

# AKTUELLE THERAPIE DES METASTASIIERTEN KOLOREKTALKARZINOMS (mCRC)

**Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing**

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

**PD Dr. med. univ. Thomas Winder**

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

**VNR: 2760909012703750012 | Gültigkeit: 09.05.2023 – 09.05.2024**

## 1 EINLEITUNG

Das Kolorektalkarzinom (*Colorectal Carcinoma*, CRC) ist die zweit- bzw. dritthäufigste Tumorentität bei Frauen bzw. Männern in Deutschland mit jährlich 40.000 Neuerkrankungen des Kolons und 20.000 Neuerkrankungen des Rektums (Stand 2021) [DGHO Leitlinie Kolonkarzinom 2022, DGHO Leitlinie Rektumkarzinom 2022]. Länder mit mittlerem und hohem Einkommen weisen hohe Inzidenzraten auf, darunter befinden sich die höchsten Raten innerhalb europäischer Regionen. Des Weiteren zeigen viele dieser Länder einen Anstieg an Neuerkrankungen in der Bevölkerungsgruppe unter 50 Jahren. Schätzungen zufolge wird bis 2040 mit einer deutlichen Zunahme der Prävalenz von weltweit > 1,9 Millionen (Stand 2020) erwarteten Neuerkrankungen auf > 3 Millionen Fälle pro Jahr gerechnet [Gunter et al. 2019, Sung et al. 2021].

Darüber hinaus stellt das CRC weltweit die zweithäufigste krebisbedingte 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 in Europa bereits ca. 15 – 30 % der Patienten eine Fernmetastasierung auf. Insgesamt entwickeln etwa 20 – 50 % der Patienten mit initial lokal begrenzter Erkrankung eine Fernmetastasierung [Cervantes et al. 2023].

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:

- Molekulare Charakterisierung des Mutationsstatus der RAS-(*Rat-Sarcoma-*) und BRAF-(*Rapidly-Accelerated-Fibrosarcoma-Isoform-B-*)Kinase und des Mikrosatellitenstatus zur Festlegung der effektivsten Therapiestrategie
- 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

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]. Basierend auf der Verschiebung der Altersstruktur wird ein Anstieg der Fallzahlen des Rektumkarzinoms bis 2050 um etwa 22 % bzw. des Kolonkarzinoms um etwa 33 % erwartet [DGHO Leitlinie Rektumkarzinom 2022].

In Deutschland liegt die Anzahl der jährlichen Neuerkrankungsfälle der Männer sowohl beim Kolonkarzinom mit 20.000 Fällen pro Jahr als auch beim Rektumkarzinom

mit 12.000 höher im Vergleich zur jährlichen Neuerkrankungsfallzahl der Frauen (Kolonkarzinom: 18.500; Rektumkarzinom: 7.000) [DGHO Leitlinie Kolonkarzinom 2022, DGHO Leitlinie Rektumkarzinom 2022]. Von diesen Patienten weist etwa ein Viertel bereits bei Erstdiagnose eine Metastasierung auf, die im weiteren Verlauf bis zu 50 % der Patienten betrifft [Cervantes et al. 2023].

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

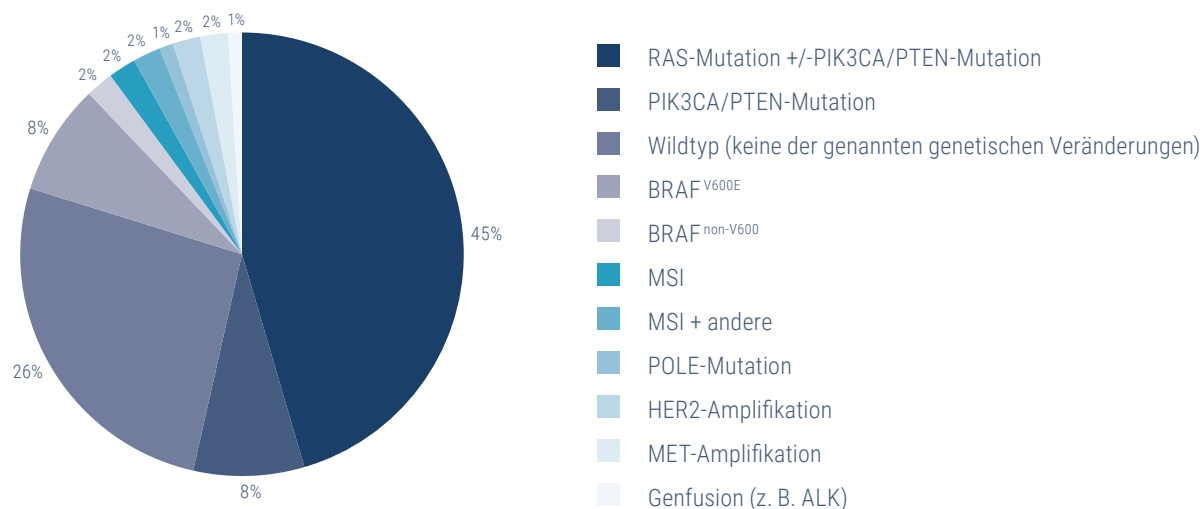
Die Therapie des mCRC hat sich in den letzten 25 Jahren tiefgreifend verändert und trägt zur sinkenden Mortalität in der Europäischen Union bei [Cervantes et al. 2023, Malvezzi et al. 2018]. Nachdem zunächst neuere Chemotherapeutika zugelassen wurden, stehen seit 2003 erste zielgerichtete Therapien zur 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 (Abbildung 1) und der Einteilung der Erkrankung in die vier Konsensus-Subtypen CMS1 bis CMS4 (*Consensus Molecular Subtype*) (Abbildung 2) [Guinney et al. 2015, Ten Hoorn et al. 2022] 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 Therapieempfehlung haben, wie sich anhand der RAS-Wildtyp-mCRC-Patienten zeigt [Cervantes et al. 2023].

Nationale und internationale Leitlinien sprechen sich einheitlich für eine möglichst frühe molekulare Testung von KRAS, NRAS (*Kirsten Rat Sarcoma, Neuroblastoma Rat Sarcoma*: zusammengefasst als „RAS“) und BRAF vor Einleitung der Erstlinientherapie aus [Cervantes et al. 2023, DGHO Leitlinie Kolonkarzinom 2022, DGHO Leitlinie Rektumkarzinom 2022]. Die aktuelle Guideline der ESMO (*European Society for Medical Oncology*) stellt nun auch die molekulare Testung des Tumors als wichtigste Maßnahme dar, welche die Therapieentscheidung in der Erstlinie beeinflusst.

Vor dem Hintergrund, dass auf spezielle molekulare Aberrationen hin entwickelte Proteinkinase-Inhibitoren und Immuncheckpoint-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, **CRC:** Colorectal Carcinoma, **ERK:** Extracellular-Signal-Regulated-Kinase, **HER2:** Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, **MAPK:** Mitogen-aktivierte Proteinkinase, **MEK:** MAPK/ERK-Kinase, **MET:** Mesenchymal Epithelial Transition (MET) Receptor Tyrosine Kinase, **MSI:** Mikrosatelliten-Instabilität, **PIK3CA:** Phosphatidylinositol-4,5-Bisphosphate 3-Kinase Catalytic Subunit Alpha, **POLE:** DNA-Polymerase Epsilon, **PTEN:** Phosphatase and Tensin Homolog, **RAS:** Rat Sarcoma

<b>CMS1 MSI immun</b>	<b>CMS2 kanonisch</b>	<b>CMS3 metabolisch</b>	<b>CMS4 mesenchymal</b>
<b>14 %</b>	<b>37 %</b>	<b>13 %</b>	<b>23 %</b>
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-Subtypen;** 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

Stadienabhängig zeigen etwa 15 – 20 % des 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 etwa 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

Hierzu zählt auch der RAS-RAF-MEK-ERK-(*Extracellular-Signal-Regulated-Kinase*-)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(MAPK/ERK-Kinase)- und ERK-Proteine erfolgt [Morrison 2012]. Auf diese Weise können essenzielle biologische Prozesse wie Zellwachstum, -proliferation und -überleben beeinflusst 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 (Abbildung 3) [Corcoran et al. 2012, Prahallad et al. 2012].

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] (Abbildung 4).

#### BRAF-Mutationen

BRAF-Mutationen werden bei 8 – 12 % der Tumoren von Patienten mit mCRC gefunden [Taieb et al. 2019b, Van Cutsem et al. 2016]. Die BRAF<sup>V600E</sup>-Mutation, also der Austausch von Valin zu Glutamat an Position 600 der BRAF-Aminosäuresequenz, kommt bei dieser Tumorentität unter den BRAF-Mutationen am weitesten 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 unterschiedliche Prognose aus [Jones et al. 2017, Yao et al. 2017]. Derzeit ist für eine therapeutische Entscheidung lediglich die BRAF<sup>V600E</sup>-Variante entscheidend. Der Stellenwert von BRAF<sup>non-V600</sup>-Varianten wird in laufenden klinischen Studien untersucht.

