

## **Update richtlijn colorectaalcarcinoom Medische Oncologie 2017 (2)**

Vastgesteld door de DCCG werkgroep Medische Oncologie 10-7-2017

*Samenstelling DCCG werkgroep Medische Oncologie:*

- Prof. dr. C.J.A. Punt, AMC Amsterdam (voorzitter)
- Dr. H.J. Bloemendal, Meander Medisch Centrum Amersfoort
- Dr. M. Chalabi, Antoni van Leeuwenhoekziekenhuis Amsterdam
- Dr. G.J. Creemers, Catharina Ziekenhuis Eindhoven
- Dr. F. Erdkamp, Zuyderland Medisch Centrum Sittard
- Dr. J.W.B. de Groot, Isala Klinieken Zwolle
- Drs. M.P. Hendriks, Noordwest Ziekenhuisgroep Alkmaar
- Prof. dr. J.J.M. van der Hoeven, Radboud UMC Nijmegen
- Prof. dr. G.A.P. Hospers, UMC Groningen
- Dr. R.S. de Jong, Martini ziekenhuis Groningen
- Dr. H.W. Kapiteijn, LUMC Leiden
- Prof. dr. M. Koopman, UMC Utrecht
- Dr. M. Los, Antonius Ziekenhuis Nieuwegein
- Dr. L. Mekenkamp, Medisch Spectrum Twente Enschede
- Dr. H. Pruijt, Jeroen Bosch Ziekenhuis Den Bosch
- Dr. D. Sommeijer, Flevoziekenhuis Almere
- Drs. L. Simkens, Maxima Medisch Centrum Veldhoven
- Dr. A.J. ten Tije, Amphia Ziekenhuis Breda
- Dr. A.M.T. van der Velden, Ter Gooi Ziekenhuizen Hilversum
- Prof. dr. H. Verheul, VUmc Amsterdam
- Drs. J. de Vos-Geelen, MUMC Maastricht

## Adjuvante chemotherapie coloncarcinoom

### Aanbevelingen

Indien de resultaten van recente studies in binnenkort te verschijnen publicaties overeenkomen met de resultaten zoals gepresenteerd tijdens ASCO 2017, kan ten aanzien van de duur en keuze van oxaliplatin-bevattende adjuvante systemische therapie bij het stadium III coloncarcinoom het volgende worden aanbevolen.

pT1-3N1M0: 3 maanden CAPOX of FOLFOX

pT4N1-2M0 of pTxN2M0: 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, waarbij 6 maanden FOLFOX niet beter lijkt dan 3 of 6 maanden CAPOX.

Er zijn nog onvoldoende gegevens om af te wijken van de aanbevolen duur van 6 maanden bij het hoog-risico stadium II coloncarcinoom (pT4N0M0).

De aanbevolen duur van adjuvante behandeling met fluoropyrimidine monotherapie blijft 6 maanden.

### Literatuurbespreking

Tijdens ASCO 2017 zijn de resultaten van een gepoolde analyse (IDEA) met in totaal 12.834 patiënten met een stadium III coloncarcinoom uit 6 prospectieve, gelijktijdig uitgevoerde gerandomiseerde studies met een non-inferiority ontwerp (IDEA France, SCOT, TOSCA, C80702, HORG, en ACHIEVE) besproken die de duur van adjuvante oxaliplatin-bevattende chemotherapie (6 versus 3 maanden) hebben onderzocht. De bovengrens van het 95% betrouwbaarheidsinterval (CI) voor non-inferiority van de 3-jaars ziekte-vrije overleving (DFS) was vastgelegd op HR 1.12. Er zijn aparte analyses uitgevoerd voor het gebruik van CAPOX versus FOLFOX, en voor laag risico (pT1-3N1) versus hoog-risico (pT4 en/of N2) stadium III. De verhouding FOLFOX/CAPOX was 60%/40%, en 96% van de geplande DFS events waren bereikt. De resultaten van het primaire eindpunt staan in de volgende tabel:

	<b>Non-inferiority 3 vs 6 mnd (HR tot 95% CI 1.12)</b>	<b>Non-inferiority bereikt</b>	<b>Absolute verschil 3-jaars DFS 3 vs 6 mnd</b>
<b>Totale studie</b>	1.07 (1.00-1.15)	Nee	-0.9% (74.6% vs 75.5%)
<b>T1-3 N1</b>	1.01 (0.90-1.12)	Ja	-0.2% (83.1% vs 83.3%)
FOLFOX	1.10 (0.96-1.26)	Nee	-1.6% (81.9% vs 83.5%)
CAPOX	0.85 (0.71-1.01)	Ja	+1.9% (85.0% vs 83.1%)
<b>T4 en/of N2</b>	1.12 (1.03-1.23)	Nee	-1.7% geen data per arm
FOLFOX	1.20 (1.07-1.35)	Nee	-3.2% (61.5% vs 64.7%)
CAPOX	1.02 (0.89-1.17)	Nee	+0.1% 64.1% vs 64.0%

Formeel is de studie op grond van de vooraf bepaalde non-inferiority grens (HR 1.12) dus negatief, en is non-inferiority alleen aangetoond voor de subgroep pT1-3N1, en binnen deze groep alleen voor behandeling met CAPOX. Alle aangetoonde verschillen zijn echter klein, en van dubieuze klinische relevantie. Als men de grenswaarde van klinische relevantie bij 2% legt dan zou alleen de duur van behandeling met FOLFOX van pT4 en/of N2 tumoren 6 maanden moeten blijven, maar ook hier is de winst t.o.v. behandeling met 3 maanden klein (3.2%).

