

Trifluridin/Tipiracil plus Bevacizumab beim mCRC

Kombinationstherapie als Standard of Care nach zwei Vorthherapien etabliert

Moderne, personalisierte und flexible Behandlungsschemata haben die Therapielandschaft des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) in den letzten Jahrzehnten grundlegend verändert. Während die Behandlung früher primär palliativ war, ist der Anspruch bei bestimmten PatientInnen heute durchaus kurativ ausgerichtet.¹ In diesem Kontext spielen flexible Behandlungskonzepte eine wichtige Rolle. Als Teil des „Continuum of Care“ ermöglichen sie einen fließenden Übergang zwischen Therapieregimen.² Für PatientInnen mit therapierefraktärem mCRC wurde in der SUNLIGHT-Studie gezeigt, dass die Kombination von Trifluridin/Tipiracil (FTD/TPI; LONSURF®) mit Bevacizumab signifikante Vorteile hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bietet.³ Die Kombinationstherapie stellt somit für diese PatientInnen eine vielversprechende Behandlungsoption dar.⁴

Das CRC gehört zu den häufigsten Krebsarten mit weltweit jährlich etwa 1,1 Millionen Neuerkrankungen.⁴ In Deutschland sind es rund 40.000 Fälle.¹ Bei 15–30% der PatientInnen erfolgt die Diagnose im metastasierten Stadium.⁴ Innerhalb der letzten 30 Jahre haben Fortschritte in Diagnostik und Therapie die Prognose jedoch deutlich verbessert: Präzise Diagnosen durch Biomarker-Tests und Chemotherapieprotokolle wie FOLFOX oder FOLFIRI haben das Gesamtüberleben (OS) signifikant verlängert. Multidisziplinäre Ansätze und die personalisierte Medizin tragen heute entscheidend zur Optimierung der Therapieergebnisse bei.⁵ Die Kombination FTD/TPI plus Bevacizumab ist aktuell Standard of Care beim mCRC nach 2 Vorthherapien und wird von den entsprechenden Leitlinien empfohlen.^{1,4} Basis dafür sind die Ergebnisse der Phase-III-Studie SUNLIGHT, in der die überlegene Wirksamkeit und Sicherheit der Kombinationstherapie gegenüber der FTD/TPI-Monotherapie bei PatientInnen mit therapierefraktärem mCRC untersucht und belegt wurde.³

Rationale für die Kombinationstherapie

Die Kombination von Trifluridin (FTD) und Tipiracil (TPI) hat sich in der klinischen Studie RECOURSE bereits als effektive Behandlungsoption für PatientInnen mit therapierefraktärem mCRC erwiesen. Dabei wird FTD – ein Antimetabolit – in die DNA eingebaut, wodurch das Tumorstadium gehemmt wird. TPI verstärkt die Wirkung, indem es den Abbau von FTD verzögert.⁶ Für den VEGF-Inhibitor Bevacizumab zeigen

präklinische Studien eine Hemmung des Tumorstadiums, basierend auf einer reduzierten Vaskularisierung. Dies wiederum fördert die Akkumulation von FTD im Tumorgewebe, wodurch die Wirksamkeit von FTD/TPI gesteigert werden kann.^{7–9}

Verbessertes PFS und Erhalt des Allgemeinzustands

Auch hinsichtlich der sekundären Endpunkte konnte die Kombinationstherapie überzeugen: Das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) lag bei 5,6 Monaten (95%-KI

einer vorherigen Anti-VEGF-Behandlung.^{3,11,12} In allen Altersgruppen verbesserte die Kombination signifikant das OS und PFS und verlängerte die Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS.¹³ Besonders bemerkenswert ist, dass die Entwicklung einer schweren Neutropenie als positiver prognostischer Marker dienen kann.¹⁴

Fazit

Die Kombinationstherapie aus FTD/TPI und Bevacizumab ist eine wirksame Behandlungsoption für therapierefraktäre PatientInnen mit mCRC.^{1,3,4} Die Ergebnisse der SUNLIGHT-Studie zeigen, dass die Kombination sowohl das OS als auch das PFS

signifikant verbessert. Gleichzeitig bietet sie ein gut handhabbares Sicherheitsprofil.³ Gemäß aktueller Leitlinien gilt die Kombinationstherapie als Standard of Care nach 2 Vorthherapien.^{1,4} Für PatientInnen mit mCRC stellt FTD/TPI in Kombination mit Bevacizumab eine entscheidende, evidenzbasierte Behandlungsperspektive dar.³

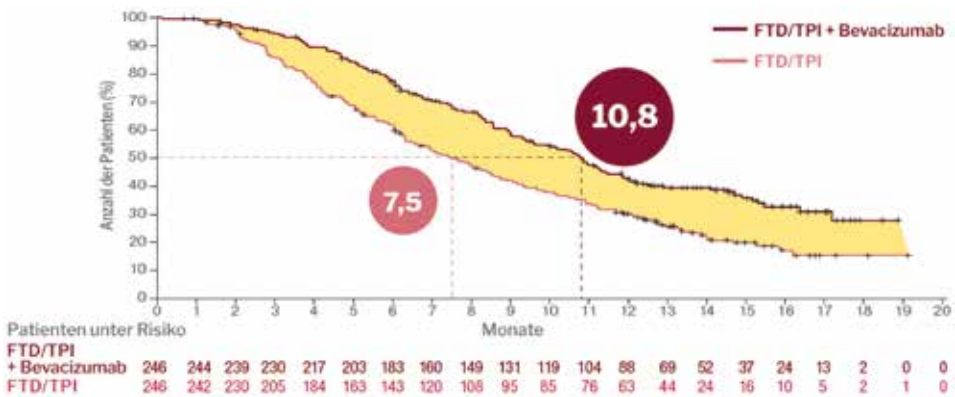


Abb. 1: Kaplan-Meier-Analyse des Gesamtüberlebens (OS) von PatientInnen, die mit FTD/TPI plus Bevacizumab oder FTD/TPI allein behandelt wurden (mod. nach [3]).

