

Fortgeschrittenes Kolorektalkarzinom

Neue Wege mit etablierten Substanzen

In der Therapie des fortgeschrittenen Kolorektalkarzinoms werden zurzeit vor allem neue Kombinationen mit etablierten Substanzen bei selektierten Patienten geprüft. Im Folgenden werden Studien, die von der ASCO für eine mündliche Sitzung ausgewählt wurden, sowie wichtige Posterpräsentationen zusammengefasst.

Wt-KRK: Kombination von Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Strategie mit Ramucirumab

Ramucirumab (Cyramza®) ist ein monoklonaler Antikörper, der an den VEGF-Rezeptor bindet, aber einen anderen Wirkmechanismus besitzt als Bevacizumab (Avastin®). Da nach einer Bevacizumab-haltigen Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem/metastasiertem KRAS-Wildtyp-Kolorektalkarzinom (Wt-mKRK) eine weitere antiangiogene Therapie möglicherweise effektiv sein kann, wurde in einer randomisierten Phase-II-Studie die zusätzliche Gabe von Ramucirumab zu Irinotecan plus Cetuximab in der zweiten Therapielinie untersucht (1).

In einer randomisierten Phase-II-Studie erhielten 97 Patienten entweder

- Irinotecan (180 mg/m²) plus Cetuximab (500 mg/m²) (IC) oder
- die Kombination von Ramucirumab (6 mg/kg, q2w), Irinotecan (150 mg/m²) und Cetuximab (400 mg/m²) in modifizierten Dosierungen (mICR).

Die Patienten waren im Median 58 bis 60 Jahre alt und wiesen hälftig einen guten oder sehr guten Allgemeinzustand (ECOG-PS: 0–1) auf. Bei etwa zwei Dritteln der Patienten war der Primärtumor im Kolon und bei einem Drittel im Rektum lokalisiert. 76 bis 77% der Patienten hatten vor Tumorprogress Oxaliplatin erhalten, und die Zeit zwischen letzter Bevacizumab-Gabe und dem Progress betrug bei 83 bis 86% der Patienten ≤ 6 Monate und bei 14 bis 17% > 6 Monate.

Durchschnittlich 9,8 Zyklen IC (Irinotecan/Cetuximab; median 8 Zyklen, Spanne 1–36) und 12,9 Zyklen mICR (Ramucirumab/Irinotecan/Cetuximab; median 11, Spanne 1–56) konnten appliziert

werden. Auf das IC-Regime sprachen 22% der Patienten an, auf das mICR-Regime 28% der Patienten, mit einer Dauer der Remission von median 5,5 versus 8,1 Monate. Der primäre Endpunkt der Studie, eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens (PFS), wurde erreicht: Das Risiko für einen Progress wurde mit der zusätzlichen Ramucirumab-Gabe um 35% reduziert ($p = 0,069$). Ein Unterschied im Gesamtüberleben (OS) wurde nicht beobachtet (HR = 1,07; $p = 0,57$).

Patienten, bei denen Oxaliplatin in der Erstlinientherapie vor Progress abgesetzt wurde, hatten eine bessere Prognose als Patienten, bei denen Oxaliplatin nicht abgesetzt wurde (medianes PFS: 6,6 vs. 4,2 Monate; HR = 0,48; $p = 0,0049$). Auch Patienten mit einem grösseren Zeitintervall (> 6 Monate) zwischen vorangegangener Therapie und Progress zeigten einen PFS- (HR = 0,26; $p = 0,0049$) sowie OS-Vorteil (HR = 0,14; $p = 0,0073$).

Das Ergebnis bestätigt die Effektivität einer Anti-VEGF-Therapie nach vorangegangener Anti-VEGF-Behandlung, wie es auch für Bevacizumab in der TML-Studie, für Aflibercept in der VELOUR-Studie und für Ramucirumab in der RAISE-Studie gezeigt wurde (siehe *Tabelle*). Zudem scheint die Kombination von Anti-VEGF- und Anti-EGF-Strategie eine machbare und effektive Option zu sein, die bei selektierten Patienten weiterverfolgt werden sollte, so die Studienleiter.

