

Welche Rolle spielt K-RAS für die Anti-EGFR-Therapie?

In der aktuellen Krebstherapie spielt die Prädiktion des Ansprechens maligner Tumoren auf zielgerichtete Medikamente eine immer grössere Rolle. Seit Kurzem gilt dies auch für das metastasierte kolorektale Karzinom: Im Falle einer vorgesehenen EGFR-Therapie mit Cetuximab (Erbix[®]) hat sich gezeigt, dass die molekularbiologische Untersuchung von Tumorgewebe und Typisierung als K-RAS-Wildtyp-Tumor Auskunft über die Therapieprognose gibt. Neue Studien haben bei diesen Tumoren in der Erstlinientherapie mit Cetuximab plus Standardchemotherapie signifikante Überlebensvorteile gegenüber der Kontrollgruppe gezeigt.

Biomarker nehmen in der Onkologie immer mehr an Bedeutung zu, weil sie die «richtige Therapie dem richtigen Patienten» versprechen: Sie basieren auf dem Prinzip, dass spezifische genetische Eigenschaften des Tumors mit bestimmten Wirkeigenschaften einer zielgerichteten Therapie korrelieren, sodass vorhersagbar ist, welche Patienten am besten auf die Therapie ansprechen. Dies bedeutet, dass im Tumorgewebe molekularbiologisch das Zielmolekül respektive dessen Aktivität vor der Behandlung bestimmt werden muss.

Die dadurch mögliche Anpassung der Therapieabfolge ist besonders in der Erstlinientherapie von grosser Bedeutung, denn damit sollte es gelingen, die beste Behandlungsstrategie für einen Patienten von Anfang an auszuwählen. Andererseits können eine Behandlung, ihre Nebenwirkungen und nicht zuletzt die Therapiekosten solchen Patienten erspart bleiben, bei denen aufgrund der Biomarkerbestimmung die fragliche Therapie wenig effektiv erscheint. Beispiele von etablierten Biomarkern in der Onkologie sind Östrogenrezeptor und HER2 bei Brustkrebs; neu hinzugekommen ist K-RAS bei metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC).

Im Folgenden werden wichtige Studienergebnisse zum K-RAS-Biomarker bei mCRC erläuternd zusammengefasst.

K-RAS-Status bei mCRC

Das K-RAS-Gen (= Kirsten rat sarcoma 2 viral oncogene homologe Gen) gehört

zur Gruppe der RAS-Proto-Onkogene. Es wurde 1967 erstmals aus einem murinen Sarkomvirus isoliert (Kirsten, WH et Mayer, LA: J. Nat. Cancer Inst. 1967), während einer Forschungspionierperiode über die Rolle der Tumoviren. Erste Daten über den Einfluss des K-RAS-Status in der Anti-EGFR-Therapie beim mCRC wurden 2006 publiziert.

K-RAS ist ein Tumorsuppressor-Gen, das ein Protein kodiert (bzw. produziert), welches eine wesentliche Rolle in der Wirkungsentfaltung des EGFR (= epidermal growth factor receptor) spielt. Die komplexe Signalkaskade durch EGFR ist in die Entwicklung und Progression vieler maligner Tumoren involviert. Gesteuert werden im Wesentlichen die Prozesse Tumorüberleben, -angiogenese und -proliferation sowie die Metastasenbildung. EGFR ist in vielen malignen Tumoren überexprimiert, zum grossen Teil auch beim Kolorektalkarzinom, und ist grundsätzlich mit schlechter Prognose assoziiert. Die Anti-EGFR-Therapie hemmt diesen Prozess und führt bei ausgewählten Patientengruppen zu verlängertem Überleben, wie verschiedene Studien gezeigt haben (s.u.).

Entdeckt wurden verschiedene Typen des K-RAS-Gens in malignen Tumoren, nämlich «normale» (Wildtyp-K-RAS) und mutierte K-RAS-Gene, welche entsprechende Proteine kodieren.

Studien haben gezeigt, dass dieser Status prädiktiv für die Response auf einige Medikamente, insbesondere auf die Anti-EGFR-Therapie, ist. Wie die Abbil-

dungen zeigen, wird bei Tumoren mit Wildtyp-K-RAS-Gen das Protein reguliert durch die EGFR-Signalübertragung: Die Signalübertragungen (downstream effects) sind kontrolliert. In Tumoren mit mutiertem K-RAS-Gen ist das Protein permanent «eingeschaltet», selbst wenn eine Cetuximab-Therapie den EGFR blockiert: Tumorwachstum und -ausbreitung finden in diesem Fall weiterhin statt. Patienten mit Kolorektalkarzinom besitzen zu rund 60% ein Wildtyp-K-RAS. Bei NSCLC haben sogar 80 bis 90% und bei Plattenepithelkarzinomen des Kopfes und Halses sogar 95% der Patienten ein Wildtyp-K-RAS.