BRAF-Mutationen treten nur äußerst selten zusammen mit einer Mutation des RAS-Gens auf. Die molekulare

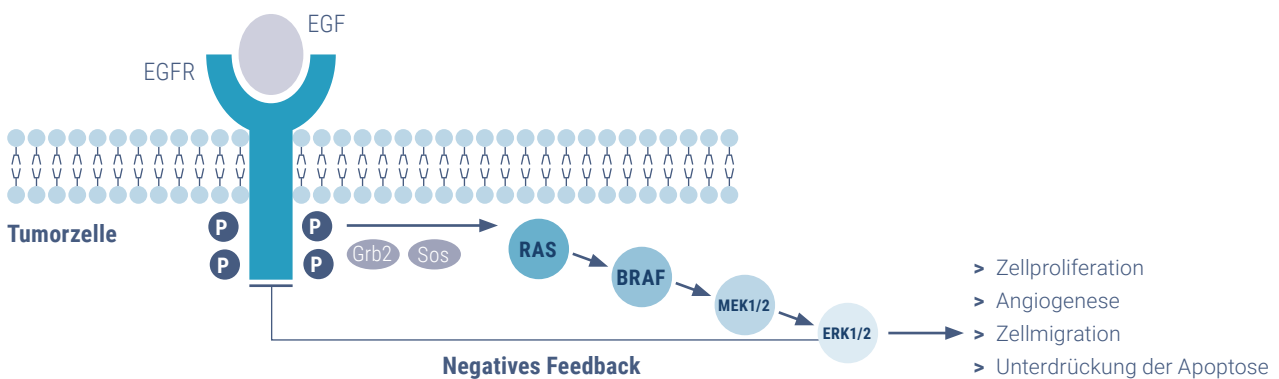


Abbildung 3: MAPK-Signalweg mit Feedback-Loop; modifiziert nach [Taieb et al. 2019b].

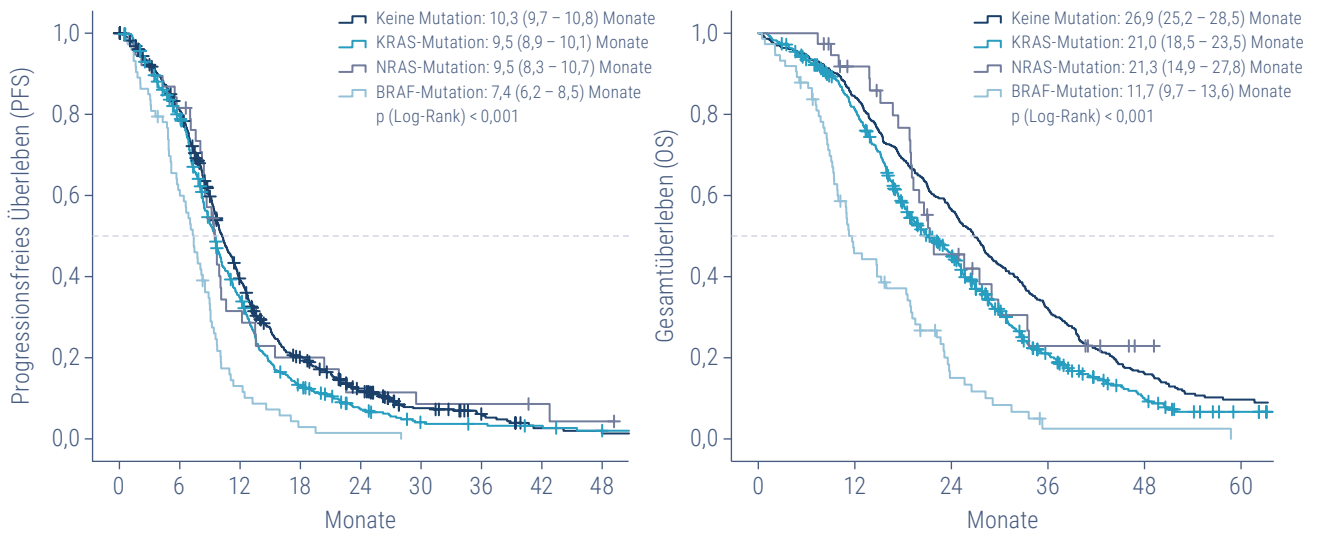
**BRAF:** Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B, **EGF/R:** Epidermal Growth Factor/Receptor, **ERK1/2:** Extracellular Signal-Regulated Kinase 1/2, **MAPK:** Mitogen-aktivierte-Proteinkinase, **MEK1/2:** MAPK/ERK-Kinase 1/2, **P:** Phosphat, **RAS:** Rat Sarcoma

Testung auf das Vorliegen dieser Mutationen soll neben der Identifizierung des Mikrosatelliten-Status laut aktueller europäischer Leitlinie direkt im Anschluss an die Diagnose erfolgen [Cervantes et al. 2023]. 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].

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

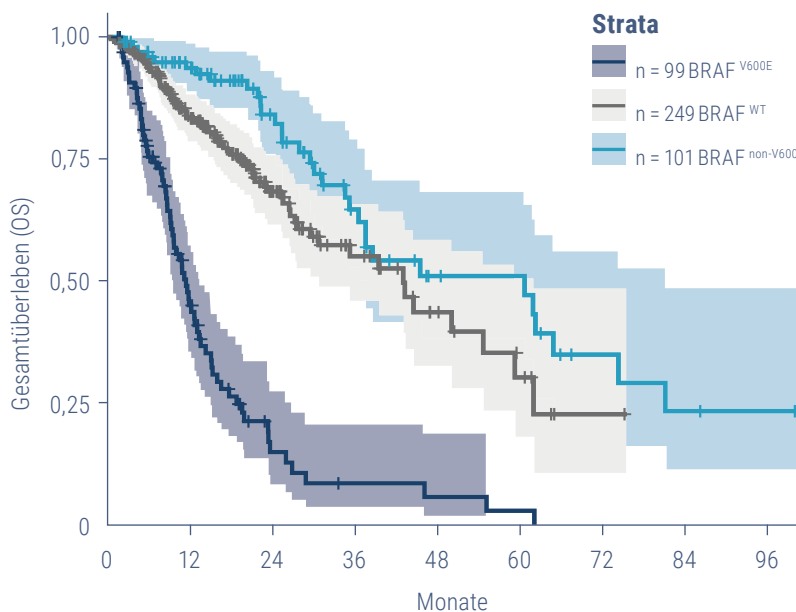
**BRAF-Mutation mit schlechtestem PFS und OS**

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, **OS:** Overall Survival, **PFS:** Progression-Free Survival



**Abbildung 5: Prognose nach BRAF-Mutationsstatus;** modifiziert nach [Jones et al. 2017]. **BRAF:** Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform; **WT:** Wildtyp

Im Rahmen einer Genexpressions- und Proteomik-Analyse basierend auf Daten von Patienten mit BRAF<sup>V600E</sup>-Mutation konnte eine Subtypisierung in BM1 und BM2 (unabhängig von dem MSI-Status, Geschlecht und Seitenverhältnis) erfolgen. Dabei ist BM1 durch die Aktivierung des KRAS-vermittelten AKT-(Proteinkinase-B-)Signalwegs, die Dysregulation von mTOR (*mechanistic Target Of Rapamycin*)/4E-BP1 (*4E-Binding Protein 1*) (einschl. hoher Phosphorylierungsraten von AKT und 4E-BP1) sowie die Aktivierung der EMT (epithelial-mesenchymale Transition) charakterisiert und BM2 durch eine Dysregulation von Zellzyklus-Checkpoints (einschl. hoher CDK1-[Cyklin-abhängige-Kinase-1-] und niedriger Cyclin-D1-Level) [Barras et al. 2017]. Die Daten zeigen, dass auch innerhalb der Patientengruppe mit BRAF<sup>V600E</sup>-Mutation eine Heterogenität besteht, die bei der Therapieentscheidung eine Rolle spielen kann [Kopetz et al. 2021b, Middleton et al. 2020].

Die Wahl der Zweitlinientherapie soll von der vorangehenden Therapie abhängen. Im Falle eines Misserfolgs unter der initialen Chemotherapie empfehlen

die Leitlinien der ESMO und DGHO (Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie e. V.) das Chemotherapie-*Backbone* zu wechseln. Auch eine Modifikation der antikörperbasierten Behandlung hinsichtlich EGFR oder VEGF/VEGFR ist bei der Wahl nachfolgender Therapielinien in Erwägung zu ziehen (Abbildung 7). Grundsätzlich empfiehlt die ESMO-Leitlinie, dass mCRC-Patienten im Therapieverlauf alle drei zytotoxischen Substanzen (Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan) und alle zielgerichteten Therapien (Anti-VEGF, im Falle des RAS-Wildtyp-Status auch Anti-EGFR oder Immuncheckpoint-Inhibitoren bei MSI-H) erhalten sollten [Cervantes et al. 2023, Van Cutsem et al. 2016].

Die weiterführenden Linienempfehlungen beinhalten unter anderem den Einsatz von Regorafenib oder Trifluridin-Tipiracil unabhängig vom RAS- und BRAF-Mutationsstatus. Bei RAS- und BRAF-Wildtyp-Tumoren, welche HER2-(*Human-Epidermal-Growth-Factor-Receptor-2*-)positiv sind, ist eine zielgerichtete Therapie mit Anti-HER2-Substanzen leitlinienkonform, aber bislang außerhalb der Zulassung [Cervantes et al. 2023].

## 4 AKTUELLE LEITLINIENEMPFEHLUNG

Die 2022 aktualisierten Leitlinien der DGHO und ESMO zur Behandlung des mCRC stellen für die Auswahl der Systemtherapie in der Erstlinie den Allgemeinzustand des Patienten, das therapeutische Ziel und 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 und 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. Die Ergänzung der Chemotherapie mit einem Biologikum stellt gemäß den Leitlinien eine vorteilhafte Option dar.

