

AKTUELLE THERAPIE DES METASTASIIERTEN KOLOREKTALKARZINOMS (mCRC)

Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie (CCM),
Charité – Universitätsmedizin Berlin

PD Dr. med. univ. Thomas Winder

Innere Medizin II, Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie und Infektiologie,
Universitäres Lehrkrankenhaus Feldkirch

VNR: 2760909011534350018 | Gültigkeit: 15.12.2021 – 15.12.2022

1 EINLEITUNG

Das Kolorektalkarzinom (*Colorectal Carcinoma*, CRC) ist die dritthäufigste Tumorentität mit weltweit > 1,8 Millionen Neuerkrankten pro Jahr (Stand 2018) [Bray et al. 2018]. Im Jahr 2020 stieg diese Zahl bereits auf > 1,9 Millionen und machte damit ca. 10 % aller Krebsfälle aus [WHO 2020]. Schätzungen zufolge wird bis 2040 mit einer deutlichen Zunahme der Prävalenz auf > 3 Millionen Fälle pro Jahr gerechnet [Gunter et al. 2019].

Darüber hinaus stellt das CRC weltweit die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache dar (ca. 0,9 Millionen Todesfälle im Jahr 2018 und > 0,93 Millionen Todesfälle im Jahr 2020) [Bray et al. 2018, WHO 2020]. Bei der Erstdiagnose weisen bereits ca. 25 % der Patienten eine Fernmetastasierung auf. Insgesamt entwickeln etwa 50 % der Patienten eine Fernmetastasierung [Van Cutsem et al. 2016].

In den letzten 20 Jahren konnte eine deutliche Verbesserung des medianen Gesamtüberlebens von Patienten mit metastasiertem CRC (mCRC) auf ca. 30 Monate erzielt werden [Van Cutsem et al. 2009]. Dies ist u. a. auf folgende Faktoren zurückzuführen:

- > Strukturierte Vorstellung der Patienten in spezialisierten Tumorboards von Darmzentren

- > Vermehrte Kontrolle nach chirurgischer Resektion des Primärtumors und frühere Detektion der metastasierten Erkrankung
- > Fortschritte in der Chirurgie insbesondere in der sekundären Resektion von Lebermetastasen
- > Effektivitätssteigerung systemischer Therapien hinsichtlich Behandlungsoptionen und Behandlungspfaden sowie zunehmende Möglichkeit zur Biomarker-basierten Therapieentscheidung

Biomarker haben inzwischen einen großen Stellenwert eingenommen (diagnostisch, prognostisch und/oder prädiktiv), insbesondere in Bezug auf das Vorliegen einer Aktivierung des MAPK-(Mitogen-aktivierte-Proteinkinase-)Signalwegs (z. B. BRAF, RAS) oder einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) [Van Cutsem et al. 2016].

Diese CME-Fortbildung gibt einen Überblick über die molekularen Subtypen des mCRC sowie über aktuelle Behandlungsoptionen.

2 EPIDEMIOLOGIE

Weltweit geht die WHO im Jahr 2020 von > 1,9 Millionen CRC-Neuerkrankungen und > 0,93 Millionen Todesfällen (entsprechend einer Mortalitätsrate von ca. 49 %) aus. West-Europa trägt hierzu mit ca. 142.000 CRC-Neuerkrankungen und ca. 62.000 Todesfällen (entsprechend einer Mortalitätsrate von ca. 44 %) bei [WHO 2020].

Die europaweite CRC-Inzidenzrate lag im Jahr 2012 bei Männern mit 55,7/100.000 (Deutschland 59,7/100.000) deutlich höher als bei Frauen mit 34,7/100.000 (Deutschland 34,8/100.000) [Ferlay et al. 2013].

Bereits bei Erstdiagnose weist ein Viertel der Patienten eine Metastasierung auf, die im weiteren Verlauf ca. 50 % der Patienten betrifft [Van Cutsem et al. 2009].

Die Prognose bezüglich des 5-Jahres-Überlebens hängt vom Stadium bei Diagnosestellung ab und liegt bei Vorliegen einer lokalen Erkrankung bei ca. 90 %, während eine fernmetastasierte Erkrankung die 5-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit auf ca. 10 – 15 % senkt [Cancer Research UK].

3 ZUNEHMENDE RELEVANZ DER MOLEKULAREN TESTUNG BEIM mCRC

Die Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mCRC) hat sich in den letzten 25 Jahren tiefgreifend verändert. Nachdem zunächst neuere Chemotherapeutika zugelassen wurden, stehen seit 2003 erste zielgerichtete Therapien zur Verfügung: Diese richten sich gegen den epidermalen Wachstumsfaktorrezeptor (EGFR) oder gegen die durch vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren (VEGF/VEGFR) vermittelte Tumor-Angiogenese. Angesichts der zunehmenden molekularen Charakterisierung des mCRC (Abb. 1, S. 3) und der Einteilung der Erkrankung in die vier Konsensus-Subtypen CMS1 bis CMS4 (Abb. 2, S. 3) [Guinney et al. 2015, Ten Hoorn et al. 2021] zeichnet sich aktuell ein noch tiefergehendes Verständnis der molekularen Subtypen des mCRC und deren prognostische sowie prädiktive Bedeutung ab.

Rechts- und linksseitige Tumoren weisen dabei unterschiedliche molekulare Signaturen auf: Rechtsseitig werden beispielsweise höhere Raten an MSI sowie höhere Raten der EGFR-Signalweg-Aktivierung beobachtet, einschließlich höherer BRAF- und PIK3CA-Mutationsraten [Salem et al. 2017]. Die unterschiedlichen Eigenschaften des rechten bzw. linken Hemikolons können dabei auch Auswirkungen auf die Therapie-

empfehlung haben, wie sich anhand der RAS-Wildtyp-mCRC-Patienten zeigt [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019].

Nationale und internationale Leitlinien sprechen sich einheitlich für eine möglichst frühe molekulare Testung von KRAS, NRAS (zusammengefasst als „RAS“) und BRAF vor Einleitung der Erstlinientherapie aus [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019, Van Cutsem et al. 2016].

Vor dem Hintergrund, dass kürzlich auf spezielle molekulare Aberrationen hin entwickelte Proteinkinase-Inhibitoren und Immun-Checkpoint-Inhibitoren in den Therapiealgorithmus eingeführt wurden, kommt der adäquaten, frühzeitigen molekularen Testung eine herausragende Bedeutung für eine aktuelle, personalisierte mCRC-Behandlung zu.

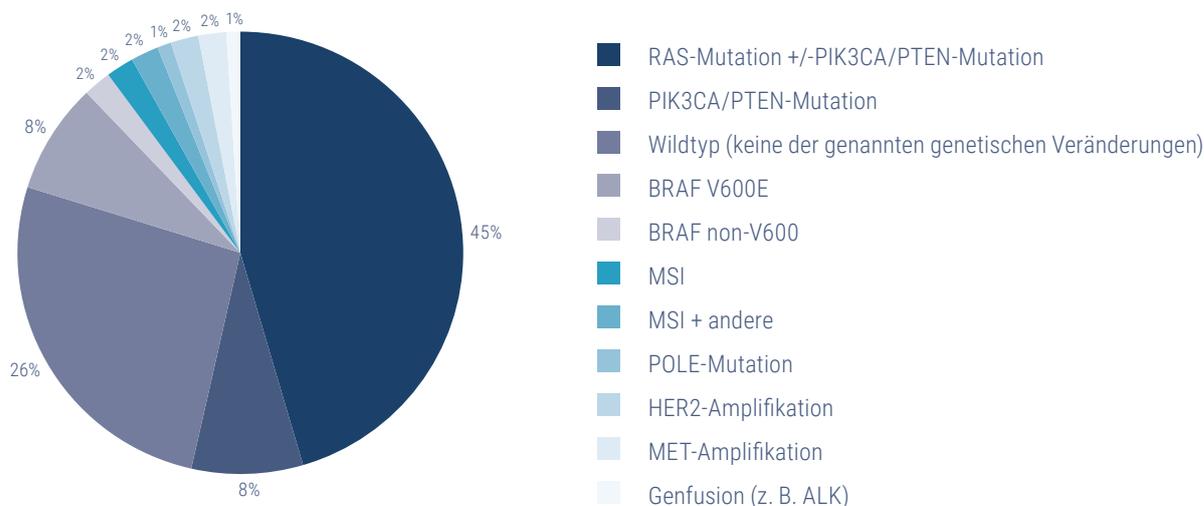


Abbildung 1: Molekulare Klassifikation des CRC; modifiziert nach [Dienstmann et al. 2018].

ALK: Anaplastic Lymphoma Kinase **BRAF:** Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B, **EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor, **HER-2:** Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, **MEK:** MAPK/ERK-Kinase, **MET:** Mesenchymal Epithelial Transition (MET) Receptor Tyrosine Kinase, **MSI:** Mikrosatelliten-Instabilität, **PD1/L1:** Programmed cell Death protein 1/Ligand 1, **PIK3CA:** Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha, **POLE:** DNA-Polymerase Epsilon, **PTEN:** Phosphatase and Tensin homolog, **RAS:** Rat Sarcoma

CMS1 MSI immun	CMS2 kanonisch	CMS3 metabolisch	CMS4 mesenchymal
14 %	37 %	13 %	23 %
MSI, CIMP hoch, Hypermutation	SCNA hoch	Gemischter MSI-Status, SCNA niedrig, CIMP niedrig	SCNA hoch
BRAF-Mutationen		KRAS-Mutationen	
Immuninfiltration und -Aktivierung	WNT- und MYC-Aktivierung	Metabolische Deregulation	Stromale Infiltration, TGFβ-Aktivierung, Angiogenese
Schlechtere Überlebensrate nach Rezidiv			Schlechtere Rezidiv-freie und Gesamt-Überlebensrate

Abbildung 2: Molekulare und immunologische Eigenschaften der vier CMS-Suptypen; modifiziert nach [Guinney et al. 2015].

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B, **CIMP:** CpG Island Methylator Phenotype, **CMS:** Consensus Molecular Subtype, **KRAS:** Kirsten Rat Sarcoma, **MSI:** Mikrosatelliten-Instabilität, **MYC:** MYC-Onkogen, **SCNA:** Somatic Copy Number Alterations, **TGFβ:** Transforming Growth Factor β, **WNT:** WNT-Signaltransduktionsweg

3.1. MIKROSATELLITEN-INSTABILITÄT (MSI)

Stadienabhängig zeigen etwa 15 – 20 % der sporadischen CRC eine MSI [Grady und Carethers 2008]. Dabei handelt es sich um das Auftreten von variablen Längen normalerweise repetitiver „Mikrosatelliten“-DNA aufgrund einer fehlerhaften DNA-Reparatur (*deficient Mismatch Repair*, dMMR) [Van Cutsem et al. 2016]. Die dMMR selbst ergibt sich dabei aus Mutationen in den Mismatch-Reparaturgenen MLH1, MSH2, MSH6

und PMS2 [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019]. Im metastasierten Stadium weisen 5 % der Patienten eine MSI auf [Venderbosch et al. 2014].

