

PRIV.-DOZ. DR. HOLGER RUMPOLD

Viszeralonkologisches Zentrum, Ordensklinikum Linz,
Barmherzige Schwestern Elisabethinen, ÖPGK-Teamnetzwerk



Liebe Leser:innen der *krebs:hilfe!*

Die Therapie des metastasierten Kolorektalkarzinoms hat sich in den letzten Jahren sehr verändert. Zuerst liegen diesen Veränderungen sowohl anatomische/embryologische als auch molekulare Erkenntnisse. Dies hat zu teilweise intensiven Diskussionen bezüglich optimaler Therapieentscheidungen geführt und Fragen aufgeworfen, die laufend in klinischen Studien beantwortet werden. Als Beispiel sei hier die Bedeutung des RAS-Status genannt, der beim linksseitigen Kolorektalkarzinom relevanter ist als beim rechtsseitigen Kolonkarzinom. Sind in dieser Lokalisation jedoch intensivere Therapieschemata (Triplets) eher anzudenken, und in welchem Zusammenhang stehen diese wiederum mit den molekularen Markern? Hinzu kommt eine spannende kleine Gruppe von Patient:innen mit instabilem Mikrosatellitenstatus. Diese Erkrankungen sind sehr sensibel auf eine Checkpoint-Blockade – aber in welcher Form genau? Neben all diesen sophisticated Erkenntnissen und Diskussionen spielen jedoch traditionelle klinische Größen nach wie vor eine entscheidende Rolle und müssen in die Therapieentscheidung einfließen.

Der Mannigfaltigkeit dieser Fragen haben sich Kollegin Schmalfuß und Kollege Taghizadeh aus St. Pölten dankenswerterweise im folgenden Beitrag ausführlich und sorgfältig gewidmet.

Palliative Erstlinientherapie beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC)

Nach den letzten Statistiken der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) des Weltgesundheitsverbands (WHO) ist das Kolorektalkarzinom (CRC) weltweit das dritthäufigste Malignom (1,85 Mio. neue Fälle/Jahr; 10,2 % aller bösartigen Erkrankungen), nur noch übertroffen von Lungenkrebs (2,09 Mio. neue Fälle/Jahr; 11,6 % aller bösartigen Erkrankungen) und Brustkrebs (2,08 Mio. neue Fälle/Jahr; 11,6 % aller bösartigen Erkrankungen).



DR.^{IN} THERESA SCHMALFUSS
Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie,
Onkologie – Klinische Abteilung für
Innere Medizin 1, Universitätsklinikum St. Pölten



DR. HOSSEIN TAGHIZADEH, PHD
Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie,
Onkologie – Klinische Abteilung für
Innere Medizin 1, Universitätsklinikum St. Pölten

Das CRC ist nach Lungen- und Prostatakrebs die dritthäufigste Krebsart bei Männern (1,03 Millionen neue Fälle/Jahr) und nach Brustkrebs die zweithäufigste Krebsart bei Frauen (0,82 Millionen neue Fälle/Jahr). Insgesamt waren 60,4 % aller Fälle zum Zeitpunkt der Diagnose zwischen 50 und 74 Jahre alt, wobei fast 10 % der CRC-Fälle bei Personen unter 50 Jahren diagnostiziert wurden. CRC ist die zweithäufigste krebsassoziierte Todesursache und führt jedes Jahr zum Tod von knapp einer Million Patient:innen (10 % aller Krebstoten). Die Belastung durch Darmkrebs wird bis 2040 voraussichtlich auf 3,2 Millionen neue Fälle und 1,6 Millionen Todesfälle ansteigen,

wobei die meisten Fälle in Ländern mit hohem oder sehr hohem HDI auftreten werden.¹⁻⁴ Etwa 15 % bis 30 % der Patient:innen weisen Metastasen auf und 20 % bis 50 % der Patient:innen mit zunächst lokal begrenzter Erkrankung entwickeln Metastasen. Die häufigste Lokalisation der Metastasen ist die Leber, dann folgen Lunge, Peritoneum und distale Lymphknoten.²

Relevanz der Erstlinientherapie

Die optimale Wahl der Erstlinientherapie des metastasierten CRC (mCRC) ist therapie-stra-

tigisch aus folgenden zwei Gründen von fundamentaler Bedeutung:

1. Die Wahl der Erstlinie bestimmt maßgeblich die Strategie der Therapiesequenzierung.
2. Erzielung der maximalen Ansprechtiefe („Depth of Response“; DpR) und frühe Tumorschrumpfung („Early Tumor Shrinkage“; ETS) eventuell mit Aussicht auf sekundäre Resektabilität und Heilung.⁵⁻⁸