Erhaltungstherapie mit Chemotherapie plus EGFR-Antikörper mit Panitumumab

Es gibt nur wenige Studien, die den Stellenwert einer Erhaltungstherapie bei KRK-Patienten mit RAS-Wildtyp-Tumoren nach EGFR-gezielter Induktionstherapie unter-

suchen. In der VALENTINO-Studie wurde die Erhaltungstherapie mit Panitumumab (Vectibix®) oder Panitumumab plus 5-FU/LV nach 4-monatiger FOLFOX/Panitumumab-Induktionstherapie auf Nichtunterlegenheit geprüft (2).

229 Patienten erhielten randomisiert eine Erhaltungstherapie

- mit 5-FU/LV plus Panitumumab (Arm A) oder
- alleiniges Panitumumab (Arm B)

bis zum Progress oder zu nicht tolerierbaren Nebenwirkungen. Primärer Studienendpunkt war die Rate an Patienten mit progressionsfreiem Überleben nach 10 Monaten. Die Patienten waren median 62 bis 63 Jahre alt und in zwei Dritteln der Fälle männlich. Sie zeigten mehrheitlich einen sehr guten Allgemeinzustand (ECOG-PS 0: 72%, ECOG-PS 1: 28%). Bei 84% der Patienten in Arm A und bei 80% der Patienten in Arm B war der Tumor linksseitig lokalisiert. 97 respektive 95% der Tumoren waren vom BRAF-Wildtyp.

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 13,8 Monaten waren noch 29 Patienten in Arm A und 22 Patienten in Arm B unter Behandlung. Bezüglich des primären Studienendpunkts konnte die Nichtunterlegenheit von alleinigem Panitumumab versus Panitumumab plus 5-FU/LV nicht nachgewiesen werden. Patienten in Arm A lebten median 13,0 Monate progressionsfrei, Patienten in Arm B 10,2 Monate (HR = 1,55; 95%-KI: 1,09–2,20; $p = 0,011$). Die Ansprechrate war mit 65,8 versus 67,0% vergleichbar, die mediane Dauer des Ansprechens betrug 12,6 Monate mit kombinierter Erhaltungstherapie versus 9,8 Monate unter alleinigem Panitumumab.

Das Nebenwirkungsprofil war, wie zu erwarten, günstiger unter alleiniger EGFR-gerichteter Therapie. Insbesondere Stomatitis/orale Mukositis, Diarrhö, periphere Neuropathie und Neutropenie wurden unter der Panitumumab-Monotherapie seltener berichtet. Insgesamt waren die Nebenwirkungen in beiden Studienarmen medikamentös beherrschbar.

Die VALENTINO-Studie konnte somit

Tabelle:

Zweitlinientherapien bei Kolorektalkarzinomen mit Antiangiogen-Behandlungen

| Erstautor | Studie | Substanzkombinationen | Patientenzahl | Progressionsfreies Überleben (PFS) | Hazard Ratio (HR) | Gesamtüberleben (OS) | Hazard Ratio (HR) |
|------------|-------------|-------------------------------|---------------|------------------------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| Giantonio | E3200 | FOLFOX ± Bevacizumab | 829 | 7,3 vs. 4,7 Monate | 0,61; p = 0,001 | 12,9 vs. 10,9 Monate | 0,75; p = 0,001 |
| Bennouna | ML18147 TML | Alternate Chemo ± Bevacizumab | 820 | 5,7 vs. 4,1 Monate | 0,68; p = 0,001 | 11,2 vs. 9,8 Monate | 0,81; p = 0,006 |
| Van Cutsem | VELOUR | FOLFIRI ± Aflibercept | 1226 | 6,9 vs. 4,7 Monate | 0,76; p = 0,001 | 13,5 vs. 12,1 Monate | 0,82; p = 0,003 |
| Tabernero | RAISE | FOLFIRI ± Ramucirumab | 1072 | 5,7 vs. 4,5 Monate | 0,79; p = 0,0005 | 13,3 vs. 11,7 Monate | 0,84; p = 0,02 |
| Hochster | E7208 | Irino-Cetuximab ± Ramucirumab | 100 (KRAS wt) | 5,8 vs. 5,7 Monate | 0,65; p = 0,07 | 19,7 vs. 21,3 Monate | 1,07; p = 0,57 |

1. Giantonio et al.: J Clin Oncol. 2007 Apr 20; 25(12): 1539-44.
2. Bennouna et al.: Lancet Oncol. 2013 Jan; 14(1): 29-37.
3. Van Cutsem et al.: J Clin Oncol. 2012 Oct 1; 30(28): 3499-506.
4. Tabernero et al.: Lancet Oncol. 2015 May; 16(5): 499-508.

den Wert von zusätzlichem 5-FU/LV zu Panitumumab für die Behandlung des Kolorektalkarzinoms bestätigen. Für Patienten, die Oxaliplatin absetzen, ist die Erhaltung mit 5-FU/LV plus Panitumumab eine Therapieoption.

