

Kasuistik: Metastasiertes Kolorektalkarzinom (mCRC)

Reinduktion der Cetuximab-Therapie kann Langzeitüberleben ermöglichen

Patienten mit mCRC können mit Cetuximab ein anhaltendes und wiederholt tiefes Ansprechen erreichen. Anhand des Falles eines Patienten mit metastasierendem Sigmakarzinom zeigt Prof. Dr. med. Jörg Trojan, dass durch eine individuell auf den Patienten abgestimmte Therapieanpassung die Tumorerkrankung über neun Jahre unter Cetuximab stabil gehalten werden konnte.

■ Im März 2008 wurde bei dem männlichen Patienten ein Sigmakarzinom mit synchronen Lebermetastasen und metachroner pulmonaler und lymphonodaler Metastasierung diagnostiziert (Tx Nx M1 (Hep), G2). Zur Diagnosestellung führte ein auffälliger Ultraschallbefund der Leber im Rahmen der Abklärung von Oberbauchbeschwerden. Der damals 46 Jahre alte Patient zeigte sich in einem guten Allgemeinzustand. Die Familienanamnese war unauffällig. Die molekulardiagnostische Untersuchung ergab einen KRAS Exon 2 Wildtyp. Eine Mikrosatelliteninstabilität lag nicht vor, sodass ein HNPCC* ausgeschlossen werden konnte. Eine 2014 ergänzend durchgeführte RAS- und BRAF-Diagnostik ergab ebenfalls einen Wildtyp.

Die zunächst dreimonatige neoadjuvante Behandlung mit dem FOLFOX[†] Chemotherapie-Regime ergab im Juni 2008 eine Remission der Lebermetastasen

sowie eine Regredienz des Primarius im Sigma. Nach Resektion des Sigma ohne histologischen Tumorbefund (ypT0) und Teilresektion der Leber wurde im November 2008 eine sechsmonatige adjuvante FOLFOX-Chemotherapie eingeleitet. Nach zusätzlicher Resektion von zwei solitären Lungenmetastasen bestand im März 2010 formal Tumorfreiheit und die Chemotherapie wurde zunächst beendet.

Remission nach intensiver Erstbehandlung mit Cetuximab (Erbitux®) + FOLFIRI Infolge des Auftretens neuer Lungenherde im August 2010 wurde eine kombinierte Therapie mit FOLFIRI[‡] + Cetuximab eingeleitet. Schnell zeigte sich ein Größenregress und der Patient wurde bis Anfang 2011 mit dieser Therapie weiterbehandelt (Abb. 1). Bei nur noch residualen Veränderungen erfolgte eine zehnwöchige Therapiepause. Nach

Prof. Dr. med.

Jörg Trojan

Leiter des Schwerpunkt
GI Onkologie am
Universitätsklinikum
Frankfurt am Main



erneuter Progression einzelner Lungenherde wurden bis Ende 2012 insgesamt drei thorakotomische Resektionen durchgeführt. In der Folge zeigte sich ein neuerlicher Progress von Lungenmetastasen, sodass die FOLFIRI-Cetuximab-Kombinationstherapie im August 2013 erneut begonnen wurde.

Krankheitsstabilisierung nach Wiederaufnahme der Therapie

Bis Dezember 2013 wurde der Patient über zwölf Wochen mit FOLFIRI + Cetuximab behandelt. Es zeigte sich eine partielle Response (Abb. 2). Da der Patient, trotz adäquater Prophylaxe,

