

Statement der AIO-KRK Leitgruppe zur neoadjuvanten Therapie des MSIh/dMMR Rektumkarzinom

Für Patienten mit lokal fortgeschrittenen, MSIh / dMMR Rektumkarzinomen, sollte die Möglichkeit einer Immuncheckpoint Inhibitor (ICI) Therapie ohne Radiatio und / oder Operation diskutiert werden. Nach neoadjuvanter Immuncheckpointtherapie ohne nachfolgende Operation ist allerdings eine intensive Nachsorge einzuhalten.

Rationale:

In einer am ASCO Annual Meeting 2022 vorgestellten [1] und gleichzeitig im New England Journal of Medicine (NEJM) veröffentlichten prospektiven einarmigen Phase II-Studie („PD-1 blockade as curative intent in mismatch repair deficient, locally advanced rectum carcinoma“) [2] konnten die Autoren um Andrea Cercek, New York, bei den ersten 14 aufeinanderfolgend eingeschlossenen Patienten, die ein lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom hatten, ein klinisch komplettes Ansprechen einer 6-monatigen Therapie mit Dostarlimab (PD-1 Antikörper) dokumentieren. Insgesamt sind 18 Patienten eingeschlossen worden, wovon (bislang) alle 15 ausgewerteten Patienten ein klinisch-radiologisch komplettes Ansprechen zeigten. Überwiegend zeigten die Patienten ein lokal fortgeschrittenes Tumorstadium (78% Stadium cT3/4; 94% nodal positiv).

In Analogie dazu wurden die bereits veröffentlichten Daten zu neoadjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms („NICHE“ Studie) [3] von Miriam Chalabi, NKI Amsterdam, mit einer längeren Beobachtungszeit auf dem ASCO Annual Meeting 2022 gezeigt [4]. Hier war es bei einer Therapiezeit von nur einem Monat mit Nivolumab und Ipilimumab zu einem kompletten pathohistologischen Ansprechen bei 69% der insgesamt 32 Patienten mit dMMR-Status gekommen; die Rate der Patienten mit kompletten und überwiegenden pathologischen Ansprechen betrug 97%. Hier zeigte sich kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne Lynch-Syndrom. Eine erweiterte Kohorte mit dann 100 Patienten wird für Ende 2022 erwartet.

Bei der neoadjuvanten Gabe eines Immuncheckpointinhibitors beim lokal fortgeschrittenen, MSIhigh Rektumkarzinom sollte wie in der Studie von Andrea Cercek mit Dostarlimab (1) eine erste Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten erfolgen und nach 6 Monaten und dem Erreichen eines klinisch kompletten Ansprechens ein Nachsorgekonzept wie bei Z.n. TNT erfolgen. Kurz zusammengefasst sollte in den ersten zwei Jahren nach Abschluss der Behandlung alle 3-4 Monate eine digital rektale Untersuchung, eine Rektoskopie sowie eine MRT des Rektums erfolgen, um ein evtl. Rezidiv frühzeitig zu erkennen.

Für lokal fortgeschrittene Stadien des Kolonkarzinoms wird nach den oben zitierten Daten davon ausgegangen, dass bei MSIhigh Tumoren eine ähnliche Effektivität wie bei Rektumkarzinomen zu erwarten ist. Wichtig ist es, Patienten bereits bei der primären Diagnose bzgl. MSIh/dMMR zu charakterisieren, idealerweise bereits in der Biopsie. Dies gilt umso mehr, um den Patienten den Einschluss in laufende Studien der AIO zu ermöglichen.

verwendete Literatur:

1. Cercek, A., et al., *Single agent PD-1 blockade as curative-intent treatment in mismatch repair deficient locally advanced rectal cancer*. Journal of Clinical Oncology, 2022. **40**(17_suppl): p. LBA5-LBA5.
2. Cercek, A., et al., *PD-1 Blockade in Mismatch Repair-Deficient, Locally Advanced Rectal Cancer*. N Engl J Med, 2022.
3. Chalabi, M., et al., *Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers*. Nat Med, 2020. **26**(4): p. 566-576.
4. Verschoor, Y.L., et al., *Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: Final clinical analysis of the NICHE study*. Journal of Clinical Oncology, 2022. **40**(16_suppl): p. 3511-3511.

mit einstimmigem Votum der KRK-Leitgruppe