

### **Statement der AIO-KRK Leitgruppe zur adjuvanten Therapie im Stadium III (→IDEA-Studien)**

Auf dem ASCO Annual Meeting 2017 wurden die Daten der internationalen IDEA-Initiative zur zeitlichen Reduktion der adjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms vorgestellt. IDEA ist eine geplante Metaanalyse, die 6 einzelne Studien umfasst, mit insg. >12.000 Patienten. Alle eingeschlossenen Studien adressieren die Frage der verkürzten Dauer der adjuvanten Therapie beim Kolonkarzinom (drei versus sechs Monate Therapiedauer) im UICC-Stadium III.

Aktuell vorgestellt wurden drei einzelne Studien, sowie die Metaanalyse der 6 Studien. Die Stellungnahme der AIO bezieht sich auf die Metaanalyse der sechs Studien.

#### **Ergebnisse:**

Die Metaanalyse war präspezifiziert und hatte die folgende statistisch geplante Fragestellung: In einem non-inferiority (NI) Design bezüglich des erkrankungsfreien Überlebens (DFS) als primärem Parameter wurden untersucht, ob 3 Monate einer Oxaliplatin-basierten Therapie verglichen mit 6 Monaten einer solchen Therapie (momentaner Standard) als „nicht unterlegen“ anzusehen sind. Die Wahl des Fluoropyrimidins war freigestellt (Capecitabin-> CAPOX, oder infusionales 5-FU -> FOLFOX).

Zwischen den einzelnen Studien, die global durchgeführt wurden, bestanden teilweise erhebliche Unterschiede in Anzahl der rekrutierten Patienten, u.a. Einschluss von Patienten mit UICC-Stadium II oder von Patienten mit Rektumkarzinom, Anteil der CAPOX-Fraktion und der Therapiedauer im Standardarm. Die vorgelegte Analyse bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit Kolonkarzinom im UICC-Stadium III.

Der Vergleich erbrachte einen geringen Unterschied im DFS zwischen drei und sechs Monaten Therapie (3-Jahres-DFS: 74.6 vs. 75.5%; Hazard Ratio 1.07 (95% CI 1.00-1.15)), der primäre Endpunkt des Nachweises der Nicht-Unterlegenheit, welcher ein oberes Konfidenzintervall (95%CI) von (maximal) 1.12 als „nicht unterlegen“ definiert hatte, wurde aber verfehlt.

Die Toxizität, vor allem Neurotoxizität (auch) im Langzeitverlauf, war jedoch konsistent im 3-Monats-Arm klinisch bedeutsam und signifikant geringer (Grad 2+ Neurotoxizität: 14% vs. 32% mit FOLFOX, 12% vs. 36% mit CAPOX; zudem auch signifikant weniger Diarrhoe).

Wichtige Subgruppen-Analysen betreffen unter anderem die Wahl des Fluoropyrimidins, bei der Capecitabin eher bessere Ergebnisse zu erzielen scheint (3 vs. 6 Monate Hazard Ratios: für FOLFOX 1.16 (95%CI, 1.06-1.26; somit Unterlegenheit von 3 Monate FOLFOX) und für CAPOX 0.95 (95% CI, 0.85-1.06; somit Nicht-Unterlegenheit von 3 Monaten CAPOX). Ebenfalls scheint das Tumorstadium für das Outcome eine Rolle spielen zu können. Demnach wäre eine 3-monatige Therapie bei niedrigem Risiko (T1-3, N1) der 6-monatigen Therapie nicht unterlegen (Hazard Ratio 1.01 (95%CI, 0.90-1.12), während bei Patienten mit höherem Rezidivrisiko (T4, N2) eine 3-Monats-Therapie unterlegen ist (Hazard Ratio 1.12 (95%CI, 1.03-1.23)).

### **Interpretation:**

Die Interpretation der Daten wird derzeit noch durch teilweise gegensätzliche und unerwartete Subgruppen-Analysen der einzelnen Studien erschwert. Auch die Entblindung von drei der insgesamt sechs Studien steht noch aus. Da einzelne Subgruppen in der gemeinsamen Analyse die NI erreichten, scheint in der Zukunft jedoch ein risiko-adaptiertes Vorgehen akzeptiert werden zu können. Zum jetzigen Zeitpunkt können folgende Schlüsse gezogen werden.

1. Obwohl generell die Nicht-Unterlegenheit formal-statistisch im Rahmen der akzeptierten Hypothese nicht nachgewiesen werden kann, sind die Unterschiede im DFS in der Gesamtgruppe zwischen drei Monaten und sechs Monaten Therapiedauer jedoch gering. Hingegen ist die Toxizität, vorwiegend die Langzeit-Neurotoxizität, im Rahmen der verkürzten Therapie deutlich reduziert.
2. Bei Patienten mit niedrigem Risiko (T1-3 und N1-Stadium) stellt eine 3-monatige oxaliplatinhaltige Therapie eine gut zu vertretende Alternative zur etablierten 6-Monats-Therapie dar. Obwohl es sich um eine Subgruppenanalyse handelt, überwiegen in der klinischen Einschätzung die Argumente der deutlich geringeren Toxizität. Wird die Therapie über drei Monate gewählt, empfehlen wir die Durchführung mit einem Capecitabin-basierten Regime (CAPOX), da für dieses Regime die Nicht-Unterlegenheit gezeigt wurde.
3. Bei Patienten mit hohem Risiko (T4 oder N2-Stadium) sollte weiterhin eine Oxaliplatin-basierte Therapie über 6 Monate angestrebt werden. Die akkumulierende (Neuro-)Toxizität sollte engmaschig gegen den therapeutischen Nutzen abgewogen werden.

mit einstimmigem Votum der KRK-Leitgruppe