

Antikörpertherapie beim Kolorektalkarzinom

Sorgfältige individuelle Indikationsstellung notwendig

In den letzten 10 Jahren wurden in der Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms noch nie da gewesene Fortschritte gemacht. Durch den Einsatz neuer Zytostatika (Oxaliplatin und Irinotecan) sowie monoklonaler Antikörper (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab) konnte das mittlere Überleben, das mit der früheren Standardtherapie 5-Fluorouracil 11 bis 12 Monate betrug, mehr als verdoppelt werden.

LUCAS WIDMER

Das Kolorektalkarzinom ist in der Schweiz bei den Frauen die zweithäufigste Tumorerkrankung (nach Brustkrebs), bei den Männern die dritthäufigste (nach Prostata- und Lungenkrebs). Bezüglich Krebsmortalität steht es bei Frauen und Männern an dritter Stelle. Die Wahrscheinlichkeit, an einem Kolorektalkarzinom zu erkranken, beträgt etwa 5 Prozent. 90 Prozent der Erkrankungen treten in einem Alter über 50 Jahre auf. Es ist zu erwarten, dass durch den breiteren Einsatz von Screeninguntersuchungen (okkultes Blut im Stuhl, Sigmoidoskopie, Koloskopie) die Mortalität in der Zukunft deutlich gesenkt werden kann.

Bevacizumab

Bevacizumab ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper, der den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (VEGF-A) blockiert und damit in die tumorinduzierte Neo-Angiogenese eingreift. Das metastasierte Kolorektalkarzinom war die erste Malignomerkrankung, bei der in randomisierten Studien die Wirksamkeit dieser Strategie gezeigt werden konnte. Bevacizumab hat in der Schweiz mittlerweile neben dem metastasierten Kolorektalkarzinom in der Erst- und Zweitlinientherapie die Zulassung für die Behandlung beim nicht kleinzelligen Bronchuskarzinom (ausser Plattenepithelkarzinom, in Kombination mit Cisplatin und Gemcitabin), beim Nierenzellkarzinom (in Kombination mit Interferon), beim Mammakarzinom

(Erstlinientherapie, in Kombination mit Paclitaxel oder Docetaxel) und beim rezidierten Glioblastom (Zweitlinientherapie nach Temozolomid) erhalten.

Die erste randomisierte Phase-III-Studie beim Kolorektalkarzinom mit Bevacizumab, die zu dessen Zulassung geführt hat, wurde 2004 im «New England Journal of Medicine» publiziert (1). In Kombination mit Irinotecan, Fluorouracilbolus und Leucovorin (IFL) verbesserte Bevacizumab das mittlere Überleben auf 20,3 Monate gegenüber 15,6 Monaten mit alleiniger Chemotherapie (*Abbildung*). Aufgrund der besseren Verträglichkeit und Wirksamkeit einer kontinuierlichen Fluorouracilapplikation mittels tragbarer Infusionspumpe wird heute in der Regel eine 48-stündige Fluorouracilinfusion in Kombination mit Leucovorin (Folinsäure), Irinotecan (FOLFIRI) und Bevacizumab eingesetzt, das Bolusschema wurde mittlerweile weitgehend verlassen. In der Kombination mit Fluorouracil, Leucovorin und Oxaliplatin (FOLFOX) verbesserte Bevacizumab das progressionsfreie Überleben, das Gesamtüberleben wurde jedoch nicht signifikant verlängert. Als möglicher Grund wird diskutiert, dass die Behandlung bei einem grossen Teil der Patienten nicht bis zur Progression durchgeführt wurde (2). Hingegen konnte in der Zweitlinientherapie bei bisher nicht mit Bevacizumab vorbehandelten Patienten ein Überlebensvorteil der Kombination Bevacizumab plus FOLFOX gezeigt werden (3). Patienten, bei denen eine Kombinations-Chemotherapie nicht geeignet erscheint, können auch von der Hinzugabe von Bevacizumab zu Fluorouracil/Leucovorin oder zu Capecitabin profitieren.

Merksätze

- Die zurzeit beim Kolorektalkarzinom verfügbaren monoklonalen Antikörper richten sich gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor A (Bevacizumab) oder gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor EGFR (Cetuximab, Panitumumab).
- Die Kombination von Bevacizumab mit einer Chemotherapie hat sich als Therapiestandard in der Erstlinientherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom etabliert.
- Nur Patienten, deren Tumor keine K-ras-Mutation vorweist, qualifizieren für eine gegen den EGFR gerichtete Therapie.

