



# ***Onkologisk behandling av kolorektal cancer***

***Några nedslag oktober 2022***

---

**Jan-Erik Frödin**

Onkologi Karolinska Universitetssjukhuset

# Onkologisk behandling av kolorektal cancer 2022

---

- Strålbehandling
- Cytostatika
- Målsökande terapier
- Immunterapi
- Kurativt
- Neoadjuvant
- Konverterande
- Intraoperativt
- Adjuvant
- Palliativt

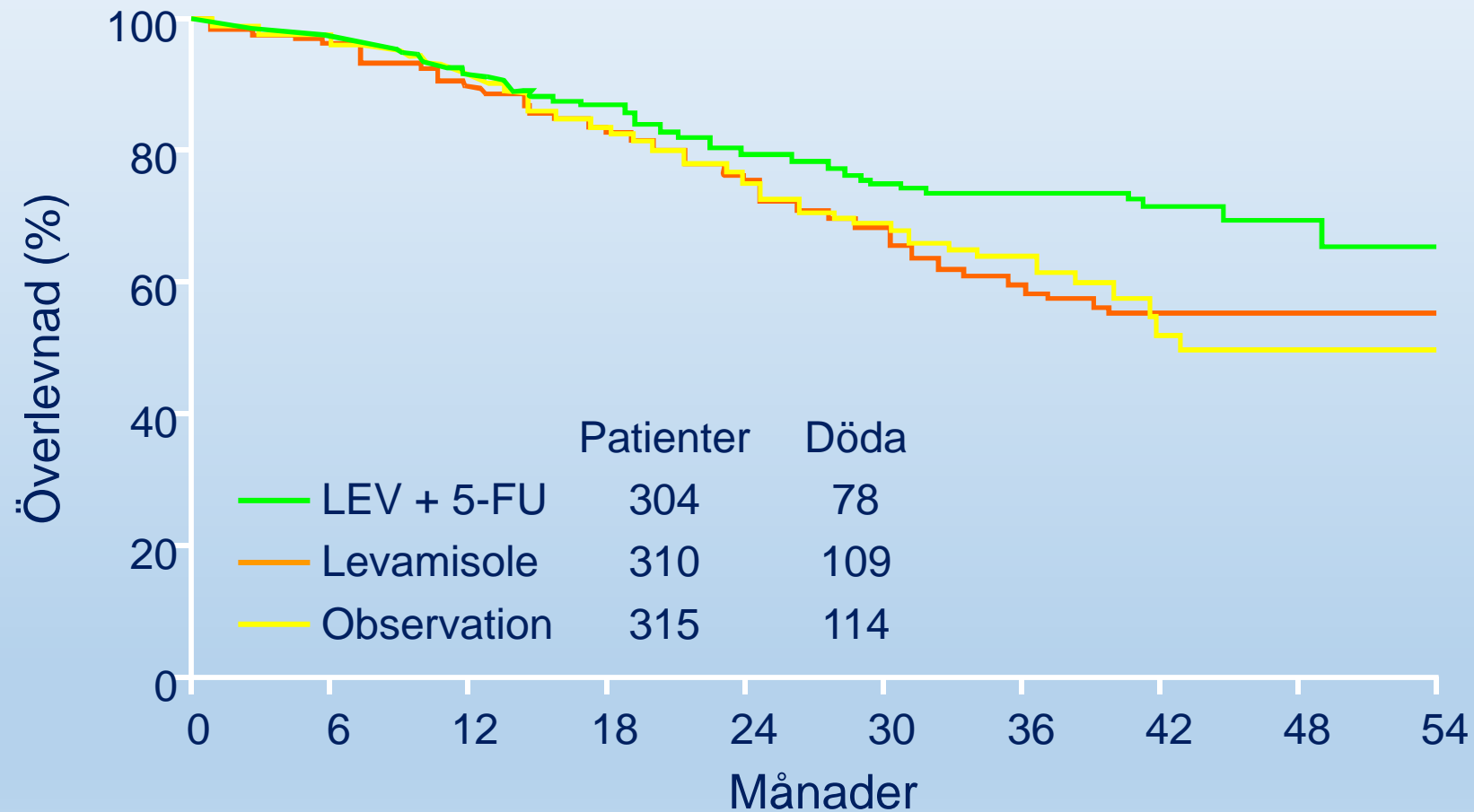
# Cytostatika vid kolorektal cancer. Vad visste vi 1987 ?

---

Konsensusmöte i Stockholm:

*”Cytostatika kan inte rekommenderas för behandling av kolorektal cancer. Bör endast användas inom kliniska studier då bevisat värde saknas”*

# Koloncancer Duke's C Överlevnad



# Kolorektal cancer

# *Cytostatika*

---

- ***5-Fluorouracil*** 5-fluorouracil bolus injektion  
5-fluorouracil kontinuerlig infusion  
Capecitabine  
S1 (Tegafur + Gimeracil + Oteracil)
- Irinotecan
- Oxaliplatin
- ~~Mitomycin~~
- TAS-102 (Trifluridin + Tiperacilhydroklorid)

# Kolorektal cancer *Målsökande behandling* monoklonala antikroppar

---

## *anti – VEGF*

- **Bevacizumab (Avastin<sup>®</sup>)**
- Afibercept (Zaltrap<sup>®</sup>)
- Ramucirumab (Cyramza<sup>®</sup>)

## *anti – EGF*

- Cetuximab (Erbix<sup>®</sup>)
- Panitumumab (Vectibix<sup>®</sup>)

## *anti – HER-2*

- Trastuzumab (Hereceptin<sup>®</sup>)
- Pertuzumab (Perjeta<sup>®</sup>)

# Kolorektal cancer *Målsökande behandling* tyrosinkinashämmare

---

## *Multikinashämmare*

- Regorafenib (Stivarga®)
- Enkorafenib (Braftovi®)

## *PD-L1 antikropp*

- Avelumab (Bavencio<sup>®</sup>)
- Atezolizumab (Tecentric<sup>®</sup>)
- Durvalumab (Imfinzi<sup>®</sup>)

## *PD-1 antikropp*

- Cemiplimab (Libtayo<sup>®</sup>)
- Dostarlimab (Jemperli<sup>®</sup>)
- Nivolumab (Opdivo<sup>®</sup>)
- Pembrolizumab (Keytruda<sup>®</sup>)

## *CTLA-4 blockerare*

- Ipilimumab (Yervoy<sup>®</sup>)



# Strålbehandling av cancer

---



42-årig kvinna basalcellscancer behandlad  
med röntgen av Dr Thor Stenbeck år  
**1899**



Som deltar vid andra internationella  
radiologkongressen i Stockholm 23 – 27 juli  
**1928**

# Kolorektal cancer

# Behandlingsregimer

Cap	Cetux-Oxa-FLv-mdg	Bevac-S1-Iri	Trast-Iri-FLv-mdg	Strål-FLv-Mit
Cap-Iri	Cetux-Enkor	TAS-102-Bevac	Trast-FL-Oxa	Strål-Cap-U
Cap-Oxa	Panit	Aflib-Iri-FLv-mdg	Trast-Oxa-FLv-mdg	Strål-Cap-Oxa
Cap-Mit	Panit-Iri	TAS-102	Trast-Doc-FLv	Regor
S1	Panit-FLv-mdg	Gem	Trast-Doc-FLv-mdg	Cap-metro
S1-Oxa	Panit-Iri-FLv-mdg	Gem-FLv	Trast-Doc-Oxa-Flu	HIPEC-FL-Oxa
S1-Iri	Panit-Oxa-FLv-mdg	Gem-Oxa	Trast-FL-Doc-Oxa	HIPEC-FL-Iri
S1-Doc	Panit-m-Oxa-Iri-FLv-mdg	Gem-Cap	Doc-Oxa-FLu	HIPEC-Mit
S1-Doc-Oxa	Panit-Enkor	Gem-Cis	FL-Doc-Oxa	Pembro-6v
FLv	Bevac	N-Pak-Gem	Cis-Flu	Nivol-2v
FLv-mdg	Bevac-FLv	N-Pak-FLv	Cis-Flu-4 dag	Nivol-3v
FL-Iri	Bevac-FLv-mdg	m-Oxa-Iri-FLv-mdg	Kar-Flu	Nivol-4v
FL-Oxa	Bevac-Cap	FL-Oxa-Iri	Kar-Flu-4 dag	Nivol-Oxa-FLv-mdg
Oxa-FLv-mdg	Bevac-FL-Iri	Doc-FLv	Pak-Kar	Nivol-Cap-Oxa
Iri	Bevac-Cap-Iri	Doc-FLv-mdg	Ramuc	Nivol-FL-Oxa
Iri-FLv-mdg	Bevac-Iri-FLv-mdg	Trast-2v	Ramuc-Pak	Nivol-Ipili
Oxa-Iri	Bevac-Iri	Trast-3v	Ramuc-Doc	Atezo-Bevac
Cetux	Bevac-FL-Oxa	Trast-FLv	Strål-Cap-L	
Cetux-FLv-mdg	Bevac-Cap-Oxa	Trast-FLv-mdg	Strål-FLv	
Cetux-Iri	Bevac-Oxa-FLv-mdg	Trast-Iri	Strål-Mit-Flu	= 101 st
Cetux-Iri-FLv-mdg	Bevac-S1	Trast-FL-Iri	Strål-Cap-Mit	

# REKTALCANCER

---

- ***Neoadjuvant behandling***

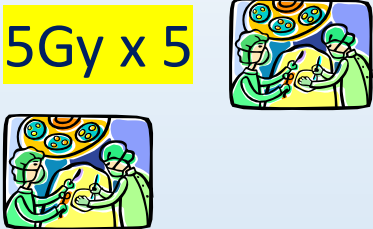
*Extirpabel* tumör, behandling mikrometastaser

- ***Konverterande behandling***

*Ej extirpabel* tumör, behandling för att uppnå extirpabilitet

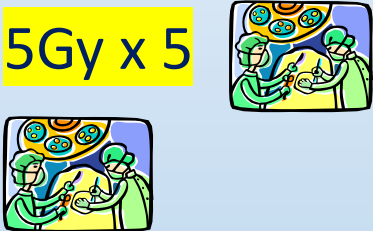
# Rektalcancer stadium I - III

**Stockholm I (1980-1987)<sup>1</sup>:**  
**849 patienter**



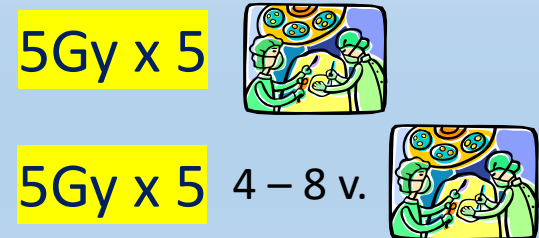
Lokalrecidiv		5-års överlevnad
61 / 424	14%	p < 0,01
120 / 425	28%	

