

FORTBILDUNG

Metastasiertes kolorektales Karzinom

Molekular individualisierte und lokal interventionelle Behandlungsoptionen

In den vergangenen 20 Jahren konnten in der Behandlung des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRK) deutliche Fortschritte erzielt werden. Das Gesamtüberleben betrug damals rund 10 Monate (1) und konnte mittlerweile auf über 30 Monate verdreifacht werden. Dieser Erfolg ist einerseits auf eine patientenzentrierte Therapiewahl und andererseits auf eine molekulare Therapieselektion (beispielsweise RAS Mutationsstatus) zurückzuführen. Somit sind bei der Therapiewahl neben molekularen Charakteristika auch die Berücksichtigung des Allgemeinzustandes der Patienten, die Tumorlast, die potentielle Resektabilität, tumorbedingte Symptomatik und die Begleiterkrankungen entscheidend. In diesem Artikel werden wir uns auf molekulare Veränderungen für Therapieentscheidungen, mögliche Zukunftsperspektiven und lokale interventionelle Therapieverfahren in der Behandlung des mKRK fokussieren.

Au cours des 20 dernières années des progrès significatifs dans le traitement du cancer colorectal métastatique (mCCR) ont été réalisés. Le temps de survie globale était 10 mois il y a environ 20 ans (1) et a été maintenant triplé à plus de 30 mois. Ce succès est dû d'un côté à un choix de la thérapie centrée sur le patient et d'autre part à une sélection de la thérapie moléculaire (par exemple, état de mutation RAS). Ainsi, la prise en compte de l'état général du patient, la charge tumorale, la résectabilité potentiel, les symptômes et les comorbidités liés à la tumeur sont cruciales pour les thérapies ciblées, en plus des caractéristiques moléculaires. Dans cet article, nous allons examiner les altérations moléculaires possibles pour les décisions thérapeutiques et focaliser sur les procédures de la thérapie interventionnelle locale dans le traitement du mCCR.



PD Dr. med. Thomas Winder
Zürich



Dr. med. Alexander Siebenhüner
Zürich

RAS beim metastasierten kolorektalen Karzinom

Es ist seit einigen Jahren bekannt, dass das Vorliegen von KRAS Exon 2 Mutationen (Codon 12 oder Codon 13) bei mKRK Patienten die Behandlung mit anti-EGFR-monoklonalen Antikörpern ausschliesst (2, 3). Rezente Studien dehnen nun den prädiktiven Wert auf das Exon 3 und 4 von KRAS, sowie Exon 2–4 von NRAS aus (4–6). Damit können mit einer kumulativen Häufigkeit von etwa 18% der bisher als KRAS (Exon 2) Wildtyp bezeichneten Tumoren Mutationen detektiert werden. Diese sogenannten «all-RAS Mutationen» haben den gleichen prädiktiven Wert für eine anti-EGFR Therapie wie die etablierte KRAS 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

Sartori-Bianchi et al. haben kürzlich die anti-Tumor Aktivität von Trastuzumab und Lapatinib bei therapierefraktärem, KRAS exon2 wild-type, HER2 positivem mKRK untersucht (HERACLES Studie) (7). Im Rahmen dieser Phase II Studie wurden 914 KRAS Exon 2 wild-type mKRK Patienten hinsichtlich der HER2 Expression untersucht. Die HER2 Positivität wurde durch Immunhistochemie 3+ oder 2+ und FISH Positivität (HER2:CEP17 >2) in über 50% der Tumorzellen anhand der HERACLES Diagnosekriterien festgelegt. Es konnten 48 Patienten (5%) mit HER2 positiven Tumoren identifiziert werden. 27 Patienten qualifizierten sich schlussendlich für die Studie. Bei diesem massiv vorbehandelten Kollektiv konnte bei 30% der Patienten ein Ansprechen und bei 59% eine Krankheitsstabilisierung durch die Kombination mit Trastuzumab und Lapatinib erzielt werden. Trotz der geringen Fallzahl konnte erstmals eine Wirksamkeit dieser Kombination bei stark vorbehandelten Patienten mit 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 erfolgsversprechend ist.

