

INFORMATION

Rektumkarzinom, dMMR/MSI-H positiv

Neoadjuvante Therapie mit Dostarlimab

Durchführung und Kostenübernahme

Zusammenfassung

Bei etwa 3-5% der Patientinnen und Patienten (Pat.) mit lokal begrenztem Rektumkarzinom ist ein DNS-Mismatch-Reparaturdefekt (dMMR) bzw. eine Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) in der Tumorbioptie nachweisbar. Diese Pat. haben eine sehr hohe Ansprechrate auf Immuncheckpoint-Inhibitoren. In der ersten publizierten Studie erreichten 12 von 12 auswertbaren Pat. eine klinische komplette Remission unter Therapie mit dem PD-1-Inhibitor Dostarlimab, so dass bei allen Pat. ein Organerhalt ohne operative Maßnahme möglich war.

Wir gehen derzeit davon aus, dass durch die alleinige Immuntherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren bei einem Teil dieser Pat. eine Radiochemotherapie und eine Operation des Rektumkarzinoms unterbleiben, die damit in Zusammenhang stehenden Akut- bzw. Spät-Toxizitäten vermieden und die Lebensqualität uneingeschränkt erhalten werden kann. Der Einfluss auf die Langzeitprognose kann indes aufgrund der kurzen Nachbeobachtungszeit in der oben genannten Studie noch nicht sicher abgeschätzt werden.

Die kurzfristige Einleitung einer Therapie mit Dostarlimab ist eine Option bei Pat. mit lokal begrenztem, dMMR/MSI-H positivem Rektumkarzinom, wenn folgende Voraussetzungen erfüllt sind:

- bildgebende, histologische und molekulargenetische Sicherung eines lokal begrenzten Rektumkarzinoms mit dMMR/MSI-H
- Beschluss der interdisziplinären Tumorkonferenz zur Therapie mit Dostarlimab
- Patientenzustimmung nach umfassender Information
- Sicherstellung der engmaschigen Kontrolle des Therapieansprechens und Bereitschaft der Pat. zu engmaschigen Kontrolluntersuchungen
- Antragstellung auf Kostenübernahme durch die Krankenkasse; hier kann auf diese Information und die aktuellen Leitlinien verwiesen werden [1, 2].

Der Leiter des Kompetenz-Centrum Onkologie (KC Onkologie) der Medizinischen Dienste hat mitgeteilt, dass das KC Onkologie unter diesen Voraussetzungen eine positive sozialmedizinischen Empfehlung an die Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) für die zulassungsüberschreitende Anwendung von Dostarlimab unterstützt.

Hintergrund

Adenokarzinome in Kolon und Rektum sind biologisch heterogen. Eine distinkte Gruppe bilden Pat. mit Nachweis von DNS-Mismatch-Reparaturdefekten. Hereditär treten sie bei Pat. mit Lynch-Syndrom und dann besonders in jungem Erkrankungsalter auf. Sporadisch können diese Defekte in jeder Altersgruppe nachgewiesen werden. Im metastasierten Stadium liegt die Inzidenz von dMMR/MSI-H bei etwa 5% aller Pat. mit kolorektalem Karzinom, bei Pat. mit lokal begrenztem Stadium bei 15-20%. Beim lokal begrenzten Rektumkarzinom ist die Inzidenz mit 3-5% indes deutlich niedriger [3].

Maligne Tumore mit Nachweis eines DNS-Mismatch-Reparaturdefektes sprechen überdurchschnittlich gut auf Immuncheckpoint-Inhibitoren an [4, 5]. Zugelassen bei Pat. mit dMMR/MSI-H positivem, metastasiertem, kolorektalem Karzinom sind

- Pembrolizumab zur Erstlinienbehandlung [6]
- Pembrolizumab nach vorheriger Fluoropyridin-basierter Kombinationstherapie [7]
- Nivolumab/Ipilimumab nach vorheriger Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie [8].

Beim Transfer dieser Ergebnisse in die frühe Behandlungssituation in den Studien NICHE und NICHE-2 zur neoadjuvanten Therapie des Kolonkarzinoms wurde die Daten bestätigt [9]. Die kombinierte Immuntherapie mit dem PD-1-Inhibitor Nivolumab und dem CTL4-Inhibitor erzielt eine Rate kompletter pathohistologischer Remission von 69% von 30 Pat. der Proof-of-Concept-Studie [10] und bei 67% der 112 Pat. in der Expansionsstudie [11].

Durchführung

Dem Einsatz von Dostarlimab in der neoadjuvanten bzw. definitiven Therapie des lokal begrenzten Rektumkarzinoms liegen erste Daten einer prospektiven Phase-II-Studie zum Einsatz von Dostarlimab über 6 Monate zugrunde [12]. Zum Zeitpunkt von Präsentation und Veröffentlichung der Daten hatten 12 von 12 ausgewerteten Pat. eine klinische komplette Remission erreicht, so dass sowohl Abstand von einer Radiochemotherapie als auch von einer operativen Therapie genommen werden konnte. Voraussetzungen für die Therapieindikation sind:

Sicherung von Diagnose und Stadium [1, 2]

- Klinische Untersuchung einschl. digitaler rektaler Untersuchung
- Totale Koloskopie, ggf. starre Rektoskopie und Endosonographie
- Histologische Sicherung einschl. Bestimmung von dMMR/MSI-H
- MRT Becken
- CT Thorax / Abdomen

Beschluss der Tumorkonferenz

- Die Regeln sind in den Kriterien für die Zertifizierung von Darmzentren festgelegt.

