

## Perfusions-MRT erlaubt schnelle Rückschlüsse auf das Ansprechen

Die dynamische kontrastverstärkte Perfusions-MRT gestattet Aussagen über die Effektivität der Therapie mit Bevacizumab und FOLFIRI, wie folgende Studie an Patienten mit Darmkrebs und Lebermetastasen zeigt.

Die dynamische kontrastverstärkte Perfusions-MRT (DCE-MRI) ist ein nicht-invasives bildgebendes Verfahren, das sich u.a. zur Darstellung der Tumorphusion und der Permeabilität von Gefäßwänden eignet. Gemessen wird z.B. die Kontrastmittel-Transfer-Rate vom Blutplasma in den extrazellulären Raum ( $K^{trans}$ ), die Rückflussrate des Kontrastmittels vom extrazellulären Raum ins Blutplasma ( $K_{ep}$ ) und die Fläche unter der Zeit-Intensitäts-Kurve nach 90 und 180 Sekunden (AUC90 bzw. AUC180).

In Studien mit Angiogenesehemmern werden DCE-MRI-Parameter als Biomarker der Medikamentenwirksamkeit verwendet. Ob Veränderungen dieser Parameter Aussagen über den klinischen

Nutzen der Therapie ermöglichen, wurde in einer Phase-II-Studie an 17 Patienten untersucht, die an Darmkrebs und Lebermetastasen litten und eine Bevacizumab-FOLFIRI-Therapie bekamen. Die Untersuchungen erfolgten mithilfe einer 3-Tesla-DCE-MRI vor und am siebten Tag nach der ersten Behandlung und anschließend alle acht Wochen. Die mediane Beobachtungsdauer lag bei 14,3 Monaten, die Gesamtansprechrate bei 47 % und die mediane Zeit bis zur Progression 12,4 Monate.

In 58 Lebermetastasen wurden die Parameter AUC90, AUC180,  $K^{trans}$  und  $K_{ep}$  analysiert. Die univariate Analyse ergab, dass alle vier Parameter mit besserem Ansprechen ( $p < 0,0001$ ) und längerer Zeit bis zur Progression ( $\Delta K^{trans}$ :  $p = 0,001$ ;  $\Delta K_{ep}$ :

$p = 0,004$ ;  $\Delta AUC90$ :  $p = 0,006$ ;  $\Delta AUC180$ :  $p < 0,0001$ ) korrelierten. In der multivariaten Analyse korrelierten  $\Delta AUC180$  signifikant mit einer höheren Response ( $p = 0,009$ ) und  $\Delta K^{trans}$  und  $\Delta AUC180$  mit einer längeren Zeit bis zur Progression ( $\Delta K^{trans}$ :  $p = 0,001$ ;  $\Delta AUC180$ :  $p = 0,024$ ).

**Fazit:** 3-Tesla-DCE-MRI-Parameter, vor allem  $\Delta K^{trans}$  und  $\Delta K_{ep}$ , spiegeln bei Patienten mit Darmkrebs und Lebermetastasen die Antitumoraktivität der Therapie wider. Sie erlauben bereits nach einer Woche Aussagen über das Ansprechen auf die Therapie mit Bevacizumab und FOLFIRI. *Judith Neumaier*

Hirashima Y et al. Pharmacokinetic parameters from 3-Tesla DCE-MRI as surrogate biomarkers of antitumor effects of bevacizumab plus FOLFIRI in colorectal cancer with liver metastasis. *Int J Cancer*. 2012;130(10): 2359–65.

## Cetuximab-Dosis nach Hautreaktion dosieren?

Hautreaktionen gelten als Zeichen für das Therapieansprechen auf Cetuximab. Eine Studie prüfte, ob sie auch zur Dosisitration herangezogen werden können und eine Dosiseskulation das Ansprechen bessert.

Hautreaktionen während einer Behandlung mit Cetuximab – immerhin bei über 80 % der Betroffenen – entwickeln sich meist innerhalb der ersten drei Therapiewochen. In der Regel handelt es sich um akneiforme Exantheme. Bei schwerwiegenden Hautreaktionen, also  $\geq$  Grad 3, muss die Behandlung abgebrochen werden. Die Initialdosis des Antikörpers beträgt  $400 \text{ mg/m}^2$  Körperoberfläche. Es folgen dann einmal wöchentlich  $250 \text{ mg/m}^2$ .

In der prospektiven EVEREST (The Evaluation of Various Erbitux Regimens by Means of Skin and Tumor Biopsies)-Studie wurde der Effekt einer Dosiseskulation auf der Basis der Hautreaktionen geprüft. Insgesamt 157 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom erhielten drei Wochen lang Cetuximab in Standarddosierung plus FOLFIRI. 89 Patienten, die maximal Grad-1-Reaktionen auf die Antikörperbehandlung zeigten, wurden

randomisiert: 45 erhielten weiterhin die Standarddosis Cetuximab, bei 44 erfolgte eine Dosiseskulation auf  $500 \text{ mg/m}^2$  einmal pro Woche, und zwar in  $50\text{-mg/m}^2$ -Schritten pro Woche. 68 Patienten mit Hautreaktionen  $\geq$  Grad 2 erhielten weiterhin die Cetuximab-Standarddosis plus Irinotecan. Behandelt wurde bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder zum Auftreten nicht akzeptabler Toxizitäten.

Durch die Dosiseskulation erhöhte sich der Anteil der Patienten mit Hautreaktionen  $\geq$  Grad 2 im Vergleich zur Gruppe der Patienten mit Standardtherapie (59 vs. 38 %). Alle Grad-3-Reaktionen traten in der Gruppe der Patienten mit Dosiseskulation auf. Darüber hinaus erbrachte die Studie Hinweise auf eine verbesserte Ansprechrate durch die Dosiseskulation im Vergleich zur Standardtherapie (30 vs. 16 %). Auch die DCR (disease control rate), definiert als der Anteil der Patienten mit kompletter und partieller Remission

sowie mit stabiler Erkrankung, war bei den Patienten mit Dosiseskulation mit 70 vs. 58 % deutlich höher. In der dritten Gruppe lag die Gesamtansprechrate bei 25 %, die DCR bei 62 %.

Allerdings waren die Unterschiede bei beiden Parametern sowie beim Gesamtüberleben nicht signifikant. Auch bei der Tumorgröße war nur eine Tendenz zu einer stärkeren Reduktion nach Dosiseskulation zu beobachten.

**Fazit:** Die Hoffnung, bei Patienten mit kolorektalem Karzinom durch Eskalation der Cetuximab-Dosis auf Basis der Hautreaktionen die Ansprechrate oder gar die Überlebensrate erhöhen zu können, wird durch die Ergebnisse der kleinen Studie nicht erfüllt. Es bleibt abzuwarten, was die größere prospektive Nachfolgestudie EVEREST 2 bringen wird, in der bei Patienten ohne Exantheme eine Dosiseskulation mit Cetuximab erfolgt. *Peter Leiner*

Van Cutsem E et al. Inpatient cetuximab dose escalation in metastatic colorectal cancer according to the grade of early skin reactions: The randomized EVEREST study. *J Clin Oncol*. 2012;30(23):2861–8.