

Kolorektalkarzinom/CRYSTAL-Studie

## Analyse nach RAS-Mutationsstatus bestätigt verbesserten Therapieerfolg bei Patientenselektion

In den Biomarker-Auswertungen der Studien FIRE-3 und OPUS konnte bereits gezeigt werden, dass die Selektion der Patienten den Behandlungserfolg verbessert. In der retrospektiven Subgruppenanalyse der ursprünglichen Zulassungsstudie CRYSTAL, die die Zugabe von Cetuximab zum Chemotherapie regime FOLFIRI untersuchte, wurde dieser Zusammenhang erneut bestätigt. Prof. Dr. Eric van Cutsem, UZ Leuven/ Belgien, stellte die Auswertung vor.

Die CRYSTAL-Studie hat gezeigt, dass die Zugabe von Cetuximab zu FOLFIRI das progressionsfreie Überleben (PFS), das Gesamtüberleben (OS) und das Ansprechen (ORR) bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom vom KRAS-Exon-2-Wildtyp in der Erstlinie signifikant verbessert. Patienten mit Mutationen im KRAS-Gen (Exon 2) zeigten dagegen keinen Benefit von der EGFR-Inhibition.

In der ursprünglichen Studie wurden 666 Patienten behandelt, von denen nun 430 Datensätze von KRAS-Wildtyp-Patienten hinsichtlich des erweiterten RAS-Mutationsstatus ausgewertet werden konnten (1). Von diesen KRAS-Wildtyp-Proben waren 85% auch nach der erweiterten RAS-Analyse nicht mutiert. Bei 15% wurden «neue» RAS-Mutationen identifiziert. Das Verhältnis von RAS mutierten und nicht-mutierten Patienten war in beiden Studienarmen vergleichbar.

Durch die verbesserte Patientenselektion auf RAS-Wildtyp-Patienten konnte der Nutzen der Cetuximab-Therapie in der CRYSTAL-Studie weiter erhöht werden. Während die KRAS-Exon 2-Wildtyp Population ein Ansprechen von 57,3% versus 39,7% (Cetuximab/FOLFIRI versus FOLFIRI), ein medianes PFS von 9,9 Monaten versus 8,4 Monate und ein medianes OS von 23,5 Monaten versus 20,0 Monate hatte, erreichte die Patientenkohorte der RAS-Wildtyp-Patienten eine Ansprechrate von 66,3% versus 38,6% ( $p < 0,0001$ ), ein medianes PFS von 11,4 Monaten versus 8,4 Monate ( $HR = 0,56$ ;  $p = 0,0002$ ) und ein medianes OS von 28,4 Monaten versus 20,2 Monate ( $HR = 0,69$ ;  $p = 0,0024$ ). Patienten mit RAS-Mutation hatten keinen Vorteil durch die Zu-

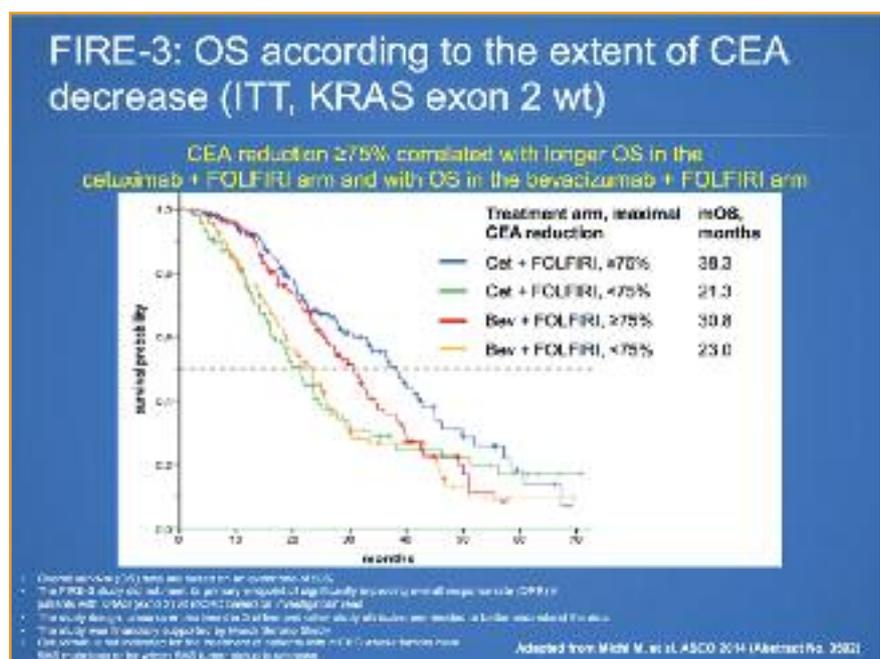
gabe von Cetuximab zur Chemotherapie. Das Nebenwirkungsprofil in den Subgruppen blieb unverändert.

