

Kathrin Abbrederis¹, Florian Lordick², 1Klinikum rechts der Isar, III. Medizinische Klinik, TU München, 2Nationales Centrum für Tumorerkrankungen, Medizinische Onkologie, Universität Heidelberg.

28. Oktober 2007

EGFR-Antikörper in der Erstlinien-Therapie bei gastrointestinalen Tumoren – Update 2007

In diesem Jahr wurden auf Kongressen wichtige Phase-II- und III-Studien zur Kombination der gegen den EGF-Rezeptor (EGFR) gerichteten monoklonalen Antikörper Cetuximab (Erbix®) und Panitumumab (Vectibix®) mit Chemotherapie in der Erstlinien-Therapie bei gastrointestinalen Tumoren vorgestellt. Diese lassen auf weitere Therapieoptimierungen hoffen.

Gastroösophageale Tumoren

STOMOX-Studie

Beim metastasierten Magenkarzinom erwies sich in einer Phase-II-Studie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) [1] die Addition von Cetuximab zum FUFOX-Schema (wöchentlich Oxaliplatin, 5-FU und Folinsäure) in der Erstlinientherapie als hoch aktiv. In die Studie wurden 53 Patienten aus 7 Studienzentren mit metastasierten Magenkarzinomen eingeschlossen. Bei 60% der Patienten ließ sich immunhistochemisch im Tumor eine EGFR-Expression detektieren; die Aktivität des Kombinationsregimes war jedoch unabhängig vom EGFR-Status. Die Kombinationstherapie zeigte eine beeindruckende Gesamtansprechrate von 65,2% und eine Krankheitsstabilisierungsrate von 74,5%. 4 Patienten erreichten eine komplette Remission, weitere 26 eine partielle Remission. Die mediane Zeit bis zur Progression betrug 7,6 Monate, das mediane Gesamtüberleben 9,5 Monate. Die Kombination mit Cetuximab zeigte ein akzeptables Toxizitätsprofil. Häufige Nebenwirkungen vom Grad 3/4 waren allerdings Diarrhoen (33%) und Hautreaktionen (23,5%); die Hämatotoxizität war nur gering ausgeprägt.

FOLCETUX-Studie

Eine weitere Phase-II-Studie aus einer italienischen Studiengruppe [2] untersuchte die Kombination von FOLFIRI (Irinotecan, 5-FU, Folinsäure) mit Cetuximab in der Erstlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenen Magenkarzinomen oder Karzinomen des ösophagogastralen Überganges. Insgesamt wurden 38 Patienten in die Studie eingeschlossen, davon 89,5% mit einem Magenkarzinom, 10,5% mit einem Tumor des ösophagogastralen Überganges. 13,2% der Patienten hatten eine lokal fortgeschrittene, 86,8% eine metastasierte Erkrankung. Das Ansprechen bei 34 evaluierbaren Patienten betrug 44,1% und die mediane Zeit bis zum Progress 8 Monate. Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 11 Monaten lebten 55%. Die häufigste Grad 3/4-Toxizität war Neutropenie mit 42% (38 Patienten evaluierbar). Ein Patient ist

unter der Kombinationstherapie verstorben.

ÖSOTUX-Studie

Diese randomisierte Phase-II-Studie der AIO [3] untersucht die Zugabe von Cetuximab zur Erstlinientherapie mit Cisplatin/5-FU/Leukovorin bei Patienten mit metastasierten Platten-epithelkarzinomen des Ösophagus. Bei Progress unter der Standardtherapie mit Cisplatin/5-FU konnten die Patienten zusätzlich Cetuximab (400 mg/m² i.v. als loading dose, danach 250 mg/m² wöchentlich) oder Cetuximab als Monotherapie erhalten. Erste Ergebnisse von 5 Patienten mit immunhistochemisch positiver EGFR-Expression und Progress unter der Standardtherapie liegen vor. 2 Patienten erhielten eine Cetuximab-Monotherapie. Einer dieser Patienten erreichte eine partielle Remission, der zweite eine stabile Erkrankungssituation. 2 von 3 Patienten unter der Kombinationstherapie hatten eine progrediente Erkrankung, der 3. Patient eine partielle Remission. Dies entspricht einem Gesamtansprechen (Remission und Stabilisierung) von 60%. Das Gesamtüberleben beträgt derzeit 7,9 Monate und die mediane Zeit bis zur Progression 3 Monate.