Während in frühen Stadien eine hohe MSI (MSI-H) insgesamt mit einer besseren Prognose assoziiert ist [Lochhead et al. 2013, Taieb et al. 2019a], weisen Patienten mit MSI im metastasierten Stadium eine schlechtere Prognose auf [Tran et al. 2011, Venderbosch et al. 2014].

3.2. AKTIVIERENDE MUTATIONEN IM MAPK-SIGNALWEG

Mitogen-aktivierte-Proteinkinasen-(MAPK-)Signalwege sind Schlüsselkomponenten einer Reihe essenzieller Signaltransduktionswege, die Prozesse wie Zellproliferation, Zelldifferenzierung sowie Zelltod regulieren. Sie umfassen mindestens drei in Serie geschaltete Proteinkinasen [Morrison 2012]. Hierzu zählt auch der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg, dessen physiologische Aktivierung über spezifische extrazelluläre Stimuli erfolgt [Morrison 2012, Taieb et al. 2019b].

Dabei binden die Stimuli als Liganden an den EGFR an der Zelloberfläche, worauf die intrazelluläre Signalübertragung über sukzessive Aktivierung der RAS-, BRAF-, MEK- und ERK-Proteine folgt [Morrison 2012]. Auf diese Weise können essenzielle biologische Prozesse wie Zellwachstum, -proliferation und überleben ausgelöst werden [Morrison 2012, Sanz-Garcia et al. 2017]. Diese Aktivierung des MAPK-Signalwegs wird über einen negativen Feedbackloop reguliert. Ausgehend von ERK wird die EGFR-Signalkaskade inhibiert, um eine Überaktivierung zu verhindern (Abb. 3) [Corcoran et al. 2012, Prahallad et al. 2012].

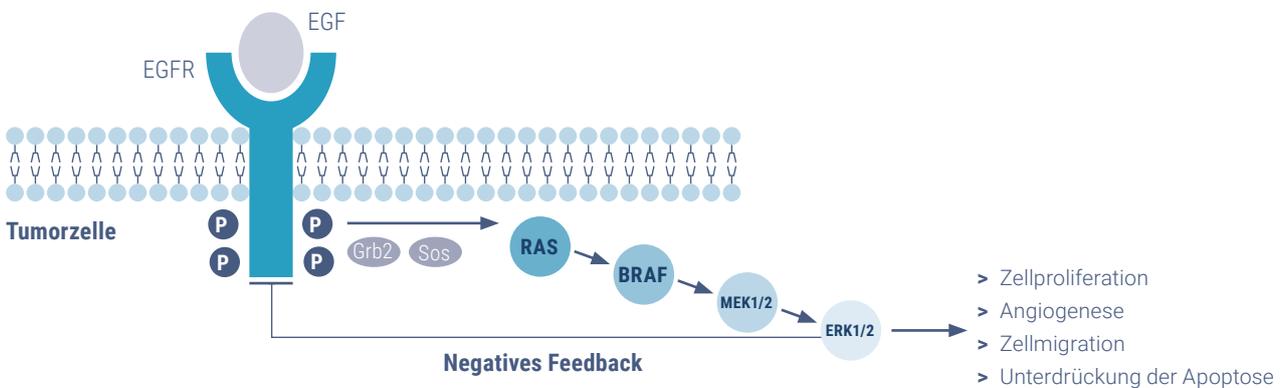


Abbildung 3: MAPK-Signalweg mit Feedback-Loop; modifiziert nach [Taieb et al. 2019b].

BRAF: *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B*, **EGF/R:** *Epidermal Growth Factor/Receptor*, **ERK1/2:** *Extracellular signal-Regulated Kinase 1/2*, **MEK1/2:** *MAPK/ERK-Kinase 1/2*, **RAS:** *Rat Sarcoma*

Der RAS-RAF-MEK-ERK-Signalweg spielt in vielen onkologischen Prozessen, wie auch beim mCRC, eine zentrale Rolle [Sanz-Garcia et al. 2017, Taieb et al. 2019b]. Beim RAS-mutierten sowie beim BRAF-mutierten mCRC findet dabei die Aktivierung des Signalwegs unkontrolliert, also unabhängig von der Bindung des Liganden, dauerhaft statt [Sanz-Garcia et al. 2017].

RAS-Mutationen

RAS-Mutationen finden sich bei > 40 % der mCRC-Patienten [Sveen et al. 2020]. Dabei sind beim CRC die relevanten Hotspot-RAS-Mutationsorte auf dem KRAS- und NRAS-Gen jeweils auf Exon 2 (Codon 12 und 13), Exon 3 (Codon 59 und 61) sowie Exon 4 (Codon 117 und 146) zu finden. Bei mCRC-Patienten entfallen etwa 37 % auf KRAS- und ca. 3 % auf NRAS-Mutationen [Modest et al. 2016].

Verglichen mit RAS/BRAF-Wildtyp-Tumoren stellen die RAS-Mutationen negative prognostische Faktoren

dar. Dies wirkt sich signifikant verkürzend auf das Gesamtüberleben (*Overall Survival*, OS) sowie auf das progressionsfreie Überleben (*Progression-Free Survival*, PFS) der Patienten aus [Modest et al. 2016] (Abb. 4, S. 5).

BRAF-Mutationen

BRAF-Mutationen werden bei 8 – 12 % der Tumoren von Patienten mit mCRC gefunden [Taieb et al. 2019b, Van Cutsem et al. 2016]. Mit einem Anteil von über 95 % kommt die BRAF^{V600E}-Mutation, also der Austausch von Valin zu Glutamat an Position 600 der BRAF-Aminosäuresequenz, bei dieser Tumorentität am weitest häufigsten vor [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019, Sanz-Garcia et al. 2017]. Mit zunehmender molekularer Charakterisierung mittels *Next Generation Sequencing* (NGS) ist es im klinischen Alltag wichtig, die drei BRAF-Mutationsklassen zu unterscheiden. Von diesen verschiedenen Mutationsklassen geht eine unterschiedliche Kinaseaktivität und auch eine unter-

schiedliche Prognose aus [Jones et al. 2017, Yao et al. 2017]. Derzeit ist für eine therapeutische Entscheidung lediglich die BRAF^{V600E}-Variante entscheidend. Der Stellenwert von *Non*-BRAF^{V600}-Varianten wird in laufenden klinischen Studien untersucht.

BRAF-Mutationen treten nur äußerst selten zusammen mit einer Mutation des RAS-Gens auf. Die molekulare Testung auf das Vorliegen dieser Mutationen soll laut aktueller S3-Leitlinie möglichst noch vor Einleitung

der Erstlinientherapie erfolgen. Dabei empfehlen die Leitlinien die Durchführung der BRAF-Testung parallel zur Erfassung des RAS-Mutationsstatus [Van Cutsem et al. 2016] oder ggf. auch im Rahmen einer Stufendiagnostik nach Ausschluss einer RAS-Mutation [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019]. Während für die Testung verschiedene Methoden zur Verfügung stehen, erlaubt die auf NGS basierte Panel-Diagnostik die Untersuchung mehrerer molekularer Alterationen in einem Schritt [Hummel et al. 2021].

BRAF-MT mit schlechtestem PFS und OS

Doppel-Wildtyp: n = 664 (53,6 %); KRAS-Mutation: n = 462 (37,3 %); NRAS-Mutation: n = 39 (3,1 %); BRAF-Mutation: n = 74 (6,5 %)

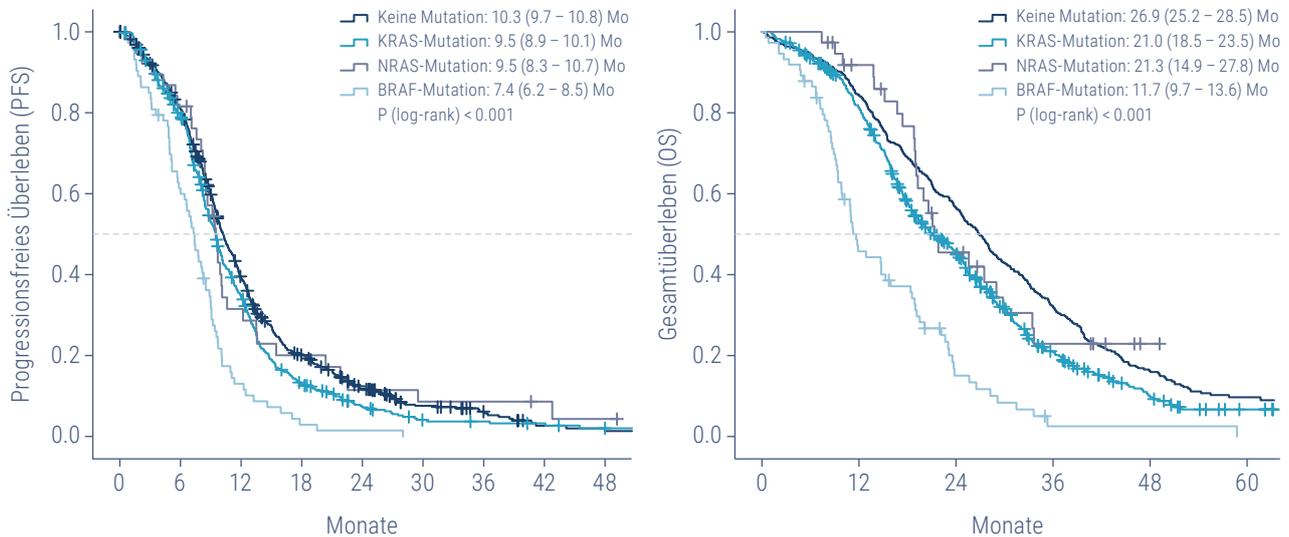


Abbildung 4: Prognose bei mCRC in Abhängigkeit vom Mutationsstatus (BRAF und RAS). Gepoolte Analyse von 5 randomisierten Erstlinien-Studien (N = 1.239); modifiziert nach [Modest et al. 2016].

