

10. addz - Jahrestagung

Adjuvante und neoadjuvante Therapie beim KRK

PD Dr. med. Christian Pox
Bremen



S3 Leitlinie Kolorektales Karzinom 2017 Update 2017



Themenkomplex I	Primärprävention
Themenkomplex II	Screening
Themenkomplex III	Risikogruppen
Themenkomplex IV	Endoskopie/Polypenmanagement
Themenkomplex V	Präoperative Diagnostik und Chirurgie
Themenkomplex VI	Adjuvante/Neoadjuvante Therapie
Themenkomplex VII	Therapie bei Metastasierung und in der palliativen Situation
Themenkomplex VIII	Nachsorge



Krankenhaus
St. Joseph-Stift Bremen

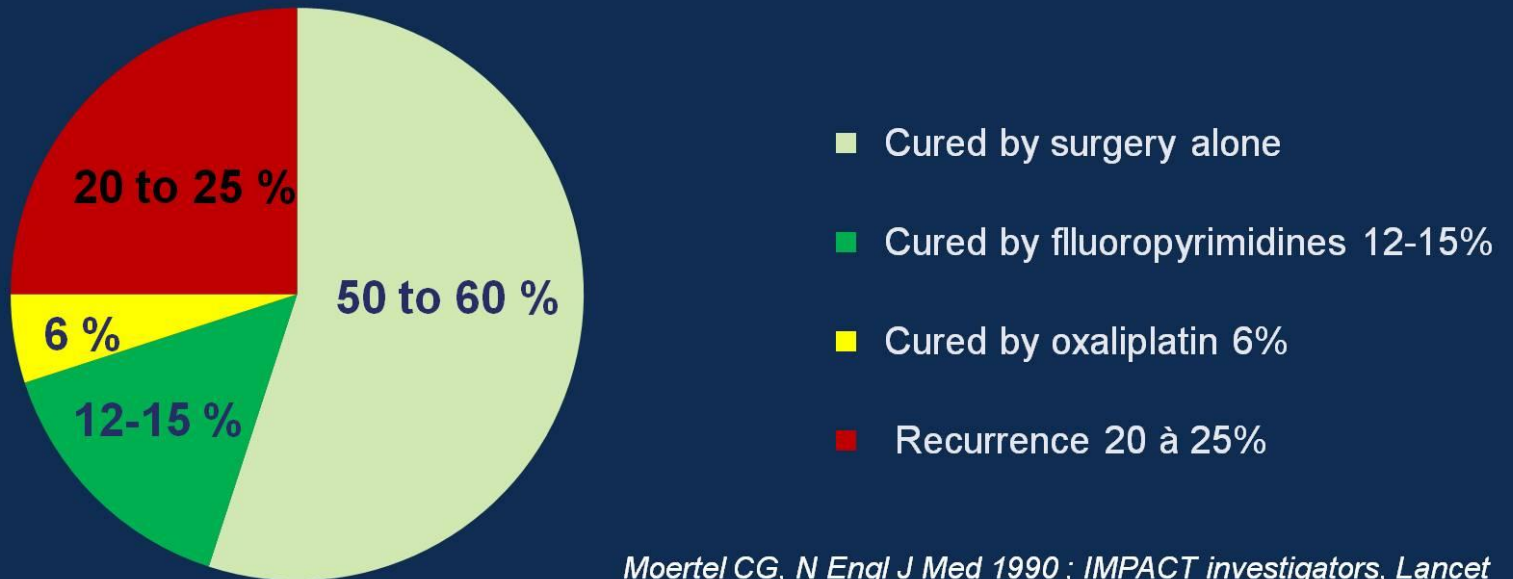
Eine Einrichtung der St. FRANZISKUS-Stiftung Münster

LEITLINIENPROGRAMM **ONKOLOGIE**



Adjuvant Therapy for Colon Cancer Stage III

Evolution



*Moertel CG, N Engl J Med 1990 ; IMPACT investigators, Lancet 1995; André T, J Clin Oncol. 2009; Yothers G, J Clin Oncol 2011
Haller D, J Clin Oncol 2011*



Kolonkarzinom UICC III – Adjuvante Therapie

IDEA

- Weltweite Initiative - 3 vs. 6 Monate FOLFOX/CAPOX
- 6 Phase III Einzelstudien, gepoolte Analyse
- insgesamt > 12000 Patienten, individuelle Pat-Daten

Trial	Regimen(s)	Stage III Colon Cancer Patients*	Enrolling Country
TOSCA	CAPOX or FOLFOX4	2402	 Italy
SCOT	CAPOX or mFOLFOX6	3983 	UK, Denmark, Spain, Australia, Sweden, New Zealand
IDEA France	CAPOX or mFOLFOX6	2010	 France
C80702	mFOLFOX6	2440	 US, Canada
HORG	CAPOX or FOLFOX4	708	 Greece
ACHIEVE	CAPOX or mFOLFOX6	1291	 Japan

*Only stage III colon cancer patients were included in the primary analysis



Kolonkarzinom UICC III – Adjuvante Therapie

IDEA - Toxizität

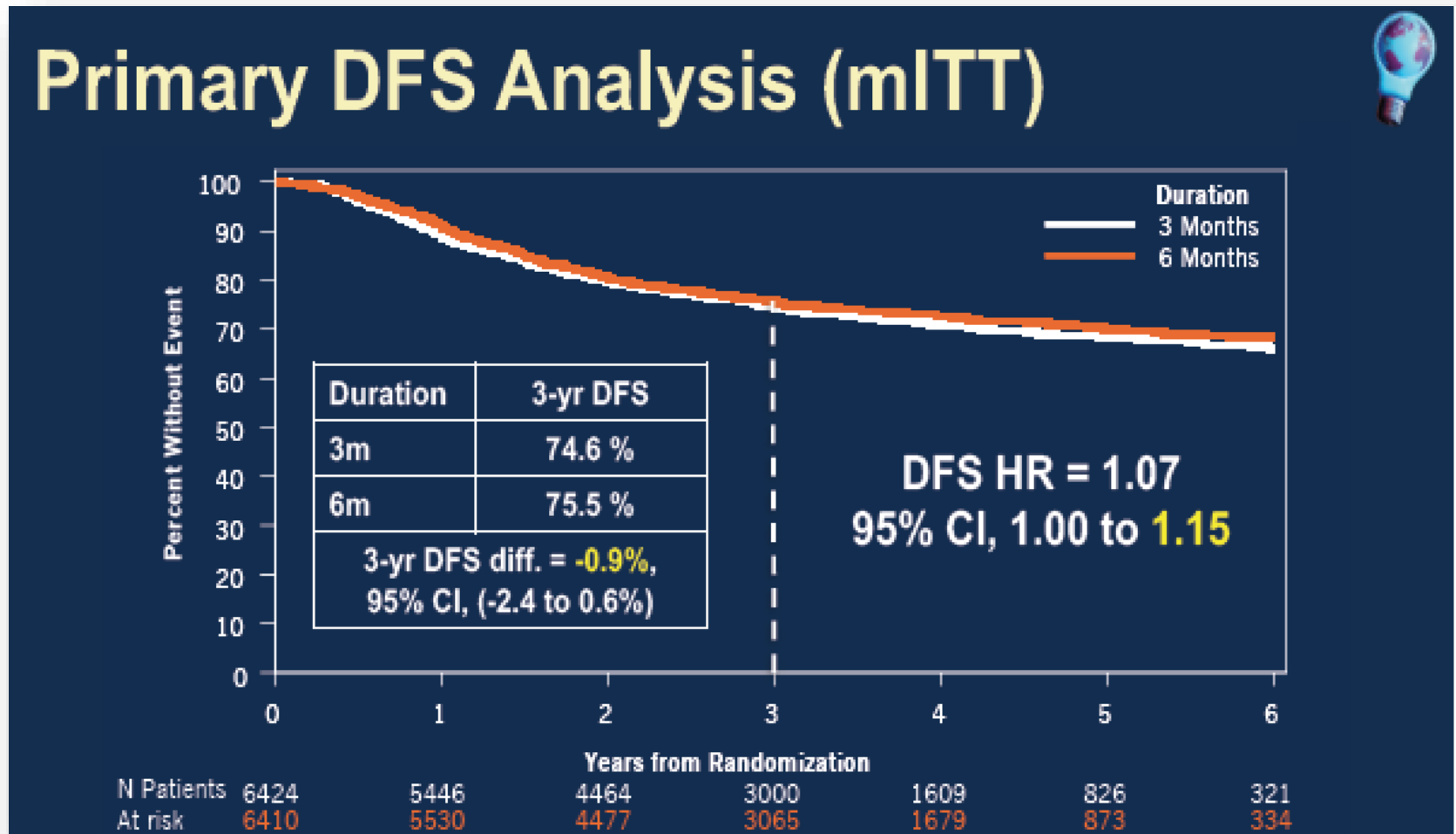
Adverse Events	FOLFOX			CAPOX		
	3m Arm	6m Arm	p-value ¹	3m Arm	6m Arm	p-value ¹
Overall						
G2	32%	32%	<.0001	41%	48%	<.0001
G3-4	38%	57%		24%	37%	
Neurotoxicity						
G2	14%	32%	<.0001	12%	36%	<.0001
G3-4	3%	16%		3%	9%	
Diarrhea						
G2	11%	13%	<.0001	10%	13%	0.0117
G3-4	5%	7%		7%	9%	

