

**Metastasiertes Kolorektalkarzinom****Tumorlokalisation und Immuntherapie im Fokus**

**Die aktuelle Diskussion zur prädiktiven und prognostischen Bedeutung von rechts- versus linksseitigen Kolonkarzinomen und des Mutationsstatus hinsichtlich der Wahl einer Anti-EGFR- oder Anti-VEGF-Therapie war auch auf dem diesjährigen ASCO-GI wieder dominant. Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren hält bei Subgruppen (Mikrosatelliteninstabilität) weiter Einzug.**

**Bevacizumab****Gute Wirksamkeit bei rechts- und linksseitigen Tumoren**

Im Gegensatz zur EGFR-basierten Strategie, die sich in der Erstlinientherapie des mKRK praktisch nur bei linksseitigen Primärtumoren als effektiv erwies, scheint die generelle Wirksamkeit der Antiangiogenese mit Bevacizumab (VEGFR-Antikörper) unabhängig von der Tumorlokalisation zu sein – wobei Patienten mit rechtsseitigen Tumoren generell eine schlechtere Prognose aufweisen als jene mit linksseitiger Lokalisation.

Fotios Loupakis aus Italien präsentierte dazu eine retrospektive Analyse (1) von gepoolten Daten der beiden randomisierten Phase-III-Studien AVF2017g und NO16966 zur Firstline-Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab. Untersucht wurde der Einfluss von Bevacizumab auf das Überleben in Abhängigkeit von der Tumorlokalisation. Von insgesamt 2214 Patienten mit bekannter Seitenlokalisation hatten 73% einen linksseitigen und 27% einen rechtsseitigen Tumor (definiert als links bzw. rechts der Milzflexur). Unter Bevacizumab plus Chemotherapie waren im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie das PFS und das OS sowohl bei linksseitigen als auch rechtsseitigen Tumoren im ähnlichen Ausmass verbessert:

- medianes PFS: 10,0 (vs. 8,2) Monate (HR: 0,76) für linksseitige Tumoren und 8,7 (vs. 5,8) Monate (HR: 0,75) für rechtsseitige Tumoren;
- medianes OS: 23,5 (vs. 20,8) Monate (HR: 0,85) für linksseitige Tumoren und 18,3 (vs. 15,6) Monate (HR: 0,82) für rechtsseitige Tumoren.

Für die beiden Subgruppen gemäss Tumorlokalisation wurde im Interaktionstest für das PFS und OS kein signifikantes Ergebnis erzielt, was darauf schliessen

lässt, dass die Patienten unabhängig von der Seitenlokalisation des Primärtumors von Bevacizumab profitieren.

**Bevacizumab plus Erlotinib  
Tumorlokalisation für Prognose  
und Therapie entscheidend**

Dass beim mKRK die Lokalisation des Primärtumors prognostisch und prädiktiv von Bedeutung ist, bestätigt eine aktuelle Subgruppenanalyse der DREAM-Studie (2). Untersucht wurde der Einfluss der Seitenlokalisation des Primärtumors auf den Effekt der Wirkung des EGFR-Tyrosinkinasehemmers Erlotinib in Kombination mit Bevacizumab in der Erhaltungstherapie beim mKRK.

Zur Erinnerung: Mit der Phase-III-Studie DREAM (Tournigand C et al., Lancet Oncol 2015) konnte beim nicht vorbehandelten mKRK erstmals gezeigt werden, dass die kombinierte VEGFR-EGFR-Hemmung mit Bevacizumab plus Erlotinib als Erhaltungstherapie nach bevacizumabhaltiger Induktionstherapie das PFS signifikant verlängern kann. In der

aktuellen Analyse, die Benoist Chibaudel aus England präsentierte, wiesen Patienten mit linksseitigen Tumoren im Vergleich zur rechtsseitigen Lokalisation ein besseres PFS (median 10,7 vs. 9,2 Monate) und OS (median 33,1 vs. 21,4 Monate) auf, unabhängig vom KRAS-Mutationsstatus. Dagegen zeigte die zusätzliche EGFR-Hemmung mit Erlotinib bei linksseitigen Wildtyp-Tumoren nur einen mässigen Nutzen und bei rechtsseitigen KRAS-mutierten Tumoren keinen Effekt.

**Zweitlinientherapie –  
Ramucirumab plus FOLFIRI  
Kombination wirkt unabhängig  
vom RAS-Status**

Der VEGFR2-Antikörper Ramucirumab ist in Kombination mit FOLFIRI in der Zweitlinie des mKRK nach Versagen der Erstlinientherapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin zugelassen. In der Phase-III-Zulassungsstudie RAISE (Spratlin JL et al., JCO 2010) führte die Hinzunahme von Ramucirumab zur Chemotherapie zu einer signifikanten Verlängerung des medianen OS (13,3 vs. 11,7 Monate; HR: 0,84; p = 0,02).

