

Metastasiertes kolorektales Karzinom

Zielgerichtete Therapie mit Cetuximab

In den letzten Jahren haben sich die Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit kolorektalem Karzinom durch neue Substanzen und Kombinationen wesentlich verbessert. Aktuell hat die Identifikation neuer Tumorangriffspunkte, wie beispielsweise Rezeptoren von Wachstumsfaktoren wie EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), zur Entwicklung innovativer Therapiestrategien geführt. Neue Studien stärken die Hoffnung sogar auf eine kurative Möglichkeit mit einer Cetuximab-Chemotherapie-Kombination.

Darmkrebs ist mittlerweile in der Europäischen Union (EU) die häufigste Krebsneuerkrankung. Im Jahr 2004 wurde EU-weit bei mehr als 279 000 Patienten die Diagnose Kolon- oder Rektumkarzinom gestellt.

«Die Prognose des metastasierenden Kolonkarzinoms (mCRC) hat sich in den letzten Jahren entscheidend verändert», betonte Dr. med. Folprecht vom Universitätsklinikum Dresden. Während vor wenigen Jahren die mediane Überlebenszeit bei unbehandeltem mCRC noch bei 8,5 Monaten lag und durch den Einsatz von 5-FU eine Verlängerung auf zirka 12 Monate erreicht werden konnte, werden heute Überlebenszeiten von 20 Monaten durch den Einsatz neuer Substanzen wie Irinotecan oder Oxaliplatin beobachtet. Aber einen wirklichen Durchbruch erwartet der Dresdner Onkologe erst durch den Einsatz innovativer Substanzen wie Cetuximab (Erbix[®]) im Therapie-schemata. Erste Studien konnten bereits eine deutliche Zunahme der Überlebenszeit belegen.

Neue Therapieoption in der Zweitlinie

Rund drei Viertel aller kolorektalen Karzinome im fortgeschrittenen Stadium exprimieren verstärkt den EGF-Rezeptor. Cetuximab ist der erste monoklonale Antikörper, der an diesem Rezeptor ansetzt. Er verhindert die Bindung der Wachstumsfaktoren an den Rezeptor und un-

terbricht die Signalwege für Wachstum und Zellteilung. Zugleich aktiviert Cetuximab den intrazellulären Abbau der Rezeptoren und hemmt die Gefäßneubildung und die Metastasenbildung. In der BOND-Studie (1) konnte durch den Einsatz von Cetuximab bei Patienten mit mCRC erstmals die Therapieresistenz gegen Irinotecan durchbrochen werden. Auf die Monotherapie mit Cetuximab sprachen 11 Prozent, auf die kombinierte Behandlung mit Irinotecan 23 Prozent der Patienten an. Dies entspricht laut Folprecht fast einer Verdopplung der bisherigen Ansprechrate in diesem Setting. Durch die Kombinationstherapie wurde bei zirka 56 Prozent der Patienten eine vollständige oder partielle Remission des Tumors oder eine Krank-

heitsstabilisierung erzielt. Im Gegensatz dazu bewirkte die Monotherapie eine Remission oder Stabilisierung bei 32 Prozent. Folprecht führte aus: «Aufgrund dieser Ergebnisse ist Cetuximab eine der wichtigsten Substanzen in der Zweitlinie. Denn damit können wir auch therapierefraktären Patienten die Option auf ein verlängertes Überleben geben.»

Akneartiger Hautausschlag wichtigste Nebenwirkung

«Die typische Nebenwirkung von Cetuximab ist der akneartige Hautausschlag», erklärte Folprecht. Dieser tritt nach seinen Erfahrungen meist zu Beginn der Therapie auf und bessert sich im Verlauf der Behandlung. Bei starken Hautreaktionen sei es sinnvoll, topische Präparate einzusetzen und nicht die Therapie nach dem ersten Auftreten dieser Reaktion zu beenden.

Einsatz in der Erstlinientherapie als neue Option

Mittlerweile sind weitere Studien zum Einsatz des EGFR-Blockers beim mCRC durchgeführt worden. Dabei zeigte sich unter anderem, dass Cetuximab, unabhängig von der Art beziehungsweise der Anzahl der Vorbehandlungen, wirksam

Cetuximab in der Erstlinientherapie				
Cetuximab plus	n (Patienten)	Ansprechrate	PD	Resektionsrate
IFL (Rosenberg 2003)	29	48% (29 bis 68%)	7%	
FOLFIRI (Rougier 2004)	40	43% (27 bis 66%)	12%	13%
Irinotecan/AIO (Folprecht 2004)	21	67% (47 bis 87%)	5%	21%
FUFOX (Seufferlein 2005)	49	54% (38 bis 69%)		
FOLFOX-4 (Diaz-Rubio 2005)	42	81% (66 bis 91%)	2%	21%

Abbildung 1: Ansprechraten unter einer Cetuximab-Kombinationstherapie in der Erstlinientherapie

ist. Interessanterweise hat auch das Ausmass der EGFR-Expression keinen Einfluss auf seine Wirksamkeit. So stellten zum Beispiel Pippas und Kollegen (2) am diesjährigen amerikanischen Krebskongress (ASCO 2005) eine Studie vor, die zeigt, dass auch bei nicht nachweisbarer EGFR-Expression Cetuximab ein Ansprechen induzieren kann. Diese Tatsache sollte in weiteren Studien verfolgt werden. Ebenso konnte in verschiedenen Untersuchungen belegt werden, dass die Substanz sich sowohl für die Kombinationstherapie mit Irinotecan als auch mit Oxaliplatin eignet.

