

*Interview mit Prof. Dr. med. Thomas Gruenberger, Universitäts-Klinik für Chirurgie,
Wien/Österreich*

14. Dezember 2009

Konversionstherapie beim kolorektalen Karzinom: Präoperative Bevacizumab-Gabe erhöht Chance auf Lebermetastasenresektion

Welche Therapie für Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) und nicht-resektablen oder „grenzwertig“ resektablen Lebermetastasen die Beste ist, lässt sich derzeit nur indirekt beantworten. Direkte Vergleichsstudien liegen nicht vor und eine Standardempfehlung zum Einsatz der zur Verfügung stehenden Therapien gibt es bisher nicht. Neue Evidenz für die präoperative Gabe des VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor)-Hemmers Bevacizumab (Avastin®) bei primär irresektablen Lebermetastasen liefern jetzt die Daten zweier Phase-II-Studien, die auf dem ESMO/ECCO präsentiert wurden.

In der prospektiven BOXER-Studie [1] wurden 45 Patienten mit nicht resektablen und/oder synchronen Lebermetastasen neoadjuvant mit XELOX (Capecitabin (Xeloda®) und Oxaliplatin) plus Bevacizumab behandelt. 78% der Patienten sprachen auf die Therapie an (CR 9%; PR 69%), die Tumorkontrollrate betrug 94%. Zur Zeit der aktuellen Auswertung konnten 36% der Patienten einer Leberresektion zugeführt werden (R0 56%; R1 31%; R2 13%). Die Therapie wurde gut vertragen, es traten keine unerwarteten Nebenwirkungen auf. Auch perioperative Komplikationen wurden nicht beobachtet.

In der G.O.N.O.-Studie [2] wurde Bevacizumab neoadjuvant mit FOLFOXIRI (Irinotecan, Oxaliplatin und infusionales 5-FU/FS) kombiniert. Die Ansprechrate betrug 77% (CR 12%; PR 65%), die Tumorkontrollrate 100%, d.h. bei keinem einzigen Patienten war der Tumor progredient. Bei drei Patienten wurde eine pathologische Komplettremission bestätigt. Bis zum Zeitpunkt der Auswertung konnten von den 30 mCRC-Patienten, die nur Lebermetastasen aufwiesen, 43% R0-reseziert werden.

Beide Studien stärken damit die bereits publizierte Evidenz für den Einsatz von Bevacizumab bei Patienten mit potentiell resektablen Lebermetastasen [3-6]. Mit dem VEGF-Hemmer lassen sich zudem hohe pathologische Ansprech- und Tumorkontrollraten erzielen sowie daraus folgend lange Gesamtüberlebenszeiten. Ein erhöhtes Risiko für perioperative Komplikationen nach einer Bevacizumab-haltigen präoperativen Therapie besteht nicht. Auf die Leber übt Bevacizumab sogar eine protektive Wirkung aus [7-11].

Vor sekundärer Metastasen-Resektion den Tumor kontrollieren

Prof. Dr. med. Thomas Gruenberger,
Universitäts-Klinik für Chirurgie,
Wien/Österreich

Herr Prof. Gruenberger, was versteht man unter „grenzwertig resektablen“ Lebermetastasen?

Gruenberger: Dieser Begriff wird von Klinik zu Klinik und von Operateur zu Operateur sehr unterschiedlich definiert. Das macht auch die Vergleichbarkeit der bisher vorliegenden Studiendaten sehr schwierig. Allerdings gibt es inzwischen Empfehlungen eines europäischen Experten-Gremiums [12] zur Definition des Vorgehens bei kolorektalen Lebermetastasen. In Anlehnung an den Experten-Konsensus verstehe ich unter „grenzwertig resektablen“ Patienten solche, die entweder onkologisch nicht sinnvoll resektabel sind, weil sie ein hohes Risiko für ein frühes Rezidiv haben, oder die technisch nicht resektabel erscheinen, z.B. weil der Tumor derzeit zu groß ist und zuerst schrumpfen muss. Diese beiden Gruppen werden leider oft miteinander vermischt.

