

New Therapy Options by metastatic Colorectal Cancer

Program of the satellite symposium organized by Servier

- **Thomas Winder, Switzerland:** Welcome & introduction
- **Alexander Siebenhuener, Switzerland:** How does sidedness influence 1st line & subsequent lines?
- **Michael Montemurro, Switzerland:** New molecular data = New therapeutic options
- **Thomas Winder, Switzerland:** Take Home Messages, Questions & Answers

Short Statement Thomas Winder: Choosing between TAS-102 or Rechallenge or Regorafenib

Short Statement Michael Montemurro: mCRC Sequencing and Importance of Sidedness and Molekular Markers

See written report at the bottom of page in German

Neue molekulare Therapieoptionen, Sidedness, Kombinationen aus Chemotherapie mit EGFR/VEGF-Antikörper und TAS-102

Unter dem Titel «New Therapy Options by Metastatic Colorectal Cancer» fand im Rahmen der 4. St. Gallen Gastrointestinal Cancer Conference (SG-GICC 2018) am 16. März 18 ein von Servier Oncology organisiertes Satellitensymposium statt. Es drehte sich hauptsächlich um die Fragen, wie die Tumorlokalisierung – links- oder rechtsseitig – die verschiedenen Behandlungslinien zu beeinflussen vermag und welche therapeutischen Optionen sich aus neuen molekularen Daten ergeben.

Das Kolonkarzinom ist laut Dr. med. Michael Montemurro vom Departement für Onkologie des Lausanner Universitätsspitals CHUV nicht eine einzelne Erkrankung, sondern es bezeichnet – wie beim Lungenkrebs und anderen Karzinomen – viele Erkrankungen, die je für sich durch einen oder mehrere

molekulare Treiber oder Veränderungen charakterisiert sind. Immer mehr solcher molekularen Merkmale werden entdeckt und künftig auch hinzukommen.

mCRC keine klonale Erkrankung

Früher wurden Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC) vom Chirurgen nicht mehr behandelt, sondern zur palliativen Chemotherapie an den Onkologen zurückgewiesen. Heute ist es viel komplizierter, denn nun wird die Lage des Tumors zur Beurteilung herangezogen sowie auch die molekularen Marker, wie beispielsweise *BRAF*, *RAS*, *TP53*, *HER2*, *Pole WT*, PD-L1, MSS u.a.

Handelt es sich beim Primärtumor beziehungsweise bei den Metastasen um eine klonale Erkrankung? Lungenmetastasen können vollständig unterschiedlich von Lebermetastasen sein. Dies kann sich beispielsweise klinisch äussern, indem auf eine Therapie die Lungenmetastasen ansprechen, nicht jedoch die Lebermetastasen. Noch ist nicht bekannt, wie mit einer Therapie alle Besonderheiten des Tumors erfasst und gezielt behandelt werden können. Doch dies könnte ein guter Ansatzpunkt für die Immuntherapie sein.

Multiple Erklärungsfaktoren für Tumorformen

Dr. med. Alexander Siebenhüner vom UniversitätsSpital Zürich gab in seinem Vortrag eine Übersicht darüber, wie die Lage des Tumors die Therapielinien zu beeinflussen vermag. Definitionsgemäss wird von linksseitigen Tumoren ab der Milzflexur absteigend bis zum Rektum gesprochen. Die rechtsseitigen Tumoren treten im verbleibenden Teil des Kolons inklusive des Appendix auf. Potentielle Erklärungsfaktoren für die Tumorformen sind die Epidemiologie, Umwelt, Molekulargenetik sowie Embryologie, Physiologie und Klinik. Neuerdings muss auch das Mikrobiom dazu gezählt werden. Untersuchungen haben gezeigt, dass sich je nach Seitenlage die Genetik der Tumoren stark unterscheidet. Bei Frauen treten mehr rechtsseitige Tumoren als bei Männern auf und umgekehrt. Rechtsseitige Tumoren sind mehr assoziiert mit fett- und kohlenhydratreicher Nahrung und linksseitige vermehrt mit proteinreicher Diät und Fleisch.