Behandlungsoptionen des BRAF V600E mutierten mKRK

5–10 % der Patienten mit mCRC besitzen eine BRAF V600E Mutation. Diese Patienten sind insbesondere durch eine schlechte Prognose und einen aggressiven klinischen Verlauf der Erkrankung charakterisiert. In einer kürzlich publizierten Studie von Cremolini et al (TRIBE Studie) (8) 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 Monaten erzielt werden.

Die selektive BRAF Inhibition mittels Tyrosinkinaseinhibitoren war beim mKRK im Vergleich zum Melanom leider nicht erfolgreich. Die biologische Rationale für die fehlende Wirksamkeit ist der paradoxe Wegfall eines hemmenden Rückkoppelungsmechanismus 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 gesteigerte Proliferation trotz bzw. gerade wegen BRAF-Inhibition (Bild 1A+B). Eine Pilotstudie konnte jedoch mittels Kombination eines EGFR Inhibitors (Panitumumab) mit einem BRAF Inhibitor (Vemurafenib) erste klinische Erfolge erzielen(9). Ein Therapieansprechen konnte in 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 V600E mutiertem mKRK geprüft (10). Hierbei zeigt 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.

BRAF V600E mutierte KKR besitzen darüber hinaus eine charakteristische Genexpressionssignatur. Die Signatur kann jedoch auch in einigen Patienten ohne Vorliegen der BRAF V600E Mutation nachgewiesen werden. Dieses Patientenkollektiv wird als «BRAF-like» KKR bezeichnet und macht rund 20 % der KKR aus. Vecchione et al. konnten erstmals in einer präklinischen Arbeit zeigen, dass in dieser Subgruppe die Expression von RANBP2 essentiell für das Überleben der BRAF-like KKR ist. Durch Herabregulation von RANBP2 kommt es aufgrund des direkten Einflusses auf das Mikrotubuli-System zu mitotischen Defekten und zum Zelltod der BRAF-like KKR (11). In vitro und in vivo Modelle konnten in weiterer Folge erstmals zeigen, dass das Spindelgift Vinorelbin

ABB. 1 Rückkoppelungsmechanismus des EGF-Rezeptors durch BRAF Hemmung

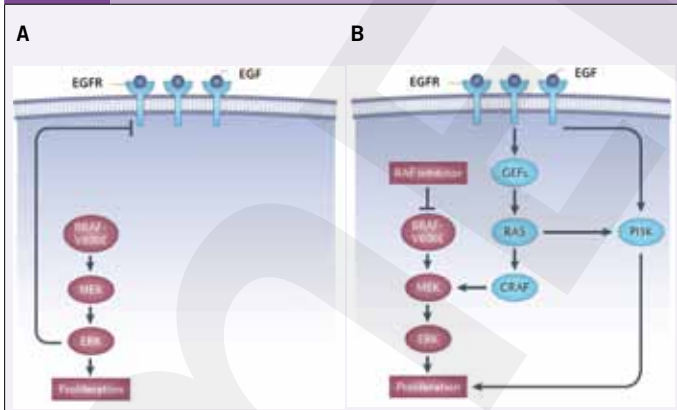
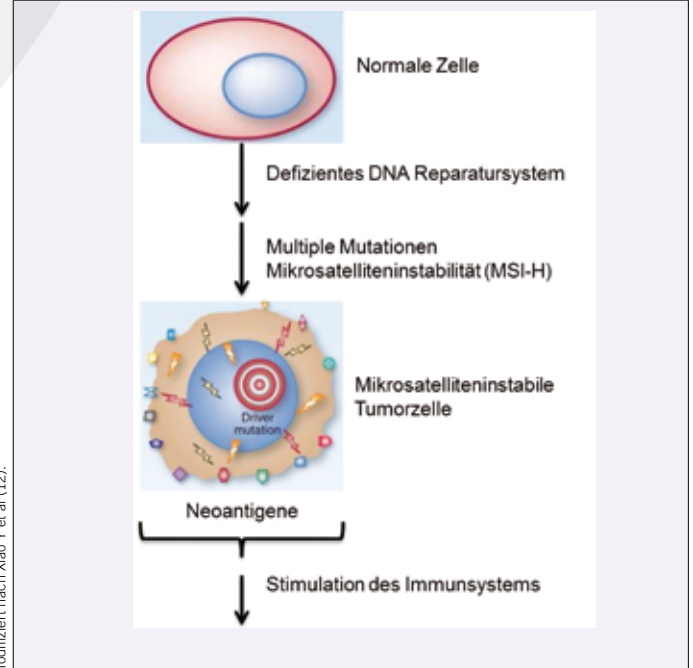


