

Kriterien beim Therapieentscheid: Gesamtüberleben und Lebensqualität

Erhaltungstherapie bei metastasiertem kolorektalem Karzinom

In den vergangenen Jahrzehnten stieg das mediane Gesamtüberleben von Patienten mit inkurablem, metastasiertem kolorektalem Karzinom dank verbesserter Systemtherapie von 6 auf 30 Monate an. Da diese mit toxischen Nebenwirkungen verbunden sein kann, ist es sehr wichtig zu bestimmen, ob eine kontinuierlich fortgeführte Systemtherapie, eine Induktionstherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie oder eine intermittierende Therapiestrategie bezüglich Gesamtüberleben und Lebensqualität vergleichbar sind. Die Ergebnisse mehrerer Studien zu dieser Fragestellung werden in diesem Artikel vorgestellt und deren Einfluss auf den Therapieentscheid diskutiert.



Au cours des dernières décennies, la survie globale médiane des patients atteints d'un cancer colorectal métastatique incurable a augmenté grâce à la thérapie systémique améliorée de 6 à 30 mois. Puisque celle-ci peut être associée à des effets secondaires toxiques, il est très important de déterminer si une thérapie systémique en continu, un traitement d'induction suivi d'un traitement d'entretien ou une stratégie de thérapie intermittente sont comparables au point de vue de la survie globale et de la qualité de vie. Les résultats de plusieurs études traitant cette question sont présentés dans cet article et leur influence sur la décision de la thérapie est discutée.

In Europa ist das kolorektale Karzinom die zweithäufigste Tumorerkrankung mit 13.2% Anteil an allen Krebserkrankungen bei Männern und 12.7% bei Frauen (1). Bei ca. 25% der Patienten mit kolorektalem Karzinom findet sich eine synchrone Metastasierung und bei weiteren 20% muss im Verlauf der Erkrankung eine Filialisierung postuliert werden. In der inkurablen, metastasierten Situation ist das Ziel einer Systemtherapie einerseits eine Verlängerung des Gesamtüberlebens, gleichzeitig ist jedoch der Erhalt einer guten Lebensqualität und Verbesserung von Tumor assoziierten Symptomen prioritär. Über die vergangenen Dekaden ist die Überlebenszeit von Patienten mit inkurablem, metastasiertem kolorektalem Karzinom stetig gestiegen, das mediane Gesamtüberleben in dieser Patientengruppe – vor 25 Jahren betrug dieses weniger als 12 Monate – ist nun mittlerweile in Studien auf fast 30 Monate angestiegen. Dabei muss jedoch beachtet werden, dass die heutzutage längere Systemtherapie-Exposition mit relevanten Toxizitäten verbunden sein kann. Deshalb ist es äusserst wichtig zu bestimmen, ob bei Patienten mit inkurablem, metastasiertem Kolorektalkarzinom eine kontinuierlich fortgeführte Systemtherapie, eine Induktionstherapie gefolgt von einer Erhaltungstherapie oder eine intermittierende Therapiestrategie bezüglich Gesamtüberleben und Lebensqualität vergleichbar sind.

Es gibt mehrere Studien, welche in unterschiedlicher Weise diese Frage in der Erstlinienbehandlung von Patienten mit metasta-



Dr. med. Christian Weisshaupt
St. Gallen



Prof. Dr. med. Ulrich Güller
St. Gallen

siertem Kolorektalkarzinom (metCRC) nachgehen. Dieser Artikel soll einige dieser Studien beleuchten, ohne jedoch Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben.

