

# Die molekulare Behandlung des Kolonkarzinoms

## Aktuelle Standardtherapien und neueste Ansätze bei metastasierten Tumoren

Beim metastasierten Kolorektalkarzinom konnte durch den Einsatz von Antikörpern die Krankheitsprognose deutlich verbessert werden. In der Schweiz sind neben dem gegen VEGF gerichteten Antikörper Bevacizumab die EGFR-Antagonisten Cetuximab und Panitumumab zugelassen. Die EGFR-Inhibitoren haben nur bei Patienten mit nicht mutiertem KRAS-Gen eine klinische Wirksamkeit. Diese Erkenntnis führt zur Untersuchung möglicher weiterer prädiktiver Faktoren.

SACHA ROTHSCHILD, OLIVER GAUTSCHI



Sacha Rothschild

Das Kolonkarzinom ist der vierthäufigste maligne Tumor bei Männern und Frauen. Patienten, bei denen ein Kolonkarzinom in einem frühen Stadium (AJCC-Stage I–II) diagnostiziert wird, haben eine gute Prognose mit einer Überlebenswahrscheinlichkeit von über 90% (Stage I) respektive über 80% (Stage II) nach 5 Jahren. Es werden jedoch nur rund 40% aller Kolonkarzinome in einem so frühen Stadium diagnostiziert (1). Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Stadium (AJCC-Stage III) stellen eine heterogene Gruppe dar und haben nach radikaler Resektion und adjuvanter Chemotherapie eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 30 bis 70% nach 5 Jahren. Demgegenüber haben Patienten mit einem metastasierten Kolonkarzinom (AJCC-Stage IV) ohne Behandlung ein medianes Überleben von 5 bis 6 Monaten (2).

Bis Mitte der Neunzigerjahre war die Behandlung des Kolonkarzinoms auf eine 5-Fluorouracil-(5-FU-)basierte Therapie limitiert. Danach wurde Irinotecan (Campoto®) und nach der Jahrtausendwende auch Oxaliplatin (Eloxatin®) für die Behandlung des metastasierten Kolonkarzinoms zugelassen. Beide Substanzen zeigten in Kombination mit einer 5-FU-basierten Therapie eine signifikante Verbesserung der medianen Überlebenszeit (3, 4). Eine Analyse von verschiedenen Phase-III-Studien zeigte, dass der Einsatz aller drei Substanzen – Irinotecan, Oxaliplatin und 5-FU mit Leucovorin – im Verlauf der Erkrankung von prognostischer Relevanz ist (5). Dagegen scheint nicht sehr relevant zu sein, in welcher Sequenz diese Substanzen und ob sie in Kombination eingesetzt werden (6). Ein Überblick über häu-

fig eingesetzte Chemotherapien wird in *Tabelle 1* gegeben.

Mit dem Ziel, die Therapie des Kolonkarzinoms noch weiter zu verbessern, kamen Ende der Neunzigerjahre neue Antikörper zum Einsatz, die eine bestimmte molekulare Signalkaskade beeinflussen. Diese Antikörper werden in Abhängigkeit ihres Anteils an humanem Eiweiss entweder als vollständig human, als humanisiert oder als chimär bezeichnet. Derzeit sind in der Schweiz drei monoklonale Antikörper zur Therapie des Kolonkarzinoms zugelassen (Bevacizumab, Cetuximab, Panitumumab). Der folgende Artikel befasst sich hauptsächlich mit diesen drei Antikörpern und bietet einen Ausblick auf andere Medikamente, die sich momentan in klinischer Prüfung befinden. Bis anhin sind die erwähnten Antikörper beim Kolonkarzinom nur für das Stadium IV zugelassen. Zurzeit laufen jedoch Studien, die den Einsatz der Antikörper auch bei lokalisierten Tumorstadien in der adjuvanten Situation prüfen. Da die Ergebnisse noch ausstehen, beschränken wir uns hier auf das metastasierte Kolonkarzinom.

