

Adjuvante behandeling

Johanneke Portielje

BG Symposium, *19 januari 2016*



Disclosures

- Support : Roche

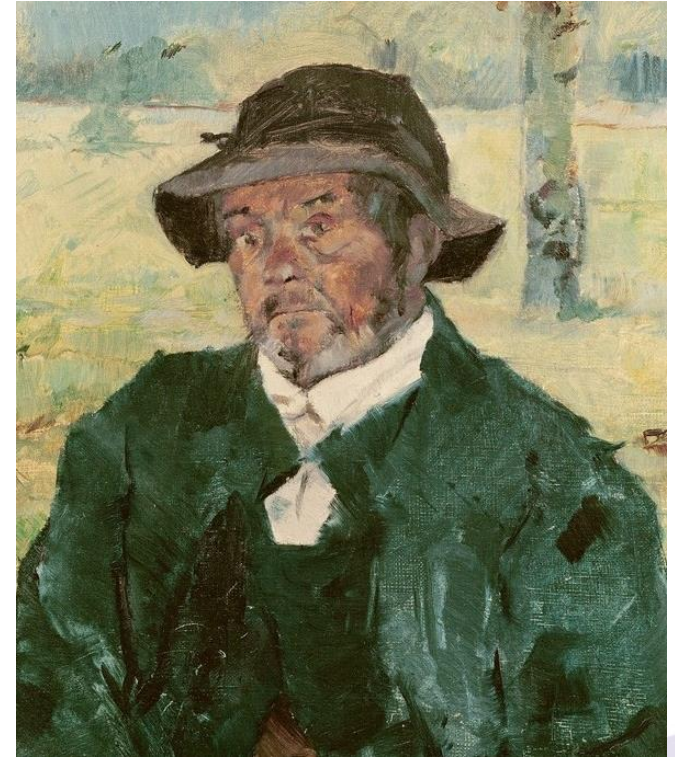
Adjuvante chemotherapie

- Doel: vergroten van de genezingskans
- Relatieve risico reductie 30-40%
- Effectiever bij hoger recidief risico
 - Stadium III
 - High risk Stadium II
- Werkzame geneesmiddelen
 - 5-Fluorouracil / capecitabine
 - Oxaliplatin

