

TumorDiagnostik & Therapie

Von der Theorie zur Praxis – welche Faktoren bestimmen den Behandlungserfolg beim mCRC?

Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC), linksseitigem Primärtumor und RAS-Wildtyp erreichen mit der Kombination von Standard-Chemotherapie (CT) mit einem Anti-EGFR-Antikörper (wie z. B. Cetuximab) ein um 7–10 Monate längeres Gesamtüberleben (OS) als mit anderen Erstlinientherapien (wie CT + Bevacizumab). Die Bestimmung des RAS-Mutationsstatus ist daher bei linksseitigem Primärtumor unverzichtbar. Auf einem Experten-Roundtable bestand ein klarer Konsens, dass die RAS-Testung am Anfang der Entwicklung zu einer zukünftig molekular gesteuerten mCRC-Therapie steht.

Das CRC ist die zweithäufigste Tumorerkrankung bei Frauen und die dritthäufigste bei Männern. In Deutschland ist jährlich mit ca. 65 000 neu diagnostizierten Patienten zu rechnen, berichtete Prof. Carsten Bokemeyer, Hamburg, von denen etwa ein Viertel bereits Metastasen aufweisen. Laut Bokemeyer lassen sich aber „mit modernen Therapieoptionen selbst beim mCRC mediane Überlebenszeiten von bis zu 3 Jahren erreichen“ [1].

Standard in der Erstlinientherapie ist die Kombination von CT und einem zielgerichteten Antikörper. Hierbei kann der anti-angiogene Ansatz (anti-VEGF) gewählt oder ein Antikörper gegen den epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptor (anti-EGFR) eingesetzt werden. Laut Prof. Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim, führt die Zugabe von Anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor Receptor)-Therapien zur CT zu einem

moderaten OS-Vorteil. Es mangelt jedoch an prädiktiven Biomarkern, die die Voraussage erlauben, ob ein Patient von einer Anti-VEGF-Therapie profitieren wird.

Prädiktive Marker für Therapieentscheidung

Die Therapieentscheidung für oder gegen einen Anti-EGFR-Antikörper (Ak) kann sich auf 2 prädiktive Marker stützen: den RAS-Mutationsstatus und die Lokalisation des Primärtumors.

Anti-EGFR-Ak sind ausschließlich bei unmutiertem RAS-Gen (RAS-Wildtyp) zugelassen. Beispielsweise verlängerte Cetuximab das OS von Patienten mit RAS-Wildtyp in der Phase-III-Studie CRYSTAL um 8 Monate (28,4 vs. 20,2 Monate; HR = 0,69; 95 %-KI: 0,54–0,88), während Patienten mit RAS-mutiertem Tumor von Cetuximab keinen Nutzen hatten (16,4 vs. 17,7 Monate; HR = 1,05; 95 %-KI: 0,86–1,28) [2].

Die prädiktive Bedeutung der Primärtumor-Lokalisation für den Erfolg der Anti-EGFR-Therapie ergab sich aus retrospektiven Subgruppenanalysen randomisierter Studien wie u. a. CRYSTAL, FIRE-3 und



CALGB 80405, die den Anti-EGFR-Ak Cetuximab untersuchten [3, 4].

Bei RAS-Wildtyp und linksseitigem Primärtumor ...