De compliance van behandeling was zoals verwacht groter bij 3 dan bij 6 maanden (FOLFOX 90% vs 71%, CAPOX 86% vs 65%), en de incidentie van neurotoxiciteit lager (graad 2 FOLFOX 14% vs 32%, CAPOX 12% vs 36%, graad 3-4 FOLFOX 3% vs 16%, CAPOX 3% vs 9%). De resultaten van de individuele studies zijn inmiddels voor publicatie aangeboden, die van de gepoolde analyse zal nog enige maanden op zich laten wachten.

## Opmerkingen

1. In Nederland wordt de waarde van adjuvante therapie beoordeeld op het effect op de totale overleving, niet op ziekte-vrije overleving. In de MOSAIC studie zijn de verschillen in mediane totale overleving nooit groter geweest dan de verschillen in mediane ziekte-vrije overleving. Dit maakt het dus zeer onwaarschijnlijk dat de uitkomsten van de totale overleving tot andere conclusies zullen leiden. De enige adjuvante studie bij het colon carcinoom waarin dit niet het geval was is de NO16968 studie (CAPOX versus 5FU/LV) waarin het verschil in mediane 3-jaars ziekte-vrije overleving 4.4% bedroeg en in 7-jaars mediane totale overleving 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. In elk geval lijkt het niet logisch om met aanpassing van beleid te wachten tot de resultaten van de totale overleving bekend zijn.

2. Twee studies (SCOT, TOSCA) includeerden ook patiënten met hoog-risico stadium II tumor, en één studie (SCOT) ook met rectumcarcinoom. Er zijn nog veel vragen over de duur van behandeling van hoog-risico stadium II colontumoren. Er zijn geen data over 3 vs 6 maanden bij pT4 versus non-pT4 in de hoog-risico stadium III groep (pT4 en pN2 tumoren zijn als 1 groep beoordeeld), en het zou kunnen zijn dat de situatie voor pT4 anders ligt t.o.v. non-pT4. Voorts heeft de TOSCA studie bij patiënten met een hoog-risico stadium II tumor een (onverwacht) beter resultaat voor 6 versus 3 maanden behandeling laten zien (3-jaars DFS 91.2% vs 85.5%, HR 1.41 [1.05-1.89]). In de SCOT studie werd dit echter niet bevestigd. In beide studies was in deze groep geen mismatch repair status van de tumor bepaald. De hoog-risico stadium II tumoren zijn vooralsnog buiten de gepoolde analyse gehouden. Hoewel het onlogisch lijkt om patiënten met hoog-risico stadium II tumoren nog steeds met 6 maanden te behandelen als de behandeling van patiënten met een hoger stadium (stadium III tumoren, laag en hoog risico) tot 3 maanden beperkt zou kunnen worden, moet men zich bedenken dat sommige hoog-risico stadium II tumoren (bv pT4) een slechtere prognose hebben dan sommige laag-risico stadium III tumoren (bv pT2N1 met 1 positieve klier), en dat in de studies van 3 versus 6 maanden ook onverwachte uitkomsten waren van subgroepen met slechte prognose die het beter leken te doen met 3 dan met 6 maanden. Ongetwijfeld zijn er nog onbekende moleculaire karakteristieken die van grotere invloed zijn dan de huidig bekende prognostische parameters. Conclusies over de duur van adjuvante behandeling voor patiënten met hoog-risico stadium II lijken dus nog niet gerechtvaardigd.

3. Het advies geldt vooralsnog ongeacht leeftijd/MSI etc. in afwachting van de uitkomst van

toekomstige analyses.

### **Literatuur**

Shi Q, Sobrero AF, Shields AF, et al. Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant oxaliplatin-based therapy (3 vs. 6 months) for patients with stage III colon cancer: the IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant Chemotherapy) collaboration. ASCO 2017 abstract #LBA1

André T, Bonnetain F, Mineur L, et al. Oxaliplatin-based chemotherapy for patients with stage III colon cancer: Disease Free Survival results of the three versus six months adjuvant IDEA France Trial. ASCO 2017 abstract #3500

Sobrero AF, Lonardi S, Rosati G, et al. FOLFOX4/CAPOX in stage II–III colon cancer: efficacy results of the Italian Three or Six Colon Adjuvant trial TOSCA. ASCO 2017 abstract #3501

Iveson T, Kerr R, Saunders MP, et al. Final DFS results of the SCOT study: An International Phase III Randomised (1:1) Non-inferiority Trial comparing 3 versus 6 months of oxaliplatin based adjuvant chemotherapy for colorectal cancer. ASCO 2017 abstract #3502