Folglich wird die Wahl mit größter Sorgfalt unter Einbeziehung mündiger Patient:innen getroffen („shared decision making“) und hängt von vielen verschiedenen klinisch relevanten Faktoren ab, die allgemein in zwei Gruppen unterteilt werden können:

Patientenbezogene Kriterien:

- Patientenwunsch
- Therapieziel
- ECOG-Status
- Alter
- Möglichkeit und Einwilligung zur zeitnahen Implantation eines Portkatheters
- Komorbiditäten inklusive andere vorangegangene oder bestehende Malignome
- Knochenmarkreserve
- Beruf
- Persönliche und familiäre Ressourcen
- Fertilitätserhaltung bei early-onset-mCRC

Tumorbezogene Kriterien:

- Molekulares Profil (MSS/MSI-High-Status, Mutation, Fusion, Amplifikation)
- Sidedness
- DPD- (Dihydropyrimidin-Dehydrogenase) und UGT1A1-Aktivität
- Ausbreitung und Muster der Metastasierung: oligometastatische vs. polymetastatische Erkrankung

Molekulares Profil und Sidedness

Im modernen mCRC-Management ist eine optimale und effektive Therapie ohne ein molekulares Profil nicht möglich. Deshalb ist eine frühzeitige molekulare Analyse für eine personalisierte Therapie von essenzieller Bedeutung. Das molekulare Porträt variiert grundlegend,

je nachdem, welche Seite des Dickdarms (Sidedness) vom Karzinom betroffen ist. Das Phänomen des Sidedness‘ unterstreicht die räumliche molekulare Heterogenität beim mCRC. So weist das rechtsseitige CRC höhere Raten an MSI-High, RAS- und BRAF-Mutationen auf und kommt häufiger bei Frauen vor. Folgende Faktoren sollen vor der Therapieentscheidung in der Erstlinie vorliegen:

- Microsatellite-stable (MSS)/Microsatellite instability-high (MSI-High)
- NRAS
- KRAS
- BRAF

Die Untersuchung von anderen Biomarkern, insbesondere HER2 Amplifikation/Mutation und PIK3CA-Mutation und ALK-, ROS1, RET- und NTRK-Genfusionen und PTEN-Verlust sind zwar (noch) nicht obligatorisch für die Therapieentscheidung, werden aber zunehmend häufiger getestet, da diese die Wirksamkeit einer Anti-EGFR-Therapie negativ beeinflussen können.^{2,9-11} NTRK-Fusionen sind bei mCRC mit einer Inzidenz von <0,5 % äußerst selten; jedoch liegt diese Zahl bei circa 6 % in der MSI-High CRC-Population.¹² Ein Test wird empfohlen, wenn dies möglich ist.² Sind Mutationen weder in *NRAS*, *KRAS* noch in *BRAF* detektierbar, so wird von einem „triple wild-type-CRC“ gesprochen. Falls keine Mutationen in *NRAS*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* zu finden sind, liegt eine „quadruple wild-type-CRC“ vor.¹³ „Quintuple wild-type“ liegt vor, wenn *NRAS*, *KRAS*, *BRAF*, *PIK3CA* und *HER2* von genetischen Alterationen nicht betroffen sind.¹⁴

MSI-H

Die MSI ist die Folge eines defekten Mismatch-Reparatur-(MMR)-Systems des DNA-Reparaturmechanismus. Das MMR umfasst mehrere Proteine, einschließlich MLH1, PMS1, PMS2, MSH2, MSH3 und MSH6. Die DNA-Mismatch-Reparaturmaschinerie erkennt und korrigiert Mismatch-Fehler (aufgrund von fehlerhaften Deletionen, Insertionen) in den DNA-Strängen, die sowohl während der DNA-Replikation als auch DNA-Damage-Response

entstehen. Durch das Ausbleiben der Korrektur von Replikationsfehlern kommt es zu einem Zustand der Hypermutabilität und folglich zur Anreicherung von Basenfehlpaaungen („mismatches“) und kurzen Deletionen/Insertionen, bevorzugt an repetitiven Sequenzen (Mikrosatelliten). MSI-H ist ein Charakteristikum des hereditären, nichtpolypösen kolorektalen Karzinoms (HNPCC = Lynch-Syndrom), das etwa 3–5 % aller CRC ausmacht. Daneben kommt MSI-H aber auch im sporadischen CRC (etwa 12–15 % aller CRC) vor. Hier wird die Expression von MLH1 aufgrund einer epigenetischen Geninaktivierung durch Promoter-Hypermethylierung unterdrückt.^{15,16} Der MSI-High-Status wird in der Therapieentscheidung prinzipiell stärker gewichtet als andere molekulare Marker. Diesem Umstand versucht der abgebildete modifizierte Therapiealgorithmus gerecht zu werden, der den MSI-H/MSS-Status vor allen anderen Markern positioniert (Abb.).

