

Ογκολογικό Συνέδριο Βορείου Ελλάδος:
Η βέλτιστη αλληλουχία στην εποχή των πολλαπλών θεραπευτικών επιλογών

**Debate: adjuvant θεραπεία στον Καρκίνο Παχέος Εντέρου
6 μήνες Θεραπείας απαιτούνται**

Κωνσταντίνος Σουφλέρης
Γαστρεντερολογική Κλινική
Α.Ν.Θ. «Θεαγένειο»



Θεσσαλονίκη, 22 Σεπτεμβρίου 2018

ΔΗΛΩΣΗ ΣΥΓΚΡΟΥΣΗΣ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ (Disclosures)

Γαστρεντερολόγος...

Κλινικός ιατρός...

Περίπτωση

- Γυναίκα 46 ετών
- Επείγουσα δεξιά ημικολεκτομή/προσωρινή ειλεοστομία για οξεία κοιλία
- Αδενοκαρκίνωμα δεξιά, **pT3N1**, βλεννώδες, χαμηλή διαφοροποίηση...
- 3/11 λεμφαδένες...
- Pericollic tumor deposits...
- Tumor budding...
- Μοριακή βιολογία: MSI-S (RAS, BRAF,... άγνωστα)
- PS 0-1 (στομία)
- Άνεργη μητέρα (*δεν παίζει βιολί, δεν ζωγραφίζει, δεν είναι σχοινοβάτης!*)
- 3 ή 6 μήνες FOLFOX; CAPOX;

Adjuvant Θεραπεία στον ορθοκολικό καρκίνο: Ιστορική αναδρομή...

- Βελτίωση στην επιβίωση (5 year OS):

-5FU 1990 → 63%

-Oxaliplatin/5FU/LV(capecitabine) 2004 → 76%

-stage migration 2015 → 85%

- Χωρίς νέα φάρμακα μετά το 2004!

- «Διαχείριση»

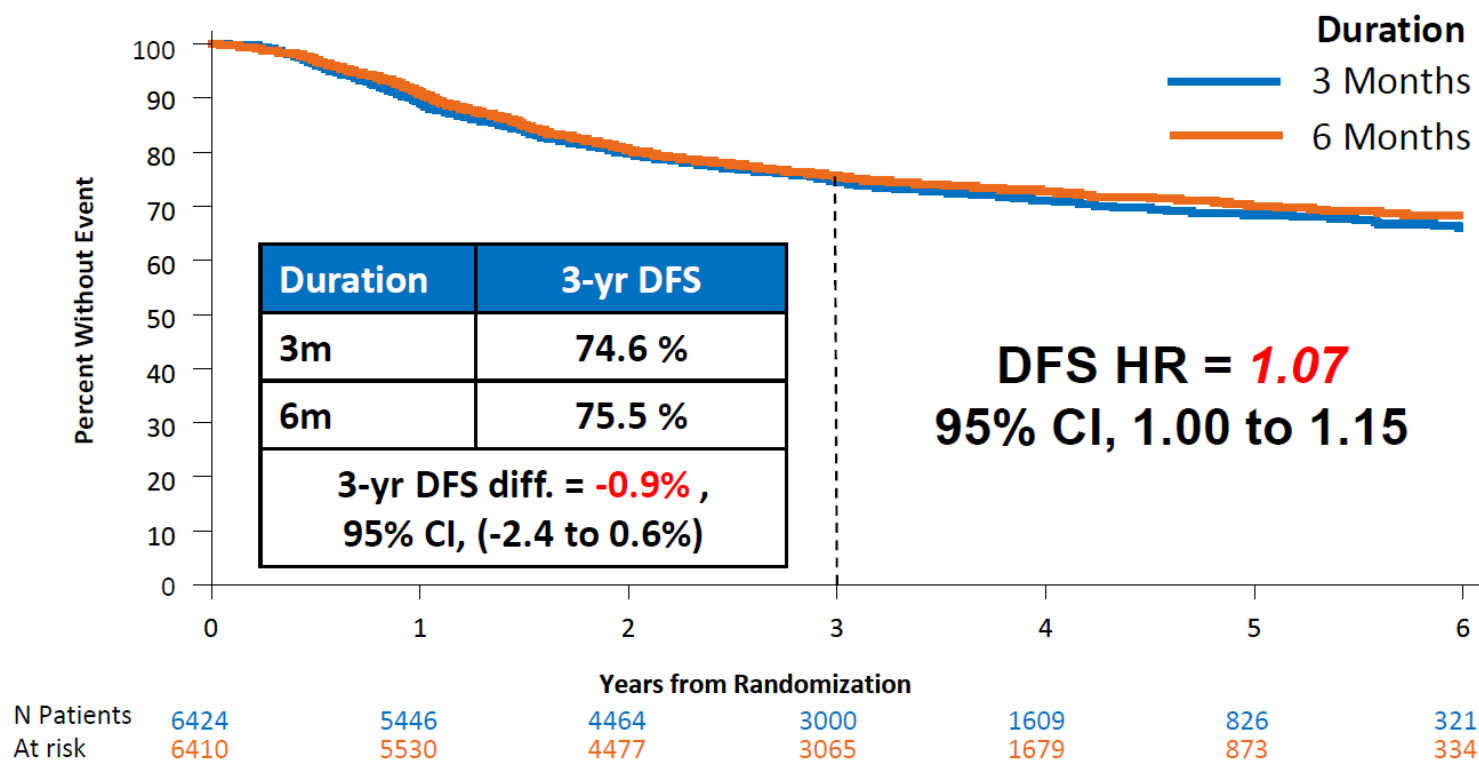
-τοξικότητα

-διάρκεια θεραπείας;

IDEA: οπτική παραπλάνηση...