### Die molekularen Zielstrukturen EGFR und VEGF

Die VEGF-(Vascular-Endothelial-Growth-Factor-)Familie besteht aus verschiedenen hämangiogenen und lymphangiogenen Wachstumsfaktoren und ihren Rezeptoren, die von Endothel- wie auch von Tumorzellen exprimiert werden (7, 8). VEGF ist ein Glykoprotein mit verschiedenen Unterformen. VEGF-A bindet an 2 verwandte Tyrosinkinaserzeptoren (VEGFR-1 und -2). Die Bindung an diese Rezeptoren löst intra-

zelluläre Signalkaskaden aus, die zur Neovaskularisation und Suppression der Apoptose führen. VEGF ist beim metastasierten kolorektalen Karzinom mit der Entstehung und Progression von Metastasen assoziiert (9). Bevacizumab (Avastin®) ist ein humanisierter monoklonaler Antikörper mit einer hohen Bindungsaffinität zu VEGF und hemmt damit die Bindung von VEGF-A an die VEGF-Rezeptoren. Der EGF-(Epidermal-Growth-Factor)-Rezeptor ist eine transmembranäre Tyrosinkinase und gehört ebenfalls zur Familie der Rezeptortyrosinkinasen. Der EGFR ist bei rund 60 bis 80% aller metastasierenden Kolonkarzinome überexprimiert (10, 11). Die Bindung von EGF, NRG (Neuregulin) oder TGF- $\alpha$  (Transforming Growth Factor) an den EGF-Rezeptor führt über verschiedene intrazelluläre Signalkaskaden zur Progression des Zellzyklus und Stimulierung des neoplastischen Wachstums (12). Cetuximab (Erbix®) und Panitumumab (Vectibix®) sind monoklonale Antikörper, die an den EGFR binden und dadurch die intrazelluläre Signalkaskade hemmen (13).

### Chemotherapien plus Bevacizumab

Eine Phase-II-Studie ergab für die Kombination von Fluorouracil und Leucovorin (5-FU/LV) mit Bevacizumab gegenüber einer alleinigen Therapie mit 5-FU/LV einen signifikanten Überlebensvorteil (14). Eine nachfolgende randomisierte Phase-II-Studie in der Erstlinientherapie des metastasierenden Kolonkarzinoms zeigte eine signifikant höhere Ansprechrate sowie ein verlängertes progressionsfreies Überleben für Patienten, die mit Bolus-5-FU/LV und Bevacizumab behandelt wurden. Im Gegensatz zu denjenigen Patienten, die 5-FU/LV zusammen mit Placebo erhielten, verlängerte sich das mittlere progressionsfreie Überleben von 5,5 auf 9,2 Monate ( $p = 0,0002$ ) (15). Eine Metaanalyse von drei unabhängigen Studien in der Erstlinientherapie zum Vergleich der Kombination von 5-FU/LV mit Bevacizumab gegenüber 5-FU/LV allein oder mit Irinotecan (IFL) zeigte ein signifikant längeres Gesamtüberleben für Patienten, die mit Bevacizumab behandelt wurden (17,9 vs. 14,6 Monate,  $p = 0,008$ ) (16). Eine randomisierte Phase-III-Studie verglich die Erstlinientherapie mit Irinotecan,

5-FU und Leucovorin (IFL) gegenüber derselben Kombination mit Bevacizumab. Das mediane Überleben verbesserte sich durch die Addition von Bevacizumab von 15,6 auf 20,3 Monate ( $p < 0,001$ ) (17). Diese Studie führte zur Zulassung von Bevacizumab in der Erstlinientherapie des metastasierten Kolonkarzinoms. Die BICC-C-Studie zeigte ein um 5,5 Monate verbessertes medianes Überleben mit FOLFIRI (23,1 Monate) gegenüber IFL (17,6 Monate). In einer Anpassung wurde ab 2004 in den beiden weitergeführten Armen zusätzlich Bevacizumab verabreicht. Die Studienresultate zeigen, dass Bevacizumab zusammen mit dem FOLFIRI-Schema verabreicht werden kann und dass die Kombination FOLFIRI und Bevacizumab der Kombination IFL und Bevacizumab überlegen ist (18).

In der NO16966-Studie wurde die Therapie mit Bevacizumab zusammen mit einer oxaliplatinbasierten Chemotherapie untersucht. In dieser vierarmigen Studie wurden die Patienten primär zwischen einer Therapie mit Capecitabin (Xeloda®) und Oxaliplatin (XELOX) beziehungs-

weise 5-FU und Oxaliplatin (FOLFOX-4) randomisiert. Eine zweite Randomisierung entschied über die zusätzliche Gabe von Bevacizumab versus Placebo. In dieser Studie zeigte sich ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben (PFS) für Patienten, die die Chemotherapie plus Bevacizumab erhielten (media-

