

Erstlinientherapie mit Erbitux® bei metastasiertem Kolorektalkarzinom

Therapievorteil für Patienten mit RAS-wt

Anti-EGFR-Antikörper zeigten in der Erstlinientherapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms mit Tumoren vom RAS-Wildtyp sowohl einen Überlebensvorteil als auch besseres Tumoransprechen als der Angiogenese-Inhibitor Bevacizumab.

Das Kolorektalkarzinom (CRC) stellt weltweit die vierthäufigste Krebstodesursache dar (1). Im Zeitraum 2008-2012 starben daran in der Schweiz jährlich im Schnitt 1669 Personen und 4157 neue Fälle wurden registriert (2). Die Therapiefortschritte der letzten Jahre haben zu einer deutlichen Verbesserung der medianen Überlebensdauer von mCRC-Patienten auf mittlerweile über 30 Monate in Studien geführt (3, 4). Hierzu trugen Verbesserungen der systemischen Chemotherapie ebenso bei wie zielgerichtete biologische Wirkstoffe (monoklonale Antikörper sowie Multikinaseinhibitoren, die die Neoangiogenese bzw. die Tumorzellproliferation hemmen) (5-7).

Häufig in fortgeschrittenem Stadium diagnostiziert

Bei fast 25% der CRC-Patienten liegen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits Metastasen vor (8). 80% dieser mCRC-Patienten sind initial nicht resektabel (9). Diese Patienten brauchen eine wirksame neoadjuvante Therapie mit hohem Tumoransprechen, um das Ziel, die Resektabilität, zu erreichen. Aber auch Patienten mit nicht resektablem mCRC (palliative Therapie) profitieren von einem hohen Tumoransprechen.

RAS-Mutationsstatus

Aktivierende Mutationen des RAS-Gens kommen bei 50% der mCRC-Tumoren vor und zeigen einen negativen Effekt auf das Ansprechen auf Anti-EGFR-Antikörper (10, 11). Das Vorliegen eines RAS-Wildtyps scheint daher ein verlässlicher prädiktiver Marker für die Wirksamkeit von Anti-EGFR-Antikörpern zu sein (12). Die CRYSTAL-Studie (13) konnte in der Erstlinientherapie von 1198 mCRC-Patienten, die 1:1 in Therapiearme mit FOLFIRI+Cetuximab bzw. FOLFIRI alleine randomisiert waren, eine Reduzierung des Risikos für das Fortschreiten der Erkrankung und

einen Therapievorteil für KRAS-wt-Patienten zeigen. Die Subgruppenanalyse mit Berücksichtigung des erweiterten RAS-Mutationsstatus zeigte einen signifikanten Benefit der mit Cetuximab therapierten RAS-wt-Population in Bezug auf OS (HR 0.69; p=0.0024; 28.4 vs 20.2 Monate), PFS (HR 0.56; p=0.001; 11.4 vs 8.4 Monate) und ORR (66.3% vs. 38.6%, p<0.001) (14).

Erstlinienbehandlung

Die Wahl der Erstlinienbehandlung beim mCRC hängt auch bei palliativer Therapieintention von zahlreichen Faktoren ab. Diese betreffen neben dem Patienten auch den Tumor und die Therapie. Die Wahl der ersten Therapielinie und die Abfolge der verschiedenen weiteren Behandlungslinien müssen strategisch geplant und individuell angepasst werden, immer mit dem Ziel einer klinisch signifikanten Tumorkontrolle.

Da die Erstlinientherapie in Bezug auf das Tumoransprechen am effektivsten ist und in den Folgetherapien deutlich abnimmt, ist das Ziel, mit der Erstlinientherapie ein möglichst langes Gesamtüberleben zu erreichen, von höchster Bedeutung. Gemäss einer Sonderauswertung des iMEDICO Tumorregisters verringert sich der Anteil der mCRC-Patienten, die eine nachfolgende Therapielinie erhalten folgendermassen: Patienten, die eine Zweitlinientherapie erhalten: 68%, Drittlinientherapie: 45%, Viertlinientherapie 25% (15).

