



# Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms

## Aktuelle Standards und zukünftige Perspektiven

*Das metastasierte kolorektale Karzinom (mKRK) ist eine heterogene Erkrankung, deren Prognose sich in den vergangenen Jahren kontinuierlich verbessert hat. Dies basiert auf der Verfügbarkeit von effektiven lokalen Therapieoptionen, die bei einer Oligometastasierung angewendet werden, sowie der wachsenden Zahl an zielgerichteten Behandlungsmöglichkeiten, deren Nutzen über die Analyse von Biomarkern prädictiert wird. Dieser Beitrag bietet einen Überblick über aktuelle Standards, aktuelle Studienergebnisse und gegebenenfalls zukünftige Therapien.*

**Schlüsselwörter:** kolorektales Karzinom, Biomarker, lokale Therapie, klinische Studien

Arndt Stahler

<https://doi.org/10.47184/tk.2024.05.5>

Trotz einer fehlenden exakten Definition einer oligometastasierten Erkrankung wird die Evaluation von lokalen Therapiemaßnahmen wie Resektion oder lokal-ablativen Therapien (LAT) empfohlen [1]. Eine R0-/R1-Resektion von Metastasen ist mit einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens (OS) assoziiert [2,3]. Die Zahl der Metastasen und der betroffenen Organe spielt eine untergeordnete Rolle, auch bei multiplem Organbefall kann also eine Prognoseverbesserung erreicht werden [4]. Bei einer leberlimitierten Erkrankung mit einer Metastasengröße bis  $\leq 3$  cm ist die LAT einer Resektion bezüglich des OS bei niedrigerer Komplikationsrate nicht unterlegen [5].

Der Stellenwert einer perioperativen Chemotherapie ist aufgrund heterogener Studienpopulationen noch unklar [6,7]. Bei guter Prognose und technischer Komplexität sollte eine Systemtherapie mit dem Regime FOLFOX (Folinsäure, 5-Fluorouracil und Oxaliplatin) erfolgen. Bei fortgeschrittener

Erkrankung mit eingeschränkter Prognose wird eine biomarkerbasierte, bestmögliche Konversionschemotherapie empfohlen [1].

Eine Option für eine selektive Patientenpopulation mit günstiger Tumorbiologie und nichtresektabler, leberlimitierter Erkrankung ist die Durchführung einer Lebertransplantation, die zu einer signifikanten Steigerung des 5-Jahres-OS von 9 auf 73% geführt hat [8]. Aufgrund der strengen Einschlusskriterien und des generellen Organmangels in Deutschland kann dieses Vorgehen jedoch allenfalls in klinischen Studien diskutiert werden.

Der Nutzen einer additiven Chemotherapie nach erfolgter Lokalthherapie zur Prognoseverbesserung ist hingegen noch offen und wird aktuell nicht von der S3-Leitlinie empfohlen [9]. In der randomisierten Phase-III-Studie PORT (AIO-KRK-0418, FIRE-9) wird diese Fragestellung untersucht. Darin wird eine additive Systemtherapie mit einer aktiven Nachbeobachtung verglichen.

### Therapie des irresektablen mKRK: etablierte Biomarker

Bei irresektabler Erkrankung erfolgt die Kombination einer zytostatischen Doublette (CAPOX [Capecitabin plus Oxaliplatin]/FOLFOX oder CAPIRI [Capecitabin plus Irinotecan]/FOLFIRI [Folinsäure, 5-Fluorouracil, Irinotecan]) beziehungsweise in Einzelfällen – bei gutem Allgemeinzustand – einer Triplette aus FOLFOXIRI (FOLFOX plus Irinotecan) in Kombination mit monoklonalen Antikörpern, je nach Tumorkonfiguration. Gemäß (inter-)nationaler Leitlinien sollten der Mikrosatellitenstatus sowie die sporadischen Mutationen der Gene *RAS* (*KRAS/NRAS*) und *BRAF*<sup>V600E</sup> bestimmt werden [1,9]. **Abb. 1** gibt einen Überblick über gängige Biomarker und deren Prävalenzen.

Ungefähr 95% der mKRK sind mikrosatellitenstabil (MSS). In 5% der Fälle kann jedoch eine hochgradige Mikrosatelliten-

instabilität (MSI-H) beziehungsweise eine defiziente Mismatch-Reparatur (dMMR) diagnostiziert werden, die zur Anhäufung von Genmutationen und damit Neoantigenen führt. Dies klassifiziert für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren [10].

