

De rol van cetuximab bij de behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom

De epidermale groeifactorreceptor (EGFR) is een lid van de HER/Erb-B2-familie van tyrosinekinasereceptoren die ontregeld zijn in vele tumoren. In circa 60 tot 80 procent van de gevallen van colorectaal carcinoom is sprake van expressie van EGFR of up-regulatie van het EGFR-gen. Verhoogde EGFR-expressie is geassocieerd met een slechte prognose bij het coloncarcinoom [1].

Cetuximab is een antilichaam gericht tegen het extracellulaire domein van de EGFR-receptor en blokkeert na binding verdere activatie van de receptor. In eerdere (pre-

klinische) studies werd aangetoond dat cetuximab het antitumoreffect van irinotecan versterkt, ook bij patiënten die refractair waren voor irinotecan. Het exacte mechanisme hierachter is onbekend.

Meerdere fase II-studies toonden een respons van circa 10 procent met cetuximab monotherapie bij patiënten die refractair waren voor irinotecan. Daarnaast was er ook nog een groep van circa 30 tot 35 procent met stabiele ziekte. In totaal werden in deze fase II-studies 404 patiënten behandeld [1, 3]. Of dit ook geldt voor patiënten die refractair zijn voor oxaliplatine, is nog niet geheel bekend;

dit lijkt echter wel het geval. Er was tot nu toe slechts één fase II-studie waarin irinotecan werd gecombineerd met cetuximab. De studie is alleen gepresenteerd op het ASCO-congres in 2001 en is tot op heden nog niet gepubliceerd [4]. Het betrof 121 patiënten met gemetastaseerd colorectaal carcinoom en refractair voor irinotecan. In deze studie werd een responspercentage van 17 procent gezien en ook circa 30 procent stabiele ziekte.

Recentelijk is een Europese, gerandomiseerde fase II/ fase III-studie verschenen (BOND-studie) waarin bij patiënten die refractair voor irinotecan waren, de combinatie van irinotecan en cetuximab werd vergeleken met cetuximab monotherapie [2]. Alleen patiënten met EGFR-overexpressie werden geïncludeerd. Opvallend was hierbij dat in circa 40 procent van de patiënten er slechts 0 tot 10 cellen positief waren. Uiteindelijk werden 329 patiënten gerandomiseerd met een 2:1-verhouding (218 voor combinatiebehandeling cetuximab en irinotecan en 111 voor cetuximab monotherapie). Van de 111 patiënten die werden behandeld met cetuximab monotherapie kregen er 56 (circa 50 procent) uiteindelijk alsnog irinotecan. Het primaire eindpunt van de studie was het responspercentage. Secundaire eindpunten waren tijd tot progressie (TTP), responsduur, *overall survival* en toxiciteit.

RESULTATEN

Er was een significant verschil in responskans in het voordeel van de combinatiebehandeling: 22,9 vs. 10,8 procent ($p = 0,007$). De TTP was significant verlengd van 1,5 naar 4,1 maanden ($p < 0,001$) en de mediane responsduur bedroeg 5,7 vs. 4,2 maanden. De mediane overleving was met 8,6 en 6,9 maanden niet significant verschillend. Na 1 jaar was nog 29 procent van de patiënten in de combinatiearm en 32 procent in de cetuximab monotherapiearm in leven. Ondanks het feit dat cetuximab goed werd verdragen, trad – weliswaar reversibele – graad 3-4 toxiciteit op bij 65 procent van de patiënten in de cetuximab/irinotecanarm (met name diarree, neutropenie, acne-achtige rash, misselijkheid en braken) en toch nog bij 43,5 procent van de patiënten in de cetuximab monotherapiearm (met name acne-achtige rash, dyspnoe, misselijkheid en braken). Bij 4 van de 329 patiënten trad een ernstige anafylactische reactie op en moest de behandeling met cetuximab worden gestaakt. Er was geen toxische mortaliteit. Opvallend was het feit dat respons op cetuximab mogelijk samenhangt met het ontwikkelen van huidafwijkingen (respons 25,8 vs. 6,3 procent in de combinatiebehandeling en 13,0 vs. 0 procent in de monotherapiearm). Een relatie met de typische bij EGFR-blokade behorende acne-achtige huidafwijkingen is minder duidelijk: respons 24,7 vs. 16,7 procent in de combinatiebehandeling en 12,0 vs. 7,1 procent in de monotherapiearm. Als zij ontstaan, treden deze huidafwijkingen op bij 89 procent van de patiënten binnen 3 weken na start van cetuximab. Graad 3-4 huidtoxiciteit trad op bij 9,4 procent van de patiënten in de combinatiearm en bij 5,2 procent in de cetuximab monotherapiearm, maar 23 procent van de patiënten ontwikkelde geheel geen acneachtige huidafwijkingen. Er was

