

15. Februar 2008

Panitumumab beim metastasierten kolorektalen Karzinom - KRAS-Mutationsanalyse ermöglicht individualisierte Therapie

Die Entdeckung neuer Schlüsselwege in der molekularen Regulation bei der Entstehung des Dickdarmkrebses eröffnet eine individualisierte Therapie der Patienten und die enge Verzahnung von Diagnostik und Therapie - die so genannte „Theranostik“ - gewinnt einen immer wichtigeren Stellenwert. So wird beispielsweise die Bestimmung des KRAS-Mutationsstatus künftig eine zentrale in der Therapie mit EGFR-Antikörpern spielen.

Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom profitieren von einer Therapie mit dem voll humanen Antikörper Panitumumab (Vectibix®), wenn das KRAS-Gen im Tumor nicht mutiert ist. Das ist bei rund 60% der Patienten der Fall (sog. „KRAS-Wildtyp). Wie aus den aktuellen Daten der Studie von Rafael Amado et al., (ECCO 2007) hervorgeht, verlängerte Panitumumab bei ihnen signifikant das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu „best supportive care“ (BSC). Wie der Pathologe Prof. Thomas Kirchner aus München versicherte, wird deshalb zukünftig die qualitätsgesicherte KRAS-Mutationsanalyse eine zentrale Rolle spielen. Die KRAS-Mutation ist in der Regel ein frühes Ereignis in der kolorektalen Karzinogenese. Der molekuarpathologische Test auf Mutationen des KRAS-Gens kann also 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. Derzeit werden qualitätsgesicherte und erstattungsfähige KRAS-Testungen durch DNA-Sequenzierung oder mittels eines kommerziell erhältlichen PCR-Systems durchgeführt. Die Firma Amgen hat ein Expertengremium aus 7 Vertretern der Pathologie einberufen, deren Mitgliedsinstitute bereits einen Ringversuch durchgeführt haben und jetzt in der Lage sind, eine qualitätsgesicherte Testung auf KRAS-Mutationen durchzuführen. Ab März 2008 ist ein Ringversuch im Rahmen der Qualitätssicherungs-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Pathologie offen für alle interessierten Pathologen (Infos unter dgp@mh-hannover.de oder bv@pathologie.de). Es erfolgt eine kontinuierliche Qualitätssicherung der KRAS-Mutationstestung durch QuiP (Qualitätssicherung in der Pathologie).

Vorteile des voll humanen Antikörpers Panitumumab

Dr. Dirk Arnold, Halle-Saale, berichtete über die Vorteile, die der voll humane Antikörper Panitumumab gegenüber den chimären Antikörpern bietet. Wegen der längeren Verweildauer im menschlichen Körper ist eine Verabreichung von Panitumumab in Abständen von zwei Wochen möglich, ein Trend besteht sogar in Richtung dreiwöchentlicher Therapieintervalle, bemerkte Arnold. Es ist keine Prämedikation nötig, die Infusionszeiten sind kürzer und auch die initiale Aufsättigung wie bei den chimären Antikörpern ist nicht notwendig. Unerwünschte Ereignisse sind überwiegend von Grad 1 und 2, schwergradige Infusionsreaktionen (Grad 3) liegen bei nur 0,05% im Vergleich zu 4-5% bei den chimären Antikörpern. Dass die höhere Effektivität mit einer

geringeren Toxizität einhergeht, scheint die Erklärung dafür zu sein, dass Patienten mit einer sehr ungünstigen Risikokonstellation wie schlechter Performance-Status, mehr als 3 Vortherapien und EGFR < 10% besonders von einer Therapie mit Panitumumab profitierten, berichtete der Münchner Onkologe Dr. Wolfgang Abenhardt.

Ausblick

In laufenden Studien werden derzeit Kombinationen von Panitumumab mit Chemotherapie geprüft. Eine Phase-III-Studie untersucht Panitumumab in Kombination mit FOLFIRI in der Zweitlinientherapie des mCRC, eine weitere Phase-III-Studie in der Erstlinientherapie in Kombination mit FOLFOX4. Eine Phase-II-Studie der AIO, die im 2. Quartal dieses Jahres starten wird, prüft beim mCRC in der Zweitlinie die Kombination Panitumumab und XELOX im Vergleich zu XELOX bei Patienten mit Tumoren vom KRAS-Wildtyp und mit KRAS-Mutationen.

Seit 3. Dezember 2007 ist Vectibix® in Europa zur Monotherapie von Patienten mit metastasiertem kolorektalen Karzinom zugelassen, bei denen Fluoropyrimidin-, Oxaliplatin- und Irinotecan-haltige Chemotherapieregime versagt haben und deren Tumor EGFR exprimiert und ein nicht mutiertes KRAS-Gen aufweist.

as

Quelle: Pressekonferenz: Neue Wege durch Biomarker: Individualisierte Therapie mit Vectibix® bei Patienten mit kolorektalem Karzinom (CRC), München, 15. Januar 2008; Amgen