**Swedish Rectal Cancer Trial (1987-1990)<sup>2</sup>:**  
**1 168 patienter**



63 / 553	11%	58%
	p < 0,001	P = 0,002
150 / 557	27%	48%

**Stockholm III (1998-2013)<sup>3</sup>:**  
**840 patienter**

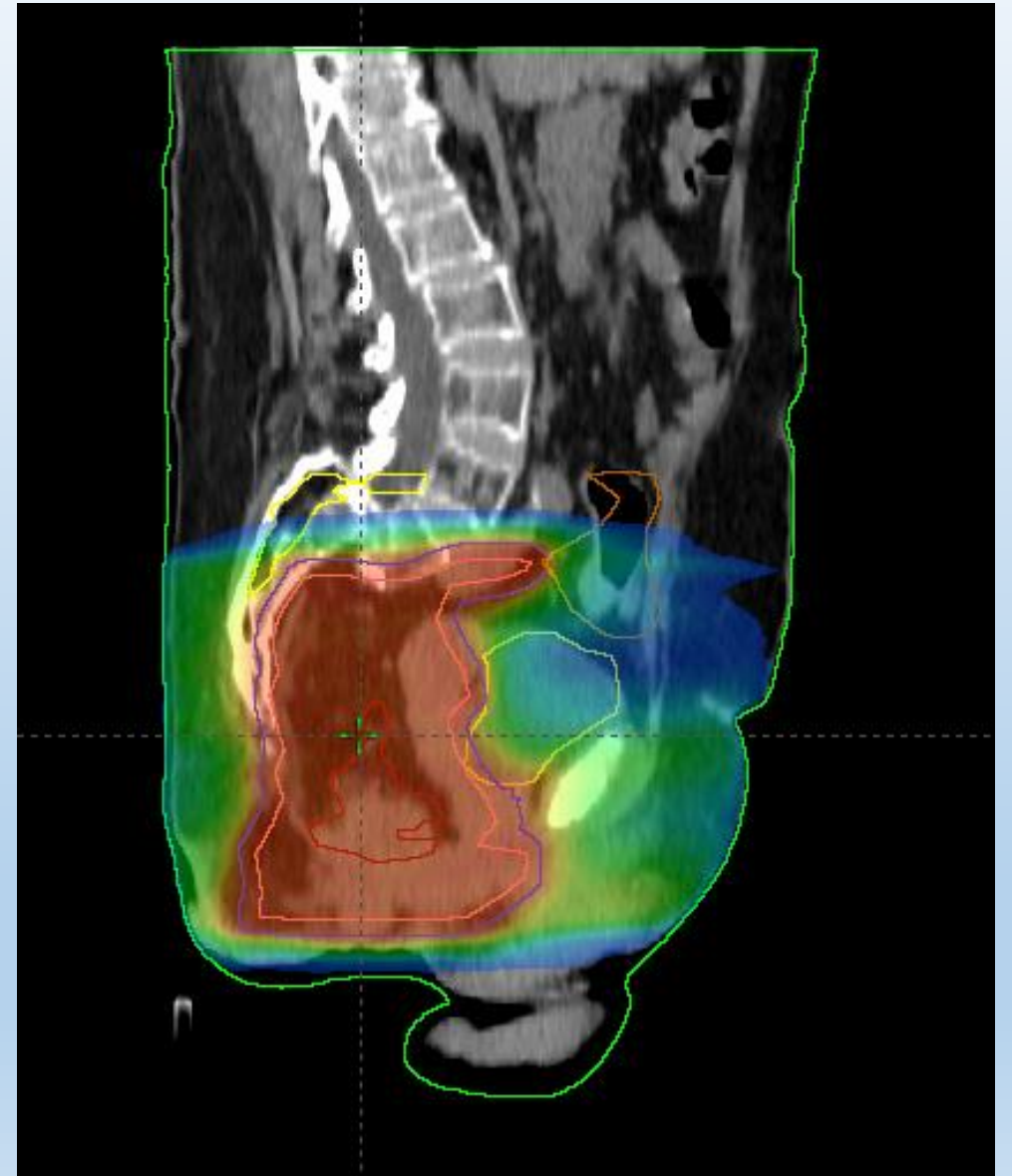


Lokalrecidiv		Postoperativa komplikationer		5-års överlevnad
8 / 357	2,2%	180 / 357	53%	73%
			P = 0,001	P = 0,46
10 / 355	2,8%	144 / 355	41%	76%

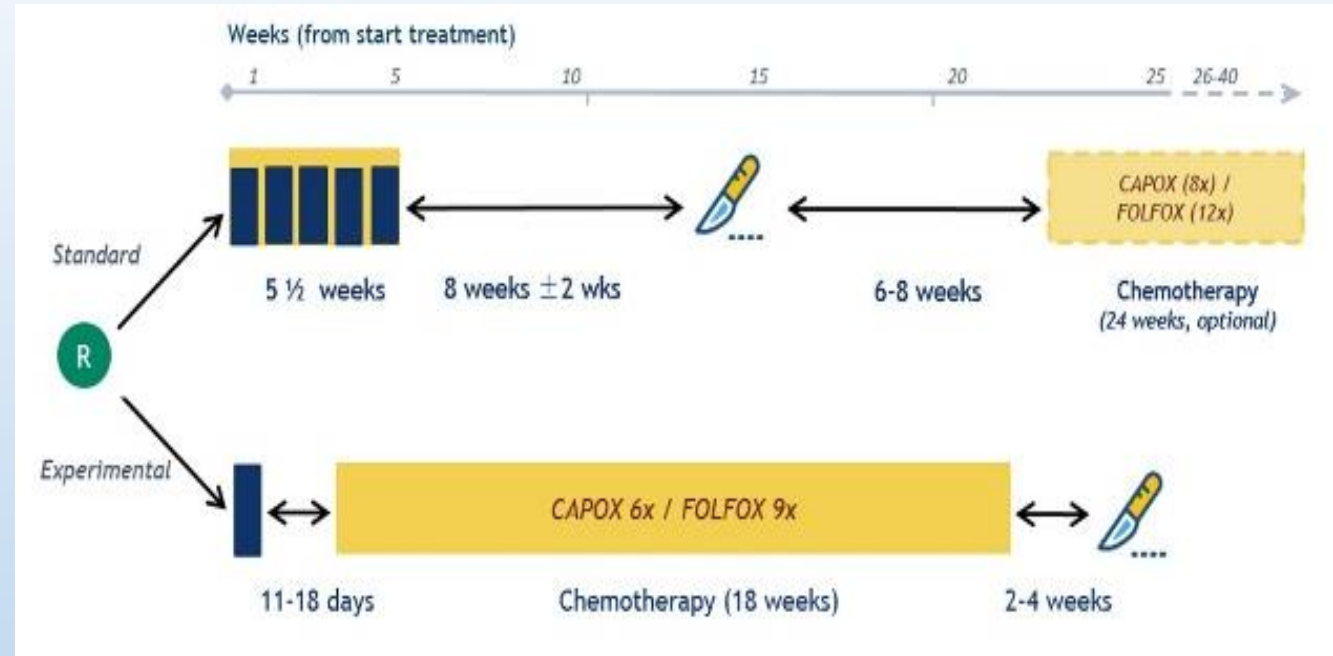
1. Cedermark et al Cancer 1995; 75: 2269-2275  
 2. N Engl J Med 1997; 336: 980-987  
 3. Erlandsson et al Lancet Oncol 2017; 18: 336-346

# Rektalcancer target vid preoperativ strålbehandling

1	Primärtumör	Alltid
2	Llg presakralt, pelvin del	Alltid
3	Mesorectum	Alltid
4	Lgl lateralt, a iliaca interna	Alltid
5	Llg lateralt, obturatorius	Positiva llg längs a iliaca interna, T4, N2, tumörer nedom peritoneala omslagsvecket
6	Llg invid a.iliaca externa.	Överväxt på anteriora organ, som prostata, vesiklar, uterus, urinblåsa & vagina eller positiva llg i obturatorie- eller inguelogerna
7	Sfinkter	Vid växt i sfinkter/analkanal
8	Fossa ischiorectalis	Infiltration av externa sfinktern, levatorer eller fossa ischiorectalis
9	Llg inguinalt. Pars profunda et superficialis	Positiva llg inguinalt, nedom linea dentata, massiv växt externa sfinktern eller överväxt på nedre vagina
10	Llg iliaca communis	Vid positiva llg tas MDTbeslut om detta target skall inkluderas

