

BRAF-mutiertes mCRC: Die Zukunft liegt in Chemotherapie-freien Kombinationen

Ein metastasiertes Kolorektalkarzinom (mCRC) mit BRAF-V600E-Mutation bedeutet ein Gesamtüberleben (OS) von nur 8-14 Monaten. Unter dem Vorsitz von Prof. Dr. Volker Heinemann, München, wurde im Rahmen eines Symposiums auf dem DKK der derzeitige Stand der Behandlungsmöglichkeiten dieser Subgruppe erörtert.

Eine BRAF-Mutation liegt bei etwa 10% der mCRC-Patienten vor, davon fallen wiederum 8% auf die Variante der V600E-Mutation, erklärte Heinemann. Einer aktuellen Auswertung von Daten aus dem IOMEDICO-Register zu Folge liegt die insgesamt BRAF-Test-Rate in Deutschland aktuell bei nur 65% (1). Dieses Ergebnis sei „grob unbefriedigend“, so Heinemann. „Die BRAF-Testung sollte möglichst vor der Firstline-Therapie und somit leitliniengemäß stattfinden“, betonte Heinemann. Dies bestätigte auch Prof. Dr. Sebastian Stintzing, Berlin. Trotz begrenzter Datenlage werde zur Therapie des BRAF-V600E-mutierten mCRC in den Leitlinien empfohlen, eine Erstlinientherapie mit einer intensiven Chemotherapie (Triplet-therapie) in Kombination mit dem Angiogenese-Hemmer Bevacizumab durchzuführen. Studien zu Chemotherapie-basierten Behandlungen ergaben v.a. ab der Zweitlinie eine nur sehr geringe Wirksamkeit (Gesamtansprechrate (ORR): 5-10%, medianes progressionsfreies Überleben (PFS): 2-3 Monate, medianes OS: 4-6 Monate). Auch eine alleinige BRAF-Inhibition beim BRAF-mutierten mCRC habe sich in Studien als nicht ausreichend erwiesen, so Stintzing. Daher bestehe hier ein dringender Bedarf an effektiveren Therapieoptionen, erklärte Prof. Dr. Arndt Vogel, Hannover. Ermutigende Ergebnisse lieferte eine Phase-II-Studie, die zeigen konnte, dass die Hinzunahme des BRAF-Kinase-Inhibitors (BRAFi) Vemurafenib zu der Kombination aus dem Anti-EGFR-Antikörper Cetuximab und dem Zytostatikum Irinotecan zu einem verlängerten PFS und einer verbesserten Krankheitskontrollrate führt. Dies lasse darauf schließen, so Vogel, dass eine simultane Hemmung von EGFR und BRAF beim BRAF-V600E-mutierten CRC von Vorteil sei. Auch Chemotherapie-freie Ansätze wurden bereits in Studien untersucht. Besonders vielversprechend waren die Daten der Phase-III-Studie BEACON: Hier wurden Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mCRC 1:1:1 randomisiert zu entweder dem Triplet aus BRAFi (Encorafenib) + MEK-Inhibitor (Binimetinib) + Anti-EGFR-Antikörper (Cetuximab) oder dem Doublet aus Encorafenib + Cetuximab oder einer Kontrolle mit FOLFIRI oder Irinotecan + Cetuximab (2). Das beste Ansprechen wurde unter der Triplet-therapie erreicht: ORR 26% vs. 20% (Doublet) vs. 2% im Kontroll-Arm. Das mediane OS unter Triplet-therapie betrug 9,0 Monate vs. 5,4 Monate im Kontroll-Arm (HR=0,52; p<0,001) und unter Doublet vs. Kontroll-Arm 8,4 vs. 5,4 Monate (HR=0,60; p<0,001) (2). Auch eine neuere Analyse der BEACON-Studie mit zusätzlichen 364 Patienten bestätigte weiterhin, dass OS und ORR sowohl unter Triplet- als auch Doublet-Therapie verbessert waren im Vergleich zur Standard-of-care-Chemotherapie. Bezüglich der Nebenwirkungen erwiesen sich Triplet und Doublet verträglicher als der Kontroll-Arm. Vogel sehe daher die Zukunft der Behandlung des BRAF-mutierten mCRC ganz klar in einer Chemotherapie-freien Behandlung, schloss er.

SK

Quelle: Symposium „Das BRAF-mutierte Kolorektalkarzinom: State of the Art und zukünftige Entwicklungen“, DKK, 21.02.2020, Berlin; Veranstalter: Pierre Fabre

Literatur:

(1) Zahn MO et al. DKK 2020, Abstract und Poster 426.

(2) Kopetz S et al. *N Engl J Med* 2019; 381: 1632-43.