Primary Outcomes Analysis



Subgroup Analysis (risk, regimen)

(φρούτα, μήλα, πορτοκάλια...)

 3 yr DFS rate (%) and HR by regimen and risk group		Regimen								
		CAPOX			FOLFOX			CAPOX/FOLFOX combined		
		3 yr DFS, % (95% CI)		HR (95% CI)	3 yr DFS, % (95% CI)		HR (95% CI)	3 yr DFS, % (95% CI)		HR (95% CI)
		3 m	6 m		3 m	6 m		3 m	6 m	
Risk group	Low-risk (T1-3 N1) ~60%	85.0 (83.1-86.9)	83.1 (81.1-85.2)	0.85 (0.71-1.01)	81.9 (80.2-83.6)	83.5 (81.9-85.1)	1.10 (0.96-1.26)	83.1 (81.8-84.4)	83.3 (82.1-84.6)	1.01 (0.90-1.12)
	High-risk (T4 and / or N2) ~40%	64.1 (61.3-67.1)	64.0 (61.2-67.0)	1.02 (0.89-1.17)	61.5 (58.9-64.1)	64.7 (62.2-67.3)	1.20 (1.07-1.35)	62.7 (60.8-64.4)	64.4 (62.6-66.4)	1.12 (1.03-1.23)
	Risk groups combined	75.9 (74.2-77.6)	74.8 (73.1-76.6)	0.95 (0.85-1.06)	73.6 (72.2-75.1)	76.0 (74.6-77.5)	1.16 (1.06-1.26)	P-value interaction test: Regimen: 0.0061 Risk group: 0.11		
		Non-inferior		Not proven		Inferior				

What a nice IDEA...

**«Όταν η πραγματικότητα δεν συμφωνεί μαζί μας
τόσο το χειρότερο για την πραγματικότητα...»**



«φυσική ομορφιά...»

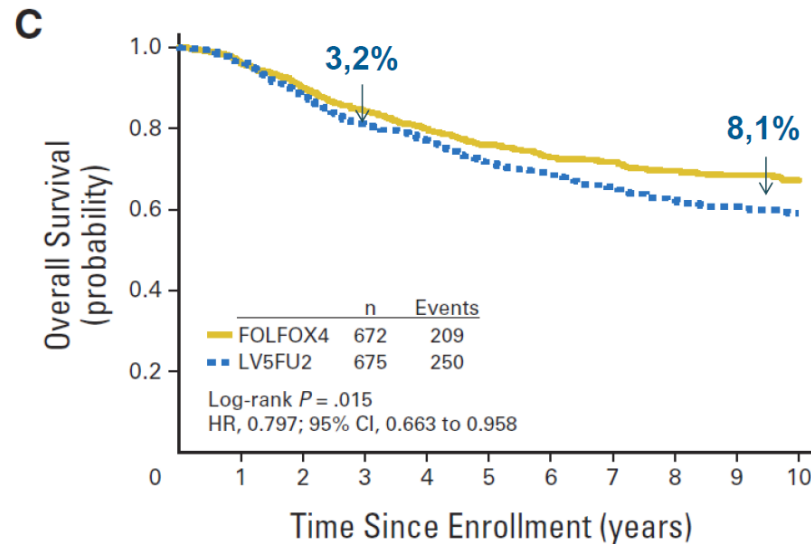
IDEA: αρνητική μελέτη

- Πρωταρχικό καταληκτικό σημείο: Disease Free Survival 3 Years
- IDEA: Non Inferiority μελέτη
- MOSAIC: Relative Risk Reduction 24%
- IDEA Consensus: Relative Risk Increase >12%
- λιγότερη θεραπεία (3 vs 6 m) δεν θυσιάζει >12% θεραπευτικό όφελος
- HR, 95% CI, upper limit < 1,12
- Αποτέλεσμα μελέτης
- ΔDFS-3 years: 0,9%
- DFS HR: 1.07 (95% CI: 1.00-1.15)
- Non inferiority Not Proven!**

Επικουρική θεραπεία: DFS ≠ OS



Benefit improves over time



FOLFOX4											
No. at risk	672	637	592	553	519	491	457	356	279	262	205
Events	0	28	68	104	133	158	178	185	195	199	203
LV5FU2											
No. at risk	675	642	581	533	499	454	417	324	241	219	163
Events	0	25	81	126	153	186	206	223	238	244	249