¹Chi-squared test for trend; Total of 19 grade 5 events; Adverse events only collected on first 617 patients enrolled to SCOT trial



Kolonkarzinom UICC III – Adjuvante Therapie

IDEA - DFS



Kolonkarzinom – Adjuvante Therapie – Hintergrund

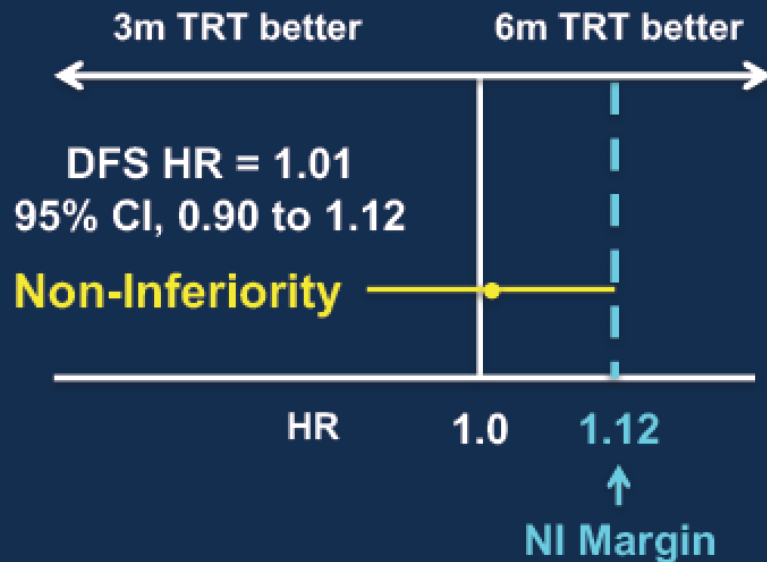
Stage (UICC)	TNM	r5yOSR
Stage I	T1,T2 N0	97.1%
Stage IIA	T3 N0	87.5%
Stage IIB	T4 N0	71.5%
Stage IIIA	T1/2 N1	87.7%
Stage IIIB	T1/2 N2	75.0%
Stage IIIB	T3 N1	68.7%
Stage IIIC	T3 N2	47.3%
Stage IIIC	T4 N1	50.5%
Stage IIIC	T4 N2	27.1%



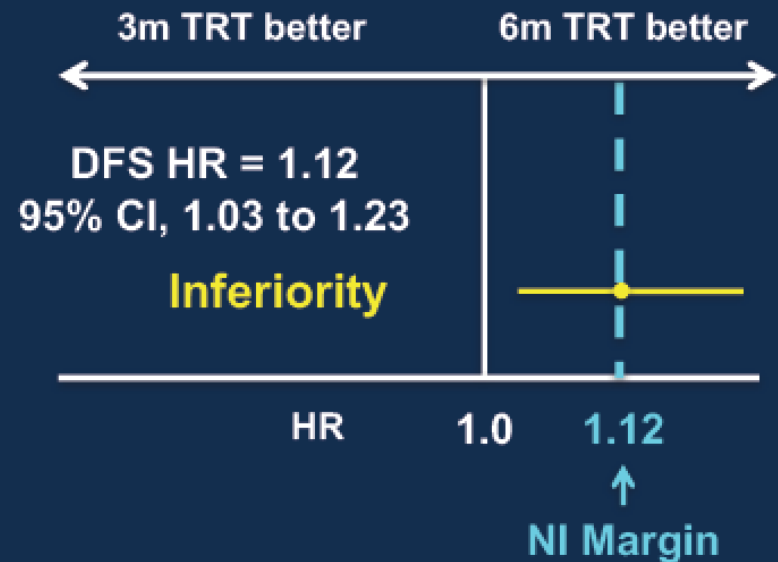
Kolonkarzinom UICC III – Adjuvante Therapie

IDEA - DFS

T1-3 N1 (58.7%)



T4 or N2 (41.3%)



TRT: treatment

Interaction p-value = 0.11



Krankenhaus
St. Joseph-Stift Bremen

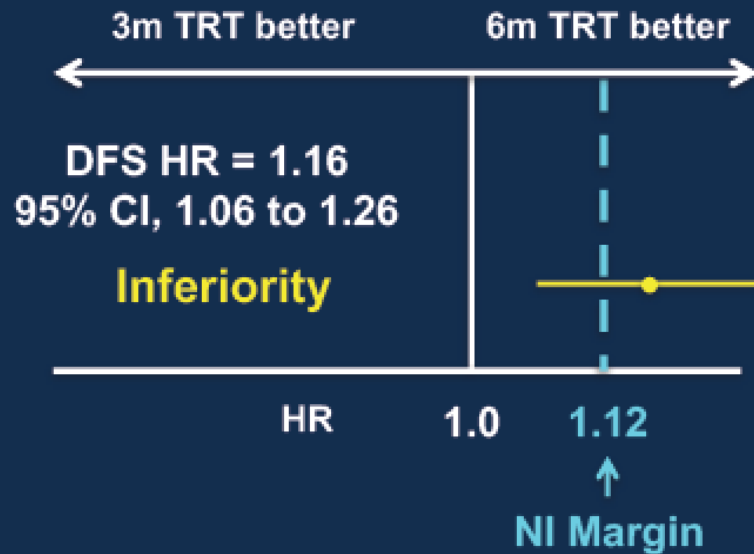
Eine Einrichtung der St. FRANZISKUS-Stiftung Münster