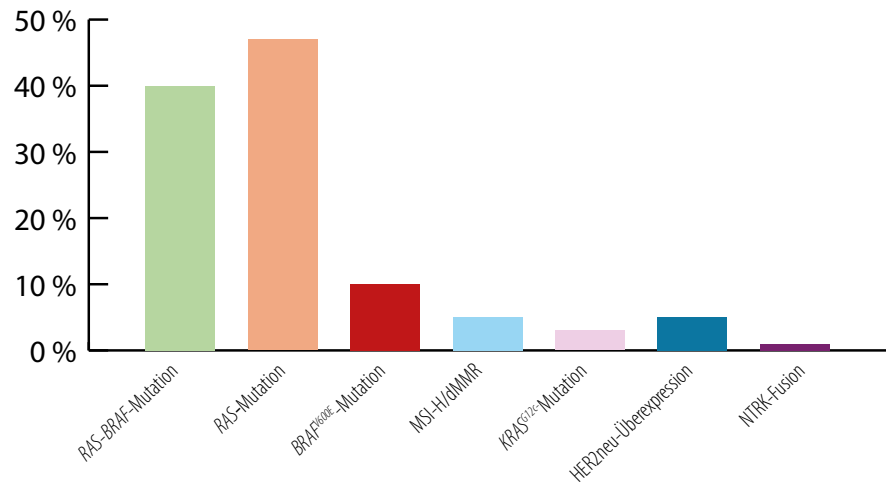
Im Gegensatz dazu führt das Vorliegen von Mutationen von *RAS* (40 % aller Tumoren) oder *BRAF*<sup>V600E</sup> (10 % aller Tumoren) zur Überaktivierung des mitogenaktivierten Proteinkinase (MAPK)-Signalwegs. Eine Mutation in diesem Signalweg macht eine alleinige Therapie mit EGFR-Antikörpern (Cetuximab bzw. Panitumumab) wirkungslos [11,12]. Antikörper gegen den vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF; Bevacizumab, ab Zweitlinie Ramucirumab oder Aflibercept) hemmen die Tumor-Neoangiogenese und verbessern das progressionsfreie Überleben (PFS) dieser Tumoren [1]. Für die *BRAF*<sup>V600E</sup>- und *KRAS*<sup>G12C</sup>-Mutation (1–3 % aller Tumoren) existieren mit Encorafenib plus Cetuximab beziehungsweise Sotorasib oder Adagrasib jeweils kombiniert mit Cetuximab beziehungsweise Panitumumab zielgerichtete Therapieoptionen [13–15].

Für die optimale Therapie sollte weiterhin die Primärtumorlokalisation berücksichtigt werden. Rechtsseitige Tumoren reichen vom Caecum bis (oft vereinfacht genutzt) zur linken Flexur; jenseits der linken Flexur spricht man von linksseitigen Tumoren. In rechtsseitigen Tumoren finden sich häufiger MSI-H sowie *BRAF*<sup>V600E</sup>-Mutationen [16].

## Therapiealgorithmen ...

### ... für MSS-Tumoren vom *RAS/BRAF*-Wildtyp

In der Erstlinientherapie für linksseitige MSS-Tumoren vom *RAS/BRAF*-Wildtyp wird die Anwendung einer Chemotherapie-Doublette mit EGFR-Antikörpern empfo-



dMMR = defiziente Mismatch-Reparatur; MSI-H = hochgradige Mikrosatelliteninstabilität; NTRK = neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase

**Abb. 1** Biomarkerprävalenzen beim metastasierten kolorektalen Karzinom.

len [17]. Die Kombination von FOLFOXIRI mit EGFR-Antikörpern in linksseitigen *RAS*-Wildtyp-Primärtumoren ist nicht effektiver als eine Doublette [18]. Eine Anti-EGFR-Therapie in rechtsseitigen Primärtumoren führt zu einem besseren Therapieansprechen, jedoch nicht zu einem längeren PFS oder OS [19]. Rechtsseitige *RAS*-Wildtyp-Tumoren sollten daher mit einem VEGF-Antikörper plus einer Chemotherapie-Doublette oder -Triplette [20] behandelt werden.

In der Zweitlinie wird ein Wechsel des zytostatischen Regimes mit einer gegen VEGF gerichteten Therapie kombiniert [21]. Linksseitige Tumoren ohne Erstlinientherapie mit einem EGFR-Antikörper können diesen in der Zweitlinie erhalten [22].