In früheren Stadien des CRC kommt MSI-H häufiger vor – in circa 20 % der Fälle – und ist ein prognostisch günstiger Faktor. Im Gegensatz dazu ist MSI-H im metastasierten Setting weniger häufig – in circa 5 % der Fälle – und ist mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Liegt ein MSI-H-Status vor, wird heutzutage gemäß der Phase-III-Studie KEYNOTE-177 der PD-1-Immunchekpoint-Inhibitor Pembrolizumab als Monotherapie 200 mg alle 3 Wochen als Erstlinientherapie gewählt.^{2,17}

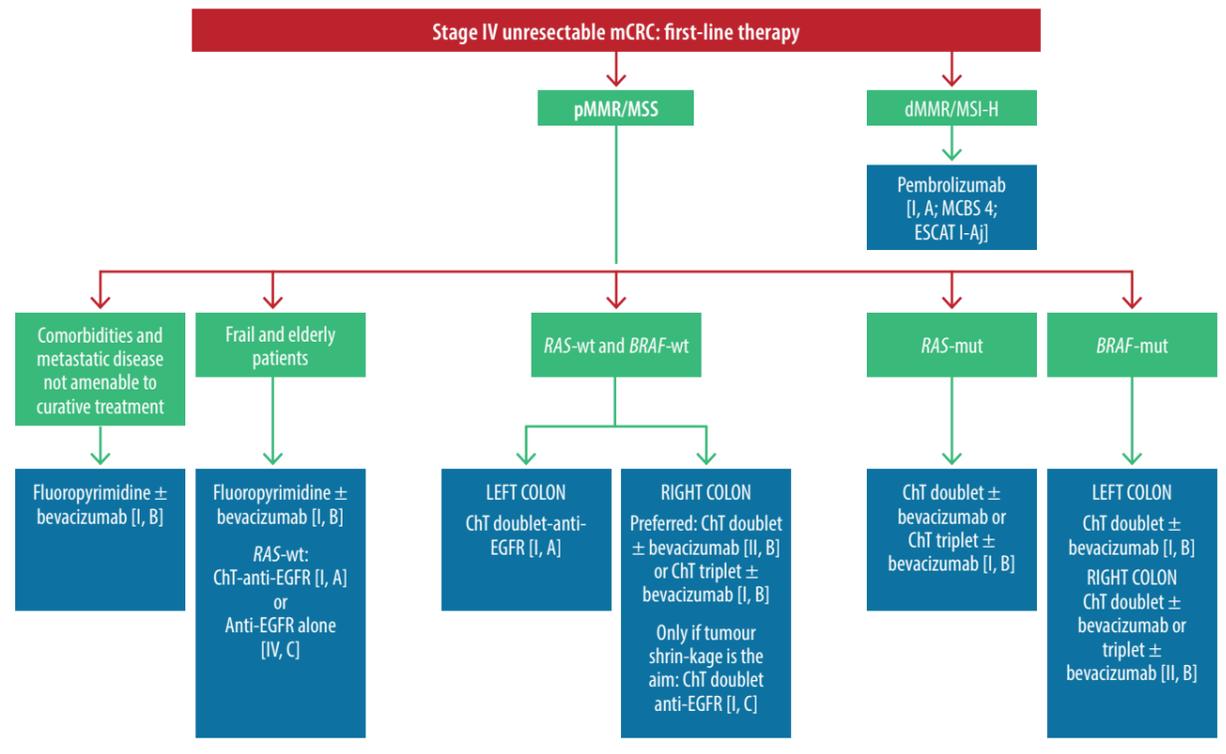
Jedoch muss hervorgehoben werden, dass es am Anfang der Studie zu einer Überkreuzung der Überlebenskurven zwischen dem Pembrolizumab-Arm und dem Kontrollarm mit Chemotherapie + Bevacizumab oder Cetuximab kommt.

