

Nieuwe systemische behandel mogelijkheden van het colorectaal carcinoom



Miriam Wumkes, internist-oncoloog
september 2025

Disclosures

-

Nieuwe systemische behandelingen van het colorectaal carcinoom

- Update van ontwikkelingen in de (systemische) behandeling (m)CRC sinds september 2024
- Casusbespreking



Toekomst (2022=2023=2024):

- dMMR CRC: primaire behandeling met (mono?)immunotherapie?
- ctDNA bepalend voor follow up/adjuvante behandeling en therapiemanagement?
- Verder begrip moleculaire subklassen en betekenis voor behandeling.

(m)CRC 2024:

- TNT bij het lokaal gevorderde rectumcarcinoom is superieur tov CRT
-> nieuwe module richtlijn in ontwikkeling
- Lokale behandeling toegevoegd aan systemische therapie in mCRC met metastasen in meerdere organen geeft geen overlevingswinst
- In geval van kleine CRLM (tot 3cm) is thermale ablatie non inferieur
- Duale immunotherapie geeft betere PFS dan chemotherapie in dMMR mCRC -> data afwachten, huidige standaard = pembolizumab monotherapie, hoe verhoudt IO/IO zich tot IO in deze setting?

Update van ontwikkelingen sinds september 2024

TNT bij het lokaal gevorderde rectumcarcinoom

- Superieur ten aanzien van orgaanpreservatie
- OS voordeel is tot op heden onvoldoende

Startpagina - Colorectaal Carcinoom

Beoordeeld: 01-09-2025

THUISARTS.NL
THUIS IN GEZONDHEID

Darmkanker

Wat is nieuw?

Publicatiedatum

[Locoregionale stadiëring rectumcarcinoom](#)

23-09-2025

[Behandelstrategie niet-lokaal gevorderd rectumcarcinoom](#)

23-09-2025

[Neoadjuvante of inductietherapie bij het lokaal gevorderd rectumcarcinoom](#)

23-09-2025

[Restadiëring na neoadjuvante therapie voor rectumcarcinoom](#)

23-09-2025

Duale immuuntherapie geeft betere PFS dan chemotherapie in dMMR mCRC -> data afwachten, huidige standaard = pembolizumab monotherapie, hoe verhoudt IO/IO zich tot IO in deze setting?

- IO/IO vs IO data op ASCO dit jaar -> volgt later in deze presentatie.

Te verwachten:

- Verder onderzoek (fase 3) voor KRAS G12Cm, HER2 positief mCRC
 - KRAS G12Cm: Overtuigende resultaten moeten volgen, fase 2/3 studies lopen.
 - HER2 positief mCRC: fase 3 Mountaineer 3 studie - resultaten verwacht in ca 2026

Update van ontwikkelingen sinds september 2024

Geselecteerde studies:

- | | | | |
|-----------------|---|-------------------------------|---------------------------|
| • CAIRO 6 | - | presented at ASCO 2025 | -mCRC, peritoneal only |
| • BREAKWATER | - | update presented at ASCO 2025 | -mCRC, BRAFV600Em |
| • CheckMate 8HW | - | update presented at ASCO 2025 | -mCRC, dMMR |
| • ATOMIC | - | presented at ASCO 2025 | -clinical stage 3 dMMR CC |

Perioperative systemic therapy for resectable colorectal peritoneal metastases: A multicenter randomized phase 3 trial (CAIRO6).

Resectable colorectal peritoneal-only metastases



CAIRO 6 studie

- mCRC- resectable peritoneale metastasen
- Geen extra-peritoneale metastasen
- Geen chemotherapie in de laatste 6 mnd.
- Fase 3
- Multicenter
- Superiority trial
- Randomisatie: 1:1
- CRS- HIPEC (standaard) vs peri-operatieve CTx met CRS HIPEC
- Primary endpoint: OS

DESIGN

Stratification:

- Onset of peritoneal metastases (synchronous, metachronous)
- Peritoneal Cancer Index (1-10, 11-20)
- Previous systemic therapy for colorectal cancer (yes, no)

CRS + HIPEC

R
1:1

3 x 3 weeks CAPOX-B
4 x 2 weeks FOLFOX-B
4 x 2 weeks FOLFIRI-B

1 x 3 weeks CAPOX
2 x 2 weeks FOLFOX
2 x 2 weeks FOLFIRI

4 x 3 weeks Cap
4 x 3 weeks CAPOX
6 x 2 weeks FOLFOX
6 x 2 weeks 5FU

Perioperative
systemic therapy

Chemotherapy +
bevacizumab

Stable disease
or response

Chemotherapy,
no bevacizumab

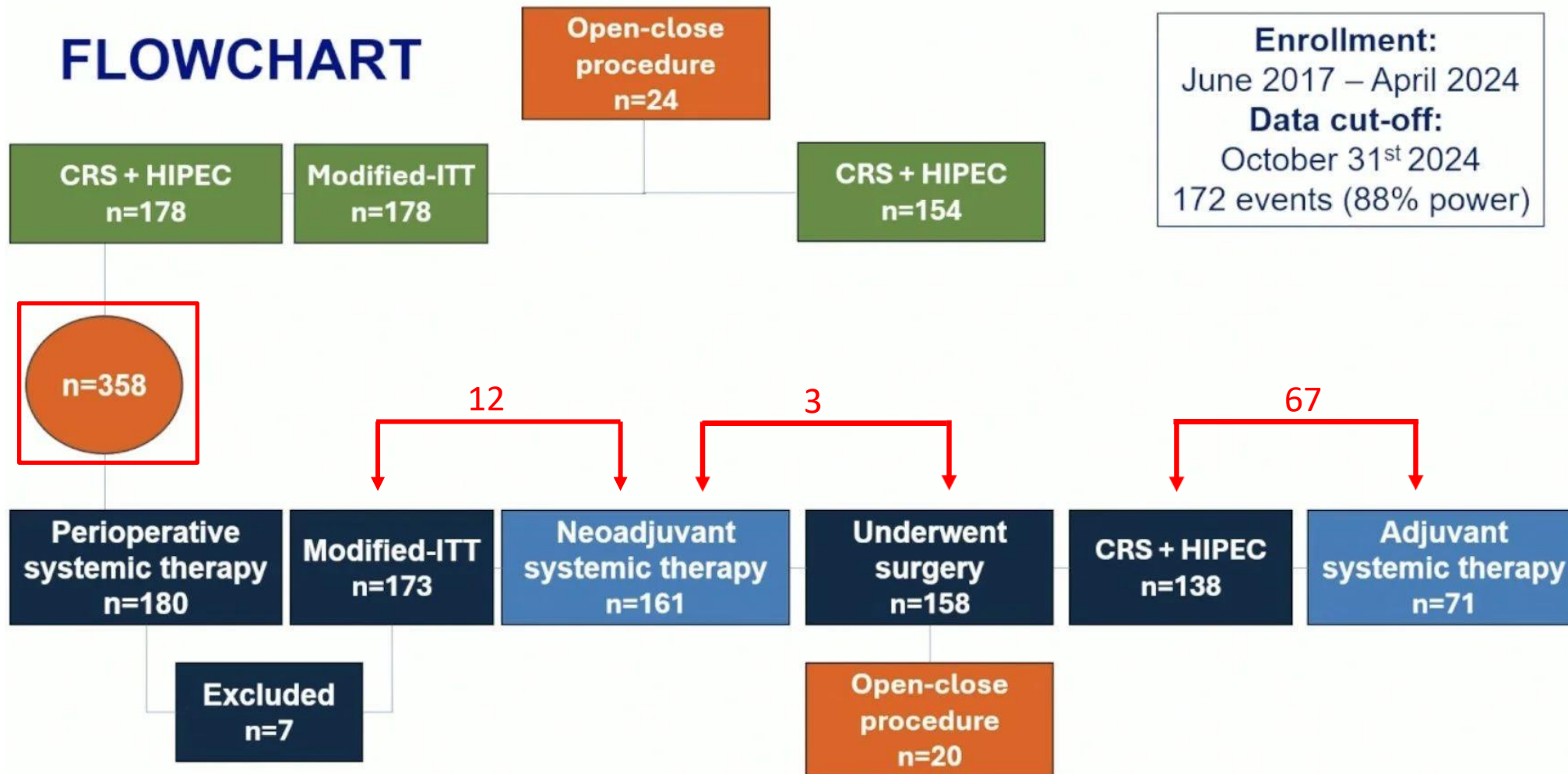
CRS + HIPEC

Chemotherapy

Radiological restaging

179 patients in each arm
to detect a
superior 3-year overall
survival of 65%
in the perioperative
systemic therapy group
versus 50% in the
surgery alone group

FLOWCHART

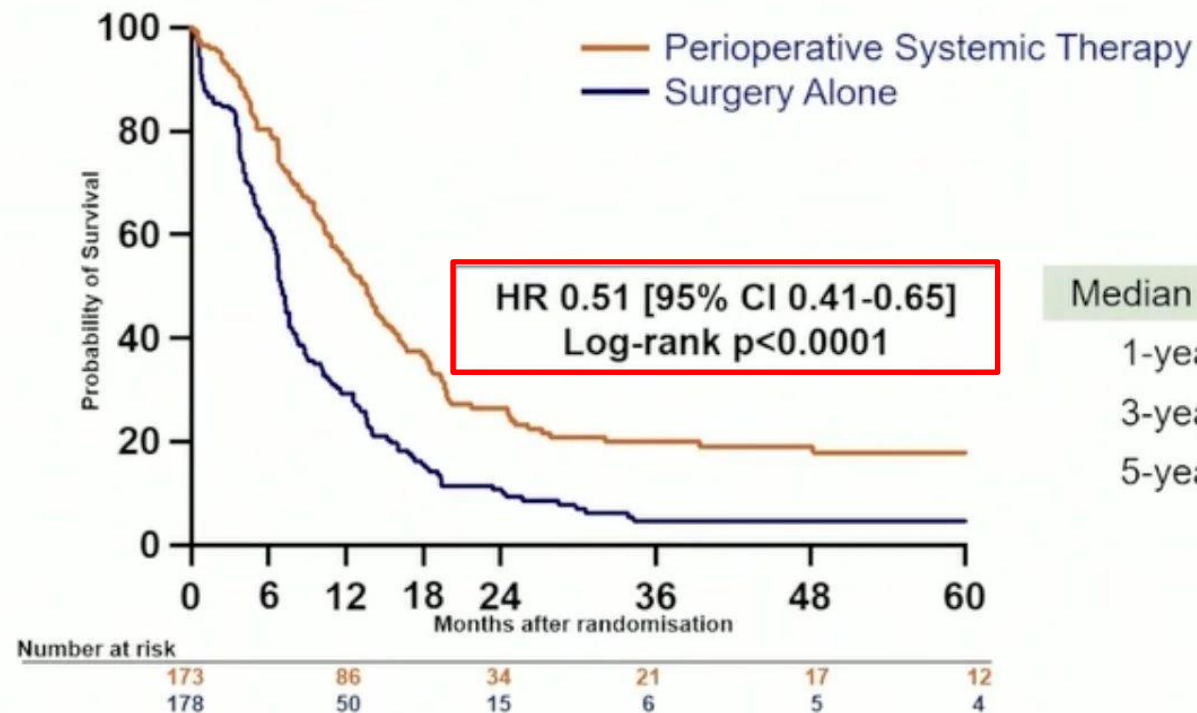


Totaal van de 358 patiënten, hebben 292 patiënten CRS+ HIPEC ondergaan.

