Metastasiertes kolorektales Karzinom (mCRC)

Erweitertes Therapiespektrum in der ersten Linie

In zwei auf dem Kongress der European Society for Medical Oncology (ESMO) vorgestellten Studien haben sich neue Regime in der mCRC-Erstlinientherapie bewährt. So werden mit dem Viererregime FOLFOXIRI plus Panitumumab hohe Response- und Resektionsraten erreicht. Auch steht mit dem Tripelregime S1/Irinotecan/Bevacizumab eine neue First-line-Option zur Verfügung.

In der Zweitlinientherapie des mCRC haben sich Kombinationen des oralen Fluoropyrimidins S1 und Irinotecan dem etablierten FOLFIRI-Regime als gleichwertig erwiesen. Als Erstlinienoption sind diese Kombinationen jedoch noch nicht etabliert, konstatierte Dr. **Yoshito Komatsu**, Hokkaido/Japan. Doch gibt es bereits vielversprechende Daten zur Effektivität und Sicherheit von S1 plus Irinotecan/Bevacizumab, sodass ein solches Tripelregime eine Alternative zu FOLFOX6 oder Capecitabin/Oxaliplatin (Cape/Ox) jeweils kombiniert mit Bevacizumab darstellen könnte. Die japanische TRICOLORE-Studie verglich daher die Erstlinientherapie mit S1/Irinotecan/Bevacizumab mit den etablierten Protokollen mFOLFOX6 und Cape/Ox plus Anti-VEGF-Antikörper (1). Primärer Endpunkt der auf Non-Inferiorität angelegten Phase-3-Studie mit 487 nicht vorbehandelten mCRC-Patienten war das progressionsfreie Überleben (PFS). Gut 60 % der Teilnehmer hatten einen Tumor mit RAS-Wildtyp (WT).

Alternative zu FOLFOX und Cape/Ox

Die Nicht-Unterlegenheit des experimentellen Regimes war nach 32-monatigem Follow-up offensichtlich: Das PFS verlängerte sich von 10,8 Monaten im Kontrollarm auf 14,0 Monate mit dem S1-Regime (Hazard Ratio [HR 0,84; p < 0,001 für Nichtunterlegenheit) (▶ Abb. 1). Die signifikante Überlegenheit des S1-Tripelregimes konnte jedoch in der anschließenden Analyse nicht belegt werden (p = 0,082). Doch war die S1-basierte Therapie unabhängig vom RAS-Status tendenziell effektiver als die Vergleichsprotokolle: Patienten mit RAS-WT lebten im Kontrollarm median 11,6 Monate ohne Progress, im S1-Arm median 15,9 Monate (HR 0,80; p = 0,002 für Nichtunterlegenheit). Bei mutiertem RAS lag das PFS bei median 9,3 bzw. 11,3 Monaten (HR 0,79; p = 0,009 für Nichtunterlegenheit). Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) sind derzeit noch nicht reif; es liegt in beiden Armen und in den Subgruppen mit mutiertem RAS bzw. RAS-WT zwischen 30 und 38 Monaten.

Während mit mFOLFOX oder CapeOx behandelte Patienten erwartungsgemäß vermehrt unter peripheren Neuropathien litten, waren unter S1 Neutropenien und Diarrhöen häufiger. Komatsu bezeichnete die Toxizität jedoch als gut zu handhaben und wertete das S1-Regime auf Basis der Studiendaten als neue Erstlinienoption beim mCRC, unabhängig vom RAS-Status. Laut Diskutant Prof. Dr. **Dirk Arnold**, Hamburg und Lissabon/Portugal, kann das geprüfte Regime bei rechtsseitigem mCRC mit RAS-WT und dem Ziel einer Krankheitsstabilisierung eine Alternative zu bereits etablierten Regimen darstellen.

