



Is het nodig om niet-gemetastaseerde colorectale kanker na chirurgische behandeling meer intensief op te volgen?

Referentie

Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer-specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: the COLOFOL randomized clinical trial. JAMA 2018;319:2095. DOI: 10.1001/jama.2018.5623

Duiding

Jean-Paul Sculier, Institut Jules Bordet ;
Laboratoire de Médecine Factuelle,
Faculté de Médecine, ULB

Colorectale kanker is een belangrijk probleem voor de volksgezondheid met in België 23 860 gediagnosticeerde gevallen tussen 2012 en 2016 (3de meest voorkomende kanker). Met een 5-jaars overleving in de orde van 60% volgens de laatste gegevens van het Belgische kankerregister (2012) vertegenwoordigt colorectale kanker een van de belangrijkste kankergerelateerde doodsoorzaken (1). Men schat dat twee derden van de colorectale kankers zich initieel presenteren in een reseceerbaar stadium en dat 50 tot 60% zal hervallen met een metastatische ziekte (2). Een curatief therapeutisch plan is toch nog mogelijk bij lever- en longmetastasen waarbij de aanpak dan dikwijls een lokale en een systemische behandeling combineert (3). In de praktijk kan de resectie van deze, dikwijls asymptomatische metastasen de genezing van de patiënt toelaten. De vroegtijdige opsporing van deze recidieven is dan ook zeer belangrijk. Minerva besprak in 2017 de update van een systematische review, uitgevoerd door de Cochrane Collaboration, over de organisatie van de opvolging na de behandeling van een niet-gemetastaseerde colorectale kanker (4,5). De auteurs kwamen tot het besluit dat een intensievere opvolging de globale overleving na curatieve chirurgie voor een niet-gemetastaseerde colonkanker niet verbeterde. Telkens wanneer de meta-analyse talrijke aanbevelingen (gebaseerd op oude meta-analyses die een verbetering in overleving bij een intensievere opvolging na chirurgische resectie van de tumor toonden) aan de kaak stelde, ontbraken er precieze schema's voor deze opvolging. Deze review en de daaropvolgende meta-analyses kampen met grote methodologische tekortkomingen te wijten aan de ouderdom van enkele gerandomiseerde studies (die niet meer beantwoorden aan de actuele diagnostische en therapeutische context) en aan de grote heterogeniteit van de vergeleken strategieën. Daardoor is het niet mogelijk om alle gegevens samen te nemen om een antwoord te geven op vragen uit de klinische praktijk.

We hebben dus nood aan nieuwe, gecontroleerde studies die zijn uitgevoerd met een moderne diagnostische aanpak. Een gerandomiseerde studie gepubliceerd in 2018, de zogenoemde COLOFOL-studie, vergeleek een vroegtijdige detectie met thoraco-abdominale CT in combinatie met een bepaling van carcino-embryonale antigenen (CEA) in twee opvolgescema's met verschillende intensiteit (6). De studie liep in 24 centra in Denemarken, Zweden en Uruguay. Ze richtte zich op patiënten van 75 jaar of jonger die met een curatief doel geopereerd waren van een colorectaal adenocarcinoom in stadium II of III. Men randomiseerde deze patiënten in twee groepen met een follow-up van verschillende intensiteit met serologische CEA-dosering en thoraco-abdominale CT uitgevoerd na 6, 12, 18, 24 en 36 maanden in de meer intensieve arm en na 12 en 36 maanden in de minder intensieve arm. De opvolging met coloscopie werd overgelaten aan de keuze van de onderzoeker. De primaire uitkomstmaten waren de globale mortaliteit en de colorectale kankerspecifieke mortaliteit op 5 jaar. Het aantal recidieven was een secundaire uitkomstmaat. Uit statistische overwegingen plande men om 2 500 patiënten te randomiseren teneinde er in elke onderzoeksarm zeker 1 083 over te hebben met een volledige opvolging voor de per-protocolanalyse.