Die Wahl der Systemtherapie hängt von den molekularen Subtypen des mCRC und der Lage des Primarius ab. Die Leitlinien differenzieren zwischen RAS-/BRAF-

Wildtyp-Tumoren, Tumoren mit RAS-Mutation, Tumoren mit dMMR/MSI-H und Tumoren, bei denen eine BRAF<sup>V600E</sup>-Mutation nachgewiesen wurde (Abbildung 6) [Cervantes et al. 2023, DGHO Leitlinie Kolonkarzinom 2022, DGHO Leitlinie Rektumkarzinom 2022].

Die Wahl der Zweitlinientherapie soll von der vorangehenden Therapie abhängen. Im Falle eines Misserfolgs unter der initialen Chemotherapie empfehlen ESMO- und DGHO-Leitlinien das Chemotherapie-*Backbone* zu wechseln. Auch eine Modifikation der antikörperbasierten Behandlung hinsichtlich EGFR oder VEGF/VEGFR ist bei der Wahl nachfolgender Therapielinien in Erwägung zu ziehen (Abbildung 7). Grundsätzlich empfiehlt die ESMO-Leitlinie, dass mCRC-Patienten im Therapieverlauf alle drei zytotoxischen Substanzen (Fluoropyrimidin, Oxaliplatin und Irinotecan) und alle zielgerichteten Therapien (Anti-VEGF, im Falle des RAS-Wildtyp-Status auch Anti-EGFR oder Immuncheckpoint-Inhibitoren bei MSI-H) erhalten sollten [Cervantes et al. 2023, Van Cutsem et al. 2016].

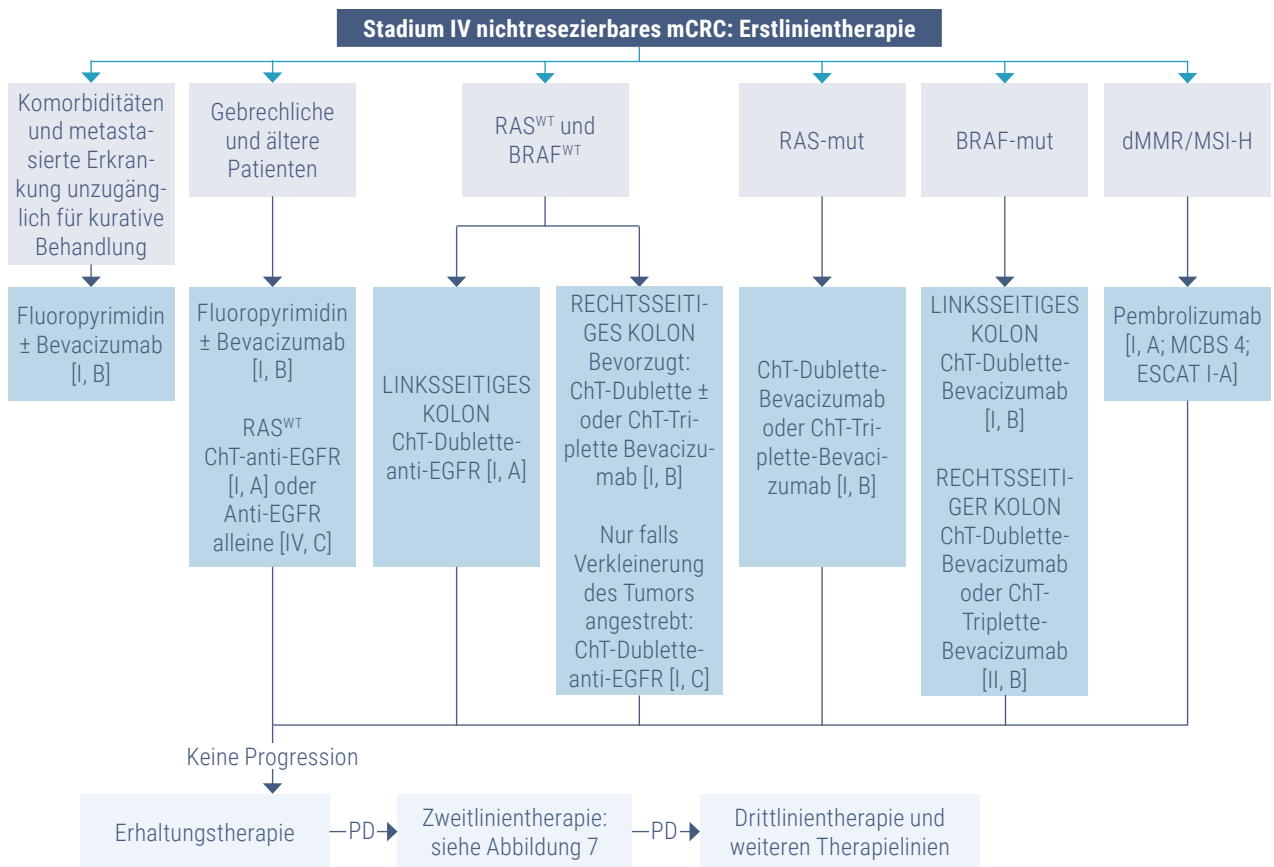


Die weiterführenden Linienempfehlungen beinhalten unter anderem den Einsatz von Regorafenib oder Trifluridin-Tipiracil unabhängig vom RAS- und BRAF-Mutationsstatus. Bei RAS- und BRAF-Wildtyp-Tumoren, welche HER2-positiv sind, ist eine zielgerichtete Therapie mit Anti-HER2-Substanzen leitlinienkonform, aber bislang außerhalb der Zulassung [Cervantes et al. 2023].

#### 4.1 THERAPIEOPTIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM RAS-MUTATIONSSTATUS

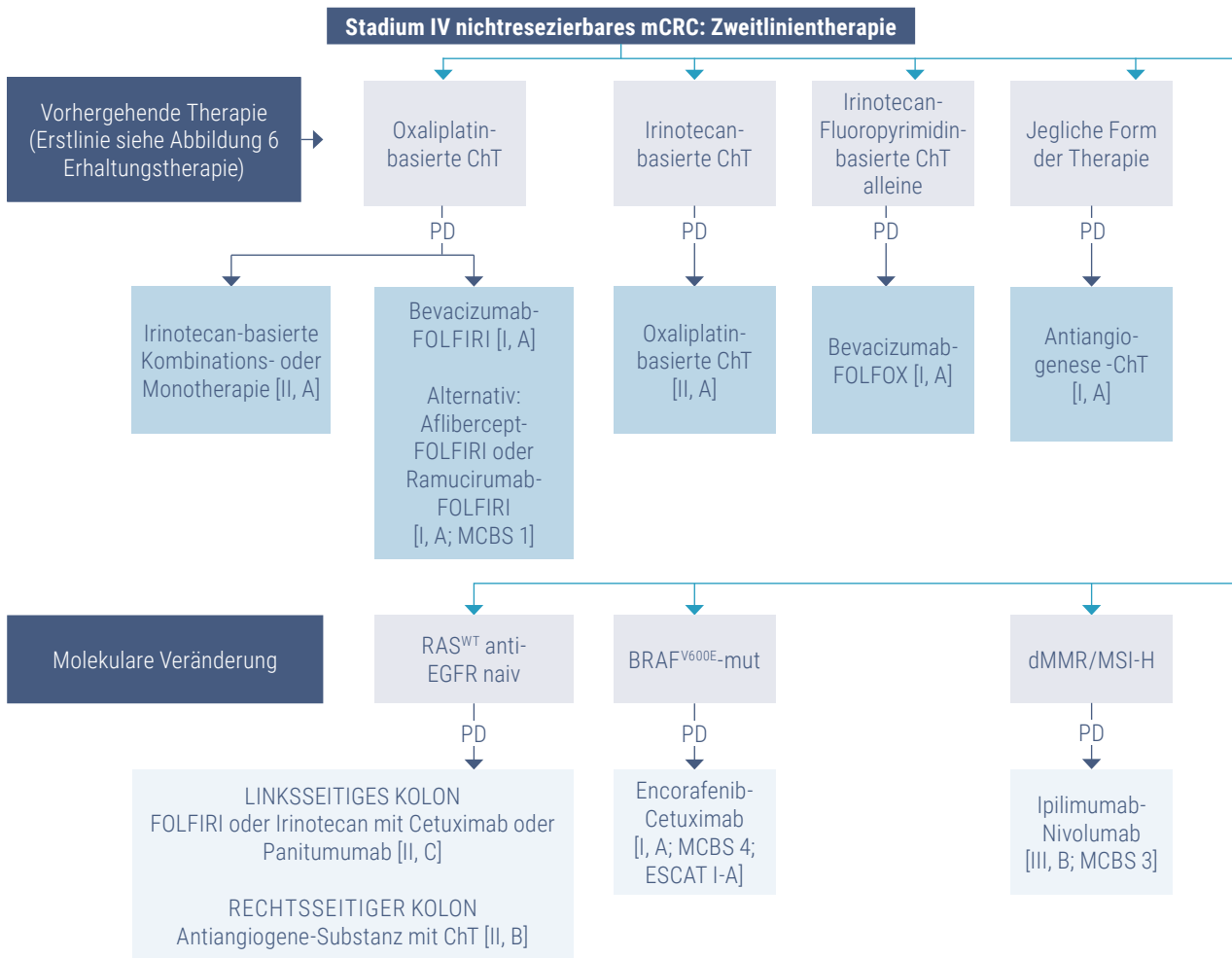
Basierend auf retrospektiven Untersuchungen klinischer Studien differenzieren die derzeit gültige S3 (Stand 2019) sowie die 2022 aktualisierte ESMO-Leitlinie hinsichtlich der Therapieempfehlung in der Erstlinie zwischen rechts- und linksseitigen RAS- und

BRAF-Wildtyp-Tumoren (Abbildung 6): Da im Caecum, *Colon ascendens* und *Colon transversum* gelegene (also rechtsseitige) Tumoren mit einem schlechteren Ansprechen auf Anti-EGFR-Antikörper-basierte Therapien assoziiert sind, sieht die ESMO-Leitlinie hier eine Chemotherapie-Dublette oder -Triplette mit dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab vor. Die Behandlung mit der Dublette und Anti-EGFR-Antikörper ist bei gewünschter Verkleinerung des Tumors leitliniengerecht. Unterstützt wird die Empfehlung von den Resultaten der TRIPLETE-Studie, die keinen Vorteil der Triplette mit dem EGFR-Antikörper Panitumumab im Vergleich zur Dublette mit Panitumumab zeigt [Rossini et al. 2022]. Auch bei linksseitigen Tumoren empfiehlt die Leitlinie basierend auf der verfügbaren Datenlage den Einsatz von Chemotherapie-Dubletten in Kombination mit Anti-EGFR-Substanzen [Arnold et al. 2017, Cervantes et al. 2023, Holch et al. 2017, Tejpar et al.



