mCRC: S-1 besser verträglich als Capecitabin

Das Kombinationspräparat S-1 zeigt vergleichbare Effektivität wie Capecitabin, induziert aber weniger Hand-Fuß-Syndrome (HFS) – zumindest bei asiatischen Patienten mit metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC). In einer niederländischen Studie wurde das nun bei westlichen Patienten überprüft.

Die Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie ist eine wichtige Säule in der Erstlinie beim mCRC. Viele Patienten bevorzugen dabei das oral einzunehmende Capecitabin gegenüber einer intravenösen Therapie mit 5-Fluorouracil. Allerdings entwickeln bis zu 77 % der oral behandelten Patienten ein HFS, das zwar auch bei Grad 3 oder 4 nicht lebensbedrohlich ist, die Patienten aber stark beeinträchtigt. Das wiegt umso schwerer, als Capecitabin zunehmend auch längerfristig verordnet wird. Das orale Präparat S-1, eine Kombination aus Tegafur, Gime-racil und Oteracil, ist klinisch vergleichbar effektiv wie Capecitabin, zeigt aber in den überwiegend asiatischen Studien eine deutlich geringere HFS-Inzidenz.

Aufgrund von Ethnie-spezifischen Polymorphismen bei der Arzneimittelmetabolisierung sollte die Sicherheit von S-1 noch einmal in einem westlichen Patientenkollektiv überprüft werden.

In der multizentrischen niederländischen Phase-III-Studie erhielten 161 Patienten mit einem mCRC entweder Capecitabin oder S-1, optional konnte in beiden Gruppen Bevacizumab ergänzt werden. Primärer Endpunkt war die Häufigkeit eines HFS aller Grade, festgestellt durch Ärzte und Patienten.

In der Einschätzung der Ärzte entwickelten insgesamt 73 % der Patienten der Capecitabin-Gruppe und 45 % der Patienten der S-1-Gruppe ein HFS (Odds Ratio [OR] 0,31, 95 %-Konfidenzintervall

[95 %-KI] 0,16–0,60; $p = 0,0005$); ein Grad-3-HFS entwickelten 21 versus 4 % ($p = 0,003$). Vergleichbar waren die Unterschiede bei den von den Patienten angegebenen HFS mit 84 % unter Capecitabin und 58 % unter S-1 ($p = 0,004$). Als vergleichsweise häufige S-1-typische Nebenwirkung trat Anorexie auf (3 % in der Kontroll- und 13 % in der Interventionsgruppe; $p = 0,03$). Die mediane relative Dosisintensität lag bei 88 % unter Capecitabin und 95 % unter S-1 ($p = 0,026$). Bei Ansprechrate sowie progressionsfreiem und Gesamtüberleben wurden keine Unterschiede gesehen.

Fazit: S-1 zeigt im Vergleich zu Capecitabin auch bei westlichen mCRC-Patienten eine signifikant geringere Inzidenz von HFS aller Grade wie auch vom Grad 3. Die klinische Effektivität ist vergleichbar.

Barbara Kreutzkamp

Kwakman JJM et al. Randomized phase III trial of S-1 versus capecitabine in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer: SALTO study by the Dutch Colorectal Cancer Group. *Ann Oncol.* 2017;28(6):1288-93.

VEGF- und EGFR-Blockade beim RAS-/BRAF-mutierten mCRC

Soll man Patienten mit BRAF-mutiertem metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) zusätzlich zu FOLFIRI einen anti-VEGF- oder einen anti-EGFR-Antikörper geben? Eine Subgruppenanalyse der FIRE-3-Studie gibt Antworten.

Patienten mit RAS- oder BRAF-positivem mCRC profitieren nicht immer in gleichem Ausmaß von neuen Behandlungsregimes wie Patienten mit Wildtyp-Varianten. Eine retrospektive Subgruppenanalyse der FIRE-3-Studie (AIO KRK-0306) sollte klären, ob bei einem FOLFIRI-Regime (5-Fluorouracil, Folinsäure, Irinotecan) die Kombination mit dem anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab oder mit anti-EGFR-Antikörpern wie Cetuximab besser wirksam ist. Herangezogen wurden die Behandlungsergebnisse von Patienten, deren Tumorproben Mutationen im RAS- ($n = 188$) oder BRAF-Gen ($n = 48$) aufwiesen. Neben Ansprechraten (ORR), Überlebens- (OS) und progressionsfreien Überlebenszeiten (PFS) lieferte die zentrale

radiologische Evaluation auch Angaben zu früher Tumorschrumpfung (ETS) und Ansprechtiefe (DpR).

Bei Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren war die ORR unter FOLFIRI plus Cetuximab höher als unter FOLFIRI plus Bevacizumab (52 vs. 40 %), beim PFS und OS ergaben sich keine signifikanten Unterschiede (Hazard Ratio [HR] 0,84; $p = 0,56$ und HR 0,79; $p = 0,45$). mCRC-Patienten mit RAS-Mutationen profitierten von einer Therapie mit FOLFIRI plus Cetuximab beim ORR und PFS tendenziell weniger stark als von einer Therapie mit FOLFIRI plus Bevacizumab (37,0 vs. 50,5 %, $p = 0,45$ und 7,4 vs. 9,7 Monate; HR 1,25; $p = 0,14$), das OS war vergleichbar (19,1 vs. 20,1 Monate; HR 1,05; $p = 0,73$). Eine frühe

Tumorschrumpfung zeigte zumindest in Subgruppen der mit Cetuximab behandelten BRAF- oder RAS-mutierten Patienten ein gutes Ansprechen auf die Zusatzbehandlung und damit entsprechende Therapiesensitivität an. Die DpR war in beiden Subgruppen in beiden Therapiearmen vergleichbar.

Fazit: Die Überlebensdaten von Patienten mit einem BRAF- oder RAS-mutierten mCRC unter FOLFIRI plus Cetuximab und FOLFIRI plus Bevacizumab sind vergleichbar. Die frühe Tumorschrumpfung scheint zumindest unter Cetuximab ein geeigneter Marker für die Detektion von entsprechend therapiensensitiven Patienten.

Barbara Kreutzkamp

Stinzing S et al. Impact of BRAF and RAS mutations on first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab: analysis of the FIRE-3 (AIO KRK-0306) study. *Eur J Cancer.* 2017;79:50-60.