

# Een combinatie van antilichamen bij gemetastaseerd colon- en rectumcarcinoom leidt tot een slechtere progressievrije overleving: de CAIRO2-studie van de Dutch Colorectal Cancer Group

A combination of antibodies for metastatic colorectal cancer results in decreased progression-free survival: the CAIRO2-trial of the Dutch Colorectal Cancer Group

<b>Auteurs</b>	J. Tol, I.D. Nagtegaal en C.J.A. Punt
<b>Trefwoorden</b>	bevacizumab, CAIRO2-studie, cetuximab, chemotherapie, fase III-studie, gemetastaseerd colon- en rectumcarcinoom, <i>KRAS</i>
<b>Key words</b>	bevacizumab, CAIRO2 trial, cetuximab, chemotherapy, <i>KRAS</i> , metastatic colorectal cancer, phase III trial

## Samenvatting

Signaaltransductieremmers hebben een belangrijke plaats in de behandeling van het gemetastaseerd colon- en rectumcarcinoom. De CAIRO2-studie is een fase III-studie van de Dutch Colorectal Cancer Group waaraan 755 patiënten uit 79 Nederlandse ziekenhuizen hebben deelgenomen. De belangrijkste bevinding was dat de toevoeging van cetuximab aan capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab leidt tot een slechtere progressievrije overleving dan capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab alleen. Bovendien is een mutatie in het oncogen *KRAS* geassocieerd met een slechtere uitkomst in de cetuximab-arm.

(*Ned Tijdschr Oncol* 2009;6:196-200)

