

# Kasuistik Kolorektales Karzinom

01.03.2023

Prof. Dr. Walter Verbeek, ZAHO Bonn

# Kasuistik

- 58 Jahre, ECOG: 0
- Rektumkarzinom, oberes Drittel, 13 cm ab ano, ED: 9/21
- Stadium pT3,pN2b (20/30 ece+),L0,V0,Pn1,R0,cM1[Hep]
- Histologie: gering differenziertes Adenokarzinom, G3
- Molekulargenetik: p53 Mutation, B-raf (N581I) Mutation, Ras WT, MSS
- CEA und CA19.9 im Normbereich

# Therapie und Verlauf 1

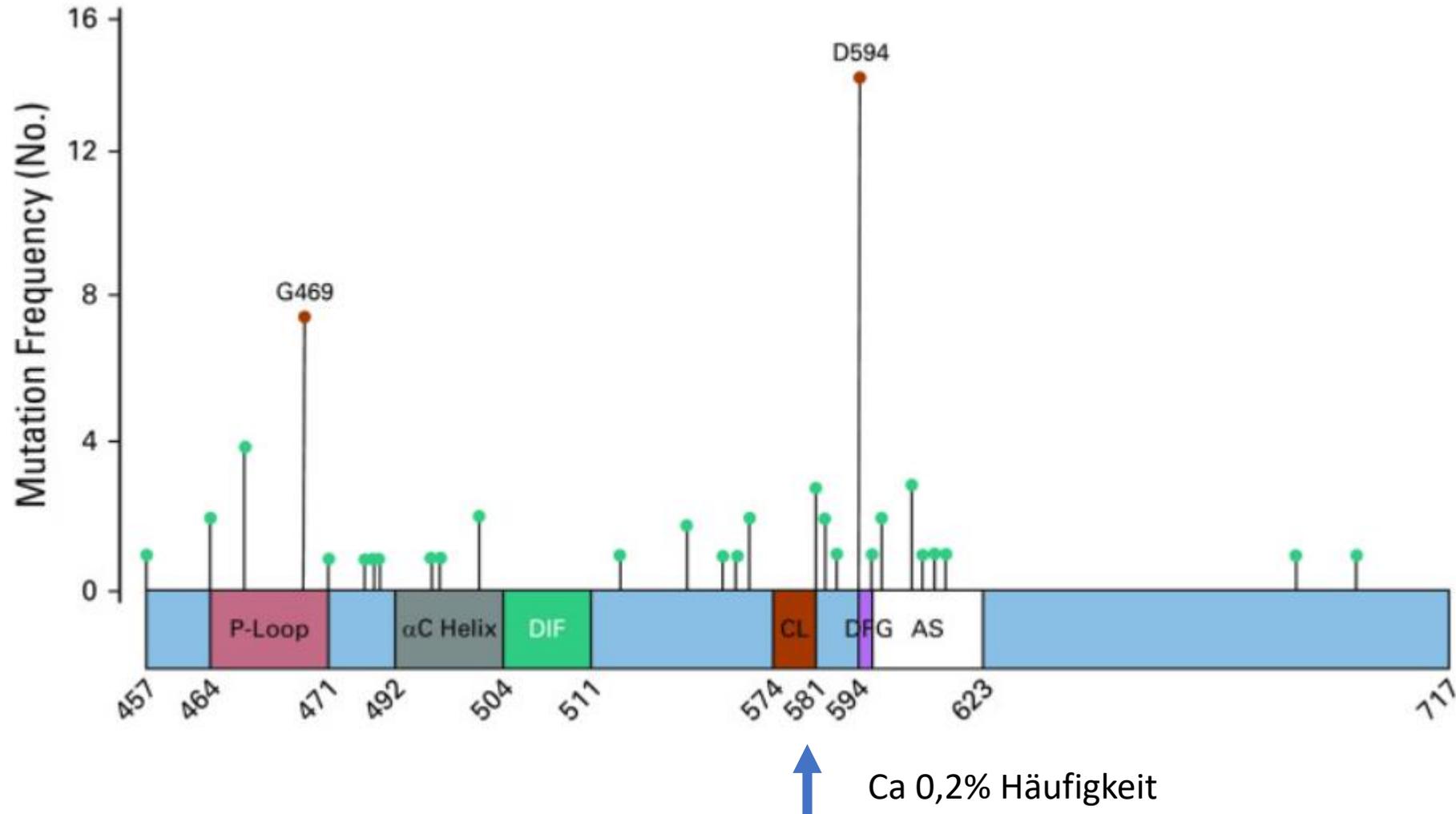
- 26.10.21 Robotische tiefe anteriore Rektumresektion, Lymphadenektomie
- 29.11.21 Laparoskopische Leberbisegmentresektion 2+3, Segmentresektion 6, atypische Segmentresektion 5, Portimplantation
- 11.1.22 MRT Abdomen
  - Multiple hepatische Filiae in beiden Leberlappen, ossäre Filiae LWK 4,5; Os sacrum, Os ileum links

