

Adjuvant capecitabine bij cholangiocarcinoom of galblaascarcinoom

Inleiding

Carcinomen van de galwegen zijn zeldzaam. In 2018 werd in Nederland bij 791 patiënten een carcinoom van de galblaas of extrahepatische galwegen gediagnosticeerd. De prognose van patiënten met deze diagnose is slecht, met een 2-jaars-overleving van ongeveer 30 procent en een 5-jaarsoverleving van ongeveer 15 procent (bron: www.cijfersoverkanker.nl). Aangezien galblaascarcinomen en galwegcarcinomen zeer zeldzaam zijn, is het uitvoeren van gerandomiseerde trials uitermate moeilijk. Er zijn observationele studies die een mogelijk voordeel laten zien van adjuvante chemotherapie na resectie. De Nederlandse richtlijn (uit 2013) stelt, op grond van een in 2012 gepubliceerde meta-analyse¹, dat er onvoldoende aanwijzingen zijn dat adjuvante chemotherapie van toegevoegde waarde is.

Nadien gepubliceerde resultaten van twee relatief kleine gerandomiseerde studies respectievelijk met adjuvant gemcitabine (n = 225) en met gemcitabine en oxaliplatine (n = 196) toonden geen significant voordeel van adjuvante chemotherapie ten opzichte van observatie.²⁻³ Capecitabine, een orale pyrimidine-antagonist, is in Nederland geregistreerd voor de behandeling van colorectaal carcinoom, maagcarcinoom en mammacarcinoom.

In de hier te bespreken BILCAP-studie, uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk, wordt adjuvante behandeling met capecitabine vergeleken met observatie bij patiënten met een geresecteerd galblaascarcinoom of galwegcarcinoom.⁴

1. Kankersoort en lijn van behandeling

Adjuvante behandeling met capecitabine werd onderzocht bij patiënten met een cholangiocarcinoom of spierinvasief galblaascarcinoom na chirurgisch macroscopisch complete resectie (Ro of R1).

2. Vergelijking met de referentiebehandeling in Nederland

In de BILCAP-studie wordt adjuvante behandeling met capecitabine vergeleken met placebo. In Nederland wordt buiten onderzoeksverband aan patiënten met een cholangio- of galblaascarcinoom geen systemische adjuvante behandeling gegeven.

3. Methode en kwaliteit van de studie

De BILCAP-studie is een gerandomiseerde fase III-multi-centerstudie voor patiënten met een histologisch bewezen cholangiocarcinoom of spierinvasief galblaascarcinoom na een chirurgisch radicale (inclusief leverresectie en/of pancreasresectie), macroscopisch complete resectie met curatieve intentie. Om voor inclusie in aanmerking te komen dienden patiënten 18 jaar of ouder te zijn en een ECOG-performancescore van 0 of 1 te hebben. Patiënten met pancreascarcinoom, papil van Vater-carcinoom, mucosaal galblaascarcinoom of postoperatief niet-opgeloste galweg-obstructie werden geëxcludeerd. Ook patiënten die eerder behandeld werden met chemotherapie of radiotherapie →

voor een carcinoom van de galwegen konden niet deelnemen aan de studie. Bij start van de studie in maart 2006 diende randomisatie plaats te vinden binnen 8 weken na definitieve chirurgie. In het verloop van de studie werd deze eis verruimd naar 12 weken (oktober 2007) en 16 weken (september 2008).

Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd tussen behandeling met capecitabine 2 maal daags 1.250 mg/m² van dag 1 tot 14 in een 3-wekelijkse cyclus gedurende 8 cycli, en observatie. De behandeling werd gestratificeerd naar chirurgisch behandelcentrum, ziektelocatie, resectiestatus en performance-status. De observatieperiode startte 16 weken na de chirurgie. De chemotherapie startte zo spoedig mogelijk, doch binnen 12 weken na de chirurgie en was maximaal uit te stellen tot 16 weken na de chirurgie. Dosisaanpassing en behandelonderbreking van de capecitabine was toegestaan. Een verlaagde dosis capecitabine mocht niet weer worden opgehoogd. De behandeling met capecitabine werd gestaakt na een behandelonderbreking vanwege toxiciteit van meer dan 2 weken. De behandeling met capecitabine kon ook vroegtijdig worden afgebroken op verzoek van de patiënt, bij klinische verslechtering van de conditie van de patiënt, om veiligheidsredenen of vanwege het starten van een andere oncologische behandeling.

