

# Entwicklung der medikamentösen Therapie in der neoadjuvanten Situation



Martin Fuchs, München, 17.05.2019

**DKG**  
KREBSGESELLSCHAFT

Zertifiziertes  
Onkologisches Zentrum

**m<sup>ik</sup>**  
MÜNCHEN  
KLINIK

# Problemstellung

**Tab. 1** Therapieergebnisse der CAO/ARO/AIO-94-Studie: Präoperative vs. postoperative Radiochemotherapie mit 5-Fluorouracil (RChT) des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms im UICC-Stadium II und III. (Nach [32])

	Präoperative RChT (%)	Postoperative RChT (%)	p-Wert
Lokalrezidivrate <sup>a</sup>	6	13	0,006
Fernmetastasenrate	36	38	0,84
Krankheitsfreies Überleben <sup>a</sup>	68	65	0,32
Gesamtüberleben <sup>a</sup>	74	76	0,80
Akute Grad-3/4-Toxizität	27	40	0,001
Chronische Grad-3/4 Toxizität	14	24	0,01
Sphinktererhaltende Operation <sup>b</sup>	39	19	0,004

<sup>a</sup>Fünfjahresergebnisse. <sup>b</sup>Im Patientenkollektiv, das vom Operateur vor Randomisierung als exstirpationspflichtig eingeschätzt wurde.

# Rektumkarzinom obere Etage: Leitlinie

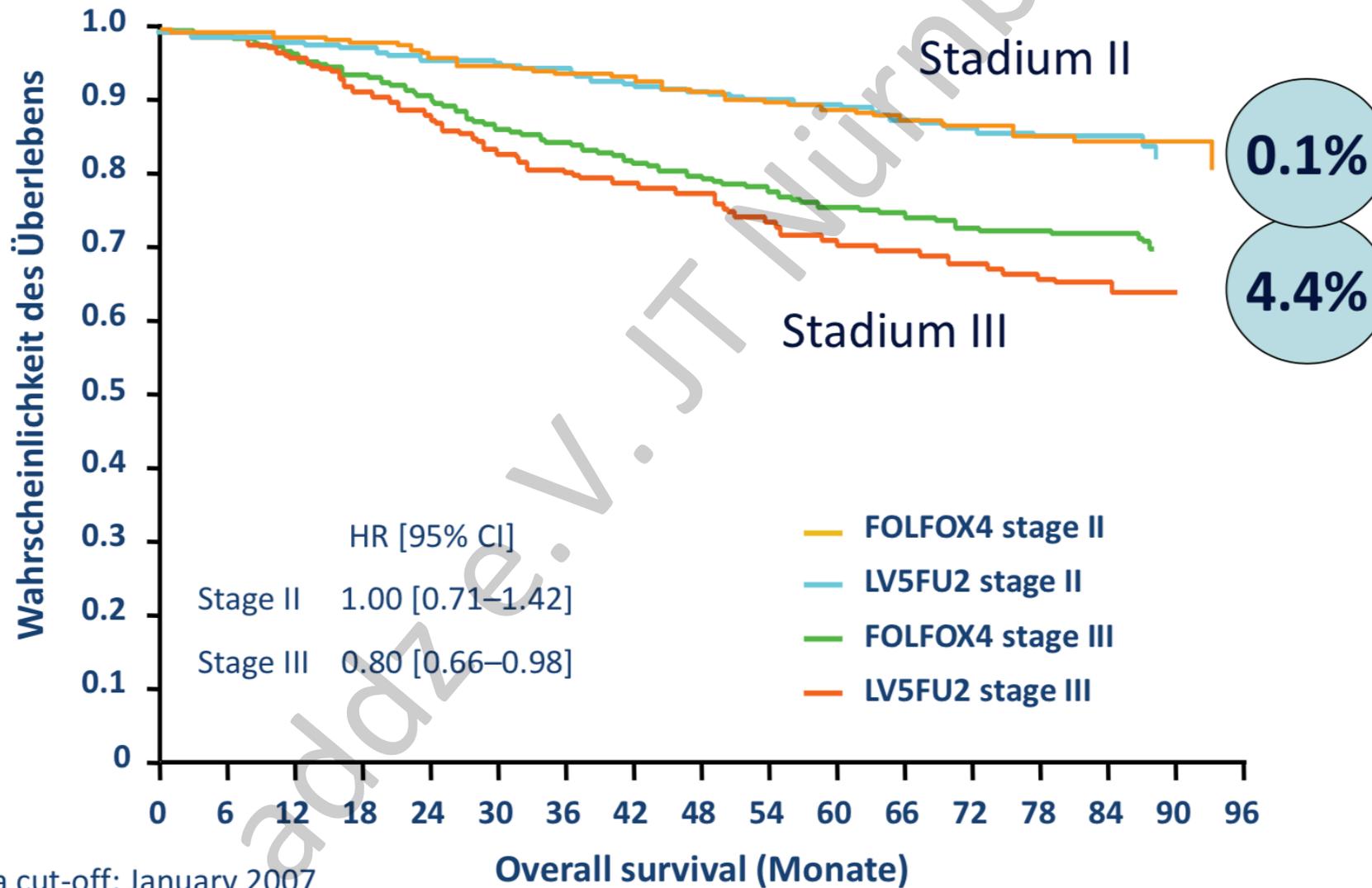
8.20.	Rektumkarzinome im oberen Drittel ohne Risikokonstellation für ein Lokal-rezidiv sollen primär operiert und adjuvant analog zu Kolonkarzinomen behandelt werden.	A	1b	[499, 500]
8.21.	Bei einer Risikokonstellation im oberen Rektumdrittel (z.B. T4, mrCRM+, bildgebend eindeutiger und ausgedehnter Lymphknotenbefall) kann eine präoperative Radio-/Radiochemotherapie erfolgen.	EK		

# Rektumkarzinom obere Etage: Leitlinie: "Therapie wie Colonkarzinom"

## Adjuvante Therapie 3 vs. 6 Monate Colonkarzinom

Bei Patienten mit niedrigem Risiko (T1-3 und N1-Stadium) stellt eine 3-monatige oxaliplatinhaltige Therapie eine gut zu vertretende Alternative zur etablierten 6-Monats-Therapie dar. Obwohl es sich um eine Subgruppenanalyse handelt, überwiegen in der klinischen Einschätzung die Argumente der deutlich geringeren Toxizität. Wird die Therapie über drei Monate gewählt, empfehlen wir die Durchführung mit einem Capecitabin-basierten Regime (CAPOX), da für dieses Regime die Nicht-Unterlegenheit gezeigt wurde.

# Kombinationstherapien in der adjuvanten Situation: OS im Stadium II und III (N0 und N+)



# Rektumkarzinom mittlere und untere Etage: Leitlinie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.17.	In den UICC-Stadien II und III (cT3/4 und/oder cN+) soll bei Tumoren des unteren und mittleren Rektumdrittels eine neoadjuvante Radiochemotherapie oder Kurzzeit-Radiotherapie erfolgen.	A	1b	[490, 492-498]
8.18.	In folgenden Ausnahmefällen kann bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II/III eine primäre Resektion erfolgen: <ul data-bbox="588 896 1651 1349" style="list-style-type: none"><li>• cT1/2-Tumore im unteren und mittleren Drittel mit bildgebend fraglichen Lymphknotenbefall</li><li>• cT3a/b-Tumore im mittleren Drittel mit in der MRT nur limitierter Infiltration ins perirektale Fettgewebe (cT3a: &lt;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.</li></ul>	EK		

# Rektumkarzinom obere Etage: Leitlinie

Nr.	Empfehlungen/Statements	EG	LoE	Quellen
8.33.	Eine Empfehlung für oder gegen eine adjuvante Chemotherapie nach erfolgter neoadjuvanter Radiochemotherapie kann auf Grundlage der vorhandenen Datenlage beim Rektumkarzinom nicht geben werden.	0	5	[517-521]

# Rektumkarzinom obere Etage: Leitlinie

8.28. Die neoadjuvante Chemotherapie vor oder nach Radiochemotherapie (oder als alleinige neoadjuvante Therapie ohne Radio-/Radiochemotherapie) soll außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.

EK

### PRINCIPLES OF ADJUVANT THERAPY

Adjuvant therapy for rectal cancer consists of regimens that include both concurrent chemotherapy/RT and adjuvant chemotherapy. A total of approximately 6 months of perioperative treatment is preferred.

#### Postoperative Adjuvant Chemotherapy:

- **mFOLFOX 6<sup>1,2,3</sup>**  
Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup> IV, day 1,\* leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV day 1,\*\* 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus on day 1, then 1200 mg/m<sup>2</sup>/d x 2 days (total 2400 mg/m<sup>2</sup> over 46–48 hours) continuous infusion. Repeat every 2 weeks to a total of 6 mo perioperative therapy.
- **Simplified biweekly infusional 5-FU/LV (sLV5FU2)<sup>4</sup>**  
Leucovorin 400 mg/m<sup>2</sup> IV day 1, followed by 5-FU bolus 400 mg/m<sup>2</sup> and then 1200 mg/m<sup>2</sup>/d x 2 days (total 2400 mg/m<sup>2</sup> over 46–48 hours) continuous infusion. Repeat every 2 weeks to a total of 6 mo perioperative therapy.
- **Capecitabine<sup>5</sup>**  
Capecitabine<sup>#</sup> 1000–1250 mg/m<sup>2</sup> twice daily days 1–14 every 3 weeks to a total of 6 months perioperative therapy.
- **CAPEOX<sup>6,7</sup>**  
Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup> day 1.\* Capecitabine<sup>#</sup> 1000 mg/m<sup>2</sup> twice daily days 1–14 every 3 weeks. Repeat every 3 weeks to a total of 6 months perioperative therapy.
- **5-FU 500 mg/m<sup>2</sup> IV bolus weekly x 6 + leucovorin 500 mg/m<sup>2</sup> IV weekly x 6, each 8-week cycle. Repeat every 8 weeks to a total of 6 months perioperative therapy.<sup>8</sup>**

#### Dosing Schedules for Concurrent Chemotherapy/RT:

- **XRT + continuous infusion 5-FU<sup>9</sup>**  
5-FU 225 mg/m<sup>2</sup> over 24 hours 5 or 7 days/week during XRT
- **XRT + Capecitabine<sup>10,11</sup>**  
Capecitabine<sup>#</sup> 825 mg/m<sup>2</sup> twice daily 5 d/wk + XRT x 5 weeks
- **XRT + 5-FU/leucovorin<sup>12†</sup>**  
5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> IV bolus + leucovorin 20 mg/m<sup>2</sup> IV bolus for 4 days during week 1 and 5 of XRT

