



Präzisionsonkologie in der Versorgungsrealität am Beispiel des Kolonkarzinoms

Irina Surovtsova¹ · Petra Neuser² · Daria Kokh¹ · Claudia Winzler³ · Soo-Zin Kim-Wanner² · Philipp Morakis^{3,4}

¹Klinische Landesregisterstelle Baden-Württemberg GmbH, Krebsregister Baden-Württemberg, Stuttgart, Deutschland

²Landesauswertungsstelle des Hessischen Krebsregisters, Hessisches Landesamt für Gesundheit und Pflege, Frankfurt, Deutschland

³Geschäftsstelle Qualitätskonferenzen bei der Klinischen Landesregisterstelle Baden-Württemberg GmbH, Krebsregister Baden-Württemberg, Stuttgart, Deutschland

⁴Klinische Landesregisterstelle Baden-Württemberg GmbH, Stuttgart, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Die personalisierte Medizin in der Onkologie erfordert die Berücksichtigung der molekularpathologischen Tumoreigenschaften. Die Landeskrebsregister erfassen auch Informationen zu Biomarkern und Therapiedetails.

Fragestellung: Analyse der in den Landeskrebsregistern dokumentierten Systemtherapie bei metastasiertem Kolonkarzinom unter Berücksichtigung des KRAS-Mutationsstatus und Vergleich mit den Leitlinienempfehlungen.

Material und Methode: Auswertung von Daten der Krebsregister der Bundesländer Hessen und Baden-Württemberg zum metastasierten Kolonkarzinom der Erstdiagnosejahre 2015 bis 2021 einschließlich des KRAS-Mutationsstatus, der Seitenlokalisation und der Systemtherapie.

Ergebnisse: Über 1500 Fälle mit metastasiertem Kolonkarzinom und Information zum KRAS-Mutationsstatus wurden identifiziert. Bei KRAS-mutierten-Tumoren überwiegt eine Anti-VEGF-basierte Therapie. Die Gabe von Anti-EGFR wird hier nur vereinzelt berichtet. Bei linksseitigem KRAS-Wildtyp-Karzinom wird am häufigsten eine Anti-EGFR-basierte Therapie dokumentiert. In einigen Fällen trifft dies auch bei rechtsseitigem Karzinom zu. Alle Patienten erhalten eine Chemotherapie, isoliert oder zusätzlich zur Immuntherapie mit Anti-EGFR, Anti-VEGF oder Anti-EGFR plus Anti-VEGF.

Schlussfolgerungen: Die Daten zeigen in der Mehrzahl, aber nicht allen Fällen die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen bei metastasiertem Kolonkarzinom. Mithilfe der Daten der Landeskrebsregister kann die Umsetzung der Leitlinienempfehlungen auch im Bereich der personalisierten Medizin geprüft werden.

Schlüsselwörter

Landeskrebsregister · Metastasiertes Kolonkarzinom · Biomarker · Personalisierte Medizin · Leitlinienempfehlungen



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

Die Prognose des metastasierten kolorektalen Karzinoms kann bei Vorliegen bestimmter Eigenschaften durch eine geeignete Behandlungsstrategie signifikant verbessert werden. Molekulare Biomarker sind bei der Therapiewahl zu berücksichtigen. Dank der in den Landeskrebsregistern vorhandenen Information zu Diagnose, Therapie und Verlauf kann die Um-

setzung der Leitlinienempfehlungen auch im Bereich der Präzisionsonkologie geprüft werden.