Erste Daten aus der Erstlinientherapie in der ACROBAT-Studie (3) belegen ein Ansprechen von bis zu 81 Prozent (vgl. *Abbildung 1*). Folprecht verwies darauf, dass die bisherigen höchsten Ansprechraten unter anderen Therapien bei rund 53 Prozent lagen. Daher ist die Kombinationstherapie mit Cetuximab und den damit erzielten hohen Ansprechraten unter anderen Therapien bei rund 53 Prozent lagen. Daher ist die Kombinationstherapie mit Cetuximab und den damit erzielten hohen Ansprechraten seiner Meinung nach als wesentlicher Fortschritt zu betrachten.

Hohes Ansprechen und Verbesserung der Überlebenszeit

Das aussergewöhnlich hohe Ansprechen von 81 Prozent in der Therapie des mCRC gehörte zu den markanten ersten Ergebnissen der internationalen Phase-II-Studie ACROBAT (3), in der Cetuximab in Kombination mit der Standardtherapie FOLFOX-4 verabreicht wurde. In diese multizentrische Studie waren 42 Patienten mit nichtresektablem mCRC, die noch keine Chemotherapie erhalten hatten, eingeschlossen. Alle bis auf einen profitierten deutlich von der Therapie. Neben der sehr guten objektiven Ansprechraten erwies sich auch die Tumorkontrollrate mit 98 Prozent als sehr hoch. Es wurde ein progressionsfreies Überleben von median 12,3 Monaten erzielt. Über die Hälfte der Patienten waren nach einem Jahr noch progressionsfrei.

In einer weiteren Phase-II-Studie der Dresdner Arbeitsgruppe (4) konnten erstmals Überlebenszeiten von bis zu 33 Monaten erzielt werden. Diese Zahlen geben einen Hinweis darauf, dass die unter einer Chemotherapie wie FOLFIRI

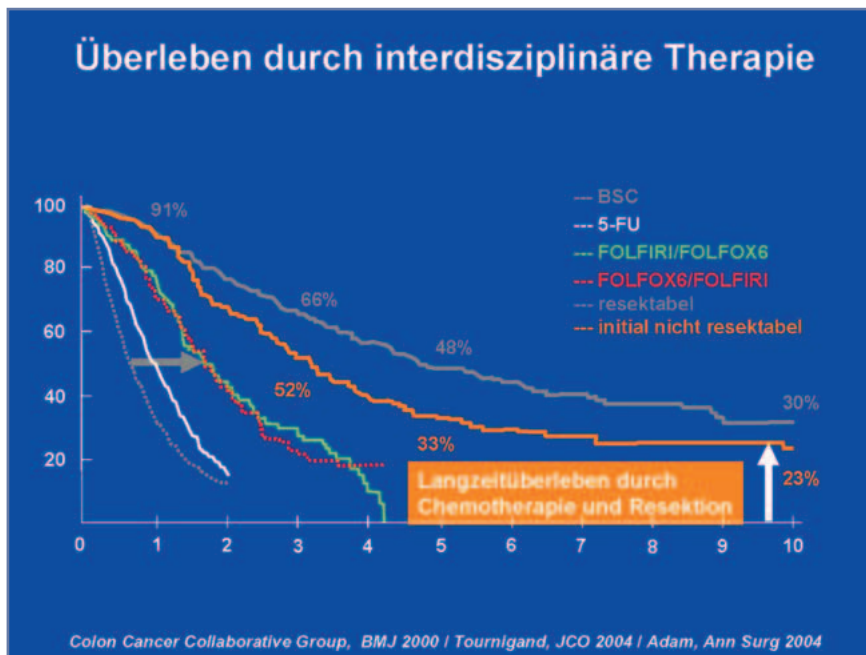


Abbildung 2: Erhöhung der Überlebenschance durch Resektabilität von Lebermetastasen

