

Vom Leitlinienkonsens zur Praxis

Kolorektalkarzinom – Neue Registerdaten zur Leitlinien-Adhärenz und evidenzbasierte Therapie beim *BRAF*^{V600E}-mutierten mCRC im Überblick

Die Behandlung des metastasierten Kolorektalkarzinoms (mCRC) folgt in nationalen und internationalen Leitlinien weitgehend konsistenten Prinzipien.^{1–3} In der klinischen Routine erfordert dies eine klar definierte und konsequente Molekulardiagnostik sowie eine auf der Lokalisation und etwaigen Mutationen des Tumors basierende Therapieentscheidung. Aktuelle Ergebnisse der retrospektiven AIO-KRK-0424/ass-Registerstudie zeigen, wie Leitlinienempfehlungen in Deutschland in der Routineversorgung umgesetzt werden und welche klinische Relevanz eine Leitlinienadhärenz für patientenrelevante Endpunkte haben kann.⁴ Für Patient:innen mit *BRAF*^{V600E}-mutiertem mCRC nach einer bereits vorangegangenen systemischen Therapie bilden Phase-III-Daten zu zielgerichteten Therapien die Grundlage für ein leitliniengerechtes Vorgehen.⁵ Prospektive Real-World-Daten unterstützen ergänzend die Einordnung im Versorgungsalltag.⁶

Weltweit gehört das Kolorektalkarzinom zu den häufigsten malignen Erkrankungen; im Jahr 2020 wurden rund 1,9 Millionen Neuerkrankungen registriert.⁷ Auch in Deutschland ist die Krankheitslast hoch: 2023 wurden etwa 55.000 Neuerkrankungen diagnostiziert, und Darmkrebs zählte bei Männern wie Frauen zu den dritthäufigsten tumorbedingten Todesursachen.⁸

Leitlinienkonsens: Chemotherapie-Backbone und frühe Molekulardiagnostik

In zentralen Therapieprinzipien besteht national und international weitgehend Konsens: Die Erstlinientherapie des mCRC basiert seit Jahren überwiegend auf einer Chemotherapie als Doublette oder Triplette, bei Bedarf ergänzt um Bevacizumab.^{1,2} Parallel dazu hat die molekulare Charakterisierung deutlich an Bedeutung gewonnen. So empfiehlt die S3-Leitlinie „Kolo- rektales Karzinom“ eine erweiterte Molekulardiagnostik bereits vor Beginn der systemischen Erstlinientherapie, einschließlich Bestimmung des Mikrosatellitenstatus sowie der Testung auf Mutationen relevanter Gene, insbesondere *RAS* (Rat Sarcoma) und *BRAF*.³ Für die Therapieentscheidung ist insbesondere auch der MSI-/MMR-Status leitlinienrelevant: Bei nachgewiesener Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) oder Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR) wird für nicht resektables mCRC im Stadium IV

eine Erstlinientherapie mit Immun-checkpoint-Inhibitoren (ICI) anstelle einer Chemotherapie empfohlen. Bei Tumoren ohne MSI-H/dMMR richtet sich das Vorgehen u. a. nach dem Ergebnis der *BRAF*^{V600E}-Testung.^{1,2}

BRAF^{V600E}-mutiertes mCRC: prognostischer Marker und therapeutische Konsequenzen

Das *BRAF*^{V600E}-mutierte mCRC stellt eine klinisch relevante Subgruppe dar. Die Mutation wird bei etwa 8–12 % der Patient:innen nachgewiesen und ist mit einer ungünstigen Prognose assoziiert.⁹ Biologisch führt *BRAF*^{V600E} zu einer konstitutiven Aktivierung der MAPK-Signalkaskade und wird mit erhöhter Zellproliferation sowie beschleunigtem Tumorwachstum in Verbindung gebracht.^{10,11} Klinisch kann sich dies u. a. in einer im Vergleich zum *BRAF*-Wildtyp eingeschränkten Wirksamkeit konventioneller Erstlinienstrategien (Chemotherapie mit oder ohne Bevacizumab) widerspiegeln.¹ In der retrospektiven, multizentrischen Observationsstudie CAPSTAN (Real-World-Daten) lag das mediane progressionsfreie Überleben (PFS) bei 6 Monaten, zudem erhielt nur gut die Hälfte der Patient:innen eine Zweitlinientherapie.⁹ Leitlinienempfehlungen berücksichtigen die prognostische und prädiaktive Relevanz von Biomarkern und der Primärlokalisation des Tumors bereits ab der Erstlinientherapie.¹ In späteren Therapielinien gewinnen die molekularen Merkmale weiter an Bedeutung. Nach vorangegangener systemischer Therapie gilt bei Patient:innen mit *BRAF*^{V600E}-mutiertem mCRC die duale zielgerichtete Kombination aus Encorafenib plus Cetuximab als leitlinienempfohlener Therapiestandard.^{1,2,12}