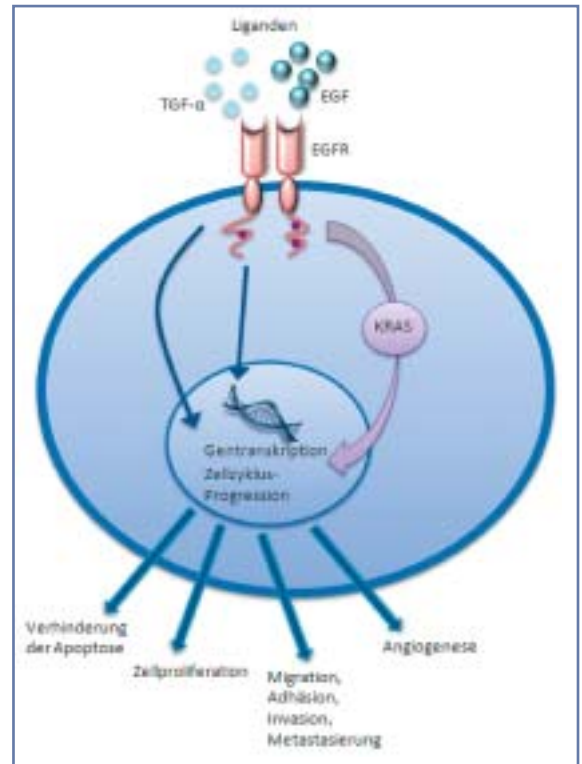


Abbildung: KRAS und die EGFR-Signalkaskade

Tabelle 1:  
**Überblick über häufig eingesetzte Chemotherapieschemata bei metastasierendem Kolonkarzinom**

Schema	Substanzen	Dosierung	Applikation	Tag	Wiederholung
FOLFOX-4	Leucovorin	200 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (2 h)	d1 + 2	Alle 2 Wochen
	Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (2 h)	d1	
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (Bolus)	d1 + 2	
		600 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (22 h)	d1 + 2	
FOLFOX-6	Leucovorin	400 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (2 h)	d1	Alle 2 Wochen
	Oxaliplatin	100 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (2 h)	d1	
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (Bolus)	d1	
		2400-3000 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (46 h)	d1 + 2	
FOLFOX-7	Leucovorin	400 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (2 h)	d1	Alle 2 Wochen
	Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (2 h)	d1	
	5-FU	2400 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (46 h)	d1 + 2	
XELOX	Oxaliplatin	130 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (2 h)	d1	Alle 3 Wochen
	Capecitabin	1000 mg/m <sup>2</sup>	p.o. 2 x tgl.	d1 - 14	
FOLFIRI	Leucovorin	400 mg/m <sup>2</sup>	i.v.	d1	Alle 2 Wochen
	Irinotecan	180 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (90 min)	d1	
	5-FU	400 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (Bolus)	d1	
		2400 mg/m <sup>2</sup>	i.v. (46 h)	d1	

Tabelle 2:

**Randomisierte Phase-III-Studien für Bevacizumab**

Studie	Behandlungsarme	n	RR [%]	PFS [Monate]	OS [Monate]
<b>Erstlinientherapie</b>					
Kabbinavar 2003 (14)	5-FU/LV	36	17	5,2	13,8
	5-FU/LV + Bev (5 mg/kg)	35	40*	9,0*	21,5
	5-FU/LV + Bev (10 mg/kg)	33	24	7,2	16,1
AVF 2107 2004 (17)	IFL	411	34,8	6,2	15,6
	IFL + Bev	402	44,8*	10,6*	20,3*
	5-FU/LV + Bev	110	40,0	8,8	18,3
Kabbinavar 2005 (15)	5-FU/LV oder IFL	241	24,5	5,55	14,6
	5-FU/LV + Bev	249	34,1*	8,77*	17,9*
	NO 16966	FOLFOX oder XELOX	701	38	8,0
2008 (19)	FOLFOX oder XELOX + Bev	699	38	9,4*	21,3
<b>Zweitlinientherapie</b>					
ECOG E3200	FOLFOX	291	8,6	4,7	10,8
2007 (37)	FOLFOX + Bev 10 mg/kg	289	22,7*	7,3*	12,9*
	Bev 10 mg/kg	243	3,3	2,7	10,2

\*signifikant, p-Wert < 0,05

nes PFS: 9,4 vs. 8,0 Monate, p = 0,0023). Sowohl Ansprechraten als auch die Überlebenszeit waren im Vergleich zu Patienten, die ohne Bevacizumab behandelt wurden, gleich (19). *Tabelle 2* gibt einen Überblick über randomisierte Studien zum Einsatz von Bevacizumab.

