

# **PROSPECT noninferior phase II/III trial**

## **Ergebnisse und Einordnung aus radioonkologischer Sicht**

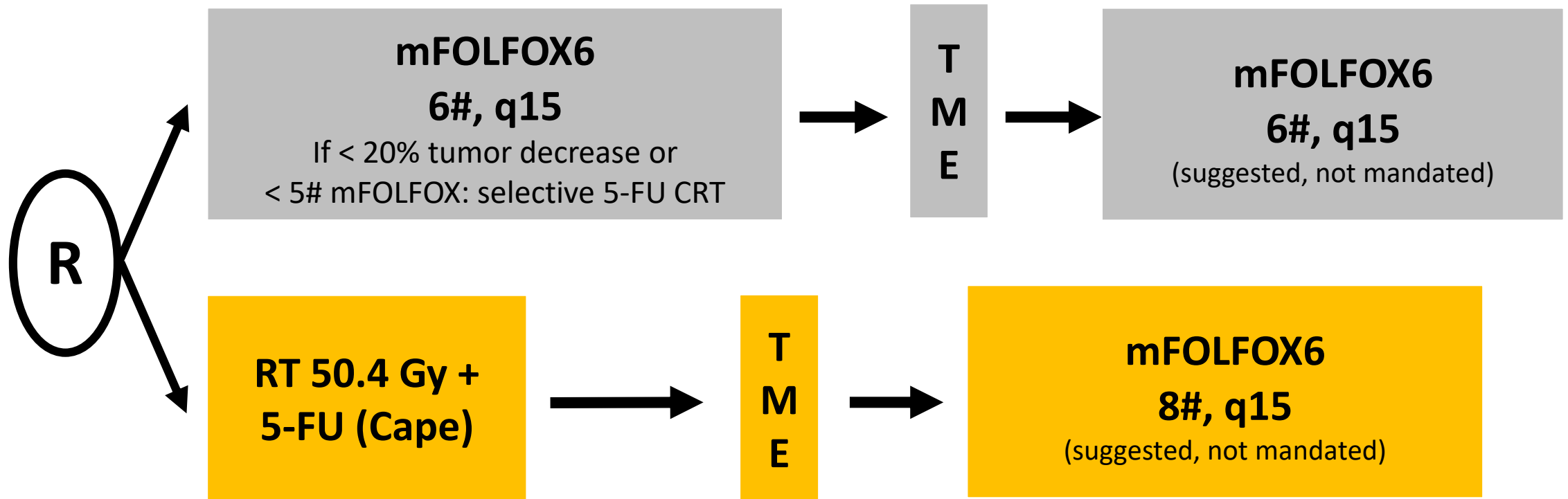
C. Rödel, E. Fokas, Frankfurt

C. Gani, Tübingen

# PROSPECT noninferior phase II/III trial

**Inclusion:** cT2N1, cT3N0, cT3N1; > 3 mm to MRF; sphincter-sparing surgery possible

**Exclusion:** T4, N2;  $\leq 3$  mm to MRF; APR required



**Primary endpoint (phase III):** DFS = disease recurrence or death from any cause

Noninferiority: HR < 1.29 corresponding to a 5% absolute reduction in 5y-DFS

# Patients and Tumor characteristics (per protocol analysis\*)

	mFOLFOX 6	5-FU CRT
Number	585	543
Age (median, range, years)	57 (19-91)	57 (25-84)
Sex (M/F, %)	63/37	68/32
cT2N1 (%)	11	7
cT3N0 (%)	40	36.5
cT3N1 (%)	49	56.5
Distance from AV in cm (median, range)	8 (2-25)	8 (2-18)
</= 5 cm (%)	14	17
> 5 – </= 10 cm (%)	64	63
> 10 cm (%)	22	20

\* All patients who received any dose of protocol-specified treatment: n=1128; n=1194 were randomized