**Abbildung 6: Therapiealgorithmus Erstlinientherapie des mCRC gemäß ESMO-Leitlinie; modifiziert nach [Cervantes et al. 2023].**

**BRAF:** Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B, **ChT:** Chemotherapie, **dMMR/MSI-H:** defekte DNA-Fehlpaarungsreparatur/hohe Mikrosatelliten-Instabilität, **EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor, **ESCAT:** ESMO-Skala der klinischen Umsetzbarkeit molekularer Ziele, **ESMO:** European Society for Medical Oncology, **MCBS:** ESMO-Skala zum Ausmaß des klinischen Nutzens, **mCRC:** metastasiertes Kolorektalkarzinom, **mut:** mutiert, **RAS:** Rat Sarcoma, **PD:** Krankheitsprogression, **WT:** Wildtyp, **I-IV:** Evidenzniveau wie von den Autoren der Leitlinie definiert, **A-C:** Empfehlungsgrad



**Abbildung 7: Therapiealgorithmus Zweitlinientherapie des mCRC gemäß ESMO-Leitlinie; modifiziert nach [Cervantes et al. 2023].**

**BRAF:** Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform B, **ChT:** Chemotherapie, **dMMR/MSI-H:** defekte DNA-Fehlpaarungsreparatur/hohe Mikrosatelliten-Instabilität, **EGFR:** Epidermal Growth Factor Receptor, **ESCAT:** ESMO Skala der klinischen Umsetzbarkeit molekularer Ziele, **ESMO:** European Society for Medical Oncology, **FOLFIRI:** Folinsäure, Fluorouracil und Irinotecan, **FOLFOX:** Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin, **MCBS:** ESMO-Skala zum Ausmaß des klinischen Nutzens, **mCRC:** metastasiertes Kolorektalkarzinom, **mut:** mutiert, **PD:** Krankheitsprogression, **RAS:** Rat Sarcoma, **WT:** Wildtyp, **I-IV:** Evidenzniveau wie von den Autoren der Leitlinie definiert, **A-C:** Empfehlungsgrad

2017]. Wie die ESMO-Leitlinie differenzieren auch die Leitlinien der DHGO zur Behandlung des Kolon- und Rektumkarzinoms zwischen rechts- und linksseitigen Tumoren, jedoch kann in beiden Fällen ein Biologikum in Kombination mit Dublett- oder Triplet-Chemotherapie eingesetzt werden [DGHO Leitlinie Kolonkarzinom 2022, DGHO Leitlinie Rektumkarzinom 2022].

Bei Vorliegen einer RAS-Mutation dürfen Anti-EGFR-Antikörper gemäß ESMO-Leitlinie und Zulassung nicht angewendet werden: Die Leitlinie empfiehlt hier die Verwendung von Bevacizumab mit einer Chemotherapie-Dublette oder -Triplette [Cervantes et al. 2023,

Cremolini et al. 2020]. Aktuelle Daten der CAIRO5-Studie zeigten einen signifikanten Anstieg des medianen PFS (mPFS; 10,6 Monate vs. 9,0 Monate) und ORR (*Overall Response Rate*; 52,1 % vs. 32,0 %) bei erhöhter Toxizität der Triplet-Chemotherapie mit Bevacizumab im Vergleich zur Therapie mit der Dublette und Bevacizumab bei rechtsseitigen RAS- oder BRAF<sup>V600E</sup>-mutierten primären Tumoren [Punt et al. 2022].

Zudem wurde im Rahmen der CAIRO5-Studie der Nutzen von FOLFOX (Folinsäure, Fluorouracil und Oxaliplatin) oder FOLFIRI (Folinsäure, Fluorouracil und Irinotecan) kombiniert mit entweder Bevacizumab



oder Panitumumab bei RAS- und BRAF-Wildtyp- und/oder linksseitigen Tumoren verglichen. Beide Therapiearme schlossen jeweils 118 Patienten ein. Bei einem medianen Follow-up von 44 Monaten konnte kein signifikanter Unterschied des mPFS zwischen dem Bevacizumab-Therapiearm und dem Panitumumab-Arm gezeigt werden (10,6 Monate bzw. 10,3 Monate; *Hazard Ratio* [HR] = 1,12;  $p = 0,44$ ), während die objektive Ansprechrate der Bevacizumab-haltigen Therapie mit 52 % zu 76 % ( $p < 0,01$ ) signifikant geringer ausfiel [Bond et al. 2022, [clinicaltrials.gov\\_CAIRO5](https://clinicaltrials.gov/CAIRO5) NCT02162563].

Die PARADIGM-Studie untersuchte ebenfalls bei Patienten mit linksseitigen RAS-Wildtyp-Tumoren, welche zudem eine Mikrosatelliten-Stabilität aufwiesen, die Erstlinientherapie aus FOLFOX plus Panitumumab bzw. Bevacizumab. Hierbei zeigte die Therapie von FOLFOX mit Panitumumab ( $n = 312$ ) ein medianes OS (mOS) von 37,9 Monaten (95%-KI: 34,1 – 42,6), ein mPFS von 13,7 Monaten (95%-KI: 12,7 – 15,3) und ein ORR von 80,2 % (95%-KI: 75,3 – 84,5) auf. Dagegen resultierte die Therapie von FOLFOX kombiniert mit Bevacizumab ( $n = 292$ ) in einem mOS von 34,3 Monaten (95%-KI: 30,9 – 40,3, HR: 0,82,  $p = 0,031$ ), einem mPFS von 13,2 Monaten (95%-KI: 11,4 – 14,5, HR: 0,98) und einer ORR von 68,6 % (95%-KI: 62,9 – 74,0) [[clinicaltrials.gov\\_PARADIGM](https://clinicaltrials.gov/PARADIGM) NCT02394795, Yoshino et al. 2022b]. Damit konnten die Daten der FIRE-3-Studie (FOLFIRI plus Cetuximab oder Bevacizumab) [Heinemann et al. 2014] in eindrucksvoller Weise nun prospektiv bestätigt werden.

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

### CodeBreak-Studien

Im Rahmen der *CodeBreak*-Studien wird der KRAS<sup>G12C</sup>-Inhibitor Sotorasib nach Vorbehandlung getestet. Die CodeBreak101-Studiendaten (Phase Ib/II, Datenschnitt: 24.06.2022,  $n = 40$ ) zeigten eine dreifach höhere Ansprechrate unter Sotorasib mit dem Anti-EGFR-Antikörper Panitumumab im Vergleich zur Sotorasib-Monotherapie auf (ORR: 30 %, 95%-KI: 16,6 – 46,5; mPFS: 5,7 Monaten, 95%-KI: 4,2 – 7,6; mOS: nicht erreicht). Therapie-bedingte unerwünschte Ereignisse

der Kombination stimmen mit den bekannten Ereignissen der beiden Monotherapien überein und führten bei keinem Patienten zu einer Therapieunterbrechung [[clinicaltrials.gov\\_CodeBreak300](https://clinicaltrials.gov/CodeBreak300) NCT05198934, Kuboki et al. 2022].

In der 2022 angelaufenen, rekrutierenden Phase-III-Studie, CodeBreak 300, wird diese Kombination im Vergleich zur Kontrolle, der Therapie aus Trifluridin mit Tipiracil oder Regorafenib, nach Vortherapie klinisch geprüft. Die randomisierte, dreiarmlige Studie prüft parallel die tägliche Dosierung von 240 mg bzw. 960 mg Sotorasib je in Kombination mit Panitumumab hinsichtlich des PFS [[clinicaltrials.gov\\_CodeBreak300](https://clinicaltrials.gov/CodeBreak300) NCT05198934, Kuboki et al. 2022].

### KRYSTAL-Studien

Ein weiterer irreversibler Inhibitor des Onkogens KRAS<sup>G12C</sup>, Adagrasib, wurde in der KRYSTAL-1-Studie (Phase Ib/II) klinisch geprüft. In der Phase Ib wurde Adagrasib mit dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab kombiniert, wogegen eine vorherige Phase-II-Studie die Adagrasib-Monotherapie testete. Die Therapie der Kombination führte zu einem mPFS von 6,9 Monaten (95%-KI: 5,4 – 8,1) und einem mOS von 13,4 Monaten (95%-KI: 9,5 – 20,1). Während unter Behandlung mit der Monotherapie ein mPFS von 5,6 Monaten (95%-KI: 4,1 – 8,3) und ein mOS von 19,8 Monaten (95%-KI: 12,5 – 23,0) beobachtet wurde [[clinicaltrials.gov\\_KRYSTAL-1](https://clinicaltrials.gov/KRYSTAL-1) NCT03785249, Klempner et al. 2022].

