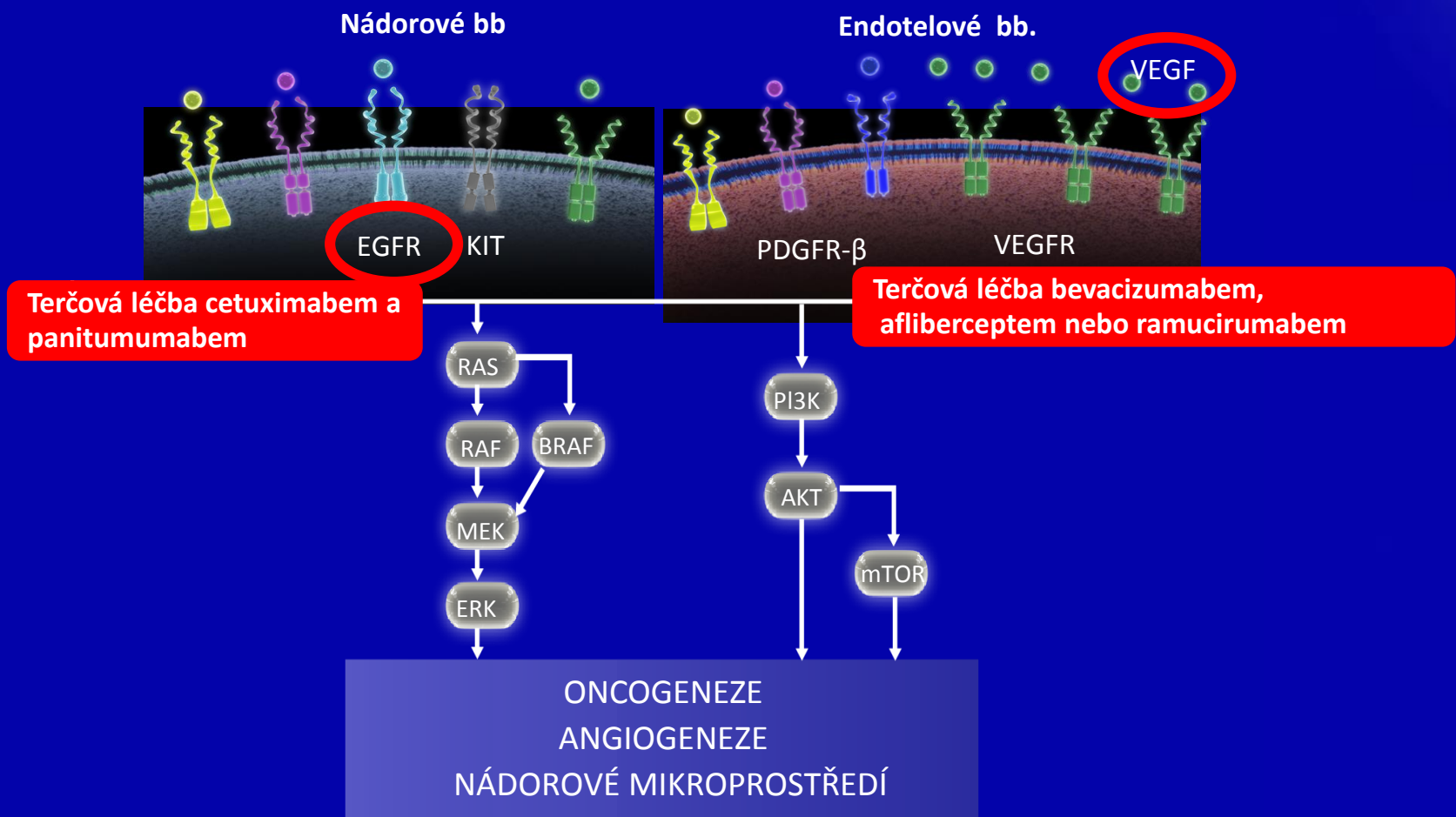
Kopetz et al, JCO 2009

# Vývoj systémové léčby mKRK

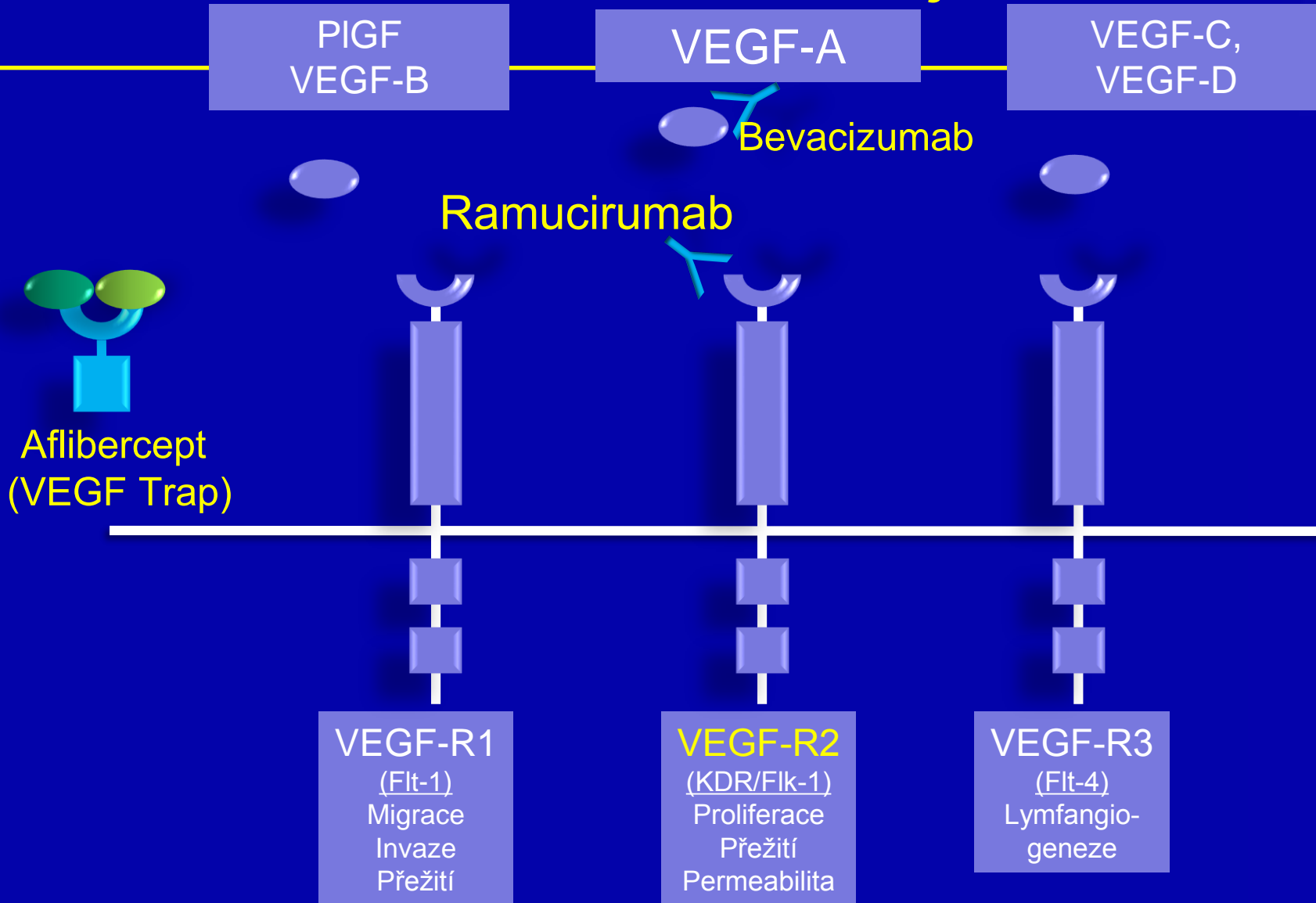
éra	léčba	MST	zlepšení	proporcionální zlepšení
1970	BSC	6 m	0	0
1990	5-FU	12 m	6 m	100%
2000	dublety	20 m	14 m	240%
Současnost	biochemoterapie	30 + m	24 m	500%



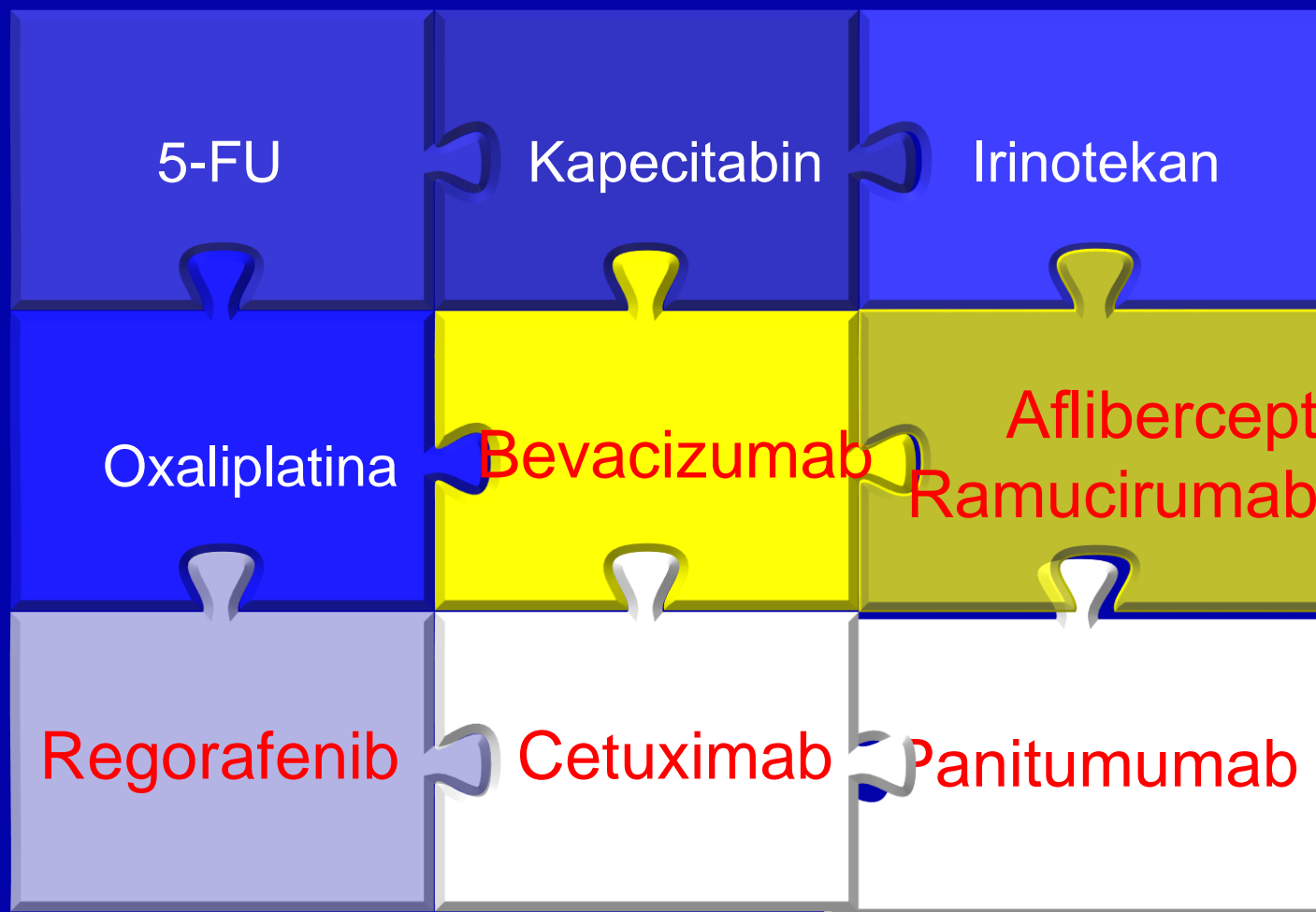
# Nejvíce rozpoznané signální dráhy a cílové struktury



# monoklonální Ab inhibující VEGF



# Armamentarium farmakoterapie metastazujícího CRC



# Kolorektální karcinom

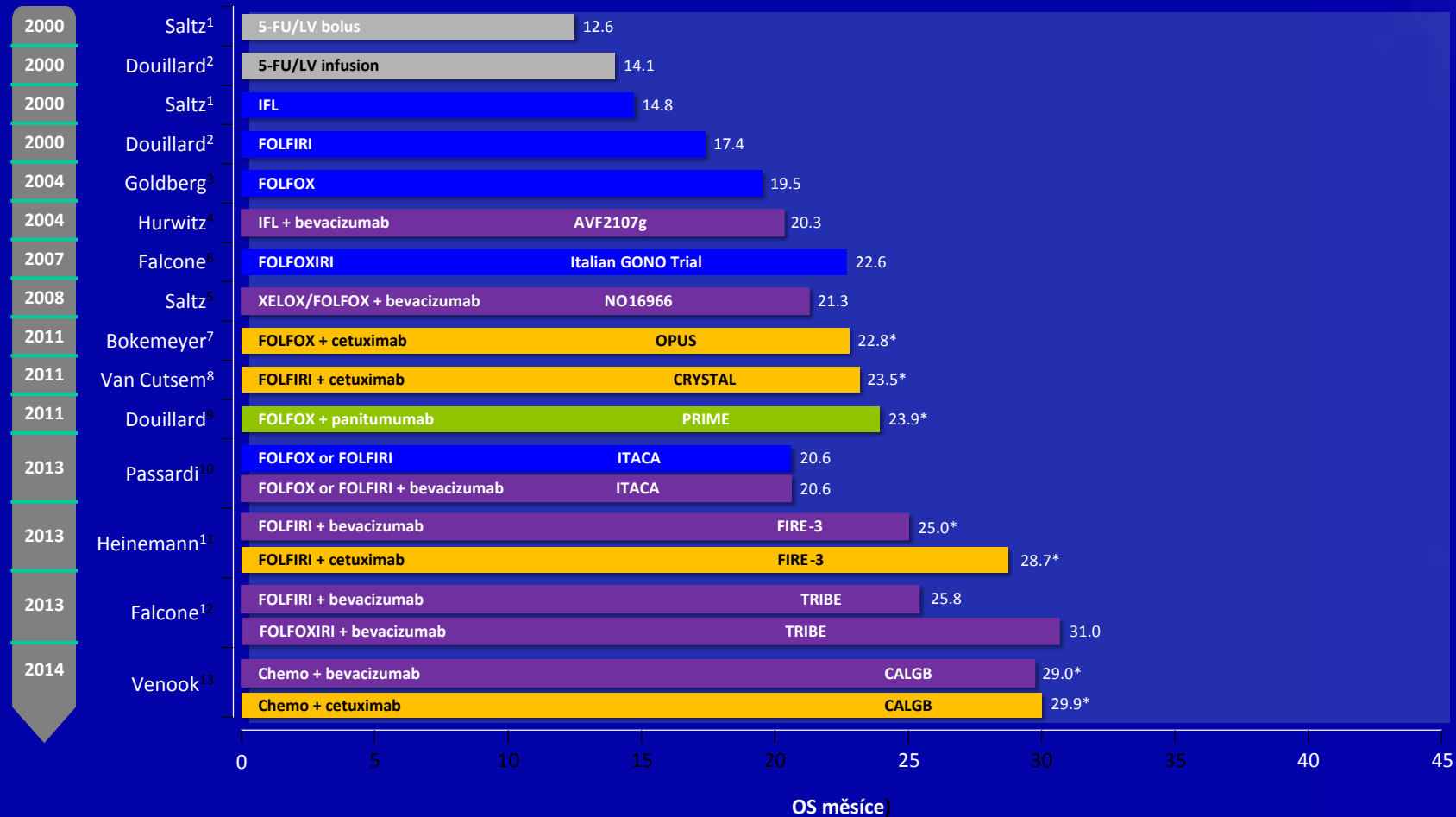
## současný stav

---

- **Chemoterapie ve fázi plateau**
  - Jediné „staronové“ cytostatikum
    - TAS-102 trifluoropyrimidin
- **Cílená léčba ve fázi počínající stagnace**
  - antiEGFR: cetuximab, panitumumab
  - antiVEGF(r): bevacizumab, aflibercept, ramucirumab
  - TKI: regorafenib

# VEGF a EGFR Inhibitory v kombinaci s chemoterapií v léčbě mKRK - medián doby přežití (OS)

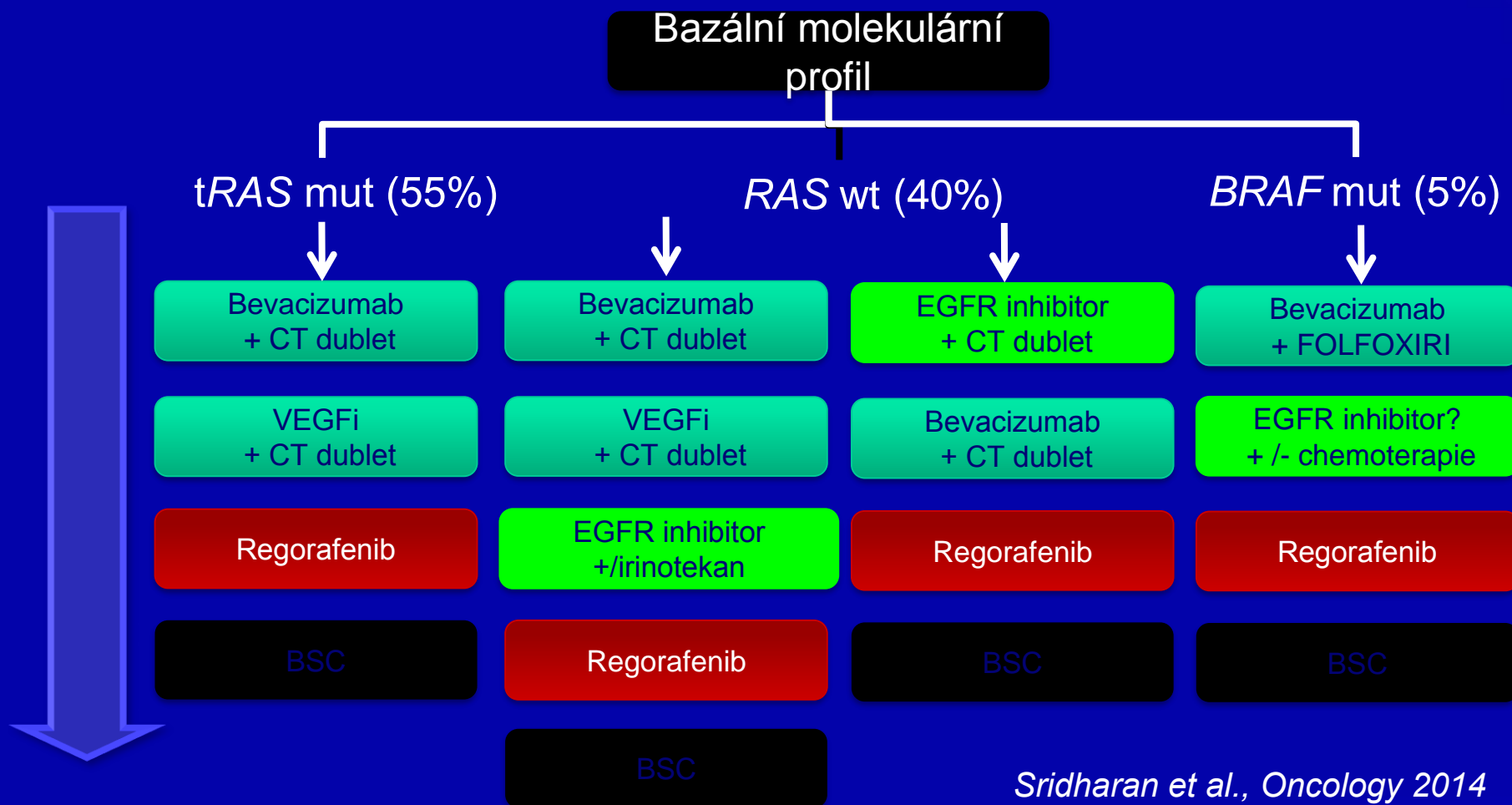
prodloužení OS v letech 2000 – 2014



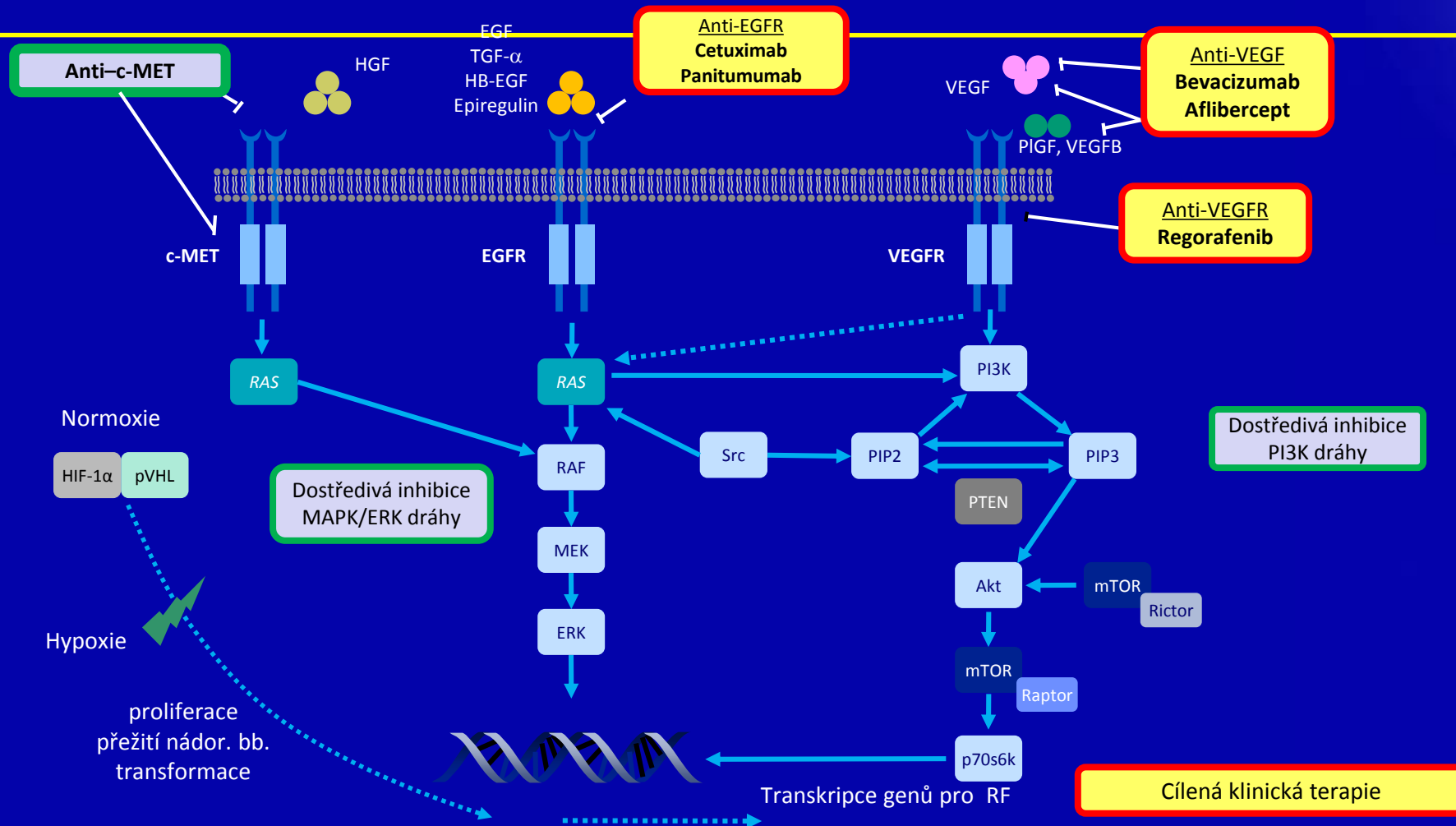
\*KRAS-WT

1. Saltz. 2000; 2. Douillard. 2000; 3. Goldberg. 2004; 4. Hurwitz. 2004; 5. Saltz. 2008; 6. Falcone. 2007; 7. Bokemeyer. 2011; 8. Van Cutsem. 2011; 9. Douillard. 2011; 10. Passardi. 2013; 11. Heinemann. 2013; 12. Venook. 2014; 13. Falcone. 2013.

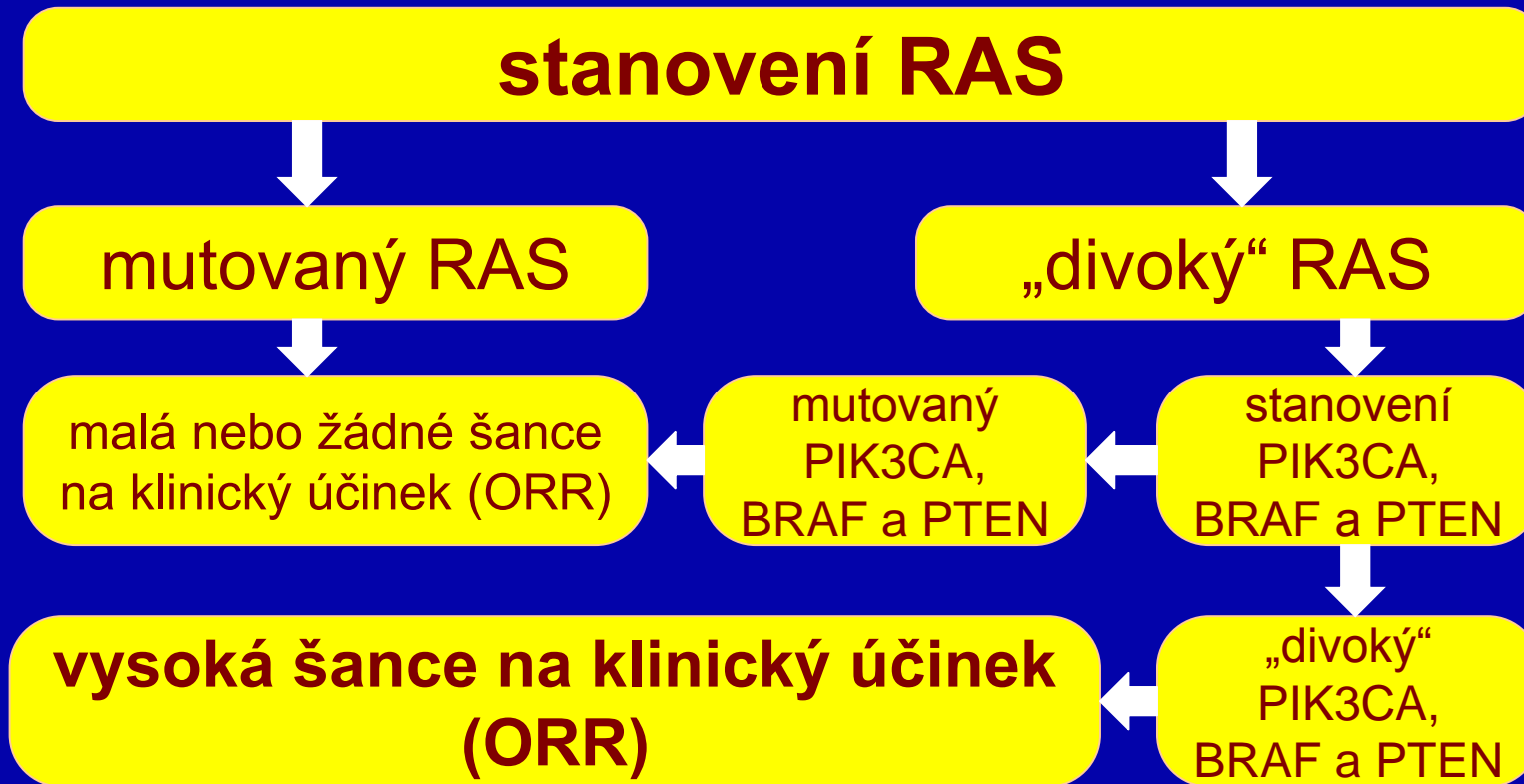
# Kontinuální cílená integrovaná terapie mCRC



# Perspektiva nové terčové struktury

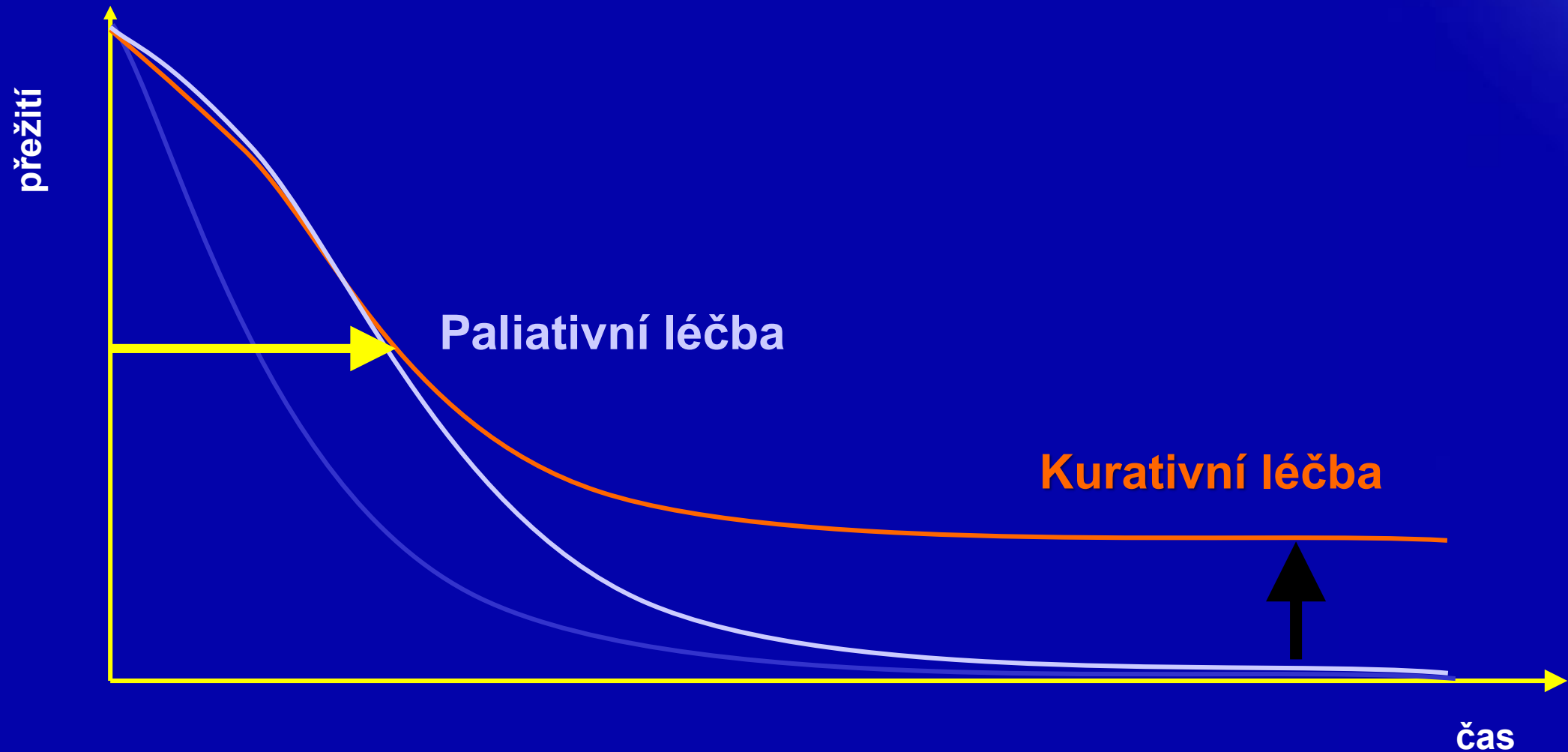


# Výběr antiEGFR léčby mKRK





# m KRK - shodné klinické stadium rozdílný léčebný záměr /rozdílný výsledek



# „Personalizovaná“ léčba metastazujícího kolorektálního ca shodné klinické stadium – rozdílný léčebný záměr

---

## 1. Potenciálně kurativní záměr

- perioperační systémové léčba iniciálně resekabilních jaterních metastáz
- předoperační (neoadjuvantní, konverzní) systémová léčba iniciálně neresekabilních jaterních metastáz s předpokládanou konverzí na resekabilní stav

## 2. Radikální záměr: prodloužení doby do progresu a doby přežití

- déletrvající kontrola nádorového růstu

## 3. Paliativní záměr

- symptomatická úleva, ↑ QOL

# KRAS

---

- ***KRAS je stále jediným biomarkerem (negativní prediktor) užívaným k selekci nemocných pro léčbu anti-EGFR mAb v klinické praxi !!!***

# Biomarkery a klinická praxe

## KRAS mutace

18q delece

MSS/MSI

*UGT1A1*\*28 polymorfismus

ERCC-1, TS

## resistence k anti-EGFR th

↑ riziko rekurence u st. II

prediktor pro 5-FU

↑ toxicita irnotekanu

prediktor pro oxaliplatinu

## BRAF mutace

↓ PTEN exprese

genový podpis

VEGF polymorfismus

EMT

## resistence anti-EGFR

↓ odpověď na anti-EGFR th

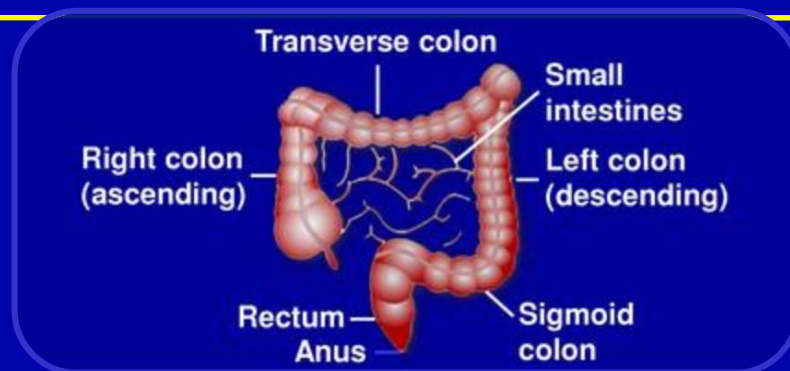
predikce pro anti-EGFR th

prediktor pro

bevacizumab???