## Management of local/locoregional disease

Postoperative therapy

### Summary of recommendations

Postoperative chemoradiotherapy	<p>May be used selectively in patients with unexpected adverse histopathological features after primary surgery, including</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• positive CRM</li><li>• perforation in the tumour area</li><li>• incomplete mesorectal resection</li></ul> <p>or in other cases with high risk of local recurrence if preoperative RT has not been given</p>
Postoperative chemotherapy	<ul style="list-style-type: none"><li>• Adjuvant ChT after preoperative CRT/RT with postoperative histology (ypTNM) stage III (and 'high-risk' yp stage II) can be considered (level of evidence is lower than in colon cancer)</li><li>• The decision to use postoperative ChT (fluoropyrimidine alone or combined with oxaliplatin) should take into account the predicted toxicity and the risk of relapse</li></ul>

## Management of local/locoregional disease

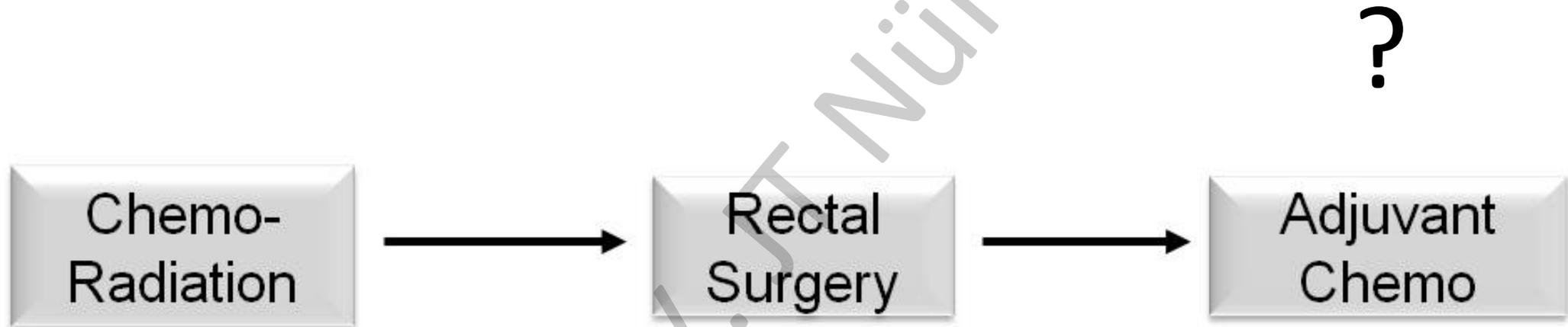
Preoperative (neoadjuvant)  
chemotherapy

### Preoperative chemotherapy

Fluoropyrimidine and oxaliplatin-based NACT, either alone or combined with targeted agents, instead of preoperative CRT in cT3 tumours not threatening the CRM and cT4 tumours in the mid- and upper rectum, is associated with pCR in 25% of early-stage cases

(NACT alone is not recommended for localised, non-metastatic disease outside clinical trials)

# Rektumkarzinom: Therapiealgorithmus



# Verbesserung der Lokalrezidivrate und der Fernmetastasierung

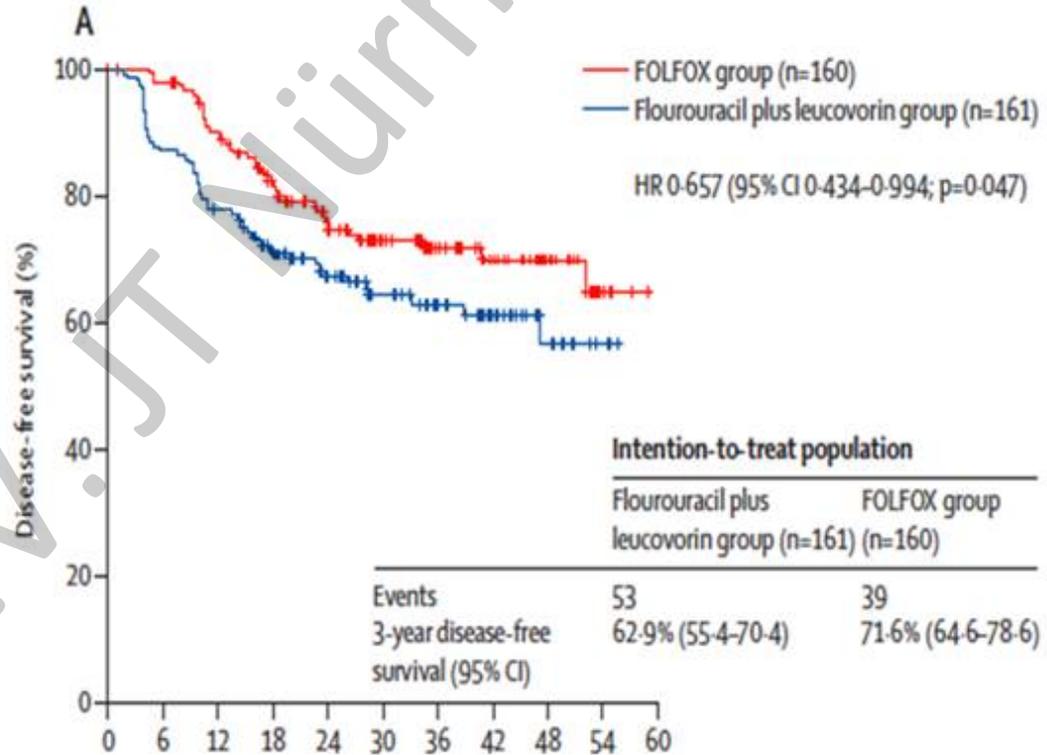
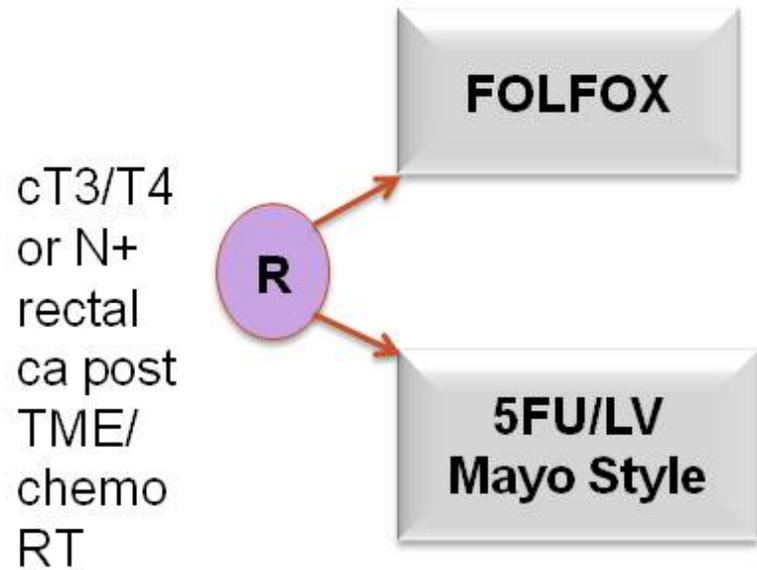
- Oxaliplatin als Radiosensitiser (Erhöhung der path. CR)
- Oxaliplatin als adjuvante Therapie

## Ergebnisse

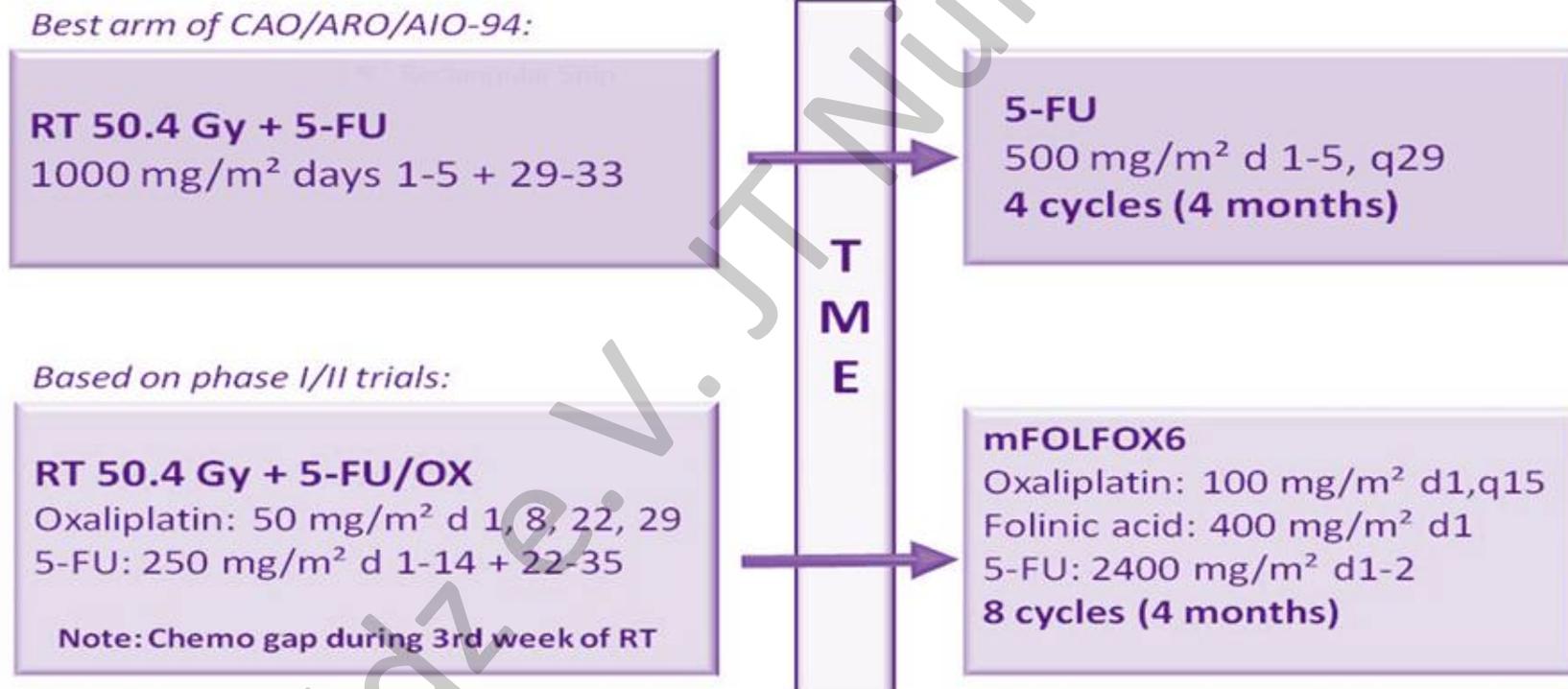
Studie / Abstract	Risikogruppe	Kontrolle	Neue Therapie	N <sup>1</sup>	DFS <sup>4</sup>
CAO/ARO/AIO-04 Abstract 3500	cT3/4 oder N+ Z. n. CRT + Operation	5-FU Bolus	5-FU Bolus + Oxaliplatin	391	71,2 vs 75,9 p = 0,03
PETACC-6 Abstract 3501	cT3/4 oder N+ Z. n. CRT + Operation	Capecitabin	Capecitabin + Oxaliplatin	1094	74,5 vs 73,9 n. s.
ADORE	ypT3-4/ypN0 oder ypT/ypN1-2	5FU/Folinsäure	5FU/Folinsäure + Oxaliplatin (FOLFOX)	321	62,9 vs 71,6 p = 0,047

