

Darmkrebs

## Besser Drittlinientherapie als Rechallenge

Versagt bei metastasiertem Kolorektalkarzinom die Zweitlinientherapie, sollten Ärzte auf Drittlinientherapeutika wie Trifluridin/Tipiracil oder Regorafenib setzen statt auf eine Rechallenge mit klassischen Chemotherapeutika. Das ist das Ergebnis einer Auswertung von 68 Publikationen basierend auf 53 Studien.

Insgesamt 22 Publikationen widmeten sich einer Therapie mit den Drittlinientherapeutika Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib. In RECURSE mit Trifluridin/Tipiracil und 800 Darmkrebspatienten zeigte die Kombination im Vergleich zu Placebo einen signifikanten Vorteil beim Gesamtüberleben (7,1 vs. 5,3 Monate) sowie beim progressionsfreien Überleben (2,0 vs. 1,6 Monate).

Ähnliches ließ sich in den Phase-III-Studien CORRECT und CONCUR mit Regorafenib zeigen. In CORRECT mit

760 Patienten war das mediane Überleben unter Regorafenib im Vergleich zu Placebo ebenfalls signifikant länger (6,4 vs. 5,0), das galt auch für das progressionsfreie Überleben (1,9 vs. 1,7 Monate). In CONCUR mit 204 Patienten lebten die Teilnehmer unter Regorafenib insgesamt 2,5 Monate länger und progressionsfrei 1,5 Monate länger als mit Placebo.

In einer Drittlinien-Phase-III-Studie konnte der VEGF-Rezeptor-Blocker Fruquintinib das Gesamtüberleben gegenüber Placebo verlängern.

Zur Rechallenge mit Erst- und Zweitlinientherapeutika wie Oxaliplatin, Irinotecan, Cetuximab oder Bevacizumab gibt es vor allem Daten aus unkontrollierten Phase-II-Studien sowie aus Praxisuntersuchungen. In vielen der Studien ließ sich ein Gesamtüberleben von sechs bis neun Monaten erzielen.



Auch nach Versagen der Zweitlinientherapie gibt es noch wirksame Therapieoptionen.

Unterm Strich sei ein Nutzen in großen kontrollierten Studien vor allem für Trifluridin/Tipiracil und Regorafenib in der Drittlinientherapie belegt, die EGFR-Blocker Cetuximab und Panitumumab seien Optionen für Patienten mit entsprechenden Tumormutationen, wenn sie zuvor nicht mit solchen Arzneien behandelt wurden. Schließlich sprächen die Ergebnisse für einen Vorteil von Fruquintinib in der Drittlinientherapie. *Thomas Müller*

Arnold D et al. Beyond Second-Line Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. *Ann Oncol.* 2018;29(4):835-856.

### kurz notiert

#### IT-139: Wirkmechanismus entschlüsselt

Der Wirkstoff IT-139 (KP-1339) ist ein kleines, an Transferrin und Albumin bindendes Molekül, dem im vergangenen Jahr von der amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) der Status einer Orphan Drug bei Pankreaskarzinom verliehen wurde. IT-139 ist das erste Krebstherapeutikum auf Rutheniumbasis und gehört somit einer völlig neuen Wirkstoffklasse an. Es wird über die Proteine Transferrin und Albumin in die Tumorzelle transportiert und dort selektiv aktiviert. Durch die Modellierung des Proteins GRP78 kann es den programmierten Zelltod auslösen und gleichzeitig die Resistenzentwicklung gegen andere Therapeutika reduzieren. Inzwischen konnten Debora Wernitznig und Michael Jakupec vom Institut für Anorganische Chemie und Translational Cancer Therapy Research Cluster der Universität Wien in einem Dickdarmkrebs-3-D-Modell zeigen, dass die mit IT-139 behandelten Krebszellen Symptome des immunogenen Zelltods aufweisen. Diese Ergebnisse wurden bei der diesjährigen Jahrestagung der American Association of Cancer Research (AACR) vorgestellt. Der Zelltod ist eine der Voraussetzungen dafür, dass Krebszellen erfolgreich bekämpft werden können. In einer frühen Studie hatten sich bereits erste Hinweise für eine therapeutische Wirksamkeit von IT-139 bei guter Verträglichkeit gezeigt. *red.*

### Hormonersatztherapie bei kolorektalem Karzinom

## Darmkrebspezifische Mortalität geringer

Eine schwedische Studie liefert weitere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Hormontherapie und Prognose bei Frauen mit kolorektalem Karzinom. Demnach ist die krebspezifische und die Gesamtsterberate bei Frauen mit Hormontherapie nach der Diagnose verringert. Die Wissenschaftler werteten dazu retrospektiv Daten des schwedischen Krebsregisters und des Swedish Prescribed Drug Register aus. Im Fokus der Studie standen 1.100 Frauen Patientinnen, bei denen im Untersuchungszeitraum (Januar 2007 und Dezember 2012) im Alter zwischen 45 und 69 Jahren ein kolorektales Karzinom diagnostiziert worden war.

Die Frauen waren zum Zeitpunkt der Diagnose median 63 Jahre alt. 736 von ihnen hatten bereits vor der Krebsdiagnose mit der Hormontherapie begonnen, jede Dritte nur danach. 983 Frauen nahmen nur Östrogene ein, 126 eine Kombination aus Östrogen und Progesteron. Bei 23,7% der Patientinnen war das Karzinom im Stadium I, bei 27,8% im Stadium II, bei

36,2% im Stadium III und nur bei 12,3% im Stadium IV.

Nach durchschnittlich 5,4 Jahren und einem Follow-up von 6.089 Personenjahren waren 246 Frauen gestorben, 200 von ihnen an den Folgen eines kolorektalen Karzinoms. Der Auswertung der Daten zufolge sei eine Hormontherapie nach der Krebsdiagnose mit einer Reduktion der krebspezifischen Mortalität um 26% assoziiert gewesen (Hazard Ratio [HR] 0,74) sowie mit einer Verringerung der Gesamtsterberate um 30% (HR 0,70). Frauen, die auch vor der Diagnose eine Hormontherapie erhalten hatten, profitierten offenbar noch stärker davon. Denn die krebspezifische Mortalität war bei ihnen um 29% (HR 0,71) und die Gesamtsterberate um 34% (HR 0,66) niedriger als bei jenen Frauen ohne Hormontherapie nach der Diagnose. *Peter Leiner*

Ji J et al. Use of hormone replacement therapy improves the prognosis in patients with colorectal cancer: A population-based study in Sweden. *Int J Cancer.* 2018;142(10):2003-10.