!!! ???

# Lokalizace primárního nádoru jako prognostický/prediktivní biomarker?



pravostranná ~40% (↑)	levostranná ~60%*
<ul style="list-style-type: none"><li>• Starší populace</li><li>• <b>vyšší incidence u žen</b></li><li>• Mucinosní, prsténčité bb.</li><li>• MSI</li><li>• Špatně diferencované</li><li>• PI3KCA</li><li>• <b>KRAS mutace</b></li><li>• <i>BRAF</i> mutace</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• 18q loss</li><li>• 20q gain</li><li>• p53 mutace</li><li>• COX2 exprese</li><li>• Aneuploidie</li><li>• <b>EGFR gain</b></li><li>• HER 2 gain</li><li>• <b>Vyšší exprese EGFR ligand (EREG)</b></li></ul>

# Kolorektální karcinom – jaterní metastázy

---

## Játra – nejčastější sídlo metastatického procesu KRK

- - u 50 - 75% nemocných s pokročilým KRK se vyvinou jaterní metastázy <sup>(1)</sup>
- - u 15 - 25% nemocných je metastatický proces v játrech již v době diagnózy <sup>(1, 2)</sup>
- - u 20 - 35% nemocných je metastatický proces pouze v játrech <sup>(3)</sup>

•1 - N. Kemeny, F. Fata, J. Hepatobiliary Pancreas Surg., 1999; 6: 39-49

2 - JK. Seifert, J. R. Coll. Surg. Edinb., 1998; 43: 141-54

3 - MM. Borner, Ann. Oncol., 1999; 10, 6: 623-26

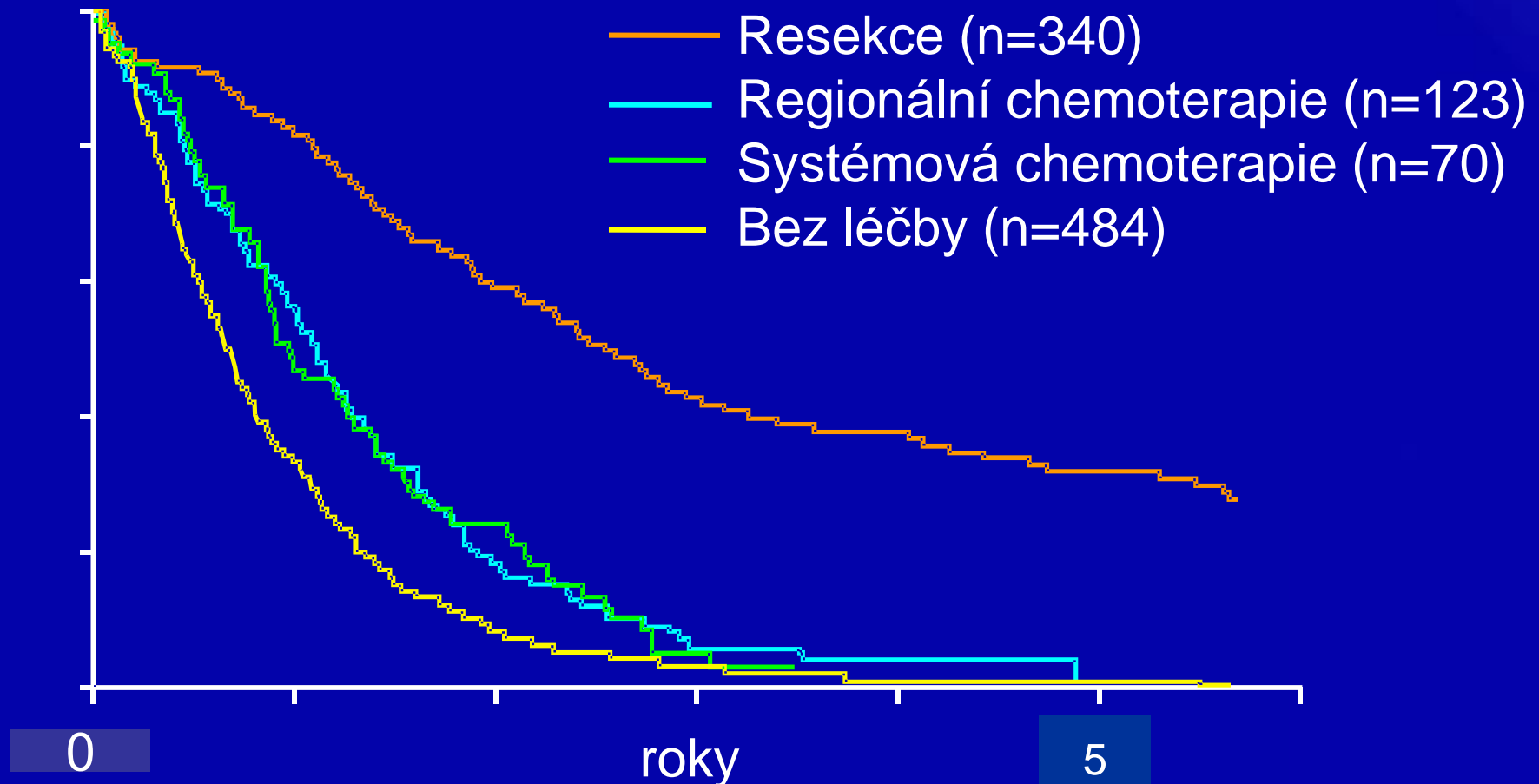
# Kolorektální karcinom – jaterní metastázy

---

- až 80% jaterních metastáz je v době jejich záchytu iniciálně neresekabilních
- definice resekability není jednotná
  - liší se podle chirurga a chirurgického zařízení
- R0 resekce vede k výraznému prodloužení života
  - 5 - leté přežití 25 – 60 %
  - v podmínkách ČR  $\geq 30$  %

# Křivky přežití nemocných s jaterním postižením při KRK

Chirurgická resekce je jedinou radikální léčbou s potenciálně kurativním záměrem





# Proč multidisciplinární tým?

---

Resekce jaterních metastáz

je součástí standardní léčebné strategie mKRRK

- při nevhodném postupu bez chirurgické intervence může nemocný přijít o šanci na vyléčení (prodloužení doby přežití)

# Klinická evidence

---

- při nevhodném postupu bez chirurgické intervence může nemocný přijít o šanci na vyléčení (prodloužení doby přežití)

Choti MA, Green MR, Wong SL, et al:

Medical oncologists' assessment of resectability in patients with liver-limited metastatic colorectal cancer.  
NCCN 18th Annual Conference, 2013.

# Význam mezioborové spolupráce v léčbě jaterních metastáz KRK

---

- ▶ Dlouhodobý léčebný efekt:
  - ◆ při samostatné chemoterapii u 1% až 2% nemocných
  - ◆ při chirurgické intervenci u > 30% nemocných
- ▶ Mezioborová diskuze všech nemocných s JMET vhodná
- ▶ Pokud není resekce místně proveditelná ale potenciálně možná odeslání na expertní pracoviště
- ▶ Při nevhodném postupu bez chirurgické intervence může nemocný přijít o šanci na vyléčení

# Principy mezioborové spolupráce v léčbě jaterních metastáz KRK

---

## Mezioborová diskuze u všech nemocných s JMET

Pro: snížení rizika nezařazení „vhodných nemocných“  
nejednotná definice „neresekability“

Proti: „overloading“ MDT

## Pokud není resekce místně proveditelná ale potenciálně možné odeslání na expertní pracoviště

Pro: centralizace specializovaných výkonů

Proti: klinická praxe

# Časová sekvence: chirurgie a farmakoterapie

---

## „NEOADJUVANTNÍ FARMAKOTERAPIE“

Farmakoterapie (chemoterapie nebo chemoterapie plus biologická léčba) podávaná jako úvodní léčebná modalita před chirurgickou intervencí u resekabilních, hraničně resekabilních JMET

## „KONVERZNÍ FARMAKOTERAPIE“

Farmakoterapie podávaná s cílem konverze primárně neresekabilních JMET na resekabilní stav

## „ADJUVANTNÍ FARMAKOTERAPIE“

Farmakoterapie podávaná následně po radikální resekci JMET (R0/1)

Choti MA, Green MR, Wong SL, et al: Medical oncologists' assessment of resectability in patients with liver-limited metastatic colorectal cancer. NCCN 18th Annual Conference, 2013.

---

## ***Signifikantní inkonsistence mezi kliniky v definici resekability, potřebě chirurgické konsultace a zařazení neoadjuvantní léčby***

- 10 kasuistik pac s JMET k řešení
- Vyhodnocení odpovědí 200 onkologů s onkologickou praxí 5 - 35 let
- V klinické analýze byla shoda mezi klinickými onkology a „jaterními chirurgy“ v 37% případů
- U vybraných resekabilních případů (8 z 10), pouze 50% klinických onkologů doporučilo chirurgickou konsultaci

# V klinické praxi musí interdisciplinární týmy řešit tři základní modelové situace:

---

- A) pacient s primárně resektabilními jaterními metastázami
- B) pacient s primárně neresektabilními metastázami, u kterých lze předpokládat možnost dosažení sekundární resektability
- C) pacient definitivně s neresektabilním onemocněním kde nelze očekávat za žádných okolností konverzi

# Nejčastější otázky v rozhodování multioborové komise u nemocného s jaterními metastázami

---



# Klíčové otázky strategie léčby jaterních metastáz kolorektálního karcinomu?

---

- ✓ Definice resekability?
- ✓ Stanovení resekability po úvodní farmakoterapii ?
- ✓ Farmakoterapie (chemoterapie +/- bioterapie)?
  - ✓ před chirurgickým výkonem (neoadjuvance)
  - ✓ po chirurgickém výkonu (adjuvance)
  - ✓ před a po chirurgickém výkonu
- ✓ Optimální režim farmakoterapie
  - ✓ Predikce účinnosti
  - ✓ Predikce toxicity

# Je onemocnění primárně resekabilní?

---

## Definice resekability – více praktická než dogmatická

- Kompletní resekce je proveditelná
  - Volné resekční okraje: R0
  - Zachovaný jaterní parenchym  $\geq 25\%$
  - Extrahepatální šíření nemusí vylučovat možnost resekability....

# Otázka pro MDT

---

Stanovení kategorie resekability

# Kategorie resekability

1.resekabilní 2.hraničně resekabilní 3.neresekabilní

---

**1.Iniciálně resekabilní při standardním chirurgickém přístupu**

**2.Iniciálně resekabilní při speciálním chirurgickém přístupu**

- **stupňová resekce**
- **předoperační emboizace portální vény**
- **resekce plus RFA/IRE**
- **ALPPS postup**

**3.Iniciálně neresekabilní ale pravděpodobně konvertibilní při OR**

**4.Iniciálně neresekabilní a nepravděpodobně konvertibilní**

# Otázka pro MDT

---

## Iniciálně resekabilní JMET:

- Primární resekce
- Perioperační farmakoterapie
  - konvenční chemoterapie
  - chemoterapie + cílená biologická léčba

# Multidisciplinární a multimodalitní přístup je základem léčby jaterních metastáz

---

- Onkologie není izolovaná lékařská disciplína, ale prostupuje napříč všemi obory
- Onkologie se bude vyvíjet cestou subspecializací, což paradoxně posílí význam multidisciplinárních týmů.
- Rozvoj subspecializací zvýší potřebu mezioborové spolupráce

# ZÁVĚR

---

- **Multidisciplinární přístup :**
  - pouze mezioborová skupina může rozhodnout o léčebném postupu
  - každý nemocný s metastatickým jaterním procesem by měl obligatorně být prezentován v mezioborové skupině
- **Využití všech moderních zobrazovacích metod v rozhodovacím procesu**
- **Uplatnění nových postupů chemoterapie a biochemoterapie pouze na podkladě medicíny založené na důkazech**
- **Kooperativní interdisciplinární klinické projekty**

# Primárně resektabilní JMET

---

- ❑ Rozhodnutí o indikaci perioperační systémové léčby u primárně resektabilních jaterních metastáz zůstává stále předmětem kontroverzí
- ❑ Riziko nežádoucích účinků perioperační léčby je nutno pečlivě zvažovat u nemocných s jiným přidruženým onemocněním ( diabetes, metabolický syndrom....).
- ❑ Nemocní se steatohepatitidou, cirhózou nebo jaterní steatozou mají zvýšené riziko projevů hepatotoxicity chemoterapie a měli by být indikováni přednostně primárně k chirurgické resekci.



# Primárně resektabilní onemocnění - klinická evidence

---

## **Studie EORTC Intergroup 40983:**

Perioperační chemoterapie (FOLFOX) prodlužuje PFS /neprodužuje dobu přežití

## **Studie newEPOC:**

Předoperační biochemoterapie (FOLFOX plus cetuximab) má horší efekt než chemoterapie

B.Nordlinger et al.: The Lancet Oncology, 2013

Primrose JN, Falk S, Finch-Jones M et al. The new EPOC study.ASCO 2013

# Jednoznačně resekabilní stav

## Proveditelná kompletní resekce R0

---

- **Kontroverze nebo konsensus?**
- Indikován je primární chirurgický výkon
- Perioperační chemoterapie je možná
- Perioperační biochemoterapie není vhodná

# Shrnutí – primárně resektabilní jaterní metastázy

---

- ◆ primárně resektabilní onemocnění ►► **chirurgie jako první modalita**
  - *předoperační neoadjuvantní biochemoterapie jen v rámci klinických trialů*
  - *předoperační neoadjuvantní (perioperační) chemoterapie je možností volby*

# Otázka pro MDT

---

## Konverzní farmakoterapie

- **Jaký režim**
- **Kdy zařadit chirurgickou intervenci**
- **Jak často kontrolovat léčebnou odpověď**
- **Jak dlouho**
- **Jak postupovat při progresi v průběhu úvodní farmakoterapie**

# Optimální režim indukční farmakoterapie

---

**MUSÍ BÝT co nejvíce ÚČINNÝ!!!**

- **umožňuje “Optimální zmenšení”**
  - *Co největší zmenšení za nejkratší dobu při nízké toxicitě*
- **zabraňuje progresi**
- **“eradikace” mikroskopické choroby**

# Jak dlouho?

---



# Trvání předoperační farmakoterapie

---

- **Indukční (konverzní) farmakoterapie** má být přerušena jakmile je dosažen resekabilní stav ne až při nejlepší léčebné odpovědi
- „Overtreatment“ může vést k toxickému poškození jater a ohrozit chirurgickou intervenci
- **Perioperační farmakoterapie – omezený počet cyklů!**
- **Otázka kolik cyklů je dostačujících k eliminaci mikrometastáz**
  - Adj.chemoterapie celkem 6 měsíců

# Účinnost vs toxicita - klíčový problém při výběru indukční léčby

---

- Irinotekan: steatohepatitida
- Oxaliplatina: sinusoidální poškození
- Bevacizumab: bez rizika htox  
Cetuximab/panitumumab : bez rizika htox



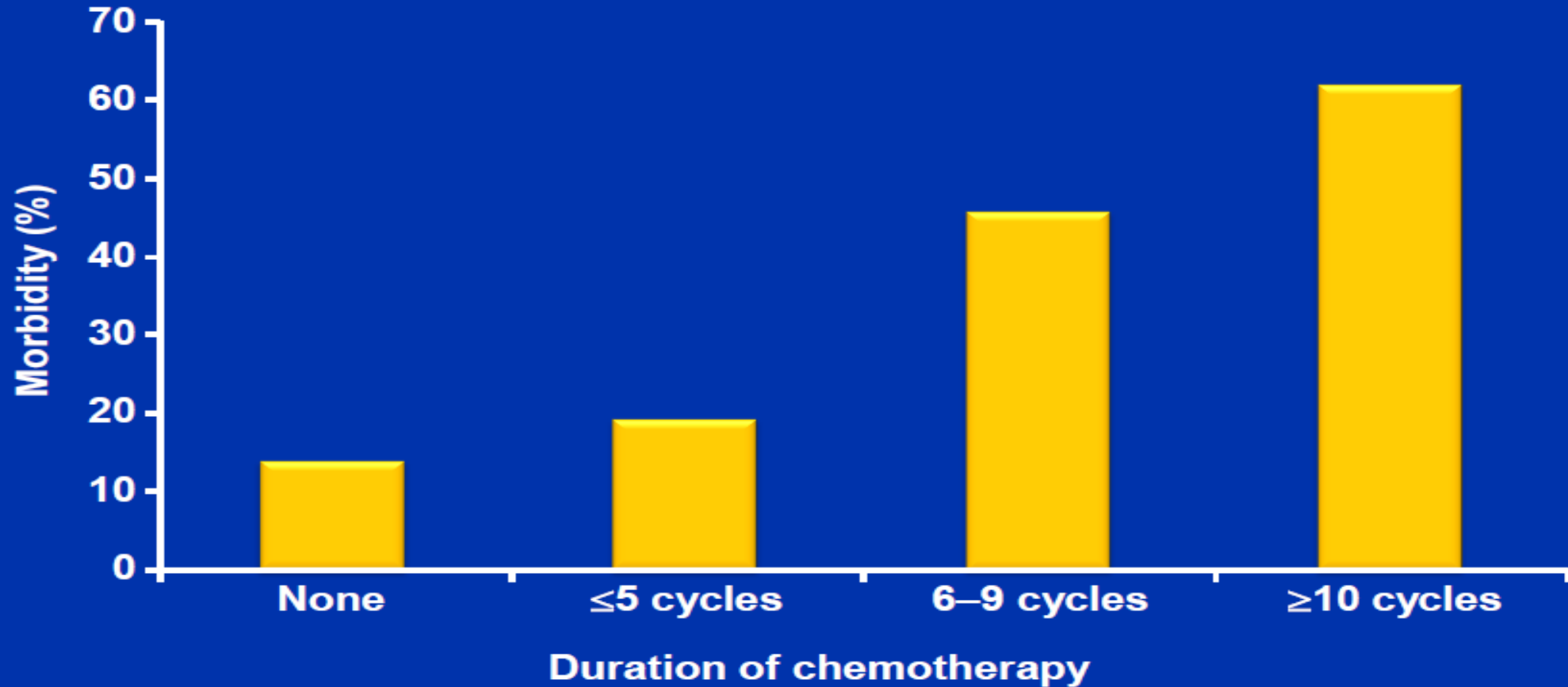


# Komorbidity a volba chemoterapie a bioterapie

---

- Limitované použití oxaliplatinu u pac. s diabetickou neuropatií
- Limitované použití irinotekanu u nemocných s onemocněním zažívacího traktu nebo předchozí RT pánve p
- Limitované použití fluoropyrimidinů u pac s kardiálním onemocněním
- Limitované použití bevacizumabu u hypertoniků a při riziku krvácení

# Počet cyklů chemoterapie a riziko pooperační morbidity



## Kdy by měl být indikován resekcční výkon při konverzní farmakoterapie

---

- Resekce by měla být indikována ihned po dosažení resekability
- Cílem konverzní farmakoterapie není dosáhnout kompletní regrese, ale resekabilního stavu v co nejkratší době

## **Resekce by měla být indikována ihned po dosažení resekability**

---

- **Kontrolní vyšetření a vyhodnocení v MDT v kratších intervalech (8 týdnů)**

# Kompletní zobrazovací regrese neznamená „vyléčení“ pro většinu metastatických lézí a nemocných

---

- Při zobrazovací CR dochází v 80% k recidivě
- Otázka technické proveditelnosti resekce při CR ( co a jak resekovat)

# Konverzní vs perioperační farmakoterapie

---

- V průběhu konverzní farmakoterapie
  - ✓ Zhodnocení efektu MDT každých 8 týdnů
- Po 6 měsících konverzní farmakoterapie
  - ✓ Pokud není dosaženo konverze:
    - uvážit změnu léčebné strategie
- Perioperační farmakoterapie
  - Fixní počet cyklů
  - Po ukončení vhodná zobrazovací kontrola k vyloučení progresu

# Je progresse onemocnění při úvodní chemoterapii indikace k přerušení a při zachované resekabilitě k resekci nebo je upřednostňována v této situaci změna farmakoterapie

---

- Progrese JMET v průběhu úvodní chemoterapie je známkou špatné prognózy po resekci a měla by být zvažována jako kontraindikace jaterní resekce  
*Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. : Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? Ann Surg 2004*
- Preferována by měla být nejlepší dostupná záchranná léčba před resekci  
*Schmoll HJ, E. Van Cutsem E, Stein A, et al.: ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. Annals of Oncology , 2012*

# Post - resekční (adjuvantní farmakoterapii) kdy, proč, jak

---





# Adjuvantní postresekční farmakoterapie

---

- Není dostatek klinických studií

Postresekční chemoterapie je součástí většiny doporučení

- Fluoropyrimidiny (LV-de Gramont) nebo FOLFOX
- Není důkaz o účinnosti postresekční cílené biologické léčby
- Postresekční HIA snižuje počet místních recidiv
- Kontroverze:
  - Indikace postresekční biochemoterapie při doložené účinnosti při neoadjuvantním podání

# Jaký je optimální režim farmakoterapie

---

- Pro iniciálně resekabilní – chemoterapie bez bioterapie
- Potenciálně resekabilní – chemoterapie plus bioterapie
- Postresekční – chemoterapie bez bioterapie

# Shrnutí – zařazení farmakoterapie do algoritmu léčby jaterních metastáz

---

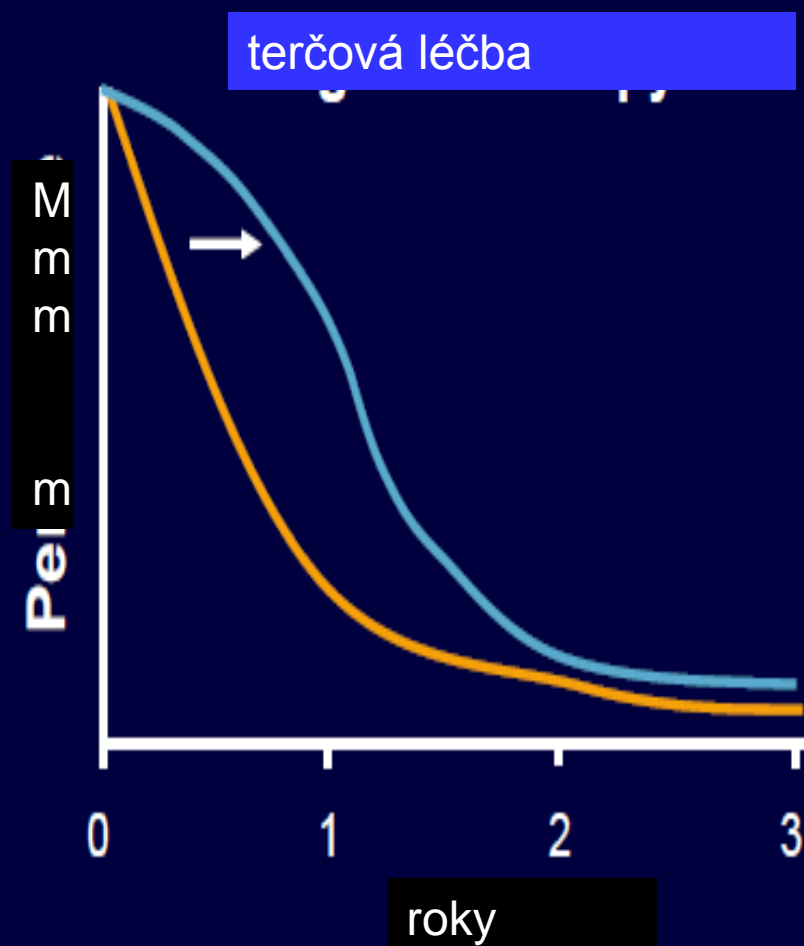
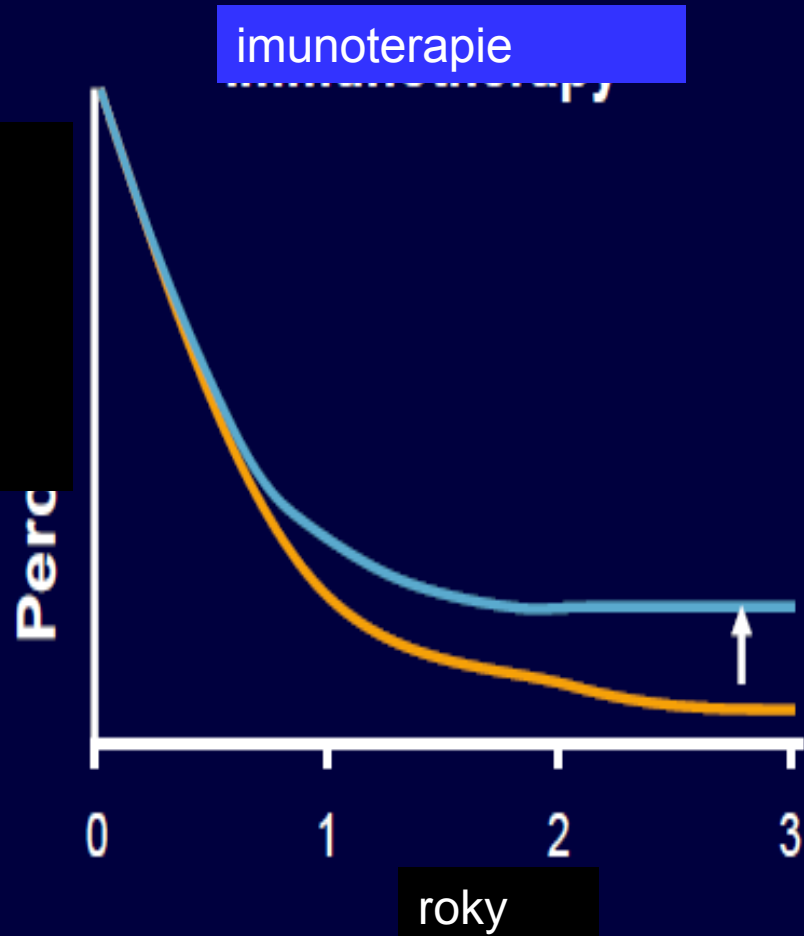
- ◆ primárně resekabilní onemocnění ►► **chirurgie nebo perioperační chemoterapie**
  - ◆ Primárně snadno resekabilní – primární chirurgický výkon +/- adjuvantní chemoterapie ne bioterapie
  - ◆ Primárně resekebilní – perioperační chemoterapie je léčbou volby
- ◆ potenciálně resekabilní (konvertabilní) onemocnění ►► **agresivní předoperační (neoadjuvantní) kombinovaná biochemoterapie**
- ◆ definitivně neresekabilní onemocnění ►► **klíčová je QOL**

# Perspektivy cílené léčby malignit GIT

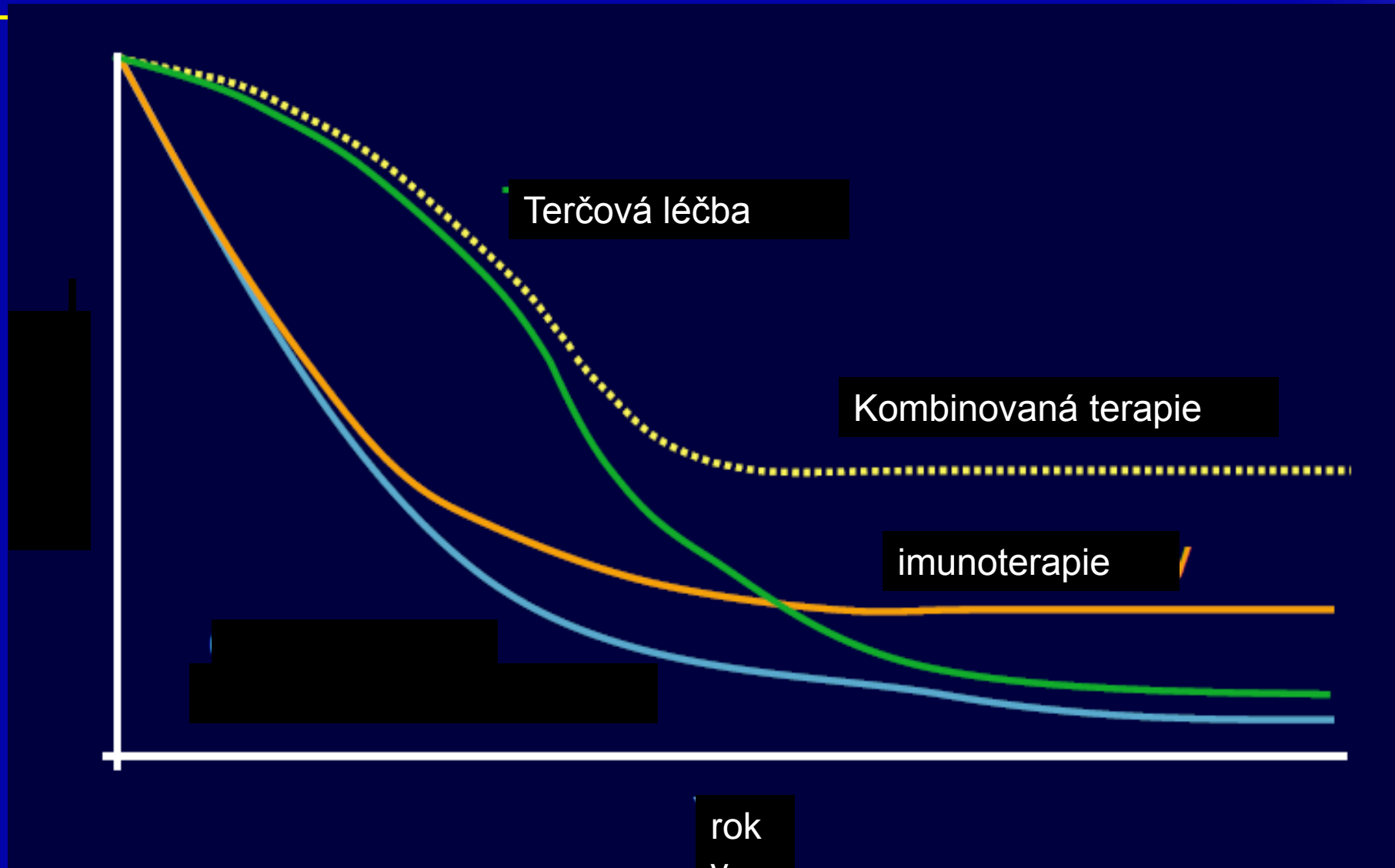
---

- **Současný stav**
  - Většina solidních nádorů ovlivnitelných cílenými léky byla identifikována 'low-hanging fruit'
  - Plateau cílené biologické léčby GIT? Ještě NE
- **Jak dál**
  - Proaktivní zabránění rezistence terčovými léky vyšší generace a jejich kombinací
    - nové prediktivní biomarkery/inovované molekuly
  - Uplatnění cílených léků v adjuvantním podání
  - Cílená imunoterapie a kombinace s biologickou léčbou

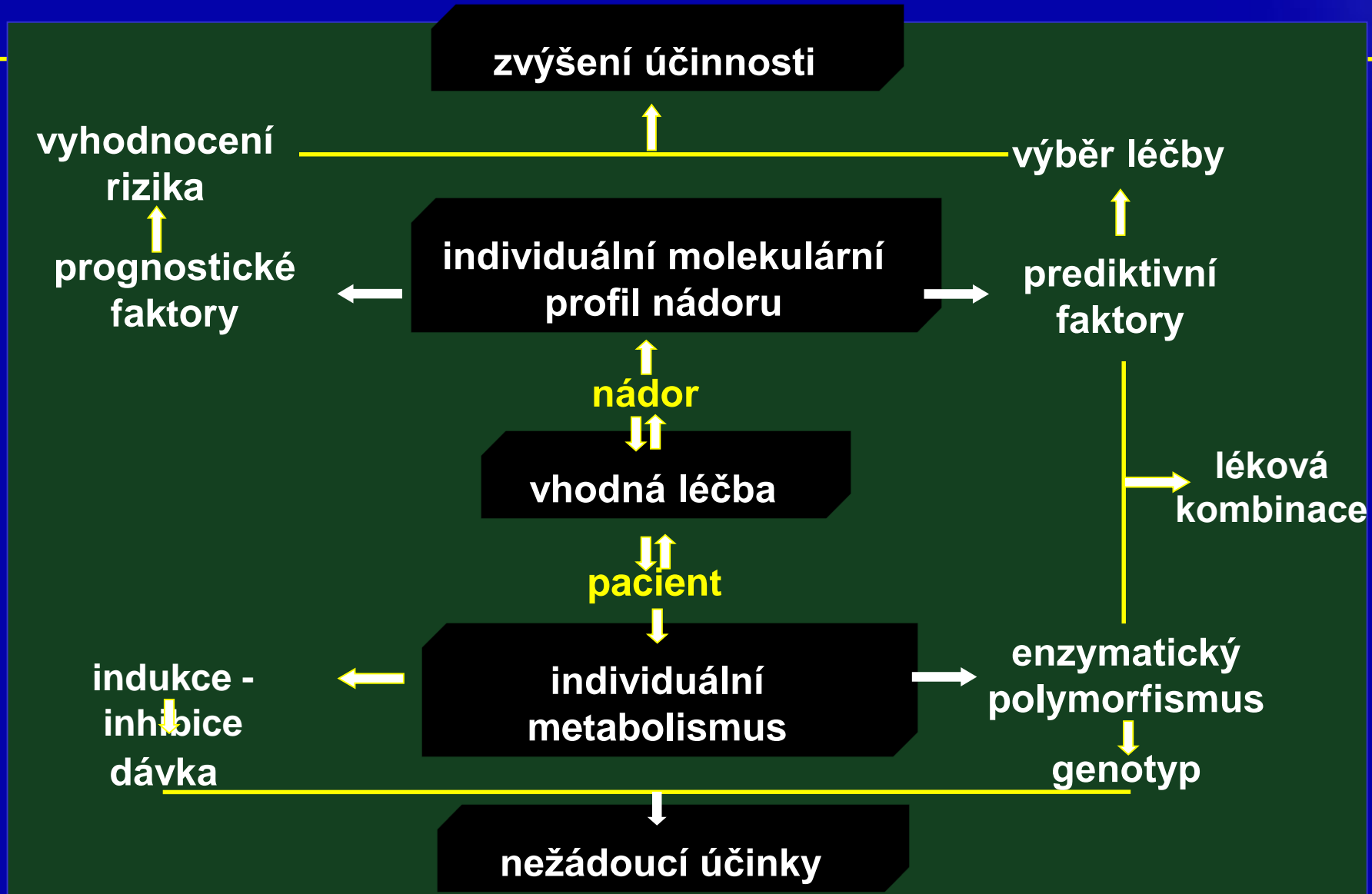
# Porovnání cílené imunoterapie a terčové léčby



