



Oncologie en personalized treatment *dikke darmkanker*

**GGG congres, Amsterdam
16 april 2015**

**Dr. Miriam Koopman
Internist-oncoloog
UMC Utrecht**



Kansen op effectiviteit van de behandeling:

40% respons; 30% stabiele ziekte; 30% progressie van ziekte

Wij kunnen de uitkomst van een behandeling niet voorspellen op het moment van start van een behandeling!

Kans op significante bijwerkingen, onafhankelijk van het effect van de behandeling

Therapie op maat

Huidige situatie



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Patient group



**Same diagnosis,
same prescription**

Therapie op maat

Start behandeling en 3 maanden later



Universitair Medisch Centrum
Utrecht



Patient group



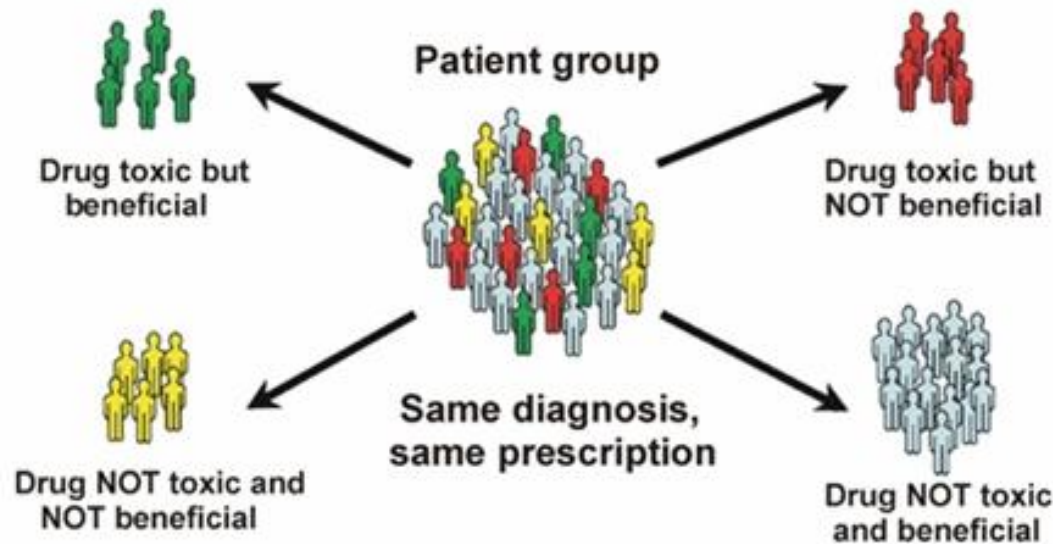
**Same diagnosis,
same prescription**

Therapie op maat

Start behandeling en 3 maanden later

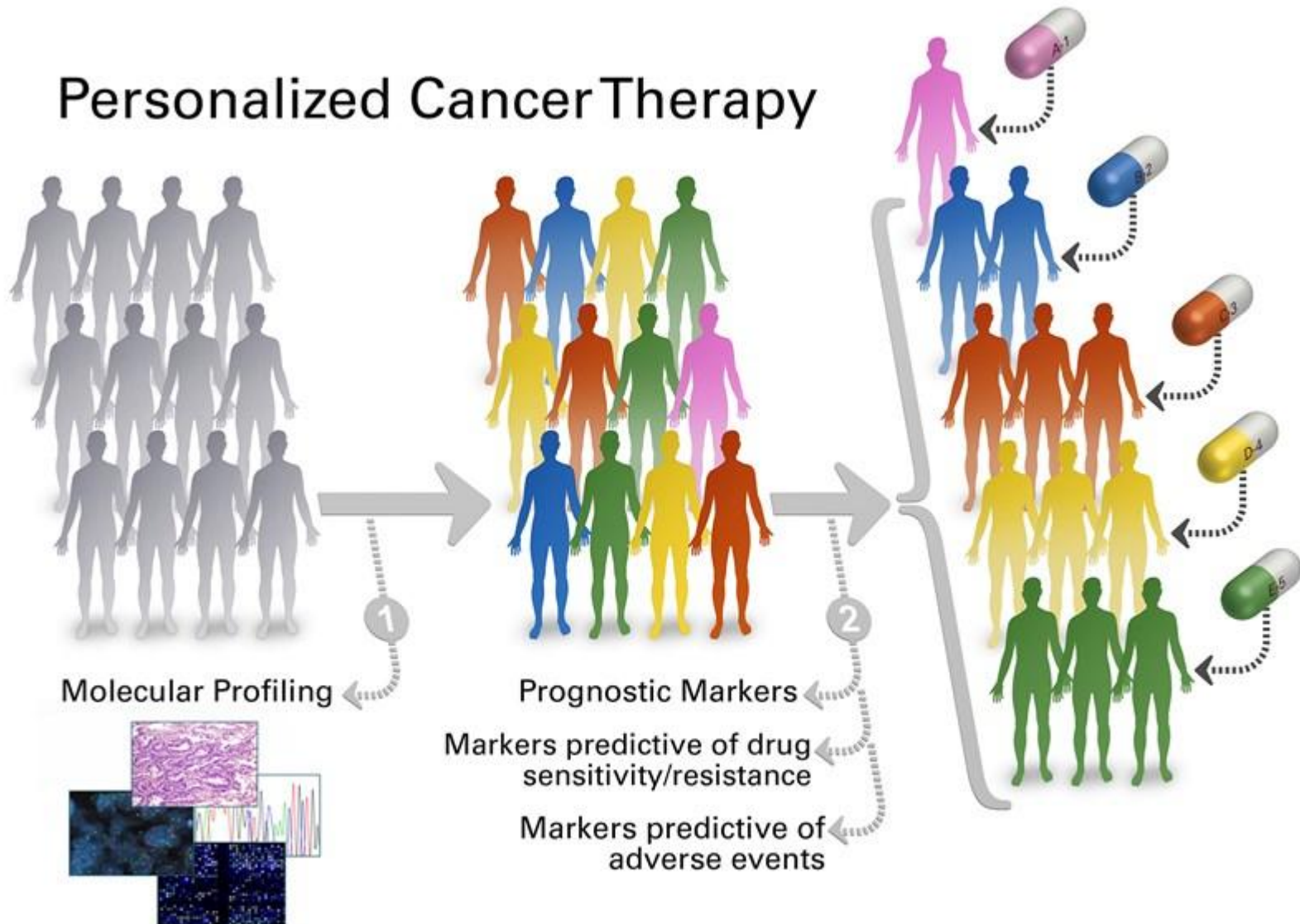


Universitair Medisch Centrum
Utrecht



One size does not fit all!