MOSAIC: DFS/OS, SubGroup N stage:N1 vs N2

MOSAIC 10 years Follow-Up

Andre T, et al J Clin Oncol
2015 33(35): 4176-4187

Variable	LV5FU2	FOLFOX4	Absolute Change*
<u>N1 stage III</u>			
No. of patients	442	440	—
DFS			
No. of events	163	140	—
3 year, % (SE)	73.3 (2.1)	79.8 (1.9)	+6.5
5 year, % (SE)	66.5 (2.3)	72.3 (2.2)	+5.8
10 year, % (SE)	59.8 (2.6)	67.3 (2.4)	+7.5
OS			
No. of events	132	117	—
3 year, % (SE)	88.8 (1.5)	89.6 (1.5)	+0.8
5 year, % (SE)	80.3 (1.9)	80.6 (1.9)	+0.3
10 year, % (SE)	65.4 (2.6)	71.4 (2.3)	+6

Variable	LV5FU2	FOLFOX4	Absolute Change*
<u>N2 stage III</u>			
No. of patients	231	229	—
DFS			
No. of events	129	108	—
3 year, % (SE)	52.0 (3.3)	60.0 (3.3)	+8
5 year, % (SE)	45.0 (3.3)	55.4 (3.3)	+10.4
10 year, % (SE)	42.1 (3.4)	53.0 (3.4)	+10.9
OS			
No. of events	117	90	—
3 year, % (SE)	66.8 (3.1)	73.6 (3.0)	+6.8
5 year, % (SE)	55.4 (3.3)	67.2 (3.2)	+11.8
10 year, % (SE)	46.6 (3.4)	59.5 (3.4)	+12.9

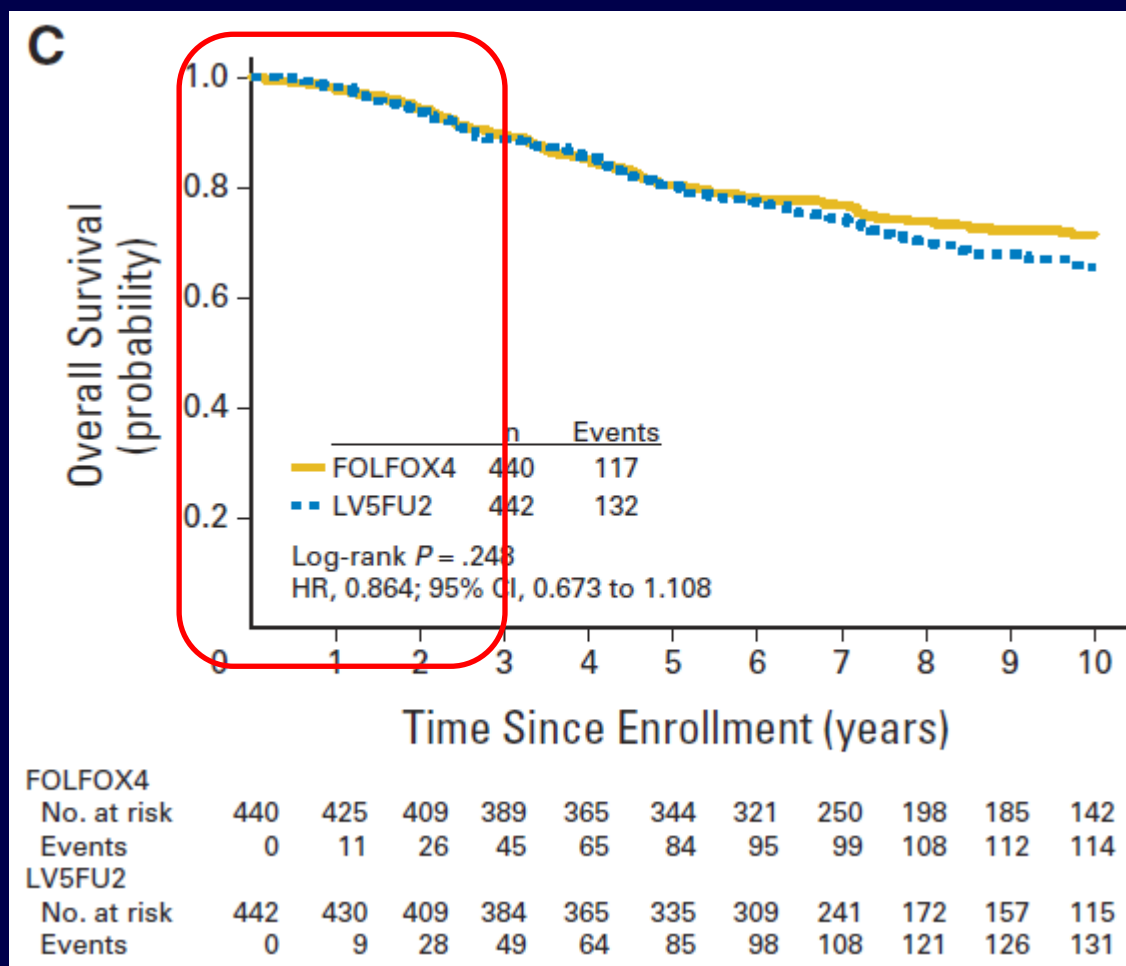
PRESENTED AT: **2018 ASCO**
ANNUAL MEETING

#ASCO18
Slides are the property of the author;
permission required for reuse.