# Budoucnost je v kombinaci cílených modalit



# Individuální léčebný plán







# Primárně radikálně resekabilní jaterní metastázy

---

1. Předoperační chemoterapie je léčbou možné volby
2. Ve všech případech by měl být upřednostněn chirurgický výkon
3. Indikace předoperační chemoterapie v kombinaci s cílenou biologickou léčbou je možná
4. Všechny možnosti jsou správné

# Výběr postresekční farmakoterapie

---

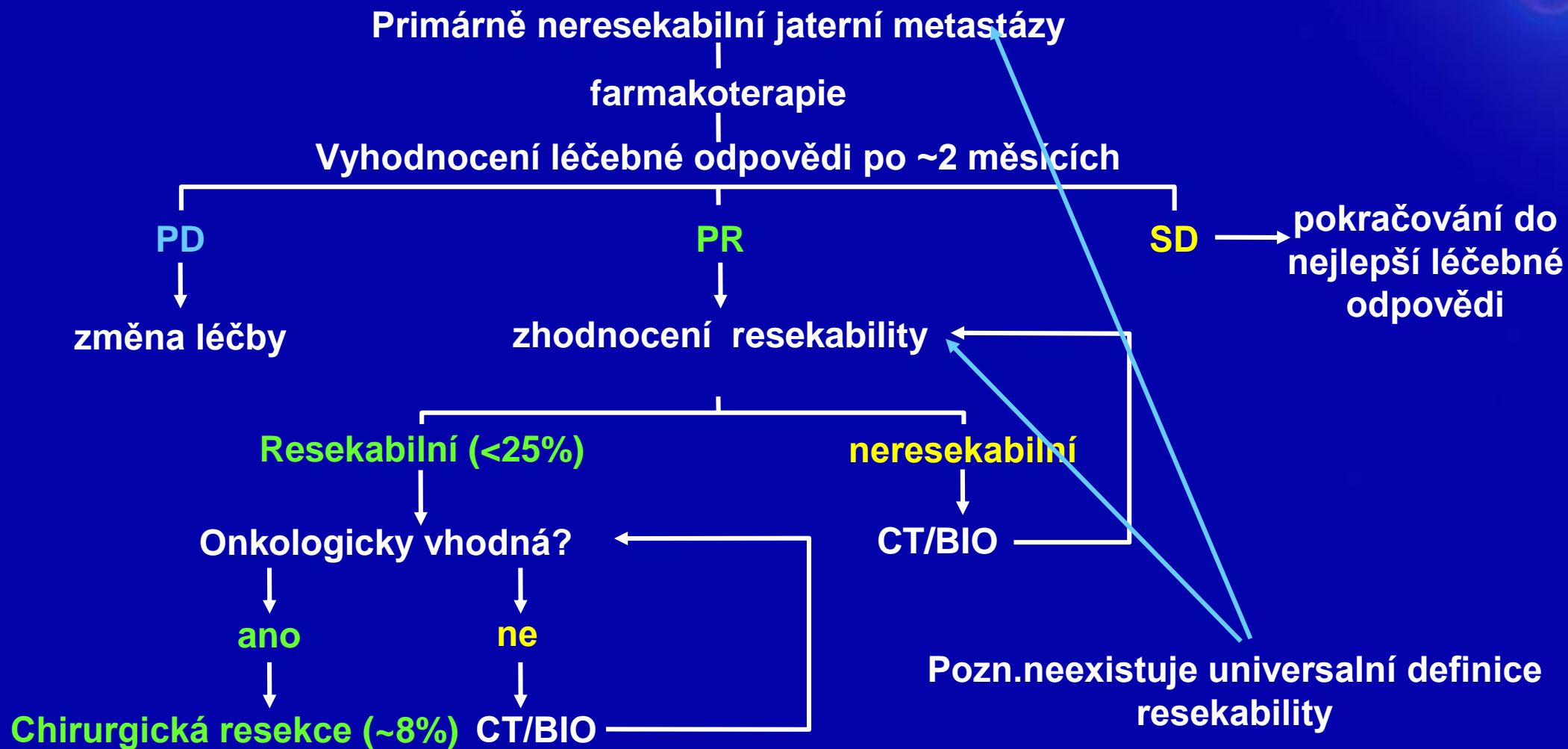
1. existují doklady o účinnosti postresekční chemoterapie
2. existují jednoznačné doklady o účinnosti postresekční chemoterapie v kombinaci s biologickou léčbou
3. postresekční farmakoterapie při R0 resekci není indikována
4. postresekční farmakoterapie je indikována pouze při R1 resekci

# Pooperační podávání nízkých dávek aspirinu oddaluje riziko rekurence u časných stadii karcinomů tlustého střeva

---

1. Ano u všech karcinomů tlustého střeva je vhodné poopereční podávání aspirinu
2. Ne, neexistuje jediný doklad
3. Ano, pouze u nemocných mladších 40 let
4. Ano, u podkupiny s prokázanou mutací PIK3CA

# Konverzní farmakoterapie v klinické praxi



**otázky**

---



# Konverze vize nebo realita?

---

Inoperabilní nádor se může konvertovat v operabilní tím, že se uvolní od hlavních cévních svazků, případně velké léze se mohou zpřístupnit pro ablační techniky, pokud se zmenší do velikosti méně než 3 cm v průměru. Pokud jde o časové prodlení mezi diagnózou a operací, tak během tohoto intervalu můžeme odhalit rychle progredující onemocnění, pro které okamžitý chirurgický výkon nebude přínosný.

# **Jednoznačně resekabilní stav**

## **Proveditelná kompletní resekce R0**

---

**Indikován je vždy primární chirurgický výkon**

**Perioperační chemoterapie je možná**

**Perioperační biochemoterapie není vhodná**

## **Kdy by měl být indikován resekční při konverzní farmakoterapie**

---

**Resekce by měla být indikována ihned po dosažení resekability**

**Cílem konverzní farmakoterapie není dosáhnout kompletní regrese,  
ale resekabilního stavu v co nejkratší době**



# Farmakoterapie u primárně resekabilních JMET

---

Vložit studie EORTC

Studie EPOC

# Post - resekční (adjuvantní farmakoterapii) kdy, proč, jak

---

Vložit slidy

Kompletní zobrazovací regrese neznamená „vyléčení“ pro většinu metastatických lézí a nemocných

Jaký je optimální postup při dosažení kompletní zobrazovací regrese

**Při zobrazovací CR dochází v 80% k recidivě**

**Otázka technické proveditelnosti resekce při CR ( co a jak resekovat)**

# Konverzní farmakoterapie – klinické principy shrnutí

---

**Resekce by měla být indikována ihned po dosažení resekability**

**Cílem konverzní farmakoterapie není kompletní regrese**

**Kompletní zobrazovací regrese neznamená „vyléčení“ pro většinu  
metastatických lézí a nemocných**

# Jak často kontrolovat léčebnou odpověď?

---

**Je progresivní onemocnění při úvodní chemoterapii indikace k přerušování a při zachované resekabilitě k resekci nebo je**

**upřednostňována v této situaci změna farmakoterapie**

---

**Adam et al [26] have suggested that liver PD during chemotherapy indicates poor prognosis after resection and should be considered as a contraindication to liver resection.**

**Adam R, Pascal G, Castaing D, et al. : Tumor progression while on chemotherapy: a contraindication to liver resection for multiple colorectal metastases? *Ann Surg* 2004; 240: 1052-1061;**

---

**but progression during neoadjuvant treatment represents aggressive tumour biology, and likely predicts a worse outcome even in case of resection**

**Therefore, the best available salvage treatment may be preferred, instead of straight resection**

**Schmoll HJ, E. Van Cutsem E, Stein A, et al.: ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Annals of Oncology* 23: 2479–2516, 2012**

## Okraje chirurgického řezu R0 (1)

---

The importance of achieving wide margins was addressed in a multicenter report of 557 patients who underwent resection for CRC liver metastases [43]. There was no difference in five-year overall survival rate or in the rate of tumor recurrence in the liver whether the tumor-free margin was 1 to 4, 5 to 9, or >10 mm [43]. Only patients with a positive margin had worse survival and a higher intrahepatic recurrence rate. Similar results have been noted by others [41,44,45].



---

de Jong MC, Pulitano C, Ribero D, et al. Rates and patterns of recurrence following curative intent surgery for colorectal liver metastasis: an international multi-institutional analysis of 1669 patients. Ann Surg 2009; 250:440.

Brouquet A, Abdalla EK, Kopetz S, et al. High survival rate after two-stage resection of advanced colorectal liver metastases: response-based selection and complete resection define outcome. J Clin Oncol 2011; 29:1083.

Pawlik TM, Scoggins CR, Zorzi D, et al. Effect of surgical margin status on survival and site of recurrence after hepatic resection for colorectal metastases. Ann Surg 2005; 241:715.

Are C, Gonen M, Zazzali K, et al. The impact of margins on outcome after hepatic resection for colorectal metastasis. Ann Surg 2007; 246:295.

Andreou A, Aloia TA, Brouquet A, et al. Margin status remains an important determinant of survival after surgical resection of colorectal liver metastases in the era of modern chemotherapy. Ann Surg 2013; 257:1079.

---

**These data support the view that the inability to obtain clear resection margins is not necessarily a strict contraindication to resection of liver metastases (see 'Patient selection' above). However, a complete (R0) resection must always be the goal of any resection.**

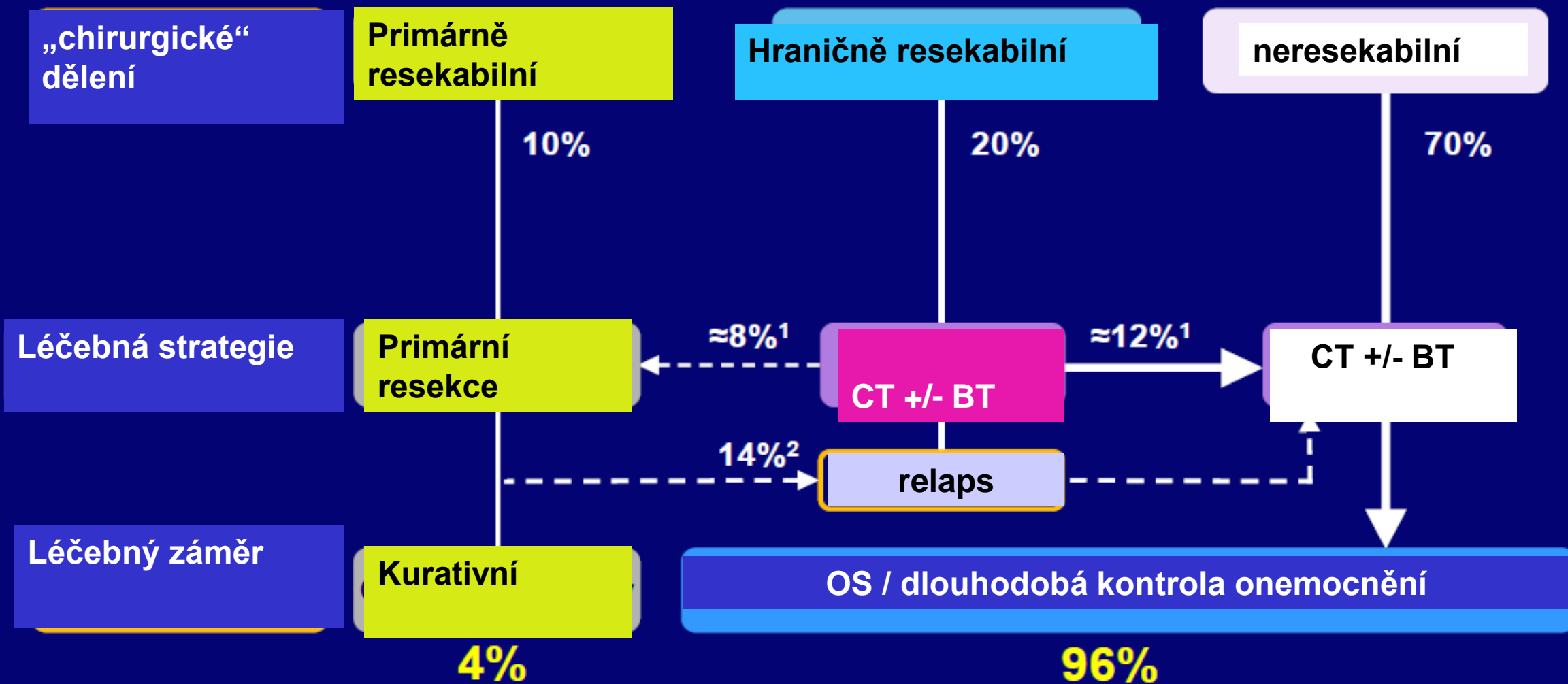
indikace pro konverzní farmakoterapii

---

**Jaký je optimální režim farmakoterapie pro konverzní farmakoterapii**

# Strategie léčby JMET

1. Wong R, et al. Ann Oncol. 2011;22(9):2042-2048. 2. Zakaria S, et al. Ann Surg. 2007;246(2):183-191 ■



# Zařazení systémové/regionální léčby v multimodalitním přístupu k léčbě jaterních metastáz

- Indukční terapie - systémová léčba jako první modalita v léčebné sekvenci
- Adjuvantní terapie - systémová/regionální léčba následně po radikální resekci jaterních metastáz
- Perioperační terapie - předoperační systémová terapie resekabilních jaterních metastáz s další léčbou následně po provedené resekci
- Neoadjuvantní konverzní terapie - systémová/regionální terapie neresekabilních jaterních metastáz s cílem dosáhnout konverze na resekabilní stav

(ASCO 2006)

# Perioperační farmakoterapie

---

**Perioperační terapie** - předoperační systémová terapie resekabilních jaterních metastáz s další léčbou následně po provedené resekci

# Kategorie resekability

1.resekabilní 2.hraničně resekabilní 3.neresekabilní

---

**1.Iniciálně resekabilní při standardním chirurgickém přístupu**

**2.Iniciálně resekabilní při speciálním chirurgickém přístupu**

- **stupňová resekce**
- **předoperační emboizace portální vény**
- **resekce plus RFA/IRE**
- **ALPPS postup**

**3.Iniciálně neresekabilní ale pravděpodobně konvertibilní při OR**

**4.Iniciálně neresekabilní a nepravděpodobně konvertibilní**

# Definice resekability – více praktická než dogmatická

---

Kompletní resekce je proveditelná

Volné resekční okraje: R0

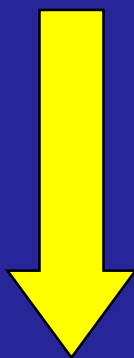
Zachovaný jaterní parenchym  $\geq 25\%$

Extrahepatální šíření nemusí vylučovat možnost resekability....



# Stanovení iniciální léčebné strategie Mezioborový tým

“Agresivní” nebo konzervativní “méně agresivní”  
přístup ?



- Rozdílná léčba
- Rozdílný léčebný cíl

# Klíčové otázky strategie léčby jaterních metastáz kolorektálního karcinomu?

---

- ✓ **Definice resekability?**
- ✓ **Stanovení resekability po úvodní farmakoterapii ?**
- ✓ **Farmakoterapie (chemoterapie +/- bioterapie)?**
  - ✓ **před chirurgickým výkonem (neoadjuvance)**
  - ✓ **po chirurgickém výkonu (adjuvance)**
  - ✓ **Před a po chirurgickém výkonu**
- ✓ **Optimální režim farmakoterapie**
  - ✓ **Predikce účinnosti**
  - ✓ **Predikce toxicity**

# Koncept správné léčby pro správného pacienta



# Co chceme dosáhnout při perioperační systémové terapii resekabilních JMET?

---

- Umožnit resekabilitu primárně neresekabilních jaterních metastáz NE
- Zvýšit počet R0 resekací u primárně resekabilních metastáz ASI ANO
- Zabránit vzniku recidiv po chirurgickém výkonu –eliminace mikrometastáz ANO

# Základní klinické scénáře v praxi – indikace pro perioperační farmakoterapii

---

- ✓ **Primárně resektabilní**

- ✓ **Proveditelná kompletní resekce R0**

- ✓ **Hraničně resektabilní**

- ✓ **Kompletní R0 resekce nepravděpodobná, omezený objem zbylého jaterního parenchymu, extrahepatální postižení (resektabilní)**

- ✓ **Definitivně neresektabilní**

- ✓ **Vícečetné metastatické postižení jater**
- ✓ **Extrahepataální postižení (neresektabilní)**
- ✓ **Víceorgánové metasatické postižení**

# Konverzní vs perioperační farmakoterapie

---

- ✓ **V průběhu konverzní farmakoterapie**
  - ✓ **Zhodnocení efektu MDT každé 2 měsíce**
- ✓ **Po 6 měsících konverzní farmakoterapie**
  - ✓ **Pokud není dosaženo konverze:**
    - uvážit změnu léčebné strategie**
- **Perioperační farmakoterapie**
  - **Fixní počet cyklů**
  - **Po ukončení vhodná zobrazovací kontrola k vyloučení progresu**

# Indukční farmakoterapie: výběr léčebného režimu

---

- Optimální konverzního režim by měl zaručovat:
  - vysoký počet objektivních léčebných odpovědí (RR)
  - krátkou dobu k dosažení léčebné odpovědi (TTR)
  - nízký výskytu nežádoucích účinků

# Účinnost vs toxicita - klíčový problém při výběru indukční léčby

---

- Irinotekan: steatohepatitida
- Oxaliplatina: sinusoidální poškození
- Bevacizumab: bez rizika htox  
Cetuximab/panitumumab : bez rizika htox





# Účinnost vs toxicita - klíčový problém při výběru indukční léčby

---

- **Irinotekan: steatohepatitis**
- **Oxaliplatina: sinusoidální/vaskulární poškození**
- **Bevacizumab**
  - ovlivnění jaterní regenerace ?
  - komplikace hojení
  - interval 4-8 týdnů před chirurgickým výkonem
- **Cetuximab/panitumumab: bez akutních nebo chronických efektů**
- **Vzestup morbidity při prolongovaném podání**

# Hepatocita chemoterapie (bioterapie bez průkazu htox)

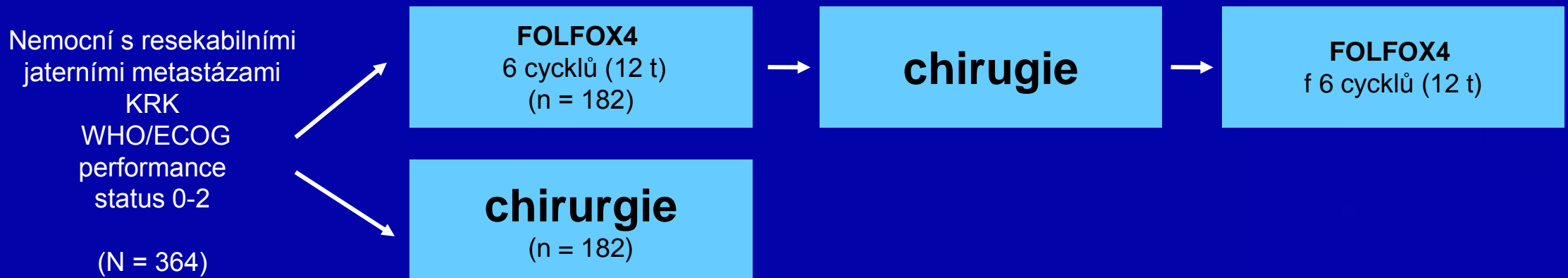
agens	projevy hepatotoxicity	incidence	následek
5-FU/kapecitabin	steatoza	30 – 47%	↑ pooperační infekce hyperbilirubinemie
irinotekan	steatohepatitida	12 – 25%	↑ pooperační 90 denní mortalita ↑ výskyt akutního jaterního selhání ↑ selhání jaterní regenerace
oxaliplatina	sinusoidální obstrukční sy	19- 78%	↑ výskyt perioperačního krvácení a potřeby krevních transfuzí Může vést k jaterní fibroze a vzácně k sekundární biliární cirhoze

# Výběr léčebného režimu pro perioperační farmakoterapii resektabilního onemocnění

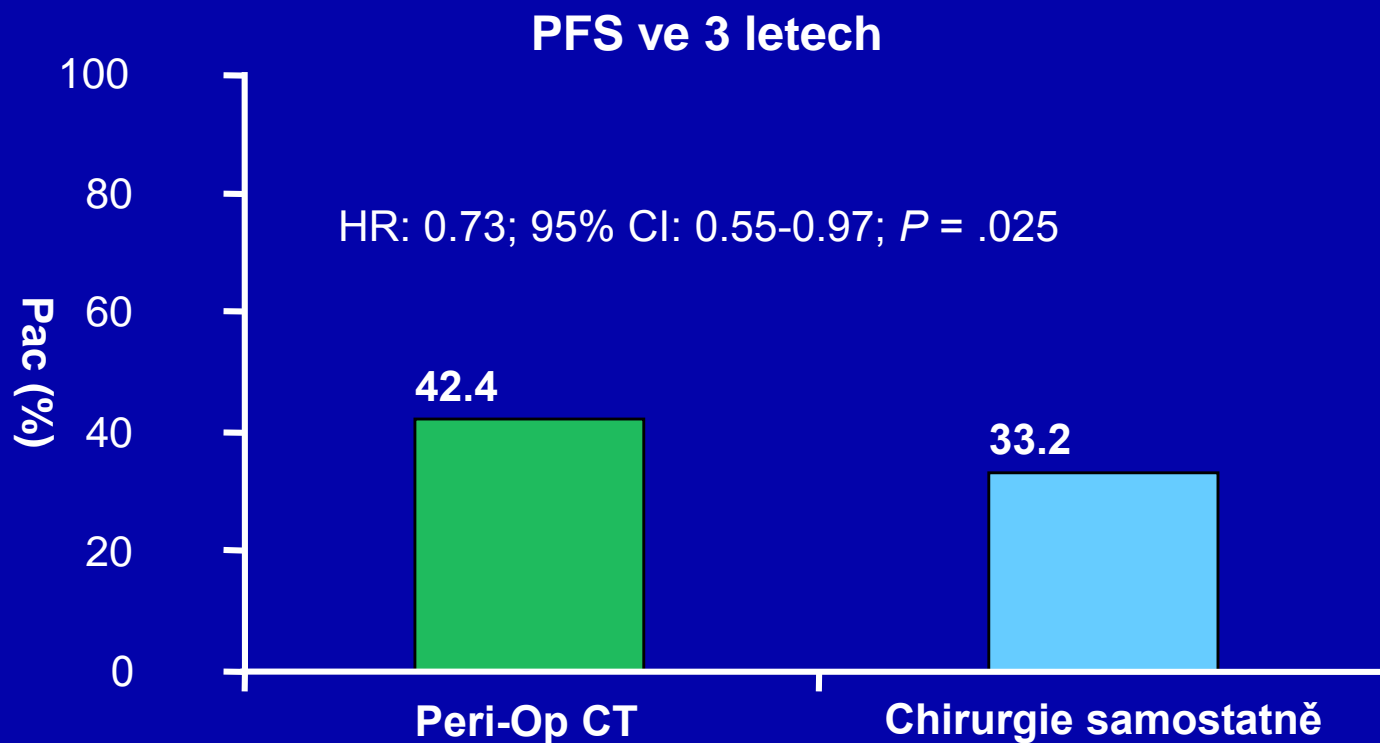
---

- FOLFOX x 6
- Kombinace chemoterapie s cílenou léčbou (bevacizumab/cetuximab/panitumumab) – pouze v klinických studiích

# EORTC 40983: Perioperační chemoterapie (FOLFOX4) v léčbě jaterních metastáz



# EORTC 40983: PFS u nemocných po provedené resekci



# Indukční( perioperační ) léčba resekabilních metastáz v klinické praxi ?

---

- Předpoklad – časný záchyt metastatického procesu
- Nutné jsou další klinické projekty

# Shrnutí: Iniciálně resekabilní metastázy

---

- **Není dostatek klinických dat:**
  - **EORTC 40983: perioperační CT > chirurgie samostatně**
  - **EORTC 40051 vyhodnocení přidání bioterapie**

# Trvání předoperační farmakoterapie

---

- Indukční farmakoterapie má být přerušena jakmile je dosažen resekabilní stav ne až při nejlepší léčebné odpovědi
- „Overtreatment“ může vést k toxickému poškození jater a ohrozit chirurgickou intervenci
- **Perioperační farmakoterapie – omezený počet cyklů!**
- **Otázka kolik cyklů je dostačujících k eliminaci mikrometastáz**
  - Adj.chemoterapie 6 měsíců



# Shrnutí – zařazení farmakoterapie do algoritmu léčby jaterních metastáz

---

- ◆ primárně resekabilní onemocnění ►► **chirurgie nebo perioperační chemoterapie**
  - ◆ Primárně snadno resekabilní – primární chirurgický výkon +/- adjuvantní chemoterapie ne bioterapie
  - ◆ Primárně resekebilní – perioperační chemoterapie je léčbou volby
- ◆ potenciálně resekabilní (konvertabilní) onemocnění ►► **agresivní předoperační (neoadjuvantní) kombinovaná biochemoterapie**
- ◆ definitivně neresekabilní onemocnění ►► **klíčová je QOL**

# ZÁVĚR

---

- **Multidisciplinární přístup :**
  - pouze mezioborová skupina může rozhodnout o léčebném postupu
  - každý nemocný s metastatickým jaterním procesem by měl obligatorně být prezentován v mezioborové skupině
- **Využití všech moderních zobrazovacích metod v rozhodovacím procesu**
- **Uplatnění nových postupů chemoterapie a biochemoterapie pouze na podkladě medicíny založené na důkazech**
- **Kooperativní interdisciplinární klinické projekty**



Helen F. Graham Cancer Center  
**CANCER CENTER PRELIMINARY PLAN**

1. Plan of care to be completed by Care Coordinator during multidisciplinary visit.  
 2. Completed form to be faxed to referring physician, other physician, and Gerontology Specialist indicated.

<b>Referring Physician:</b> _____		<b>Fax #:</b> _____		<b>Phone:</b> _____	
<b>Other Physician Name:</b> _____		<b>Other Physician Specialty:</b> _____		<b>Other Physician Fax #:</b> _____	
_____		Cardiologist		_____	
_____		_____		_____	
<b>Patient's Name:</b> _____		NCCN guidelines recommended		<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
<b>Date Seen:</b> ____/____/____	<b>Insured</b>	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No		
<b>Date of Referral:</b> ____/____/____	<b>2<sup>nd</sup> Opinion</b>	<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No		
<b>Chief complaint:</b> _____	<b>Visit Type</b>	<input type="checkbox"/> Initial Evaluation	<input type="checkbox"/> Follow-up		
<b>Primary Diagnosis:</b> _____	<b>Diagnosis Type</b>	<input type="checkbox"/> Preliminary	<input type="checkbox"/> Definitive		
<b>Secondary Diagnosis:</b> _____					
<b>Cancer Stage Classification</b>		<b>Cancer Stage Grouping:</b> _____			
<input type="checkbox"/> Clinical staging		<b>Cancer Stage Primary Tumor T:</b> _____			
<input type="checkbox"/> Pathologic staging		<b>Cancer Stage Regional Lymph Node N:</b> _____			
<input type="checkbox"/> Working staging		<b>Cancer Stage Distant Metastases M:</b> _____			
<b>Multi-disciplinary Team:</b>					
<input type="checkbox"/> Acoustic Neuroma	<input type="checkbox"/> General Oncology	<input type="checkbox"/> Hepatobiliary/Pancreas	<input type="checkbox"/> Pain Consultant	<input type="checkbox"/> Thyroid	
<input type="checkbox"/> Bone Metastases	<input type="checkbox"/> Genetic Risk Assessment	<input type="checkbox"/> Lymphoma	<input type="checkbox"/> Rehabilitation	<input type="checkbox"/> Young Adult Follow-up	
<input type="checkbox"/> Breast	<input type="checkbox"/> Geriatric/urinary	<input type="checkbox"/> Melanoma	<input type="checkbox"/> Sarcoma		
<input type="checkbox"/> Colorectal	<input type="checkbox"/> Gynecological	<input type="checkbox"/> Neuro Oncology	<input type="checkbox"/> Survivorship		
<input type="checkbox"/> Gastrointestinal	<input type="checkbox"/> Head/Neck	<input type="checkbox"/> Otolary	<input type="checkbox"/> Thoracic/ Esophageal		
<b>Multi-disciplinary Team members:</b>					
_____	Medical Oncologist	_____	Care Coordinator		
_____	Radiation Oncologist	_____	Cancer Research		
_____	Surgeon	_____	Dentist		
_____	Rehab Medicine Physician	_____	Genetic Counselor		
_____	Anesthesiologist	_____	Health Psychologist		
_____	Neurosurgeon	_____	Registered Dietitian		
_____	Hematologist	_____	Social Worker		
_____	Endocrinologist	_____			
_____	Nuclear Medicine Physician	_____			
_____	Interventional Radiologist	_____			
_____	Cancer Note dictated by	_____	Other Specialist		
<b>Multi-disciplinary Lead:</b>					
<input type="checkbox"/> Medical Oncologist	<input type="checkbox"/> Radiation Oncologist	<input type="checkbox"/> Surgeon			
<input type="checkbox"/> Hematologist	<input type="checkbox"/> Rehab Physician	<input type="checkbox"/> Neuro surgeon	<input type="checkbox"/> Anesthesiologist		
<b>Impression 1:</b> _____					
Plan: _____					
Target Date: ____/____/____					
<b>Impression 2:</b> _____					
Plan: _____					
Target Date: ____/____/____					
<b>Impression 3:</b> _____					
Plan: _____					
Target Date: ____/____/____					
<b>Recommended Treatment:</b> <input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Chemo Therapy <input type="checkbox"/> CyberKnife <input type="checkbox"/> Radiation Therapy <input type="checkbox"/> Surgery <input type="checkbox"/> Other _____					
<b>Comments:</b> _____					
<b>Clinical Trial Candidate:</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <b>Comment:</b> _____					
<b>Reason Not on Clinical Trial:</b> <input type="checkbox"/> Patient Refusal <input type="checkbox"/> Comorbidity Condition <input type="checkbox"/> Other _____					
<b>Cancer Programs Participation: Are you currently or have you ever been enrolled:</b>					
<input type="checkbox"/> ELCAP - Early Lung Cancer Action Program <input type="checkbox"/> Tissue Procurement <input type="checkbox"/> Other: _____					
<b>Current Tissue Procurement Consent:</b> <input type="checkbox"/> Not a candidate <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No					
<b>Care Coordinator Signature:</b> _____				<b>Referring physician return date:</b> ____/____/____	
				<b>Date Form Completed:</b> ____/____/____	

**Děkuji za pozornost**

---

**TEST**

# Primárně radikálně resekabilní jaterní metastázy

---

1. Předoperační chemoterapie je léčbou možné volby
2. Ve všech případech by měl být upřednostněn chirurgický výkon
3. Indikace předoperační chemoterapie v kombinaci s cílenou biologickou léčbou je možná
4. Všechny možnosti jsou správné

## **Výběr postresekční farmakoterapie**

---

- 1. existují doklady o účinnosti postresekční chemoterapie**
- 2. existují jednoznačné doklady o účinnosti postresekční chemoterapie v kombinaci s biologickou léčbou**
- 3. postresekční farmakoterapie při R0 resekci není indikována**
- 4. postresekční farmakoterapie je indikována pouze při R1 resekci**

# **Pooperační podávání nízkých dávek aspirinu oddaluje riziko rekurence u časných stadii karcinomů tlustého střeva**

---

- 1. Ano u všech karcinomů tlustého střeva je vhodné poopereční podávání aspirinu**
- 2. Ne, neexistuje jediný doklad**
- 3. Ano, pouze u nemocných mladších 40 let**
- 4. Ano, u podkupiny s prokázanou mutací PIK3CA**