Re-Therapie mit Cetuximab plus Irinotecan in dritter Linie

Die CRICKET-Studie der Studiengruppe GONO (Gruppo Oncologico del Nord Ovest) untersuchte den wiederholten Einsatz (Re-Therapie) von Cetuximab (Erbix[®]) plus Irinotecan in der dritten Therapielinie bei RAS/BRAF-Wildtyp-mKRK-Patienten mit erworbener Resistenz unter Erstlinien-Cetuximab-Irinotecan-Therapie und Progress unter Bevacizumab-Oxaliplatin-Behandlung. Beim ASCO-Kongress 2018 wurden die finalen Ergebnisse und eine translationale Analyse präsentiert (3). In die Phase-II-Studie wurden 28 Patienten eingeschlossen, die unter Cetuximab plus FOLFIRI oder FOLFOXIRI wenigstens ein partielles Ansprechen für ≥ 6 Monate erreicht hatten, danach in der zweiten Therapielinie mit Bevacizumab plus FOLFOX, XELOX oder FOLFOXIRI behandelt wurden und mit einem Intervall von ≥ 4 Monaten einer dritten Therapielinie bedurften. Der primäre Endpunkt war die Ansprechrate entsprechend den RECIST-v1.1-Kriterien.

Im Ergebnis wurde ein partielles Ansprechen bei 21,5% der Patienten beobachtet sowie eine stabile Erkrankung bei 32,1% der Patienten. Das mediane PFS betrug 3,4 Monate (95%-KI: 1,9–3,8) und das mediane Gesamtüberleben (OS) 9,8 Monate (95%-KI: 5,2–13,10). Die häufigsten Nebenwirkungen \geq Grad 3 waren Diarrhö (18%), Hauttoxizitäten (14%) und

Neutropenie (14%). Es wurden keine unerwarteten und keine letalen Nebenwirkungen berichtet.

Als ein sekundärer Endpunkt wurde zirkulierende Tumor-DNA (ctDNA) zu Studienbeginn auf RAS- und BRAF-Mutationen untersucht. Eine RAS-Mutation wurde in den Liquid Biopsies vor Rethherapie mit Cetuximab/Irinotecan bei 48% der 25 Patienten identifiziert, deren Daten daraufhin ausgewertet werden konnten. Es konnten weder BRAF- noch PI3KCA-Mutationen nachgewiesen werden. Bei Patienten mit bestätigtem partiellem Ansprechen war keine RAS-Mutation in den Blutproben festgestellt worden. Patienten mit RAS-Wildtyp-ctDNA lebten median 4,0 Monate progressionsfrei, Patienten mit RAS-mutierter ctDNA 1,9 Monate (HR = 0,44; 95%-KI: 0,18–0,98; p = 0,026). Das OS betrug in den beiden Subgruppen 12,5 versus 5,2 Monate (HR = 0,58; 95%-KI: 0,22–1,52; p = 0,24).

Das Auftreten von RAS-Mutationen in der ctDNA ist somit ein prädiktiver Marker für einen fehlenden Therapieerfolg bei Rethherapie mit einem anti-EGFR-Antikörper und spricht für die Biomarker-Analyse vor erneuter Therapie.

Panitumumab plus mFOLFOXIRI in der Erstlinienbehandlung

Eine Möglichkeit, die Chemotherapie zu intensivieren, ist die Kombination aller zur Verfügung stehenden zytostatischen Wirksubstanzen zu einer Tripelchemotherapie. Mit FOLFOXIRI wurde eine vielversprechende Aktivität, aber auch eine erhöhte Toxizität gesehen. In einer 2:1 randomisierten Phase-II-Studie wurde daher

- die Zugabe von Panitumumab zu einem modifizierten FOLFOXIRI-Regime gegenüber
- der alleinigen Tripelchemotherapie bei nicht resektablen Patienten und Patienten, bei denen eine sekundäre Resektion potenziell möglich ist, geprüft (4).

