

Bevacizumab bei fortgeschrittenem kolorektalem Karzinom Was kann die Angiogenesehemmung leisten und was nicht?

Die Tumorangiogenese ist wichtig für das Wachstum und Überleben von soliden Tumoren. Mit Bevacizumab (BEV) kam 2005 der erste Angiogenesehemmer auf den Markt. Eine wichtige Zulassungsstudie hatte gezeigt, dass BEV zusammen mit einer Chemotherapie das Gesamtüberleben von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mCRC) signifikant verlängerte. Bei einem Symposium an der UEG-Week 2012 analysierte Prof. Dr. Stephan Kubicka, Krebszentrum Reutlingen, die heutigen therapeutischen Möglichkeiten beim mCRC und bestätigte den bedeutenden Stellenwert der Angiogenesehemmung.

Als man erkannte, dass Tumoren im Zustand der Hypoxie vermehrt VEGF und andere Wachstumsfaktoren ausschütten, die das Endothel zur Bildung neuer Kapillaren und Blutgefäße anregen, war eine neue Ära in der Onkologie angebrochen. Ellis (2008) beschrieb das sehr plakativ in einem Editorial im «JCO»: Über mehrere Jahrzehnte war 5-Fluorouracil (5-FU) die Standardtherapie beim CRC, doch 5-FU war «der Einäugige im Lande der Blinden». Erst in den Neunzigerjahren kamen neue Wirkstoffe auf den Markt, die das Management von Patienten mit CRC von Grund auf veränderten.

Molekulare Therapien in der ersten Linie

Kubicka verwies auf eine Reihe von Studien zur zytostatischen plus zielgerichteten Therapie beim mCRC, die zu einer signifikanten Verbesserung der Responderate (RR), des progressionsfreien Überlebens (PFS) und des Gesamtüberlebens (OS) führten (Tabelle).

Die verschiedenen Therapieschemata lassen sich nur schwer vergleichen, da keine Head-to-Head-Studien existieren. Doch lassen sich gewisse Vor- und Nachteile herausarbeiten, die Kubicka wie folgt zusammenfasste:

- BEV verzögert die Tumorprogression, verlängert das PFS und verfügt über Vorteile beim Verträglichkeitsprofil.
- Nachteile von BEV: unzureichende Wirkung in der Monotherapie und geringer Effekt auf die RR.
- EGFR-Antikörper sind als Monotherapie wirksam, Cetuximab verbessert die RR signifikant, und der KRAS-Status kann als prädiktiver Marker herangezogen werden.
- Diesen Vorteilen steht eine nur geringe Verlängerung des PFS und ein weniger günstiges Toxizitätsprofil gegenüber.

Wie weiter nach Versagen der First-Line-Therapie?

Da inzwischen verschiedene Zytostatika und Biologika für die Behandlung des mCRC infrage kommen, gewinnt die Individualisierung der Therapie immer mehr an Bedeutung. So wird man bei einem asymptotischen mCRC-Patienten andere Prioritäten setzen als bei einem mit hoher Symptombelastung oder Komorbiditäten.

Eine aktuelle Phase-III-Studie von Prof. Kubicka hat gezeigt, dass Patienten mit Krankheitsprogression nach Chemotherapie plus Bevacizumab von der erneuten Behand-

Tabelle:

Therapeutische Resultate mit EGFR-Antikörpern (Cetuximab und Panitumumab) und dem VEGF-Hemmer Bevacizumab in der First-Line-Therapie des mCRC
(nach Kubicka, 2012)

Studie	n	RR	PFS (Mo.)	OS (Mo.)
CRYSTAL: FOLFIRI +/- Cetuximab	666#	39,7/ 57,3*	8,4/ 9,9*	20/ 23,5*
COIN: FOLFOX/ XELOX +/- Cetuximab	729#	50/ 59*	8,6/ 8,6	17,9/ 17
PRIME: FOLFOX +/- Panitumumab	656#	48/ 55	8/ 9,6*	19,7/ 23,9
Nordic: FLOX +/- Cetuximab	303#	11/ 46	8,7/ 7,9	22/ 20,1
OPUS: FOLFOX +/- Cetuximab	179#	37/ 61*	7,2/ 7,7*	18,5/ 22,8
16966: FOLFOX/ XELOX +/- Bevacizumab	1401	1	8,0/ 9,4*	19,9/ 21,3
AVF: IFL +/- Bevericumab	813	35/ 45*	6,2/ 10,6*	15,6/ 20,3*

*signifikant; #KRAS-Wildtyp

Kongressimpressionen



Foto © UEG 2012

lung mit Bevacizumab profitieren. Das progressionsfreie Überleben und das Gesamtüberleben der Patienten wird durch die dauerhafte Fortführung der Bevacizumabtherapie signifikant erhöht. Hierbei kommt es im Gegensatz zur dauerhaften Chemotherapie nicht zu kumulativen Nebenwirkungen, und die Therapie wird sehr gut vertragen. Allerdings erreicht man in der Regel nur einen Wachstumsstillstand der Tumoren, sodass man diese Therapiestrategie vorzugsweise bei asymptomatischen Patienten anwenden sollte.

In Abhängigkeit von der Symptomatik werden daher folgende Therapiesequenzen empfohlen:

- Asymptomatische Progression nach Chemo plus BEV: Chemo plus BEV (Second Line), bei weiterem Fortschreiten: Third-Line-Therapie mit Chemo plus Anti-EGFR (+BEV) und Fourth-Line: Regorafenib.
- Symptomatische Progression nach Chemo plus BEV: Chemo plus Anti-EGFR, bei weiterem Fortschreiten: Regorafenib.

Renate Weber

Quelle: «Colorectal Cancer Therapy: New Targets and Biomarkers». 22. Oktober 2012, UEG-Week, Amsterdam.