Was kennzeichnet Patienten, bei denen eine Lebermetastasen-Resektion zwar technisch machbar, onkologisch zunächst aber nicht sinnvoll ist?

Gruenberger: Das sind zum Beispiel Patienten, die synchron metastasiert sind – also bei der Erstdiagnose des Primärtumors schon Lebermetastasen aufweisen. Oder Patienten mit einer großen Lebermetastase (> 5 cm) oder mit mehreren Lebermetastasen oder mit einem Lymphknoten-positiven Primärtumor oder mit einem erhöhten CEA- oder Ca19.9-Titer. Diese Faktoren weisen auf ein hohes Rezidivrisiko und somit auf eine schlechte Prognose hin. Zusammengefasst wird das im sogenannten Fong Score [13]. Wenn ein Patient mindestens 2 der genannten Risikofaktoren hat, macht eine Leberresektion zunächst keinen Sinn, weil seine Krankheit wahrscheinlich trotz der Operation schnell voranschreitet [14].

Die Lebermetastasen-Resektion ist also kein Allheilmittel?

Gruenberger: Natürlich nicht. Ein biologisch aggressiver Tumor ist durch eine Metastasenresektion nicht zu stoppen. Die Metastasenresektion ist maximal eine Additiv-Therapie – auch wenn Chirurgen das nicht gerne hören. Bei einem biologisch aggressiven Tumor muss zunächst durch die beste verfügbare systemische Therapie dem biologischen Geschehen Einhalt geboten werden. Sonst nützt die Operation gar nichts, auch dann nicht, wenn sie technisch machbar ist.

Könnte vor diesem Hintergrund die „pathologische Response“, d.h. die signifikante Abnahme viabler Tumorzellen durch eine präoperative Chemotherapie, biologisch wichtiger und somit für die Prognose der Patienten entscheidender sein als eine metrische Verkleinerung von Metastasen nach den RECIST-Kriterien [4, 5, 10]?

Gruenberger: Sie sprechen hier die Studie des M. D. Anderson Cancer Centers an, die retrospektiv anhand der Lebermetastasen-Resektionspräparate von 219 Patienten zeigen konnte, dass die Patienten mit Bevacizumab-haltiger präoperativer Therapie eine höhere Rate an histopathologischen Komplet- und Partialremissionen aufwiesen als die Patienten, die nur

FOLFOX erhalten hatten. Die Daten sind interessant, die Definition der „major“ und „minor“ response in dieser Studie ist mir aber zu grob.

Es gibt m. E. ein besseres, weil 5-stufiges Tumorregressions-Grading von Frau Rubia-Brandt aus Genf in der Schweiz [15]. Nach diesem Grading haben wir jetzt die Resektionspräparate unserer 103 nach Bevacizumab-Gabe leberteilresezierten Patienten angeschaut und mit älteren Resektionspräparaten von Patienten verglichen, die noch kein Bevacizumab erhalten hatten. Es zeigte sich zweierlei: Zum einen verbesserte die Hinzugabe von Bevacizumab das histopathologische Ansprechen signifikant. Zum anderen korrelierte der Tumorregressions-Grad tatsächlich eng mit dem „Outcome“ der Patienten, d.h. je weniger viable Tumorzellen, desto länger das progressionsfreie und das Gesamtüberleben der Patienten. Diese Daten sind zur Publikation eingereicht, und sie bestätigen nicht nur die Ergebnisse des M. D. Anderson Cancer Centers, sie gehen über diese noch hinaus.

Wie gehen Sie also praktisch vor, um nicht resektabel oder grenzwertig resektabel Lebermetastasen resektabel zu machen?