FIRE-3-Studie

In der FIRE-3-Studie, einer randomisierten Phase-III-Studie, wurden 592 mCRC-Patienten mit KRAS Exon-2-Wildtyp-Tumoren in der Erstlinie mit Cetuximab+FOLFIRI (Fluorouracil, Leucovorin, Irinotecan) (n=297) oder Bevacizumab+FOLFIRI (n=295) therapiert (4). Primärer Studienend-

punkt war die objektive Ansprechrates (ORR), die durch Prüfarzte an den regionalen Studienzentren evaluiert wurde. Sekundäre Endpunkte waren progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberlebensdauer (OS), Zeit bis zum Versagen der Therapie, Remissionstiefe, sekundäre Resektionsrate und Verträglichkeit. Die ORR zeigte keinen signifikanten Unterschied zwischen dem Cetuximab- und dem Bevacizumab-Arm (62 vs. 58%; p=0.18). Auch bezüglich PFS unterschieden sich die Behandlungsgruppen nicht signifikant. Jedoch zeigte sich bezüglich Gesamtüberleben ein deutlicher Therapievorteil in der Cetuximab-Gruppe (28.7 vs. 25.0 Monate; HR 0.77; p=0.017) (Abb. 1).

Die Resultate der finalen Analyse der gesamten RAS-wt-Kohorte, die am ESMO Kongress 2014 in Madrid vorgestellt wurden, zeigten gegenüber Bevacizumab einen noch grösseren Überlebensvorteil der Patienten im Cetuximab-Arm, von 7.5 Monaten (33.1 Monate vs. 25.6 Monate; p=0.011) und eine Hazard Ratio von 0.70 (Abb. 1) (4). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in der Rate früher Tumorverkleinerung (early tumor shrinkage, ETS) und der Remissionstiefe (depth of response, DpR*) (Abb. 2) liegen. Es ist bekannt, dass eine höhere ETS-Rate und eine grössere Remissionstiefe mit besserem Outcome korreliert sind. So wird mittels ETS beurteilt, ob ein Patient auf die Therapie anspricht (16).

In der FIRE-3-Studie zeigten sowohl im Cetuximab- als auch im Bevacizumab-Arm die Patienten mit ETS signifikant längere PFS und OS, wobei die ETS-Rate in der Cetuximab-Gruppe mit 68.2% deutlich höher lag als in der Bevacizumab-Gruppe (49.1%). Ähnlich verhielt es sich mit der Remissionstiefe der Tumoren. Die Patienten, die in der Erstlinie mit Cetuximab therapiert wurden, zeigten signifikant höhere mediane DpR-Raten als die mit Bevacizumab therapierten Patienten (48.9% vs 32.3%, p<0.0001). In der FIRE-3-Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen DpR und OS nachgewiesen werden (16).