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B, **KRAS:** Kirsten Rat Sarcoma, **NRAS:** Neuroblastoma Rat Sarcoma

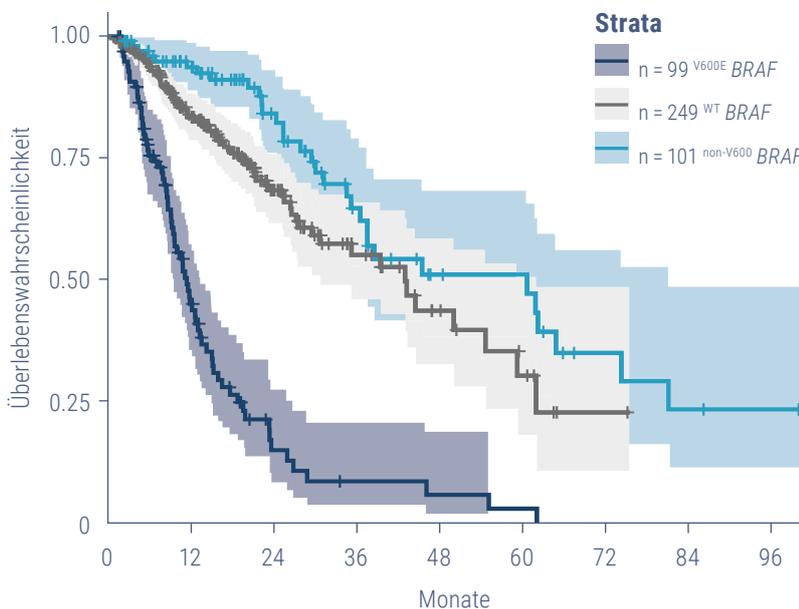


Abbildung 5: Prognose nach BRAF-Mutationsstatus; modifiziert nach [Jones et al. 2017].

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B

Die BRAF^{V600E}-Mutation stellt einen im Vergleich zum RAS/BRAF-Wildtyp-mCRC, aber auch gegenüber anderen BRAF-Mutationen abseits der V600-Mutation (*Non-BRAF^{V600E}*) prognostisch stark negativen Faktor dar [Jones et al. 2017, Modest et al. 2016] (Abb. 4, 5, S 5). Diese prognostische Bedeutung der BRAF^{V600E}-Mutation ist beim CRC grundsätzlich unabhängig von Stadium und Mikrosatellitenstatus [Lochhead et al. 2013, Park et al. 2021, Taieb et al. 2019a, Tran et al. 2011].

Im Rahmen einer Genexpressions- und Proteomik-Analyse basierend auf Daten von Patienten mit BRAF^{V600E}-Mutation konnte eine Subtypisierung in BM1 und BM2

(unabhängig von MSI-Status, Geschlecht und Seitenverhältnis) erfolgen. Dabei ist BM1 durch die Aktivierung des KRAS/AKT-Signalwegs, die Dysregulation von mTOR/4EBP (einschl. hohe Phosphorylierungsraten von AKT und 4EBP1) sowie die Aktivierung der EMT (epithelial-mesenchymale Transition) charakterisiert und BM2 durch eine Dysregulation von Zellzyklus-Checkpoints (einschl. hohe CDK1- und niedrige Cyclin-D1-Level) [Barras et al. 2017]. Die Daten zeigen, dass auch innerhalb der Patientengruppe mit BRAF^{V600E}-Mutation eine Heterogenität besteht, die bei der Therapieentscheidung eine Rolle spielen kann [Middleton et al. 2020, Kopetz et al. 2021b].

4. BISHERIGE LEITLINIENEMPFEHLUNG UND AKTUELLE ZIELGERICHTETE THERAPIEOPTIONEN

Die derzeit gültige S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“ (2019) und die derzeit gültige ESMO¹-Leitlinie zur Behandlung des mCRC (2016) stellen für die Auswahl der Systemtherapie in der Erstlinie zum einen den Allgemeinzustand des Patienten und zum anderen die Molekularbiologie des Tumors in den Vordergrund. Die Fitness des Patienten ist dabei ausschlaggebend für die Wahl der Therapieintensität: Für therapiefähige Patienten kann eine Dubletten-Chemotherapie basierend auf 5-Fluorouracil mit entweder Oxaliplatin oder Irinotecan zum Einsatz kommen. Eine intensivierete Triplett-Chemotherapie, welche aus 5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan besteht, kann bei fitten Patienten, insbesondere zur Induktion eines Tumoransprechens, angewendet werden.

Grundsätzlich kann die Chemotherapie im Rahmen der mCRC-Behandlung mit Antikörpern kombiniert werden, die gegen VEGF oder EGFR gerichtet sind. Welche Systemtherapie eingesetzt werden soll, hängt von den molekularen Subtypen des mCRC ab. Die S3-Leitlinie unterscheidet zwischen RAS-Wildtyp-Tumoren, Tumoren mit RAS-Mutation und Tumoren, bei denen eine BRAF^{V600E}-Mutation nachgewiesen wurde (Abb. 6) [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019, Van Cutsem et al. 2016].

Hinsichtlich der nachfolgenden Therapielinien wurden aufgrund der zum Erstellungszeitpunkt limitierten Therapieoptionen in den Leitlinien keine klaren, molekular definierten Empfehlungen herausgebildet. Die S3-Leitlinie konstatiert hierzu, dass sich die Wahl einer Zweitlinientherapie im Rahmen des sequenziellen Einsatzes aktiver Substanzen in erster Linie nach der Effektivität und den Nebenwirkungen der Vortherapie richten sollte [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019]. In diesem Sinne beschreibt auch die ESMO-Leitlinie für die Zweitlinie (und für spätere Therapielinien), dass die Wahl der Zweitlinie von der vorangehenden Therapie abhängen sollte, wobei im Falle eines Misserfolgs unter der initialen Chemotherapie das Chemotherapie-*Backbone* zu wechseln ist. Auch ein Wechsel der Antikörper-basierten Behandlung hinsichtlich EGFR oder VEGF/VEGFR ist bei der Wahl nachfolgender Therapielinien in Erwägung zu ziehen. Grundsätzlich empfiehlt die ESMO-Leitlinie, dass mCRC-Patienten im Therapieverlauf alle drei zytotoxischen Substanzen (Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan) und alle zielgerichteten Therapien (Anti-VEGF und im Falle des RAS-Wildtyp-Status auch Anti-EGFR) erhalten sollten, die optimale Sequenz hierbei aber noch unklar ist [Van Cutsem et al. 2016].

¹ESMO: European Society for Medical Oncology

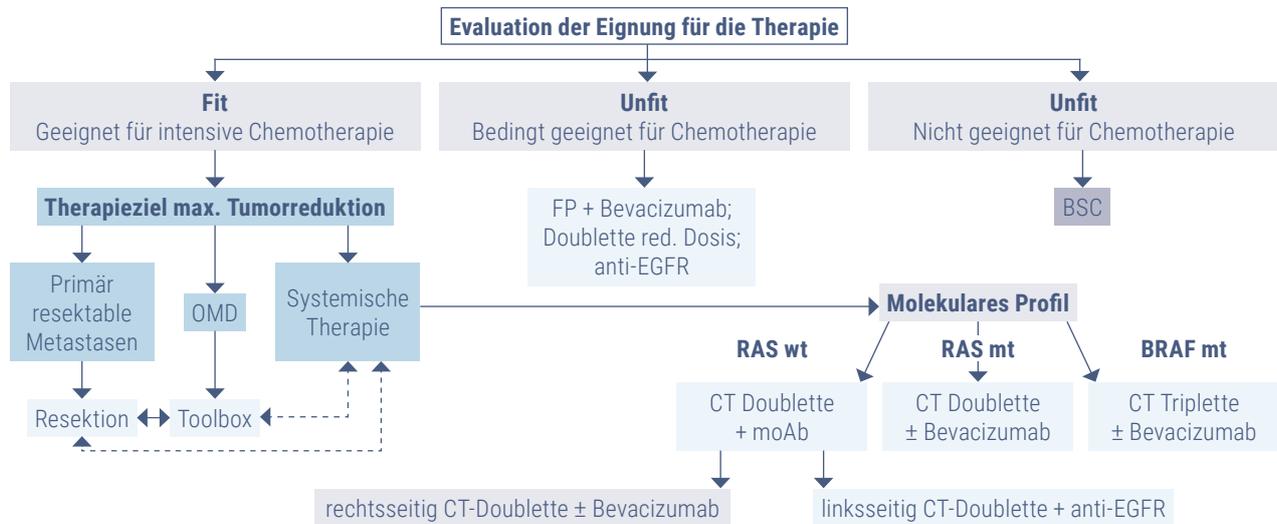


Abbildung 6: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie des mCRC gemäß S3-Leitlinie; modifiziert nach [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019].

BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B, **BSC:** Best Supportive Care, **CT:** Chemotherapie, **EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor, **FP:** Fluoropyrimidin, **moAB:** monoclonal Antibody, **mt:** mutiert, **OMD:** Oligometastatic Disease, **RAS:** Rat Sarcoma, **wt:** Wildtyp

4.1 THERAPIEOPTIONEN IN ABHÄNGIGKEIT DES RAS-MUTATIONSSTATUS

Basierend auf retrospektiven Untersuchungen klinischer Studien differenziert die S3-Leitlinie wie auch die aktuellen *Pan-Asian Adapted ESMO Guidelines* [Yoshino et al. 2018] hinsichtlich der Therapieempfehlung in der Erstlinie zwischen rechts- und linksseitigen Tumoren (Abb. 6): Da im Coecum, *Colon ascendens* und *Colon transversum* gelegene (also rechtsseitige) Tumoren mit einem schlechteren Ansprechen auf Standardtherapien und anti-EGFR-Antikörper assoziiert sind, sieht die S3-Leitlinie hier eine Chemotherapie-Dublette oder -Triplette mit oder ohne den Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab vor. Bei linksseitigen Tumoren hingegen empfiehlt die Leitlinie basierend auf der verfügbaren Datenlage den Einsatz von Chemotherapie-Dubletten in Kombination mit Anti-EGFR-Substanzen [Arnold et al. 2017, Holch et al. 2017, S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019, Tejpar et al. 2017].

Bei Vorliegen einer RAS-Mutation dürfen Anti-EGFR-Antikörper gemäß S3-Leitlinie und Zulassung nicht angewendet werden: Die Leitlinie empfiehlt hier die Verwendung einer Chemotherapie-Dublette mit oder ohne Bevacizumab [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019].

Für die Zukunft wird erwartet, dass bei Vorliegen einer KRAS^{G12C}-Mutation eine zielgerichtete Therapie möglich sein wird [Weiss et al. 2021]. Diese Option der spezifischen KRAS^{G12C}-Mutationshemmung wird aktuell in mehreren in Deutschland und Österreich rekrutierenden Studien untersucht.

Sowohl beim (rechtsseitigen) RAS-Wildtyp als auch beim RAS-mutierten mCRC legen neuere Untersuchungen für den Einsatz von Bevacizumab eine intensivierete Triplet-Therapie unter Verwendung von FOLFOXIRI (5-Fluorouracil plus Leucovorin mit Oxaliplatin und Irinotecan) als Chemotherapie-Backbone nahe [Cremolini et al. 2020].