### Tiefe des Ansprechens korreliert mit Überleben

Es wird derzeit diskutiert, ob der Tumorprogress laut RECIST-Kriterien das Ansprechen eines Patienten auf die Therapie noch zeitgemäss abbildet, oder ob die Tiefe des Ansprechens als Marker für den Therapieerfolg besser geeignet ist. Die Theorie des tiefen Ansprechens besagt, dass mCRC-Patienten mit einer grösseren Tumorreduktion ein vergleichsweise längeres OS aufweisen als Patienten mit einem geringeren Ansprechen. In einer retrospektiven, exploratorischen

Auswertung der FIRE-3-Studie wurde daher die Korrelation zwischen der maximalen Reduktion der Tumormarker (= Nadir) CEA und CA19-9 mit dem PFS und OS untersucht (2). Die FIRE-3-Studie verglich Head-to-Head die Regime FOLFIRI+Cetuximab versus FOLFIRI+Bevacizumab bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRAS-Exon-2-Wildtyp) in der Erstlinientherapie (3).

Es konnte gezeigt werden, dass die maximale Reduktion des Tumormarkers besser mit dem Überleben korreliert als die Werte der Tumormarker zu Therapiebeginn es tun. Die maximale Reduktion der CEA-Werte war im Mittel für Cetuximab grösser als für Bevacizumab. Ausserdem konnte gezeigt werden, dass nicht nur der Median der Reduktion für Cetuximab grösser war, sondern auch mehr Patienten eine Reduktion der CEA Spiegel um  $\geq 75\%$  erfahren haben (63% vs. 47,9%). Interessanterweise konnte auch eine Korrelation zwischen einer Reduktion der CEA-Werte um  $\geq 75\%$  und einem verlängerten Überleben bzw. progressionsfreien Überleben gezeigt werden. Basierend auf der Hypothese, dass



FIRE-3-Studie: Korrelation von CEA-Schrumpfung  $< 75\%$  versus  $\geq 75\%$  mit OS und PFS (modifiziert nach Michl 2014 [2])

die CEA-Werte die Tumorbelastung widerspiegeln, folgerten die Autoren, dass eine stärkere Reduktion des CEA-Wertes unter der Cetuximab-Therapie mit einer im Vergleich zu Bevacizumab verbesserten Wirksamkeit einhergeht. Aufgrund inkonsistenter Ergebnisse bezüglich des ebenfalls untersuchten Tumormarkers CA19-9 kommen die Autoren zum Schluss, dass CEA der Tumormarker der Wahl zu sein scheint, wenn es um die Dokumentation des Ansprechens und des Ergebnisses geht. Schlussfolgerung: Die

Autoren schlossen aus dieser Analyse, dass die maximale Tumorschrumpfung besser mit dem OS und PFS korreliert als die Baseline-Tumormarker-Spiegel. Basierend auf der Hypothese, dass CEA die Tumorlast besser widerspiegelt, konnte eine grössere Reduktion im Cetuximab-Arm gemessen werden, was eine bessere Wirksamkeit reflektiert. Eine weitere Untersuchung des CEA als Surrogatmarker für die Tiefe des Ansprechens sei somit gerechtfertigt. ■

Ine Schmale

#### Quellen und Literatur:

1. Van Cutsem E et al.: Treatment outcome according to tumor RAS mutation status in CRYSTAL patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) randomized to FOLFIRI with/without cetuximab. ASCO 2014, Oral Abstract Session, Abstr. #3506.
2. Michl M et al.: AIO KRK0306 FIRE-3 trial: CEA and CA19-9 correlate with outcome in patients with KRAS exon 2 wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving 1st-line therapy with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab. ASCO 2014, General Poster Session, Abstr. #3592.
3. Heinemann V et al.: Randomized comparison of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of KRAS wild-type metastatic colorectal cancer: German AIO study KRK-0306 (FIRE-3). ASCO 2013, Oral Abstract Session, Abstr. #LBA3506.

### Interview mit PD Dr. med. Sebastian Stintzing

## «Die Kollegen der CALGB-Studiengruppe müssen nacharbeiten»

Nachdem in der AIO-KRK-0306-Studie (FIRE-3) vor einem Jahr ein Überlebensvorteil bei Gabe einer Anti-EGFR-Therapie im Vergleich zur Anti-VEGF-Therapie, jeweils in Kombination mit FOLFIRI, in der Erstlinienbehandlung des kolorektalen Karzinoms gezeigt wurde, wartete die onkologische Welt auf eine Bestätigung durch die CALGB/SWOG 80405-Studie. Diese zeigte nun in einer vorläufigen Auswertung eine vergleichbare Wirksamkeit der beiden biologischen Therapien. PD Dr. med. Sebastian Stintzing vom Klinikum der Universität München (LMU) und Mitglied der AIO-Arbeitsgruppe Darmkrebs, gab uns seine Einschätzung zu den aktuellen Studienergebnissen.