Shi et al, Plenary Session, ASCO 2017, LBA #001

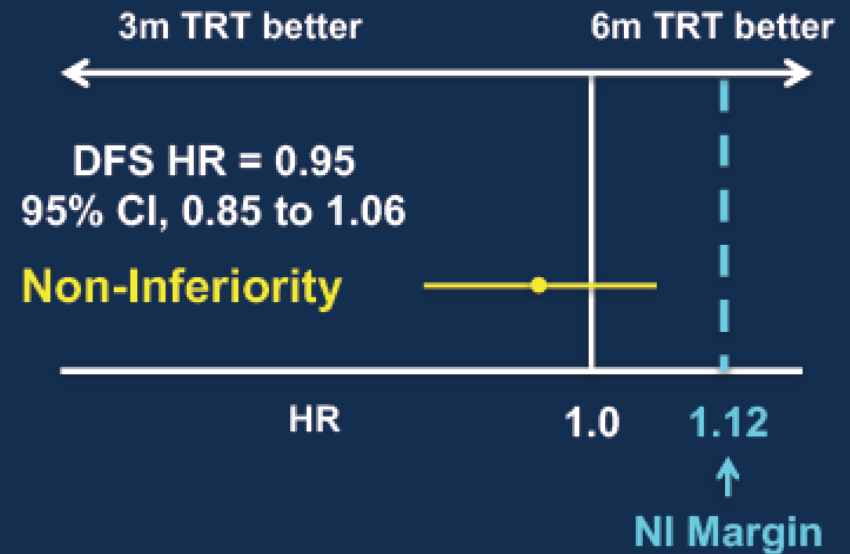
Kolonkarzinom UICC III – Adjuvante Therapie

IDEA - DFS

FOLFOX



CAPOX



TRT: treatment

Interaction p-value = 0.11



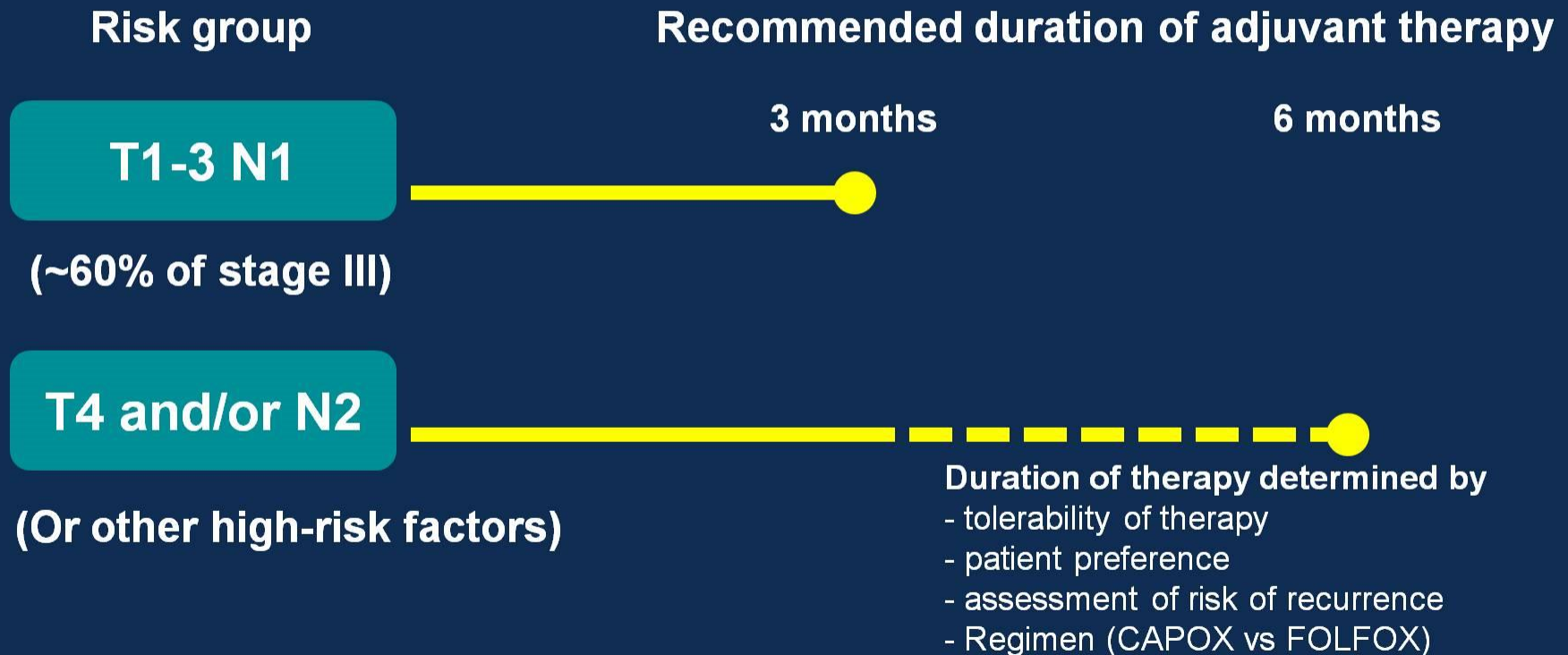
Krankenhaus
St. Joseph-Stift Bremen

Eine Einrichtung der St. FRANZISKUS-Stiftung Münster

Shi et al, Plenary Session, ASCO 2017, LBA #001

Kolonkarzinom UICC III – Adjuvante Therapie

IDEA Consensus: Risk-based approach to adjuvant chemotherapy in stage III colon cancer



PRESENTED AT: **ASCO ANNUAL MEETING '17** | **#ASCO17**

Slides are the property of the author. Permission required for reuse.