44 patiënten met open-dicht procedure

Interventie arm: 51% start met de adjuvante CTx

Progression-free Survival



Median PFS

Perioperative
therapy

14 months

Surgery
alone

7 months

1-year

55%

29%

3-year

20%

4%

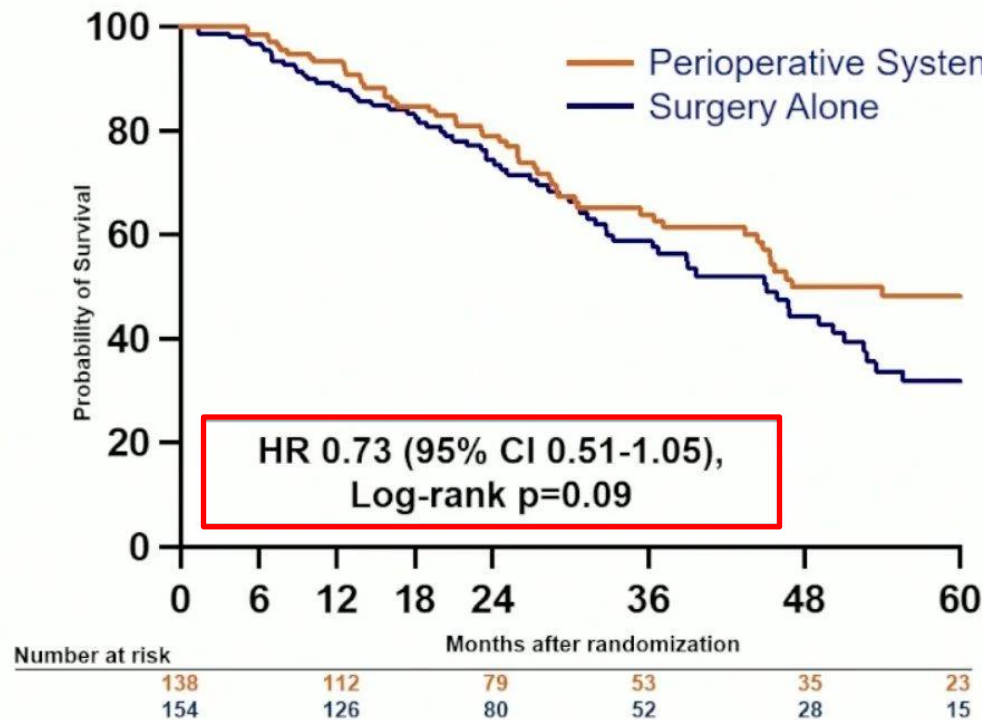
5-year

PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling

Palliatief, effectiviteit

mOS in controlegroep ≤ 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 12 weken en HR < 0,70 óf toename van 2 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 2 jaar nog in leven is)*	+
mOS in controlegroep > 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 16 weken en HR < 0,70 óf toename van 3 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is)*	+
	• winst progressievrije overleving (PFS)	> 16 weken en HR < 0,70	+

Overall Survival after CRS & HIPEC



Median OS

Perioperative
therapy

54 months

Surgery
alone

45 months

1-year

93%

89%

3-year

64%

59%

5-year

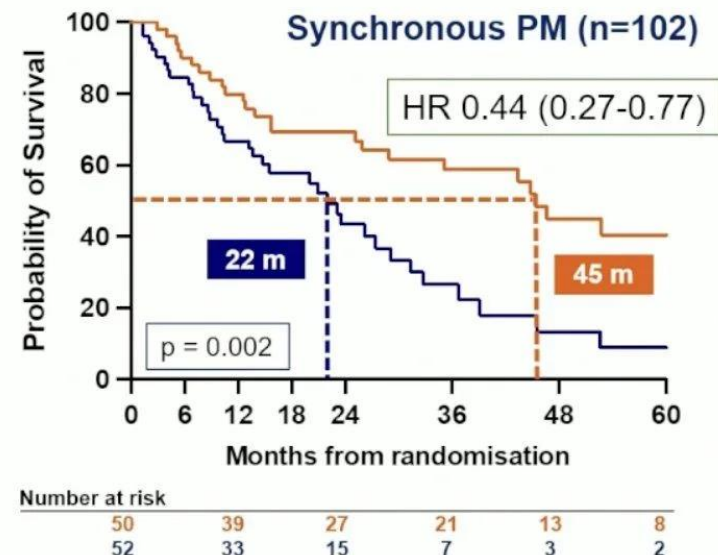
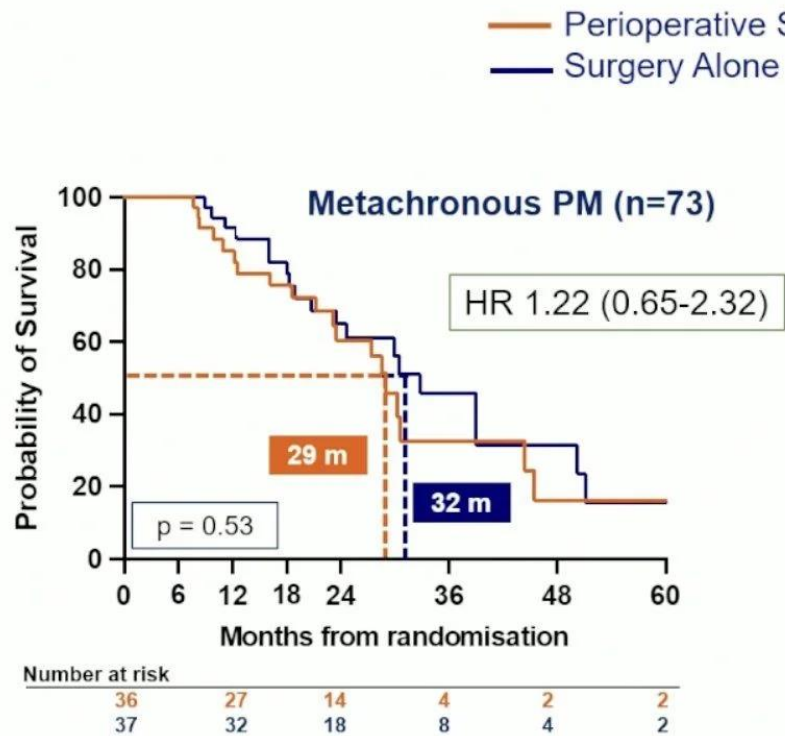
48%

32%

PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling

Palliatief, effectiviteit			
mOS in controlegroep ≤ 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 12 weken en HR < 0,70 of toename van 2 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 2 jaar nog in leven is)*	+
mOS in controlegroep > 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 16 weken en HR < 0,70 of toename van 3 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is)*	+
	• winst progressievrije overleving (PFS)	> 16 weken en HR < 0,70	+

Right-sided Colon Cancer: Onset of PM



De significant betere PFS vertaalt zich niet in een OS voordeel.

Wellicht zijn er subgroepen aan te wijzen die wel voordeel hebben van de toevoeging van chemotherapie

Toxiciteit:

- 90 dagen major postoperatieve morbidity rates: 36% in interventie arm, 26% in standaard arm
- 90 dagen postoperatieve mortality: 1% in beide armen.

Conclusies:

- Geen verbetering in overleving van toevoeging peri-operatieve chemotherapie aan CRS- HIPEC bij resectabel peritoneaal gemetastaseerd coloncarcinoom
- Significant verbeterde progressie vrije overleving, bepaald door subgroepen

→ Geen verandering in uw dagelijkse praktijk

ASCO® Gastrointestinal
Cancers Symposium

BREAKWATER: Analysis of first-line encorafenib + cetuximab + chemotherapy in BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer

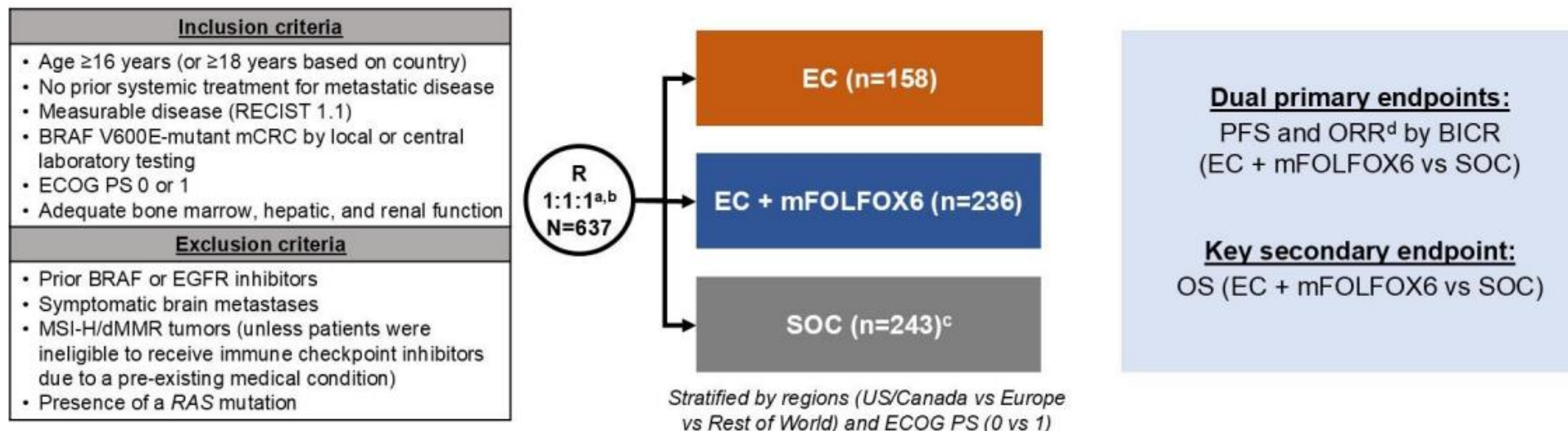
Scott Kopetz, MD, PhD,¹ Takayuki Yoshino, MD, PhD,² Eric Van Cutsem, MD, PhD,³ Cathy Eng, MD, FACP, FASCO,⁴ Tae Won Kim, MD, PhD,⁵ Harpreet Singh Wasan, MD,⁶ Jayesh Desai, FRACP,⁷ Fortunato Ciardiello, MD, PhD,⁸ Rona Yaeger, MD,⁹ Timothy S. Maughan, MD,¹⁰ Elena Beyzarov, PharmD,¹¹ Xiaoxi Zhang, PhD,¹¹ Graham Ferrier, PhD,¹¹ Xiaosong Zhang, MD, PhD,¹¹ Josep Tabernero, MD, PhD¹²

¹University of Texas MD Anderson Cancer Center, Houston, TX, USA; ²National Cancer Center Hospital East, Kashiwa, Japan; ³University Hospitals Gasthuisberg Leuven and KU Leuven, Leuven, Belgium; ⁴Vanderbilt-Ingram Cancer Center, Nashville, TN, USA; ⁵Asan Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea; ⁶Hammersmith Hospital, Division of Cancer, Imperial College London, London, UK; ⁷Peter MacCallum Cancer Centre and the University of Melbourne, Melbourne, VIC, Australia; ⁸University of Campania Luigi Vanvitelli, Naples, Italy; ⁹Memorial Sloan Kettering Cancer Center, New York, NY, USA; ¹⁰University of Liverpool, Liverpool, UK; ¹¹Pfizer, New York, NY, USA;

¹²Vall d'Hebron Hospital Campus and Vall d'Hebron Institute of Oncology (VHIO), University of Vic – Central University of Catalonia, Barcelona, Spain

BREAKWATER: Study Design

- BREAKWATER (NCT04607421) is an open-label, multicenter, phase 3 study in first line BRAF V600E-mutant mCRC



Here we present the primary analysis of ORR by BICR (one of the dual primary endpoints), an interim analysis of OS, and safety in the EC + mFOLFOX6 and SOC arms

^aFollowing a protocol amendment, enrollment to the EC arm was stopped and patients were randomized 1:1 to the EC+mFOLFOX6 or SOC arms; data in the EC arm will be reported at a later date. ^bPatients were enrolled between November 16, 2021, and December 22, 2023. ^cmFOLFOX6/FOLFOXIRI/CAPOX ± bevacizumab. ^dIn the first 110 patients in each of the EC+mFOLFOX6 and SOC arms.