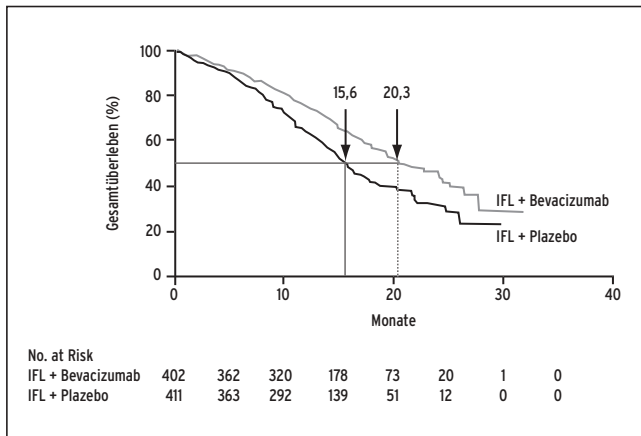


Abbildung: Verbesserung des Gesamtüberlebens bei Kombination der zytostatischen Behandlung (Irinotecan, Fluorouracilbolus und Leucovorin: IFL) mit Bevacizumab im Vergleich zu Placebo (1).

Aufgrund der oben erwähnten Daten bestehen in der Schweiz beim metastasierten Kolorektalkarzinom zurzeit folgende Zulassungen:

1. Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Karzinom des Kolons oder Rektums in Kombination mit intravenösem 5-Fluorouracil/Leucovorin oder intravenösem 5-Fluorouracil/Leucovorin/Irinotecan;
2. Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit der Kombination Capecitabin (= Xeloda)/Oxaliplatin (XELOX) und zur Zweitlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit der Kombination Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin (FOLFOX).

Nebenwirkungen von Bevacizumab

Mögliche Nebenwirkungen von Bevacizumab sind arterielle Hypertonie, Proteinurie, arterielle thromboembolische Ereignisse, Blutungen und Wundheilungsstörungen. Bei 1 bis 2 Prozent der Patienten sind unter Bevacizumab gastrointestinale Perforationen aufgetreten.

In der Studie von Hurwitz war nur die Inzidenz einer arteriellen Hypertonie in der Gruppe IFL plus Bevacizumab grösser als in der Gruppe IFL plus Placebo (22 vs. 8%). Im Bevacizumab-arm ist es zu insgesamt 6 gastrointestinalen Perforationen gekommen, wovon 1 tödlich endete.

Wegen der Wundheilungsstörungen wird empfohlen, Bevacizumab frühestens 4 Wochen nach grösseren Eingriffen einzusetzen und erst dann, wenn die Wunde vollständig verheilt ist. Auch nach einer Port-a-Cath-Implantation sollte zumindest einige Tage bis zur ersten Verabreichung zugewartet werden. Wegen der relativ langen Halbwertszeit (ca. 20 Tage) sollten elektive Eingriffe, wie zum Beispiel eine Lebermetastasenresektion, erst 6 bis 8 Wochen nach letzter Applikation durchgeführt werden. Eine Kontraindikation für Notfalleingriffe, beispielsweise bei einer gastrointestinalen Perforation, ergibt sich jedoch durch eine vorgängige Bevacizumabtherapie nicht.

Häufig sind kleinere Blutungskomplikationen wie Nasenbluten, die bei zirka einem Drittel der Patienten auftreten. Bei

Patienten mit nicht kleinzelligem Bronchuskarzinom, vor allem beim Plattenepithelkarzinom, ist es jedoch zu schweren, potenziell tödlichen Lungenblutungen gekommen, weshalb Bevacizumab bei einer Anamnese von relevanter Hämoptyse nicht eingesetzt werden darf. Das Vorhandensein eines nicht resezierten Primärtumors im Gastrointestinaltrakt erhöht das Blutungsrisiko nicht, jedoch geringfügig das Risiko einer gastrointestinalen Perforation. Eine vorbestehende Antikoagulation wird nicht mehr als Kontraindikation für eine Bevacizumabtherapie angesehen.

Ältere Patienten (> 65 Jahre) mit einer Anamnese von arteriellen thromboembolischen Ereignissen scheinen eine erhöhte Inzidenz von arteriellen Thromboembolien unter Bevacizumab zu haben (4). Bei der Entscheidung, ob Bevacizumab bei älteren Patienten mit einer Anamnese arterieller thromboembolischer Ereignisse eingesetzt werden soll, müssen die Risiken dieser Behandlung gegenüber einer weniger effektiven Antitumortherapie abgewogen werden. Es gibt keine Evidenz, dass bei älteren Patienten eine Bevacizumabtherapie weniger effektiv sein könnte.