Presented by: Qian Shi, PhD on behalf of IDEA collaborators



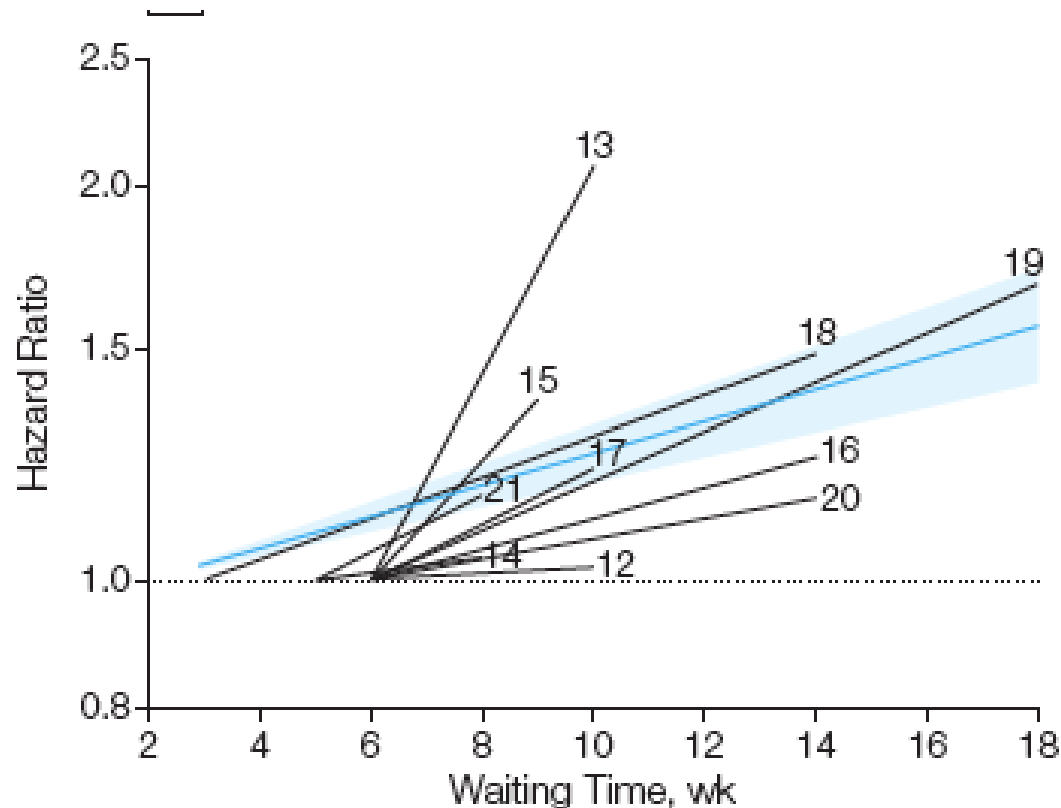
Krankenhaus
St. Joseph-Stift Bremen

Eine Einrichtung der St. FRANZISKUS-Stiftung Münster

Presented By Heinz-Josef Lenz at 2017 ASCO Annual Meeting

Kolonkarzinom adj. CTX – Beginn

Meta-Analyse 10 Studien mit 15.410 Patienten



T3N2-Kolonkarzinom : Beginn adj. CTX nach 4 Wochen 5 JÜL 60%;
Beginn nach 8 Wo. 54%, Beginn nach 12 Wochen 48%



Kolonkarzinom adj. CTX – Beginn

8.2.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Die adjuvante Chemotherapie sollte baldmöglichst postoperativ eingeleitet werden.	
Level of Evidence 3b	Quellen: [868-870]	
	Starker Konsens	

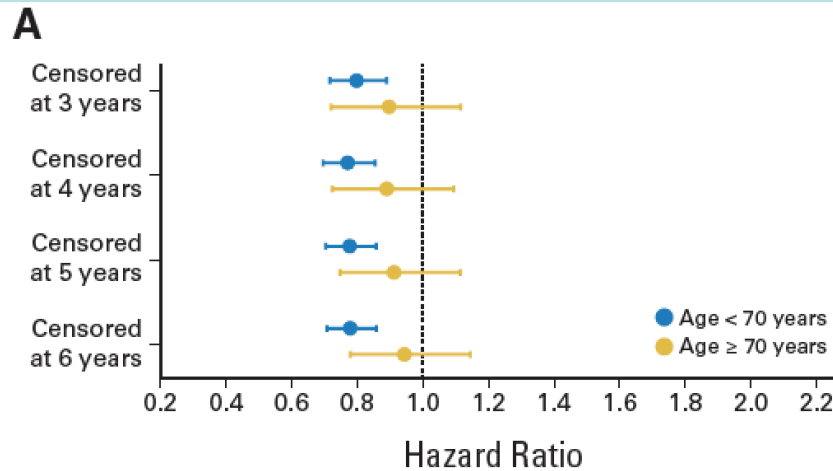
8.3.	Evidenzbasiertes Statement	2017
Level of Evidence 1b	In den randomisierten Studien wurde die adjuvante Chemotherapie innerhalb von 8 Wochen eingeleitet.	



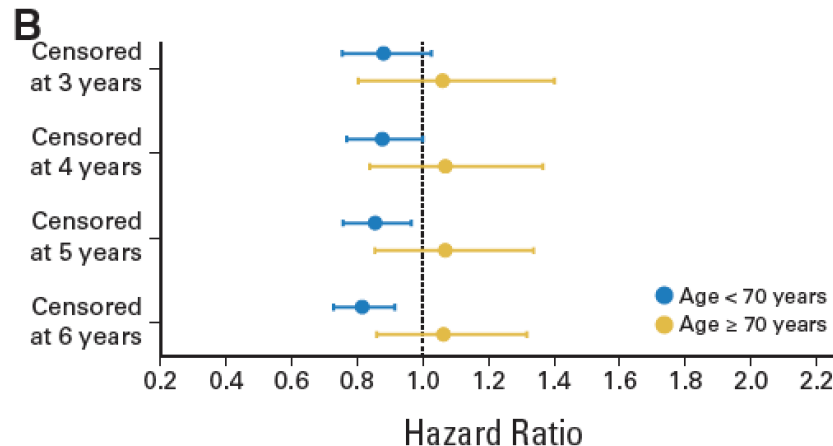
Kolonkarzinom adj. CTX Oxaliplatin – Alter

Accent-Database, Daten von 7 Phase III-Studien, adj. Therapie beim Kolonkarzinom, 11.953 < 70 J., 2.575 > 70 J.

Disease free survival



Overall survival



Kolonkarzinom adj. CTX Oxaliplatin – Alter

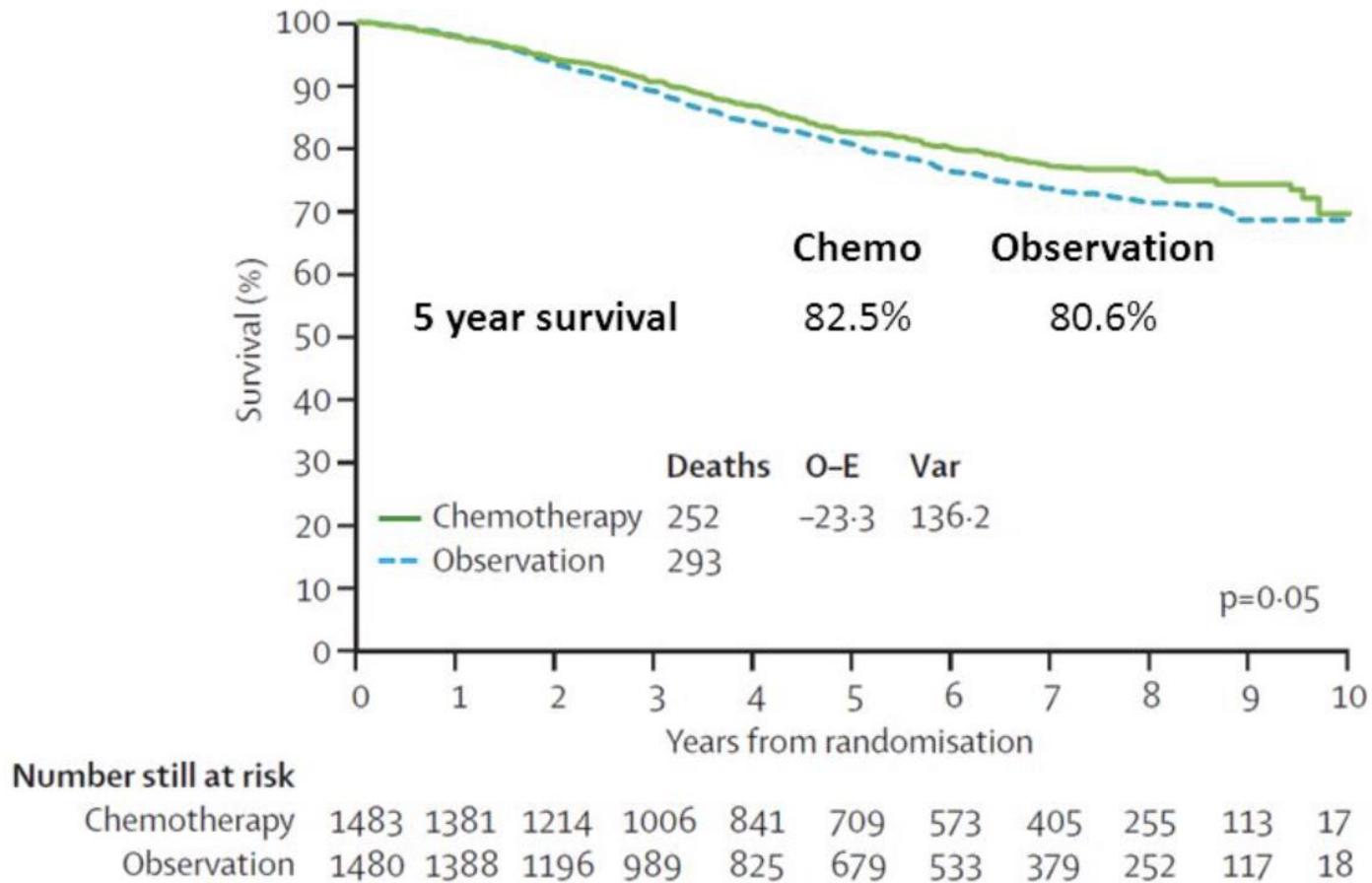
8.1.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
EK	Alleine aus Altersgründen sollte eine adjuvante Chemotherapie nicht unterlassen werden. Bei Patienten über 75 Jahre gibt es jedoch keine ausreichende Evidenz für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie.	
	Starker Konsens	