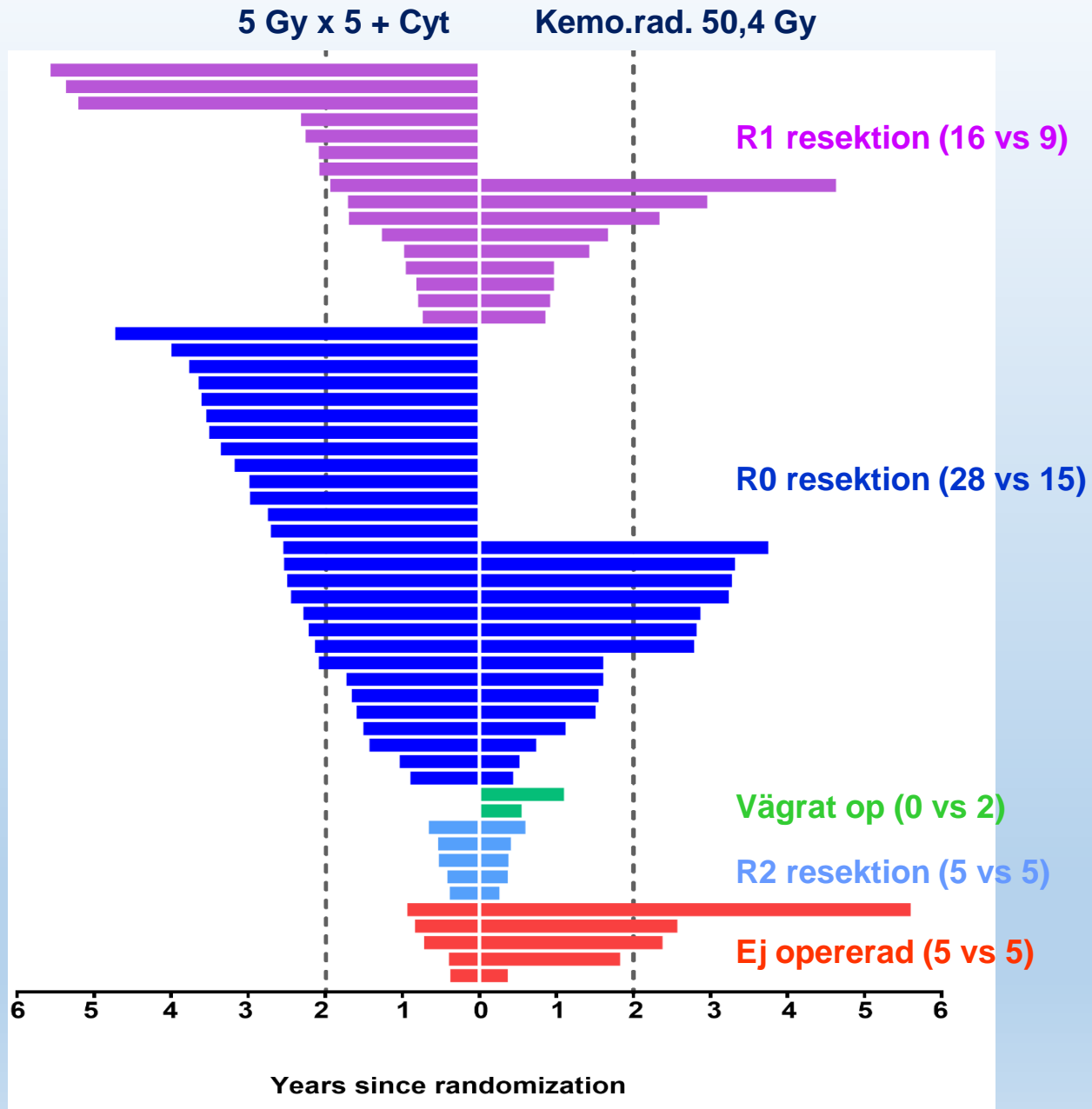


# RAPIDO (n = 920) LARC



	5 Gy x 5 + Cyt	Kemo.rad. 50,4 Gy		
pCR	27,7%	13,8%	OR 2,40 (1,70 – 3,39)	p < 0,001
DrTF <sub>3år</sub>	23,7%	30,4%	HR 0,76 (0,60 – 0,96)	P = 0,02
Loko regionalt recidiv	8,7%	6,0%	HR 1,45 (0,93 – 2,25)	p = 0,10
Fjärrmetastaser	19,8%	26,6%	HR 0,69 (0,53 – 0,89)	P = 0,004

# RAPIDO (n = 920) LARC



Medianuppföljning: 5,6 år

	5 Gy x 5 + Cyt (n = 460)	Kemo.rad. 50,4 Gy (n=446)
Lokoregionalt recidiv inkl R2 + ej op	54 (12%)	36 (8%)
	P = 0,07	
Lokoregionalt recidiv efter R0 + R1	44 (10%)	26 (6%)
	P = 0,027	

# REKTALCANCER

## Neoadjuvant / konverterande behandling



Strål + Cytostatika

Strål

Strål – Cytostatika

Cytostatika – Strål

$1,8 \text{ Gy} \times 28 = 50,4 \text{ Gy} + 5\text{Fu}$

$5 \text{ Gy} \times 5 = 25 \text{ Gy}$

Cytostatika



Cytostatika



# VP Tjock- och ändtarmscancer 2021-06-22

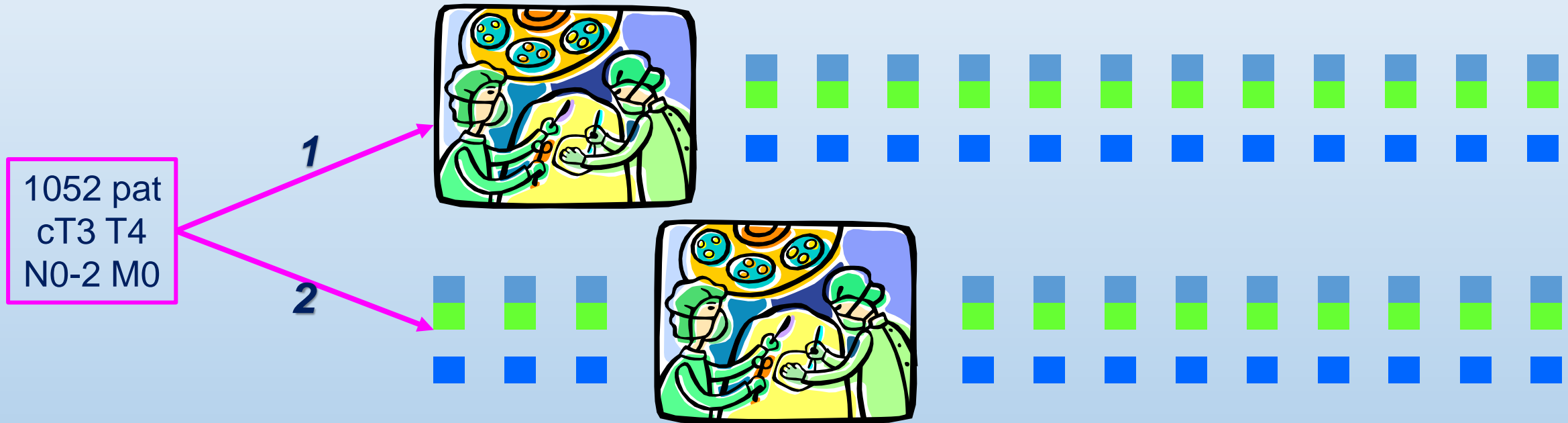
	T1-T2	T3a-b	T3c-d	T4a*	T4b Lätt resekt.	T4b Svårt resekt.	N0-N1	N2	EMVI+	Mrf+ primär	Mrf+ TD eller Igl met extranodal	Lat. Lgl met
Hög 10-15 cm (helt ovan perit. omsl.)	0	0	0	5 Gy x 5 Cyt	0**	5 Gy x 5 Cyt	0	0	0	-	-	-
Hög 10-15 cm (ej helt ovan perit. omsl.)	0	0	0	5 Gy x 5 Cyt	0**	5 Gy x 5 Cyt	0	0	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5	5 Gy x 5 Cyt
Mellan 5-10 cm	0	0	5 Gy x 5	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5 Cyt	0	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5	5 Gy x 5 Cyt
Låg 0-5 cm (helt ovan intersfinkterplan)	0	0	5 Gy x 5	-	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5 Cyt	0	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5	5 Gy x 5 Cyt
Låg 0-5 cm (växt i intersfinkterplan)	5 Gy x 5	5 Gy x 5	5 Gy x 5	-	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5 Cyt	0	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5 Cyt	5 Gy x 5	5 Gy x 5 Cyt

# KOLONCANCER

---

- *Neoadjuvant behandeling*
- *Konverterende behandeling*

# Koloncancer primär behandling operabel sjukdom FOxTROT



2008–06 – 2016–12 inkluderades 1 052 patienter.  
FOLFOX eller CAPOX (3 mån var möjligt istället för 6)  
(subrandomisering under den neoadjuvanta fasen ± panitumumab).

# ***Koloncancer*** primär behandling operabel sjukdom FOxTROT

	<b>Neo + Adj</b>	<b>Adj</b>	
<b>Antal patienter</b>	698	354	
<b>Neoadjuvant ≥ 1 cykel</b>	674 (97 %)	-	
<b>Primär resektion</b>	684 (98 %)	349 (99 %)	
<b>R1 R2 resektion</b>	33 (5 %)	35 (10 %)	P = 0,001
<b>pCR</b>	<b>25 (4 %)</b>	<b>0</b>	
<b>pT ≤ 2 / 3 / 4</b>	<b>16 % / 64 % / 20 %</b>	<b>6 % / 64 % / 30 %</b>	MH <0,0001
<b>pN 0 / 1 / 2</b>	<b>60 % / 25 % / 15 %</b>	<b>48 % / 25 % / 27 %</b>	MH <0,0001
<b>Postop. komplikationer med ökad vårdtid</b>	79 (12 %)	48 (14 %)	P = 0,29
<b>Anastomosläckage</b>	22 (3 %)	20 (6 %)	P = 0,08
<b>Recidiv 5 år</b>	21 %	27 %	P = 0,08
<b>Coloncancer specific mortalitet</b>	11 %	15 %	

# KOLONCANCER

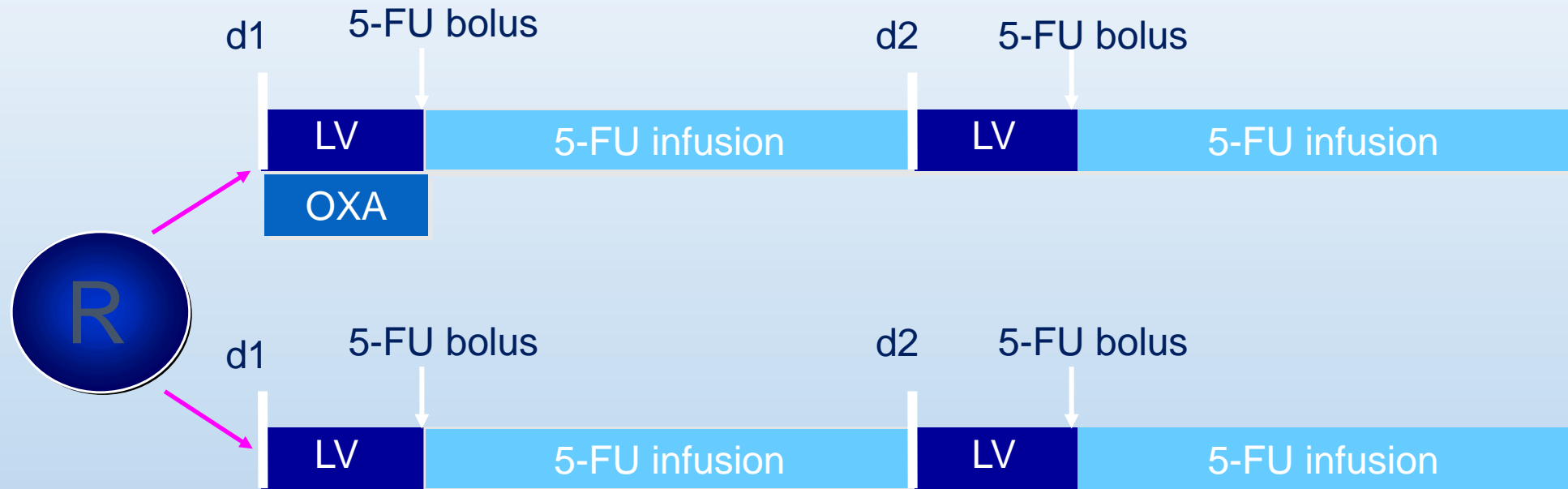
---

*Adjuvant behandling*

# Koloncancer radikalt opererad

<b>Stadium</b>				<b>Recidivrisk</b>	<b>Absolut vinst (%)</b>		
<b>T</b>	<b>N</b>	<b>Antal Igll</b>	<b>Risikfaktorer</b>		<b>Totalt</b>	<b>5-FU/LV Cap enbart</b>	<b>+ oxaliplatin</b>
T3	N0	12+	0	10 %	2 – 3?	2?	+ 0 – 1?
T3	N0	12+	Enstaka	15 %	3 – 5?	3	+ 1 – 2?
T3	N0		Flera	20 %	5 – 8	4 - 5	+ 2 – 3
T4	N0		0	25 %	8 – 10	5 – 6	+ 3 – 4
T4	N0		Enstaka	30 %	9 – 13	6 – 9	+ 3 – 5
T3	N1	12+	0	35 %	14 – 17	9 – 12	+ 4 – 6
T3	N1		Enstaka	40 %	17 – 21	12 – 15	+ 5 – 7
T4	N1		Enstaka	50 %	20 – 25	15 – 18	+ 6 – 7
Alla	N2		0/enstaka	60 %	24 – 30	18 – 22	+ 6 – 8
Alla	N2		Flera	70 %	25 – 35	20 – 24	+ 7 – 10