In der Drittlinie stehen die Optionen Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) in Kombination mit Bevacizumab analog der SUNLIGHT-Studie oder eine Rechallenge mit EGFR-Antikörpern nach einem vorherigen Therapieansprechen zur Verfügung [23,24]. Für die vierte Therapielinie – nach dem Versagen aller anderen Substanzen – ist seit dem Jahr 2024 der VEGF-Tyrosinkinase-Inhibitor Fruquintinib analog den Daten der FRESCO-2-Studie zugelassen. Hierbei kam

es zur signifikanten Verbesserung des OS unter Fruquintinib im Vergleich zur alleinigen supportiven Therapie [25].

### ... für *RAS*-mutierte MSS-Tumoren

In der Erstlinie werden *RAS*-mutierte Tumoren ungeachtet der Primärtumorlokalisation mit einer Chemotherapie-Doublette oder -Triplette in Kombination mit einem VEGF-Antikörper behandelt [26]. Die Kombination von Bevacizumab mit FOLFOXIRI im Vergleich zu FOLFIRI verbesserte das PFS und das OS sowie das Therapieansprechen [27]. Die Fortführung von FOLFOXIRI nach der Erhaltungstherapie war effektiver als eine Sequenz von zwei Doubletten (FOLFOX gefolgt von FOLFIRI) [28].

Ab der zweiten Therapielinie kann Bevacizumab unter dem Wechsel der Zytostatika fortgeführt oder – nach vorheriger oxaliplatinbasierter Therapie – FOLFIRI mit Ramucirumab oder Aflibercept kombiniert werden. Die Dritt- und Viertlinie folgen – abgesehen von einer Anti-EGFR-Rechallenge – den Empfehlungen für *RAS/BRAF*-Wildtyp-Tumoren. Als Off-Label-Option nach der Beantragung einer Kostenübernahme besteht bei *KRAS*<sup>G12C</sup>-mutierten Tumoren die

Möglichkeit zur Kombination von Sotorasib mit Panitumumab. Mit dieser Kombinationstherapie konnte ein beeindruckendes Therapieansprechen von circa 30% mit einer signifikanten Verlängerung des PFS, nicht jedoch des OS, erreicht werden [14,29]. Alternative Kombinationen wie Adagrasib und Cetuximab befinden sich in der Evaluation [15].

### ... für *BRAF*<sup>V600E</sup>-mutierte MSS-Tumoren

Aufgrund der ungünstigen Prognose sollten *BRAF*<sup>V600E</sup>-mutierte Tumoren in der Erstlinie mit einer Chemotherapie-Doublette oder – bei hohem Remissionsdruck – mit einer Triplette sowie einem VEGF-Antikörper behandelt werden [30].

Zukünftig wird sich mit der Phase-III-Studie BREAKWATER klären, ob die Kombination von Cetuximab mit dem *BRAF*-Inhibitor Encorafenib mit oder ohne Chemotherapie effektiver ist als eine Chemotherapie allein [31]. Bislang ist die zielgerichtete Therapie Cetuximab/Encorafenib in der Zweitlinie zugelassen [13]. Die Dritt- und Viertlinientherapie entspricht den oben genannten Situationen.

### ... für MSI-H/dMMR-Tumoren

MSI-H/dMMR-Tumoren zeigen zwar nur ein niedrigeres Ansprechen auf eine zytostatische Therapie, weisen jedoch eine sehr günstige Prognose unter einer Checkpoint-Inhibition auf. Pembrolizumab ist ein monoklonaler PD-1 („programmed cell death protein 1“) -Antikörper und wurde als Erstlinientherapie [32] sowie nach einer Vorbehandlung mit einer fluoropyrimidinhaltigen Therapie für das MSI-H/dMMR mKRRK zugelassen [33]. Die Kombination des PD-L1 (PD1-Ligand-1)-Antikörpers Nivolumab mit dem CTLA4 („cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4“) -Antikörper Ipilimumab führte

zu einem Therapieansprechen von 69% in der CheckMate-142-Studie. Zudem kam es zu einer konsistenten Verlängerung des PFS und des OS nach vorheriger fluoropyrimidinhaltiger Therapie [34]. In der CheckMate-8HW-Studie geht man in dieser Frage einen Schritt weiter: Untersucht wird die Kombination Nivolumab plus Ipilimumab als Erstlinientherapie in unbehandelten Patienten mit einem MSI-H/dMMR-mKRRK gegenüber einer Nivolumab-Monotherapie und einer zytostatischen Therapie. Es hat sich für die Checkpoint-Inhibition im Vergleich zur zytostatischen Therapie ein signifikant längeres PFS und OS ergeben [35]. Noch ausstehend sind die Vergleichsdaten zur Monotherapie mit Nivolumab, die letztlich den Therapiestandard in der Erstlinie entscheidend prägen werden.

### Zielgerichtete Therapien gegen HER2/neu und NTRK

Der HER2/neu-Rezeptor zählt zur Familie der EGF-Rezeptoren und ist in circa 5% aller mKRRK entweder überexprimiert oder amplifiziert. Dies kann trotz eines *RAS*-Wildtyp-Status eine primäre Resistenz gegenüber EGFR-Antikörpern verursachen. Zielgerichtete Therapiemöglichkeiten wie Trastuzumab/Lapatinib (HERACLES-Studie), Trastuzumab/Pertuzumab (MyPathway-Studie), Tucatinib (MOUNTAINEER-Studie) und Trastuzumab-Deruxtecan (DESTINY-CRC01-Studie) haben konsistent in nichtrandomisierten Studien ein vielversprechendes Therapieansprechen, PFS und OS bewiesen [36–38].

Fusionen von NTRK (neurotrophe Tyrosinrezeptorkinase) 1–3 sind mit einer Prävalenz von 1% noch seltenere Ereignisse und können durch eine Therapie mit Larotrectinib beziehungsweise Entrectinib zielgerichtet adressiert werden [39,40].

Bislang ist jedoch keine dieser Therapien formal zugelassen, sodass es sich um einen Off-Label-Use handelt, dessen Kostenübernahme bei der zuständigen Krankenkasse beantragt werden muss.

### Keine Eignung für intensiven Ansatz: Therapieoptionen

Patienten, die nicht für eine intensive Therapie infrage kommen, können nach aktueller Datenlage entweder mit einer Kombination aus Fluoropyrimidin plus Anti-VEGF-Therapie entsprechend der Daten der AVEX-Studie behandelt werden oder ein dosisreduziertes Kombinationsschema wie beispielsweise mFOLFOX6 80% analog der FOCUS2-Studie erhalten [41,42].

Die aktuell rekrutierende, randomisierte Phase-II-Studie FIRE-8 (AIO-KRK/YMO-0519) klärt die Frage nach dem Stellenwert einer Anti-EGFR-Therapie mit Panitumumab gegenüber Bevacizumab in Kombination mit TAS-102 bei Patienten mit *RAS*-Wildtyp-mKRRK, die sich nicht für eine intensive zytostatische Therapie qualifizieren.

### Fazit und Ausblick

Die Verfügbarkeit interdisziplinärer Therapiemodalitäten sowie die Weiterentwicklung zielgerichteter Therapieoptionen haben die Prognose und die Therapiestandards des mKRRK deutlich verbessert. Eine strukturierte und frühzeitige molekulare Testung der Tumoren wie auch interdisziplinäre Diskussionen in Tumorkonferenzen sind entscheidend, um das Überleben der Patienten zu maximieren. Künftige Studien werden sich neben der Entwicklung weiterer zielgerichteter Optionen vor allem auch mit der Sequenz und Kombination der Therapien beschäftigen.