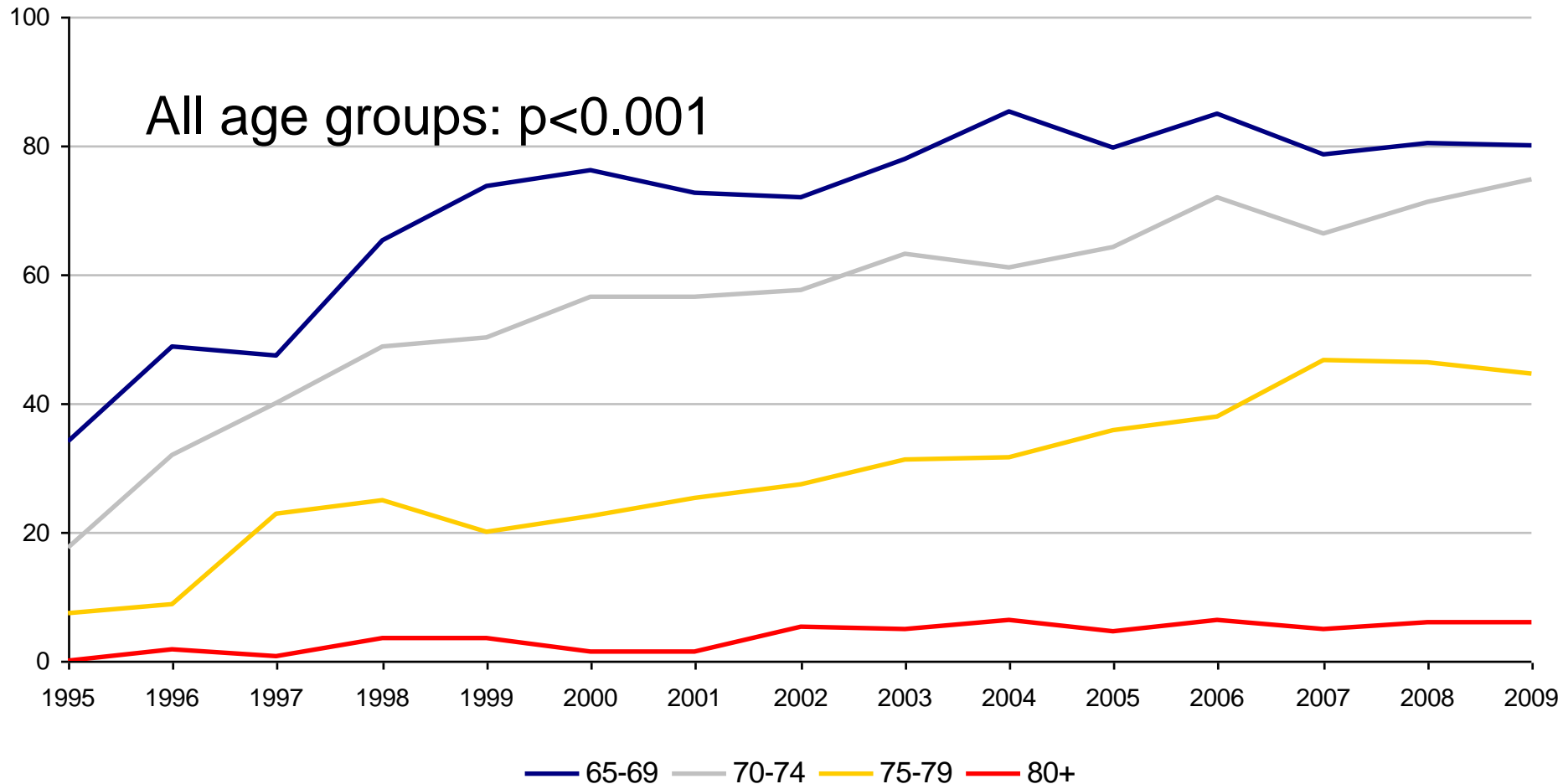


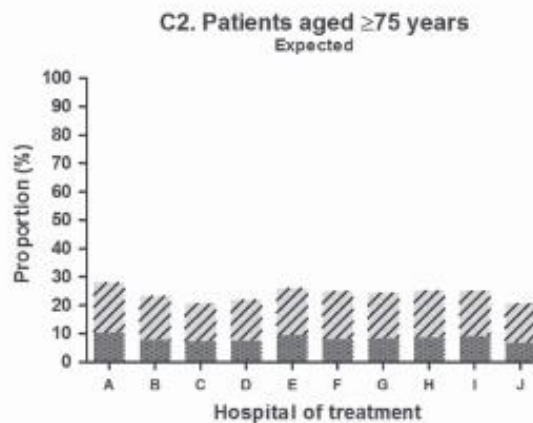
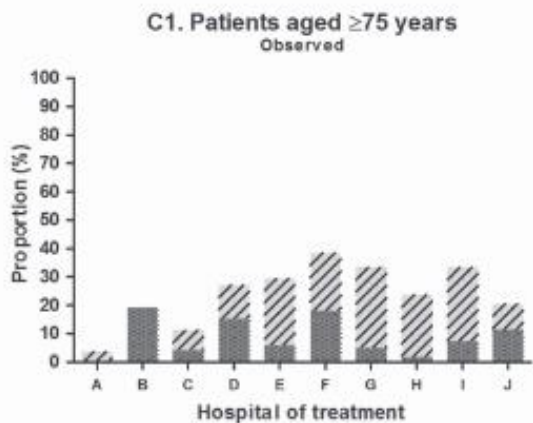
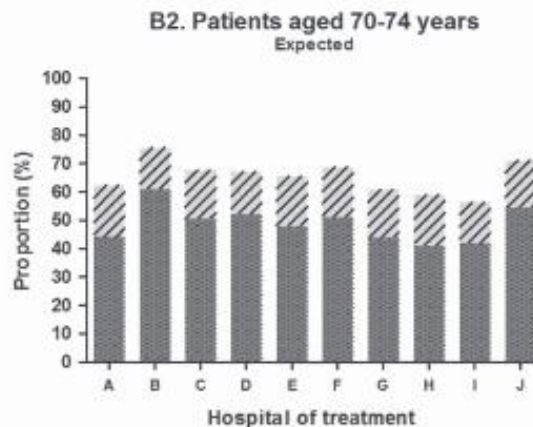
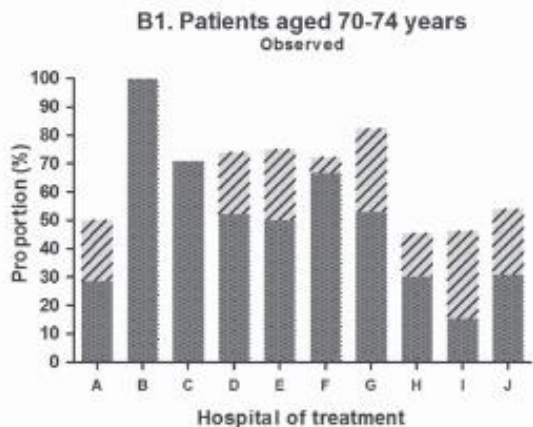
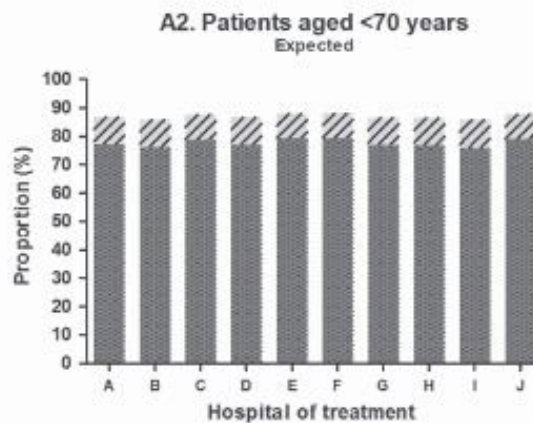
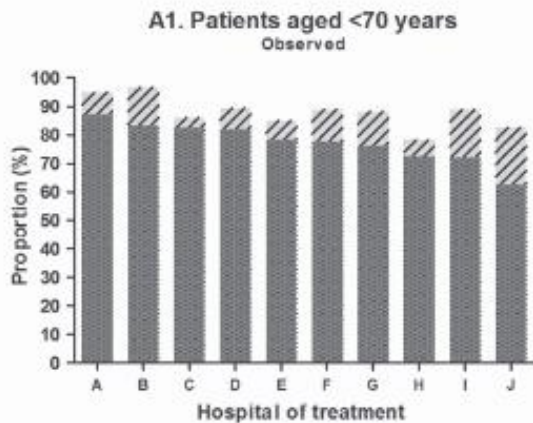
Ontwikkelingen

- Predictieve moleculaire profielen (gen expressie profielen)
- Behandelduur 3 maanden versus 6 maanden (Idea studie)
- Adjuvant Aspirine



Adjuvante chemotherapie Coloncarcinoom st III Nederland (*Van den Broek, Acta Oncol 2012*)