CAPOX, capecitabine/oxaliplatin; BICR, blinded independent central review; dMMR, deficient mismatch repair; EC, encorafenib plus cetuximab; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; EGFR, epidermal growth factor receptor; mFOLFOX6, modified fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin; FOLFOXIRI, fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin/irinotecan; mCRC, metastatic colorectal cancer; MSI-H, microsatellite instability-high cancer; RECIST, Response Evaluation Criteria in Solid Tumors.

Key Demographic and Baseline Disease Characteristics

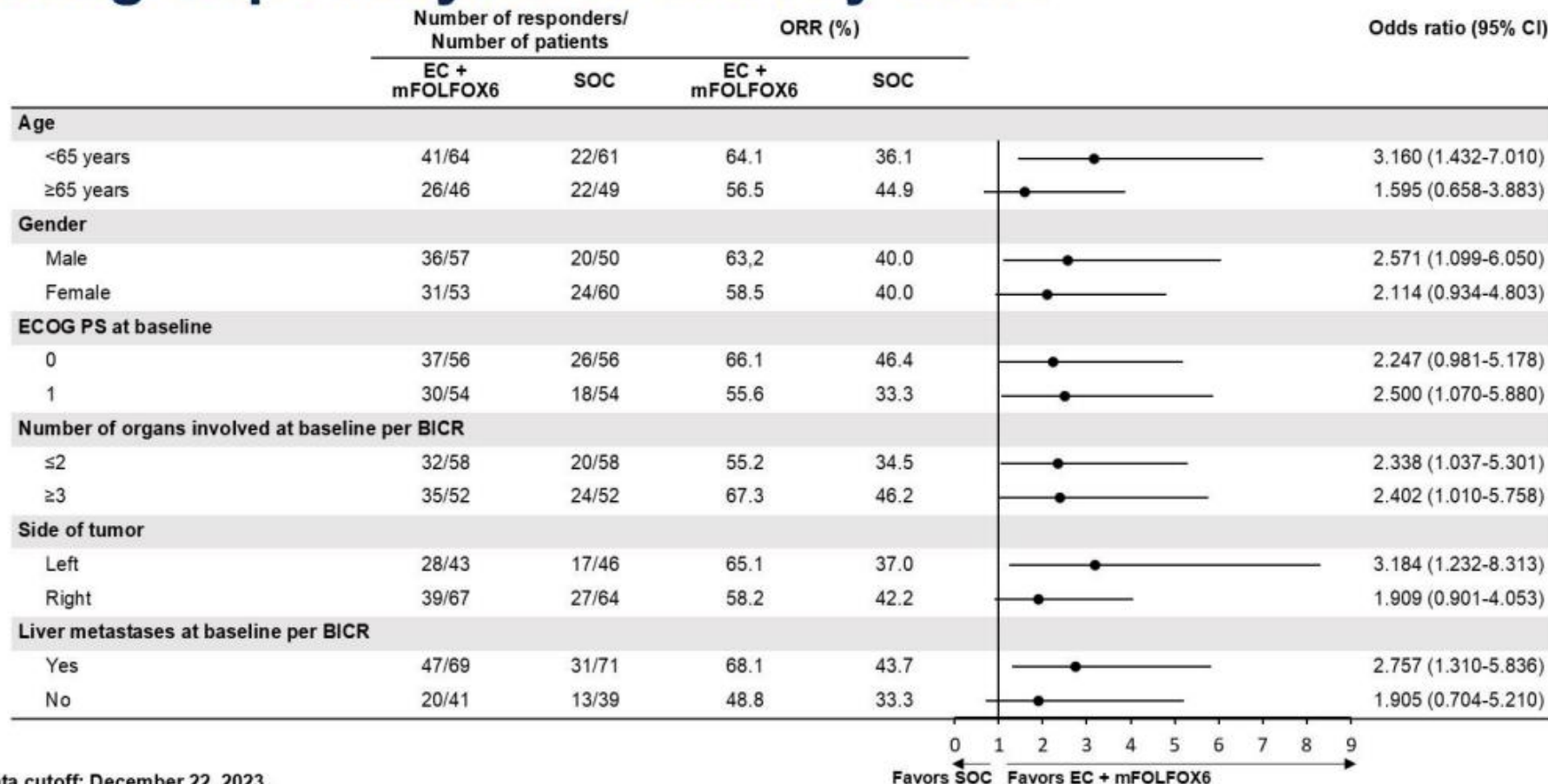
	EC + mFOLFOX6 n=236	SOC n=243	Total N=479
Age, median (range), years	60.0 (24-81)	62.0 (28-84)	61.0 (24-84)
Sex, n (%)			
Male	123 (52.1)	119 (49.0)	242 (50.5)
Female	113 (47.9)	124 (51.0)	237 (49.5)
ECOG PS, n (%)			
0	129 (54.7)	131 (53.9)	260 (54.3)
1	103 (43.6)	98 (40.3)	201 (42.0)
Side of tumor, n (%)			
Left	89 (37.7)	98 (40.3)	187 (39.0)
Right	147 (62.3)	145 (59.7)	292 (61.0)
No. of organs involved, n (%)^a			
≤2	122 (51.7)	129 (53.1)	251 (52.4)
≥3	114 (48.3)	114 (46.9)	228 (47.6)
Liver metastases, n (%)^a	144 (61.0)	156 (64.2)	300 (62.6)
CEA at baseline, n (%)			
≤5 µg/L	65 (27.5)	63 (25.9)	128 (26.7)
>5 µg/L	166 (70.3)	163 (67.1)	329 (68.7)
CRP at baseline, n (%)			
≤10 mg/L	125 (53.0)	119 (49.0)	244 (50.9)
>10 mg/L	105 (44.5)	107 (44.0)	212 (44.3)

Data cutoff: December 22, 2023.

^aBased on BICR.

BICR, blinded independent central review; CEA, carcinoembryonic antigen; CRP, C-reactive protein; EC, encorafenib plus cetuximab; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; mFOLFOX6, modified fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin; SOC, standard of care.

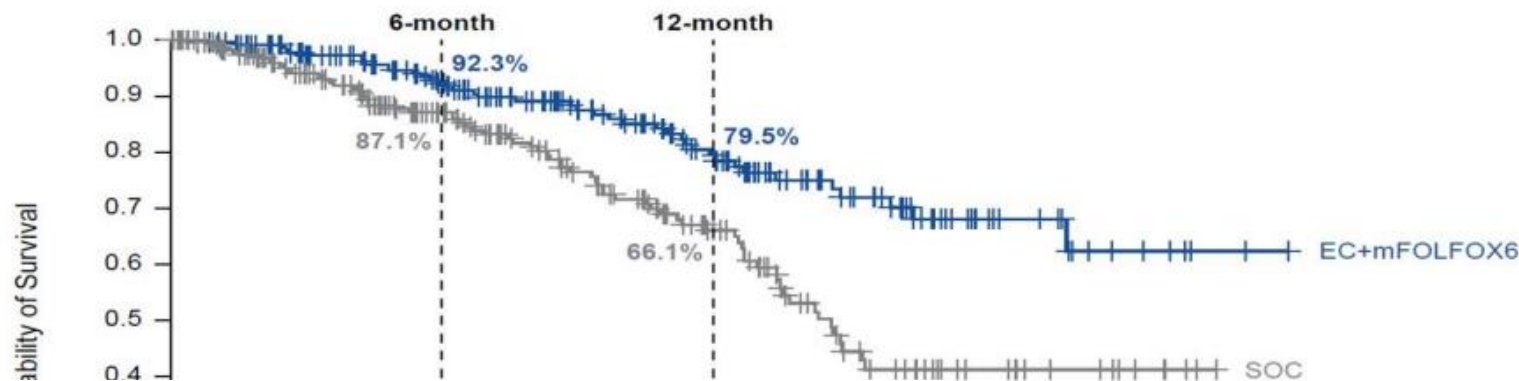
Subgroup Analysis of ORR by BICR



Data cutoff: December 22, 2023.

BICR, blinded independent central review; EC, encorafenib plus cetuximab; ECOG PS, Eastern Cooperative Oncology Group performance status; mFOLFOX6, modified fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin; SOC, standard of care.

Interim Overall Survival^a



Mediane OS:

30,3 vs 15,1 mnd,
HR 0,49 (95% CI 0,38-0,63)
p<0,001

PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling

Palliatief, effectiviteit			
mOS in controlegroep ≤ 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 12 weken en HR < 0,70 of toename van 2 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 2 jaar nog in leven is)*	+ +
mOS in controlegroep > 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 16 weken en HR < 0,70 of toename van 3 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is)*	+ +
	• winst progressievrije overleving (PFS)	> 16 weken en HR < 0,70	+

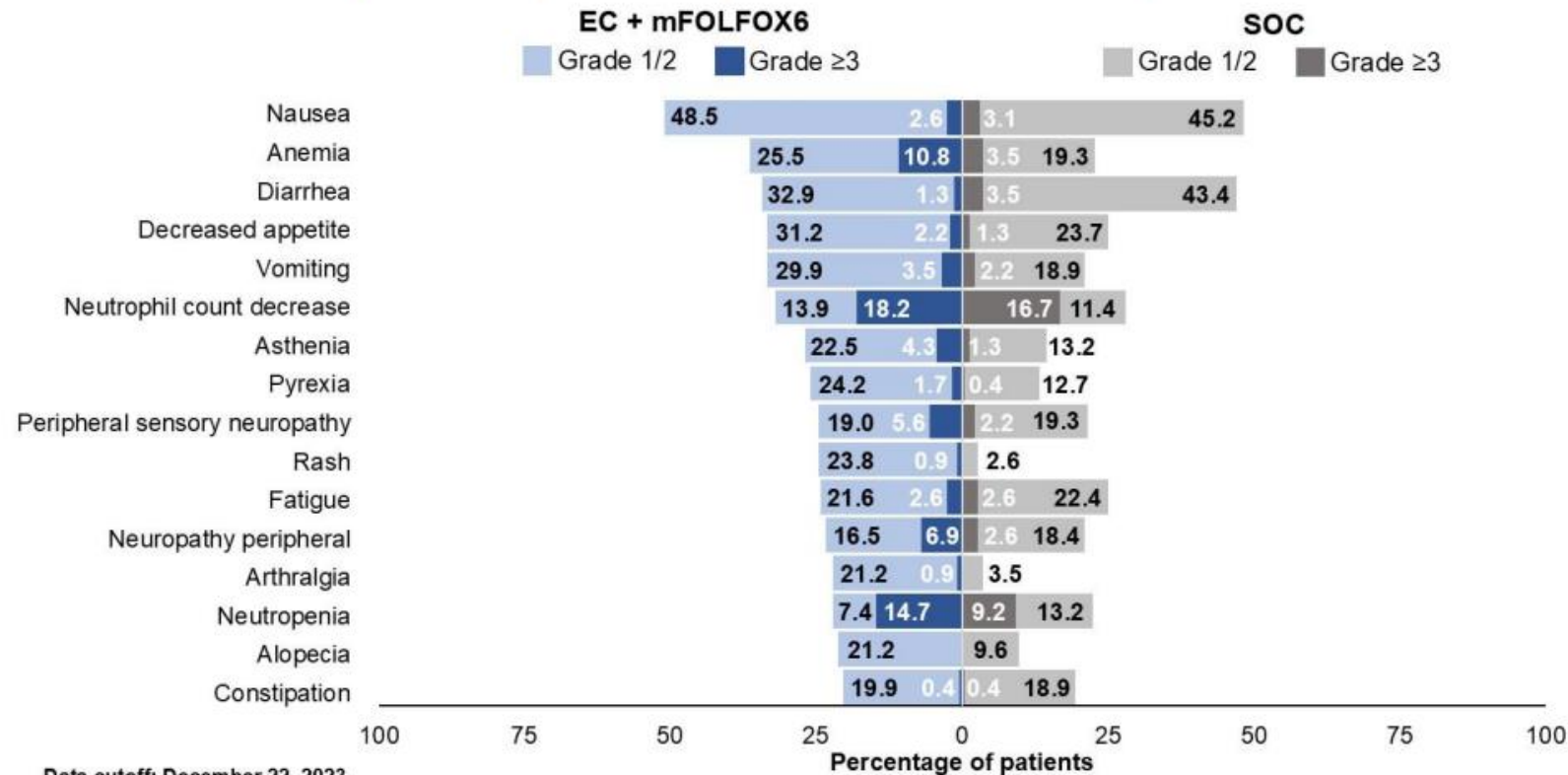
Number of Events, n (%)	Median Overall Survival, months (95% CI)	
40 (16.9)	NE (19.8-NE)	
72 (29.6)	14.6 (13.4-NE)	
(95% CI, 0.318-0.691) <i>P</i> =0.0000454		
18	24	30
20	1	0
14	0	0

