

EGFR-Hemmung: Überlebensverbesserung nur bei Patienten mit KRAS-Wildtyp

Der Erfolg von gegen den Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) gerichteten Therapien mit monoklonalen Antikörpern hängt vom Mutationsstatus des Onkogens KRAS ab, wie jetzt auch ein systematischer Review der randomisierten Studien belegt.

Solange Screeningprogramme nicht auf breiter Basis greifen, wird die überwiegende Mehrzahl der kolorektalen Karzinome erst in einem fortgeschrittenen Stadium mit ungünstiger Prognose entdeckt. Schätzungen gehen von einem medianen Überleben von ungefähr zwei Jahren aus, trotz kombinierter zytotoxischer Chemotherapie. Eine Verbesserung der Resultate wurde in den letzten Jahren durch Kombination der Chemotherapie mit gezielten («targeted») Therapien angestrebt, welche mit biologischen Signalwegen interagieren, die für die Pathogenese kolorektaler Karzinome bedeutsam sind. Als guter Kandidat für solche Bestrebungen wurde der Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) angesehen, da das EGRF-Gen in kolorektalen Malignomen oft aktiviert und überexprimiert ist. EGFR lässt sich mit zwei monoklonalen Antikörpern, Cetuximab (Erbix[®]) und Panitumumab (Vectibix[®]), hemmen, für die gezeigt wurde, dass sie das Gesamt- und das progressionsfreie Überleben verbessern können und mit einem Nebenwirkungsprofil einhergehen, das sich von demjenigen konventioneller Zytostatika unterscheidet. Cetuximab wie Panitumumab können sowohl als Monotherapie wie in Kombination mit Zytostatika eingesetzt werden. In der Schweiz ist Cetuximab zugelassen zur Behandlung von Patienten mit EGFR-exprimierendem metastasiertem Kolorektalkarzinom mit KRAS-Wildtyp in Kombination mit Chemotherapie (FOLFIRI oder FOLFOX) sowie als Monotherapie, wenn eine Therapie auf Oxaliplatin- und Irinotecan-Basis versagt hat oder eine Irinotecan-Intoleranz vorliegt, Panitumumab zur Monotherapie nach Versagen einer Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltigen Chemotherapie.

KRAS-Mutationsstatus entscheidend für das Therapieansprechen

Weil nicht alle Patienten auf Anti-EGFR-Antikörper ansprechen und diese Nebenwirkungen haben und hohe Kosten verursachen, kommt der Auswahl der für diese Therapien geeigneten Patienten grosse Bedeutung zu. Inzwischen ist klar, dass Mutationen im KRAS, einem Onkogen aus der Familie der Rattensarkomvirus-(ras-)Gene, eine Aussage über den zu erwartenden Therapieerfolg erlauben. KRAS moduliert als Effektor an entscheidender Stelle der EGFR-Signalkaskade die EGFR-Effekte und ist bei epithelialen Tumoren oft mit der Folge einer Aktivierung mutiert. Dann kann die übergeordnete EGFR-Blockade nicht mehr greifen. Diese systematische Übersicht wollte die Frage beantworten, ob der KRAS-Mutationsstatus die Effekte von Anti-EGFR-Therapien im Vergleich mit «best supportive care» oder zytotoxischer Chemotherapie modifiziert und ob der KRAS-Status eine Vorhersagekraft bezüglich der Outcomes unter Behandlung mit Anti-EGFR-Antikörpern besitzt. Die Autoren sammelten daher die in der Literatur greifbaren Daten zu klinischen Studien, in denen der KRAS-Status berücksichtigt worden war.

In 4 Reanalysen randomisierter Studien, die eine Anti-EGFR-basierte Therapie mit «best supportive care» oder Chemotherapie verglichen, wurde bei KRAS-positiven Patienten kein signifikanter Nutzen der Anti-EGFR-Antikörper hinsichtlich Gesamt- und progressionsfreien Überlebens verzeichnet. Die Evidenz favorisiert jedoch die Anti-EGFR-Behandlung bei Kolorektalkarzinom-Patienten mit nicht mutiertem KRAS (sog. Wildtyp). Die relative Hazard Ratio (HR) zwischen

KRAS-positiven und KRAS-Wildtyp-Patienten beträgt 1,30 (95%-Konfidenzintervall [KI] 0,95–1,78) für das Gesamtüberleben und 2,2 (95%-KI 1,74–2,84) für das progressionsfreie Überleben.

In 13 Patientenkohorten unter Anti-EGFR-Antikörpern war die Gesamt-HR für Überleben 1,79 (95%-KI 1,48–2,17), mit einem besseren Überleben der Patienten mit KRAS vom Wildtyp. Aus den Daten von 16 Kohorten liess sich eine entsprechende HR für das progressionsfreie Überleben von 2,11 (95%-KI 1,74–2,55) berechnen.

Die Metaanalyse von 22 Studien ergab eine Sensitivität der KRAS-Mutation für die Vorhersage eines Therapieversagens von 0,49 (95%-KI 0,43–0,55) und eine Spezifität von 0,93 (95%-KI 0,87–0,97). Die prädiktive Aussagekraft der KRAS-Mutationen scheint für Cetuximab und Panitumumab ähnlich zu sein, allerdings stammt der Hauptteil der Evidenz aus Subgruppenanalysen mit einer Panitumumab-Monotherapie und durchgehend von chemotherapeutisch vorbehandelten Patienten.

Die Autoren weisen auf Einschränkungen ihrer Analysen hin, da sie keinen Zugang zu individuellen Patientendaten hatten, die weitere Faktoren wie Alter, Geschlecht, Tumorpathologie umfassen. Diese können wichtige modifizierende Faktoren für die beobachtete Beziehung zwischen KRAS-Mutationen und Anti-EGFR-Behandlungseffekt sein. ▲

Halid Bas

Issa J. Dahabreh et al.: Systematic review: anti-epidermal growth factor receptor treatment. Effect modification by KRAS mutations in advanced colorectal cancer. *Ann Intern Med.* 2011; 154: 37–49.

Interessenlage: Die Studie wurde durch die Agency for Healthcare Research and Quality finanziert. Der Autor erhielt kein Honorar für das Resümee.