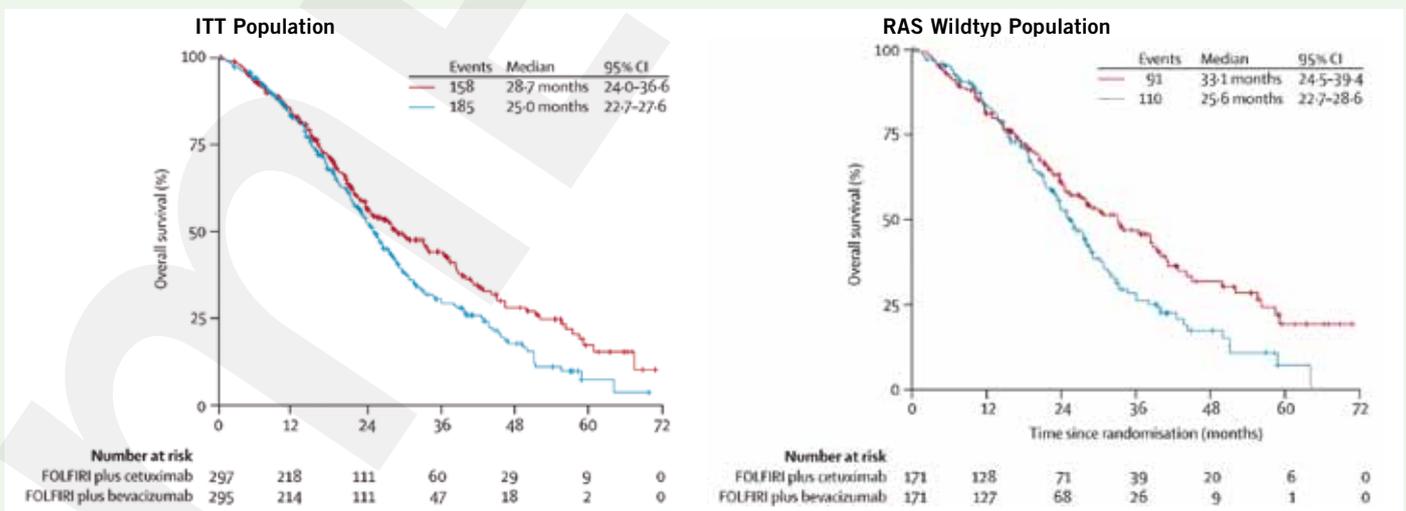


Abb. 1: Kaplan-Meier Kurven des Gesamtüberlebens

CALGB-80405-Studie

In die CALGB-80405-Studie wurden 1137 Patienten mit KRAS-wt-Tumoren eingeschlossen und in zwei Gruppen randomisiert: mFOLFOX6 (Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin) oder FOLFIRI+ Cetuximab vs. mFOLFOX6 oder FOLFIRI+ Bevacizumab. Erste Ergebnisse zum primären Studienendpunkt, dem Gesamtüberleben, die am ASCO 2014 präsentiert wurden, zeigten vergleichbare Überlebensraten für beide Studienarme (29.93 vs. 29.04 Monate) (17). Die erweiterte RAS-Auswertung mit 526 Patienten zeigte einen leichten Benefit für die Anti-EGFR-Therapie (32 vs. 31.2 Monaten) (18). Da diese und Folgedaten noch nicht veröffentlicht wurden, können sie nicht entsprechend eingeordnet werden und im Moment noch nicht als Entscheidungsgrundlage dienen.

PEAK-Studie

Die PEAK-Studie verglich die Erstlinientherapie von RAS-wt-Tumoren als head-to-head Vergleich von EGFR- und Angiogenese-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie. Die finale Analyse mit erweitertem RAS-Mutationsstatus zeigte einen Trend zu einem besseren Überleben der RAS-wt-Patienten im Panitumumab- gegenüber dem Bevacizumab-Arm (HR 0.76; p=0.15). Die ORR war in beiden Therapiearmen vergleichbar. Das Tumorsprechen und die Remissionstiefe schienen im EGFR-Inhibitor-Arm jedoch früher einzutreten und länger anzuhalten als im Angiogenese-Inhibitor-Arm. Das PFS von RAS-wt-Patienten (HR 0.68, p=0.029) in der EGFR-Therapiegruppe war signifikant verbessert gegenüber der Bevacizumab-Therapiepopulation. Zu beachten ist, dass es sich bei dieser Studie um eine Phase-II-Studie mit entsprechend kleinerer Studienpopulation und daher auch geringerer Aussagekraft handelt (19).

Meta-Analysen

Ziel der nachfolgend aufgeführten drei Meta-Analysen war es, die Wirksamkeit von Anti-EGFR- bzw. Anti-VEGF-Antikörpern in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinie beim mCRC vom RAS-wt zu evaluieren und zu vergleichen. Übereinstimmend zeigten diese Analysen einen Überlebensvorteil von EGFR- über Angiogenese-

Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie bei RAS-Wildtyp-Tumoren.