<sup>1</sup> N - Anzahl Patienten; <sup>4</sup>DFS – krankheitsfreie Überlebensrate nach 3 Jahren; <sup>6</sup> Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; <sup>9</sup>n. s. – nicht signifikant;

# Postop Adjuvant 5FU or FOLFOX for Rectal Cancer: The ADORE Trial: Randomized Phase II



# German CAO/ARO/AIO-04 Study

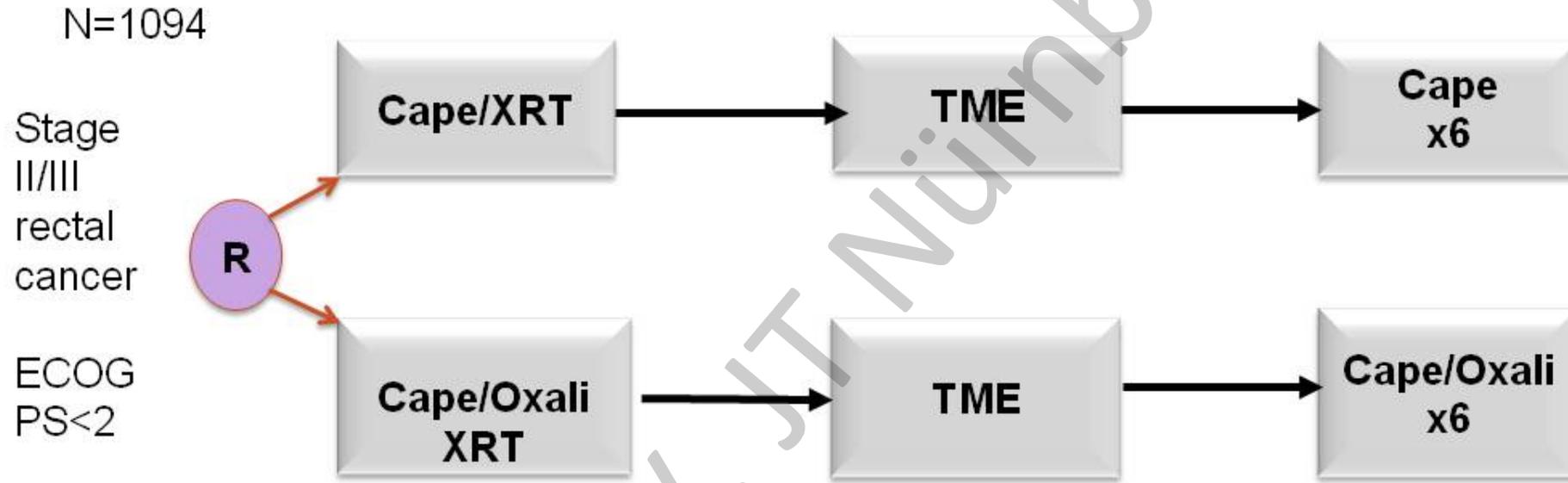


## German CAO/ARO/AIO-04 Study: Adjuvant FOLFOX has better DFS, not OS than 5FU after pre-op ChemoRT

N=1265

Outcome	5FU Arm	FOLFOX arm	Difference	HR (95%CI)
5-year DFS	64.3%	68.8%	<b>4.5%</b>	0.79 (.64-.98)
5 year OS	78.3%	78%	0.3%	0.96 (.72-1.26)

# The PETACC-6 RCT



	Cape Alone	Cape/Oxali
% Starting adjuvant Rx	79%	63%
% Completing 6 cycles	69%	57%

Hans-Joachim Schmoll  
ASCO 2014

## PETACC-6: Early analysis at 31 months shows no major differences between arms

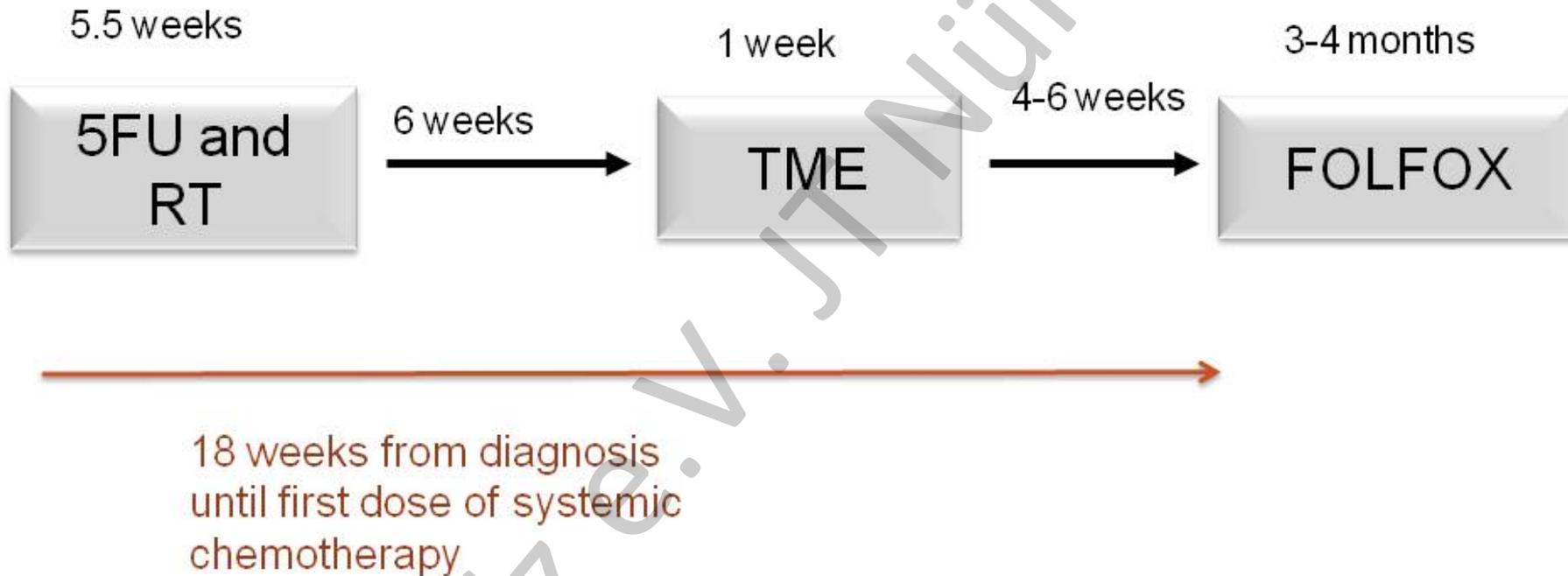
N=1265

Outcome	Cape Arm	CAPOX arm	Difference	HR (95%CI)
3-year DFS	74.5%	73.9%	<b>-0.6%</b>	1.04 (.81-1.33)
3-year Local Recurrence	7.6%	4.6%	<b>-3%</b>	NS

## **Fazit und Konsequenzen für die Praxis:**

Zusammenfassend sollten in der adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms nach auf infusionalem 5-FU oder Capecitabin-basierter RChT sowie TME-Chirurgie keine Bolusprotokolle mehr eingesetzt werden und stattdessen optimierte 5-FU Schemata Verwendung finden (z.B. Capecitabin). Der prinzipielle Einsatz von Oxaliplatin kann nicht generell empfohlen werden. Jüngere Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko (ypStadium III) sollten über den möglichen Überlebensvorteil einer zusätzlichen Oxaliplatin-Therapie beraten werden.

# Rektumkarzinom: Therapiealgorithmus



# Rektumkarzinom: Problemstellung

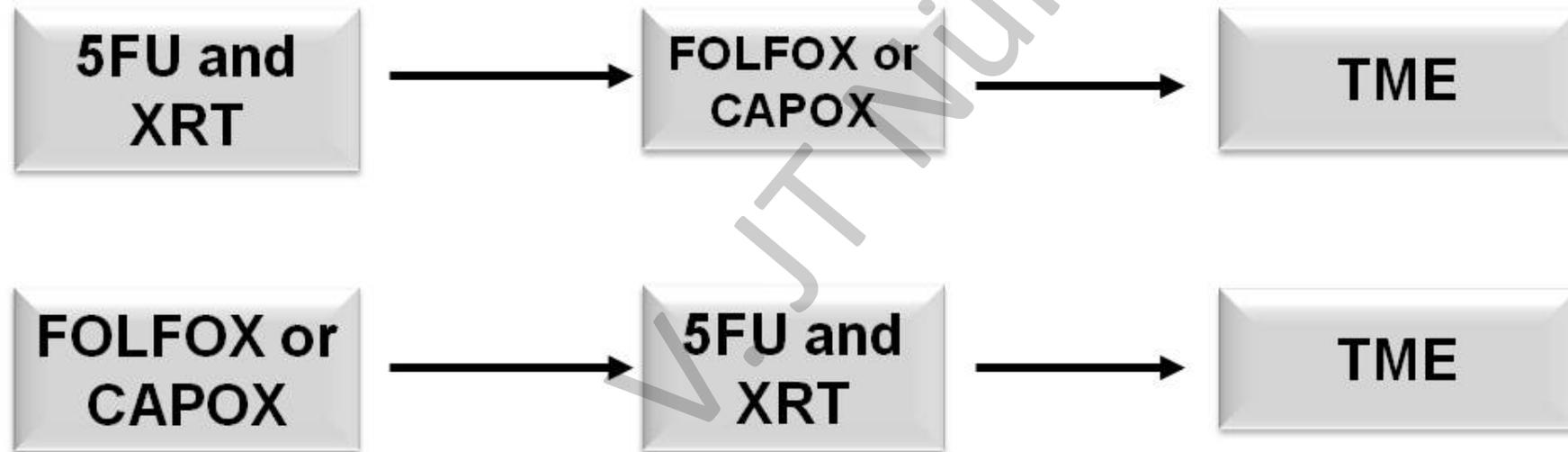
- Die meisten Rezidive im Stadium II/III sind systemische Rezidive
- Bei Fernmetastasen besteht oft keine Heilung
- Bei postoperative Chemotherapie wird oft nicht durchgeführt (ca. 30%) oder nur in reduzierter Dosis
- Chemotherapie: Nebenwirkungen nach Beckenbestrahlung höher als ohne Bestrahlung