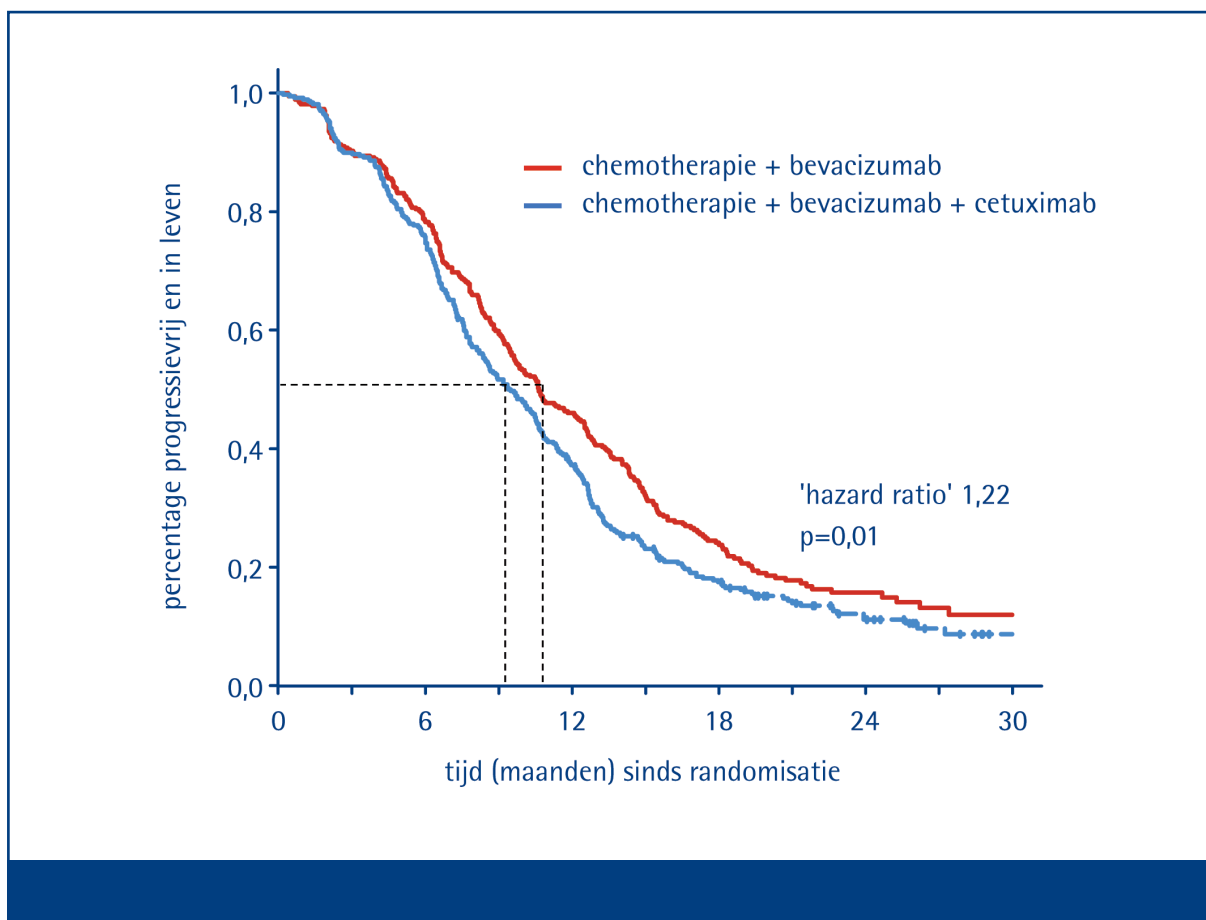
## Summary

Signal transduction inhibitors play an important role in the treatment of metastatic colorectal cancer. The CAIRO2 trial is a phase III trial of the Dutch Colorectal Cancer Group in which 755 previously untreated patients with metastatic colorectal cancer of 79 Dutch hospitals participated. Surprisingly, addition of cetuximab to the combination of capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab resulted in a decreased progression-free survival compared to capecitabine, oxaliplatin and bevacizumab alone. Moreover, a mutation in the oncogene *KRAS* was associated with a worse outcome in the cetuximab group.

## Inleiding

Recentelijk is een nieuwe groep van middelen, de signaaltransductieremmers, toegevoegd aan de therapeutische mogelijkheden voor patiënten met gemetastaseerd colon- en rectumcarcinoom. Bij het gemetastaseerde colon- en rectumcarcinoom zijn 2

soorten signaaltransductieremmers effectief gebleken. Bevacizumab is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam gericht tegen de vasculaire endotheliale groeifactor (VEGF) en is momenteel onderdeel van de standaard eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerde colon- en rectumcarcinoom. De tweede soort



**Figuur 1.** De progressievrije overleving van patiënten die behandeld zijn met capecitabine, oxaliplatin, bevacizumab en cetuximab (blauwe lijn) was significant slechter dan die van patiënten die behandeld zijn met capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab (rode lijn) met een mediane progressievrije overleving van 9,4 maanden versus 10,7 maanden (HR 1,22;  $p=0,01$ ).

bestaat uit de monoklonale antilichamen gericht tegen de epidermale groeifactorreceptor (EGFR), cetuximab en panitumumab. Deze antilichamen zijn als monotherapie vooral effectief gebleken in latelijsbehandeling van het gemetastaseerde colon- en rectumcarcinoom. Cetuximab heeft ook in combinatie met irinotecan effectiviteit bij irinotecan-resistente ziekte.<sup>1</sup> Preklinische studies suggereren een synergistisch effect van de combinatie van VEGF- en EGFR-gerichte therapie, hoewel de specifieke combinatie van cetuximab en bevacizumab nog niet in diermodellen is onderzocht. De BOND2-studie onderzocht de combinatie van irinotecan, cetuximab en bevacizumab bij patiënten met irinotecan-refractair gemetastaseerd colon- en rectumcarcinoom.<sup>2</sup> De resultaten waren veelbelovend, zeker in vergelijking met een eerdere studie in dezelfde patiëntenpopulatie (de BOND-studie) waarin alleen cetuximab en irinotecan werden toegediend.<sup>1</sup>

In de CAIRO2-studie, een gerandomiseerde fase III-

studie van de Dutch Colorectal Cancer Group (DCCG), is de effectiviteit van de toevoeging van cetuximab aan capecitabine, oxaliplatin, en bevacizumab onderzocht als eerstelijnsbehandeling van het gemetastaseerde colon- en rectumcarcinoom. De resultaten van deze studie, zoals hieronder samengevat, zijn onlangs verschenen in *The New England Journal of Medicine*.<sup>3</sup>

### Ontwerp van de CAIRO2-studie

De CAIRO2-studie is een studie van de DCCG waaraan 79 Nederlandse ziekenhuizen hebben deelgenomen. In totaal 755 patiënten met een gemetastaseerd colon- en rectumcarcinoom die nog geen eerdere systemische therapie voor gemetastaseerde ziekte hadden ontvangen, werden gerandomiseerd tussen capecitabine, oxaliplatin en bevacizumab of dezelfde combinatie met toevoeging van cetuximab. Patiënten werden gestratificeerd naar al dan niet

Tabel 1. De belangrijkste uitkomstparameters van de CAIRO2-studie.

