

# Individualisierte Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms

Seit 1995 konnten wir in der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRK) deutliche Fortschritte erzielen. Das mediane Gesamtüberleben lag damals bei rund 10 Monaten<sup>1</sup> und konnte mittlerweile auf über 30 Monate gesteigert werden. Dieser Erfolg ist nicht nur auf die molekulare Therapieselektion (beispielsweise *RAS*), sondern auch auf die patientenzentrierte Therapiewahl zurückzuführen. Die Therapiewahl wird unter Berücksichtigung des Allgemeinzustandes der Patienten, der Tumormasse, der potenziellen Resektabilität, der tumorbedingten Symptomatik und der Begleiterkrankungen getroffen. In diesem Artikel fokussiere ich mich auf molekulare Veränderungen für Therapieentscheidungen und mögliche Zukunftsperspektiven in der Behandlung des mKRK.



T. Winder, Zürich

## RAS beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Seit einigen Jahren wissen wir, dass das Vorliegen von *KRAS*-Exon-2-Mutationen (Codon 12 oder Codon 13) bei Patienten mit mKRK die Behandlung mit anti-EGFR-monoklonalen Antikörpern ausschließt.<sup>2, 3</sup> Insbesondere gilt es zu beachten, dass bei Vorliegen einer *KRAS*-Mutation Anti-EGFR-Antikörper nicht nur unwirksam sind, sondern Patienten sogar Schaden zufügen können. Dies konnte im Rahmen der Phase-III-Studie PRIME mit FOLFOX4 ± Panitumumab bei Patienten mit

mKRK aufgezeigt werden.<sup>4</sup> Rezente Studien dehnen nun den prädiktiven Wert auf Exon 3 und 4 von *KRAS* sowie Exon 2–4 von *NRAS* aus.<sup>4–6</sup> Damit können mit einer kumulativen Häufigkeit von etwa 18% bei den bisher als *KRAS*(Exon 2)-Wildtyp bezeichneten Tumoren Mutationen detektiert werden. Diese sogenannten „all RAS mutations“ haben den gleichen prädiktiven Wert für eine Anti-EGFR-Therapie wie die klassische Exon-2-Mutation („all RAS“ ca. 50–60% der mKRK-Patienten). Cetuximab oder Panitumumab, beides gegen den EGF-Rezeptor gerichtete Antikörper, dürfen daher nur bei

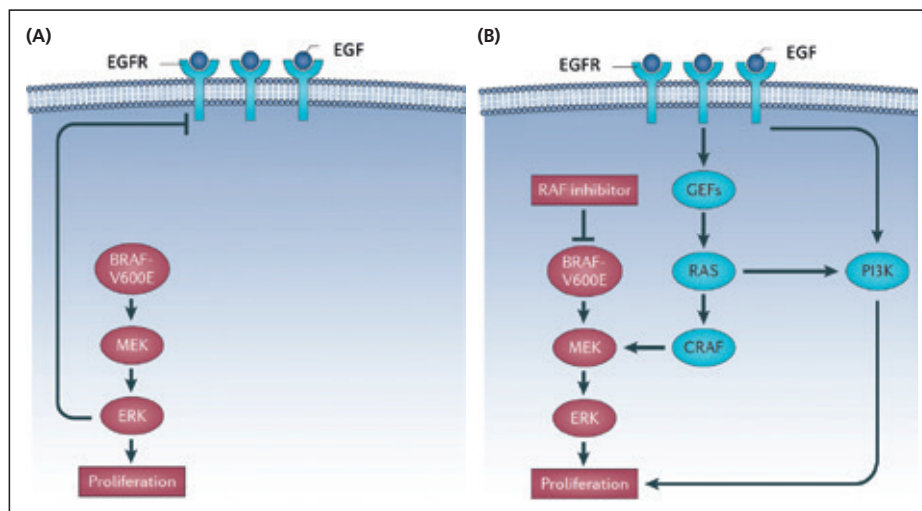
„All RAS“-Wildtyp-Status verwendet werden.