Sebastian Stintzing

**SZO: Herr Dr. Stintzing, die CALGB/SWOG-80405-Studie hat die Ergebnisse der FIRE-3-Studie nicht bestätigt, welche Erklärungen haben Sie dafür?**

**PD Dr. med. Sebastian Stintzing:** Die CALGB-Studie, welche gerade auf der ASCO-Jahrestagung präsentiert wurde, untersuchte als primären Endpunkt einen Unterschied im Gesamtüberleben einer Erstlinientherapie mit Cetuximab gegenüber Bevacizumab, jeweils in Kombination mit FOLFIRI oder FOLFOX in KRAS-Exon-2-Wildtyp-Patienten. In der Gesamtanalyse zeigten sich vergleichbar gute Überlebenszeiten von 29,9 und 29,0 Monaten, der primäre Endpunkt wurde nicht erreicht. Der «Chemotherapie-Backbone» war von den behandelnden Ärzten frei wählbar, was zu Imbalancen in den Studienarmen geführt haben kann: Es wurde in 75% der Fälle das Oxaliplatin-haltige Regime bevorzugt, dies ist

wichtig, da wir um den negativen Effekt von EGFR und Oxaliplatin bei RAS-mutierten Patienten wissen und die Daten der erweiterten RAS-Analyse noch ausstehen. Abgesehen davon sind die Überlebenskurven in der Subgruppe der Oxaliplatin-behandelten Patienten aber ähnlich denen der FIRE-3-Studie, mit einem Unterschied von 3,2 Monaten im medianen Überleben gegenüber 3,4 Monaten in der FIRE-3-Studie. Dieser Unterschied ist zu klein, um signifikant zu sein – was sich aber mit der Auswertung der RAS-Wildtyp-Patienten ändern könnte. Die Kurven trennen sich spät und bleiben dann getrennt, wie es auch in der FIRE-3-Studie zu sehen war.

Die medianen Überlebenszeiten in den Irinotecan-haltigen Therapiearmen sind, im Gegensatz zur FIRE-3-Studie, vergleichbar. Die Überlebenskurven überkreuzen sich mehrmals. Über die Gründe

kann man nur spekulieren, da uns auch hier noch zu viele Details fehlen. Etwa 25% der Studienpopulation wurde mit FOLFIRI behandelt. Es wird erwartet, dass in der FOLFIRI-Gruppe mehr Patienten mit Oxaliplatin in der adjuvanten Therapie vorbehandelt waren. Aus der Präsentation war nicht ersichtlich, ob die Studienarme bezüglich solcher wichtiger prognostischer Faktoren balanciert waren. Die CALGB-Studiengruppe hat ebenso noch keine Daten zur Dosisintensität oder Therapiedauer präsentiert. Diese Daten benötigen wir, um die Ergebnisse besser interpretieren zu können. Und wir wissen auch zu wenig über die Verteilung wichtiger prognostischer Kriterien, wie die Häufigkeit einer leberbegrenzten Erkrankung, wie hoch der Anteil mit palliativer versus kurativer Therapieintensität war oder wie viele Patienten bereits das 75. Lebensjahr vollendet

hatten. Das heisst, wir haben zu wenige Informationen, um wirkliche Aussagen treffen zu können.

Enttäuschend war auch, dass keine Daten zum Tumoransprechen gezeigt wurden. Wir wissen auch nicht, wie viele Studienzentren mitgewirkt haben. Wir haben auf viele Fragen keine zufriedenstellende Antwort erhalten. Hier müssen die Kollegen der CALGB-Studiengruppe noch einmal nacharbeiten.

#### **Ist die Studie dann also wertlos oder negativ?**

**Sebastian Stintzing:** Keinesfalls, wir benötigen aber mehr Informationen, die wir hoffentlich beim diesjährigen ESMO-Jahresmeeting in Madrid präsentiert bekommen. Man darf auch nicht vergessen, die Einschlusskriterien waren im Vergleich zur FIRE-3-Studie etwas anders. Die Studienteilnehmer sind etwas jünger, und es waren Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren zugelassen. Es ist darauf hinzuweisen, dass in den momentanen Auswertungen zur CALGB-Studie Patienten mit KRAS-(Exon 2)-Wildtyp-Tumoren ausgewertet wurden. In Europa sind wir einen Schritt weiter, und die Zulassung hat sich dahingehend geändert, dass eine erweiterte RAS-Testung gebraucht wird und nur Patienten mit RAS-Wildtyp-Tumoren eine Anti-EGFR-Therapie erhalten dürfen.

