

Podcast SUNLIGHT Subanalyse

De derde lijn bij gemetastaseerd colorectaal carcinoom — we kennen het allemaal. Patiënt heeft fluoropyrimidine, irinotecan en oxaliplatin gehad. De vraag is niet meer óf de ziekte progreseert, maar wanneer. In die setting toonde de SUNLIGHT-trial dat Lonsurf plus bevacizumab de overall survival significant verbeterde ten opzichte van Lonsurf alleen. Maar de primaire data lieten ook iets zien dat op het eerste gezicht verwart: een objectieve responsrate van slechts 6 procent volgens RECIST. Hoe rijm je een bescheiden ORR met een klinisch betekenisvolle overlevingsvoordeel? Die vraag stond centraal in een post-hoc analyse, gepubliceerd in de *European Journal of Cancer*.

Het antwoord ligt deels bij de beperkingen van RECIST zelf. RECIST definieert partiële respons als tumorkrimp van 30 procent of meer, en progressie als groei van 20 procent of meer. Alles daartussen is stable disease — een enorme heterogene groep. Daarin zitten patiënten met lichte tumorgroei, maar ook patiënten met flinke tumorkrimp die de dertig procent net niet halen. Klinisch gedragen die groepen zich heel anders, maar RECIST doet ze in dezelfde hoed. Bovendien houdt RECIST geen rekening met timing, diepte of duur van respons. En precies die factoren bleken in deze analyse de sleutel.

De onderzoekers keken naar vier maten: tumorkrimp, early tumor shrinkage (ETS), diepte van respons en duur van tumorkrimp. De cijfers zijn direct opvallend. In de combinatiearm had 48 procent van de patiënten enige tumorkrimp — in de monotherapiearm was dat 21 procent. Een verschil van 27 procentpunt. Voor ETS, gedefinieerd als tumorkrimp bij de eerste evaluatie rond week acht, was het 39 versus 17 procent. En als je naar de watervalplots kijkt, zie je niet alleen dat meer patiënten in de combinatiearm krimpen, maar ook dat de krimp dieper is — de curves zakken verder naar beneden. De diepte van respons was significant groter met de combinatie, zowel in de totale tumor-evalueerbare populatie als in de subgroepen.

Dan de duur. Bij patiënten die ETS bereikten, hield de tumorkrimp in de combinatiearm mediaan 3,8 maanden aan, versus 2,1 maanden in de monotherapiearm — een hazard ratio van 0,34. De tumor kromp dus niet alleen vaker en dieper, maar de periode van krimp was bijna twee keer zo lang. Dat is waarschijnlijk een belangrijke verklaring voor het OS-voordeel: het gaat om de combinatie van diepte én duur.

En die koppeling naar overleving is sterk. In de totale tumor-evalueerbare populatie hadden patiënten mét ETS een mediane overall survival van 14,9 maanden, versus 8,3 maanden zonder ETS — hazard ratio 0,43. In de combinatiearm specifiek: 15,5 versus 9,0 maanden, HR 0,39. In de monotherapiearm: 11,2 versus 7,0 maanden, HR 0,61. ETS is dus een krachtig prognostisch signaal, consistent over beide behandelgroepen.

Maar hier komt een belangrijke nuance. De multivariate Cox-analyse — gecorrigeerd voor ECOG, lokalisatie van de primaire tumor, eerdere resectie, aantal metastatische locaties, NLR en eerdere bevacizumab — laat zien dat het behandelvoordeel van de combinatie onafhankelijk van ETS-status behouden blijft. Met ETS was de gecorrigeerde HR voor OS 0,48, zonder ETS 0,73 — beide statistisch significant. De combinatie voegt dus waarde toe ongeacht of er vroege tumorkrimp optreedt. Je hoeft als clinicus niet te wachten tot week acht om te concluderen dat de patiënt van de combinatie profiteert.

Over de populatie: ongeveer 70 procent van de patiënten had eerder bevacizumab gehad. Dat FTD/TPI plus bevacizumab ook in deze groep effectief is, is klinisch relevant — bevacizumab-naïef zijn is geen vereiste voor een gunstige uitkomst.

Dan kwaliteit van leven, want dat is in de derde lijn voor veel patiënten minstens zo belangrijk als meer tijd. De Global Health Status uit de EORTC QLQ-C30 bleef significant langer gehandhaafd bij patiënten in de combinatiearm die ETS bereikten: 6,1 maanden versus 4,4 maanden bij patiënten zonder ETS. In de monotherapiearm was de trend vergelijkbaar — 4,7 versus 3,2 maanden — al was dat verschil door kleinere aantallen niet statistisch significant.

Wat betekent dit in de praktijk? Drie punten.

Eén:- RECIST alleen is niet genoeg. Zes procent objectieve respons klinkt mager, maar bijna de helft van de patiënten heeft wél tumorkrimp. Dat is geen responder volgens RECIST, maar klinisch is het relevant.

Twee: de eerste scan rond week acht is nuttig. Als er early tumor shrinkage is, hebben patiënten het statistisch beter. Drie: de combinatie werkt ook bij mensen die eerder bevacizumab kregen. Zelfs zonder vroege respons is er overlevingsvoordeel.

De beperkingen: dit is post-hoc, exploratief dus. Geen centrale beoordeling van de scans, wat variabiliteit geeft. Kleine subgroepen.

Hypothesevormend, niet bewijzend.

Maar de richting is duidelijk. Meer tumorkrimp, dieper, langer — en dat correleert met langere overleving en kwaliteit van leven. Voor de derde lijn is dat genoeg reden om deze optie serieus te nemen en te bespreken met de patiënt.