

Monitoring des RAS Mutationsstatus während systemischer Therapien beim metastasierten Kolorektalkarzinom

Armin Gerger (1), Sebastian Stintzing (2), Wolfgang Eisterer (3), Birgit Grünberger (4), Ewald Wöll (5), Holger Rumpold (6), Lukas Weiss (7), Thomas Winder (8) und Gerald Prager (9)

(1) Klinische Abteilung für Onkologie, Comprehensive Cancer Center Graz, Medizinische Universität Graz, Österreich

(2) Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Hämatologie, Onkologie und Tumorummunologie (CCM) Charité Universitätsmedizin Berlin, Deutschland

(3) Abteilung für Hämatologie und Internistische Onkologie, Klinikum Klagenfurt, Österreich

(4) Abteilung für Innere Medizin, Hämatologie und internistische Onkologie, Landeskrankenhaus Wiener Neustadt, Österreich

(5) Abteilung für Innere Medizin, St. Vinzenz Krankenhaus Betriebs GmbH, Zams, Österreich

(6) Viszeralonkologisches Zentrum, Ordensklinikum Linz, Österreich

(7) Universitätsklinik für Innere Medizin III, Paracelsus Medizinische Universität Salzburg, Österreich

(8) Abteilung für Innere Medizin II, Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch, Österreich

(9) Universitätsklinik für Innere Medizin I, Comprehensive Cancer Center Wien, Medizinische Universität Wien, Österreich

Die klinische Implementierung moderner zielgerichteter Therapien und prädiktiver Biomarker hat in den letzten Jahren die Prognose von PatientInnen mit metastasiertem Kolorektalkarzinom entscheidend verbessert. Die Bestimmung des RAS-Mutationsstatus aus Tumorgewebe ist dabei ein Schlüsselfaktor zur Stratifizierung und Selektion möglicher Behandlungsoptionen. PatientInnen mit RAS Wildtyp und Primärtumor mit Ursprung aus der splenischen Flexur, dem Colon descendens, Sigma oder Rektum (linksseitige Kolorektalkarzinome) profitieren besonders von anti-EGFR Therapien.

Zwischenzeitlich gibt es deutliche Hinweise, dass eine EGFR-Antikörper Therapie bei primär RAS Wildtyp Tumoren eine klonale Selektion von RAS mutierten Klonen (als Resistenzmechanismus) auslöst, in EGFR-Antikörper freien Therapieintervallen RAS Wildtyp Klone jedoch neuerlich in den Vordergrund treten und dadurch wieder gegenüber anti-EGFR Therapien sensitiv werden können. Im Detail konnten erste Hinweise zu einer solchen klonalen Evolution bereits 2015 in Nature Medicine publiziert werden (Siravegna G et al. Clonal evolution and resistance to EGFR blockade in the blood of colorectal cancer patients. Nat. Med. 2015 Jul;21(7):795-801). Hier konnte gezeigt werden, dass mutierte RAS Klone, welche während einer EGFR-Blockade in Analysen zellfreier zirkulierender Tumor DNA (ctDNA) im peripheren Blut nachweisbar wurden, bei Absetzen von EGFR-Antikörpern wieder zurückgedrängt werden können. Pharmakogenomische Analysen von Kolorektalkarzinom-Zellen, welche eine Resistenz gegenüber EGFR-Antikörper entwickelten, zeigten, dass nach Absetzen des EGFR-Antikörpers und Verlust der RAS Mutation eine neuerliche Sensitivität für EGFR-Antikörper aufgetreten ist. In diesen Modellen konnte erstmals die molekulare Erklärung für eine Biomarker-gesteuerte

