

mCRC: Primärtumor rechts oder links?

Retrospektive Subgruppenanalysen legen nahe, dass die primäre Tumorkonlokalisierung (PTL) beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC) prognostisch relevant und für das Ansprechen auf eine gezielte Therapie von Bedeutung ist. In einer Metaanalyse wurde die Evidenz dafür ausgewertet.

In klinischen Erstlinientherapie-Studien, die bis Oktober 2016 publiziert worden waren und Auswertungen zur Relevanz der PTL auf Gesamt- (OS) und progressionsfreies Überleben (PFS) sowie Gesamtansprechrate (ORR) gestatteten, wurde nach rechts- und linksseitigen Karzinomen (RC, LC) unterschieden. In insgesamt 13 randomisierten und in einer prospektiven pharmakogenetischen Studie war ein RC mit einer signifikant schlechteren Prognose assoziiert als ein LC. Für das OS ergab sich eine Hazard Ratio (HR) von 1,56 ($p < 0,0001$).

Eine gegen EGFR („epidermal growth factor receptor“) gerichtete Therapie zusätzlich zur Standardchemotherapie war in den Studien PRIME und CRYSTAL mit der Chemotherapie allein verglichen

worden. Die Metaanalyse dieser beiden Studien legt eine Rolle der PTL bei Patienten mit RAS-Wildtyp-Tumor auch für den Überlebensvorteil durch eine Anti-EGFR-Therapiekombination nahe. So profitierten Patienten mit LC bezüglich des OS deutlich von der gezielten Therapie (HR 0,69; $p < 0,0001$), nicht aber die Patienten mit einem RC (HR 0,96; $p = 0,802$).

In den Studien FIRE-3, CALGB/SWOG 80405 und PEAK war eine Anti-EGFR-Therapie mit einer gegen VEGF („vascular endothelial growth factor“) gerichteten Therapie jeweils zusätzlich zur Standardchemotherapie untersucht worden. Hier ergab die Metaanalyse bei Patienten mit RAS-Wildtyp und LC einen deutlichen Vorteil der Anti-EGFR-

gegenüber der Anti-VEGF-Therapie (HR 0,71; $p = 0,0003$). Demgegenüber führte das Bevacizumab-basierte Regime beim RC zu einem numerisch, aber nicht signifikant längeren Überleben (HR 1,3; $p = 0,081$).

Fazit: Die Metaanalyse bestätigt die Bedeutung der PTL für die Prognose beim mCRC. Nach derzeitigem Stand sollten Patienten mit LC und RAS-Wildtyp mit einem Anti-EGFR-Antikörper behandelt werden. Unabhängig von den derzeit verfügbaren Therapien ist die Prognose bei rechtseitigem PTL ungünstiger. Die Kombination von Bevacizumab und Chemotherapie ist eine Option, aber bessere Therapien sind dringend erforderlich. Die genauere Charakterisierung der Unterschiede von RC und LC dürften in Zukunft die Entwicklung neuer Behandlungsstrategien möglich machen.

Friederike Klein

Holch JW et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer*. 2017;70:87-98.

Antikörper als Chance bei refraktärem CRC

Die europäische Arzneimittelagentur EMA hat ein Programm aufgelegt, das die Entwicklung von Therapeutika zur Symptomlinderung mit der Chance auf eine Überlebensverlängerung bei fortgeschrittenen Krebserkrankungen unterstützt. Nach aktuellen Daten könnte der gegen Interleukin-1 α gerichtete Antikörper MABp1 in diesem Sinne bei Patienten mit fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom (CRC) wirksam sein.

An der noch laufenden Phase-III-Studie hin nahmen 333 Patienten mit metastasiertem oder nicht resezierbarem CRC teil, die einen ECOG-Performancestatus von 1 oder 2, eine systemische Inflammation, Gewichtsverlust und andere krankheitsabhängige Morbiditäten mit schlechter Prognose aufwiesen und refraktär gegen eine Therapie mit Oxaliplatin und Irinotecan waren. Im Verhältnis 2:1 erhielten sie randomisiert MABp1 (7,5 mg/kg i.v. alle 2 Wochen für insgesamt 8 Wochen, $n = 207$) oder Placebo ($n = 102$). Der kombinierte primäre Endpunkt umfasste den Anteil der Patienten mit stabiler

oder erhöhter fettfreier Körpermasse und die Stabilität oder Verbesserung hinsichtlich mindestens 2 von 3 Symptomen (Schmerz, Fatigue und Anorexie) in Woche 8 im Vergleich zum Ausgangsbefund. Einbezogen in diese Auswertung wurden Patienten, die mindestens eine Dosis MABp1 oder Placebo erhalten hatten (modifizierte Intention-to-Treat-Population).

Den primären Endpunkt erreichten 68 Patienten der Antikörper- (33%) und 19 der Placebogruppe (19%). Damit ergab sich ein relatives Risiko zugunsten der MABp1-Gruppe von 1,76 (95%-Konfidenzintervall 1,12–2,77; $p = 0,0045$).

Die häufigsten Grad-3/4-Nebenwirkungen waren eine Anämie (4% MABp1, 5% Placebo), ein Anstieg der alkalischen Phosphatase (4 vs. 2%), Fatigue (3 vs. 7%) und ein Anstieg der Aspartataminotransferase (3 vs. 2%). Nach 8 Wochen waren 17 Patienten der Antikörpergruppe (8%) und 11 der Placebogruppe (11%) verstorben, der Therapie wurde dabei kein Todesfall zugeschrieben. Schwere unerwünschte Ereignisse waren in beiden Studienarmen vergleichbar häufig (23 vs. 32%; $p = 0,07$).

Fazit: Der kombinierte primäre Endpunkt hat sich nach Meinung der Forscher für die Situation von Patienten im Endstadium bewährt und erfasst in sinnvoller Weise den klinischen Effekt der neuen Antikörpertherapie. MABp1 könnte damit zu einem neuen Standard beim Management des fortgeschrittenen CRC werden, hoffen sie. *Friederike Klein*

Hickish T et al. MABp1 as a novel antibody treatment for advanced colorectal cancer: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2017;18(2):192-201.