**Therapiedauer**

Eine offene Frage ist zurzeit die Dauer der Bevacizumabtherapie. Aus dem BRiTE-Register (= Bevacizumab Regimens Investigation of Treatment Effects and Safety) gibt es Hinweise, dass eine Behandlung bis zur Progression einen Vorteil gegenüber einem früheren Abbruch der Bevacizumabbehandlung bringt (20). Allerdings sind diese Daten mit grosser Vorsicht zu interpretieren, da es sich hierbei nicht um eine prospektiv randomisierte Studie handelt und die eingeschlossene Patientenpopulation sehr heterogen ist. Die Schweizerische Arbeitsgemeinschaft für Klinische Krebsforschung (SAKK) untersucht derzeit im Rahmen der randomisierten Studie SAKK41/06 den Wert einer Erhaltungstherapie mit Bevacizumab bis zur Progression gegenüber einer alleinigen Beobachtung bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, die auf eine Erstlinien-Chemotherapie mit Irinotecan oder Oxaliplatin in Kombination mit Bevacizumab angesprochen haben. Resultate aus dieser Studie werden 2011 erwartet.

**Nebenwirkungen**

Bevacizumab wird von den meisten Patienten relativ gut toleriert. Bevacizumab-assoziierte Komplikationen umfassen vor allem die arterielle Hypertonie. Eine behandlungsbedürftige Hypertonie tritt bei zirka 5% aller Patienten auf und lässt sich in der Regel mit einer gängigen antihypertensiven Therapie einstellen. Seltenere treten auch Hämorrhagien (3%), Perforationen im Gastrointestinaltrakt (2%), Proteinurie (1%), Wundheilungsstörungen (1%) sowie arterielle Thromboembolien (1%) auf (21).

Bevacizumab ist in der Schweiz als Erstlinientherapie zusammen mit 5-FU allein oder einer oxaliplatin- respektive irinotecanbasierten Chemotherapie und als Zweitlinientherapie in Kombination mit FOLFOX zugelassen.

**Chemotherapien plus Cetuximab**

In einer Phase-II-Studie wurde Cetuximab nach Versagen einer irinotecanbasierten Chemotherapie gegenüber einer Placebobehandlung untersucht. Von insgesamt 57 untersuchten Patienten zeigten 10,5% eine partielle Remission, die mediane Überlebenszeit betrug 6,4 Monate (22). Aufgrund dieser Daten wurden in der BOND-Studie (Bowel Oncology with Cetuximab Antibody) Patienten mit EGFR-exprimierenden Tumoren nach Versagen einer irinotecanbasierten Che-

motherapie zwischen einer alleinigen Behandlung mit Cetuximab und einer Kombinationstherapie aus Irinotecan und Cetuximab randomisiert. Es zeigte sich mit der Kombination eine höhere Ansprechrate sowie ein verlängertes medianes Intervall bis zur Tumorprogression (4,1 vs. 1,5 Monate) (10). Eine Cetuximabmonotherapie nach Versagen der chemotherapeutischen Optionen (5-FU/LV, Oxaliplatin, Irinotecan) zeigte gegenüber einer supportiven Therapie (Best Supportive Care, BSC) einen Überlebensvorteil mit einer medianen Überlebenszeit von 6,1 versus 4,6 Monate (p = 0,005). In dieser Studie (NCIC CO.17) zeigte sich trotz vermehrtem Auftreten von Nebenwirkungen unter der Therapie mit Cetuximab eine länger erhaltene Lebensqualität (23). Die EPIC-Studie (Eribitux Plus Irinotecan for Metastatic Colorectal Cancer) untersuchte die Kombination von Irinotecan mit Cetuximab in der Zweitlinienbehandlung des metastasierten EGFR-exprimierenden Kolonkarzinoms bei Patienten, die bereits eine oxaliplatinbasierte Chemotherapie erhalten hatten. Die Therapie mit der Kombination zeigte gegenüber einer alleinigen Irinotecanbehandlung eine Verbesserung der Ansprechraten (16,4 vs. 4,2%) sowie des PFS (median 4,0 vs. 2,6 Monate). Allerdings zeigte sich hinsichtlich des primären Endpunkts (Gesamtüberleben) kein Unterschied, was darauf zurückzuführen ist, dass etwa 50% der Patienten, die mit Irinotecan alleine behandelt wurden, im weiteren Verlauf der Therapie auch Cetuximab erhielten («cross-over») (24). Zusammenfassend lässt sich aus der NCIC CO.17-Studie (23) sowie der EPIC-Studie (24) schliessen, dass Patienten mit EGFR-exprimierendem, metastasiertem Kolonkarzinom nach Versagen einer konventionellen Chemotherapie Cetuximab erhalten sollten. Die CRYSTAL-Studie untersuchte den Einsatz von Cetuximab in der Erstlinienbehandlung des Kolonkarzinoms. 1217 Patienten mit EGFR-exprimierendem Kolonkarzinom wurden zwischen FOLFIRI und FOLFIRI plus Cetuximab randomisiert. Wiederum zeigten sich signifikant höhere Ansprechraten (46,9 vs. 38,7%) sowie ein signifikant verlängertes PFS (8,9 vs. 8,0 Monate) durch die Kombination (25). Ein Überblick über die Studien mit Cetuximab findet sich in der *Tabelle 3*.