# Therapie und Verlauf 2

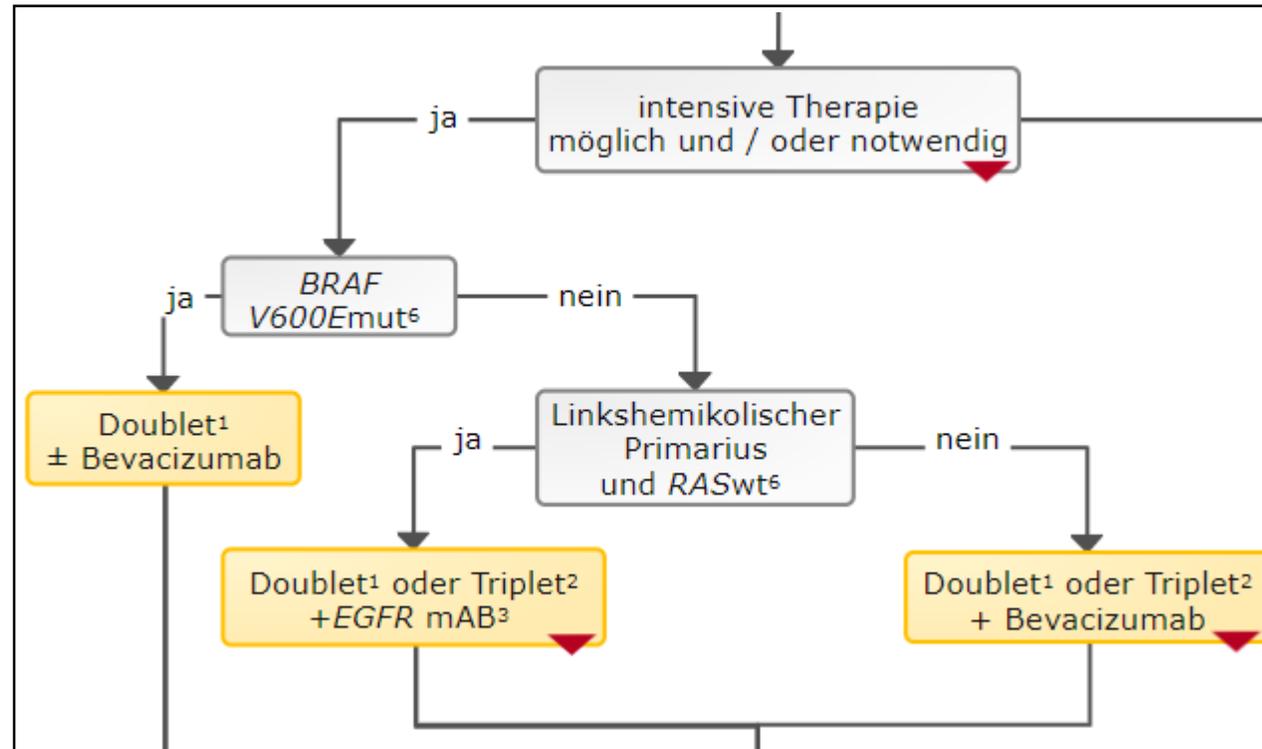


BRAF (N581I) Mutation

Häufigkeit atypischer BRAF Mutationen (14% der BRAF Mutationen)  
BRAF Mutationen insgesamt: (4.3% bei linksseitigen Tumoren, 16.3% bei rechtsseitigen Tumoren;  $P < .0001$ )



# Therapie beim metastasierten, kolorektalen Karzinom (Metastasen Chirurgie nicht möglich)



Ausschnitt aus Onkopedia Leitlinie  
Erstlinien Chemotherapie

# Therapie und Verlauf 3

- DPD Diagnostik Wildtyp
- Keine Knochenschmerzen, keine Frakturgefährdung
- 12.1.22 - 12.7.22 12 Zyklen Bevacizumab FOLFOX, Zolendronsäure
- Ansprechen: partielle Remission
- Im therapiefreien Intervall (6 Wochen) rascher Progress, AZ weiter gut

# Therapie und Verlauf 4

- Zweitlinientherapie
- 7.9.22-25.1.23 9 Zyklen Ramucirumab FOLFIRI
- Primär mit erneut guter PR, aktuell beginnender Progress
- und nun?

# Wirksamkeit von EGF-R Antikörpern bei mCRC mit aBRAF Mutation

- Atypical, Non-V600 BRAF Mutations as a Potential Mechanism of Resistance to EGFR Inhibition in Metastatic Colorectal Cancer, JCO Pres. Oncol, Johnson et al., 2019
- Vorkommen aBRAF Mutationen: jüngere, männliche Patienten, häufiger linksseitige Tumoren mit MSS Genotyp
- Bei 16 Patienten mit *atypischer BRAF Mutation*, *RAS* Wildtyp mCRC, die EGF-R AK erhalten haben, wurde keine Remission dokumentiert, 6 Patienten erreichten eine stabile Erkrankung (median 4 Monate) (4: aBRAF Klasse III Mutation, einer mit Klasse II Mutation, einer unklassifiziert).

# Bedeutung von atypischen BRAF Mutationen

- *a*BRAF N581I: unklare Datenlage Einordnung als Klasse II Mutation mit konstitutioneller Aktivierung der Kinase (Wan et al. Cell 2004), oder Klasse III mit fehlender Kinase Aktivierung oder sogar Inhibierung der Kinaseaktivität (Chen, Nature, 2017) (beide dimerisieren)
- Encorafenib + Cetuximab sind als Zweitlinientherapie nur für BRAF V600E Mutierte (Klasse I Mutation, wirkt als Monomer aktivierend) zugelassen
- BRAF Monomer Inhibitoren (z.B. Encorafenib) sind uneffektiv im Management von *a*BRAF mCRC

# Weiteres Vorgehen?

- In dubio pro EGF-R AK, zumindestens jetzt?
  - da nicht eindeutig ist, ob in der Konstellation RAS WT, aBRAF Mutation ein EGF-R AK nicht wirkt, nun Therapieversuch
- z.B. Panitumomab FOLFIRI
- Vorschläge für die weitere Therapie

Danke für Ihre Aufmerksamkeit