

Arbeitsgruppe Kolon-/Rektum-/Dünndarmkarzinom

Sprecher der Arbeitsgruppe
Prof. Dr. Dirk Arnold
Ärztlicher Direktor der
Klinik für Internistische Onkologie
Klinik für Tumorbiologie
Breisacher Str. 117, 79106 Freiburg
Tel.: (0761) 206 1800
Fax: (0761) 206 1899
arnold@aio-portal.de

Prof. Dr. Thomas Seufferlein
Ärztlicher Direktor der
Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm
Tel: (0731) 50044501
Fax: (0731) 50044502
seufferlein@aio-portal.de

Leitgruppe
Prof. Dr. Dirk Arnold, Freiburg
Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Ulm
PD Dr. Gunnar Folprecht, Dresden
Prof. Dr. Michael Geißler, Esslingen
PD Dr. Ulrich Graeven, Mönchengladbach
PD Dr. Susanna Hegewisch-Becker, Hamburg
Prof. Dr. Volker Heinemann, München
Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim
Dr. Stefan Kasper, Essen
Prof. Dr. Stefan Kubicka, Reutlingen
Dr. Lothar Müller, Leer
Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick, Bochum
PD Dr. Sebastian Stintzing, München
Dr. Tanja Trarbach, Freiburg

AIO-Geschäftsstelle
AIO in der DKG e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin
Tel.: (030) 322 93 29 33
Fax: (030) 322 93 29 43
aio@krebsgesellschaft.de
www.aio-portal.de

Berlin, 30.06.2014

**Statement der AIO-KRK-Leitgruppe
zur perioperativen Therapie des Rektumkarzinoms:
AIO/ARO/CAO-04-Studie, PETACC-6 Studie
und andere (ADORE-Studie)**

Zusammenfassung der Datenlage

Auf der Jahrestagung der ASCO 2014 wurden drei Studien vorgestellt, die den Stellenwert von Oxaliplatin in der perioperativen Therapie des lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms (LARC) untersucht haben. Die PETACC-6-Studie (Schmoll et al. ASCO 2014; abstr. 3501) und die Studie CAO/ARO/AIO-04 (Rödel et al. ASCO 2014; abstr. 3500) untersuchten die Addition von Oxaliplatin zur neoadjuvanten Radiochemotherapie **und** zur adjuvanten Chemotherapie. Eine koreanische Studie (ADORE; Hong et al. ASCO 2014; abstr. 3502) untersuchte die Frage, ob bei Patienten, die nach einer neoadjuvanten 5-Fluorouracil-basierten RChT eine „Hochrisiko-Pathologie“ aufwiesen (ypT3-4 und/oder ypN1-2) eine postoperative Therapieintensivierung mit Oxaliplatin das krankheitsfreie Überleben verbessern kann.

Die bisher publizierten drei randomisierten Studien hatten lediglich die Frage nach dem Nutzen von Oxaliplatin als Radiosensitizer zusätzlich zu Fluoropyrimidinen während der neoadjuvanten RChT zum Gegenstand, und hierbei keinen Nutzen hinsichtlich der Verbesserung für frühe Endpunkte (etwa pathologische Komplettremissionsrate, R0-Resektionen) gezeigt, jedoch über deutlich erhöhte Akuttoxizitäten berichtet (NSABP-R04 – O’Connell et al. J Clin Oncol 2014; STAR-01 – Aschele et al. J Clin Oncol 2011; ACCORD/PRODIGE2 – Gerard et al. J Clin Oncol 2010 und 2012). Die französische Studie zeigte darüber hinaus keinen Vorteil für das krankheitsfreie (DFS) bzw. das Gesamtüberleben (OS).

PETACC-6 und CAO/ARO/AIO-04 sind die einzigen beiden Studien, die Oxaliplatin perioperativ eingesetzt haben (d.h. prä- und postoperativ Oxaliplatin zum Standardarm addiert haben). Das primäre Studienziel beider Studien bestand in einer Verbesserung des DFS um ca. 7% durch die zusätzliche Gabe von Oxaliplatin (Statistik: PETACC-6: 3-Jahres-DFS 65% → 72%, Power 80%, alpha-Fehler 5%; HR=0.763; CAO/ARO/AIO-04: 75% → 82%, Power 80%, alpha-fehler 5%). In PETACC-6 wurde Capecitabin im Standardarm prä- und postoperativ eingesetzt, im experimentellen Arm wurde Oxaliplatin addiert. In der CAO/ARO/AIO-04 Studie erhielten die Patienten infusionales 5-FU +/- Oxaliplatin (an den Tagen 1,8, 22 und 29 der Radiochemotherapie) präoperativ und Bolus 5-FU (im Standardarm) oder FOLFOX postoperativ.

