

Metastasiertes Kolorektalkarzinom (mCRC)/RAS-Wildtyp

Frühe Tumorschrumpfung und Ansprechtiefe sind prädiktive Faktoren für das Gesamtüberleben

In der Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mit RAS-Wildtyp; -wt) wurden neue prädiktive Faktoren gefunden: Die frühe Tumorschrumpfung (ETS) und die Ansprechtiefe (DpR) korrelieren signifikant mit der Länge des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Dies wurde aus neuen Studienanalysen, darunter eine Subgruppenanalyse der PEAK-Studie mit Panitumumab (Vectibix®) plus Chemotherapie, deutlich.

Die randomisierte PEAK-Studie (gesamthaft n= 285 Patienten mit wt-KRAS, Exon 2, mCRC) untersuchte die Erstlinientherapie mit Panitumumab* plus FOLFOX6-Chemotherapie im Vergleich zu Bevacizumab plus FOLFOX6. Bereits 2014 hatte sich nach ausgeweiteter RAS-Analyse bei den mCRC-Patienten mit wt-RAS (n= 88 bzw. 82) ein medianes progressionsfreies Überleben (PFS) von 13,0 Monaten unter der Panitumumab- (vs. 9,5 Mo. unter der Bevacizumab-) -Kombination ergeben (HR: 0,65). Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug in dieser Subgruppenanalyse 41,3 (vs. 28,9) Monate (Hazard Ratio; HR: 0,63) (1).

Ansprechrates und Krankheitsstabilisierung kritisch betrachtet

Prof. Volker Heinemann, Universitätsklinikum München, hinterfragte die derzeitige Konzeption des Tumoransprechens nach RECIST-Kriterien (RECIST= Response Evaluation Criteria In Solid Tumours), in welcher die Gesamtansprechrates (ORR) sich aus definierter kompletter und partieller Ansprechrates (CR; PR) zusammensetzt. Sie reflektieren weder die Quantität

*Panitumumab ist in der Schweiz zugelassen bei EGFR-exprimierendem mCRC mit RAS-wt

- ▲ in der Erstlinientherapie: in Kombination mit FOLFOX sowie
- ▲ in der Zweitlinientherapie in Kombination mit einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie oder
- ▲ als Monotherapie nach Versagen einer Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapie.

Am 30. März erfolgte die EU-Zulassung für Indikationsausweitung in der Erstlinie: Panitumumab in Kombination auch mit FOLFIRI bei Patienten mit wt-RAS mCRC.

noch sei sie zeitabhängig definiert. Ein Nichtansprechen nach RECIST umfasse sowohl eine Stabilisierung als auch ein Fortschreiten der Erkrankung. Retrospektive exploratorische Studienanalysen in Erstlinientherapien hätten gezeigt, so Heinemann, dass die ORR nicht die Länge des PFS und OS im Studienarm voraussahe. Es läge zudem eine falsche Konzeption von «Krankheitsstabilisierung» vor, denn auch «Non-Responder» erreichten teilweise noch ein verlängertes PFS und OS. Das nach RECIST definierte Therapieansprechen sei nicht alleine für die Prognose ausschlaggebend.

Frühe Tumorschrumpfung (ETS) und Ansprechtiefe (DpR) sprechen für gute Prognose

Stattdessen haben sich die frühe Tumorschrumpfung («early tumour shrinkage»; ETS) und die Ansprechtiefe («depth of response»; DpR) gemäss Heinemann als

zuverlässige prädiktive Marker erwiesen. Hinzu kommt der Nachweis molekularer Marker, vor allem CEA (= Karzinoembryonales Antigen) und CA19-9.

Die post-hoc-Update-Analyse der PRIME-Studie (2) fand, dass die ETS um $\geq 20\%$ in Woche 8 der Therapie markant mit verbessertem PFS und mit der Länge des OS korrelierte (Abbildung).

Der frühe prädiktive und prognostische Wert der ETS wurde durch eine neue Metaanalyse der Erstlinientherapien (3) bei mCRC untermauert. Hier zeigte sich auch, dass die Zugabe der Anti-EGFR-Therapie die Geschwindigkeit des Tumoransprechens und die Tiefe des Ansprechens erhöht. Heinemann betonte, dass die ETS die Geschwindigkeit des Therapieansprechens reflektiert und früh per CT gemessen werden kann. Die ETS zeige die Sensitivität gegenüber der Therapie und sei damit ein starker therapieprädiktiver Faktor für die klinische Praxis. Die Ansprechtiefe (DpR) korrelierte einer Analyse von Stintzing zufolge (4) ebenfalls mit dem OS und hat damit prognostischen Wert.