Einleitung

In dem im April 2013 in Kraft getretenen Krebsfrüherkennungs- und -registergesetz (KFRG) wurde der Aufbau von klini-

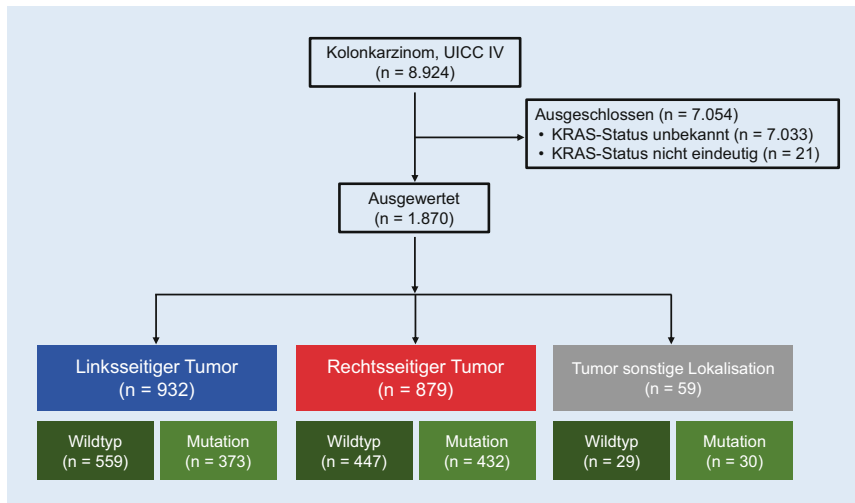


Abb. 1 ▲ Tumorlokalisation und KRAS-Mutationsstatus. Absolute Verteilung der Tumorlokalisationen und des KRAS-Mutationsstatus beim metastasierten Adenokarzinom des Kolons (ICD-10 C18, UICC-Stadium IV) in Baden-Württemberg und Hessen für die Diagnosejahre 2015 bis 2021. Dargestellt werden die Lokalisationen (linksseitig, rechtsseitig, sonstige) sowie der KRAS-Mutationsstatus

schen Landeskrebsregistern geregelt und die Krebsregistrierung im § 65c Sozialgesetzbuch Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung nach dem einheitlichen onkologischen Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) festgelegt [2]. Zu den Aufgaben der Krebsregister gehört die fortlaufende und flächendeckende Registrierung der Diagnose, Therapien und Verläufe von allen Krebsfällen sowie die Auswertung des Krebsgeschehens im jeweiligen Bundesland.

Im Lauf der weiteren Jahre wurde der Basisdatensatz um organspezifische Module erweitert, u.a. um das Modul zum kolorektalen Karzinom (veröffentlicht am 28.10.2015 im Bundesanzeiger). Zuletzt wurde ein aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) am 12.07.2021 im Bundesanzeiger veröffentlicht [3, 4]. Dieser ermöglicht eine bessere Abbildung des Tumorgeschehens, u.a. durch die Einführung von Namen und Ausprägung einer genetischen Variante.

Damit ist eine erweiterte strukturierte Dokumentation im Rahmen der Ausprägungsvorgaben beliebiger Biomarker möglich ohne Beschränkung auf die

in den Ergänzungsmodulen abgebildet. Aufgrund dieser Weiterentwicklung wird den klinischen Krebsregistern die Möglichkeit geschaffen, dezidierte molekularpathologische Aspekte bei den Therapieoptionen zu berücksichtigen.

1960 gelang Peter Nowell und David Hungerford erstmals der Nachweis einer genetischen Veränderung, des „Philadelphia-Chromosoms“ bei der chronischen myeloischen Leukämie [10]. Bis zur Zulassung von Imatinib, einem selektiven Inhibitor gegen die konstitutiv aktivierte Tyrosinkinase BCR-ABL, das Fusionsprotein des „Philadelphia-Chromosoms“, dauerte es über 40 Jahre. Die Zulassung im Jahr 2001 leitete eine neue Ära der zielgerichteten Therapien ein. In den letzten beiden Dekaden hat sich mittlerweile die durchschnittliche Entwicklungszeit bis zur Zulassung auf 12 Jahre verkürzt. Aktuell befinden sich 23 zielgerichtete Wirkstoffe bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) in der Zulassungsprüfung, acht weitere befinden sich nach positiver Bewertung vor der Markteinführung [14]. Durch die technologischen Fortschritte in der molekulargenetischen Analyse wird die individuelle Tumorcharakterisierung umfassender und führt zu einer stetig steigenden Anzahl an zielgerichteten Therapien sowie an diagnostizierbaren molekularen Aberrationen, die eine Abschätzung der Prognose und des Ansprechens auf verschiedene Medikamente erlauben

