



## Kolonkarzinom: Kürzere Chemotherapie besser verträglich, aber weniger wirksam

Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III konnten die Toxizitäten durch eine Verkürzung der adjuvanten Chemotherapie reduziert werden, allerdings kam es dabei zu Einbußen bei der Wirksamkeit.

Derzeit besteht die Standardtherapie für Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III aus einer 6-monatigen adjuvanten Chemotherapie mit Fluoropyrimidinen und Oxaliplatin. Um Toxizitäten und Kosten zu reduzieren, wurde nun untersucht, ob auch eine 3-monatige Therapie ausreichend ist.

In der Studie IDEA erhielten 2.010 Patienten (medianes Alter: 64 Jahre) randomisiert entweder 3 oder 6 Monate lang eine Chemotherapie. Nach Entscheidung des Arztes bekamen sie eine modifizierte FOLFOX6-Therapie (mFOLFOX6: Fluorouracil, Folinsäure und Oxaliplatin) oder CAPOX (Capecitabin plus Oxaliplatin). Der primäre

Endpunkt war das krankheitsfreie Überleben. Die mediane Beobachtungsdauer betrug 4,3 Jahre.

Die Rate für das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben lag nach 6-monatiger Chemotherapie signifikant höher als nach 3-monatiger (76 vs. 72 %; Hazard Ratio [HR] 1,24;  $p = 0,0112$ ). Betrachtete man nur die Patienten, die mFOLFOX6 erhielten, hatte die 6-monatige Therapie ebenfalls signifikante Vorteile (76 vs. 72 %; HR 1,27). Das galt auch für Patienten mit T4- und/oder N2-Tumoren (66 vs. 58 %; HR 1,44) und Patienten mit T1–3N1-Tumoren (83 vs. 81 %; HR 1,15). Unter CAPOX war die Rate für das krankheitsfreie 3-Jahres-Überleben da-

gegen in beiden Gruppen vergleichbar (71 vs. 72 %; HR 0,97).

Im Hinblick auf Neuropathien hatte die 3-monatige gegenüber der 6-monatigen Therapie jedoch signifikante Vorteile. Neuropathien vom Grad  $\leq 2$  erlitten 28 versus 41 % der Patienten und Neuropathien vom Grad  $\leq 3$  traten bei 8 versus 25 % auf ( $p < 0,001$ ). Eine bleibende Neuropathie vom Grad 3/4 betraf 0,5 % der Patienten mit 3-monatiger Therapie und 2 % der Patienten mit sechsmonatiger Behandlung ( $p < 0,001$ ).

**Fazit:** Bei Patienten mit einem Kolonkarzinom im Stadium III war die adjuvante Chemotherapie über eine Behandlungsdauer von 6 Monaten der Therapie über 3 Monate überlegen, insbesondere in den Subgruppen mit T4- und/oder N2-Tumoren.

Judith Neumaier

André T et al. Three Versus 6 Months of Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy for Patients With Stage III Colon Cancer: Disease-Free Survival Results From a Randomized, Open-Label, International Duration Evaluation of Adjuvant (IDEA) France, Phase III Trial. *J Clin Oncol.* 2018;36(15):1469-77

## HCC: Nach Sorafenib-Versagen verlängert Cabozantinib das Überleben

Für Patienten mit fortgeschrittenem Leberzellkarzinom und Sorafenib-Resistenz zeichnet sich mit Cabozantinib eine weitere Therapieoption ab: In einer Phase-III-Studie konnte der Tyrosinkinasehemmer das Gesamtüberleben signifikant verlängern.

Cabozantinib unterdrückt die Aktivität von Tyrosinkinasen wie MET und AXL. Die beiden Kinasen tragen zum Fortschreiten von hepatozellulären Karzinomen (HCC) bei und werden mit der Entwicklung einer Sorafenib-Resistenz in Verbindung gebracht. HCC-Patienten, deren Erkrankung trotz einer Sorafenib-Therapie weiter progredient ist, könnten daher von Cabozantinib profitieren. Das bestätigt nun die zweite geplante Interimsanalyse einer randomisierten Doppelblindstudie: Im Placebovergleich bewirkte Cabozantinib eine Verlängerung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben.

Studienteilnehmer waren 707 Patienten mit einem fortgeschrittenen HCC, aber noch guter Leberfunktion (Child-Pugh-Stadium A). Alle waren bereits mit Sorafenib und mehr als jeder Vierte mit einer zweiten systemischen Therapie vorbehandelt. 470 Patienten wurden der Therapie mit Cabozantinib (60 mg/d) zugeteilt, 237 der Placebobehandlung.

Das Gesamtüberleben war im Cabozantinib-Arm signifikant länger als im Placeboarm (10,2 vs. 8,0 Monate; 95 %-Konfidenzintervall [KI] 0,63–0,92;  $p = 0,005$ ). Das mediane progressionsfreie Überleben war in der Cabozantinib-Gruppe ebenfalls signifikant länger

(5,2 vs. 1,9 Monate; HR 0,44; 95 %-KI 0,36–0,52;  $p < 0,001$ ). Ein objektives Therapieansprechen wurde bei 4 % der Patienten unter Cabozantinib festgestellt, gegenüber 1 % unter Placebo ( $p = 0,009$ ).

Grad-3/4-Nebenwirkungen wurden im Cabozantinib-Arm fast doppelt so häufig beobachtet wie im Placeboarm (bei 68 vs. 36 % der Patienten). Die häufigsten höhergradigen Nebenwirkungen waren Hand-Fuß-Syndrom (17 vs. 0 %), Bluthochdruck (16 vs. 2 %), erhöhte AST(Aspartat-Aminotransferase)-Werte (12 vs. 7 %), Fatigue (10 vs. 4 %) und Diarrhö (10 vs. 2 %).

**Fazit:** Cabozantinib führt zu einer signifikanten Verlängerung von progressionsfreiem und Gesamtüberleben. Damit könnte die Substanz eine weitere Option für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen HCC werden.

Beate Schumacher

Abou-Alfa GK et al. Cabozantinib in Patients with Advanced and Progressing Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med.* 2018;379(1):54-63