Mediane PFS

12,8 vs 7,1 mnd
HR 0,53 (95%CI 0,41-0,68)
p<0,001

tion of the nominal one-sided alpha of 0.001. Statistical significance was not

Most Frequent ($\geq 20\%$)^a All-Causality TEAEs



Data cutoff: December 22, 2023.

^aFrequency is based on the EC + mFOLFOX6 arm.

EC, encorafenib plus cetuximab; mFOLFOX6, modified fluorouracil/leucovorin/oxaliplatin; SOC, standard of care; TEAE, treatment-emergent adverse event.

SAE's

46,1% in interventie arm

38,9% in standaard arm

Conclusie:

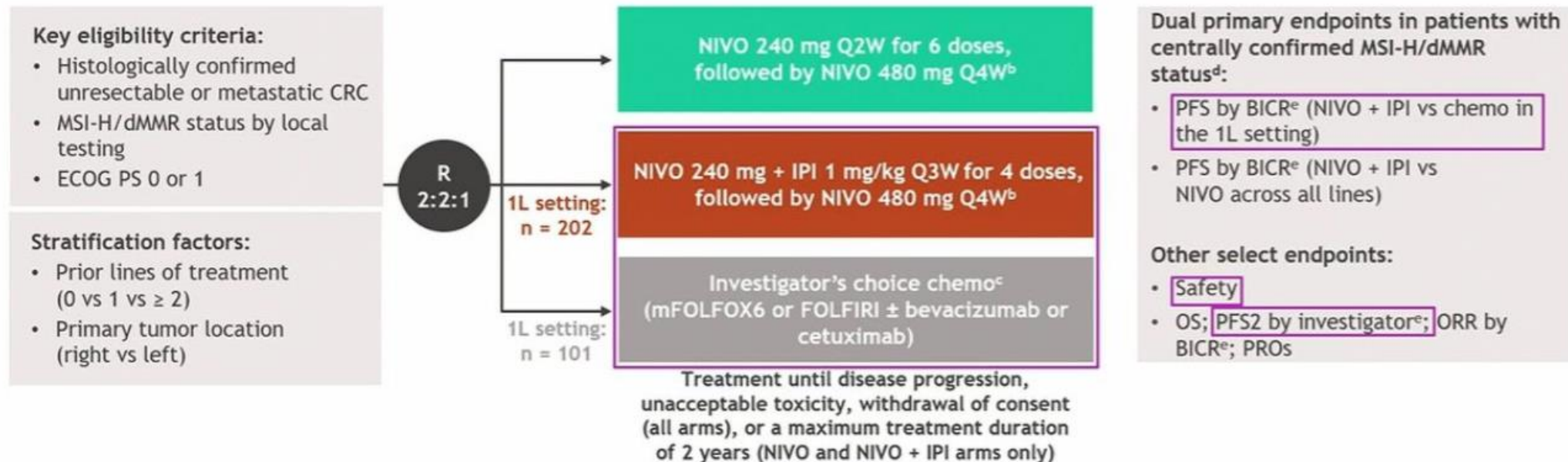
- Significantly longer progression-free survival and overall survival with first-line treatment with EC+mFOLFOX6 than with standard care among patients with *BRAF* V600E–mutated metastatic CRC

Verandering dagelijkse praktijk:

→ Voor de fitte patient zal de combinatie van EC/mFOLFOX6 de eerste lijnsbehandeling worden.

CheckMate 8HW study design

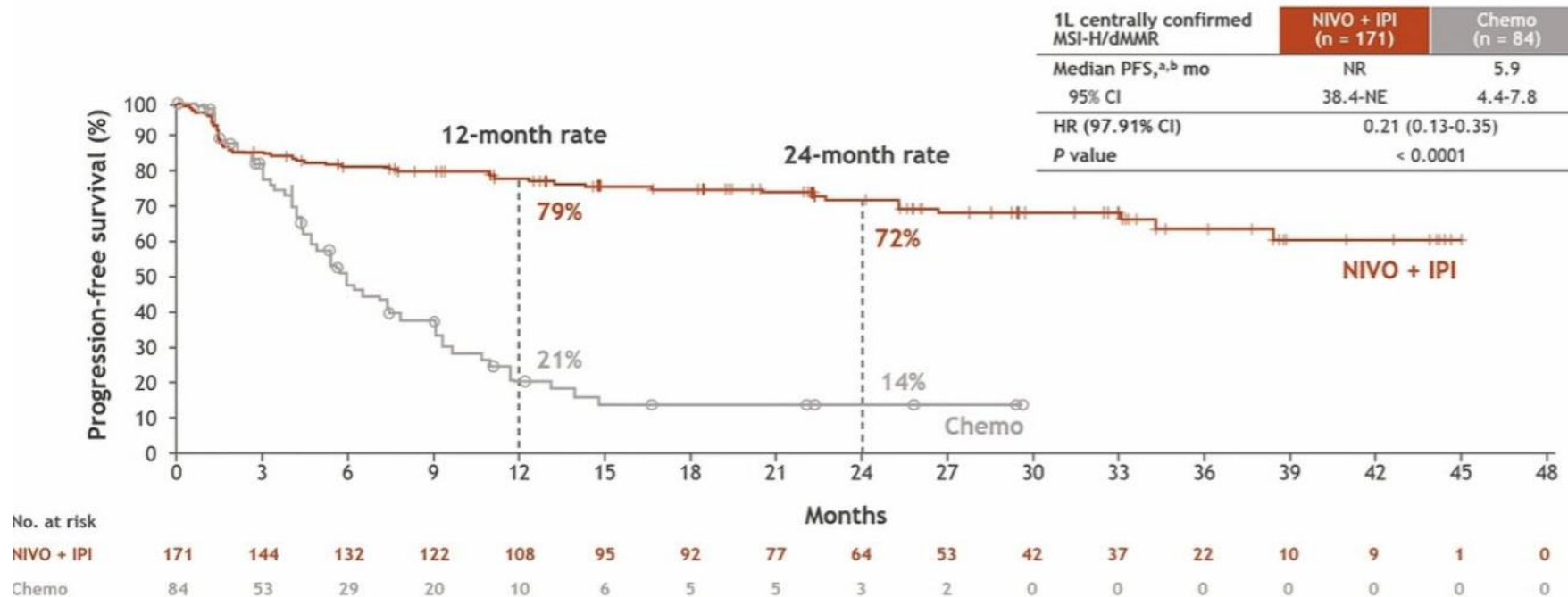
- CheckMate 8HW is a randomized, multicenter, open-label phase 3 study^a



- At data cutoff (October 12, 2023), the median follow-up^f was 31.5 months (range, 6.1-48.4)

^aClinicalTrials.gov. NCT04008030. ^bPatients with ≥ 2 prior lines are randomized only to the NIVO or NIVO + IPI arms. ^cPatients receiving investigator's choice of chemotherapy are eligible to receive NIVO + IPI upon progression (crossover treatment). ^dConfirmed using either immunohistochemistry and/or polymerase chain reaction-based tests. ^eEvaluated using RECIST v1.1. ^fTime between randomization and data cutoff.

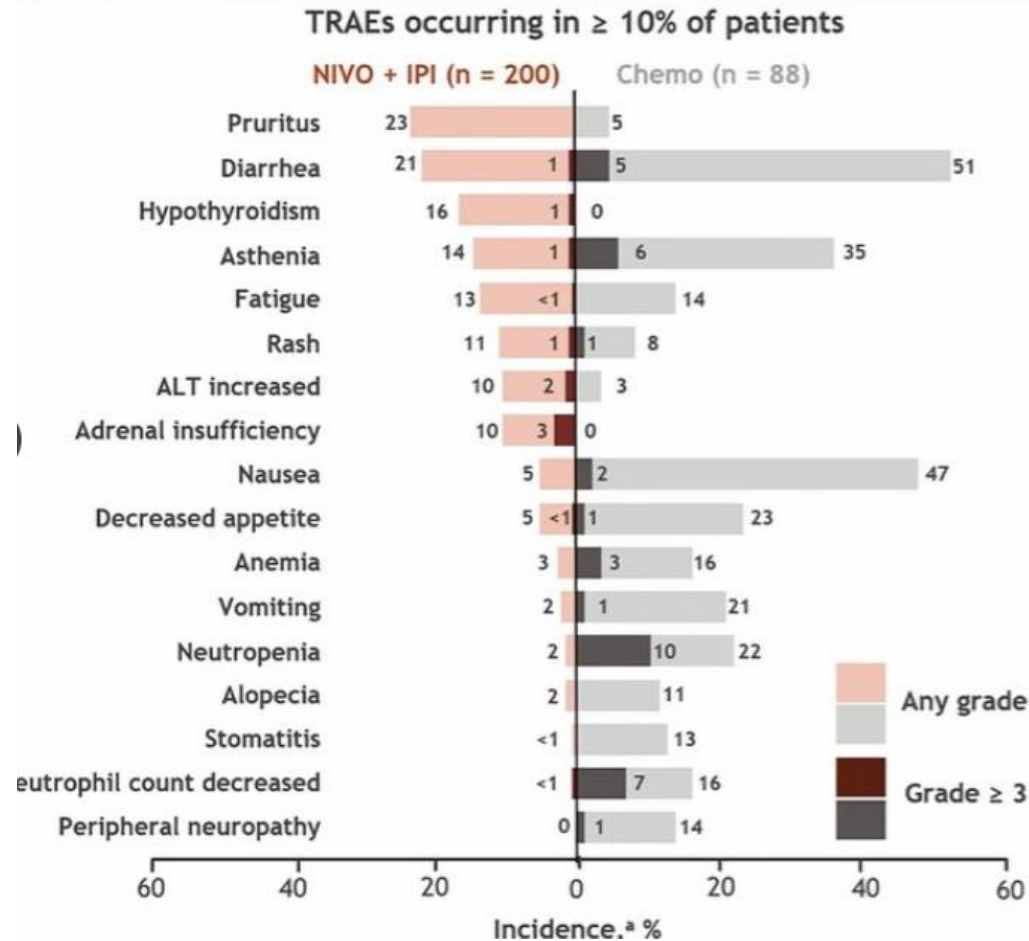
Progression-free survival



- PFS benefit with NIVO + IPI vs chemo was robust and consistent across the sensitivity and supportive analyses, including PFS by BICR in 1L all randomized patients (HR, 0.32; 95% CI, 0.23-0.46)

^aPer BICR. ^bMedian follow-up in patients with centrally confirmed MSI-H/dMMR, 31.6 months.