Effektivität von Anti-EGFR Re-challenge beschrieben werden. Klinische Hinweise dafür zeigten sich in der CRICKET Studie, welche die Aktivität einer Anti-EGFR Re-Challenge mit Cetuximab und Irinotecan als Drittlinientherapie bei RAS Wildtyp PatientInnen und erworbener Resistenz nach Cetuximab- und Irinotecan-basierter Erstlinientherapie untersuchte (Cremolini et al. Rechallenge for Patients With RAS and BRAF Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer With Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019 Mar 1;5(3):343-350). Basierend auf ctDNA-Analysen zeigten alle PatientInnen, die eine partielle Remission in der Drittlinie erreicht hatten, einen RAS Wildtyp, darüber hinaus war das progressionsfreie Überleben im Vergleich zu den ctDNA RAS mutierten PatientInnen signifikant länger. Prospektiv wurde das Konzept einer Biomarker-gesteuerten Anti-EGFR Re-challenge rezent in der Phase II CHRONOS Studie untersucht (Sartore-Bianchi et al. Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial. *ASCO Annual Meeting* 2021). Eine weitere Validierung dieser Ergebnisse wird aus der derzeit laufenden FIRE-4 Studie erwartet.

Rezente genomische Studien mit ctDNA beschreiben nicht nur die klonale Evolution von RAS Mutationen unter dem Selektionsdruck von EGFR-Antikörpern bei primär RAS Wildtyp PatientInnen, sondern auch die Reduktion von RAS Mutationen bei primär RAS mutierten mCRC Tumorerkrankungen als negative Selektion. In Zusammenschau der vorliegenden Daten (Raimondi C et al. Transient Disappearance of RAS Mutant Clones in Plasma: A Counterintuitive Clinical Use of EGFR Inhibitors in RAS Mutant Metastatic Colorectal Cancer. *Cancers (Basel)* 2019 Jan 4;11(1):42 und Henry J et al. NeoRAS: Incidence of RAS reversion from RAS mutated to RAS wild type. *Journal of Clinical Oncology* 38(4_suppl):180-180) scheinen bis zu 8% der PatientInnen bei primär RAS-mutierten Tumoren nach non-EGFR-Antikörper Therapie in einen RAS Wildtyp Status zu konvertieren und damit mit EGFR-Antikörpern eine neue Therapieoption mit potentiell klinischem Benefit zu haben.

Eine entsprechende Detektion des RAS Mutationsstatus im Verlauf der Erkrankung/ Therapie ermöglicht ctDNA. In Vergleichsstudien zum RAS Mutationsstatus aus Gewebe und Blut liegt die Konkordanz bei bis zu 97% und bietet demnach eine valide Option zur Detektion des RAS Mutationsstatus aus ctDNA (Schmiegel W et al. Blood-based detection of RAS mutations to guide anti-EGFR therapy in colorectal cancer patients: concordance of results from circulating tumor DNA and tissue-based RAS testing. *Mol Oncol*. 2017 Feb;11(2):208-219. Bachet JB et al. RAS mutation analysis in circulating tumor DNA from patients with metastatic colorectal cancer: the AGEO RASANC prospective multicenter study. *Ann Oncol*. 2018 May 1;29(5):1211-1219). Für eine zuverlässige Detektion des RAS Mutationsstatus aus ctDNA vor geplanter Anti-EGFR Re-challenge müssen jedoch Mutationen in den Genen TP53 und APC mitdetektiert werden und bei Konversion von RAS (von Mutation in Wildtyp) erhalten bleiben (Henry J et al. NeoRAS: Incidence of RAS reversion from RAS mutated to RAS wild type. *Journal of Clinical Oncology* 38(4_suppl):180-180).

Diese Daten unterstreichen den potentiellen Nutzen eines Monitoring des RAS Mutationsstatus bei Wechsel des Therapieregimes infolge Progression, sofern keine besseren Therapieoptionen zu Verfügung stehen, und bieten damit eine neue Biomarker-gesteuerte Therapieoption. Da regelmäßige Re-Biopsien belastend und in der klinischen Routine nicht durchführbar sind, bietet sich die Analyse von ctDNA an.