David Bomze und Kollegen schätzten mithilfe der „restricted mean survival time difference“ (RMSTD), dass 21 % der in KEYNOTE-177 eingeschlossenen Patient:innen ein schlechteres Gesamtüberleben mit der Erstlinienbehandlung mit Pembrolizumab im Vergleich zur Erstlinien-Chemotherapie hatten.¹⁸ Viele Gründe und Faktoren wurden diskutiert, welche die Therapieresistenz gegen die PD-1-Blockade erklären könnten, darunter RAS-Mutationen, Januskinase-Mutationen, falsch positiver MSI-

FOTOS: SHUTTERSTOCK/DESIGN CELLS; GREGOR SCHWEMMER, PRIVAT (2)



Abb. 1: Erstlinientherapie des mCRC



Modifiziert nach: ESMO Clinical Practice Guideline 2022²

H-Status bei manchen Patient:innen, Pseudo-progression, Verlust von Beta-2-Mikroglobulin und noch weitere. Darüber hinaus haben Saberzadeh-Ardestani et al. berichtet, dass Patient:innen – diagnostiziert mit einem MSI-H mCRC – ein deutlich kürzeres progressionsfreies Überleben (PFS) haben als Patient:innen ohne Lebermetastasen. Das mediane PFS der Patient:innen mit Lebermetastasen betrug 6 (95%-KI, 2–21) Monate im Vergleich zu 34 Monaten (95%-KI, 14 Monate bis nicht erreicht) bei Patient:innen mit Nichtlebermetastasen.¹⁹

BRAF

BRAF-Mutationen kommen in circa 10 % der mCRC-Fälle vor, dabei ist die BRAF V600E mit über 90 % die häufigste Mutationsvariante: Hierbei kommt es am Codon 600 (in Exon 15) des BRAF-Gens zu einem Austausch von Valin (V) durch Glutaminsäure (E). Diese Mutation verursacht eine konstitutive Aktivierung der Kinaseaktivität im RAS/RAF/MEK/MAP-kinase-Signalweg, die zu einer unkontrollierten

Zellproliferation führt. BRAF V600E ist ein sehr ungünstiger prognostischer Marker mit einem medianen Gesamtüberleben von unter 19 Monaten.^{20,21} Weibliches Geschlecht, rechtsseitiger Primärtumor und MSI-High kommen gehäuft mit BRAF-Mutationen vor.²² Die Phase-II-Studie FIRE-4.5 schaffte Klarheit in der Frage, ob bei einem BRAF V600E-mutierten CRC die Chemotherapie – in diesem Fall FOLFOXIRI – mit Bevacizumab oder Cetuximab kombiniert werden sollte. Hierzu wurde 1:2 randomisiert und 35 Patient:innen erhielten Bevacizumab im Arm A und 73 Patient:innen Cetuximab im Arm B. Das PFS war mit der bevacizumabasierten Therapie mit 10,1 Monaten signifikant länger als mit der cetuximabasierten Therapie mit 6,3 Monaten (p=0,01). Auch die Responderate war unter FOLFOXIRI + Bevacizumab numerisch höher als FOLFOXIRI + Cetuximab. Basierend auf dieser Studie sollte beim BRAF-mutierten Bevacizumab + Chemotherapie in palliativer Erstlinie verwendet werden. Auch die Responderate war unter FOLFOXIRI + Be-

vacizumab numerisch höher als FOLFOXIRI + Cetuximab.²³ Die Phase-III-Studie BEACON erbrachte den Nachweis, dass die zielgerichtete Therapie mit Encorafenib + Cetuximab der Standardtherapie beim BRAF V600E-mutierten mCRC nach 1–2 Vorlinien überlegen ist: Sowohl das mOS (9,3 vs. 5,9 Monaten) als auch das mPFS (4,3 vs. 1,5 Monaten) als auch die Gesamtansprechrate (ORR) (19,5 % vs. 1,8 %) waren signifikant höher.²⁴ Somit sollte in der Erstlinie beim BRAF V600E-mutierten CRC die Kombination aus Bevacizumab + Chemotherapie und in Zweitlinie das Therapieregime bestehend aus Encorafenib + Cetuximab eingesetzt werden.² Die Kombination von Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab wurde bereits in der Phase-II-Studie ANCHOR bei BRAF V600E-mutierten CRC untersucht. Die Ergebnisse waren vielversprechend: Die ORR lag bei 47,4 % und erreichte den primären Endpunkt. Das mPFS war 5,8 und das mOS war 18,3 Monate. Basierend auf dieser positiven Studie, läuft gerade die Phase-III-Studie BREAKWATER, welche die Therapie mit Encorafenib + Cetuximab + Chemotherapie gegen eine Standardtherapie in der Erstlinie vergleicht.²⁵ Weiters wird in der Phase-II-Studie SEAMARK Encorafenib + Cetuximab kombiniert mit Pembrolizumab gegen Pembrolizumab mono in der Erstlinie für die Behandlung von MSI-High BRAF V600E positiven mCRC untersucht.²⁶