Neben der KRYSTAL-1-Studie wird die Kombination weiter in der Phase-III-Studie KRYSTAL-10 evaluiert, wofür 420 Patienten in einem Verhältnis von 1:1 auf die beiden Studienarme aus Adagrasib mit Cetuximab und Chemotherapie-Dublette FOLFIRI oder FOLFOX randomisiert werden [[clinicaltrials.gov\\_KRYSTAL-10](https://clinicaltrials.gov/KRYSTAL-10) NCT04793958, Klempner et al. 2022].

## 4.2 THERAPIEOPTIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM MIKROSATELLITEN-STATUS

Die leitliniengerechte Therapie des mCRC basiert auf der Testung molekularer Marker. Im Falle eines Tumors mit nachgewiesenem MSI-H-Status empfiehlt die ESMO-Leitlinie den zulassungskonformen Einsatz des Immuncheckpoint-Inhibitors Pembrolizumab als Monotherapie

in der Erstlinie (Abbildung 6). Der Anti-PD1-(*Programmed-Cell-Death-Protein-1*-)Antikörper wurde basierend auf den Ergebnissen der KEYNOTE-177-Studie durch die EMA (*European Medicines Agency*) sowie durch Swissmedic zugelassen [EMA EPAR Pembrolizumab].

Als weiterer Anti-PD1-Antikörper wurde Nivolumab von der EMA in Kombination mit dem Anti-CTLA-4-Antikörper Ipilimumab (sowie als Nivolumab-Monotherapie in der Schweiz) aufgrund der Ergebnisse der CheckMate-142-Studie nach vorheriger fluoropyrimidinbasierter Kombinationschemotherapie zugelassen [EMA EPAR Ipilimumab, EMA EPAR Nivolumab]. Konform zur Zulassung wird die Kombination in der ESMO-Leitlinie als Zweitlinientherapie empfohlen (Abbildung 7) [Cervantes et al. 2023].

### 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/m<sup>2</sup> Cetuximab nach initialer Verabreichung von 400 mg/m<sup>2</sup>); 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 mPFS 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 mOS 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 chemotherapiebasierten 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 ≥ 3) wurden unter Pembrolizumab bei 21,6 % der Patienten und in der Kontrollgruppe bei 66,4 % verzeichnet [Diaz et al. 2022].

### 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 Kombinationstherapie (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 auf dem ASCO (American Society of Clinical Oncology) 2022 vorgestellten Analyse (Datenschnitt 09/2021) mit einem medianen Follow-up von 64,0 Monaten betrug die objektive Ansprechrates unter Nivolumab plus Ipilimumab 65 % (95%-KI: 55 – 73). 17 % der Patienten zeigten ein vollständiges Ansprechen, 12 % hingegen einen unmittelbaren Progress. Das mPFS sowie das mOS waren zum Zeitpunkt der Auswertung noch nicht erreicht (48-Monats-PFS-Rates: 54 %, 48-Monats-OS-Rates: 71 %).

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 behandlungs-

assoziierte Ereignisse (mögliche immunologische Ätiologie, die häufige Monitorierung/Intervention erfordern) wurden unabhängig vom Schweregrad die Haut betreffende Ereignisse (38 %), endokrine Ereignisse (32 %), gastrointestinale Ereignisse (27 %), hepatische Ereignisse (26 %), renale Ereignisse (8 %) und pulmonale Ereignisse (7 %) berichtet [Overman et al. 2022].

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 NCT04008030].

### 4.3 THERAPIEOPTIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM HER2-STATUS

Bei ca. 2 % aller CRC liegt eine HER2-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 ESMO-Leitlinie empfiehlt hier derzeit zunächst eine Therapie in Anlehnung an den RAS- und BRAF-Mutationsstatus. Erst bei behandlungsrefraktären Tumoren kann demzufolge eine Behandlung ab der dritten Linie erwogen werden, die den HER2-Status miteinbezieht [Cervantes et al. 2023, S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019]. Zukünftig könnte auch eine zielgerichtete Anti-HER2-Erstlinientherapie eine Option sein. Für die nachfolgend dargestellten Wirkstoffe liegt bislang jedoch keine Zulassung zur Therapie des mCRC vor.

#### DESTINY-CRC01

Die einarmige Phase-II-Studie DESTINY-CRC01 untersuchte die Wirksamkeit und Verträglichkeit des Topoisomerase-I-Inhibitor-basierten Antikörper-Wirkstoff-Konjugats Trastuzumab-Deruxtecan bei mCRC-Patienten, deren Tumor HER2 überexprimierte (Kohorte A) und RAS- und BRAF-Wildtypstatus aufwies, 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). Eine vorherige Anti-HER2-Behandlung zeigte dabei keinen relevanten Unterschied (ORR mit HER2-Vortherapie:

43,8 %, 95%-KI: 19,8 – 70,1, n = 16; ORR ohne HER2-Vortherapie: 45,9 %, 95%-KI: 29,5 – 63,1, n = 37). Basierend auf diesen Daten differenziert die ESMO-Leitlinie hinsichtlich einer HER2-spezifischen Therapie erst ab der Drittlinienbehandlung. Im Rahmen der Konjugat-Therapie kam es bei acht (9,3 %) Patienten zu einer intestinalen Lungenerkrankung (ILD). 65,1 % der Patienten entwickelten behandlungsbedingte unerwünschte Ereignisse  $\geq 3$ . Grades; am häufigsten waren hämatologische und gastrointestinale Ereignisse [clinicaltrials.gov\_DESTINY-CRC01 NCT03384940, Yoshino et al. 2022a].

In der laufenden, randomisierten Phase-II-Studie DESTINY-CRC02 werden zwei verschiedene Dosierungen des Konjugats hinsichtlich Wirksamkeit und Sicherheit bei Patienten, die ein mCRC mit HER2-Überexpression aufweisen, klinisch geprüft [clinicaltrials.gov\_DESTINY-CRC02 NCT04744831].

#### MOUNTAINEER-Studien

Die duale HER2-Blockade durch den Tyrosinkinase-Inhibitor Tucatinib und den Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab wird in der MOUNTAINEER-Studienreihe getestet. In der randomisierten Phase-II-Studie wurde nach Vorbehandlung mit der Kombination deren fortführende Gabe mit der Tucatinib-Monotherapie bei HER2-positiven Patienten verglichen. Für Patienten, die kein Ansprechen unter Behandlung mit der Monotherapie zeigten, war ein Wechsel zur Kombination möglich. Der primäre Endpunkt, die objektive Ansprechrate, zeigte einen Vorteil der Kombination (ORR: 38,1 %, 95%-KI: 38,7 – 49,3) im Vergleich zur Monotherapie (ORR: 3,3 %, 95%-KI: 0,1 – 17,2). Die Ansprechrate nach Wechsel der Monotherapie auf die Kombination lag bei 17,9 % (95%-KI: 6,1 – 36,9). Zu den meisten aufgetretenen behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen der Monotherapie zählten Diarrhoe (33,3 %), abdominelle Schmerzen (20,0 %) und Fatigue (20,0 %). Die Diarrhoe war zudem sowohl nach dem Wechsel zur Kombinationstherapie (35,7 %) als auch bei Gabe der Kombination (64,0 %) von Studienbeginn an das häufigste Ereignis [Andre et al. 2022, Strickler et al. 2022].

Die derzeit rekrutierende, randomisierte Phase-III-Studie MOUNTAINEER-03 testet den simultanen Einsatz von Tucatinib und Trastuzumab mit einer FOLFOX-Chemo-

therapie in der Erstlinientherapie des mCRC. Diese Dreifachtherapie wird mit der Standardtherapie aus Dublette allein, in Kombination mit Bevacizumab oder in Kombination mit Cetuximab verglichen [Andre et al. 2022, [clinicaltrials.gov\\_MOUNTAINEER-03 NCT05253651](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05253651)].

### HERACLES-A-Studie

Eine weitere duale HER2-Blockade, bestehend aus dem Anti-HER2-Antikörper Trastuzumab und dem HER1-/HER2-Tyrosinkinase-Inhibitor Lapatinib, wurde im Rahmen der HERACLES-A-Studie bei HER2-positiver KRAS-Wildtyp-mCRC-Erkrankung klinisch geprüft. Nach einem Follow-up von 82 Monaten konnte ein ORR von 28 % (95%-KI: 14 – 47), ein mPFS von 4,7 Monaten (95%-KI: 3,7 – 6,1) und ein mOS von 10,0 Monaten (95%-KI: 7,9 – 15,8) gezeigt werden [Tosi et al. 2020]

## 4.4 THERAPIEOPTIONEN IN ABHÄNGIGKEIT VOM BRAF-MUTATIONSSTATUS

Abhängig vom Therapieziel und den Patientencharakteristika empfehlen die ESMO- und DGHO-Leitlinien eine Chemotherapie mit dem Anti-VEGF-Antikörper Bevacizumab. Unter Einbeziehung der Lage des Primarius und einer Metaanalyse zu den fünf randomisierten Studien CHARTA, OLIVIA, STEAM, TRIBE und TRIBE 2 [Cremolini et al. 2020] wird das Therapie-schemata der ESMO-Leitlinie weiter aufgeschlüsselt. Während bei linksseitigen Tumoren eine Dublette mit Bevacizumab empfohlen wird, kann bei rechtsseitigen auch auf die Triplett-Therapie in Kombination mit Bevacizumab zurückgegriffen werden (Abbildung 6). Zur Behandlung in der Zweitlinie wird bei Vorliegen eines MSS-(mikrosatellitenstabilen-)Status zulassungskonform die Kombination des BRAF-Inhibitors Encorafenib mit dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab empfohlen (Abbildung 7), wobei auch im Falle eines MSI-H-Status mit BRAF-Mutation die Therapiekombination Encorafenib plus Cetuximab nach systemischer Vortherapie im Rahmen der Zulassung möglich ist. Die ESMO-Leitlinie empfiehlt diese Kombinationsbehandlung neben der Zweit- auch in der Dritt- und weiteren Linien, sofern sie nicht bereits in der Zweitlinie zum Einsatz gekommen ist [Cervantes et al. 2023, DGHO Leitlinie Kolonkarzinom 2022, DGHO Leitlinie Rektumkarzinom 2022].