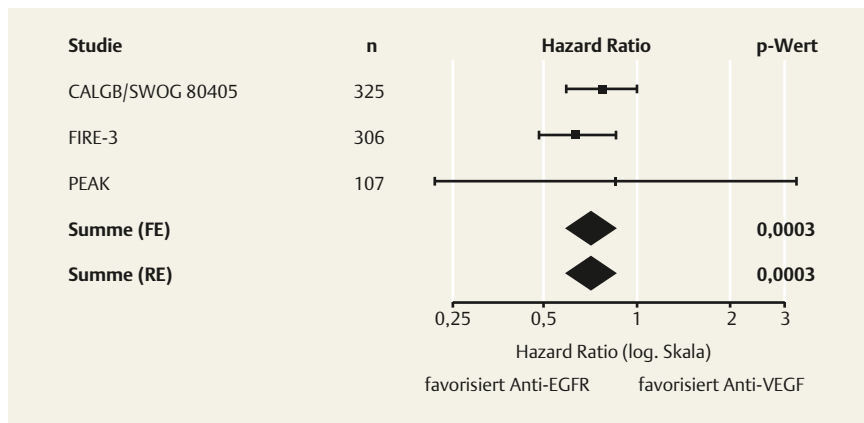
Die jüngst publizierten Ergebnisse zeigten mit großer Konsistenz, so Bokemeyer, dass Patienten mit linksseitigen (d. h. distal der Flexura coli sinistra gelegenen) Primärtumoren und RAS-Wildtyp einen OS-Vorteil von 7–10 Monaten haben, wenn sie CT in Kombination mit einem Anti-EGFR-Ak (z. B. Cetuximab), statt einer alleinigen CT oder CT + Bevacizumab erhalten [3].

So erreichten bspw. Patienten mit linksseitigem Primärtumor und RAS-Wildtyp mit Cetuximab + FOLFIRI in der FIRE-3-Studie im Vergleich zu Bevacizumab + FOLFIRI einen deutlichen OS-Vorteil von 38,3 vs. 28 Monaten (HR = 0,63; 95 %-KI: 0,48–0,85; $p = 0,002$) [3]. In der CALGB-80405-Studie zeigten Patienten mit linksseitigem Primärtumor und RAS-Wildtyp unter Cetuximab + CT ein OS von median 39,3 Monaten. Patienten des Bevacizumab-Arms wiesen

WEBCAST



Den Webcast des Round Table finden Sie unter <https://eref.thieme.de/QGICG>



► **Abb. 1** mCRC-Patienten mit linksseitigem Primärtumor/RAS-Wildtyp erreichen mit einer Anti-EGFR-Therapie (+ CT) im Vergleich zu einer Anti-VEGFR-Therapie (+ CT) einen deutlichen Gesamtüberlebensvorteil (Metaanalyse randomisierter Studien); mod. nach [5].

dagegen nur ein OS von median 32,6 Monaten (HR = 0,77; 95 %-KI: 0,59–0,99; p = 0,04) auf [4].

Eine Metaanalyse randomisierter Studien bestätigte, dass Patienten mit RAS-Wildtyp und linksseitigem Primärtumor unter Behandlung mit einem Anti-EGFR-Ak + CT einen deutlich größeren OS-Vorteil haben als unter Anti-VEGF-Therapie + CT (HR = 0,71; 95 %-KI: 0,58–0,85; p = 0,0003) (► **Abb. 1**) [5].

... werden Anti-EGFR-Therapien empfohlen

Die Experten waren sich einig, dass Patienten mit links lokalisiertem Primärtumor und RAS-Wildtyp eine Kombinationstherapie mit CT und einem Anti-EGFR-Ak (z. B. Cetuximab) bekommen sollten.

In die S3-Leitlinie bzw. die ESMO-Leitlinie, die in mehrjährigen Abständen an neue Erkenntnisse angepasst werden, haben die neuen Studiendaten noch keinen Eingang gefunden. Umso wichtiger sind daher Empfehlungen von Fachgesellschaften wie der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO), die nach Aussage von Bokemeyer aktuelle Themen schneller aufgreifen können. Die AIO hatte sich im Oktober 2016 in einem Statement dafür ausgesprochen, Patienten mit RAS-Wildtyp und einem Primärtumor im linksseitigen Kolon in der Erstlinie mit einer Kombination von Anti-EGFR-Ak wie Cetuximab und CT zu behandeln [6].