8.10.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten über 70 Jahre sollte eine Oxaliplatin-haltige Therapie nicht erfolgen.	
Level of Evidence 2b	Quellen: [863, 930-933]	
	Konsens	



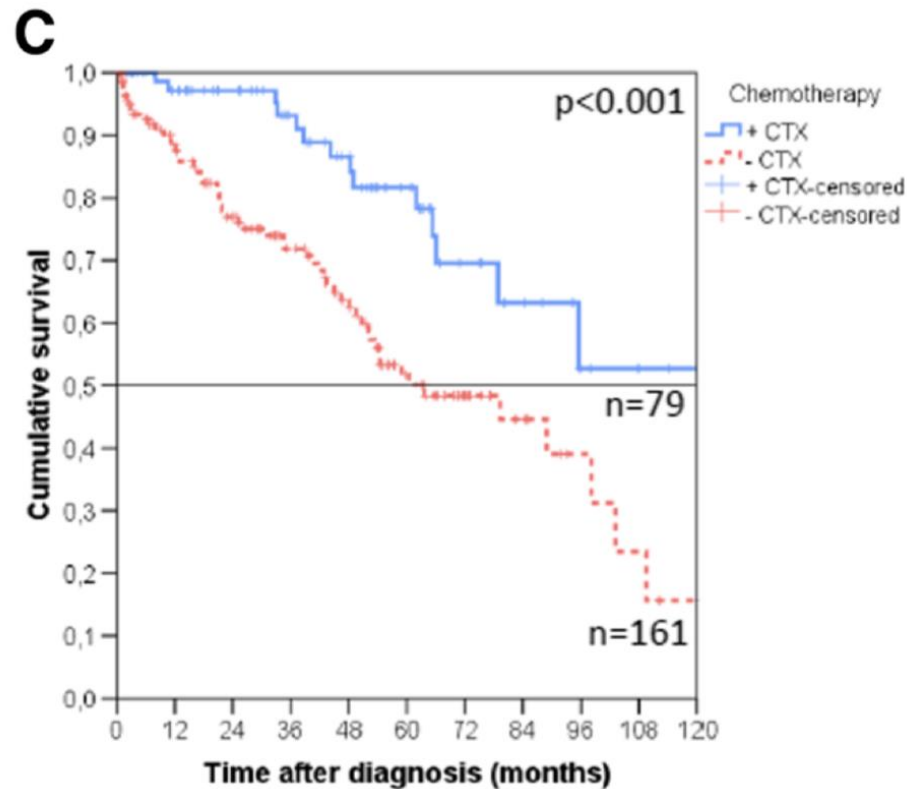
Kolonkarzinom UICC II – adj. CTX

Prospektive randomisierte Studie aus GB, 3239 KRK-Patienten UICC II
davon 2241 mit Kolonkarzinom, 5-FU vs. ø 5-FU



Kolonkarzinom UICC II – adj. CTX bei T4-Tumore

Retrospektive Analyse aus Bayern, 1.987 UICC II Kolonkarzinome
2002-2012, 240 T4-Karzinome < 80 J.



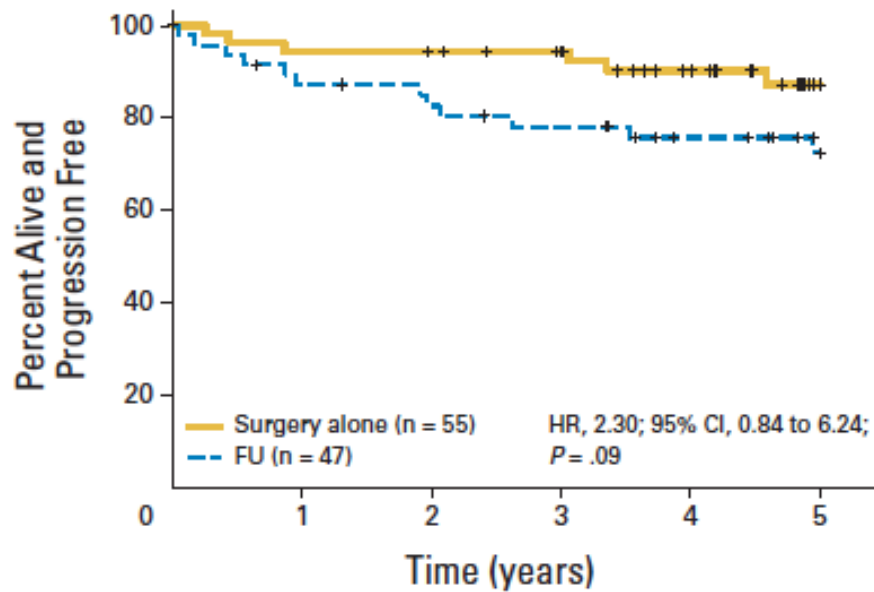
Nutzen besonders G2/3-Tumore; OXA vs. 5-FU ohne Einfluss



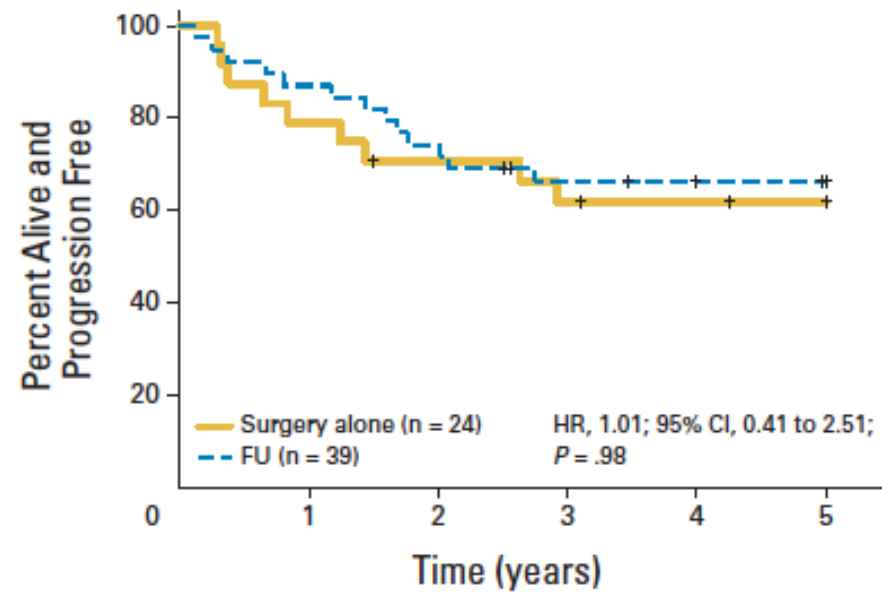
Kolonkarzinom UICC II – adj. CTX, Einfluss durch MSI

Progressionsfreies Überleben

Stadium II
dMMR = MSI-H



Stadium III
dMMR = MSI-H



Kolonkarzinom UICC II – adj. CTX

8.5.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad 0	Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b	Quellen: [880-884]	
	Starker Konsens	
8.6.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.	
Level of Evidence 3b	Quellen: [704, 879, 890]	
	Starker Konsens	



Kolonkarzinom UICC II – adj. CTX

8.8.	Evidenzbasierte Empfehlung	2017
Empfehlungsgrad B	Bei nachgewiesener Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) sollte eine adjuvante Chemotherapie im Stadium II nicht erfolgen.	
Level of Evidence 2a		
	Starker Konsens	



Rektumkarzinom – neoadjuvante Therapie

In folgenden Ausnahmefällen kann bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II/III eine primäre Resektion erfolgen:

- cT1/2-Tumore im unteren und mittleren Drittel mit bildgebend fraglichen Lymphknotenbefall
- cT3a/b-Tumore im mittleren Drittel mit in der MRT nur limitierter Infiltration ins perirektale Fettgewebe (cT3a: <1 mm, cT3b: 1-5 mm) und ohne bildgebenden Verdacht auf Lymphknotenmetastasen oder extramuraler Gefäßinvasion (EMVI-) bei adäquater Qualitätssicherung der MRT-Diagnostik und der TME-Chirurgie.

Empfehlungsgrad C, Expertenkonsens, starker Konsens



Tumorstadium Rektumkarzinom – Rezidivrate

	pT2	<i>P</i> ^a	pT3a	<i>P</i> ^a	pT3b	<i>P</i> ^a	pT4
ERCRC							
Any pN		0.9298		<0.0001		0.4700	
%	9.0		10.4		26.3		33.4
CI	5.1–12.8		6.0–14.7		20.6–31.6		17.3–46.3
<i>n</i>	225		220		294		46
pN0		0.1743		0.0030		0.3977	
%	7.8		5.5		15.4		10.0
CI	3.6–11.8		1.1–9.8		8.1–22.2		0.0–22.2
<i>n</i>	175		125		117		21
pN1,2		0.6818		0.0011		0.0616	
%	13.4		17.1		34.0		55.9
CI	2.8–22.1		8.5–24.9		25.8–41.3		27.9–73.0
<i>n</i>	50		95		177		25
SGCRC							
Any pN		0.0051		0.1709		0.9502	
%	13.4		25.5		33.1		28.8
CI	7.7–18.7		18.1–32.2		25.8–39.6		20.4–43.5
<i>n</i>	158		159		212		36
pN0		0.1358		0.8832		0.4724	
%	12.9		19.8		21.0		33.3
CI	6.6–18.8		21.1–27.6		11.5–29.4		0.0–62.1
<i>n</i>	124		98		91		6
pN1,2		0.0517		0.3943		0.4721	
%	15.3		34.5		42.9		25.1
CI	2.0–26.7		20.9–45.7		32.1–52.1		7.1–39.6
<i>n</i>	34		61		121		30

Deutlicher Unterschied zwischen T3a (< 5 mm Infiltration) und T3b



Rektumkarzinom – TME + Radiotherapie?

1861 Pat. aus NL und S mit resezierbarem Rektumkarzinom TME vs. 5x5 Gy + TME, Follow-up 11.6 J.

	10-year local recurrence					10-year overall survival			
	n	RT+TME (%)	TME (%)	p	Interaction	n	RT+TME (%)	TME (%)	p
All eligible patients					p=0.312				
TNM I	507	<1%	3%	0.027	..	507	65%	72%	0.321
TNM II	491	5%	8%	0.212	..	496	50%	55%	0.242
TNM III	622	9%	19%	<0.0001	..	624	39%	37%	0.526
Patients with a negative CRM					p=0.15				
TNM I	497	<1%	3%	0.027	..	497	65%	72%	0.293
TNM II	421	4%	7%	0.355	..	421	51%	57%	0.213
TNM III	435	5%	17%	<0.0001	..	435	50%	40%	0.032
Gesamt		5%	11%				48%	49%	

Benefit LR v.a. Stadium III (weniger Stadium II), OS-Benefit im Stadium III



Rektumkarzinom – Therapie

Die neoadjuvante Radiochemotherapie soll orales Capecitabin oder infusionales 5-Fluorouracil beinhalten.

Empfehlungsgrad A, Evidenzstärke 1b, starker Konsens

Die Operation sollte 6-8 Wochen nach neoadjuvanter Radiochemotherapie erfolgen.