Neben der Frage des Einsatzes der Triplett- oder Dublett-Therapie in der Erstlinie wurde die Auswahl des kombinierten Antikörpers Bevacizumab bzw. Cetuximab in einer aktuellen Studie analysiert. Beruhend auf den Resultaten der FIRE-4.5-Studie empfiehlt die ESMO-Leitlinie den Einsatz des Anti-VEGF-Antikörpers Bevacizumab mit einer Chemotherapie.

### FIRE-4.5-Studie

In der prospektiven Phase-II-Erstlinienstudie (AIO KRK 0114) für Patienten mit BRAF<sup>V600E</sup>-mutiertem mCRC wurden insgesamt 109 Patienten im Verhältnis 2:1 in folgende Therapiearme randomisiert:

- FOLFOXIRI (Irinotecan 150 mg/m<sup>2</sup>, Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, Folinsäure 400 mg/m<sup>2</sup>, 5-Fluorouracil 3.000 mg/m<sup>2</sup>) in Kombination mit dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> initial gefolgt von wöchentlich 250 mg/m<sup>2</sup>)
- FOLFOXIRI in Kombination mit Bevacizumab (zweiwöchentlich 7,5 mg/kg)

Primärer Wirksamkeitsendpunkt war die objektive Ansprechrate nach RECIST v1.1. Diese betrug unter FOLFOXIRI plus Cetuximab 49,2 % gegenüber 60,0 % in der anti-VEGF-basierten Therapiegruppe (ORR: 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 %. Das mPFS 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 mOS 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 (≥ Grad 3) wurden unter FOLFOXIRI plus Cetuximab bei 69,4 % der Patienten beobachtet, unter FOLFOXIRI plus Bevacizumab bei 82,9 %.

Insgesamt schließen die Autoren, dass FOLFOXIRI in Kombination mit Bevacizumab gegenüber FOLFOXIRI plus Cetuximab in der Erstlinienbehandlung des BRAF<sup>V600E</sup>-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 [Poulikakos 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 (*Rapidly Accelerated Fibrosarcoma Isoform C*) weitergeleitet werden und zu unkontrollierter Zellteilung führen [Corcoran et al. 2012, Poulikakos 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].

Basierend auf den Ergebnissen der BEACON-CRC-Studie wurde die Chemotherapie-freie Zweifachblockade bestehend aus dem BRAF-Inhibitor Encorafenib und dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab für die Behandlung des BRAF<sup>V600E</sup>-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]. 2022 wurde die Kombination in die Leitlinienempfehlungen (≥ Zweitlinie) der ESMO und DGHO aufgenommen [Cervantes et al. 2023, DGHO Leitlinie Kolonkarzinom 2022, DGHO Leitlinie Rektumkarzinom 2022].

#### BEACON-CRC-Studie

Bei BEACON CRC handelt es sich um die erste Phase-III-Studie speziell zu mCRC-Patienten, die eine BRAF<sup>V600E</sup>-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/m<sup>2</sup> initial gefolgt von wöchentlich 250 mg/m<sup>2</sup>)
- 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)

Der zuletzt publizierte zweite Datenschnitt zeigte übereinstimmend mit der Primäranalyse die Überlegenheit der Dreifach- sowie der Zweifachblockade gegenüber der chemotherapiebasierten Kontrolle nach einer 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]; mOS Dreifachblockade: 9,3 Monate [95%-KI: 8,2 – 10,8]; mOS Zweifachblockade: 9,3 Monate [95%-KI: 8,0 – 11,3]; mOS Kontrolle: 5,9 Monate [95%-KI: 5,1 – 7,1]) [Tabernero et al. 2021].

Die häufigsten unerwünschten Ereignisse (> 20 %) in der Therapiegruppe mit Zweifach-/Dreifachblockade waren unabhängig vom Schweregrad ein abnormer Kreatininwert (54 %/79 %), ein abnormer Hämoglobinswert (39 %/69 %), Diarrhoe (38 %/66 %), Übelkeit (38 %/48 %), Fatigue (33 %/33 %), verminderter Appetit (31 %/30 %), akneiforme Dermatitis (30 %/50 %), Bauchschmerzen (28 %/34 %), Erbrechen (27 %/44 %), Asthenie (24 %/28 %), Arthralgie (23 %/< 20 %), abnor-



mer Kreatinkinase-Wert (< 20 %/30 %), Obstipation (< 20 %/28 %), abnormer Alanin-Aminotransferase-Wert (< 20 %/28 %), abnormer Aspartat-Aminotransferase-Wert (< 20 %/28 %), Pyrexie (< 20 %/23 %) und trockene Haut (< 20 %/22 %).

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].

Die Ergebnisse der BEACON-Studie und die hiermit verbundene Zulassung sind grundlegend für die weitere Untersuchung der Encorafenib- und Cetuximab-basierten Behandlung in einem breiteren Patientenkollektiv im Rahmen der nicht interventionellen BERING<sup>CRC</sup>-Studie [clinicaltrials.gov\_BERING-CRC NCT04673955]. Zudem befindet sich die Therapie derzeit sowohl als Option in der Erstlinie als auch in späteren Linien zusammen mit dem Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab in klinischen Prüfungen.

### **BREAKWATER-Studie**

Die derzeit rekrutierende, randomisierte Phase-III-Studie BREAKWATER untersucht die Wirksamkeit und die Verträglichkeit der Zweifachblockade bestehend aus Encorafenib und Cetuximab mit oder ohne Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung des BRAF<sup>V600E</sup>-mutierten mCRC [Kopetz et al. 2021a].

Basierend auf dem Datenschnitt des *Safety-Lead-In* (n = 57) vom 16.05.2022 und hier analysierter pharmakokinetischer Daten der Behandlung mit Encorafenib plus Cetuximab mit mFOLFOX6 oder FOLFIRI werden planmäßig 765 Patienten rekrutiert und im Verhältnis 1:1:1 in die folgenden Therapiearme randomisiert [clinicaltrials.gov\_BREAKWATER NCT04607421]:

- Encorafenib (300 mg täglich) plus Cetuximab (zweiwöchentlich 500 mg/m<sup>2</sup>)
- Encorafenib plus Cetuximab plus mFOLFOX6 (zweiwöchentlich Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, Folinsäure 400 mg/m<sup>2</sup>, 5-Fluorouracil 2.400 mg/m<sup>2</sup> nach initialem 400 mg/m<sup>2</sup>-Bolus)

- mFOLFOX6, FOLFOXIRI (zweiwöchentlich Irinotecan 165 mg/m<sup>2</sup>, Oxaliplatin 85 mg/m<sup>2</sup>, Folinsäure 400 mg/m<sup>2</sup>, 5-Fluorouracil 2.400 oder 3.200 mg/m<sup>2</sup> nach initialem 400-mg/m<sup>2</sup>-Bolus oder CAPOX [dreiwöchentlich Oxaliplatin 130 mg/m<sup>2</sup>, Capecitabin 1.000 mg/m<sup>2</sup> zweimal täglich über 14 Tage] +/- Bevacizumab [gemäß Verschreibung])

### **PANORAMA-Studie**

In der 2023 anlaufenden Phase-II-Studie PANORAMA (FIRE-10) wird die Kombination aus dem Anti-EGFR-Antikörper Panitumumab, dem BRAF-Inhibitor Vemurafenib und FOLFOX an 30 Patienten mit BRAF<sup>V600E</sup>-mutiertem mCRC in der Erstlinie klinisch getestet (primärer Endpunkt ORR) [AIO 2023].

### **NEOBRAF**

Im Rahmen der Phase-II-Studie NEOBRADF wird die Dreifachkombination aus Encorafenib, Cetuximab und Binimetinib bei mCRC-Patienten mit BRAF<sup>V600E</sup>-Mutation und MSS-Status in der neoadjuvanten Situation getestet [clinicaltrials.gov\_NeoBRADF NCT05510895].

### **SEAMARK**

Die SEAMARK-Studie testet die Effektivität der Kombination aus Encorafenib plus Cetuximab mit dem Anti-PD-1-Antikörper Pembrolizumab als Option der Erstlinientherapie bei einem mCRC mit nachgewiesenem MSI-H-Status und BRAF<sup>V600E</sup>-Mutation. Die aktuell rekrutierende, randomisierte Phase-II-Studie vergleicht die Dreifachtherapie mit einer Pembrolizumab-Monotherapie hinsichtlich des primären Endpunktes mPFS [clinicaltrials.gov\_SEAMARK NCT05217446].

### **SWOG 2107**

Im Rahmen der derzeit rekrutierenden, randomisierten Phase-II-Studie SWOG 2107 wird der BRAF-Inhibitor Encorafenib mit dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab und dem Anti-PD-1-Antikörper Nivolumab ab der Zweitlinie klinisch geprüft [clinicaltrials.gov\_SWOG 2107 NCT05308446]. Grundlage hierfür sind die Daten der vorherigen Phase-I/II-Studie (Datenschluss 02.08.2022), welche ein mPFS von 7,4 Monaten (95%-KI: 5,6 – nicht erreicht) und ein mOS von 15,1 Monaten (95%-KI: 7,7 – nicht erreicht) der Dreifachkombination zeigte [clinicaltrials.gov\_NCT04017650, Morris et al. 2022].