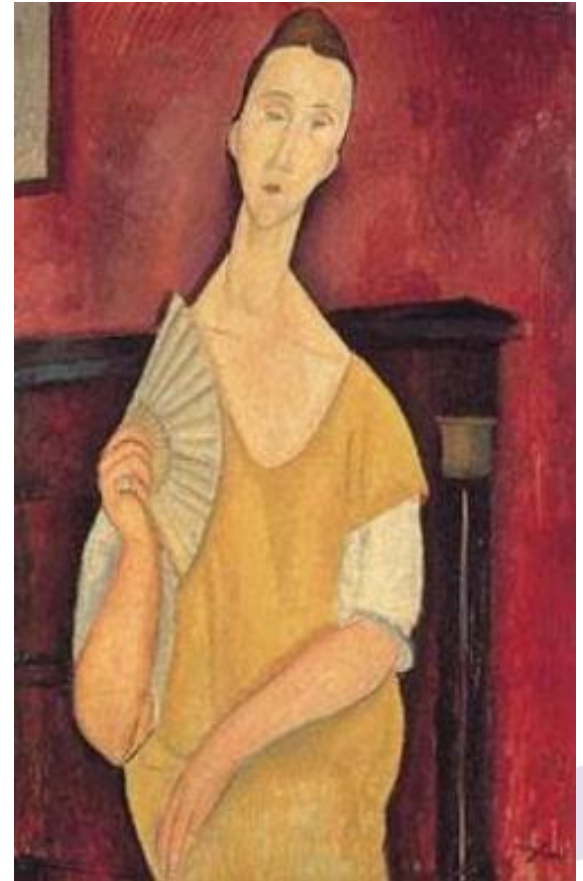


Behandelvariatie
in de IKZ regio
2008-2011
Stadium III

Erning,
Acta oncol 2014

Praktijk variatie

- Onderbehandeling
 - Sterfte door coloncarcinoom
- Overbehandeling
 - Sterfte door complicaties
 - Zichtbaar : 30 dagen sterfte
 - Onzichtbaar: toename concurrerende doodsoorzaken



“Evidence basis” voor behandeling van ouderen

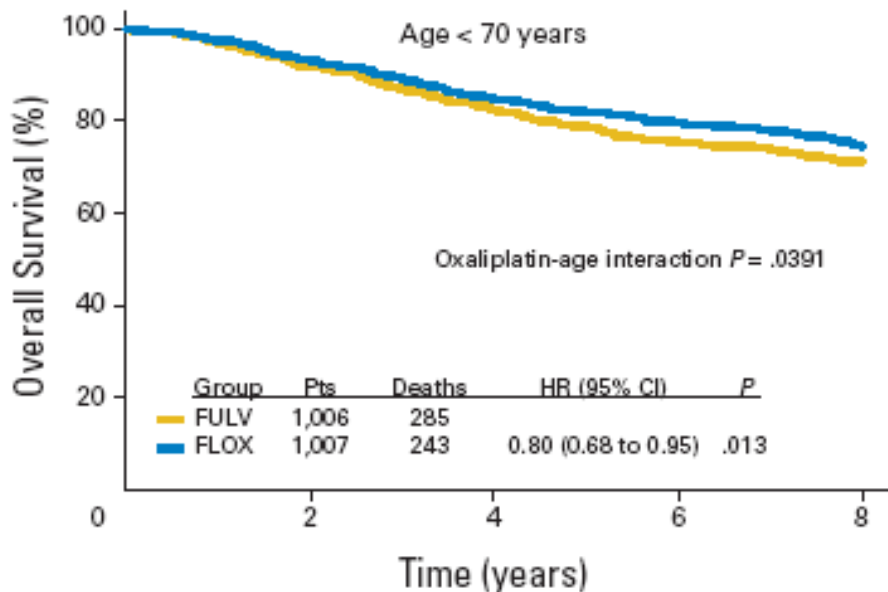
- Gerandomiseerde klinische studies
 - Per leeftijd categorie kunnen uitkomsten en bijwerkingen bestudeerd worden
 - Beperking: Selectiebias:
 - Studie populatie is niet representatief
 - Resultaten moeten “vertaald”
- Observationeel cohort onderzoek
 - Afspiegeling van dagelijkse praktijk
 - Time trends
 - Beperking: Confounding by indication

Cruciale gerandomiseerde adjuvante studies (stadium III)