PRESENTED BY:

Από Weijing Sun, ASCO 2018

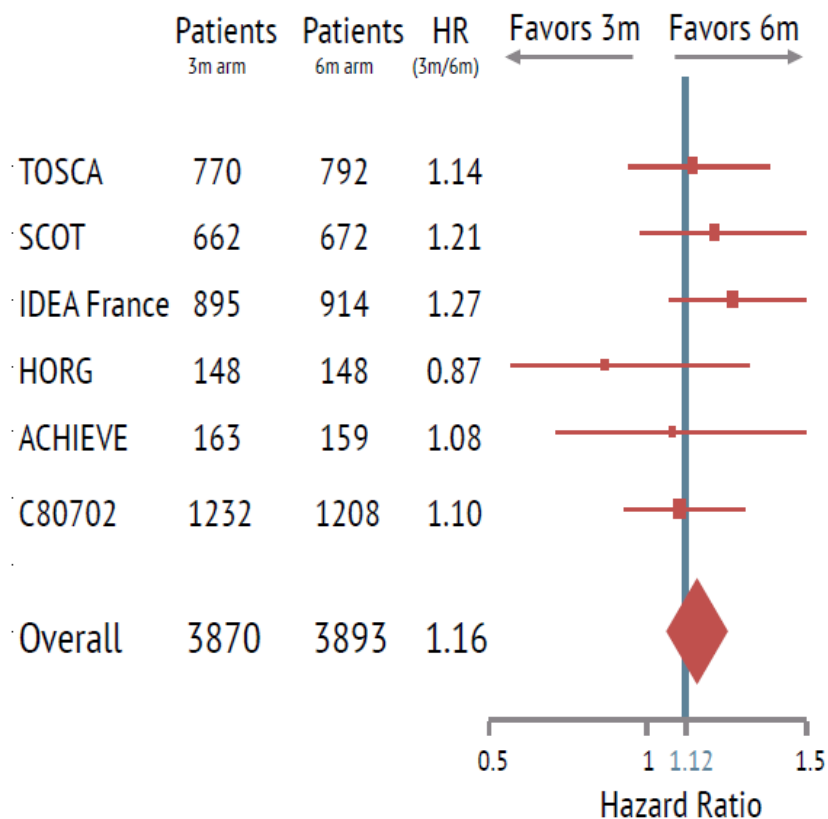
MOSAIC: OS, SubGroup N1, 3 vs 10 years



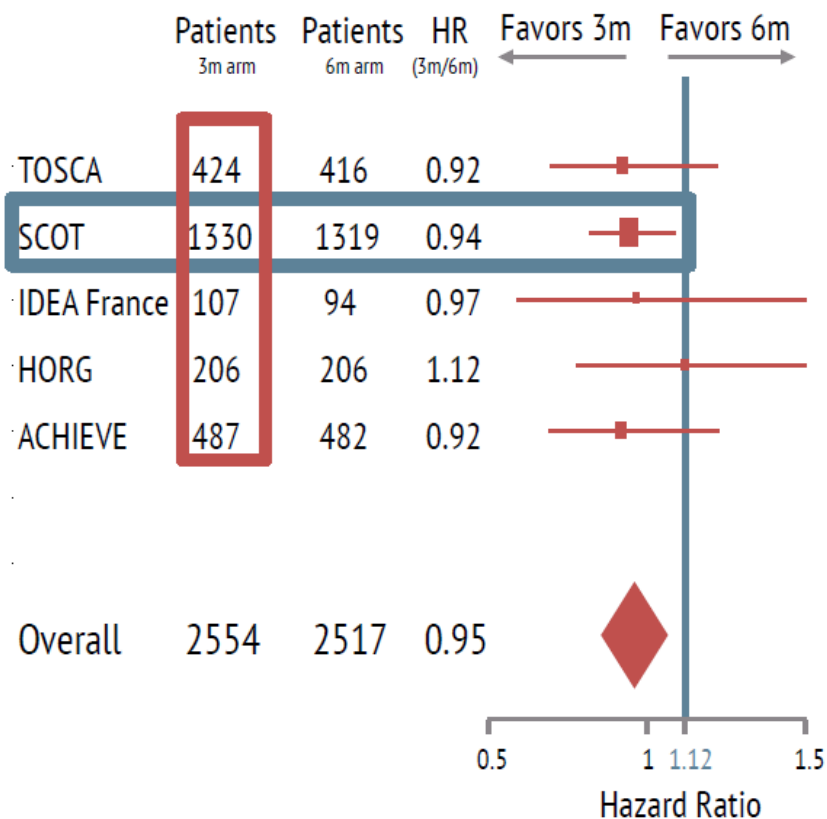
Διαφορές ανάλογα με στάδιο

Σύγκριση DFS ανάλογα με το σχήμα

FOLFOX



CAPOX



Διαφορές ανάλογα με σχήμα

- Το CAPOX καλύτερο του FOLFOX;;;
- Όχι Head to head adjuvant μελέτη
- Όχι στο μεταστατικό setting
- Ισοδυναμία 5FU/capecitabine
- Διαρκής έκθεση σε capecitabine;
- Πρώιμη υψηλή έκθεση σε oxaliplatin;
- **Η επιλογή δεν ήταν τυχαιοποιημένη !**
- **Selection Bias!**

