

- ▶ Am ASCO präsentierte **Studien ändern den klinischen Standard** in der Behandlung von Patienten mit Magen-, biliären und kolorektalen Tumoren:
- ▶ **3 versus 6 Monate** adjuvante Therapie bei Niedrigrisiko-Stadium-III-Kolorektalkarzinom: IDEA-Empfehlung für ein risikoadaptiertes Vorgehen.
- ▶ **FLOT ist neuer Standard** in der perioperativen Therapie bei resektablen Tumoren des Magens und gastroösophagealen Überganges.
- ▶ **Capecitabin ist neuer Standard** in der adjuvanten Behandlung von biliären Tumoren.



## Praxisverändernde Studien

# Highlights bei gastrointestinalen Tumoren

## Adjuvante Therapie des Kolorektalkarzinoms

### 3 versus 6 Monate – IDEA-Kollaboration

Beim kolorektalen Karzinom im Stadium III wurde die Dauer der adjuvanten Therapie im Rahmen der IDEA-Kollaboration untersucht.<sup>1</sup> Ziel dieser internationalen Zusammenarbeit, die sechs Phase-III-Studien aus insgesamt 12 Ländern und mehr als 12.000 Patienten eingeschlossen hat, war es, die Nichtunterlegenheit einer 3- versus 6-monatigen adjuvanten oxaliplatinhaltigen Chemotherapie (FOLFOX oder CAPOX) zu prüfen. Oxaliplatin geht mit einer kumulativen, dosisabhängigen Toxizität einher. Eine kürzere Behandlungsdauer wäre deshalb wünschenswert, wenn darunter die Effizienz der Behandlung erhalten bleibt.

Der primäre Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben. Die Patientencharakteristika innerhalb dieser sechs Studien waren recht unterschiedlich. Insbesondere hatten zwei Studien einen höheren Prozentsatz an T4-Karzinomen, und der Anteil an Patienten, die CAPOX erhielten, variierte in den Studien zwischen 0 und 75 %. Nebenwirkungen waren bei Patienten mit 3-monatiger Behandlung signifikant niedriger als bei Patienten mit 6-monatiger Behandlung. Insbesondere die  $\geq$  Grad-II-Neurotoxizität war im Arm mit 6-monatiger Behandlung beinahe verdreifacht (FOLFOX 48 % versus 17 % und CAPOX 45 % versus 15 %) im Vergleich zum 3-monatigen Therapiearm.

Das dreimonatige krankheitsfreie Überleben war im Arm mit 3-monatiger Therapie um 0,9 % (HR 1,07; 95%-KI 1,00–1,15) niedriger als im 6-monatigen Therapiearm. Somit konnte die Nichtunterlegenheit bei einem Cutoff des Konfidenzintervalls von 1,12 nicht gezeigt werden.

Es erfolgte dann eine nicht geplante Subgruppenanalyse anhand von Risikogruppen, die durch das T- und das N-Stadium definiert wurden. Die Niedrigrisikogruppe wurde durch T1–3 und N1 (ca. 60 % der Stadium-III-Patienten) und die Hochrisikogruppe durch T4 oder N2 definiert. Zwischen diesen Risikogruppen konnte eine deutliche Differenz hinsichtlich Prognose mit einem Unterschied im 3 Jahre krankheitsfreien Überleben von 20 % gezeigt werden. In der Niedrigrisikogruppe war die 3-monatige Behandlung einer 6-monatigen Behandlung nicht unterlegen. Im Zuge der Analyse der Behandlungsregime (FOLFOX versus CAPOX) konnte CAPOX bei der Niedrigrisikogruppe in der 3-monatigen versus 6-monatigen Therapie klar eine Nichtunterlegenheit zeigen. Es gilt jedoch zu berücksichtigen, dass die Anzahl der Patienten, die im Rahmen der IDEA-Kollaboration mit CAPOX behandelt wurden, stark variierte (0 bis 75 %) und IDEA nicht für einen Vergleich des krankheitsfreien Überlebens zwischen zwei Behandlungsregimen geplant war. Diesbezüglich bedarf es weiterer Untersuchungen.

**Empfehlung der IDEA:** In Anbetracht dieser Ergebnisse empfehlen die Beteiligten der IDEA-Kollaboration zusammen-

fassend einen risikobasierten Ansatz in der Selektion der adjuvanten Therapiedauer für Patienten mit kolorektalem Karzinom im Stadium III. Der Konsensus empfiehlt eine 3-monatige adjuvante Chemotherapie für Patienten mit niedrigem Risiko (T1–3, N1). Für Patienten mit hohem Risiko (T4 oder N2) sollte nach drei Monaten eine individuelle Entscheidung unter Berücksichtigung der Verträglichkeit, der Patientenpräferenz und des Rezidivrisikos getroffen werden.