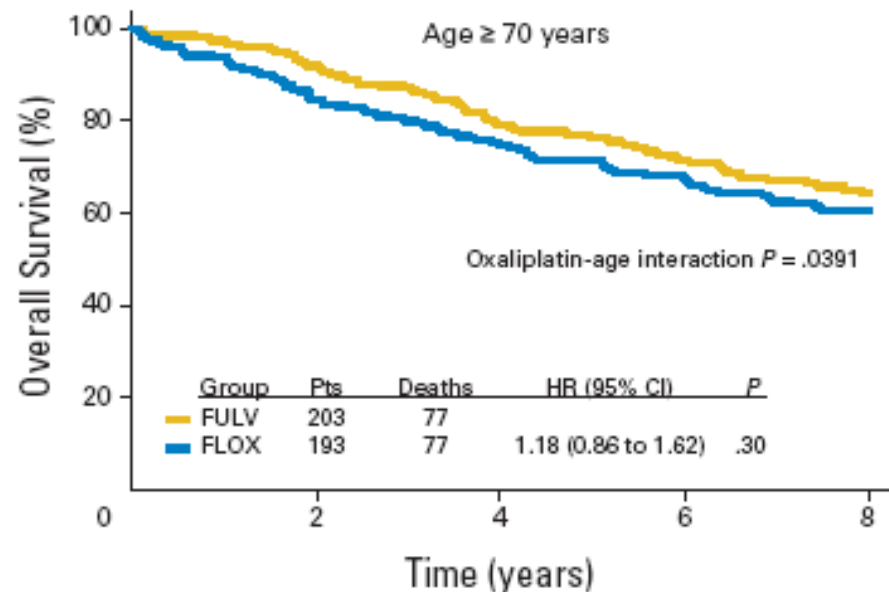
Behandeling	Studie	OS winst All ages	Percentage >70jr	OS winst >70jr	Gr3-4 tox >70
5-FU vs none	Pooled data Gill	5jr OS +14%	15	identiek	15%
addition Oxaliplatin	NSABP- C07	5jr OS +2,7%	16	“5jr OS -4,7%”	65%
addition Oxaliplatin	MOSAIC	5jr OS +4,3%	14	Geen winst	66 %
Capecitabine (1250mg/m ²) vs 5-FU (Mayo)	X-ACT	=	20	=	Dosis reductie 65%

Oxaliplatin As Adjuvant Therapy for Colon Cancer: Updated Results of NSABP C-07 Trial, Including Survival and Subset Analyses

Greg Yothers, Michael J. O'Connell, Carmen J. Allegra, J. Philip Kuebler, Linda H. Colangelo, Nicholas J. Petrelli, and Norman Wolmark



