

Phase-III-Studie: Hochdosiertes Vitamin C gegen metastasierten Darmkrebs mit RAS-Mutation

Datum: 10.07.2023

Original Titel:

A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study of High-Dose Vitamin C Plus FOLFOX ± Bevacizumab versus FOLFOX ± Bevacizumab in Unresectable Untreated Metastatic Colorectal Cancer (VITALITY Study)

Kurz & fundiert

- Phase-III-Studie: Hochdosiertes Vitamin C mit Chemotherapie versus Chemotherapie allein bei metastasiertem Darmkrebs
- Progressionsfreies Überleben, objektive Ansprechrates und Gesamtüberleben in beiden Behandlungsgruppen ähnlich
- Untergruppenanalyse: Signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben bei Patienten mit RAS-Mutation

MedWiss - In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Chemotherapie mit und ohne hochdosiertem Vitamin C verglichen. Die Studie zeigte keine signifikante Verlängerung des progressionsfreien Überlebens, der objektiven Ansprechrates oder der Gesamtüberlebensrate durch die intravenöse Zugabe von Vitamin C. Die Häufigkeit unerwünschter Ereignisse war bei beiden Behandlungen ähnlich. Eine Untergruppenanalyse zeigte jedoch, dass bei Patienten mit RAS-Mutation eine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens durch die Zugabe von hochdosiertem Vitamin C erreicht wurde.

In zwei prospektiven Studien aus den späten 1970er Jahren wurde eine Verlängerung des Überlebens von Patienten mit Krebs in fortgeschrittenen Stadien durch intravenöse Verabreichung von hochdosiertem Vitamin C berichtet. In folgenden Studien konnten diese Ergebnisse nicht reproduziert werden, wobei hier jedoch Vitamin C oral verabreicht wurde. Intravenös kann eine bis zu 200fach höhere Vitamin C-Konzentration im Blut erreicht werden. In Untersuchungen mit Zellkulturen konnte gezeigt werden, dass Krebszellen von hohen Vitamin C-Dosen zerstört werden, während gesunde Zellen unbeschädigt bleiben. Auch bei Versuchen mit Mäusen wurde mit hochdosiertem Vitamin C eine Inhibition des Tumorwachstums erreicht.

In einer randomisierten Phase-III-Studie wurde nun der Einsatz von Vitamin C bei metastasiertem Darmkrebs genauer untersucht. Für die Studie wurden Darmkrebs-Patienten randomisiert 1:1 aufgeteilt und erhielten entweder Chemotherapie (ggf. plus Bevacizumab) oder die gleiche Behandlung plus intravenös hochdosiertes Vitamin C.

Randomisierte Phase-III-Studie: Was bringt Darmkrebs-Chemotherapie plus Vitamin C?

442 Patienten wurden in die Studie aufgenommen. In der Vitamin C-Gruppe wurde kein signifikant längeres progressionsfreies Überleben, Gesamtüberleben oder eine höhere objektive Ansprechrates als in der Kontrollgruppe erreicht:

- Progressionsfreies Überleben: Vitamin C: 8,6 Monate versus Kontrolle: 8,3 Monate; Hazard Ratio, HR: 0,86 (95 % Konfidenzintervall, KI: 0,70 – 1,05)
- Objektive Ansprechrates: Vitamin C: 44,3 % versus Kontrolle: 42,1 %
- Gesamtüberleben: Vitamin C: 20,7 Monate versus Kontrolle: 19,7 Monate

Unerwünschte Ereignisse des Grades 3 oder höher traten in beiden Gruppen ähnlich häufig auf, wobei 33,5 % der Patienten in der Kontrollgruppe und 30,3 % in der Vitamin C-Gruppe betroffen waren.

Hochdosiertes Vitamin C zeigt keinen Einfluss auf Überlebensraten

Eine Untergruppenanalyse zeigte, dass bei Patienten mit RAS-Mutation bei Zugabe von Vitamin C ein längeres progressionsfreies Überleben auftrat. Dies ist auch konsistent mit früheren präklinischen Studien, in denen Vitamin C selektiv Krebszellen mit RAS-Mutation zerstörte.

Das bei der RAS-Mutation betroffene RAS-Gen stellt eine häufige genetische Ursache für Krebs dar. Das RAS-Protein, für welches das RAS-Gen kodiert, hat normalerweise die Aufgabe eines An/Aus-Schalters in einem Signalweg, der das Zellwachstum reguliert. Die durch Mutation veränderte Form des Proteins verbleibt in einem angeschalteten Zustand und bewirkt so unkontrolliertes Zellwachstum. Diese Zellen wachsen typischerweise besonders aggressiv, verbrauchen dafür aber auch viel Energie in Form von Glukose. Dafür haben die Krebszellen eine große Menge an Glukose-Transportern (GLUT 1) auf ihrer Zelloberfläche. Über diese nehmen sie aber auch vermehrt Vitamin C in seiner oxidierten Form (Dehydroascorbinsäure) auf. Stehen der Krebszelle nicht genügend Antioxidantien zur Verfügung, reichern sich dadurch freie Sauerstoffradikale in der Zelle an und schädigen sie.

Längeres progressionsfreies Überleben durch Zugabe von Vitamin C bei RAS-Mutation

Die Autoren schlussfolgerten, dass hochdosiertes Vitamin C in Verbindung mit Chemotherapie keine Verlängerung des progressionsfreien Überlebens im Vergleich zu Chemotherapie allein erzielte. Das verlängerte progressionsfreie Überleben bei Patienten mit RAS-Mutation, die hochdosiertes Vitamin C erhielten, rechtfertigt aber eine Untersuchung des Zusammenhangs in größer angelegten klinischen Studien.

Referenzen:

Wang F, He MM, Xiao J, Zhang YQ, Yuan XL, Fang WJ, Zhang Y, Wang W, Hu XH, Ma ZG, Yao YC, Zhuang ZX, Zhou FX, Ying JE, Yuan Y, Zou QF, Guo ZQ, Wu XY, Jin Y, Mai ZJ, Wang ZQ, Qiu H, Guo Y, Shi SM, Chen SZ, Luo HY, Zhang DS, Wang FH, Li YH, Xu RH. A Randomized, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Study of High-Dose Vitamin C Plus FOLFOX ± Bevacizumab versus FOLFOX ± Bevacizumab in Unresectable Untreated Metastatic Colorectal Cancer (VITALITY Study). Clin Cancer Res. 2022 Oct 3;28(19):4232-4239. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-22-0655 . PMID: 35929990 ; PMCID: PMC9527503.