Kolonkarzinom: 10-Jahres-Daten für FOLFOX4

Oxaliplatin verbessert das Ergebnis, wenn es einer Therapie aus Fluorouracil und Folsäure beim Kolonkarzinom im Stadium III zugefügt wird. Die MOSAIC-Studie hatte in einer ersten Auswertung auch einen Vorteil für Patienten im Stadium II ergeben, der sich mittlerweile wieder verloren hat.

In der MOSAIC-Studie war das Regime FOLFOX4, bei dem adjuvanten 5-Fluorouracil plus Folsäure (FU/FS) noch Oxaliplatin hinzugefügt wird, mit verbessertem krankheitsfreiem sowie Gesamtüberleben 3 Jahre nach Resektion verbunden. Dies galt sowohl für das Stadium III als auch für das Stadium II des Kolonkarzinoms, bei dem der Nutzen einer adjuvanten Chemotherapie noch kontrovers diskutiert wird. Eine spätere Analyse der MOSAIC-Studie ergab jedoch für die Gesamtpopulation keinen Überlebensvorteil mehr durch Oxaliplatin. Nun liegen die 10-Jahres-Daten vor, für die auch analysiert wurde, inwieweit genetische Faktoren wie ein Defekt des Mismatch-Repair-Systems (dMMR)

oder BRAF-Mutationen prädiktive Biomarker für die Oxaliplatin-Wirkung sind.

Nach median 9,5 Jahren lag die 10-Jahres-Überlebensrate für die gesamten 2.246 Patienten in der FU/FS-Gruppe bei 67,1 %, im FOLFOX4-Arm bei 71,7 % (Hazard Ratio [HR] 0,85; $p = 0,043$). Für Tumoren im Stadium II ergab sich eine 10-Jahres-Überlebensrate von 79,5 % gegenüber 78,4 % (HR 1,00; $p = 0,980$), für Tumoren im Stadium III von 59,0 % versus 67,1 % (HR 0,80; $p = 0,016$). 95 von 1.008 untersuchten Patienten (9,4 %) wiesen eine dMMR auf, 94 (10,4 %) eine BRAF-Mutation. BRAF-Mutationen waren nicht von prognostischem Wert für das Gesamtüberleben ($p = 0,965$), wohl

aber eine dMMR (HR 2,02; $p = 0,014$). Die Hazard Ratios für krankheitsfreies bzw. Gesamtüberleben von Patienten im Stadium II–III mit dMMR betrugen 0,48 bzw. 0,41 zugunsten des FOLFOX4-Arms; für Patienten mit BRAF-Mutation lagen sie bei 0,5 bzw. 0,66.

Fazit: Der Nutzen einer Oxaliplatin-basierten adjuvanten Chemotherapie wächst mit der Zeit und mit der Schwere der Krankheit; dies wurde nun nach 10 Jahren für Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium II–III bestätigt. Die Ergebnisse stützen den Einsatz von FOLFOX4 bei Patienten im Stadium III der Erkrankung, auch solchen mit dMMR und BRAF-Mutation. Im Stadium II zeigte sich kein Nutzen des Platinderivats.

Christina Berndt

André T et al. Adjuvant Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin in Stage II to III Colon Cancer: Updated 10-Year Survival and Outcomes According to BRAF Mutation and Mismatch Repair Status of the MOSAIC Study. *J Clin Oncol.* 2015;33(35):4176-87.

Kolonkarzinom: Erstlinie wichtigste Entscheidung

Cetuximab und Bevacizumab: Beide Antikörper sind gut, könnte man denken – Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom und RAS-Wildtyp profitieren von ihnen. Doch die Reihenfolge scheint wichtiger zu sein als bisher gedacht.

Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom und RAS-Wildtyp können zusätzlich zu einer auf Fluorouracil basierenden Chemotherapie den EGFR-Antikörper Cetuximab oder den VEGF-Antikörper Bevacizumab erhalten. Auf den ersten Blick erscheint unerheblich, mit welchem man beginnt; die Phase-III-Studien, in denen beide Antikörper in der Erstlinienbehandlung verglichen wurden, hatten keinen Unterschied in Ansprechen und progressionsfreiem Überleben gezeigt. Anders als in der CALGB-80405-Studie aber ergab sich in der FIRE-3-Studie erstaunlicherweise ein signifikanter Unterschied beim Gesamtüberleben zugunsten des Cetuximab-Arms (Hazard Ratio [HR] 0,7; $p = 0,011$). Die Gründe für diese Diskrepanz sind bisher nicht geklärt.

Die Forscher um Volker Heinemann, München, wollten nun wissen, welchen Einfluss Zweit- und Drittlinientherapien auf das Ergebnis hatten und untersuchten dies retrospektiv. Der Beginn der Folgebehandlung wurde als jener Moment definiert, in dem ein Medikament eingesetzt wurde, das nicht zum ursprünglich genutzten Regime gehörte.

Von den 592 Patienten der Intention-to-treat-Population aus der FIRE-3-Studie erhielten 414 (69,9 %) eine Zweit- und 256 (43,2 %) eine Drittlinientherapie. Dabei bekamen 47,1 % der Patienten, die ursprünglich Cetuximab erhalten hatten (Arm A), Bevacizumab und 52,2 % der Patienten aus dem Bevacizumab-Arm (Arm B) Cetuximab oder Panitumumab. Oxaliplatin wurde in den Folgebehandlungen bei 55,9 % der Patienten in

Arm A und bei 53,2 % derer in Arm B eingesetzt. Die Zweitlinienbehandlung dauerte in Arm A im Median 5,0 Monate an, in Arm B 3,2 Monate ($p < 0,001$). Das progressionsfreie Überleben ab Beginn der Zweitlinientherapie betrug 6,5 gegenüber 4,7 Monaten (HR 0,68; $p < 0,001$), das Gesamtüberleben war mit 16,3 versus 13,2 Monaten in Arm A länger (HR 0,7; $p < 0,0021$).

Fazit: Die Wirksamkeit einer Zweitlinienbehandlung hängt offenbar wesentlich vom zuvor genutzten Regime ab. Die Wahl der Erstlinientherapie ist damit wichtiger als bisher gedacht. Bei Tumoren mit RAS-Wildtyp scheint es hilfreich zu sein, zunächst einen EGFR-Inhibitor und erst später eine antiangiogene Behandlung einzusetzen. Diese Schlussfolgerungen müssen in prospektiven Studien verifiziert werden.

Christina Berndt

Modest DP et al. Impact of Subsequent Therapies on Outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 Trial: First-Line Therapy With FOLFIRI Plus Cetuximab or Bevacizumab in Patients With KRAS Wild-Type Tumors in Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2015;33(32):3718-26.