

## Kolorektales Karzinom

## In der molekulargenetischen Selektion liegt der Therapiefortschritt

Zielgerichtete Therapie und personalisierte Krebsmedizin dürfen nicht nur Schlagworte bleiben. Der Tenor beim ECCO/ESMO-Kongress 2009 lautete: Weg vom «Giesskannenprinzip» – hin zur molekular individualisierten Krebstherapie. Der Einzug zielgerichteter Antikörper in die Therapie ist beim kolorektalen Karzinom bereits erfolgreich, nun müsse aber die Auswahl der Patienten anhand neuer Kriterien verbessert werden, so die Forderungen der Experten.

Molekulare Therapie bedeutet noch nicht die Behandlung von Krebserkrankungen jenseits der Chemotherapie. Prof. Dr. Michael Hallek, Köln, kündigte trotzdem eine neue Ära in der Krebsmedizin an. «Die Behandlung von Krebspatienten wird in Zukunft schonender und sicherer für den Patienten sein und einen grösseren Heilungserfolg haben», sagte er an der Pressekonferenz. Ermöglichen werde dies die molekulare Diagnostik und zielgenaue, individuelle Therapie. Derzeit gelingt es durch Genanalysen bereits, Patienten zu identifizieren, die auf eine Therapie *nicht* ansprechen. Das spart Kosten, Ressourcen und bringt einen Zeitvorteil, auch wenn anschliessend auf eine andere, wahrscheinlich wirksamere Therapie eingestellt wird. Da sich die zum Teil noch unselektierte Behandlung mit den neuen Medikamenten als nicht zielführend erwiesen hat, besteht grosser Handlungsbedarf. In Zukunft werden keine Studien mehr durchgeführt werden können, ohne dass parallel Biomarkeruntersuchungen mitlaufen, so Hallek.

### Vorreiter kolorektales Karzinom

Beim Kolorektalkarzinom, insbesondere bei fortgeschrittenen Stadien, ist die In-

\* Vectibix® (Panitumumab) ist in der Schweiz zur Monotherapiebehandlung des EGFR-(epidermal-growth-factor-receptor-)exprimierenden metastasierenden kolorektalen Karzinoms mit nichtmutiertem (Wildtyp-)KRAS-Gen nach Versagen der Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapie indiziert (Arzneimittel-Kompendium der Schweiz 2009).

dividualisierung der Therapie bereits sehr weit fortgeschritten: Die Tatsache, dass mithilfe des KRAS-Mutationsstatus ein potenzielles Ansprechen auf eine Antikörperbehandlung vorhergesagt werden kann, wird als ein Meilenstein betrachtet. Wie Prof. Dr. med. Josep Taberner, Barcelona/Spanien, weiter erklärte, wird durch den Nachweis prädiktiver Marker (KRAS-Wildtyp = wt bzw. KRAS-Mutation = mt) das Ansprechen auf eine zielgerichtete Therapie mit Panitumumab (Vectibix®), Cetuximab (Erbix®) oder auch Bevacizumab (Avastin®) vorhersagbar. Die qualitätsgesicherte KRAS-Mutationsanalyse spielt bei diesem Tumor mittlerweile eine zentrale Rolle. Die KRAS-Mutation ist in der Regel ein

frühes Ereignis in der kolorektalen Karzinogenese. Der molekularpathologische Test auf Mutationen des KRAS-Gens kann an Gewebe aus dem Primärtumor durchgeführt werden, falls dies nicht möglich ist auch an Material aus Metastasen. Selbst geringe Gewebemengen aus Biopsien eignen sich für die Untersuchung. Anti-EGFR-Therapien, beispielsweise mit Panitumumab, blockieren die Aktivierung des epidermalen Wachstumsfaktor-Rezeptors EGFR und hemmen damit das Tumorstadium.

### Neue Studien im Erst- und Zweitliniensetting

Derzeitige Studien bestätigten diesen Ansatz (1), sodass bereits Studien zum *Erstlinieneinsatz* beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC) laufen. Im Folgenden werden neue Studienresultate unter Panitumumab plus Standardchemotherapie (vs. Chemotherapie allein) vorgestellt.

Prof. Dr. med. Jean-Yves Douillard, St.-Herblain/Frankreich, präsentierte die PRIME-Studie mit 1183 Patienten (2): In PRIME wurden die Therapien FOLFOX4