mOS von über 10 Monaten bei mCRC-PatientInnen nach 2 Vorthherapien

In die SUNLIGHT-Studie wurden 492 PatientInnen mit histologisch bestätigtem, nicht resezierbarem Adenokarzinom des Kolons oder Rektums eingeschlossen. Die PatientInnen wurden 1:1 randomisiert und erhielten entweder die Kombinationstherapie aus FTD/TPI plus Bevacizumab oder FTD/TPI allein. Voraussetzung für die Studienteilnahme war ein nachgewiesener Progress nach mindestens 2 Vorthherapien. Die StudienteilnehmerInnen waren im Median 63 Jahre alt.³

Für den primären Endpunkt der Studie, das OS, zeigte die Kombi-

4,5–5,9) unter der Kombinationstherapie gegenüber 2,4 Monaten (95%-KI 2,1–3,2) in der Monotherapiegruppe (HR 0,44; $p < 0,001$). Darüber hinaus konnte der Eastern Cooperative Oncology Group Performance-Status (ECOG-PS) von 0 oder 1 unter der Kombinationstherapie länger aufrechterhalten werden (s. Abb. 2). Die mediane Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes betrug 9,3 Monate gegenüber 6,3 Monaten in der Monotherapiegruppe (HR 0,54; $p < 0,001$). Hinsichtlich der Sicherheitsanalyse erwies sich die Kombination aus FTD/TPI und Bevacizumab insgesamt als gut verträglich.³ Die häufigsten Nebenwirkungen, die unter der Kombina-



Abb. 2: Zeit bis zur Verschlechterung des ECOG-PS auf ≥ 2 (ITT-Population) (mod. nach [3]).

nation aus FTD/TPI und Bevacizumab signifikante Vorteile im Vergleich zur FTD/TPI-Monotherapie. Das mediane OS betrug 10,8 Monate (95%-KI 9,4–11,8) in der Kombinationstherapiegruppe gegenüber 7,5 Monaten (95%-KI 6,3–8,6) in der Monotherapiegruppe. Das Sterberisiko konnte somit durch die Hinzunahme von Bevacizumab um 39% (HR 0,61; $p < 0,001$) reduziert werden. Die 12-Monats-Überlebensrate lag bei 43% in der Kombinationstherapiegruppe im Vergleich zu 30% in der Monotherapiegruppe (s. Abb. 1).³

tionstherapie auftreten können, sind Neutropenie (69% $\geq$ Grad 3), Ermüdung (35% $\geq$ Grad 3) und Übelkeit (33% $\geq$ Grad 3).¹⁰ Insgesamt wurde für die Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen (Grad ≥ 3) kein größerer Unterschied zwischen den Therapieregimen festgestellt (72% Kombinationstherapie vs. 70% Monotherapie).³

Subgruppenanalysen zeigen konsistente Vorteile in allen Subgruppen

Die Kombinationstherapie aus FTD/TPI und Bevacizumab zeigte konsistente Vorteile bei PatientInnen mit therapierefraktärem mCRC – unabhängig von genetischen Faktoren wie dem KRAS-Mutationsstatus, der Tumorstadiumslokalisierung oder

Quellen
1. Onkopedia-Leitlinie Kolonkarzinom, Stand November 2024; <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@guideline/html/index.html> (zuletzt aufgerufen am 15.11.2024).
2. Goldberg RM et al. Oncologist 2007;12:38–50.
3. Prager GW et al. N Engl J Med 2023;388:1657–1667.
4. Cervantes A et al. Ann Oncol 2023;34(1):10–32.
5. Lee RM et al. J Surg Oncol 2019;119(5):549–563.
6. Mayer RJ et al. N Engl J Med 2015;372:1909–1919.
7. Tsukihara H et al. Oncol Rep 2015;33(5):2135–2142.
8. Yeku OO et al. N Engl J Med 2023;388:1711–1714.
9. Lenz HJ et al. Cancer Treat Rev 2015;41:777–783.
10. Fachinformation Lonsurf®, Stand: Juli 2023.
11. Tabernero J et al. ESMO Open 2024;9(3):102945.
12. Prager GW et al. ESMO 2023 Madrid, Spanien. Poster Präsentation, P613.
13. Taieb J et al. ASCO GI 2024 San Francisco, Kalifornien, USA. Poster Präsentation, P111.
14. Prager GW et al. ESMO GI 2024 München, Deutschland. Poster Präsentation, P613.

Die aktuelle Fachinformation finden Sie unter www.fachinfo.de/fi/detail/021073/lonsurf-r

Mit freundlicher Unterstützung der
Servier Deutschland GmbH