

- ▶ **Praxisrelevante Aspekte** beim Kolorektalkarzinom sind in den aktualisierten ESMO-Guidelines enthalten, darunter die Inklusion des BRAF-Mutationsstatus, die erweiterte Formulierung von Therapiezielen unter Berücksichtigung des Performance-Status („fit“ vs. „unfit“) und die Aufnahme neuer Medikamente in den Therapiealgorithmus.
- ▶ **Ein Highlight am ESMO** war die Diskussion zum Einfluss der Tumorlokalisation, links- vs. rechtsseitiges Kolon, auf das Therapieansprechen.



## Update ESMO Consensus Guidelines, BRAF-Mutation, Tumorlokalisation

# Neues im Management des Kolorektalkarzinoms

### ESMO Consensus Guidelines

Die rezent publizierten ESMO Consensus Guidelines\* basieren auf der aktuell verfügbaren Evidenz und sollen Behandlung und Management von PatientInnen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom in der täglichen klinischen Routine unterstützen. Enthalten sind unter anderem neue Empfehlungen in den Bereichen Biomarker und Oligometastasierung, eine Toolbox für lokalablativ Verfahren sowie ein Behandlungsalgorithmus für die Erstlinientherapie. Darüber hinaus inkludieren die Leitlinien neue Medikamente wie TAS-102 und Ramucirumab.

### Was ist neu?

**BRAF-Mutationsstatus:** Die Testung des BRAF-Mutationsstatus wird nun zusätzlich zu RAS-Testung empfohlen und fließt in den Entscheidungsalgorithmus zur Wahl der Erstlinientherapie ein. PatientInnen mit einer BRAF-V600E-Mutation (Häufigkeit ca. 8–12 %) haben eine insgesamt schlechte Prognose und sollen basierend auf einer Subanalyse der TRIBE-Studie bevorzugt mit einem Chemotherapie-Triplet ± Bevacizumab behandelt werden.

**Lokalablativ Verfahren:** Oligometastasierung ist durch die Beteiligung weniger Organe und Läsionen charakterisiert und bietet eine Option für lokalablativ Ver-

fahren in der Behandlungsstrategie, um die Krankheitskontrolle und damit das klinische Outcome der PatientInnen zu verbessern. Die Behandlungsstrategie für PatientInnen mit Oligometastasierung sollte auf der Möglichkeit einer kompletten Ablation aller Tumormassen durch chirurgische RO-Resektion und/oder auf lokalablativ Verfahren – entweder als initiale Therapie oder nach systemischer Induktionstherapie – basieren.

### Performance-Status „fit“ und „unfit“:

Die Definition des potenziellen Behandlungszieles ist für die Integration eines multimodalen Behandlungskonzeptes sowie für die Wahl der systemischen Behandlungsstrategie entscheidend. Relevante Faktoren dafür sind tumorbezogene Charakteristika wie die Tumorbiologie und das Metastasierungsmuster, patientInnenbezogene Charakteristika wie Komorbiditäten und sozioökonomische Faktoren sowie potenzielle Toxizitäten durch die Behandlung. Der Performance-Status eines Patienten ist ein klar prognostischer und prädiktiver Faktor. Die Klassifikation im Behandlungsalgorithmus in „fit“ und „unfit“ wird nun verwendet, um PatientInnen einer intensiven (Duplet- oder Triplet-Chemotherapie mit Antikörper) oder einer weniger intensiven Therapie zuzuführen. Für fitte PatientInnen, deren Erkrankung bei Erstevaluierung nicht resektabel ist, ergeben sich nun 2 klinisch relevante Kategorien:

1. PatientInnen mit dem Ziel der Zytoreduktion a) entweder aufgrund möglicher Konversion zu Resektabilität oder b) aufgrund der Tumorlast und damit einhergehender Beschwerden und/oder drohender Organdysfunktion.
2. PatientInnen mit dem Ziel der Krankheitskontrolle.

Bei RAS-Wildtyp-PatientInnen mit dem Therapieziel der Zytoreduktion werden nun aufgrund der aktuellen Ansprechraten „deepness of response“ und „early tumor shrinkage“ klar EGFR-Antikörper bevorzugt. Bei PatientInnen mit dem Therapieziel der Krankheitskontrolle sind in der Erstlinie EGFR-Antikörper und Bevacizumab in Kombination mit einer Duplet-Chemotherapie gleichgestellt.