Personalized Cancer Therapy



Dikke darmkanker



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

- **2007**
 - ❑ **12.000** nieuwe patiënten
 - ❑ **5000** sterfgevallen
- **Voorlopige getallen 2014:**
 - ❑ **15.000** nieuwe patiënten, waarvan **8.000 > 65 jaar**
- **> 50% na vijftigste levensjaar**
- **Overleving neemt af met het toenemen van het stadium van de ziekte**

Dikke darmkanker

5 jaars overleving

- Stadium I (T1,2 N0 M0) > 90%
- Stadium II (T3,4 N0 M0) 80-85%
- Stadium III (Tx N1 M0) 40-60%
- Stadium IV (Tx Nx M1) 10-40%

- Palliatieve systeemtherapie bij irresectabele metastasen**

Geen behandeling



8 maanden

5FU/LV



10-12 maanden

**5FU/LV +
irinotecan/oxaliplatin**



14 -19 maanden

**5FU/LV +
irinotecan/oxaliplatin +
bevacizumab + cetuximab/panitumumab**



30+ maanden

Voorspellende factoren behandeling dikke darmkanker



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

- Anti-EGFR behandeling:
 - ✓ *RAS* mutatie ipv *KRAS* mutatie (50% ipv 40%): negatief voorspellende waarde voor effect op behandeling
- *BRAF* mutatie (8%)
 - ✓ Voorspelt de prognose, niet het effect op de behandeling
 - ✓ 4 grote studies > 3000 patiënten, 53 in specifieke subgroep

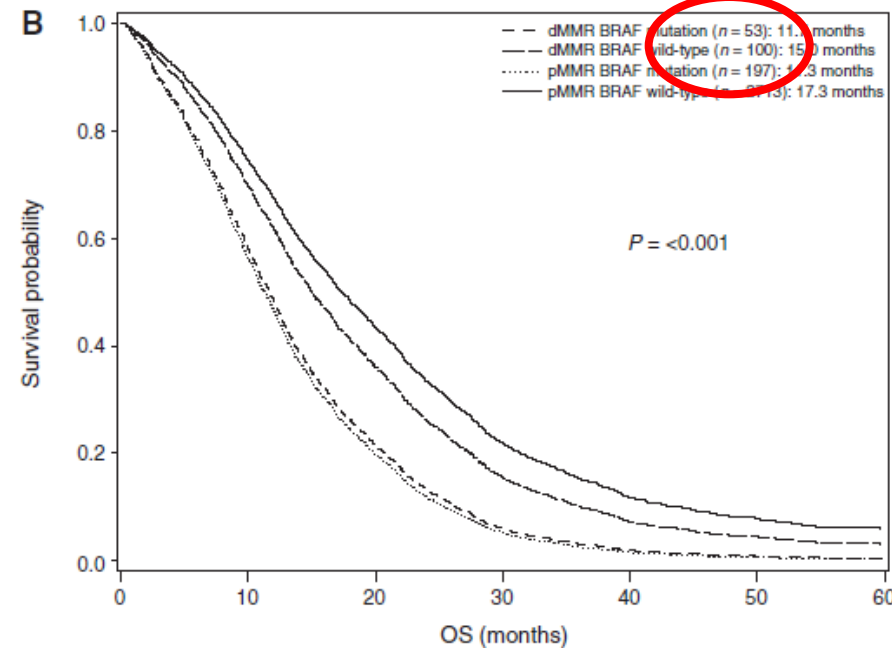
Published OnlineFirst August 19, 2014; DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-0332