Bisher ist die Kombinationstherapie mit Cetuximab keine Standardtherapie beim Ösophagus- oder Magenkarzinom. Die endgültigen Resultate der randomisierten Ösotux-Studie müssen abgewartet werden, man kann jedoch bereits jetzt feststellen, dass ein Teil der Cisplatin/5-FU-resistenten Patienten von der Zugabe von Cetuximab profitiert. Die Ergebnisse der bisher vorliegenden Phase-II-Studien beim Magenkarzinom zeigen eine vielversprechende Effizienz und ein tolerierbares Nebenwirkungsprofil der Cetuximab-Kombinationstherapie, sodass randomisierte Studien auch beim Magenkarzinom gerechtfertigt sind.

Pankreaskarzinom

Beim metastasierten Pankreaskarzinom haben Kombinationsregime bislang in aller Regel enttäuscht, da die zusätzliche Gabe weiterer Zytostatika zum Therapiestandard Gemcitabin in der Regel keinen signifikanten Überlebensvorteil brachte.

S0205-Studie

Auf der diesjährigen ASCO-Tagung wurde eine Phase-III-Studie zur Kombination von Gemcitabin mit Cetuximab präsentiert. Die Studie S0205 der South West Oncology Group (SWOG) [4] erbrachte jedoch ebenfalls ein negatives Ergebnis. Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Pankreaskarzinom erhielten eine Monotherapie mit Gemcitabin als Infusionsregime (1000 mg/m² wöchentlich über 7 von 8 Wochen, danach 1000 mg/m² wöchentlich über 3 von 4 Wochen) oder zusätzlich Cetuximab (400 mg/m² i.v. als loading dose, danach 250 mg/m² wöchentlich). Die Kombinationstherapie zeigte weder für das Gesamtüberleben noch für das progressionsfreie Überleben einen Vorteil. Kombiniert behandelte Patienten überlebten nur einen halben Monat länger als Patienten im Monotherapie-Arm. Die Studienhypothese, die eine Verbesserung des medianen Überlebens um 33% durch die Kombination postuliert hatte, war somit eindeutig verfehlt.

Es wurde resümiert, dass Gemcitabin derzeit der Standard in der Behandlung des fortgeschrittenen Pankreaskarzinoms bleibt. Cetuximab ist nach der aktuellen Datenlage folglich keine neue Therapieoption bei Patienten mit fortgeschrittenem Pankreaskarzinom. Nach den aktuellen Daten können hingegen Patienten in gutem Allgemeinzustand von einer Kombinationschemotherapie (Platinderivat oder Capecitabin in Kombination mit Gemcitabin) profitieren [5]. Patienten in reduziertem Allgemeinzustand mit metastasiertem Pankreaskarzinom

können von einer Therapie mit Erlotinib plus Gemcitabin profitieren [6]. Die zu erwartende Verlängerung des Überlebens im Vergleich zur Standardtherapie mit Gemcitabin mono ist aber jeweils gering und muss im Einzelfall gegen die Nebenwirkungen einer Kombinationstherapie abgewogen werden.

