

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).

Ansprechrate 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 Gesamtansprechrate (ORR) sich aus definierter kompletter und partieller Ansprechrate (CR; PR) zusammensetzt. Sie reflektiere 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-

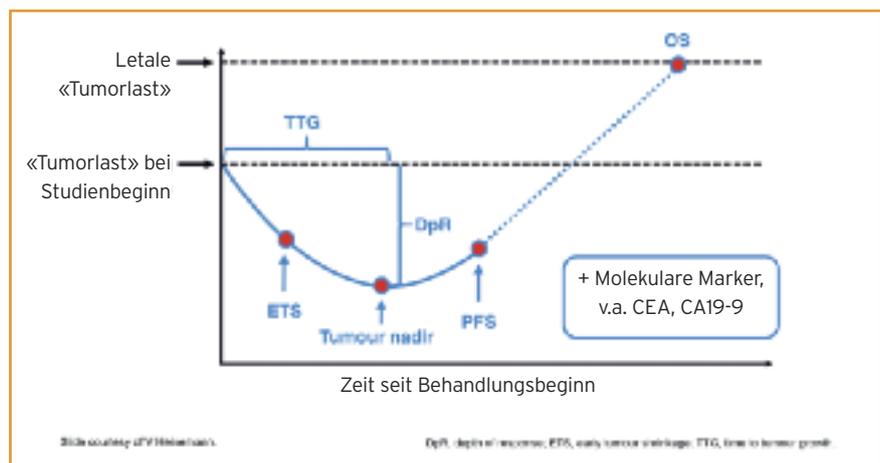


Abbildung: Die frühe Tumorschrumpfung (ETS) und die Ansprechtiefe (DpR) korrelieren deutlich mit dem PFS sowie mit dem OS und gelten – neueren Erkenntnissen zufolge – als therapieprädiktive Faktoren.

