

Firstline mit Chemotherapie plus VEGF-Hemmung

Die Therapiepalette beim metastasierenden Kolorektalkarzinom ist seit kurzer Zeit um biologische Ansätze erweitert worden. Hierzu gehört der neue monoklonale Antikörper Bevacizumab (Avastin[®]), der in Kombination mit Standardchemotherapien das Überleben um mehrere Monate verlängert. Dies ergaben drei klinische Studien, in der IFL- und FOLFOX-Regime mit dem Antikörper kombiniert wurden. Das Wirkprinzip von Bevacizumab stützt sich auf eine Hemmung des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF). An einem Medien-Roundtable anlässlich eines Satellitensymposiums erläuterten Schweizer Experten das Wirkprinzip und neueste Ergebnisse.

Die Zulassung des rekombinanten humanisierten monoklonalen Antikörpers erfolgte in der Schweiz im Dezember 2004, in den USA bereits im Februar 2004. Sie bezieht sich auf die Indikation der Firstline-Therapie bei metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) in Kombination mit intravenösem 5-FU/LV oder 5-FU/LV/Irinotecan, und zwar aufgrund der signifikanten Ergebnisse der Studie von Hurwitz et al. (1). Neueste, aktuell bekannt gewordene Studienergebnisse (2, 3) haben ebenfalls einen deutlichen Überlebensvorteil unter der europäischen Standardchemotherapie-Kombination FOLFOX (= 5-FU/LV/Oxaliplatin) erbracht.

Das Wirkprinzip: Hemmung der Tumorangiogenese

Der monoklonale Antikörper Bevacizumab ist gegen den «Vascular Endothelial Growth Factor» (VEGF) gerichtet, welcher die Tumorangiogenese wesentlich steuert. Das Prinzip: Alle malignen Tumoren beziehungsweise deren Metastasen benötigen ab einer Grösse von zirka 2 mm ein eigenes Tumorgefässbett, dessen Aufbau unter Vermittlung von VEGF erfolgt. Ein Tumor wird also maligne, wenn pro-angiogene Faktoren wie VEGF sezerniert werden und an die Rezeptoren der Endothelzelloberflächen umliegender Gefässe binden. In der Folge kommt

es zu einer Aussprossung dieser gefässbildenden Endothelzellen zum Tumor hin. Nach diesem «angiogenic switch» kann der jetzt gut mit Blutgefässen versorgte Tumor ungehemmt weiter wachsen und Fernmetastasen setzen.

Bevacizumab hemmt – in präklinischen Modellen nachgewiesen – freies VEGF und damit das Wachstum neuer Tumorgefässe. Darüber hinaus bildet es bestehende Tumormikroblutgefässe zurück. Ferner kann der Antikörper – vermutlich durch die Veränderungen am Tumorgefässbett – die Verteilung von Zytostatika in den Tumorzellen beeinflussen, was zur Folge hat, dass eine Chemotherapie verstärkt wirksam sein kann, so die Erklärungen von PD Dr. Arnaud Roth, Hôpital cantonal Genève.

Klinische Studien mit signifikanten Ergebnissen

Inwieweit sich die Wirkungen, die im Tiermodell zu einer Rückbildung des Tumors geführt haben, klinisch bewahrheiten, müssen grosse klinische Studien am Tumorpatienten zeigen.

Drei abgeschlossene klinische Studien haben die Überlegenheit der Therapie mit dem VEGF-Rezeptorhemmer in Kombination mit Standardchemotherapien beim metastasierten Kolorektalkarzinom gezeigt, so Prof. Dr. Richard Herrmann, Universität Basel.

Zur Zulassung hat die letztes Jahr veröf-

fentlichte amerikanische Studie von Hurwitz (1) geführt, in welcher 813 Patienten mit nicht vorbehandeltem, metastasiertem kolorektalem Karzinom in drei Therapiearme randomisiert wurden. Die Gruppen 1 und 2 erhielten zum einen die in den USA etablierte Firstline-Standardchemotherapie-Kombination IFL (= Irinotecan, 5-FU, Leukovorin [LV] als Bolus) – da in jüngeren grossen Studien der Überlebensvorteil durch die Zugabe von Irinotecan (Campto[®]) zu FL belegt worden war – plus Plazebo (Gruppe 1) beziehungsweise plus Bevacizumab (Gruppe 2). Der dritte kleinere Therapiearm mit 5-FU/LV (ohne Irinotecan) plus Bevacizumab wurde vorzeitig abgebrochen, da sich Irinotecan plus Bevacizumab rasch als sehr wirksam und verträglich erwies. Das Ergebnis zeigte hochsignifikante Überlebensvorteile mit einer medianen Lebensverlängerung von fast fünf Monaten unter der Bevacizumab-Kombination der Gruppe 2 (vgl. weitere Details im Kasten).