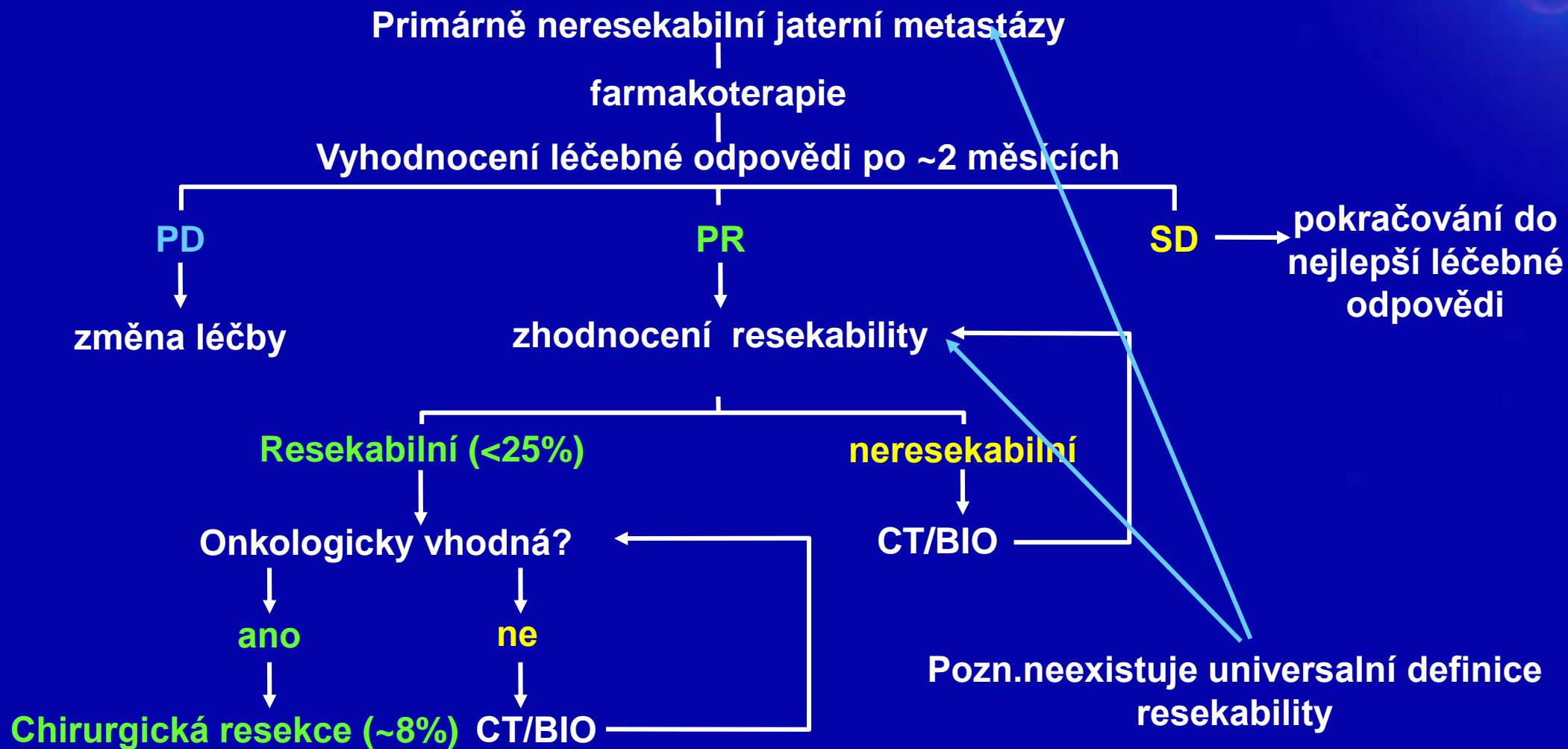
# Příspěvek klinického onkologa k racionální indikaci resekční léčby jaterních metastáz

---

- Dohled nad funkčností multidisciplinárního onkochirurgického týmu
- Výběr chemoterapie +/- cílené léčby
- Optimální načasování chirurgického výkonu
- Evaluace všech nemocných s metastatickým postižením jater při diagnóze metastatického postižení jater



# Konverzní farmakoterapie v klinické praxi



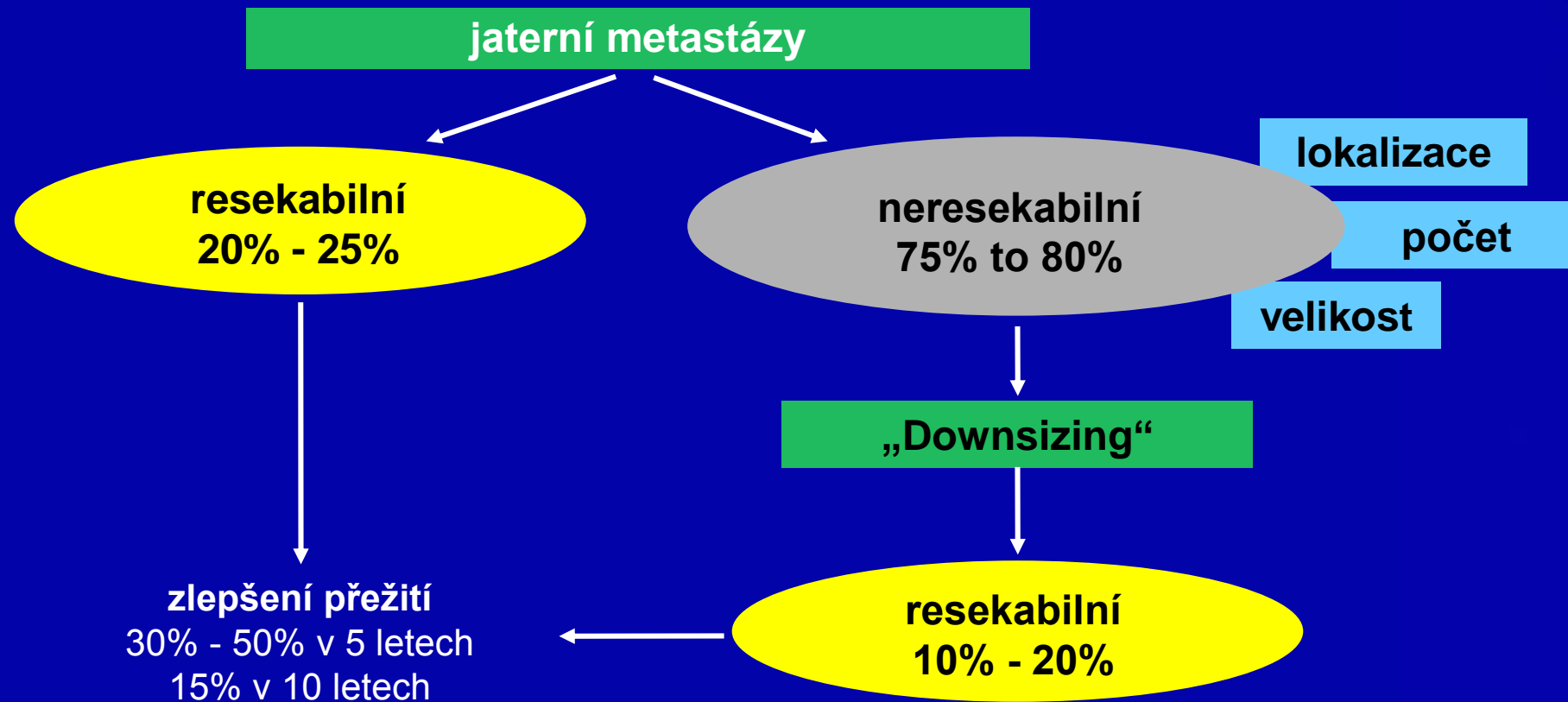
# Doba přežití po primární resekci nebo sekundární resekci jaterních metastáz při uplatnění moderních léčebných přístupů (podle Sobrera 2010)

## Survival after primary or secondary resection of liver metastases





# Jaterní metastázy kolorektálního karcinomu



# Kategorie resektability

## Categories of Resectability

1. Initially resectable disease by standard approach
2. Initially resectable but requires extended approach
  - staged resections
  - preoperative portal vein embolization
  - resection plus RFA or Microwave
  - *ALPPS procedure*
3. Initially unresectable but likely convertible with response
4. Initially unresectable and unlikely convertible

BORDERLINE



# Klíčové otázky strategie léčby jaterních metastáz kolorektálního karcinomu

---

- Predicting resectability after chemotherapy in initially operable and inoperable cases?
- Chemotherapy:
  - before surgery (neoadjuvant)?
  - after surgery (adjuvant)?
  - neoadjuvant + adjuvant?
- Which chemotherapy regimen, and toxicity?

# Adjuvantní farmakoterapie po radikální resekci JMET

---

**5FU/LV and capecitabine improve survival in stage III**

- **Oxaliplatin + 5FU has shown efficacy in  stage III (II) in 3 randomized studies  stage IV pre & post liver resection<sup>1</sup>**
- **5FU and LV has shown some efficacy<sup>2-3</sup>**
- **HAI has shown decreased liver relapses<sup>4-5</sup>**
- **FOLFIRI was not too promising<sup>6</sup>**



# Adjuvant Therapy After Liver Resection

**5FU/LV and capecitabine improve survival in stage III**

- **Oxaliplatin + 5FU has shown efficacy in  stage III (II) in 3 randomized studies  stage IV pre & post liver resection<sup>1</sup>**
- **5FU and LV has shown some efficacy<sup>2-3</sup>**
- **HAI has shown decreased liver relapses<sup>4-5</sup>**
- **FOLFIRI was not too promising<sup>6</sup>**

# Adjuvant Therapy With Biologics After Liver Resection

---

- **Biologics have failed in the adjuvant setting in stage II & III**  **Cetuximab<sub>1-2</sub>**   
**Bevacizumab<sub>3</sub>**
- **Stage IV is not stage III**  **Proven efficacy in metastatic disease**   
**Biologic test in the neoadjuvant setting**

1. Alberts SR, et al. *JAMA*. 2012;307(13):1383-1393. 2. Taieb J, et al. *Ann Oncol*. 2012;23(Suppl 9): Abstract LBA4. 3. de Gramont A, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(Suppl 4): Abstract 362. Allegra CJ, et al. *J Clin Oncol*. 2011;29(1):11-16.

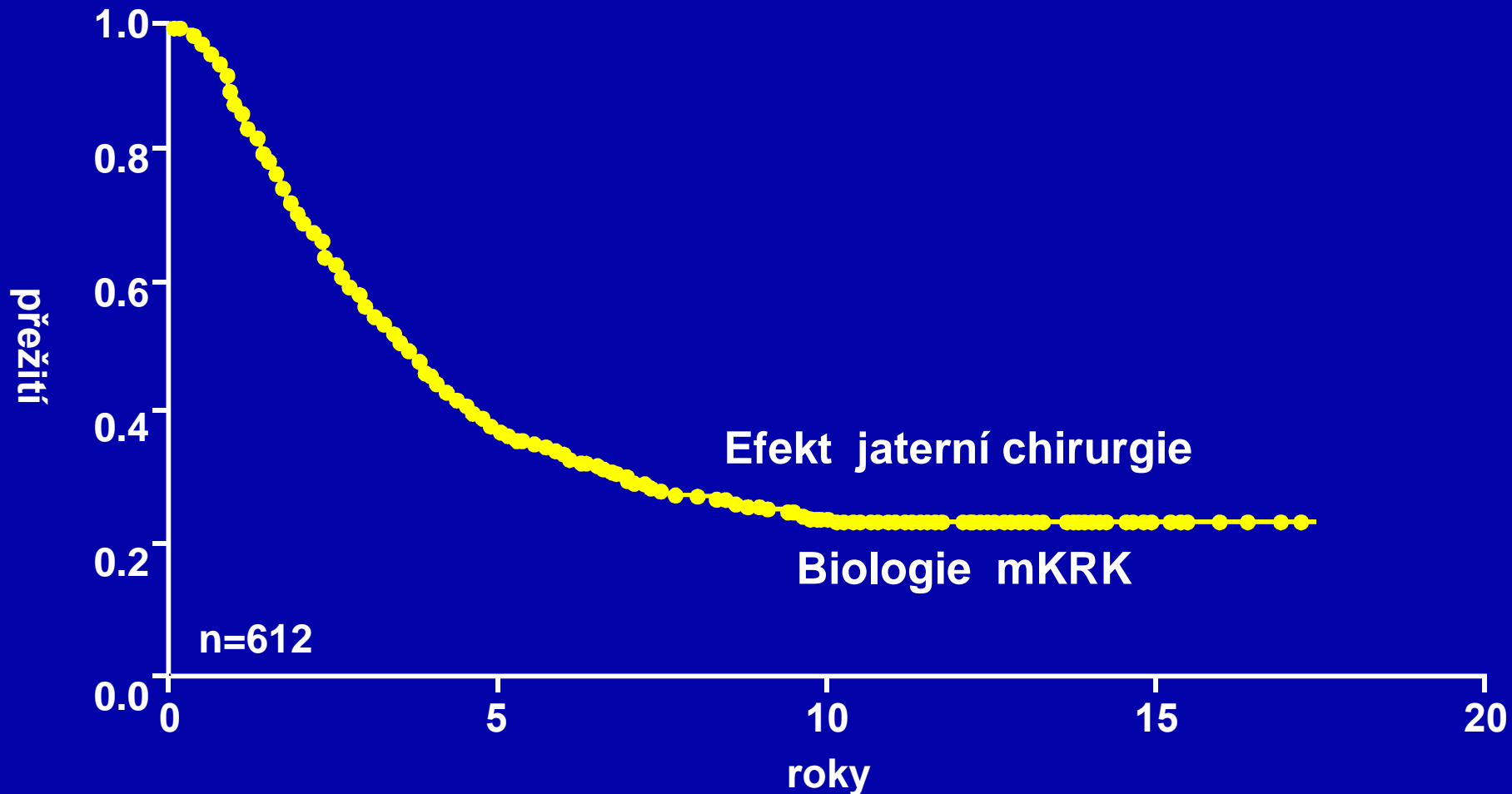
# Resekce jaterních metastáz: možnost vyléčení metastazujícího kolorektálního karcinomu !

Stav onemocnění	Léčebný cíl	5 – leté přežití
neresekabilní	paliativní	vzácně
resekabilní	kurativní	30% - 40% historicky; až 60% podle současných výsledků
neresekabilní → resekabilní	<b>pravděpodobně ne!</b> kurativní	znovu potenciálně kurativního přístupu:

Otázka: může přispět klinický onkolog k řešení

Odpověď: ano

# 10-leté přežití po resekci jaterních metastáz KRK vyléčení metastazujícího onemocnění



# Mezioborový tým – základní předpoklad pro správné rozhodnutí

---

**The medical oncologist needs the surgeon...**

- **Advising on potential resectability**
- **Advising on timing of surgery**
- **Improving long-term survival**

**The surgeon needs the medical oncologist...**

- **Making non-resectable patients resectable**
- **Controlling the disease before surgery**
- **Improving survival by neoadjuvant chemotherapy**

# Resekabilní metastázy – principy

---

- ◆ **Kompletní resekce je proveditelná**
- ◆ **Volné resekční okraje: R0**
- ◆ **Zachovaný jaterní parenchym  $\geq 25\%$**
- ◆ **Resekabilita nezáleží na počtu jaterních metastáz**

# Definice neresekability – u který nemocných není resekční výkon přínosem

---

- Při hepatektomii nelze resekovat všechny léze
- Přítomnost neresekabilních extrahepatálních metastáz
- Progrese v průběhu úvodní farmakoterapie
- Některé lokality extrahepatálního postižení (uzliny, peritoneum)
- Nemocní ,u kterých není delší OS po resekci než při farmakoterapii

# Kdy měřit léčebnou odpověď pro zhodnocení resekability ?

---

Po dvou měsících



# Resekabilní metastázy – principy

---

- ◆ Mezioborová diskuze všech nemocných
- ◆ Pokud není resekce proveditelná ale možní odeslání na expertní pracoviště



# Conversion CT

---

- **DO NOT OVER-TREAT!!!**
- **Clinical Complete Response**
- **Liver Injury**
- **Progressive Disease**

# Resekabilní metastázy – principy

---

- ◆ Mezioborová diskuze všech nemocných
- ◆ Pokud není resekce proveditelná ale možní odeslání na expertní pracoviště

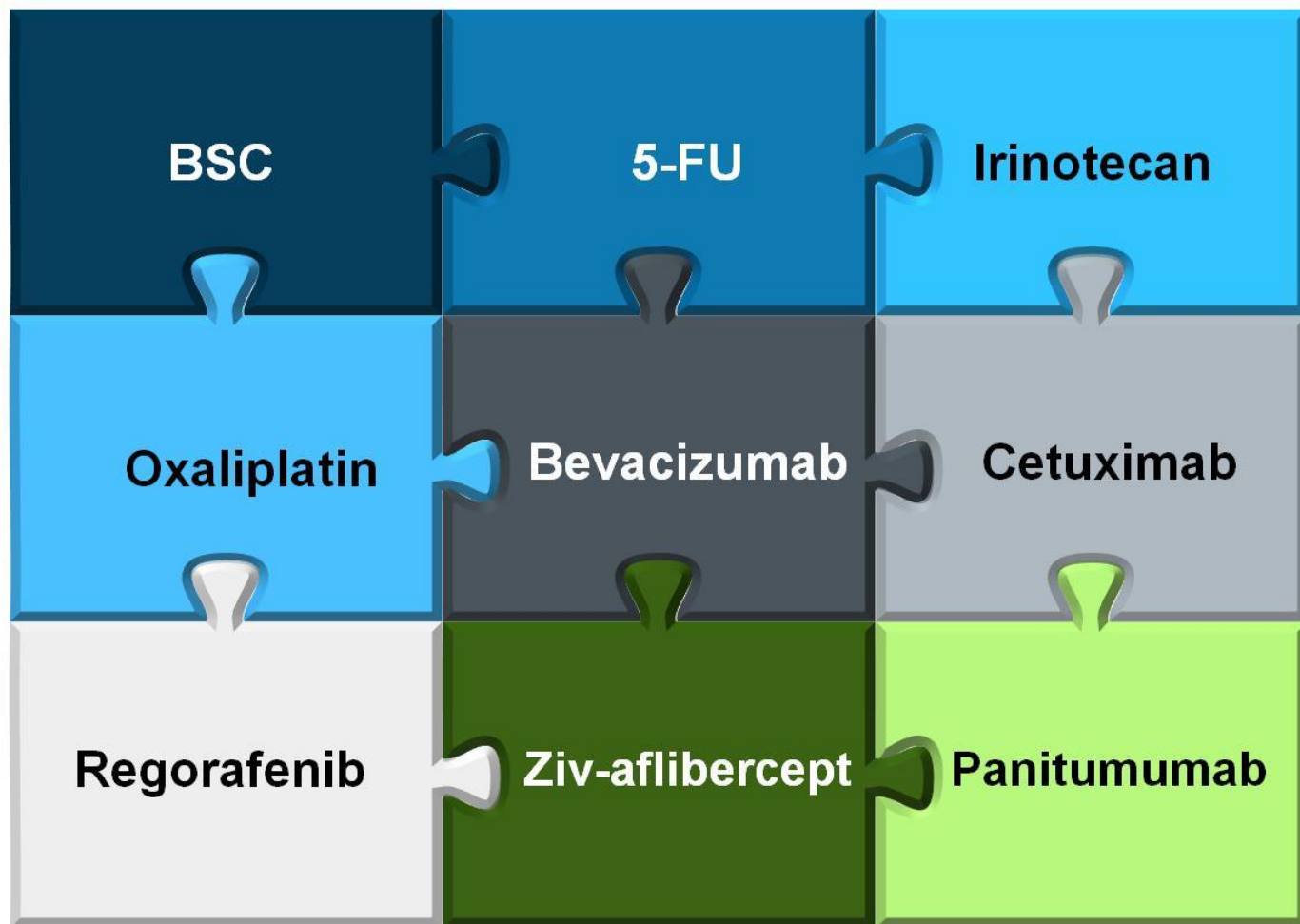
# Výběr léčebného režimu

---

- Optimální indukční režim by zaručovat:
  - vysoký počet objektivních léčebných odpovědí (RR)
  - krátkou dobu k dosažení léčebné odpovědi (TTR)
  - nízký výskytu nežádoucích účinků

- **Making non-resectable patients resectable**
  - **Controlling the disease before surgery**
  - **Improving survival by neoadjuvant chemotherapy**
  - **Preventing recurrence after surgery**
-

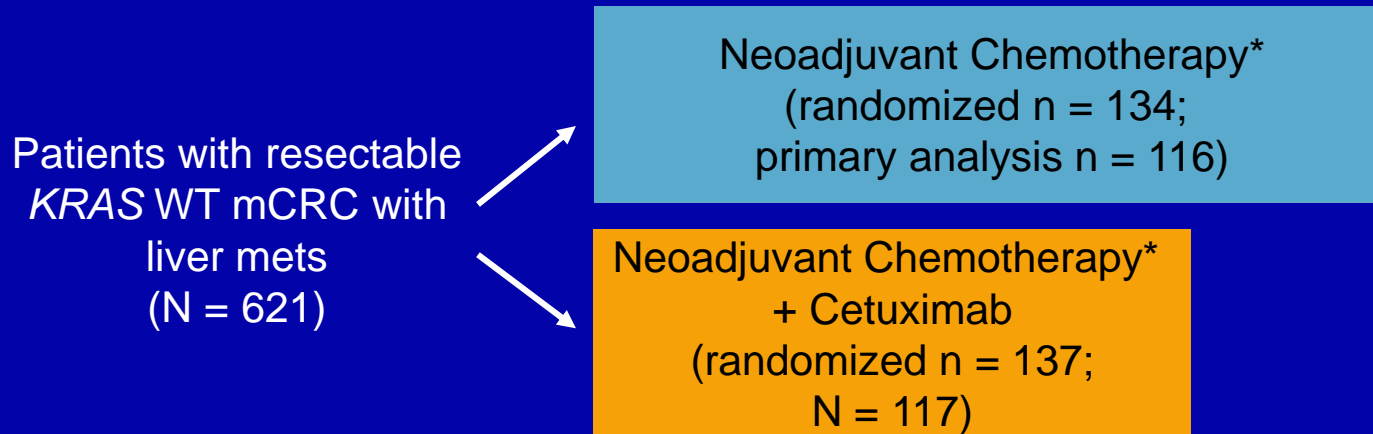
# Agents Currently Available for the Treatment of mCRC



# New EPOC study

Original EPOC study showed 8% PFS benefit to addition of neoadjuvant FOLFOX to surgery in mCRC patients with operable liver metastases<sup>[1]</sup>

New EPOC study evaluated addition of cetuximab to standard neoadjuvant chemotherapy in mCRC<sup>[2]</sup>



Prim.endpoint:PFS Secondary endpoints: OS, prep response, pathologic resection status, periop safety, QoL, cost-effectiveness  
\*CAPOX, OxMdG, IrMdG



# „New“ EPOC vs „old“ EPOC studie

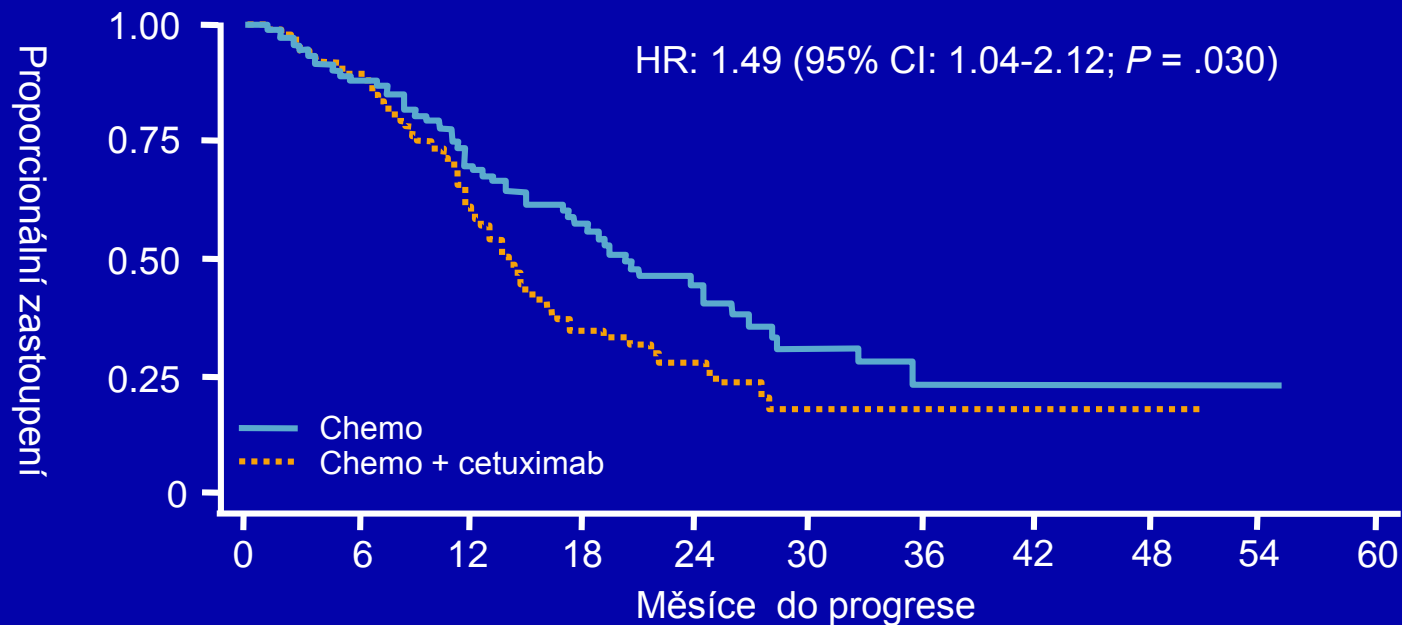
---

Klinické studie perioperační farmakoterapie primárně resektabilních JMET

Pozitivní studie: chemoterapie – operace – chemoterapie

Negativní studie: bio-chemoterapie – operace - biochemoterapie

# Neoadjuvantní chemoterapie ± cetuximab u operabilního *KRAS*-WT mCRC: PFS



**Median PFS signifikantně horší pro cetuximab: 14.1 vs 20.5 měs proti chemoterapii samostatně**

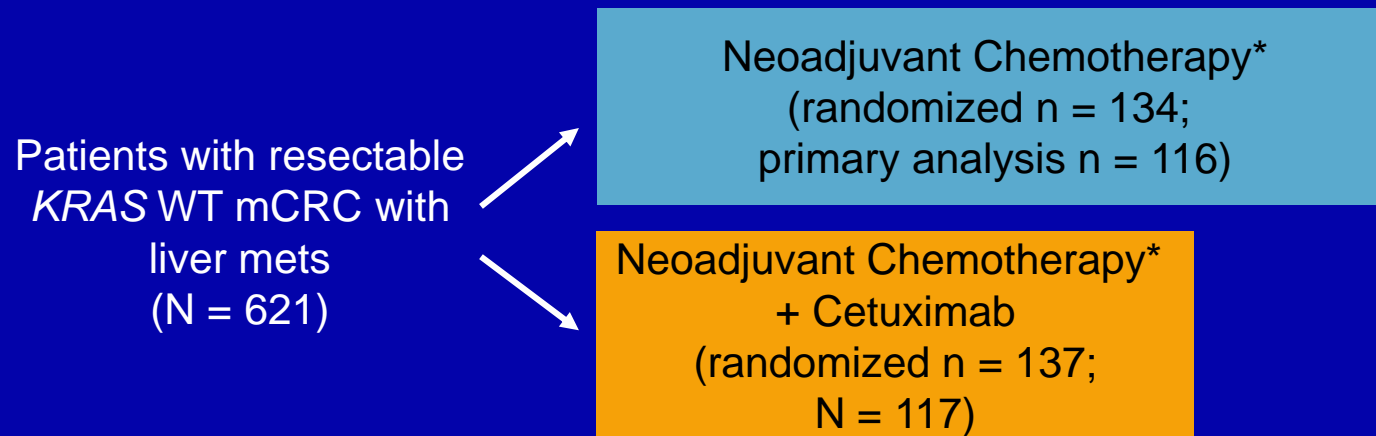
**Předčasně ukončeno**

**Nezralá data, ale nelze očekávat zásadní změny v čase**

# New EPOC Study: Chemoterapie + Cetuximab u operabilního *KRAS*-WT mCRC

Original EPOC study showed 8% PFS benefit to addition of neoadjuvant FOLFOX to surgery in mCRC patients with operable liver metastases<sup>[1]</sup>

New EPOC study evaluated addition of cetuximab to standard neoadjuvant chemotherapy in mCRC<sup>[2]</sup>



Prim.endpoint: PFS Secondary endpoints: OS, prep response, pathologic resection status, periop safety, QoL, cost-effectiveness

\*CAPOX, OxMdG, IrMdG

# Rizikové faktory hepatotoxicity

---

- Steatosa
- Prolongovaná indukční chemoterapie (> 6 cyklů)
- ↑ BMD
- Diabetes melitus

# Optimální načasování chirurgického výkonu

---

- Chirurgický výkon by měl být indikován ihned po dosažení **resekability**
- U každého nemocného by měla být při neoadjuvantní terapii pravidelně vyhodnocována možnost resekability v rámci **interdisciplinárního týmu**
- **Potenciální resekabilitu** je nutno hodnotit v relativně krátkých intervalech
- **Indikace k resekci** není kompletní regrese ale operabilní stav

# **Panel discussion**

## **CECOG 2013**

---

**Is chemotherapy beneficial for patients with initially resectable liver metastases?**

**Could chemotherapy as an aid to selecting which patient will benefit from neoadjuvant chemotherapy?**

**Can chemotherapy reliably convert unresectable metastases to resectable?**

**The value of the addition of biological agents to chemotherapy?**

# Shrnutí – jaterní metastázy

---

- ◆ primárně resekabilní onemocnění ▶▶ **chirurgie**  
*(bez předoperační neoadjuvantní farmakoterapie vyjma klinických trialů)*
- ◆ potenciálně resekabilní (konvertabilní) onemocnění ▶▶ **agresivní předoperační (neoadjuvantní) farmakoterapie**
- ◆ definitivně neresekabilní onemocnění ▶▶ **klíčová je QOL**

# Multidisciplinární a multimodalitní přístup je základem léčby jaterních metastáz

---

- Onkologie není izolovaná lékařská disciplína, ale prostupuje napříč všemi obory
- Onkologie se bude vyvíjet cestou subspecializací, což paradoxně posílí význam multidisciplinárních týmů.
- Rozvoj subspecializací zvýší potřebu mezioborové spolupráce





Helen F. Graham Cancer Center  
**CANCER CENTER PRELIMINARY PLAN**

1. Plan of care to be completed by Care Coordinator during multidisciplinary visit.  
 2. Completed form to be faxed to referring physician, other physician, and Gerontology Specialist indicated.

<b>Referring Physician:</b> _____		<b>Fax #:</b> _____		<b>Phone:</b> _____	
<b>Other Physician Name:</b> _____		<b>Other Physician Specialty:</b> _____		<b>Other Physician Fax #:</b> _____	
_____		Cardiologist		_____	
_____		_____		_____	
<b>Patient's Name:</b> _____		NCCN guidelines recommended		<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
<b>Date Seen:</b> ____/____/____		Insured		<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
<b>Date of Referral:</b> ____/____/____		2 <sup>nd</sup> Opinion		<input type="checkbox"/> Yes	<input type="checkbox"/> No
<b>Chief complaint:</b> _____		Visit Type		<input type="checkbox"/> Initial Evaluation	<input type="checkbox"/> Follow-up
<b>Primary Diagnosis:</b> _____		Diagnosis Type		<input type="checkbox"/> Preliminary	<input type="checkbox"/> Definitive
<b>Secondary Diagnosis:</b> _____					
<b>Cancer Stage Classification</b>		<b>Cancer Stage Grouping:</b> _____			
<input type="checkbox"/> Clinical staging		<b>Cancer Stage Primary Tumor T:</b> _____			
<input type="checkbox"/> Pathologic staging		<b>Cancer Stage Regional Lymph Node N:</b> _____			
<input type="checkbox"/> Working staging		<b>Cancer Stage Distant Metastases M:</b> _____			
<b>Multi-disciplinary Team:</b>					
<input type="checkbox"/> Acoustic Neuroma	<input type="checkbox"/> General Oncology	<input type="checkbox"/> Hepatobiliary/Pancreas	<input type="checkbox"/> Pain Consultant	<input type="checkbox"/> Thyroid	
<input type="checkbox"/> Bone Metastases	<input type="checkbox"/> Genetic Risk Assessment	<input type="checkbox"/> Lymphoma	<input type="checkbox"/> Rehabilitation	<input type="checkbox"/> Young Adult Follow-up	
<input type="checkbox"/> Breast	<input type="checkbox"/> Geriatric/urinary	<input type="checkbox"/> Melanoma	<input type="checkbox"/> Sarcoma		
<input type="checkbox"/> Colorectal	<input type="checkbox"/> Gynecological	<input type="checkbox"/> Neuro Oncology	<input type="checkbox"/> Survivorship		
<input type="checkbox"/> Gastrointestinal	<input type="checkbox"/> Head/Neck	<input type="checkbox"/> Otolary	<input type="checkbox"/> Thoracic/ Esophageal		
<b>Multi-disciplinary Team members:</b>					
_____	Medical Oncologist	_____	Care Coordinator		
_____	Radiation Oncologist	_____	Cancer Research		
_____	Surgeon	_____	Dentist		
_____	Rehab Medicine Physician	_____	Genetic Counselor		
_____	Anesthesiologist	_____	Health Psychologist		
_____	Neurosurgeon	_____	Registered Dietitian		
_____	Hematologist	_____	Social Worker		
_____	Endocrinologist	_____			
_____	Nuclear Medicine Physician	_____			
_____	Interventional Radiologist	_____			
_____	Cancer Note dictated by	_____	Other Specialist		
<b>Multi-disciplinary Lead:</b>					
<input type="checkbox"/> Medical Oncologist	<input type="checkbox"/> Radiation Oncologist	<input type="checkbox"/> Surgeon			
<input type="checkbox"/> Hematologist	<input type="checkbox"/> Rehab Physician	<input type="checkbox"/> Neuro surgeon	<input type="checkbox"/> Anesthesiologist		
<b>Impression 1:</b> _____					
Plan: _____					
Target Date: ____/____/____					
<b>Impression 2:</b> _____					
Plan: _____					
Target Date: ____/____/____					
<b>Impression 3:</b> _____					
Plan: _____					
Target Date: ____/____/____					
<b>Recommended Treatment:</b> <input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Chemo Therapy <input type="checkbox"/> CyberKnife <input type="checkbox"/> Radiation Therapy <input type="checkbox"/> Surgery <input type="checkbox"/> Other _____					
<b>Comments:</b> _____					
<b>Clinical Trial Candidate:</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <b>Comment:</b> _____					
<b>Reason Not on Clinical Trial:</b> <input type="checkbox"/> Patient Refusal <input type="checkbox"/> Comorbidity Condition <input type="checkbox"/> Other _____					
<b>Cancer Programs Participation: Are you currently or have you ever been enrolled:</b>					
<input type="checkbox"/> ELCAP - Early Lung Cancer Action Program <input type="checkbox"/> Tissue Procurement <input type="checkbox"/> Other: _____					
<b>Current Tissue Procurement Consent:</b> <input type="checkbox"/> Not a candidate <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No					
<b>Care Coordinator Signature:</b> _____				<b>Referring physician return date:</b> ____/____/____	
				<b>Date Form Completed:</b> ____/____/____	

- 
- **Děkuji za pozornost**

# Jak najít správnou cestu ?

---

- **Multidisciplinární přístup :**
  - pouze mezioborová skupina může rozhodnout o léčebném postupu
  - každý nemocný s metastatickým jaterním procesem by měl obligatorně být prezentován v mezioborové skupině
- **Využití všech moderních zobrazovacích metod v rozhodovacím procesu**
- **Uplatnění nových postupů chemoterapie a biochemoterapie pouze na podkladě medicíny založené na důkazech**
- **Kooperativní interdisciplinární klinické projekty**



Helen F. Graham Cancer Center  
**CANCER CENTER PRELIMINARY PLAN**

1. Plan of care to be completed by Care Coordinator during multidisciplinary visit.  
 2. Completed form to be sent to referring physician, other physician, and Cardiology Specialist indicated.