Insgesamt 96 Patienten wurden in die Studie AIO-KRK0109 eingeschlossen und erhielten mFOLFOXIRI (85 mg/m² Oxaliplatin, 150 mg/m² Irinotecan, 3000 mg/m² 5-Fluorouracil, 200 mg/m² Leukovorin; q2w) plus Panitumumab (6 mg/kg KG) oder FOLFOXIRI (85 mg/m² Oxaliplatin, 165 mg/m² Irinotecan, 3200 mg/m² 5-Fluorouracil, 200 mg/m² Leukovorin; q2w). Der primäre Studienendpunkt war das Ansprechen; zu den sekundären Endpunkten gehörte die sekundäre Resektionsrate bei Patienten mit potenzieller Möglichkeit einer sekundären Resektion.

85,7% der Patienten im Panitumumab/mFOLFOXIRI-Arm versus 54,5% im alleinigen FOLFOXIRI-Arm sprachen auf die Therapie an (p = 0,0013). Bei Patienten mit linksseitigen Tumoren wurde eine Ansprechrate von 90,6 versus 60,0% (p = 0,0039), bei rechtsseitigen Tumoren von 60,0 versus 50,0% (p-Wert nicht signifikant) beobachtet. Sekundäre Resektionen konnten bei 60,0 versus 36,4% der Patientenkohorte mit Chance auf eine sekundäre Resektion durchgeführt werden. Die zusätzliche Panitumumab-Gabe resultierte in einer höheren Toxizität (Grad-3- bis -5-Nebenwirkungen: 32,8 vs. 12,1%), aber es wurden keine Unterschiede in Bezug auf den globalen Gesundheitsstatus, auf funktionellen oder symptomatischen Skalen festgestellt.

Panitumumab plus mFOLFOXIRI könnte somit eine Option insbesondere für mKRK-Patienten sein, bei denen eine schnelle Tumorschumpfung erforderlich ist oder bei denen die Chance einer sekundären Resektion besteht.

Pembrolizumab bei selektierten Patienten

Die Immuntherapie hat sich bei der Subgruppe von Patienten mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) als effektiv gezeigt. Die KEYNOTE-164-Studie untersuchte

- in einer Kohorte A Patienten mit MSI-H-KRK und ≥ 2 Vortherapien sowie
- in einer Kohorte B Patienten mit MSI-H-KRK und ≥ 1 Vortherapie.

Die Ergebnisse der 63 Patienten in Kohorte B wurden beim ASCO-Kongress 2018 präsentiert (5).

Es wurde ein Ansprechen bei 32% der Patienten beobachtet, wobei die mediane Dauer mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 12,6 Monaten noch nicht erreicht war. Nach einem Jahr lebten 76% der Studienteilnehmer. Das Sicherheitsprofil war konsistent mit den bekannten Nebenwirkungen, die bei Patienten mit fortgeschrittenen Tumoren unter Pembrolizumab beobachtet wurden.

In der laufenden Phase-III-Studie KEYNOTE-177 werden derzeit die Wirksamkeit und die Sicherheit der Erstlinientherapie mit Pembrolizumab versus Standardtherapie bei Patienten mit mKRK im Stadium IV und MSI-H geprüft. ■

Ine Schmale

Referenzen:

1. Hochster HS et al.: A randomized phase II study of irinotecan and cetuximab (IC) with or without the anti-angiogenic antibody, ramucirumab (IMC-1121B) (mICR), in advanced, K-RAS wild-type colorectal cancer following progression on bevacizumab-containing chemotherapy (E7208). ASCO-Abstr. #3504.
2. Pietrantonio F et al.: First-line FOLFOX plus panitumumab (pan) followed by 5-FU/LV plus pan or single-agent pan as maintenance therapy in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer (mCRC): The VALENTINO study. ASCO-Abstr. #3505.
3. Rossini D et al.: Liquid biopsy to predict benefit from rechallenge with cetuximab + irinotecan in RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer patients with acquired resistance to 1st-line cetuximab + irinotecan: Final results and translational analyses of the CRICKET study by GONO. ASCO-Abstr. #12007.
4. Geissler M et al.: mFOLFOXIRI + panitumumab versus FOLFOXIRI as first-line treatment in patients with RAS wildtype metastatic colorectal cancer (mCRC): A randomized phase II VOLFI trial of the AIO (AIO-KRK0109). ASCO-Abstr. #3509.
5. Le DT et al.: KEYNOTE-164 cohort B: Pembrolizumab for patients with advanced microsatellite instability high (MSI-H) colorectal cancer. ASCO-Abstr. #3514.