**Entscheidende Bedeutung des KRAS-Status**

Ein zunehmendes Verständnis der EGF-vermittelten intrazellulären Signalwege führte zur Untersuchung potenzieller Biomarker für Cetuximab. Das Hauptaugenmerk richtete sich auf die Mutation im KRAS-Gen. KRAS spielt eine zentrale Rolle innerhalb der EGFR-induzierten Signalkaskaden. In 3 bis 50% aller Kolonkarzinome finden sich KRAS-Mutationen (26). In einer retrospektiven Auswertung der OPUS-Studie, in welcher FOLFOX plus Cetuximab gegenüber einer alleinigen Behandlung mit FOLFOX als Primärtherapie des metastasierten Kolonkarzinoms untersucht wurde, zeigte sich kein zusätzlicher Nutzen von Cetuximab bei Patienten mit nachgewiesener KRAS-Mutation. Hier ergab sich sogar ein signifikant schlechteres PFS bei den mit Cetuximab behandelten Patienten (median 5,5 vs. 8,6 Monate,  $p = 0,02$ ). Umgekehrt hatten Patienten mit einem KRAS-Wildtyp-Status ein signifikant längeres PFS, wenn sie Cetuximab erhielten (7,7 vs. 7,2 Monate,  $p = 0,02$ ) (27). Zu einem gleichen Schluss kam die retrospektive Analyse der CRYSTAL- (25) sowie der NCIC-CO.17-Studie mit Cetuximab alleine (28). Aufgrund dieser Resultate (zusammengefasst in *Tabelle 4*) wurde die Indikationsstellung für Cetuximab angepasst, sodass vor dessen Einsatz die Gewebeanalyse hinsichtlich des KRAS-Status zwingend ist. Mehrere Arbeiten konnten zeigen, dass es kaum Abweichungen zwischen dem KRAS-Status im Primärtumor und demjenigen in Metastasen gibt, sodass auf eine erneute Biopsie und Mutationsanalyse verzichtet werden kann, wenn das Resultat aus dem Primärtumor schon bekannt ist (29). In der Schweiz ist Cetuximab zusammen mit Irinotecan nach vorherigem Versagen einer irinotecanbasierten Chemotherapie zugelassen.

**Nebenwirkungen**

Die Nebenwirkungen von Cetuximab betreffen vor allem die Haut. 50 bis 100% aller Patienten entwickeln unter der Therapie mit Cetuximab eine verschieden stark ausgeprägte Hauttoxizität. Die häufigsten Reaktionen umfassen papulo-pustulöse Hautveränderungen im Bereich des Gesichts und Stamms, trockene und

Tabelle 3:

**Randomisierte Phase-III-Studien für Cetuximab**

Studie	Behandlungsarme	n	RR [%]	PFS [Monate]	OS [Monate]
<i>Erstlinientherapie</i>					
CRYSTAL 2009 (25)	FOLFIRI FOLFIRI + Cetuximab	599 599	38,7 46,9*	8,0 8,9*	18,6 19,9
OPUS 2009 (27)	FOLFOX FOLFOX + Cetuximab	168 169	36 46	7,2 7,2	
<i>Zweitlinientherapie</i>					
EPIC 2008 (24)	Irinotecan Irinotecan + Cetuximab	650 648	4,2 16,4*	2,6 4,0*	9,99 10,71
<i>Drittlinientherapie</i>					
NCIC CO.17 2007 (23)	Best Supportive Care (BSC) Cetuximab + BSC	285 287	0 8*	1,8 1,9*	4,6 6,1*
BOND 2004 (10)	Cetuximab Irinotecan + Cetuximab	111 218	10,8 22,9*	1,5 4,1*	6,9 4,8

\*signifikant, p-Wert < 0,05

Tabelle 4:

**KRAS-Mutationsanalyse in randomisierten Studien zum Einsatz von Cetuximab**

Studie	n	KRAS-Mut. [%]	Behandlungsarme	RR [%]		PFS [Monate]		OS [Monate]	
				WT	Mut.	WT	Mut.	WT	Mut.
<i>Erstlinientherapie</i>									
CRYSTAL 2009 (25)	540	35,6	FOLFIRI FOLFIRI + Cet	43,2 59,3*	40,2 36,2	8,7 9,9*	8,1 7,6	21 24,9	17,7 17,5
OPUS 2009 (27)	233	42	FOLFOX FOLFOX + Cet	37 61*	49 33	7,2 7,7*	8,6 5,5*		
<i>Drittlinientherapie</i>									
NCIC CO.17 2007 (28)	394	42,3	Cetuximab BSC	12,8 0	1,2 0	3,7 1,9*	1,8 1,8	9,5 4,8*	4,5 4,6