# MOSAIC: Studie design



**Primärt effektmått:**

**Sjukdomsfri överlevnad**

**Sekundära effektmått:**

**Säkerhet, total överlevnad**

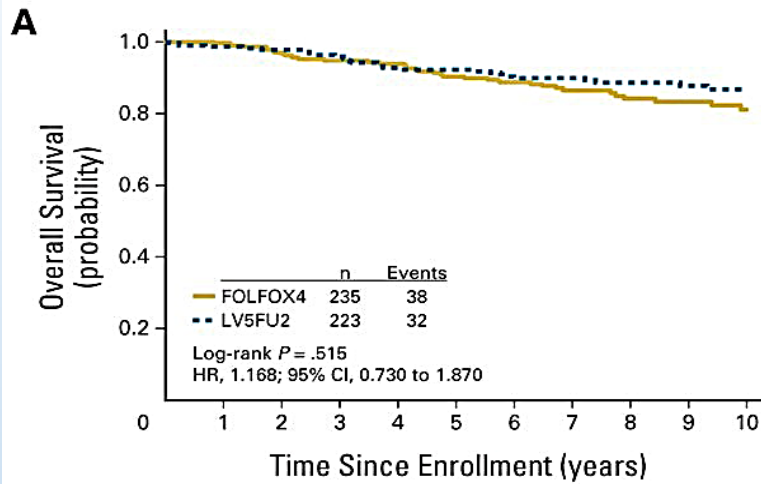
N=2246

Stadium II: 40%

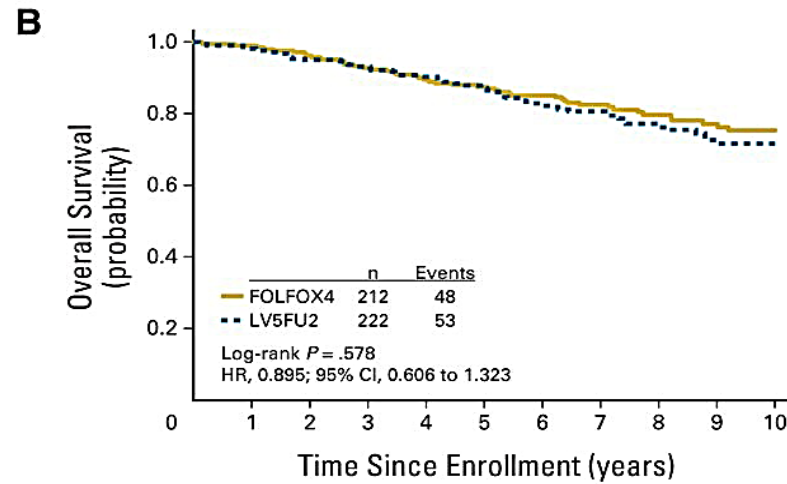
Stadium III: 60%

# Koloncancer totalöverlevnad Mosaic

## A. Stadium II lågrisk



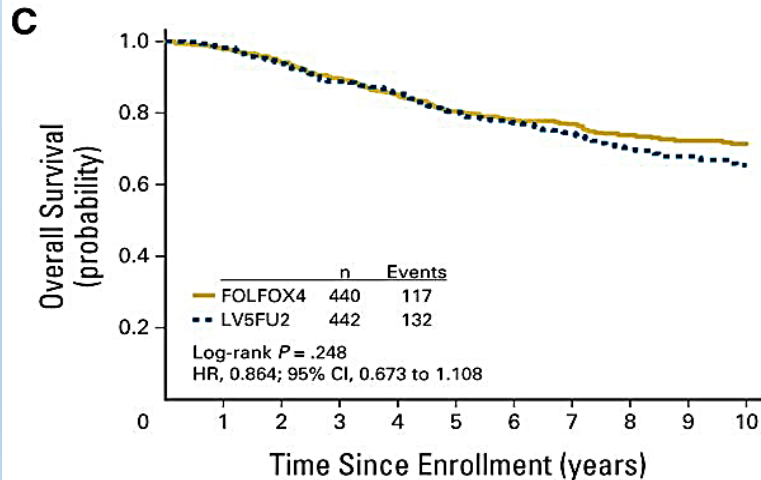
FOLFOX4		235	232	226	219	215	205	188	149	101	94	68
No. at risk												
Events		0	2	8	13	15	22	26	30	33	34	36
LV5FU2		223	220	216	211	203	202	190	142	104	94	77
No. at risk												
Events		0	4	5	10	17	18	22	22	24	25	27



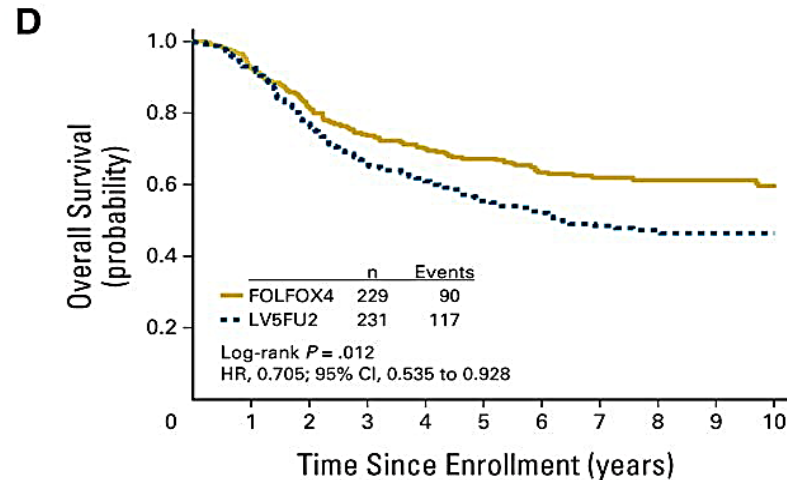
FOLFOX4		212	209	203	196	186	182	168	131	98	88	75
No. at risk												
Events		0	3	9	16	23	27	31	36	40	44	45
LV5FU2		222	216	206	202	193	187	171	126	87	78	59
No. at risk												
Events		0	4	12	16	22	28	38	41	46	51	52

**B. Stadium II högrisk**  
(=T4, obstruktion, perforation, lågt diff, kärlinvasion, < 10 undersökta Igl)

## C. Stadium III N1



FOLFOX4		440	425	409	389	365	344	321	250	198	185	142
No. at risk												
Events		0	11	26	45	65	84	95	99	108	112	114
LV5FU2		442	430	409	384	365	335	309	241	172	157	115
No. at risk												
Events		0	9	28	49	64	85	98	108	121	126	131



FOLFOX4		229	209	180	161	153	146	136	106	81	77	63
No. at risk												
Events		0	18	43	60	68	74	81	84	85	85	87
LV5FU2		231	211	171	149	134	119	108	83	69	62	48
No. at risk												
Events		0	17	54	76	89	100	107	114	117	117	117

**D. Stadium III N2**



# The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 29, 2018

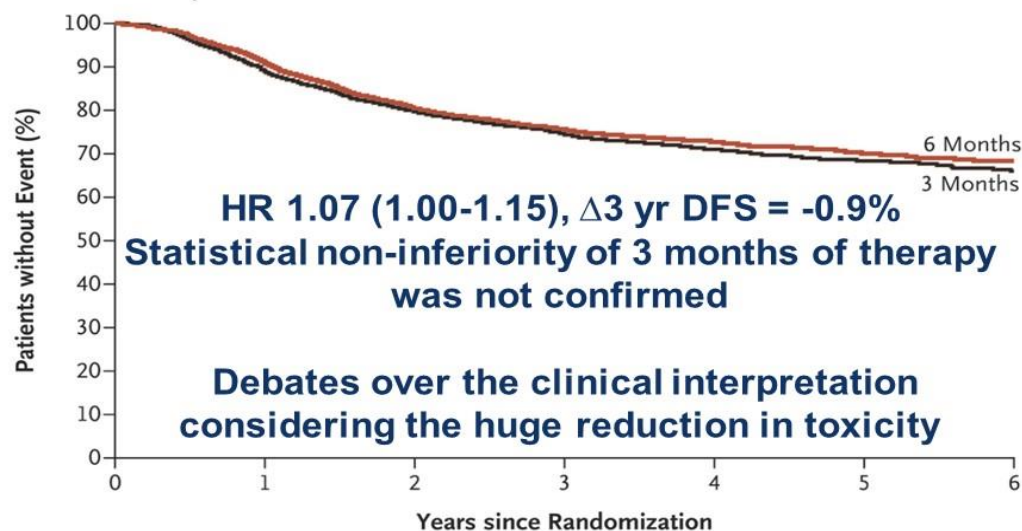
VOL. 378 NO. 13



## 6 trials, 12,834 pts

### Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer

A. Grothey, A.F. Sobrero, A.F. Shields, T. Yoshino, J. Paul, J. Taieb, J. Souglakos, Q. Shi, R. Kerr, R. Labianca, J.A. Meyerhardt, D. Vernerey, T. Yamanaka, I. Boukovinas, J.P. Meyers, L.A. Renfro, D. Niedzwiecki, T. Watanabe,\* V. Torri, M. Saunders, D.J. Sargent,\* T. Andre, and T. Iveson