Die Phase-III-Studie BEACON erbrachte den Nachweis, dass die zielgerichtete Therapie mit Encorafenib + Cetuximab der Standardtherapie beim BRAF V600E-mutierten mCRC nach 1–2 Vorlinien überlegen ist: Sowohl das mOS (9,3 vs. 5,9 Monaten) als auch das mPFS (4,3 vs. 1,5 Monaten) als auch die Gesamtansprechrate (ORR) (19,5 % vs. 1,8 %) waren signifikant höher.²⁴ Somit sollte in der Erstlinie beim BRAF V600E-mutierten CRC die Kombination aus Bevacizumab + Chemotherapie und in Zweitlinie das Therapieregime bestehend aus Encorafenib + Cetuximab eingesetzt werden.² Die Kombination von Encorafenib + Binimetinib + Cetuximab wurde bereits in der Phase-II-Studie ANCHOR bei BRAF V600E-mutierten CRC untersucht. Die Ergebnisse waren vielversprechend: Die ORR lag bei 47,4 % und erreichte den primären Endpunkt. Das mPFS war 5,8 und das mOS war 18,3 Monate. Basierend auf dieser positiven Studie, läuft gerade die Phase-III-Studie BREAKWATER, welche die Therapie mit Encorafenib + Cetuximab + Chemotherapie gegen eine Standardtherapie in der Erstlinie vergleicht.²⁵ Weiters wird in der Phase-II-Studie SEAMARK Encorafenib + Cetuximab kombiniert mit Pembrolizumab gegen Pembrolizumab mono in der Erstlinie für die Behandlung von MSI-High BRAF V600E positiven mCRC untersucht.²⁶

RAS

RAS-Mutationen kommen in über 40 % der mCRC-Patient:innen vor und betreffen das KRAS deutlich häufiger als das NRAS-Gen. Betroffen sind bei beiden Genen vor allem Exon 2 (hier insbesondere Codon 12 und 13), Exon 3 (Codon 59 und 61) und Exon 4 (Exon 117 und 146). RAS-Mutationen sind ein ungünstiger prognostischer Faktor und ein negativer prädiktiver Marker für die Anti-EGFR-Therapie, wie in mehreren großen Studien bereits belegt. Aus diesem Grund sollten RAS-mutierte mCRC mit Chemotherapie + Bevacizumab in der Erstlinie behandelt werden.^{27–29} RAS-wildtype-linksseitige mCRC sollen mit Chemotherapie-Dublette + Anti-EGFR (Cetu-

fact-box

Ein molekulares Profil ist vor der Therapieeinleitung bei einem metastasierten CRC unerlässlich. Das molekulare Profil sollte zumindest folgende Marker beinhalten: MSI-High, KRAS, NRAS, BRAF. KRAS-, NRAS- bzw. BRAF-mutierte metastasierte CRC sollen in Erstlinie mit Chemotherapie + Bevacizumab behandelt werden.

ximab oder Panitumumab) therapiert werden. Diese Erkenntnis wurde durch mehrere große Studien untermauert.^{28,30,31} Eine Chemotherapie-Triplette + Anti-EGFR ist der Dublette bezüglich des Outcomes nicht überlegen und sollte gemieden werden.³²

HER2

HER2 Amplifikation wird in ca. 5 % aller mCRC-Fälle beobachtet. Zurzeit wird in der großen Phase-III-Studie MOUNTAINEER-03 die Kombination aus Tucatinib + Trastuzumab und mFOLFOX6 gegen die Standardtherapie mit Chemotherapie + Cetuximab oder Bevacizumab in der Erstlinie verglichen.³³

Oligometastasierte Erkrankung und sekundäre Resektabilität

Eine „oligometastatic disease“ (OMD) bietet im Gegensatz zur „polymetastatic disease“ die Aussicht auf Kuration und ist deshalb in dieser Hinsicht von großer Bedeutung. Die Definition der OMD ist nicht einheitlich. Die ESMO definiert OMD nach diesen Kriterien: – Ein bis fünf Metastasen (an einer Stelle), gelegentlich mehr Metastasen, wenn eine vollständige Eradikation möglich ist – Bis zu zwei Metastasenlokalisationen – Kontrollierter Primärtumor (optional reseziert) – Alle Metastasen müssen durch lokale Behandlung sicher behandelbar sein