Treatment-related adverse events



1L all treated patients	NIVO + IPI (n = 200)		Chemo (n = 88)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
TRAEs, ^a n (%)				
Any TRAEs	160 (80)	46 (23)	83 (94)	42 (48)
Serious TRAEs	38 (19)	32 (16)	17 (19)	14 (16)
TRAEs leading to discontinuation	33 (17)	23 (12)	28 (32)	9 (10)
Treatment-related deaths, n (%)	2 (1) ^b		0 (0) ^c	

- Any-grade and grade 3/4 TRAEs were less frequent in the NIVO + IPI arm than in chemo arm
- The most common any-grade TRAEs occurring in $\geq 10\%$ of patients were:
 - NIVO + IPI: pruritus (23%), diarrhea (21%), and hypothyroidism (16%)
 - Chemo: diarrhea (51%), nausea (47%), and asthenia (35%)

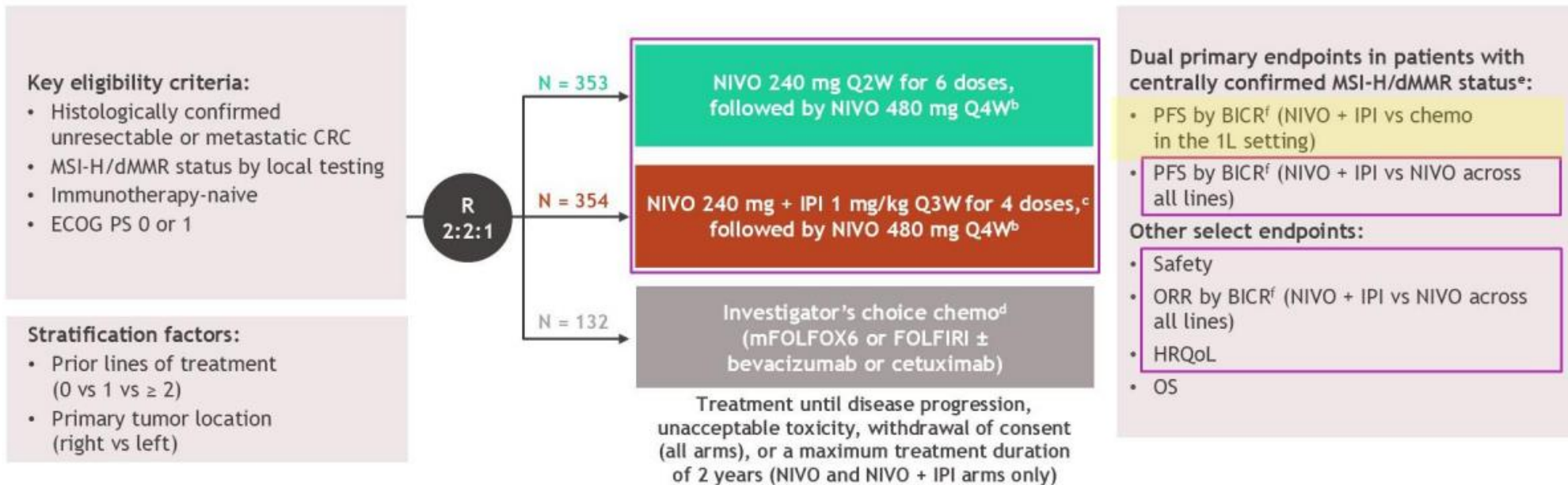
- Conclusie:
Ipilimumab-nivolumab geeft een betere progressievrije overleving dan chemotherapie in de eerstelijns dMMR CRC
- Toxiciteit: vergelijkbare toxiciteit, 2 Treatment related deaths in de ipilimumab/nivolumab arm
- Huidige standaard 1^e lijn dMMR CRC: Pembrolizumab
- Ipilimumab/nivolumab vs nivolumab: PFS/ OS/ toxiciteit?

Efficacy (1L; Centrally Confirmed)	NIVO + IPI (n = 171)	Chemo (n = 84)
Median PFS (95% CI), months	NR (38.4–NE)	5.8 (4.4–7.8)
HR (95% CI); <i>P</i> value	0.21 (0.14–0.32); <i>P</i> < 0.0001	
Safety (1L; All Treated), n (%)	NIVO + IPI (n = 200)	Chemo (n = 88)
Any grade/grade 3–4 TRAEs	160 (80)/46 (23)	83 (94)/42 (48)
Any grade/grade 3–4 serious TRAEs	38 (19)/32 (16)	17 (19)/14 (16)
Any grade/grade 3–4 TRAEs leading to discontinuation	33 (17)/23 (12)	28 (32)/9 (10)
Treatment-related deaths	2 (1)	0 (0) ^a

^aOne death was reported during crossover treatment and deemed not related to chemo. NE, not evaluable; NR, not reached.

Study design

- CheckMate 8HW is a randomized, multicenter, open-label phase 3 study^a



- At data cutoff (August 28, 2024), the median follow-up^g was 47.0 months (range, 16.7-60.5)

^aClinicalTrials.gov. NCT04008030. ^bPatients with ≥ 2 prior lines are randomized only to the NIVO or NIVO + IPI arms. ^cPatients can continue NIVO treatment upon early IPI discontinuation.

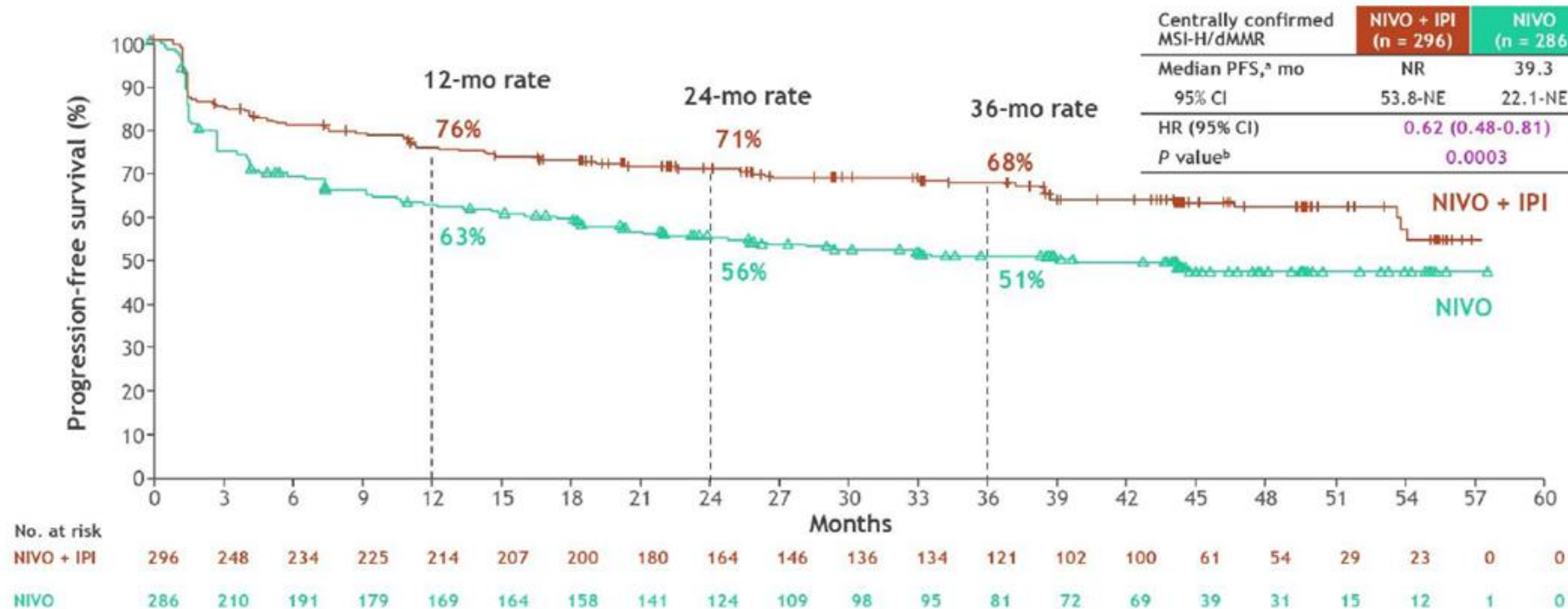
^dPatients receiving investigator's choice of chemo are eligible to receive NIVO + IPI upon progression (crossover treatment). ^eConfirmed using either IHC and/or polymerase chain reaction-based tests. ^fEvaluated using RECIST v1.1. ^gTime between randomization and data cutoff among all randomized patients across all 3 treatment arms.

Baseline characteristics

Characteristic (all randomized patients)	Category	NIVO + IPI (n = 354)	NIVO (n = 353)
Age	Median (range), years	62 (21-86)	63 (20-87)
Sex	Female	192 (54)	163 (46)
	Male	162 (46)	190 (54)
Region	US/Canada/Europe	251 (71)	246 (70)
	Asia	26 (7)	33 (9)
	Rest of world	77 (22)	74 (21)
ECOG PS	0	192 (54)	183 (52)
Disease stage at initial diagnosis ^a	Stage IV	152 (43)	158 (45)
Number of prior lines of therapy per IRT	0	202 (57)	201 (57)
	1	67 (19)	67 (19)
	≥ 2	85 (24)	85 (24)
Tumor sidedness	Right	244 (69)	244 (69)
Sites of metastases ^{b-d}	Liver	140 (40)	149 (42)
	Peritoneum	142 (40)	126 (36)
Centrally confirmed MSI-H/dMMR status	Yes	296 (84)	286 (81)
	No	58 (16)	67 (19)
	MSS and pMMR	41 (12)	40 (11)
	MSS or pMMR ^e	8 (2)	10 (3)
	Not available ^f	9 (3)	17 (5)
Tumor cell PD-L1 ^{g,h}	< 1%	255 (72)	264 (75)
	≥ 1%	74 (21)	63 (18)
BRAF, KRAS, NRAS mutation status ^{e,i}	BRAF/KRAS/NRAS all wild type	83 (23)	103 (29)
	BRAF mutant	106 (30)	85 (24)
	KRAS or NRAS mutant	83 (23)	89 (25)
	Unknown	73 (21)	74 (21)
Clinical history of Lynch syndrome ^{e,j}	Yes	48 (14)	49 (14)
	No	217 (61)	207 (59)
	Reported as unknown	86 (24)	91 (26)

Data are shown as n (%) unless otherwise noted. ^aDisease stage not reported: NIVO + IPI, n = 2; NIVO, n = 1. ^bPer BICR. ^cPatients may have had more than one site of metastasis. ^dSites of metastases not reported: NIVO + IPI, n = 3; NIVO, n = 2. ^ePatients with either centrally confirmed MSS tumors that could not be evaluated or were not tested for MMR status or centrally confirmed pMMR tumors that could not be evaluated or were not tested for MSI status. ^fPatients with tumors that could not be evaluated or were not tested centrally for both MSI and MMR status. ^gPercentages may not add up to 100% due to rounding. ^hTumor cell PD-L1 expression indeterminate, not evaluable, or not available: NIVO + IPI, n = 25; NIVO, n = 26. ⁱBRAF and KRAS/NRAS mutant: NIVO + IPI, n = 9; NIVO, n = 2. ^jPatients with Lynch syndrome not reported: NIVO + IPI, n = 3; NIVO, n = 6.