Patienten mit ZNS-Metastasen wurden in den grossen Phase-III-Studien aufgrund einer ZNS-Blutung bei einem Phase-I-Studie-Patienten ausgeschlossen. Retrospektive Analysen haben jedoch gezeigt, dass das Risiko einer zerebralen Hämorrhagie bei Vorliegen von Hirnmetastasen mit einer Bevacizumabtherapie nicht erhöht zu sein scheint. Die Verabreichung von Bevacizumab bei Patienten mit ZNS-Metastasen ist eine individualisierte Entscheidung und liegt im Ermessen des behandelnden Onkologen.

Dauer der Bevacizumabtherapie

In den bisherigen Studien wurde die Bevacizumabtherapie in Kombination mit der Chemotherapie in der Regel bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten von limitierender Toxizität durchgeführt. Da es speziell bei einer oxaliplatinhaltigen Chemotherapie zu einer dosisabhängigen, kumulativen Neurotoxizität im Sinne einer peripheren Neuropathie kommt, wurde in mehreren Studien die Möglichkeit geprüft, die Chemotherapie vorübergehend zu unterbrechen. Am diesjährigen Kongress der American Society of Clinical Oncology (ASCO) wurde eine Studie vorgestellt, in der Patienten mit bisher nicht vorbehandeltem Kolorektalkarzinom 6 Zyklen Bevacizumab, kombiniert mit Xeloda und Oxaliplatin (XELOX-BEV), erhielten, denen sich eine Erhaltungstherapie mit XELOX-BEV oder eine Erhaltungstherapie mit Bevacizumab allein (BEV) anschloss. Dabei war BEV allein als Erhaltungstherapie nicht schlechter als XELOX-BEV, aber mit einer geringeren Toxizität assoziiert.

Der Stellenwert der Erhaltungstherapie mit Bevacizumab ist jedoch nicht klar. In einer Studie der Schweizerischen Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) wird diese Frage untersucht. Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, die eine Standardchemotherapie (intravenöses oder perorales Fluoropyrimidin mit oder ohne Irinotecan bzw. Oxaliplatin) plus Bevacizumab über 4 bis 6 Monate erhalten haben

und unter der Behandlung nicht progredient sind, werden in einen Arm A mit Bevacizumab und einen Arm B ohne Antitumortherapie randomisiert. Primärer Endpunkt ist die Zeit bis zur Krankheitsprogression.

Eine weitere wichtige Frage, die von mehreren Studiengruppen untersucht wird, ist, ob eine Fortsetzung der Behandlung mit Bevacizumab über die Progression hinaus sinnvoll sein könnte, wie dies eine Kohortenstudie suggeriert. Für einen fortgesetzten Einsatz von Bevacizumab in der Zweitlinientherapie ausserhalb einer klinischen Studie gibt es jedoch bis anhin zu wenig Evidenz.

Cetuximab und Panitumumab

Cetuximab und Panitumumab sind monoklonale Antikörper, die sich gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (EGFR) richten und die Bindung des epidermalen Wachstumsfaktors (EGF) an seinen Rezeptor verhindern. Während es sich bei Cetuximab um einen chimären IgG1-Antikörper handelt, ist Panitumumab ein vollständig humanisierter IgG2-Antikörper. Mit Panitumumab kommt es deshalb deutlich seltener zu einer Infusionsreaktion (anaphylaktische Reaktion mit Bronchospasmus, Fieber, Schüttelfrost und Hypotension), und eine Routineprämedikation mit einem Antihistaminikum ist nicht notwendig.

Das Vorhandensein einer Mutation im K-ras-Onkogen, das bei der EGFR-abhängigen intrazellulären Signaltransduktion beteiligt ist, vermittelt eine Resistenz gegenüber einer Therapie mit EGFR-Blockern. Das Tumorgewebe sollte deshalb bezüglich Vorliegen einer K-ras-Mutation untersucht werden, die bei etwa 40 Prozent der Kolorektalkarzinome vorkommt. Nur Patienten, deren Tumor keine K-ras-Mutation vorweist, qualifizieren für eine gegen den EGFR gerichtete Therapie.

