



## BRAF-Inhibitor-basierte Tripletherapie bei mCRC

Wenn eine Chemotherapie beim BRAF-mutierten, metastasierten Kolorektalkarzinom nicht in Frage kommt, könnte in der Erstlinie womöglich eine Tripletherapie mit einem BRAF-Inhibitor eine Option sein, wie aus einer Studie nun hervorgeht.

Insgesamt weisen 10–15 % der Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (mCRC) eine BRAF-V600E-Mutation auf, die mit einer schlechten Prognose einhergeht. Chemotherapiebasierte Regime können den Krankheitsverlauf nur wenig verbessern. In internationalen Leitlinien wird bei RAS-Wildtyp/BRAF-mutiertem mCRC eine Zwei- oder Dreifachkombination mit oder ohne EGFR („epidermal growth factor receptor“)-Inhibition empfohlen. Womöglich lohnt sich dann, wenn die Standardchemotherapie nicht in Frage kommt, eine Kombination aus BRAF/MEK- und EGFR-Inhibition, wie aus Daten zur ANCHOR CRC-Studie hervorgeht.

In dieser multizentrischen Open-Label-Single-Arm-Phase-II-Studie erhielten 95 Patienten ab 18 Jahren mit BRAF-V600E-mutiertem mCRC den BRAF-Inhibitor Encorafenib, den MEK-Inhibitor

Binimetinib in 28-Tage-Zyklen und den EGFR-Antikörper Cetuximab. Ausgeschlossen waren Patienten, die bereits wegen metastasierter Erkrankung eine systemische Therapie erhalten hatten. Die Therapie wurde so lange fortgesetzt, bis es zum Progress oder Tod kam, die Nebenwirkungen zu stark wurden oder die Patienten den Abbruch wünschten.

Die objektive Ansprechrates lag bei 47,4 % der Patienten, in allen Fällen handelte es sich um eine partielle Response. Der primäre Endpunkt der Studie wurde damit erreicht. Im medianen Follow-up von 20,1 Monaten betrug das mediane progressionsfreie Überleben 5,8 Monate, das mediane Gesamtüberleben (OS) 18,3 Monate. Die geschätzten Raten des OS nach 12, 18 und 24 Monaten betragen 65 %, 50 % und 35 %. Die mediane Zeit bis zur nachfolgenden Therapie oder Tod lag bei 6,9 Monaten. 57 Patienten (60 %) er-

hielten nach der Progression des mCRC mindestens eine weitere Antitumorthherapie.

Die häufigsten Nebenwirkungen aller Grade waren Diarrhö (67 %), Nausea (45 %), akneförmige Dermatitis (40 %) und Rash (40 %). Nebenwirkungen von Grad  $\geq 3$  waren Anämie (11 %), asymptomatischer Anstieg der Lipase (11 %), Diarrhoe (10 %) und Nausea (8 %). In den Zyklen 3–10 besserten sich bei mindestens 30 % der Patienten die Symptome substantiell. Zu signifikanten Änderungen bei Patient-Reported Outcomes (PRO) als Ausdruck für die Lebensqualität kam es nicht.

**Fazit:** Die BRAF-Inhibitor-basierte zielgerichtete Kombinationstherapie stellte sich in dieser Studie bei Patienten mit BRAF-V600E-mutiertem mCRC als eine Option für die Erstlinientherapie dar, wenn die übliche Chemotherapie nicht in Frage kommt. *Kathrin von Kieseritzky*

Van Cutsem E et al. ANCHOR CRC: Results From a Single-Arm, Phase II Study of Encorafenib Plus Binimetinib and Cetuximab in Previously Untreated BRAFV600E-Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol.* 2023;41(14):2628-37

## Rektumkarzinom: Organerhaltende Therapie statt Totalexzision

Beim Rektumkarzinom könnte möglicherweise auch eine organerhaltende Therapie zum Erfolg führen. Das zeigen die ersten Ergebnisse der TAU-TEM-Studie.

Die Standardtherapie von Rektumkarzinomen im Stadium T2–T3ab N0 M0 ist die totale mesorektale Exzision. Allerdings ist dabei eine Stomaanlage erforderlich, zudem geht sie mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher. Bei der alleinigen lokalen Exzision sind die Rezidivraten dagegen relativ hoch.

Daher wurde in der prospektiven TAU-TEM-Studie untersucht, ob mit einer Kombination aus neoadjuvanter Chemoradiotherapie (CRT) und einer

transanalen endoskopischen Lokalexzision eine vergleichbare Wirksamkeit wie mit der Totalexzision erreicht werden kann. Die modifizierte Intention-to-treat-Analyse umfasste je 81 Patienten mit einem Adenokarzinom des Rektums, die entweder der CRT plus Lokalexzision oder der Totalexzision zugeteilt wurden.

Ein pathologisches komplettes Ansprechen erreichten 44,3 % der Patienten mit Lokalexzision. Die postoperative Morbidität war unter der organerhaltenden Therapie mit 20,7 % signifikant geringer als in der Gruppe mit Totalexzision, in der etwa die Hälfte der Patienten (50,6 %) von postoperativer Morbidität betroffen war ( $p < 0,001$ ). Darüber hinaus waren Komplikationen im Rahmen der Opera-

tion in der Gruppe mit Lokalexzision signifikant seltener. In jeder Gruppe starb ein Patient (1,2 %). Bei 82,7 % der Patienten mit Lokalexzision konnte das Rektum tatsächlich erhalten werden.

**Fazit:** Mit einer organerhaltenden Therapie bestehend aus einer neoadjuvanter CRT und anschließender Lokalexzision konnten hohe Raten eines pathologischen kompletten Ansprechens erreicht werden. Die postoperativen Komplikations- und Hospitalisierungsraten waren deutlich niedriger als bei einer Totalexzision. Jedoch stehen die Ergebnisse zum onkologischen Erfolg des Verfahrens und zur Lebensqualität noch aus. *Judith Neumaier*

Serra-Aracil X et al. Short-term outcomes of chemoradiotherapy and local excision versus total mesorectal excision in T2-T3ab,N0,M0 rectal cancer: a multicentre randomised, controlled, phase III trial (the TAU-TEM study). *Ann Oncol.* 2023;34(1):78-90