Beim mCRC geht die Rede nicht ohne Einteilung in den «Consensus of Molecular Subtypes» (CMS). Rechtsseitige Tumoren sind hauptsächlich mit den CMS-Gruppen 1 und 3 assoziiert, bei den linksseitigen sind es die Gruppen 2 und 4. Diese Einteilung wird künftig eine wichtige Rolle spielen. Die Genetik alleine ist nicht ausschlaggebend, sondern die beeinflussbaren Risikofaktoren wie Ernährung, Rauchen und Alkoholkonsum spielen eine wichtige Rolle, ebenso wie protektive Faktoren, wie z.B. Gemüse- und Früchtekonsum.

Tumorlokalisation prognostisch verwertbar

Die Daten von Loupakis et al. zeigen, dass die Lokalisierung des Primärtumors ein wichtiger prognostischer Faktor bei zuvor unbehandeltem mCRC ist. Multivariate Analysen zeigten, dass eine rechtsseitige Lokalisation eine negativ prognostische Aussagekraft hat. Dies gilt unabhängig von der muzinösen Histologie und vom *BRAF*-Mutationsstatus.¹ Die Crystal-Studie lehrte, dass linksseitige *RAS* wt-Tumoren in Bezug auf PFS, ORR und OS mit Cetuximab plus FOLFIRI besser abschneiden als rechtsseitige.² FIRE-3 zeigte ebenfalls das bessere Abschneiden von Cetuximab plus FOLFIRI bei linksseitigen Tumoren im Vergleich zu Bevacizumab plus FOLFIRI. Bei den rechtsseitigen Tumoren

schnitt der Anti-VEGF in Kombination mit FOLFIRI besser ab, wenn auch nicht signifikant.³ Dieser Trend wurde von der CALGB/SWOG-Studie bestätigt.⁴

Die gleichen Ergebnisse wurden auch mit dem anderen EGFR-Antikörper Panitumumab erzielt.^{5,6} Eine gepoolte Analyse zeigte eine schlechtere Prognose für OS, PFS und ORR für Patienten mit rechtsseitigen Tumoren im Vergleich zu denen mit linksseitigen Tumoren bei Patienten mit *RAS* wt-mCRC. Es konnte auch eine prädiktive Wirkung der Tumorseite gezeigt werden, das heisst eine grössere Wirkung von Chemotherapie plus EGFR-Antikörper, verglichen mit Chemotherapie oder Chemotherapie und Bevacizumab. Die Wirkung ist bei Patienten mit linksseitigen Tumoren am grössten. Diese prädiktiven Ergebnisse sollten allerdings wegen des retrospektiven Charakters der Subpopulationsanalyse und weil keine der berücksichtigten Studien eine Strategie für eine vollständige Behandlungssequenz erwogen hatte, mit Vorsicht interpretiert werden.⁷

Pan-Asia Guidelines berücksichtigen Tumorlokalisierung

In den ESMO Guidelines von 2016 hat die Tumorlokalisierung in Bezug auf den Behandlungsalgorithmus keinen Eingang gefunden. Berücksichtigt wird hingegen das molekulare Profil des Tumors wie beispielsweise *RAS/BRAF* wt oder mt.

Doch die Pan-Asia adaptierten ESMO Guidelines berücksichtigen nun neu die Tumorage (Sidedness).⁸ So werden Patienten mit *RAS* wt entsprechend der Sidedness unterschiedlich behandelt. Beim Ziel Zytoreduktion (Shrinkage): Linksseitiges mCRC mit einer Doppelchemotherapie plus Anti-EGFR, rechtsseitiges mCRC mit einer Trippelchemotherapie plus Bevacizumab. Bei einer Kontrolle der Erkrankung (Disease Control) oder Progression erfolgt bei rechtsseitigem mCRC eine Modifikation indem nur eine Doppelchemotherapie plus Bevacizumab erfolgt. Linksseitig erfolgt die Therapie identisch zur Zytoreduktion. Bei *RAS* mt wird unabhängig von der Lage immer eine Chemotherapie mit Bevacizumab kombiniert (vgl. Tabelle).

Mikrobiom künftig von Bedeutung

Auch die NCCN Guidelines gehen laut PD Dr. med. univ. Thomas Winder vom Swiss Tumor Molecular Institute, auf die Sidedness ein.⁹ Zusammengefasst sagen diese Guidelines, dass die primäre Lage des Tumors vorerst ein Surrogat darstellt für die Verteilung der molekularen Subtypen entlang des Kolons. Bis ein besseres Verständnis über das molekulare Make-up des Kolonkarzinoms vorliegt, empfehlen die NCCN Guidelines linksseitige *RAS* wt unter anderem mit einem EGFR-Antikörper zu behandeln, rechtsseitige hingegen mit einem VEGF-Antikörper. Möglicherweise gibt es aber rechtsseitig kleine Subgruppen mit oligometastasierter Erkrankung, die von einem Anti-EGFR zu profitieren vermögen. Es herrscht über das ganze Kolon hinweg ein Kontinuum von molekularen Alterationen, ohne klar abgegrenzte Bezirke für die einzelnen Veränderungen. Auch die bakterielle Besiedlung, das Mikrobiom, wird künftig eine wichtige Rolle spielen.

