



Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg
Medizinische Fakultät Mannheim
Dissertations-Kurzfassung

Der monoklonale EGFR-Antikörper Cetuximab in der Therapie fortgeschrittener, Chemotherapie-refraktärer kolorektaler Karzinome: Analyse der Therapieergebnisse und potentieller prädiktiver klinischer Faktoren

Autor: Linda Schmiedel
Institut / Klinik: III. Medizinische Klinik
Doktorvater: Prof. Dr. R.-D. Hofheinz

Mit der Entwicklung molekular zielgerichteter Substanzgruppen, die direkt in den Pathomechanismus der Karzinogenese eingreifen, konnten in den letzten Jahren deutliche Fortschritte in der Behandlung kolorektaler Karzinome erreicht werden. Im Rahmen dieser „targeted therapies“ wurde insbesondere dem 2004 zugelassenen EGFR-Antikörper Cetuximab eine bedeutende Rolle für die Verbesserung der Krankheitsprognose kolorektaler Karzinome nach Versagen einer Irinotecan-haltigen Therapie zugeschrieben.

In der vorliegenden Arbeit wurde die Wirkung des Antikörpers retrospektiv an einem einheitlichen Patientenkollektiv mit fortgeschrittenem kolorektalem Tumorleiden untersucht. Ziel war zum einen, die Therapieergebnisse und Nebenwirkungsprofile von Patienten, die sich einer kombinierten Chemotherapie mit Irinotecan und Cetuximab unterzogen hatten zu analysieren. Zum anderen sollten potentiell prädiktive Faktoren bestätigt bzw. ermittelt werden, welche zu einer Beeinflussung des Therapieerfolges und der Prognose führen.

Insgesamt wurden 72 Patienten im Alter zwischen 41 und 82 Jahren mit kolorektalem Karzinom in die Analyse einbezogen, die nach Versagen einer Irinotecan-basierten Chemotherapie zusätzlich Cetuximab erhielten. Bei allen Patienten war der Primarius reseziert (im Mittel 32 Tage nach ED). Alle hatten mindestens ein palliatives Behandlungsregime erhalten. Die prognostische Bedeutung der betrachteten Parameter, welche Geschlecht, Alter, TNM-Status, operative Versorgung, vorausgehende palliative Behandlungsregime, Laborchemie und Bildgebung umfassten, wurde anschließend getrennt für den allgemeinen Krankheitsverlauf und für den Verlauf unter Cetuximab betrachtet.

Die Gesamtüberlebenszeit betrug 3,9 Jahre. Das 5-Jahresüberleben (30%), sowie das mediane Überleben unter verschiedenen Behandlungsregimen (28,7 Erstlinien- bzw. 26,6 Monate unter Zweitlinientherapie) und unter Cetuximab (10,4 Monate) korrelierten gut mit publizierten Daten und bestätigten die leitlinienkonforme Behandlung des untersuchten Patientenkollektivs. In Bezug auf potentiell prädiktive Faktoren des Krankheitsverlaufs, war weder das Geschlecht noch die Tumorlokalisation bedeutsam. Die negative prognostische Wertigkeit bereits bekannter Einflussgrößen, z.B. eines höheren TNM-Status, fortgeschrittenen Lebensalters (54,1 vs. 37,3 Monate, $p=0,004$, Grenze 65 Jahre) und positiven Resektionsstatus (49,2 vs. 23,5 Monate, $p=0,003$) konnte zwar im Allgemeinen für das Tumorleiden bestätigt werden, im Hinblick auf die Antikörper-Therapie waren die gängigen Risikoparameter jedoch von untergeordneter Bedeutung.

Während sich die reziproke Korrelation zwischen Infiltrationstiefe, Lymphknotenbefall und Fernmetastasierung zum Überleben unter Cetuximab letztendlich nur noch als Trend darstellte (11,9 vs. 10,4 Monate, $p=0,36$), ließ sich für einen positiven Resektions-Status weiterhin statistische Signifikanz bezüglich einer schlechteren Krankheitsprognose ermitteln (49,2 vs. 23,5 Monate, $p=0,003$). Anhand der Datenauswertung zeigte sich, dass für die Prognose unter dem monoklonalen Antikörper andere, medikamenten-typische Parameter bedeutsam sind. Insbesondere die für Cetuximab typischen akneiformen Hauteffloreszenzen waren unabhängig vom Schweregrad mit einer deutlich besseren Prognose vergesellschaftet (11,3 vs. 3,6 Monate, $p=0,002$). Im Vergleich zwischen kutaner Manifestation und der EGFR-Expression, bestätigten sich jedoch Ergebnisse neuer Publikationen hinsichtlich einer fehlenden Korrelation, indem sich das längere Überleben bei Patienten

mit positiver EGFR-Expression (30,9 vs. 26,4 Monate) unter Einbeziehung der vorhandenen Hautreaktionen, dem Überleben der Vergleichsgruppe nahezu änglich (30,9 vs. 28,3 Monate). Besonders interessant waren die Resultate in Betrachtung der Tumormarker. Eine initiale CEA-Konzentration $>200\mu\text{g/l}$ ging tendenziell (11 vs. 6,9 Monate, $p=0,29$), eine anfängliche Ca19-9 Konzentration $> 500\text{U/ml}$ statistisch signifikant mit einem schlechteren Überleben einher (11 vs. 6,4 Monate, $p=0,04$). Die alleinige Reduktion der Marker unter Cetuximab führte zu hochsignifikanter Verlängerung des medianen Überlebens (12,3 vs. 4,8 Monate, $p=0,002$).