## 5 FAZIT

In den letzten 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<sup>V600E</sup>-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 leitliniengerechte molekulare Diagnostik vor der Erstlinientherapie erfolgen: Hierzu ist neben der Bestimmung des Mikrosatelliten-Status (hinsichtlich des Einsatzes der

zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren Pembrolizumab oder Nivolumab/Ipilimumab) und der RAS-Testung (bezüglich der Anwendbarkeit der Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab oder Panitumumab) die BRAF-Testung essenziell. Im Falle einer nachgewiesenen BRAF<sup>V600E</sup>-Mutation steht für systemisch vorbehandelte RAS-Wildtyp-Patienten unabhängig vom Mikrosatelliten-Status als zugelassene chemotherapiefreie Kombination der BRAF-Inhibitor Encorafenib mit dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab zur Verfügung [Cervantes et al. 2023, DGHO Leitlinie Kolonkarzinom 2022, DGHO Leitlinie Rektumkarzinom 2022].

## 6 REFERENZEN

- AIO.** Studienkurzprotokoll FIRE-10-Studie AIO-KRK-0122. 2023. [https://www.aio-portal.de/files/content/studien/studiendatenbank/AIO-KRK-0122\\_s.pdf](https://www.aio-portal.de/files/content/studien/studiendatenbank/AIO-KRK-0122_s.pdf). Abgerufen am 06.03.2023
- Andre T, Bekaii-Saab T, Tabernero J, et al.** 438TiP - MOUNTAINEER-03: Phase III study of tucatinib, trastuzumab, and mFOLFOX6 as first-line treatment in HER2+ metastatic colorectal cancer (trial in progress). *Ann Oncol* 2022;33(7\_suppl):136 – 96
- 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
- Bond MJG, Bolhuis K, Loosveld OJL, et al.** LBA21 - FOLFOX/FOLFIRI plus either bevacizumab or panitumumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and left-sided and RAS/BRAFV600E wild-type tumour: phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *Ann Oncol* 2022;33(7\_suppl):808 – 69
- 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
- Cervantes A, Adam R, Roselló S, et al.** Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2023;34(1):10 – 32
- clinicaltrials.gov\_BERING-CRC** NCT04673955. BRAF inhibitor encorafenib and cetuximab real life investigation of next generation CRC treatment (BERING-CRC). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04673955>. Abgerufen am 14.03.2023
- clinicaltrials.gov\_BREAKWATER** NCT04607421. A study of encorafenib plus cetuximab with or without chemotherapy in people with previously untreated metastatic colorectal cancer (BREAKWATER). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04607421>. Abgerufen am 14.03.2023
- clinicaltrials.gov\_CAIRO5** NCT02162563. Treatment strategies in colorectal cancer patients with initially unresectable liver-only metastases (CAIRO5). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02162563>. Abgerufen am 14.03.2023
- clinicaltrials.gov\_CheckMate 8HW** NCT04008030. 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
- clinicaltrials.gov\_CodeBreak300** NCT05198934. Sotorasib and panitumumab versus investigator's choice for participants with Kirsten rat sarcoma (KRAS) p.G12C mutation (CodeBreak 300). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05198934>. Abgerufen am 14.03.2023
- clinicaltrials.gov\_DESTINY-CRC01** NCT03384940. DS-8201a in human epidermal growth factor receptor2 (HER2)-expressing colorectal cancer (DESTINY-CRC01). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03384940>. Abgerufen am 14.03.2023

- clinicaltrials.gov\_DESTINY-CRC02** NCT04744831. Trastuzumab deruxtecan in participants with HER2-overexpressing advanced or metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC02). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04744831>. Abgerufen am 14.03.2023
- clinicaltrials.gov\_KRYSTAL-1** NCT03785249. Phase 1/2 study of MRTX849 in patients with cancer having a KRAS G12C mutation (KRYSTAL-1). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03785249>. Abgerufen am 14.03.2023
- clinicaltrials.gov\_KRYSTAL-10** NCT04793958. Phase 3 study of MRTX849 with cetuximab vs chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer with KRAS G12C mutation (KRYSTAL-10). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04793958>. Abgerufen am 14.03.2023
- clinicaltrials.gov\_MOUNTAINEER-03** NCT05253651. A study of tucatinib with trastuzumab and mFOLFOX6 versus standard of care treatment in first-line HER2+ metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER-03). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05253651>. Abgerufen am 14.03.2023
- clinicaltrials.gov\_NCT04017650**. Encorafenib, cetuximab, and nivolumab in treating patients with microsatellite stable, BRAFV600E mutated unresectable or metastatic colorectal cancer. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04017650>. Abgerufen am 14.03.2023
- clinicaltrials.gov\_NeoBRAF** NCT05510895. Neoadjuvant encorafenib, binimetinib and cetuximab for patients with BRAF V600E mutated/pMMR localized colorectal cancer (NeoBRAF). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05510895>. Abgerufen am 14.03.2023
- clinicaltrials.gov\_PARADIGM** NCT02394795. Panitumumab and RAS, diagnostically-useful gene mutation for mCRC (PARADIGM). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02394795>. Abgerufen am 14.03.2023
- clinicaltrials.gov\_SEAMARK** NCT05217446. A study of encorafenib plus cetuximab taken together with pembrolizumab compared to pembrolizumab alone in people with previously untreated metastatic colorectal cancer (SEAMARK). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05217446>. Abgerufen am 14.03.2023
- clinicaltrials.gov\_SWOG 2107** NCT05308446. Testing the addition of nivolumab to standard treatment for patients with metastatic or unresectable colorectal cancer that have a BRAF mutation (SWOG 2107). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05308446>. Abgerufen am 14.03.2023
- 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;Jco2001225
- DGHO** Leitlinie Kolonkarzinom. 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>. Abgerufen am 14.03.2023
- DGHO** Leitlinie Rektumkarzinom. 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/rektumkarzinom/@@guideline/html/index.html>. Abgerufen am 14.03.2023
- Diaz** LA, Shiu KK, Kim TW, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy for microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer (KEYNOTE-177): final analysis of a randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2022;23(5):659 – 70
- Dienstmann** R, Salazar R und Taberero 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/documents/product-information/braftovi-epar-product-information\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/braftovi-epar-product-information_en.pdf). Abgerufen am 26.09.2021
- EMA** EPAR Ipilimumab. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/yervoy-epar-product-information\\_en.pdf](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](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](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
- 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(4\_suppl):167 – 209
- Grady** WM und Carethers JM. Genomic and epigenetic instability in colorectal cancer pathogenesis. *Gastroenterology* 2008;135(4):1079 – 99
- 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
- Heinemann** V, von Weikersthal LF, Decker T, et al. FOLFIRI plus cetuximab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment for patients with metastatic colorectal cancer (FIRE-3): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15(10):1065 – 75
- 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; 42(6):578-90

- 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
- Klempner SJ**, Weiss J, Pelster M, et al. LBA24 - KRYSTAL-1: Updated efficacy and safety of adagrasib (MRTX849) with or without cetuximab in patients with advanced colorectal cancer (CRC) harboring a KRASG12C mutation. *Ann Oncol* 2022;33(7\_suppl):808 – 69
- 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 (BRAfV600E) metastatic colorectal cancer (mCRC); Abstract TPS3619 *J Clin Oncol* 2021a;39(15\_suppl):TPS3619
- 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. *J Clin Oncol* 2021b;39(15\_suppl):3513
- Kuboki Y**, Yaeger R, Fakih M, et al. 3150 - Sotorasib in combination with panitumumab in refractory KRAS G12C-mutated colorectal cancer: safety and efficacy for phase Ib full expansion cohort. *Ann Oncol* 2022;33(7\_suppl):136 – 96
- 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
- Malvezzi M**, Carioli G, Bertuccio P, et al. European cancer mortality predictions for the year 2018 with focus on colorectal cancer. *Ann Oncol* 2018;29(4):1016 – 22
- 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
- Morris VK**, Parseghian CM, Escano M, et al. Phase I/II trial of encorafenib, cetuximab, and nivolumab in patients with microsatellite stable (MSS), BRAFV600E metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2022;40(16\_suppl):3598
- Morrison DK**. MAP kinase pathways. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2012;4(11)
- Overman MJ**, Lenz HJ, Andre T, et al. Nivolumab (NIVO) ± ipilimumab (IPI) in patients (pts) with microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): five-year follow-up from CheckMate 142. *J Clin Oncol* 2022;40(16\_suppl):3510
- 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. *J Clin Oncol* 2021;39(15\_suppl):3557
- 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
- Punt CJA**, Bond MJG, Bolhuis K, et al. FOLFOXIRI + bevacizumab versus FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab in patients with initially unresectable colorectal liver metastases (CRLM) and right-sided and/or RAS/BRAFV600E-mutated primary tumor: Phase III CAIRO5 study of the Dutch Colorectal Cancer Group. *J Clin Oncol* 2022;40(17\_suppl):LBA3506
- Rossini D**, Antoniotti C, Lonardi S, et al. Upfront modified fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and irinotecan plus panitumumab versus fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin plus panitumumab for patients with RAS/BRAF wild-type metastatic colorectal cancer: the phase III TRIPLETE study by GONO. *J Clin Oncol* 2022;40(25):2878 – 88
- S3-Leitlinie** Kolorektales Karzinom. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom, Langversion 2.1, AWMF Registrierungsnummer: 021/0070L. 2019. <http://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom/>. Abgerufen am 22.09.2021
- 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
- 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. *J Clin Oncol* 2021;39(15\_suppl):3502
- Strickler JH**, Cercek A, Siena S, et al. LBA27 - Additional analyses of MOUNTAINEER: a phase II study of tucatinib and trastuzumab for HER2-positive mCRC. *Ann Oncol* 2022;33(7\_suppl):808 – 69
- Strickler JH**, Wu C und Bekaii-Saab T. Targeting BRAF in metastatic colorectal cancer: maximizing molecular approaches. *Cancer Treat Rev* 2017;60:109 – 19
- Sung H**, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2021;71(3):209 – 49
- Sveen A**, Kopetz S und Lothe RA. Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. *Nat Rev Clin Oncol* 2020;17(1):11 – 32
- Swissmedic** Encorafenib. 2020. <https://www.swissmedic.ch/dam/swissmedic/en/dokumente/stab/journal/swissmedic-journal122020.pdf.download.pdf>. Abgerufen am 26.09.2021