Der primäre Endpunkt in PETACC-6, berichtet nach einem medianen Follow-up von 31 Monaten, wurde verfehlt (3-Jahres DFS Capecitabin 74.5%, Capecitabin + Oxaliplatin 73.9%; HR = 1.04; 95% CI 0.81 – 1.33, p=0.78), während sich in der CAO/ARO/AIO-04 Studie eine signifikante Verbesserung des 3-Jahres DFS im Oxaliplatin-Arm zeigte (medianes Follow-up 50 Monate; 3-Jahres-DFS 5-FU 71.2%, 5-FU + Oxaliplatin 75.9%; HR 0.79; 95% CI 0.64 – 0.98, p=0.03).

In der PETACC-6 Studie fanden sich keine Verbesserung der pCR Raten, die R0-Resektionsraten waren identisch, und bedingt durch erhöhte Toxizität während der neoadjuvanten Radiochemotherapie war die Compliance im experimentellen Arm von PETACC-6 schlechter. Die chirurgische Therapie war jedoch in beiden Armen vergleichbar. Etwa 77% der Patienten begannen mit der adjuvanten Chemotherapie (weniger im Oxaliplatin-Arm, und nur 65% aller Patienten erhielten postoperativ auch tatsächlich mit Oxaliplatin), 69% davon beendeten diese regelrecht im Capecitabin Arm und 57% im Oxaliplatin-Arm. Die Lokalrezidiv- und Fernmetastasierungsraten nach 3-Jahren waren in beiden Armen nicht signifikant unterschiedlich. In keiner Subgruppe ergab sich ein Benefit zugunsten des experimentellen Arms (Alter, Geschlecht, ECOG, cT- und cN, ypT, ypN, ypTNM).

Die frühen Endpunkte der CAO/ARO/AIO-04 Studie wurden bereits publiziert (Rödel et al. Lancet Oncol 2013). Die pCR Rate im experimentellen Arm war in einer exploratorischen nicht geplanten Analyse höher (17 versus 13%). Die Akuttoxizitäten während der RChT und die chirurgischen Ergebnisse waren vergleichbar. 78% der Patienten begannen die adjuvante Chemotherapie, 79% davon beendeten diese regelrecht. Die aktuell erstmals berichteten Spättoxizitäten waren nicht signifikant unterschiedlich. Das 3-Jahres DFS war wie oben beschrieben signifikant verbessert. In der explorativen Subgruppenanalyse zeigt sich ein möglicher geringerer Nutzen für Oxaliplatin bei Behandelten mit höherem Alter (Patienten >70 Jahre: HR 1.06), keine Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen fanden sich hinsichtlich der ypT und der ypN Kategorien sowie des ypTNM Stadien. Die Überlebensraten in beiden Armen waren nicht signifikant unterschiedlich (5-Jahresüberleben in beiden Armen 78%; HR 0.96, p=0.75)

Die koreanische ADORE Studie ist eine randomisierte Phase-II Studie. Primäres Ziel war, wie oben beschrieben, bei „Hochrisiko“-Histologie nach abgeschlossener neoadjuvanter Radiochemotherapie und Resektion die Intensivierung der adjuvanten Therapie mit Oxaliplatin zu untersuchen. Primärer Endpunkt war das 3-Jahres DFS. Die Studienplanung basierte auf einer Annahme von 78% 3-Jahres DFS im Oxaliplatin-Arm und von 70% im 5-FU Arm. Die Patienten erhielten entweder 4 Zyklen Bolus 5-FU/Folinsäure (5-FU 380mg/m², Folinsäure 20mg/m² Tage 1-5, Wdh. Tag 29) oder 8 Zyklen FOLFOX. Alle Patienten mussten eine 5-FU-haltige neoadjuvante RChT erhalten haben, mittels einer TME Chirurgie operiert sein und wiesen entweder einen ypT3-4 und/oder ypN1/2 Tumor auf. Die eingeschlossenen Patienten waren im Median 55 Jahre, 73% waren männlich und ca. 30% hatten eine Tumormanifestation 0-4cm ab ano. Etwa 95% der Patienten beendeten die geplanten Chemotherapiezyklen – ohne Unterschiede zwischen den Armen. Das 3-Jahres-DFS in der ITT Population lag bei 71.6% im experimentellen und bei 62.9% im 5-FU Bolus Arm (stratifizierte HR 0.63, 95% CI 0.41 – 0.96, p=0.03), wobei der größte Nutzen im Stadium yp-Stadium III – insbesondere ypN1b und c, nicht ypN1a – zu sehen war (HR 0.6; 95% CI 0.37 – 0.98, p=0.03), während im yp-Stadium II keine Verbesserung durch die intensivere adjuvante Therapie nachweisbar war (HR 0.74; 95% CI 0.33 – 1.66, p=0.47).