# Total neoadjuvante Therapie (TNT)

## Potentielle Vorteile

- Deutliche bessere Patientencompliance
- Unabhängig von postoperativen Beschwerden
- Reduktion der Nebenwirkungsrate
- Therapie einer potentiellen Mikrometastasierung von Anfang an
- Höhere R0 Resektionsrate
- Frühzeitige Rückverlagerung des Stomas
- Postoperative REHA als Abschluß der Therapie
- Potentiell mehr Patienten für die watch & wait Strategie

# Rektumkarzinom: Total neoadjuvante Therapie (TNT)



- Prinzip: Bestrahlung und Chemotherapie vor der OP
- Verbessert das sog. „Undertreatment“
- Ändert aber nichts an einem möglichen „Overtreatment“

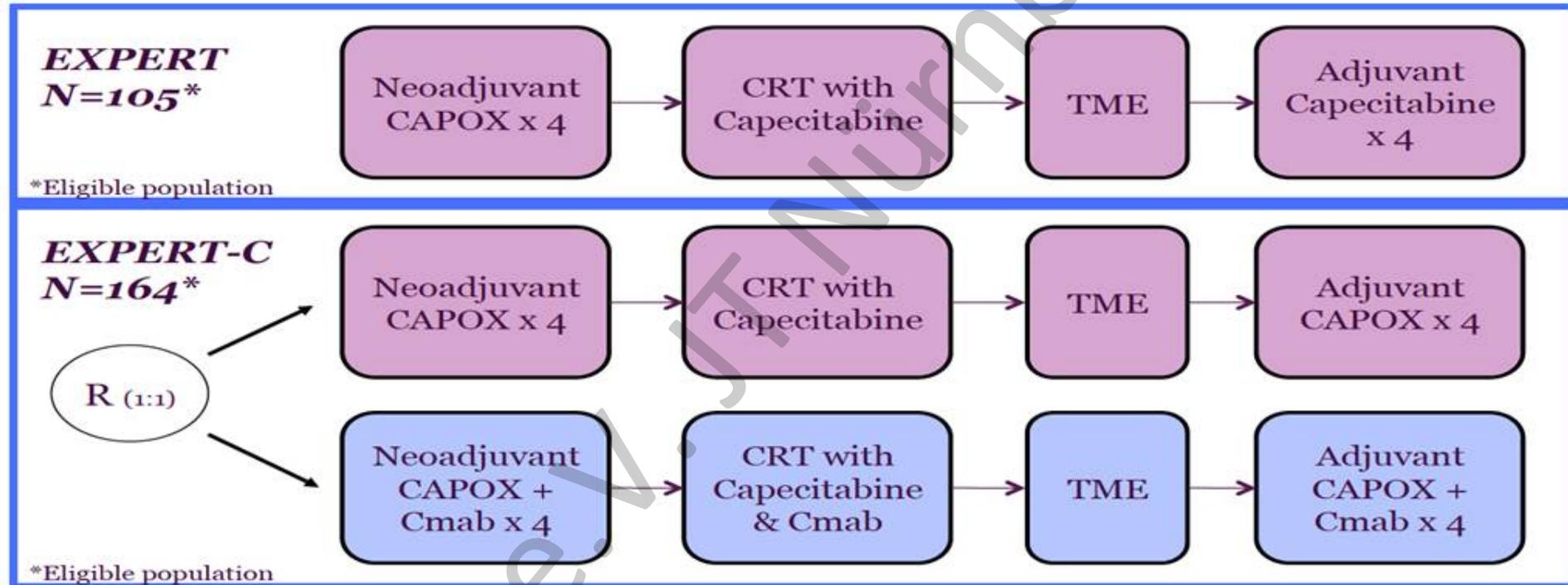
# Rationale für eine „neoadjuvante“ Therapie?

- Aktuelle keine ausreichende Studienlage bezüglich „totaler neoadjuvante Therapie“ gegenüber „neoadjuvante Radiochemotherapie“
- Mehrere Phase 2 Studien zeigen aber viel versprechende Ergebnisse
  - Hohe Ansprechraten und gutes Downstaging
  - Pathologisch komplette Responstraten cPR von 15-33%
  - Hohe R0 Resektionsrate
  - Keine vermehrten chirurgischen Komplikationen
  - Compliancerate >>80 %

# Rationale für gegen „neoadjuvante“ Therapie?

- Aktuelle keine ausreichende Studienlage bezüglich „totaler neoadjuvante Therapie“ gegenüber „neoadjuvante Radiochemotherapie“
- Ein Teil der Patienten erhält eine Übertherapie, nach wie vor ist das präoperative Staging bezüglich des LK Status ungenau.
- Möglicherweise werden manche Patienten untertherapiert, da eine operativ bedingte Tumorzellverschleppung nicht therapiert wird (OP Trauma, postoperative Immunsuppression .....sehr hypothetisch...)

# Almost Total Neoadjuvant Therapy EXPERT and EXPERT-C trials



Compliance rate: 91%

## Near total neoadjuvant therapy

N= (ITT)	Completed CAPOXx4	Completed Cape/XRT	Had TME	Started Adjuvant CAPOX
269	91% (245)	247 (92%)	93% (249)	75% 203
Outcomes		Rate %		
Response to neoadjuvant CAPOX				
Complete		4%		
Partial		58%		
Stable		28%		
Progression		1%		
Not evaluable		7%		
R0 surgical resection rate		87%		
Path CR		18%		

**TABLE 1.** TNT Studies assessing CRT followed by NAC

Study (Citation)	Year of Publication	Design	No.	CRT Regimen	NAC Regimen	Adjuvant Therapy	Compliance	Post-Operative Complication Rate, %	pCR Rate, % <sup>a</sup>	R0 Resection Rate, % <sup>a</sup>	DFS (3-year), %	OS (3-year), %
Garcia-Aguilar <sup>28</sup>	2015	Phase 2 non-randomized four-arm	259	CRT (w/5-FU)	None	mFOLFOX6 (8 cycles) recommended, but not mandatory.	NR	15 (Grade ≥3)	18	98	NR	NR
				CRT (w/5-FU)	mFOLFOX6 (2 cycles)	mFOLFOX6 (6 cycles) recommended, but not mandatory.	82% completed NAC.	6 (Grade ≥3)	25	100	NR	NR
				CRT (w/5-FU)	mFOLFOX6 (4 cycles)	mFOLFOX6 (4 cycles) recommended, but not mandatory.	81% completed NAC.	4 (Grade ≥3)	30	96	NR	NR
				CRT (w/5-FU)	mFOLFOX6 (6 cycles)	mFOLFOX6 (2 cycles) recommended, but not mandatory.	77% completed NAC.	9 (Grade ≥3)	38	100	NR	NR
Bujko (Polish II trial) <sup>29</sup>	2016	Phase 3 randomized two-arm	515	RT (5x 5Gy)	FOLFOX4 (3 cycles)	Not reported; left to treating physician discretion.	63% completed both RT and NAC; 72% oxaliplatin compliance.	29 (all complications)	16	77	53	73
				CRT (w/5-FU/ leucovorin/ oxaliplatin)	None	Not reported; left to treating physician discretion.	66% completed CRT; 64% oxaliplatin compliance.	25 (all complications)	12	71	52	65
Gao <sup>30</sup>	2014	Prospective single-arm	36	CRT (w/CAPOX)	CAPOX (1 cycle)	Unspecified adjuvant ChT given.	100% completed RT; 94% completed NAC.	19 (all complications)	36	100	NR	NR
Gao <sup>31</sup> (sandwich regimen)	2014	Phase 2 single-arm	51	CRT (w/CAPOX)	CAPOX (1 cycle prior to CRT, and 1 cycle after CRT)	CAPOX (4 cycles)	100% completed RT, 98% completed NAC.	11 (all complications)	42	100	NR	NR
Zhu <sup>32</sup>	2013	Phase 2 single-arm	42	CRT (w/ CAPOX)	Cape (1 cycle)	CAPOX (6-8 cycles)	100% completed RT and Cape (including NAC); 76% oxaliplatin compliance.	13 (surgical site infection)	16	92	57	66
Zampino <sup>33</sup>	2009	Prospective single-arm	51	CRT (w/Cape)	Cape (2 cycles)	Adjuvant ChT tailored to degree of pathologic response.	100% completed CRT; 94% completed NAC.	32 (all complications)	18	100	85 (5-year)	NR