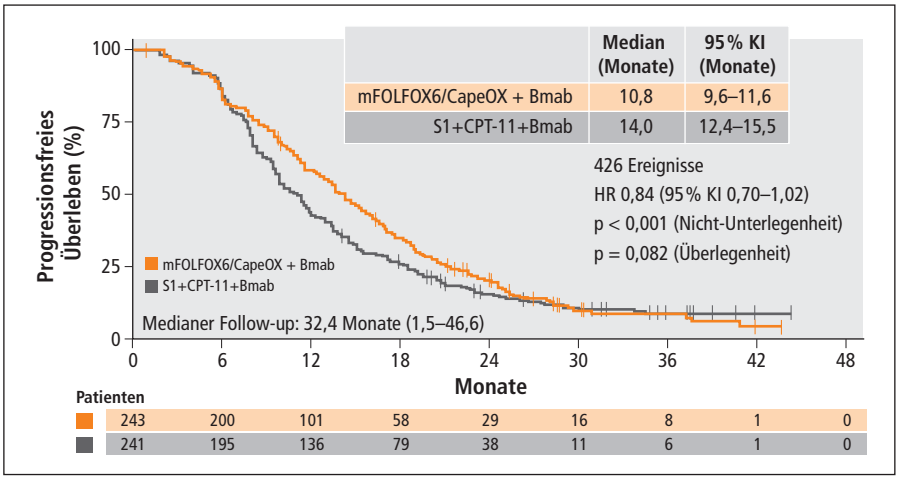

Abb. 1 TRICOLORE-Studie: Vergleichbares progressionsfreies Überleben (PFS) unter der Erstlinientherapie mit mFOLFOX6/CapeOX plus Bevacizumab (mFOLFOX6/CapeOX+Bmab) und S1/Irinotecan/Bevacizumab (S1+CPT-11+Bmab) (mod. nach [1])

Vierfachregime als Intensiv-Erstlinientherapie

In der VOLFI-Studie der Arbeitsgemeinschaft internistische Onkologie (AIO) wurde die zusätzliche Gabe eines monoklonalen Antikörpers, nämlich Panitumumab, zum Tripelregime FOLFOXIRI erstmals im randomisierten Design gegen FOLFOXIRI allein verglichen. An der Phase-II-Studie waren 105 Patienten mit initial inoperablem mCRC mit RAS-WT beteiligt (2).

„Die Studie ging eindeutig positiv aus", betonte Prof. Dr. **Michael Geissler**, Esslingen. Die zusätzliche Gabe von Panitumumab führte zu einem Anstieg der objektiven Ansprechrate (ORR; primärer Endpunkt) von 60,6 % im Kontrollarm auf 85,7 % (p = 0,0096). Bei linksseitigem Tumor betrug die Responserate mit dem Triplett 68 %, bei Panitumumab-Addition 90,6 %. Bei rechtsseitigem Tumor lagen die Raten bei 37,5 % bzw. 60 %. „Super-WT-Patienten", d. h. ohne RAS- und BRAF-Mutation, sprachen auf FOLFOXIRI in 64,7 %, auf FOLFOXIRI plus Panitumumab in 86 % der Fälle an. Grundsätzlich profitierten alle Subgruppen von dem Antikörper, unabhängig von BRAF-Mutationsstatus, ECOG-Performance-Status (PS) und Alter.

Obwohl nur etwa 10 % der VOLFI-Teilnehmer einen auf die Leber begrenzten Tumor hatten, wurde die Rate sekundärer Resektion

© Schattauer 2018

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

im Gesamtkollektiv durch die Panitumumab-Addition verdoppelt (23,8 % vs. 12,1 %). Bei Patienten mit der Chance auf eine potenziell kurative Metastasenresektion stieg dieser Anteil sogar auf 70 % (vs. 36,4 %). Das PFS unterschied sich in beiden Armen mit gut zehn Monaten nicht.

Erwartungsgemäß besaß das Regime mit FOLFOXIRI plus Panitumumab eine nicht unerhebliche Toxizität, die Geissler jedoch unter G-CSF als Supportivtherapie als handhabbar bezeichnete. Doch sollte die Kombination nach seinen Worten nur bei Patienten mit gutem ECOG-PS von 0–1 und in reduzierter Irinotecan-Dosis (150 mg/m²) eingesetzt werden. Arnold bezeichnete die hohen Ansprechraten mit FOLFOXIRI plus Panitumumab insbesondere bei linksseitigen Tumoren und bei „Super-WT-Patienten" als eindrucksvoll. Das Viererregime könnte daher nach seinen Worten bei mCRC-Patienten mit linksseitigem RAS-WT-Tumor eine Alternative zur Doublette plus anti-EGFR-Antikörper und bei Patienten mit rechtsseitigem RAS-WT-Tumor und dem Therapieziel Zytoreduktion eine Alternative zu FOLFOXIRI mit oder ohne Bevacizumab darstellen.

Dr. Katharina Arnheim, Freiburg

Literatur

1. Komatsu Y et al.; ESMO 2017, Abstract 474O.
2. Geissler M et al.; ESMO 2017, Abstract 475O.

Quelle: Prefered Paper Session „Gastrointestinal tumors, colorectal 1" im Rahmen des ESMO Congress 2017 am 9. September 2017, Madrid/Spanien.

Dieses Dokument wurde zum persönlichen Gebrauch heruntergeladen. Vervielfältigung nur mit Zustimmung des Verlages.

© Schattauer 2018