# Tox, Compliance of Neoadjuvant Tx, Surgical & Pathological data

	mFOLFOX 6	5-FU CRT
Number	585	543
Time randomization to TME (median)	19.0 weeks	15.6 weeks
Tox CTC Grade 3-4 of preop. Tx (%)	41	22.8
Compliance	95% received at least 5 #; 9.1% received CRT	95% received full dose RT
Unterwent surgery	535 (91%)	510 (94%)
R0	99%	97%
Pathological complete response (%)	21.9	24.3
ypN0	75%	77%
APR/LAR	2.4%/97.6%	2.0%/98%

## Type, Tox of Postop Tx

	<b>mFOLFOX 6</b> n=535	<b>5-FU CRT</b> n=510
No adjuvant Tx	97 (18%)	87 (17%)
Adjuvant FOLFOX/CAPOX	355 (66%)	341 (66%)
Adjuvant 5-FU/Cape	77 (14%)	64 (13%)
Other	6 (1%)	18 (4%)
Tox CTC Grade 3-4 of any postop Tx	112 (25.6%)	165 (32.4%)
Overall treatment time (randomization to last postop Tx, weeks)	35.5 (IQR: 33-39)	37 (IQR: 34-40)

## DFS, OS and local recurrence

<i>Median F/U = 58 months</i>	<b>mFOLFOX 6</b>	<b>5-FU CRT</b>	<b>HR/p</b>
<b>5y-DFS (primary endpoint)</b>	<b>80.8%</b>	<b>78.6 %</b>	<b>0.92</b> <b>(90.2% CI: 0.74-1.14)</b> <b>NI p=0.0051</b>
5y-OS	89.5%	90.2%	
5y-local recurrence incidence rate	1.8%	1.6%	

# Patient-Reported Outcomes in the PROSPECT Trial

N= 940/1128 contributed PRO-CTCAE data (493 FOLFOX; 447 5FU-CRT).

## ***During neoadjuvant treatment:***

- Lower rates of diarrhea and better overall bowel function with FOLFOX
- Lower rates of anxiety, appetite loss, constipation, depression, dysphagia, dyspnea, edema, fatigue, mucositis, nausea, neuropathy, and vomiting with 5FU-CRT

## ***At 12 months after surgery*** (297 FOLFOX /252 5FU-CRT completed PRO-CTCAE):

- HRQL did not differ
- Lower rates of fatigue, neuropathy, better sexual function with FOLFOX
- Bladder function did not differ

# PROSPECT: Einordnung der Studie aus radioonkologischer Sicht

## ***Vorbemerkung:***

Die multimodale Behandlung des Rektumkarzinoms unterliegt einer stetigen Ausdifferenzierung in Diagnostik und Therapie mit unterschiedlichen Therapiezielen sowie Chancen und Risiken/Nebenwirkungen, deren Abwägen Grundlage einer partizipativen Entscheidungsfindung (*shared decision making*) ist. Das Paradigma einer „Standardbehandlung“ (*one-size-fits-all*) wird dabei zunehmend durch Therapiekorridore abgelöst, die sowohl den klinischen und molekularen Tumor-Charakteristika wie den individuellen Präferenzen der Patientinnen und Patienten angepasst werden können.

Beim lokal begrenzten Rektumkarzinom stehen derzeit - abhängig von klinischen, bildgebenden und molekularen Faktoren - die alleinige Chirurgie, die Immuntherapie bei MSI-Tumoren, die neoadjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie (RT/RCT), die totale neoadjuvante Therapie (TNT) sowie organerhaltende, nicht-operative radioonkologische Strategien nach exzellentem Therapieansprechen auf RT/RCT/TNT zur Verfügung.

Die PROSPECT-Studie untersuchte in einer Subgruppe von Patienten mit apriori niedrigem Lokalrezidivrisiko, die sich für eine schließmuskelerhaltenden Operation eignen, ob eine neoadjuvante Chemotherapie mit selektivem Einsatz der RCT einer generellen RCT hinsichtlich des krankheitsfreien Überlebens nicht-unterlegen ist.