In die Analysen von **Khattak** (20) und **Heinemann** (21) gingen die Daten der Head-to-Head Studien FIRE-3, CALGB-80405 und PEAK ein und beide Analysen errechneten einen Überlebensvorteil der EGFR- über Angiogenese-Inhibitoren in Kombination mit Chemotherapie bei KRAS-wt-Tumoren. Khattak und Kollegen errechneten eine Odds Ratio für das objektive Ansprechen von 1.46 für die RAS-wt-Patienten, die mit EGFR-Inhibitor behandelt wurden. Zusätzlich war das Sterberisiko im Anti-EGFR-Antikörper-Arm gegenüber dem Anti-VEGF-Arm für alle RAS-wt-Patienten um 23% reduziert. Heinemann und Kollegen zeigten eine Überlegenheit der Anti-EGFR-Therapie hinsichtlich des primären Endpunkts Überlebensdauer bei RAS-wt mit einer Hazard Ratio von 0.79 (95% CI; 0.67–0.93). **Pietrantonio** und Kollegen (22) analysierten ebenfalls den optimalen Einsatz von Cetuximab bzw. Panitumumab in der Erstlinientherapie beim mCRC und schlossen sieben Studien (COIN, PRIME, PEAK, OPUS, CALGB-80405, FIRE-3, CRYSTAL) in ihre Analyse ein. Übereinstimmend mit den bereits erwähnten Meta-Analysen zeigte sich auch in dieser Evaluierung eine Senkung des Mortalitätsrisikos durch den Anti-EGFR-Antikörper im Vergleich zu Bevacizumab (HR 0.80; 95% CI 0.69–0.92; p=0.003). Schliesslich seien noch erste Resultate der Meta-Analyse von **Tamburini** und Kollegen erwähnt (10,23), die am ASCO Kongress 2015 vorgestellt wurden und trotz der Heterogenität der eingeschlossenen Studien einen Überlebensvorteil von Cetuximab bzw. Panitumumab gegenüber Bevacizumab bei RAS-wt-Tumoren zeigten (HR 0.763).

Bessere Selektion der Patienten

Im Jahr 2013 wurden wichtige Daten zum prädiktiven Wert von Mutationen in den Exons 3 und 4 des KRAS-Gens und in den Exons 2, 3 und 4 des NRAS-Gens (zu finden bei 17% der Patienten ohne Mutation im Exon 2) präsentiert. Hieraus ergibt sich die Frage nach der optimalen Erstlinientherapie von RAS-wt-Karzinomen (KRAS und NRAS). Um diese zu bestimmen, erscheint eine

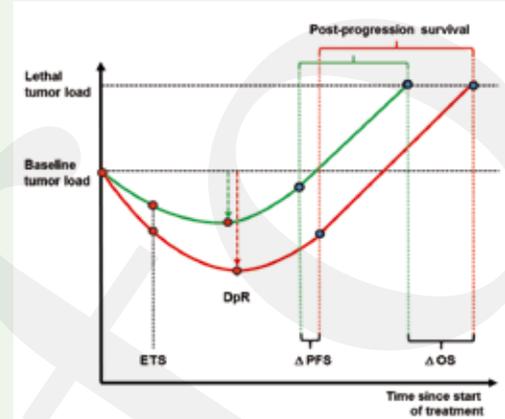


Abb. 2: Bedeutung der Remissionstiefe (DpR) für den Therapieentscheid zweier Patientenpopulationen (rot und grün)

erweiterte RAS-Mutationsanalyse unerlässlich. Ermöglicht diese doch eine prädiktive Aussage über den Einsatz von Anti-EGFR-Antikörpern. Durch die Patientenselektion werden Patienten ermittelt, die keine RAS-Mutationen aufweisen und somit am meisten von einer Erbitux®-Therapie profitieren können (19,24). Die Behandlung mit Erbitux® ist durch die gute datenmässige Erfassung in Kombination mit FOLFOX bzw. FOLFIRI und die langjährige Erfahrung die am breitesten abgestützte und am besten etablierte Therapie für mCRC-Patienten mit RAS-wt-Tumoren.

*DpR ist definiert als das Verhältnis der Tumorgrosse zum Zeitpunkt der maximalen Tumorschrumpfung zur Tumorgrosse in der Ausgangssituation.