Cetuximab und Panitumumab haben vergleichbare Einzelsubstanzaktivität bei Patienten, die auf Chemotherapien mit Oxaliplatin- und Irinotecankombinationen refraktär geworden sind. Bis anhin ist die Zulassung dieser beiden Substanzen in der Schweiz auf diese Situation beschränkt (Cetuximab: in Kombination mit Irinotecan zur Behandlung von Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom mit nicht-mutiertem Wildtyp-K-ras-Gen, wenn eine zytotoxische Therapie unter Einschluss von Irinotecan versagt hat. Panitumumab: Zur Behandlung von Patienten mit EGFR-exprimierendem, metastasierendem kolorektalem Karzinom und nicht mutiertem [Wildtyp-]K-ras-Gen, wenn Therapien mit 5-Fluorouracil kombiniert mit Oxaliplatin/Acid. folinic. und 5-Fluorouracil kombiniert mit Irinotecan versagt haben oder nicht durchführbar waren).

In der Erstlinientherapie wurde Cetuximab in zwei Phase-III-Studien, der CRYSTAL-Studie (5) (in Kombination mit FOLFIRI) und der COIN-Studie (6) (in Kombination mit FOLFOX oder XELOX), untersucht. Die CRYSTAL-Studie zeigte bei Patienten mit Wildtyp K-ras ein signifikant besseres Gesamtüberleben (23,5 versus 20 Monate), eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens und einen höheren Prozentsatz von Patienten, bei denen sekundär eine potenziell kurative

Im Text erwähnte Wirkstoffe und ihre Handelsnamen

Zytostatika

Capecitabin	Xeloda®
Gemcitabin	Gemzar® oder Generika
Irinotecan	Campto®
Oxaliplatin	Eloxatin®
Docetaxel	Taxotere®
Paclitaxel	Taxol® oder Generika
Temozolomid	Temodal®

Monoklonale Antikörper

Bevacizumab	Avastin®
Cetuximab	Erbix®
Panitumumab	Vectibix®

Metastasektomie vorgenommen werden konnte. Hingegen konnte bei der COIN-Studie auch bei Patienten mit Wildtyp K-ras weder eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens noch des Gesamtüberlebens nachgewiesen werden.

Panitumumab wurde in der PRIME-Studie (7) als Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX untersucht, und es konnte eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens bei Wildtyp K-ras von 8 auf 9,6 Monate gezeigt werden.

In der Zweitlinientherapie führen sowohl Cetuximab in Kombination mit Irinotecan (EPIC-trial [8]) als auch Panitumumab zusammen mit FOLFIRI (9) zu einer Verbesserung der Ansprechrate und des progressionsfreien Überlebens.

Neben der unter Cetuximab deutlich häufiger vorkommenden, potenziell bedrohlichen Infusionsreaktion (2–5% Grad III/IV) kommt es bei beiden Antikörpern typischerweise zu einer Hauttoxizität. In den ersten Wochen tritt bei der Mehrzahl der behandelten Patienten eine akneähnliche Follikulitis auf, im weiteren Verlauf kommt es innerhalb von Wochen bis Monaten zu einer generalisierten xerotischen Dermatitis. Ein Teil der Patienten entwickelt eine hypergranulierende Paronychie. Häufig tritt eine Schleimhauttoxizität auf (Stomatitis, Diarrhö), die durch eine begleitende Chemotherapie verstärkt wird. Die Serumelektrolyte (Kalium, Kalzium, Magnesium) sollten periodisch überprüft werden.

Kombination Cetuximab oder Panitumumab mit Bevacizumab

Die Kombination von EGFR-Antikörpern mit Bevacizumab und Chemotherapie hat in den bisherigen Untersuchungen zu einem verkürzten progressionsfreien Überleben und zu einer verstärkten Toxizität geführt. Ausserhalb klinischer Studien sollte diese Kombination von Antikörpern nicht angewendet werden.

Einsatz von monoklonalen Antikörpern beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Die Kombination von Bevacizumab mit einer Chemotherapie hat sich als Therapiestandard in der Erstlinientherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom etabliert. Aufgrund der Zulassung wird man sich in der Regel für eine Kombination mit FOLFIRI oder XELOX entscheiden, für Fluorouracil/Leucovorin, wenn eine intensivere Chemotherapie nicht geeignet erscheint. Wenn möglich sollten die Patienten nach 4 bis 6 Therapiemonaten in die SAKK-Studie aufgenommen werden, die den Stellenwert der Bevacizumaberhaltungstherapie untersucht. Ausserhalb von Studien ist eine Behandlung mit Bevacizumab bis zur Krankheitsprogression empfohlen, jedoch nicht über die Progression hinaus zusammen mit einer Zweitlinienchemotherapie.