Gruenberger: Bei uns erhält jeder Patient mit Lebermetastasen eine neoadjuvante Chemotherapie, kombiniert mit einem Antikörper – schon allein, um zu evaluieren, ob er davon profitiert. Das ist unabhängig davon, ob seine Metastasen primär schon resektabel sind oder nicht. Denn mit der Leber kann man viel machen, so dass wir nur etwa 30% unserer Patienten als technisch irresektabel einstufen. Die Frage ist dann, ob es bei den verbleibenden 70%, die technisch resektabel wären, auch onkologisch sinnvoll ist, eine Resektion durchzuführen. Erscheint eine Resektion onkologisch nicht sinnvoll, würde ich neoadjuvant mit Bevacizumab behandeln. Denn von Bevacizumab wissen wir, dass es das progressionsfreie Überleben und zum Teil auch das Gesamtüberleben signifikant verlängert, so dass diese Patienten, die ein hohes Rezidivrisiko haben, mit Bevacizumab sicherlich die für sie optimale Therapieoption erhalten – egal, ob sie dann später leberteilreseziert werden oder nicht. Wenn sich diese Patienten unter der Therapie stabilisieren, also der Tumor nicht weiter fortschreitet, kann eine sekundäre Lebermetastasen-Resektion durchaus sinnvoll sein.

Bei Patienten, die technisch nicht resektabel sind – wie bereits erwähnt, sind das etwa 30% der Patienten mit Lebermetastasen – würde ich derzeit, und sofern ein K-RAS-Wildtyp vorliegt, auf Basis der CELIM-Studiendaten wohl eher Cetuximab geben [16]. Das kann sich allerdings ändern, wenn die Daten einer jetzt laufenden Bevacizumab-Studie vorliegen, an der auch unser Zentrum teilnimmt: In dieser Studie wurde vorab unter Einbeziehung von Chirurgen genau definiert, was unter technischer Irresektabilität verstanden wird. Für die Studie sollen 80 Patienten rekrutiert werden, die alle vorab von Chirurgen gesehen wurden und als technisch irresektabel eingestuft sind. Diese Patienten erhalten randomisiert entweder FOLFOX/Bevacizumab oder FOLFOXIRI/Bevacizumab. Dann wird geprüft, wer unter dieser Therapie sekundär resektabel wird. Wir haben bislang 3 Patienten in diese Studie eingebracht, und alle 3 konnten operiert werden.

Wie sehen Sie den Stellenwert von Bevacizumab in der neoadjuvanten Therapie vor Lebermetastasen-Resektion?

Gruenberger: Meine persönliche Meinung ist, dass Bevacizumab neoadjuvant genauso wirksam ist wie Cetuximab und bezüglich des Erreichens sekundärer Resektabilität klinisch Vergleichbares leistet. Insgesamt setzen wir Bevacizumab häufiger ein als Cetuximab, und wir haben unter Bevacizumab sehr gute Ergebnisse gesehen. Von der Datenlage her hat Cetuximab derzeit durch

CELIM aber einen Vorsprung. Die angesprochene aktuelle Bevacizumab-Studie wird dies prospektiv relativieren.

Quellen:

1. Wong R. et al., ESMO 2009; Abstract P-6076
2. Masi G et al., ESMO 2009; Abstract P-6081
3. Cassidy J et al., ASCO 2008; Abstract 4022
4. Van Cutsem E et al., Ann Oncol 2009; 20:1842-7
5. Blazer DG et al., J Clin Oncol 2008; 26: 5344-5351
6. Gruenberger T et al., WCGC 2009; Oral Presentation
7. Gruenberger B et al., J Clin Oncol 2008; 26: 1830-1835
8. Kesmodel SB et al., ASCO GI 2007; Abstract 234
9. Ribero D et al., Cancer 2007; 110: 2761-2767
10. Zorzi D et al., ASCO GI 2009; Abstract 295, oral presentation
11. Adam R et al., ASCO 2009; Abstract 4093
12. Nordlinger B et al., Ann Oncol 2009;20 (6): 985-92
13. Fong Y et al., Ann Surg 1999; 230 (3): 309-18; discussion 318-21
14. Merkel S et al., J Surg Oncol 2009; 100 (5): 349-57
15. Rubbia-Brandt L et al. Ann Oncol 2007; 18 (2): 299-304
16. Folprecht G et al., Lancet Oncology 2009, 24. Nov [Epub ahead of print]

Mit freundlicher Unterstützung der Roche Pharma AG

Quelle: