



Metastasierte kolorektale Karzinome – update 2/24

Prof. Dr. Georg Maschmeyer
georg.maschmeyer@charite.de

Kolonkarzinom – Leitlinie 2024



Kolonkarzinom

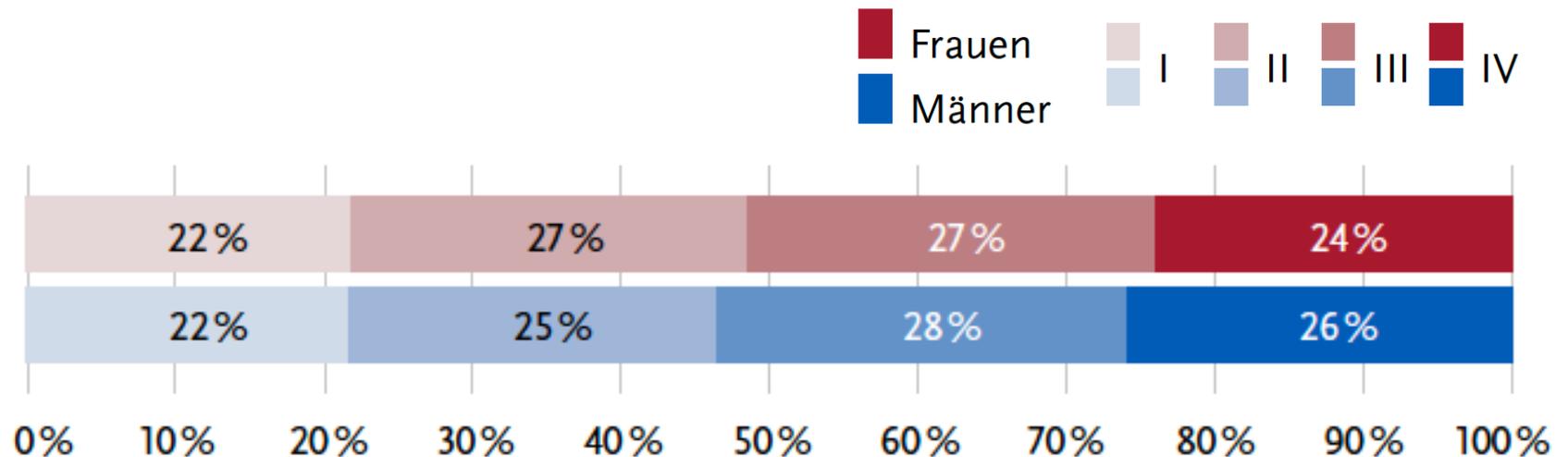
<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>

Kolonkarzinom - Epidemiologie

- Zweithäufigster maligner Tumor bei Frauen
- Dritthäufigster maligner Tumor bei Männern
- 40.000 Neuerkrankungen in Deutschland pro Jahr
- 16.000 Todesfälle pro Jahr
- Mittleres Erkrankungsalter bei Männern 74 Jahre, bei Frauen 77 Jahre