Wie Prof. Sebastian Stintzing, Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumormunologie (CCM) der Charité Universitätsmedizin Berlin und wissenschaftlicher Leiter der AIO-KRK-0424/ass-Registerstudie, zusammenfasste:

*„Die rechtzeitige Bestimmung der relevanten Biomarker *RAS* und *BRAF* sowie des MSI/MSS-Status ist die Grundlage für die leitliniengerechte Therapieentscheidung und damit essenziell für das Überleben der Patientinnen und Patienten.“*

Umsetzung der Leitlinienempfehlungen in der klinischen Routine

Doch im Versorgungsalltag wird nicht konsequent leitlinienadhärent behandelt. Die AIO-KRK-0424/ass-Registerstudie⁴ prüfte, wie weit nationale und internationale Leitlinienempfehlungen zur Diagnostik und Therapie des nicht resektablen mCRC in Deutschland umgesetzt werden. Zusätzlich wurde analysiert, ob Leitlinienadhärenz mit patientenrelevanten Endpunkten assoziiert ist. Die vorliegende Zwischenauswertung umfasst 1372 Erstlinienfälle von insgesamt 1982 erhobenen Datensätzen aus 203 Zentren in Deutschland; die Rekrutierung erfolgte breit sowohl in der niedergelassenen Onkologie als auch durch klinisch-onkologische sowie gastroenterologische Versorgungseinrichtungen.⁴

GLAD: Kriterien der Leitlinienadhärenz in Diagnostik und Therapie

Die Registeranalyse untersucht die Leitlinienadhärenz (GLAD, Guideline Adherence) bezüglich Diagnostik und Therapie. Die Erstlinientherapie wurde als leitliniengerecht gewertet, wenn das befundabhängige Vorgehen den der Registeranalyse zugrunde gelegten Leitlinienempfehlungen entsprach: Patient:innen mit MSI-high/dMMR sollen eine ICI erhalten, alle anderen gemäß der zum Erhebungszeitpunkt aktuellen Leitlinien eine Chemotherapie; bei *BRAF*^{V600E}-Mutation soll mindestens eine Chemotherapie-Doublette plus VEGF-Inhibition ohne EGFR-Inhibition eingesetzt werden, bei *RAS*-Wildtyp mit linksseitigem Primärtumor eine EGFR-Inhibition erfolgen; bei rechtsseitigem Primärtumor wurde eine VEGF-Inhibition oder alternativ (bei geplanter Tumorverkleinerung) eine EGFR-Inhibition als leitliniengerecht gewertet. Patient:innen in interventionellen Phase-III-Studien galten unabhängig davon als leitliniengerecht behandelt.⁴

Umsetzung der Molekulardiagnostik in der Routine

Hinsichtlich des MSI-Status waren in der aktuellen Auswertung 81 % der Fälle als getestet ausgewiesen, auch *BRAF*- (75 %) und *RAS*- (86 %) Mutationen wurden nicht konsequent bestimmt. Damit betrifft eine fehlende bzw. nicht dokumentierte Testung einen relevanten Anteil der Versorgung dieser molekularen Subgruppen.⁴

Therapiewahl nach Biomarkergruppe und Primärtumorlokalisation

In der MSI-high/dMMR-Gruppe (n=88) erhielten trotz Leitlinienempfehlung nur 72 % einen ICI, während 28 % ohne ICI behandelt wurden. In der *RAS*-/*BRAF*-Wildtyp-Situation war der Einsatz der EGFR-Inhibition erwartungsgemäß stark von der Tumorlokalisation abhängig: Bei linksseitigem Primarius (n=109) wurden 74 % mit EGFR-Inhibition behandelt, bei rechtsseitigem Primarius (n=87) 20 %. In der zusammengefassten Gruppe *RAS*-mutiert/*BRAF*-mutiert wurde die antiangiogene Komponente überwiegend über die VEGF-Inhibition abgebildet.⁴

