und partielles Ansprechen) betrug laut RECIST 1.1-Kriterien 6,6 % (im Placeboarm: 2,6 %) und nach den modifizierten RECIST-Kriterien 10,6 % (im Placeboarm: 4,1 %; $p = 0,005$). Die Krankheitskontrollrate (komplettes und partielles Ansprechen sowie Krankheitsstabilisierung nach mRECIST) lag bei 65,2 % gegenüber 36,1 % ($p < 0,001$).

Patienten im Regorafenib-Arm waren im Median 3,6 Monate unter Therapie, Patienten im Placeboarm 3,3 Monate. Von therapieassoziierten Nebenwirkungen aller Grade waren 92 % der Patienten im Regorafenib-Arm und 52 % der Patienten im Placeboarm betroffen. Grad-3-Nebenwirkungen wurden häufiger im Regorafenib-Arm gesehen (46 vs. 16 %), ebenso Grad-4-Nebenwirkungen (4 vs. 0,5 %): darunter Hypertonie (15,2 vs. 4,7 %), Hand-Fuß-Syndrom (12,6 vs. 0,5 %), Fatigue (9,1 vs. 4,7 %) und Diarrhö (3,2 vs. 0 %). Bei 54 % der Patienten im Regorafenib-Arm wurden Dosismodifikationen aufgrund von therapieassoziierten Nebenwirkungen vorgenommen und 10 % brachen die Therapie aufgrund dieser Nebenwirkungen ab.

kurz notiert

Interleukin-1 α als Target beim fortgeschrittenen kolorektalen Karzinom

Interleukin-1 α ist ein Mediator, der bei chronischen Entzündungen, wie sie auch tumorassoziiert vorkommen, exprimiert wird. Mit MABp1 wurde ein humaner monoklonaler Antikörper entwickelt, der Interleukin-1 α blockiert und so hemmend auf die Inflammation und die damit verbundenen Prozesse wirken soll. Tamas Hickish vom Royal Bournemouth Hospital, Bournemouth, Großbritannien, und Kollegen untersuchten MABp1 bei Patienten mit einem fortgeschrittenen metastasierten kolorektalen Karzinom (mCRC) mit hoher Symptomlast. Eine Behandlung mit MABp1 soll dazu beitragen, die Symptome besser zu kontrollieren [Hickish T et al. WCGIC. 2016; Abstr O-027].

Insgesamt behandelte sie 309 Patienten mit fortgeschrittenem mCRC in dieser Phase-III-Studie. Alle Patienten waren refraktär gegenüber den Standardtherapien inklusive Oxaliplatin- und Irinotecan-basierten Regimen und litten unter hoher Symptomlast, darunter Schmerzen, Fatigue, Gewichtsabnahme oder Zeichen systemischer Inflammation.

Bei 33 % der mit MABp1 plus BSC behandelten Patienten konnte ein Ansprechen auf die Therapie im Sinne einer besseren Symptomkontrollrate festgestellt werden. In der Placebo plus BSC waren es 19 % ($p = 0,0045$). Damit, so Hickish, habe die Studie ihren primären Endpunkt erreicht. Darüber hinaus habe MABp1-Therapie auch zu einer deutlichen Verbesserung der paraneoplastischen Thrombozytose beigetragen und die systemische Entzündung eingedämmt.

Die Therapie sei sicher und gut verträglich gewesen. Dies habe sich in der Reduktion des relativen Risikos für die Anzahl an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gezeigt. Diese war verglichen mit dem Placeboarm um 26 % niedriger ($p = 0,062$). Nach Hickish könnte die Monotherapie mit dem monoklonalen Antikörper die Optionen zur Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenem mCRC sinnvoll ergänzen.

Nach Dirk Arnold, Freiburg, der die Arbeit von Hickish in Barcelona diskutierte, habe die Studie zwar einige Schwächen und es gelte einige Fragen zu klären, sie adressiere aber eine Reihe wichtiger Fragestellungen. So bestehe gerade für Patienten mit weit fortgeschrittenem metastasiertem mCRC ein dringender Bedarf nach neuen Behandlungsoptionen. Und gerade für diese Patienten sei eine „Verbesserung der krankheitsbedingten Symptome“ wesentlich. Mit diesem Endpunkt sei bereits 1997 Gemcitabin zur Behandlung des Pankreaskarzinoms zugelassen worden.