und somit für die Therapieentscheidung von Bedeutung sind [11]. Das große Potenzial, das zum einen in der Präzisionsonkologie liegt, führt andererseits zu einer zunehmend mannigfaltigen und damit komplexeren Auswahl an Therapieoptionen.

Krebsregister haben die Möglichkeit, aufgrund der vorliegenden Informationen zu prüfen, inwieweit die Leitlinienempfehlungen auch im Bereich der Präzisionsonkologie in der alltäglichen Praxis umgesetzt werden.

Molekularpathologie beim Kolonkarzinom

Die Molekularpathologie hat beim Kolonkarzinom in den letzten Jahrzehnten erhebliche Fortschritte gemacht. Diese Fortschritte haben zu einer zunehmenden Personalisierung der Behandlung geführt. Durch die Identifizierung von molekularen Veränderungen wird eine individuell abgestimmte Therapie für jeden Patienten entwickelt, um die bestmöglichen Ergebnisse zu erzielen.

1. Identifizierung von Genmutationen: In den 1990er-Jahren wurden bestimmte genetische Veränderungen im Zusammenhang mit dem Kolonkarzinom identifiziert. Eine der wichtigsten Entdeckungen war die Mutation im sogenannten APC-Gen [9], das bei der Mehrzahl der Fälle von familiärem Darmkrebs (erbliche Form) beteiligt ist. Andere Gene wie KRAS, BRAF und TP53 wurden ebenfalls als häufig mutierte Gene beim Kolonkarzinom identifiziert [6, 8, 12].
2. Molekularpathologische Tests: Mit dem Fortschreiten der molekularen Technologien wurden u.a. genetische Tests entwickelt, um Mutationen zu identifizieren. Diese ermöglichen es, das Vorliegen spezifischer genetischer Veränderungen im Tumorgewebe zu bestimmen. Dadurch kann eine präzisere Diagnose gestellt werden und es können individualisierte Therapieentscheidungen getroffen werden.
3. Prognostische Marker: Bestimmte genetische Veränderungen wurden mit einem erhöhten Risiko für ein aggressiveres Tumorverhalten und einer schlechteren Prognose beim Kolonkarzinom in Verbindung gebracht.