**Neue Substanzen:** Mit TAS-102 und Ramucirumab wurden zwei neue systemische Therapien in die ESMO Consensus Guidelines aufgenommen. TAS-102 wird nun der Indikation entsprechend ab der Drittlinie empfohlen und zeigt einen ähnlichen Überlebensvorteil wie Regorafenib bei weniger Toxizität. Ramucirumab stellt eine Option in der Zweitlinie nach Oxaliplatin-FU und Bevacizumab dar.

Die aktuelle Diskussion zum Thema rechts- versus linksseitiges Kolon findet sich in den aktuellen ESMO Consensus Guidelines noch nicht, war aber ein dominantes Thema beim ESMO-Kongress



Priv. Doz. Dr.  
Thomas Winder, PhD<sup>1</sup>



Assoz. Prof. Dr.  
Armin Gerger, MBA<sup>2, 3</sup>

<sup>1</sup> Klinik für Onkologie, UniversitätsSpital Zürich, Schweiz;

<sup>2</sup> Klinische Abteilung für Onkologie, Universitätsklinik für Innere Medizin, Comprehensive Cancer Center Graz, Medizinische Universität Graz;

<sup>3</sup> Center for Biomarker Research in Medicine (CBmed), Graz

in Kopenhagen. (vgl. Kapitel „Einfluss der Tumorlokalisation auf das Therapieansprechen“)

## Kongresshighlights beim Kolorektalkarzinom

### Adjuvante Therapie mit Capecitabin: Länger ist besser?

Beim kolorektalen Karzinom (CRC), Stadium III, wurde die Dauer der adjuvanten Therapie mit Capecitabin im Rahmen einer Phase-III-Studie untersucht. Die Verlängerung der Behandlungsdauer von 24 auf 48 Wochen zeigte im krankheitsfreien Überleben keinen Vorteil gegenüber dem Standard von 24 Wochen (Yamaguchi S et al., Abstract 469PD). Bei einem medianen Follow-up von 60 Monaten war das 3-Jahres-DFS 75,3 % versus 70 % und das 5-Jahres DFS 68,7 % versus 65,3 % im 48-Wochen- und 24-Wochen-Behandlungsarm (Hazard Ratio 0,866; 95%-Konfidenzintervall: 0,717–1,046;  $p = 0,068$ ). Obwohl der primäre Endpunkt nicht erreicht werden konnte, zeigte sich im 5-Jahres-Gesamtüberleben ein Vorteil von 87,6 % versus 83,2 % zugunsten der längeren Behandlung. Aufgrund dessen werden weitere Untersuchungen hinsichtlich der optimalen Dauer der adjuvanten Therapie mit Spannung erwartet.

### Neue Kombinationstherapie bei BRAF-Mutation

BRAF-mutierte PatientInnen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom sind im klinischen Alltag schwer zu behandeln und mit einer schlechten Prognose assoziiert. Zielgerichtete Therapien wie BRAF- und MEK-Inhibitoren zeigten in vergangenen Studien mäßige Wirksamkeit trotz vielversprechender präklini-

scher Studien. Im Rahmen einer Studie von Corcoran et al. (Abstract 4550) wurden 134 BRAF-mutierte PatientInnen mit dem BRAF-Inhibitor Dabrafenib (D) dem EGFR-Antikörper Panitumumab (P) und dem MEK-Inhibitor Trametinib (T) in drei Behandlungsarmen (DP, TP und DTP) behandelt. Mit der Triplet-Kombination (Dabrafenib-Trametinib-Panitumumab) konnte bei 18 % der Patienten ein komplettes bzw. partielles Ansprechen und bei 67 % eine Krankheitsstabilisierung erzielt werden. Das Regime könnte sich somit als wichtige Behandlungsoption beim BRAF-mutierten Kolorektalkarzinom erweisen und es zeigt sich erneut, dass diese PatientInnen wenn möglich innerhalb klinischer Studien behandelt werden sollten. Im Rahmen dieser Studie wurde auch zirkulierende Tumor-DNA untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass 58 % der initial respondierenden Patienten zum Zeitpunkt der Progression eine RAS-Mutation entwickelten. Diese RAS-Mutationen waren beim Studieneinschluss noch nicht nachweisbar und könnten somit einen potenziellen Resistenzmechanismus darstellen.