4.2 THERAPIEOPTIONEN IN ABHÄNGIGKEIT DES MIKROSATELLITENSTATUS

Mangels entsprechender Studiendaten hinsichtlich immunologischer Checkpoint-Inhibitoren zum Zeitpunkt ihrer Erstellung verweist die derzeit gültige S3-Leitlinie bei Vorliegen einer MSI hinsichtlich der Erstlinienbehandlung auf die Therapieempfehlungen entsprechend dem RAS-Mutationsstatus. Die Möglichkeit einer Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren soll demnach erst in späteren Therapielinien geprüft werden [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019].

Basierend auf den Ergebnissen der KEYNOTE-177-Studie wurde zwischenzeitlich der Anti-PD1-Antikörper Pembrolizumab für die Erstlinientherapie des mCRC mit hoher MSI oder dMMR durch die EMA² sowie durch Swissmedic zugelassen [EMA EPAR Pembrolizumab]. Aufgrund der Ergebnisse der CheckMate-142-Studie erfolgte zudem kürzlich die Zulassung des Anti-PD1-Antikörpers Nivolumab in Kombination mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab (sowie als Nivolumab-Monotherapie in der Schweiz) nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie [EMA EPAR Ipilimumab, EMA EPAR Nivolumab].

KEYNOTE-177-STUDIE

In der offenen Phase-III-Erstlinienstudie KEYNOTE-177 erfolgte die Randomisierung von 307 Patienten mit MSI-H/dMMR-mCRC im Verhältnis 1:1 in folgende Therapiearme:

- Pembrolizumab als Monotherapie (200 mg alle drei Wochen)
- Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes (zweiwöchentlich 5-Fluorouracil-basierte Therapie mit oder ohne 5 mg/kg Bevacizumab oder zweiwöchentlich 5-Fluorouracil-basierte Therapie mit oder ohne wöchentlich 250 mg/m² Cetuximab nach initialer Verabreichung von 400 mg/m²); Patienten in diesem Therapiearm konnten nach Krankheitsprogression zur Pembrolizumab-Therapie übergehen (Crossover)

Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren PFS und OS in der Therapiegruppe unter Pembrolizumab verglichen mit der Kontrollgruppe. Basierend auf der finalen Analyse (Datenschnitt 02/2021) mit einem medianen Follow-up von 44,5 Monaten hinsichtlich der Pembrolizumab-behandelten Therapiegruppe (44,4 Monate bei der Kontrollgruppe) betrug das mediane PFS unter Pembrolizumab 16,5 Monate gegenüber 8,2 Monaten in der Kontrollgruppe (HR = 0,59; 95 %-KI: 0,45 – 0,79; p-Wert formal nicht berechnet). Das mediane OS in der Therapiegruppe mit Pembrolizumab wurde zum Zeitpunkt der Finalanalyse nicht erreicht, in der Kontrollgruppe betrug es 36,7 Monate (HR = 0,74; 95 %-KI: 0,53 – 1,03; p = 0,0359). Aufgrund des vordefinierten Signifikanzniveaus von 0,0246 war Pembrolizumab damit der Chemotherapie-basierten

Behandlung formal nicht überlegen, wobei allerdings die Crossover-Rate bei etwa 60 % lag. Die objektive Ansprechrates betrug 45,1 % in der Therapiegruppe mit Pembrolizumab gegenüber 33,1 % in der Kontrollgruppe. 13,1 % der Patienten zeigten unter Pembrolizumab ein vollständiges Ansprechen (Kontrollgruppe: 3,9 %), 29,4 % hingegen einen unmittelbaren Progress (Kontrollgruppe: 12,3 %).

Unerwünschte behandlungsassoziierte Ereignisse traten unter Pembrolizumab bei 79,7 % der Patienten, in der Kontrollgruppe bei 98,6 % auf. Schwere unerwünschte behandlungsassoziierte Ereignisse (Grad \geq 3) wurden unter Pembrolizumab bei 21,6 % der Patienten, in der Kontrollgruppe bei 66,4 % verzeichnet [Andre et al. 2021a].

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen (> 20 %) in der Therapiegruppe mit Pembrolizumab zählten unabhängig vom Schweregrad basierend auf der zweiten Interimsanalyse (Datenschnitt 02/2020) Diarrhö (44 %), Fatigue (38 %), Übelkeit (31 %), Bauchschmerzen (24 %), verminderter Appetit (24 %) und Erbrechen (22 %) [Andre et al. 2020].

CHECKMATE-142-STUDIE

Bei CheckMate 142 handelt es sich um eine laufende nichtrandomisierte Phase-II-Mehrkohortenstudie mit MSI-H/dMMR-mCRC-Patienten in der Zweitlinie. In der Nivolumab-plus-Ipilimumab-Kohorte wurden 119 Patienten zunächst mit vier Dosen der Kombinations-therapie (Nivolumab 3 mg/kg plus Ipilimumab 1 mg/kg) behandelt, woran sich eine zweiwöchentliche Behandlung mit Nivolumab (3 mg/kg) anschloss.

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrates gemäß lokaler Auswertung (RECIST v1.1). Basierend auf einer kürzlich auf dem *ESMO World Congress on Gastrointestinal Cancer* vorgestellten Analyse (Datenschnitt 10/2020) mit einem medianen Follow-up von 50,9 Monaten betrug die objektive Ansprechrates unter Nivolumab plus Ipilimumab 65 % (95 %-KI: 55 – 73). 13 % der Patienten zeigten ein vollständiges Ansprechen, 12 % hingegen einen unmittelbaren Progress. Das mediane PFS sowie das mediane OS war zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht (48-Monats-PFS-Rate: 53 %, 48-Monats-OS-Rate: 70,5 %).

²EMA: European Medicines Agency

Unerwünschte behandlungsassoziierte Ereignisse traten unter Nivolumab plus Ipilimumab bei 85 % der Patienten auf. Schwere unerwünschte behandlungsassoziierte Ereignisse (Grad 3 – 4) wurden bei 32 % der Patienten berichtet. Als ausgewählte unerwünschte behandlungsassoziierte Ereignisse (mögliche immunologische Ätiologie, die häufige Monitorierung/Intervention erfordern) wurden unabhängig vom Schweregrad die Haut betreffende Ereignisse (39 %), endokrine Ereignisse (32 %), gastrointestinale Ereignisse (27 %), hepatische Ereignisse (26 %), renale Ereignisse (8 %) und pulmonale Ereignisse (7 %) berichtet [André et al. 2021b].

Die Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Nivolumab gegenüber der Nivolumab/Ipilimumab-Kombinationstherapie in der Erstlinie sowie der Vergleich zwischen der Kombinationsbehandlung und Chemotherapie nach Wahl des behandelnden Arztes in dieser Therapiesituation ist Gegenstand der aktuell laufenden randomisierten Phase-III-Studie CheckMate 8HW [clinicaltrials.gov_CheckMate 8HW 2021].

4.3 THERAPIEOPTIONEN IN ABHÄNGIGKEIT DES HER2-STATUS

Bei ca. 2 % aller CRC liegt eine HER2-(*Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2*-)Amplifikation vor [Siena et al. 2018], die basierend auf präklinischen Untersuchungen mit einer möglichen Resistenz gegen EGFR-Inhibitoren assoziiert wird [Bertotti et al. 2015]. Die aktuelle S3-Leitlinie empfiehlt hier derzeit zunächst eine Therapie in Anlehnung an den RAS- und BRAF-Mutationsstatus. Erst bei behandlungsrefraktären Tumoren kann demzufolge eine Behandlung erwogen werden, die den HER2-Status einbezieht [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019], wobei für die nachfolgend dargestellten Wirkstoffe keine Zulassung zur Therapie des mCRC vorliegt.

HERACLES-STUDIEN

Im Rahmen der einarmigen Phase-II-Studie HERACLES A wurde bei 27 Patienten mit therapierefraktärer HER2-positiver mCRC-Erkrankung und KRAS-Wildtypstatus eine Kombination bestehend aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab und dem HER1/HER2-Tyrosinkinase-Inhibitor Lapatinib eingesetzt

[Sartore-Bianchi et al. 2016]. Primärer Studienendpunkt war die objektive Ansprechrate (ORR) gemäß zentraler Auswertung. Basierend auf den Ergebnissen der HERACLES-A-Studie (ORR: 30 %; 95%-KI: 14 – 50; Unerwünschte Ereignisse vom Grad 3 bei 22 % der Patienten) wurde in der Phase-II-Studie HERACLES B bei therapierefraktären, HER2-positiven mCRC-Patienten mit RAS- und BRAF-Wildtypstatus die Kombination aus dem Anti-HER2-Antikörper Pertuzumab und dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Emtansin untersucht. Die Studie verfehlte ihren primären Endpunkt (ORR: 9,7 %; 95%-KI: 0 – 28) [Sartore-Bianchi et al. 2020].

DESTINY-CRC01

Die einarmige Phase-II-Studie DESTINY-CRC01 untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Topoisomeraseinhibitor-basierten Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Trastuzumab-Deruxtecan bei HER2-positiven mCRC-Patienten (Kohorte A) mit RAS- und BRAF-Wildtypstatus, die unter zwei oder mehr vorangegangenen Regimen eine Progression zeigten. Hinsichtlich des primären Studienendpunkts wurde bei 24 der 53 HER2-positiven Patienten ein zentral bestätigtes objektives Ansprechen festgestellt (ORR: 45,3 %; 95 %-KI: 31,6 – 59,6). Zu den häufigsten schweren unerwünschten Ereignissen (\geq Grad 3) zählten bei Betrachtung aller drei in Abhängigkeit des HER2-Expressionslevels untersuchten Kohorten (n = 78) eine verminderte Anzahl an Neutrophilen (22 %) und Anämie (14 %) [Siena et al. 2021].

MYPATHWAY

In der Phase-IIa-Multi-Basket-Studie MyPathway wurden hinsichtlich der therapierefraktären mCRC-Kohorte 57 HER2-positive Patienten unter einer Kombinations-therapie mit Pertuzumab und Trastuzumab im Rahmen einer Folgeanalyse untersucht. Primärer Studienendpunkt war die ORR gemäß lokaler Auswertung in der für die Effektivitätsanalyse geeigneten Population. Basierend auf der Folgeanalyse wurde für 18 Patienten ein objektives Ansprechen berichtet (ORR: 32 %; 95 %-KI: 20 – 45). Zu den häufigsten schweren unerwünschten Ereignissen, die unter Therapie auftraten (Grad 3 – 4) zählten Hypokaliämie (5 %) und Bauchschmerzen (5 %) [Meric-Bernstam et al. 2019].