***BRAF*-Mutationen besser behandelbar**

In Bezug auf die therapeutischen Optionen, die sich aus neuen molekularen Daten ergeben, wurde vor Jahresfrist eine sehr schöne Übersicht publiziert.¹⁰ Darin wird gezeigt, welche unterschiedlichen molekularen Ziele getestet und welche potentiellen therapeutischen Schlüsse daraus gezogen werden können. So ist aus dem gesagten bekannt, welche therapeutischen Konsequenzen sich aus den *RAS*-

Mutationen ergeben. In etwa 5% der Fälle liegt ein *HER2*-positiver Tumor vor, der mit einer dualen Anti-*HER2*-Behandlung (Lapatinib plus Trastuzumab) angegangen und sehr gut kontrolliert werden kann.¹¹ *BRAF*-Mutationen sind selten, doch es handelt sich um eine sehr wichtige Subgruppe beim mCRC. Mit einer konventionellen Behandlung waren die Erfolge bislang sehr gering. Mit einer Kombination von FOLFOXIRI plus Bevacizumab wurde zumindest für fitte Patienten eine bessere Prognose geschaffen. Doch am ASCO-GI in San Francisco konnte die BEACON-Studie zeigen, dass eine Triple-Kombination (*BRAF*-Inhibitor Encorafenib + MEK-Inhibitor Binimetinib + Anti-EGFR Cetuximab) das progressionsfreie Überleben bei mCRC-Patienten mit der besonders nachteiligen *BRAF*-Variante *BRAF*^{V600E}-mutant verbessert.¹² Es gibt beim *BRAF* mt-mCRC eine ganze Reihe von weiteren Behandlungsmöglichkeiten (vgl. Tabelle) sowie sehr viele, derzeit laufende Studien, auf die hier nicht im Detail eingegangen werden soll.

Bei der Mikrosatelliten-Instabilität (MSI) werden Anti-PD1-Antikörper gegeben.

Bei EGFR tiefer bohren

Fast die Hälfte der *RAS*- und *BRAF* wt-mCRC-Patienten reagieren nicht auf Anti-EGFR. Werden diese Patienten genauer untersucht, dann lassen sich weitere molekulare Marker festmachen, die einer Therapie zugänglich sind. Cremolini et al. haben als erste prospektiv gezeigt, dass die kombinierte Bewertung von seltenen molekularen Veränderungen eine bessere Auswahl von Patienten für Anti-EGFRs ermöglicht und gleichzeitig den Weg zu anderen massgeschneiderten Therapien ebnet.¹³ Bei den Mutationen handelte es sich vermehrt um solche, die bei Tumoren auf der rechten Seite des Kolons auftraten. Diese Seite ist bekannt dafür, dass Patienten mit *RAS* wt weniger gut auf einen EGFR-Antikörper ansprechen.

«Liquid Biopsy» kann die Therapie weiter verbessern

Diagnostisch stehen neue Methoden und damit auch neue Gelegenheiten bereit. So bietet die «Liquid Biopsy» die Möglichkeit, die Heterogenität eines Karzinoms beispielsweise zwischen unterschiedlichen metastatischen Läsionen oder gar innerhalb einer definierten Metastase festzustellen sowie Resistenzen zu erfassen. Mit einer einzelnen Nadelbiopsie wird hingegen die molekulare Heterogenität massiv unterschätzt. Die Liquid Biopsy kann im ganzen Körper von Tumorzellen abgesonderte ctDNA Alterationen entdecken.

Somit sollten in der täglichen klinischen Praxis heute bei allen betroffenen Patienten up-front *RAS*, *BRAF* sowie auch MSI bestimmt werden. Bei therapierefraktären Patienten sollten zudem *HER2* und MSI bestimmt werden.