Het primaire eindpunt van de studie was overleving (OS). Secundaire eindpunten waren een per-protocolanalyse van de uitkomsten (dit wordt een secundaire uitkomst genoemd in de gerefereerde publicatie, maar is geen secundair eindpunt in het studieprotocol), recidiefrije overleving (RFS), toxiciteit, kosteneffectiviteit (*health economics*) en kwaliteit van leven.

Een CT-scan voor evaluatie werd in het eerste jaar elke 3 maanden, in het tweede jaar elke 6 maanden en daarna jaarlijks gemaakt. In de eerste 2 jaar werd bij elk follow-upbezoek ook kwaliteit van leven gemeten met de vragenlijsten *EORTC QLQ-C30* en *QLC-LMC21*. De vragenlijst *EuroQoL-5D-5L* werd afgenomen voor de kosteneffectiviteitsanalyses. Bijwerkingen van de behandeling werden geëvalueerd volgens *CTC-AE v.3.0*. Data over vervolgbehandelingen zijn niet verzameld in deze studie. In het initiële ontwerp van de studie waren er 360 patiënten en 270 events nodig om met 80 procent power en een tweezijdige alfa van 5 procent een *hazard ratio* (HR) van 0,71 voor overlijden vast te kunnen stellen. Dit komt overeen met een 2-jaars OS van 20 procent in de observatie-arm en 32 procent in de capecitabine-arm. In een formele interim-analyse werd niet voorzien.

Tijdens een bijeenkomst van de *independent data monitoring committee* (IDMC) in juli 2013 (na inclusie van 364 patiënten) werd duidelijk dat het geobserveerde aantal events lager was dan vooraf geraamd. De IDMC adviseerde daarom de finale analyse te verrichten na 234 events. Met dit aantal kon een HR van 0,69 worden vastgesteld bij een stijging in 2-jaars OS van 60 naar 71 procent. De inclusie werd beëindigd in december 2014. Analyses vonden plaats na een follow-up van minimaal 2 jaar.

4. Effectiviteit van de behandeling afgezet tegen de bijwerkingen en impact van de behandeling

Tussen maart 2006 en december 2014 werden 447 patiënten geïncludeerd door 44 hepatobiliaire centra in het Verenigd Koninkrijk: 223 patiënten in de capecitabine-arm en 224 patiënten in de observatie-arm. De voor analyse vereiste minimale follow-up van 24 maanden werd bereikt in januari 2017. De mediane follow-up bedroeg 60 maanden. Er waren 245 patiënten overleden. De uitgangskarakteristieken in beide behandelarmen waren vergelijkbaar: 38 procent van de patiënten had een microscopisch niet-radicaal resectie ondergaan (R1). De mediane tijd tussen chirurgie en randomisatie bedroeg 10,3 weken in de capecitabine-arm en 10,4 weken in de observatie-arm.

Het primaire eindpunt OS in de *intention to treat*-populatie was niet statistisch significant langer in de capecitabine-arm dan in de observatie-arm (HR: 0,81 [95%-BI: 0,63-1,04]; P = 0,097). De mediane OS bedroeg 51,1 maanden (95%-BI: 34,6-59,1) in de capecitabine-arm en 36,4 maanden (95%-BI: 29,7-44,5) in de observatie-arm. De 2-jaarsoverleving was 70 procent in de capecitabine-arm en 62 procent in de observatie-arm.