<b>Referring Physician:</b> _____ <b>Fax #:</b> _____ <b>Phone:</b> _____	
<b>Other Physician Name:</b> _____	<b>Other Physician Specialty:</b> _____
_____	<b>Cardiologist</b>
_____	<b>Other Physician Fax #:</b> _____
_____	<b>Other Physician:</b> _____
<b>Patient's Name:</b> _____ <b>NCCN guidelines recommended</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>Date Seen:</b> / /	<b>Insured</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>Date of Referral:</b> / /	<b>2<sup>nd</sup> Opinion</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No
<b>Chief complaint:</b> _____	<b>Visit Type</b> <input type="checkbox"/> Initial Evaluation <input type="checkbox"/> Follow-up
<b>Primary Diagnosis:</b> _____	<b>Diagnosis Type</b> <input type="checkbox"/> Preliminary <input type="checkbox"/> Definitive
<b>Secondary Diagnosis:</b> _____	
<b>Cancer Stage Classification</b> <input type="checkbox"/> Clinical staging <input type="checkbox"/> Pathologic staging <input type="checkbox"/> Working staging	
<b>Cancer Stage Grouping:</b> _____	
<b>Cancer Stage Primary Tumor T:</b> _____	
<b>Cancer Stage Regional Lymph Node N:</b> _____	
<b>Cancer Stage Distant Metastases M:</b> _____	
<b>Multi-disciplinary Team:</b>	
<input type="checkbox"/> Acoustic Neuroma	<input type="checkbox"/> General Oncology
<input type="checkbox"/> Bone Metastases	<input type="checkbox"/> Genetic Risk Assessment
<input type="checkbox"/> Breast	<input type="checkbox"/> Genitourinary
<input type="checkbox"/> Colorectal	<input type="checkbox"/> Gynecological
<input type="checkbox"/> Gastrointestinal	<input type="checkbox"/> Head/Neck
<input type="checkbox"/> Hepatobiliary/Pancreas	<input type="checkbox"/> Lymphoma
<input type="checkbox"/> Melanoma	<input type="checkbox"/> Neuro Oncology
<input type="checkbox"/> Ovary	<input type="checkbox"/> Otolaryngology
<input type="checkbox"/> Pain Consultant	<input type="checkbox"/> Rehabilitation
<input type="checkbox"/> Sarcoma	<input type="checkbox"/> Survivorship
<input type="checkbox"/> Thyroid	<input type="checkbox"/> Thoracic/ Esophageal
<input type="checkbox"/> Young Adult Follow-up	
<b>Multi-disciplinary Team members:</b>	
_____ <b>Medical Oncologist</b>	_____ <b>Care Coordinator</b>
_____ <b>Radiation Oncologist</b>	_____ <b>Cancer Research</b>
_____ <b>Surgeon</b>	_____ <b>Dentist</b>
_____ <b>Rehab Medicine Physician</b>	_____ <b>Genetic Counselor</b>
_____ <b>Anesthesiologist</b>	_____ <b>Health Psychologist</b>
_____ <b>Neurosurgeon</b>	_____ <b>Registered Dietitian</b>
_____ <b>Hematologist</b>	_____ <b>Social Worker</b>
_____ <b>Endocrinologist</b>	
_____ <b>Nuclear Medicine Physician</b>	
_____ <b>Interventional Radiologist</b>	
_____ <b>Cancer Note dictated by</b>	_____ <b>Other Specialist</b>
<b>Multi-disciplinary Lead:</b> <input type="checkbox"/> Medical Oncologist <input type="checkbox"/> Radiation Oncologist <input type="checkbox"/> Surgeon	
<input type="checkbox"/> Hematologist <input type="checkbox"/> Rehab Physician <input type="checkbox"/> Neuro surgeon <input type="checkbox"/> Anesthesiologist	
<b>Impression 1:</b> _____	
Plan: _____	
Target Date: / /	
<b>Impression 2:</b> _____	
Plan: _____	
Target Date: / /	
<b>Impression 3:</b> _____	
Plan: _____	
Target Date: / /	
<b>Recommended Treatment:</b> <input type="checkbox"/> None <input type="checkbox"/> Chemo Therapy <input type="checkbox"/> CyberKnife <input type="checkbox"/> Radiation Therapy <input type="checkbox"/> Surgery <input type="checkbox"/> Other: _____	
<b>Comments:</b>	
<b>Clinical Trial Candidate:</b> <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No <b>Comment:</b> _____	
<b>Reason Not on Clinical Trial:</b> <input type="checkbox"/> Patient Refusal <input type="checkbox"/> Comorbidity Condition <input type="checkbox"/> Other: _____	
<b>Cancer Programs Participation: Are you currently or have you ever been enrolled:</b>	
<input type="checkbox"/> ELCAP - Early Lung Cancer Action Program <input type="checkbox"/> Tissue Procurement <input type="checkbox"/> Other: _____	
<b>Current Tissue Procurement Consent:</b> <input type="checkbox"/> Not a candidate <input type="checkbox"/> Yes <input type="checkbox"/> No	
<b>Care Coordinator Signature:</b> _____	<b>Referring physician return date:</b> / /
	<b>Date Form Completed:</b> / /

- 
- **Děkuji za pozornost**



- 
- **Chirurgická resekce je radikální léčbou JMKRK. R0 resekce vede k výraznému prodloužení života u těchto nemocných s 5letým přežíváním 25 – 51 % (2), v podmínkách ČR lehce nad 30 % (3, 4). U více než 80 % resekovaných nemocných lze však pozorovat recidivu metastatického procesu. Proto je po resekčním výkonu v současné době standardně indikována adjuvantní chemoterapie.**
  - **Ryska**
  - **Toxicita:**
  - **stupeň steatohepatopatie a sinusoidálního postižení jaterní tkáně.**

- 
- **Nejčastějším sídlem metastatického procesu KRC jsou játra. U 50 - 75% nemocných s pokročilým KRC se vyvinou jaterní metastázy. U 20 - 35% nemocných je metastatický proces pouze v játrech . V 15% až 25% se vyskytnou metastázy již při iniciální diagnóze (synchronní metastázy) a 20% až 25% se objeví v průběhu onemocnění (metachronní metastázy) .**



- 
- **Resekce jaterních metastáz je součástí standardní léčebné strategie. Při nevhodném postupu bez chirurgické intervence může nemocný přijít o šanci na vyléčení. Uvádí se, že až 80% jaterních metastáz je v době jejich záchytu iniciálně neresekabilních (35,36). Definice neresekability není jednotná, liší se podle chirurga a chirurgického zařízení.**

# Neoadjuvantní systémová chemoterapie

## Optimální načasování chirurgického výkonu

---

- Chirurgický výkon by měl být indikován ihned po dosažení **resekability**
- U každého nemocného by měl být při neoadjuvantní terapii pravidelně vyhodnocena možnost resekability v rámci **interdisciplinárního týmu**
- Pokračování v chemoterapii do nejlepší objektivní odpovědi není stejně opodstatněné jako při neoadjuvantní terapii karcinomu prsu

# Účinnost vs toxicita - klíčový problém při výběru indukční léčby

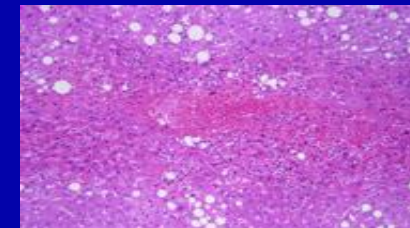
---

- Irinotekan: steatohepatitis
- Oxaliplatina: sinusoidal/vaskulární poškození
- Bevacizumab
  - porucha jaterní regenerace
  - komplikace hojení
  - interval 6-8 týdnů před chirurgickým výkonem
- Cetuximab: bez akutních nebo chronických efektů
- Vzestup morbidity při prolongovaném podání

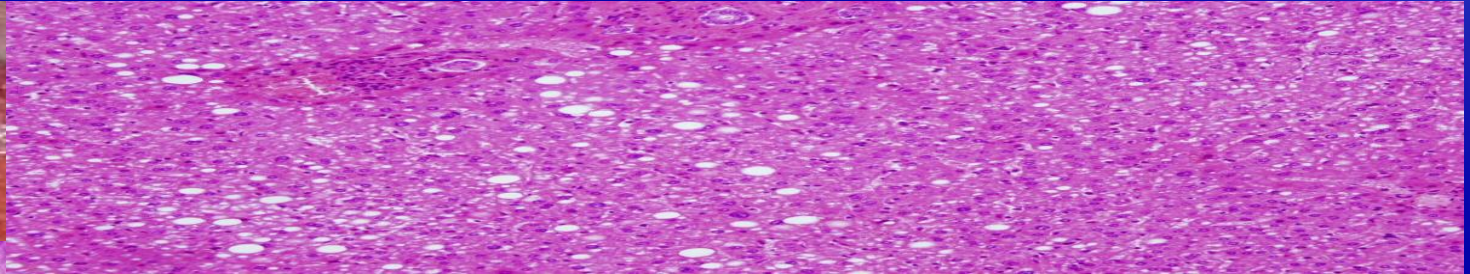
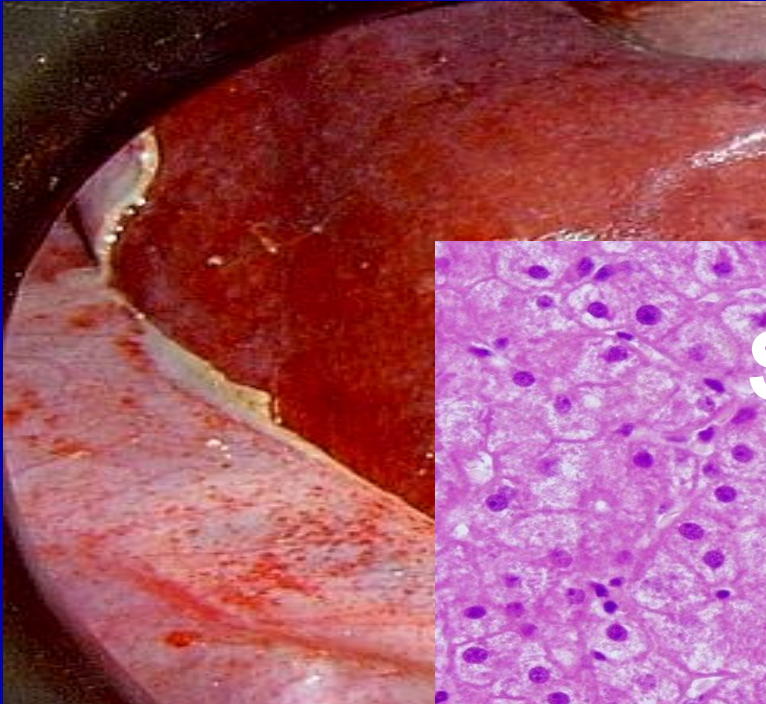
# Účinnost vs toxicita - klíčový problém při výběru neoadjuvantní léčby

---

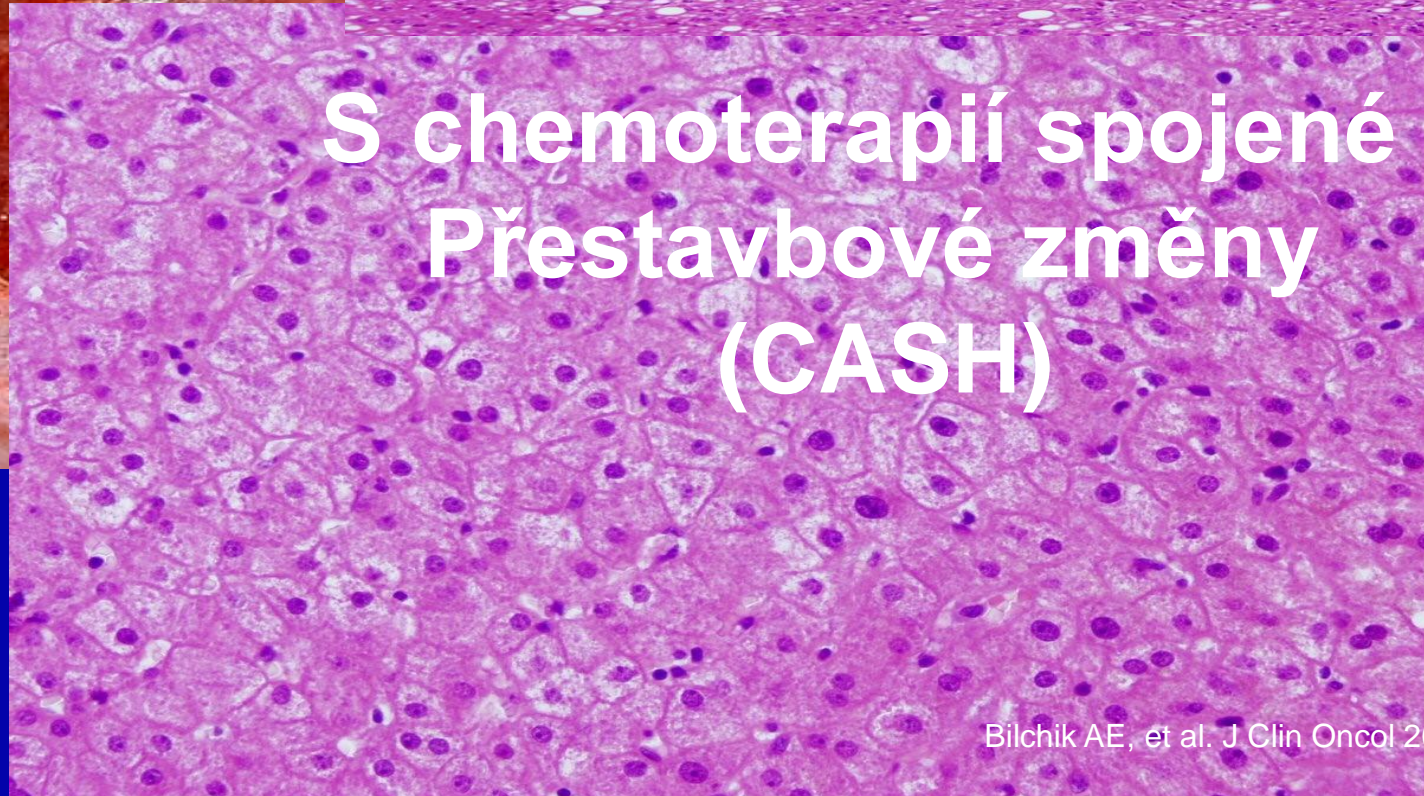
- Možné projevy hepatotoxicity konvenční chemoterapie



# Játra po prodloužené chemoterapii



**S chemoterapií spojené  
Přestavbové změny  
(CASH)**



# Shrnutí: doporučení

---

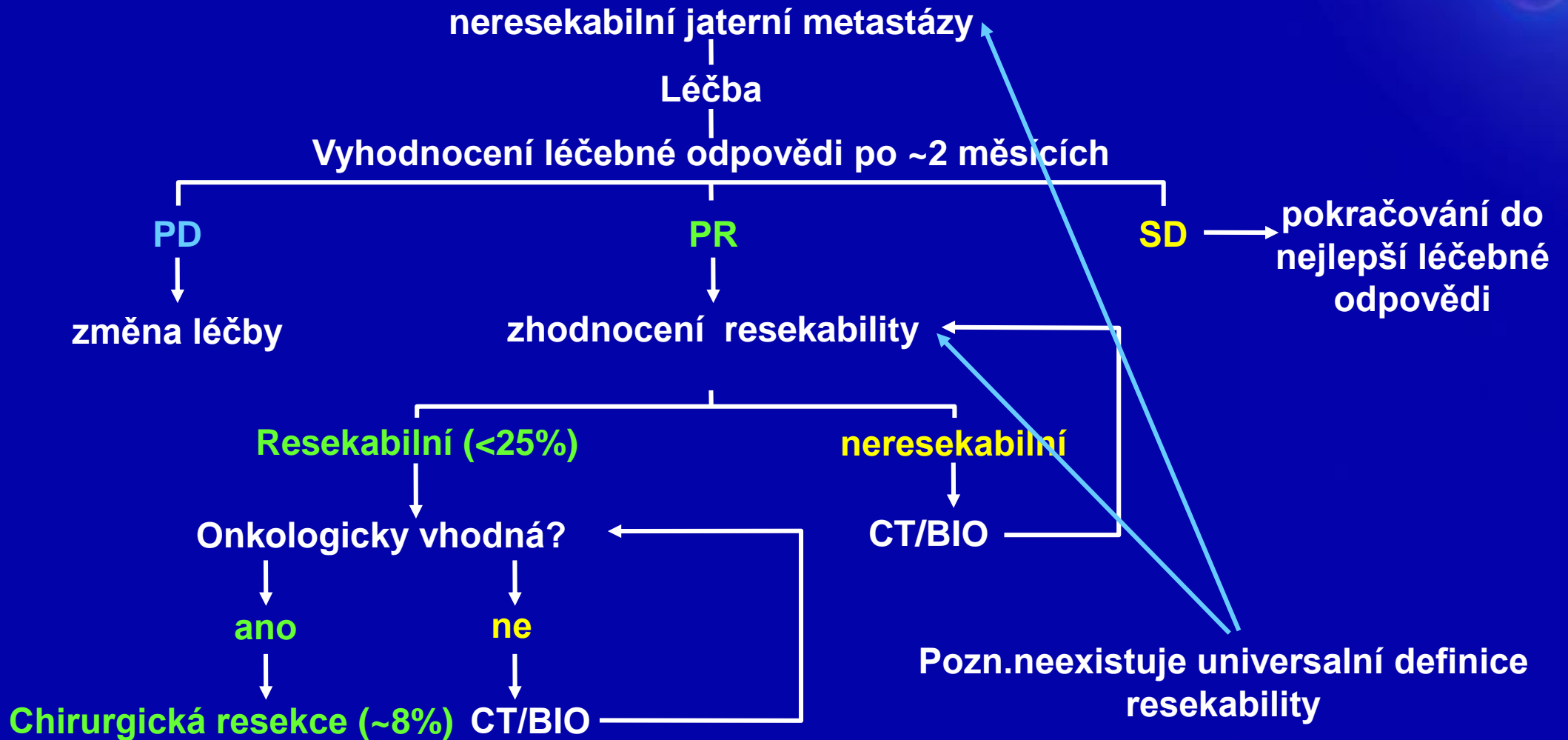
- **Multidisciplinární přístup je povinností**
- **Potenciální resekabilitu je nutno hodnotit v relativně krátkých intervalech**
- **Indikace k resekci není kompletní regrese ale operabilní stav**
- **Chemoterapií indukovaná jaterní toxicita závisí na době trvání systémové léčby**
- **Perioperační systémová léčba je novou možností jak zvýšit pravděpodobnost kurability**

# Jak najít správnou cestu ?

---

- **Multidisciplinární přístup**
- **Využití všech moderních zobrazovacích metod v rozhodovacím procesu**
- **Specializace v onkochirurgii**
- **Uplatnění nových postupů chemoterapie a biochemoterapie**
- **Kooperativní interdisciplinární klinické projekty**

# Závěr : Cesty k resektabilitě







# Cíle léčby metastazujícího kolorektálního karcinomu

---

- **Dlouhodobý léčebný výsledek:**
  - neoadjuvantní léčba
  - konverze inoperabilního na operabilní stav
- **Paliace symptomů:**
  - - redukce nádorového objemu
- **Prodloužení doby přežití:**
  - - kontrola nádorového růstu

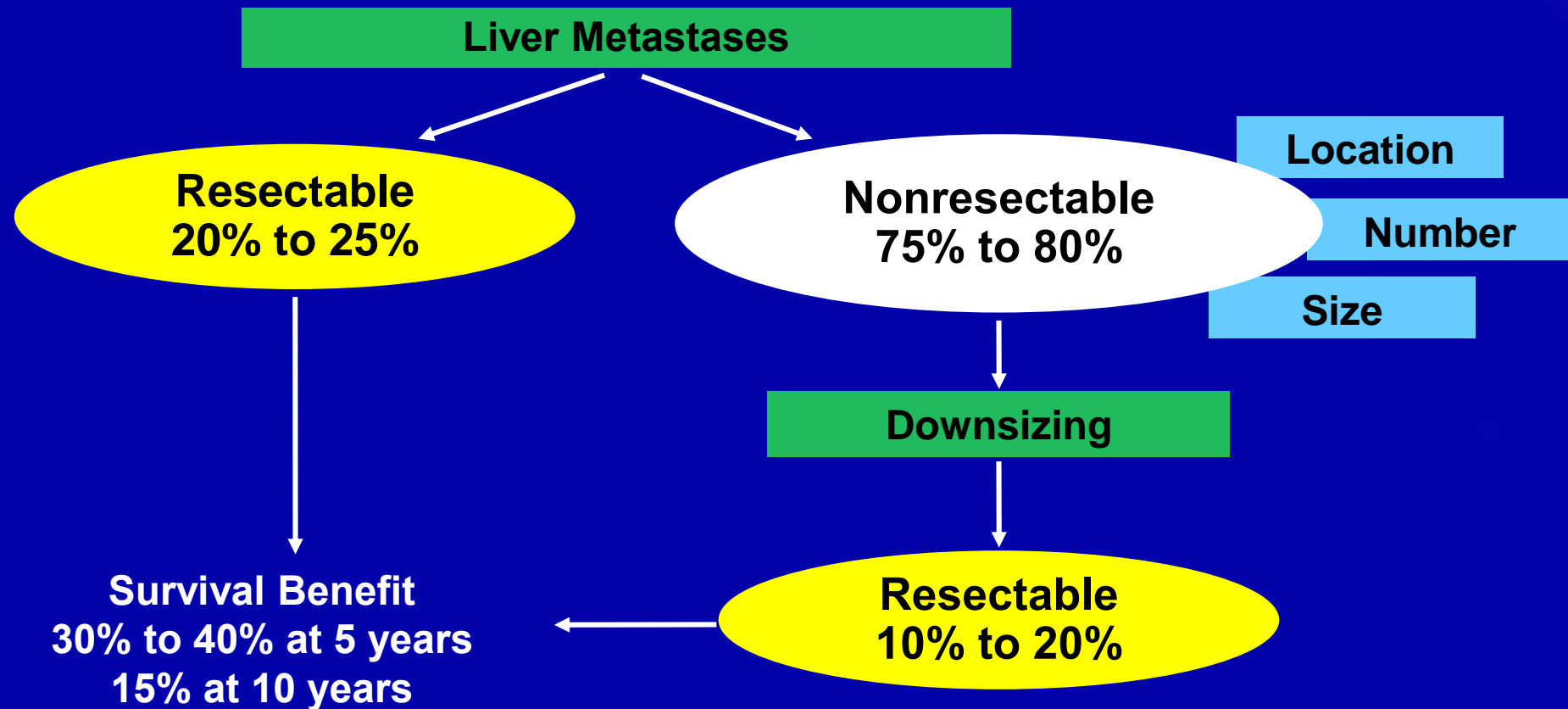
# Colorectal Cancer With Liver Metastases

---

- **Approximately 30% to 40% of patients will have liver-only metastases at time of recurrence**
- **Approximately 20% to 30% will have liver-only metastases on initial evaluation**

**25-30,000 patients with liver-only metastases**

# Liver Metastases in Colorectal Cancer: Outcomes



# Factors Historically Considered Contraindications for Resection

## Factors

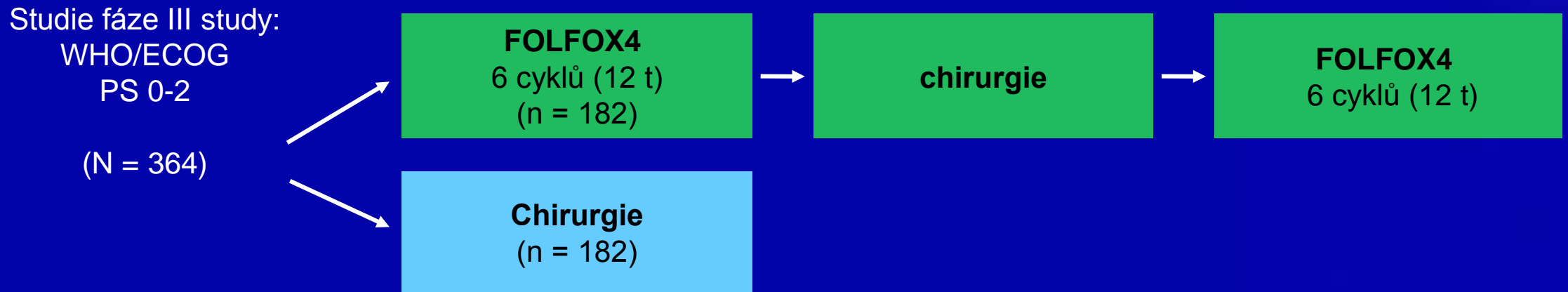
- Advanced age
- > 3 or 4 liver metastases
- Tumor size > 5 cm
- Inability to resect to 1-cm margins
- Bilobar disease

# Expanded Indications: New Criteria Defining Resectability

---

- 1 Macroscopic and microscopic (R0) treatment is feasible with either resection alone or resection combined with radiofrequency ablation\*
- 2 2 adjacent liver segments can be spared
- 3 Vascular inflow, outflow, and biliary drainage can be preserved
- 4 Sufficient future liver remnant (> 20% of the total estimated liver volume)<sup>†</sup>
- 5 Ability to tolerate the surgery (eg, no excessive risk due to comorbidities)

# EORTC 40983: perioperační léčba FOLFOX4 u primárně operabilního onemocnění JMET



# Liver Toxicity of Neoadjuvant Therapy

Patients, n (%)	No CTx	5-FU/LV	5-FU/LV + Irinotecan	5-FU/LV + Oxaliplatin	Other
Sinusoidal dilation					
• Yes	3 (1.9)	0	4 (4.3)	15 (18.9)	0
• No	155 (98.1)	63 (100)	90 (95.7)	64 (81.1)*	12 (100)



# Treatment-Associated Liver Toxicity

---

- **Irinotecan: steatohepatitis**
- **Oxaliplatin: sinusoidal/vascular injury**
- **Bevacizumab**
  - Impaired liver regeneration
  - Wound healing complications
  - Need to wait 6-8 weeks before surgical resection
- **Cetuximab: no acute or chronic effects to date**
- **Morbidity increased with prolonged use**



# Mechanismus hepatotoxicity cytostatik

---

- 
- Advances in systemic therapy have led to improved responses, so that patients with initially unresectable metastases can undergo resection with more than 30% 5-year survival
  - The increased use of preoperative chemotherapy for colorectal liver metastases has led to a growing awareness of potential hepatotoxicity caused by such treatment.
  - A key molecular event that might underlie chemotherapy-induced hepatotoxicity is the production of reactive oxygen species (ROS), resulting in oxidative stress in hepatocytes
  - There are two broad categories of chemotherapy induced liver injury: non-alcoholic fatty liver disease and sinusoidal injury.

---

- **Steatosis and fluorouracil**

- Radiographic evidence of steatosis is seen in 30–47% of patients treated with fluorouracil.

- **Steatohepatitis and irinotecan**

- The association between steatohepatitis and irinotecan has been confirmed
- irinotecan was associated with the development of steatohepatitis in four of 33 (12%) of patients with BMI less than 25 kg/m<sup>2</sup>, and 15 of 61 (25%) with BMI of 25 kg/m<sup>2</sup> or more.

- **Hepatic sinusoidal injury**

- **Sinusoidal injury and oxaliplatin**

- An association between oxaliplatin and sinusoidal injury has been confirmed in other studies, in which the incidence of sinusoidal injury in patients treated with oxaliplatin ranges from 19% to 52%.

# Effect of chemotherapy-associated liver injury on surgical outcome

---

- By contrast with simple steatosis, which does not have a substantial effect on postoperative outcome, steatohepatitis is usually a contraindication to major liver resection.
- Because of the associations between irinotecan, steatohepatitis, and increased postoperative mortality, major hepatic resection should probably be avoided in patients with known steatohepatitis, as should irinotecan in patients with known steatosis or steatohepatitis in whom major hepatic resection is planned.
- **Sinusoidal injury**
- In the EORTC 40983 trial, 5 patients who received perioperative oxaliplatin-based chemotherapy had a higher incidence of complications (40/159, 25%) than did patients who had surgery alone (27/170, 16%,  $p=0.04$ ).

# Prevention

---

- **Duration of chemotherapy**
- To prevent adverse outcomes from chemotherapy-associated liver injury, extended preoperative chemotherapy should be avoided.
- Nakano and colleagues<sup>35</sup>
- reported an increased risk of sinusoidal dilatation with six or more cycles of oxaliplatin (Nakano and colleagues)
- Patients in the EORTC 40983 trial received a median of six cycles of folinic acid, fluorouracil, and oxaliplatin (FOLFOX) before hepatectomy without an increase in mortality
- The optimum duration of preoperative chemotherapy, to maximise therapeutic benefit while avoiding hepatotoxicity, is likely to be 4 months at most.
- indicating that chemotherapy continued beyond 4 months has little therapeutic benefit.

# Interval between chemotherapy and surgery

---

- Several studies show that a longer interval between chemotherapy and hepatic resection reduces hepatotoxicity and surgical complications for patients with colorectal liver metastases. However, this interval should be balanced with the risk of tumour progression during the treatment-free interval.
- On the basis of the EORTC 40983 trial, in which the period between chemotherapy and surgery was 2–5 weeks, an interval of 5 weeks is recommended to minimise postoperative complications while avoiding a long delay in treatment.



# Pharmacogenomics

---

- **Irinotecan:**
- Associations between CYP3A activity or UGT1A1 polymorphisms and irinotecan induced hepatotoxicity merit investigation to reduce the risk of steatohepatitis in susceptible individuals.
- UGT1A1 results in lower rates of SN-38 glucuronidation, leading to worse diarrhoea and neutropenia with irinotecan.

# Perioperative strategies

---

- Patients with suspected chemotherapy-associated liver injury who need major hepatic resection should have assessment of their functional future liver remnant to minimise postoperative complications

# Medical therapies

---

- Almost two decades ago, glutamine was hypothesised to be important in glutathione synthesis—the major antioxidant in the liver.
- glutamine or glutathione are possible treatment strategies for oxaliplatin-associated liver injury.
- In patients with veno-occlusive disease in the setting of stem-cell transplantation, treatment with anticoagulants such as heparin and thrombolytics has been investigated.

# Biological treatments

---

- studies 32, 34 have shown that bevacizumab can be given before hepatectomy without affecting postoperative morbidity, if the interval between discontinuation of bevacizumab and hepatic resection is at least 8 weeks.
- 32 D'Angelica M, Kornprat P, Gonen M, et al. Lack of evidence for increased operative morbidity after hepatectomy with perioperative use of bevacizumab: a matched case-control study. *Ann Surg Oncol* 2007; **14**: 759–65.
- 33 Julie C, Lutz M, Aust D, et al. Pathological analysis of hepatic injury after oxaliplatin-based neoadjuvant chemotherapy of colorectal cancer liver metastases: results of the EORTC Intergroup phase III study 40983. ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium. Orlando, FL, USA; Jan 19–21, 2007. Abstract 241.
- 34 Reddy SK, Morse MA, Hurwitz HI, et al. Addition of bevacizumab to irinotecan- and oxaliplatin-based preoperative chemotherapy regimens does not increase morbidity after resection of colorectal liver metastases. *J Am Coll Surg* 2008; **206**: 96–106.