Tussen januari 2006 en december 2010 randomiseerde men 2 555 patiënten van wie er 2 509 werden geïncludeerd in de intention-to-treat-analyse (ITT). De resultaten voor de primaire uitkomstmaat van globale mortaliteit op 5 jaar waren niet significant: 13,0% (met 95% BI van 11,3% tot 15,1%) voor de 1 253 patiënten in de meer intensieve opvolgingsarm en 14,1% (met 95% BI van 12,3% tot 16,2%) voor de 1 256 patiënten in de minder intensieve opvolgingsarm ($p=0,43$). Voor de per-protocolanalyse waren de respectievelijke aantallen 13,3% (1 180 patiënten) en 14,5% (1 185 patiënten) met een statistisch significant verschil. Verder waren er geen statistisch significante verschillen tussen de twee groepen voor de kankerspecifieke mortaliteit op 5 jaar, met respectievelijke aantallen volgens de ITT van 10,6% (met 95% BI van 9,0% tot 12,5%) en van 11,4% (met 95% BI van 9,7% tot 13,3%). Het aantal recidieven op 5 jaar was respectievelijk 21,6% (met 95% BI van 19,4% tot 24,0%) en 19,4% (met 95% BI van 17,3% tot 21,8%) volgens de ITT (niet-significant verschil). De subgroepanalyses en de **sensitiviteitsanalyses**, meer

bepaald naargelang het tumorstadium, wijzigden de resultaten niet. Noteren we nog dat deze studie gesubsidieerd werd door verschillende fondsen en dat slechts een van de auteurs belangenconflicten met de industrie rapporteerde.

Besluit

Deze studie over de follow-up na een curatieve behandeling voor colorectaal adenocarcinoom in stadium II/III kan geen voordeel aantonen van een intensievere opvolging dan thoraco-abdominale CT 1 en 3 jaar na de operatie. Deze resultaten liggen in lijn met de laatste systematische review van de Cochrane Collaboration over dit onderwerp die werd besproken in Minerva (4,5) alsook met de resultaten van een Britse gerandomiseerde studie gepubliceerd in 2017, FACS (Follow-up After Colorectal Surgery) genoemd, die weliswaar veel minder patiënten includeerde (7).

Voor de praktijk

Na een curatieve behandeling voor een colorectaal adenocarcinoom in stadium II of III, lijkt een follow-up met thoraco-abdominale CT gecombineerd met serologische CEA-dosering 1 en 3 jaar na de operatie de kans op overleving niet te verminderen in vergelijking met frequentere radiologische onderzoeken gekoppeld aan CEA. De aanbevelingen van het KCE van 2014 die een opvolging voorstellen met CT om de 6 maanden gedurende de eerste 2 jaar en daarna jaarlijks gedurende de 3 volgende jaren, zouden dus herzien moeten worden in het licht van de resultaten van recente gerandomiseerde studies uitgevoerd met moderne onderzoeken (8).

Referenties

1. Belgian Cancer Registry. Cijfers over kanker. URL: https://kankerregister.org/Cijfers_over_kanker
2. Van Cutsem E, Nordlinger B, Adam R, et al. Towards a pan-European consensus on the treatment of patients with colorectal liver metastases. *Eur J Cancer* 2006;42:2212–21. DOI: 10.1016/j.ejca.2006.04.012
3. Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386-422. DOI: 10.1093/annonc/mdw235
4. Sculier J-P. Welke follow-up na chirurgische behandeling van niet-gemetastaseerd colorectaal carcinoom? *Minerva* 2017;16(7):180-3.
5. Jeffery M, Hickey BE, Hider PN, See AM. Follow-up strategies for patients treated for non-metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2016, Issue 11. DOI:10.1002/14651858.CD002200.pub3
6. Wille-Jørgensen P, Syk I, Smedh K, et al. Effect of more vs less frequent follow-up testing on overall and colorectal cancer-specific mortality in patients with stage II or III colorectal cancer: the COLOFOL randomized clinical trial. *JAMA* 2018;319:2095. DOI: 10.1001/jama.2018.5623
7. Mant D, Gray A, Pugh S, et al. A randomised controlled trial to assess the cost-effectiveness of intensive versus no scheduled follow-up in patients who have undergone resection for colorectal cancer with curative intent. *Health Technol Assess* 2017;21:1-86. DOI: 10.3310/hta21320
8. Peeters M, Leroy R, Robays J, et al. Dikkedarmkanker: diagnose, behandeling en follow-up. Samenvatting. *Good Clinical Practice (GCP)*. Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2014. KCE Reports 218As. D/2014/10.273/12.