opvallend genoeg geen relatie tussen respons en de expressie van EGFR.

CETUXIMAB: BESPREKING

Cetuximab, een monoklonaal antilichaam gericht tegen EGFR, is een actueel voorbeeld van *targeted therapy* bij het colorectaal carcinoom. In de hier besproken gerandomiseerde fase II-studie bij patiënten met irinotecan-refractair gemetastaseerd colorectaal carcinoom werd in feite de waarde onderzocht van het toevoegen van cetuximab aan een herhaalde behandeling met irinotecan. Deze studie liet zien dat irinotecan in combinatie met cetuximab wederom een tumorrespons kan induceren bij 22,9 procent vergeleken met 10,8 procent met cetuximab alleen. Hiermee lijkt het bewijs van het principe te zijn geleverd, maar het primaire eindpunt van de studie was uitsluitend de tumorrespons. Het verschil in overleving was niet significant en cetuximab kan niet worden beschouwd als een standaard controlearm in deze situatie. Door de beperkte opzet voldoet de studie niet aan de overige Paskwil-criteria.

Bij deze uitvoerig voorbehandelde groep patiënten heeft cetuximab alléén slechts een beperkte responskans van korte duur, waarmee cetuximab als monotherapie onvoldoende meerwaarde heeft bij de behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. De resultaten van cetuximab in combinatie met irinotecan zijn evenmin voldoende om dit bij patiënten met irinotecan-refractair gemetastaseerd colorectaal carcinoom toe te passen. De BOND-studie toont aan dat het concept van EGFR-inhibitie valide is. Naast het aantonen van een overlevingsvoordeel zal echter ook meer duidelijkheid moeten komen over het optimale chemotherapieschema in combinatie met cetuximab. Het zou ook wenselijk zijn dat de responders beter te selecteren zouden zijn. Hoewel cetuximab in staat blijkt om de resistentie tegen irinotecan op te heffen, zijn er op dit moment weinig argumenten om cetuximab standaard in deze situatie aan te bevelen. Er zijn nog te weinig gegevens bekend over een invloed op overleving, omdat het een gerandomiseerde fase II-studie betreft. Momenteel lopen er studies met cetuximab in combinatie met verschillende chemotherapieschema's, zowel in de eerste lijn als in de adjuvante setting. Hopelijk zal de plaats van cetuximab bij de behandeling van het colorectaal carcinoom daarmee duidelijker worden.

CONCLUSIE

Cetuximab toegepast als monotherapie heeft onvoldoende meerwaarde bij behandeling van het gemetastaseerd colorectaal carcinoom. De resultaten van de BOND-studie voldoen niet aan de criteria voor toepassing van cetuximab in combinatie met irinotecan bij patiënten met irinotecan-refractair gemetastaseerd colorectaal carcinoom.

Literatuur

1. Saltz LB, et al. 'Phase II trial of cetuximab in patients with refractory colorectal cancer that express the epidermal growth factor receptor'. *J Clin Oncol* 2004;22:1201-8.
2. Cunningham D, et al. 'Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer'. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
3. Lenz HJ, et al. 'Activity of cetuximab in patients with colorectal cancer refractory to both irinotecan and oxaliplatin'. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2004;23:248 (abstr 3510).
4. Saltz L, et al. 'Cetuximab (IMC-C225) plus irinotecan (CPT-11) is active in CPT-11-refractory colorectal cancer (CRC) that expresses epidermal growth factor receptor (EGFR)'. *Proc Am Soc Clin Oncol* 2001;20:3a (abstr 7).