Empfehlungsgrad B, Evidenzstärke 3a, starker Konsens

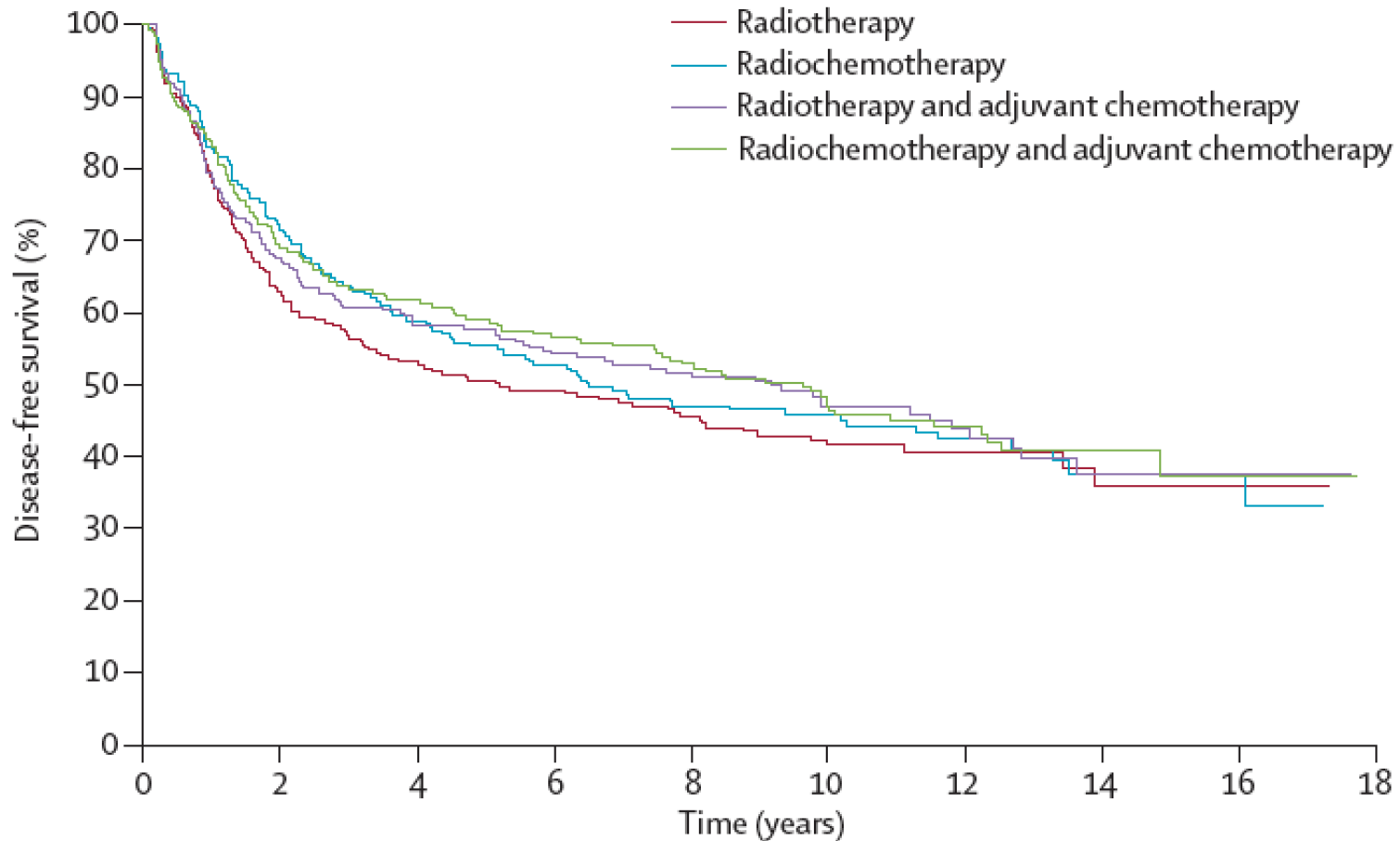
Eine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie kann auf Grundlage der vorhandenen Datenlage beim Rektumkarzinom nicht gegeben werden.

Leitlinienadaptation, Konsens



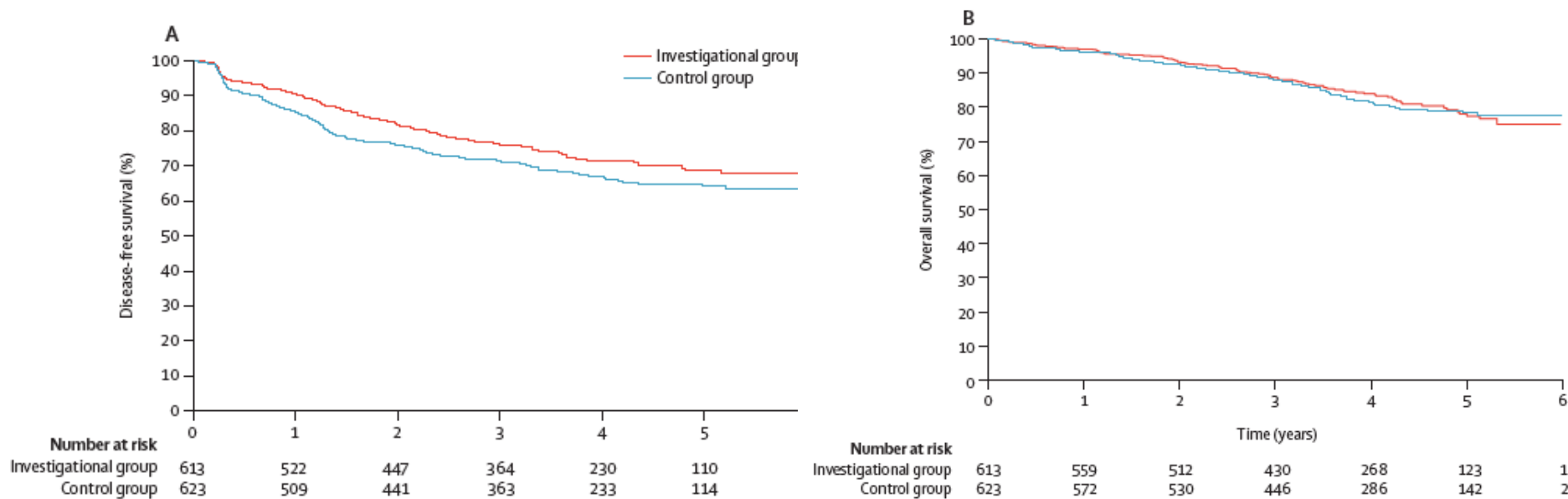
Rektumkarzinom adj. CTX

Randomisierte Studie aus F., 1.011 Pat. mit T3/T4-Rektumkarzinom;
neoadj. Radio-/Radiochemotherapie +/- adj. CTX



Rektumkarzinom – Chemotherapie Intensivierung

1265 Stadium II/III Rektumkarzinom < 12 cm, neoadj. CRTX und adj. CTX 5-FU vs. Oxaliplatin

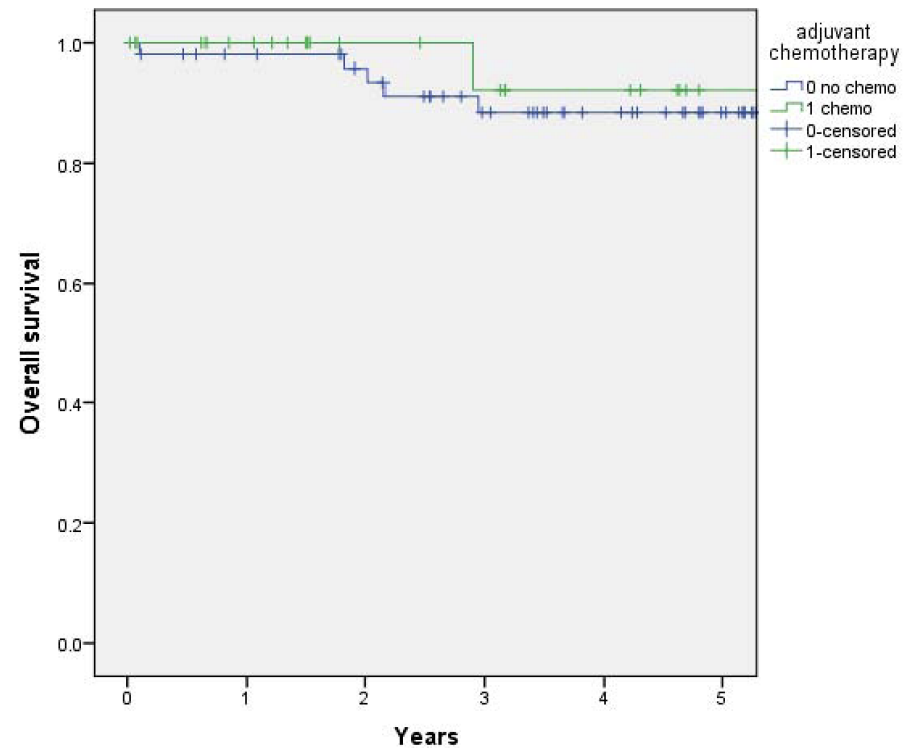
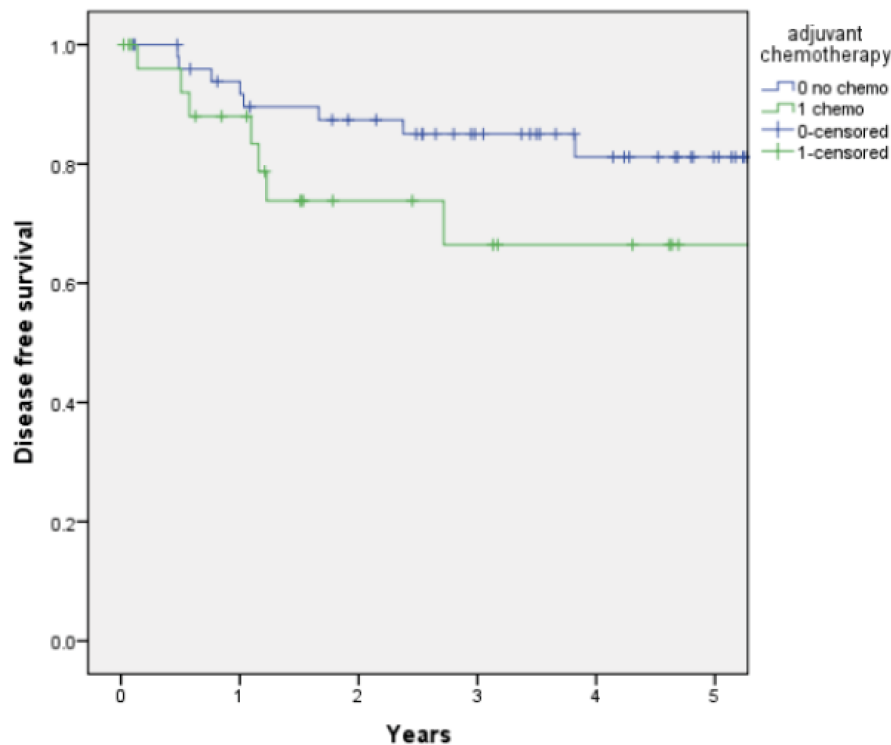