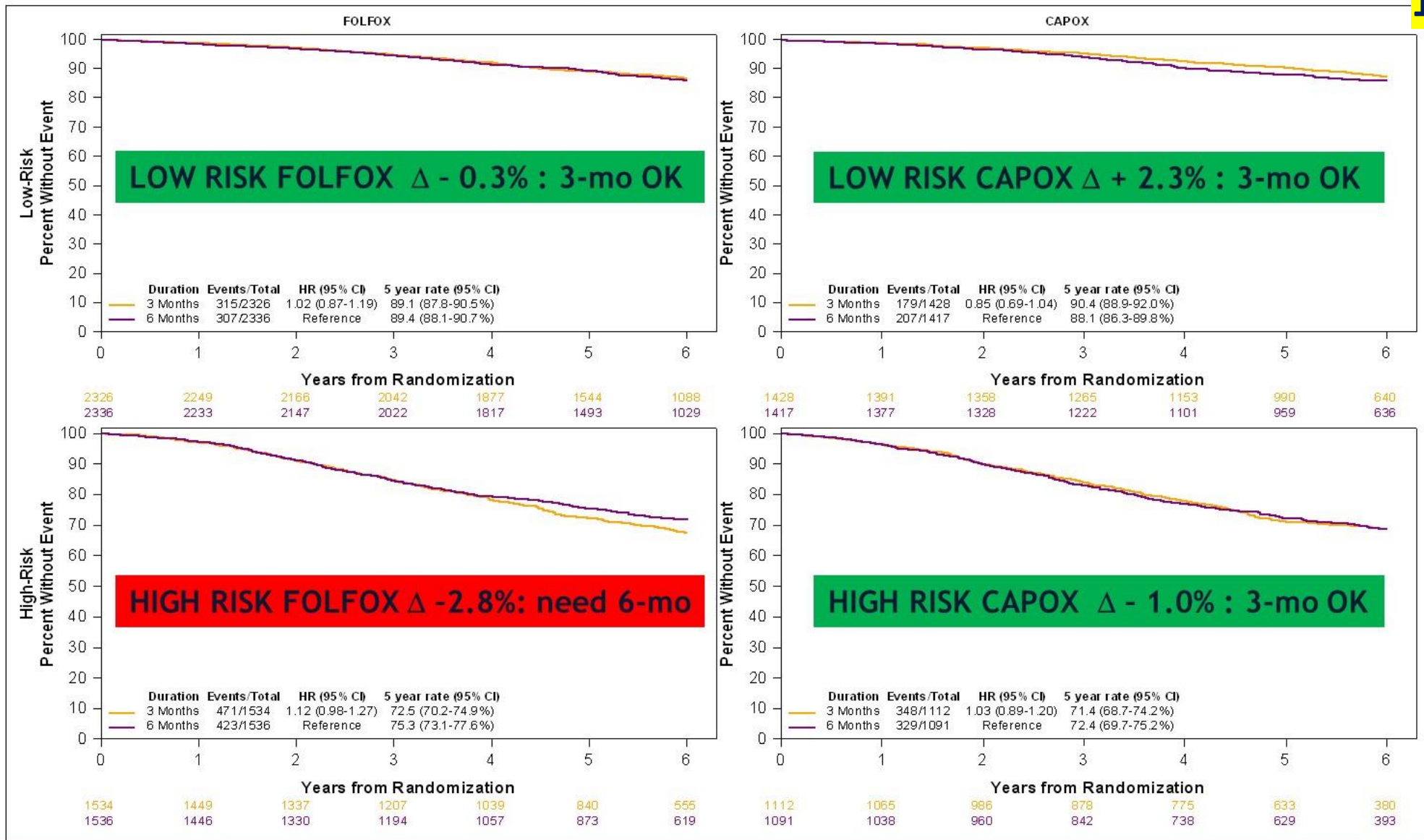
No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6
6 Months	6410	5530	4477	3065	1679	873	334
3 Months	6424	5446	4464	3000	1609	826	321

- TOSCA
- SCOT
- IDEA FRANCE
- ACHIEVE
- HORG
- CALGB/SWOG 80702



# IDEA 5-yr OS by regimen/risk

Stadium III  
12 834 pat.



# Kolorektal cancer

---

*Immunoterapi*

**MSI** (Mikro Satellit Instabil)

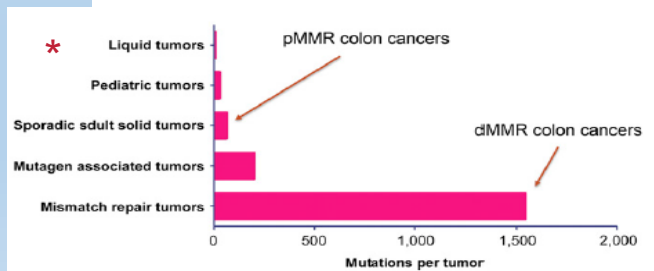
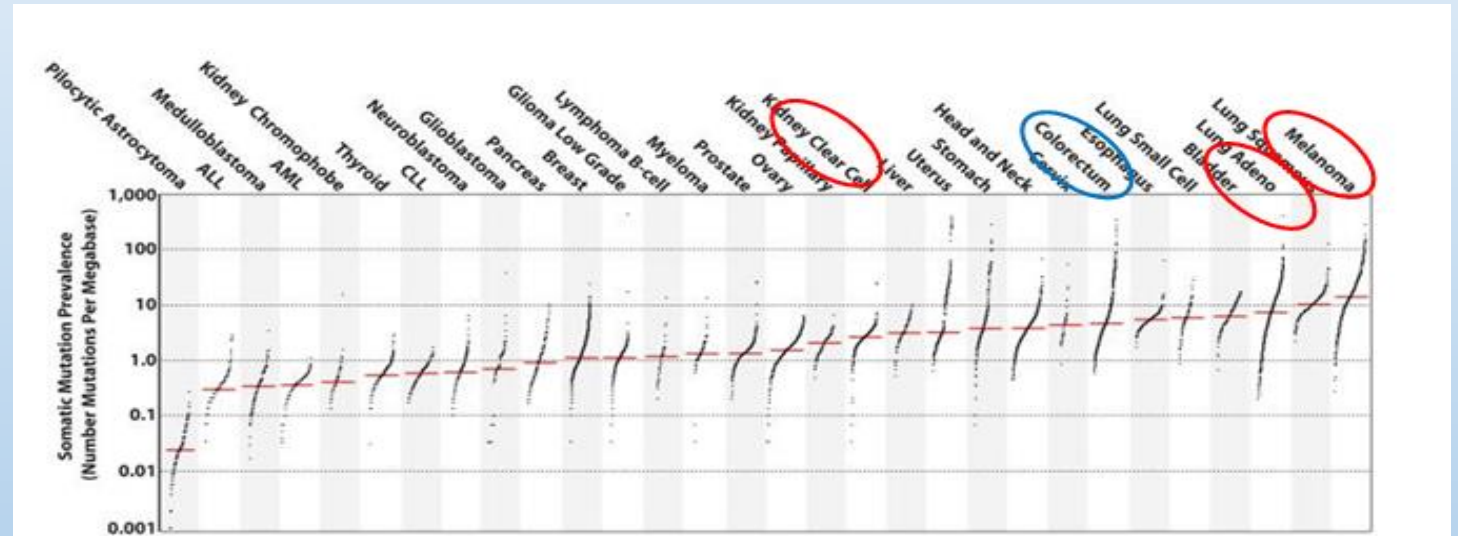
Enligt PCR-diagnostik

**dMMR** (DNA MisMatched Repair deficient)

Enligt immunhistokemisk analys av fyra MMR-proteiner (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6).

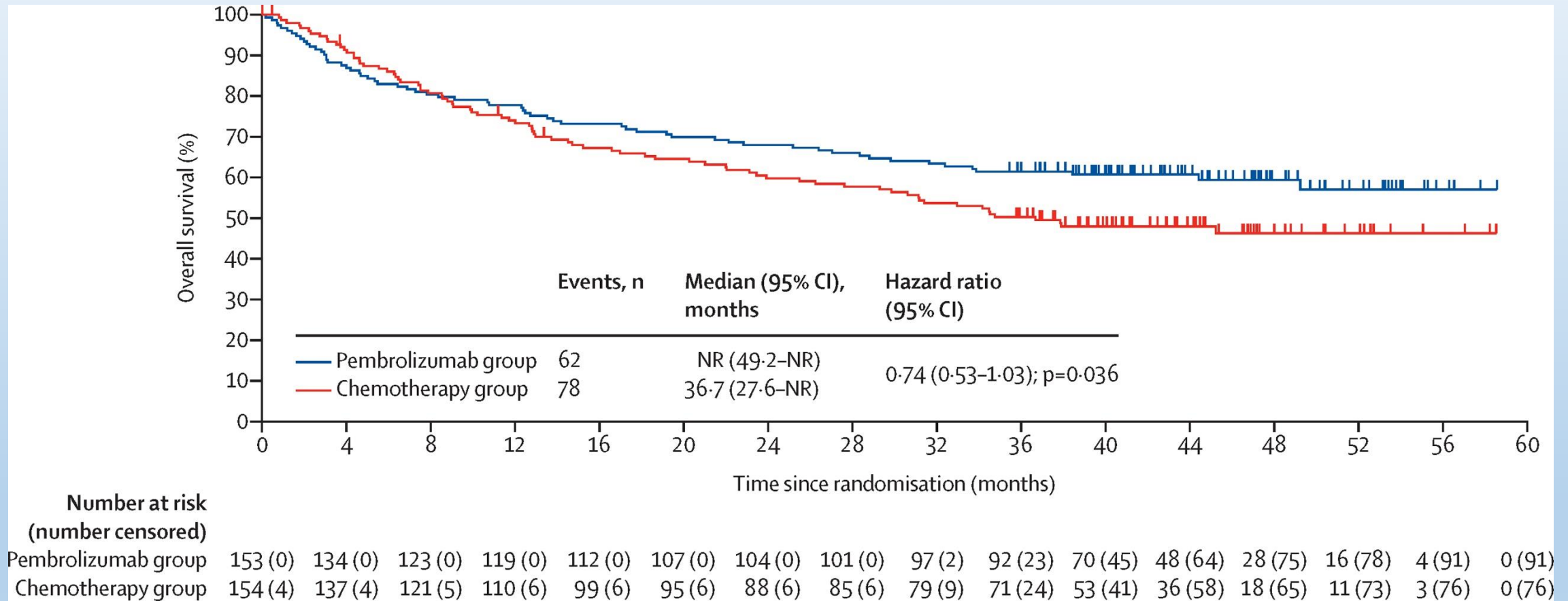
**MSI ~ dMMR**

Ett tillstånd med genetisk hypermutabilitet pga. försämrad DNA MisMatched Repair (MMR).