**TABLE 2.** TNT Studies assessing NAC followed by CRT

Study (Citation)	Year(s) of Publication	Design	No.	NAC Regimen	CRT Regimen	Adjuvant Therapy	Compliance	Post-Operative Complication Rate, %	pCR Rate, % <sup>a</sup>	R0 Resection Rate, % <sup>a</sup>	DFS (5-year), %	OS (5-year), %
GCR-3 <sup>35,36</sup>	2010, 2015	Phase 2 randomized two-arm	108	CAPOX (4 cycles)	CRT (w/CAPOX)	None	94% completed NAC; 85% completed RT.	51 (all grades)	14	86	64	74
				None	CRT (w/CAPOX)	CAPOX (4 cycles)	57% completed adjuvant ChT; 80% completed RT.	45 (all grades)	13	87	62	77
EXPERT <sup>37</sup>	2010	Phase 2 single-arm	105	CAPOX (4 cycles)	CRT (w/Cape)	Cape (12 weeks)	89% completed NAC; 91% completed CRT.	20 (post-operative complications preventing start of adjuvant ChT)	20	98	64	75
EXPERT-C <sup>38</sup>	2012	Phase 2 randomized two-arm	165	CAPOX + Cetuximab (4 cycles)	CRT (w/Cape + Cetuximab)	CAPOX + Cetuximab (4 cycles)	95% completed NAC; 91% completed CRT.	0 (peri-operative death)	11 (KRAS-wt only)	96	NR	NR
				CAPOX (4 cycles)	CRT (w/Cape)	CAPOX (4 cycles)	93% completed NAC; 90% completed CRT.	2 (peri-operative death)	7 (KRAS-wt only)	92	NR	NR
PAN-EX <sup>34</sup>	2016	Pooled analysis of EXPERT and EXPERT-C	269				91% completed NAC; 88% completed CRT; 68% completed adjuvant ChT.	NR	19	96	66	73
CONTRE <sup>39</sup>	2014	Prospective single-arm	39	mFOLFOX6 (8 cycles)	CRT (w/5-FU or Cape)	None reported	92% completed NAC; 90% completed CRT.	6 (ileus)	33	100	NR	NR
Dueland <sup>40</sup>	2016	Phase 2 single-arm	97	FLOX (2 cycles)	CRT (w/CAPOX)	None reported	98% completed NAC; 95% completed RT.	NR	17	90	61	83
Gao <sup>41</sup>	2014	Prospective single-arm	42	CAPOX (1 cycle)	CRT (w/CAPOX)	Unspecified adjuvant ChT given.	100% completed both NAC and CRT.	13 (all complications)	15	98	NR	NR
Maréchal <sup>42</sup>	2012	Phase 2 randomized two-arm	57	mFOLFOX6 (2 cycles)	CRT (w/5-FU)	Not reported; left to treating physician discretion.	96% completed both NAC and CRT.	25 (all complications)	25	96	NR	NR
				None	CRT (w/ 5-FU)	Not reported; left to treating physician discretion.	97% completed CRT.	31 (all complications)	28	86	NR	NR
Dipetrillo <sup>43</sup>	2012	Phase 2 single-arm	26	mFOLFOX6 + Bevacizumab (2 cycles)	CRT (w/ 5-FU, Ox, and Bevacizumab) (6 cycles)	mFOLFOX6 + Bevacizumab (6 cycles)	60% completed both NAC and CRT; 25% completed adjuvant ChT.	36 (all complications)	20	NR	NR	NR
Schou <sup>44</sup>	2012	Prospective single-arm	84	CAPOX (2 cycles)	CRT (w/Cape)	None reported	91% completed 2+ NAC cycles; 93% completed CRT.	9 (surgical site infection)	23	94	63	67
AVACROSS <sup>45</sup>	2011	Phase 2 single-arm	47	CAPOX + Bevacizumab (4 cycles)	CRT (w/Cape + Bevacizumab)	CAPOX (4 cycles) recommended, but not mandatory.	85% completed NAC; 83% completed CRT.	58 (all complications)	34	98	83 (32-month mean follow-up)	NR
Koeberle <sup>46</sup>	2008	Phase 2 single-arm	60	CAPOX (1 cycle)	CRT (w/CAPOX)	Not reported; left to treating physician discretion.	87% received all oxaliplatin doses, 93% completed RT.	NR	23	98	NR	NR

# TNT ohne Strahlentherapie

## Können wir auf die Radiatio verzichten?

Definition von Ausnahmefälle gemäß aktueller S3 Leitlinie

8.18.

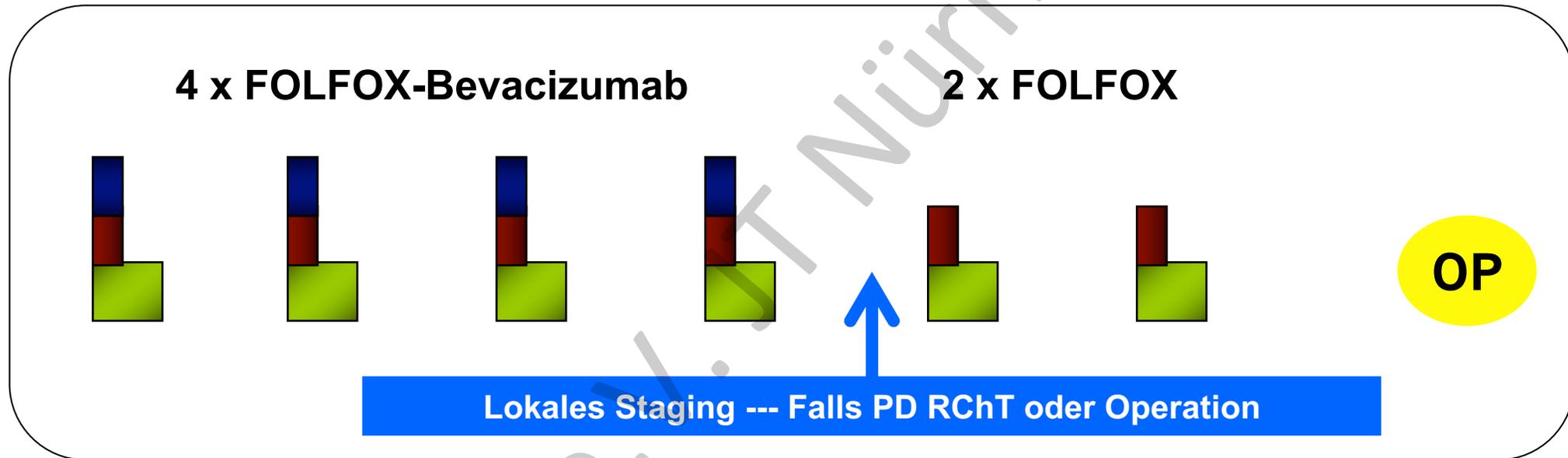
In folgenden Ausnahmefällen kann bei Patienten mit Rektumkarzinom im UICC-Stadium II/III eine primäre Resektion erfolgen:

- 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.

EK

# Neoadjuvante Chemotherapie bei T3

*Schrag et al., J Clin Oncol 2014*



**Primärer Endpunkt: R0-Resektionsrate**

**Einschlußkriterien:** CT Thx → Becken, MRT Becken cT3, keine Obstruktion, ERUS (TU-Unterrand 5-12 cm ab ano), kein Stoma/Stent

# Neoadjuvante Chemotherapie bei T3

*Schrag et al., J Clin Oncol 2014*

**Table 1.** Summary of Study Outcomes With Mean of 53 Months of Follow-Up Since Enrollment

Study Outcome	No.	%	95% CI
R0 resection rate	32	100	89 to 100
Pathologic complete response rate	8	25	11 to 43
Completion of neoadjuvant FOLFOX/bevacizumab	30	93.8	79 to 99
Preoperative chemoradiation	2	6.3	1 to 21
Postoperative radiation	1	3.1	1 to 16
4-year local recurrence rate	0	0	0 to 11
4-year disease-free survival	27	84	67 to 94
4-year overall survival rate	29	91	75 to 98

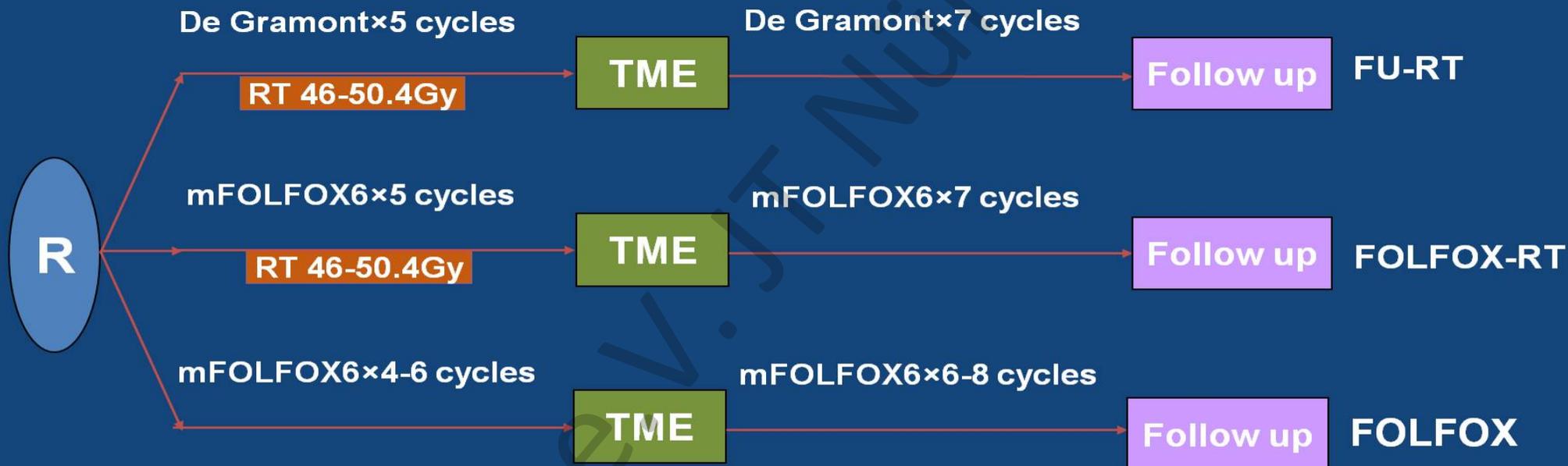
Abbreviation: FOLFOX, infusional fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin.

# FOWARC Studie beim lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinom – Design

Wie gut ist die alleinige perioperative Chemotherapie beim Rektumkarzinom ?