Therapie in der 3. Linie ist noch unabhängig von molekularen Markern und von Tumorlokalisierung

In der 2. Linie kann eine Kombination von Bevacizumab mit Chemotherapie oder ein Anti-EGFR plus Chemotherapie erwogen werden. Alternativ sind auch neue Substanzen wie Aflibercept und Ramucirumab (in der Schweiz nicht kassenpflichtig) möglich. In der 3. Linie schliesslich kann unabhängig vom genetischen Make-up Regorafenib oder TAS-102 (FTD/TPI, Trifluridin/Tipiracil) eingesetzt werden (vgl. Tabelle).

Gibt es molekulare Marker, die bei der Therapiewahl in der 3. Linie beispielsweise für eine Behandlung mit TAS-102 oder Regorafenib sprechen? Beide können universell eingesetzt werden, sobald die

Behandlungsindikation dafür gegeben ist. Auch die Tumorlokalisierung im Kolon hat keinen Einfluss auf die Wahl der beiden Wirkstoffe. Laut Winder unterstützen die Daten den Einsatz von TAS-102 und Regorafenib vor einer Rechallenge-Therapie. Die Evidenz, die eine Rechallenge mit einem zuvor verwendeten Chemotherapeutikum unterstützt, bleibt begrenzt und sollte für eine spätere Anwendung zurückgehalten werden. Dies bei Patienten mit gutem Performance Status, die bereit sind, eine weitere Behandlungslinie zu erhalten. Trifluridin / Tipiracil oder Regorafenib sollten vor einer Rechallenge nach einer Zweitlinien-Behandlung (nach zweitem Progress) in mCRC verwendet werden.¹⁴

Derzeit laufen vertiefte Studien zur Sequenzabfolge, um bestimmen zu können, welche Substanz zuerst gegeben werden sollte. Am wichtigsten ist, dass auf der Basis von Evidenz im Rahmen von randomisierten Phase 3-Studien entschieden wird. Erst anschliessend können auch andere experimentelle Behandlungsoptionen erprobt werden.

REFERENZEN (letztmals geprüft 18.4.2018)

1. [Loupakis F et al. Primary Tumor Location as a Prognostic Factor in Metastatic Colorectal Cancer. J Natl Cancer Inst. 2015;107\(3\). pii: dju427.](#)
2. [Van Cutsem E et al. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. J Clin Oncol. 2015;33\(7\):692-700.](#)
3. [Tejpar S 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.](#)
4. [Venook AP 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 KRAS wild-type \(wt\) untreated metastatic adenocarcinoma of the colon or rectum \(MCRC\). J Clin Oncol. 2014;32\(18 suppl\):LBA3-LBA3.](#)
5. [Douillard JY et al. Panitumumab-FOLFOX4 treatment and RAS mutations in colorectal cancer. N Engl J Med. 2013;369\(11\):1023-34.](#)
6. [Schwartzberg LS et al. PEAK: a randomized, multicenter phase II study of panitumumab plus modified fluorouracil, leucovorin, and oxaliplatin \(mFOLFOX6\) or bevacizumab plus mFOLFOX6 in patients with previously untreated, unresectable, wild-type KRAS exon 2 metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol. 2014;32\(21\):2240-7.](#)
7. [Arnold D 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.](#)
8. [Yoshino T et al. Pan-Asian adapted ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer: a JSMO-ESMO initiative endorsed by CSCO, KACO, MOS, SSO and TOS. Ann Oncol. 2018;29\(1\):44-70.](#)
9. [NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology \(NCCN Guidelines®\). Colon Cancer. March 14, 2018.](#)

10. [Punt CJ, Koopman M, Vermeulen L. From tumour heterogeneity to advances in precision treatment of colorectal cancer. Nat Rev Clin Oncol. 2017;14\(4\):235-46.](#)
11. [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;17\(6\):738-46.](#)
12. [Van Cutsem E et al. BEACON CRC study safety lead-in \(SLI\) in patients with \$BRAF^{V600E}\$ metastatic colorectal cancer \(mCRC\): Efficacy and tumor markers. J Clin Oncol 36, 2018 \(suppl 4S; abstr 627\).](#)
13. [Cremolini C et al. Dissecting primary resistance to anti-EGFRs in RAS and BRAF wt metastatic colorectal cancer \(mCRC\): A case-control study. J Clin Oncol 35, 2017 \(suppl; abstr 11508\).](#)
14. [Arnold D et al. Beyond Second-Line Therapy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review. Ann Oncol. 2018 Feb 14.](#)