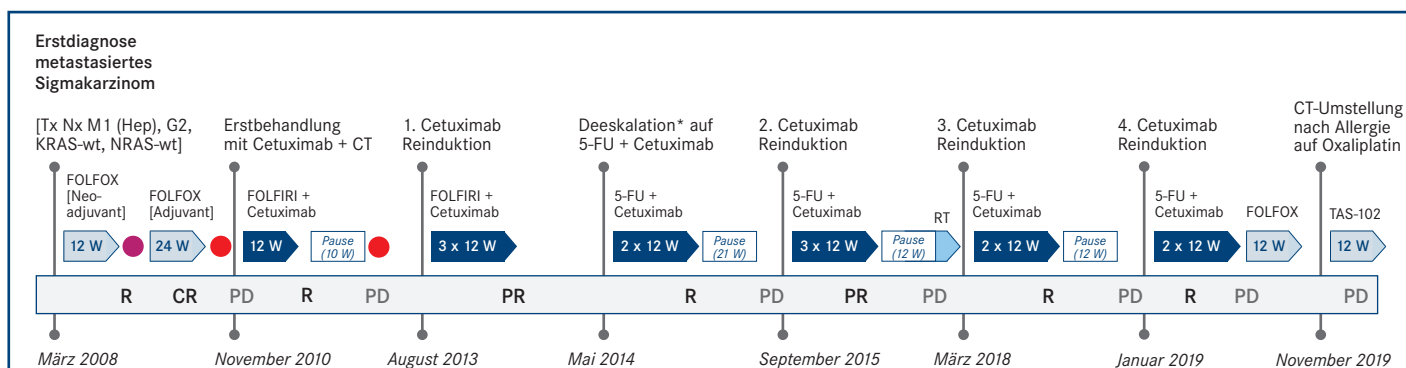


Abb. 3: Zeitliche Darstellung des Therapieverlaufs des vorgestellten Falls unter Cetuximab

Foto: privat; Abb.: Trojan (4)

jedoch zunehmend über Irinotecan-assoziierte Nebenwirkungen klagte, wurde der Zyklus zunächst auf drei Wochen verlängert. Im Frühjahr 2014 wurde die Therapie durch Umstellung auf 5-FU + Cetuximab dann weiter deeskaliert. Ende 2014 zeigte sich der Primärtumor stabil. Der CEA[§]-Tumormarker hatte sich normalisiert und in der Lunge waren nur noch residuale Veränderungen zu erkennen. Aufgrund eines akneiformen Exanthems (Grad 2) wurde der Patient ab August 2014 zusätzlich mit Doxycyclin in niedriger Dosierung behandelt. Hierdurch ließ sich die Hauttoxizität ohne weitere Einschränkung der Lebensqualität kontrollieren. Im Rahmen der Therapiepausen wurde die Doxycyclin-Gabe ebenfalls pausiert. Die konsolidierende Behandlung mit 5-FU + Cetuximab wurde für drei weitere Monate fortgesetzt und schließlich ab Februar 2015 beendet.

Tiefes Ansprechen auch nach wiederholter Therapie-Reinduktion

Nach siebenmonatiger Therapiepause zeigten sich im Herbst 2015 eine neue Lebermetastase sowie mediastinale Lymphknotenmetastasen. Die Therapie mit 5-FU + Cetuximab wurde daraufhin erneut begonnen und es kam zu einer partiellen Remission und Normalisierung des CEA-Wertes nach drei Monaten. Die Behandlung wurde für ein weiteres Jahr fortgesetzt. Bei langsamem

Abb. 1: Verlaufs-CT Thorax
August 2010 (1a) und Januar 2011 (1b).
Der Pfeil markiert eine unter Therapie regrediente Lungenfilia.

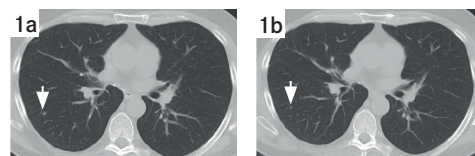


Abb. 2: Verlaufs-CT Thorax
August 2013 (2a) und April 2014 (2b).
Die Pfeile markieren drei Lungenfiliae, die sich unter Therapie komplett zurückbilden.

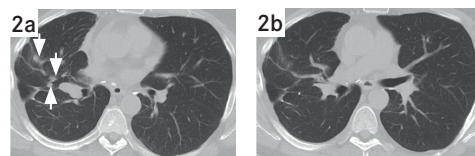


Abb. 1/2: Größenregress von Lungenfiliae unter Cetuximab. Verlaufs-CT des Thorax zweier Behandlungszeiträume (1, 2) vor (a) und nach (b) der Behandlung mit Cetuximab + FOLFIRI.