## Study design

15 centers  
NCT01211210



Radiation begin from day1 of cycle 2 chemotherapy

Radiation was conducted as long course in 23-25 fractions according to the principles of radiation therapy in NCCN guideline

De Gramont regimen constitutes of leucovorin 0.4/m<sup>2</sup> d1, followed by 5-FU 0.4/m<sup>2</sup> bolus iv, followed by 2.4/m<sup>2</sup> CIV 48 hours. With oxaliplatin 85mg/m<sup>2</sup>

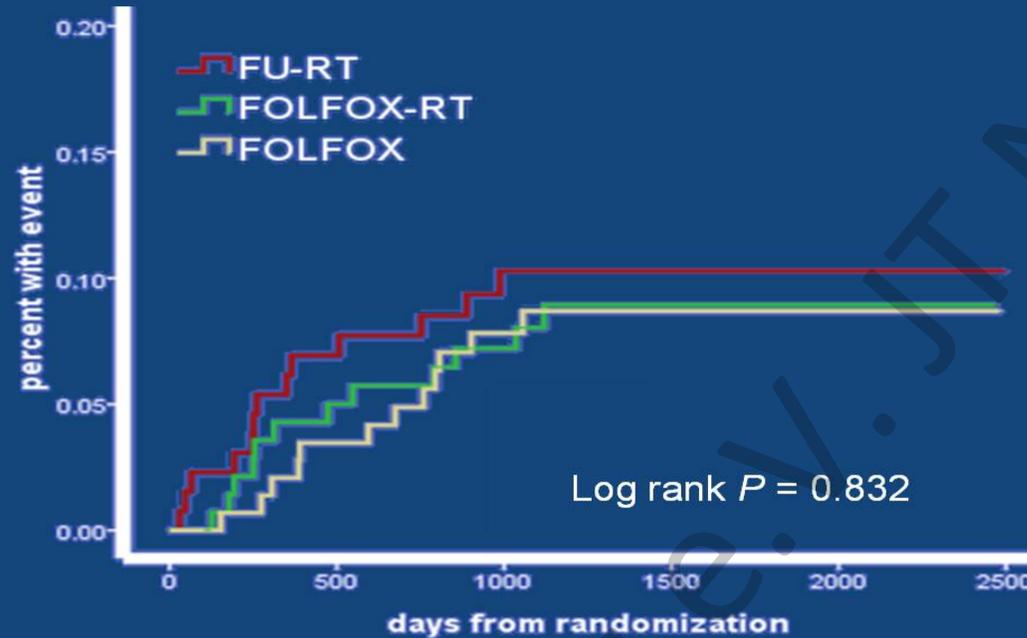
2 hours IV infusion prior to leucovorin constitutes FOLFOX regimen.

Radiation is added to Arm C according to the physician's decision.

# FOWARC Studie – Lokalrezidive

Wie gut ist die alleinige perioperative Chemotherapie beim Rektumkarzinom ?

## Local recurrence (LR)



Treatment	3y-LR (%)	HR (95% CI)
FU-RT	10.3±2.7	Ref
FOLFOX-RT	8.0±2.3	0.825 (0.377-1.809)
FOLFOX	8.7±2.4	0.800 (0.365-1.753)

# FOWARC Studie – **Disease-free survival**

Wie gut ist die alleinige perioperative Chemotherapie beim Rektumkarzinom ?

## Disease Free Survival



Treatment	3y-DFS (%)	HR (95% CI)
FU-RT	75.7±3.8	Ref
FOLFOX-RT	77.1±3.6	0.944 (0.594-1.499)
FOLFOX	74.9±3.6	0.968 (0.615-1.524)

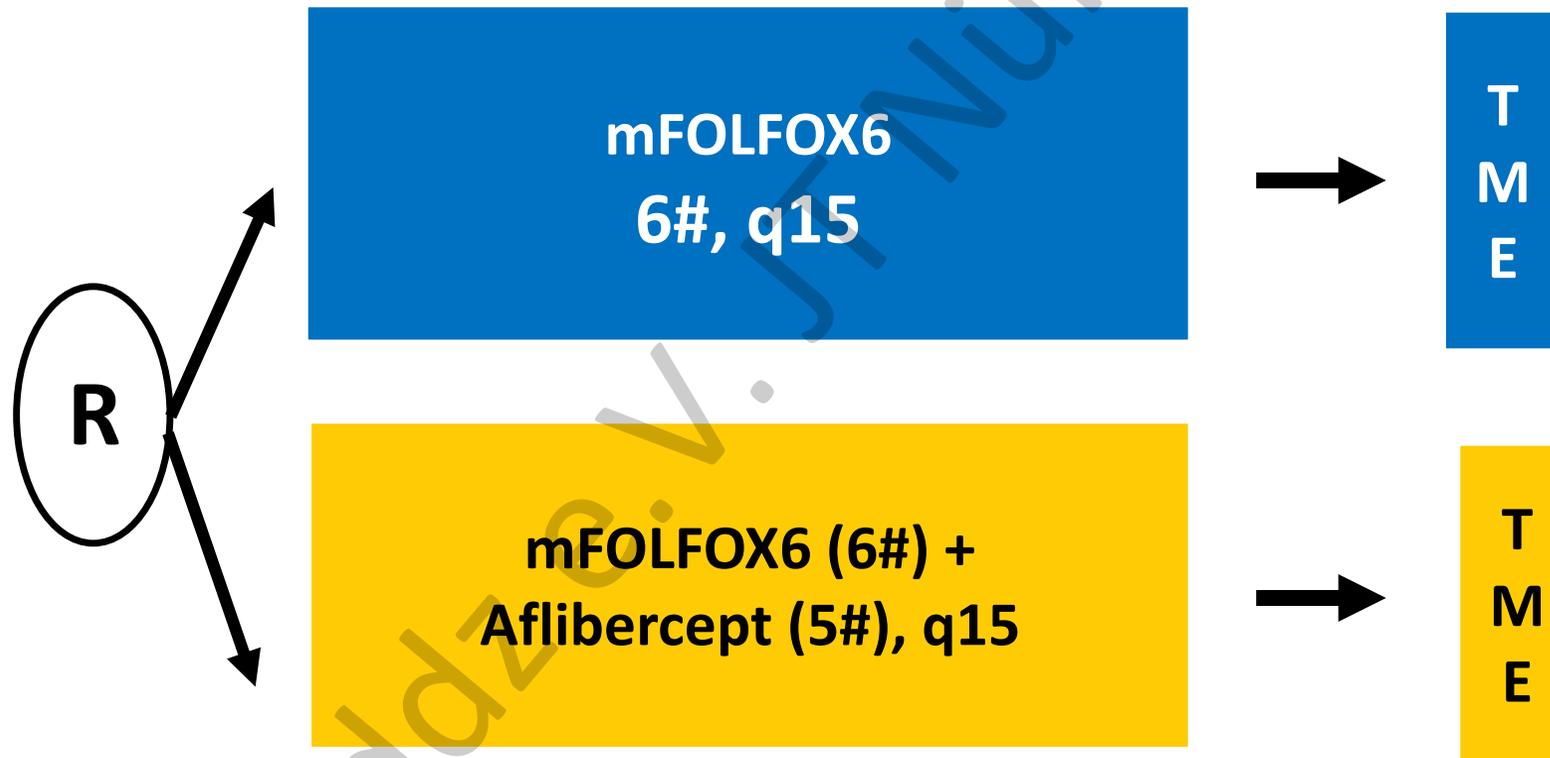
- Events: FU-RT 35 (26.9%), FOLFOX-RT 37 (26.2%), FOLFOX 40 (27.6%)

# Aktuelle AIO Studie

addz e.V. JT Nürnberg

# Studie (n = 209): CAO/ARO/AIO-0214 + ABCSG

MRT-definierte „Low-risk-Situation“, d.h.  
T3 <10mm (5 cm – 16cm) & CRM negativ



# Studie (n = 209): CAO/ARO/AIO-0214 + ABCSG

Staging mit MRT Becken und EUS

**Patienteneinschluss mit folgenden Parametern**

**Starre Rektoskopie:** Tumor-Unterrand > 5 cm → 16 cm ab ano

**MRT:** Unterrand unterhalb der Promontorium / Symphysenlinie

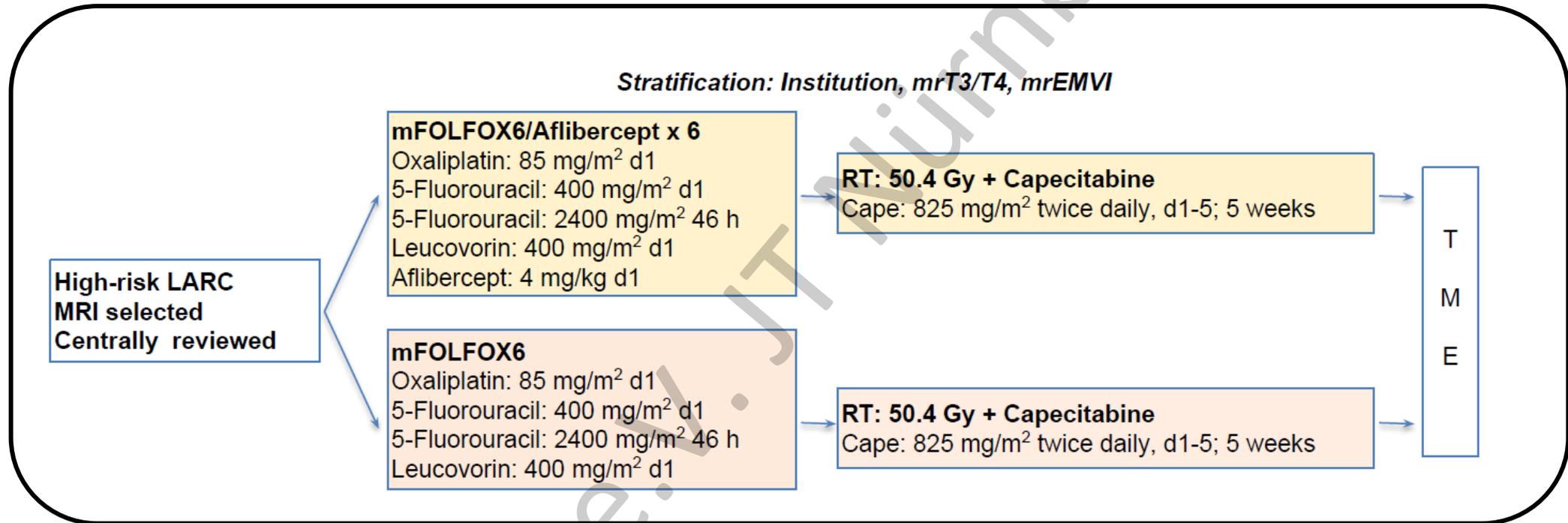
CRM > 2 mm

T3 mit < 10 mm Infiltration ins perirektale Fett sofern CRM > 2 mm

**Der Nodalstatus ist unerheblich !**

**Primärer Endpunkt:** Zentral-pathologische pCR Rate

## RIA Studie – **Antiangiogene Induktionstherapie ?**



- **Primärer Endpunkt:** pCR Raten
- **Notabene:** MRI Selektion mit zentraler Qualitätssicherung