\*signifikant, p-Wert < 0,05

juckende Haut, Paronychie und Haarverlust. Mehrere Arbeiten zeigten eine positive Korrelation zwischen dem Auftreten von Hautreaktionen und dem Nutzen der Cetuximabtherapie. Weitere häufige Nebenwirkungen sind Infusionsreaktionen sowie Hypomagnesiämie.

**Therapien mit Panitumumab**

Panitumumab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper gegen den EGF-Rezeptor. In einer Phase-III-Studie wurde Panitumumab mit einer rein supportiven Therapie bei 463 Patienten mit progredientem, metastasiertem Kolonkarzinom nach vorangehender Chemotherapie mit 5-FU, Oxaliplatin und Irinotecan verglichen. Es zeigte sich ein

signifikant längeres PFS (median 8 vs. 7,3 Wochen,  $p < 0,0001$ ) unter Panitumumab. Das Gesamtüberleben der beiden Patientengruppen war allerdings nicht unterschiedlich (30). Eine retrospektive Analyse dieser Studien zeigte, dass hauptsächlich Patienten mit einem KRAS-Wildtyp-Status von der Therapie mit Panitumumab profitieren (26). Die unter Panitumumab auftretenden Nebenwirkungen korrespondieren mit denjenigen unter Cetuximab, so entwickeln rund 90% der Patienten eine Hauttoxizität. Da es sich bei Panitumumab um einen vollständig humanen Antikörper handelt, treten Infusionsreaktionen seltener als unter Cetuximab auf, und es ist in der Regel auch kein Routineeinsatz eines Antihistaminikums notwendig.

In der Schweiz ist Panitumumab als Monotherapie für Patienten mit KRAS-Wildtyp zugelassen, die vorher mit 5-FU, Oxaliplatin und Irinotecan behandelt wurden.

### Panitumumab in der Erstlinientherapie

Die PRIME-Studie ist die erste Phase-III-Studie, welche Panitumumab zusammen mit FOLFOX-4 als Erstlinientherapie des metastasierten Kolonkarzinoms untersucht. Bei Patienten mit KRAS-Wildtyp zeigte sich eine signifikante Verlängerung des PFS (9,6 vs. 8,0 Monate,  $p = 0,0234$ ) (31). Eine Phase-II-Studie untersucht die Kombination von Panitumumab mit FOLFIRI in der Erstlinientherapie, auch hier liegen erst Toxizitätsdaten vor (32).

### Behandlungen mit neuen Substanzen

Verschiedene andere molekulare Substanzen, darunter die bei anderen Tumorarten bereits zugelassenen Medikamente Gefitinib (Iressa®), Erlotinib (Tarceva®) oder Sunitinib (Sutent®), werden für die Therapie des metastasierten Kolonkarzinoms untersucht. Die meisten davon befinden sich in frühen klinischen Studien.

Eine weitere interessante Substanz ist Vatalanib (PTK787/ZK222584). Es handelt sich hierbei um einen oralen Angiogenesehemmer, der alle bekannten VEGF-Tyrosinkinase-Rezeptoren blockiert. Zurzeit laufen 2 randomisierte Phase-III-Studien mit Vatalanib beim kolorektalen Karzinom. Eine Interimsanalyse der CONFIRM2-Studie zeigte ein signifikant längeres progressionsfreies Überleben für Patienten, die mit FOLFOX-4 und Vatalanib behandelt wurden, gegenüber denjenigen, die FOLFOX-4 alleine erhielten (33).

Ob orale VEGFR-Tyrosinkinasehemmer einmal die Anti-VEGF-Antikörper aus der Standardtherapie verdrängen, wird sich zeigen. Für die EGFR-gerichtete Therapie traf dies bisher nicht ein.