4.4 THERAPIEOPTIONEN IN ABHÄNGIGKEIT DES BRAF-MUTATIONSSTATUS

Auch für die Therapie von Patienten mit BRAF-mutiertem mCRC musste die derzeit gültige S3-Leitlinie wie zuvor bereits die ESMO-Leitlinie zur Ableitung einer Therapieempfehlung auf eine zum Erstellungszeitpunkt sehr begrenzte Datenlage zurückgreifen. Abhängig vom Therapieziel empfehlen beide Leitlinien ein intensiviertes Regime aus FOLFOXIRI mit oder ohne den Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab, wobei diese Empfehlung auf einer Subgruppenanalyse aus der Erstlinienstudie TRIBE mit lediglich 28 Patienten basiert: Während die 16 Patienten mit BRAF-Mutation unter Behandlung mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab ein medianes OS von 19 Monaten aufwiesen, betrug das mediane OS für die zwölf mit FOLFIRI plus Bevacizumab behandelten Patienten 10,7 Monate (HR: 0,54). 56 % der Patienten mit BRAF-Mutation sprachen auf die intensivierte Therapie an, gegenüber 42 % im FOLFIRI-plus-Bevacizumab-Arm (OR: 1,82) [Cremolini et al. 2015, S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019, Van Cutsem et al. 2016]. Angesichts der schlechten Prognose BRAF-mutierter Tumoren und vor dem Hintergrund, dass die Evidenz zum Zeitpunkt ihrer Erstellung keine Präferenz zugelassener Optionen zuließ, beschränkt sich die S3-Leitlinie hinsichtlich der Zweitlinientherapie auf die Empfehlung individueller Therapieansätze oder die Behandlung im Rahmen einer klinischen Studie [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019].

Neuere Untersuchungen und insbesondere eine kürzlich durchgeführte Metaanalyse zu den fünf randomisierten Studien CHARTA, OLIVIA, STEAM, TRIBE und TRIBE 2 legen für die Subgruppe der mCRC-Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren (n = 115) in der Erstlinie die Anwendung des weniger intensiven Regimes bestehend aus einer Dubletten-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der Triplett-basierten Therapie nahe [Cremolini et al. 2020].

Auch die Anwendung von Substanzen, die gegen EGFR gerichtet sind, wird beim BRAF-mutierten mCRC durch die Leitlinien nicht ausgeschlossen. Aufgrund der bis zuletzt stark limitierten Evidenz ist deren Einsatz allerdings Gegenstand einer kontrovers geführten Debatte. Zwei Therapielinien-übergreifende Metaanalysen aus dem Jahr 2015 waren zu unterschiedlichen

Bewertungen gekommen: Während Pietrantonio et al. basierend auf einer nicht signifikanten Verlängerung des OS (HR: 0,91; 95 %-KI: 0,62 – 1,34) oder PFS (HR: 0,88; 95 %-KI: 0,67 – 1,14) in der Hinzunahme einer Anti-EGFR-Behandlung zur Chemotherapie keinen gesteigerten Nutzen sahen, schlussfolgerten Rowland et al. basierend auf konsistenten Resultaten zugunsten der anti-EGFR-basierten Therapien (HR hinsichtlich OS: 0,97; 95 %-KI: 0,67 – 1,41 und HR hinsichtlich PFS: 0,86; 95 %-KI: 0,61 – 1,21), dass die unzureichende Datenlage einen expliziten Ausschluss der Anti-EGFR-Antikörper für BRAF-mutierte mCRC-Patienten (mit RAS-Wildtyp-Status) nicht rechtfertigen würde [Pietrantonio et al. 2015, Rowland et al. 2015].

Eine neuere Metaanalyse von Karapetis et al. konnte basierend auf den randomisierten Studien FIRE-3 und CALGB-80405 für die BRAF-mutierte Patientenpopulation keinen Unterschied zwischen dem anti-EGFR- und dem anti-VEGF(R)-basierten Ansatz in der Erstlinientherapie feststellen [Karapetis et al. 2020].

FIRE-4.5-STUDIE

Jüngst wurden in diesem Zusammenhang die Daten aus der FIRE-4.5-Studie (AIO KRK 0114) veröffentlicht. In dieser prospektiven Phase-II-Erstlinienstudie speziell für Patienten mit BRAF^{V600E}-mutiertem mCRC wurden insgesamt 109 Patienten im Verhältnis 2:1 in folgende Therapiearme randomisiert:

- ▶ FOLFOXIRI (Irinotecan 150 mg/m², Oxaliplatin 85 mg/m², Folinsäure 400 mg/m², 5-Fluoruracil 3.000 mg/m²) in Kombination mit dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab (400 mg/m² initial gefolgt von wöchentlich 250 mg/m²)
- ▶ FOLFOXIRI in Kombination mit Bevacizumab (zweiwöchentlich 7,5 mg/kg)

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate nach RECIST v1.1.

Die objektive Ansprechrate betrug unter FOLFOXIRI plus Cetuximab 49,2 % gegenüber 60,0 % in der anti-VEGF-basierten Therapiegruppe (OR: 1,55; 80 %-KI: 0,87 – 2,78; p = 0,33). Der primäre Endpunkt wurde damit verfehlt. Unter FOLFOXIRI plus Cetuximab zeigten 3,4 % der Patienten ein vollständiges Ansprechen, unter FOLFOXIRI

plus Bevacizumab 6,7 %. Einen unmittelbaren Progress wiesen in der anti-EGFR-basierten Therapiegruppe 18,6 % auf, in der Therapiegruppe mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab 10,0 %.

Das mediane PFS unter der anti-EGFR-basierten Therapie betrug 6,3 Monate gegenüber 10,1 Monate in der Therapiegruppe mit anti-VEGF-basierter Behandlung (HR: 2,03; 95 %-KI: 1,15 – 3,59, $p = 0,01$). Das mediane OS unter der anti-EGFR-basierten Therapie lag bei 15,2 Monaten gegenüber 17,1 Monaten bei anti-VEGF-basierter Behandlung (HR: 1,35; 95 %-KI: 0,61 – 3,00, $p = 0,46$).

Unerwünschte Ereignisse traten unter FOLFOXIRI plus Cetuximab bei 87,5 % der Patienten, unter FOLFOXIRI plus Bevacizumab bei 97,1 % auf. Schwere unerwünschte Ereignisse (\geq Grad 3) wurden unter FOLFOXIRI plus Cetuximab bei 69,4 % der Patienten beobachtet, unter FOLFOXIRI plus Bevacizumab bei 82,9 %. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen (> 20 %) in der Cetuximab-basierten Therapiegruppe zählten unabhängig vom Schweregrad Diarrhö (52,8 %), akneiformes Exanthem (43,1 %), Fatigue (43,1 %), Übelkeit (41,7 %), Polyneuropathie (34,7 %), Mukositis/Stomatitis (31,9 %), Neutropenie (26,4 %), Erbrechen (22,2 %) und Schmerzen (22,2 %).

Insgesamt schließen die Autoren, dass FOLFOXIRI in Kombination mit Bevacizumab gegenüber FOLFOXIRI plus Cetuximab in der Erstlinienbehandlung des BRAF^{V600E}-mutierten mCRC (mit RAS-Wildtyp-Status) vorzuziehen ist [Stintzing et al. 2021].

4.5 ZIELGERICHTETE BRAF-INHIBITION BEIM mCRC

Die BRAF-Mutation ist von anderen Tumorentitäten, beispielsweise dem malignen Melanom, bekannt. Hier zeigen spezifische BRAF-Inhibitoren als Monotherapie eine gute Wirksamkeit [Heinzerling et al. 2019]. Diese Effektivität ist allerdings nicht auf das BRAF-mutierte mCRC übertragbar, wie sich in klinischen Studien mit BRAF-Inhibitor-Monotherapie gezeigt hat [Falchook et al. 2012, Gomez-Roca et al. 2014, Hyman et al. 2015, Kopetz et al. 2015]. Zwar wird durch die BRAF-Inhibition der Treiber des Tumorwachstums blockiert und

die Signalübertragung des MAPK-Signalwegs über das mutierte BRAF-Protein unterbrochen, jedoch wird zugleich die negative Regulierung der EGFR-vermittelten Signalübertragung aufgehoben [Poulidakos et al. 2010, Prahallad et al. 2012, Van Cutsem et al. 2016]. Neben weiteren Signalwegen kann auch der MAPK-Signalweg reaktiviert werden: Das EGFR-vermittelte Signal kann hierbei über RAS durch CRAF weitergeleitet werden und zu unkontrollierter Zellteilung führen [Corcoran et al. 2012, Poulidakos et al. 2010, Prahallad et al. 2012, Strickler et al. 2017]. Aus diesem Grund ist eine zusätzliche Inhibition des EGFR beim BRAF-mutierten mCRC notwendig [Corcoran et al. 2012, Strickler et al. 2017]. Klinische Studien der frühen Phasen I und II haben vielversprechende Ergebnisse für die kombinierte Inhibition von BRAF und EGFR gezeigt [Corcoran et al. 2018, Hyman et al. 2015, Kopetz et al. 2017, Tabernero et al. 2016, van Geel et al. 2017, Yaeger et al. 2015].

Basierend auf den Ergebnissen der BEACON-CRC-Studie wurde zwischenzeitlich die Chemotherapie-freie Zweifachblockade bestehend aus dem BRAF-Inhibitor Encorafenib und dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab für die Behandlung des BRAF^{V600E}-mutierten mCRC nach systemischer Vortherapie (diese Vortherapie kann palliativ oder auch adjuvant sein) durch die EMA sowie durch Swissmedic zugelassen [EMA EPAR Encorafenib, Swissmedic Encorafenib 2020].

BEACON CRC-STUDIE

Bei BEACON CRC handelt es sich um die erste Phase-III-Studie speziell zu mCRC-Patienten, die eine BRAF^{V600E}-Mutation aufweisen und bereits eine systemische Vortherapie erhalten haben. Sie untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit einer zielgerichteten Therapie mittels Zweifach- bzw. Dreifachblockade (bestehend aus Encorafenib und Cetuximab +/- dem MEK-Inhibitor Binimetinib) jeweils im Vergleich zu einer Chemotherapie-(CTx)-basierten Behandlung.

Die Randomisierung von 665 Patienten erfolgte im Verhältnis 1:1:1 in folgende Therapiearme:

- Therapiegruppe mit Zweifachblockade ($n = 220$): Encorafenib (300 mg täglich) und Cetuximab (400 mg/m² initial gefolgt von wöchentlich 250 mg/m²)

- Therapiegruppe mit Dreifachblockade (n = 224): Encorafenib (300 mg täglich) plus Binimetinib (45 mg zweimal täglich) und Cetuximab
- CTx-basierte Kontrollgruppe (n = 221): Cetuximab und Irinotecan oder Cetuximab und FOLFIRI (Folinsäure, Fluorouracil und Irinotecan)

Primäre Wirksamkeitsendpunkte waren das OS und die ORR in der Therapiegruppe unter Dreifachblockade verglichen mit der Kontrollgruppe. Die Studie war auf den hauptsekundären Endpunkt – Gesamtüberleben in der Therapiegruppe mit Zweifachblockade gegenüber der Kontrollgruppe – gepowert.