Biology of Human Tumors

Clinical
Cancer
Research

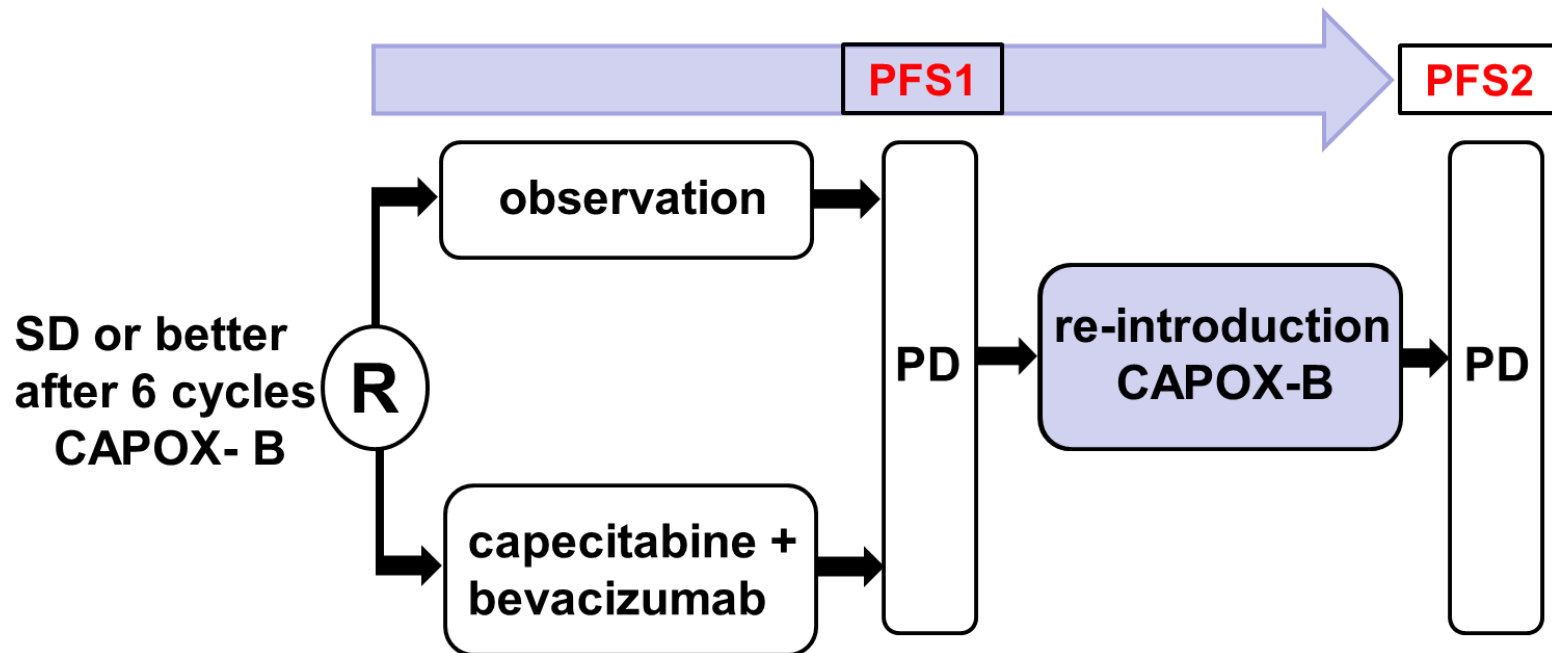
Mismatch Repair Status and *BRAF* Mutation Status in Metastatic Colorectal Cancer Patients: A Pooled Analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS Studies

Sabine Venderbosch^{1,2}, Iris D. Nagtegaal¹, Tim S. Maughan³, Christopher G. Smith⁴, Jeremy P. Cheadle⁴, David Fisher⁵, Richard Kaplan⁵, Philip Quirke⁶, Matthew T. Seymour⁷, Susan D. Richman⁶, Gerrit A. Meijer⁸, Bauke Ylstra⁹, Danielle A.M. Heideman⁸, Anton F.J. de Haan⁹, Cornelis J.A. Punt², and Miriam Koopman¹⁰



Stoppen of doorgaan met behandeling?

CAIRO3 studie



CAIRO3: significante verbetering van progressive-vrije overleving met onderhoudsbehandeling cap + bev vs observatie