## HER2 beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Am diesjährigen amerikanischen Krebskongress – ASCO 2015 – wurden erstmals Ergebnisse einer Phase-II-Studie (HERACLES) von Patienten mit fortgeschrittenem mKRK und HER2-Überexpression (HER2 2+ oder 3+), die mit der Kombination Trastuzumab und Lapatinib behandelt wurden, präsentiert.<sup>7</sup> In dieser Studie wurden 849 Patienten mit *KRAS*-Exon-2-Wildtyp-mKRK eingeschlossen. Davon hatten 46 (5,4%) eine HER2-(2+ oder 3+)-Überexpression. Die HER2-Positivität wurde durch Immunhistochemie 3+ oder 2+ und FISH-Positivität (HER2 : CEP17 >2) in über 50% der Tumorzellen festgelegt. 22 Patienten konnten sich aufgrund eines reduzierten Allgemeinzustands oder tumorbedingter Symptomatik nicht für die Studie qualifizieren. Letztendlich konnten 24 Patienten eingeschlossen werden. Mit der Kombinationstherapie von Trastuzumab und Lapatinib konnte

## KeyPoints

- Individuelle Patientencharakteristika (Performance-Status, Komorbiditäten, tumorbedingte Symptomatik, Resektabilität) sind wichtig für die Therapieselektion beim mKRK.
- *RAS* ist bis dato der einzige etablierte prädiktive Marker beim mKRK.
- Patienten mit *BRAF*<sup>V600E</sup>-mutiertem mKRK profitieren von einer intensiveren Behandlungsstrategie.
- Weitere Biomarker, wie beispielsweise HER2, MSI und *BRAF*, sind in klinischer Evaluation und zeigen erste vielversprechende Ergebnisse.



**Abb. 1:** Rückkopplungsmechanismus des EGF-Rezeptors durch *BRAF*-Hemmung. **A:** Es besteht ein negativer Feedbackmechanismus in Bezug auf den EGF-Rezeptor. **B:** Paradoxerweise führt eine pharmakologische *BRAF*-Inhibition zu einer Hemmung des negativ regulatorischen Feedbackmechanismus und folglich zu einer alternativen Aktivierung des EGFR-Signaltransduktionsweges (beispielsweise *RAS* oder *PI3K*). Daraus resultiert eine gesteigerte Proliferation trotz bzw. gerade wegen *BRAF*-Inhibition (mod. nach Holderfield M et al: *Nat Rev Cancer* 2014; 14(7): 455-67)

in diesem massiv vorbehandelten Patientenkollektiv (nach Versagen von Fluoropyrimidinen, Oxaliplatin, Irinotecan, Cetuximab oder Panitumumab; eine vorangegangene Therapie mit Bevacizumab, Aflibercept und Regorafenib war erlaubt, aber nicht notwendig) ein Ansprechen bei 34,7% und eine Krankheitsstabilisierung bei 65,1% der Patienten erzielt werden. Trotz geringer Fallzahl konnte in dieser Studie erstmals eine Wirksamkeit dieser Kombinationstherapie bei massiv vorbehandelten Patienten mit HER2-überexprimiertem mKRK gezeigt werden. Dies könnte in Zukunft für vorbehandelte Patienten eine weitere Behandlungsoption sein. Zudem wird in klinischen Studien geprüft, ob dieses Therapiekonzept auch in früheren Behandlungslinien Erfolg versprechend ist.

#### Behandlungsoptionen des *BRAF*<sup>V600E</sup>-mutierten metastasierten kolorektalen Karzinom

5–10% der Patienten mit mKRK weisen eine *BRAF*<sup>V600E</sup>-Mutation auf. Diese Patienten sind insbesondere durch eine schlechte Prognose und ei-

nen aggressiven klinischen Verlauf der Erkrankung charakterisiert.

In der kürzlich publizierten Studie von Cremolini et al (TRIBE-Studie)<sup>8</sup> konnte gezeigt werden, dass diese Patienten von einer intensiven Behandlung mit FOLFOXIRI (5-Fluorouracil, Oxaliplatin und Irinotecan) in Kombination mit Bevacizumab profitieren. In der Subgruppe der *BRAF*-mutierten Patienten, die mit FOLFOXIRI plus Bevacizumab versus FOLFIRI (5-Fluorouracil, Irinotecan) plus Bevacizumab behandelt wurden, konnte ein medianes Gesamtüberleben von 19,1 versus 10,7 Monate erzielt werden.