In einer multizentrischen doppelblinden Phase-II-Studie (2) wurden 209 Patienten mit mCRC, welche wegen schlechten Allgemeinzustandes keine Irinotecan-Behandlung erhalten konnten, randomisiert für eine Firstline-Behandlung mit 5-FU/LV oder 5-FU/LV plus Bevacizumab. Es zeigte sich auch in dieser Studie eine signifikante Verlängerung des medianen Überlebens in der Bevacizumab-Gruppe von zirka vier Monaten (12,9 vs. 16,6 Monate) sowie weiterer Parameter.

Die auf dem ASCO 2005 Gastrointestinal Cancers Symposium vorgestellte Phase-III-Studie (3) wurde mit dem in Europa als Goldstandard eingesetzten Chemotherapie-Regime FOLFOX4 (= 5-FU/LV/Oxaliplatin) in Kombination mit Plazebo (Gruppe 1) oder mit Bevacizumab (Gruppe 2) durchgeführt. Ein dritter Bevacizumab-Monotherapiearm wurde vorzeitig abgebrochen, da sich wenig Wirksamkeit zeigte. Auch in dieser Secondline-Behandlung ergaben sich signifikante Überlebensvorteile zugunsten

Bevacizumab plus Chemotherapie beim mCRC

In drei neuen klinischen Studien bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) haben verschiedene Chemotherapie-Regime plus Bevacizumab signifikante Unterschiede gegenüber der alleinigen Chemotherapie gebracht. Bezüglich Überleben (primärer Endpunkt), Zeit bis zur Progression und Ansprechen (Rate und Dauer) resultierten mittlere Werte unter Bevacizumab- versus Plazebo-Kombinationen wie folgt:

I. Phase-III-Studie, Hurwitz et al. (1): Firstline IFL +/- Bevacizumab (815 Patienten)

Endpunkt	Dauer/Prozent	p-Wert
Überleben	20,3 vs. 15,5 Monate	p < 0,001
Zeit bis zur Progression	10,6 vs. 6,2 Monate (HR: 0,54)	p < 0,001
Ansprechen		
Dauer (Monate)	10,4 vs. 7,1	p = 0,0014
Rate	44,8 vs. 34,8%	p = 0,0036

II. Phase-II-Studie, Kabbinavar et al. (2): Firstline 5-FU/LV +/- Bevacizumab (209 Patienten)

Endpunkt	Dauer	p-Wert
Überleben	12,9 vs. 16,6 Monate	p = 0,159

III. Phase-III-Studie, Giantonio et al., (3): Secondline FOLFOX4 +/- Bevacizumab (880 Patienten)

Endpunkt	Dauer	p-Wert
Überleben	12,5 vs. 10,7 Monate	p = 0,0024

der Studiengruppe. Die vorbehandelten Patienten überleben unter der FOLFOX/Bevacizumab-Kombination im Durchschnitt zirka zwei Monate länger als jene unter dem alleinigen FOLFOX-Regime.

Erfahrungen aus St. Gallen

Dr. med. Dieter Köberle, Kantonsspital St. Gallen, konnte im letzten Jahr eigene positive Erfahrungen bei sieben Patienten mit mCRC in der Firstline-Behand-

lung gewinnen. Fünf Patienten erhielten ein Regime aus Capecitabin (Xeloda®) und Oxaliplatin (Eloxatin®), ein Patient 5-FU und Oxaliplatin, ein weiterer Capecitabin allein – jeweils in Kombination mit Bevacizumab. Bezüglich des primären Endpunkts – Therapiesicherheit von Bevacizumab – zeigten sich lediglich Grad-1- und -2-Nebenwirkungen, zu meist Nasenbluten, welche gut beherrschbar waren.

Es zeigte sich eine sehr gute Therapie-response; die Zeit bis zum Fortschreiten der Krankheit lag zwischen drei und acht Monaten unter den verschiedenen Kombinationen plus Bevacizumab. ▲

Bärbel Hirrle

Quellen:

Medien-Roundtable «Avastin®-Hemmung der Angiogenese (Anti-VEGF) für längeres Überleben mit Darmkrebs» anlässlich des Avastin-Launch-Meetings (Satellitensymposium), Bern 11. März 2005.

1. Hurwitz, H. et al.: Bevacizumab plus Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin for Metastatic Colorectal Cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 350: 2335–2342.
2. Kabbinavar, F. et al.: Trial AVF2192g (5-FU/LCV +/- Avastin, randomized phase II, 1st-line, patients not candidates for Irinotecan), Jahrestagung der American Society of Clinical Oncology (ASCO), Juni 2004.
3. Giantonio, B. et al.: Trial ECOG E3200 (FOLFOX +/- Avastin, phase II, 2nd-line), ASCO Gastrointestinal Cancer Symposium, Januar 2005.

«Wir nähern uns endlich einer rationalen Tumorthherapie»



Prof. Dr. Richard Herrmann,
Chefarzt Onkologie,
Universitätsspital Basel

«Schweizer Zeitschrift für Onkologie»:

Herr Prof. Herrmann, was bedeuten für Sie die Entwicklung und der klinische Einsatz des Angiogenese-Hemmstoffs für die künftige Krebstherapie?