# Perioperační cílená léčba - optimální interval mezi ukončením léčby a resekcí

---

- Chemoterapie + bevacizumab: 6 týdnů  
Gruenberger a kol.: možné zkrácení na 5 týdnů

colleagues<sup>62</sup> suggest that this interval could be shortened to 5 weeks without an increase in perioperative complications.

- Moreover, bevacizumab had a protective effect from oxaliplatin-induced sinusoidal injury; the incidence of sinusoidal dilatation in patients treated with bevacizumab was 27% compared with 54% without bevacizumab ( $p=0.006$ ).

## The inhibitors of epidermal growth-factor receptor (EGFR), cetuximab and panitumumab,

---

- Patients treated with EGFR inhibitors do not have substantial hepatotoxicity. Van Buren and colleagues<sup>66</sup> investigated the effects of EGFR antibodies after partial hepatectomy in mice and found that although EGFR ligands are upregulated in liver regeneration, their blockade does not impede liver regeneration because of alternative pathways that mediate the same downstream signals as EGFR.



- 
- Whereas simple steatosis does not increase major morbidity or mortality, steatohepatitis is associated with increased mortality from liver failure, and is usually a contraindication to major hepatic resection. Substantial sinusoidal injury with fibrosis and regenerative nodular hyperplasia might increase the risk of bleeding from liver resection. Among biological molecules, cetuximab does not seem to cause hepatotoxicity, and bevacizumab might also be used safely before liver resection, if 5 weeks is allowed between last dose of bevacizumab and surgery. Before major liver resection, in patients with chemotherapy-associated hepatic injury, the volume of the future liver remnant should be measured and portal-vein embolisation done if the standardised future liver remnant is less than 20%.



- 
- Despite the potential risks of preoperative chemotherapy, a multidisciplinary approach to the treatment of patients with colorectal liver metastases has enabled more patients to undergo potentially curative hepatic resection.

# Chemo/bio -terapie mKRK - medián doby přežití

---

- |                   |      |        |
|-------------------|------|--------|
| • BSC             | 5    | měsíců |
| • 5-FU mono       | 12   | měsíců |
| • Dubblety        | 16   | měsíců |
| • Triplety        | 20   | měsíců |
| • Biochemoterapie | > 24 | měsíců |

# Kolorektální ca – vývoj systémové léčby

1990

1995

2000

2005

2008

5-FU / FS

**léky/kombinace**

irinotekan

oxaliplatina

kapecitabin

cetuximab

bevacizumab

panitumumab

**Aktivita**

RR 20%  
PFS 5-6 m.  
OS 10-12 m.

RR  $\approx$  50%  
PFS 8-9 m.  
OS 21 m.

RR 50%+  
PFS 9 + m.  
OS 21 + m.

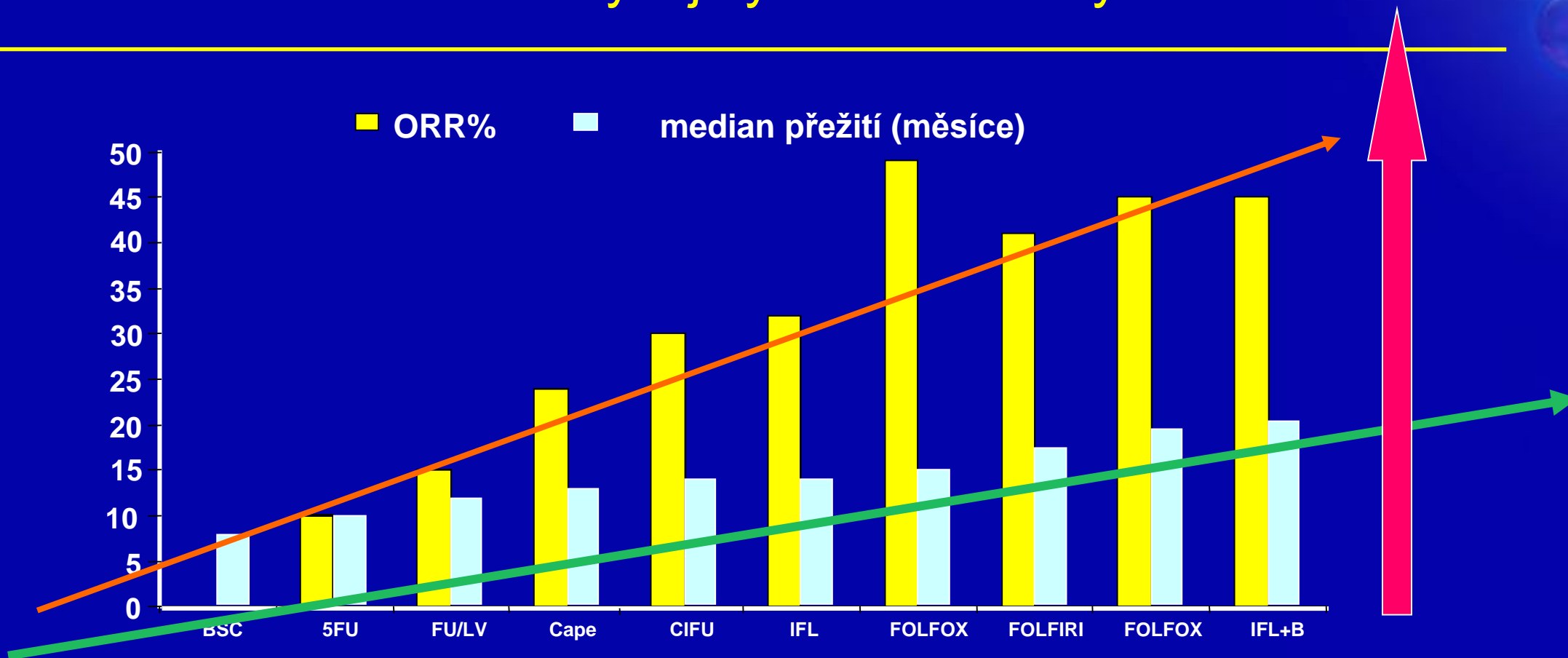
**Cíle**

zvýšení účinnosti

nejlepší kombinace

nejlepší sekvence  
**nejlepší strategie**

# Kolorektální karcinom – vývoj systémové léčby



# Kolorektální karcinom – jaterní metastázy

---

## Játra – nejčastější sídlo metastatického procesu KRK

- - u 50 - 75% nemocných s pokročilým KRK se vyvinou jaterní metastázy <sup>(1)</sup>
- - u 15 - 25% nemocných je metastatický proces v játrech již v době diagnózy <sup>(1, 2)</sup>
- - u 20 - 35% nemocných je metastatický proces pouze v játrech <sup>(3)</sup>

# Iniciálně neresekabilní jaterní metastázy

---

- přibližně 80% jaterních metastáz - iniciálně neresekabilní
  - velikost
  - lokalizace
  - počet
- **Definice neresekability** se liší podle chirurga a chirurgického zařízení

# Metastazující kolorektální karcinom - shodné klinické stadium - rozdílný léčebný záměr

---

## 1. Potenciálně kurativní záměr

- peroperační systémové léčba iniciálně resekabilních jaterních metastáz
- předoperační (neoadjuvantní) systémová léčba iniciálně neresekabilních jaterních metastáz s předpokládanou konverzí na resekabilní stav

## 2. Radikální záměr: prodloužení doby přežití

- déletrvající kontrola nádorového růstu

## 3. Paliativní záměr

- Symptomatická úleva, ↑ QOL

# Kolorektální karcinom (KRK)

## jaterní metastázy

Resekabilní: 10–20%

5-leté přežití  
30–40%

Medián 33-46 m

Neresekabilní: 80–90%

IV Chemo

IA Chemo

BIO/CT

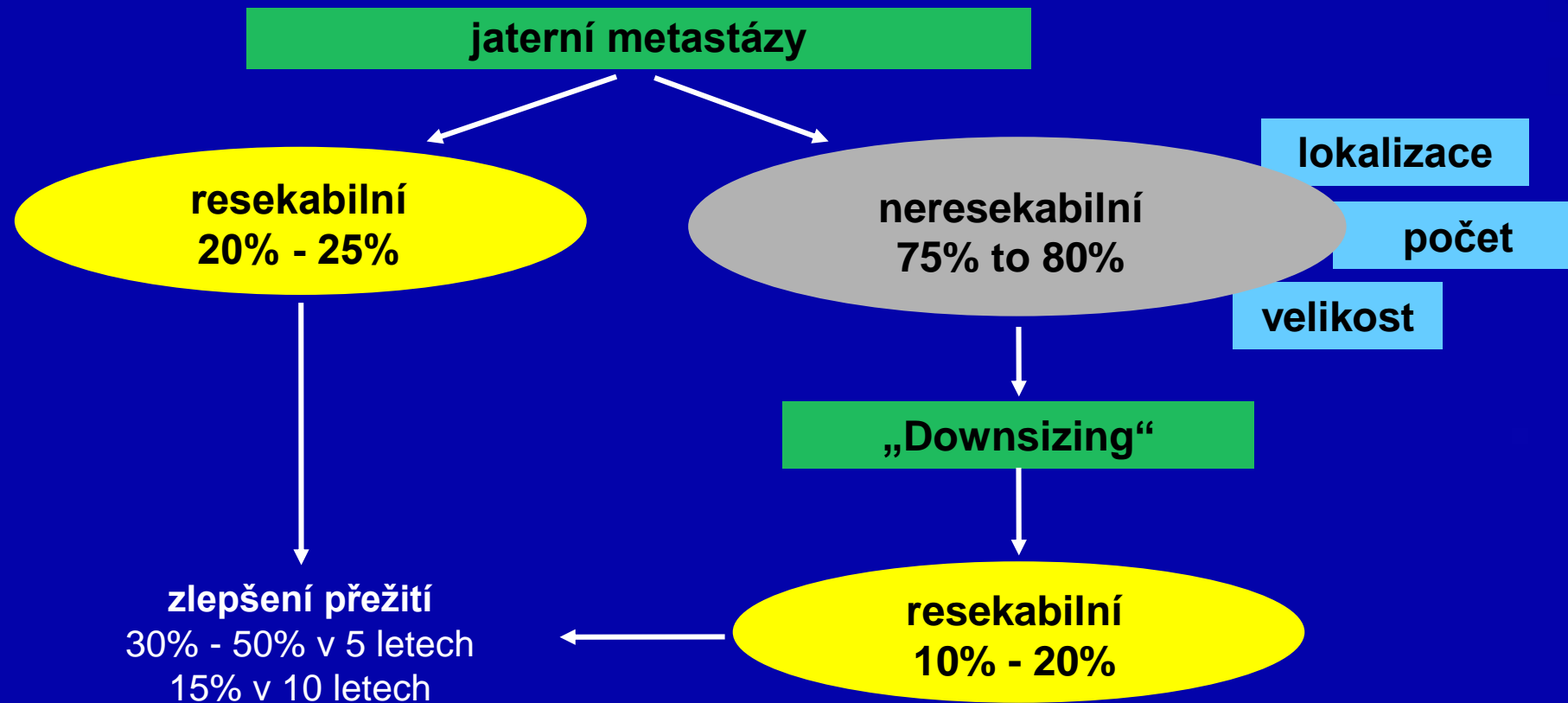


# Co chceme dosáhnout při neoadjuvantní/adjuvantní systémové terapii?

---

- **Umožnit resekabilitu primárně neresekabilních jaterních metastáz**
- **Zvýšit počet R0 resekcí**
- **Zabránit vzniku recidiv po chirurgickém výkonu**

# Jaterní metastázy kolorektálního karcinomu

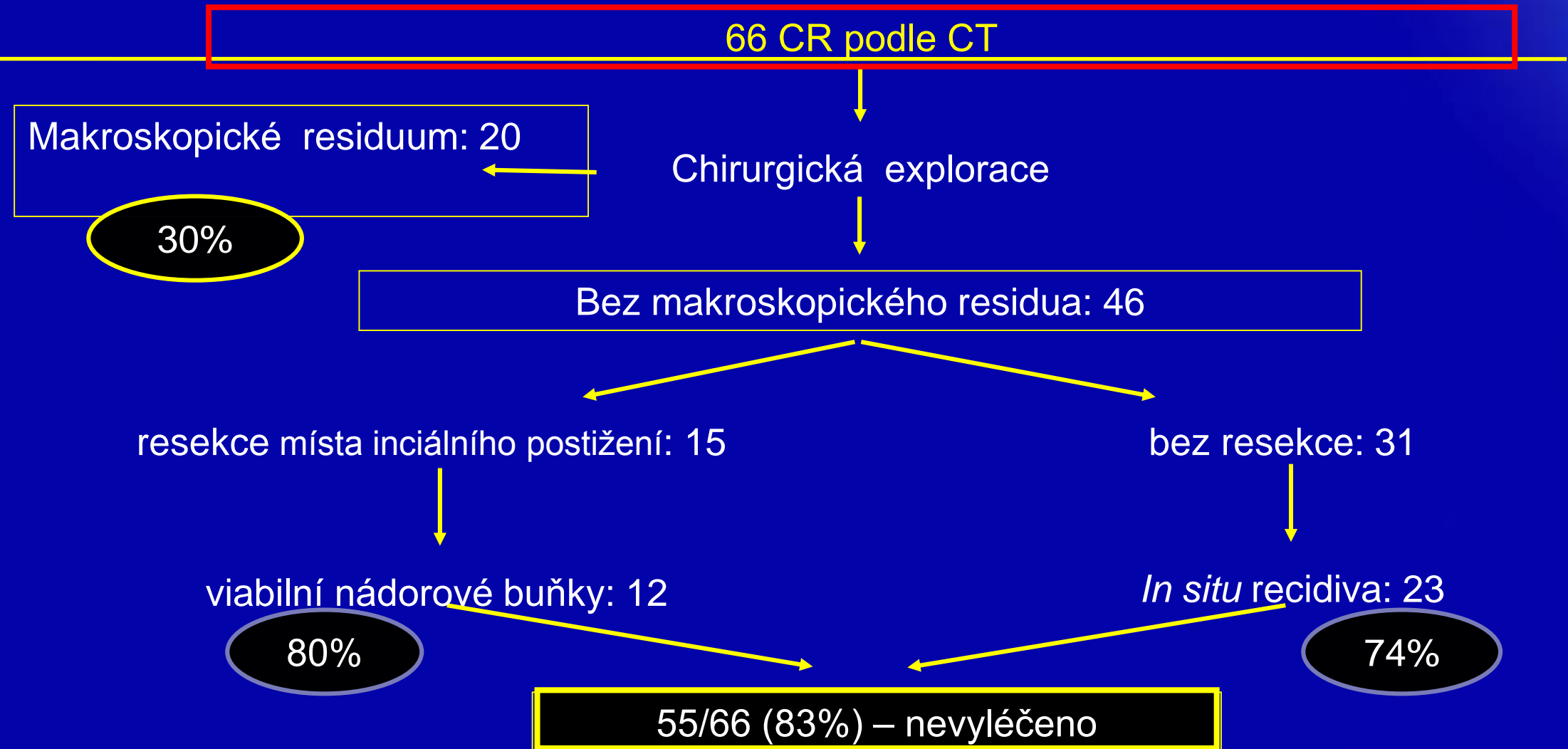


# Proč neoadjuvantní (indukční) chemo/bio -terapie v komplexní léčbě jaterních metastáz KRK

---

- Moderní neoadjuvantní chemo/bio - terapie poskytuje při dostatečné regresi potenciální možnost dosáhnout **resekability**
- **Kompletní resekce** jaterních metastáz (R0) je podmínkou dlouhodobého léčebného výsledku
- Při moderní neoadjuvantní chemoterapii se zvyšuje počet **kompletních resekcí**

# Limitace kurability jaterních metastáz – nutnost inovace systémové léčby



# Nové možnosti neoadjuvantní léčby

---

- Chemoterapie dublety i.v. (FOLFOX,FOLFIRI)
- Biochemoterapie i.v. (FOLFOX + X, FOLFIRI + X)
- Chemoterapie triplety i.v. (FOLFORINOX)
- Chemoterapie i.a.

X: bevacizumab nebo cetuximab

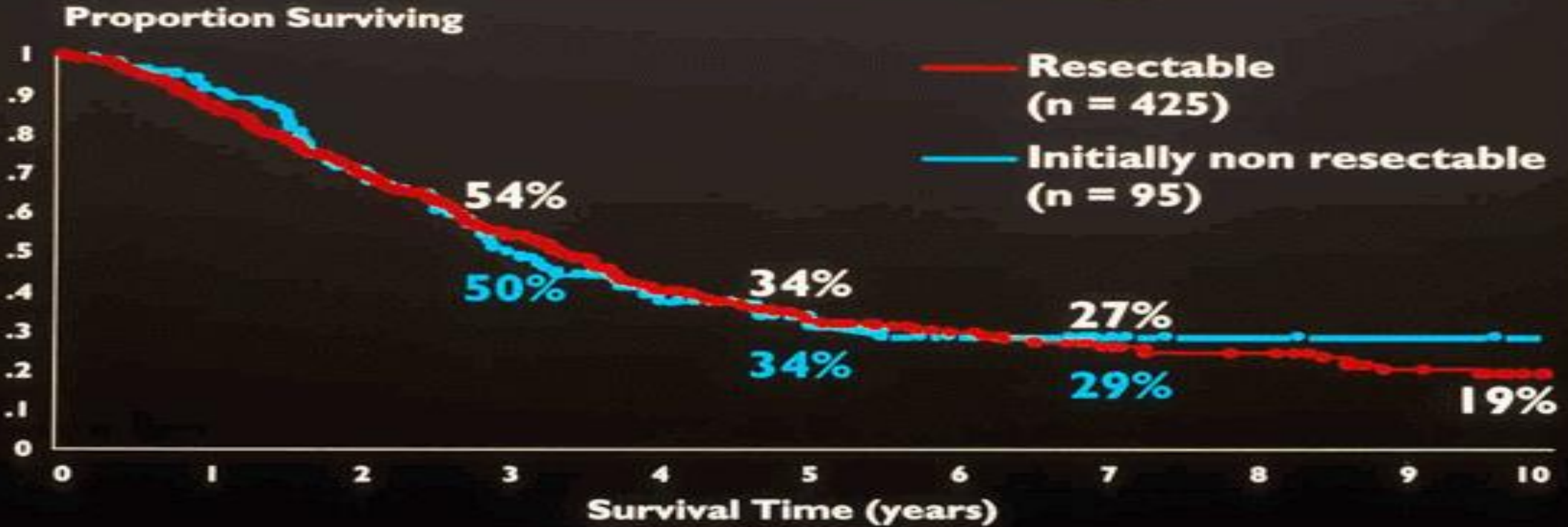
# Účinnost kombinovaných režimů chemoterapie

Kombinace	ORR %	% resekcí
FOLFOX	45-52	33
FOLFIRI	48	33
FOLFOXIRI	55-64	10-50

Alberts SR, et al. J Clin Oncol. 2005;23:9243-9249.  
Barone C, et al. Br J Cancer. 2007;97:1035-1039.  
De La Cámara R, et al. ASCO 2004. Abstract 3593.  
Falcone A, et al. J Clin Oncol. 2007;25:1670-1676.  
Abad A, et al. ASCO 2005. Abstract 3618.  
Ho WM, et al. Med Oncol. 2005;22:303-312.

# Doba přežití po primární resekci nebo sekundární resekci jaterních metastáz při uplatnění moderních léčebných přístupů (Sobredo 2008)

## Survival after primary or secondary resection of liver metastases



# Klíčové otázky léčby jaterních metastáz KRK?

---

- Definice resekability?
- Vyhodnocení resekability po chemoterapii u iniciálně operabilních a inoperabilních stavů?
- Načasování chirurgického výkonu?
- Indukční (perioperační) léčba u resekabilních jaterních metastáz?
- Jaký je optimální režim chemoterapie/bioterapie ?
- Chemoterapie/bioterapie
  - před chirurgickým výkonem (neoadjuvance)?
  - po chirurgickém výkonu (adjuvance)?
  - neoadjuvance + adjuvance?



# Neoadjuvantní systémová chemoterapie

## Optimální načasování chirurgického výkonu

---

- Chirurgický výkon by měl být indikován ihned po dosažení **resekability**
- U každého nemocného by měl být při neoadjuvantní terapii pravidelně vyhodnocena možnost resekability v rámci **interdisciplinárního týmu**
- Pokračování v chemoterapii do nejlepší objektivní odpovědi není stejně opodstatněné jako při neoadjuvantní terapii karcinomu prsu

# Jaterní toxicita při neoadjuvantní terapii

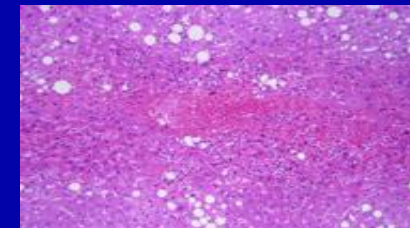
---

- Irinotekan: steatohepatitis
- Oxaliplatina: sinusoidal/vaskulární poškození
- Bevacizumab
  - porucha jaterní regenerace
  - komplikace hojení
  - interval 6-8 týdnů před chirurgickým výkonem
- Cetuximab: bez akutních nebo chronických efektů
- Vzestup morbidity při prolongovaném podání

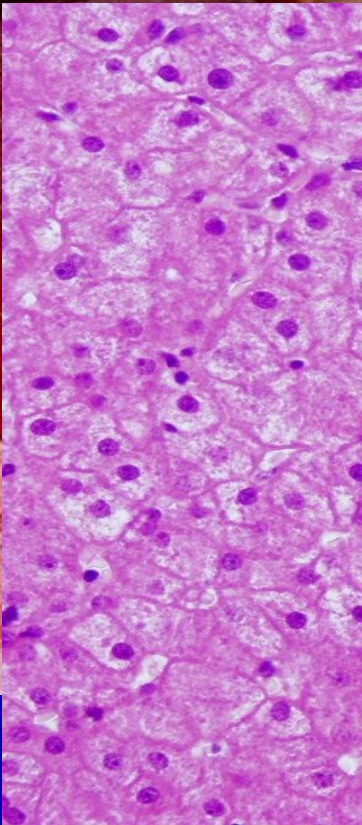
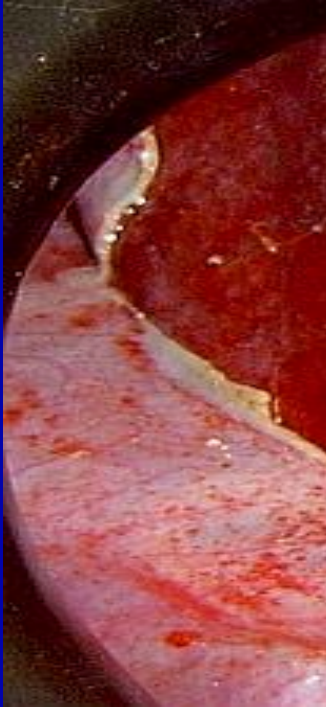
# Účinnost vs toxicita - klíčový problém při výběru neoadjuvantní léčby

---

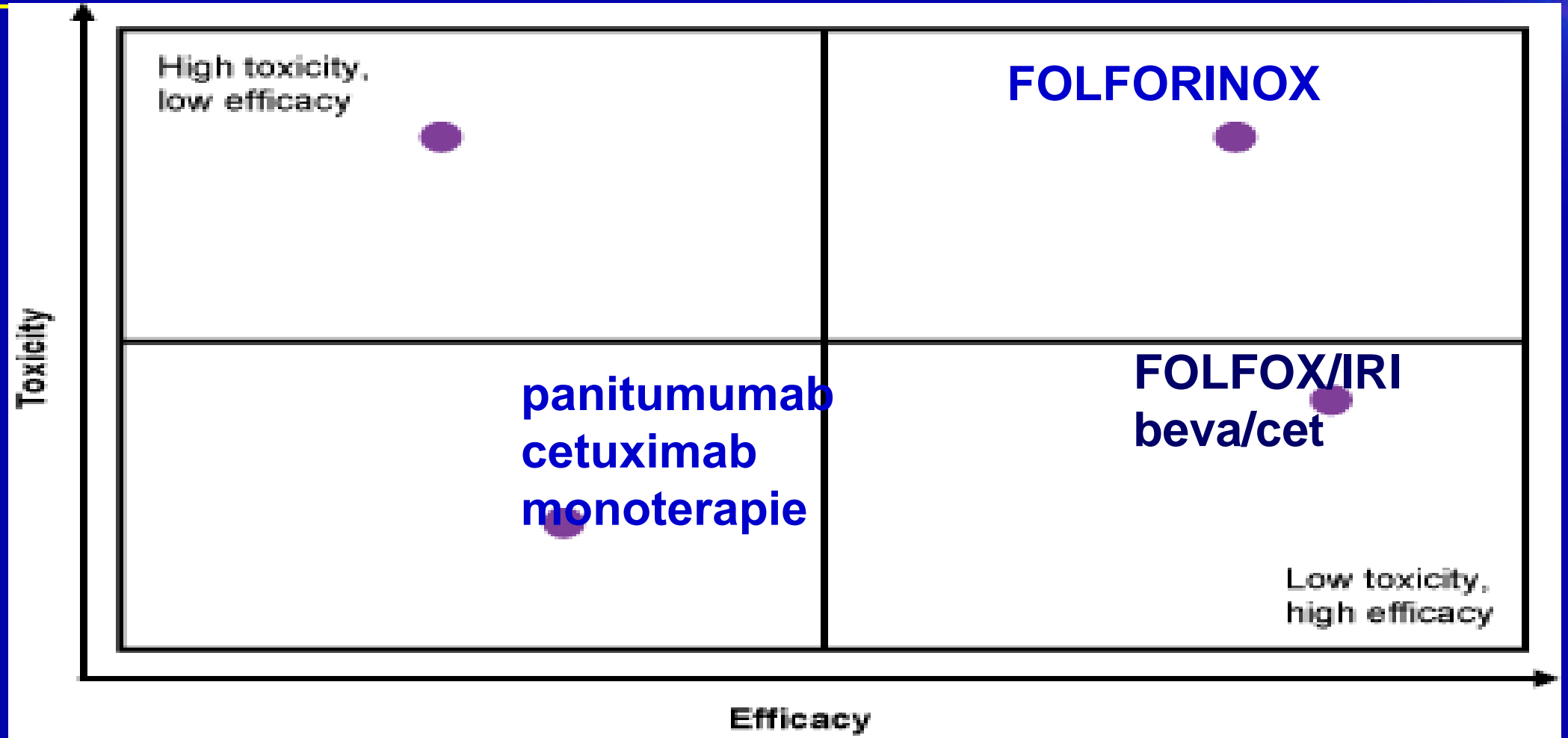
- Možné projevy hepatotoxicity konvenční chemoterapie



# Játra po prolongované chemoterapii



# Toxicita vs účinnost



# Optimální režim indukční léčby

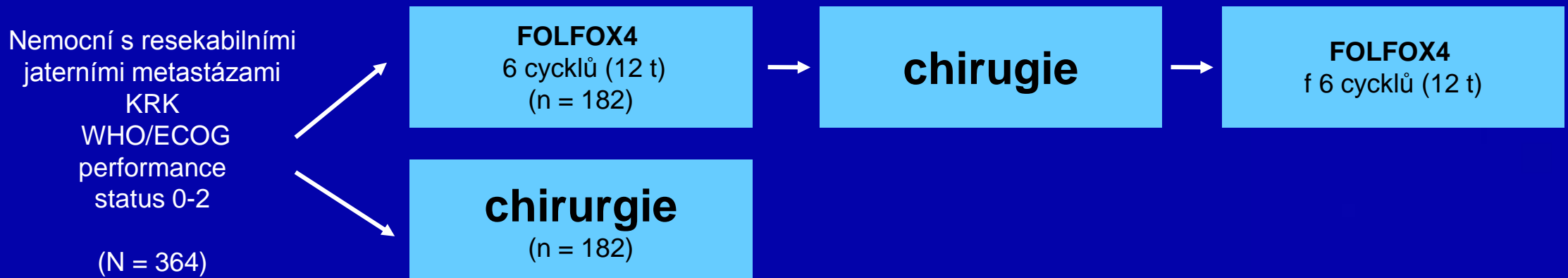
---

- ↑ RR
- ↓ TTR
- ↓ nežádoucí účinky

# Indukční( perioperační ) léčba resektabilních metastáz?

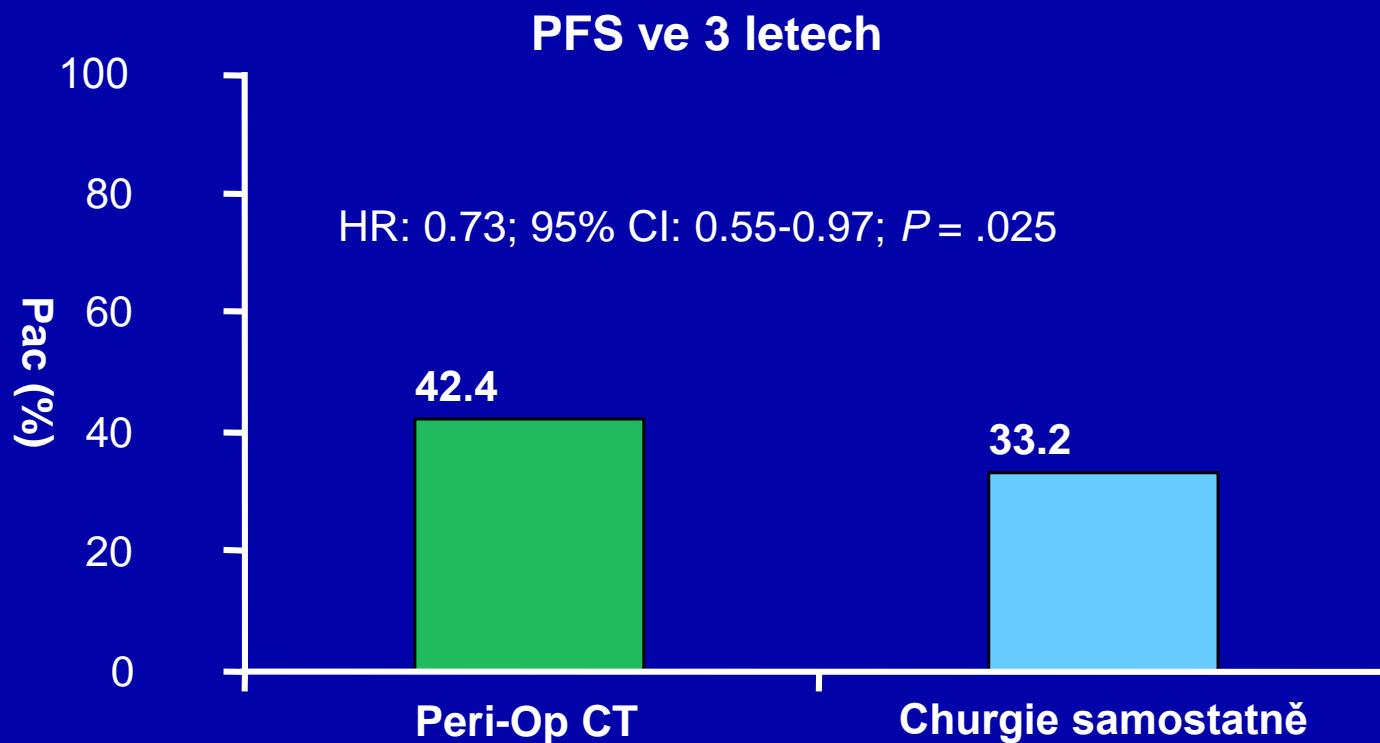
---

# EORTC 40983: Perioperační chemoterapie (FOLFOX4) v léčbě jaterních metastáz





# EORTC 40983: PFS u nemocných po provedené resekci



# Indukční( perioperační ) léčba resektabilních metastáz?

---

# Indukční( perioperační ) léčba resekabilních metastáz v klinické praxi ?

---

- Předpoklad – časný záchyt metastatického procesu
- Nutné jsou další klinické projekty

# Metastazující kolorektální karcinom cílové skupiny podle léčebného záměru

---

## *klinický stav*

## *léčebný cíl*

**Skupina 1**      M1 játra +/- plíce  
pot. resekabilní  
dobrý PS

nejúčinnější Bio/CT  
(možná)  
RR > PFS (VYLÉČENÍ?)