Aktuelle Studienlage

Erhaltungstherapien mit alleiniger Chemotherapie

In der OPTIMOX-1-Studie wurde eine kontinuierliche FOLFOX-Gabe bis zum Krankheitsprogress mit einer Reduktion der Chemotherapie nach 12 Wochen auf Fluorouracil/Leucovorin verglichen. Die kontinuierliche Oxaliplatin-haltige Therapie war der vorübergehend Oxaliplatin-freien Therapie bzgl. Gesamtüberleben wie auch progressionsfreiem Überleben und der „Dauer der Krankheitskontrolle“ nicht überlegen (2). Die OPTIMOX-2-Studie untersuchte, ob bei einer Chemotherapie mit FOLFOX ein kompletter Unterbruch nach 12 Wochen und schliesslich Reinduktion von FOLFOX bei Progress der Erkrankung einer Therapie nach dem OPTIMOX-1-Schema mit fortgeführter Behandlung ohne Oxaliplatin und Reinduktion bei Krankheitsprogress überlegen sei. In der OPTIMOX-2-Studie fanden sich zwar ein signifikant besseres progressionsfreies Überleben und bessere Dauer der Krankheitskontrolle, jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich des Gesamtüberlebens (3).

In der Studie von Labianca et al. wurde als primärer Endpunkt das Gesamtüberleben bei einer intermittierenden versus einer kontinuierlichen FOLFIRI-Therapie evaluiert und es konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden (4).

Die COIN-Studie von Adams et al., ein „non-inferiority“-trial, verglich ein kontinuierliches Oxaliplatin-haltiges Chemotherapie-regime mit einer nach 12 Wochen unterbrochenen Therapie und Wiederaufnahme bei Krankheitsprogress. Dabei fand sich keine statistisch signifikante Gesamtüberlebensdifferenz. Die „non-inferiority“ konnte allerdings nicht statistisch für die intermittierende Therapie gezeigt werden, was aber nicht heisst, dass die kontinuierliche Therapie mit einem besseren Überleben vergesellschaftet ist (5).

Erhaltungstherapie mit Bevacizumab-basierter Immuno-/Chemotherapie

In der kürzlich publizierten CAIRO-3-Studie wurden Patienten nach einer Induktions-Immunochemotherapie mit sechs Zyklen Capecitabin, Oxaliplatin und Bevacizumab 1:1 zu einer Erhaltungstherapie mit Capecitabin und Bevacizumab versus einer Therapiepause randomisiert. Bei Krankheitsprogression (PFS1) wurde in beiden Armen eine Re-Induktion mit Capecitabin, Oxaliplatin und Bevacizumab durchgeführt. Der primäre Endpunkt dieser Studie war der Zeitpunkt der Progression nach Re-Induktion (PFS2). Dieser war im Maintenance Arm mit 11.7 Monaten dem Beobachtungsarm (8.5 Monate) statistisch signifikant überlegen. Das Gesamtüberleben war bei Patienten unter Erhaltungstherapie um 3.5 Monaten länger, erreichte aber keine statistische Signifikanz (6). Bemerkenswert ist in der CAIRO-3-Studie ein relativ bescheidenes Gesamtüberleben in beiden Armen, was wahrscheinlich im spärlichen Einsatz von EGFR-Antikörpern bei pan-RAS Wildtyp Patienten wurzelt. In Subgruppen-Analysen schienen unter den Patienten mit komplettem oder partiellem Ansprechen auf die Immunochemotherapie diejenigen mit Kolonkarzinom, synchronen Metastasen, reseziertem Primärtumor und mit mehr als einem von Filiae befallenen Organ den grössten Benefit von einer Erhaltungstherapie zu haben. Patienten im Erhaltungstherapiearm hatten signifikant mehr Grad III und IV Nebenwirkungen als Patienten im intermittierenden Therapiearm.