# PROSPECT: Kritikpunkte

## Einschlusskriterien:

- MRT-Becken war nicht obligat (wurde aber bei 84% der Patientinnen/Patienten durchgeführt). Angaben zu einer T3-Subklassifizierung (T3a-d) und mrCRM, EMVI fehlen.
- In aktuellen Europäischen Leitlinien (ESMO, Deutsche S3) wird bei **T2N1-** und **T3(a/b)N0-** Tumoren im mittleren Drittel eher die **primäre Operation** empfohlen, um ein **Overtreatment** durch generelle neoadjuvante Therapie zu vermeiden.
- Zusätzlich hat PROSPECT 20-22% Patientinnen/Patienten mit Tumoren **im oberen Rektumdrittel (und höher)** eingeschlossen, die nach Europäischen/Deutschen LL generell durch primäre OP behandelt werden.
- Auch wenn die Autoren von „*locally advanced rectal cancer*“ sprechen, deren Standardbehandlung nach derzeitigen *NCCN guidelines* eine neoadjuvante RCT /TNT ist, entspricht das Patientenkollektiv der Studie nach Europäischer Risiko-Klassifikation eher einer „**intermediate risk**“-Gruppe mit **präferierter primärer Operation und adjuvante Chemotherapie nur bei pN+**.

# PROSPECT: Kritikpunkte

## Therapie/Therapiedurchführung:

- Neoadjuvante Chemo (12 Wochen) doppelt so lang wie RCT (5,5 Wochen)
- 3D-konformale RT versus IMRT war freigestellt (keine Angaben zur Häufigkeit und Bezug zu Tox)
- Grad 3-4 Tox doppelt so hoch bei neoadjuvant FOLFOX (**41% vs 22.8% bei RCT**)!
- PRO-CTCAE unter neoadjuvanter Therapie deutlich ausgeprägter bei FOLFOX (außer Diarrhoe, Darmfunktion)
- 53/585 (9.1%) erhielten zusätzlich RCT nach neoadjuvante FOLFOX; 8/585 (1.4%) nach OP.
- Radikale Operation nach neoadjuvanter Therapie war obligat; **keine Option auf Organerhalt**
- 50/585 (8.5%) nach FOLFOX und 33/543 (6%) nach RCT wurden nicht operiert: ungewöhnlich hoher Prozentsatz bei diesem Patientenkollektiv.
- Keine Angaben zu postoperativer Morbidität, TME-Qualität
- Adjuvante Therapie war nicht vorgegeben, inhomogene Schemata und Durchführung
- Bedeutung der adjuvanten Chemotherapie nach erfolgter neoadjuvanter RCT unklar (in allen randomisierten Phase-3-Studien ohne Benefit). Für Patienten mit ypN0 (77% nach neoadjuvaner RCT in der PROSPECT!!) nach Europäischer Sicht eher nicht indiziert (dadurch zusätzlich Tox und Risiko des Overtreatment ohne zu erwartenden klinischen Benefit).

# PROSPECT: Kritikpunkte

## Ergebnisse, Follow-up:

Die PROSPECT-Studie zeigt in Patientenkollektiv **die Nicht-Unterlegenheit, aber keinen onkologischen Benefit** der neoadjuvanten Chemo (+ selektive RCT) versus der generellen neoadjuvanten RCT (beides mit oder ohne adjuvanter Chemo) bezüglich des primären Endpunktes DFS. Bei einem Kollektiv mit apriori niedrigem Lokalrezidivrisiko (bestätigt durch in beiden Armen < 2% Lokalrezidive) hätte man eher erwarten können, dass durch den frühzeitigen Einsatz einer neoadjuvanten Kombinationschemotherapie (sowie weiterer adjuvanter Zyklen FOLFOX) sogar Vorteile in M1/DFS auftreten sollten. Dies war aber nicht der Fall.

