Rektumkarzinom: Kreuzbeinfraktur nach Strahlentherapie – wer ist gefährdet?

Kreuzbeinfrakturen sind Spätkomplikationen nach Strahlentherapie im Beckenraum, z. B. bei Rektumkarzinomen. Die Kenntnis von Risikofaktoren für diese Komplikation kann den Patienten möglicherweise eine belastende Ursachensuche ersparen.

Frakturen des Kreuzbeins gehen meist mit Schmerzen im Kreuzbein-Steißbein-Gebiet einher, die von Schmerzen aufgrund eines Tumorrezidivs kaum zu unterscheiden sind. Ein rasches Erkennen der Fraktur kann den Patienten eine belastende Karzinomsuche ersparen. Um genauere Zahlen zu Inzidenz und Risikofaktoren für Sakrum-Frakturen nach Strahlentherapie zu erhalten, wurden die Daten von 582 Patienten erhoben, die wegen eines lokal fortgeschrittenen Rektumkarzinoms eine prä- bzw. postoperative Radio- und Chemotherapie erhalten hatten. Von 492 dieser Patienten lagen Aufnahmen aus bildgeben-

den Verfahren vor, die für die vorliegende retrospektive Risikofaktorenstudie verwendet wurden.

Innerhalb der medianen Follow-up-Zeit von 3,5 Jahren ergab sich eine Kreuzbeinfraktur-Inzidenz von 7,1 % (35 von 492 Patienten). Die 4-Jahres-Rate für eine Sakrum-Fraktur betrug 0,91. In univariaten Analysen waren höheres Alter (60 und mehr Jahre), weibliches Geschlecht und eine Osteoporose-Anamnese signifikant mit einer kürzeren Zeit bis zum Auftreten einer Fraktur assoziiert ($p = 0,01$, $p = 0,004$ und $p = 0,001$). Diese Faktoren sind unabhängige Risikofaktoren. So ergab sich in multivaria-

ten Analysen für höheres Alter (≥ 60 Jahre vs. < 60 Jahre) eine Hazard Ratio [HR] von 2,50 (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 1,22–5,13; $p = 0,01$), für weibliches Geschlecht eine HR von 2,64 (95 %-KI 1,29–5,38; $p = 0,008$) und für eine Osteoporose-Anamnese eine HR von 3,23 (95 %-KI 1,23–8,50; $p = 0,02$). Krankheitsstadium, Strahlendosis und Chemotherapieregime hatten dagegen keinen Einfluss auf den Zeitpunkt des Auftretens einer Fraktur.

Fazit: Mit einer Inzidenz von 7 % innerhalb von 3,5 Jahren sind Kreuzbeinfrakturen eine relativ häufige Komplikation nach Strahlentherapie bei Rektumkarzinom. Unabhängige Risikofaktoren für eine solche Fraktur waren ein Alter über 60 Jahre, weibliches Geschlecht und Osteoporose.

Barbara Kreutzkamp

Kim HJ et al. Fractures of the sacrum after chemoradiation for rectal carcinoma: Incidence, risk factors, and radiographic evaluation. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;84(3):694–9.

Anti-EGFR-Antikörper bei CRC: KRAS-Mutationen differenziert betrachten

Beim metastasierten kolorektalen Karzinom (mCRC) mit einer Mutation des KRAS-Gens gilt der EGFR-Antikörper Cetuximab nicht als indiziert. Doch Mutation ist nicht gleich Mutation, wie eine retrospektive Analyse zweier Phase-III-Studien zeigt.

Nach Hinweisen auf eine Effektivität von Cetuximab bei chemotherapie-refraktärem mCRC mit einer KRAS G13D-Mutation untersuchten Sabine Tejpar und Kollegen in der vorliegenden Analyse die Daten aus ihren CRYSTAL- und OPUS-Studien bezüglich des progressionsfreien Überlebens (PFS), Gesamtüberlebens und des Ansprechens auf die Erstlinientherapie des mCRC mit Cetuximab zusätzlich zur Chemotherapie in Abhängigkeit vom KRAS-Mutationsstatus (Wildtyp, G13D-Mutation, G12V-Mutation oder andere Mutationen).

Die gepoolte Analyse umfasste Daten von 1.378 Patienten und berücksichtigte auch Unterschiede bezüglich der prognostisch relevanten Faktoren zu Studienbeginn. 39 % der Patienten ($n = 533$) wiesen einen Tumor mit KRAS-Mutati-

on auf. Dabei handelte es sich in 16 % der Fälle ($n = 83$) um eine G13D-Mutation, in 23 % der Fälle ($n = 125$) um eine G12V-Mutation, 61 % ($n = 325$) wiesen eine andere Mutation auf.

Es zeigte sich ein signifikant besserer Behandlungseffekt bei einer KRAS-G13D-Mutation als bei allen anderen Mutationen. Das betraf sowohl das Tumoransprechen ($p = 0,005$) als auch das PFS ($p = 0,046$). Die Zugabe von Cetuximab zur Chemotherapie verbesserte das PFS bei KRAS-G13D-Mutation signifikant von im Median 6,0 auf 7,4 Monate ($p = 0,039$) und das Tumoransprechen von 22 auf 40,5 % ($p = 0,042$), allerdings nicht das Gesamtüberleben (im Median 15,4 vs. 14,7 Monate; $p = 0,68$). Solch ein Vorteil durch die Kombinationstherapie ließ sich bei einer G12V-

oder einer anderen Mutation nicht zeigen.

Erhielten Patienten mit KRAS G13D-mutiertem CRC nur eine Chemotherapie, bedeutete das umgekehrt ein signifikant schlechteres Therapieansprechen als es bei allen anderen Mutationen bei alleiniger Chemotherapie beobachtet wurde (22,0 vs. 43,2 %; $p = 0,032$). Die in der gepoolten Analyse beobachteten Effekte zeigten sich in vergleichbarer Weise auch in separaten Auswertungen der beiden Einzelstudien.

Fazit: Patienten mit einem Tumor mit KRAS-G13D-Mutation scheinen von einer Cetuximab-Gabe zusätzlich zur Chemotherapie zu profitieren. Dabei war der relative Cetuximab-Effekt ähnlich ausgeprägt wie bei Wildtyp-Tumoren, allerdings mit durch die insgesamt schlechtere Prognose der Patienten mit der Mutation geringeren absoluten Werten.

Friederike Klein

Tejpar S et al. Association of KRAS G13D tumor mutations with outcome in patients with metastatic colorectal cancer treated with first-line chemotherapy with or without cetuximab. *J Clin Oncol.* 2012;30(29):3570–7.