Im Rahmen der Primäranalyse zeigte sich ein signifikanter Vorteil der Dreifachblockade gegenüber der Kontrollbehandlung sowohl in der ORR als auch im OS mit einer ORR von 26 % (95 %-KI: 18 – 35) vs. 2 % (95 %-KI: < 1 – 7), $p < 0,001$ und einem medianen OS von 9,0 (95 %-KI: 8,0 – 11,4) vs. 5,4 Monate (95 %-KI: 4,8 – 6,6) ($p < 0,001$; medianes Follow-up 7,8 Monate). Die Primäranalyse zeigte zudem die signifikante Überlegenheit der Zweifachblockade gegenüber der CTx-basierten Behandlung, mit einer ORR von 20 % (95 %-KI: 13 – 29), $p < 0,001$ und einem medianen OS von 8,4 Monaten (95 %-KI: 7,5 – 11,0), $p < 0,001$ [Kopetz et al. 2019].

Der kürzlich publizierte zweite Datenschnitt bestätigte die Überlegenheit der Dreifach- sowie der Zweifachblockade gegenüber der Chemotherapie-basierten Kontrolle auch nach längerer Beobachtungszeit von 12,8 Monaten (ORR Dreifachblockade: 27 % [95 %-KI: 21 – 33]; ORR Zweifachblockade: 20 % [95 %-KI: 15 – 25]; ORR Kontrolle: 2 % [95 %-KI: < 1 – 5]; medianes OS Dreifachblockade: 9,3 Monate [95 %-KI: 8,2 – 10,8]; medianes OS Zweifachblockade: 9,3 Monate [95 %-KI: 8,0 – 11,3]; medianes OS Kontrolle: 5,9 Monate [95 %-KI: 5,1 – 7,1]) [Tabernero et al. 2021].

Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen (> 20 %) in der Therapiegruppe mit Dreifachblockade zählten unabhängig vom Schweregrad: abnormer Kreatininwert (79 %), abnormer Hämoglobinwert (69 %), Diarrhö (66 %), akneiforme Dermatitis (50 %), Übelkeit (48 %), Erbrechen (44 %), Bauchschmerzen (34 %), Fatigue (33 %), verminderter Appetit (30 %), abnormer Kre-

atinkinase-Wert (30 %), Obstipation (28 %), Asthenie (28 %), abnormer Alanin-Aminotransferase-Wert (28 %), abnormer Aspartat-Aminotransferase-Wert (28 %), Pyrexie (23 %) und trockene Haut (22 %).

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (> 20 %) in der Therapiegruppe mit Zweifachblockade waren unabhängig vom Schweregrad ein abnormer Kreatininwert (54 %), ein abnormer Hämoglobinwert (39 %), Diarrhoe (38 %), Übelkeit (38 %), Fatigue (33 %), verminderter Appetit (31 %), akneiforme Dermatitis (30 %), Bauchschmerzen (28 %), Erbrechen (27 %), Asthenie (24 %) und Arthralgie (23%).

Angesichts der vergleichbaren Wirksamkeit der Dreifach- und Zweifachblockade, bei günstigerem Verträglichkeitsprofil der Zweifachblockade, erfolgte schließlich die Zulassung für die Kombination aus Encorafenib und Cetuximab [EMA EPAR Encorafenib, Swissmedic Encorafenib 2020].

Explorative Subgruppenanalysen sowie jüngst präsentierte retrospektive Sequenzierungsanalysen lassen vermuten, dass bestimmte Patienten von der Dreifachblockade profitieren könnten [Kopetz et al. 2021b, Tabernero et al. 2021]. Die Dreifachblockade wurde zudem im Rahmen der Erstlinienstudie ANCHOR CRC weiter untersucht:

ANCHOR-CRC-STUDIE

Im Rahmen der parallel zur BEACON CRC-Studie geplanten zweistufigen Phase-II-Erstlinienstudie ANCHOR CRC erfolgte die Behandlung und Analyse von zunächst 41 BRAF^{V600E}-positiven mCRC-Patienten mit der Chemotherapie-freien Dreifachblockade bestehend aus Encorafenib, Binimetinib und Cetuximab [Grothey et al. 2020]. Primärer Studienendpunkt war die bestätigte objektive Ansprechrates gemäß lokaler Auswertung (RECIST v1.1).

Basierend auf der kürzlich präsentierten finalen Analyse der Patientendaten über beide Stufen (Stufe 2: Einschluss von 54 weiteren Patienten) betrug die bestätigte objektive Ansprechrates 47,8 % (95 %-KI: 37,3 – 58,5) und das mediane PFS 5,8 Monate (95 %-KI: 4,6 – 6,4). Bei einer medianen Beobachtungszeit von 14,4 Monaten betrug das mediane OS 17,2 Monate (95 %-KI: 14,1 – 21,1).

Unerwünschte Ereignisse traten bei 98,9 % der Patienten auf. Zu den häufigsten unerwünschten Ereignissen (> 20 %) zählten unabhängig vom Schweregrad Diarrhö (67,4 %), Übelkeit (45,3 %), akneiforme Dermatitis (40,0 %), Hautausschlag (40,0 %), Erbrechen (37,9 %), Bauchschmerzen (32,6 %), trockene Haut (31,6 %), Asthenie (31,6 %), Obstipation (26,3 %), Anämie (26,3 %) und verminderter Appetit (23,2 %) [Van Cutsem et al. 2021].

BREAKWATER-STUDIE

Die Untersuchung von Wirksamkeit und Verträglichkeit der Zweifachblockade bestehend aus Encorafenib und Cetuximab mit oder ohne Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung des BRAF^{V600E}-mutierten mCRC ist Gegenstand der aktuell rekrutierenden Phase-III-Studie BREAKWATER [Kopetz et al. 2021a].

Im Rahmen dieser globalen, offenen Studie ist nach einer initialen *Safety-Lead-In*-Phase die Randomisierung von 870 Patienten im Verhältnis 1:1:1 in die

folgenden Therapiearme geplant [clinicaltrials.gov_Breakwater 2021]:

- Encorafenib (300 mg täglich) plus Cetuximab (zweiwöchentlich 500 mg/m²)
- Encorafenib plus Cetuximab plus FOLFIRI (zweiwöchentlich Irinotecan 180 mg/m², Folinsäure 400 mg/m², 5-Fluoruracil 2.400 mg/m² nach initialem 400-mg/m²-Bolus) oder mFOLFOX6 (zweiwöchentlich Oxaliplatin 85 mg/m², Folinsäure 400 mg/m², 5-Fluoruracil 2.400 mg/m² nach initialem 400-mg/m²-Bolus)
- FOLFIRI, mFOLFOX6, FOLFOXIRI (zweiwöchentlich Irinotecan 165 mg/m², Oxaliplatin 85 mg/m², Folinsäure 400 mg/m², 5-Fluoruracil 2.400 oder 3.200 mg/m² nach initialem 400-mg/m²-Bolus) oder CAPOX [dreiwöchentlich Oxaliplatin 130 mg/m², Capecitabin 1.000 mg/m² zweimal täglich über 14 Tage] +/- Bevacizumab [gemäß Verschreibung]

5 FAZIT

In den letzten eineinhalb Jahren wurden für die Therapie des mCRC wichtige Therapieoptionen wie die Immuncheckpoint-Inhibition für MSI-H/dMMR-Patienten und die zielgerichtete Therapie bei Patienten mit einer BRAF^{V600E}-Mutation zugelassen. Um diese neuen Therapien patientenspezifisch anwenden zu können, ist eine adäquate molekulare Diagnostik unabdingbar.

Zur Auswahl der bestmöglichen Therapiestrategie und -Sequenz soll daher die Leitlinien-gerechte molekulare Diagnostik vor der Erstlinientherapie erfolgen [S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019, Van Cut-

sem et al. 2016]: Hierzu ist neben der Bestimmung des Mikrosatellitenstatus hinsichtlich des Einsatzes der neu zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Pembrolizumab oder Nivolumab/Ipilimumab und der RAS-Testung bezüglich der Anwendbarkeit der Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab oder Panitumumab die BRAF-Testung essentiell. Im Falle einer nachgewiesenen BRAF^{V600E}-Mutation steht für systemisch vorbehandelte RAS-Wildtyp-Patienten unabhängig vom Mikrosatellitenstatus als zugelassene, Chemotherapie-freie Kombination der BRAF-Inhibitor Encorafenib mit dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab zur Verfügung.