## Consensus molecular subgroups (CMS)

### CALGB 80405 und FIRE-3-Studie

Die CMS-Gruppen dienen dazu, Patienten mit kolorektalem Karzinom in vier molekulare Subgruppen zu unterteilen: CMS1 ist der immunmedierte Subtyp (MSI-H und BRAF-Mutation), CMS2 betrifft den kanonischen Pathway und geht häufig mit Veränderungen im WNT- und MYC-Signalweg einher, CMS3 ist der metabolische Subtyp mit häufig KRAS-mutierten Patienten, und CMS4 ist der mesenchymale Signalweg, der oft mit Veränderungen im Stroma oder TGF-beta einhergeht. In der CALGB-Studie<sup>2</sup> sowie in der FIRE-3 Studie<sup>3</sup> konnte gezeigt werden, dass die molekularen Subgruppen beim metastasierten kolorektalen Karzinom klar prognostisch sind. Zudem ist die CMS1-Subgruppe deutlich häufiger im rechtseitigen Kolon lokalisiert und könnte eine biologische Rationale für einen unterschiedlichen klinischen Verlauf



je nach der Tumorlokalisation beim metastasierten kolorektalen Karzinom sein. Die molekularen Subgruppen haben derzeit noch keinen Einfluss im klinischen Alltag. Es wird jedoch bereits an prädiktiven Signaturen für Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Antikörper gearbeitet, was für den klinischen Alltag höchst interessant werden könnte.

### **FLOT4-Studie: FLOT versus ECF/ECX**

**Perioperative Chemotherapie beim resektablen Magen- und gastroösophagealen Übergangskarzinom:** Seit der MAGIC-Studie ist die perioperative Chemotherapie mit Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (ECF) die Standardbehandlung für Patienten mit operablem Magen- oder gastroösophagealem Übergangskarzinom. Die FLOT4-Studie<sup>4</sup> ist eine randomisierte Phase-III-Studie, die eine anthrazyklinbasierte Chemotherapie (ECF) mit einer taxanbasierten Chemotherapie (FLOT) vergleicht. Die Patienten wurden entweder mit drei prä- und drei postoperativen Zyklen ECF oder mit vier zweiwöchentlichen prä- und vier postoperativen Zyklen FLOT behandelt. Insgesamt wurden 716 Patienten eingeschlossen. FLOT verbesserte das Gesamtüberleben signifikant um 15 Monate (35 Monate mit ECF versus 50 Monate mit FLOT; HR 0,77 [0,63–0,94];  $p = 0,012$ ) und das progressionsfreie Überleben um 12 Monate

(18 Monate mit ECF versus 30 Monate mit FLOT; HR 0,75 [0,62–0,91];  $p = 0,004$ ). Die perioperativen Komplikationen waren mit 50 % für ECF und 51 % für FLOT ausgeglichen. ECF ging mit mehr Grad-3/4-Übelkeit/Erbrechen und FLOT mit mehr Grad-3/4-Neutropenien einher. Die perioperative Therapie mit FLOT hat somit das Überleben signifikant verbessert und wird neuer Standard in der Behandlung von Patienten mit resektablem Magen- oder gastroösophagealem Übergangskarzinom werden.

### **Die randomisierte BILCAP-Studie**

#### **Capecitabin adjuvant bei Patienten mit biliären Tumoren**

Trotz klinischer Fortschritte im interdisziplinären Management haben biliäre Tumoren einen schlechten klinischen Verlauf. Rund 20 % der Patienten qualifizieren sich für eine Operation mit einem 5-Jahres-Überleben von  $< 10$  %. Die randomisierte BILCAP-Studie<sup>5</sup> untersuchte das Outcome von Capecitabin versus Überwachung nach radikaler Operation von biliären Tumoren. Insgesamt wurden 447 Patienten eingeschlossen. Die Intention-to-Treat-Analyse zeigte einen numerischen, aber nicht signifikanten Vorteil im medianen Gesamtüberleben für Capecitabin (51 Monate versus 36 Monate; HR 0,80 [95%-KI 0,63, 1,04;  $p = 0,097$ ]). In der multivariaten

Analyse zeigt sich unter Berücksichtigung des Lymphknotenstatus, der Tumordifferenzierung und des Geschlechtes ein signifikanter Unterschied zugunsten der adjuvanten Therapie mit Capecitabin (HR 0,71 [95%-KI 0,55, 0,92;  $p < 0,01$ ]). In der Protokollanalyse ist das mediane Gesamtüberleben ebenfalls zugunsten Capecitabin signifikant um 17 Monate verlängert (53 Monate versus 36 Monate; HR 0,75 [95%-KI 0,58, 0,97;  $p = 0,028$ ]). Die Toxizität von Capecitabin war moderat und klinisch ohne Einschränkung der Lebensqualität gut beherrschbar. Capecitabin (1.250 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich) war mit einer Verlängerung des medianen Überlebens um 17 Monate effizient und wurde gut toleriert. Damit ist Capecitabin nun neuer klinischer Standard in der adjuvanten Behandlung von biliären Tumoren. ■

<sup>1</sup> Shi Q et al., Prospective pooled analysis of six phase III trials investigating duration of adjuvant (adjuv) oxaliplatin-based therapy (3 vs 6 months) for patients (pts) with stage III colon cancer (CC): The IDEA (International Duration Evaluation of Adjuvant chemotherapy) collaboration. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl): abstr LBA1

<sup>2</sup> Lenz HJ et al., Impact of consensus molecular subtyping (CMS) on overall survival (OS) and progression free survival (PFS) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC): Analysis of CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl): abstr 3511

<sup>3</sup> Stintzing S et al., Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE3 (AIO KRK-0306) trial. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl): abstr 3510

<sup>4</sup> Al-Batran SE et al., Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl): abstr 4004

<sup>5</sup> Primrose JN et al., Adjuvant capecitabine for biliary tract cancer: The BILCAP randomized study. *J Clin Oncol* 2017; 35 (suppl): abstr 4006