Bild 1A: Es besteht ein negativer Feedbackmechanismus an den EGF-Rezeptor.
Bild 1B: Paradoxe Weise führt eine pharmakologische BRAF-Inhibition zu einer Hemmung des negativ-regulatorischen Feedback-Mechanismus und folglich zu einer alternativen Aktivierung des EGFR Signaltransduktionsweges (beispielsweise RAS oder PI3K). Daraus resultiert eine gesteigerte Proliferation trotz bzw. gerade wegen BRAF-Inhibition.

ABB. 2 Aktivierung des Immunsystems bei Mikrosatelliteninstabilem (MSI-H) KKR

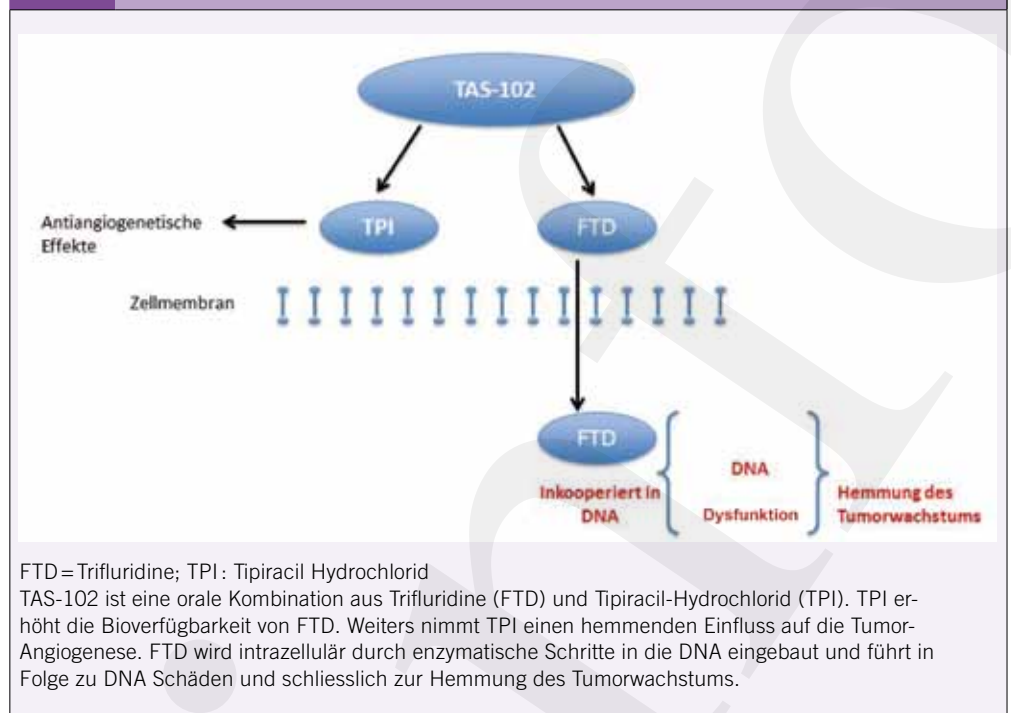


Defizientes DNA Reparatursystem
 Multiple Mutationen
 Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H)
 Mikrosatelliteninstabile Tumorzelle
 Driver mutation
 Neoantigene
 Stimulation des Immunsystems

Modifiziert nach Holderfield M et al.(17).

Modifiziert nach Xiao Y et al (12).

ABB. 3 Wirkmechanismus von TAS-102



speziell bei Patienten mit BRAF-like mKRK wirksam ist. Möglicherweise wird die konventionelle Chemotherapie zukünftig eine neue massgeschneiderte Therapieoption für BRAF-like KRK sein.

Immuntherapien (Checkpoint – Inhibition) beim mKRK

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.