Die selektive *BRAF*-Inhibition mittels Tyrosinkinaseinhibitoren war beim mKRK im Vergleich zum Melanom leider nur wenig erfolgreich. Die biologische Rationale für die fehlende Wirksamkeit ist der paradoxe Wegfall eines hemmenden Rückkopplungsmechanismus an den EGF-Rezeptor durch die Behandlung mit *BRAF*-Tyrosinkinaseinhibitoren. Daraus resultiert eine alternative Aktivierung des EGFR-Signaltransduktionsweges (beispielsweise *RAS* oder *PI3K*). Dies führt zu einer gesteigerten Prolifera-

tion trotz bzw. gerade wegen *BRAF*-Inhibition (Abb. 1A+B). Eine Pilotstudie konnte jedoch mittels Kombination eines EGFR-Inhibitors (Panitumumab) mit einem *BRAF*-Inhibitor (Vemurafenib) erste klinische Erfolge erzielen.<sup>9</sup> Ein Therapieansprechen konnte bei 10 von 12 Patienten verzeichnet werden, was auf eine biologische Wirksamkeit der Kombinationstherapie hindeutet. Eine weitere Studie hat die Kombination von Dabrafenib, einem selektiven *BRAF*-Inhibitor, in Kombination mit Trametinib, einem selektiven MEK-Inhibitor, bei 43 Patienten mit *BRAF*<sup>V600E</sup>-mutiertem mKRK geprüft.<sup>10</sup> Hierbei zeigte sich eine Krankheitsstabilisierung bei 56% der Patienten. Diese frühen klinischen Studien zeigen eine biologische Wirksamkeit und könnten ein erster Schritt in Richtung zielgerichteter Behandlung *BRAF*-mutierter mKRK sein.

#### Immuntherapien (Checkpoint-Inhibition) beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Die Immuntherapie ist mittlerweile in aller Munde und zeigt insbesondere

beim Melanom und beim Lungenkarzinom erfreuliche Ergebnisse. Erste Untersuchungen beim mKRK waren enttäuschend und zeigten kein Ansprechen auf eine Behandlung mit Checkpoint-Inhibitoren.

Im Rahmen des diesjährigen European Cancer Congress – ECC 2015 – wurden vorläufige Ergebnisse aus KEYNOTE-028 präsentiert.<sup>11</sup> Im Rahmen dieser Phase-Ib-Studie werden PD-L1-positive, fortgeschrittene Adenokarzinome des Kolons mit Pembrolizumab, einem humanisierten monoklonalen Anti-PD-1-Antikörper, behandelt. Von den bisher 23 eingeschlossenen Patienten zeigte jedoch lediglich ein Patient ein Therapieansprechen.

Eine Studie von Xiao et al<sup>12</sup> konnte jedoch kürzlich zeigen, dass mKRK-Patienten mit einem defekten DNA-Reparatursystem (mikrosatelliteninstabile Tumoren, MSI-H) multiple Mutationen aufweisen, die wiederum als Neoantigene dem Immunsystem präsentiert werden (Abb. 2). Im Rahmen einer klinischen Phase-II-Studie wurde diese Hypothese getestet.<sup>13</sup> Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit MSI-H mKRK ein signifikant längeres progressionsfreies (PFS) und Gesamtüberleben (OS) hatten.

Das mediane PFS und das OS wurden in der Gruppe der MSI-H mKRK noch nicht erreicht, in der Gruppe der mikrosatellitenstabilen (MSS) Patienten lagen sie bei 2,2 bzw. 5,0 Monaten. Aufgrund dieser Daten wird nun die KEYNOTE-11-Studie, eine randomisierte Phase-III-Studie mit Pembrolizumab versus Chemotherapie bei MSI-H mKRK, eröffnet. Somit scheint die Immuntherapie für eine Subgruppe der mKRK-Patienten doch vielversprechende Ergebnisse liefern zu können. ■

Literatur:

<sup>1</sup> Kopetz S et al: Improved survival in metastatic colorectal cancer is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy. *J Clin Oncol* 2009; 27: 3677-3683

