

Darmkrebs: BRAF- und KRAS-Mutation insbesondere bei Mikrosatellitenstabilität mit kürzerem krankheitsfreien- und Gesamtüberleben verbunden

Datum: 30.11.2022

Original Titel:

KRAS and BRAF Mutations in Stage II and III Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis

Kurz & fundiert

- In einer Metaanalyse von neun Phase-III-Studien wurde der Einfluss von KRAS- und BRAF-Mutationen auf Darmkrebs im Stadium II und III bei einer adjuvanten Therapie untersucht
- KRAS- und BRAF-Mutationen waren mit kürzerem krankheitsfreien- und Gesamtüberleben verbunden
- In einer Anpassung der Analyse unter Berücksichtigung des Mikrosatellitenstatus zeigte sich eine Verstärkung des Effekts

MedWiss – KRAS- und BRAF-Mutationen sind als relevanter Prognosefaktor bei metastasierendem Darmkrebs anerkannt; Ihre Bedeutung in der adjuvanten Therapie ist jedoch noch nicht geklärt. In einer Metaanalyse haben Wissenschaftler nun randomisierte Phase-III-Studien analysiert, die den Einfluss von KRAS- und BRAF-Mutationen bei einer adjuvanten Therapie thematisieren. Beide Mutationen waren mit einem signifikant kürzeren krankheitsfreien- und Gesamtüberleben verbunden. Dieser Effekt wurde noch verstärkt, wenn in der Analyse der Mikrosatellitenstatus berücksichtigt wurde.

KRAS- und BRAF-Mutationen sind mit einer schlechten Prognose für Darmkrebspatienten assoziiert. Beide Mutationen sorgen dafür, dass Proteine, welche normalerweise für das „Ein- und Ausschalten“ bestimmter Signalwege verantwortlich sind, derart verändert sind, dass die entsprechenden Signalwege dauerhaft eingeschaltet bleiben. Diese stehen in Verbindung mit Aufgaben wie Zellwachstum und -teilung, sodass eine dauerhafte Aktivierung zu unkontrolliertem Wachstum und Tumorbildung führen kann.

In einer Metaanalyse haben Wissenschaftler den Einfluss dieser Mutationen auf das krankheitsfreie- und Gesamtüberleben von Patienten mit Darmkrebs im Stadium II oder III bei einer adjuvanten Therapie untersucht. In einer angepassten Metaanalyse wurde ebenfalls der Mikrosatellitenstatus berücksichtigt. Es wurden neun randomisierte Studien mit insgesamt 10 893 Patienten untersucht.

Prognostischer Wert von KRAS- oder BRAF-Mutation auch bei adjuvanter Therapie bestätigt

Die Analyse ergab, dass die KRAS-Mutation mit einem schlechten krankheitsfreien Überleben (HR:

1,36; 95 % KI: 1,15 - 1,61; $p < 0,001$) und Gesamtüberleben (HR: 1,27; 95 % KI: 1,03 - 1,55; $p = 0,03$) verbunden war. Die BRAF-Mutation war ebenfalls mit einem schlechten krankheitsfreien- (HR: 1,33; 95 % KI: 1,00 - 1,78; $p = 0,05$) und Gesamtüberleben (HR: 1,49; 95 % KI: 1,31 - 1,70; $p < 0,001$) verbunden.

Mikrosatellitenstatus hat deutlichen Einfluss auf prognostischen Wert

Der Effekt der Mutationen auf das Ergebnis war in der Untergruppe, in der der Mikrosatellitenstatus berücksichtigt wurde, sowohl für die KRAS-Mutation bei krankheitsfreiem- (HR: 1,43; 95 % KI: 1,15 - 1,79; $p = 0,001$) und Gesamtüberleben (HR: 1,33; 95 % KI: 1,03 - 1,71; $p = 0,03$) als auch für die BRAF-Mutation bei krankheitsfreiem- (HR: 1,59; 95 % KI: 1,22 - 2,07; $p = 0,001$) und Gesamtüberleben (HR: 1,67; 95 % KI: 1,37 - 2,04; $p < 0,001$) signifikant. Die Verstärkung des Zusammenhangs kommt hier daher, dass sich beide Mutationen im Zusammenhang mit Mikrosatellitenstabilität (MSS) besonders negativ auswirken. Liegt hingegen hohe Mikrosatelliteninstabilität (MSI-H) vor, ist keine Assoziation mit einer zusätzlich verschlechterten Prognose gegeben. Eine Bereinigung der Untergruppe von Fällen mit MSI-H zeigte daher eine Verstärkung des prognostischen Wertes.

Die Autoren schlussfolgerten, dass sowohl der BRAF- als auch der KRAS-Mutation bei metastasierendem Darmkrebs ein hoher prognostischer Wert, auch im Rahmen einer adjuvanten Therapie, zukomme. Zudem sei deutlich geworden, dass eine wirksame adjuvante Behandlung von MSS BRAF- oder KRAS-mutiertem Dickdarmkrebs einen ungedeckten klinischen Bedarf darstelle. Die Autoren raten zu einer Untersuchung der Thematik unter Berücksichtigung der seit kurzem verfügbaren BRAF- und KRAS-Inhibitoren.

Referenzen:

Formica V, Sera F, Cremolini C, Riondino S, Morelli C, Arkenau HT, Roselli M. KRAS and BRAF Mutations in Stage II and III Colon Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. J Natl Cancer Inst. 2022 Apr 11;114(4):517-527. doi: 10.1093/jnci/djab190 . PMID: 34542636 ; PMCID: PMC9002292.