Interpretation

Die Frage nach dem Nutzen von Oxaliplatin stellt sich während der neoadjuvanten RChT und während der postoperativen Therapiephase.

Was den Stellenwert in der neoadjuvanten Therapie angeht, können neben der PETACC-6 und der CAO/ARO/AIO-04 Studie die drei oben genannten Studien ebenfalls Berücksichtigung finden. 4 der 5 Studien wiesen eine deutliche erhöhte Toxizität der RChT im experimentellen Arm auf, lediglich die CAO/ARO/AIO-04 Studie berichtet über vergleichbare Grad 3-4 Nebenwirkungsraten. In nur einer dieser Studien war die pCR Rate – als umstrittener früher Surrogatendpunkt – zugunsten des Oxaliplatin-Arms verbessert (CAO/ARO/AIO-04), und in keiner der Studien fanden sich signifikante bzw. klinisch bedeutsame Unterschiede in der Rate

an Sphinktererhalt oder R0-Resektionen. Insofern sollte Oxaliplatin nicht als „add on“ zu einer Fluoropyrimidin- (5-FU oder Capecitabin) basierten RChT eingesetzt werden. Die optimale Chemotherapie während der Radiatio bleibt damit infusionales 5-FU oder Capecitabin (O'Connell et al. J ClinOncol 2014; Hofheinz et al. Lancet Oncol 2012).

In der adjuvanten Chemotherapie sind für die Frage nach Oxaliplatin die PETACC-6- und die CAO/ARO/AIO-04 Studie sowie die ADORE Studie relevant. Die CAO/ARO/AIO-04 Studie hat ihr primäres Studienziel erreicht, es muss jedoch betont werden, dass der Kontrollarm das suboptimale Bolus 5-FU Schema beinhaltete und im experimentellen Arm zwei Optimierungen stattfanden: 5-FU Bolus wurde durch 5-FU Infusionen ersetzt und zusätzlich Oxaliplatin gegeben, so dass nicht unterschieden werden kann, welchen Einfluss die Optimierung der 5-FU Gabe und welchen Einfluss Oxaliplatin hatten. Dass eine optimierte 5-FU Gabe perioperativ dem Bolus 5-FU möglicherweise überlegen ist, legt eine deutsche randomisierte Phase-III Studie nahe (Hofheinz et al. Lancet Oncol 2012). In dieser Studie war das 3-Jahres DFS – sekundärer Endpunkt – durch Capecitabin im Vergleich zu Bolus 5-FU ebenfalls signifikant verbessert ($p=0.035$).

Betrachtet man die Subgruppenanalysen aus beiden Studien (PETACC-6 und CAO/ARO/AIO-04), so ergeben sich keine klaren bzw. gleichsinnigen Hinweise darauf, welche Patienten von einer adjuvanten Oxaliplatin-Therapie profitieren. Nach den Daten aus der ADORE Studie macht der Einsatz in der adjuvanten Situation am ehesten für Patienten mit einem ypStadium III Sinn (möglicherweise ab ypN1b), wenngleich betont werden muss, dass auch in ADORE Bolus 5-FU mit FOLFOX verglichen wurde, und dass es sich um eine koreanische randomisierte Phase-II Studie bei im Median 55-Jährigen handelt.

Fazit und Konsequenzen für die Praxis:

Zusammenfassend sollten in der adjuvanten Therapie des Rektumkarzinoms nach auf infusionalem 5-FU oder Capecitabin-basierter RChT sowie TME-Chirurgie keine Bolusprotokolle mehr eingesetzt werden und stattdessen optimierte 5-FU Schemata Verwendung finden (z.B. Capecitabin). Der prinzipielle Einsatz von Oxaliplatin kann nicht generell empfohlen werden. Jüngere Patienten mit einem erhöhten Rezidivrisiko (ypStadium III) sollten über den möglichen Überlebensvorteil einer zusätzlichen Oxaliplatin-Therapie beraten werden.

Mit einstimmigem Votum der AIO-KRK-Leitgruppe