Kolorektales Karzinom

CRYSTAL-Studie

Cetuximab hat nachgewiesene Aktivität bei chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten mit fortgeschrittenen kolorektalen Karzinomen. Der CRYSTAL-Studie [7] waren mehrere Phase-II-Studien vorausgegangen, in denen durch die Zugabe von Cetuximab übereinstimmend hohe Tumorkontrollraten um 90% und ein medianes Überleben von 23 bis 33 Monaten gezeigt worden waren [8-10]. Für den Erstlinieneinsatz einer Cetuximab-Kombination fehlten bislang Daten aus randomisierten Phase-III-Studien. In dieser randomisierten Phase-III-Studie hat der chimäre monoklonale IgG1-Antikörper Cetuximab erstmals seine Wirksamkeit auch in der Erstlinien-Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms unter Beweis gestellt. Erbitux® wurde in Kombination mit Chemotherapie versus Chemotherapie allein bei 1200 Patienten mit EGFR-exprimierendem Kolorektalkarzinom untersucht. Die Patienten erhielten in randomisierter Zuordnung eine alleinige Chemotherapie mit dem 5-FU/Folinsäure/Irinotecan (FOLFIRI)-Regime oder die Kombinationstherapie aus FOLFIRI und Cetuximab (400 mg/m² i.v. an Tag 1, danach 250 mg/m² wöchentlich). Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, zu den sekundären gehörten Gesamtüberleben, Ansprechrate, sekundäre Resektionsrate, Sicherheit und Lebensqualität. Es zeigte sich ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben zugunsten des Cetuximab-Armes (8,9 versus 8,0 Monate), eine signifikant höhere Ansprechrate (47% versus 39%) und eine vergleichbare Krankheitskontrollrate. Interessanterweise zeigte sich eine hohe Korrelation der Effektivität (PFS) mit dem Ausmaß der Hautreaktion. Die zusätzliche Cetuximab-Gabe wurde generell gut vertragen, d.h. die Nebenwirkungsrate war ähnlich hoch wie unter alleiniger Chemotherapie. Lediglich Diarrhöen, Hautausschläge und infusionsbedingte Reaktionen waren unter Antikörper-Therapie häufiger. Bei alleiniger hepatischer Metastasierung war die Rate an sekundären R0-Resektionen nach Therapie mit dem Antikörper Cetuximab plus FOLFIRI im Vergleich zu FOLFIRI allein mehr als verdoppelt (9,8% versus 4,5%). Diesen Patienten bietet die zusätzliche Cetuximab-Therapie damit eine kurative Chance.

Zusammenfassend zeigte Cetuximab in Kombination mit FOLFIRI eine hohe Effektivität bei guter Verträglichkeit in der Erstlinientherapie. Diese Kombination stellt damit eine weitere Therapieoption des fortgeschrittenen kolorektalen Karzinoms dar und ist besonders zu erwägen bei Patienten in gutem Allgemeinzustand, bei denen eine sekundäre Leberresektion bei Erreichen einer partiellen Remission möglich erscheint.

PACCE-Studie

In der PACCE-Studie (Panitumumab Advanced Colorectal Cancer Evaluation) [11] erhielten alle rekrutierten Patienten Bevacizumab plus Oxaliplatin- oder Irinotecan-basierte Chemotherapie. Innerhalb jeder Kohorte wurden die Patienten 1:1 randomisiert und erhielten entweder Panitumumab (6mg/kg), einen voll humanen anti-EGFR IgG2-Antikörper, oder keine zusätzliche Therapie. Der primäre Endpunkt war das progressionsfreie Überleben, sekundäre Endpunkte waren Gesamtüberleben und Sicherheit. Eine Interimsanalyse im April 2007 führte aufgrund der schlechteren Therapieergebnisse (progressionsfreies Überleben 9,5 versus 10 Monate) und der zusätzlichen Toxizität (Anstieg der Grad 4-Toxizität: 28% versus 18%, insbesondere Diarrhoe,

Dehydratation, Infekte und thromboembolische Ereignisse) in der Panitumumab/Bevacizumab/Oxaliplatin-Gruppe zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie. Weitere Auswertungen inklusive Untersuchungen der Irinotecan-Kohorte und molekulare Datenanalysen laufen.

Panitumumab zusätzlich zu einer Kombinationstherapie mit Bevacizumab plus Chemotherapie scheint definitiv keinen Benefit zu bringen. Die aktuellen Daten legen sogar ein schlechteres Therapieergebnis und eine deutliche Steigerung der Toxizität nahe. Die publizierten Daten zeigen eine Verbesserung des medianen progressionsfreien Überlebens einer Panitumumab-Monotherapie bei stark vorbehandelten Patienten gegenüber bester supportiver Therapie allein [12]. Panitumumab ist deshalb in den USA, nicht jedoch in Europa, für die Monotherapie in fortgeschrittenen Therapielinien zugelassen. Panitumumab sollte bis auf weiteres außerhalb klinischer Studien nicht in Kombination mit Chemotherapie verabreicht werden.