## Literatur

1. Cervantes A et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.
2. de Haas RJ et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: Is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008;248(4):626-37. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31818a07f1>.
3. Symeonidis D et al. Colorectal cancer liver metastases: Is an R1 hepatic resection accepted? *Clin Pract.* 2022;12(6):1102-10. <https://doi.org/10.3390/clinpract12060112>.
4. Modest DP et al. Surgical treatment options following chemotherapy plus cetuximab or bevacizumab in metastatic colorectal cancer-central evaluation of FIRE-3. *Eur J Clin Oncol.* 2018;88:77-86. <https://doi.org/10.1016/j.ejco.2017.10.028>.
5. Meijerink MR et al. Surgery versus thermal ablation for small-size colorectal liver metastases (COLLISION): An international, multicenter, phase III randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl 17):LBA3501. [https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17\\_suppl.LBA3501](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA3501).
6. Nordlinger B et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(12):1208-15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70447-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9).
7. Kanemitsu Y et al. Hepatectomy followed by mFOLFOX6 versus hepatectomy alone for liver-only metastatic colorectal cancer (JCOG0603): a phase II or III randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2021;39(34):3789-99. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.01032>.
8. Adam R et al. Chemotherapy and liver transplantation versus chemotherapy alone in patients with definitively unresectable colorectal liver metastases: A prospective multicentric randomized trial (TRANSMET). *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl 16):3500. [https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16\\_suppl.3500](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.16_suppl.3500).
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft/Deutsche Krebshilfe AWMF). S3-Leitlinie Kolorektales Karzinom (Stand 29.11.2022, in Überarbeitung); <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-007OL>.
10. Le DT et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch repair deficiency. *N Engl J Med.* 2015;372(26):2509-20. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596>.
11. Dhilon AS et al. MAP kinase signalling pathways in cancer. *Oncogene.* 2007;26(22):3279-90. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1210421>.
12. Modest DP et al. Outcome according to KRAS-, NRAS- and BRAF-mutation as well as KRAS mutation variants: pooled analysis of five randomized trials in metastatic colorectal cancer by the AIO colorectal cancer study group. *Ann Oncol.* 2016;27(9):1746-53. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw261>.
13. Kopetz S et al. Encorafenib, binimetinib, and cetuximab in BRAF V600E-mutated colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2019;381(17):1632-43. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1908075>.
14. Fakih MG et al. Sotorasib plus panitumumab in refractory colorectal cancer with mutated KRAS G12C. *N Engl J Med.* 2023;389(23):2125-39. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2308795>.
15. Weiss J et al. KRISTAL-1: Adagrasib (MRTX849) as monotherapy or combined with cetuximab (Cetux) in patients (Pts) with colorectal cancer (CRC) harboring a KRASG12C mutation. *Ann Oncol.* 2021;32(suppl 5):Abstr LBA6.
16. Salem ME et al. Comparative molecular analyses of left-sided colon, right-sided colon, and rectal cancers. *Oncotarget.* 2017;8(49):86356-68. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.21169>.
17. Yoshino T et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial. *J Clin Oncol.* 2022;40(suppl 17):Abstr LBA1. [https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17\\_suppl.LBA1](https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.17_suppl.LBA1).
18. Rossini D et al. 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 TRIPLET study by GONO. *J Clin Oncol.* 2022;40(25):2878-88. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.00839>.
19. Price T et al. Phase II APEC trial: The impact of primary tumor side on outcomes of first-line cetuximab plus FOLFOX or FOLFIRI in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer. *Asia Pac J Clin Oncol.* 2019;15(4):225-30. <https://doi.org/10.1111/ajco.13154>.
20. Cremolini C et al. Individual patient data meta-analysis of FOLFOXIRI plus bevacizumab versus doublets plus bevacizumab as initial therapy of unresectable metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2020;38(20):2225. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.01225> (Online ahead of print).
21. Bennouna J et al. Continuation of bevacizumab after first progression in metastatic colorectal cancer (ML18147): a randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(1):29-37. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70477-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70477-1).
22. Peeters M et al. Analysis of KRAS/NRAS mutations in a phase III study of panitumumab with FOLFIRI compared with FOLFIRI alone as second-line treatment for metastatic colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2015;21(24):5469-79. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0526>.
23. Prager GW et al. Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2023;388(18):1657-67. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2214963>.
24. Sartore-Bianchi A et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med.* 2022;28(8):1612-8. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01886-0>.
25. Dasari A et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicenter, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet.* 2023;402(10395):41-53. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)00772-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)00772-9).
26. Cervantes A et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2023;34(1):10-32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.
27. 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):1306-15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00122-9).
28. Cremolini C et al. Upfront FOLFOXIRI plus bevacizumab and reintroduction after progression versus mFOLFOX6 plus bevacizumab followed by FOLFIRI plus bevacizumab in the treatment of patients with metastatic colorectal cancer (TRIBE2): a multicenter, open-label, phase 3, randomised, controlled trial. *Lancet Oncol.* 2020;21(4):497-507. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30862-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30862-9).
29. Fakih M et al. Overall survival (OS) of phase 3 CodeBreak 300 study of sotorasib plus panitumumab (soto+pani) versus investigator's choice of therapy for KRAS G12C-mutated metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl 17):Abstr LBA3510. [https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17\\_suppl.LBA3510](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA3510).
30. Stintzing S et al. FOLFOXIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment of BRAF(V600E)-mutant metastatic colorectal cancer: the randomized phase II FIRE-4.5 (AIO KRK0116) study. *J Clin Oncol.* 2023;41(25):4143-53. <https://doi.org/10.1200/JCO.22.01420>.
31. Kopetz S et al. BREAKWATER: An open-label, multicenter, randomized, phase 3 study, with a safety lead-in (SL), of first-line (1L) encorafenib (E) + cetuximab (C) ± chemotherapy (CT) vs standard-of-care (SOC) CT for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC). *J Clin Oncol.* 2023;41(suppl 16):Abstr TPS3627. [https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16\\_suppl.TPS3627](https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.TPS3627).
32. Andre T et al. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2020;383(23):2207-18. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699>.
33. Le DT et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. *J Clin Oncol.* 2020;38(1):11-19. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107>.
34. Overman MJ et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2018;36(8):773-9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901>.
35. Andre T et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) vs chemotherapy (chemo) as first-line (1L) treatment for microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient (MSI-H/dMMR) metastatic colorectal cancer (mCRC): first results of the CheckMate 8HW study. *J Clin Oncol.* 2024;42(suppl 3):LBA768. [https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3\\_suppl.LBA768](https://doi.org/10.1200/JCO.2024.42.3_suppl.LBA768).
36. 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, multicenter, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(6):738-46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00150-9).
37. Meric-Bernstam F et al. Pertuzumab plus trastuzumab for HER2-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicenter, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol.* 2019;20(4):518-30. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30904-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30904-5).
38. Yoshino T et al. Final results of DESTINY-CRC01 investigating trastuzumab deruxtecan in patients with HER2-expressing metastatic colorectal cancer. *Nat Commun.* 2023;14(1):3332. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-38032-4>.
39. Drilon A et al. Efficacy of larotrectinib in TRK fusion-positive cancers in adults and children. *N Engl J Med.* 2018;378(8):731-9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>.
40. Drilon A et al. Safety and antitumor activity of the multitargeted pan-TRK, ROS1, and ALK inhibitor entrectinib: combined results from two phase I trials (ALKA-372-001 and STARTRK-1). *Cancer Discov.* 2017;7(4):400-9. <https://doi.org/10.1158/2159-8290.CD-16-1237>.
41. Cunningham D et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVER): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2013;14(11):1077-85. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70154-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70154-2).
42. Seymour MT et al. Chemotherapy options in elderly and frail patients with metastatic colorectal cancer (MRC FOCUS2): an open-label, randomised factorial trial. *Lancet.* 2011;377(9779):1749-59. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60399-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60399-1).