In einer nicht-verblindeten SAKK non-inferiority Studie (7) wurden 262 Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom nach einer 4-6-monatigen Erstlinienchemotherapie plus Bevacizumab zu einer Weiterführung von Bevacizumab versus Therapie-

pause randomisiert. Der primäre Endpunkt war der Zeitraum bis zur Progression. In dieser Phase-III-Studie konnte die Non-Inferiorität einer Therapiepause bezüglich des primären Endpunktes nicht bewiesen werden. Das Gesamtüberleben betrug 25.4 Monate im Erhaltungsarm versus 23.8 Monate bei Patienten mit Therapiepause (HR 0.83; 95% CI 0.63-1.1; P=0.2) und ist somit statistisch nicht signifikant unterschiedlich. Die Kosten der Bevacizumab Maintenance beliefen sich auf ca. 30 000 USD pro Patient. Aufgrund der statistisch nicht signifikanten Gesamtüberlebensdifferenz wie auch der relevanten Kosten sprechen sich die Autoren dieser wichtigen SAKK Studie gegen eine Bevacizumab-Erhaltungstherapie aus.

In der AIO 0207-Studie wurden Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom nach einer 24-wöchigen Induktions-Immunochemotherapie mit FOLFOX/Bevacizumab (12 Gaben) in drei Therapiegruppen randomisiert: 5-FU/Bevacizumab-maintenance, Bevacizumab-maintenance und Therapiepause. Die Erhaltungstherapien mit Fluoropyrimidin und Bevacizumab oder mit Bevacizumab alleine unterschieden sich von der Therapiepause bezüglich des primären Endpunktes „time to failure of strategy“ wie auch bezüglich des Gesamtüberlebens nicht signifikant (8).

Erhaltungstherapie mit Immunotherapie mittels Cetuximab

In der Phase-II-Studie COIN-B wurden 169 Patienten mit KRAS Wildtyp zu einer Cetuximab-Erhaltungstherapie versus Therapiepause randomisiert. Dabei konnte ein statistisch signifikant längeres PFS für die Cetuximab-Erhaltungstherapie gezeigt werden; allerdings müssen diese Daten in einer Phase-III-Studie noch verifiziert werden (9).

Systematische Review und Meta-Analyse

In einer kürzlich publizierten systematischen Review und Metaanalyse (10) wurden 11 randomisierte, prospektive Studien mit insgesamt 4854 Patienten eingeschlossen. Bezüglich Gesamtüberleben wurde kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen intermittierender und Erhaltungstherapie (HR 1.03; 95% CI 0.96–1.10, p=0.38) festgestellt. Verschiedene Subgruppenanalysen bezüglich unterschiedlicher Induktions- und Erhaltungstherapieregimen demonstrierten robuste Resultate. Die Lebensqualität, welche nur in drei Studien erfasst wurde, war mit der intermittierenden Therapiestrategie entweder gleich gut oder aber besser.

Diskussion

Bei der Durchsicht dieser Studien fällt auf, dass die verschiedenen Erhaltungstherapien zwar oft in einem besseren progressionsfreien Überleben resultierten, jedoch nicht mit einer statistisch signifikanten Änderung des Gesamtüberlebens vergesellschaftet sind. Dies wurde ebenfalls in einer kürzlich publizierten Metaanalyse bestätigt (10). Somit kann postuliert werden, dass im Gesamtkollektiv der Patienten mit metastasiertem, inkurablem Kolorektalkarzinom intermittierende Therapiestrategien mit therapiefreien Intervallen ohne statistisch signifikante Einbusse an Lebenszeit, aber in der Regel mit weniger Toxizität verbunden sind.

Da sich zu den relevant höheren Kosten einer Erhaltungstherapie das Risiko einer erhöhten Rate an Nebenwirkungen ohne signifikanten Gesamtüberlebensbenefit addiert, ist die Erhaltungstherapie kritisch zu hinterfragen.