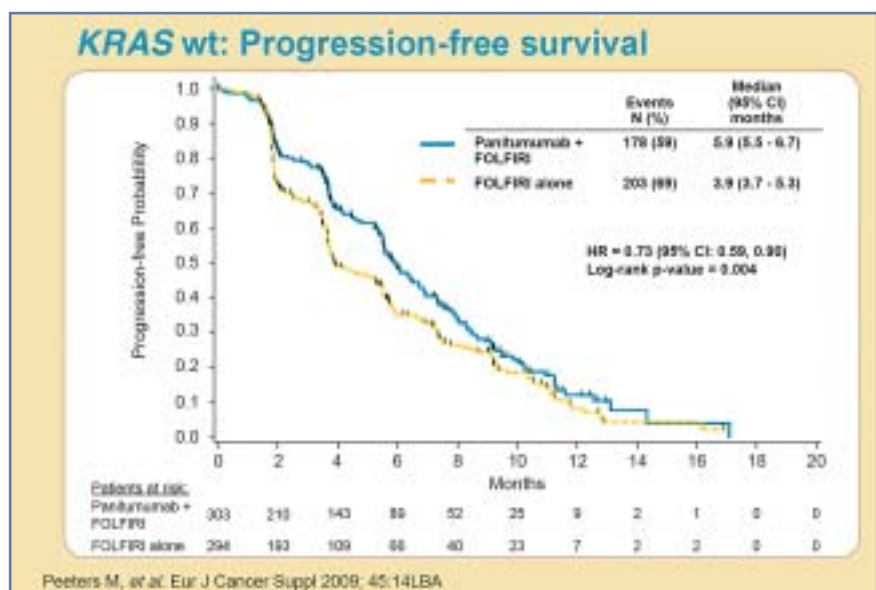


Abbildung: KRAS-Wildtyp: Das progressionsfreie Überleben verbessert sich durch Zugabe von Panitumumab.

plus Panitumumab vs. FOLFOX4 allein in der Erstlinientherapie beim mCRC eingesetzt. Es zeigte sich in der Studiengruppe (Standardchemotherapie plus Panitumumab) ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben bei Patienten mit KRAS-Wildtyp.

Im *Zweitliniensetting* beim mCRC wurde die zweite Standardchemotherapie, FOLFIRI plus Panitumumab vs. FOLFIRI allein untersucht (3). Der KRAS-Status war auch hier ein Prädiktor für das Ansprechen, und zwar für alle Subgruppen, die analysiert wurden, wie Studienleiter Prof. Dr. med. Marc Peeters, Gent/Belgien, berichtete. «Die Studie zeigt, dass Panitumumab in Kombination mit FOLFIRI eine sichere Therapieoption darstellt. Die Krankheitsprogression war im Panitumumab-Arm um mehr als die Hälfte reduziert. Das ist das beste je im Setting des mCRC publizierte Ergebnis», führte er aus. Die Verträglichkeit der Kombination war gut, die insgesamt leichten Nebenwirkungen waren meist Rash, Diarrhö und Hypomagnesiämie.

Hingewiesen wurde ferner darauf, dass Panitumumab auch in der Monotherapie signifikant das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu «best supportive care» (BSC) verlängern kann, wie Van Cutsem et al. in ihrer Studie gezeigt haben (1).

### Erstaunliche Resultate

Prof. Dr. med. Yves Humbelt, Brüssel, stellte einen Patienten vor, der seit fünf

Tabelle:

#### Mono- und Kombinationstherapien beim mCRC: 2009

- ▲ Fluoropyrimidine  
(5-Fluorouracil, Capecitabin)
- ▲ FOLFOX/XELOX
- ▲ FOLFIRI
- ▲ FOLFOXIRI
- ▲ Chemotherapie + Bevacizumab
- ▲ Chemotherapie + Anti-EGFR  
(Cetuximab, Panitumumab)

Quelle: Präsentation Tabernero, ECCO/ESMO-Kongress 2009.

Jahren unter Panitumumab in Remission ist. Der zum Diagnosezeitpunkt 40-jährige Mann mit einem mCRC befindet sich seit einer Sigmoidektomie (Tumorcharakteristika: pT4 pN2 pMx[cM1]), einer FOLFIRI-Chemotherapie und der Teilnahme an der CONFIRM-Studie mit Vatalinib derzeit in der Drittlinienbehandlung mit einer Panitumumab-Monotherapie in Remission: Der Antitumoreffekt hält im sechsten Jahr an! Vorrangiges Problem unter dieser Therapie war die Hauttoxizität, welche mit lokaler Therapie gut zu beherrschen ist.

Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom profitieren von einer Therapie mit dem humanen Antikörper Panitumumab, wenn das KRAS-Gen im Tumor nicht mutiert ist. Das ist bei rund 60% der Patienten der Fall (sog. KRAS-Wild-

typ). In der Zweitlinienbehandlung kann, wenn ein KRAS-Wildtyp vorliegt, durch die Zugabe von Panitumumab zu FOLFIRI ein signifikanter Benefit im Gesamtüberleben erzielt werden. Auch im Erstliniensetting zeigte die Kombination aus Panitumumab und FOLFOX einen Vorteil im progressionsfreien Überleben bei diesem Patientenkollekt. ▲

Susanne Schelosky

Quellen:

ECCO 15 and 34<sup>th</sup> ESMO Multidisciplinary Congress, Pressekonferenzen, Posterpräsentationen, Presidential Sessions.

Referenzen:

1. van Cutsem E et al.: Open-label phase III trial of Panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2007; 25: 1658-1664.
2. Duillard JY, et al.: Panitumumab Randomised Trial In Combination With Chemotherapy for Metastatic Colorectal Cancer to Determine Efficacy PRIME. *Proc ESMO-ECCO 2009*; Abstract 10 LBA.
3. Peeters M, et al.: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFIRI alone as 2nd-line treatment in patients with mCRC. *Proc ESMO-ECCO 2009*; Abstract 14LBA, oral presentation.