Progression-free survival



- NIVO + IPI demonstrated statistically significant and clinically meaningful PFS benefit vs NIVO in patients with centrally confirmed MSI-H/dMMR mCRC across all lines of therapy
 - PFS benefit with NIVO + IPI vs NIVO was consistent in all randomized patients (median PFS: 54.1 vs 18.4 months; HR, 0.64 [95% CI, 0.52-0.79])

^aPer BICR. ^bBoundary for statistical significance, $p < 0.0095$.

Response and duration of response

Centrally confirmed MSI-H/dMMR	NIVO + IPI (n = 296)	NIVO (n = 286)
ORR, ^a % (95% CI)	71 (65-76)	58 (52-64)
Difference in ORR, ^b % (95% CI)	13 (5-21)	
P value ^c	0.0011	
Best overall response, ^{a,d} %		
Complete response	30	28
Partial response	40	30
Stable disease	14	19
Progressive disease	10	19
Median TTR (range), ^{a,e} mo	2.8 (1.2-44.5)	2.8 (1.2-29.5)
Median DOR (95% CI), ^{a,e} mo	NR (NE)	NR (NE)

- Statistically significant and clinically meaningful improvement in ORR with NIVO + IPI vs NIVO (71% vs 58%) across all lines of therapy, with complete responses in 30% vs 28% of patients, respectively
 - Progressive disease as best response was reported in 10% and 19% of patients, respectively

^aPer BICR. ^bStrata-adjusted difference in ORR (NIVO + IPI arm - NIVO arm) based on Cochran-Mantel-Haenszel method of weighting. ^cTwo-sided P value from stratified Cochran-Mantel-Haenszel test. Boundary for statistical significance: $P < 0.006$. ^dNot evaluable: NIVO + IPI, n = 17; NIVO, n = 14. ^eIn responders only (NIVO + IPI, n = 209; NIVO, n = 165).

Treatment-related adverse events

All treated patients, n (%)	NIVO + IPI (n = 352)		NIVO (n = 351)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
TRAEs^a				
Any TRAEs	285 (81)	78 (22)	249 (71)	50 (14)
Serious TRAEs	65 (18)	55 (16)	29 (8)	24 (7)
TRAEs leading to discontinuation ^b	48 (14)	33 (9)	21 (6)	14 (4)
Treatment-related deaths^c	2 (< 1) ^d		1 (< 1) ^e	
TRAEs^a reported in ≥ 10% of patients				
Pruritus	91 (26)	0	63 (18)	0
Diarrhea	71 (20)	3 (< 1)	59 (17)	2 (< 1)
Hypothyroidism	61 (17)	2 (< 1)	31 (9)	0
Asthenia	58 (16)	2 (< 1)	44 (13)	2 (< 1)
Fatigue	42 (12)	1 (< 1)	35 (10)	1 (< 1)
Hyperthyroidism	40 (11)	0	16 (5)	0
Arthralgia	38 (11)	1 (< 1)	23 (7)	0
Rash	34 (10)	3 (< 1)	29 (8)	1 (< 1)
Adrenal insufficiency	34 (10)	8 (2)	12 (3)	3 (< 1)

^aIncludes events reported between first dose and 30 days after last dose of study therapy. ^bDiscontinuation of any component of the combination regimen was counted as a drug discontinuation event. ^cTreatment-related deaths were reported regardless of timeframe. ^dIncludes 1 event each of myocarditis and pneumonitis. No new treatment-related deaths were reported since the previous interim analysis. ^eOne event of pneumonitis.

Immune-mediated adverse events

IMAEs ^a (all treated patients), n (%)	NIVO + IPI (n = 352)		NIVO (n = 351)	
	Any grade	Grade 3/4	Any grade	Grade 3/4
Non-endocrine events				
Rash	23 (7)	5 (1)	20 (6)	3 (< 1)
Diarrhea/colitis	21 (6)	12 (3)	13 (4)	8 (2)
Hepatitis	13 (4)	6 (2)	4 (1)	3 (< 1)
Pneumonitis	7 (2)	4 (1)	7 (2)	4 (1)
Nephritis and renal dysfunction	6 (2)	2 (< 1)	1 (< 1)	1 (< 1)
Hypersensitivity	0	0	3 (< 1)	0
Endocrine events				
Hypothyroidism/thyroiditis	62 (18)	3 (< 1)	33 (9)	0
Hyperthyroidism	42 (12)	0	16 (5)	0
Adrenal insufficiency	35 (10)	10 (3)	12 (3)	3 (< 1)
Hypophysitis	23 (7)	11 (3)	4 (1)	4 (1)
Diabetes mellitus	4 (1)	2 (< 1)	2 (< 1)	1 (< 1)

^aIMAEs are specific events considered as potential immune-mediated events by investigator, occurring within 100 days after the last dose of study treatment, regardless of causality, and, with the exception of endocrine events, are treated with immune-modulating medication.

ADVIEZEN COMMISSIE BOM

Adviezen commissie BOM

◀ TERUG NAAR LIJST

Auteur
NVMO-commissie BOM
Printdatum
21-08-2025
E-pubdatum

Nivolumab en ipilimumab bij
gemetastaseerd microsatellietinstabiel
colorectaal carcinoom

LEES ONLINE DOWNLOAD PDF

PASKWIL-criteria 2023: palliatieve behandeling

Palliatief, effectiviteit			
mOS in controlegroep ≤ 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 12 weken en HR < 0,70	+
		óf toename van 2 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 2 jaar nog in leven is)*	+
mOS in controlegroep > 12 maanden	• winst totale overleving (OS)	> 16 weken en HR < 0,70	+
		óf toename van 3 jaar OS winst ≥ 10% (mits > 20% van de patiënten in de interventiegroep na 3 jaar nog in leven is)*	+
	• winst progressievrije overleving (PFS)	> 16 weken en HR < 0,70	+

Conclusie

In de hier besproken CheckMate 8HW-studie wordt een statistisch significant voordeel aangetoond voor het primaire eindpunt PFS van palliatieve eerstelijnsbehandeling met nivolumab-ipilimumab ten opzichte van chemotherapie bij patiënten met een gemetastaseerd irresectabel MSI-H of dMMR colorectaal carcinoom (verschil in RMST na 24 maanden: 10,6 maanden (95%-BI: 8,4-12,9; $p < 0,001$) met een benaderde HR van 0,21 (95%-BI: 0,14-0,31). De mediane PFS is 54,1 maanden in de nivolumab-

ipilimumabgroep en 5,9 maanden in de chemotherapiegroep. Deze resultaten voldoen aan de PASKWIL2023-criteria voor palliatieve behandeling bij een mediane overleving in de controlegroep van meer dan 12 maanden voor een positief advies.

Wat valt u op?

Dit advies betreft IO/IO versus CTx.

Plaatsbepaling richtlijn:

Voorkeursbehandeling 1^e lijn
dMMR irresectabel of mCRC:
ipilimumab/nivolumab.

In het geval van comorbiditeit of kwetsbaarheid kan uitgeweken worden naar pembrolizumab in eerste lijn vanwege een kleinere kans op ernstige bijwerkingen

Palliatief (overleving controlegroep > 12 maanden), effectiviteit • primair eindpunt • mediane follow-upduur • winst overleving > 16 weken en HR < 0,70 óf ≥ 10% toename OS na 3 jaar (mits > 20% patiënten <i>at risk</i> in interventiegroep) • winst progressievrije overleving > 16 weken en HR < 0,70	PFS 47 maanden	+
	54,1 vs. 5,9 maanden verschil in RMST na 24 maanden: 10,6 maanden (95%-BI: 8,4-12,9); $p < 0,001$ HR: 0,21 (95%-BI: 0,14-0,31)	

- 1^e lijn pembrolizumab beschikbaar
- ipilimumab/nivolumab - nu nog in de sluis

→ Wanneer Ipilimumab/nivolumab uit de sluis komt: zal dit de standaard 1^e lijns behandeling worden voor dMMR CRC

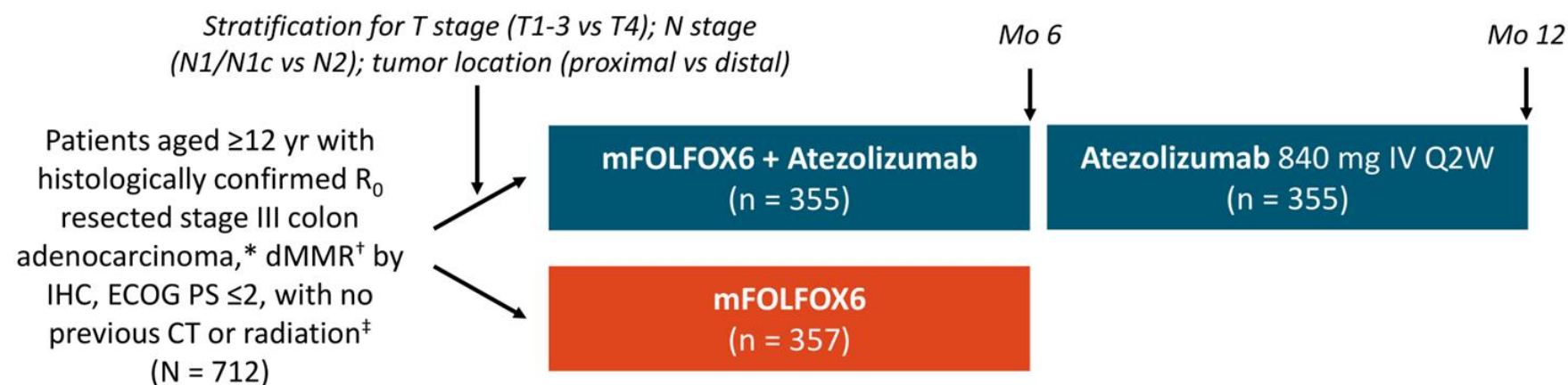
- Geselecteerde patiënten zullen in de toekomst wellicht alsnog pembrolizumab in eerste lijn krijgen (auto-immuun ziektes, de oudere kwetsbare patiënt)

Randomized trial of standard chemotherapy alone or combined with atezolizumab as adjuvant therapy for patients with stage III deficient DNA mismatch repair (dMMR) colon cancer (Alliance A021502; ATOMIC).



ATOMIC: Study Design

- Multicenter, randomized, open-label phase III trial



*All patients were ≤ 10 wk post surgery at entry.

[†]dMMR by IHC assessed locally or at site selected reference laboratory; Lynch syndrome included. Retrospective central confirmation of dMMR also performed.

[‡]Single cycle of mFOLFOX6 before randomization was allowed.

- **Primary endpoint:** DFS in ITT population
- **Secondary endpoints:** OS, AEs

- Inclusie: van 09-2017 tot 01-2023
- Totaal 712 patiënten geïnccludeerd
- Mediane leeftijd: 64 jaar
- 55,1 % vrouw
- 83,3% proximale tumoren
- 46,1% clinical low risk (cT1-3N1)
- 53,9% clinical high risk (T4 and/or N2)
- Effectiviteit van atezolizumab gelijk over alle groepen
Inclusief:
 - hoog risico
 - laag risico
 - leeftijd > 70 jaar
- OS data nog niet matuur.



3 year DFS: 86,4%
(interventie) versus
76,6% (standaard)

OS data nog niet
matuur.