## RIA Studie – Primärer Endpunkt und Chirurgische Aspekte

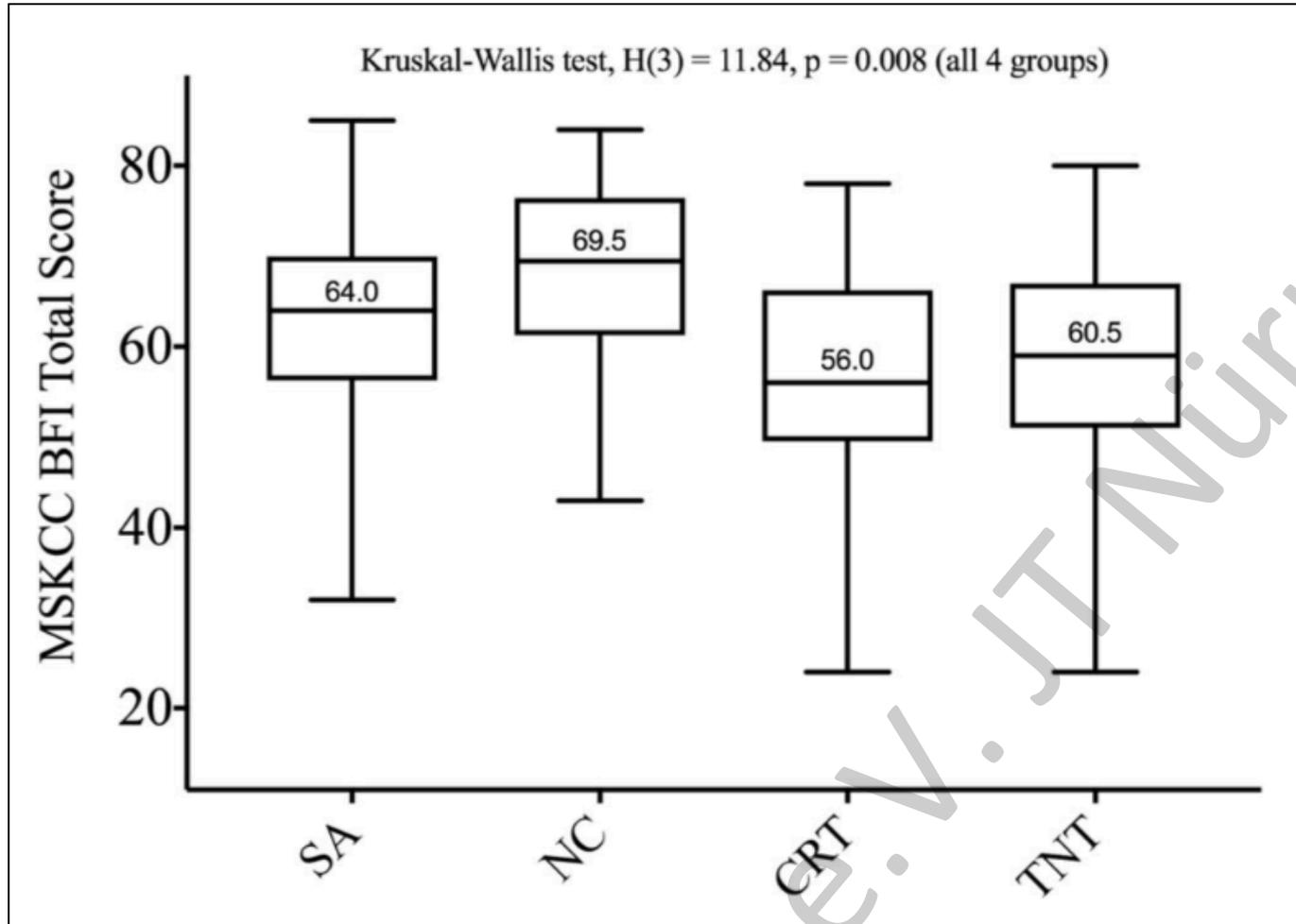
Pathological stage	FOLFOX/Afli	FOLFOX
ypT0N0M0 (pCR)	25 (24.27%)** 95%CI 16.36-33.71	9 (14.52%)** 95%CI 6.86-25.78
ypTisN0M0	1 (1%)	3 (5%)
I	26 (25%)	22 (35%)
II	26 (25%)	13 (21%)
III	24 (23%)	13 (21%)
IV	1 (1%)	1 (2%)

SURGICAL PROCEDURES, TOXICITIES AND GRADING OF TME		
	FOLFOX Aflibercept	FOLFOX
<b>Type of curative surgery</b>		
Low anterior resection	76 (74%)	42 (68%)
Abdominoperineal resection	22 (21%)	18 (29%)
Others	5 (5%)	2 (3%)
<b>Postoperative morbidity</b>		
Overall AESs Grade 3-4	17 (16%)	8 (12%)
Anastomotic fistula	4 (4%)	1 (2%)
Wound-healing problems	4 (5%)	5 (8%)
Reoperation	9 (9%)	5 (8%)
Postoperative mortality	0	0
<b>TME Quality Grading of operative specimen</b>		
Mesorectal plane (good)	88 (85%)	47 (76%)
Intramesorectal plane (moderate)	6 (6%)	6 (10%)
Muscularis propia (poor)	6 (6%)	7 (11%)
Missing	3 (3%)	2 (3%)



# Effect of Neoadjuvant Systemic Chemotherapy With or Without Chemoradiation on Bowel Function in Rectal Cancer Patients Treated With Total Mesorectal Excision

Felipe Quezada-Diaz<sup>1</sup> · Rosa M. Jimenez-Rodriguez<sup>1</sup> · Emmanouil P. Pappou<sup>1</sup> · J. Joshua Smith<sup>1</sup> · Sujata Patil<sup>2</sup> · Iris Wei<sup>1</sup> · Jose G. Guillem<sup>1</sup> · Philip B. Paty<sup>1</sup> · Garrett M. Nash<sup>1</sup> · Martin R. Weiser<sup>1</sup> · Julio Garcia-Aguilar<sup>1</sup> 



SA: Surgery alone n=32  
NC: neoadjuvant Ctx n=12  
CRT: neoadjuvante CRT n=34  
TNT: total neoadjuvant Tx n=98

MSKCC Bowel Function Instrument (BFI)

## Schlussfolgerung:

- Chemotherapie hat keine Einfluß auf die Darmfunktion, unabhängig vom Zeitpunkt der Gabe
- Komplette TME und Abstand Tumor zum Schließmuskel haben den größten Einfluß auf die Darmfunktion

# Zusammenfassung (1)

- Was ist die „totale“ neoadjuvante Therapie, sollen wir sie jetzt schon einsetzen ?
- Gut nachvollziehbare Therapieoption mit einer hohen Rate an kompletten Therapiesequenzen
- Keine erhöhten chirurgischen Komplikationen
- Keine zusätzliche Schädigung des Sphinkters
- Hohe Rate an pCR -> mehr Pat. in w&w
- Warum nicht jetzt schon?
- Studien müssen rasch Ergebnisse liefern (bezüglich OS)

## Zusammenfassung (2)

- Brauchen wir immer eine postoperative adjuvante Therapie (siehe S3 Leitlinie) ?
  - Nicht immer !
  - Für Hochrisikopatienten: ja !
  - Sonst individuelle Therapieentscheidung
  
- Brauchen wir immer eine Bestrahlung ?
  - außerhalb von Studien: ja !
  - Wichtigste Frage laufender Studien