Alexandrov et al. Nature (2013)

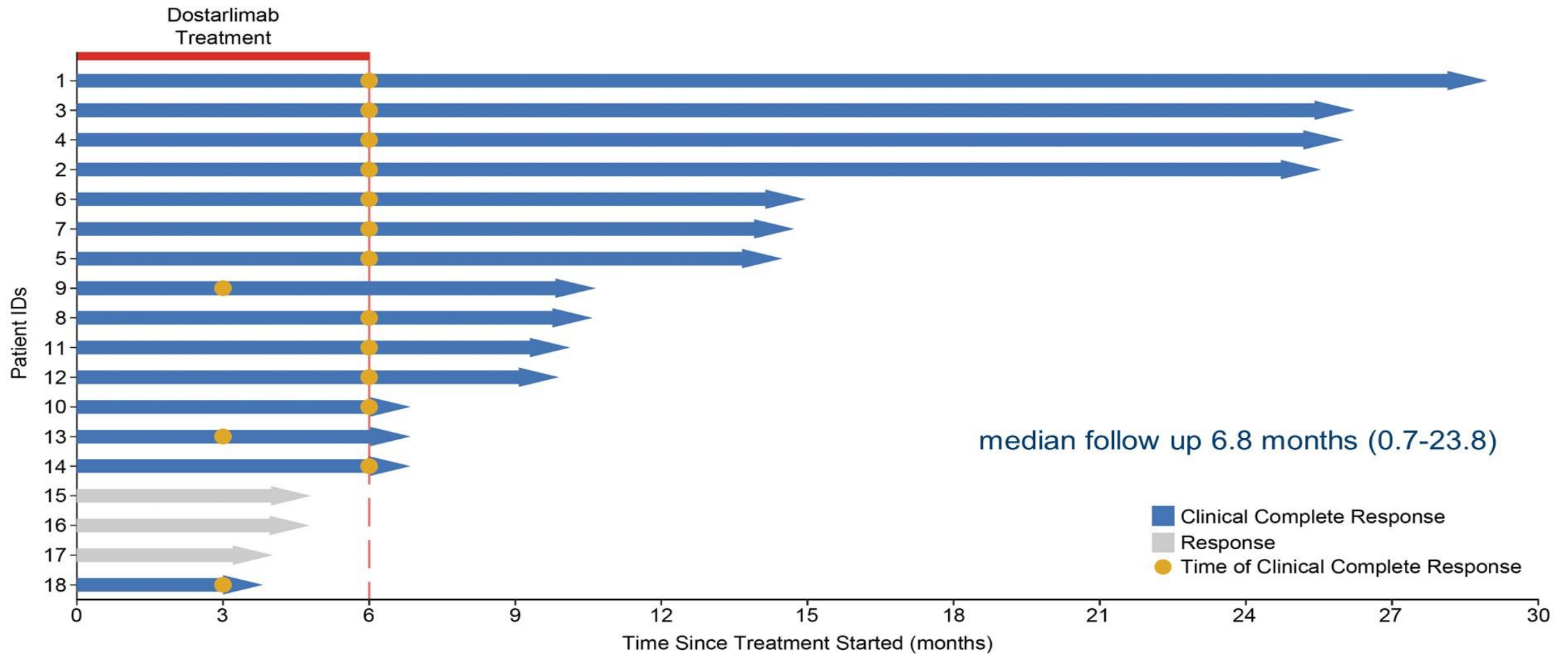
# Kolorektal cancer *Immunoterapi* PD-1 antikropp vs cytostatika



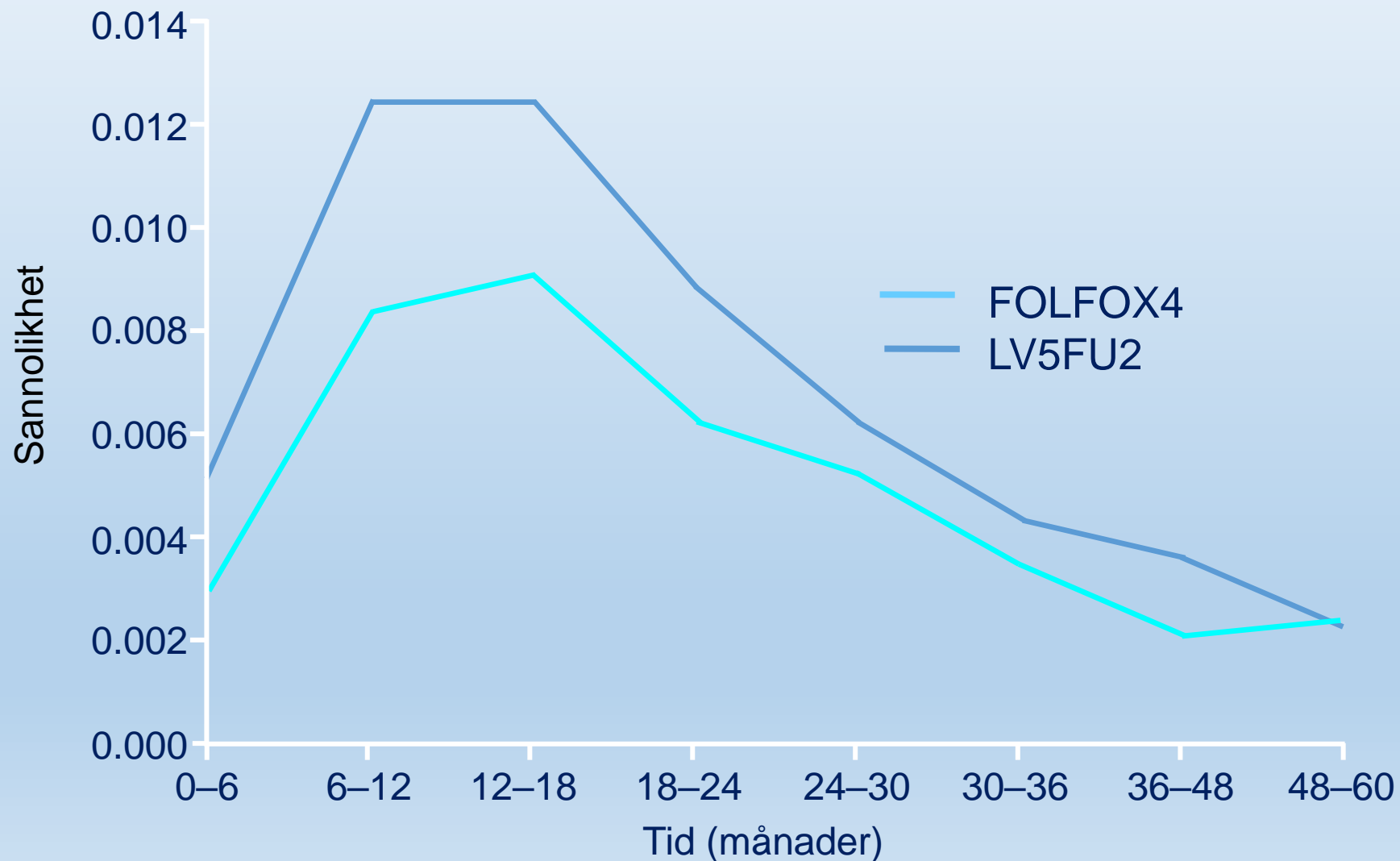
1:a linjens behandling (KEYNOTE-177)  
metastaserande CRC **MSI**

# Rektalcancer MSI

## Duration of response



# Koloncancer Recidiv över tid

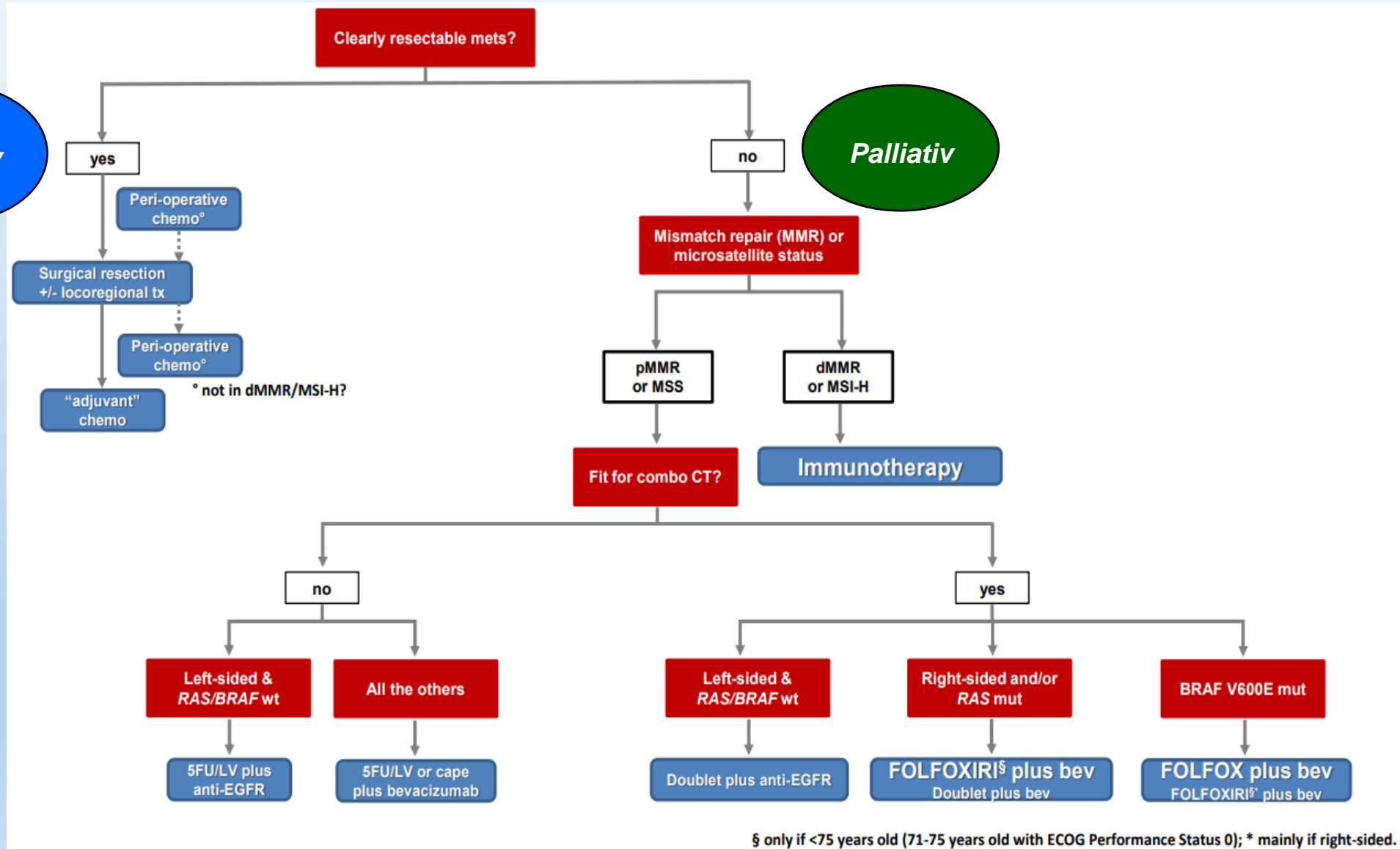


# Kolorektal Cancer

## Metastaserande sjukdom

**Kurativ**

**Palliativ**





# Kolorektal Cancer metastaserande sjukdom

## *kurativ behandling*

---

Kan övervägas vid 1 (2?) metastaslokaler

- Lever
- Lunga
- Peritoneum
- Lymfkörtlar
- Etc.