Diesbezüglich wurden in der Phase-III-Studie CAIRO5 Patient:innen mit einer OMD, die unresektable Lebermetastasen hatten und rechtsseitigem bzw. RAS/BRAFV600E-mutiertem Primärtumor, zwischen FOLFOXIRI

+ Bevacizumab (Arm B) vs. Chemotherapie-Dublette + Bevacizumab (Arm A) randomisiert. Die Unresektabilität von CRLM zu Beginn der Studie wurde von einem Online-Leberexpertengremium aus Chirurg:innen und Radiolog:innen beurteilt; danach wurde die Resektabilität alle 2 Monate auf der Grundlage der Mehrheitsentscheidung des Gremiums erneut evaluiert.³⁴ Medianes PFS im Arm A vs. B war 9,0 vs. 10,6 Monate und die ORR war 32,0 % vs. 52,1 %. Somit wäre für RAS- oder BRAF-mutierte oder rechtsseitige mCRC die Therapie mit der Triplette + Bevacizumab eine gute Option, vor allem im OMD-Setting. RAS-wildtype-linksseitige mCRC sollen mit Chemotherapie-Dublette + Anti-EGFR (Cetuximab oder Panitumumab) therapiert werden.

Referenzen: (1) Mattiuzzi CF et al., Ann Transl Med 2019; 7(21):609 (2) Cervantes A et al., Ann Oncol 2023; 34(1):10–32 (3) Morgan et al., Gut 2023; 72(2): 338–44 (4) Sung H et al., CA Cancer J Clin, 2021; 71(3):209–49 (5) Colloca GA et al., Int J Clin Oncol 2019; 24(3):231–40 (6) Piessevaux H et al., JCO 2013; 31(30): 3764–75 (7) Cremolini C et al., Ann Oncol 2015; 26(6):1188–94 (8) Heinemann V et al., Eur J Cancer 2015; 51(14):1927–36 (9) Djaballah SA et al., American Society of Clinical Oncology Educational Book 2022; 42(2):219–32 (10) Raghav K et al., JCO Precision Oncology 2019; 3(3):1–13 (11) Mao C et al., Ann Oncol 2012; 23(6): 1518–25 (12) Svrcek M et al., JCO 2021; 39(15_suppl): e15537 (13) Rachiglio AM et al., Cancers (Basel) 2019; 11(6) (14) Wein A et al., Oncology 2022; 100(1):1–11 (15) Tan E Sahin LH, Expert Rev Gastroenterol Hepatol 2021; 15(7): 735–42 (16) Dietmaier W Pathologie 2010; 31 Suppl 2: 268–73 (17) Andre T et al., NEJM 2020; 383(23):2207–18 (18) Bomze D et al., Lancet Oncol 2022; 23(6): e245 (19) Saberzadeh-Ardestani B et al., JAMA Netw Open 2023; 6(2):e230400 (20) Mauri G et al., Cancers (Basel) 2021; 13(1) (21) Tan E et al., Oncologist 2022; 27(3):191–7 (22) Clarke CN, Kopetz ES, J Gastrointest Oncol 2015. 6(6):660–7 (23) Stintzing S et al., JCO 2021; 39(15_suppl):3502–02 (24) Taberero J et al., JCO 2021; 39(4): 273–84 (25) Kopetz S et al., JCO 2021; 39(15_suppl): TPS3619 (26) Kopetz S et al., JCO 2022; 40(16_suppl): TPS3634 (27) Stintzing S et al., JCO 2023; 41(4_suppl):100 (28) Stintzing S et al., Lancet Oncol 2016; 17(10):1426–34 (29) Lenz HJ et al., JCO 2019; 37(22):1876–85 (30) Price TJ et al., Lancet Oncol 2014; 15(6):569–79 (31) Yoshino T et al., JCO 2022; 40(17_suppl): LB11 (32) Cremolini C et al., JCO 2022; 40(17_suppl): LBA3505 (33) Bekaii-Saab TS et al., JCO 2023; 41(4_suppl): TPS261 (34) Punt CIA et al., JCO 2022; 40(17_suppl): LBA3506

TEIL 3

VORSCHAU
AUSGABE 4/2023
xxx folgt xxx