#### **Gibt es eine Erklärung dafür, warum sich die Kurven so spät trennen?**

**Sebastian Stintzing:** Es werden verschiedene Erklärungen diskutiert, unter anderem das frühe Tumoransprechen und die Remissionstiefe. Hierzu haben wir Daten für die FIRE-3-Studie präsentieren können, die meines Erachtens sehr aufschlussreich sind. Daneben werden biologische Veränderungen des Tumors unter einer Cetuximab-Therapie diskutiert, welche Einfluss auf die Wirksamkeit der Zweitlinientherapie haben könnten. Es wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen in sehr kleinen Studienkollektiven eine Erhöhung der VEGF-Expression in Cetuximab-resistenten Tumoren nach-

gewiesen. Solche Tumoren könnten dann sensitiver auf eine nachgeschaltete Anti-VEGF-Therapie reagieren. Die Daten der FIRE-3-Studie zur Zweitlinientherapie zeigen, dass in der Sequenz Cetuximab-Bevacizumab die Zweitlinientherapie länger andauert als in der umgekehrten Sequenz.

#### **Welche Empfehlung würden Sie nun für die Erstlinienbehandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms abgeben?**

**Sebastian Stintzing:** Die «AIO-Leitgruppe Kolorektalkarzinom» hat ein Statement abgegeben, da wir der Meinung waren, dass die ESMO-Leitlinien veraltet sind. Zur Therapieplanung und Diskussion aller Therapiemöglichkeiten mit dem

Patienten sollte bei allen Tumoren im metastasierten Stadium eine erweiterte RAS-Mutationsanalyse durchgeführt werden. Liegt ein RAS-Wildtyp-Tumor vor, sind wir der Meinung, dass der Einsatz eines EGFR-Antikörpers in der Erstlinie diskutiert werden muss, da dies zu einem Überlebensvorteil führen kann. Auf der anderen Seite ist klar, dass Patienten, die eine RAS-Mutation aufweisen, keinen Vorteil durch eine Anti-EGFR-Therapie haben und dementsprechend nicht mit Cetuximab oder Panitumumab behandelt werden sollten.

#### **Herr Dr. Stintzing, haben Sie vielen Dank für dieses Gespräch.**

*Interview und Text im Kasten: Ine Schmale*

### **Merck KGaA unterzeichnet Vertrag mit Sysmex Inostics zur Entwicklung eines blut-basierten RAS-Biomarker-Tests**

**Die blut-basierte Biomarker-Testung ist ein schneller und einfacher Ansatz zur Bestimmung des Mutationsstatus von Tumoren, da nur eine Blutprobe anstatt einer Gewebebiopsie benötigt wird. Ziel ist, mit einem solchen Test den Mutationsstatus innerhalb von wenigen Tagen zu ermitteln, um das Resultat für die Therapieentscheidung heranziehen zu können. Ausserdem könnte die Methode bevorzugt eingesetzt werden bei Patienten, bei denen aufgrund der körperlichen Kondition ein chirurgischer Eingriff zur Entnahme einer Gewebebiopsie nicht zumutbar ist.**

«Wir freuen uns, unsere strategische Partnerschaft mit Sysmex Inostics bekanntzugeben», sagte Belén Garijo, Leiterin der Sparte Merck Serono. «Als Unternehmen haben wir uns dem Prinzip der personalisierten Medizin und der prädiktiven Biomarker verpflichtet. Die Zusammenarbeit mit Sysmex Inostics komplementiert unser Engagement, dieses Prinzip umzusetzen, um den Wert von Erbitux für Patienten, Ärzte und Kostenträger zu verbessern.»

Fernando Andreu, Geschäftsführer von Sysmex Inostics, freute sich auf die wichtige Zusammenarbeit mit Merck Serono und darauf, diese innovative Technologie Patienten mit mCRC zukommen zu lassen. «Zusammen mit unserer nicht-invasiven, blut-basierten Diagnostik und der Expertise unseres neuen Partners in Bezug auf die personalisierte Medizin werden wir neue Möglichkeiten eröffnen, um die Biomarkertestung beim mCRC voranzutreiben. Diese Kooperation ist ein weiterer wichtiger Schritt zur Aufwertung des klinischen Wertes des Sysmex Inostics OncoBeam-Tests und steht beispielhaft für die Sysmexs Strategie, sensitive blut-basierte Tests für die Onkologie zu entwickeln.»

Professor Sabine Tejpar von der Universität Leuven, Belgien, unterstrich die Relevanz einer Blut-RAS-Testung, um den RAS-Status frühzeitig zu kennen und zur schnellen und einfachen Unterstützung der Therapieentscheidung wie auch zur Nachsorge und Nachbeobachtung der Patienten nutzen zu können.

Quelle: Merck KGaA Media Event, 31. Mai 2014, Chicago