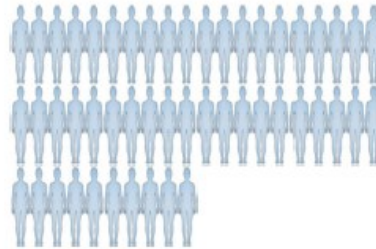
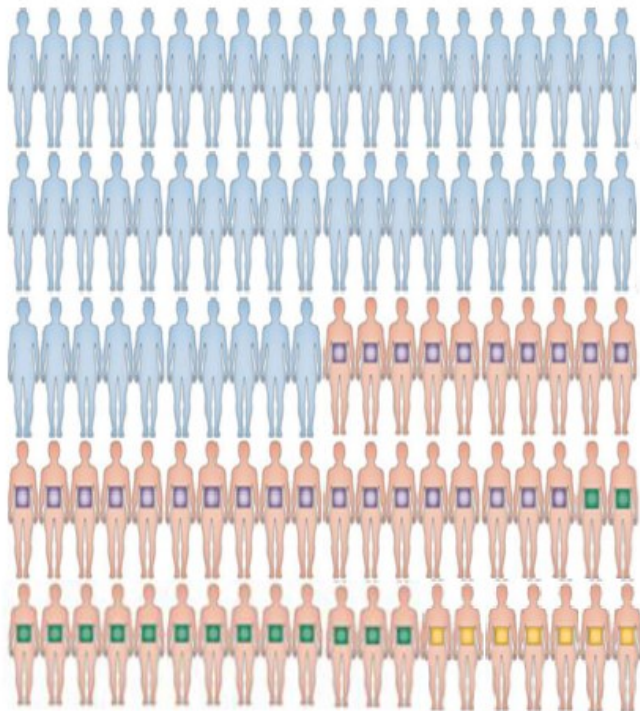
-Καλύτερο PS

-Καλύτερους όγκους

Ετερογένεια

Χημειοθεραπεία σε αυτούς που την χρειάζονται, αλλά και θα ωφεληθούν από αυτήν

Stage III colon cancer



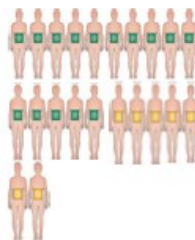
50%

Cured with surgery alone
No added value from chemo



28%

Recur after adj chemo
Chemo did not help



22%

Cured because they received
chemo

3 months-Non Inferiority οφείλεται κυρίως στους χαμηλού κινδύνου(T3N1) που λαμβάνουν CAPOX

 3 yr DFS rate (%) and HR by regimen and risk group		Regimen								
		CAPOX			FOLFOX			CAPOX/FOLFOX combined		
		3 yr DFS, % (95% CI)		HR (95% CI)	3 yr DFS, % (95% CI)		HR (95% CI)	3 yr DFS, % (95% CI)		HR (95% CI)
		3 m	6 m		3 m	6 m		3 m	6 m	
Risk group	Low-risk (T1-3 N1) ~60%	85.0 (83.1-86.9)	83.1 (81.1-85.2)	0.85 (0.71-1.01)	81.9 (80.2-83.6)	83.5 (81.9-85.1)	1.10 (0.96-1.26)	83.1 (81.8-84.4)	83.3 (82.1-84.6)	1.01 (0.90-1.12)
	High-risk (T4 and / or N2) ~40%	64.1 (61.3-67.1)	64.0 (61.2-67.0)	1.02 (0.89-1.17)	61.5 (58.9-64.1)	64.7 (62.2-67.3)	1.20 (1.07-1.35)	62.7 (60.8-64.4)	64.4 (62.6-66.4)	1.12 (1.03-1.23)
	Risk groups combined	75.9 (74.2-77.6)	74.8 (73.1-76.6)	0.95 (0.85-1.06)	73.6 (72.2-75.1)	76.0 (74.6-77.5)	1.16 (1.06-1.26)	P-value interaction test: Regimen: 0.0061 Risk group: 0.11		
		Non-inferior		Not proven		Inferior				

(Νευρο)τοξικότητα

- Αυτονόητα μικρότερη τοξικότητα με μικρότερη θεραπεία!
- 4^{ος} μήνας;
- Monitoring
- Ολοκλήρωση θεραπείας με 5 FU/ capecitabine δεν προσθέτει νευροτοξικότητα

Table 2. Summary of key adverse events for 3 versus 6 months treatment by regimen in the IDEA pooled analysis [9]

Adverse events ^a	FOLFOX			CAPOX		
	3 months, %	6 months, %	P-value ^b	3 months, %	6 months, %	P-value ^b
All						
Grade 2	32	32	<0.0001	41	48	<0.0001
Grades 3–4	38	57		24	37	
Neurotoxicity						
Grade 2	14	32	<0.0001	12	36	<0.0001
Grades 3–4	3	16		3	9	
Diarrhoea						
Grade 2	11	13	<0.0001	10	13	0.0117
Grades 3–4	5	7		7	9	

^aThere were a total of 19 grade 5 events, also adverse events were only collected for the first 617 patients enrolled in to the SCOT trial.