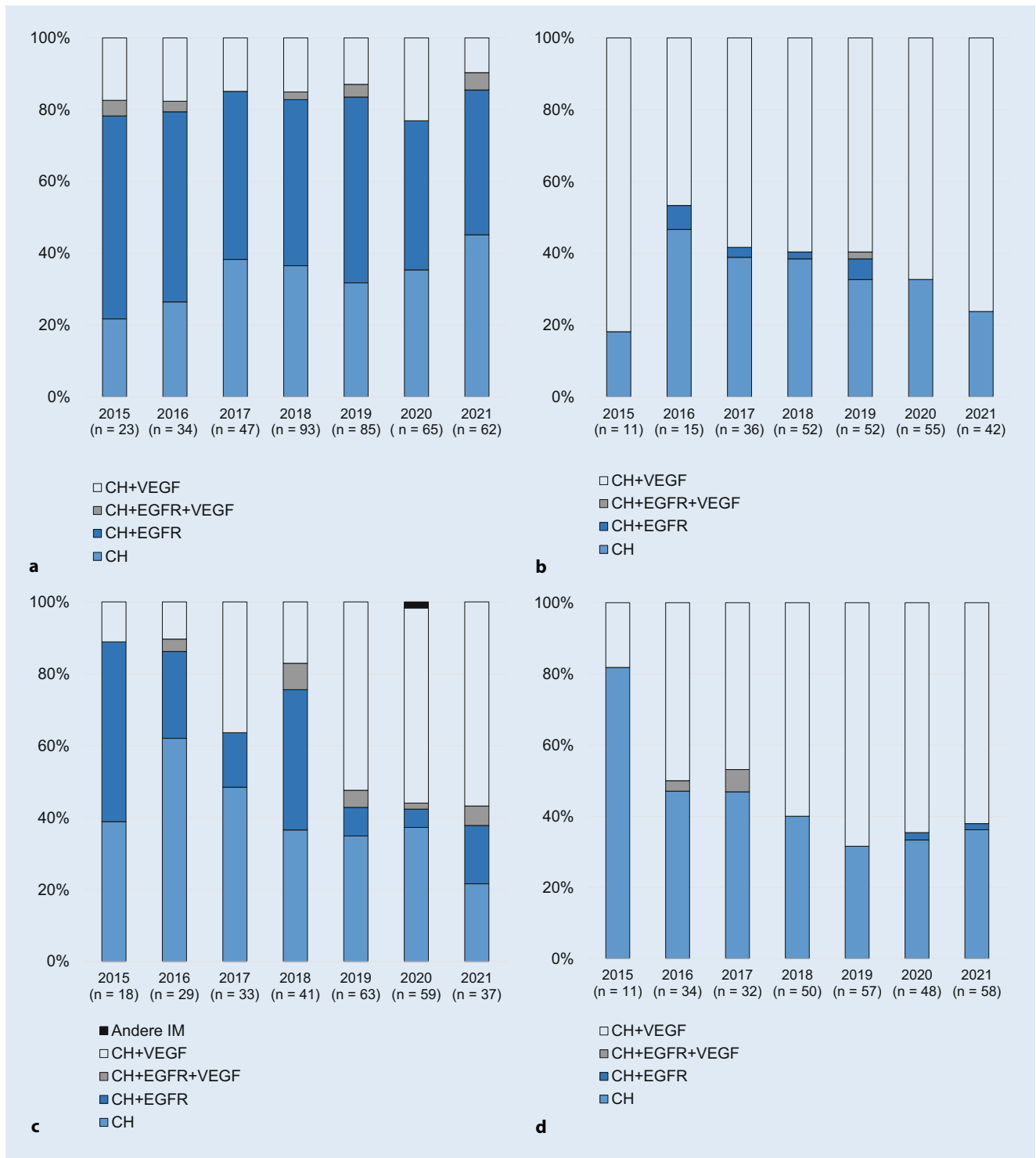


Abb. 2 ▲ Systemische Primärtherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolonkarzinom. Prozentualer Anteil (y-Achse) der systemischen Primärtherapiearten nach Diagnosejahr (x-Achse) in Abhängigkeit von Tumorlokalisation und KRAS-Mutationsstatus (a links Wildtyp, b links Mutation, c rechts Wildtyp, d rechts Mutation). CH Chemotherapie, IM Immuntherapie

Tab. 1 Patienten- und Tumorcharakteristika. Verteilung nach Geschlecht, Erkrankungsalter, Tumorlokalisation in Abhängigkeit vom KRAS-Mutationsstatus

KRAS-Mutationsstatus		Wildtyp	Mutation	Total
Total		1035	835	1870
Geschlecht	Männlich	612	503	1115
	Weiblich	423	332	755
Erkrankungsalter (Jahre)	Median/Min./Max.	67/25/91	66/24/93	67/24/93
Tumorlokalisation	<i>Rechts</i>	447	432	879
	C18.0	137	172	309
	C18.1	25	9	34
	C18.2	141	166	307
	C18.3	52	32	84
	C18.4	92	53	145
	<i>Links</i>	559	373	932
	C18.5	28	35	63
	C18.6	50	36	86
	C18.7	481	302	783
	<i>Sonstige</i>	29	30	59
	C18.8	6	7	13
	C18.9	23	23	46

Beispielsweise wurde die Mutation im BRAF-Gen mit einer ungünstigen Prognose assoziiert. Diese Informationen können dazu beitragen, die Behandlungsstrategien individuell anzupassen.