PASKWIL-criteria 2023: adjuvante behandeling

Primaire eindpunt	• het primaire eindpunt van de studie is van belang • in de adjuvante setting is totale overleving (OS) het meest relevante eindpunt	
Ziektevrije overleving (DFS)	• beoordeling op basis van DFS is mogelijk; dit leidt tot een voorlopig advies met een herbeoordeling zodra gegevens over totale overleving (OS) beschikbaar zijn, maar na een maximale mediane follow-up van 10 jaar van de studie. Als er dan nog geen OS-verschil (bekend) is, wordt het voorlopig positieve advies omgezet in een negatief advies • een eerder op basis van DFS-gegevens uitgebracht (voorlopig) advies kan worden ingetrokken	
Winst totale overleving (OS)	minstens 3 jaar mediane follow-up > 5% > 3% en HR < 0,70	+ +
Ziektevrije overleving (DFS)	HR < 0,60	+
	Reeds gegeven voorlopig positieve adviezen kunnen aan de hand van de nieuwe vastgestelde PASKWIL-criteria (2023) herbeoordeeld worden.	

Rank* P-Value: < 0.0001
Hazard Ratio* (95% CI): 0.50 (0.34, 0.72)

Time-Point KM Est (95% CI)
36 86.4 (81.8-89.9%)
36 76.6 (71.3-81.0%)
+ Censor

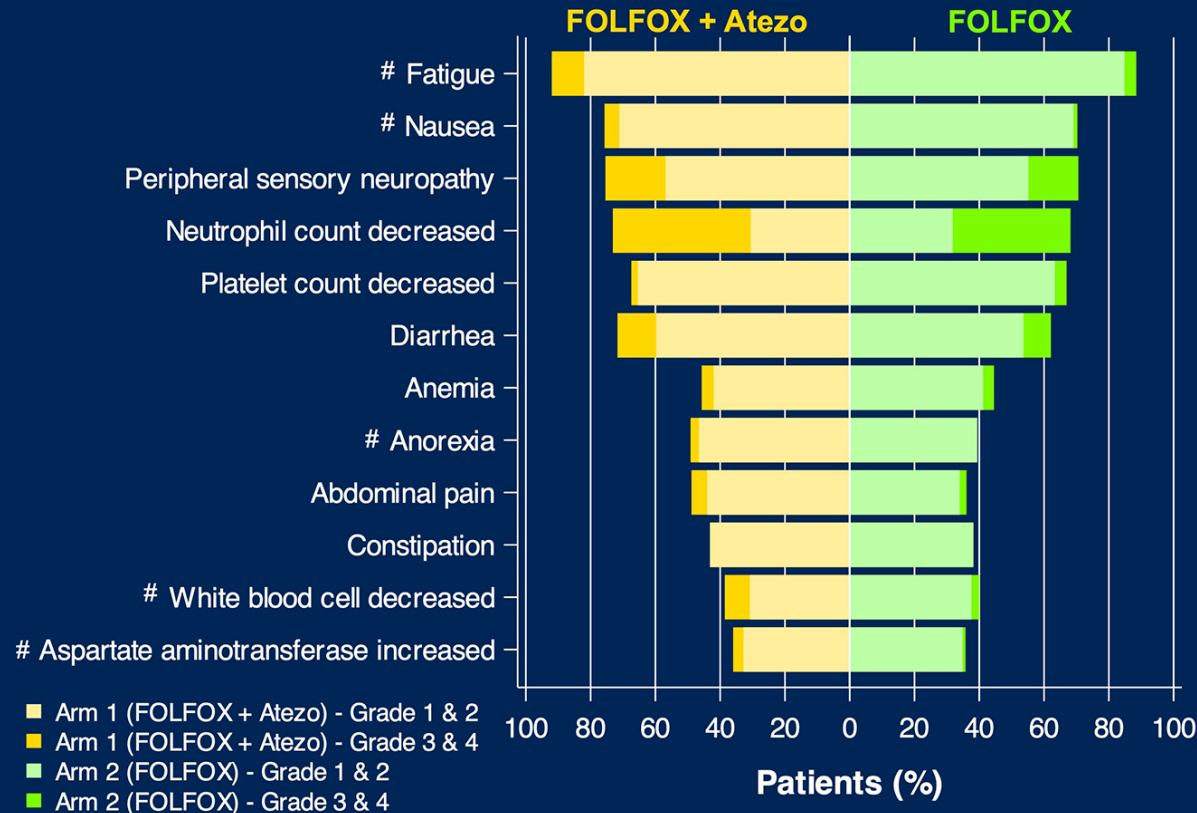
48 60 72 84

Randomization

at-Risk
106 50 15 0
99 58 11 0

Clinical cutoff: February 4, 2025

AEs Occurring in > 35% of Evaluable* Patients



- # indicates statistically significant difference in Grade 3+ AEs between arms**
- FOLFOX + Atezo arm has higher rate of Grade 4 neutrophil count decrease**

Neutrophil Count Decrease		
	FOLFOX + Atezo (N=350*)	FOLFOX (N=330*)
Grade 3, n (%)	100 (28.6%)	97 (29.4%)
Grade 4, n (%)	49 (14.0%)	23 (7.0%)

Treatment related AEs > grade 3:
71,7% interventie
Versus 62,1% in de standaard arm

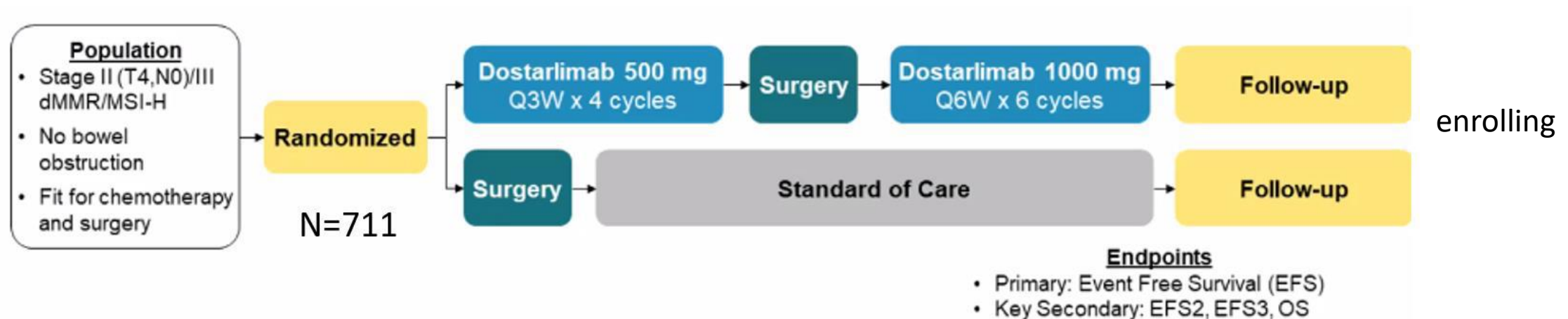
Conclusies

- Atezolizumab toegevoegd aan mFOLFOX6 geeft een significante verbetering in disease free survival ten opzichte van adjuvant mFOLFOX6 alleen in patiënten met stadium 3 dMMR coloncarcinoom
- Er is, zoals verwacht, meer treatment related toxiciteit in de interventie arm, lijkt acceptabel
- OS data nog niet bekend
- Huidige data kunnen leiden tot een voorlopig positief BOM advies

Wat zijn uw afwegingen bij deze studie?

- Waarde van toevoeging van chemotherapie?
- Duur van de behandeling?
- Timing van de behandeling?

A phase 3, open-label, randomized study of perioperative dostarlimab monotherapy versus standard of care in participants with untreated T4N0 or stage III dMMR/MSI-H resectable colon cancer



Landelijk target is gehaald (Amphia, UMCU, RUMC, MUMC+)

Amendement 2025:

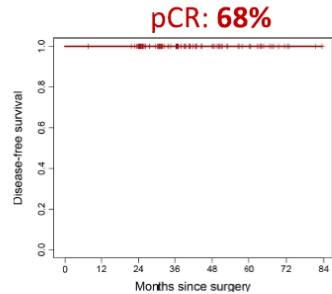
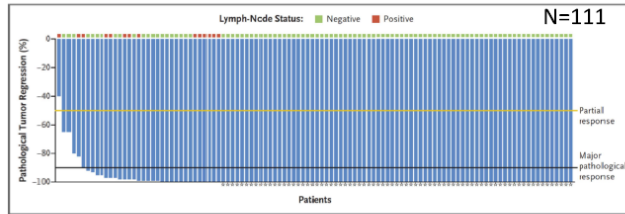
cT4N+tumor (dus klinisch stadium 3 verplicht)

er mag wel een stoma geplaatst worden ikv dreigende blow out

Stadium 3 dMMR coloncarcinoom

NICHE-2 Clinical Trial

- Ipilimumab 1mg/kg Day1
- Nivolumab 3mg/kg Day 1 + 15



Kai-Keen et al. ASCO 2024; Chalabi et al. NEJM 2024; Fouchardiere et al. ESMO 2024; Ludford and Overman et al. JCO 2023 and ESMO 2024

**All Operative
Approaches
For dMMR CRC**

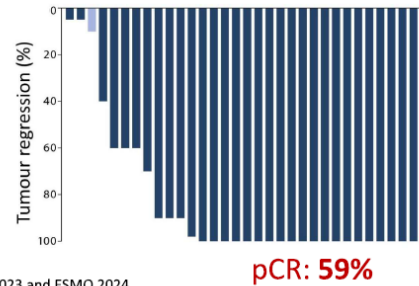
IMHOTEP Clinical Trial

- Pembrolizumab x 1 or 2 doses

	All CRC (N=72)	
pCR (ypT0N0) rate	38/72	(52.8%)
↳ After 1 pembrolizumab cycle	23/50	(46.0%)
↳ After 2 pembrolizumab cycles	15/22	(68.2%)

NEOPRISM pCR: 68%

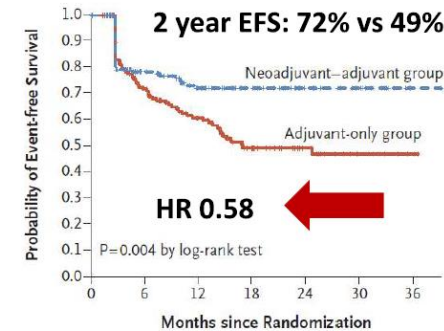
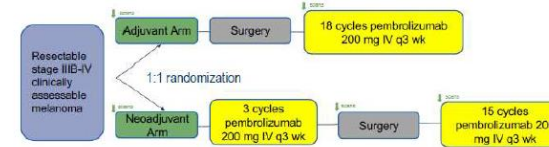
- Pembrolizumab x 3 doses



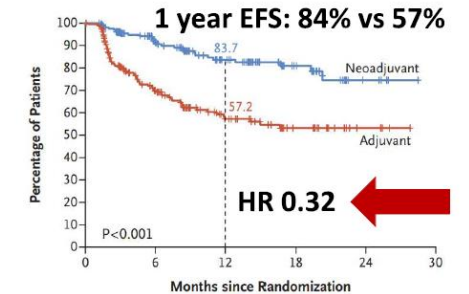
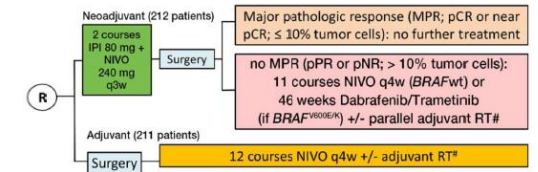
pCR: 59%

Neoadjuvant vs adjuvant immunotherapy

SWOG 1801: Melanoma



NADINA: Melanoma



Patel et al. NEJM 2023; Blank et al. NEJM 2024

With thanks to Michael Overman, ESMO Gastrointestinal cancers July 2025

Stadium 3 dMMR coloncarcinoom

- Chemotherapie versus chemo-immuuntherapie versus immuuntherapie
- Neo-adjuvant versus adjuvant versus peri-operatief
- Immuuntherapie monotherapie versus combinatietherapie
- Orgaanpreservatie?
- Duur van de behandeling?
- Optimale staging en responseevaluatie?