Takayuki Yoshino aus Japan präsentierte auf dem ASCO-GI eine retrospektive Analyse der Biomarkerprofile (3), die darauf hindeutet, dass Ramucirumab unabhängig vom RAS-Status wirkt, dass aber insbesondere BRAF-mutierte Patienten

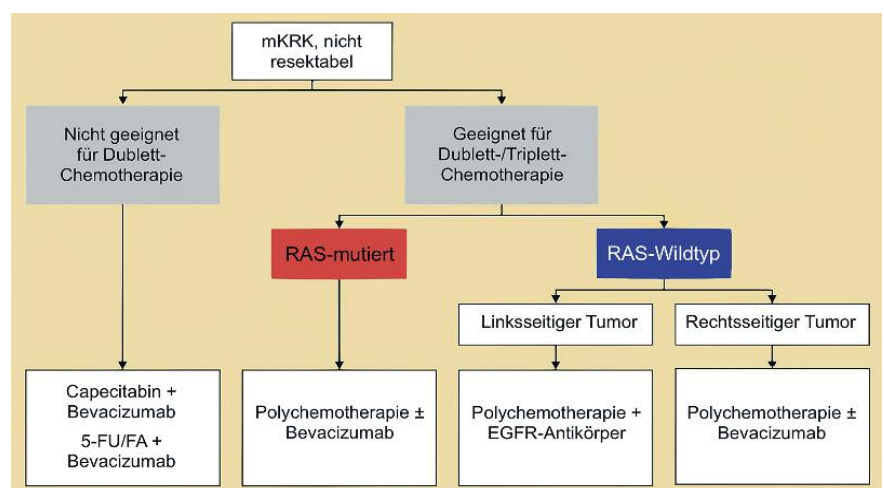


Abbildung: Wahl der Erstlinientherapie beim mKRK nach Allgemeinzustand, Mutationsstatus und Tumorlokalisation (adaptiert nach [7])

von Ramucirumab zu profitieren scheinen. So erreichten Patienten mit RAS-Mutation (n = 579) durch Ramucirumab ein gleich gutes OS (median 12,9 Monate für Ramucirumab + FOLFIRI vs. 11,5 Monate für Placebo + FOLFIRI; HR: 0,86) wie Patienten mit RAS/RAF-Wildtyp (n = 292) (median 16,2 vs. 15,5 Monate; HR: 0,86). BRAF-mutierte Patienten (n = 41) schienen aber insbesondere von Ramucirumab zu profitieren (medianes OS: 9,0 vs. 4,2 Monate; HR: 0,54).

Der Plasmaspiegel von VEGF-D erwies sich dabei nicht als prädiktiver Marker für den Nutzen von Ramucirumab: Sowohl BRAF-mutierte Patienten mit niedrigem als auch mit hohem VEGF-D profitierten. Diese Ergebnisse sind jedoch mit Vorsicht zu interpretieren, da die Anzahl Patienten mit BRAF-Mutationen sehr klein war.

### Kombinationsimmuntherapie

Die Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren zeigte auch beim mKRK bereits beachtliche Erfolge. Allerdings profitieren nur Patienten mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-high), nicht aber Patienten mit MSI-low- oder mikrosatellitenstabilen (MSS)-Tumoren. Verursacht wird die MSI durch einen DNA-Mismatch-Reparatur-Defekt (dMMR), der bei etwa 4% der mKRK vorliegt. «MSI-high-Patienten» profitieren oft weniger von einer klassischen Chemotherapie und benötigen daher dringend neue Therapieoptionen.

### Nivolumab plus Ipilimumab bei dMMR/MSI-high-Status

Die nicht randomisierte Zwei-Kohorten-Studie der Phase-II CheckMate-142 untersuchte bei stark vorbehandelten mKRK-Patienten mit dMMR/MSI-high-Status die Wirksamkeit von Nivolumab als Monotherapie (Kohorte 1, n = 74) und in Kombination mit Ipilimumab (Kohorte 2, n = 119). Die Ergebnisse der Kohorte 1 wurden bereits auf dem ASCO-GI 2017 vorgestellt (Overman MJ et al., Abstr. 519).

André Thierry aus Frankreich präsentierte nun erstmals die Daten der Kohorte 2 mit einem medianen Follow-up von 13,4 Monaten (5). Da die beiden Checkpoint-Inhibitoren Nivolumab und Ipilimumab die Aktivierung von T-Zellen auf unterschiedliche Weise verstärken, war durch ihren kombinierten Einsatz eine synergis-

tische Wirkung zu erwarten. Tatsächlich erhöhte die Hinzunahme von Ipilimumab zu Nivolumab im indirekten Vergleich mit Kohorte 1 die objektive Ansprechrate von 31% auf 55% und die Krankheitskontrollrate von 69% auf 80%. Das Ansprechen war bei den meisten Patienten dauerhaft und unabhängig von der PD-L1-Expression, dem BRAF- oder KRAS-Status oder einem anamnestischen Lynch-Syndrom.