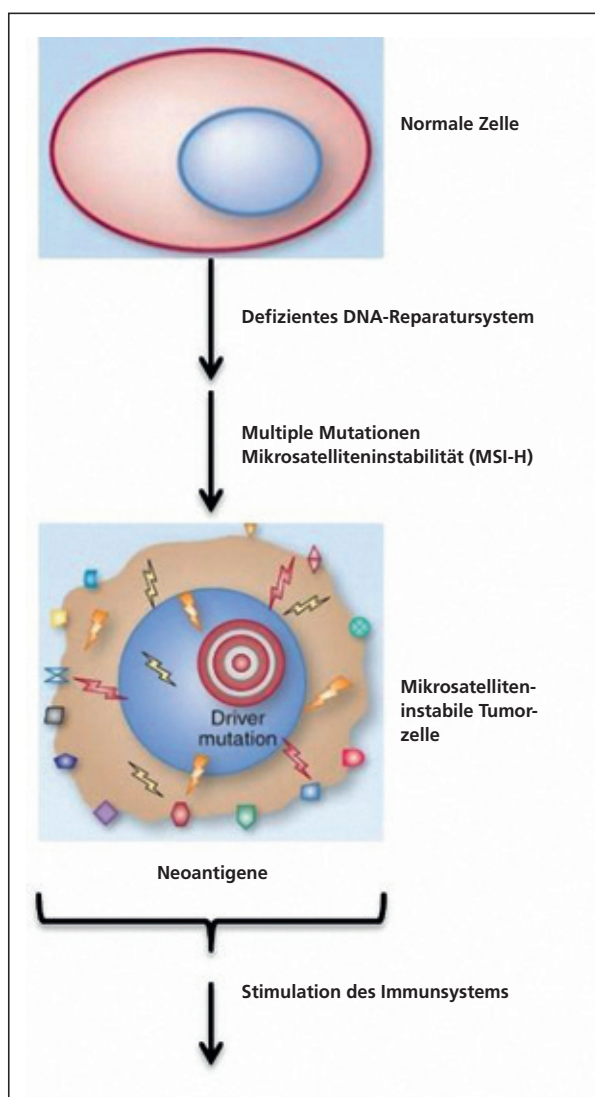


Abb. 2: Aktivierung des Immunsystems bei mikrosatelliteninstabilem (MSI-H) CRC (mod. nach Xiao Y et al)<sup>12</sup>

<sup>2</sup> Bokemeyer C et al: Fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin with and without cetuximab in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009; 27: 663-671

<sup>3</sup> Van Cutsem E et al: Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2009; 360: 1408-1417

<sup>4</sup> Douillard JY et al: Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med* 2013; 369: 1023-1034

<sup>5</sup> Modest DP et al: Impact of subsequent therapies on outcome of the FIRE-3/AIO KRK0306 trial: first-line therapy with FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in patients with KRAS wild-type tumors in metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3718-3726

<sup>6</sup> Lenz H et al: CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin (FOLFIRI) or oxaliplatin/5-FU/leucovorin (mFOLFOX6) with bevacizumab (BV) or cetuximab (CET) for patients (pts) with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum (mCRC). In ESMO Congress 2014. *Ann Oncol* 2014; 25(Suppl 5): v1-v41. 2014

<sup>7</sup> Siena S et al: Trastuzumab and lapatinib in HER2-amplified metastatic colorectal cancer patients (mCRC): The HERACLES trial. In 2015 ASCO Annual Meeting. *J Clin Oncol* 2015; 33 (suppl; abstr 3508)

<sup>8</sup> Cremolini 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: 1306-1315

<sup>9</sup> Yaeger R et al: Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res* 2015; 21: 1313-1320

<sup>10</sup> Corcoran RB et al: Combined BRAF and MEK inhibition with dabrafenib and trametinib in BRAF V600-mutant colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2015; Dec 1; 33(34): 4023-31

<sup>11</sup> O'Neil B et al: Pembrolizumab (MK-3475) for patients (pts) with advanced colorectal carcinoma (CRC): preliminary results from KEYNOTE-028. ECC 2015; Abstract #502

<sup>12</sup> Xiao Y, Freeman GJ: The microsatellite unstable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov* 2015; 5: 16-18

<sup>13</sup> Le DT et al: PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med* 2015; 372: 2509-2520

Autor:  
 Dr. Thomas Winder, MD, PhD  
 Klinik für Onkologie  
 UniversitätsSpital Zürich  
 Rämistrasse 100  
 8091 Zürich  
 E-Mail: thomas.winder@usz.ch  
 ■1502