No. at risk				
FULV	915	808	713	376
FLOX	928	832	749	378



No. at risk				
FULV	187	160	142	70
FLOX	161	140	123	59

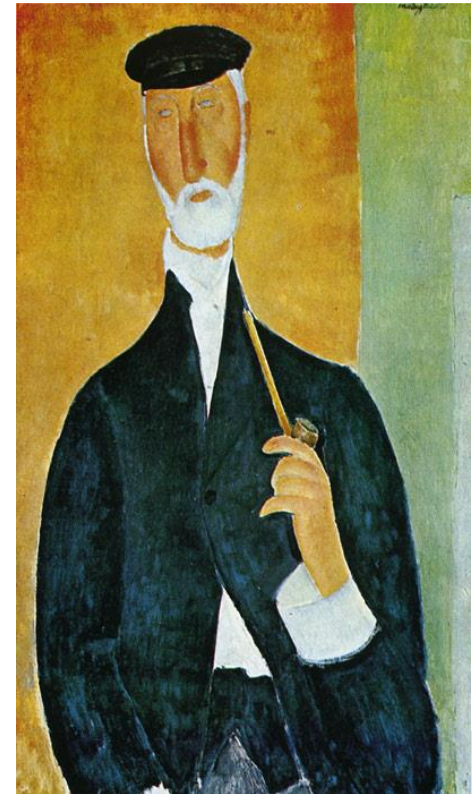
J Clin Oncol 29:3768-3774. 2011

Table 3. Toxicity and Dose Delivered by Age and Treatment

Treatment End Point	Age (years)		
	< 70	70+	All Ages
FULV			
Grade 5 toxicity (death), %	1.1	1.4	1.1
Any grade 4 to 5 toxicity, %	9.3	13.0	9.9
Grade 3 + diarrhea, %	31.1	38.6	32.4
Grade 3 + nausea, %	10.4	14.0	11.0
Grade 3 + vomiting, %	7.5	9.7	7.9
Grade 2 + neurosensory function, %	3.4	4.3	3.6
FLOX			
Grade 5 toxicity (death), %	0.9	3.6	1.3
Any grade 4 to 5 toxicity, %	10.4	19.3	11.8
Grade 3 + diarrhea, %	36.3	47.9	38.1
Grade 3 + nausea, %	14.4	21.9	15.6
Grade 3 + vomiting, %	11.1	17.2	12.1
Grade 2 + neurosensory function, %	32.1	20.9	30.4

Werkzaamheid versus Effectiviteit

- Een werkzaam middel kan effectiviteit verliezen:
 - Toxiciteit
 - Onvoldoende dosis adherentie
 - Andere doodsoorzaken
- Effectiviteit hangt af van de selectie van de studiepoulatie



Capecitabine

- Adjuvant (RCTs) vergeleken met bolus 5-FU schema's
- Geen directe vergelijking met 48 uur 5-FU infusie
- Focus -2 studie (RCT) (Seymour, Lancet 2011):
 - Stadium IV
 - patienten die geen kandidaat waren voor full dose combinatie therapie
 - Randomisatie tussen capecitabine vs 48 uur iv 5-FU
 - Werkzaamheid en QOL identiek
 - Graad 3 toxiciteit 40 vs 30%

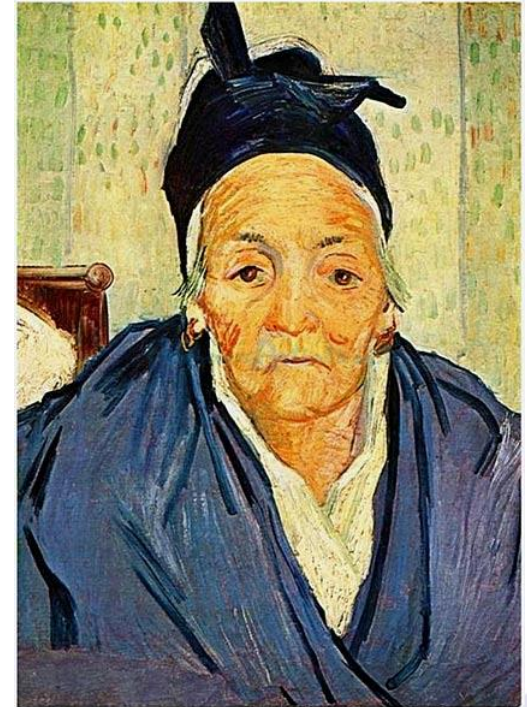
Conclusies gerandomiseerd onderzoek

- Voor vitale oudere patiënten met High risk coloncarcinoom
 - Verbetert 5-FU de 5 jaar OS met 14%
 - Geeft toevoeging van oxaliplatin: geen of minimale winst
 - Lijkt capecitabine even werkzaam als 5-FU/LV
 - Maar wellicht toxischer