Dhr C, 57 jaar

Voorgeschiedenis

1978 Appendicitis

2025-06: via BVO: cT3aN0M0 rectumcarcinoom, MRF- EMVI-, MMRp

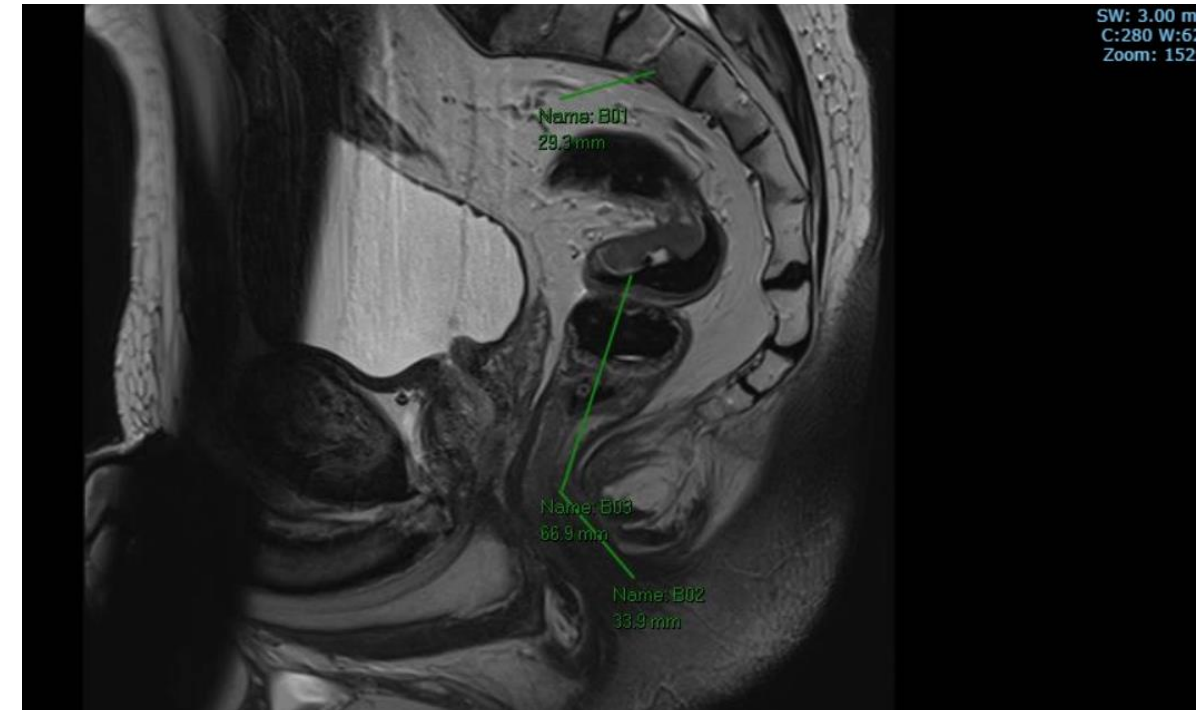
Behandelplan?

Vroeg rectumcarcinoom

Opties:

Oncologische resectie

Radiatie of chemoradiatie in kader van orgaansparing bij voorkeur in studieverband. -> in nieuwe richtlijn-module ook buiten studieverband bij distale rectumcarcinomen



Behandelplan

Wens patiënt: orgaansparende behandeling: → chemoradiatie waarna restadiering

Maatregelen te nemen voorafgaande aan start?

Bloedonderzoek voor start

- Klaring >90
- Geen DPYD mutant allel
- Capecitabine 2dd 825mg/m², geen aanleiding op voorhand de dosis aan te passen.

Belangrijkste bijwerkingen capecitabine:

- Smaakverandering
- Handvoetsyndroom
- Diarree
- Pijn op de borst (coronairspasmes)

Wanneer treden deze op?

Wat is de consequentie van het ontstaan van coronairspasmes?

Belangrijkste bijwerkingen chemoradiatie:

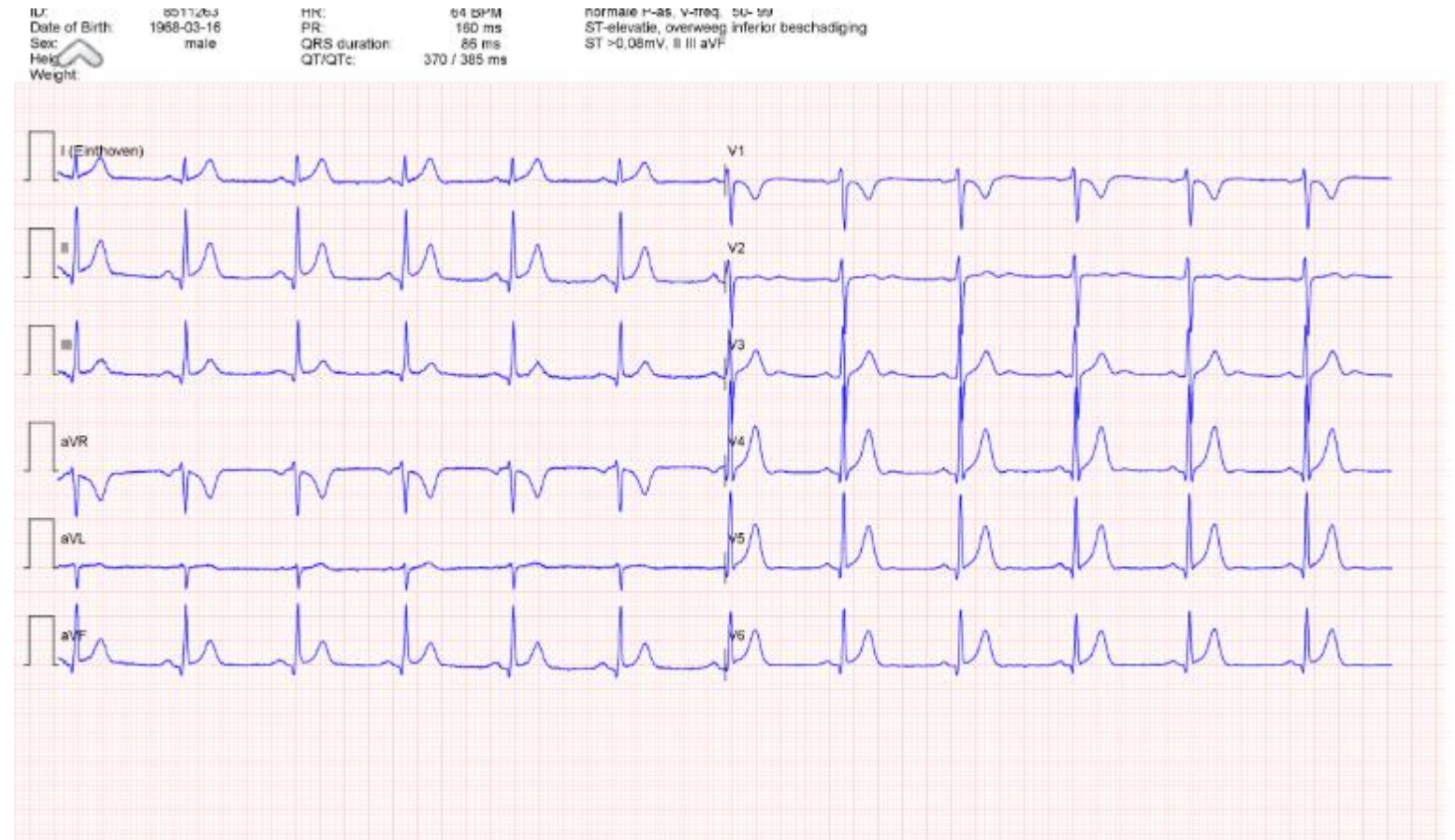
- Vermoeidheid
- Diarree
- Bloed/slijmbijmenging
- Pijnlijke ontlasting
- Incontinentie voor ontlasting
- Blaasprikkeling

Dag 5 Chemoradiatie (einde week 1):

- Gisteren een aantal keren pijn op de borst, ging spontaan weer over. Vandaag opnieuw, ging niet over. Transpireren+, duizelig.

Wat adviseert u?

- Ambulance: VAS 8, nitroglycerine spray enkele malen: hierop pijnvrij geworden.
- RR 129/103, pols 78/min, saturatie 96%, temp 36,7
- ECG: toont dynamiek bij klachten:



Wat wilt u nog meer weten?

Laboratoriumonderzoek: CK 85, Troponine 16, CRP 3

Echocardiogram: geen pericardvocht

Cardiovasculaire risicofactoren:

- Diabetes Mellitus: -
- Hypertensie: -
- Hypercholesterolaemie: -
- Familiaire belasting: geen
- Obesitas: -,
- Roken: gestopt in 2010

Wat is uw DD?

Cardiale enzymen: niet doorgestegen

Conclusie:

Gezien dynamiek klachten en ECG best passend bij coronairspasmes ten gevolge van capecitabine

Wat is uw beleid?

Beleid:

Continueren chemoradiatie

Staken capecitabine, vervangen door S-1 2dd 30mg/m² op de bestralingsdagen.

- Coronairspasmen zijn een relatief zeldzame bijwerking van capecitabine en continue infusie van 5FU
- Cardiotoxiciteit treedt meestal al op tijdens de 1^e cyclus
- Cardiotoxiciteit is gedefinieerd als: pijn op de borst/vasospasme zonder cardiale afwijkingen, acuut coronair syndroom, atriumfibrilleren, hartfalen/cardiomyopathie, tachy-/bradycardie of andere cardiale klachten.
- Incidentie van recidiverende cardiotoxiciteit onder S-1: 3,5%, allen van milde ernst (graad 1-2)
- S-1 is een goed alternatief voor capecitabine bij cardiotoxiciteit: ook tijdens chemoradiatie



Toekomst (2022=2023=2024=2025):

- dMMR CRC: primaire behandeling met (mono?)immunotherapie?
- ctDNA bepalend voor follow up/adjuvante behandeling en therapiemanagement?
- Verder begrip moleculaire subklassen en betekenis voor behandeling.

(m)CRC 2025:

- Geen verbetering in overleving van toevoeging peri-operatieve chemotherapie aan CRS- HIPEC bij resectabel peritoneaal gemetastaseerd coloncarcinoom (CAIRO6)
- Encorafenib-Cetuximab/mFOLFOX6 zal de eerste lijnsbehandeling worden voor BRAFmV600E mCRC (BREAKWATER)
- Ipilimumab/nivolumab wordt naar verwachting de standaard eerstelijns behandeling in dMMR irresectabel/mCRC -> momenteel nog in de sluis (CHECKMATE 8HW)
- Adjuvant atezolizumab toegevoegd aan chemotherapie in stadium III dMMR Coloncarcinoom geeft een significant voordeel in ziektevrije overleving, OS data nog niet matuur (ATOMIC)



Te verwachten:

- Verder onderzoek (fase 3) voor KRAS G12Cm, HER2 positief mCRC
 - KRAS G12Cm: Overtuigende resultaten moeten volgen, fase 2/3 studies lopen.
 - HER2 positief mCRC: fase 3 Mountaineer 3 studie - resultaten verwacht in ca 2026
- AZUR 2 - perioperative dostarlimab monotherapy versus standard of care in participants with untreated stage III dMMR/MSI-H resectable colon cancer