Eine Studie von Xiao et al (12) konnte jedoch kürzlich zeigen, dass durch die Selektion von Patienten mit mKRK und einem defekten DNA Reparatursystem (Mikrosatelliteninstabile Tumore, MSI-H) multiple Mutationen besitzen, die wiederum als Neoantigene dem Immunsystem präsentiert werden (Bild 2). Im Rahmen einer klinischen Phase II Studie wurde diese Hypothese getestet(13). Dabei konnte gezeigt werden, dass Patienten mit MSI-H mKRK ein signifikant besseres progressionsfreies (PFS)- und Gesamtüberleben (OS) hatten. Das mediane PFS und OS wurde in der Gruppe der MSI-H mKRK noch nicht erreicht und in der Gruppe der mikrosatellitenstabilen (MSS) Patienten lag es bei 2.2 und 5.0 Monaten. Aufgrund dieser Daten wurde nun die KEYNOTE-11 Studie, eine randomisierte Phase III Studie mit Pembrolizumab versus Chemotherapie bei MSI-H mKRK, initiiert. Somit scheint die Immuntherapie für eine Subgruppe der mKRK doch vielversprechende Ergebnisse liefern zu können.

Ein «neues» 5-FU beim mKRK

Beim therapierefraktären mKRK scheint der Einsatz eines neuen 5-FU Präparates auf einer Pyrimidinbasis namens TAS-102 (Lonsurf®) vielversprechend zu sein. Der aktive Metabolit, das Trifluridin zeigte in präklinischen Versuchen bei 5-FU resistenten

Tumoren klinische Wirksamkeit (Bild 3). Die nachfolgende placebokontrollierte Phase III Studie bei deutlich vorbehandelten Patienten mit mKRK erzielte den primären Endpunkt mit einem signifikant verbesserten Gesamtüberleben(7.1 versus 5.3 Monate) (14). In der Schweiz ist es derzeit noch nicht zugelassen, kann jedoch über ein «compassionate use» Programm in der Drittlinie für Patienten angefordert werden.

Lokale Therapieoptionen beim hepatisch metastasierten KRK

Der zusätzliche klinische Nutzen von lokalen Therapieoptionen beim hepatisch metastasierten KRK wird durch zwei aktuelle Studien belegt: Die CLOCC Studie untersuchte den Einfluss der Radiofrequenzablation (RFA) in Kombination mit Systemtherapie versus alleiniger Systemtherapie bei Patienten mit nicht resektablen kolorektalen Lebermetastasen(15). Nach einem Langzeit follow-up von 9.7 Jahren zeigte sich in dieser randomisierten Phase II Studie ein

Take-Home Message

- ◆ RAS ist bis dato der einzig etablierte prädiktive Marker beim mKRK.
- ◆ Patienten mit BRAF V600E mutiertem mKRK profitieren von einer intensiveren Behandlungsstrategie und einem frühen Einschluss in klinische Studien.
- ◆ Weitere Biomarker wie beispielsweise HER2, MSI und BRAF sind in klinischer Evaluation und zeigen erste vielversprechende Ergebnisse.
- ◆ Die Immuntherapie bei MSI-high mKRK wird im Rahmen klinischer Phase III Studien evaluiert.
- ◆ Lokale Therapieoptionen sollten im Rahmen interdisziplinärer Fallkonferenz in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

signifikanter Unterschied im medianen Überleben von 45.6 versus 40.5 Monaten zugunsten der Kombinationstherapie.

Die zweite Interventionsstudie prüfte den Einfluss der selektiven internen Radiotherapie (SIRT) in Kombination mit konventioneller Systemtherapie versus alleiniger Systemtherapie bei Patienten mit «liver-only» oder leberprädominatem mKRK (16). Der primäre Studienendpunkt war das progressionsfreie Überleben. Dieser konnte nicht erreicht werden. Jedoch zeigte sich beim sekundären Endpunkt (leberspezifisches PFS) ein signifikanter Vorteil von 20.5 versus 12.6 Monate für die Patienten mit zusätzlicher SIR-Therapie. Weitere laufende Studien in diesem Gebiet bleiben abzuwarten um den zukünftigen Stellenwert der SIRT festzulegen.