Zum Zeitpunkt der Analyse sprachen 94% der Patienten weiterhin auf die Therapie an. Nach einem Jahr waren noch 71% der Patienten ohne Progress und 85% noch am Leben. Auch in Kohorte 1 zeigten sich lange Ansprechdauern, bei 64% der Patienten bis zu einem Jahr. Die 1-Jahres-PFS- und -OS-Rate lag in Kohorte 1 bei 44% (bzw. 72%).

Die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab wurde insgesamt gut vertragen, und es gab auch keine neuen Sicherheitssignale oder Todesfälle. Die Rate schwerer Nebenwirkungen (Grad 3 und 4) betrug 32% (vs. 20% in Kohorte 1), und nur 13% der Patienten (vs. 7%) mussten die Therapie wegen Nebenwirkungen abbrechen. Für die Praxis besonders relevant ist, dass sich die Lebensqualität unter der Kombination im Behandlungsverlauf deutlich verbesserte.

Zusammenfassend kann bei mKRK-Patienten mit dMMR/MSI-high-Status sowohl durch die Nivolumab-Monotherapie als auch durch Nivolumab plus Ipilimumab ein dauerhaftes Ansprechen erreicht werden, wobei die Kombination effektiver sein dürfte (kein randomisierter prospektiver Vergleich). Nivolumab plus Ipilimumab stellt einen potenziell neuen Standard für diese Subgruppe dar.

### PD-L1/MEK-Inhibition als neuer Standard bei MSS-/MSI-low-Tumoren?

Ein spannender Therapieansatz bei immuntherapierefraktären mKRK-Patienten mit Mikrosatellitenstabilität (MSS) ist Atezolizumab (PD-L1-Inhibitor) in Kombination mit Cobimetinib (MEK-Inhibitor).

In einer Phase-Ib-Studie (6) mit 84 stark vorbehandelten Patienten (79% hatten mehr als 5 Vortherapien) sprachen 8% der Patienten auf die kombinierte PD-L1/MEK-Immuntherapie mit partieller Remission als bestem Ansprechen an, und weitere 23% erreichten eine Stabili-

sierung. Von 52 Patienten war der MSI-Status bekannt: 42 waren mikrosatellitenstabil (MSS), 9 MSI-low und 1 MSI-high. Ein dauerhaftes Ansprechen wurde in MSS- sowie MSI-low-Patienten und unabhängig vom KRAS-Status gesehen. Die mediane Ansprechdauer lag in der Gesamtkohorte bei 14,3 Monaten. Nach einem Jahr lebten noch 43% der Patienten (51% mit MSS), und das mediane OS betrug 9,8 Monate (13 Monate bei MSS). Die Kombination war insgesamt gut verträglich.

Die häufigsten Nebenwirkungen von Grad 3 oder 4 mit jeweils 5% waren Rash, Diarrhö, Fatigue und Kreatinkinaseerhöhung, die in 13% der Fälle zum Abbruch von Atezolizumab und in 24% der Fälle zum Abbruch von Cobimetinib führten. Derzeit wird in einer Phase-III-Studie Atezolizumab plus Cobimetinib mit Regorafenib bei mKRK-Patienten in späten Therapielinien verglichen. ■

Gerhard Emrich

Quelle:

Gastrointestinal Cancer Symposium der American Society of Clinical Oncology, San Francisco, Januar 2018.

Referenzen:

- Loupakis F et al.: Efficacy outcomes with bevacizumab added to chemotherapy (bev+CT) compared with chemotherapy alone (CT) in left- and right-sided tumors in metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO-GI 2018; Abstr. 726.
- Chibaudel B et al.: Impact of primary tumor sidedness on erlotinib efficacy in patients with metastatic colorectal cancer treated with bevacizumab maintenance: Results from the DREAM phase III trial. ASCO-GI 2018; Abstr. 737.
- Yoshino T et al.: Are BRAF mutated metastatic colorectal cancer (mCRC) tumors more responsive to VEGFR-2 blockage? Analysis of patient outcomes by RAS/RAF mutation status in the RAISE study – A global, randomized, double-blind, phase III study. ASCO-GI 2018; Abstr. 622.
- Bekaii-Saab TS et al.: Regorafenib dose optimization study (ReDOS): A phase II randomized study of lower starting dose regorafenib compared to standard dose regorafenib in patients with refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) – An ACCRU Network study. ASCO-GI 2018; Abstr. 611.
- Thierry A et al.: Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142. ASCO-GI 2018; Abstr. 553.
- Bendell JC et al.: A phase Ib study of safety and clinical activity of atezolizumab (A) and cobimetinib (C) in patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC). ASCO-GI 2018; Abstr. 560.
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektalkarzinom, Langversion 2.0, 2017, AWMF-Registrierungsnummer: 021/007OL, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 07.03.2018].