6 REFERENZEN

- André T, Lonardi S, Wong K, et al.** SO-27 Nivolumab plus low-dose ipilimumab in previously treated patients with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 4-year follow-up from CheckMate 142; Abstract only. *Annals of Oncology* 2021b;32(SUPPLEMENT 3, July 01, 2021):S213 – S4
- Andre T, Shiu K, Kim T, et al.** Final overall survival for the phase III KN177 study: Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high/mismatch repair deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC). *Journal of Clinical Oncology* 2021a;39(15_suppl (May20, 2021)):3500
- Andre T, Shiu KK, Kim TW, et al.** Pembrolizumab in Microsatellite-Instability-High Advanced Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2020;383(23):2207 – 18
- Arnold D, Lueza B, Douillard JY, et al.** Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017;28(8):1713 – 29
- Barras D, Missiaglia E, Wirapati P, et al.** BRAF V600E Mutant Colorectal Cancer Subtypes Based on Gene Expression. *Clin Cancer Res* 2017;23(1):104 – 15
- Bertotti A, Papp E, Jones S, et al.** The genomic landscape of response to EGFR blockade in colorectal cancer. *Nature* 2015;526(7572):263 – 7
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al.** Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68(6):394 – 424
- Cancer Research UK.** Cancer Research UK Bowel cancer survival statistics: <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/bowel-cancer/survival> (abgerufen am 06.08.2021).
- clinicaltrials.gov_Breakwater.** BRAF V600E-mutant Colorectal Cancer Study of Encorafenib Taken With Cetuximab Plus or Minus Chemotherapy (BREAKWATER); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04607421>; abgerufen am 26.09.2021.2021
- clinicaltrials.gov_CheckMate 8HW 2021.** A Study of Nivolumab, Nivolumab Plus Ipilimumab, or Investigator's Choice Chemotherapy for the Treatment of Participants With Deficient Mismatch Repair (dMMR)/Microsatellite Instability High (MSI-H) Metastatic Colorectal Cancer (mCRC) (CheckMate 8HW); <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04008030>; abgerufen am 25.10.2021.
- Corcoran RB, Andre T, Atreya CE, et al.** Combined BRAF, EGFR, and MEK Inhibition in Patients with BRAF(V600E)-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 2018;8(4):428 – 43
- Corcoran RB, Ebi H, Turke AB, et al.** EGFR-mediated re-activation of MAPK signaling contributes to insensitivity of BRAF mutant colorectal cancers to RAF inhibition with vemurafenib. *Cancer Discov* 2012;2(3):227 – 35
- Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, et al.** Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2020; 10.1200/JCO.20.01225.JCO2001225
- Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, et al.** FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16(13):1306 – 15
- Dienstmann R, Salazar R, Tabernero J.** Molecular Subtypes and the Evolution of Treatment Decisions in Metastatic Colorectal Cancer. *Am Soc Clin Oncol Educ Book* 2018;38:231 – 8
- EMA EPAR Encorafenib.** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/braftovi#authorisation-details-section>; abgerufen am 26.09.2021.
- EMA EPAR Ipilimumab.** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information_en.pdf; abgerufen am 26.09.2021.
- EMA EPAR Nivolumab.** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/opdivo-epar-product-information_en.pdf; abgerufen am 26.09.2021.
- EMA EPAR Pembrolizumab.** https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/keytruda-epar-product-information_en.pdf; abgerufen am 26.09.2021.
- Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al.** Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. *Lancet* 2012;379(9829):1893 – 901
- Ferlay J, Steliarova-Foucher E, Lortet-Tieulent J, et al.** Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012. *Eur J Cancer* 2013;49(6):1374 – 403
- Gomez-Roca C, Delord J, Robert C, et al.** Encorafenib (LGX818), an oral BRAF inhibitor, in patients (pts) with BRAF V600E metastatic colorectal cancer (mCRC): results of dose expansion in an open-label, phase 1 study. *Ann Oncol* 2014;25(suppl_4)(iv167 – 209)
- Grady WM, Carethers JM.** Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008;135(4):1079 – 99
- Grothey A, Tabernero J, Taieb J, et al.** LBA-5 ANCHOR CRC: a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2020;31(SUPPLEMENT 3):S242 – S3
- Guinney J, Dienstmann R, Wang X, et al.** The consensus molecular subtypes of colorectal cancer. *Nat Med* 2015;21(11):1350 – 6
- Gunter MJ, Alhomoud S, Arnold M, et al.** Meeting report from the joint IARC-NCI international cancer seminar series: a focus on colorectal cancer. *Ann Oncol* 2019;30(4):510 – 9
- Heinzerling L, Eigentler TK, Fluck M, et al.** Tolerability of BRAF/MEK inhibitor combinations: adverse event evaluation and management. *ESMO Open* 2019;4(3):e000491
- Holch JW, Ricard I, Stintzing S, et al.** The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: A meta-analysis of first-line clinical trials. *Eur J Cancer* 2017;70:87 – 98
- Hummel M, Hegewisch-Becker S, Neumann J, et al.** BRAF-V600E-Testung beim metastasierten kolorektalen Karzinom und neue, chemotherapiefreie Therapieoptionen. *Der Pathologe* 2021; 10.1007/s00292-021-00942-9
- Hyman DM, Puzanov I, Subbiah V, et al.** Vemurafenib in Multiple Nonmelanoma Cancers with BRAF V600 Mutations. *N Engl J Med* 2015;373(8):726 – 36
- Jones JC, Renfro LA, Al-Shamsi HO, et al.** (Non-V600) BRAF mutations define a clinically distinct molecular subtype of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2017;35(23):2624 – 30
- Karapetis CS, Liu H, Sorci M, et al.** 434P Impact of molecular markers status on treatment effects comparing EGFR and VEGF monoclonal antibodies (mAbs) in untreated metastatic colorectal cancer (mCRC): Pooled individual patient data (IPD) analysis of randomized trials from the ARCAD database; Abstract only. *Annals of Oncology* 2020;31(SUPPLEMENT 4, Sept. 01, 2020):S426
- Kopetz S, Desai J, Chan E, et al.** Phase II Pilot Study of Vemurafenib in Patients With Metastatic BRAF-Mutated Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* 2015;33(34):4032 – 8
- Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al.** BREAKWATER: Randomized phase 3 study of encorafenib (enco) + cetuximab (cetux) ± chemotherapy for first-line (1L) treatment (tx) of BRAF V600E-mutant (BRAFFV600E) metastatic colorectal cancer (mCRC); Abstract TPS3619 *Journal of Clinical Oncology* 2021a;39(no. 15_suppl):TPS3619
- Kopetz S, Grothey A, Yaeger R, et al.** Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E-Mutated Colorectal Cancer. *N Engl J Med* 2019;381(17):1632 – 43
- Kopetz S, McDonough S, Morris V, et al.** Randomized trial of irinotecan and cetuximab with or without vemurafenib in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer (SWOG 1406); Abstract 520. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35, no. 4_suppl (February 01, 2017)(no. 4_suppl (February 01, 2017)):520
- Kopetz S, Murphy D, Pu J, et al.** Molecular correlates of clinical benefit in previously treated patients (pts) with BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC) from the BEACON study. Abstract 3513. *Journal of Clinical Oncology* 2021b; 10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.3513(no. 15_suppl (May 20, 2021)):3513
- Lochhead P, Kuchiba A, Imamura Y, et al.** Microsatellite instability and BRAF mutation testing in colorectal cancer prognostication. *J Natl Cancer Inst* 2013;105(15):1151 – 6

- Meric-Bernstam** F, Hurwitz H, Raghav KPS, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019;20(4):518 – 30
- Middleton** G, Yang Y, Campbell CD, et al. BRAF-Mutant Transcriptional Subtypes Predict Outcome of Combined BRAF, MEK, and EGFR Blockade with Dabrafenib, Trametinib, and Panitumumab in Patients with Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2020;26(11):2466 – 76
- Modest** DP, Ricard I, Heinemann V, et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol* 2016;27(9):1746 – 53
- Morrison** DK. MAP kinase pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(11)
- Park** R, Lopes da Silva L, Lee S, et al. Impact of BRAF mutations on prognosis and immunotherapy response in microsatellite instability/mismatch repair deficient metastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39
- Pietrantonio** F, Petrelli F, Coinu A, et al. Predictive role of BRAF mutations in patients with advanced colorectal cancer receiving cetuximab and panitumumab: a meta-analysis. *Eur J Cancer* 2015;51(5):587 – 94
- Poulikakos** PI, Zhang C, Bollag G, et al. RAF inhibitors transactivate RAF dimers and ERK signalling in cells with wild-type BRAF. *Nature* 2010;464(7287):427 – 30
- Prahallad** A, Sun C, Huang S, et al. Unresponsiveness of colon cancer to BRAF(V600E) inhibition through feedback activation of EGFR. *Nature* 2012;483(7387):100 – 3
- Rowland** A, Dias MM, Wiese MD, et al. Meta-analysis of BRAF mutation as a predictive biomarker of benefit from anti-EGFR monoclonal antibody therapy for RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer* 2015;112(12):1888 – 94
- S3-Leitlinie** Kolorektales Karzinom. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, 2019, AWMF Registrierungsnummer: 021/0070L, <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/> [abgerufen am: 22.09.2021]. 2019
- Salem** ME, Weinberg BA, Xiu J, et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget* 2017;8(49):86356 – 68
- Sanz-Garcia** E, Argiles G, Elez E, et al. BRAF mutant colorectal cancer: prognosis, treatment, and new perspectives. *Ann Oncol* 2017;28(11):2648 – 57
- Sartore-Bianchi** A, Lonardi S, Martino C, et al. Pertuzumab and trastuzumab emtansine in patients with HER2-amplified metastatic colorectal cancer: the phase II HERACLES-B trial. *ESMO Open* 2020;5(5):e000911
- Sartore-Bianchi** A, Trusolino L, Martino C, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17(6):738 – 46
- Siena** S, Di Bartolomeo M, Raghav K, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22(6):779 – 89
- Siena** S, Sartore-Bianchi A, Marsoni S, et al. Targeting the human epidermal growth factor receptor 2 (HER2) oncogene in colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018;29(5):1108 – 19
- Stintzing** S, Heinrich K, Tougeron D, et al. Randomized study to investigate FOLFOXIRI plus either bevacizumab or cetuximab as first-line treatment of BRAF V600E-mutant mCRC: The phase-II FIRE-4.5 study (AIO KRK-0116). Abstract 3502. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39(15_suppl (May 20, 2021)):3502
- Strickler** JH, Wu C, Bekaii-Saab T. Targeting BRAF in metastatic colorectal cancer: Maximizing molecular approaches. *Cancer Treat Rev* 2017;60:109 – 19
- Sveen** A, Kopetz S, Lothe RA. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(1):11 – 32
- Swissmedic** Encorafenib. <https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/stab/journal/swissmedic-journal122020.pdf.download.pdf/Swissmedic%20Journal%2012-2020.pdf;abgerufen am 26.09.2021>. 2020
- Tabernero** J, Grothey A, Van Cutsem E, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated BRAF V600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *J Clin Oncol* 2021;39(4):273 – 84
- Tabernero** J, Van Geel R, Guren T, et al. Phase 2 results: Encorafenib (ENCO) and cetuximab (CETUX) with or without alpelisib (ALP) in patients with advanced BRAF-mutant colorectal cancer (BRAFM CRC). Abstract 3544. *Journal of Clinical Oncology* 2016;34(15_suppl (May 20, 2016)):3544
- Taieb** J, Lapeyre-Prost A, Laurent Puig P, et al. Exploring the best treatment options for BRAF-mutant metastatic colon cancer. *Br J Cancer* 2019b;121(6):434 – 42
- Taieb** J, Shi Q, Pederson L, et al. Prognosis of microsatellite instability and/or mismatch repair deficiency stage III colon cancer patients after disease recurrence following adjuvant treatment: results of an ACCENT pooled analysis of seven studies. *Ann Oncol* 2019a;30(9):1466 – 71
- Tejpar** S, Stintzing S, Ciardiello F, et al. Prognostic and Predictive Relevance of Primary Tumor Location in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: Retrospective Analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 Trials. *JAMA Oncol* 2017;3(2):194 – 201
- Ten** Hoorn S, de Back TR, Sommeijer DW, et al. Clinical value of consensus molecular subtypes in colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2021; 10.1093/jnci/djab106
- Tran** B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer* 2011;117(20):4623 – 32
- Van Cutsem** E, Cervantes A, Adam R, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27(8):1386 – 422
- Van Cutsem** E, Oliveira J, Group EGW. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20 Suppl 4:61 – 3
- Van Cutsem** E, Taieb J, Yaeger R, et al. O-10 ANCHOR CRC: Results from a single-arm, phase 2 study of encorafenib, binimetinib plus cetuximab in previously untreated BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2021;32(SUPPLEMENT 3):S222
- van Geel** R, Tabernero J, Elez E, et al. A Phase Ib Dose-Escalation Study of Encorafenib and Cetuximab with or without Alpelisib in Metastatic BRAF-Mutant Colorectal Cancer. *Cancer Discov* 2017;7(6):610 – 9
- Vanderbosch** S, Nagtegaal ID, Maughan TS, et al. Mismatch repair status and BRAF mutation status in metastatic colorectal cancer patients: a pooled analysis of the CAIRO, CAIRO2, COIN, and FOCUS studies. *Clin Cancer Res* 2014;20(20):5322 – 30
- Weiss** J, Yaeger RD, Johnson ML, et al. LBA6 - KRYSTAL-1: Adagrasib (MRTX849) as monotherapy or combined with cetuximab (Cetux) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) harboring a KRASG12C mutation. *Annals of Oncology* 2021;32(suppl_5):S1283-S346.10.016/annonc/annonc741
- WHO**. WHO Globocan Factsheet CRC 2020, https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf;abgerufen am 15.09.2021. 2020
- Yaeger** R, Cercek A, O'Reilly EM, et al. Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015;21(6):1313 – 20
- Yao** Z, Yaeger R, Rodrik-Outmezguine VS, et al. Tumours with class 3 BRAF mutants are sensitive to the inhibition of activated RAS. *Nature* 2017;548(7666):234 – 8
- Yoshino** T, Arnold D, Taniguchi H, et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. *Ann Oncol* 2018;29(1):44 – 70

LERNKONTROLLFRAGEN

Bitte kreuzen Sie jeweils nur **eine** Antwort an.