Information der Pat.

- Die Information der Pat. als Basis der partizipativen Entscheidungsfindung soll auch den Hinweis auf die derzeit begrenzte Datenlage beinhalten.

Durchführung der Therapie

- Dostarlimab 500 mg i.v. über 6 Monate (9 Gaben) in dreiwöchentlichen Abständen

Kontrolle des Therapieerfolgs

- Erste Kontrolluntersuchung nach 3 Monaten mit digitaler rektaler Untersuchung, Sigmoidoskopie und MRT Becken, ggf. Serumentumormarker
- Zweite Kontrolluntersuchung nach 6 Monaten, wie nach 3 Monaten, ggf. Serumentumormarker
- Weitere Kontrolluntersuchungen bei Erreichen einer klinisch kompletten Remission mit Verzicht auf Radiochemotherapie und Operation wie nach Totaler Neoadjuvanter Therapie (TNT) im Rahmen einer organerhaltenden Strategie [13].

Derzeit wird eine klinische Studie zum Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren in dieser Indikation in Deutschland geplant. Sobald diese Studie aktiviert ist, empfehlen wir die Möglichkeit der Studienteilnahme zu prüfen und geeigneten Pat. eine Studienteilnahme zu ermöglichen.

Referenzen

1. S3 - Leitlinie Kolorektales Karzinom 2019, <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/021-007OL.html>
2. Rektumkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August 2022. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/kolonkarzinom/@@guideline/html/index.html>
3. Sahin ICH, Zhang J, Saridogan T et al.: Neoadjuvant Immune Checkpoint Inhibitor Therapy for Patients With Microsatellite Instability-High Colorectal Cancer: Shedding Light on the Future. JCO Oncol Pract 19:251-259, 2023. DOI: [10.1200/OP.22.00762](https://doi.org/10.1200/OP.22.00762)
4. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. N Engl J Med 372:2509-2520, 2015. DOI: [10.1056/NEJMoa1500596](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500596)
5. Le DT, Durham JN, Smith KN, et al. Mismatch repair deficiency predicts response of solid tumors to PD-1 blockade. Science 357:409-413, 2017. DOI: [10.1126/science.aan6733](https://doi.org/10.1126/science.aan6733)
6. André T, Shiu KK, Kim TW et al. KEYNOTE-177 investigators. Pembrolizumab in microsatellite-instability-high advanced colorectal cancer. N Engl J Med 383:2207-2218, 2020. DOI:[10.1056/NEJMoa2017699](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2017699)
7. Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, et al. Phase II open-label study of pembrolizumab in treatment-refractory, microsatellite instability-high/mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: KEYNOTE-164. J Clin Oncol 38:11-19, 2020. DOI: [10.1200/JCO.19.02107](https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107)
8. Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM et al. Durable clinical benefit with nivolumab plus ipilimumab in DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 36:773-779, 2018. DOI:[10.1200/JCO.2017.76.9901](https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901)
9. Venook AP: Neoadjuvant immunotherapy for colorectal cancer: too good to be true? JCO Oncol Pract 19:263-264, 2023. DOI: [10.1200/OP.23.00119](https://doi.org/10.1200/OP.23.00119)

8. 6. 2023

10. Chalabi M, Fanchi LF, Dijkstra KK et al.: Neoadjuvant immunotherapy leads to pathological responses in MMR-proficient and MMR-deficient early-stage colon cancers. Nat 26:566-576, 2020. DOI: [10.1038/s41591-020-0805-8](https://doi.org/10.1038/s41591-020-0805-8)
11. Verschoor YL, van den Berg J, Beets G et al.: Neoadjuvant nivolumab, ipilimumab, and celecoxib in MMR-proficient and MMR-deficient colon cancers: Final clinical analysis of the NICHE study. ASCO Annual Meeting Abstract 3511, 2022. DOI: https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.3511
12. Cercek A, Lumish M, Sinopoli J et al. PD-1 blockade in mismatch repair-deficient, locally advanced rectal cancer. N Engl J Med 386:2363-2376, 2022. DOI: [10.1056/NEJMoa2201445](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2201445)
13. Fokas E, Appelt A, Glynne-Jones R et al.: International consensus recommendations on key outcome measures for organ preservation after (chemo)radiotherapy in patients with rectal cancer. Nat Rev Clin Oncol 18:805-816, 2021. DOI: [10.1038/s41571-021-00538-5](https://doi.org/10.1038/s41571-021-00538-5)

Diese Information wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann (Berlin) in Kooperation mit Prof. Dr. Dirk Arnold (Hamburg), Prof. Dr. Hermann Einsele (Würzburg), Prof. Dr. Gunnar Folprecht (Dresden), Prof. Dr. Michael Ghadimi (Göttingen), Prof. Dr. Andreas Hochhaus (Jena), Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz (Mannheim), Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick (Bochum), Prof. Dr. Claus-Michael Rödel (Frankfurt), Dr. Carsten-Oliver Schulz (Berlin) und Prof. Dr. Maïke de Wit (Berlin) erarbeitet.