^bChi-squared test for trend.

CAPOX, capecitabine plus oxaliplatin; FOLFOX, infusional 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin.

IDEA: Ασφάλεια, νευροτοξικότητα και CAPOX

AE, %	FOLFOX			CAPOX		
	3 Mos	6 Mos	<i>P</i> Value*	3 Mos	6 Mos	<i>P</i> Value*
Any event [†]						
▪ Grade 2	32	32	< .0001	41	48	< .0001
▪ Grade 3/4	38	57		24	37	
Neurotoxicity						
▪ Grade 2	14	32	< .0001	12	36	< .0001
▪ Grade 3/4	3	16		3	9	

*For Chi-squared test for trend.

[†]19 grade 5 events reported.

Shi Q, et al. ASCO 2017. Abstract LBA1.

3 ή 6 μήνες ανάλογα με τον «χαρακτήρα του ασθενή»;

Table 5. Voting by the expert panel of 11 clinicians in response to questions in the moderated discussion according to whether their patients were 'fighters' or 'fatalists' in terms of their reaction to their disease

Treatment Question	CAPOX 3 months Votes, <i>n</i>	FOLFOX 3 months Votes, <i>n</i>	CAPOX 6 months Votes, <i>n</i>	FOLFOX 6 months Votes, <i>n</i>
1. If you only had the choice of FOLFOX for 3 versus 6 months in low-risk T1–3/N1 patients?		11 for fatalists		11 for fighters
2. If you only had the choice of FOLFOX for 3 versus 6 months in high-risk T4/N2 patients?				11 for both and fighters and fatalists
3. If you only had the choice of CAPOX for 3 versus 6 months in low-risk T1–3/N1 patients?	11 for both fighters and fatalists			
4. If you only had the choice of CAPOX for 3 versus 6 months in high-risk T4/N2 patients?	11 for fatalists and 4 for fighters		7 for fighters	
5. Now you are free to decide FOLFOX or CAPOX, what do you advise to low-risk patients?	11 for both fighters and fatalists	1 extra vote for fatalists ^a		1 extra vote for fighters ^a
6. Now you are free to decide FOLFOX or CAPOX, what do you advise to high-risk patients?	11 for fatalists and 4 for fighters		5 for fighters ^a	3 for fighters ^a
7. Now you are free to decide FOLFOX or CAPOX, what do you advise to high-risk N2 patients?	11 for fatalists and 8 for fighters		2 for fighters ^a	3 for fighters ^a
8. Now you are free to decide FOLFOX or CAPOX, what do you advise to high-risk T4 patients?	11 for fatalists		9 ^a for fighters	3 for fighters

^aExtra votes from one participant.
CAPOX, capecitabine plus oxaliplatin; FOLFOX, infusional 5-fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin; N, node; T, tumour.

Ο παράγοντας ασθενής...

Fatalists and Fighters (*copyright Alberto Sobrero*)

- IDEA: οι ασθενείς δεν τυχαιοποιήθηκαν σε fighters/fatalists!
- Αυθαίρετος, οριακός διαχωρισμός βασισμένος σε μικρή μελέτη
- Ογκολόγος = fighter!
- Μη ογκολόγος ιατρός: fatalist!
- Ασθενής με καρκίνο που απευθύνεται σε ογκολόγο: fighter!
- Αθενής με καρκίνο που δεν απευθύνεται σε ογκολόγο: fatalist!

Μικρότερη διάρκεια Θεραπείας και κόστος

- Η προτεινόμενη χρήση του CAPOX (capecitabine vs 5FU) αυξάνει το κόστος (φαρμακευτική δαπάνη)!
 - Κόστος υπηρεσιών υγείας στην Ελλάδα χαμηλό!
 - Είναι το κόστος πραγματικά ογκολογικός στόχος;
- IRI, anti-EGFR, anti-VEGF adjuvant setting: πεταμένα λεφτά...
- ATOMIC: ανοσοθεραπεία και χημειοθεραπεία

Αναπάντητες ερωτήσεις...

