

Update richtlijn colorectaalcarcinoom DCCG Werkgroep Systemische Therapie, april 2018

Adjuvante systemische therapie van het coloncarcinoom

Aanbeveling

Ten aanzien van de duur en keuze van oxaliplatin-bevattende adjuvante systemische therapie bij het hoog-risico stadium II en stadium III coloncarcinoom kan het volgende worden aanbevolen.
pT4N0M0: 3 maanden CAPOX lijkt verantwoord, voor FOLFOX is dit onvoldoende aangetoond.
pT1-3N1M0: 3 maanden CAPOX of FOLFOX
pT4N1-2M0 of pT1-4N2M0: 3 maanden CAPOX of FOLFOX; alleen bij behandeling met FOLFOX kan bij goede tolerantie na 3 maanden worden overwogen om de behandeling tot 6 maanden te continueren voor een beperkte winst in ziekte-vrije overleving.

De aanbevolen duur van adjuvante behandeling met fluoropyrimidine monotherapie bij stadium III coloncarcinoom blijft 6 maanden.

Literatuurbespreking

De aanbeveling is gebaseerd op een gepoolde analyse (IDEA) van 6 studies met in totaal 12.834 patiënten met stadium III coloncarcinoom waarin werd gerandomiseerd tussen 3 versus 6 maanden adjuvante oxaliplatin-bevattende chemotherapie. De keuze tussen CAPOX en FOLFOX werd per studie bepaald, en hiervoor werd niet gerandomiseerd. Het eindpunt was de 3-jaars ziekte-vrije overleving, waarbij de bovengrens van de HR voor non-inferiority was vastgesteld op 1.12. Non-inferiority werd niet aangetoond voor de totale studiepopulatie (3-jaars ziekte-vrije overleving 74.6% voor 3 maanden en 75.5% voor 6 maanden, HR 1.07, 95% betrouwbaarheidsinterval 1.00-1.15), maar wel voor de subgroep die behandeld was met CAPOX en voor de subgroep met laag-risico stadium III (T1-3,N1). De absolute winst in 3-jaars ziekte-vrije overleving voor behandeling van 6 ten opzichte van 3 maanden was zowel voor de totale populatie als in alle subgroepanalyses zeer beperkt (variërend van – 1.1% tot 3.3%). Deze verschillen kunnen als klinisch niet relevant worden beschouwd, zeker ten opzichte van het verminderd optreden van graad ≥ 2 neuropathie bij een behandelingsduur van 3 maanden (afname van 47.7% tot 16.6% voor behandeling met FOLFOX en van 44.9% tot 14.2% voor CAPOX).

De grootste winst voor 6 maanden therapie werd waargenomen in de subgroep van hoog-risico stadium III (T4 en/of N2 tumoren) bij behandeling met FOLFOX, maar deze winst bedroeg slechts 3.2%. Er zijn nog geen gegevens over resultaten van de invloed van moleculaire markers en locatie van de primaire tumor.

Er is geen sluitende verklaring voor het verschil in uitkomst tussen behandeling met CAPOX en FOLFOX. Mogelijke voordelen van behandeling met CAPOX zijn een langere duur van behandeling met fluoropyrimidine en een hogere dosis-intensiteit van oxaliplatin gedurende het begin van de behandeling.

In 2 studies (TOSCA en SCOT) waren ook patiënten met een hoog-risico stadium II carcinoom opgenomen: in TOSCA 1253 patiënten (waarvan 296 met een pT4 tumor) en in SCOT 1100 patiënten. De criteria voor hoog-risico waren in beide studies vrijwel gelijk. In TOSCA werd voornamelijk FOLFOX gebruikt (64% van de patiënten), in SCOT voornamelijk CAPOX (68%). In de SCOT studie had 18% van de patiënten een rectumcarcinoom, en werd er voor hoog-risico stadium II geen opgave gedaan voor het aandeel rectum versus coloncarcinomen.