Unterschiede traten allerdings in Art und Ausprägung von Nebenwirkungen auf. Diese waren unter neoadjuvanter Kombinations-Chemotherapie deutlich ausgeprägter (Grad 3-4: 41% versus nur 22.8% unter neoadjuvanter RCT) und betrafen insbesondere eine Neutropenie sowie Neuropathie, während eine Diarrhoe häufiger bei der generellen Radiochemotherapie auftrat.

PRO-CTCAE bestätigen die höhere Akuttoxizität im neoadjuvanten FOLFOX-Arm bei - im kurzen Follow-up (1 Jahr nach TME) - gleicher HRQL, aber schlechterer Sexualfunktion nach neoadjuvanter RCT.

PRO-CTCAE über 1-2 Jahre hinaus liegen nicht vor; Angaben zur chronischer Toxizität fehlen ganz.

# Fazit (1)

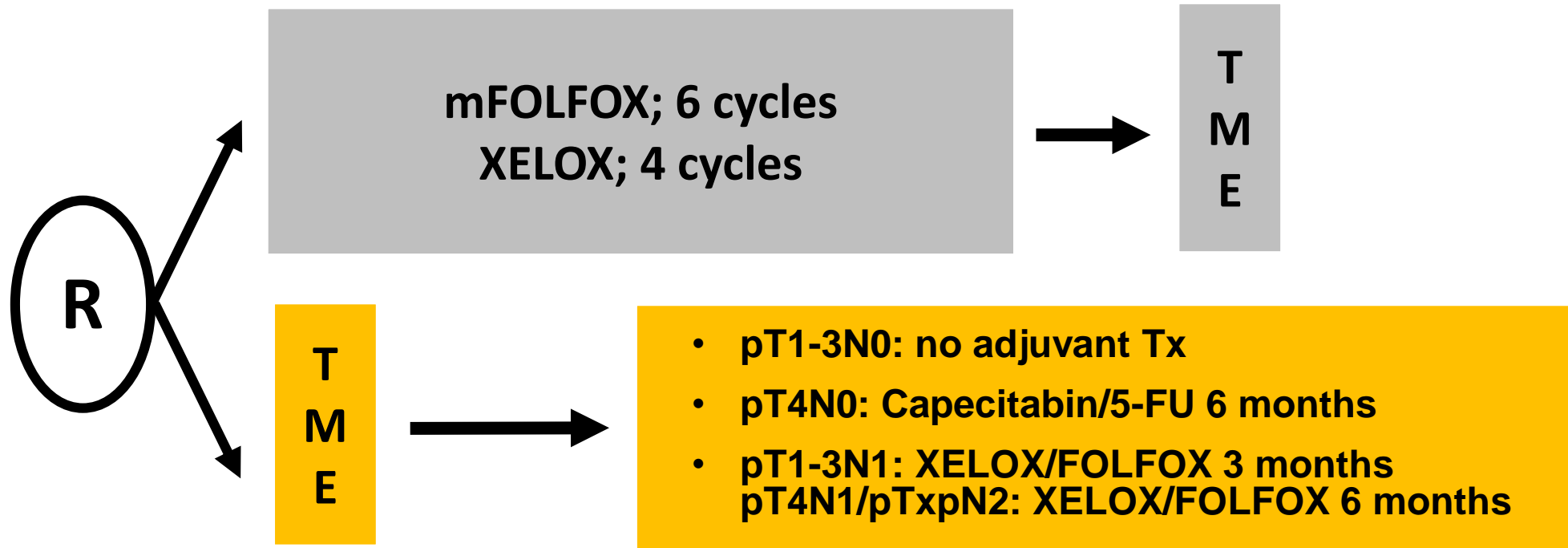
Nach europäischer (ESMO) und deutscher (S3-LL) MRT-basierter Risiko-Einteilung des Rektumkarzinoms handelt sich um ein Patientenkollektiv mit apriori geringer Wahrscheinlichkeit für ein Lokalrezidiv bei adäquater TME. Bei T2N1 und T3N0(N1) mit ausreichendem Abstand zur mesorektalen Faszie und Möglichkeit zur schließmuskelerhaltenden Operation sowie bei allen Tumoren im oberen Rektumdrittel wird in Europa/Deutschland daher die primäre Operation mit adjuvanter Chemo nur bei pN+ präferiert (sofern nicht sowieso primär organerhaltende radioonkologische Strategien verfolgt werden). Insofern implizieren beide neoadjuvante Therapiegruppen der PROSPECT-Studie gefolgt von obligater Operation und (empfohlener und häufig auch durchgeführter) adjuvanter Chemotherapie für alle Patientinnen und Patienten eine nicht unerhebliche, potentielle Übertherapie.