Zusammenfassend sind die Lokaltherapien wichtige Bestandteile in der interdisziplinären Behandlung von Patienten mit mKRK und leberprädominanter Erkrankung. Diese zusätzlichen Therapieoptionen sollten im Rahmen interdisziplinärer Fallkonferenzen diskutiert und in der Therapieentscheidung berücksichtigt werden.

PD Dr. med. Thomas Winder, PhD

Dr. med. Alexander Siebenhüner

Klinik für Onkologie, Universitäts Spital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Thomas.Winder@usz.ch

Literatur

- 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(22): p. 3677-83.
- 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(5): p. 663-71.
- Van Cutsem, E., et al., Cetuximab and chemotherapy as initial treatment for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2009. 360(14): p. 1408-17.
- Douillard, J.Y., et al., Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2013. 369(11): p. 1023-34.
- Modest, D.P., 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(32): p. 3718-26.
- Lenz H, et al., CALGB/SWOG 80405: phase III trial of irinotecan/5-FU/leucovorin DFOLFIRI[or oxaliplatin/5-FU/leucovorin DmFOLFOX6] with bevacizumab DBV] or cetuximab DCET] for patients Dpts] with expanded RAS analyses untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum DmCRC]. . In *ESMO Congress 2014. Ann Oncol.*, 2014. 25 (Supplement 5) v1-v41.
- Sartore-Bianchi, A., et al., Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, KRAS codon 12/13 wild-type, HER2-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol*, 2016.
- 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(13): p. 1306-15.
- Yaeger, R., et al., Pilot trial of combined BRAF and EGFR inhibition in BRAF-mutant metastatic colorectal cancer patients. *Clin Cancer Res*, 2015. 21(6): p. 1313-20.
- Corcoran, R.B., et al., Combined BRAF and MEK Inhibition With Dabrafenib and Trametinib in BRAF V600-Mutant Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2015. 33(34): p. 4023-31.
- Vecchione, L., et al., A Vulnerability of a Subset of Colon Cancers with Potential Clinical Utility. *Cell*, 2016. 165(2): p. 317-30.
- Xiao, Y. and G.J. Freeman, The microsatellite instable subset of colorectal cancer is a particularly good candidate for checkpoint blockade immunotherapy. *Cancer Discov*, 2015. 5(1): p. 16-8.
- Le, D.T., et al., PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*, 2015. 372(26): p. 2509-20.
- Mayer, R.J., et al., Randomized trial of TAS-102 for refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med*, 2015. 372(20): p. 1909-19.
- Ruers T, et al., Final results of the EORTC intergroup randomized study 40004 (CLOCC) evaluating the benefit of radiofrequency ablation (RFA) combined with chemotherapy for unresectable colorectal liver metastases (CRC LM). In *J Clin Oncol* 28:15s, 2010. (suppl; abstr 3526).
- van Hazel, G.A., et al., SIRFLOX: Randomized Phase III Trial Comparing First-Line mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Versus mFOLFOX6 (Plus or Minus Bevacizumab) Plus Selective Internal Radiation Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*, 2016. 34(15): p. 1723-31.
- Holderfield, M., et al., Targeting RAF kinases for cancer therapy: BRAF-mutated melanoma and beyond. *Nat Rev Cancer*, 2014. 14(7): p. 455-67.
- Lenz, H.J., S. Stintzing, and F. Loupakis, TAS-102, a novel antitumor agent: a review of the mechanism of action. *Cancer Treat Rev*, 2015. 41(9): p. 777-83.

Messages à retenir

- ◆ RAS à ce jour est le seul marqueur prédictif établi pour le mCCR.
- ◆ Les patients atteints d'un mCCR avec mutation de BRAF V600E mutant bénéficient d'une stratégie plus intensive de traitement et d'une intégration précoce dans les essais cliniques.
- ◆ D'autres biomarqueurs tels que le HER2, le MSI et le BRAF sont en évaluation clinique, montrant des premiers résultats prometteurs.
- ◆ L'immunothérapie dans le mCCR à haut MSI est en cours d'évaluation dans des études en phase clinique III.
- ◆ Les options de traitement locales devraient être considérées dans la décision thérapeutique dans le contexte de la conférence interdisciplinaire.

+ **Interessenkonflikt:** Die Autoren haben keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.