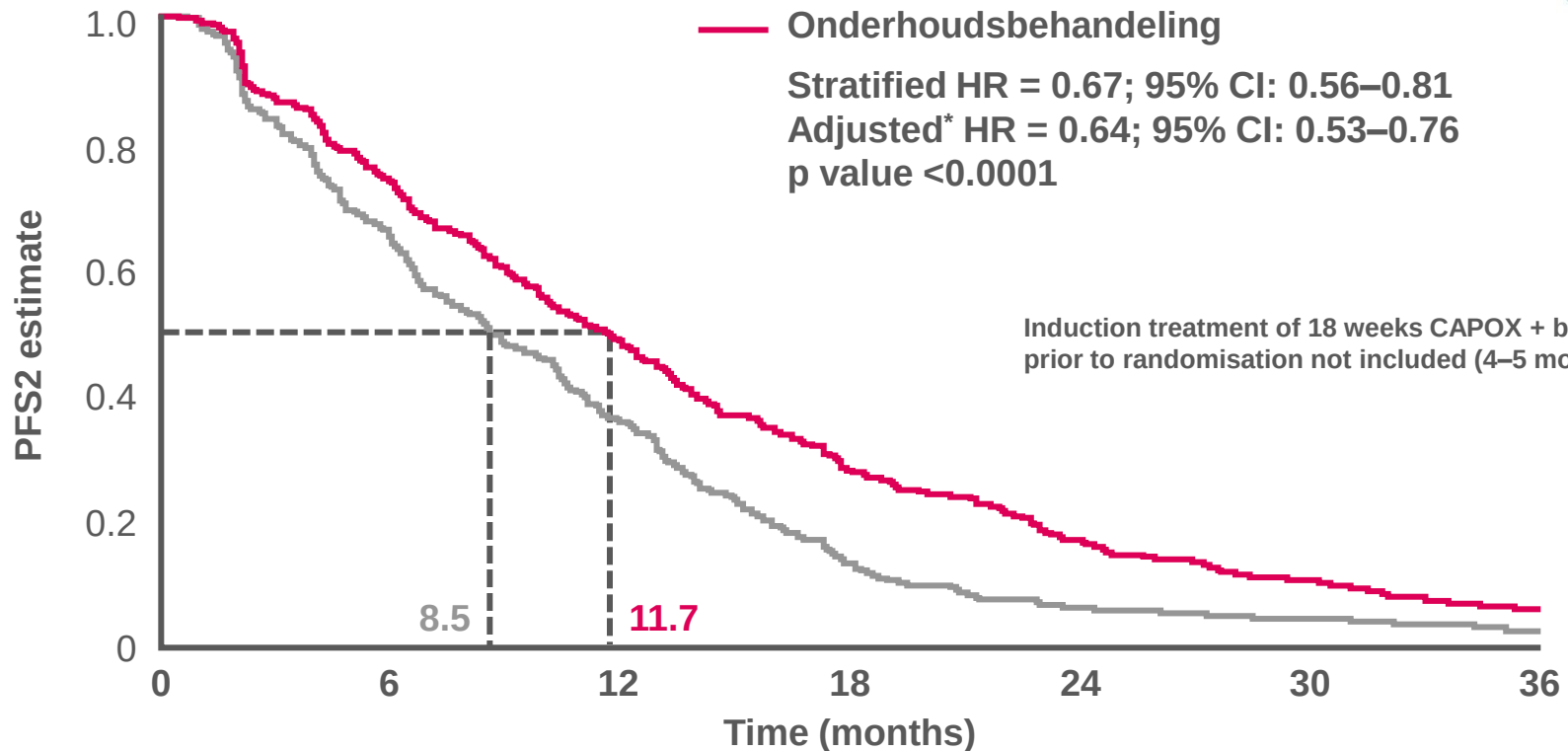
Universitair Medisch Centrum
Utrecht



— Observatie
— Onderhoudsbehandeling

Stratified HR = 0.67; 95% CI: 0.56–0.81
Adjusted* HR = 0.64; 95% CI: 0.53–0.76
p value <0.0001

Induction treatment of 18 weeks CAPOX + bev
prior to randomisation not included (4–5 months)