- Taberero** 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
- 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* 2022;114(4):503 – 16
- Tosi** F, Sartore-Bianchi A, Lonardi S, et al. Long-term clinical outcome of trastuzumab and lapatinib for HER2-positive metastatic colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer* 2020;19(4):256-62.e2
- 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 und Group EGW. Advanced colorectal cancer: ESMO clinical recommendations for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2009;20(4\_suppl):61 – 3
- Venderbosch** 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. *Ann Oncol* 2021;32(5\_suppl):1283 – 346
- WHO**. WHO Globocan Factsheet CRC. 2020. [https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10\\_8\\_9-Colorectum-fact-sheet.pdf](https://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/10_8_9-Colorectum-fact-sheet.pdf). Abgerufen am 15.09.2021
- 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, Di Bartolomeo M, Raghav KPS, et al. Trastuzumab deruxtecan (T-DXd; DS-8201) in patients (pts) with HER2-expressing metastatic colorectal cancer (mCRC): final results from a phase 2, multicenter, open-label study (DESTINY-CRC01). *J Clin Oncol* 2022a;40(4\_suppl):119
- Yoshino** T, Watanabe J, Shitara K, et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): results from the phase 3 PARADIGM trial. *J Clin Oncol* 2022b;40(17\_suppl):LBA1



<https://cmemedipoint.de/onkologie/darmkrebs/>

## LERNKONTROLLFRAGEN

Die Lernkontrollfragen lassen sich **online** beantworten.

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

1. Wie viele Patienten mit initial lokal begrenztem Kolorektalkarzinom (CRC) entwickeln eine **Fernmetastasierung**?
  - a) 5 – 10 %
  - b) 10 – 20 %
  - c) 15 – 35 %
  - d) 20 – 50 %
  - e) 40 – 60 %
2. Welche genetische Veränderung tritt beim metastasierten CRC (mCRC) **am häufigsten** auf?
  - a) RAS-Mutation +/- PIK3CA/PTEN-Mutation
  - b) BRAF<sup>V600E</sup>
  - c) POLE-Mutation
  - d) HER2-Amplifikation
  - e) MET-Amplifikation
3. Was gehört **nicht** zu den molekularen und immunologischen Eigenschaften des Erkrankungssubtyps CMS3 (*Consensus Molecular Subtype 3*)?
  - a) Gemischter MSI-(Mikrosatelliten-Instabilität-) Status
  - b) SCNA (*Somatic Copy Number Alterations*) hoch
  - c) CIMP (*CpG Island Methylator Phenotype*) niedrig
  - d) KRAS-Mutationen
  - e) Metabolische Deregulation
4. Welche Aussage zu aktivierenden Mutationen im MAPK-Signalweg ist **falsch**?
  - a) Beim RAS- bzw. BRAF-mutierten mCRC findet dauerhaft eine unkontrollierte, ligandenunabhängige Aktivierung des MAPK-Signalwegs statt.
  - b) Die beim CRC relevanten Hotspot-RAS-Mutationsorte auf dem KRAS- und NRAS-Gen sind auf Exon 2, Exon 3 und Exon 4 lokalisiert.
  - c) Verglichen mit RAS/BRAF-Wildtyp-Tumoren stellen RAS-Mutationen positive prognostische Faktoren dar.
  - d) Von den drei BRAF-Mutationsklassen geht eine unterschiedliche Kinaseaktivität und Prognose aus.
  - e) Für eine therapeutische Entscheidung ist derzeit lediglich die BRAF<sup>V600E</sup>-Variante entscheidend.
5. Welche Aussage zu aktuellen Leitlinienempfehlungen zur Erstlinientherapie des mCRC ist **richtig**?
  - a) Bei der Wahl der Systemtherapie in der Erstlinie steht ausschließlich der Allgemeinzustand des Patienten und das therapeutische Ziel im Vordergrund.
  - b) Bei Patienten mit schlechter Fitness wird eine Triplett-Chemotherapie empfohlen.
  - c) Die Ergänzung der Chemotherapie mit einem Biologikum stellt gemäß den Leitlinien eine vorteilhafte Option dar.
  - d) Die Lage des Primarius ist unbedeutend für die Therapiewahl.
  - e) Die Leitlinien differenzieren zwischen RAS-/BRAF-Wildtyp-Tumoren, Tumoren mit dMMR/MSI-H (defekte DNA-Fehlpaarungsreparatur/hohe MSI) und Tumoren mit gleichzeitiger RAS- und BRAF-Mutation.

- 6. Welche Aussage zu aktuellen Leitlinienempfehlungen zu späteren Therapielinien des mCRC ist falsch?**
- a) Die Wahl der Zweitlinientherapie soll von der vorangehenden Therapie abhängen.
  - b) Im Falle eines Misserfolgs unter der initialen Chemotherapie wird ein Wechsel des Chemotherapie-Backbones empfohlen.
  - c) Eine Modifikation der antikörperbasierten Behandlung ist in Erwägung zu ziehen.
  - d) Es wird grundsätzlich empfohlen, dass mCRC-Patienten im Therapieverlauf entweder alle drei zytotoxischen Substanzen oder alle zielgerichteten Therapien erhalten sollten.
  - e) Unabhängig vom RAS- und BRAF-Mutationsstatus beinhalten weiterführende Leitlinienempfehlungen den Einsatz von Regorafenib oder Trifluridin-Tipiracil.
- 7. Welche Aussage zu den Therapieoptionen in Abhängigkeit vom RAS-Mutationsstatus ist richtig?**
- a) Bei rechtsseitigen RAS-/BRAF-Wildtyp-Tumoren empfiehlt die Leitlinie der ESMO (*European Society for Medical Oncology*) eine Chemotherapie in Kombination mit Anti-VEGF-Antikörpern.
  - b) Bei gewünschter Verkleinerung des Tumors entspricht die Behandlung mit einer Chemotherapie-Triplette den Empfehlungen der ESMO-Leitlinie.
  - c) Bei linksseitigen Tumoren empfiehlt die ESMO-Leitlinie eine Chemotherapie-Doublette in Kombination mit Anti-VEGF-Substanzen.
  - d) Bei Vorliegen einer RAS-Mutation empfiehlt die ESMO-Leitlinie die Verwendung einer Chemotherapie ohne Biologikum.
  - e) Sotorasib und Adagrasib sind NRAS-Inhibitoren, die aktuell in mehreren klinischen Studien untersucht werden.
- 8. Welchen Wirkstoff empfiehlt die ESMO-Leitlinie (Stand 2022) bei nachgewiesenem MSI-H-Status als Monotherapie in der Erstlinie?**
- a) Nivolumab
  - b) Pembrolizumab
  - c) Ipilimumab
  - d) Bevacizumab
  - e) Cetuximab
- 9. Ab welcher Therapielinie kann der ESMO-Leitlinie (Stand 2022) zufolge eine Behandlung erwogen werden, die den HER2-Status miteinbezieht?**
- a) Erstlinie
  - b) Zweitlinie
  - c) Drittlinie
  - d) Viertlinie
  - e) Es gibt keine solche Behandlung.
- 10. Welche Aussage zur zielgerichteten BRAF-Inhibition ist falsch?**
- a) Die BRAF-Mutation ist von anderen Tumorentitäten bekannt.
  - b) Die Wirksamkeit einer BRAF-Inhibitor-Monotherapie ist nicht von anderen Tumorentitäten auf das BRAF-mutierte mCRC übertragbar.
  - c) Beim BRAF-mutierten mCRC ist eine zusätzliche Inhibition des EGFR notwendig.
  - d) Die Kombination aus Encorafenib und Cetuximab ist für die Behandlung des BRAF<sup>V600E</sup>-mutierten mCRC nach systemischer Vortherapie zugelassen.
  - e) In der BEACON-CRC-Studie zeigte die Dreifachblockade mit Encorafenib, Cetuximab und Binimetinib eine vergleichbare Wirksamkeit bei besserem Verträglichkeitsprofil im Vergleich zur Zweifachblockade



## IMPRESSUM

AUTOR

**Prof. Dr. med. Sebastian Stintzing**

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

INTERESSENKONFLIKTE DES AUTORS

Honorare für Beratungs- und Vortragstätigkeit von: Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, ESAI, Lilly, Merck KGaA, MSD, Pierre-Fabre, Roche Sanofi, Servier, Taiko, Takeda

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. Martina Reitz & Cristina Garrido  
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 13.863 € 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](http://www.cmemedipoint.de) online verfügbar.