Cet-CapOx-RT-Studie

Eine Phase I/II von Studie der AIO [13] untersuchte die zusätzliche Gabe von Cetuximab zur Radiochemotherapie mit Oxaliplatin und Capecitabin in der neoadjuvanten Therapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Rektumkarzinom. Primärer Endpunkt war die Dosisfindung der Kombinationstherapie (Phase I) bzw. das histopathologische Ansprechen (Phase II). Patienten mit T3-4 und/oder N+ Tumoren wurden in die Studie eingeschlossen und erhielten eine Radiotherapie mit 1,8 Gy für 28 Tage, Cetuximab mit 400mg/m² an Tag 7 und dann 5 wöchentliche Gaben mit 250mg/m² bis Tag 35, Oxaliplatin (50 mg/m² Tage 1, 8, 22 und 29) und Capecitabin (Tage 1-14 und Tage 22-35) in 3 Kohorten: 1000, 1300 and 1650 mg/m²/Tag. Insgesamt wurden 60 Patienten eingeschlossen. Die häufigste Grad 3-Toxizität war Diarrhoe bei 14% der Patienten, Grad 4-Toxizitäten traten nicht auf. 53/60 Patienten wurden im Anschluss an die Vorbehandlung operiert. Im Vergleich zum historischen Kollektiv mit Capecitabin/Oxaliplatin (CapOx) und Radiotherapie wurde keine Zunahme der perioperativen Komplikationen beobachtet. Pathologisch komplette Remissionen wurden in 9% von 45 evaluierbaren Patienten beobachtet, weitere 38% hatten eine gute Regression.

Die Autoren folgern, dass CapOx sicher mit Cetuximab kombiniert werden kann, ohne dass die Radio- oder Chemotherapie reduziert werden muss. Bei einigen Patienten wurde ein pathologisches „Downstaging“ berichtet (Vergleich des prätherapeutischen klinischen Tumorstadiums und des postoperativen pathologischen Tumorstadiums). Die Autoren folgern, dass die zusätzliche Gabe von Cetuximab in Kombination mit Strahlentherapie und CapOx allerdings nicht zu einer besseren antitumoralen Aktivität im Vergleich zu konventioneller neo-ad-juvanter Radiochemotherapie ohne anti-EGFR Blockade zu führen scheint. Diese Folgerung ist allerdings wegen des kleinen Patientenkollektivs und der schlechten Vergleichbarkeit mit historischen Kollektiven mit großer Vorsicht zu sehen und bedarf letztlich größerer Studien.

Zusammenfassung

Der EGFR-Antikörper Cetuximab scheint bei gastrointestinalen Tumoren die Ansprechrate verschiedener Chemotherapie-Schemata in frühen Therapielinien zu erhöhen. Das Toxizitätsprofil ist akzeptabel. Die weiteren Ergebnisse der laufenden Studien bei kolorektalen Tumoren werden zeigen, ob Cetuximab auch die Gesamt-Überlebenszeiten verlängern kann. Studien beim fortgeschrittenen Magenkarzinom sind geplant. Es wird sich zeigen, ob somit Cetuximab auch in der Erstlinien-Behandlung fortgeschrittener Ösophagus- und Magenkarzinome eingesetzt werden

kann. Beim fortgeschrittenen Pankreaskarzinom stellt Cetuximab nach den aktuellen Daten keine sinnvolle Therapieoption dar.