Progress einzelner pulmonaler Läsionen wurde ab 2017 eine dreimonatige Verlaufskontrolle durchgeführt. Nach verlaufsstabilem Befund im April 2017 wurde die Therapie unter monatlicher klinischer Kontrolle und Blutkontrollen erneut für drei Monate ausgesetzt. Im Juli 2017 zeigten sich eine größenprogrediente pulmonale Läsion sowie ein größenstabiler pulmonaler Herd.

Dritte Reinduktion mit Cetuximab führte zu mehrmonatiger Tumorstabilisierung

Auf Basis der Tumorboardempfehlung wurde der Patient im August 2017 einer stereotaktischen Radiotherapie zweier pulmonaler Läsionen unterzogen. Im Oktober 2017 ergab das Restaging zunächst regrediente Lungenherde. Im Januar 2018 zeigten sich bei abfallendem CEA-Wert neue kleine (< 1 cm) Lungenherde. Zwei Monate später waren diese weiter größenprogredient und die Kombinationstherapie mit 5-FU + Cetuximab wurde wieder aufgenommen. Nach siebenmonatiger Behandlung zeigte sich eine Krankheitsstabilisierung und die Therapie wurde pausiert.

Über neun Jahre Cetuximab: Auch vierte Reinduktion zeigt Ansprechen

Im Januar 2019 zeigte sich ein erneuter Progress der Lungenherde und die Kombinationstherapie aus 5-FU + Cetuximab wurde wieder aufgenommen. Das Restaging im April 2019 ergab erneut einen

Regress der Tumormanifestationen. Im August 2019 zeigte sich unter fortgeführter Behandlung ein Krankheitsprogress. Es erfolgte die Umstellung auf FOLFOX. Auf die Gabe von Bevacizumab wurde aufgrund einer frischen, tiefen Beinvenenthrombose verzichtet. Im November 2019 reagierte der Patient allergisch auf die Gabe von Oxaliplatin. Im Anschluss wurde die Therapie auf TAS-102 umgestellt und schließlich, bei weiterem Progress, im Februar 2020 beendet.






Fazit: Bei dem vorgestellten Patienten konnte durch eine individualisierte Cetuximab-basierte on-off-Therapie im Kontext einer interdisziplinären Betreuung, mit mehrmaligem Einsatz chirurgischer als auch lokoregionärer Eingriffe, wiederholt eine Remission bzw. eine lange Krankheitsstabilisierung und somit ein Überleben im Stadium 4 von mehr als zwölf Jahren erzielt werden. ■

Prof. Dr. med. Jörg Trojan

Diese Kasuistik stellt einen Einzelfall dar, der nicht generalisierbar ist und keine Rückschlüsse auf die Ergebnisse der Behandlung anderer Patienten zulässt. Weitere Informationen zur Wirksamkeit und Sicherheit von Cetuximab finden Sie in der Fachinformation sowie Publikationen in Fachzeitschriften.

* HNPCC: Hereditäres, nicht-polypöses Kolonkarzinom
† FOLFOX: Folinsäure, 5-Fluorouracil (5-FU), Oxaliplatin
‡ FOLFIRI: Folinsäure, 5-Fluorouracil (5-FU), Irinotecan
§ CEA = Carcinoembryonales Antigen

Mit freundlicher Unterstützung der
Merck Serono GmbH, Darmstadt

-  Chemotherapie (CT)
-  Radiotherapie (RT)
-  CT + Cetuximab
-  Resektion (Lebermetastasen, Sigma)
-  Resektion (Lungenmetastasen)
- Remission (R), Partielle Remission (PR),
Komplette Remission (CR), Progression (PD)

* zusätzliche Deeskalation durch q3 W / q4 W
Zyklusverlängerung ab Dezember 2013