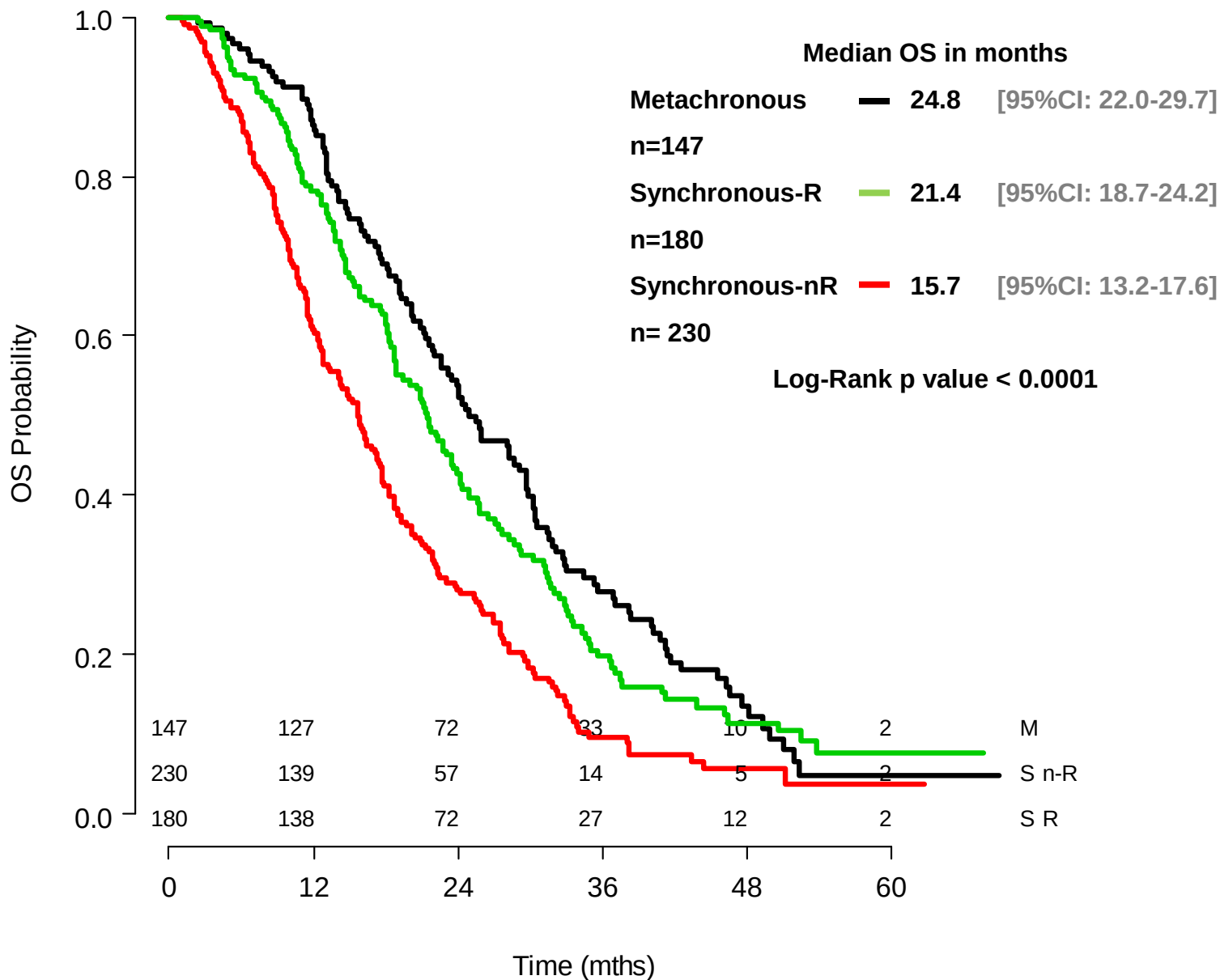


No. at risk:	279	182	101	37	16	12	7
	278	206	136	76	46	26	13

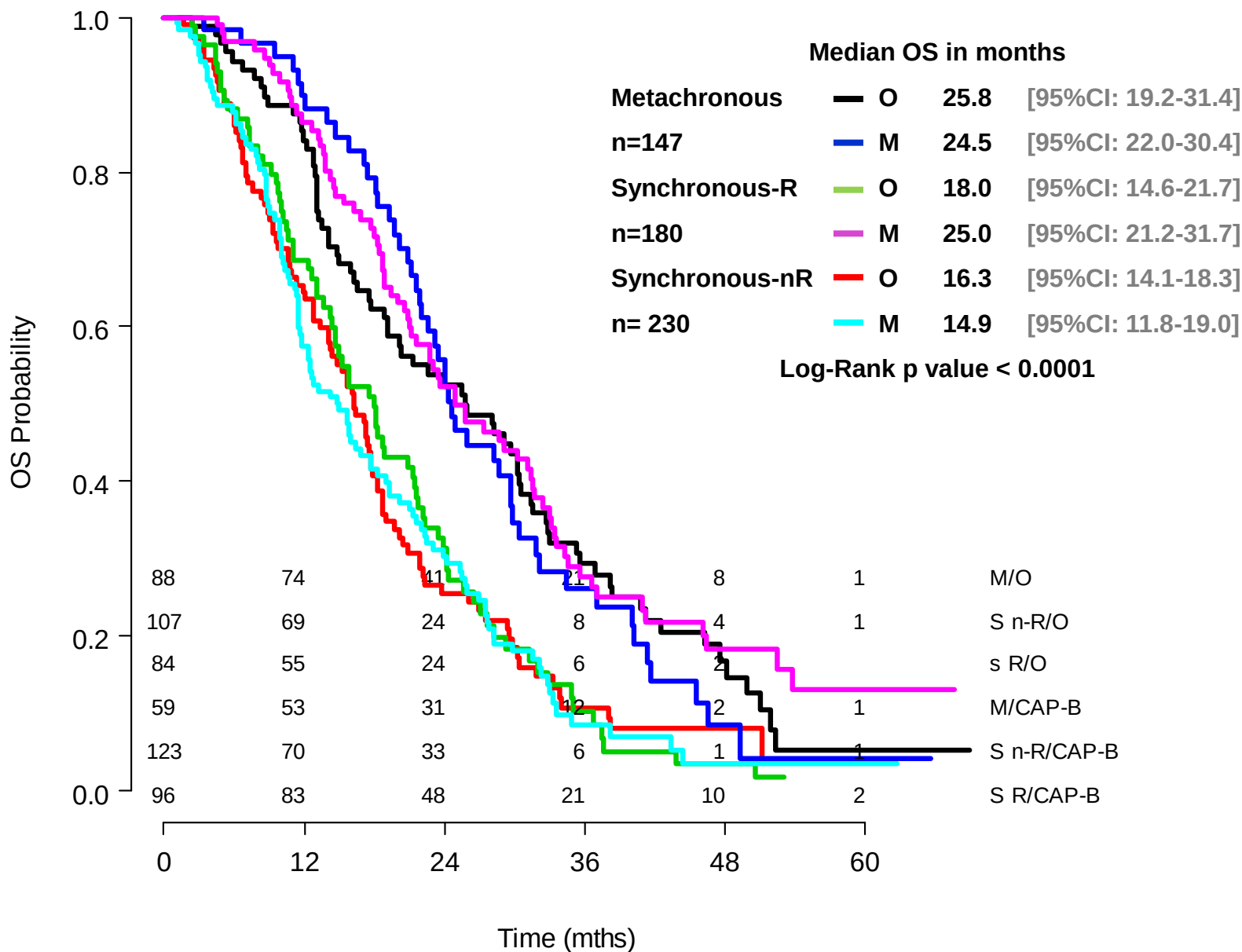
Behoud van kwaliteit van leven tijdens onderhoudsbehandeling met capecitabine + bevacizumab

*Adjusted for covariates with imbalances at baseline

OS: synchronous/metachronous and resection combined



OS: synchronous/metachronous combined with treatment

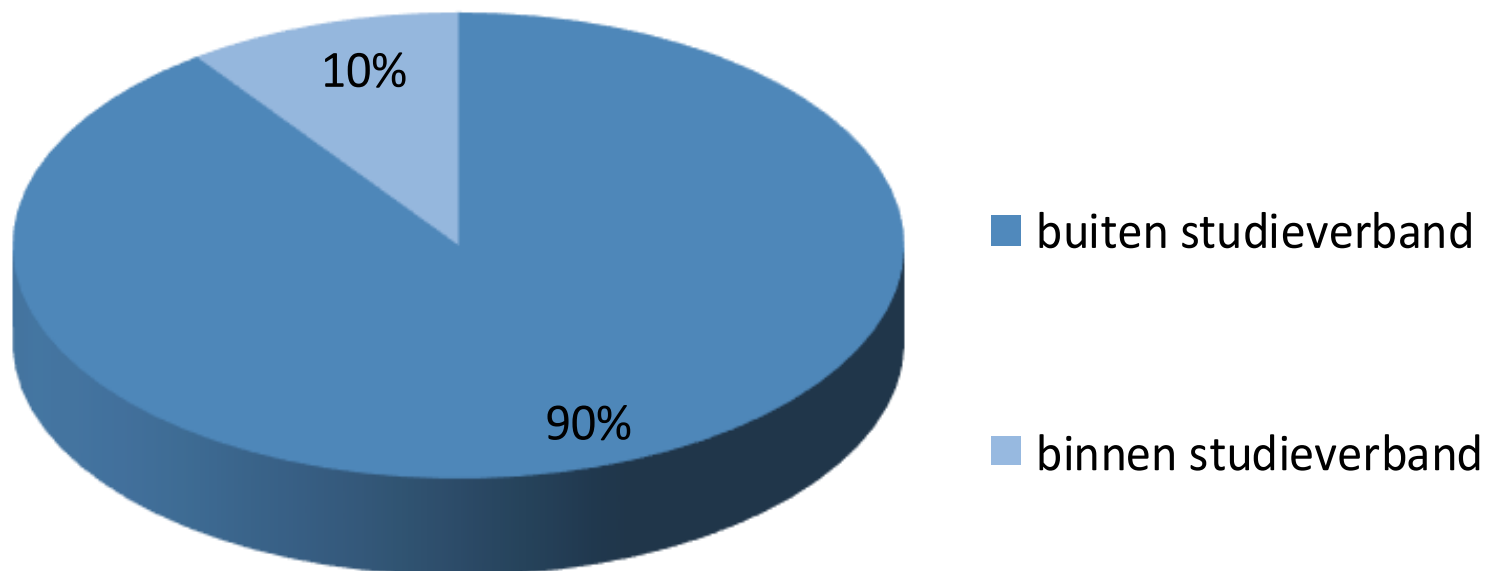




Waarom een landelijk cohort?