© Charité – Universitätsmedizin Berlin

PD Dr. med. Arndt Stahler  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt  
Hämatologie, Onkologie und  
Tumorimmunologie (CCM)  
Charité – Universitätsmedizin Berlin  
Charitéplatz 1, 10117 Berlin  
arndt.stahler@charite.de

## Interessenkonflikte

**Potenzielle Interessenkonflikte:** Arndt Stahler hat Honorare für Vorträge und beratende Tätigkeiten sowie die Erstattung von Reisekosten erhalten von: Bristol Myers Squibb, NovoCure, Takeda, Roche, Servier, Taiho Pharmaceutical, Amgen, Merck KGaA, Lilly, Pfizer, Daiichi Sankyo. Der Autor erklärt, dass er sich bei der Erstellung des Beitrags von keinen wirtschaftlichen Interessen leiten ließ.  
**Die inhaltliche Qualität des Beitrags wurde von zwei unabhängigen Gutachtern geprüft.**

## CME-Fragen zum Beitrag „Therapie des metastasierten kolorektalen Karzinoms (mKRK)“

### 1. Welche Therapie wird bei linksseitigen mikrosatellitenstabilen (MSS) mKRK-Tumoren mit RAS/BRAF-Wildtyp in der Erstlinientherapie empfohlen?

- A Kombination einer Chemotherapie-Doublette mit VEGF-Antikörpern
- B Monotherapie mit EGFR-Antikörpern
- C Kombination einer Chemotherapie-Doublette mit EGFR-Antikörpern
- D Chemotherapie-Triplette ohne Antikörper
- E Monotherapie mit Checkpoint-Inhibitoren

### 2. Welche Aussage trifft zur R0-/R1-Resektion von Metastasen bei oligometastasiertem mKRK am ehesten zu?

- A Sie verbessert die Prognose bei nur einem einzigen betroffenen Organ.
- B Sie ist nur bei bis zu drei Metastasen indiziert.
- C Sie hat keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben.
- D Sie wird bei schlechter Prognose empfohlen.
- E Sie ist mit einer deutlichen Verbesserung des Gesamtüberlebens assoziiert.