Zusatzanalysen zur Bestimmung des Therapieansprechens

Zusätzliche Bestimmungen des Therapieansprechens – neben ORR auch die ETS, DpR, TTR (= Zeit bis zum Tumoran-

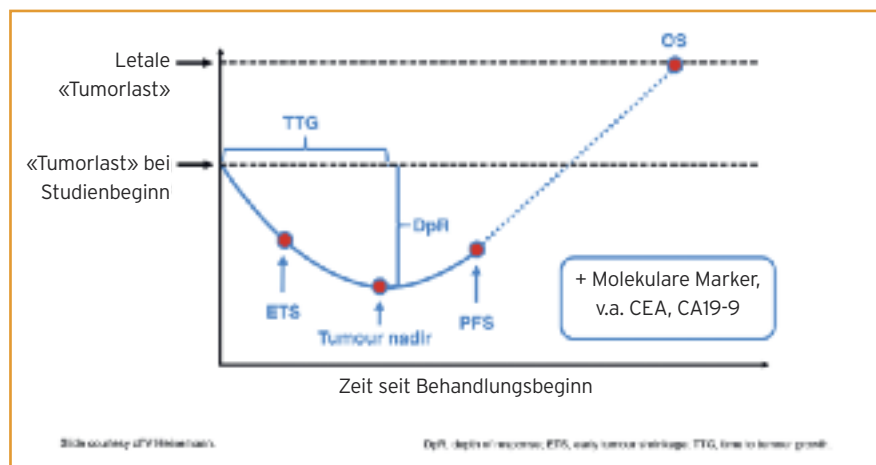


Abbildung: Die frühe Tumorschrumpfung (ETS) und die Ansprechtiefe (DpR) korrelieren deutlich mit dem PFS sowie mit dem OS und gelten – neueren Erkenntnissen zufolge – als therapieprädiktive Faktoren.

Subgruppenanalyse der PEAK-Studie bei wt-RAS mCRC mit Panitumumab- versus Bevacizumab (plus jeweils mFOLFOX6)

Bestimmungen ¹	Panitumumab + mFOLFOX6 (n = 83)	Bevacizumab + mFOLFOX6 (n = 82)	Hazard Ratio (95% KI) / Odds Ratio (95% KI) / p-Wert
Medianer PFS, Monate ²	73,0	9,9	HR = 0,66 (0,44–0,98) P = 0,020
Medianer OS, Monate ²	41,3	28,9	HR = 0,60 (0,39–0,92) P = 0,026
ORR, 1% (95% CI)	63,6 (52,7–73,8)	60,5 (49,0–71,2)	–
Bestimmungen ¹	(n = 85) ³	(n = 82) ³	Hazard Ratio (95% KI) / Odds Ratio (95% KI) / p-Wert
ETS ≥ 20% in Woche 8, in %	75	62	CR = 0,55 (0,26–1,18) P = 0,1223
ETS ≥ 20% in Woche 6, in %	29	35	–
DpR – median, in %	85 (49–87)	56 (29–62)	P = 0,0007
TTR – median, Monate	2,3	3,8	HR = 0,85 (0,58–1,25) P = 0,4093
DoR – median, Monate	11,4 (9,7–13,8)	8,9 (6,4–9,3)	P = 0,0166
CEA-Verringerung ≥ 75%, in %	55,6	46,6	CR = 0,70 (0,33–1,36)

1. Definitionen: ETS, in % = 1. Chemotherapie bis 80% Tumorreduktion; DpR, in % = 1. Chemotherapie bis 80% Tumorreduktion; TTR, in % = 1. Chemotherapie bis 80% Tumorreduktion; DoR, in % = 1. Chemotherapie bis 80% Tumorreduktion; CEA, in % = 1. Chemotherapie bis 80% Tumorreduktion.

Tabelle: Resultate zum PFS und OS sowie zusätzliche Messparameter zur Analyse des Therapieansprechens zeigen die Überlegenheit der Panitumumab-Kombination.

sprechen), DoR (Ansprechdauer) und CEA – erfolgten kürzlich in den Studien FIRE-3 (5) und PEAK (1). Wie die FIRE-3-Studie mit Cetuximab zeigte die PEAK-Studie mit Panitumumab – jeweils versus Bevacizumab – die klare Korrelation zwischen medianem PFS und OS und den Ansprechkriterien, darunter ETS ≥ 20% in Woche 8 (in FIRE-3 in Woche 6) mit Werten von 75% versus 62%, DpR (65% vs. 46%) und CEA-Verringerung ≥ 75% (55,6 vs. 46,6%) (Tabelle). Heinemann resümierte die wichtigsten Aspekte: «Das Tumoransprechen in der PEAK- und der FIRE-3-Studie trat früher ein, dauerte länger und war tiefer unter der Anti-EGFR-Kombination.» In der PEAK-Studie war das frühe Ansprechen (ETS ≥ 20% vs. ETS < 20% in Woche 8) mit verbessertem PFS verbunden. In der FIRE-3-Studie entsprachen die ETS-Werte der Messung in Woche 6 einem verbesserten PFS und OS.»