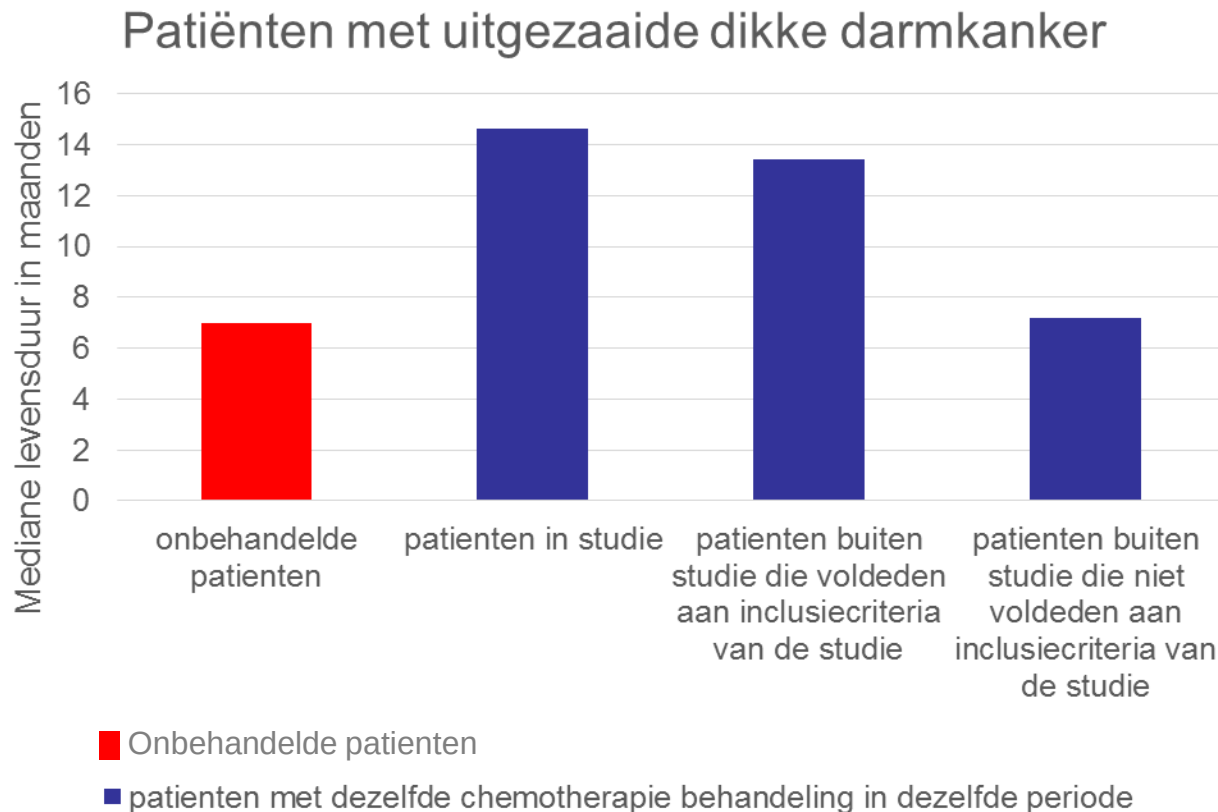


Universitair Medisch Centrum
Utrecht



Alles wat wij weten en doen in praktijk: gebaseerd op resultaten uit studies waarin slechts 10% van de patiënten worden geïnccludeerd!

Resultaten uit studies zijn niet toepasbaar op hele populatie



- Overleving van patiënten die worden behandeld met dezelfde medicatie als in studie, echter die niet voldoen aan studiecriteriën, is vergelijkbaar met overleving van onbehandelde historische controles
- Deze data suggereren onnodige behandeling = onnodige bijwerkingen/kosten in minstens 20% van de patiënten in de periode 2004-2005



- Beter inzicht in de kwaliteit van zorg:
 - Validatie van studieresultaten
 - Patiënt gerapporteerde uitkomsten
 - Patiëntveiligheid
- Infrastructuur voor nieuwe studies:
 - Voorspellende factoren: therapie op maat
 - Kwaliteit van leven
 - Doelmatigheidsonderzoek
 - Vergelijken van interventies
 - Innovatie

Dikke darmkanker cohort in de praktijk

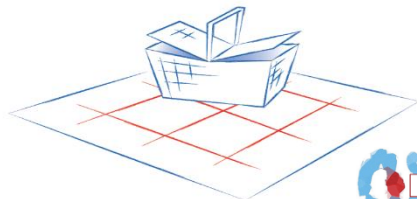


Universitair Medisch Centrum
Utrecht

MATCH



Het PICNIC initiatief



MiProfile



LEIDS UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM

UMC St Radboud



Prospective data Collection N Initiative on Colorectal cancer

Dikkedarmkanker cohort



CONNECTION



Dikke darmkanker cohort in de praktijk

CONNECTION: therapie op maat stadium II-III



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

5 jaars overleving

- Stadium II (T3,4 N0 M0) 80-85%
- Stadium III (Tx N1 M0) 40-60%



Patiënten bij wie
kanker nooit
terugkomt
ongeacht chemo
(± 50%)



Patiënten bij
wie kanker niet
terugkomt
door chemo
(± 20%)



Patiënten bij
wie kanker
altijd
terugkomt
(± 30%)