### Kombinationstherapie mit mehreren molekularen Substanzen

Aufgrund des unterschiedlichen Wirkungsmechanismus von Bevacizumab und Cetuximab haben verschiedene Studiengruppen eine Kombination der beiden Antikörper untersucht. Bei der

BOND-2-Studie handelt es sich um eine Phase-II-Studie, in welcher Patienten mit irinotecanrefraktärem Kolonkarzinom zwischen Cetuximab plus Bevacizumab (mit oder ohne Irinotecan) randomisiert wurden. Die Ansprechraten betragen 37% für die Antikörperkombination und 20% für die alleinigen Antikörper. Das mediane Überleben lag bei 14,5 respektive 11,4 Monaten. Die Toxizität der Therapie lag im erwarteten Rahmen, allerdings lag die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Grad-3-Hautreaktion mit 20% über der Rate, die aus Studien mit Cetuximab alleine bekannt sind (34). Aus der Studie wurde der Schluss gezogen, dass die Kombination zweier Antikörper mit oder ohne Irinotecan möglich ist.

### Erstlinientherapie

Ausgehend von diesen Phase-II-Resultaten wurde die CAIRO2-Studie in der Erstlinientherapie lanciert. Randomisiert wurden 730 Patienten für eine Behandlung mit Capecitabin, Oxaliplatin und Bevacizumab mit oder ohne Cetuximab. Ansprechraten (40,6 vs. 43,9%,  $p = 0,44$ ) und Gesamtüberleben (median 20,4 vs. 20,3 Monate,  $p = 0,21$ ) waren vergleichbar. Überraschenderweise war das mittlere PSF in der Patientengruppe, die beide Antikörper (Bevacizumab und Cetuximab) erhielt, schlechter als dasjenige der Gruppe ohne Cetuximab (9,4 vs. 10,7 Monate,  $p = 0,019$ ). Eine retrospektive Datenauswertung konnte keinen Stellenwert der KRAS-Mutationsanalyse hinsichtlich der Therapie mit Cetuximab finden (35). Die PACCE-Studie untersuchte die Kombinationstherapie von Bevacizumab und Panitumumab (zusammen mit einer Chemotherapie). Erneut zeigten sich keine Vorteile für die Kombination beider Antikörper, sondern lediglich vermehrte Nebenwirkungen (36). Die Ursache für die fehlende Wirksamkeit der Kombination von Antikörpern ist weiterhin unklar. Für den klinischen Alltag gilt, dass es für die Kombination von zwei Antikörpern keine Indikation gibt.

### Zusammenfassung

Molekulare Therapien haben die Behandlungsoptionen bei Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom deutlich erweitert. Der Mutationsstatus von KRAS im Tumor hat einen prädiktiven

Wert hinsichtlich einer Anti-EGFR-Behandlung. Für die Therapie mit Bevacizumab gibt es bis heute keine molekularen Marker. Die Kombination von Bevacizumab zusammen mit Cetuximab oder Panitumumab muss vermieden werden. Die Resultate laufender Studien mit neuen, molekularen Medikamenten werden mit grossem Interesse erwartet. ▲

**Dr. med. Sacha Rothschild**  
(Korrespondenzadresse)  
E-Mail: sacha.rothschild@dkf.unibe.ch

**Dr. med. Oliver Gautschi**  
Universitätsklinik für Medizinische Onkologie  
Inselspital  
3010 Bern  
sowie  
Departement Klinische Forschung  
Universität Bern  
3010 Bern

Potenzielle Interessenkonflikte: keine (Erstautor, S.R.)  
(Koautor, O.G.: Teilnahme an Advisory Boards von Amgen, Merck Serono und Roche Schweiz)

### Quellen:

- Jemal A, Siegel R, et al.: Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57: 43–66.
- Van Cutsem E, Geboes K: The multidisciplinary management of gastrointestinal cancer. The integration of cytotoxics and biologicals in the treatment of metastatic colorectal cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2007; 21: 1089–1108.
- de Gramont A, Figuer A, et al.: Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *JCO* 2000; 18: 2938–2947.
- Saltz LB, Cox JV, et al.: Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *Irinotecan Study Group. NEJM* 2000; 343: 905–914.
- Grothey A, Sargent D, et al.: Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *JCO* 2004; 22: 1209–1214.
- Koopman M, Antonini NF, et al.: Sequential versus combination chemotherapy with capecitabine, irinotecan, and oxaliplatin in advanced colorectal cancer (CAIRO): a phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 370: 135–142.
- Ferrara N, Gerber HP, LeCouter J: The biology of VEGF and its receptors. *Nat Med* 2003; 9: 669–676.
- Hicklin DJ, Ellis LM: Role of the vascular endothelial growth factor pathway in tumor growth and angiogenesis. *JCO* 2005; 23: 1011–1027.
- Takahashi Y, Kitadai Y, et al.: Expression of vascular endothelial growth factor and its receptor, KDR, correlates with vascularity, metastasis, and proliferation of human colon cancer. *Cancer Res* 1995; 55: 3964–3968.
- Cunningham D, Humblet Y, et al.: Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *NEJM* 2004; 351: 337–345.