Gezien het resultaat van IDEA van een beter effect voor een behandelingsduur van 3 maanden bij laag-risico stadium III dan bij hoog-risico stadium III, zou verwacht mogen worden dat een behandelingsduur van 3 maanden niet inferieur zou zijn aan een duur van 6 maanden. De resultaten van TOSCA bij hoog-risico stadium II zijn echter onverwacht: er was een absolute winst in 3-jaars

recidief-vrije overleving voor behandeling van 6 t.o.v. 3 maanden van 5.6% (HR 1.41, 1.05-1.89), terwijl er in dezelfde studie geen significant verschil was bij stadium III (HR 1.07, 0.91-1.26). Voor patiënten met een pT4N0 tumor was de HR 1.35 (0.83-2.19). In de SCOT studie was er echter wel een lagere HR voor hoog-risico stadium II ten opzichte van stadium III (resp. 0.988 [0.746-1.31] vs 1.015 [0.909-1.132]). Er is voor de uitkomst bij hoog-risico stadium II tumoren in de TOSCA studie geen goede verklaring, maar deze resultaten zijn dus niet bevestigd in de SCOT studie. In de SCOT studie was 3 maanden behandeling met CAPOX, maar niet met FOLFOX, niet inferieur ten opzichte van 6 maanden behandeling. Mogelijk speelt het verschil in gebruik van CAPOX en FOLFOX een rol in de verschillende uitkomst van de TOSCA en SCOT studies bij het hoog-risico stadium II coloncarcinoom.

Opmerkingen

1. In Nederland wordt de waarde van adjuvante therapie beoordeeld op het effect op de totale overleving, niet op ziekte-vrije overleving. Resultaten van eerdere adjuvante studies hebben nooit een winst in mediane OS getoond die groter was dan de winst in mediane DFS. De enige adjuvante studie bij het coloncarcinoom waarin dit niet het geval was is de NO16968 studie (CAPOX versus 5FU/LV) waarin het verschil in mediane 3-jaars DFS 4.4% bedroeg en in 7-jaars mediane OS 6%, beiden in het voordeel van CAPOX. In deze studie was er echter een verschil in de keuze van de fluoropyrimidine, en dit kan een rol hebben gespeeld (in de adjuvante studie monotherapie capecitabine versus 5FU/LV was capecitabine iets beter). Mogelijk speelt dit ook een rol bij de analyses CAPOX vs FOLFOX in IDEA. Dit alles maakt het onwaarschijnlijk dat de uitkomsten van de OS in IDEA tot andere conclusies zullen leiden, en is er geen reden om met aanpassing van de richtlijn te wachten tot de resultaten van OS bekend zijn.
2. In geen van de publicaties is vermeld welke TNM of AJCC stadiëring is gebruikt, maar meest waarschijnlijk zijn patiënten met micrometastasen (0,2-2 mm) geassocieerd als N1, en dus ook in de IDEA studie opgenomen. Er zijn geen gegevens over het percentage patiënten met micrometastasen in IDEA. In de meest recente 8^e editie van TNM worden patiënten met micrometastasen als N1 geassocieerd, gezien hun slechte prognose op grond van recente gegevens. Hoewel de waarde van adjuvante chemotherapie bij patiënten met micrometastasen in regionale lymfeklieren formeel niet is aangetoond, lijkt een voordeel wel waarschijnlijk. Het advies is om ook deze categorie patiënten te behandelen met 3 maanden adjuvante chemotherapie.

Referenties

Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *N Engl J Med* 2018;378:1177-1188

Iveson TJ, Kerr RS, Saunders MP, et al. 3 versus 6 months of adjuvant oxaliplatin-fluoropyrimidine combination therapy for colorectal cancer (SCOT): an international, randomised, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Oncol* 2018;19:562-578

Sobrero A, Lonardi S, Rosati G, et al. FOLFOX or CAPOX in Stage II to III Colon Cancer: Efficacy Results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant Trial. *J Clin Oncol* 2018 Apr 5 [Epub ahead of print]

André T, Vernerey D, Mineur L, et al. 3 Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. *J Clin Oncol* 2018 Apr 5 [Epub ahead of print]

Sloothaak DAM, van der Linden RLA, van de Velde CJH, et al. Prognostic implications of occult nodal tumour cells in stage I and II colon cancer: The correlation between micrometastasis and disease recurrence. *Eur J Surg Oncol* 2017;43:1456-1462