Naast de primaire analyse voor OS werden ook een sensitiviteitsanalyse en een per-protocolanalyse voor OS verricht. De sensitiviteitsanalyse toonde, na correctie voor lymfeklierstatus, gradering, geslacht en stratificatiefactoren, een statistisch significant langere OS voor de capecitabine-arm (HR: 0,71 [95%-BI: 0,55-0,92]; P = 0,010). In de per-protocolanalyse werden 4 patiënten in de observatie-arm en 15 patiënten in de capecitabine-arm niet meegenomen vanwege ziekteprogressie (n = 2), geen chirurgisch interventie (n = 5), geen capecitabine gebruikt (n = 9) of een combinatie daarvan (n = 1). De analyse toonde een statistisch significant verschil in OS (HR: 0,75 [95%-BI: 0,58-0,97]; P = 0,028). De mediane OS in de per-protocolanalyse was 53 maanden in de capecitabine-arm en 36 maanden in de observatie-arm.

Adjuvant, effectiviteit • primair eindpunt • mediane follow-up minimaal 3 jaar • winst totale overleving (> 5% óf > 3% én HR < 0,7)	totale overleving follow-up: mediaan 60 maanden 2-jaarsoverleving: 70% versus 62% HR: 0,81 (95%-BI: 0,63-1,04); P = 0,097 (n.s.)		+ -
ESMO-MCBS-gradering	onbekend		?
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>Interventie</i> 0% 44% graad 3 - 46% 32%	<i>Comparator</i> ? n.v.t. n.v.t. n.v.t.	?
Kwaliteit van leven • QoL-analyse	statistisch significant slechter sociaal functioneren, slechtere smaak en perifere neuropathie met capecitabine (klinisch waarschijnlijk niet relevant)		
Impact van behandeling • acceptabele behandellast			
Level of evidence	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per cyclus (21 dagen) • totale behandelkosten	€ 173,60 € 1.388,80	n.v.t. n.v.t.	

Resultaten BILCAP-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria.

Omdat het relatieve risico voor RFS veranderde in de tijd, werd de Cox-regressieanalyse voor RFS opgedeeld in een analyse voor de eerste 24 maanden en een analyse voor 24 tot 60 maanden. In de eerste 24 maanden was de RFS significant langer in de capecitabine-arm dan in de observatie-arm (HR: 0,75 [95%-BI: 0,58-0,98]; P = 0,033). Voor de periode 24 tot 60 maanden werd geen verschil in RFS aangetoond (HR: 1,48 [95%-BI: 0,80-2,77]; P = 0,21). De mediane RFS bedroeg 24,4 maanden (95%-BI: 18,6-35,9) in de capecitabine-arm en 17,5 maanden (95%-BI: 12,0-23,8) in de observatie-arm. Van de 223 patiënten in de capecitabine-arm ontvingen 213

patiënten ten minste één cyclus capecitabine; hiervan kregen 99 patiënten (46 procent) ten minste 1 dosisreductie en 69 patiënten (32 procent) stakten de behandeling voortijdig vanwege bijwerkingen (meestal hand-voetsyndroom, diarree of een combinatie van bijwerkingen). In totaal 122 patiënten (55 procent) van de gerandomiseerde 223 patiënten maakten de volledige behandeling met 8 cycli af. In totaal 94 patiënten (44 procent) van de 213 patiënten behandeld met capecitabine hadden ten minste één bijwerking van graad 3; 1 patiënt had cardiale toxiciteit van graad 4. In de capecitabine-arm zijn geen patiënten overleden aan bijwerkingen van de behandeling. De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 in de →

capecitabine-arm waren hand-voetsyndroom (20 procent), vermoeidheid (8 procent) en diarree (8 procent). Analyses van kwaliteit van leven tonen voor de capecitabine-arm ten opzichte van de observatie-arm een statistisch significant slechtere score voor sociaal functioneren ($P = 0,0060$), smaak ($P = 0,042$) en perifere neuropathie ($P = 0,0016$). Gesteld wordt dat deze verschillen waarschijnlijk niet klinisch relevant zijn.

