

mCRC: Prognosemarker HPP1-mfcDNA

Findet sich frei zirkulierende methylierte DNA des HPP1-Gens im Blut, gilt dies beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC) als Zeichen einer ungünstigen Prognose. Wie steht es mit diesem Marker nach einer kombinierten Behandlung aus Chemotherapie und Angiogenesehemmer?

Die Kombination aus Chemotherapie und monoklonalen Antikörpern hat die Überlebenseffekte von Patienten mit mCRC zwar verbessert, doch geheilt werden noch immer die wenigsten. Bei der Suche nach für die Praxis geeigneten Biomarkern zur Abschätzung der Prognose kristallisierte sich zuletzt frei zirkulierende methylierte DNA (mfcDNA) für das HPP1-Gen im Blut heraus – ist sie vorhanden, ist die Prognose ungünstig.

In der aktuellen Studie wurde die prognostische Aussagekraft von HPP1-mfcDNA bei Patienten getestet, die mit Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und dem VEGF(„vascular endothelial growth factor“)-Hemmer Bevacizumab behandelt wurden. Bei 337 (72 %) der 467 Patienten wurde HPP1-mfcDNA vor Thera-

piebeginn im Plasma entdeckt. Sie hatten gegenüber den anderen ein signifikant schlechteres Gesamtüberleben (OS; Hazard Ratio [HR] 1,86; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 1,37–2,53). Infolge der Chemotherapie und VEGF-Hemmung kam es zu einer statistisch signifikanten Abnahme der HPP1-mfcDNA-Werte bis zur zweiten Messung ($p < 0,0001$). So war nach der ersten Therapiedosis der Spiegel an HPP1-mfcDNA bei 167 der 337 Patienten auf nicht mehr messbare Werte zurückgegangen. Diese Patienten hatten ein besseres OS als Patienten mit noch immer messbaren HPP1-Spiegeln, aber ein schlechteres OS als Patienten, bei denen zu Beginn keine HPP1-mfcDNA zu finden war. Anhand des Biomarkers HPP1-mfcDNA konnte

schon früh gut zwischen Patienten unterschieden werden, die nach 12–24 Wochen auf die Therapie ansprachen und jenen, die nicht ansprachen (AUC = 0,77 oder 0,71).

Auch die prognostische Aussagekraft der CEA-Serumspiegel wurde in der Studie bestätigt. Jedoch erwies sich CEA nicht als Marker für das Ansprechen. So konnte anhand der CEA-Werte nicht zwischen Patienten mit Ansprechen oder stabiler versus progressiver Krankheit unterschieden werden.

Fazit: HPP1-mfcDNA im Plasma eignet sich offenbar als früher prognostischer Marker für das progressionsfreie Überleben und OS bei Patienten mit mCRC. Die Messung der HPP1-mfcDNA-Spiegel erlaubt es, die Patienten zu identifizieren, die auf eine Kombination aus Chemotherapie und Bevacizumab gut ansprechen werden. *Kathrin von Kieseritzky*

Herbst A et al. Methylated free-circulating HPP1 DNA is an early response marker in patients with metastatic colorectal cancer. *Int J Cancer*. 2017;140(9):2134–44.

Wann verbessern NSAID beim CRC die Prognose?

Die Einnahme nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAID) verbessert bei Patienten mit Kolorektalkarzinom (CRC) nachweislich das Überleben. Doch wann ist der richtige Zeitpunkt für die Einnahme, und wer profitiert wirklich?

Eine langjährige regelmäßige Einnahme von NSAID-Präparaten wie Acetylsalicylsäure (ASS) verringert das Risiko für kolorektale Neoplasien. Und auch das Überleben im Falle eines CRC wird positiv beeinflusst. Doch war bisher unklar, ob es auch eine Rolle spielt, wann die Mittel eingenommen werden – vor oder nach der Krebsdiagnose.

Bei den 2.419 Patienten der vorliegenden Studie aus Krebsregistern in den USA, Kanada und Australien war zwischen 1997 und 2008 ein invasives CRC diagnostiziert worden. Alle füllten zu Beginn der Studie einen Fragebogen zu epidemiologischen Daten und Krankengeschichte aus – im Median 9 Monate nach Diagnose. Ein zweiter Fragebogen ging an diejenigen, die 5 Jahre nach Studienbeginn noch lebten (median 4,9 Jah-

re). Darüber hinaus wurden BRAF- und KRAS-Mutationsstatus, Mikrosatelliteninstabilität und der CpG-Insel-Methylator-Phänotyp bestimmt.

Median 10,8 Jahre nach Diagnose waren 381 Patienten verstorben, davon 100 am CRC. 4 % der Teilnehmer nahmen nach der Krebsdiagnose regelmäßig ASS oder ein anderes NSAID ein. Diese Teilnehmer hatten ein besseres Gesamtüberleben (OS; Hazard Ratio [HR] 0,75; 95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 0,59–0,95) und CRC-spezifisches Überleben (HR 0,44; 95 %-KI 0,25–0,71) als die Nicht-Anwender. Dies galt besonders für Patienten, die mit der Einnahme von ASS erst nach der Diagnose begonnen hatten ($n = 663$ [26 %]; OS: HR 0,64; 95 %-KI 0,47–0,86; CRC-spezifisches Überleben: HR 0,40; 95 %-KI 0,20–0,80).

Die Einnahme von NSAID nach Diagnose beeinflusste nur bei Patienten mit KRAS-Wildtyp das OS positiv (HR 0,60; 95 %-KI 0,46–0,80), nicht bei denen mit KRAS-mutierten Tumoren (HR 1,24; 95 %-KI 0,78–1,96).

Auch eine längere Dauer der NSAID-Einnahme korrelierte mit einer günstigeren Prognose hinsichtlich OS und krebspezifischem Überleben ($p_{\text{trend}} < 0,05$). Eine Einnahme von NSAID über mehr als 3 Jahre verbesserte das krebspezifische Überleben signifikant ($p = 0,02$), allerdings auch nur bei Teilnehmern mit KRAS-Wildtyp ($p_{\text{Interaktion}} = 0,02$).

Fazit: Unter Langzeitüberlebenden eines CRC mit KRAS-Wildtyp-Tumoren war die regelmäßige Einnahme von NSAID-Präparaten nach Diagnose mit einem signifikant verbesserten OS assoziiert.

Kathrin von Kieseritzky

Hua X et al. Timing of Aspirin and Other Non-steroidal Anti-Inflammatory Drug Use Among Patients With Colorectal Cancer in Relation to Tumor Markers and Survival. *J Clin Oncol*. 2017;35(24):2806–13.