Fazit

- ▶ Cetuximab ist eine etablierte Erstlinientherapie zur Behandlung von mCRC-Tumoren
- ▶ Der RAS-wt-Status ist prädiktiv für den Erfolg der Therapie mit EGFR-Inhibitoren
- ▶ Früheres Tumorschrumpfen und grössere Remissionstiefe durch Cetuximab gegenüber Vergleichstherapien sind mit höherer Überlebensdauer assoziiert

Literatur:

1. WHO Globocan; <http://globocan.iarc.fr>
2. Schweizer Krebsbericht 2015; www.nicer.org
3. Loupakis F et al. Initial therapy with FOLFIRI and bevacizumab for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2014;371:1609–18
4. Heinemann V et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2014;15:1065–75 (Der primäre Endpunkt, verbessertes Ansprechen (ORR), bestimmt durch die Prüfarzte, wurde in der ITT (KRAS wt)-Population nicht erreicht.)
5. Grothey A et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2013; 381:303–12
6. Kopetz S et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. J Clin Oncol 2009;27:3677–83
7. Prenen H et al. Role of targeted agents in metastatic colorectal cancer. Target Oncol 2013;8:83–96
8. Van Cutsem E et al. Advanced colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for treatment. Ann Oncol 2010;21 (Suppl 5): v93–v97
9. Folprecht G et al. Neoadjuvant treatment of unresectable colorectal liver metastases: correlation between tumour response and resection rates. Ann Oncol 2005;16:1311–9
10. Soricich MJ et al. Extended RAS mutations and anti-EGFR monoclonal antibody survival benefit in metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of randomized, controlled trials. Ann Oncol 2015;26:13–2

11. Douillard J-Y et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. N Engl J Med 2013;369:1023–34
12. Peeters M et al. Massively parallel tumor multigene sequencing to evaluate response to panitumumab in a randomized phase III study of metastatic colorectal cancer. Clin Cancer Res 2013;19:1902–12
13. Van Cutsem E et al. Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. N Engl J Med 2009;360:1408–17
14. Van Cutsem E et al. Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan plus Cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. J Clin Oncol 2015;33:692–701
15. Gesundheitspolitische Schriftenreihe der DGHO, Band 2, 2013, DGHO
16. Heinemann V et al. Early tumor shrinkage (ETS) and depth of response (DpR) in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). Eur J Cancer 2015;51:1927–36
17. Venook AD et al. CALGB/SWOG 80405: Phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with KRAS wild-type untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. J Clin Oncol 32:5s, 2014 (suppl; abstr LBA3)
18. Lenz H et al. CALGB/SWOG80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab or cetuximab for patients with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum. Ann Oncol 2014;25 (suppl 5):v1–v41, doi:10.1093/annonc/mdu438.13

19. Rivera F et al. Final Analysis of the PEAK trial: overall survival and tumour responses during first-line treatment with mFOLFOX6 + either panitumumab or bevacizumab in patients with metastatic colorectal carcinoma. European cancer Congress 2015, abstr 2014
20. Khattak MA et al. Role of first-line anti-epidermal growth factor receptor therapy compared with anti-vascular endothelial growth factor therapy in advanced colorectal cancer: a meta-analysis of randomized clinical trials. Clin Colorectal Cancer 2015;14:81–90
21. Heinemann V et al. Ann Oncol 2015;26:suppl 4:iv104–iv105
22. Pietrantonio F et al. First-line anti-EGFR monoclonal antibodies in panRAS wild-type metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. Crit Rev Oncol Hematol 2015;96:156–66
23. Tamburini E et al. J Clin Oncol 2015;33:suppl;abstr e14634
24. Aprile G et al. Timing and extent of response in colorectal cancer: critical review of current data and implication for future trials. Oncotarget 2015;6:28716–30

IMPRESSUM

Berichterstattung und Redaktion:

Dr. Heidrun Ding
 Unterstützt von **Merck (Schweiz) AG, Zug**
 © Aertzeverlag **medinfo AG**, Erlenbach