4. Prädiktive Marker für Therapieentscheidungen: Eine wichtige Entwicklung in der Molekularpathologie beim Kolonkarzinom war die Entdeckung von prädiktiven Markern, die helfen können, die Wirksamkeit bestimmter Behandlungen vorherzusagen. Ein Beispiel dafür ist die Mutation im KRAS-Gen. Tumorpatienten mit bestimmten KRAS-Mutationen zeigen eine geringere Wahrscheinlichkeit, auf Antikörper gegen den Rezeptor des epidermalen Wachstumsfaktors (EGFR) anzusprechen [5]. Die Testung auf KRAS-Mutationen vor Behandlungsbeginn ist deshalb wichtig, um die bestmögliche Therapieentscheidung zu treffen. Weitere prädiktive Marker sind der BRAF-Mutationsstatus (ebenfalls prädiktiv für Anti-EGFR-Therapie) sowie der Mikrosatellitenstatus (prädiktiv für eine Checkpointinhibitortherapie [7]). Zusätzlich ist beim Kolonkarzinom auch die Lokalisation (rechtsseitiger vs. linksseitiger Tumor) prädiktiv für das Ansprechen auf eine Anti-EGFR-Therapie [1, 13, 15].

Neben der Biologie und Lokalisation des Tumors spielen weitere Faktoren wie Allgemeinzustand, Behandlungsziel oder vorherige Therapien eine wichtige Rolle bei der Therapieentscheidung.

Material und Methoden

Die nachfolgenden Auswertungen basieren auf Daten des Krebsregisters Baden-Württemberg (Datenbankstand: 01.07.2023) und des Hessischen Krebsregisters (Datenbankstand: 03.03.2023) und schließen alle Adenokarzinome der im Diagnosezeitraum 2015 bis 2021 am metastasierten Kolonkarzinom (ICD-10: C18, UICC-Stadium: IV) erkrankten Patienten ein, die bei Diagnose mindestens 18 Jahre alt waren. Fälle, die nur auf Meldungen von Gesundheitsämtern oder dem registerübergreifenden Datenaustausch zwischen den Bundesländern beruhen, wurden ausgeschlossen. Die Tumordokumentation basiert auf dem einheitlichen onkologischen Basisdatensatz (oBDS) von ADT/GEKID (Ausgabe 2014) und dem dazugehörigen organspezifischen Modul kolorektales Karzinom.

Die Analyse der durchgeführten systemischen Therapien beschränkt sich auf die Fälle mit bekanntem KRAS-Mutationsstatus. Hierbei wird die erste systemische Therapie innerhalb eines Zeitraums von

sechs Monaten nach Diagnose und vor Auftreten eines Rezidivs oder Progresses berücksichtigt.

Ergebnisse

Für 1870 Kolonkarzinome liegen Angaben zur Tumorlokalisation und zum KRAS-Mutationsstatus vor. Dies entspricht einem Anteil von knapp 21 % aller eingeschlossenen Kolonkarzinome. Tabelle 1 zeigt das überwiegend Männer umfassende Patientenkollektiv (60%, 1115/1870), mit einem geschlechtsübergreifenden medianen Erkrankungsalter von 67 Jahren und einer linksseitigen Primärtumorlokalisation in circa 50% der Fälle. Auf beiden Seiten tritt jeweils der Wildtyp (wt) häufiger auf (Karzinom linksseitig: wt 60%, mutiert 40%; Karzinom rechtsseitig: 51% wt, 49% mutiert; Tabelle (■ Tab. 1 und ■ Abb. 1).