	Chemotherapie + bevacizumab (n=368)	Chemotherapie + bevacizumab + cetuximab (n=368)	P-waarde
Mediane progressievrije overleving (mnd) 95%-betrouwbaarheidsinterval	10,7 9,7-12,3	9,4 8,4-10,5	0,01
Mediane totale overleving (mnd) 95%-betrouwbaarheidsinterval	20,3 17,8-24,7	19,4 17,5-21,4	0,16
Responspercentage (CR + PR)	50%	53%	0,49
Percentage ziektecontrole (CR + PR + SD)	94%	94%	0,72
Mediaan aantal kuren (bereik)	10 (1-44)	9 (1-44)	0,009
Mediane behandelduur (mnd; bereik)	7 (1-31)	6 (1-33)	<0,001
Redenen voor staken behandeling			
ziekteprogressie	54%	49%	0,16
toxiciteit	26%	30%	0,28
anders	20%	22%	0,59
Sterfte in eerste 60 dagen	1,9%	2,7%	0,46

CR=complete respons, PR=partiële respons, SD='stable disease'.

eerder ontvangen adjuvante chemotherapie, het aantal aangedane organen (één versus meer dan één), serum-LDH-waarde bij randomisatie (normaal versus abnormaal) en per deelnemend centrum. Het primaire eindpunt van de studie was de progressievrije overleving. Secundaire eindpunten waren de totale overleving, respons en toxiciteit. Daarnaast was er translationeel onderzoek verbonden aan de studie in samenwerking met diverse Nederlandse centra, in het kader waarvan onder andere tumorweefsel en genomisch DNA zijn verzameld.

### De uitkomsten

De uitkomst van de CAIRO2-studie was verrassend: patiënten die behandeld werden met de combinatie van chemotherapie, bevacizumab en cetuximab hadden een significant slechtere progressievrije overleving dan patiënten met hetzelfde regime zonder cetuximab (9,4 maanden versus 10,7 maanden;  $p=0,01$ ; zie *Figuur 1* en *Tabel 1*). De totale overleving (19,4 maanden versus 20,3 maanden;  $p=0,16$ ) en het

responspercentage (52,7% versus 50,0%;  $p=0,49$ ) waren niet significant verschillend. De sterfte (alle oorzaken) tijdens de eerste 60 dagen was eveneens vergelijkbaar tussen de beide behandelarmen (2,7% versus 1,9%;  $p=0,46$ ). De totale incidentie van graad 3/4-toxiciteit was wel hoger in de cetuximab-arm (81,7% versus 73,2%;  $p=0,006$ ), maar dit verschil kon geheel worden verklaard door de cetuximab-gerelateerde huidtoxiciteit. Graad 3/4-diarree werd eveneens vaker gerapporteerd in de cetuximab-arm (26,0% versus 19,1%;  $p=0,03$ ). Het frequenter voorkomen van ernstige toxiciteit leidde echter niet tot het eerder stoppen van de studiemedicatie. Overige redenen voor het stoppen van de studiemedicatie, zoals progressie van ziekte en staken op verzoek van de patiënt, waren ook vergelijkbaar tussen beide behandelarmen.

De ernst van de cetuximab-gerelateerde huidtoxiciteit was geassocieerd met de progressievrije overleving. Ook in de subgroep met ernstige cetuximab-gerelateerde huidtoxiciteit was de progressievrije overleving echter niet significant beter dan in de arm zonder cetuximab.

Tabel 2. De uitkomsten van de CAIRO2-studie in relatie tot de *KRAS*-mutatiestatus.

	wildtype <i>KRAS</i>	<i>KRAS</i> -mutatie	P-waarde
Aantal patiënten			
CT + bevacizumab	156	108	
CT + bevacizumab + cetuximab	158	98	
Mediane progressievrije overleving (mnd)			
CT + bevacizumab	10,6	12,5	0,80
CT + bevacizumab + cetuximab	10,5	8,1	0,04
p-waarde	0,30	0,003	
Mediane totale overleving (mnd)			
CT + bevacizumab	22,4	24,9	0,82
CT + bevacizumab + cetuximab	21,8	17,2	0,06
p-waarde	0,64	0,03	
Responspercentage (%)			
CT + bevacizumab	50	59	0,16
CT + bevacizumab + cetuximab	61	46	0,03
p-waarde	0,06	0,03	

CT=chemotherapie.

Aan de CAIRO2-studie was ook een kwaliteit-van-levenonderzoek gekoppeld, waarvoor 532 patiënten evalueerbaar waren. Hieruit bleek dat de kwaliteit van leven van de patiënten in de behandelarm zonder cetuximab tijdens de behandeling significant verbeterde ten opzichte van de cetuximab-arm.