### 3. Welche genetische Veränderung führt zur Überaktivierung des MAPK-Signalwegs beim mKRK und macht eine alleinige Therapie mit einem EGFR-Antikörper unwirksam?

- A Hochgradige Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H)
- B RAS-Mutation und/oder BRAFV600E-Mutation
- C RAS-Wildtyp
- D NTRK-Fusion
- E Defiziente Mismatch-Reparatur (dMMR)

### 4. Welcher Biomarker qualifiziert beim mKRK für eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren?

- A Mikrosatelliteninstabilität
- B RAS-Wildtyp
- C BRAF<sup>V600E</sup>-Mutation
- D MSI-H/dMMR
- E KRAS<sup>G12C</sup>-Mutation

### 5. Welche Aussage trifft auf lokal-ablative Therapien (LAT) bei leberlimitiertem mKRK mit einer Metastasengröße von $\leq 3$ cm zu?

- A Eine LAT ist der Resektion hinsichtlich des Gesamtüberlebens (OS) unterlegen.
- B Eine LAT ist der Resektion hinsichtlich des OS nicht unterlegen und hat eine niedrigere Komplikationsrate.
- C Die LAT wird aufgrund hoher Komplikationsraten nicht empfohlen.
- D Die LAT ist nur bei größeren Metastasen von  $> 3$  cm wirksam.
- E Die LAT sollte nur in Kombination mit einer Chemotherapie angewendet werden.

### 6. Welche Therapieoption steht in der Viertlinientherapie nach dem Versagen aller anderen Substanzen für Patienten mit MSS-Tumoren vom RAS/BRAF-Wildtyp zur Verfügung?

- A Pembrolizumab
- B Rechallenge mit EGFR-Antikörpern
- C Bevacizumab-Monotherapie
- D Erhaltungstherapie mit FOLFOX
- E Fruquintinib

### 7. Welche Therapie wird bei rechtsseitigen RAS-Wildtyp-Tumoren in der Erstlinientherapie empfohlen?

- A EGFR-Antikörper in Kombination mit Chemotherapie-Doublette
- B Monotherapie mit Checkpoint-Inhibitoren
- C Chemotherapie-Doublette ohne Antikörper
- D VEGF-Antikörper in Kombination mit Chemotherapie-Doublette oder -Triplette
- E Kombination aus FOLFOXIRI und EGFR-Antikörpern

### 8. Welche Therapie wird bei NTRK-Fusionen angewendet?

- A Cetuximab
- B Bevacizumab
- C Pembrolizumab
- D Larotrectinib
- E Chemotherapie

### 9. Welche Patienten profitieren von einer Lebertransplantation beim mKRK?

- A Patienten mit nicht operabler, leberlimitierter Erkrankung und günstiger Tumorbiologie
- B Patienten mit resektabler, leberlimitierter Erkrankung und ungünstiger Tumorbiologie
- C Patienten mit extrahepatischer Metastasierung
- D Alle Patienten mit Lebermetastasen unabhängig von der Tumorbiologie
- E Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung und schlechter Prognose

### 10. Welche Aussage zur Therapie von mKRK-Patienten mit MSI-H/dMMR-Tumoren trifft zu?

- A Sie sprechen gut auf eine zytostatische Therapie an.
- B Pembrolizumab ist in der Erstlinientherapie nicht zugelassen.
- C Die Checkpoint-Inhibition zeigt ein günstiges Therapieansprechen und eine gute Prognose.
- D EGFR-Antikörper sind die Therapie der Wahl.
- E Eine Kombination aus Nivolumab und Ipilimumab zeigt keine Vorteile.

Dieser Beitrag kann als zertifizierte Fortbildung zum Erwerb von CME-Punkten genutzt werden.

Teilnahme online nach kostenloser Registrierung bei „MyTrillium“ (unter <https://www.trillium.de/mytrillium.html>).

Für die Online-Teilnahme können Sie bei korrekter Beantwortung **2 CME-Punkte** erhalten.

Teilnahmeschluss: 08.10.2025