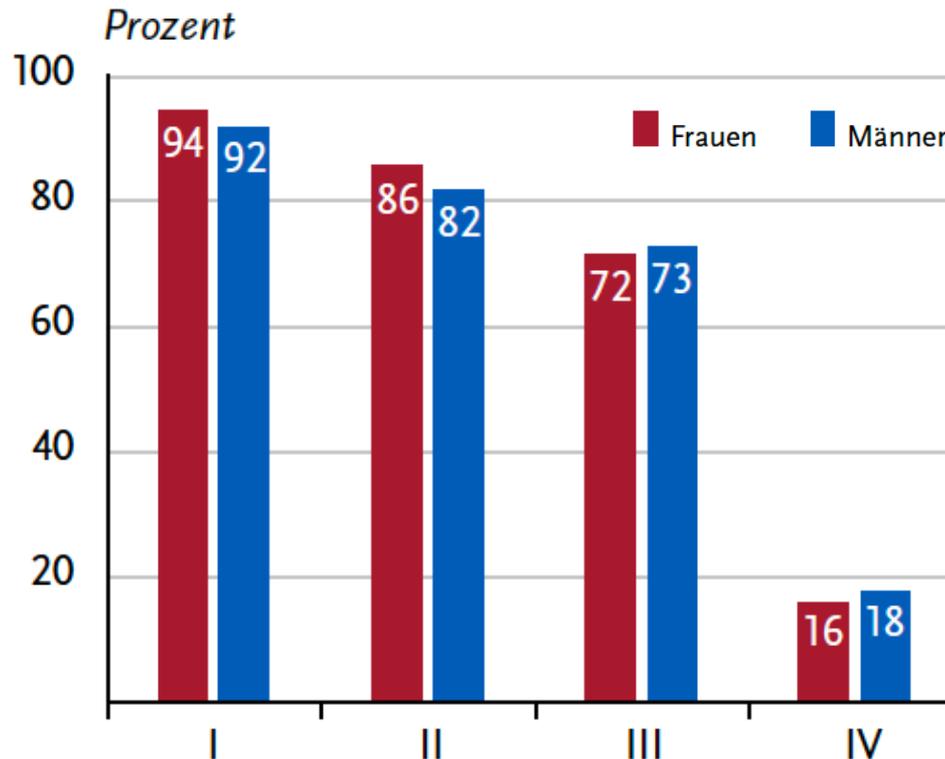
Kolorektale Karzinome - Epidemiologie

- Jeweils ca. 1/4 werden im Stadium III und IV erstdiagnostiziert



Kolorektale Karzinome - Epidemiologie

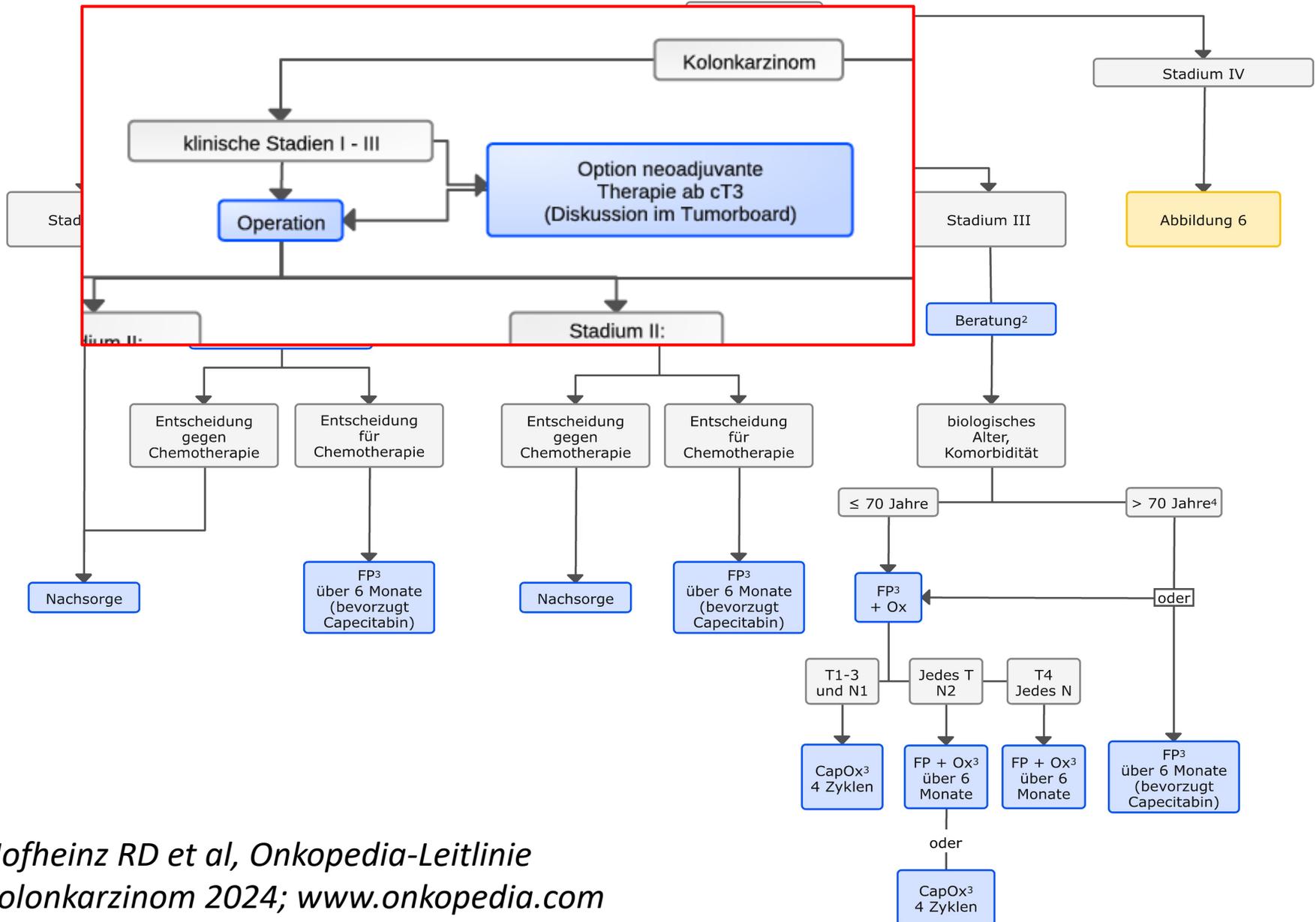
- Überleben in Abhängigkeit vom Stadium



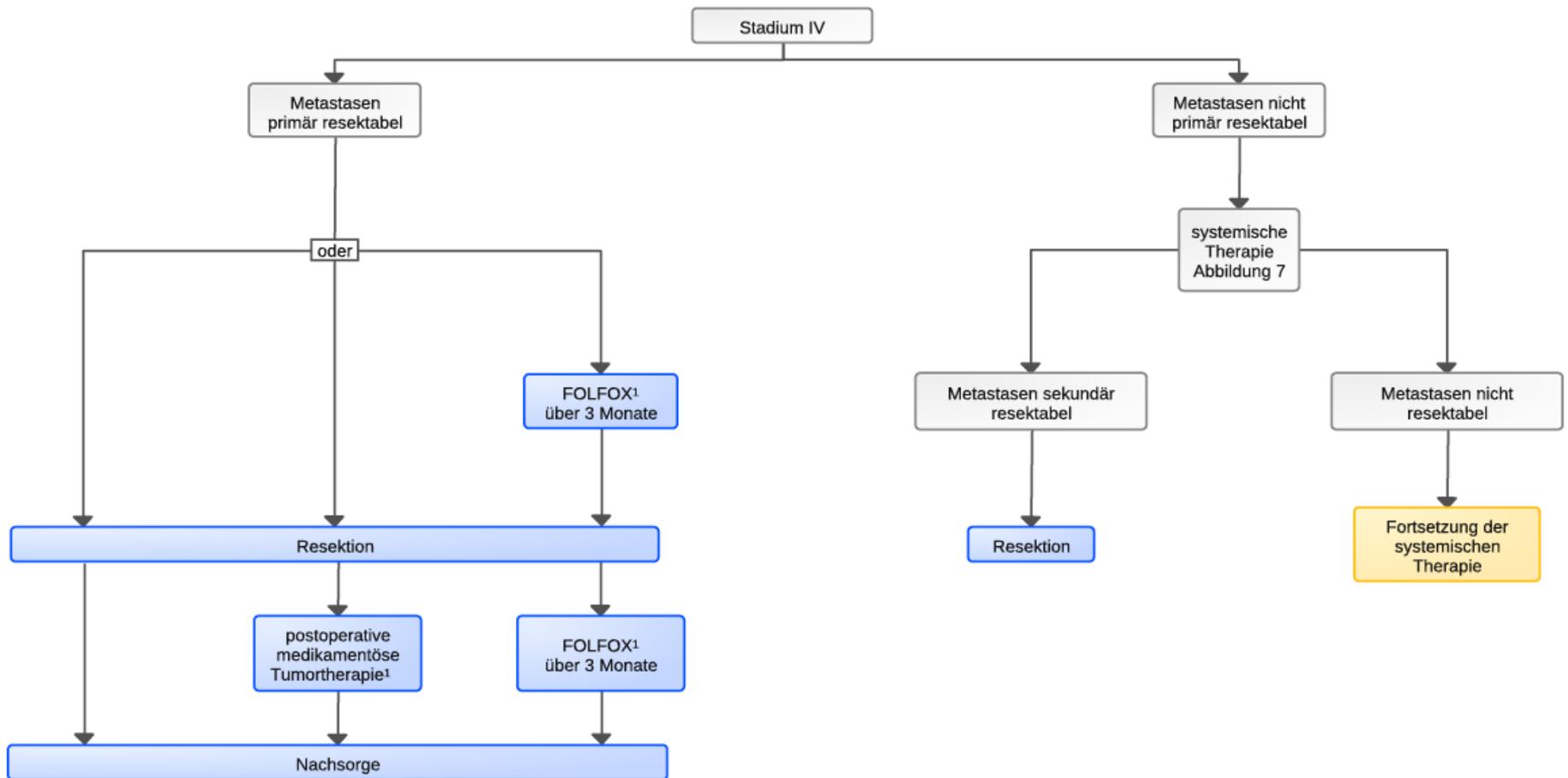
Kolonkarzinom – Erstdiagnostik (neu)

Diagnostik	Untersuchung	Anmerkung
neu aufgetretene Symptome	digitale rektale Untersuchung	
	komplette Koloskopie mit Biopsie	spätestens postoperativ, falls präoperativ nicht durchführbar
	Rektoskopie / Sigmoidoskopie mit Biopsie	bei nicht durchführbarer Koloskopie
	virtuelle Koloskopie	bei nicht durchführbarer Koloskopie
Ausbreitung / Therapieplanung	Sonographie Abdomen	Empfehlung S3 Leitlinie
	CT Abdomen oder MRT Abdomen	zusätzlich empfohlen bei sonographischem v.a. Lebertastasen oder bei nicht optimaler Beurteilbarkeit in der Sonographie
	Röntgen Thorax in 2 Ebenen	in der S3 Leitlinie empfohlen [11]
	CT Thorax	zusätzlich empfohlen
	CEA	
	MSI (Mikrosatelliteninstabilität)	Spätestens postoperativ, falls präoperativ nicht erfolgt

Kolonkarzinom – Therapiestruktur (neu)



Kolonkarzinom – Therapiestruktur bei metastasierter Erkrankung



Kolonkarzinom – Kriterien zur Operabilität hepatischer Metastasen

- Ausschluss nicht resektabler, extrahepatischer Metastasen
- > 30% funktionsfähiges, residuales Lebergewebe postoperativ
- Ausreichender Sicherheitsabstand zu kritischen Lebergefäßen
- Keine hepatische Insuffizienz, keine Leberzirrhose Child B oder C
- ECOG 0 – 2
- Keine schwere Komorbidität

Entscheidungen über die Resektabilität von Lebermetastasen sind die Aufgabe interdisziplinärer Tumorkonferenzen.

Kolorektales Karzinom – **Fong-Score** zur Operabilität hepatischer Metastasen

- Nodal positives Karzinom bei Erstdiagnose
- Krankheitsfreies Intervall zwischen Resektion des Primärtumors und der Diagnose der Lebermetastasen < 12 Monate
- > 1 Lebermetastase in der präoperativen Bildgebung
- CEA präoperativ > 200 ng/ml
- Größter Metastasendurchmesser > 5 cm in der präoperativen Bildgebung

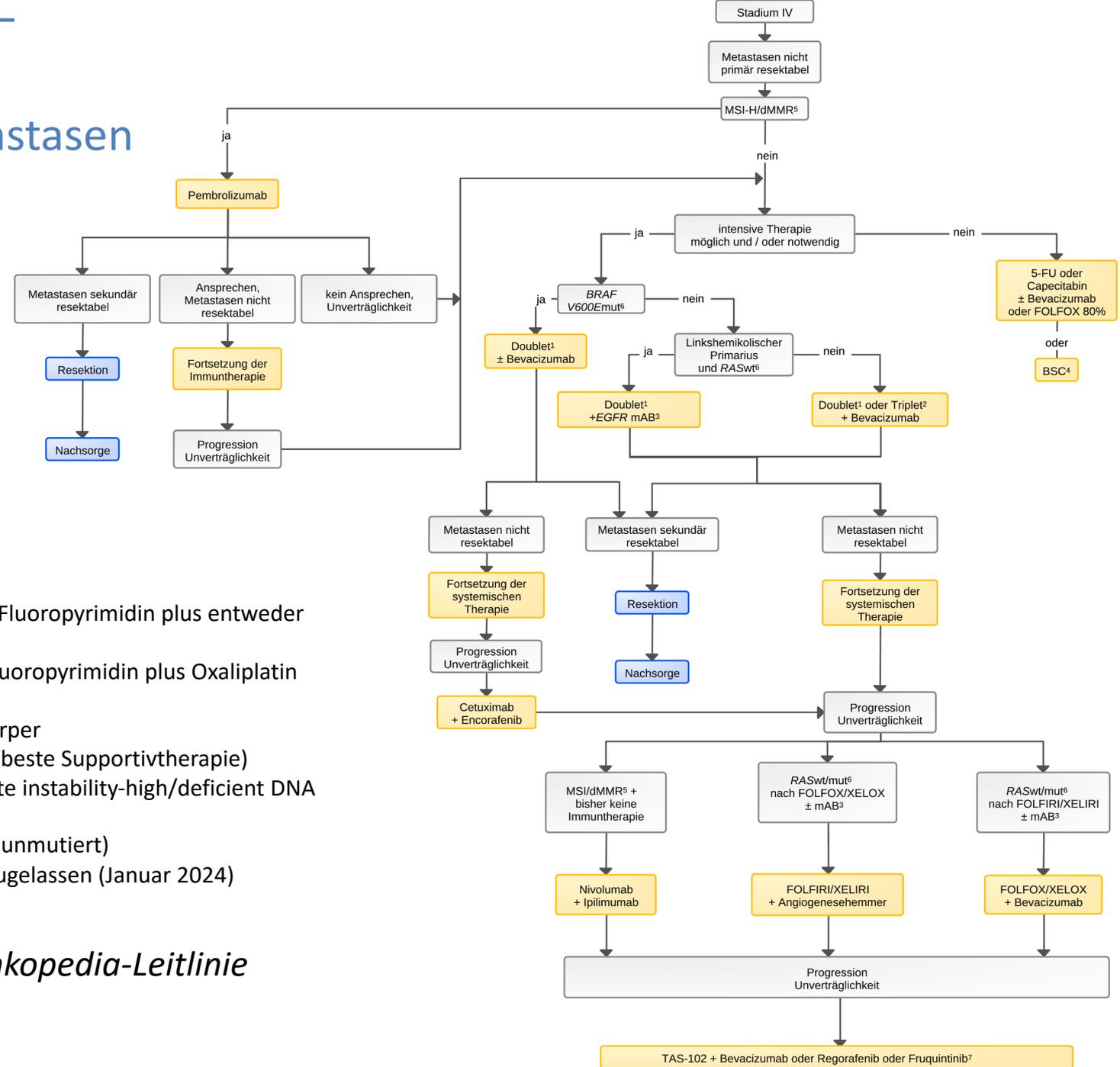
Jedem Risikofaktor wird ein Punkt gegeben, ein Score fasst dies zusammen:

Anzahl von Risikofaktoren	Rezidivrisiko	5-Jahres-Überlebensrate in %
0	niedrig	60 – 75
1 – 2	intermediär	40 – 45
3 – 5	hoch	15 – 30

Fong Y et al, Ann Surg 1999;230:208-318

Hofheinz RD et al, Onkopedia-Leitlinie Kolonkarzinom 2024; www.onkopedia.com

Kolonkarzinom – nicht primär resektable Metastasen (neu)



- 1 Doublet – Kombination von Fluoropyrimidin plus entweder Oxaliplatin oder Irinotecan
- 2 Triplet – Kombination von Fluoropyrimidin plus Oxaliplatin und Irinotecan
- 3 mAB – monoklonaler Antikörper
- 4 BSC – Best Supportive Care (beste Supportivtherapie)
- 5 MSI-H/dMMR – microsatellite instability-high/deficient DNA mismatch repair
- 6 mut - mutiert; wt - Wildtyp (unmutiert)
- 7 Fruquintinib ist noch nicht zugelassen (Januar 2024)

Kolonkarzinom – nicht primär resektable Metastasen

MSI-High bzw. dMMR

KEYNOTE-177

André et al, NEJM 2020

Diaz et al, Lancet Oncol 2022

n = 307

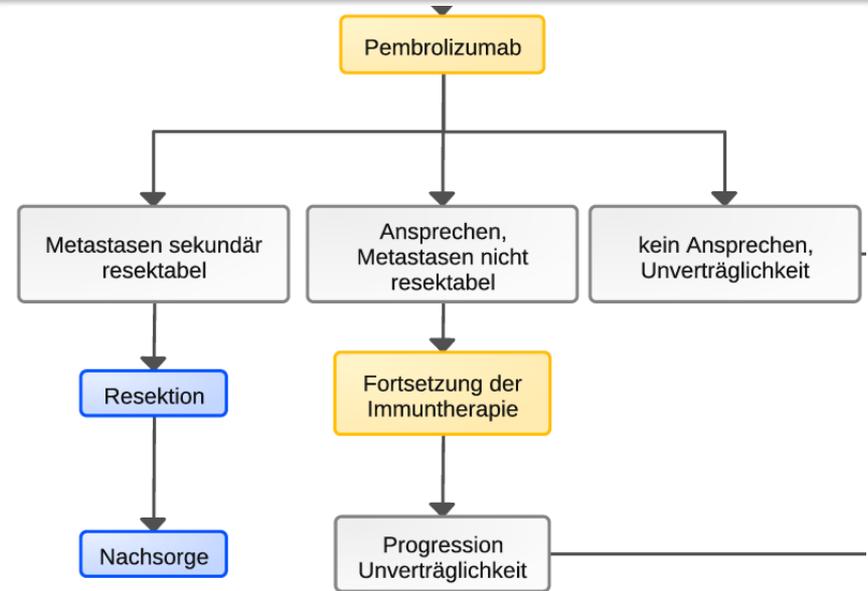
Pembrolizumab vs Chemo-Immuntherapie
(FOLFOX/FOLFIRI ± Bevacizumab
oder Cetuximab)

Follow-up 44.5 Mo.:

PFS 16.5 (5.4 – 38.1) vs 8.2 (6.1 – 10.2) Mo. (HR 0.60; p = 0.0002)

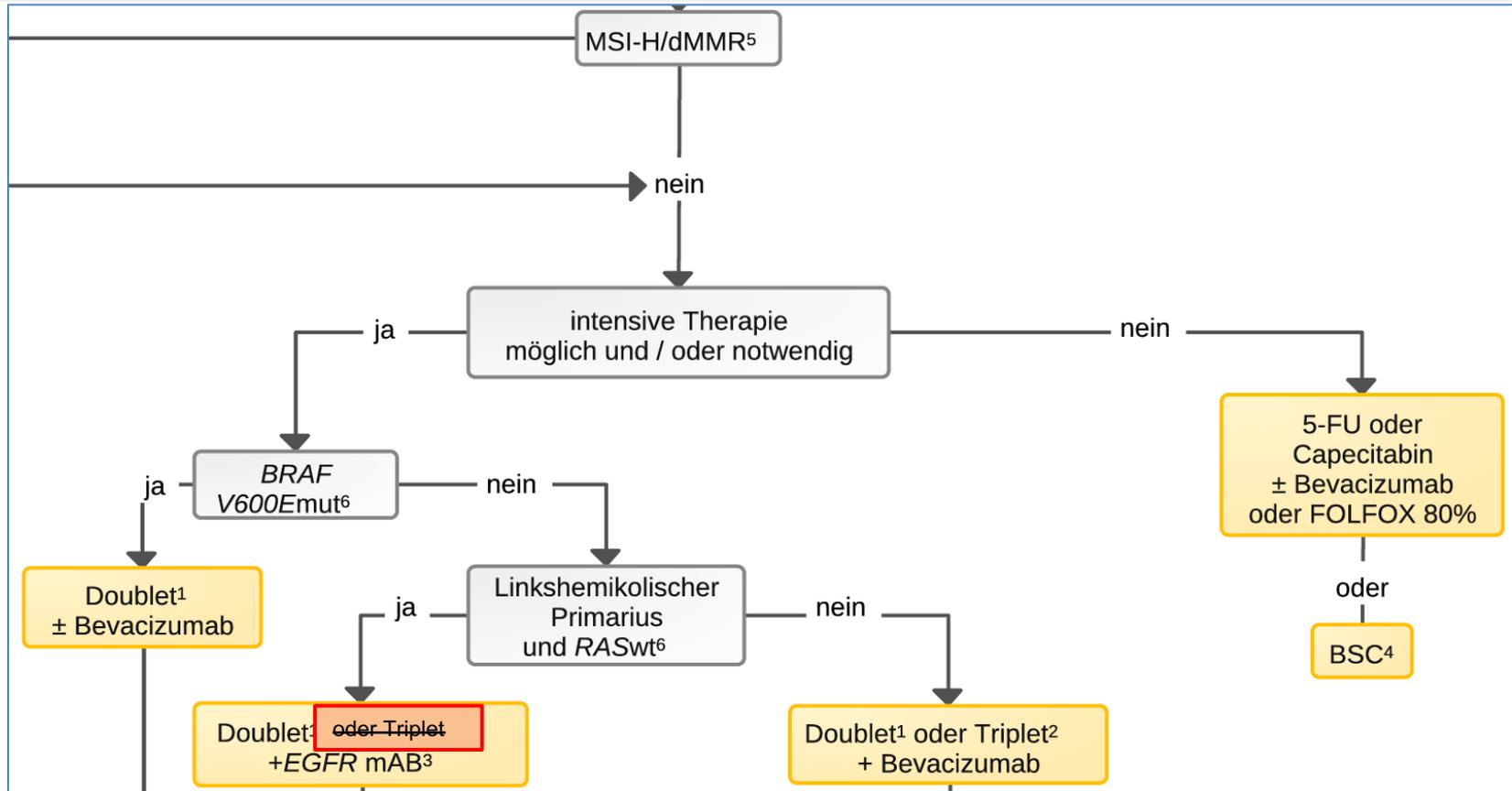
OS NR (49.2 – NR) vs 36.7 (27.6 – NR) Mo. (HR 0.74; p = 0.036) („n.s.“)

- N.B.: Pembrolizumab hat keine Zulassung auf Basis hoher Tumormutationslast (TMB)



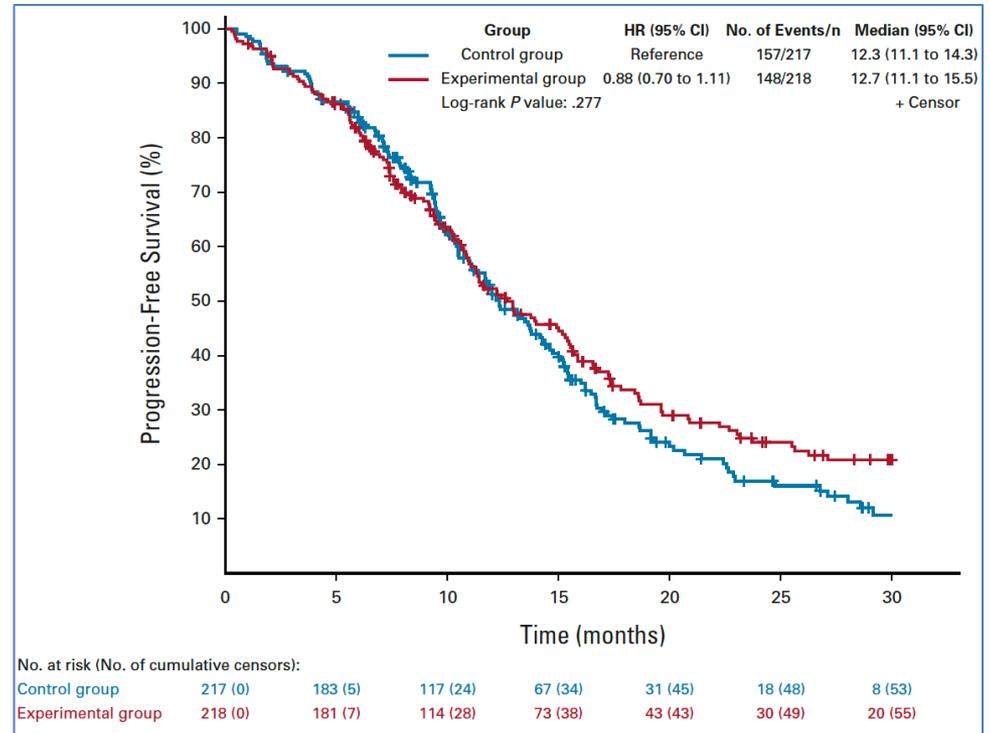
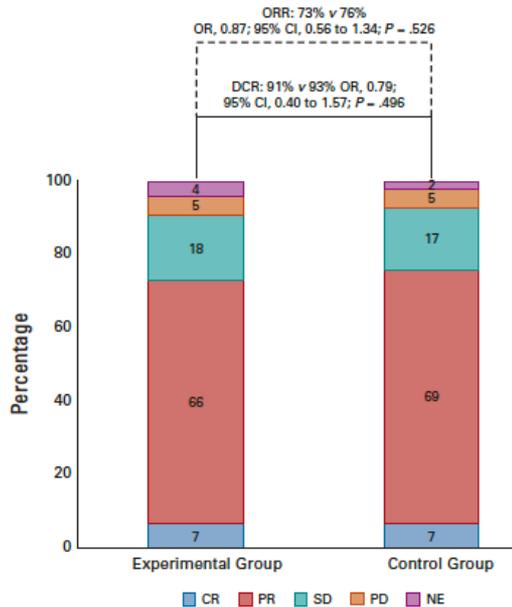
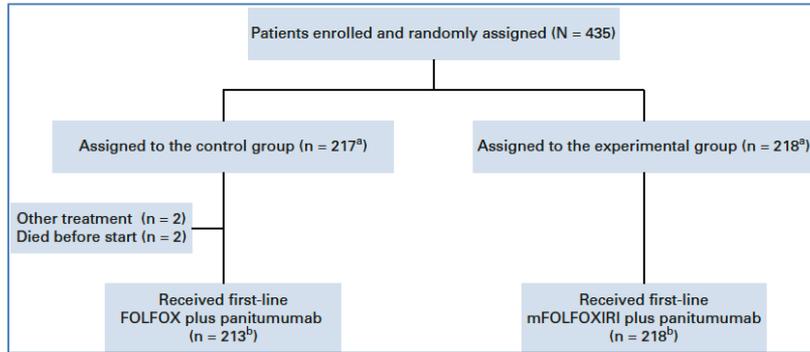
Kolonkarzinom – nicht primär resektable Metastasen

MSS bzw. pMMR



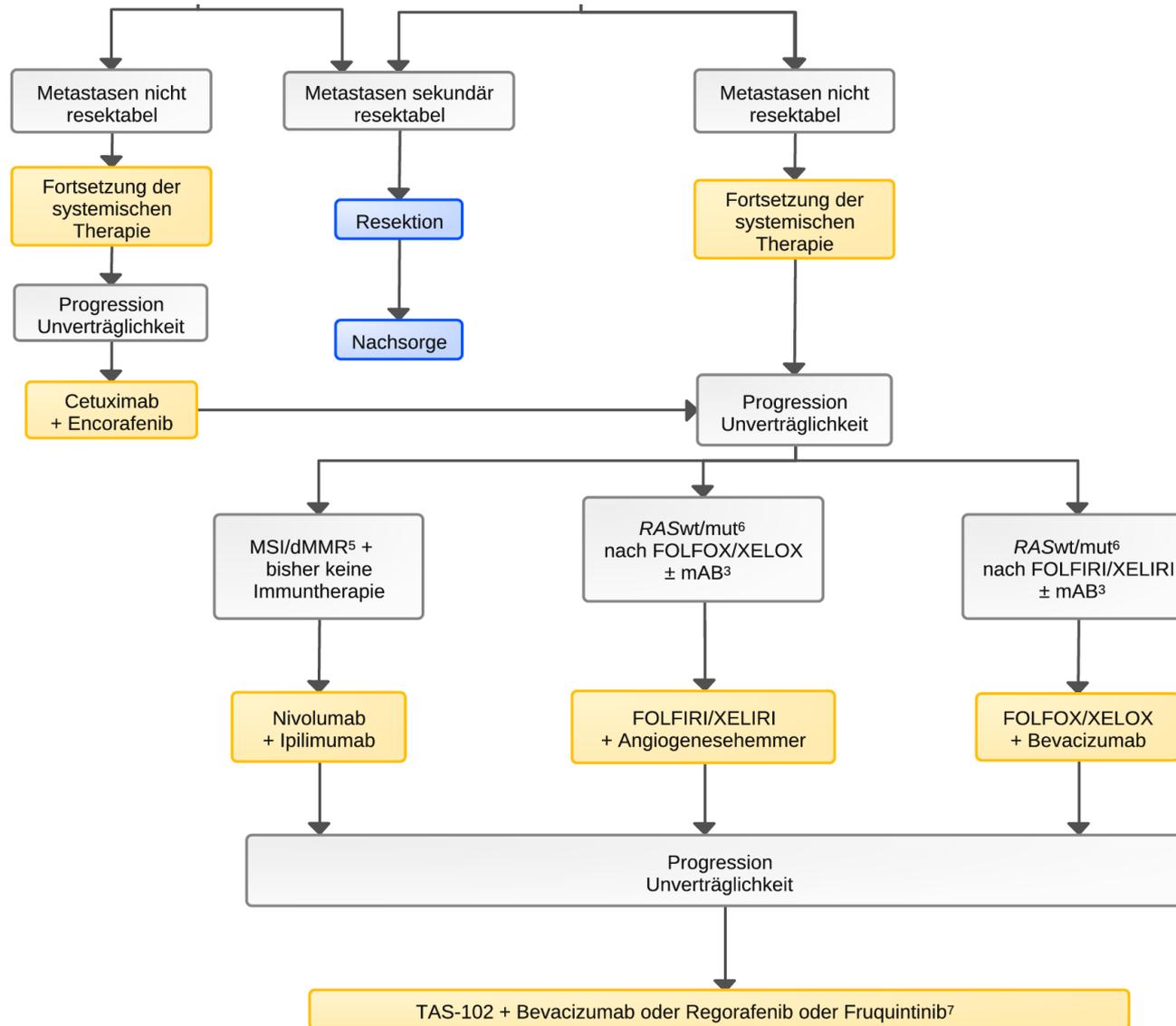
- In der Primärtherapie wird (bislang) nur der RAS-Status berücksichtigt
- Bei gutem Ansprechen „Erhaltungstherapie“ mit FP + Beva erwägen

Upfront Modified Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan Plus Panitumumab Versus Fluorouracil, Leucovorin, and Oxaliplatin Plus Panitumumab for Patients With *RAS/BRAF* Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase III TRIPLETE Study by GONO



Kolonkarzinom – nicht resektable Metastasen

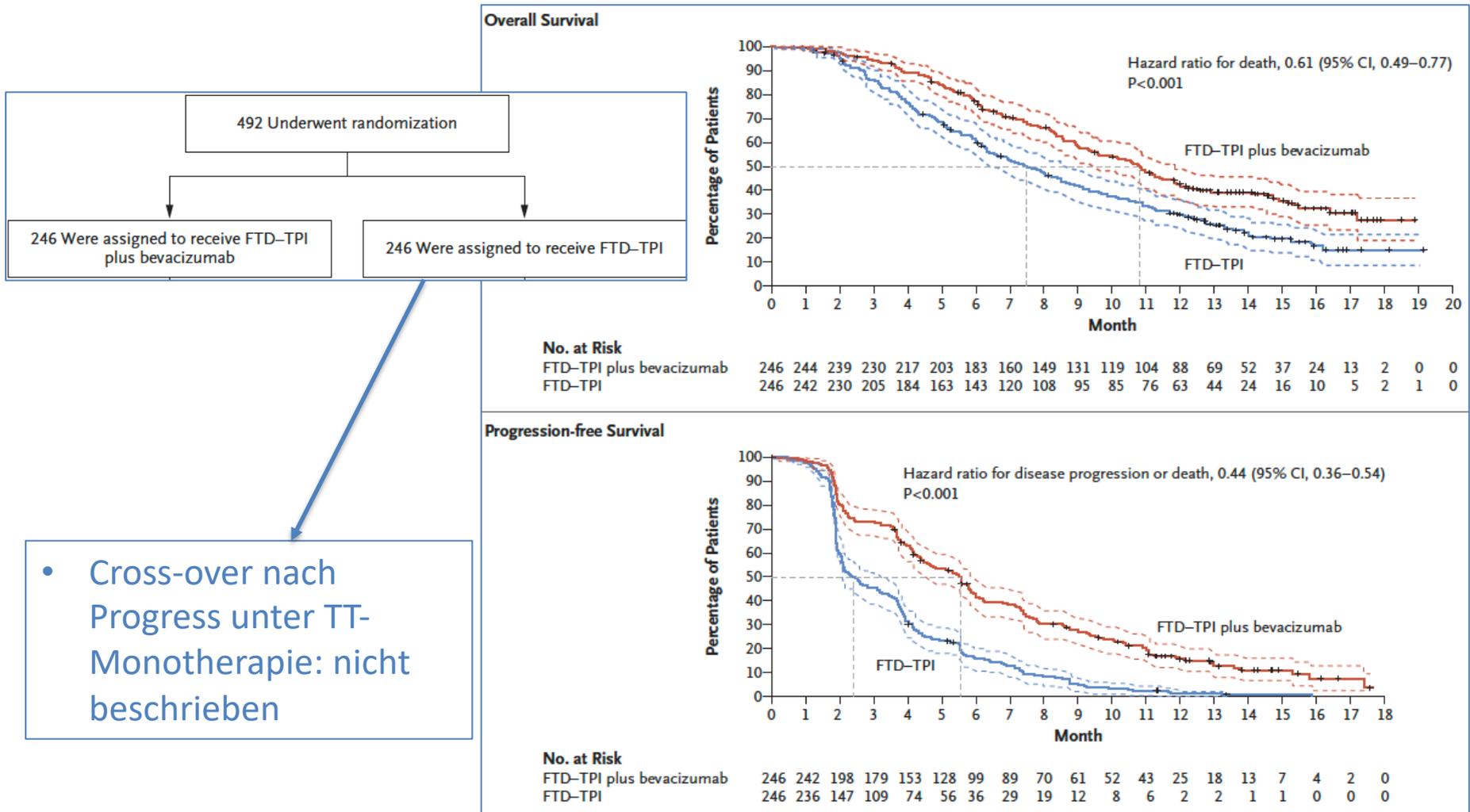
Zweit- und Drittlinientherapie (neu)



Einzelfallentscheidungen in der Zweit- und Drittlinientherapie (1)

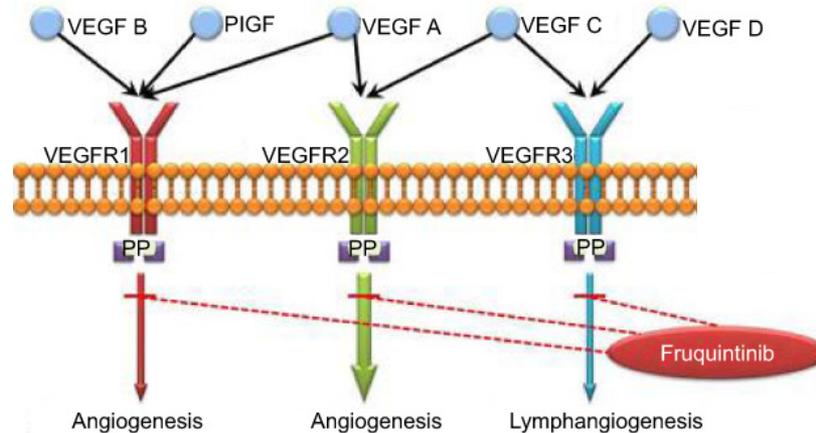
- Bei Versagen oder Intoleranz der etablierten Chemotherapeutika und monoklonalen Antikörper sollte **Trifluridin/Tipiracil in Kombination mit Bevacizumab** eingesetzt werden
- Die oralen Multikinase-Inhibitoren **Fruquintinib** und Regorafenib haben im Vergleich zu Placebo zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit bei stark vorbehandelten Pat. geführt

Trifluridine–Tipiracil and Bevacizumab in Refractory Metastatic Colorectal Cancer



Fruquintinib

- Oraler Multi-TKI



Zhang Y et al, *Cancer Manag Res* 2019;11:7787-7803

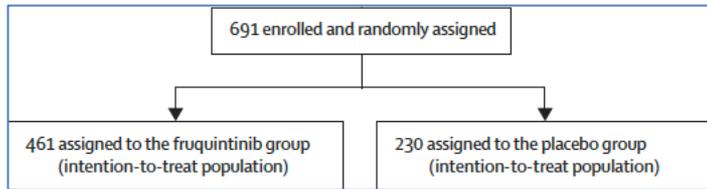
- Nebenwirkungen

Adverse events of special interest	Fruquintinib group (n=456)	
	Any grade	Grade ≥3
Any	368 (81%)	169 (37%)§
Hypertension	175 (38%)	64 (14%)
Dermatological toxicity	157 (34%)	31 (7%)
Thyroid dysfunction	123 (27%)	2 (<1%)
Hepatic function abnormal	113 (25%)	38 (8%)
Infection	96 (21%)	30 (7%)
Proteinuria	80 (18%)	8 (2%)
Haemorrhage	65 (14%)	8 (2%)
Embolic and thrombotic events	21 (5%)	14 (3%)
Gastrointestinal perforation	16 (4%)	10 (2%)
Left ventricular ejection fraction decrease	5 (1%)	4 (1%)

