

## mCRC mit BRAF-V600E-Mutation – gibt es bessere Optionen?

Die bevorzugte Behandlung von Personen mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom und BRAF-V600E-Mutation ist bislang Bevacizumab plus FOLFOXIRI. Ob ein anderer Antikörper womöglich besser wirksam ist, wurde nun in einer prospektiven Studie aus Deutschland getestet.

Die BRAF-V600E-Mutation kommt bei 5–10 % der Patienten mit kolorektalem Karzinom (mCRC) vor und ist mit einem besonders schlechten Outcome verbunden. Prospektive randomisierte Daten, wie diese Patienten am besten zu behandeln sind, gab es bislang nicht. Die Behandlungsschemata wur-

den aufgrund retrospektiver Analysen entwickelt.

In einer randomisierten open-label Phase-II-Studie wurde nun eine Kombination von Fluorouracil, Folsäure, Oxaliplatin und Irinotecan (FOLFOXIRI) jeweils mit einem Antikörper kombiniert – entweder Cetuximab (n = 72) oder Bevacizumab (n = 35). Der Bevacizumab-Arm fungierte als Kontrollgruppe. Alle 107 Teilnehmenden trugen die BRAF-V600E-Mutation und waren zuvor unbehandelt.

18 Patienten beendeten die Studie vorzeitig. Unter den verbliebenen 89 Patienten betrug die objektive Ansprechrate (ORR) im Cetuximab-Arm 51 % (30/59). Im Bevacizumab-Arm lag sie bei 67 % (20/30), was einem Risikoquotienten von 1,93 entsprach (p = 0,92). Das mediane

progressionsfreie Überleben (PFS) war im experimentellen Arm sogar signifikant unterlegen (6,7 vs. 10,7 Monaten; HR = 1,89; p = 0,006). Das mediane Gesamtüberleben zeigte nach einer Zwischenanalyse einen Trend hin zu kürzerem Überleben im Cetuximab-Arm (12,9 vs. 17,1 Monaten; HR = 1,4; p = 0,20).

**Fazit:** Dieser wohl ersten prospektiven Studie zufolge führt die Addition von Cetuximab im Vergleich zu Bevacizumab zum FOLFOXIRI-Regime als Firstline-Behandlung zu keinem höheren Gesamtansprechen bei mCRC-Patienten mit BRAF-V600E-Mutation. Die Bevacizumab-basierte Behandlung bleibt daher die bevorzugte Therapie für diese Patientengruppe. *Christian Behrend*

Stintzing S et al. FOLFOXIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment of BRAFV600E-mutant metastatic colorectal cancer: the randomized phase II FIRE-4.5 (AIO KRK0116) study. *J Clin Oncol*. 2023;41(25):4143-53

## Ob Vitamin-D die Krebsprognose bessert, könnte vom p53-Status abhängen

Eine japanische Studiengruppe vermutet, dass die Immunreaktivität für den Tumorsuppressor p53 Einfluss darauf hat, ob eine Vitamin-D-Supplementation die Prognose von Patienten mit Tumoren des Gastrointestinaltrakts verbessert. Ihre Hypothese steht allerdings auf wackeligen Beinen.

Bisher konnte nicht eindeutig belegt werden, dass eine Vitamin-D-Supplementation die Prognose bei Krebserkrankungen bessern könnte. Eine Forschungsgruppe aus Japan glaubt nun, dass ein Faktor mit darüber entscheidet, ob eine Vitamin-D-Supplementation die Prognose speziell von Patienten mit Tumoren des Gastrointestinaltrakts verbessern kann: die Immunreaktivität für p53, definiert als Anti-p53-Antikörper im Serum plus die nukleäre Akkumulation von p53-Protein in mehr als 99 % der Krebszellen.

Ausgangspunkt für ihre Vermutung ist eine Post-hoc-Analyse der Studie AMATERASU RCT. Die 2019 publizierte Hauptstudie hatte ihr Ziel eines verlängerten rückfallfreien Überlebens

(RFS) zwar verfehlt; Patienten, die täglich 2.000 IE Vitamin D supplementierten, unterschieden sich im 5-Jahres-RFS nicht von Patienten der Placebogruppe. In der jetzt veröffentlichten Analyse haben die Forscher nachträglich zwischen Teilnehmern mit und ohne p53-Immunreaktivität differenziert. Das Ergebnis: In der p53-immunreaktiven Untergruppe war das Risiko, innerhalb von 5 Jahren ein Rezidiv zu erleiden oder zu sterben, unter Vitamin-D-Einnahme signifikant reduziert.

In die Post-hoc-Analyse waren 392 Frauen und Männer einbezogen worden. Bei allen war ein gastrointestinaler Tumor (meistens Magen- oder Darmkrebs) im Stadium I–III in kurativer Absicht operiert worden, und sie hatten an-

schließend mit der einmal täglichen Einnahme von Vitamin D3 (n = 241) oder Placebo begonnen. 80 Personen waren p53-immunreaktiv, davon hatten 54 Vitamin D ergänzt, ihr 5-Jahres-RFS betrug 80,9 % – gegenüber 30,6 % bei den 26 Patienten mit Placebo (Hazard Ratio [HR] 0,27). Kein Unterschied im 5-Jahres-RFS zwischen Vitamin-D- und Placebogabe zeigte sich dagegen in der Gruppe ohne p53-Immunreaktivität (74,7 % vs. 74,1 %).

**Fazit:** Die Studiengruppe interpretiert ihre Resultate als Hinweis darauf, Vitamin D bei Patienten mit Tumoren des Verdauungstrakts und p53-Immunreaktivität die Prognose verbessern kann. Angesichts der Tatsache, dass es sich um eine Post-hoc-Analyse handelt, und der geringen Patientenzahlen ist das allerdings eine sehr weitreichende Deutung, die zunächst in größeren Studien prospektiv überprüft werden muss. *Marie-Thérèse Fleischer*

Kanno K et al. Effect of Vitamin D supplements on relapse or death in a p53-immunoreactive subgroup with digestive tract cancer: post hoc analysis of the AMATERASU randomized clinical trial. *JAMA Netw Open*. 2023;6(8):e2328886