Quelle: Literatur:

1. Lordick F, Lorenzen S, Hegwisch-Becker S, Folprecht G, Wöll E, Decker T, Endlicher E, Röthling N, Fend F, Peschel C. Cetuximab plus weekly oxaliplatin/5-FU/FA (FUFOX) in 1st line metastatic gastric cancer. Final results from a multicenter phase II study of the AIO upper GI study group. *J Clin Oncol* 2007; 25(18S): #4526 (abstract)
2. Pinto C, Di Fabio F, Siena S, Cascinu S, Rojas Llimpe FL, Ceccarelli C, Mutri V, Giannetta L, Giaquinta S, Funaioli C, Berardi R, Longobardi C, Piana E, Martoni AA. Phase II study of cetuximab in combination with FOLFIRI in patients with untreated advanced gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma (FOLCETUX study). *Ann Oncol* 2007; 18: 510-517
3. Lorenzen S, Porschen R, Hofheinz R, Reichardt P, Röthling N, Schuster T, Peschel C, Lordick F. Addition of the monoclonal EGF receptor antibody cetuximab to cisplatin in patients with cisplatin/5-FU refractory metastatic squamous-cell carcinoma of the oesophagus. *Annals of Oncology* 2007; Proceedings of the World Congress of Gastrointestinal Cancer: P-0065 (abstract)
4. Philip PA, Benedetti J, Fenoglio-Preiser C, Zalupski M, Lenz H, O'Reilly E, Wong R, Atkins J, Abbruzzese J, Blanke C. Phase III study of gemcitabine (G) plus cetuximab versus gemcitabine in patients (pts) with locally advanced or metastatic pancreatic adenocarcinoma (Pca): SWOG S0205 study. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): #LBA 4509 (abstract)
5. Heinemann V, Hinke A, Böck S, Labianca R, Louvet C. Gemcitabine-based combinations (gem+x) vs gemcitabine (gem) alone in the treatment of advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of sixteen randomised trials. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): #4515 (abstract)
6. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, Au HJ, Murawa P, Walde D, Wolff RA, Campos D, Lim R, Ding K, Clark G, Voskoglou-Nomikos T, Ptasynski M, Parulekar W. Erlotinib plus gemcitabine compared to gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1949-1952
7. Van Cutsem E, Nowacki M, Lang I, Cascinu S, Shchepotin I, Maurel J, Rougier P, Cunningham D, Nippgen J, Köhne CH. Randomized Phase III study of irinotecan and 5-FU/FA with or without cetuximab in the first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC): The CRYSTAL trial. *J Clin Oncol* 2007; 25 (18S): #4000 (abstract)
8. Folprecht G, Lutz MP, Schöffski P, Seufferlein T, Nolting A, Pollert P, Köhne CH. 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* 2006; 17: 450-456
9. Andre T, Tabernero J, Van Cutsem E, Diaz-Rubio E, Cervantes A, Humblet Y, Van Laethem J, Soulié P, Zube A, De Gramont A. Phase II study of cetuximab plus FOLFOX-4 in first-line setting for epidermal growth factor receptor (EGFR)-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC). *Gastrointestinal Cancers Symposium* 2007: 334 (abstract)
10. Lordick F, Arnold D, Hoehler T, Dittrich C, Seufferlein T, Riemann J, Woell E, Herrmann T, Olchowka K, Schmoll HJ. Cetuximab in combination with 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (FA) plus weekly oxaliplatin (L-OHP) (FUFOX) in first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) expressing epidermal growth factor receptor (EGFR). Results of a multicenter phase I/II study. *Proc of ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium* 2005; 247 (abstract)
11. Hecht J, Chidiac T, Mitchell E, Stella P, Cohn A, McCollum D, Saleh M, Marshall J, Shahin S, Deeter R. An interim analysis of efficacy and safety from a randomised controlled trial of panitumumab with chemotherapy plus

bevacizumab (bev) in metastatic colorectal cancer (mcr). Annals of Oncology 2007; Proceedings of the World Congress of gastrointestinal Cancer: O-0033 (abstract)

12. Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, Canon JL, Van Laethem JL, Maurel J, Richardson G, Wolf M, Amado RG. 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. *J Clin Oncol* 2007; 25:1658-1664

13. Arnold D, Hipp M, Liersch D, Dellas K, Hohenberger W, Lordick F, Sülberg H, Sauer R, Rödel C. Cetuximab, Capecitabine and Oxaliplatin (Cet-CAPOX) with concurrent radiotherapy (RT) in advanced rectal cancer: final results of a phase I/II trial. *ASCO Annual Meeting Proceedings 25, No 18S: Abstrc. #4042*