Eine systemische Primärtherapie wurde bei 1242 Patienten (66%) mit bekanntem KRAS-Mutationsstatus dokumentiert.

Bei KRAS-wt und linksseitigem Tumor wurde in 49,4% des Kollektivs eine Anti-EGFR-Therapie mit einer Chemotherapie kombiniert, in 2,4% der Fälle mit einer zusätzlichen Anti-VEGF-Therapie. Bei KRAS-wt und rechtsseitigen Tumoren wurden Chemotherapien allein oder kombiniert mit einem VEGF-Antikörper als einzigem Antikörper etwa gleich häufig berichtet (ca. 39%). In etwa 22% der Fälle erfolgte eine Anti-EGFR-Therapie, wobei in fast 4% der Fälle beide Antikörper kombiniert wurden. Anti-VEGF-Antikörper werden zur Blockade des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) eingesetzt, um die Neubildung von Blutgefäßen im Tumor zu unterbinden. Zurzeit sind jedoch keine Biomarker bekannt, die eine Vorhersage des Ansprechens auf die Anti-VEGF-Therapie zulassen [7].

Bei KRAS-mutiertem Tumor wurde unabhängig von der Seitenlokalisation am häufigsten mit einer Anti-VEGF-Therapie in Kombination mit einer Chemotherapie behandelt (linksseitiger Tumor: 63,9%, rechtsseitiger Tumor: 58,6%). Bei 2,7% der Fälle mit linksseitigem Tumor kam ein EGFR-Antikörper zum Einsatz.

Nach Diagnosejahren betrachtet ist von 2015 bis 2021 ein zunehmender Trend der Anti-VEGF-Therapie bei linksseitigem

Karzinom mit KRAS-Mutation zu verzeichnen (▣ Abb. 2b) bei relativ unveränderten Therapieentscheidungen im Zeitverlauf bei linksseitigem Karzinom mit KRAS-wt (▣ Abb. 2a). Bei rechtsseitigem Karzinom ist ein Trend zur vermehrten Gabe von Anti-VEGF und eine Abnahme der Anti-EGFR-Therapien zu beobachten (▣ Abb. 2c, d). Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren werden unabhängig von der Seitenlokalisation nur vereinzelt mit Anti-EGFR behandelt. Bei fast allen Patienten wird eine Chemotherapie berichtet. Der Anteil der alleinigen Chemotherapie nimmt von 2015 bis 2021 tendenziell ab.

Fazit

In den letzten Jahren stieg aufgrund zunehmender Kenntnisse der molekularen Eigenschaften die Therapiervielfalt deutlich an. Im Jahr 2017 wurde in der S3-Leitlinie bei linksseitigem metastasiertem Kolonkarzinom mit KRAS-wt erstmalig eine Therapieempfehlung mit Cetuximab ausgesprochen. In der Onkopedia-Leitlinie findet sich die Empfehlung ab 2017 (2016 Anti-EGFR noch alternativ zu Bevacizumab), ab 2018 mit Einschränkung auf linksseitige Tumoren, ab 2022 werden bei der Therapiewahl auch der BRAF-Mutationsstatus sowie der Mikrosatellitenstatus berücksichtigt.

Tendenziell zeigen die Auswertungen ein dem aktuellen wissenschaftlichen Stand entsprechendes Vorgehen. Den dem wissenschaftlichen Fortschritt folgenden klinischen Anpassungen wird mit dem aktuellen Datensatz weiter Rechnung getragen, wenngleich weitere Differenzierungen bezüglich der Molekularpathologie wünschenswert sind, um noch dezidierte Analysen zur Versorgungsrealität durchführen zu können.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Philipp Morakis
Klinische Landesregisterstelle Baden-Württemberg GmbH
Birkenwaldstr. 149, 70191 Stuttgart, Deutschland
morakis@qualiko-bw.de

Clinical practice of precision oncology illustrated for colon cancer

Background: Personalised medicine in oncology requires knowledge of molecular tumour characteristics. Data available in German clinical cancer registries include biomarkers and therapy details.