**Skupina 2**      vícečetné meta  
symptomatická  
riziko organ. komplikací  
rychlá progrese

nejvíce účinná Bio/CT  
(tolerovatelná)  
PFS > RR

**Skupina 3**      vícečetné meta  
komorbidity +  
neresekabilní  
biologický věk > 75 let.

monoterapie možná  
QoL, PFS

# Shrnutí: doporučení

---

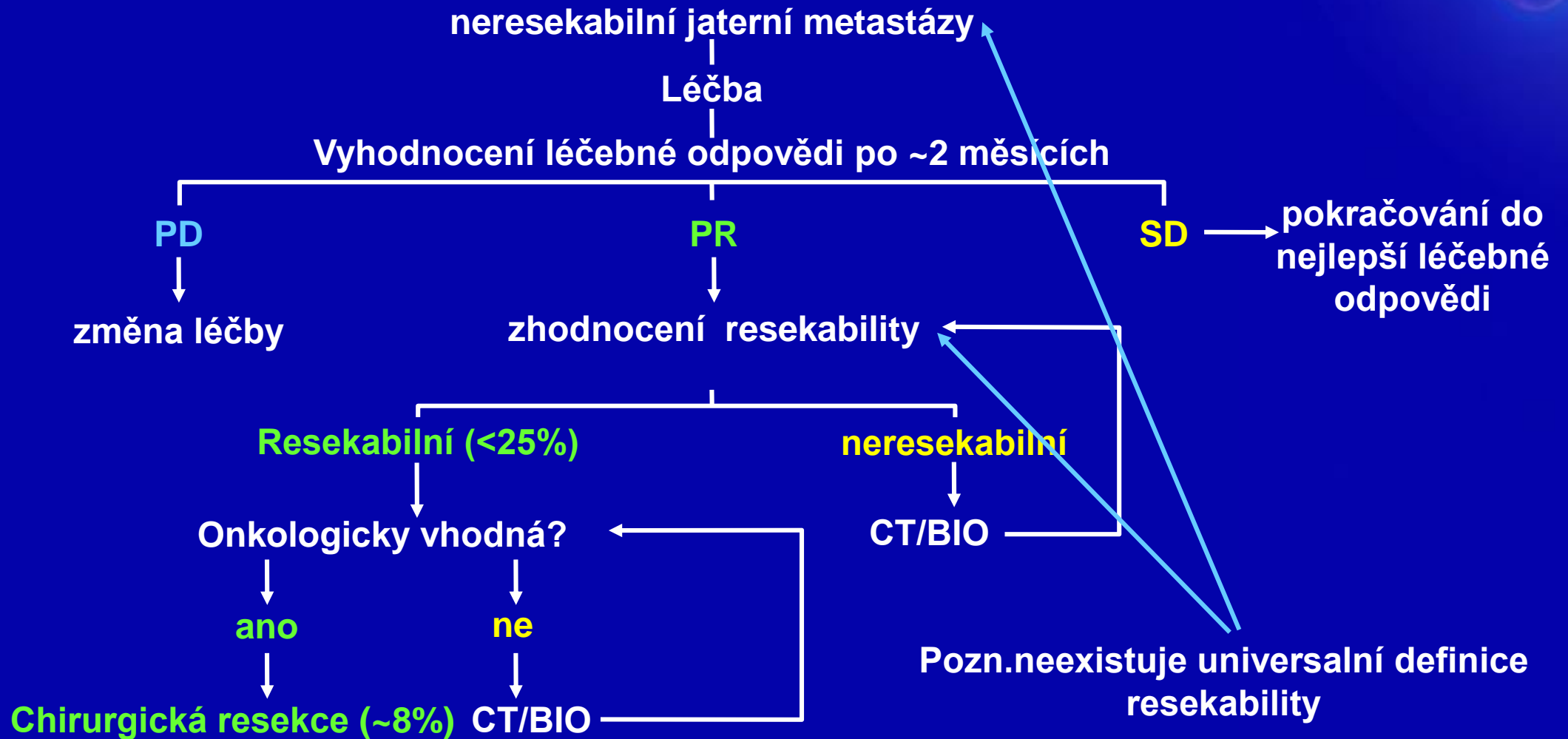
- **Multidisciplinární přístup je povinností**
- **Potenciální resekabilitu je nutno hodnotit v relativně krátkých intervalech**
- **Indikace k resekci není kompletní regrese ale operabilní stav**
- **Chemoterapií indukovaná jaterní toxicita závisí na době trvání systémové léčby**
- **Perioperační systémová léčba je novou možností jak zvýšit pravděpodobnost kurability**

# Jak najít správnou cestu ?

---

- **Multidisciplinární přístup**
- **Využití všech moderních zobrazovacích metod v rozhodovacím procesu**
- **Specializace v onkochirurgii**
- **Uplatnění nových postupů chemoterapie a biochemoterapie**
- **Kooperativní interdisciplinární klinické projekty**

# Závěr : Cesty k resektabilitě



- 
- **Děkuji za pozornost**



# Shrnutí: Iniciálně resekabilní metastázy

---

- **Není dostatek klinických dat:**
  - **EORTC 40983: perioperační CT > chirurgie samostatně**
  - **EORTC 40051 vyhodnocení přidání bioterapie**
    - **Cetuximab plus bevacizumab vs cetuximab samostatně při předoperačním a postoperačním podání**

# EORTC 40983: Perioperative FOLFOX4 for Liver Metastases (cont'd)

- Addition of chemotherapy significantly improved PFS, particularly for patients who had metastases resected

3-Yr PFS, %	Perioperative Chemotherapy + Surgery	Surgery Alone	HR (95% CI)	<i>P</i> Value
All patients	35.4 (n = 182)	28.1 (n = 182)	0.79 (0.62-1.02)	.058
All eligible patients	36.2 (n = 171)	28.1 (n = 171)	0.77 (0.60-1.00)	.041
All resected patients	42.4 (n = 151)	33.2 (n = 152)	0.73 (0.55-0.97)	.025

# Možnosti neoadjuvantní léčby

---

- Chemoterapie dublety i.v. (FOLFOX,FOLFIRI)
- Biochemoterapie i.v. (FOLFOX + X, FOLFIRI + X)
- Chemoterapie triplety i.v. (FOLFORINOX)
- Chemoterapie i.a.

# mKRRK - koncept „adekvátní léčba pro každého“

---

## Zvýšení účinnosti (RR ↑)

- kombinovaná terapie (3 kombinace, BIO/CT)

## Zlepšení PFS

- cílená léčba, kombinovaná terapie

## Zlepšení kvality života

- přerušovaná léčba (Oxaliplatina/Irinotekan)
- p.o. fluoropyrimidiny (kap=5-FU inf.?)
- sekvenční terapie

# Medicina založená na důkazech

---

- Možnost zmenšení „downsizing“ jaterních metastáz při kombinované chemoterapii s oxaliplatinou- nebo irinotekanem
  - ORR 40–60%
  - ~10% primárně neresekabilních >>>>> resekabilní
- 5-leté přežití stejné jako u primárně resekabilních metastáz

# Resekce jaterních metastáz jako potenciálně kurativní možnost u vybrané skupiny nemocných

250,000 KRK /rok (Evropa)

30% synchronních metastáz

U dalších ~50% vývoj metasattického onemocnění v průběhu choroby  
30–35% výlučně jaterní lokalizace metastatického procesu

10–25%

indikace pro

**CHIRUGICKÝ VÝKON**

cíl: R0 resekce

75–90%

chirurgické řešení není vhodné

**PALIATIVNÍ LÉČBA**

R0 resekce nemožná

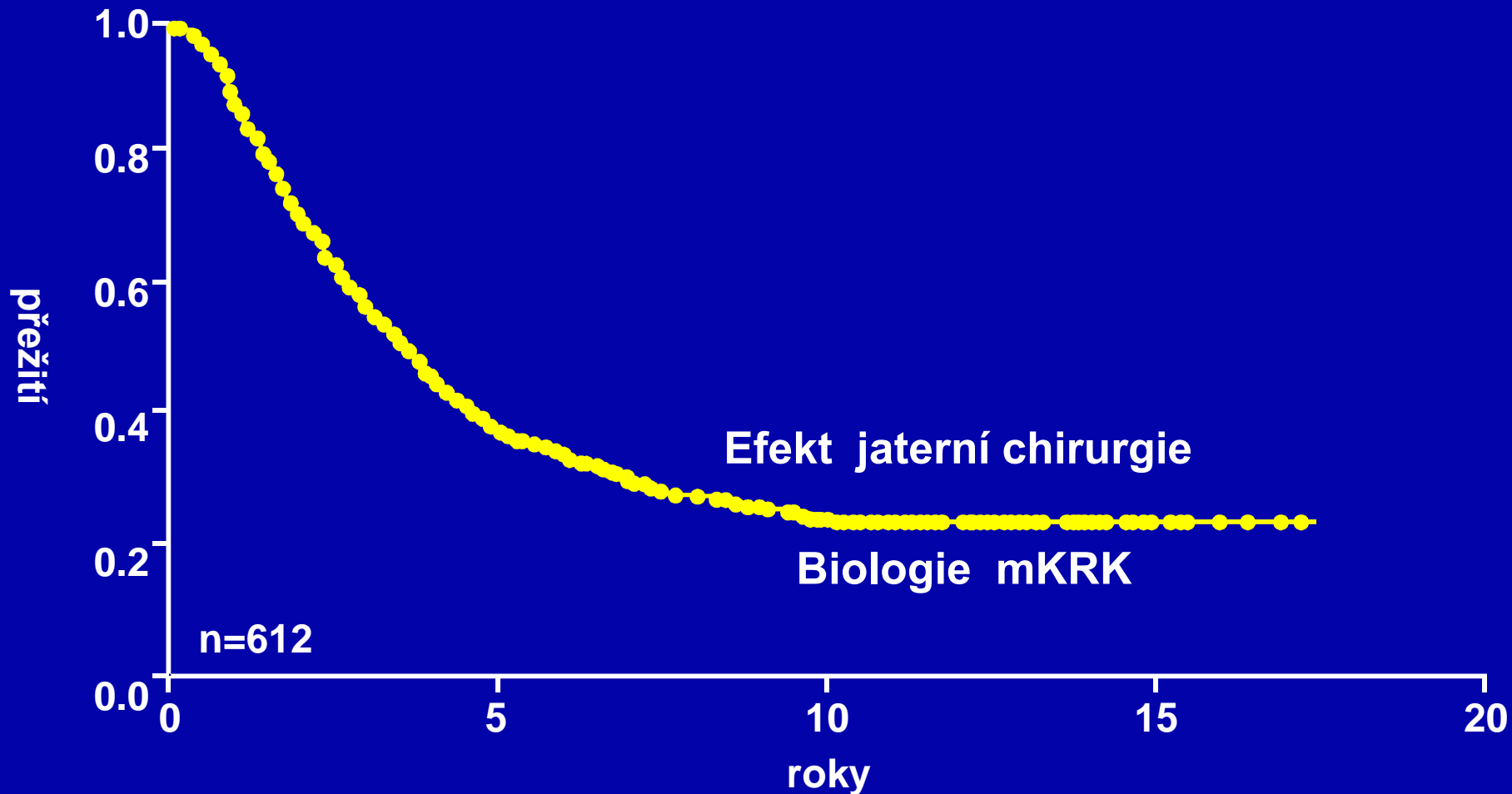
Dlouhodobé vyléčení: 20–30%

5-leté přežití: 40–60%

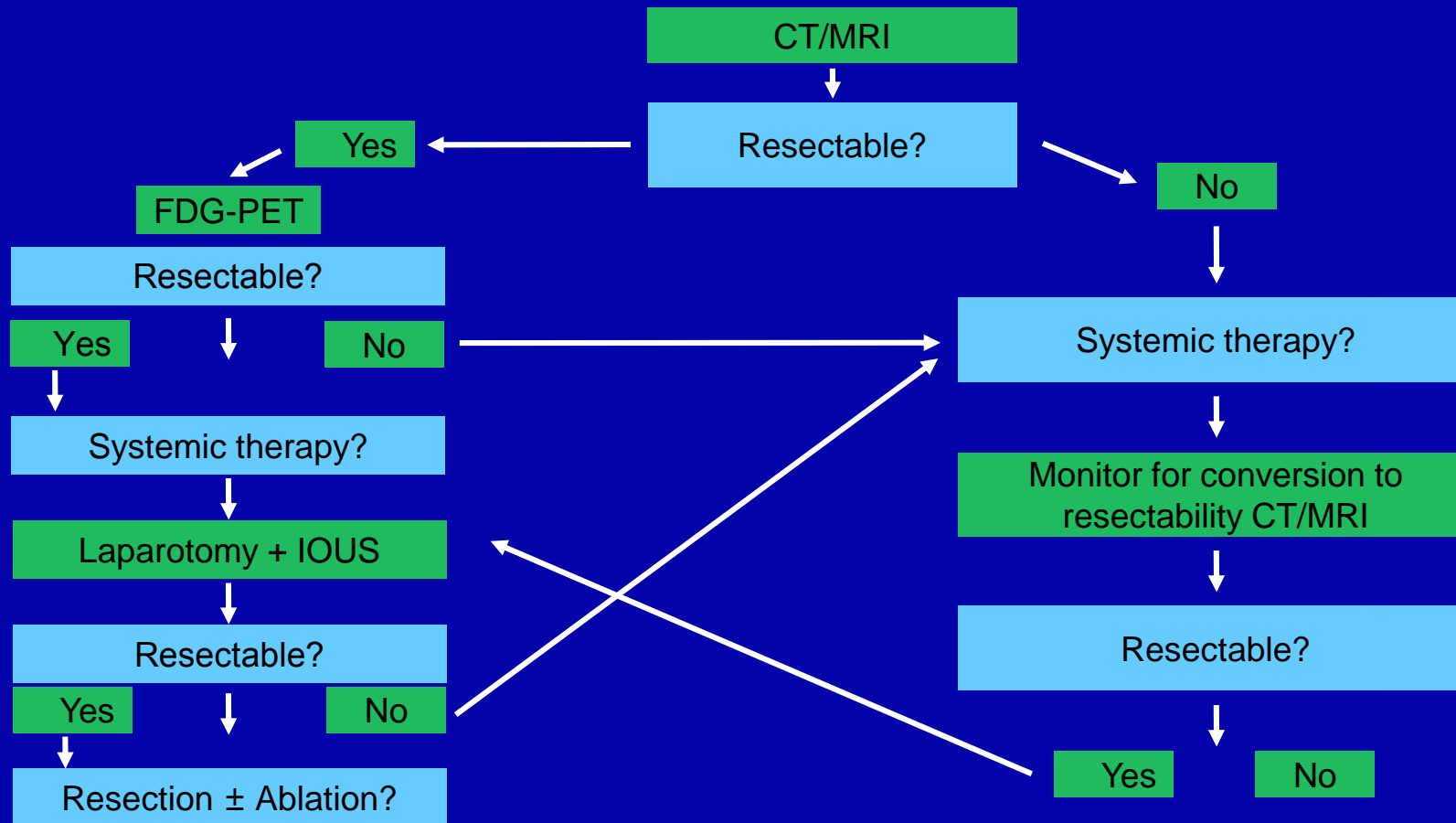
70–80% recidiv onemocnění

v průběhu 2 let

# 10-leté přežití po resekci jaterních metastáz KRK vyléčení metastazujícího onemocnění



# Management of Liver Metastases: Multidisciplinary Decision-Making





# Defining Resectability for Surgical Resection of Colorectal Liver Metastasis: New Criteria

---

- **1. Macroscopic and microscopic (R0) treatment of the disease is feasible with either resection alone or resection combined with radiofrequency ablation\***
- **2. Two adjacent liver segments can be spared**
- **3. Vascular inflow, outflow, and biliary drainage can be preserved**
- **4. Sufficient future liver remnant (> 20% of the total estimated liver volume)†**
- **5. Ability to tolerate the surgery (eg, no excessive risk due to comorbidities)**

\*1-cm margins not required

†Portal vein embolization may be used to preoperatively increase the size of the future liver remnant by inducing hypertrophy

## **Traditional Clinicopathologic Prognostic Factors That Should Not Be Considered Absolute Contraindications for Hepatic Resection of Colorectal Liver Metastases**

---

- **Advanced age[49,50]•**
- **> 3 or 4 liver metastases[51-53]•**
- **Tumor size > 5 cm[54]•**
- **Inability to resect to 1-cm margins[25,27]•**
- **Bilobar disease[2,9]•**
- **Hilar lymphadenopathy[2]•**
- **Extrahepatic disease[55-59]**



# Jaké jsou možnosti neoadjuvantní terapie?

---

- Kombinovaná i.v. chemoterapie
  - Dublety (FOLFOX/FOLFIRI/IROX)
  - Tripletty (FOLFORINOX)
- Kombinovaná bio a chemoterapie
- i.a. chemo(bio) terapie

# Neoadjuvantní konvenční chemoterapie

---

- Jaký je “optimální” režim chemoterapie ?
  - FOLFOX
  - FOLFIRI
  - FOLFOXIRI

# Účinnost kombinovaných režimů chemoterapie

Kombinace	ORR %	% resekcí
Oxaliplatin/CPT-11/5-FU/FA <sup>[1]</sup>	64	48
FOLFOXIRI <sup>[2]</sup>	66	36
FOLFIRINOX <sup>[3]</sup>	69	26
FOLFIRINOX <sup>[4]</sup>	55	10

3. Abad A, et al. ASCO 2005. Abstract 3878.

4. Ho WM, et al. Med Oncol. 2005;22:303-312.

# Účinnost kombinovaných režimů chemoterapie

Kombinace	ORR %	% resekcí
FOLFOX	45-52	33
FOLFIRI	48	33
FOLFOXIRI	55-64	10-50

Alberts SR, et al. J Clin Oncol. 2005;23:9243-9249.  
Barone C, et al. Br J Cancer. 2007;97:1035-1039.  
De La Cámara R, et al. ASCO 2004. Abstract 3593.  
Falcone A, et al. J Clin Oncol. 2007;25:1670-1676.  
Abad A, et al. ASCO 2005. Abstract 3618.  
Ho WM, et al. Med Oncol. 2005;22:303-312.

# Downstaging of Unresectable mCRC: Randomized Studies

Study	N	Regimen	Metastasis, %			ORR	Resectability (Liver Limited), %	
			Liver Limited	Liver	> 1 Site		R0	All
Van Cutsem 2007 (CRYSTAL)	599	IR/FU/Cet	21	NR	85	47	4.3 (9.8)*	6.0



# Neoadjuvantní systémová terapie

---

- Výhody a rizika

# Jaký je optimální režim neoadjuvantní chemoterapie ?

---

režim	RR/toxicita/použitelnost v neoadjuvanci
5FU-LV	nevhodný
FOLFIRI	+++
FOLFOX	+++
BIO - CT	?

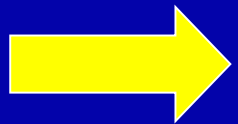
---

**What is the impact  
of new therapies?**

## Nové léky a nové kombinace

---

- Irinotekan
- Oxaliplatina
- Kapecitabin, UFT
- **Cetuximab**
- **Bevacizumab**



**RR >50–60%**  
**... až 72% (cetuximab + FOLFOX<sup>1</sup>)**

# Lesion-based evaluation

66 disappeared liver metastases (LM) on imaging after CT

Macroscopic residual disease: 20 LM

30%

Surgical exploration

No macroscopic residual disease: 46 LM

15 initial sites resected

31 initial sites left in liver

Viable tumor cells in 12 sites

80%

*In situ* recurrence: 23

74%

55/66 (83%) LM non-cured

# mCRC – individualizovaný přístup podle léčebného cíle

cílová sk.    klinický stav    cíl    volba terapie

---

**Sk 1**    M1 játra +/- plíce    **resekce**    nejvíce účinná  
pot. resekabilní    ↑**PFS**    dostupná Bio/CT(↑RR)  
dobrý PS    **vyléčení**

**Sk 2**    vícečetné meta    **RR>PFS**    nejvíce účinná Bio/CT  
symptomatické o.    (a tolerovatelná)  
orgánové kompl.  
rychlá progrese

**Sk 3**    vícečetné meta    **QOL,PFS**    monoterapie  
komorbidity +    sekvenční CT  
neresekabilní  
biologický věk > 75 let

# Individualizace léčebného přístupu

---

- **Správná léčba**
- **pro správného nemocného**
  - **pro správný nádor**
    - **=**
- **rozdílná léčba pro všechny**
  - **=**
    - **zastaralý koncept**  
**„stejná léčba pro všechny“**

**Basic principle:**

**Liver resection is the best treatment for liver metastases of colorectal cancer**

When you have obtained a good response and when the colorectal liver metastases appear resectable, you should go to the operating room!



# Timing of surgery after chemotherapy

---

As soon as the metastases become resectable ...

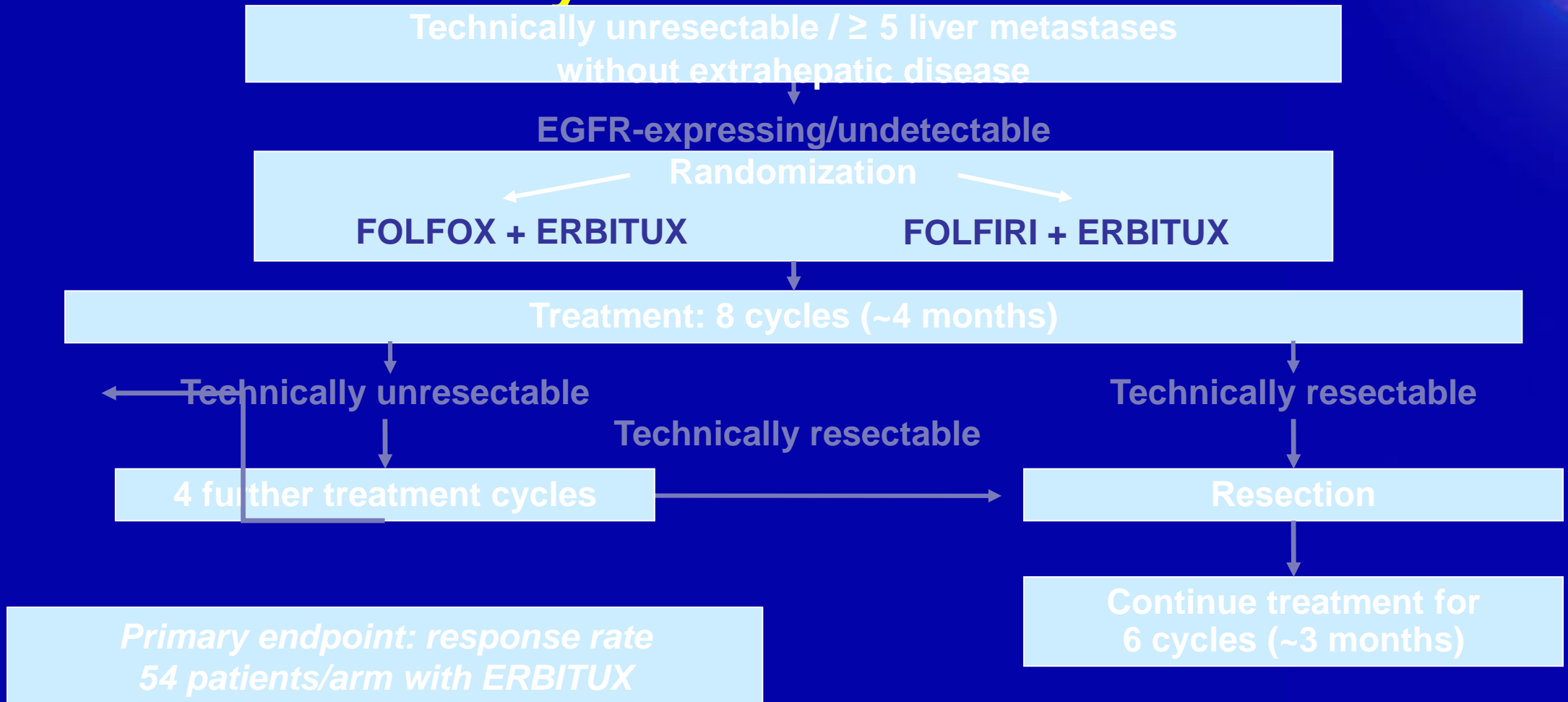
- **Surgical window:**  
Tumor progression causes poor results, even when surgery is potentially curative
- **Overtreatment:**  
Complete response is a major problem for the surgeon
  - a minority of “disappeared” lesions have proven necrosis

Damage to normal liver

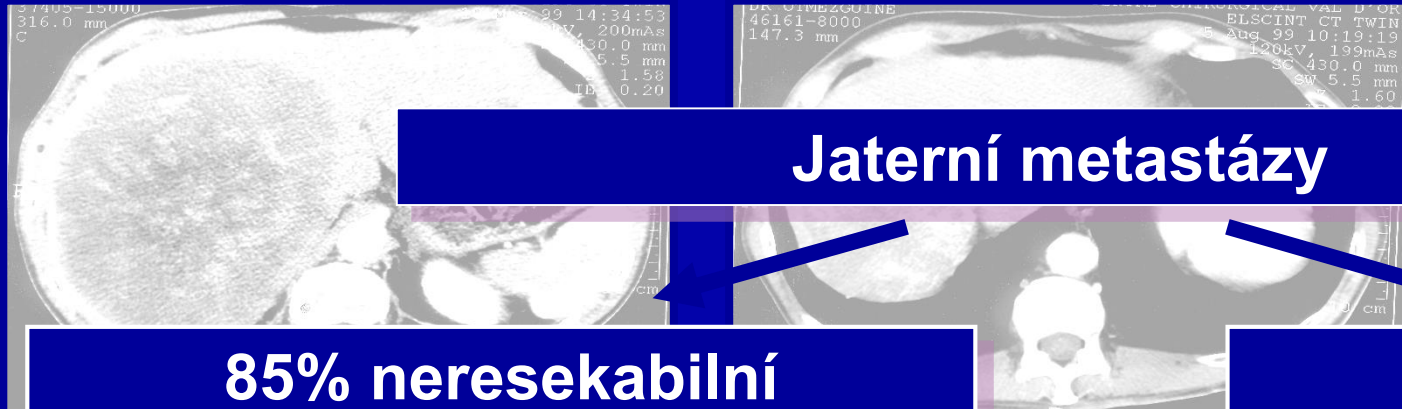
**Emphasizes the need for routine multidisciplinary team meetings**

# Unresectable CRC liver metastases

## EMR 604-CELIM study



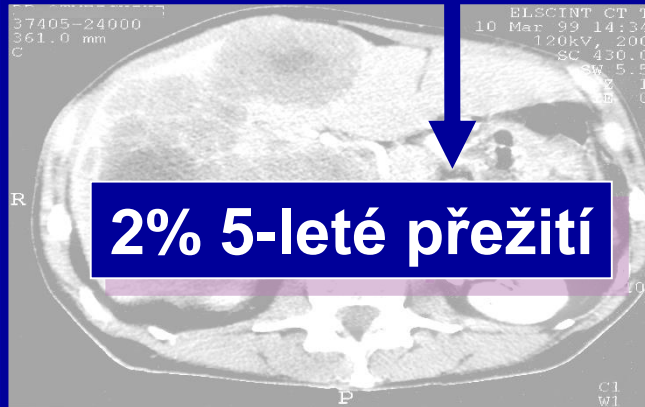
# Léčba jaterních metastáz kolorektálního karcinomu: minulost...



**Jaterní metastázy**

**85% neresekabilní**

**15% resekabilní**



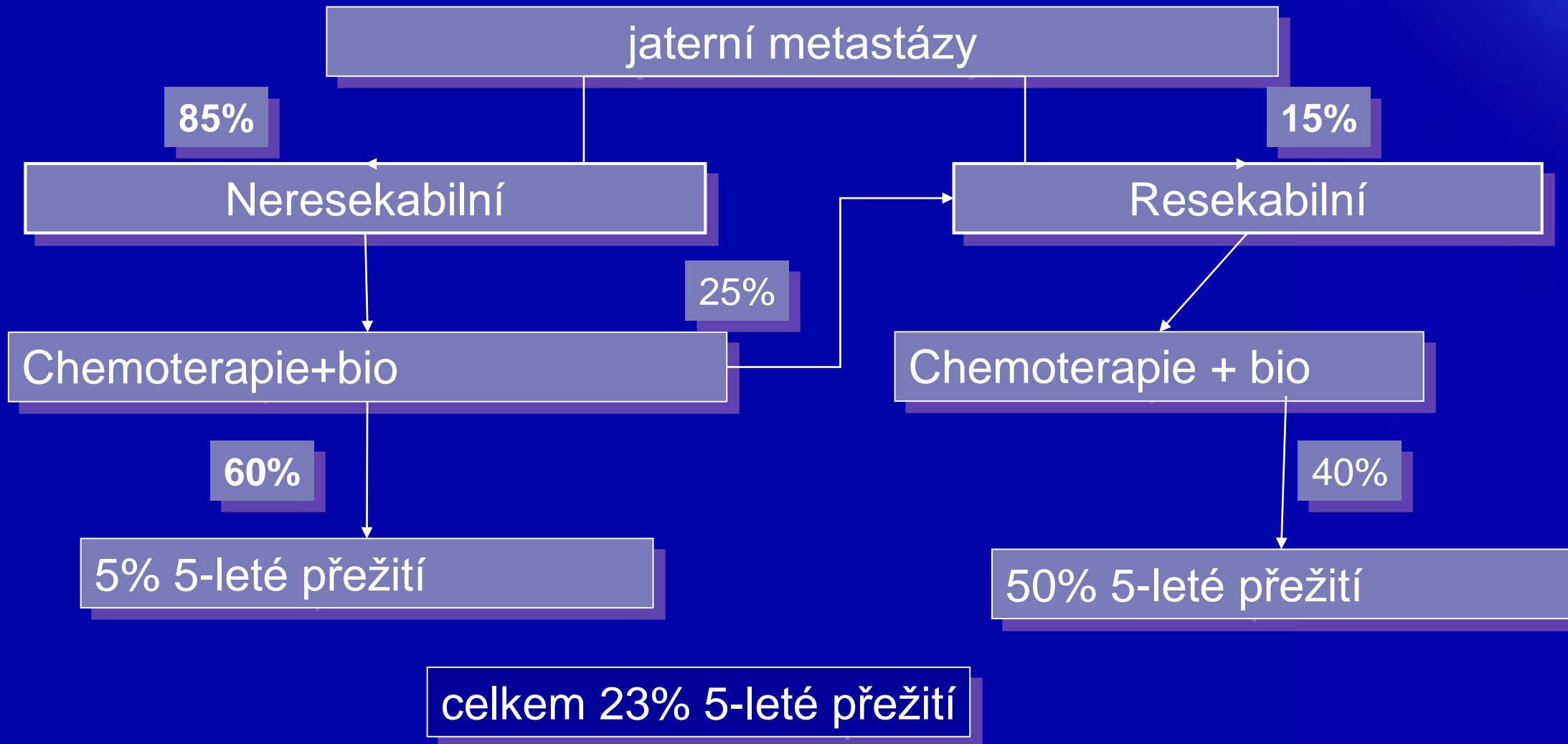
**2% 5-leté přežití**



**30% 5-leté přežití**

**celkově 7% 5-leté přežití**

# Léčba jaterních metastáz kolorektálního karcinomu: budoucnost...



# Summary: General considerations

---

- **Multidisciplinary approach is mandatory**
- **Potential for secondary resectability should be re-evaluated frequently**
- **CTx-induced liver damage is related to treatment duration**

# Summary: General considerations

---

- **Multidisciplinary approach is mandatory**
- **Potential for secondary resectability should be re-evaluated frequently**
- **CTx-induced liver damage is related to treatment duration**

# Surgery with curative intent in mCRC: Experience with biologicals

No. of patients undergoing surgery\*

Phase	Avastin	Cetuximab
III	59 <sup>1</sup>	36 <sup>10</sup>
Other <sup>†</sup>	225 <sup>2</sup>	27 <sup>11</sup>
	81 <sup>3</sup>	11 <sup>12</sup>

\*Reported in publications

<sup>†</sup>Phase II, IV and retrospective trials

1. Saltz et al. JCO. In press; 2. Cunningham et al. ASCO GI 2008; 3. Kesmodel et al. ASCO GI 2007
4. Gruenberger et al. JCO. In press; 5. Reddy et al. J Am Coll Surg 2008; 6. D'Angelica et al. Ann Surg Oncol 2007
7. Lygidakis et al. Hepatogastroenterology 2007; 8. Figueras et al. WCGC 2007; 9. Österlund et al. WCGC 2007
10. Van Cutsem et al. ASCO 2007; 11. Adam et al. JCO 2007; 12. Bokemeyer et al. ECCO 2007; 13. Peeters et al. ECCO 2005
14. Tabernero et al. JCO 2007; 15. Min et al. Onkologie 2007; 16. Folprecht et al. Ann Oncol 2006