Doris Berger

Bericht vom ESMO 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer vom 29. Juni bis 2. Juli 2016 in Barcelona, Spanien

Metastasiertes Kolorektalkarzinom: Kombination von Immun- und zielgerichteter Therapie

Sehr interessant ist auch die Frage, nach immuntherapeutischen Ansätzen beim metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC). Johanna Bendell vom Sarah Cannon Research Institute/Tennessee Oncology, Nashville, TN/USA, stellte dazu die Ergebnisse der mCRC-Kohorte einer Phase-1b-Studie bei soliden Tumoren vor [Bendell J et al. WCGIC. 2016; Abstr LBA-01]. In dieser Untersuchung wurde der PD-L1 („programmed cell death ligand 1“) -Inhibitor Atezolizumab mit dem MEK-Inhibitor Cobimetinib kombiniert. Insgesamt waren 23 mCRC-Patienten für die Studie rekrutiert worden. Im Median hatten alle bereits drei vorangegangene systemische Therapien erhalten; alle Patienten waren mit Oxaliplatin und Irinotecan vorbehandelt und ungefähr die Hälfte hatte eine adjuvante Therapie erhalten. Bei 22 Patienten lag eine KRAS-Mutation vor, eine Selektion nach Mikrosatelliteninstabilität (MSI) oder PD-L1-Expressionsstatus wurde nicht vorgenommen.

In dieser Phase-1b-Studie waren die Patienten mit Cobimetinib (eskalierend 20, 40 und 60 mg/Tag an den Tagen 1-21 q4w; Expansionsdosis 60 mg) plus Atezolizumab in fixer Dosis (800 mg i.v. q4w) behandelt worden.

Dosislimitierende Toxizitäten wurden nicht beobachtet, erklärte Bendell. Nebenwirkungen von Grad 3 traten bei 35 % der Patienten auf, klinisch relevante Nebenwirkungen bei 9 %. Die Nebenwirkungen führten bei 17 % zum Absetzen von Cobimetinib, aber kein Patient brach die Behandlung mit Atezolizumab ab.

Vier Patienten (17 %) zeigten eine partielle Remission, bei insgesamt 8 Patienten kam es zu einer Reduktion der Tumormasse. Die Tumorschrumpfung war nicht mit dem PD-L1-Status assoziiert, aber 3 der 4 ansprechenden Patienten zeigten Mikrosatellitenstabilität (MSS) oder geringe Instabilität (MSI-L). Das mediane progressionsfreie Überleben betrug 2,3 Monate. Nach 6 Monaten lebten 72 % der Patienten.

Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass Cobimetinib den Tumor für ein Ansprechen auf Atezolizumab durch Erhöhung der MHC-I-Expression auf den Tumorzellen sensitiviert und die Akkumulation intratumoraler CD8⁺-T-Zellen fördert, erklärte Bendell.

Anti-VEGF-Therapie: Prädiktive Biomarkersuche weiterhin erfolglos

Prädiktive Biomarker sind essentiell für die Optimierung von vorhandenen Therapieoptionen durch Selektierung eines geeigneten Patientenkollektivs. Für antiangiogene Substanzen war die Biomarkersuche bislang allerdings wenig erfolgreich. So auch die Biomarkeranalyse der RAINBOW-Studie, in der der VEGFR-2-Antikörper Ramucirumab in der Zweitlinientherapie bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom untersucht wurde [van Cutsem E et al. WCGIC. 2016; Abstr O-007]. Die Analyse zeigte aber eine Assoziation mit dem pharmakodynamischen Verlauf für die Marker VEGF-D, PIGF und ANG2. Des Weiteren wurden verschiedene prognostische Marker bestätigt, ein prädiktiver Biomarker für Ramucirumab konnte jedoch nicht identifiziert werden, bedauerte Eric van Cutsem, University Hospitals Leuven, Belgien.

Ine Schmale

Bericht vom ESMO 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer vom 29. Juni bis 2. Juli 2016 in Barcelona, Spanien