Ergebnisse: Diskrepanz zwischen diagnostischer und therapeutischer Adhärenz

Die Auswertung zeigt zusammenfassend eine relevante Diskrepanz zwischen diagnostischer und therapeutischer Umsetzung der Leitlinienempfehlungen. Für die diagnostische Adhärenz wurden 63 % der Behandlungsverläufe als leitliniengerecht klassifiziert. Demgegenüber wurden 62 % der Therapien als leitliniengerecht eingestuft, d. h. über ein Drittel der Patient:innen wurde nicht leitliniengerecht behandelt. In der kombinierten GLAD-Betrachtung entfielen 21 % auf GLAD 0 (weder leitliniengerechte Diagnostik noch Therapie), 32 % auf GLAD 1 (Abweichung in genau einer Dimension) und 46 % auf GLAD 2 (vollständige Adhärenz).⁴

Kombinierte GLAD-Betrachtung

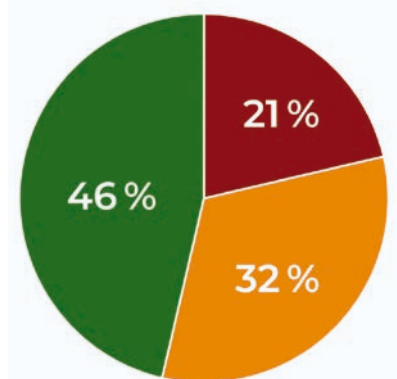
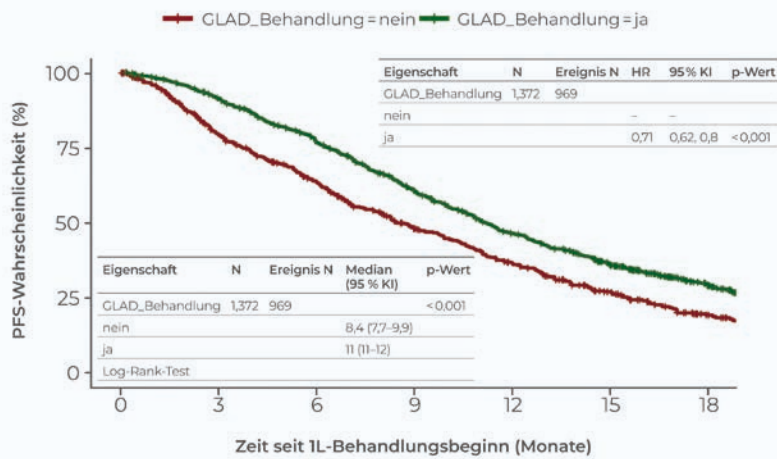


Abb. 1: AIO-KRK-0424/ass-Registerstudie: Bei weniger als der Hälfte der Patient:innen erfolgten sowohl Diagnose als auch Therapie leitlinienadhärent (grün) (mod. nach [4]).

Leitlinienadhärenz und Überleben: Vorteil einer leitliniengerechten Therapie

Als patientenrelevante Endpunkte untersuchte die Registerstudie die Auswirkungen der Leitlinienadhärenz auf die Parameter PFS und

Progressionsfreies Überleben (PFS)



Gesamtüberleben (OS)

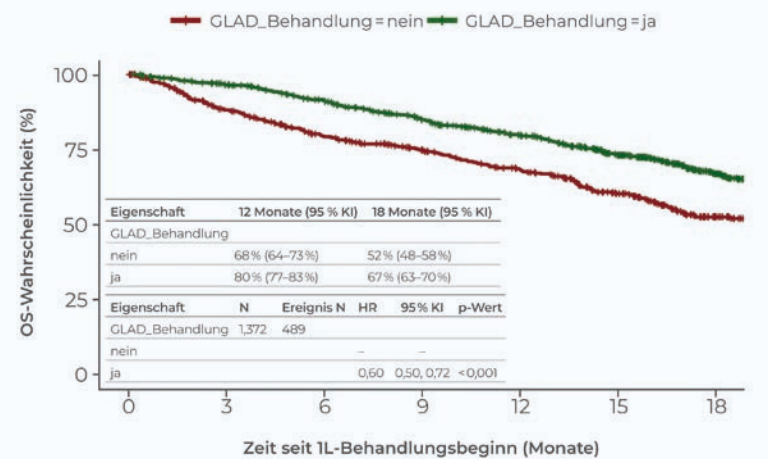


Abb. 2: Progressionsfreies Überleben (PFS) und Gesamtüberleben (OS) nach Leitlinienadhärenz der Therapie (GLAD-Behandlung = ja) in der AIO-KRK-0424/ass-Registerstudie (mod. nach [4]).