### *KRAS*

Na afloop van de studie is bekend geworden dat een mutatie in het oncogen *KRAS* geassocieerd is met een ongevoeligheid voor behandeling met anti-EGFR-antilichamen. Dit is retrospectief onderzocht in de CAIRO2-studie. Uit resectiemateriaal van 528 primaire tumoren van patiënten is DNA geïsoleerd. Hieruit bleek dat een kleine 40% van de patiënten een tumor met een *KRAS*-mutatie heeft. Deze patiënten hebben een slechtere progressievrije en totale overleving en een lager responspercentage wanneer ze met de combinatie van chemotherapie, bevacizumab en cetuximab behandeld worden (zie *Tabel 2*). Tevens hebben patiënten in de cetuximab-arm met een mutatie in het *KRAS*-gen een slechtere progressievrije overleving en een lager responspercentage dan patiënten in de cetuximab-arm met wildtype *KRAS*.

### Hoe nu verder?

De bevindingen uit de CAIRO2-studie staan niet op zichzelf. De PACCE-studie, een studie met vergelijkbare opzet waarin patiënten met een gemetastaseerd colon- en rectumcarcinoom voor de eerstelijnsbehandeling werden gerandomiseerd tussen 5-fluorouracil (5-FU), leucovorine, bevacizumab en oxaliplatin of irinotecan met of zonder panitumumab, werd vroegtijdig gestaakt vanwege een slechtere progressievrije en totale overleving en meer toxiciteit bij patiënten in de panitumumab-arm.<sup>4</sup> In de CAIRO2-studie lijkt toxiciteit echter niet de verklaring te zijn voor de slechtere uitkomst in de cetuximab-arm. De resultaten van beide studies zijn des te opvallender omdat preklinisch onderzoek, dat weliswaar niet met de specifieke combinatie van bevacizumab en cetuximab gedaan is, het tegendeel suggereerde. Mogelijk is er sprake van interactie tussen beide antilichamen of tussen een antilichaam en chemotherapie, maar dit zal verder onderzoek moeten uitwijzen. De bevinding dat CAIRO2-patiënten die met cetuximab werden behandeld minder vaak hypertensie, een bekende bijwerking van bevacizumab, ondervonden, suggereert inderdaad een mogelijk negatief effect van cetuximab op de werking van bevacizumab. Vooralsnog dient bevacizumab niet te worden gecombineerd met een antilichaam tegen EGFR bij patiënten met gemetastaseerd colon- en rectumcarcinoom.

## Referenties

1. Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337-45.
2. Saltz LB, Lenz HJ, Kindler HL, Hochster HS, Wadler S, Hoff PM, et al. Randomized phase II trial of cetuximab, bevacizumab, and irinotecan compared with cetuximab and bevacizumab alone in irinotecan-refractory colorectal cancer: the BOND-2 study. *J Clin Oncol* 2007;25:4557-61.
3. Tol J, Koopman M, Cats A, Rodenburg CJ, Creemers GJ, Schrama JG, et al. Chemotherapy, bevacizumab, and cetuximab in metastatic colorectal cancer. *New Engl J Med* 2009;360:563-72.
4. Hecht RJ, Mitchell E, Chidiac T, Scroggin C, Hagenstad C, Spigel D, et al. A randomized phase IIIB trial of chemotherapy, bevacizumab, and panitumumab compared with chemotherapy and bevacizumab alone for metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:672-80.

Ontvangen 18 mei 2009, geaccepteerd 15 juni 2009.

## Correspondentieadres

Mw. drs. J. Tol, internist-oncoloog in opleiding  
Dhr. prof. dr. C.J.A. Punt, internist-oncoloog

UMC St Radboud  
Afdeling Medische Oncologie  
Postbus 9101  
6500 HB Nijmegen  
E-mailadres: c.punt@onco.umcn.nl

Mw. dr. I.D. Nagtegaal, patholoog  
Afdeling Pathologie

Correspondentie graag richten aan dhr. prof. dr. C.J.A. Punt.

Belangenconflict: geen gemeld.  
Financiële ondersteuning: de CAIRO2-studie is ondersteund door de DCCG. De DCCG heeft financiële steun ontvangen van de Commissie Klinisch Toegepast Onderzoek van KWF Kankerbestrijding en van Roche, Merck Serono en Sanofi-Aventis.