Demgegenüber untersucht die laufende **ACO/ARO/AIO-18.2-Studie** der **German Rectal Cancer Study Group** (siehe nächste Folie) bei weitgehend mit PROSPECT überlappenden Einschlusskriterien konsequenterweise die primäre TME gefolgt von adjuvanter FOLFOX nur bei pT4/pN+ gegen die generelle neoadjuvante FOLFOX-Chemotherapie, allerdings mit dem onkologisch adäquaten Ziel, eine **Überlegenheit** bezüglich DFS zu zeigen.

# ACO/ARO/AIO-18.2 phase 3 trial

## Inclusion:

0-6 cm: T1-2N+, mrCRM-/EMVI-; 6-12 cm: T1-2N+; T3a/bN0, mrCRM-/EMVI-;  
12-16cm: T1-2N+; T3-4NX



## Primary endpoint

DFS: **78%** (standard TME) to **85%** at 3y (neoadjuvant FOLFOX)

HR 0.65; power 90%, two-sided p>5%, n=818

## Fazit (2)

Eine Vielzahl von Studien zur RCT zeigt, dass gerade für Patienten mit intermediären Risikoprofil ein **organerhaltendes Vorgehen mit Verzicht auf eine (primäre) Operation** onkologisch sicher durchführbar ist und zu einer deutlichen Verbesserung der funktionalen Endpunkte und der QoL führt. So zeigen Daten aus aktuellen Studien, dass moderne radioonkologische Strategien bei Patientinnen und Patienten in diesen Tumorstadien in 50% bis 80% zu einem langfristigen Organerhalt ohne Operation bei sehr gutem Funktionserhalt und Lebensqualität führt.

Die PROSPECT-Studie erweitert die prinzipiellen Therapieoptionen des Rektumkarzinoms für eine klinisch und bildgebend definierte Subgruppe mit apriori niedrigem Lokalrezidivrisiko“! Bei identischen Tumorkontrollraten durch beide Therapiearme können in Zukunft die unterschiedlichen therapeutischen Begleiterscheinungen und Beschwerdebilder als Grundlage einer partizipativen Entscheidungsfindung dienen.

## Fazit (3)

Patientinnen und Patienten, die die Einschlusskriterien der PROSPECT erfüllen, sollten unter Abwägung von Chancen und Risiken/Nebenwirkungen über folgende Behandlungsalternativen aufgeklärt werden (obligat auch vom Radioonkologen!!):

- 1) Primäre TME gefolgt von selektiver adjuvanter Chemo (bei pN+).
- 2) Primäre Standard-RT/RCT gefolgt von TME (+ evt. selektiver adjuvanter Chemo) oder W&W bei klinischer Komplettremission
- 3) Neoadjuvante Kombinations-Chemotherapie gefolgt von obligater TME (PROSPECT)
- 4) Totale neoadjuvante Therapie analog OPRA bei intendiertem Organerhalt
- 5) Lokale RT-Dosisaufsättigung (Brachytherapie) analog OPERA bei intendiertem Organerhalt.