Discussie

De BILCAP-studie heeft vanaf 2006 ruim 8 jaar patiënten geïncludeerd in het Verenigd Koninkrijk. In het ontwerp van de studie werd uitgegaan van een 2-jaars OS in de observatie-arm van 20 procent. Dit blijkt een niet-reële schatting. Volgens data van het IKNL was de 2-jaarsoverleving van alle patiënten (alle stadia) met een carcinoom van galblaas of extrahepatische galwegen in 2006 in Nederland 27 procent; de prognose van patiënten met resectabele ziekte zal beter geweest zijn. In de studie bedroeg de 2-jaars OS 62 procent in de groep die alleen chirurgie onderging (observatie-arm). In de BILCAP-studie wordt geen statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt OS van adjuvante behandeling met capecitabine ten opzichte van observatie bij patiënten met een cholangiocarcinoom of spierinvasief galblaascarcinoom na chirurgisch macroscopisch complete resectie (HR: 0,81 [95%-BI: 0,63-1,04]; $P = 0,097$).

In de publicatie van de studie wordt ook gerapporteerd over een sensitiviteitsanalyse en een per-protocolanalyse voor OS. Deze analyses tonen wel een statistisch significant voordeel voor adjuvante behandeling met capecitabine. Deze beide analyses zijn echter niet vooraf gepland en zouden waarschijnlijk niet gerapporteerd zijn als deze negatief waren of als het primaire eindpunt positief was geweest. Deze analyses kunnen niet worden meegenomen in de beoordeling volgens de PASKWIL-criteria.

De analyse van RFS werd opgedeeld in een analyse voor de eerste 24 maanden en een analyse voor 24 tot 60 maanden. In de eerste 24 maanden was RFS significant langer in de capecitabine-arm dan in de observatie-arm (HR: 0,75; $P = 0,033$); voor de periode 24 tot 60 maanden werd geen verschil in RFS aangetoond (HR: 1,48; $P = 0,21$). Dit zou erop kunnen wijzen dat adjuvante behandeling met capecitabine eerder leidt tot uitstel van een recidief dan tot toename van curatie. Een langere follow-up geeft mogelijk meer duidelijkheid.

Een opvallend hoog percentage patiënten (32 procent) staakte de behandeling met capecitabine voortijdig vanwege bijwerkingen. Ter vergelijking: in de X-ACT-studie, waarin adjuvant capecitabine werd vergeleken met adjuvant 5-FU/LV bij patiënten met stadium III-coloncarcinoom, kreeg 83 procent van de patiënten de volledige behandeling met 8 kuren capecitabine zonder aanpassingen.⁵

5. Kosten

De behandeling met capecitabine kost bij een lichaamsoppervlak van 2,0 m² (5 tabletten van 500 mg) 173,60 euro per behandelcyclus van 21 dagen (bron: www.medicijnkosten.nl d.d. 18 april 2019). De totale medicatiekosten van 8 cycli adjuvant capecitabine komen daarmee op 1.388,80 euro.

Conclusie

In de hier besproken BILCAP-studie wordt bij patiënten met een cholangiocarcinoom of spierinvasief galblaascarcinoom na chirurgisch macroscopisch complete resectie na een follow-up van mediaan 60 maanden geen statistisch significant langere overleving gezien na adjuvante behandeling met capecitabine dan na observatie (HR: 0,81 [95%-BI: 0,63-1,04]; $P = 0,097$). Dit resultaat voldoet niet aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor adjuvante behandeling. ←

Referenties

- Horgan AM, Amir E, Walter T, Knox JJ. Adjuvant therapy in the treatment of biliary tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol* 2012;30(16):1934-40.
- Ebata T, Hirano S, Konishi M, et al; Bile Duct Cancer Adjuvant Trial (BCAT) Study Group. Randomized clinical trial of adjuvant gemcitabine chemotherapy versus observation in resected bile duct cancer. *Br J Surg* 2018;105(3):192-202.
- Edeline J, Benabdelghani M, Bertaut A, et al. Gemcitabine and oxaliplatin chemotherapy or surveillance in resected biliary tract cancer (PRODIGE 12-ACCORD 18-UNICANCER GI): a randomized phase III study. *J Clin Oncol* 2019;37(8):658-67.
- Primrose JN, Fox RP, Palmer DH, et al; BILCAP study group. Capecitabine compared with observation in resected biliary tract cancer (BILCAP): a randomised, controlled, multicentre, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2019;20(5):663-73.
- Twelves C, Wong A, Nowacki MP, et al. Capecitabine as adjuvant treatment for stage III colon cancer. *N Engl J Med* 2005;352(26):2696-704.