Gesamtüberleben (OS). In den vorläufigen Auswertungen zeigte die Kaplan-Meier-Analyse für die diagnostische Adhärenz im PFS keinen Unterschied zwischen den Gruppen (median jeweils 10 Monate; HR 0,99; 95%-KI 0,86–1,12; $p=0,8$). Im OS ergab sich lediglich eine numerische Differenz ohne statistische Signifikanz (HR 0,85; 95%-KI 0,71–1,02; $p=0,081$). Demgegenüber war die therapeutische Adhärenz konsistent mit signifikant besserem PFS assoziiert: Patient:innen mit leitliniengerechter Therapie erreichten ein medianes PFS von 11 Monaten gegenüber 8,4 Monaten bei abweichender Therapie (HR 0,71; 95%-KI 0,62–0,80; $p<0,001$). Auch hinsichtlich des OS profitierten Patient:innen von einer leitliniengerechten Behandlung (HR 0,60; 95%-KI 0,50–0,72; $p<0,001$; vgl. Abb. 2). Zudem war GLAD 2 mit signifikant längerem PFS und OS assoziiert. Gegenüber GLAD 0 war bei Patient:innen mit GLAD 2 das Risiko für Progression oder Tod geringer (HR 0,75; 95%-KI 0,64–0,89; $p<0,001$), ebenso das Mortalitätsrisiko (HR 0,60; 95%-KI 0,48–0,75; $p<0,001$).⁴

Biomarkerbasierte Sequenz nach Vortherapie: Encorafenib + Cetuximab

Für Patient:innen mit $BRAF^{V600E}$ -mutiertem mCRC empfehlen die nationalen und internationalen Leitlinien nach vorangegangener systemischer Therapie die duale zielgerichtete Kombination aus Encorafenib und Cetuximab.^{1,2,12} Wie Prof. Stintzing berichtete*, zeigten noch nicht beim DKK präsentierte Daten zur Zweitlinientherapie beim $BRAF^{V600E}$ -mutierten mCRC jedoch, dass in der Erhebung der AIO-KRK-0424/ass-Registerstudie nur etwa die Hälfte der Betroffenen entsprechend therapiert worden sei. „Eine zweite Chemotherapie nach vorheriger Anwendung in der Erstlinie sollte aber nach Leitlinien und Datenlage nicht regelmäßig in Betracht gezogen werden.“

In der Phase-III-Studie BEACON^{CRC} war Encorafenib plus Cetuximab einer Cetuximab-basierten Standardchemotherapie (FOLFIRI oder Irinotecan, jeweils plus Cetuximab) nach systemischer Vortherapie im OS überlegen: 9,3 versus 5,9 Monate (HR 0,61; 95%-KI 0,48–0,77; $p<0,0001$).⁵ PFS (4,3 vs. 1,5 Monate) und objektive Ansprechrate (20% vs. 2%) waren ebenfalls verbessert. Das Sicherheitsprofil entsprach insgesamt den erwartbaren, aus den Einzelsubstanzen bekannten Toxizitäten; die häufigsten unerwünschten Ereignisse unter der dualen zielgerichteten Therapie waren Diarrhö (38,4%), Übelkeit (38,0%), Fatigue (33,3%), Appetitminderung (31,0%) sowie akneiforme Dermatitis (30,1%).⁵ Damit bietet BEACON^{CRC} die belastbare Datengrundlage für den zugelassenen, leitliniengerechten Einsatz der Kombination nach systemischer Vortherapie.⁵ Prospektive Real-World-Daten (RWE) aus der Routineversorgung ermöglichen darüber hinaus eine Bewertung der Wirksamkeit unter Alltagsbedingungen.⁶