11. Porebska I, Harlozinska A, Bojarowski T: Expression of the tyrosine kinase activity growth factor receptors (EGFR, ERB B2, ERB B3) in colorectal adenocarcinomas and adenomas. *Tumour Biol* 2000; 21: 105–115.
12. Messa C, Russo F, et al.: EGF, TGF- $\alpha$ , and EGF-R in human colorectal adenocarcinoma. *Acta Oncol* 1998; 37: 285–289.
13. Ciardiello F, Tortora G: A novel approach in the treatment of cancer: targeting the epidermal growth factor receptor. *Clin Cancer Res* 2001; 7: 2958–2970.
14. Kabbinavar F, Hurwitz H, et al.: Phase II, randomized trial comparing bevacizumab plus fluorouracil (FU)/leucovorin (LV) with FU/LV alone in patients with metastatic colorectal cancer. *JCO* 2003; 21: 60–65.
15. Kabbinavar FF, Schulz J, et al.: Addition of bevacizumab to bolus fluorouracil and leucovorin in first-line metastatic colorectal cancer: results of a randomized phase II trial. *JCO* 2005; 23: 3697–3705.
16. Kabbinavar FF, Hambleton J, et al.: Combined analysis of efficacy: the addition of bevacizumab to fluorouracil/leucovorin improves survival for patients with metastatic colorectal cancer. *JCO* 2005; 23: 3706–3712.
17. Hurwitz H, Fehrenbacher L, et al.: Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *NEJM* 2004; 350: 2335–2342.
18. Fuchs CS, Marshall J, et al.: Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: results from the BICC-C Study. *JCO* 2007; 25: 4779–4786.
19. 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. *JCO* 2008; 26: 2013–2019.
20. Grothey A, Sugrue MM, et al.: Bevacizumab beyond first progression is associated with prolonged overall survival in metastatic colorectal cancer: results from a large observational cohort study (BRiTE). *JCO* 2008; 26: 5326–5334.
21. Van Cutsem E, Rivera F, et al.: Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study. *Ann Oncol* 2009; 20: 1842–1847.
22. Saltz LB, Meropol NJ, et al.: Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that expresses the epidermal growth factor receptor. *JCO* 2004; 22: 1201–1208.
23. Jonker DJ, O'Callaghan CJ, et al.: Cetuximab for the treatment of colorectal cancer. *NEJM* 2007; 357: 2040–2048.
24. 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. *JCO* 2008; 26: 2311–2319.
25. Van Cutsem E, Kohne CH, et al.: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *NEJM* 2009; 360: 1408–1417.
26. Amado RG, Wolf M, et al.: Wild-type KRAS is required for panitumumab efficacy in patients with metastatic colorectal cancer. *JCO* 2008; 26: 1626–1634.
27. Bokemeyer C, Bondarenko I, et al.: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *JCO* 2009; 27: 663–671.
28. Karapetis CS, Khambata-Ford S, et al.: K-ras mutations and benefit from cetuximab in advanced colorectal cancer. *NEJM* 2008; 359: 1757–1765.
29. Artale S, Sartore-Bianchi A, et al.: Mutations of KRAS and BRAF in primary and matched metastatic sites of colorectal cancer. *JCO* 2008; 26: 4217–4219.
30. Van Cutsem E, Peeters M, et al.: Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *JCO* 2007; 25: 1658–1664.
31. Douillard J, Siena S, Cassidy J, et al.: Randomized phase 3 study of panitumumab with FOLFOX4 compared to FOLFOX4 alone as 1st-line treatment (tx) for metastatic colorectal cancer (mCRC): the PRIME trial. *Eur J Cancer* 2009; 7(2): LBA10.
32. Greil R, Letocha H, et al.: Updated analysis of a phase II study (20060314) of panitumumab (pmab) with FOLFIRI as first-line treatment of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). *JCO* 2009; 27: 4085.
33. Kohne CH, Bajetta E, et al.: Final results of CONFIRM 2: A multinational, randomized, double-blind, phase III study in 2nd line patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) receiving FOLFOX4 and PTK787/ZK 222584 (PTK/ZK) or placebo. *JCO* 2007; 25: 4033.
34. Saltz LB, Lenz HJ, et al.: Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *JCO* 2007; 25: 4557–4561.
35. Tol J, Koopman M, et al.: Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *NEJM* 2009; 360: 563–572.
36. Hecht JR, Mitchell E, et al.: A randomized phase III trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *JCO* 2009; 27: 672–680.
37. 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. *JCO* 2007; 25: 1539–1544.