# Avastin: Essential partner for CTx

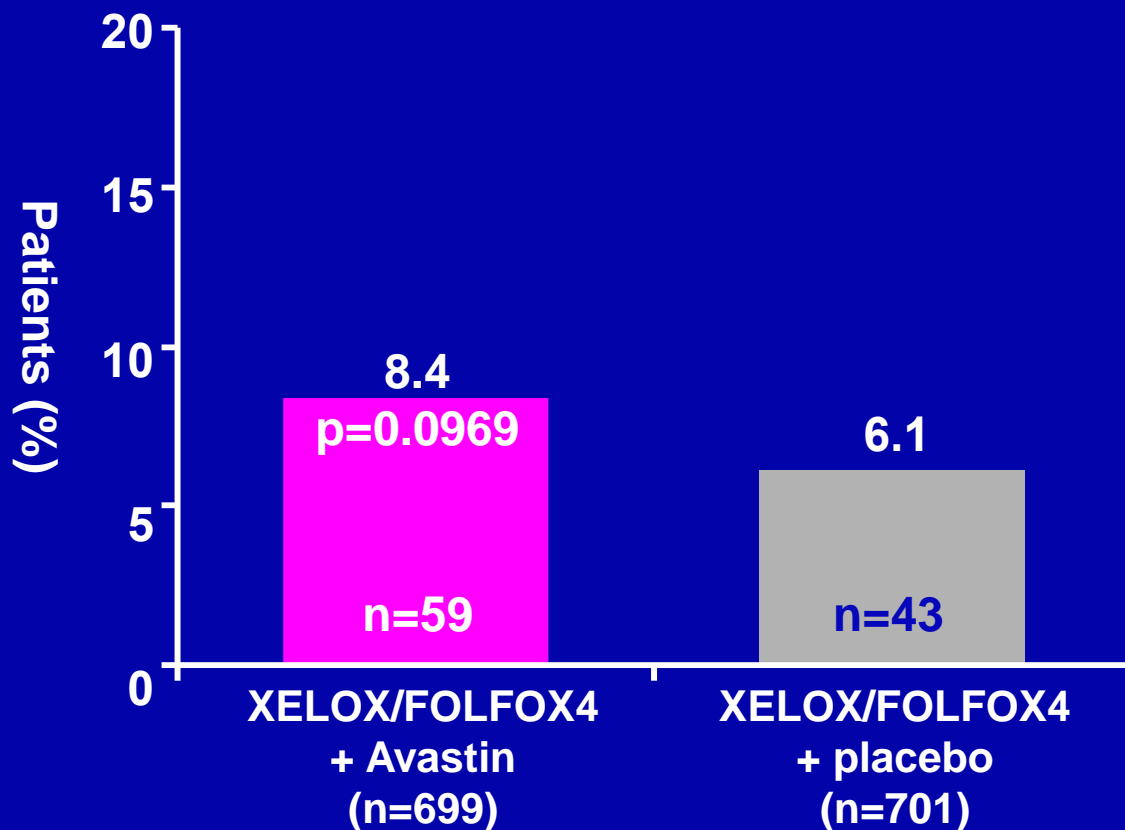
---

- **Innovative MoA**
- **Significant survival benefit with every standard CTx**
- **No increased liver toxicity**
- **Well-defined safety profile**

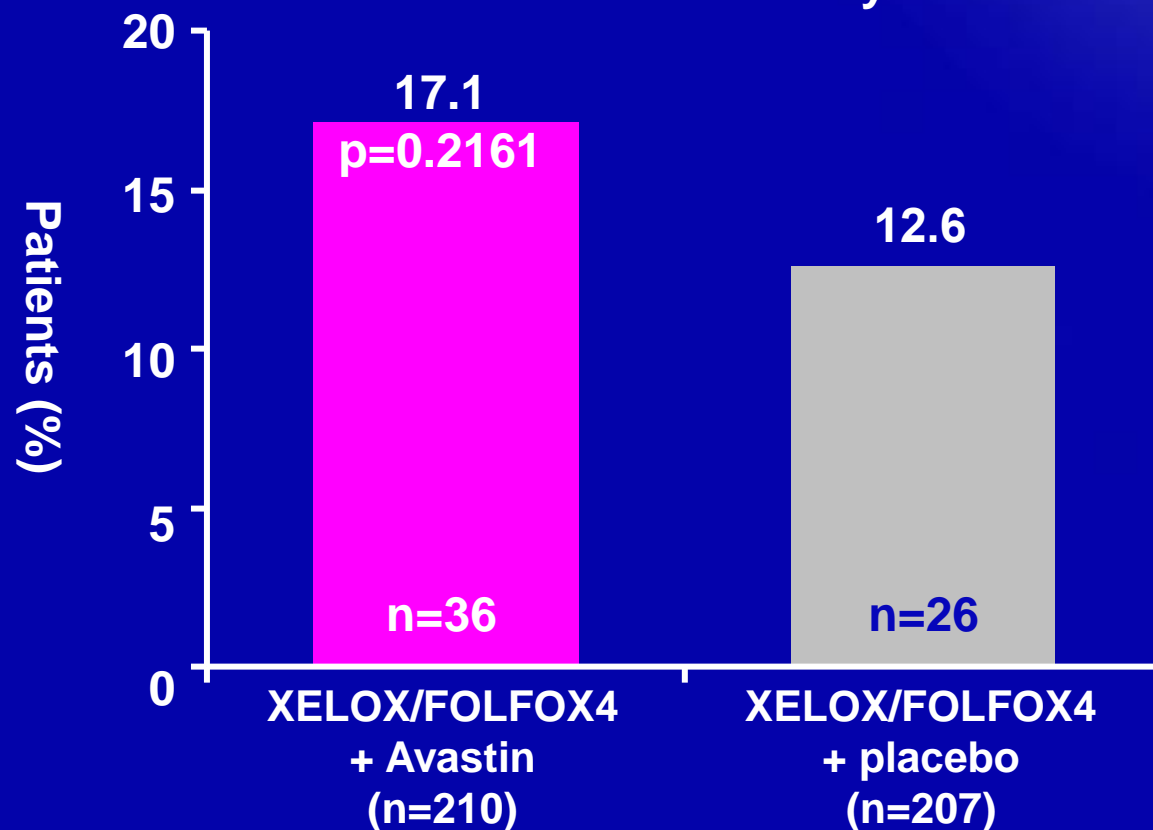


# Resection rates for all patients in the NO16966 trial

## All curative surgery



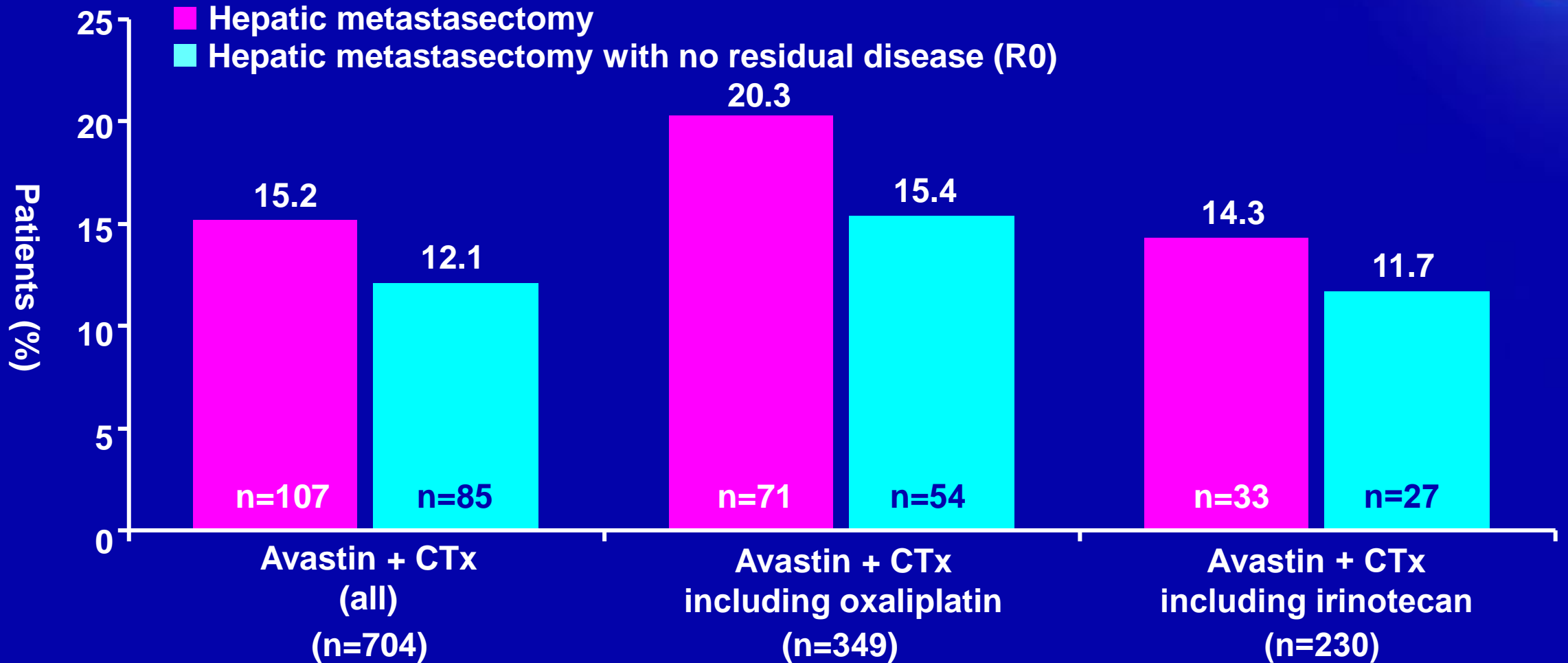
## Curative liver surgery: liver metastases only



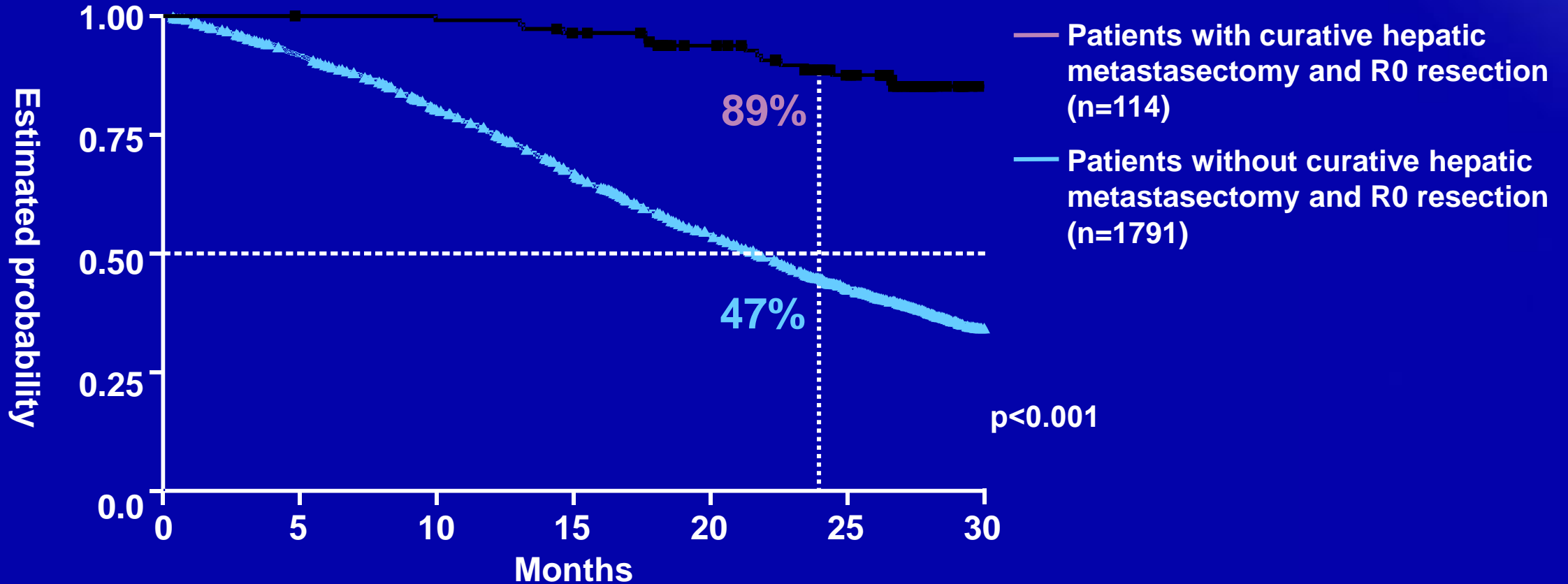
R0 resection data to be presented at ASCO 2008  
ITT population

Saltz et al. JCO. In press

# Rates of hepatic metastasectomy in patients with liver disease only: BEAT



# Avastin plus CTx improves OS after hepatic metastasectomy: BEAT



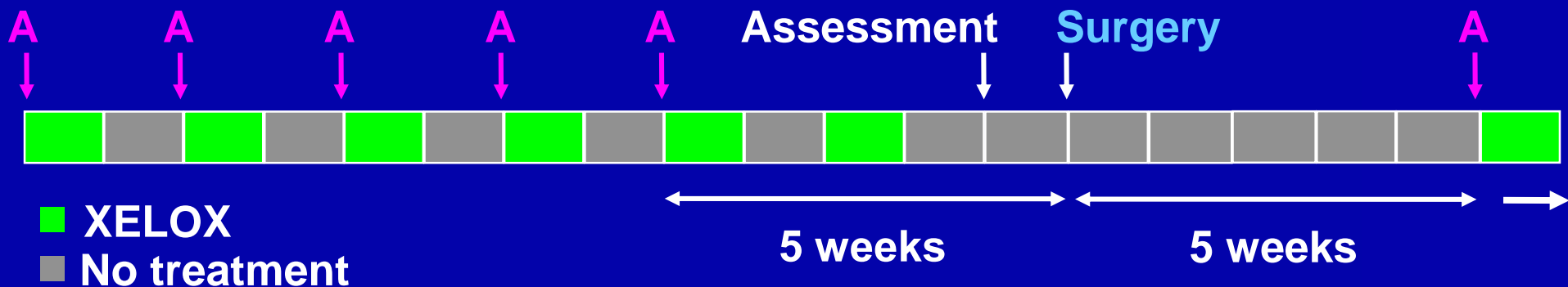
# Single centre trial of Avastin in potentially resectable mCRC: Aims

---

- **Pilot study of pre-operative Avastin plus XELOX in patients with potentially resectable liver metastases**
- **Aim to assess**
  - **bleeding rates**
  - **complication rates**
  - **liver regeneration**

# Single-centre, non-randomised trial of Avastin in potentially resectable mCRC: Design

- 5 cycles of XELOX plus Avastin every 2 weeks
- Avastin 5mg/kg day 1 plus Xeloda 3500mg/m<sup>2</sup>/day days 1–7 plus oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup> day 1
- 6th cycle of XELOX alone
- Patients undergo liver resection with/without colon resection
- Avastin plus XELOX restarted 5 weeks after surgery (6 cycles)



# Single-centre, non-randomised trial of Avastin in potentially resectable mCRC: Response

---

Response, n (%)	Total population (n=56)
ORR	73
pCR	8.9
PR	64.3

# Single-centre trial of Avastin in potentially resectable mCRC: Surgery

---

- 56 patients received up to six cycles of Avastin plus biweeklyXELOX before resection

Surgery following Avastin plus XELOX 52

Liver resection alone 41

Synchronous primary and liver resection 11

Major hepatectomies

36%  
Gruenberger et al. JCO. In press

# Is operating on Avastin-treated patients safe?

---

- Avastin is highly effective
- Half-life is long (20 days)
- 6–8 weeks after withdrawal there is still sufficient antibody to remove free VEGF



# Single-centre trial of Avastin in potentially resectable mCRC: Complications

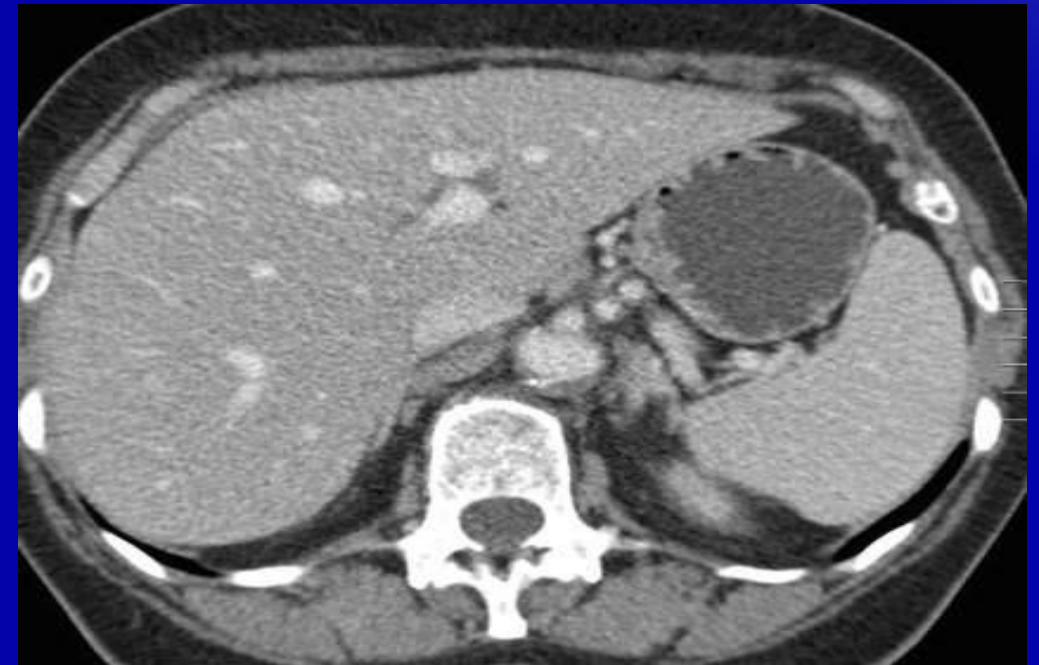
Event	Patients, n (%)	
	All patients (n=52)	Synchronous patients (n=11)
No complications	42 (79)	8 (73)
Complications	11 (21)	3 (27)
Sepsis	3 (6)	1 (9)
Hyperbilirubinaemia	2 (4)	—
Biliary leak	1 (2)	—
• <b>No increased bleeding; three patients required blood transfusions (6%)</b>		
Postoperative bowel perforation	1 (2)	—
Anastomotic leakage	1 (2)	1 (9)
Wound infection	1 (2)	1 (9)

# Single-centre trial of Avastin in potentially resectable mCRC: No interference with liver regeneration

Initial resection site



Full transverse image



Postoperative liver function and regeneration, assessed 3 months after surgery by CT, normal in all but one patient

# Surgical-related complications: BEAT

---

Grade 3–4 adverse events or serious adverse events

n=225

Wound-healing complications

1.3%

Bleeding

Cunningham et al. ASCO GI 2008 (poster)

0.4%

# Avastin in mCRC patients undergoing metastasectomy: Retrospective analysis

Patients before partial hepatectomy (%)	Irinotecan/oxaliplatin + Avastin (n=39)	Irinotecan/oxaliplatin (n=57)
In hospital blood transfusion	23	44 (p=0.08)
Overall complications	44	39 (p=0.06)
Hepatic complications	18	26
Wound complications	10	7

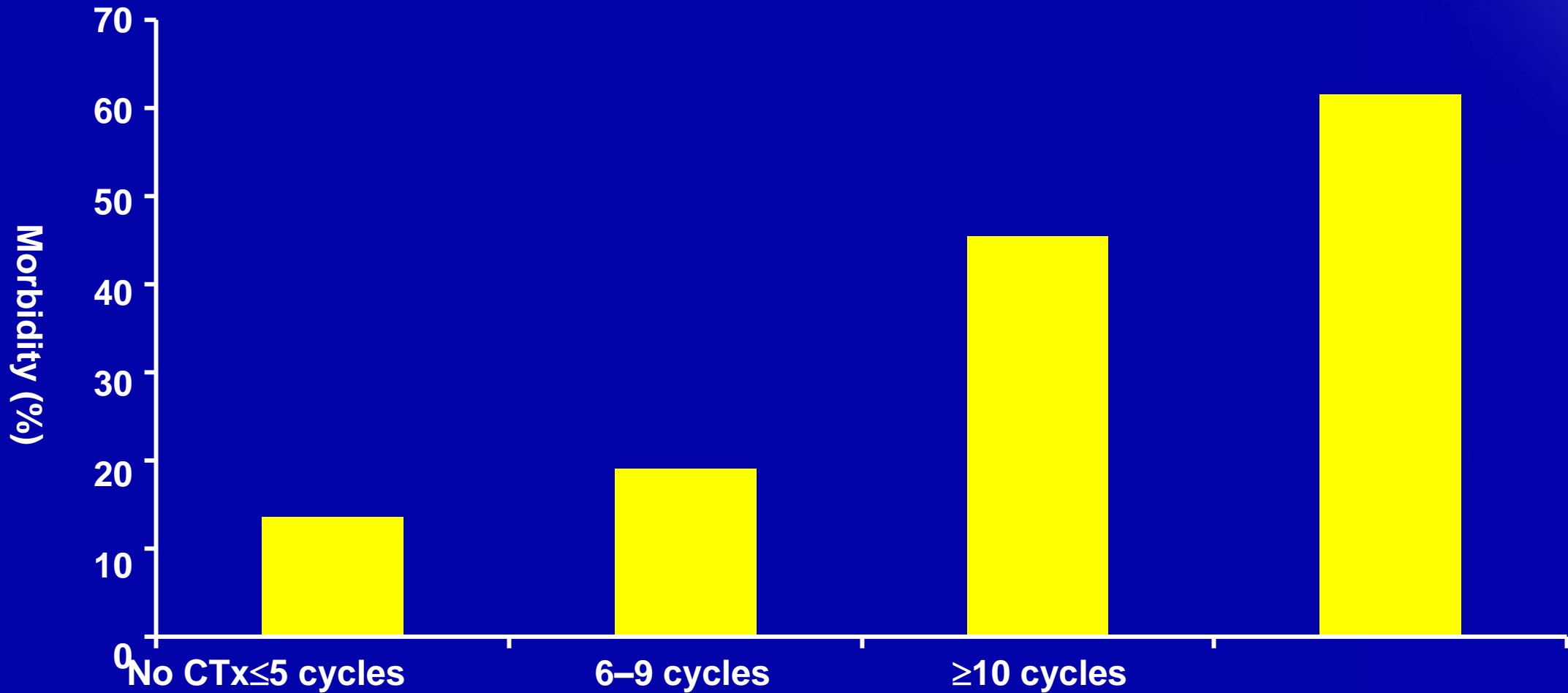
# Avastin in mCRC patients undergoing metastasectomy: Retrospective analysis

Retrospective analysis of 1186 patients with mCRC

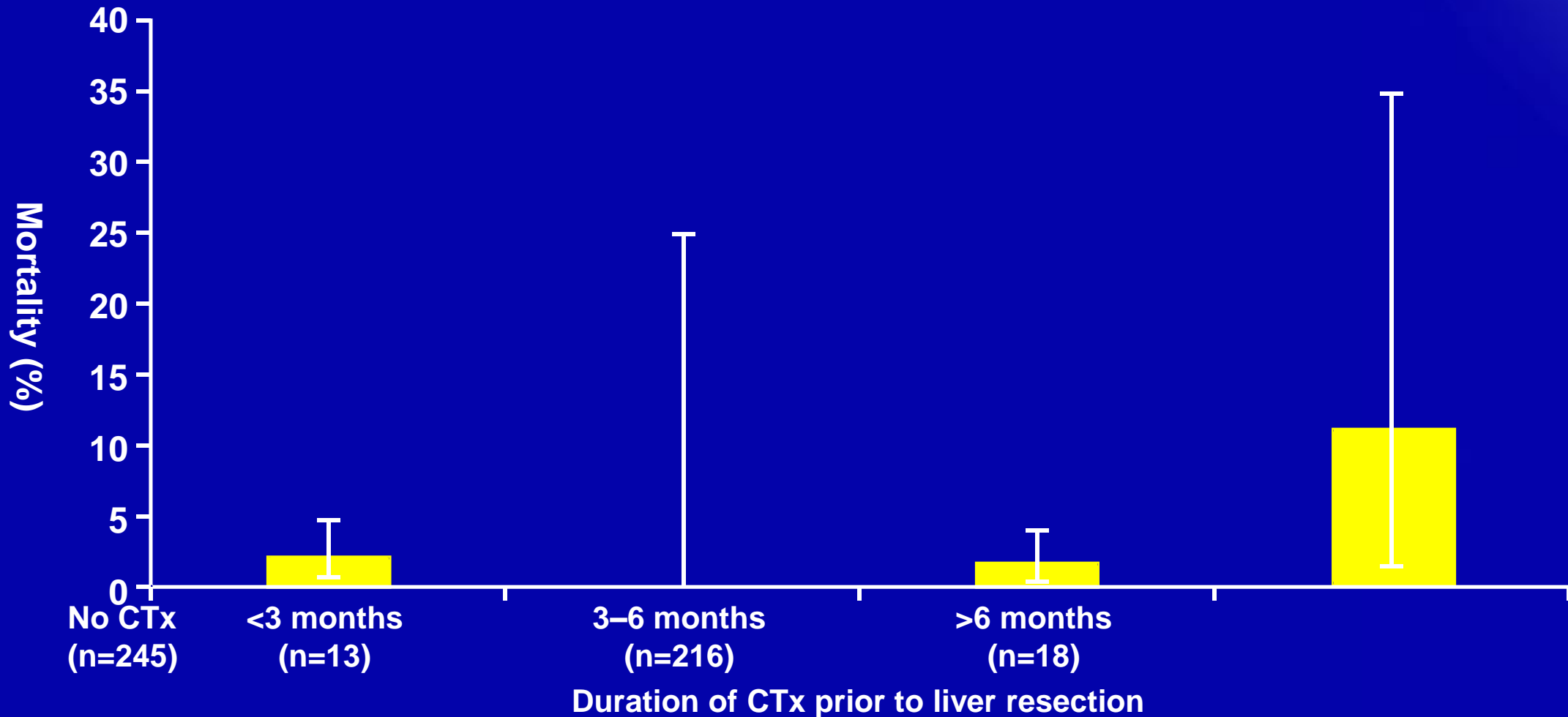
Postoperative complication, n (%)	CTx (n=44)	Avastin + CTx (n=81)	p value
Any	19 (43)	40 (49)	0.51
Hepatobiliary	5 (11)	4 (5)	0.20
Wound	11 (25)	23 (28)	0.08

Comparable rate of complications in patients undergoing surgery ≤60 and >60 days from last dose of Avastin

# Influence of CTx cycles on postoperative morbidity



# Duration of CTx may influence postoperative mortality rates



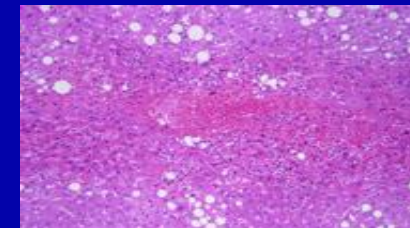
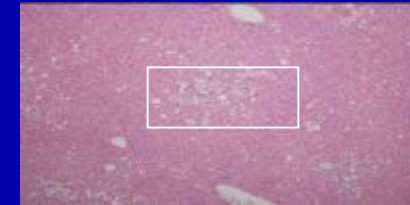
$p=0.65$ ,  $\chi^2$  test for trend

Welsh et al. BJC 2007

# Liver injury from CTx

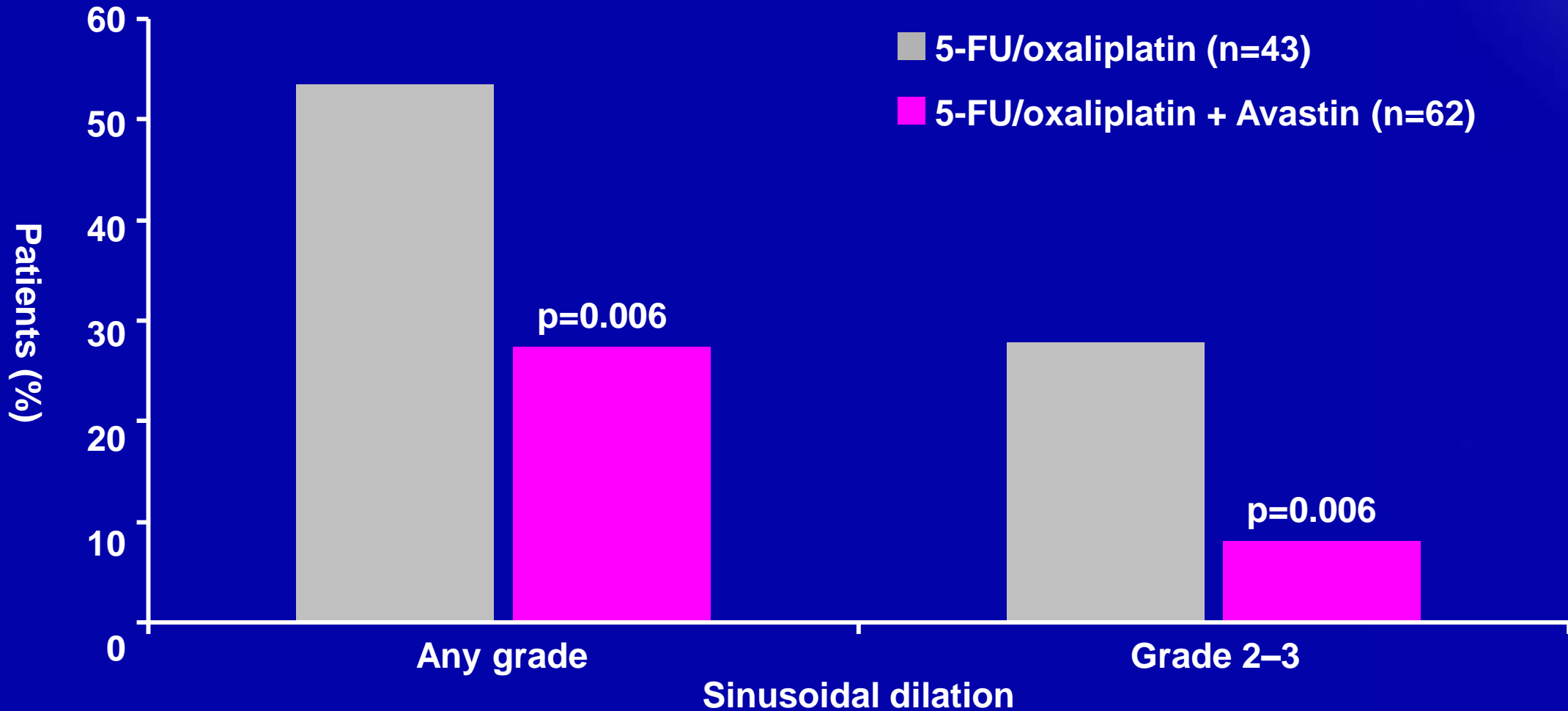
---

- Steatosis/steatohepatitis
- Hepatocyte ballooning
- Sinusoidal dilation
- Small hepatic vein occlusion (blue liver syndrome)





# Reduced damage to normal liver tissue in mCRC patients receiving CTx plus Avastin



# Summary: General considerations

---

- **Multidisciplinary approach is mandatory**
- **Potential for secondary resectability should be re-evaluated frequently**
- **CTx-induced liver damage is related to treatment duration**

# Summary: Avastin therapy and surgery

---

- **Secondary resection in patients receiving Avastin plus CTx is feasible, safe and effective**
- **Avastin does not increase surgical complication rates**
- **Avastin does not interfere with liver regeneration**
- **Avastin does not preclude patients from undergoing secondary resection with curative intent**

# Léčebná strategie podle léčebného cíle

identifikace skupin nemocných, u kterých bude zvolená léčba největším přínosem

- jaterní ( $\pm$  plicní) metastázy
- potenciálně resekabilní

- vícečetné metastázy
- rychlá progresse
- symptomatické onemocnění
- riziko deteriorace

- neresekabilní metastázy
- nelze očekávat konverzi
- bez klinické symptomatologie
- komorbidity

maximální zmenšení  
nádorové masy

**RR > PFS**

nejúčinnější (dostupná) Tx

oddálení progresse

**RR  $\leftrightarrow$  PFS**

nejvíce účinná a  
tolerovatelná Tx

polyCT(BIO)  $\uparrow$   
RR

zmenšení nádorové  
masy méně významné

zastavení další  
progrese (stabilizace)

minimalizace toxicity

monoCT(BIO?)  
sekvenční CT(BIO?)  
dublety

# Léčba kolorektálního karcinomu jako model personalizovaného a zároveň multidisciplinárního přístupu

Prodloužení doby přežití mKRK během 20 let

---

---

# Hepatocita chemoterapie (bioterapie bez průkazu htox)

agens	projevy hepatotoxicity	incidence	následek
5-FU/kapecitabin	steatoza	30 – 47%	↑ pooperační infekce hyperbilirubinemie
irinotekan	steatohepatitida	12 – 25%	↑ pooperační 90 denní mortalita ↑ výskyt akutního jaterního selhání ↑ selhání jaterní regenerace
oxaliplatina	sinusoidální obstrukční sy	19- 78%	↑ výskyt perioperačního krvácení a potřeby krevních transfuzí Může vést k jaterní fibroze a vzácně k sekundární biliární cirhoze

# Hepatotoxicita chemoterapie

Chemotherapy agent	Associated hepatotoxicity	Proposed mechanism of hepatotoxicity	Incidence of hepatotoxicity	Impact of hepatotoxicity
5-Fluorouracil Capecitabine	Steatosis	Impaired $\beta$ -oxidation and accumulation of fatty acids.	30–47% (17)	Increased post-operative infections. (39) Hyperbilirubinaemia (22)
Irinotecan	Steatohepatitis	Mitochondrial impairment leading to impaired $\beta$ -oxidation and inflammation secondary to cytokine release. Potential topoisomerase inhibition of mitochondrial DNA	12–25% (18)	Increased 90-day mortality particularly from liver failure. (18)
Oxaliplatin	Sinusoidal obstruction syndrome	Generation of reactive oxygen species (ROS) and glutathione depletion. Upregulation of genes involved in inflammation such as matrix metalloproteinase-9 (MMP-9)	19–78% (37)	Increased peri-operative bleeding and requirement for blood transfusion. (42) Potential reduced long-term survival. (44)
Cetuximab Panitumumab Bevacizumab	No recognised hepatotoxicity			

# Hepatotoxicita chemoterapie

---

oxaliplatina	sinusoidáln í elektrolýť	19- 78%	↑ výskyt perioperačného krváčení a potreby krevních transfuzí
--------------	--------------------------------	------------	---



# Hepatotoxicita chemoterapie

agens	projevy hepatotoxicity	incidence	následek
5-FU/kapecitabin	steatoza	30 – 47%	↑ pooperační infekce hyperbilirubinemie
irinotekan	steatohepatitida	12 – 25%	↑ pooperační 90 denní mortalita ↑ výskyt akutního jaterního selhání ↑ selhání jaterní regenerace