In vielen Studien stellt das progressionsfreie Überleben den primären Endpunkt dar. Hierbei lassen sich im Gegensatz zu einer intermittierenden Therapie statistisch signifikante Vorteile für eine

Take-Home Message

- ◆ Die Phase-III-Studien zur Erhaltungstherapie zeigen meist einen Vorteil bezüglich progressionsfreiem Überleben, aber nicht bezüglich Gesamtüberleben
- ◆ Es ist fraglich, ob das progressionsfreie Überleben bei den Maintenance-Studien beim metastasierten kolorektalen Karzinom ein für den Patienten relevanter Endpunkt ist
- ◆ Somit ist bei vielen Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom eine intermittierende Therapiestrategie indiziert
- ◆ Es gibt jedoch zweifelsohne eine Subgruppe von Patienten mit aggressivem Karzinom, welche von einer Maintenance-Therapie profitieren. Ziel zukünftiger Studien ist es, diese Patientensubgruppe besser zu charakterisieren

Messages à retenir

- ◆ Les études de maintenance de phase III montrent dans la plupart des cas un avantage en survie sans progression, mais pas à l'égard de la survie globale
- ◆ Il est douteux que la survie sans progression est un critère pertinent pour les patients dans les essais de maintenance du cancer colorectal métastatique
- ◆ Ainsi une stratégie thérapeutique intermittente est indiquée dans de nombreux patients atteints de cancer colorectal métastatique
- ◆ Cependant, il existe sans aucun doute un sous-groupe de patients atteints d'un carcinome agressif, qui bénéficient d'un traitement d'entretien. Le but de futures études est de mieux caractériser ce sous-groupe de patients

Erhaltungstherapie zeigen. Jedoch ist das Nach-Hinten-Verschieben der Progression auf der Zeitachse bei kontinuierlicher Therapiegabe intuitiver Natur, im Gegensatz zur „stop and go“ Strategie. Allerdings kommt dabei die Frage auf, wie bedeutungsvoll dieser Endpunkt für den Patienten wirklich ist, da das progressionsfreie Überleben in den Maintenance-Studien ganz offensichtlich kein gültiger Surrogat-Parameter für das Gesamtüberleben ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass es – basierend auf den aktuellen Daten – weiterhin gerechtfertigt ist, nach einer Systemtherapie ein therapiefreies Intervall einzulegen. Die Erhaltungstherapie kann keineswegs als „standard of care“ für alle Patienten bezeichnet werden.

Ziel muss es vielmehr sein, metCRC-Patienten zu identifizieren, welche besonders von einer Erhaltungstherapie profitieren können.

Literatur:

1. Ferlay J et al. Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374-403
2. Tournigand C et al. OPTIMOX1: a randomized study of FOLFOX4 or FOLFOX7 with oxaliplatin in a stop-and-go fashion in advanced colorectal cancer--a GERCOR study. *J Clin Oncol* 2006;24(3):394-400
3. Chibaudel B et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMOX2 Study. *J Clin Oncol* 2009;27(34):5727-33
4. Labianca R et al. Intermittent versus continuous chemotherapy in advanced colorectal cancer: a randomised 'GISCAD' trial. *Ann Oncol* 2011;22(5):1236-42
5. Adams RA et al. Intermittent versus continuous oxaliplatin and fluoropyrimidine combination chemotherapy for first-line treatment of advanced colorectal cancer: results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *Lancet Oncol* 2011;12(7): 642-53
6. Simkens LH et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): a phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Lancet* 2015
7. Koeberle D et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: a randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Ann Oncol* 2015;26(4):709-14
8. Arnold D et al. Maintena strategy with fluoropyrimidines (FP) plus Bevacizumab (Bev), Bev alone, or no treatment, following a standard combination of FP, oxaliplatin (Ox), and Bev as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): A phase III non-inferiority trial (AIO KRK 0207) 2014. *J Clin Oncol* 2014;32:5s (suppl; abstr 3503^)
9. Wasan H et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): a randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2014; 15(6):631-9
10. Berry SR et al. Continuous versus intermittent chemotherapy strategies in metastatic colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol*, 2015;26(3):477-85

Dr. med. Christian Weisshaupt

Prof. Dr. med. Ulrich Güller, MHS, FEBS

Klinik für Onkologie/Hämatologie, Kantonsspital

Rorschacherstrasse 95, 9007 St. Gallen

ulrich.gueller@kssg.ch

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.