Bei metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) ist es, im Fall einer geplanten Anti-EGFR-Therapie mit Cetuximab, daher sinnvoll, vor der Applikation molekularbiologisch zu analysieren, ob im K-RAS-Onkogen eine Mutation und damit eine «Daueraktivierung» oder ob der Wildtyp vorliegt. Im Fall des Wildtyp-K-RAS wird davon ausgegangen, dass eine Response auf die Cetuximab-Therapie eher wahrscheinlich ist.

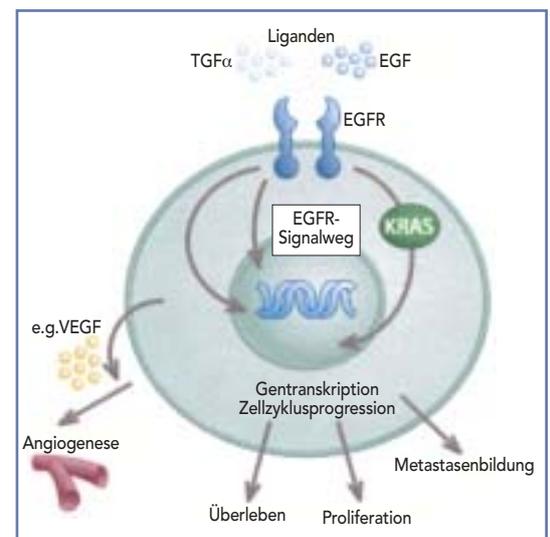


Abbildung 1: EGFR-Wirkung in einer Tumorzelle: Das aktivierte EGFR reguliert andere Proteine so, dass Tumorüberleben, Angiogenese, Proliferation und Metastasenbildung entstehen.

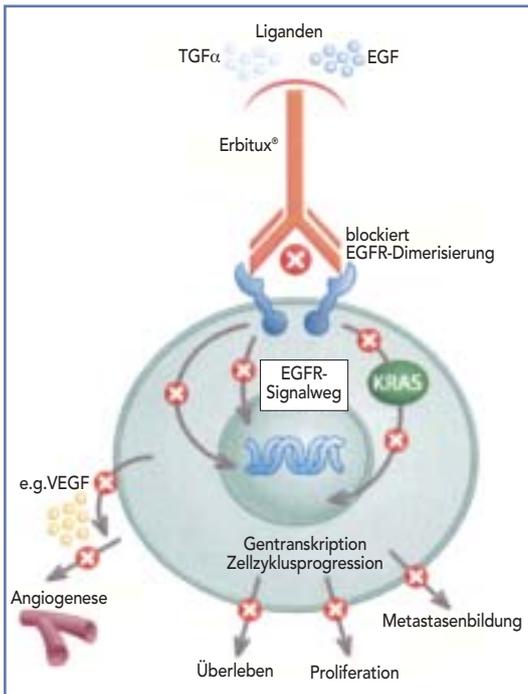


Abbildung 2: Cetuximab hemmt die EGFR-Wirkung und blockiert die Signalübertragungen (downstream effects): Überleben und Proliferation, Angiogenese und Metastasenbildung werden gehemmt.