Frühes Nebenwirkungsmanagement ist essenziell

Die häufig als psychisch belastend empfundenen kutanen Nebenwirkungen lassen sich nach Erfahrung von PD Dr. Jan Schröder, niedergelassener Onkologe in Mülheim/Ruhr, mit einem adäquaten Nebenwirkungsmanagement gut kontrollieren. Schwere Hautnebenwirkungen vom Grad 3/4 werden heute ausgesprochen selten gesehen, sodass es keinen Grund gibt, einen Anti-EGFR-Ak nicht zu geben. Wichtig ist eine frühzeitige Intervention. Zusätzlich zu Hautpflege und Sonnenschutz rät Hofheinz in den ersten 8 Wochen der Anti-EGFR-Therapie zu einer Minocyclin- oder Doxycyclin-Prophylaxe. Sinnvoll sei auch die Kooperation mit Dermatologen, falls es wirklich zu schweren Hauttoxizitäten kommen sollte.

Heute RAS – morgen eine Palette molekularer Marker?

Die RAS-Testung ist heute insbes. bei linksseitigen Tumoren obligat und derzeit der einzige beim mCRC zugelassene und erstattungsfähige Test. Die Befürchtung eines Zeitverlusts sollte laut Schröder im Zusammenhang mit dem RAS-Test keine Rolle spielen, da selten Zeitdruck besteht und das Testergebnis innerhalb von 5–10 Arbeitstagen vorliegt. Bei hohem Remissionsdruck oder bei Patienten, die aus psychischen Gründen einen raschen Therapiebeginn wünschen, könne man „die CT einleiten und sobald das Testergeb-

nis vorliegt die Anti-EGFR-Therapie hinzufügen“.

Angesicht der rasanten Zunahme prognostischer und prädiktiver Marker zeichnet sich die Entwicklung zu einer zukünftig molekular gesteuerten mCRC-Therapie ab. Bereits heute empfehlen Leitlinien, neben RAS auch den BRAF oder MSI-Status zu bestimmen, sagte Prof. Andreas Jung, München. In Zukunft werden evtl. weitere molekulare Marker hinzukommen, wie z. B. die Bestimmung von HER2/neu oder der CMS (Common Molecular Subtypes), die die Krankheit besser charakterisieren und geeignete molekulare Therapiestrategien identifizieren können.

Literatur

- [1] Van Cutsem E et al. Ann Oncol 2010; 21: v93–v97
- [2] Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2015; 33: 692–700
- [3] Tejpar S et al. JAMA Oncol 2017; 3: 194–201
- [4] Lenz LHJ ESMO 2016; http://www.oncoletter.ch/files/cto_layout/Kongressdateien/ESMO_202016/4_Lenz.pdf
- [5] Holch JW et al. Eur J Cancer 2017; 70: 87–98
- [6] Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO); Statement zur Wahl der Erstlinientherapie, Oktober 2016; http://www.aio-portal.de/tl_files/aio/stellungnahmen/Statement_20der_20AIO_update_20Oktober_202016.pdf

Impressum

Blickpunkt Medizin zur Zeitschrift
TumorDiagnostik & Therapie
38. Jahrgang, Heft 5, Juni 2017

Der Blickpunkt Medizin erscheint außerhalb des Verantwortungsbereichs der Herausgeber der Zeitschrift TumorDiagnostik & Therapie.

Berichterstattung: Dr. Günter Springer, Heidelberg
Redaktion: Lilian Hauser, Stuttgart
Titelbild: Merck-Serono GmbH

Eine Sonderpublikation unterstützt von Merck Serono GmbH, Darmstadt.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen kann vom Verlag keine Gewähr übernommen werden. Jeder Benutzer ist angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Beipackzettel der verwendeten Präparate und ggf. nach Konsultation eines Spezialisten festzustellen, ob die dort gegebene Empfehlung für Dosierung oder die Beachtung von Kontraindikationen gegenüber der Angabe in dieser Beilage abweicht. Eine solche Prüfung ist besonders wichtig bei selten verwendeten Präparaten oder solchen, die neu auf den Markt gebracht worden sind. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

© 2017 Georg Thieme Verlag KG, 70469 Stuttgart