Therapie op maat

Projecten waar cohort voor gebruikt wordt

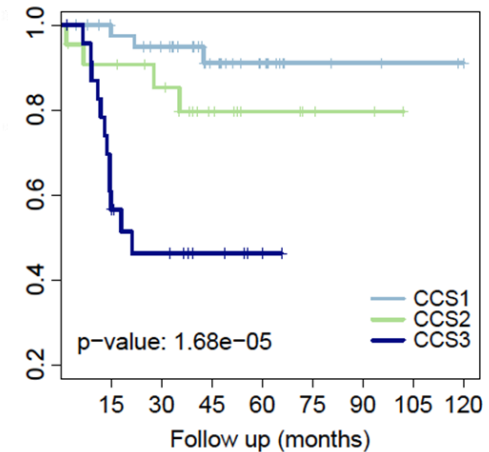


Universitair Medisch Centrum
Utrecht

- **CONNECTION**



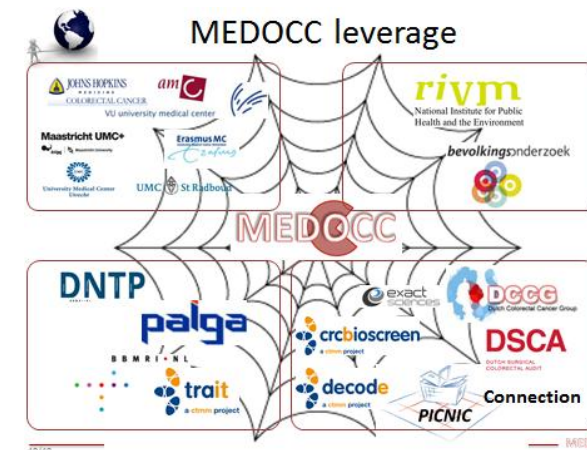
- ✓ Middels een nationaal cohort van patiënten met een dikke darmkanker komen tot een verbeterde klinische en moleculaire classificatie die leidt tot een betere indeling en behandeling van patiënten met een stadium II/III coloncarcinoom

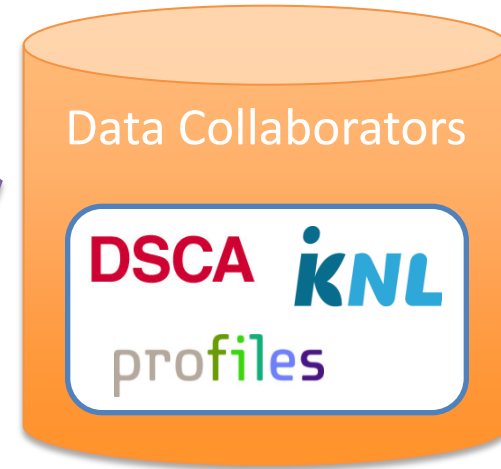


Courtesy JP Medema et al.

- **MEDOCC** (SU2C dreamteam 2014)

- ✓ Verbetering nationale darmkankerscreening
- ✓ Circulerend DNA als prognostische en predictieve marker (Velculescu, Johns Hopkins Institute)