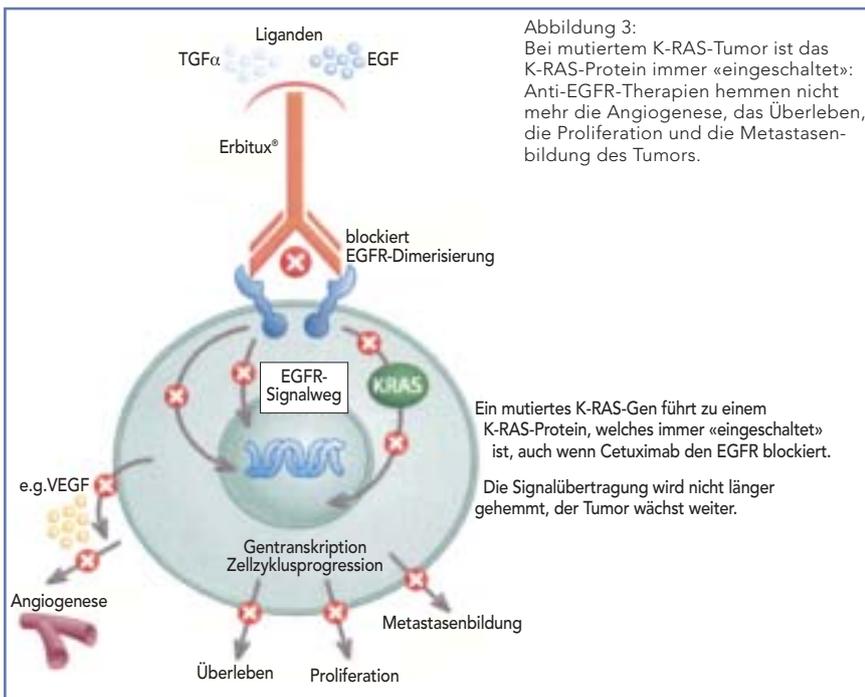


Abbildung 3: Bei mutiertem K-RAS-Tumor ist das K-RAS-Protein immer «eingeschaltet»: Anti-EGFR-Therapien hemmen nicht mehr die Angiogenese, das Überleben, die Proliferation und die Metastasenbildung des Tumors.

Ein mutiertes K-RAS-Gen führt zu einem K-RAS-Protein, welches immer «eingeschaltet» ist, auch wenn Cetuximab den EGFR blockiert. Die Signalübertragung wird nicht länger gehemmt, der Tumor wächst weiter.

Klinische Studien mit Cetuximab in der Zweit- und Erstlinie

Schon vor einigen Jahren hat die BOND-Studie gezeigt, dass die zielgerichtete Anti-EGFR-Therapie mit Cetuximab in Kombination mit Standardchemotherapie das progressionsfreie Überleben im Zweitliniensetting bei mCRC verlängert und dabei die Chemotherapie-Resistenz bei Irinotecan-refraktärem mCRC aufhebt. Die EPIC-Studie ergab ein ähnliches

Resultat nach Oxaliplatin-Versagen. Entsprechendes zeigten Jackson und Cunningham 2007 im Vergleich zur «best supportive care».

Bokemeyer und Van Cutsem zeigten jüngst, während des ASCO- und des ESMO-Meetings 2008, in den Phase-III-Studien CRYSTAL und OPUS, dass Cetuximab in Kombination mit Standardchemotherapie (FOLFIRI und FOLFOX) auch im Erstliniensetting die Responderaten und das progressionsfreie Überleben erhöhen, und zwar ganz überwiegend bei Tumoren

mit Wildtyp-K-RAS. Aufgrund dieser Studienresultate wurde die Zulassung von Cetuximab europaweit erweitert, und zwar gilt sie jetzt auch in der Erstlinientherapie bei mCRC mit Wildtyp-Tumor. Für diese Patientengruppe ist Cetuximab plus Standardchemotherapie nun auf allen Therapielinien des mCRC zugelassen. Die CRYSTAL-Studie untersuchte die Wirksamkeit von Cetuximab in Kombination mit FOLFIRI im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie in der Erstlinientherapie. Die Ergebnisse zeigten, dass die teilnehmenden 346 Patienten mit K-RAS-Wildtyp-Tumor unter Cetuximab einen Überlebensvorteil von 3,9 Monaten verglichen mit Patienten unter alleiniger Chemotherapie haben (24,9 Mt. vs. 21,0 Mt., HR: 0,84, $p = 0,2$). Das Gesamtüberleben von Patienten, deren Tumor eine K-RAS-Mutation aufwies, unterschied sich zwischen den Behandlungsarmen nicht (17,5 vs. 17,7 Mt., HR: 1,03). Die OPUS-Studie untersuchte die Cetuximab-Gabe in Kombination mit FOLFOX und kam zu ähnlichen Ergebnissen. Ein weiteres Update der Analysen der CRYSTAL-Studie ergab, dass Patienten mit K-RAS-Wildtyp-mCRC und ausschliesslichen Lebermetastasen eine besonders hohe Ansprechrquote von 77% zeigten. Die ebenfalls während des ESMO-Meetings 2008 vorgestellte CELIM-Studie untersuchte die neoadjuvante Therapie mit Cetuximab plus FOLFOX oder FOLFIRI bei nicht resektablen Lebermetastasen der CRC-Patienten. Die Wirksamkeitsanalyse zeigte, dass es bei 79% der Patienten mit K-RAS-Wildtyp-Tumoren zu einer Tumorschrumpfung kam, die bei 43% der Patienten eine Resektion ermöglichte und bei 34% eine komplette chirurgische Entfernung. ▲

Bärbel Hirrle

Quelle:

Media Educational & Advisory Event (MEET), Merck Serono, Brüssel 29. April 2008.

Referenzen zu den neuesten Studien:

1. Van Cutsem, E. et al.: ESMO 2008; Abstract No. 710 (CRYSTAL).
2. Bokemeyer, C. et al.: ASCO 2008; Abstract No. 4000 (OPUS).
3. Folprecht, G. et al.: ESMO 2008; Abstract 510 (CELIM).