Die Erstlinientherapie bei wt-RAS mCRC im Blick

Prof. Jean-Yves Douillard, Paris, nahm die derzeitigen Erstlinientherapien bei metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) unter die Lupe. Er erinnerte, dass gerade nur 53 bis 75% der mCRC-Patienten eine Zweitlinientherapie bekämen (28–40% eine Drittlinien-, 13–25% eine Viertlinientherapie). Die Anteile beruhen auf Schätzungen des amerikanischen National Cancer Instituts sowie (die jeweils 2. Zahlen) auf eigenen klinischen Erfahrungen von Prof. Douillard.

Bei (K)RAS-wt-Tumoren stehen drei randomisierte Head-to-Head-Studien zur Verfügung, welche Anti-EGFR- (Panitumumab; Cetuximab) versus Anti-VEGF-Therapie (Bevacizumab) plus Standardchemotherapien FOLFOX oder/und FOLFIRI hinsichtlich der Überlebensparameter verglichen haben: Die Studien PEAK, FIRE-3 und CALGB/SWOG 80 405 schlossen in präspezifizierten/retrospektiven RAS-Analysen insgesamt 1038 Patienten mit wt-RAS mCRC ein. Die Metaanalyse von Heinemann und Kollegen (3) fand gesamthaft die folgenden Raten zum OS, PFS und ORR der Anti-EGFR- gegenüber der Bevacizumab-Kombination:

- ▲ OS: HR = 0,79 (95%-KI: 0,67–0,93)
- ▲ PFS: HR = 0,98 (95% KI: 0,85–1,12)
- ▲ ORR: 0,85 (95%-KI: 0,77–0,94).

Alle drei Studien hatten also ein verbessertes OS unter den Anti-EGFR-Antikörpern bei wt-RAS-Tumoren gezeigt. Das PFS war nur in PEAK deutlich verbessert (HR: 0,65; 0,44–0,96); nicht dagegen in FIRE-3 (HR: 0,93; 0,74–1,17) und in CALGB (HR: 1,10; 0,90–1,30). Die mittels RECIST erhobenen Ansprechraten waren unter den anti-EGFR-Therapiekombinationen alle besser als unter den Bevacizumab-Kombinationen.

Eine Metaanalyse der Nebenwirkungen war nicht möglich, da vergleichbare Daten bei wt-RAS-Tumorpopulation nicht für alle drei Studien erhältlich waren. Im Allgemeinen überwogen Hautreaktionen und Hypomagnesiämie bei den anti-

EGFR- und Nausea und Hypertonie unter den Bevacizumab-Kombinationen. Eine Studie zu Patientenbeurteilungen wird zur Bestätigung dieser Resultate gefordert.

Auswahlkriterien für Erstlinien- und Folgetherapien

Douillard stellte die Auswahlkriterien für die Erstlinientherapie bei mCRC zusammen, die es bei der Therapiewahl zu berücksichtigen respektive individuell abzuwägen gilt. Hier unterscheidet er:

- ▲ **Patientenbezogene Faktoren:** Allgemeinzustand, Komorbidität, Therapieerwartungen und der Wille zur Compliance
- ▲ **Tumor- und krankheitsbezogene Faktoren:** Metastasenlokalisierung, Resektabilität, Progressionsgeschwindigkeit, Symptomatik, prognostische Marker und molekulare Tumoreigenschaften
- ▲ **Therapieziele:** Überlebensverlängerung, Linderung tumorbezogener Symptome, Stoppen der Tumorprogression sowie Erhalt der Lebensqualität.

Die optimale Therapiesequenz bei mCRC wird derzeit wissenschaftlich lebhaft diskutiert. Derzeitige Hypothesen bei RAS-wt-Tumoren, so Douillard, gehen davon aus, dass die Tumorzellen nach Resistenzentwicklung unter anti-EGFR-Therapie in der Erstlinie relativ sensibel auf die Bevacizumab-Folgetherapie reagieren. Andererseits sei zu beachten, dass die anti-VEGF-Behandlung die Tumorerkrankung und Metastasierung fördern könne. Zudem könnten Cetuximab und Panitumumab schneller zum Tumordebulking beitragen, was gerade bei Symptomen und geplanter Metastasenresektion von Bedeutung sei.

■ Bärbel Hirrlinger

Quelle/Referenzen:

- «Evaluating 1st-line treatment strategies for RAS WT mCRC», Satellitensymposium von Amgen Oncology anlässlich des ESMO 17th World Congress on Gastrointestinal Cancer (WCGIC) 4. Juli 2015.
1. Schwartzberg LS et al. J Clin Oncol 2014;32:2240–2247.
 2. Douillard JY et al. Eur J Cancer 2015; 51:1231–42.
 3. Heinemann V et al. Ann Oncol 2015; 26 (suppl 4): abstract #150 (u. Poster).
 4. Stintzing S et al.: Ann Oncol 2014; 25 (Suppl 5): v1-v41: abstract #LBA11 (u. oral presentation).
 5. Heinemann V et al.: Lancet Oncol 2014; 15: 1065–75.

Der Kongressbericht entstand mit freundlicher Unterstützung von Amgen Switzerland AG.