Bei Patienten, die in der Erstlinientherapie kein Bevacizumab erhielten, kann es in Kombination mit FOLFOX in der Zweitlinien-therapie eingesetzt werden.

Eine Anti-EGFR-Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie kann bei K-ras-Wildtyp in der Erstlinientherapie erwogen werden, wenn eine hohe Ansprechwahrscheinlichkeit im Hinblick auf eine sekundäre Metastasenresektion erzielt werden soll. Diese Anwendung erfolgt jedoch in der Schweiz ausserhalb der Zulassung. In der Zweitlinien-therapie kann eine Kombination von Cetuximab oder Panitumumab mit einer Irinotecan-haltigen Chemotherapie sinnvoll sein, wenn die Erkrankung (bei Vorhandensein eines K-ras-Wildtyps) nach einer Oxaliplatin-kombination in der Erstlinientherapie rasch progressiv ist, da in dieser Situation ebenfalls eine hohe Ansprechwahrscheinlichkeit angestrebt werden muss. Auch hier müsste der Einsatz in der Schweiz vorläufig ausserhalb der Zulassung erfolgen. Schliesslich profitieren Patienten, die auf Oxaliplatin- und Irinotecan-kombinationen mit Fluoropyrimidinen refraktär sind, von einer Behandlung mit Cetuximab oder Panitumumab, falls ein K-ras-Wildtyp vorliegt.

Behandlungskosten

Die Medikamentenkosten für eine Therapie während eines Monats bei einem 70 kg schweren Patienten betragen 4000 Franken. Bei einer mittleren Zeit bis zur Krankheitsprogression von

10 Monaten ergibt sich ein Betrag von 40 000 Franken. Die EGFR-Blockade war in der Zweit- oder Drittlinien-therapie im Mittel während 4 bis 6 Monaten wirksam. Die Behandlungskosten für diese Zeit mit Panitumumab betragen etwa 35 000 Franken, wobei nur zirka 60 Prozent der Patienten aufgrund des K-ras-Status von der Therapie profitieren können. Somit kann geschätzt werden, dass die durchschnittlichen Medikamentenkosten für die Antikörperbehandlung bei einem Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom zirka 60 000 Franken betragen. ■

Dr. med. Lucas Widmer

Innere Medizin FMH, spez. Onkologie-Hämatologie

Onkozentrum Hirslanden Zürich

Witellikerstrasse 40

8032 Zürich

E-Mail: LWidmer@onkozentrum.ch

Interessenkonflikte: ??? (bitte deklarieren)

Literatur:

- Hurwitz H; Fehrenbacher L, et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004 Jun 3;350(23): 2335-2342.
- Saltz LB; Clarke S et al.: Bevacizumab in combination with oxaliplatin-based chemotherapy as first-line therapy in metastatic colorectal cancer: a randomized phase III study. *J Clin Oncol.* 2008 Apr 20; 26(12): 2013-2019.
- Giantonio BJ; Catalano PJ et al.: Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol.* 2007 Apr 20; 25(12): 1539-1544.
- Scappaticci FA; Skillings JR et al.: Arterial thromboembolic events in patients with metastatic carcinoma treated with chemotherapy and bevacizumab. *J Natl Cancer Inst.* 2007 Aug 15; 99(16): 1232-1239.
- Van Cutsem E; Kohne CH et al.: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2009 Apr 2; 360(14): 1408-1417.
- T.S. Maughan, R. Adams et al.: Identification of potentially responsive subsets when cetuximab is added to oxaliplatin-fluoropyrimidine chemotherapy (CT) in first-line advanced colorectal cancer (aCRC): Mature results of the MRC COIN trial. *J Clin Oncol* 28:15s, 2010 (suppl; abstr 3502).
- Siena S; Cassidy J et al.: Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as first line treatment for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial (abstract). 2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, January 22, 2010. Abstract 283.
- Sobrero AF; Maurel J et al.: EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2008 May 10; 26(14): 2311-2319.
- Peeters M; Price T et al.: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFIRI vs FOLFIRI alone as second-line treatment in patients with metastatic colorectal cancer (abstract). 2010 ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium, Orlando, Florida, January 22, 2010. Abstract 282.

Doc's Mart × Doc smart = DoX Mart

Die Erfolgsformel

Info unter www.doxmart.ch