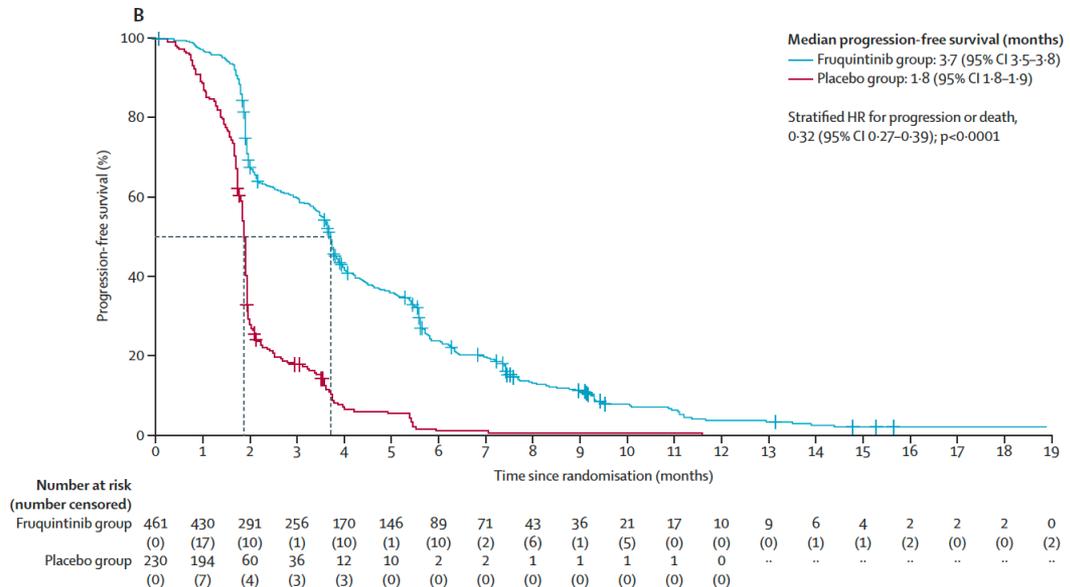
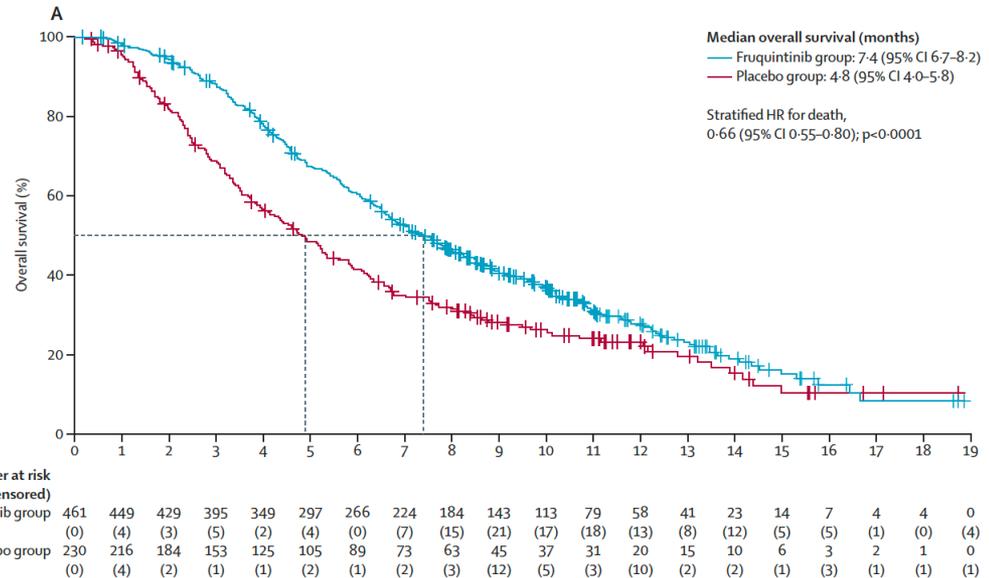
Dasari A et al (FRESCO-2), *Lancet* 2023;402:41-53

Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study

- n = 691, refraktär gegen alle zugelassenen Chemotherapeutika und zielgerichteten Therapien



	Fruquintinib group (n=461)	Placebo group (n=230)
Time-to-event endpoints		
Overall survival, months	7.4 (6.7–8.2)	4.8 (4.0–5.8)
Progression-free survival, months	3.7 (3.5–3.8)	1.8 (1.8–1.9)
Antitumour activity endpoints		
Best overall response*		
Complete response	0	0
Partial response	7 (2%)	0
Stable disease	249 (54%)	37 (16%)
Progressive disease	139 (30%)	143 (62%)



Dasari A et al (FRESCO-2),
 Lancet 2023;402:41-53

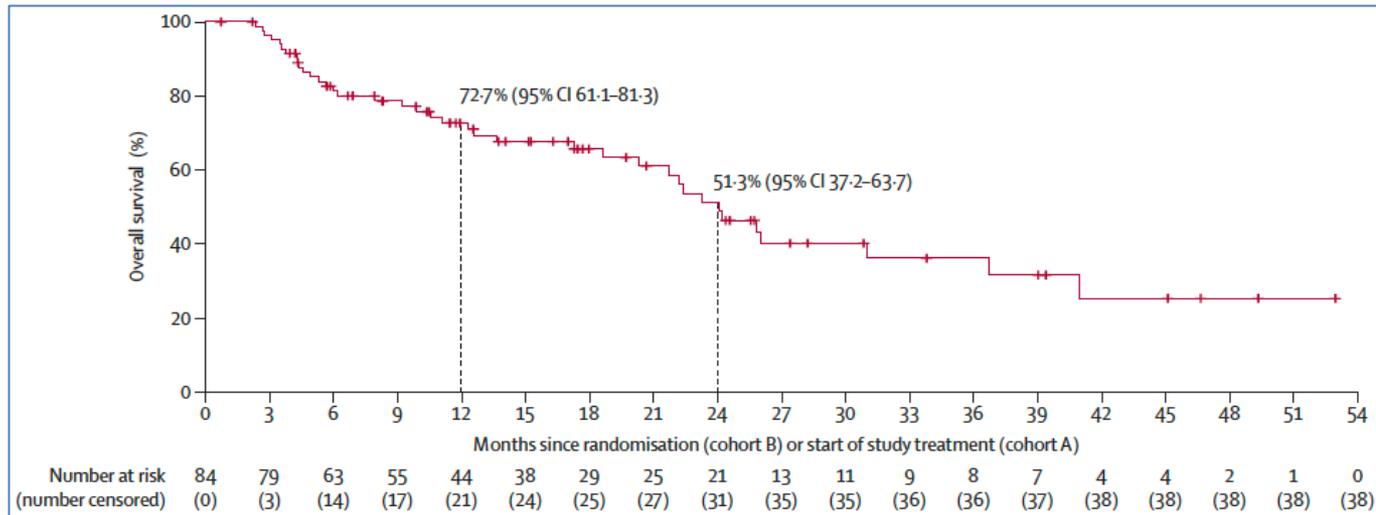
Einzelfallentscheidungen in der Zweit- und Drittlinientherapie (2)

- Für Pat. mit *HER2*-Positivität (insbesondere nach anti-*EGFR*-Therapie und bei linksseitigen Tumoren) besteht eine Therapieoption mit Trastuzumab/Lapatinib, Trastuzumab/Pertuzumab, Trastuzumab/Tucatinib oder Trastuzumab-Deruxtecan (letzteres auch bei *RAS*wt)
 - Zulassungen dieser Medikamente für diese Behandlungssituation stehen aber aus
- Pat., deren Tumor eine *NTRK*-Fusion aufweist, können zulassungskonform mit den Tyrosinkinasehemmern Larotrectinib und Entrectinib behandelt werden

Tucatinib plus trastuzumab for chemotherapy-refractory, HER2-positive, *RAS* wild-type unresectable or metastatic colorectal cancer (MOUNTAINEER): a multicentre, open-label, phase 2 study

	Tucatinib plus trastuzumab (n=84)
(Continued from previous page)	
Previous systemic therapies in any setting	
Fluoropyrimidine	84 (100%)
Oxaliplatin	84 (100%)
Irinotecan	83 (99%)**
Anti-VEGF antibody	72 (86%)
Anti-EGFR antibody	44 (52%)
Trifluridine and tipiracil	7 (8%)
Other††	6 (7%)
Regorafenib	1 (1%)