1. Wie viel Prozent der CRC-Patienten weisen bereits bei Erstdiagnose eine Fernmetastasierung auf?

- a) 0,1 – 0,5 %
- b) 1 – 3 %
- c) ca. 10 %
- d) 15 – 20 %
- e) ca. 25 %

2. Welche der folgenden Aussagen zur zunehmenden Relevanz der molekularen Testung beim mCRC trifft nicht zu?

- a) Seit 2003 stehen erste zielgerichtete Therapien gegen den EGFR¹ oder gegen die durch VEGF/VEGFR²-vermittelte Tumor-Angiogenese zur Verfügung.
- b) Kolorektale Karzinome lassen sich in vier Konsensus-Typen (CMS1 – CMS4) einteilen.
- c) Rechtsseitige Tumoren haben eine höhere Rate an Mikrosatelliten-instabilen Tumoren als linksseitige.
- d) Linksseitige Tumoren haben höhere BRAF³- und PIK3CA⁴-Mutationsraten.
- e) Nationale und internationale Leitlinien empfehlen eine möglichst frühe molekulare Testung von KRAS, NRAS⁵ und BRAF vor Beginn der Erstlinientherapie.

3. Wie viel Prozent der CRC-Patienten weisen keine relevante genetische Mutation im Tumor (= entspricht Wildtyp) auf?

- a) 2 – 10 %
- b) ca. 26 %
- c) 40 – 50 %
- d) ca. 74 %
- e) > 85 %

4. Welche der folgenden Aussagen zur Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) ist falsch?

- a) Stadienabhängig zeigen 15 – 20 % der sporadischen CRC eine MSI.
- b) Die dMMR⁶ ergibt sich aus Mutationen in den Mismatch-Reparaturgenen, wie beispielsweise MLH1 und MSH2.
- c) Mutationen in den Mismatch-Reparaturgenen MSH6 und PMS2 spielen keine Rolle für die dMMR.
- d) Im metastasierten Stadium haben etwa 5 % der Patienten einen Mikrosatelliten-instabilen Tumor.
- e) Patienten mit Mikrosatelliten-instabilem Kolorektalkarzinom im metastasierten Stadium weisen eine schlechtere Prognose auf als Patienten mit Mikrosatelliten-instabilem Kolorektalkarzinom in frühen Stadien.

5. Welche Aussage zum MAPK⁷-Signalweg ist richtig?

- a) MAPK-Signalwege umfassen höchstens zwei in Serie geschaltete Proteinkinasen.
- b) RAS bindet an EGFR an der Zelloberfläche, woraufhin die intrazelluläre Signalübertragung folgt.
- c) RAS-Mutationen finden sich bei ca. 15 % der mCRC-Patienten.
- d) Beim RAS-mutierten und beim BRAF-mutierten mCRC findet die Aktivierung des Signalwegs unabhängig von der Bindung des Liganden statt.
- e) Verglichen mit RAS/BRAF-Wildtyp-Tumoren stellen RAS-Mutationen keine negativen prognostischen Faktoren für das Gesamtüberleben dar.

6. Wie viel Prozent der Tumore von mCRC-Patienten weisen eine BRAF-Mutation auf?

- a) 0,5 – 1 %
- b) 2,5 – 5 %
- c) 8 – 12 %
- d) ca. 20 %
- e) > 50 %

7. Welche der folgenden Aussagen bezüglich BRAF-Mutationen ist falsch?

- a) BRAF-Mutationen treten meist zusammen mit einer RAS-Mutation auf.
- b) Derzeit ist für eine therapeutische Entscheidung lediglich die BRAF^{V600E}-Variante entscheidend.
- c) Die BRAF^{V600E}-Mutation beschreibt den Austausch von Valin zu Glutamat an Position 600 der BRAF-Aminosäuresequenz.
- d) Mithilfe der NGS⁸-basierten Panel-Diagnostik können mehrere molekulare Alterationen in einem Schritt untersucht werden.
- e) Die BRAF^{V600E}-Mutation stellt im Vergleich zum RAS/BRAF-Wildtyp einen prognostisch stark negativen Faktor dar.

8. Welche Aussage zu den aktuellen Therapieoptionen beim mCRC ist richtig?

- a) Unabhängig vom Allgemeinzustand der mCRC-Patienten sollte in der Erstlinie grundsätzlich mit einer intensivierten Triplet-Therapie begonnen werden.
- b) Die Chemotherapie kann mit Antikörpern gegen VEGF oder EGFR kombiniert werden.
- c) Bei der Therapiewahl spielt laut aktueller S3-Leitlinie bezüglich der molekularen Diagnostik lediglich die RAS-Mutation eine Rolle.
- d) Gemäß ESMO⁹-Leitlinie soll bei Misserfolg der Erstlinientherapie in der Zweitlinie das Chemotherapie-*Backbone* beibehalten werden.
- e) mCRC-Patienten sollten entsprechend der ESMO-Leitlinie im Therapieverlauf maximal zwei der zytotoxischen Substanzen (Fluoropyrimidin, Oxaliplatin oder Irinotecan) und maximal eine zielgerichtete Therapie (Anti-VEGF oder Anti-EGFR) erhalten.

9. Welche Aussage zur mCRC-Therapie in Bezug auf die Tumorlokalisation bzw. den RAS-Mutationsstatus ist falsch?

- a) Da rechts- wie linksseitige Tumore gleichermaßen auf Standard- und Anti-EGFR-Therapien ansprechen, differenziert die S3-Leitlinie diesbezüglich bei der Therapieempfehlung nicht.
- b) Bei Vorliegen einer RAS-Mutation dürfen Anti-EGFR-Antikörper gemäß S3-Leitlinie und Zulassung nicht angewendet werden.
- c) Im Falle einer RAS-Mutation sollte gemäß S3-Leitlinie eine Chemotherapie-Dublette mit oder ohne Bevacizumab erwogen werden.
- d) Die Option der spezifischen KRAS^{G12C}-Mutationshemmung wird aktuell untersucht.
- e) Bei RAS-Wildtyp (rechtsseitig) und RAS-mutiertem mCRC legen neuere Untersuchungen für den Einsatz von Bevacizumab eine Triplet-Therapie mit FOLFOXIRI¹⁰-*Backbone* nahe.

10. Welche Aussage zur Therapie des BRAF^{V600E}-mutierten mCRC ist falsch?

- a) Aufgrund der zum Erstellungszeitpunkt begrenzten Datenlage empfehlen die S3- und die ESMO-Leitlinie für die Erstlinientherapie bislang ein intensiviertes Regime aus FOLFOXIRI ± Bevacizumab.
- b) Aufgrund der schlechten Prognose und mangels zum Erstellungszeitpunkt verfügbarer Daten soll sich die Zweitlinientherapie gemäß derzeit gültiger S3-Leitlinie auf individuelle Therapieansätze oder die Behandlung innerhalb einer klinischen Studie beschränken.
- c) Neuere Analysen legen für die Subgruppe der mCRC-Patienten mit BRAF-mutierten Tumoren in der Erstlinie die Bevorzugung einer Dubletten-Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab gegenüber der Triplet-basierten Therapie nahe.
- d) Beim BRAF-mutierten mCRC ist analog zum Melanom bei BRAF-Inhibition keine zusätzliche EGFR-Inhibition zur Verhinderung unkontrollierter Zellteilung notwendig.
- e) Eine Chemotherapie-freie Zweifachblockade aus dem BRAF-Inhibitor Encorafenib und dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab wurde zwischenzeitlich zur Therapie des BRAF^{V600E}-mutierten mCRC nach systemischer Vortherapie zugelassen.

¹ EGFR: epidermaler Wachstumsfaktorrezeptor

² VEGF/VEGFR: vaskuläre endotheliale Wachstumsfaktoren und deren Rezeptoren

³ BRAF: Rapidly Accelerated Fibrosarcoma isoform B

⁴ PIK3CA: Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha

⁵ KRAS: Kirsten Rat Sarcoma; NRAS: Neuroblastoma Rat Sarcoma

⁶ dMMR: fehlerhafte DNA-Reparatur, deficient Mismatch Repair

⁷ MAPK: Mitogen-aktivierte Proteinkinase

⁸ NGS: Next Generation Sequencing

⁹ ESMO: European Society for Medical Oncology

¹⁰ 5-Fluorouracil + Leucovorin und Oxaliplatin sowie Irinotecan

IMPRESSUM

AUTOR

Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing

Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie (CCM)
Charité – Universitätsmedizin Berlin

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Keine

AUTOR

PD Dr. med. univ. Thomas Winder

Innere Medizin II, Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie und Infektiologie
Universitäres Lehrkrankenhaus Feldkirch

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Keine

REDAKTION & LAYOUT

Dr. Carmen Koch-Stork & Stefanie Blindert
KW MEDIPOINT, Bonn

Die Zertifizierung dieser Fortbildung durch die Bayerische Landesärztekammer wurde von
CME MEDIPOINT, Neusäß organisiert.

Diese Fortbildung wurde von Pierre Fabre Pharma GmbH mit insgesamt 15834,- € finanziert.
Die Ausarbeitung der Inhalte der Fortbildung wird dadurch nicht beeinflusst.

BEGUTACHTUNG

Diese Fortbildung wurde von zwei unabhängigen Gutachtern auf wissenschaftliche Aktualität,
inhaltliche Richtigkeit und Produktneutralität geprüft. Jeder Gutachter unterzeichnet eine Konformitätserklärung.

Diese Fortbildung ist auf www.cmemedipoint.de online verfügbar.