Gesamtüberleben gleich, DFS nach 3 Jahren um 4,7% höher in der Oxaliplatingruppe, Komplette Remission nach Vorbehandlung 17 vs. 13%



Rektumkarzinom – Weglassen der adj. CTX

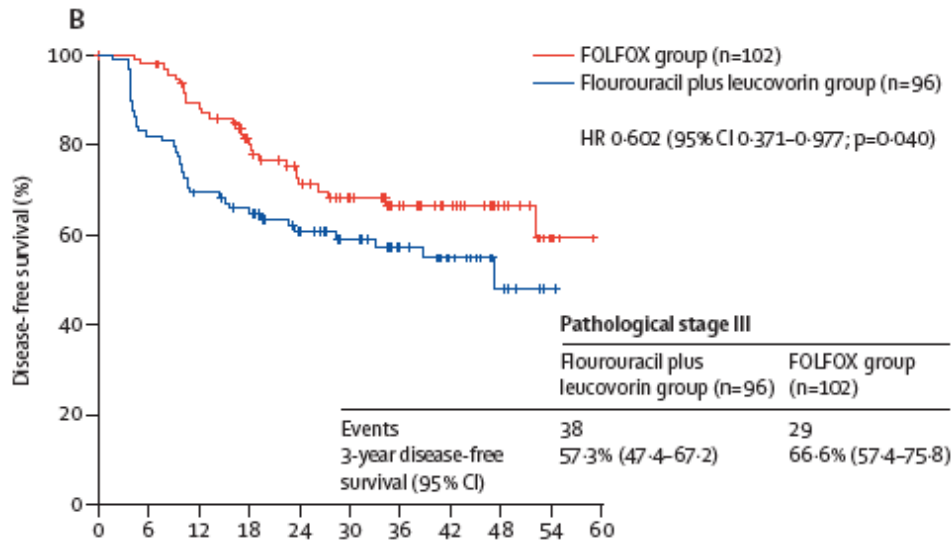
Retrospektive Analyse von 80 Patienten im prätherapeutischen Stadium UICC Stadium II/III und postoperativ ypN0



Rektumkarzinom – Intensivierung adj. CTX

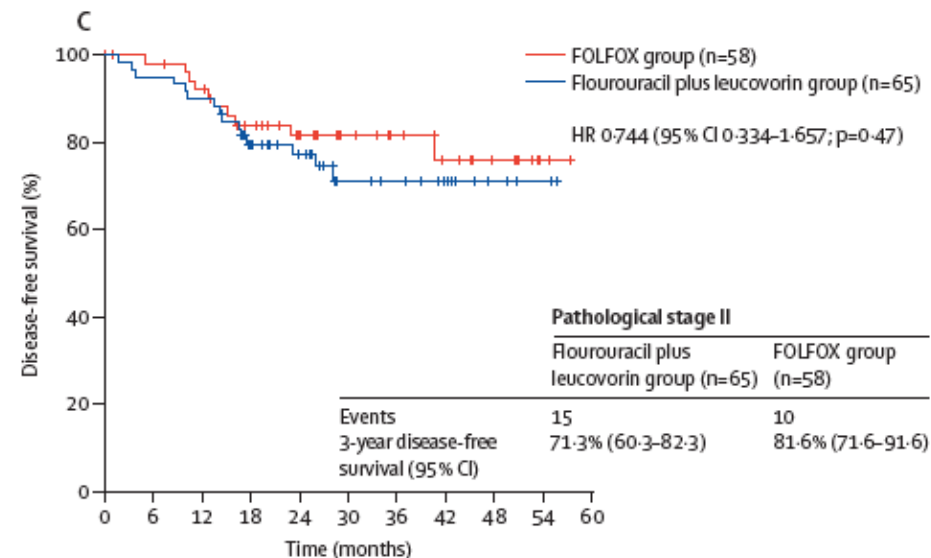
321 Pat. Stadium II/III Rektumkarzinom < 12 cm, neoadj. Radiochemo
5-FU, adj. CTX 5-FU vs. Oxaliplatin (ADORE) Südkorea

Stadium III



3J-DFS 66,6 vs. 57,3% (p=0.04)

Stadium II



3J-DFS 81,6 vs. 71,3% (p=0.47)



Krankenhaus
St. Joseph-Stift Bremen

Eine Einrichtung der St. FRANZISKUS-Stiftung Münster

Hong et al. Lancet Oncol 2014;15:1245–53

Rektumkarzinom UICC III – adj. RCTX

8.29.	Konsensbasierte Empfehlung	2017
EK	Bei histopathologisch bestätigten Risikofaktoren für ein lokoregionäres Rezidiv (u.a. R1-Resektion, intraoperativer Tumoreintriss, pCRM+, unzu-reichender TME-Qualität, pT4, pT3c/d, pN2, extranodale Tumorherde im Mesorektum, pT3 im unteren Rektumdrittel) sollte eine adjuvante Radio-chemotherapie durchgeführt werden.	
	Konsens	



Kolonkarzinom – Adjuvante Therapie – Empfehlungen S3-Leitlinie

Stadium	Empfehlung	Empfehlung/ Evidenz
Stadium III	Oxaliplatin + Fluoropyrimidine – Dauer 6 Monate T1-3, N1 3 Monate?	A/1b
Stadium II mit RF	Fluoropyrimidine	B/3b
Stadium II (T3)	keine	O/1b
Stadium II + MSI-H	keine	B/2a