	Tucatinib plus trastuzumab (cohorts A and B; n=84)
Confirmed objective response rate (95% CI)*	38.1% (27.7–49.3)
Complete response†	3 (4%)
Partial response†	29 (35%)
Stable disease†‡	28 (33%)
Progressive disease†	22 (26%)
Not available§	2 (2%)
Disease control rate (post hoc)¶	60 (71%)
Median duration of response, months (IQR)	12.4 (8.3–25.5)



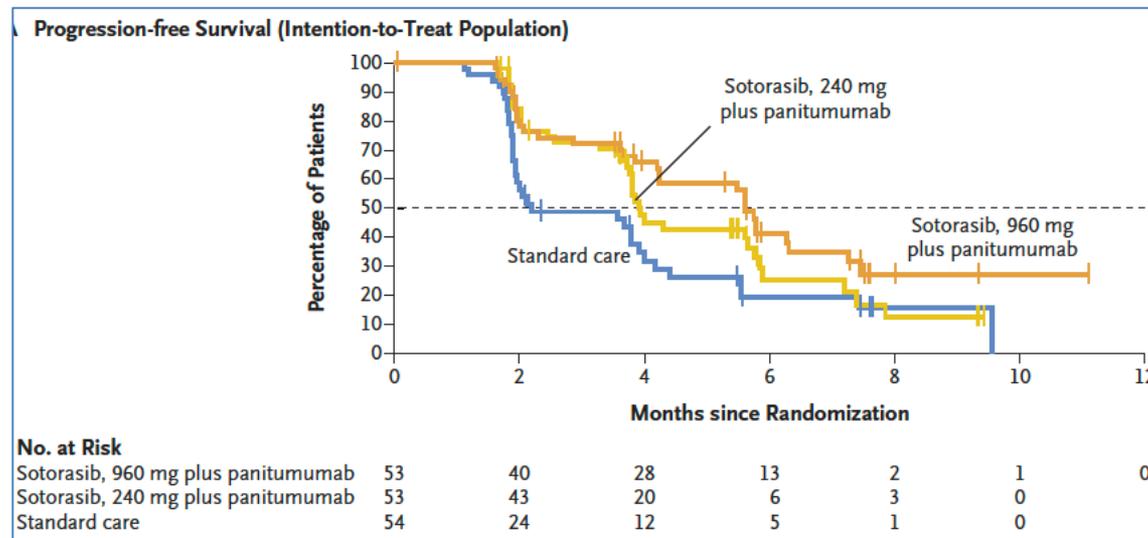
Einzelfallentscheidungen in der Zweit- und Drittlinientherapie (3)

- Pat. mit **KRAS G12C-Mutationen** zeigten in der dreiarmigen Phase-III CodeBreak-300-Studie mit der Kombination aus Sotorasib (960mg) und Panitumumab einen signifikanten Vorteil hinsichtlich der Ansprechrate und dem PFS im Vergleich mit einer Trifluridin/Tipiracil- oder Regorafenib-Therapie bzw. einer Kombination aus niedriger dosiertem Sotorasib (240mg) und Panitumumab; eine Zulassung für Sotorasib besteht beim mCRC noch nicht.

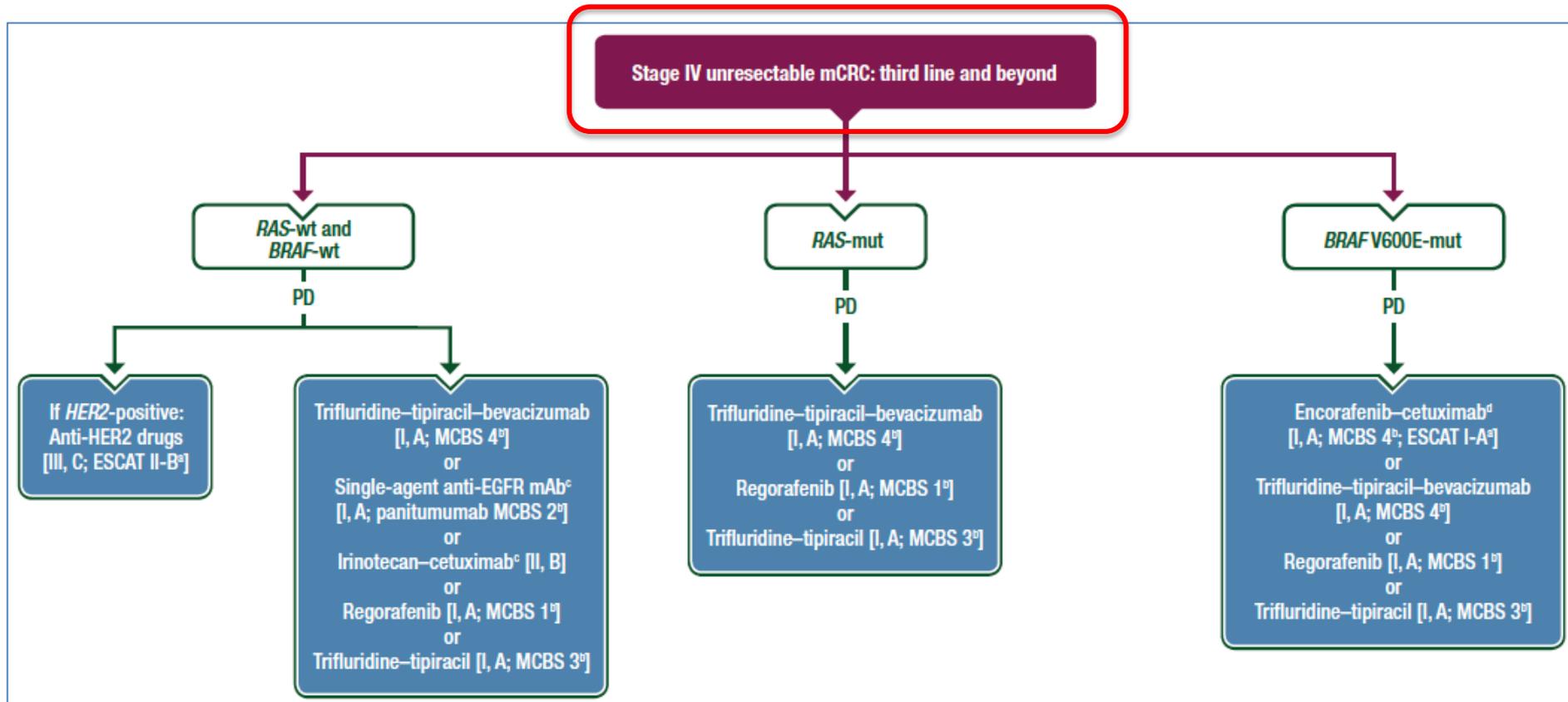
Sotorasib plus Panitumumab in Refractory Colorectal Cancer with Mutated *KRAS* G12C

- **Chemorefractory** mCRC; sotorasib 960 mg once daily plus panitumumab (n = 53)
sotorasib 240 mg once daily plus panitumumab (n = 53), trifluridine-tipiracil or regorafenib (n = 54)

	960-mg Sotorasib- Panitumumab (N=53)	240-mg Sotorasib- Panitumumab (N=53)	Standard Care (N=54)
Best overall response — no. (%)			
Complete response	1 (1.9)	0	0
Partial response	13 (24.5)	3 (5.7)	0
Stable disease	24 (45.3)	33 (62.3)	25 (46.3)
Progressive disease	12 (22.6)	13 (24.5)	17 (31.5)



ESMO Guideline Update 2024



Kolonkarzinom