Prof. Dr. Richard Herrmann: Zunächst haben wir mit den Antikörpern eine völlig neue Medikamentenklasse in der Tumorthherapie. Wir nähern uns endlich einer rationalen Tumorthherapie, das heisst, nach der Identifikation eines Zielmoleküls (in diesem Falle VEGF) haben wir jetzt ein spezifisches Medikament, welches die Funktion des Zielmoleküls hemmt. Allerdings wissen wir doch noch nicht so ganz genau, was sich tatsächlich auf molekularer Ebene im komplizierten Prozess der Angiogenese abspielt. Einerseits müssen wir in klinischen Studien herausfinden, bei welchen anderen Tumoren Bevacizumab auch die Chemotherapiewirkung verbessert (für das nichtkleinzellige Lungenkarzinom wurde dies schon gezeigt), andererseits müssen wir herausfinden, warum es bei manchen Tumoren nicht wirkt und warum die Wirkung nach Monaten auch wieder verloren geht.

Was sehen Sie als wichtigstes Ergebnis der mit Bevacizumab durchgeführten Studien beim metastasierten Kolorektalkarzinom?

Herrmann: Aufgrund der jetzt vorliegenden Studien kann man davon ausgehen, dass Bevacizumab das Behandlungsergebnis jeder wirksamen Chemotherapie beim kolorektalen Karzinom verbessert.

Worauf muss bei der Therapie mit Bevacizumab in Kombination mit der Chemotherapie besonders geachtet werden?

Herrmann: Der VEGF hat wichtige physiologische Funktionen, die offenbar besonders bei der Wundheilung und im Zusammenhang mit Blutgefässerkrankungen zum Tragen kommen. Häufigste Nebenwirkungen des Bevacizumab sind Nasenbluten und arterielle Hypertonie, welche jedoch in der Regel durch lokale Massnahmen oder auch medikamentös gut beherrschbar sind. Patienten mit fortgeschrittenen arteriosklerotischen Veränderungen sollten nicht mit Bevacizumab behandelt werden. Perforationen im Gastrointestinaltrakt wurden in zirka 1,5 Prozent beobachtet. Das Vorhandensein von Hirnmetastasen gilt als Kontraindikation. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Patienten ist die Verträglichkeit zwar gut, wegen der seltenen, aber potenziell gefährlichen Nebenwirkungen ist eine kompetente und sorgfältige Überwachung der Patienten aber sehr wichtig.

Erwarten Sie, dass Bevacizumab auch in der adjuvanten Situation wirksam sein wird?

Herrmann: Es laufen bereits zwei grosse Studien, die insgesamt mehr als 5000 Patienten rekrutieren werden. Das Ergebnis dieser Studien kann natürlich noch nicht vorhergesagt werden. Man muss aber berücksichtigen, dass zirka zwei Drittel der Patienten bereits durch die alleinige Chemotherapie geheilt werden und trotzdem den Nebenwirkungen des Bevacizumab ausgesetzt sind. Ausserdem müssen diese Patienten langfristig nachbeobachtet werden, da wir bisher nicht wissen, welche Folgen eine Behandlung mit Bevacizumab Jahre nach der Behandlung haben wird.

Aktuell wird ein weiterer monoklonaler Antikörper, Cetuximab, dessen antitumoröse Wirkung auf der Hemmung des Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) beruht, ebenfalls (vor allem beim metastasierten Kolorektalkarzinom) in klinischen Studien eingesetzt. Welchen

Stellenwert haben die beiden Antikörper in der (Darm-)Krebstherapie nach heutiger Einschätzung?

Herrmann: Aufgrund der in der Schweiz zur Zeit geltenden Registrierung kommen sich diese beiden Antikörper noch nicht in die Quere. Cetuximab ist für die Drittlinientherapie registriert und Bevacizumab für die Erstlinientherapie. Allerdings gibt es bereits vorläufige Daten (Bond-2-Studie), die darauf hindeuten, dass sich der Nutzen beider Antikörper addiert, ohne dass verstärkte Nebenwirkungen auftreten, sodass sie möglicherweise in naher Zukunft bereits in der Erstlinientherapie beide zusammen mit einer wirksamen Chemotherapie kombiniert werden.

Welche Untersuchungen erwarten Sie in naher Zukunft?

Herrmann: Die Wirkung von Bevacizumab wird bei weiteren Tumorerkrankungen ausgelotet werden. Man wird prüfen, ob die nach einigen Monaten nachlassende Wirkung der Bevacizumab-Chemotherapiekombination lediglich auf einer Chemotherapieresistenz beruht und ob dann – durch Wechsel der Chemotherapie – Bevacizumab erneut einen Zusatznutzen erbringen kann, wie dies für das Trastuzumab wahrscheinlich ist. Auch eine Kombination mit Medikamenten, die den VEGF-Rezeptor hemmen, scheint interessant.

Herzlichen Dank für das Interview.