Primärt vid diagnos eller efter onkologisk behandling

# Kolorektal Cancer metastaserande sjukdom

## *kurativ behandling*

---

***MDT*** (Multi Disciplinär Teamkonferens)

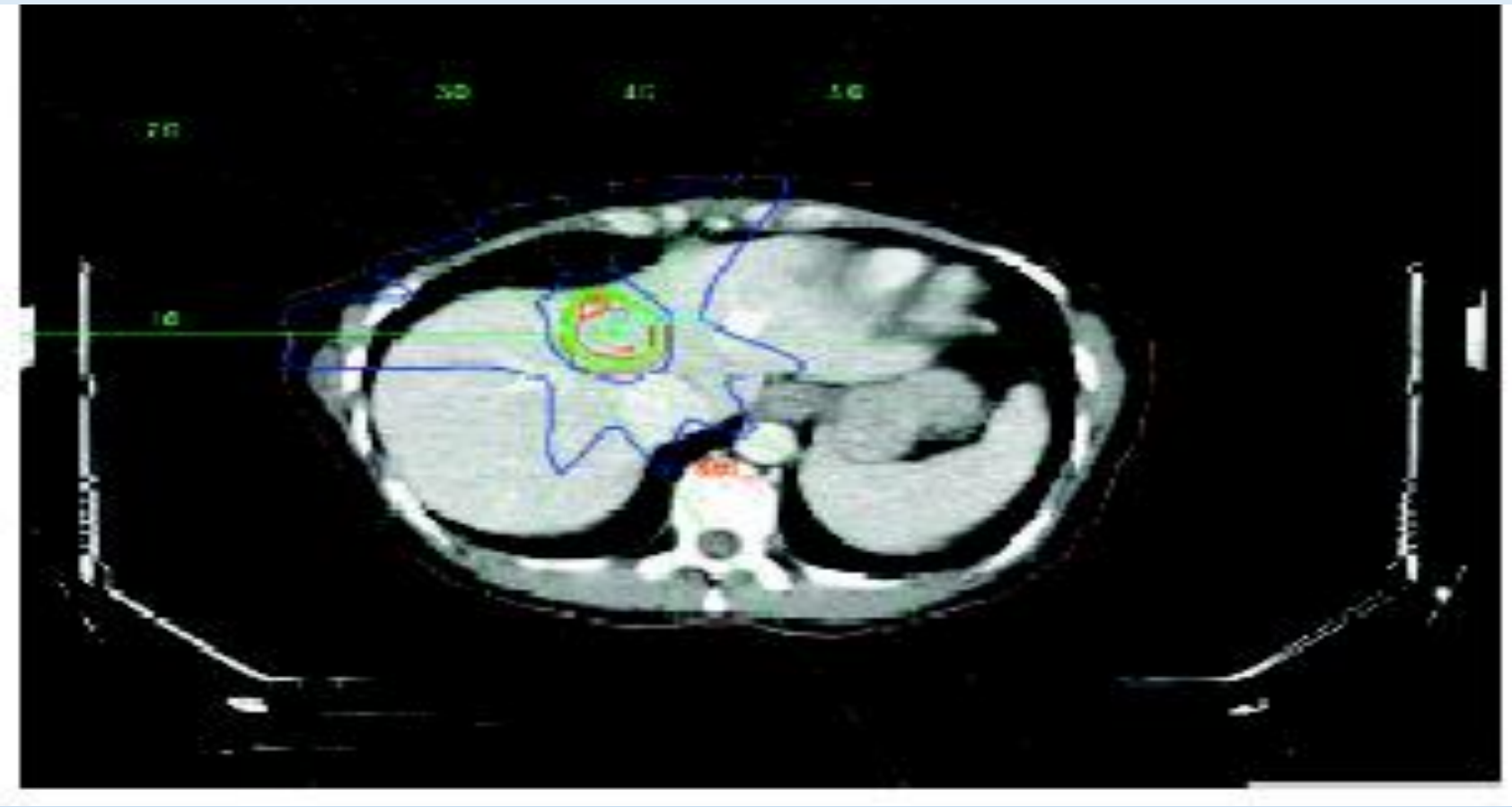
*Medicinsk behandling*

*Lokalbehandling*

- Kirurgi
- Stereotactic *B*ody *R*adio *T*herapy
- Radio *F*requency *A*bladation
- Microablation
- Laser terapi

# Stereotactic *B*ody *R*adio*T*herapy

---



- 15 Gy x 3
- **17 Gy x 3**
- 5 Gy x 10

# Kolorektal Cancer metastaserande sjukdom

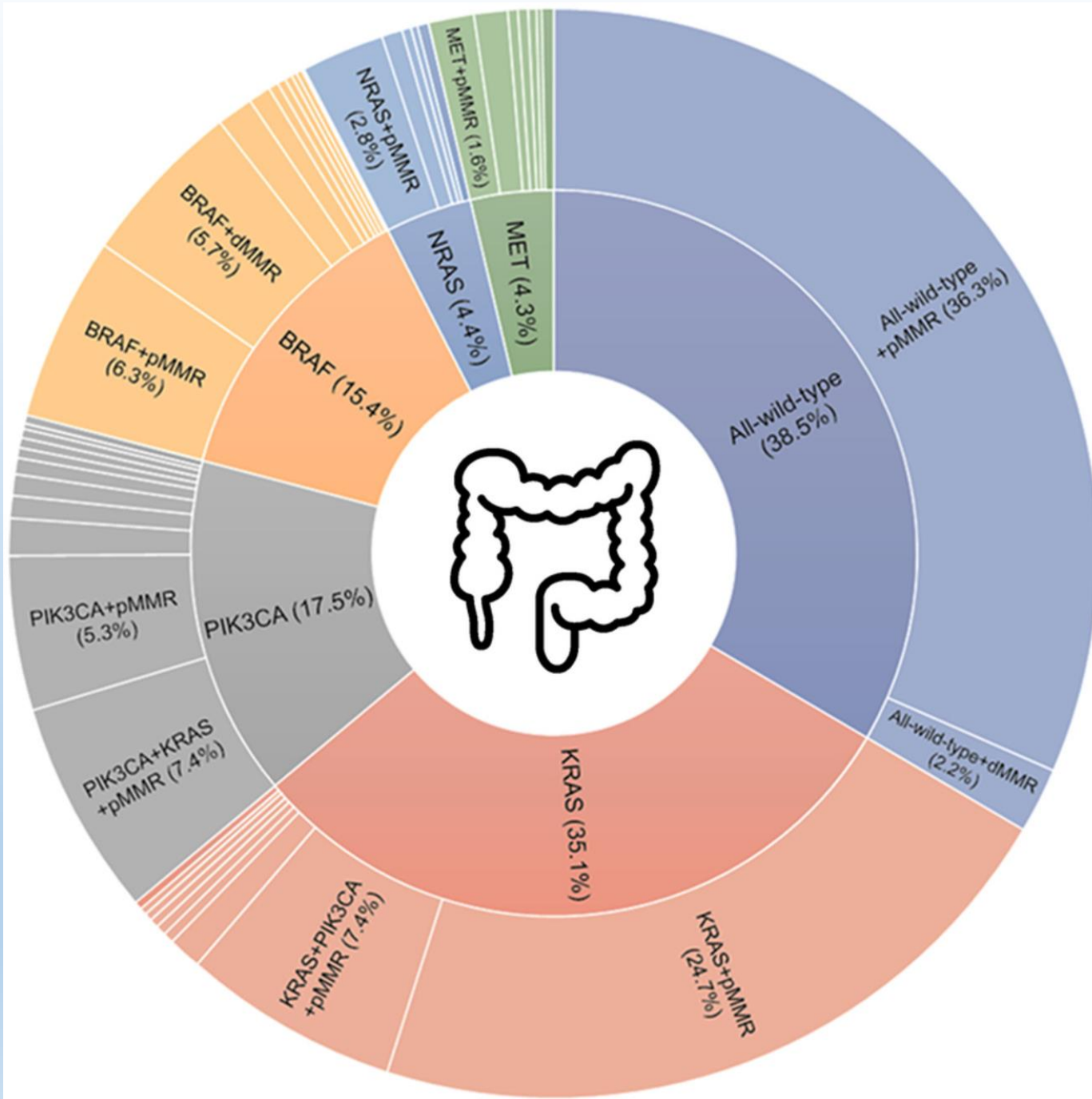
## *palliativ behandling*

---

### Behandlingsalternativ:

- *Bästa understödjande behandling*
- Kontrollera och avvakta
- Medicinsk behandling
- Kirurgi
- Strålbehandling