Wirksamkeit unter Routinebedingungen: prospektive Real-World-Daten

Mit BERING^{CRC} liegen prospektiv erhobene RWE aus Deutschland, Österreich und der Schweiz zur Kombination Encorafenib plus Cetuximab bei $BRAF^{V600E}$ -mutiertem, systemisch vorbehandeltem mCRC unter Routinebedingungen vor. Zum Ende der Rekrutierung (30.04.2025) waren 259 Patient:innen eingeschlossen. Eine im Oktober 2025 (ESMO) vorgestellte, explorative Interimsanalyse (vorläufige Daten) umfasste 189 auswertbare Patient:innen (median 66,2 Jahre; 82% ECOG 0–1).⁶

Klinische Endpunkte unter Routinebedingungen

Unter Routinebedingungen zeigte die Therapie mit Encorafenib plus Cetuximab bei $BRAF^{V600E}$ -mutier-

tem, systemisch vorbehandeltem mCRC eine gute Wirksamkeit mit einem medianen OS von 10,3 Monaten und einem medianen PFS von 5,2 Monaten. Die objektive Ansprechrate lag bei 30,7% (1,6% Komplettremissionen, 29,1% partielle Remissionen), ca. 10% höher als in der BEACON-Studie; eine Krankheitsstabilisierung wurde bei 23,3% dokumentiert. Bei 12,2% lagen keine auswertbaren Angaben zum Ansprechen vor. Die mediane Dauer des Ansprechens betrug 4,2 Monate (95%-KI 3,1–6,0).⁶ Die RWE liefert prospektive, praxisnahe Daten zu Wirksamkeit und Behandlungsdauer unter realen Versorgungsbedingungen und ergänzt damit die Evidenz aus der Zulassungsstudie.^{5,6}

Fazit

Während leitlinienbasierte Diagnostik- und Therapiepfade beim nicht resektablen mCRC im Versorgungsalltag weitgehend etabliert sind, zeigt die Analyse der Registerdaten relevante Abweichungen in der Umsetzung.⁴ Gerade beim $BRAF^{V600E}$ -mutierten mCRC ist nach Vortherapie eine konsequente biomarkerbasierte Therapieabfolge zentral;^{1,2} mit Encorafenib plus

Cetuximab steht eine zugelassene, leitlinienempfohlene Option zur Verfügung, deren Phase-III-Evidenz durch prospektive Real-World-Daten unter Routinebedingungen ergänzt wird.^{5,6}

*Persönliche Kommunikation

Literatur:

1. Cervantes A et al. Ann Oncol 2023; 34:10–32.
2. Hofheinz RD, et al. Kolonkarzinom. Onkopedia-Leitlinie 2025. Verfügbar unter URL: www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom.
3. Langer T. Leitlinienprogramm Onkologie. Verfügbar unter: www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/kolorektales-karzinom. Letzter Zugriff: 09.02.2026.
4. Alig A et al. Deutscher Krebskongress 2026; Berlin, Deutschland; 18.–21.02.2026. Poster DKK2026–34.
5. Tabernero J et al. J Clin Oncol 2021; 39:273–284.
6. Stintzing S et al. ESMO Congress 2025; Berlin, Deutschland; 17.–21.10.2025. Poster 835P.
7. Sung H et al. CA Cancer J Clin 2021;71:209–249.
8. Robert Koch-Institut. Krebs in Deutschland für 2021–2023. Verfügbar unter: <https://doi.org/10.25646/13129>. Letzter Zugriff: 09.02.2026.
9. Martinelli E et al. ESMO Open 2022; 7:100603.
10. Bond CE, Whitehall VLJ. Gastroenterol Res Pract 2018;9250757.
11. Sanz-Garcia E et al. Ann Oncol 2017;28:2648–2657.
12. Cervantes A, Martinelli E. Ann Oncol 2024;35:241–243.



Die Pflichtangaben finden Sie über den Link: www.oncosite.de/mcrc/pflichtangaben oder den QR-Code.



Prof. Sebastian Stintzing, Direktor der Klinik für Hämatologie, Onkologie und Tumorimmunologie (CCM) der Charité Universitätsmedizin Berlin und wissenschaftlicher Leiter der AIO-KRK-0424/ass-Registerstudie.

Mit freundlicher Unterstützung der Pierre Fabre Pharma GmbH