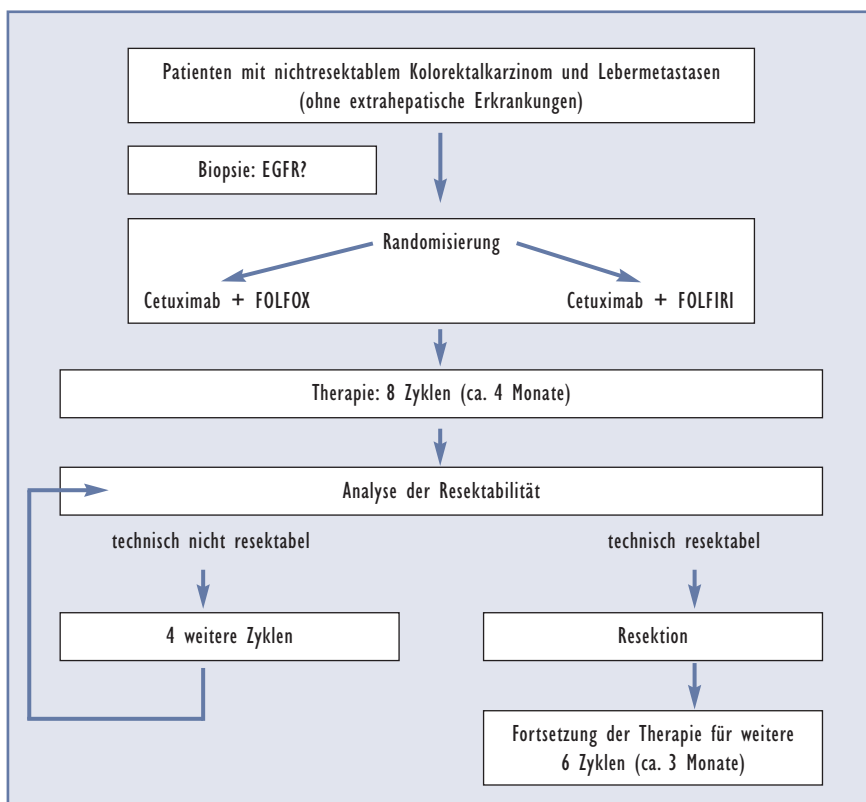


Abbildung 3: Studiendesign der CELIM-Studie (primäres Kriterium: Ansprechraten)

oder FOLFOX erreichten Überlebenszeiten von zirka 20 Monaten durch die Kombination mit Cetuximab übertroffen werden können. Ein solcher Trend muss natürlich durch grosse, randomisierte Studien bestätigt werden, so Folprecht weiter.

Mögliche Resektabilität der Lebermetastasen

Die neuen Studien zeigten zudem, dass das Cetuximab-haltige Schema Hoffnung auf ein Langzeitüberleben bei Darmkrebs im metastasierten Stadium entstehen lässt. Durch die Cetuximab-

Kombinationstherapie liess sich eine Resektabilität von Metastasen erreichen: In der ACROBAT-Studie erzielten 21 Prozent der Patienten, deren Lebermetastasen initial als inoperabel eingestuft worden waren, nach der medikamentösen Behandlung eine Teilremission, sodass die Tumoren reseziert werden konnten. Folprecht betonte: «Ohne Resektion würden weniger als 5 Prozent der Patienten die nächsten fünf Jahre überleben. Durch die Operation kann aber die Chance auf ein solches Langzeitüberleben auf 50 Prozent erhöht werden» (vgl. *Abbildung 2*). Er wies darauf hin, dass sich dadurch das Therapieziel von der Palliation in Richtung Kuration ändern kann.

Erstmals kurative Intention

Auch in seiner eigenen Studie (4) konnte ein Teil der Patienten mit vorher nichtresektablen Tumoren anschliessend operiert werden, sodass sich eine Korrelation zwischen Cetuximab-Therapie, Resektabilität sowie Langzeitüberleben bestäti-

gen lässt. Folprecht führte aus: «Wenn es uns gelingt, die Ansprechraten auf 70 Prozent zu erhöhen, können wir erwarten, dass Resektionsraten von etwa 50 Prozent entstehen.»

Für die Evaluation einer möglichen Resektabilität von Metastasen wurde kürzlich die CELIM-Studie gestartet. Dabei wird eine neoadjuvante Kombinationschemotherapie mit Cetuximab und FOLFOX oder FOLFIRI in Bezug auf Ansprechrate und Rate an nachfolgenden Leberresektionen untersucht (vgl. *Abbildung 3*). Folprecht jedenfalls stellte fest: «Dadurch, dass erstmalig die Möglichkeit besteht, auch im metastasierten Stadium mit kurativer Intention zu behandeln, ist ein früher Einsatz von Cetuximab zu favorisieren.» ▲

Bettina Reich

Quelle:

Satellitensymposium «Gastrointestinale Tumoren: Zielgerichtet kombinieren – erfolgreicher behandeln!», Hannover 4.10.2005.

Referenzen:

1. Cunningham, D. et al.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N. Engl. J. Med.* 2004; 351: 337–345.
2. Pippas, A. et al.: Analysis of EGFR status in metastatic colorectal cancer patients treated with Cetuximab monotherapy. Abstract 3595. *J Clin Oncol* 2005; 23 (16S).
3. Diaz-Rubio, R. et al.: Cetuximab in combination with oxaliplatin/5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) (FOLFOX-4) in the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer: An international phase II study. *ASCO 2005, Abstract 3535*.
4. Folprecht, G. et al.: Cetuximab and irinotecan/5-fluorouracil/folinic acid is a safe combination for the first-line treatment of patients with epidermal growth factor receptor expressing metastatic colorectal carcinoma. *Ann Oncol.* 2005 Nov 22; (Epub ahead of print).

Interessenkonflikte: Die Autorin wurde von Merck (Schweiz) unterstützt.