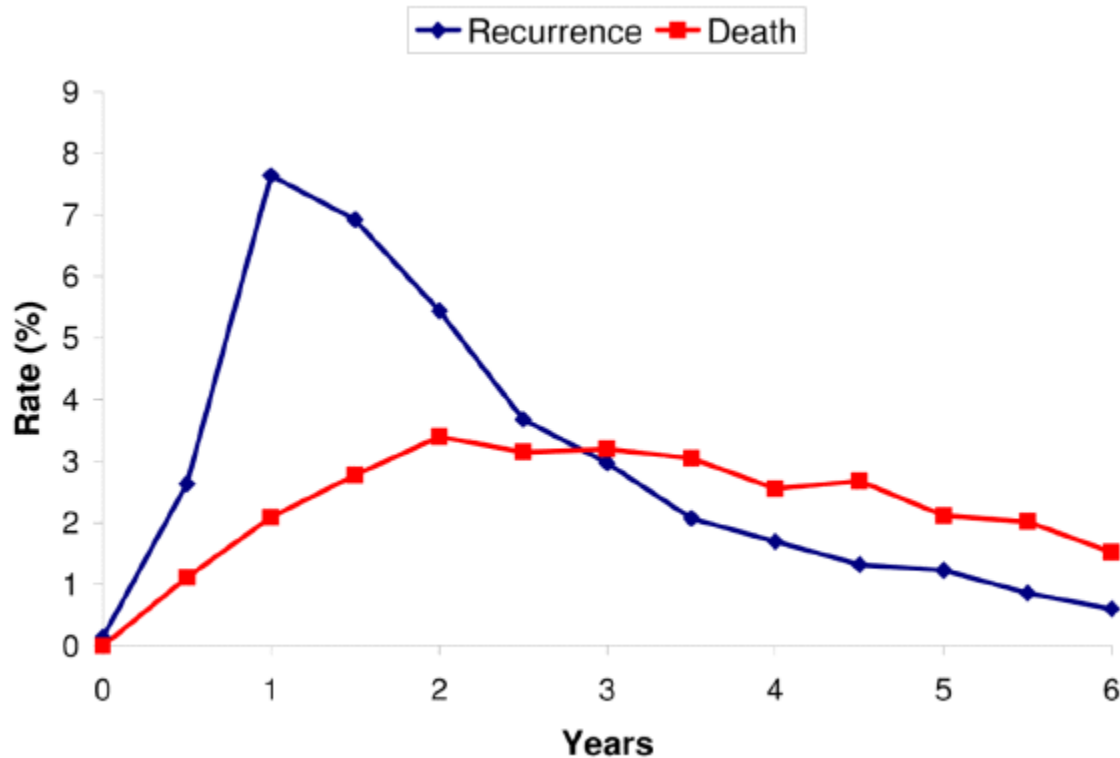


Optimale selectie van ouderen voor adjuvante therapie

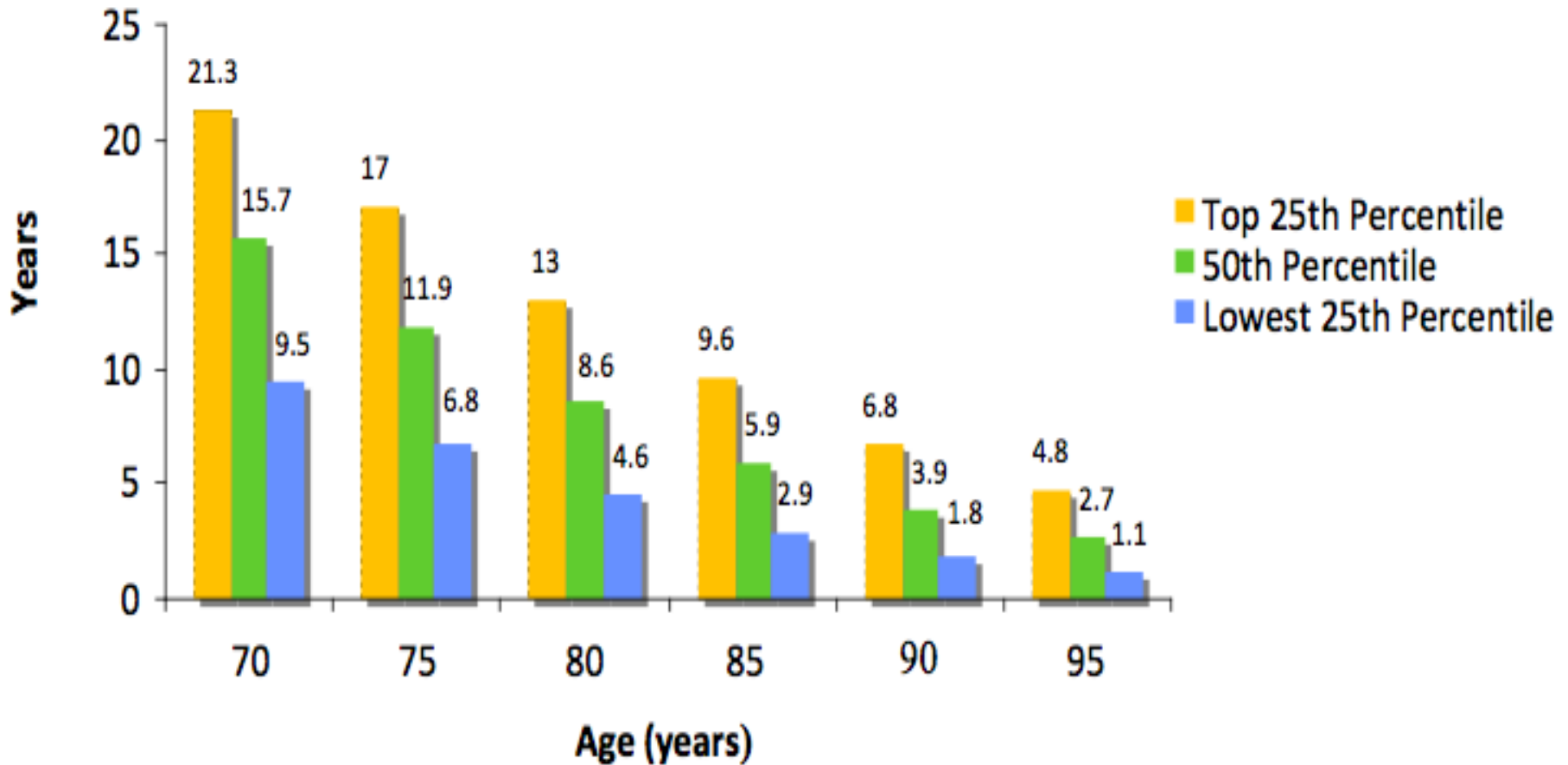
- Inschatten recidief risico
- Inschatten andere gezondheidsrisico's
 - Sterfte / Levensverwachting
 - Bijwerkingen
- Geriatriesch assessment
- Comorbiditeit



Recidieven coloncarcinoom



Life Expectancy for Women



Walter, JAMA 2001

“ Wat moet ik inleveren om wat te kunnen krijgen ”

- Stadium III: Behandeling met 5-FU geeft 14% toename 5 jaar OS
 - Voor gemiddelde 70 jarige vrouw (levensverwachting 16 jaar) vertaalt dit naar gemiddeld 23 maanden levensverlenging
 - 75 jarige (levensverwachting 12 jaar): 16 maanden levensverlenging
 - 80 jarige (levensverwachting 9 jaar) : 11 maanden levensverlenging

Doodsoorzaken patiënten stadium III coloncarcinoom

	No chemotherapy N (%)	Chemotherapy N (%)	p-value
Recurrence			0.042
No	117 (68.0)	116 (65.9)	
Yes	46 (26.8)	58 (33.0)	
Unknown	9 (5.2)	2 (1.1)	
Dead			<0.001
No	56 (32.6)	115 (65.3)	
Yes	116 (67.4)	61 (34.7)	
Causes of death			<0.001
Primary tumour	37 (31.9)	43 (70.5)	
Complications surgery	23 (19.8)	0 (0.0)	
Complications chemotherapy	0 (0.0)	4 (6.5)	
Other tumour	5 (4.3)	7 (11.5)	
Heart failure	7 (6.0)	0 (0.0)	
Other	28 (24.2)	5 (8.2)	
Unknown	16 (13.8)	2 (3.3)	