

CAIRO 3-studie: een multicentrum fase III-studie van de 'Dutch Colorectal Cancer Group' (DCCG) naar de behandeling van patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom

Auteurs L.H.J. Simkens, M. Koopman en C.J.A. Punt

Trefwoorden chemotherapie, fase III-studie, gemetastaseerd colorectaal carcinoom, onderhoudsbehandeling

Samenvatting

De optimale duur van een systemische behandeling bij patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom is niet bekend. Dit geldt voor zowel de behandeling met chemotherapie als de behandeling met signaaltransductieremmers. In de

CAIRO 3-studie wordt prospectief onderzocht wat het effect is van onderhoudsbehandeling met capecitabine en bevacizumab, na een inductiebehandeling bij patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2008;5:75-7)

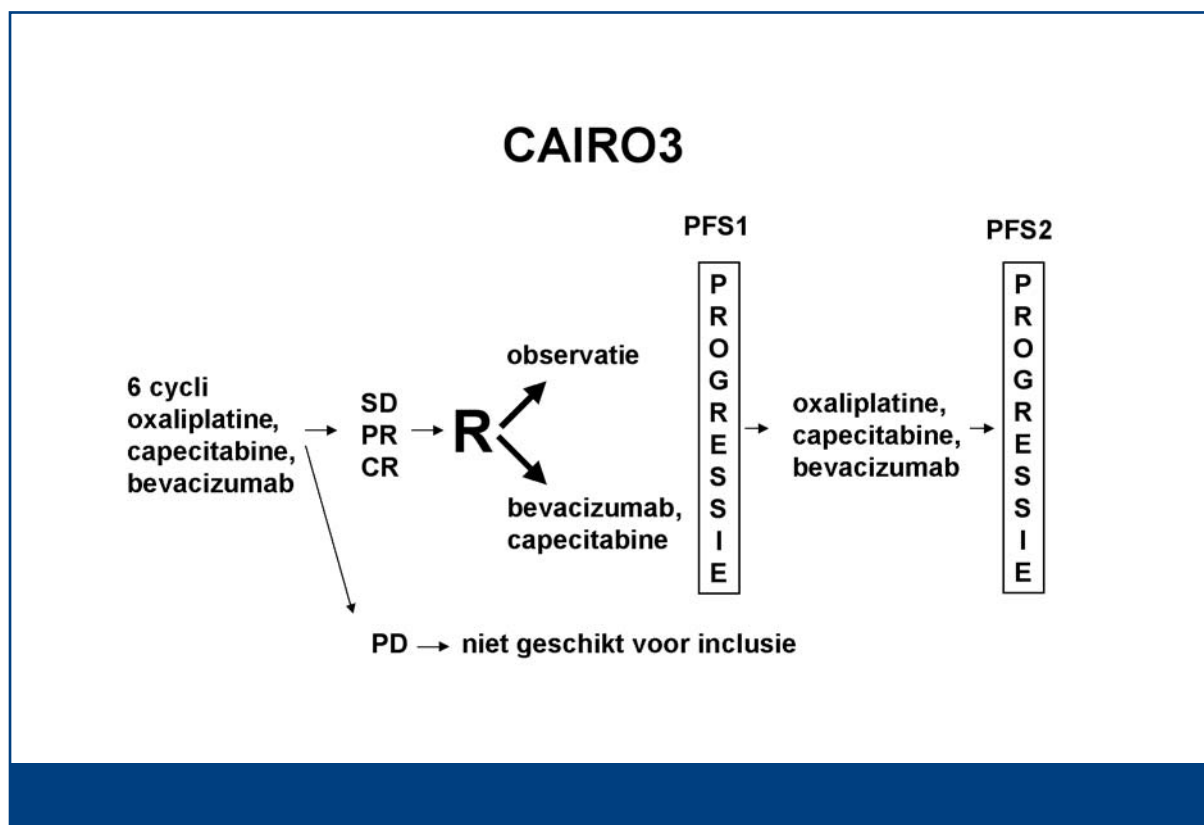
Inleiding

Palliatieve systemische behandeling verlengt de mediane overleving van patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom. Door middelen zoals oxaliplatine en irinotecan toe te voegen aan fluorouracil (5-FU) en folinezuur (LV), wordt een mediane overleving van 21 maanden bereikt.¹ Bevacizumab is een monoklonaal antilichaam dat vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) inhibeert. VEGF speelt een centrale rol in de neo-angiogenese van tumoren. De toevoeging van bevacizumab aan fluoropyrimidine-bevattende chemotherapie verlengt de mediane overleving van patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom, ten opzichte van een behandeling met alleen chemotherapie.^{2,3} Momenteel is dit middel bij deze patiënten een standaard onderdeel van de eerstelijnsbehandeling. Over de optimale behandelingsduur van signaaltransductieremmers, zoals bevacizumab, zijn echter geen gegevens uit prospectieve studies bekend. Er zijn indirecte aanwijzingen gevonden dat vroegtijdige onderbreking van de behandeling een negatief effect kan hebben op de overleving.⁴