- 3 ή 6 μήνες σε μονοθεραπεία 5 FU/capecitabine
- 3 ή 6 μήνες θεραπείας σε High Risk Stage II;
- Oxaliplatin σε ηλικίες > 70; Για πόσο;
- Ισχυρότερη θεραπεία σε T4/ή/καιN2;
- Circulating Tumor DNA
- Immunoscore;

IDEA: Μελέτες, Θεραπεία

- Prospectively pooled analysis of data from 6 concurrent randomized phase III trials in pts with stage III CC (mITT population: N ≥ 12,834)
 - Pts randomized 1:1 to 3 vs 6 mos tx with oxaliplatin-based tx (investigator's choice of FOLFOX or CAPOX)

Trial	Stage III CC Pts, N	Treatment	Country	Median F/u, Mos	Pts on CAPOX, %
TOSCA	2402	CAPOX or FOLFOX4	Italy	62	35
SCOT	3983	CAPOX or mFOLFOX6	Australia, Denmark, New Zealand, Spain, Sweden, UK	37	67
IDEA France	2010	CAPOX or mFOLFOX6	France	51	10
C80702	2440	mFOLFOX6	Canada, US	35	0
HORG	708	CAPOX or FOLFOX4	Greece	48	58
ACHIEVE	1291	CAPOX or mFOLFOX6	Japan	37	75

Αποτελέσματα και έκθεση στην θεραπεία

IDEA: Tx Duration

	FOLFOX		CAPOX	
Treatment Compliance	3m Arm	6m Arm	3m Arm	6m Arm
Total no. weeks received treatment	12 (12-12)	24 (20-24)	12 (12-12)	24 (18-24)
Median (Q1-Q3)				
Reached the planned last cycle ¹	90%	71%	86%	65%
% of dose actually delivered, Mean (Standard Deviation)				
5FU ²	92.4 (22.7)	81.6 (26.6)	---	---
Capecitabine	---	---	91.2 (23.5)	78.0 (29.4)
Oxaliplatin	91.4 (19.9)	72.8 (25.6)	89.8 (21.7)	69.3 (28.3)

Μελέτη SCOT

- 6088 (9200) ασθενείς, 1469(2750) συμβάματα
- Power 66% (underpowered!)
- Καρκίνοι ορθού;
- High Risk II;
- 4,107 ασθενείς σε CAPOX

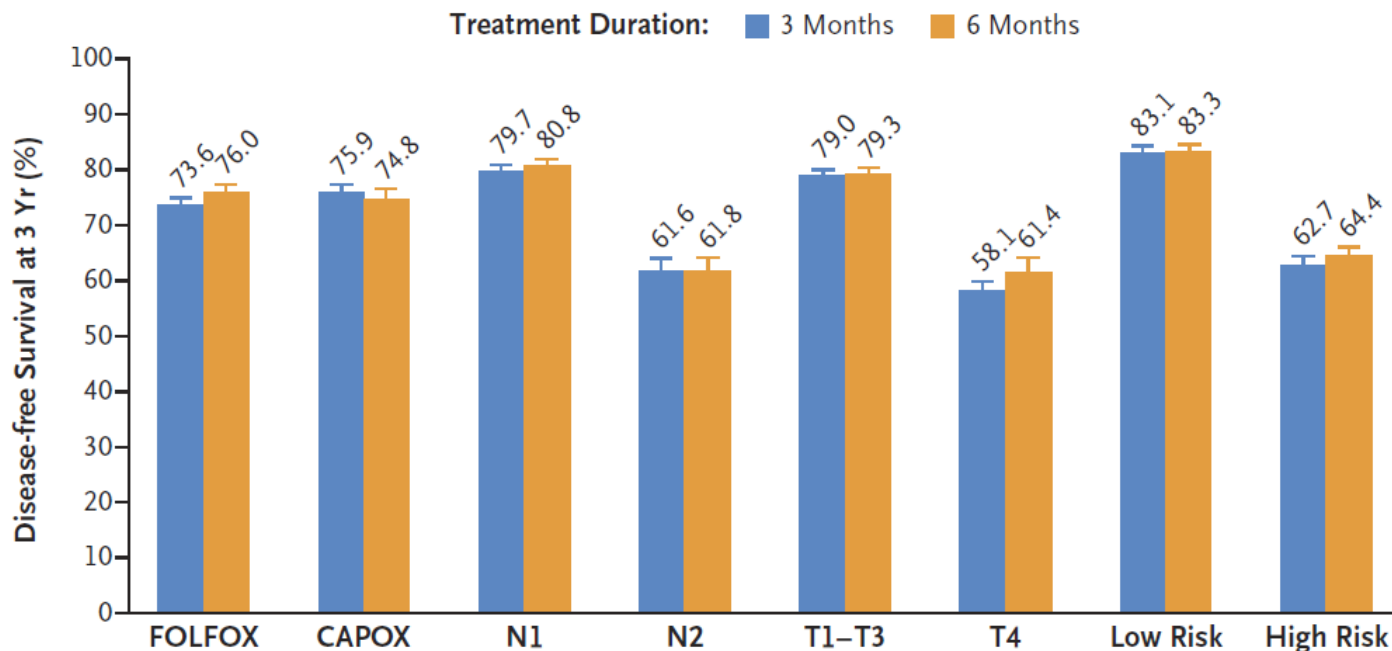
IDEA: Χαρακτηριστικά ασθενών Ετερογένεια

Table 1. Characteristics of the Study Patients (Modified Intention-to-Treat Population).*