In collaboration with

Steering Committee

Management

landelijk CRC cohort

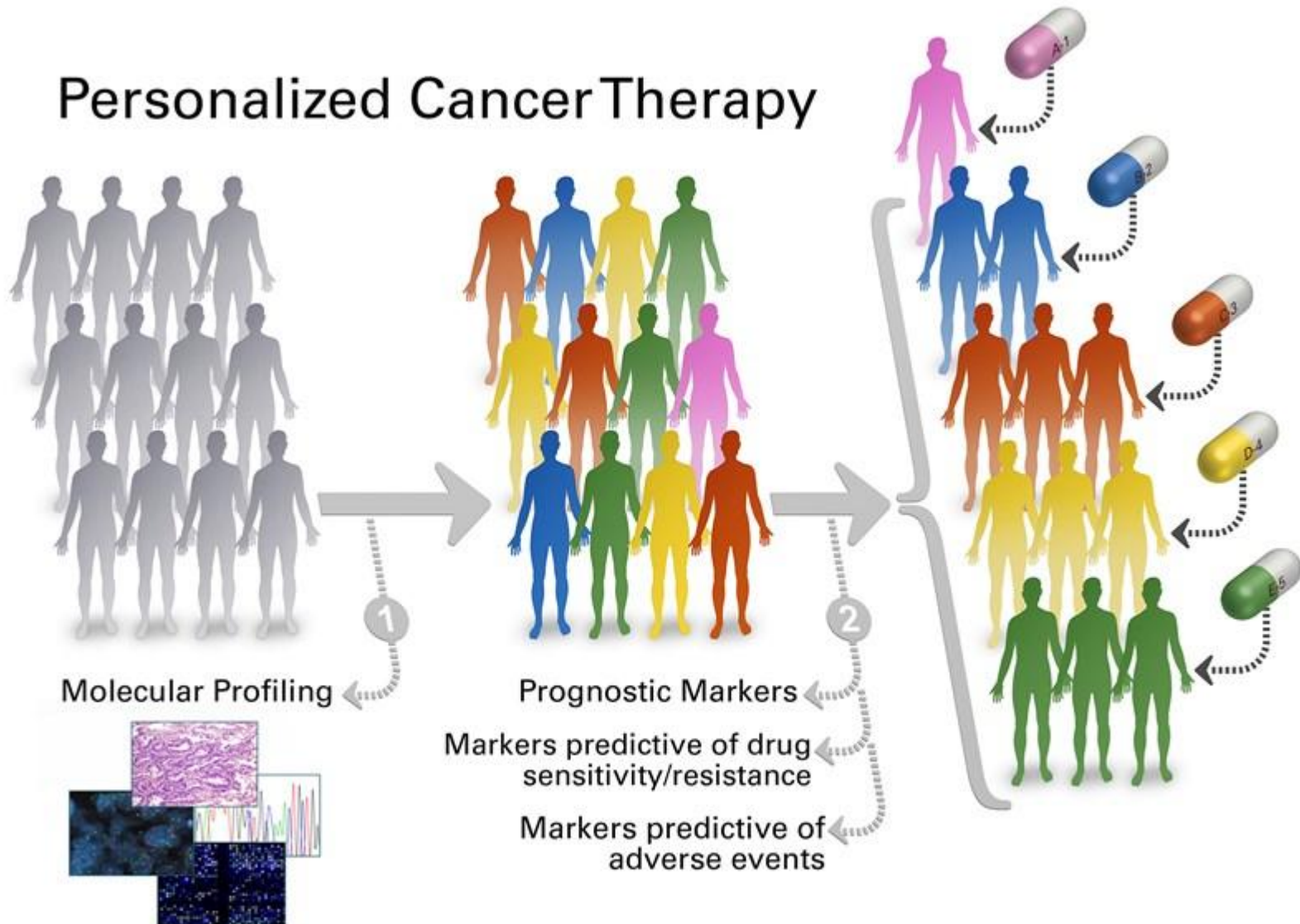
Pharma

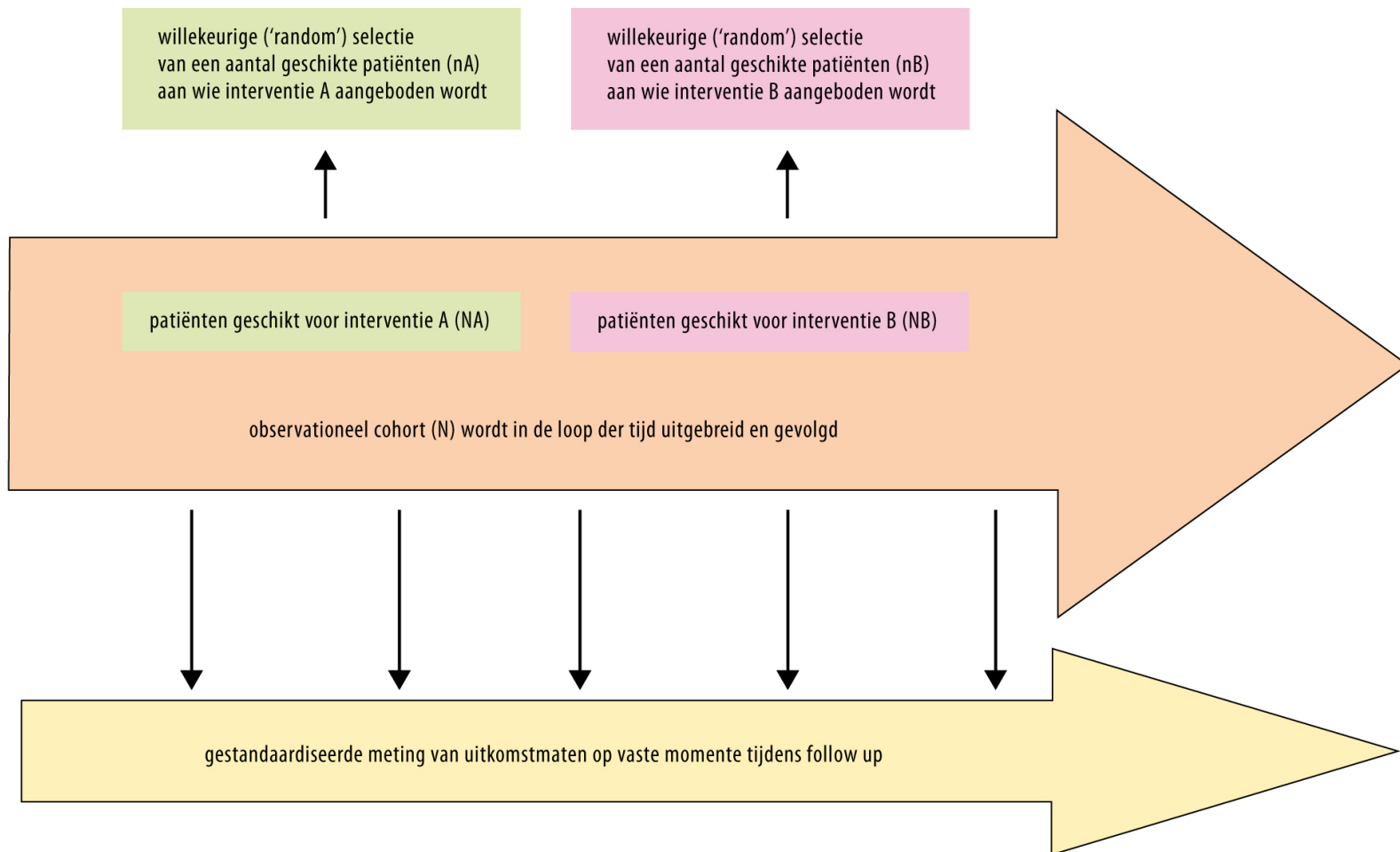
Government

Insurance companies

Founding Partners/grants

Personalized Cancer Therapy





FIGUUR Opzet van de 'cohort multiple randomized controlled trial' (cmRCT). De basis van de cmRCT is een groot observationeel cohort, bestaande uit patiënten met eenzelfde aandoening (N), waarvan op vaste momenten uitkomstmaten gemeten worden. Voor gerandomiseerde evaluatie van een nieuwe interventie worden in het cohort alle geschikte ('eligible') patiënten geïdentificeerd (NA). Aan een deel van deze geschikte patiënten (nA) wordt de nieuwe procedure aangeboden. Uitkomstmaten van deze patiënten worden vergeleken met die van de overige leden uit het subcohort (NA - nA) die de experimentele interventie niet ondergingen. Deze procedure kan herhaald worden wanneer nieuwe interventies beschikbaar komen (bewerking van een elders gepubliceerde figuur).³