# Vielen Dank!



Martin Fuchs, München, 17.05.2019

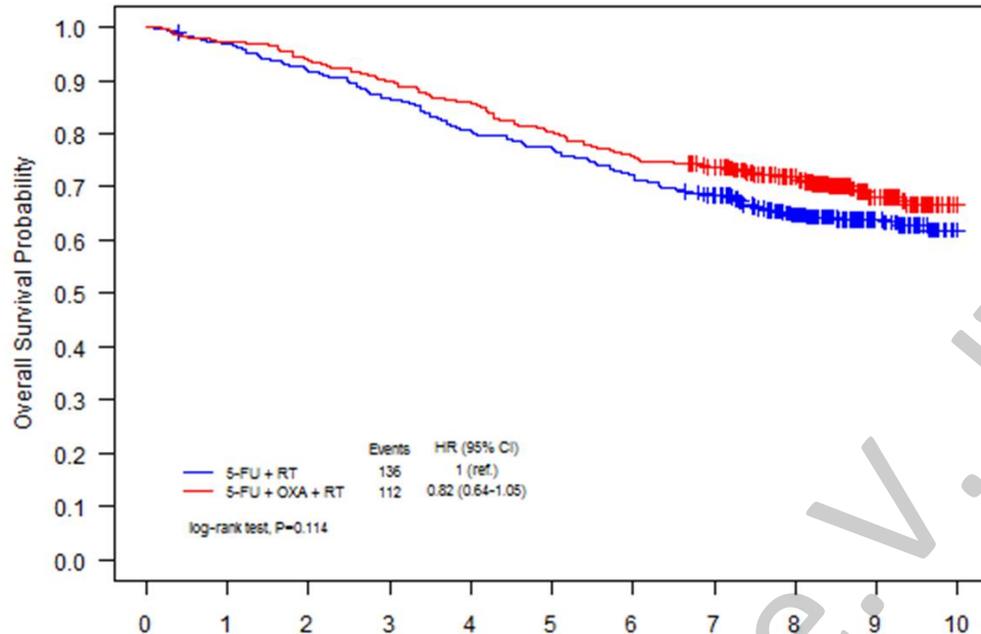
**DKG**  
KREBSGESELLSCHAFT

Zertifiziertes  
Onkologisches Zentrum

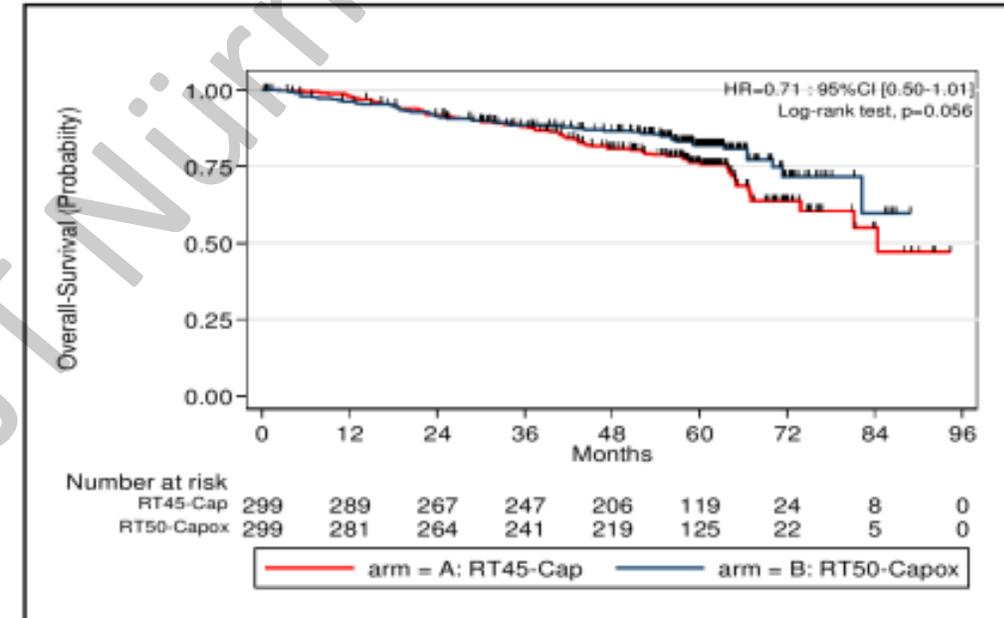
**m<sup>ik</sup>**  
MÜNCHEN  
KLINIK

# 5-FU / Cape +/- Oxaliplatin – Langzeitdaten

Aschele et al., J Clin Oncol 2016; Etienne et al. J Clin Oncol 2016



**STAR – Überleben (FU 9 Jahre)**  
Überlebensvorteil 3% / 6% (5 / 8y)

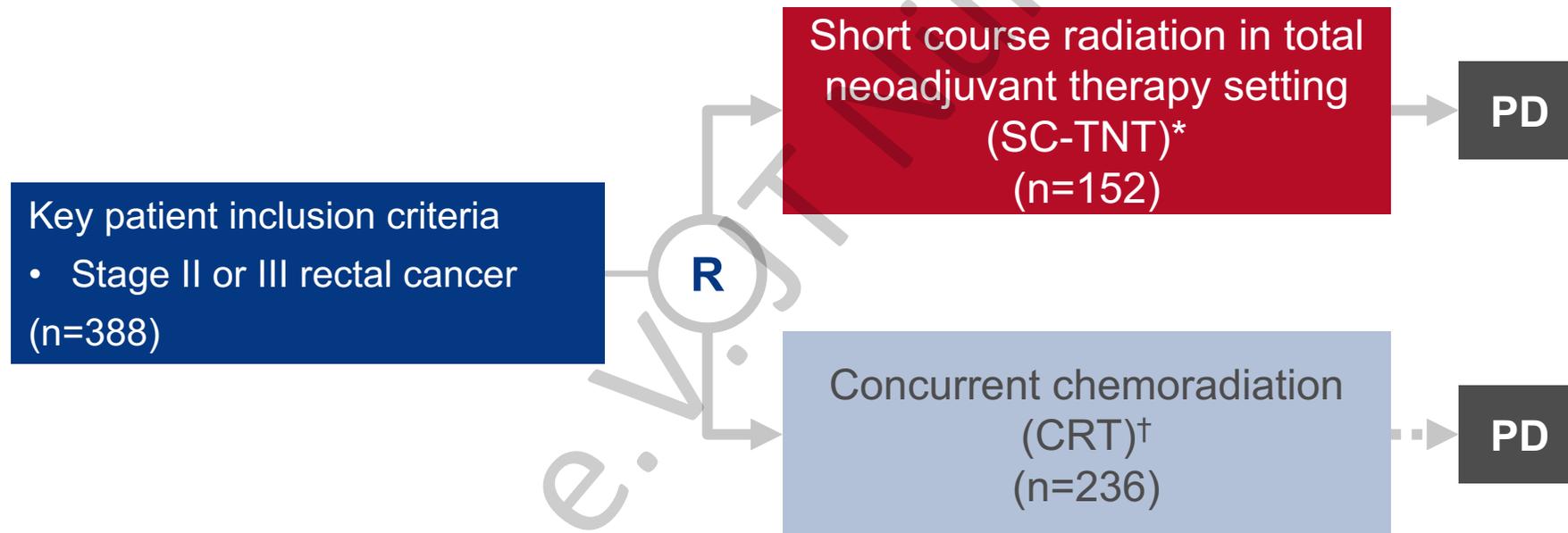


**ACCORD – Überleben**  
Überleben @ 5 years 76.4 → 81.8  
HR 0.71 (95% CI: 0.50, 1.01; p=0.056)

# 486: Total neoadjuvant therapy with short course radiation compared to concurrent chemoradiation in rectal cancer – Chapman W Jr, et al

## Study objective

- To assess whether short course radiation in the total neoadjuvant therapy setting impacts outcomes as compared with concurrent chemoradiation



## ENDPOINTS

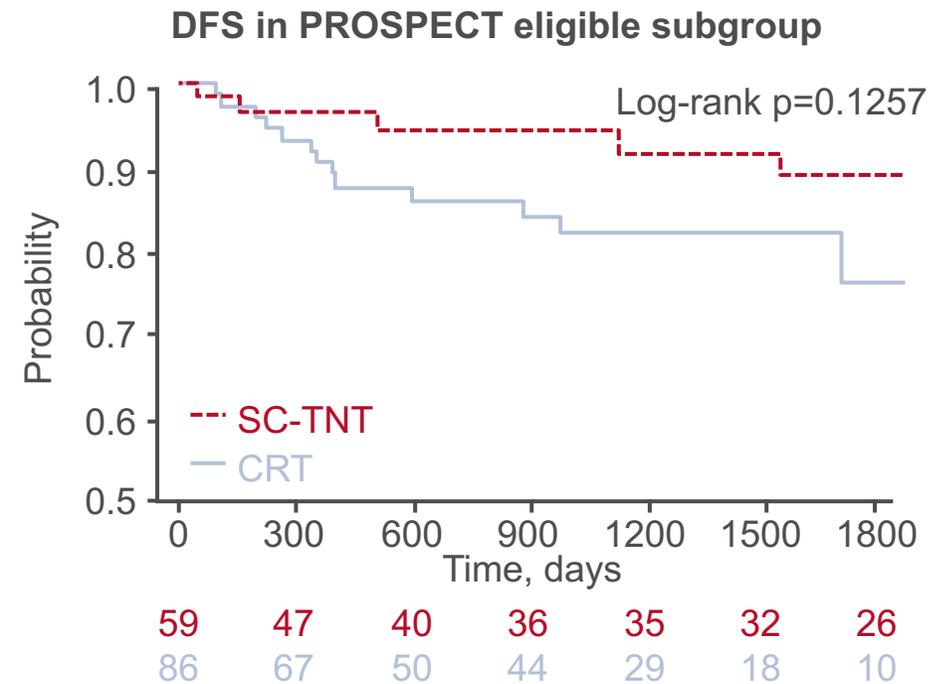
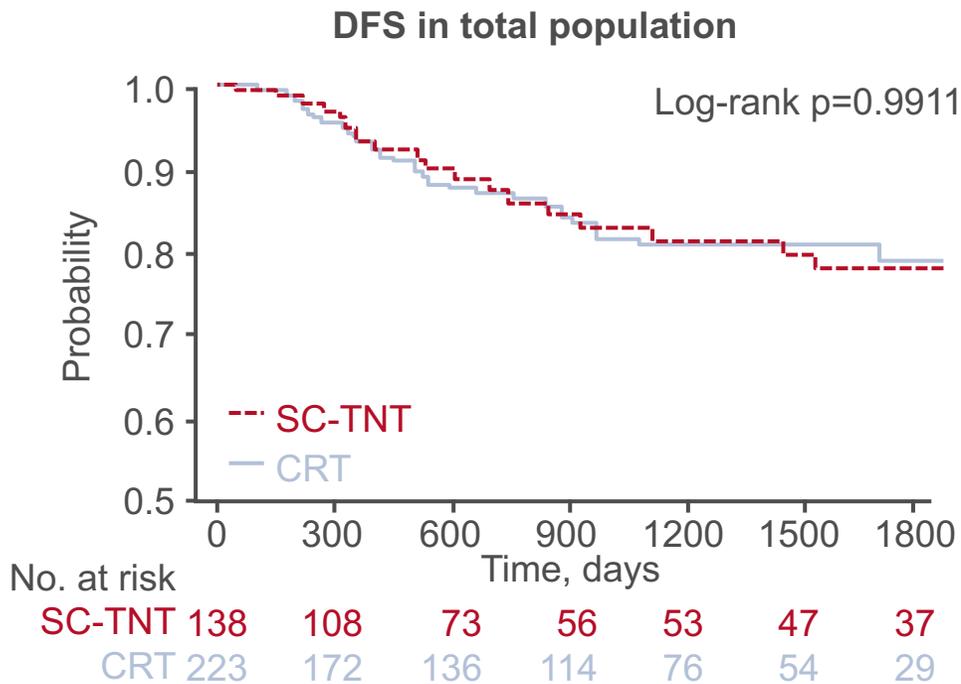
- Downstaging by pCR and neoadjuvant rectal (NAR) score, DFS

\*25–35 Gy 5 fractions followed by CAPOX or FOLFOX;

†50–55 Gy 25–28 fractions with concurrent 5FU or capecitabine

# 486: Total neoadjuvant therapy with short course radiation compared to concurrent chemoradiation in rectal cancer – Chapman W Jr, et al

## Key results



## 486: Total neoadjuvant therapy with short course radiation compared to concurrent chemoradiation in rectal cancer – Chapman W Jr, et al

### Key results (cont.)

Outcomes, %	Short course radiation	Concurrent chemoradiation	p-value
Downstaging			
pCR	38 (25)	45 (19)	0.16
NAR <8	55 (36)	65 (28)	0.07
Any recurrence	21 (14.9)	32 (14.3)	0.87

### Conclusion

- In patients with rectal cancer, the use of short course radiation demonstrated comparable effectiveness as concurrent chemoradiation with similar DFS although short course radiation may provide better downstaging