Characteristic	TOSCA (N=2402)	SCOT (N=3983)	IDEA France (N=2010)	CALGB/SWOG 80702 (N=2440)	HORG (N=708)	ACHIEVE (N=1291)	All Patients (N=12,834)
Countries	Italy	U.K., Denmark, Spain, Australia, Sweden, New Zealand	France	U.S., Canada	Greece	Japan	
Median age (range) — yr	64 (20–83)	65 (20–84)	64 (18–85)	61 (19–88)	67 (20–75)	66 (28–85)	64 (18–88)
Male sex — no. (%)	1348 (56.1)	2356 (59.2)	1144 (56.9)	1348 (55.3)	398 (56.2)	649 (50.3)	7,243 (56.4)
ECOG performance status — no. (%)							
0	2268 (94.4)	2827 (71.0)	1479 (73.6)	1734 (71.1)	579 (81.8)	1245 (96.4)	10,132 (79.0)
1	130 (5.4)	1156 (29.0)	502 (25.0)	680 (27.9)	128 (18.1)	46 (3.6)	2,642 (20.6)
2	1 (<0.1)	0	29 (1.4)	26 (1.1)	1 (0.1)	0	57 (0.4)
Missing data	3 (0.1)	0	0	0	0	0	3 (<0.1)
Tumor stage — no. (%)							
T1	76 (3.2)	128 (3.2)	78 (3.9)	135 (5.5)	1 (0.1)	75 (5.8)	493 (3.8)
T2	236 (9.8)	333 (8.4)	161 (8.0)	288 (11.8)	60 (8.5)	119 (9.2)	1,197 (9.3)
T3	1773 (73.8)	2347 (58.9)	1399 (69.6)	1598 (65.5)	549 (77.5)	734 (56.9)	8,400 (65.5)
T4	291 (12.1)	1174 (29.5)	372 (18.5)	359 (14.7)	96 (13.6)	363 (28.1)	2,655 (20.7)
Missing data	26 (1.1)	1 (<0.1)	0	60 (2.5)	2 (0.3)	0	89 (0.7)
Nodal stage — no. (%)							
N1	1748 (72.8)	2749 (69.0)	1501 (74.7)	1739 (71.3)	472 (66.7)	959 (74.3)	9,168 (71.4)
N2	636 (26.5)	1233 (31.0)	506 (25.2)	630 (25.8)	230 (32.5)	332 (25.7)	3,567 (27.8)
Missing data	18 (0.7)	1 (<0.1)	3 (0.1)	71 (2.9)	6 (0.8)	0	99 (0.8)
Risk group — no. (%)							
T1, T2, or T3 N1	1553 (65.5)	2032 (51.0)	1245 (62.0)	1507 (63.6)	416 (59.1)	718 (55.6)	7,471 (58.7)
T4, N2, or both	817 (34.5)	1950 (49.0)	764 (38.0)	864 (36.4)	288 (40.9)	573 (44.4)	5,256 (41.3)
Median no. of lymph nodes examined (range)	18 (0–85)	Not recorded	20 (1–99)	20 (1–132)	18 (10–85)	21 (1–123)	19 (0–132)
Chemotherapy regimen — no. (%)							
CAPOX	840 (35.0)	2649 (66.5)	201 (10.0)	0	412 (58.2)	969 (75.1)	5,071 (39.5)
FOLFOX	1562 (65.0)†	1334 (33.5)	1809 (90.0)	2440 (100)	296 (41.8)†	322 (24.9)	7,763 (60.5)
Median follow-up time — mo	61.7	36.8	51.3	34.9	47.5	36.7	41.8

DFS, Subgroup Analysis

B Disease-free Survival at 3 Yr, According to Subgroup



No. of Patients	7763	5071	9168	3567	10,090	2655	7471	5256
Hazard Ratio 3 vs. 6 Mo (95% CI)	1.16 (1.06–1.26)	0.95 (0.85–1.06)	1.07 (0.97–1.17)	1.07 (0.96–1.19)	1.04 (0.96–1.13)	1.16 (1.03–1.31)	1.01 (0.90–1.12)	1.12 (1.03–1.23)

Συμπεράσματα

- Η διάρκεια είναι μόνο μια πτυχή της θεραπείας (ένταση;)
 - 6 μήνες θεραπείας παραμένουν το standard of care...
 - Η απόφαση για 3 μήνες αυστηρά εξατομικευμένη...
 - Overtreatment:
 - να δίνεις θεραπεία εκεί που δεν χρειάζεται ✓
 - να δίνεις (λάθος) θεραπεία για λιγότερο χρονικό διάστημα ✗
 - Επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από την θεραπεία
 - προγνωστικοί/ προβλεπτικοί δείκτες βιολογικοί, όχι κλινικοί...
- (precision medicine versus population medicine)***
- Συζήτηση με τον ασθενή όχι μόνο πριν, αλλά και κατά την θεραπεία...

Πρωτάθλημα Ελληνικού Ποδοσφαίρου 2008

Καλύτερη Άμυνα: Α.Ε.Κ.

Καλύτερη Επίθεση: Α.Ε.Κ.

Περισσότερες Νίκες: Α.Ε.Κ.

Πρωταθλητής: Ολυμπιακός



Ευχαριστώ Πολύ