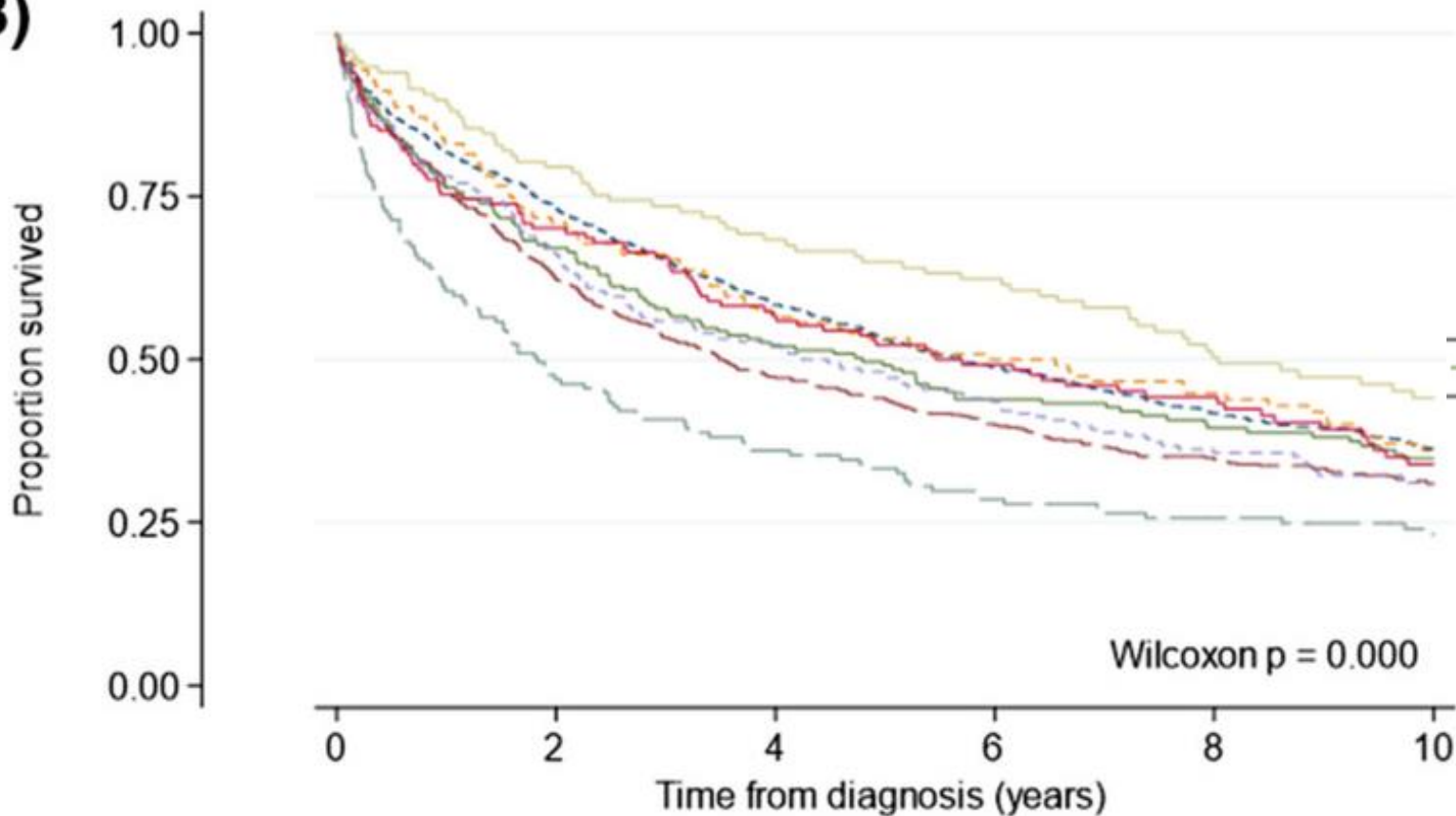
## Mutationer vid kolorektal cancer



- 2 344 patienter
- Nederländerna 1986 - 2007
- 55 – 69 år

**Overall survival**

**(B)**

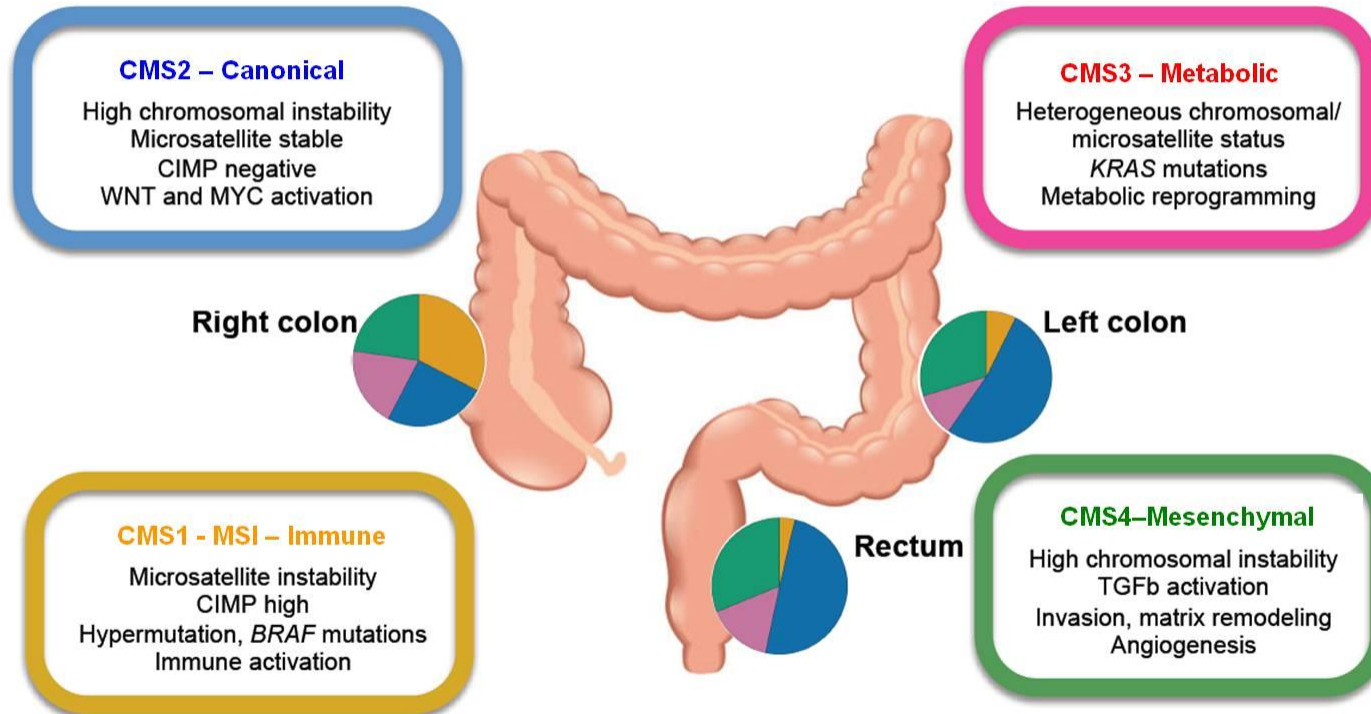


Subgroup	Median
other+dMMR	8.04 y
PIK3CAmut+pMMR	5.91 y
All-wild-type+pMMR	5.73 y
BRAFmut+dMMR	5.46 y
KRASmut+PIK3CAmut+pMMR	4.25 y
other+pMMR	4.25 y
KRASmut+pMMR	3.40 y
BRAFmut+pMMR	1.83 y

**Number at risk**

All-wild-type+pMMR	851	623	497	416	320	246
KRASmut+pMMR	580	361	274	232	178	136
KRASmut+PIK3CAmut+pMMR	173	116	90	76	60	50
PIK3CAmut+pMMR	124	88	70	62	49	33
BRAFmut+pMMR	147	69	53	42	33	27
BRAFmut+dMMR	134	94	76	66	48	29
other+pMMR	218	144	114	95	65	53
other+dMMR	117	93	80	73	51	41

# CMS subtypes – clinical and molecular correlates





Guinney J, Dienstmann R et al. Nat Med 2015

# ***Kolorectal cancer***

## Anti - EGF

---

### *Prediktiva faktorer för bättre terapirespons*

- KRAS, NRAS, BRAF wild type ~36%
- Vänstersidig tumör svarar bättre än högersidig
- Hudtox 
- Se-Mg 



# Kolorektal cancer BRAFV600E muterade tumörer

**RAS wt**



**BRAF mut  
10%**

- Dålig prognos med betydligt sämre överlevnad än BRAFwt.
- Tran et al rapporterade om medianöverlevnad 10.4 (BRAFmut) vs 34.7 mån (BRAFwt).
- Mer vanligt förekommande hos kvinnor och höger-sidiga tumörer
- Ofta mucinös histopatologi
- BRAFV600Emut är associerade med somatisk (inte germline) MSI-H/dMMR mCRC.
- Vanligare med peritoneal carcinos och lymfkörtelmetaster.

# Behandling med trastuzumab + pertuzumab i HER2 amplifierad mCRC RASwt

Prevalence ~ 2%

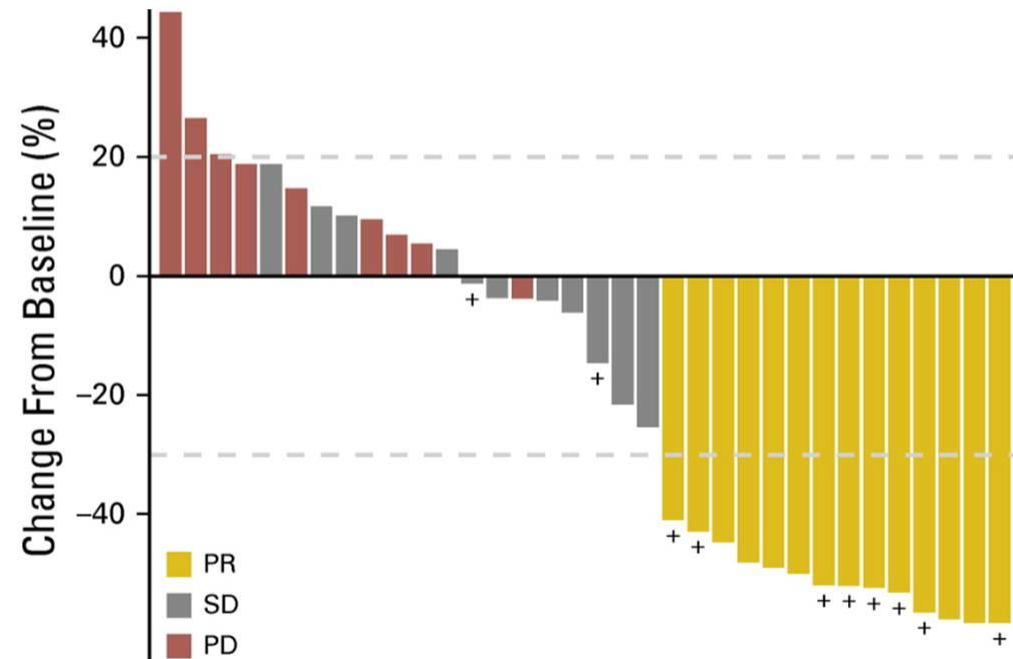
## MyPathway trial

Phase II basket trial

HER2 3+ by IHC or  
HER2 2+ by IHC and ISH+

**Trastuzumab + Pertuzumab**

**CRC ORR 38% (14/37)**



Hainsworth JD et al, J Clin Oncol 2018

# Kolorektal cancer - molekylära analyser

Analys	Andel av pat	Syfte **
KRAS mutation	40 %	Val av behandling
NRAS mutation	10 %	Val av behandling
BRAFV600E mutation	8-10 %	Val av behandling Prognos Om MSI-H för att utesluta Lynchs syndrom
PIK3CA	27% (höger) 11% (vänster)	Val av behandling
MSI-H		Identifiera ev. Lynchs syndrom Prognos
Stadium II	20%	Underlag beslut om adjuvant behandling
Stadium III	10%	
Stadium IV	5 %	Beh. Checkpointhämmare
HER 2 amplifiering	3 %	Val av behandling
NTRK-fusionsgen	1-2%	Val av behandling

\*\* För samtliga gäller också bedömning inför inklusion i klinisk prövning



LUX VITAE GENETRIX

TILL ELLIS BERVEN DEN 4 MARS 1945