Objectives: To examine systemic therapy applied in metastatic colon cancer considering the KRAS-mutation status and to compare with the guideline recommendations with data from cancer registries.

Materials and methods: Analysis of cancer registry data of the federal states Hessen and Baden-Württemberg on cases with metastatic colon cancer diagnosed from 2015–2021. KRAS-mutation status, sidedness and systemic therapy are considered.

Results: More than 1500 cases of metastatic colon cancer are included. For KRAS-mutated cancers, anti-VEGF therapy predominates with anti-EGFR-based therapy being reported for a few cases. For KRAS-wildtype) and left-sided cancer anti-EGFR-based therapy was mostly reported. This was true for a few cases with right-sided cancer. For KRAS-mutated cancer, anti-VEGF-based therapy predominates. All patients received chemotherapy alone or in addition to immunotherapy with anti-EGFR, anti-VEGF or anti-EGFR plus anti-VEGF.

Conclusion: In most but not all cases data show that treatment follows the guideline recommendations. Data from cancer registries of the German federal states can be used to examine application of guideline recommendations in personalised medicine.

Keywords

Population-based Cancer Registries · Metastatic colonic carcinoma · Biomarkers · Personalized medicine · Guideline recommendations

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. I. Surovtsova, P. Neuser, D. Kokh, C. Wenzler, S.-Z. Kim-Wanner und P. Morakis geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

Literatur

1. Arnold D et al (2017) 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* 28(8):1713–1729
2. Bekanntmachung Aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (2014). Bundesanzeiger, Hrsg. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. BAnz AT 28. Apr. 2014 B2
3. Bekanntmachung Module zur Dokumentation des Brust- und Darmkrebses in Ergänzung des aktualisierten einheitlichen onkologischen Datensatzes der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (2015). BAnz AT 26. Nov. 2015 B1
4. Bekanntmachung Aktualisierter einheitlicher onkologischer Basisdatensatz der Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e. V. (ADT) und der Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (GEKID) (2021). Bundesanzei-

ger, Hrsg. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz. BAnz AT 12. Juli 2021 B4

5. Benvenuti S et al (2007) Oncogenic activation of the RAS/RAF signaling pathway impairs the response of metastatic colorectal cancers to anti-epidermal growth factor receptor antibody therapies. *Cancer* 67(6):2643–2648
6. Bos JL et al (1987) Prevalence of ras gene mutations in human colorectal cancers. *Nature* 327(6120):293–297
7. Cervantes A et al (2023) Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 34(1):10–32
8. Han CB et al (2012) Concordant KRAS mutations in primary and metastatic colorectal cancer tissue specimens: a meta-analysis and systematic review. *Cancer Invest* 30(10):741–747
9. Kwong LN et al (2009) APC and its modifiers in colon cancer. *Adv Exp Med Biol* 2009(656):85–106
10. Nowell PC et al (1960) A minute chromosome in human chronic granulocytic leukemia. *Science* 132:1497
11. Richter-Kuhlmann E (2020) Präzisionsmedizin – Chancen und Risiken im Blick. *Dtsch Arztebl* 117(22–23):A 1155–A 1156
12. Sveen A et al (2020) Biomarker-guided therapy for colorectal cancer: strength in complexity. *Nat Rev Clin Oncol* 17:11–32
13. Tejpar S et al (2017) 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* 3(2):194–201
14. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. https://haema-onko-cvk.charite.de/fuer_patienten/therapieverfahren/. Zugegriffen: 23. Mai 2023

15. von Einem JC et al (2014) Left-sided primary tumors are associated with favorable prognosis in patients with KRAS codon 12/13 wild-type metastatic colorectal cancer treated with cetuximab plus chemotherapy: an analysis of the AIO KKR-0104 trial. *J Cancer Res Clin Oncol* 140(9):1607–1614