### Einfluss der Tumorlokalisation auf das Therapieansprechen

Ein ESMO-Highlight war die Diskussion über den Einfluss der Tumorlokalisation auf das Therapieansprechen. In diesem Kontext wurden die Daten der Tumorlokalisation von sechs randomisierten Studien präsentiert. Prof. Heinz-Josef Lenz hat einleitend die funktionellen Unterschiede und die Entwicklung des rechten und linken Kolons dargestellt. Auch die molekularen Veränderungen sind im rechten und linken Kolon völlig unterschiedlich. Ein Gen namens „Lefty“ organisiert die Anordnung der menschlichen

Organe. In den Ergebnissen von PRIME, PEAK, 181, CRYSTAL, CALGB-80405 und FIRE-3 zeigen sich durchwegs signifikante Vorteile hinsichtlich des Überlebens und Therapieansprechens für Anti-EGFR-Antikörper bei linksseitig lokalisiertem Kolorektalkarzinom. Bei rechtsseitig lokalisiertem Tumor zeigt sich tendenziell eine höhere Effizienz von Bevacizumab, was bis dato zwar noch nicht statistisch signifikant, aber klinisch relevant ist. Die fehlende Signifikanz hängt möglicherweise mit der niedrigen Fallzahl zusammen. Allerdings finden sich erhöhte Ansprechraten bei rechtsseitiger Tumorlokalisation auch mit EGFR-Antikörpern. Hier wird es zukünftig entscheidend sein, die Subgruppe der rechtsseitigen Tumoren zu identifizieren, die von einer Anti-EGFR-Therapie profitieren.

**Zusammenfassend** zeigt sich somit für die linksseitige Tumorlokalisation ein klarer Vorteil für eine Anti-EGFR-Therapie. Patienten mit rechtsseitiger Tumorlokalisation haben eine schlechtere Prognose, eine höhere Ansprechraten auf Chemotherapie plus Anti-EGFR-Antikörper, jedoch ein besseres Gesamtüberleben mit Chemotherapie plus Bevacizumab.

### LUME-Colon-Studie

Im Rahmen der randomisierten Phase-III-Studie LUME-Colon wurde Nintedanib, ein oraler Tyrosinkinaseinhibitor, versus Placebo plus Best Supportive Care (BSC) bei 768 Patienten mit refraktärem mCRC untersucht (Van Cutsem E et al., Abstract LBA20\_PR). Die Behandlung mit Nintedanib führte zu einem signifikant verbesserten progressionsfreien Überleben (Hazard Ratio 0,58; 95%-Konfidenzintervall: 0,49–0,69;  $p < 0,0001$ ), jedoch nicht zu einem Vor-

teil im Gesamtüberleben, dem koprimären Endpunkt der Studie. Trotz der nachgewiesenen klinischen Aktivität dieser Substanz war diese Studie im refraktären Setting negativ.

## MACBETH-Studie

Chiara Cremolini präsentierte für die italienische GONO-Gruppe die randomisierte Phase-II-Studie MACBETH (Cremolini C et al., Abstract 462PD). In dieser Studie wurde ein modifiziertes FOLFOXIRI-Schema plus Cetuximab, ge-

folgt von Cetuximab- (Arm A) oder Bevacizumab-Erhaltungstherapie (Arm B) bei RAS- und BRAF-Wildtyp-Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom untersucht. mFOLFOXIRI zeigte erstaunliche Aktivität mit hohen Ansprechraten (74 %), was zu einer bemerkenswerten Resektionsrate von 65 % (71 % Arm A und 56 % Arm B) in der *Liver-only*-Subgruppe führte. Die Fortführung von Cetuximab im Rahmen einer Erhaltungstherapie bis zur Progression scheint vielversprechend zu sein und sich günstig auf das progressionsfreie Überleben auszu-

wirken (14 Monate im Arm A versus 10,7 Monate im Arm B; HR 0,63).

**Zusammenfassend** waren die Präsentationen des kolorektalen Karzinoms stark auf die Tumorlokalisierung fokussiert. Dies hat bereits Einzug in die Guidelines der AIO gefunden und wird voraussichtlich auch in einem Amendment zu den aktuellen ESMO-Guidelines berücksichtigt werden. ■

\* Van Cutsem E et al., ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2016; 0:1–38. Doi: 10.1093/annonc/mdw235