Voor chemotherapie zijn tevens aanwijzingen gevonden dat continue toediening (wekelijks of dagelijks) van een lage dosering efficiënter is in vergelijking met een behandeling op basis van de maximaal getolereerde dosis (MTD), die in intervallen wordt toegediend. Dit kan worden verklaard door de anti-angiogene effecten van continue chemotherapie die niet aangetoond zijn voor MTD-chemotherapie, mogelijk doordat de therapievrije intervallen bij deze laatste toedieningswijze endotheelcellen de kans geeft zich te herstellen.⁵ De mogelijke voordelen van het continueren van de behandeling moeten worden afgewogen tegen de bijwerkingen van de therapie.

Studieopzet

Om duidelijkheid te verschaffen in de optimale duur van systemische behandeling heeft de 'Dutch Colorectal Cancer Group' (DCCG) de CAIRO 3-studie opgezet. Dit is een gerandomiseerde fase III-studie waarbij patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom, die een stabiele ziekte of respons hebben na een eerstelijnsbehandeling met 6



Figuur 1. Schema van de CAIRO 3-studie. Patiënten met een gemetastaseerd colorectaal carcinoom, die een stabiele ziekte of respons hebben na een eerstelijnsbehandeling met 6 cycli capecitabine, oxaliplatine en bevacizumab, worden gerandomiseerd tussen observatie en onderhoudsbehandeling met een lage dosering capecitabine en bevacizumab na inductietherapie. Als er sprake is van progressie (PFS1), worden de patiënten in beide armen opnieuw behandeld volgens het schema van de inductietherapie tot progressie (PFS2). *SD=stabile ziekte, PR=partiële respons, CR=complete respons, R=randomisatie, PFS=progressievrije overleving en PD=progressieve ziekte.*

cycli capecitabine, oxaliplatine en bevacizumab, worden gerandomiseerd tussen observatie en onderhoudsbehandeling met een lage dosering capecitabine en bevacizumab na inductietherapie (zie *Figuur 1*). Het concept van de onderhoudsbehandeling wordt onderzocht door een continue dagelijkse dosering capecitabine van 625 mg/m² tweemaal per dag toe te dienen, in plaats van het gebruikelijke intermitterende regime met een hogere dosering. Bevacizumab wordt toegevoegd in een dosering van 7,5 mg/kg iedere 3 weken als onderhoudsbehandeling.

Als er sprake is van progressie (PFS1), worden de patiënten in beide armen opnieuw behandeld volgens het schema van de inductietherapie tot progressie (PFS2). Het primaire eindpunt van de studie is PFS2. Secundaire eindpunten zijn PFS1, responspercentage na herintroductie van de chemotherapie, toxiciteit, kwaliteit van leven en totale overleving.

De studie is in juni 2007 geopend en momenteel zijn er 74 deelnemende ziekenhuizen. Er zullen 624 patiënten worden gerandomiseerd. Het datamanagement wordt uitgevoerd door het trialbureau van het Integraal Kankercentrum Oost en de statistische analyses door de afdeling Biostatistiek van het Nederlands Kanker Instituut.

Referenties

1. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol* 2004;22:229-37.
2. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W, Cartwright T, Hainsworth J, Heim W, et al. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;350:2335-42.
3. Kabbinnavar FF, Schulz J, McCleod M, Patel T, Hamm JT, Hecht JR, et al. Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil

and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *J Clin Oncol* 2005;23:3697-705.

4. Cassidy J, Clarke S, Diaz Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. First efficacy and safety results from XELOX-1/NO16966, a randomized 2x2 factorial phase III trial of XELOX versus FOLFOX4 + bevacizumab or placebo in first-line metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2006;17(suppl.9):LBA3.

5. Kerbel RS, Kamen BA. The anti-angiogenic basis of metronomic chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 2004;4:423-36.

Ontvangen 29 januari 2008, geaccepteerd 11 februari 2008.

Correspondentieadres

Mw. drs. L.H.J. Simkens, internist in opleiding
Mw. drs. M. Koopman, internist in opleiding
Dhr. prof. dr. C.J.A. Punt, internist-oncoloog

Universitair Medisch Centrum St Radboud Nijmegen
Afdeling Medische Oncologie
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen
Tel.: 024 361 52 15
E-mailadres: c.punt@onco.umcn.nl

Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. C.J.A. Punt.

Belangenconflict: geen gemeld.
Financiële ondersteuning: de CAIRO 3-studie wordt financieel gesteund door de Commissie voor Klinisch Toegepast Onderzoek (CKTO; KWF) en onvoorwaardelijke subsidies van Roche en Sanofi-aventis.