

Präzisionsonkologie am Beispiel gastrointestinaler Tumoren: Fortschritte und Herausforderungen

Die Präzisionsonkologie, ein Therapieansatz, der auf die molekularen Charakteristika individueller Tumoren abzielt, gewinnt in der Behandlung gastrointestinaler Malignome zunehmend an Bedeutung. Die verbesserte molekulare Charakterisierung hat zu einer Reihe neuer zielgerichteter Behandlungsansätze und Immuntherapien bei gastrointestinalen Malignomen geführt. Während vor mehr als zwei Jahrzehnten die systemische Therapie dieser Tumoren primär aus Chemotherapie bestand, stehen heute je nach molekularem Profil immer mehr zielgerichtete Optionen zur Verfügung. Es folgt ein Überblick über wichtige Entwicklungen bei zwei häufigen GI-Tumoren.



DR.^{IN} THERESA LENTNER, BSC
Klinische Abteilung für Innere Medizin I,
Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie,
Universitätsklinikum St. Pölten



OA PRIV.-DOZ. DR. HOSSEIN
TAGHIZADEH, PHD MSc
Klinische Abteilung für Innere Medizin I,
Arbeitsgruppe Gastrointestinale Onkologie,
Universitätsklinikum St. Pölten

Metastasiertes Magenkarzinom

Bereits seit 2010 ist HER2 ein etablierter Biomarker beim Magenkarzinom: Etwa 15–20% der fortgeschrittenen Adenokarzinome von Magen/GEJ überexprimieren HER2, und die Phase-III-Studie ToGA zeigte erstmals, dass die Ergänzung von Trastuzumab zur platinhaltigen Erstlinienchemotherapie das Überleben signifikant verlängert, und sie legte damit den Grundstein für die erste zielgerichtete Therapie beim Magenkarzinom.¹ In jüngerer Zeit wurden weitere HER2-gerichtete Ansätze entwickelt, z. B. das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC) Trastuzumab-Deruxtecan, das bei vorbehandelten HER2-positiven Magenkarzinomen in der Phase-II-Studie DESTINY-Gastric01 eine objektive Responderate von 51% gegenüber nur 14% unter Chemotherapie erzielte und das mediane Gesamtüberleben von 8,4 auf 12,5 Monate verbesserte.²

Einen bedeutenden Therapiesprung brachte auch die Einführung der Immuntherapie: Die Kombination aus Nivolumab oder Pembrolizumab oder Tislelizumab mit Chemotherapie zeigte einen klaren Überlebensvorteil als Erstlinientherapie beim metastasierten Magen-/GEJ-Karzinom mit einem nachhaltenden Therapieeffekt in einer Subgruppe der Patient:innen. Insbesondere Patient:innen mit höherer PD-L1-Expression (CPS und TAP) profitierten deutlich von der Zugabe eines Checkpointinhibitors zur Chemotherapie.^{3–5} Zudem gibt es auch die wirksame Kombination aus Trastuzumab mit Pembrolizumab kombiniert mit Chemotherapie bei HER2-positiven PD-L1-positiven Patient:innen.⁶ Zudem wurde der gegen das Tight-Junction-Protein Claudin 18.2 gerichtete Antikörper Zolbetuximab entwickelt und vor Kurzem basierend auf den zwei Phase-III-Studien GLOW und SPOTLIGHT zugelassen.^{7,8}

Insgesamt lässt sich das Magenkarzinom heute molekular in Subgruppen mit unterschiedlichen Therapiepfaden unterteilen, die allesamt eine therapeutische Konsequenz haben: HER2, Claudin 18.2, MSI-H, PD-L1 (CPS/TAP), EBV.

Metastasiertes Kolorektalkarzinom

Beim metastasierten Kolorektalkarzinom (mCRC) bestimmen molekulare Marker mittlerweile wesentlich die Therapiewahl. EGFR-Antikörper (Cetuximab, Panitumumab) werden nur noch bei BRAF/RAS-Wildtyp-Tumoren eingesetzt, da diese Mutationen eine primäre Resistenz vermitteln und somit negativ prädiktiv sind.⁹ Abgesehen von der KRAS-G12C-Mutation – die nur in etwa 1% der Fälle vorkommt und für die bereits eine FDA-Zulassung

für die Kombination entweder aus Sotorasib und Panitumumab oder aus Adagrasib und Cetuximab vorliegt – sind bislang keine zielgerichteten Therapien gegen RAS-Mutationen zugelassen. Allerdings befinden sich mehrere vielversprechende Ansätze bereits in großen klinischen Studien. Zu den derzeit untersuchten RAS-Inhibitoren gehört u. a. der nichtkovalente Multi-RAS(ON-)Inhibitor Daraxonrasib.¹⁰

Sehr wohl gibt es gemäß der BEACON-Studie mit der Therapiekombination Encorafenib + Cetuximab eine zugelassene effektive zielgerichtete Therapie gegen die BRAF-V600E-Mutation ab der Zweitlinie.¹¹ Erst kürzlich konnte in der Phase-III-Studie BREAKWATER gezeigt werden, dass Encorafenib + Cetuximab kombiniert mit Chemotherapie der Chemotherapie alleine klinisch deutlich überlegen ist.¹²

Ein weiteres Target ist HER2: Etwa 3–5% der mCRC (v. a. RAS-WT) überexprimieren HER2, was Resistenz gegen Anti-EGFR bewirkt, aber gleichzeitig für Anti-HER2-gerichtete Therapien eine Achillesferse darstellt.¹³ In der Phase-II-Studie DESTINY-CRC02 zeigte Trastuzumab-Deruxtecan eine Ansprechrate (ORR) von über 35% bei über 100 vorbehandelten mCRC-Patient:innen.¹⁴ Darüber hinaus läuft derzeit die Phase-III-Studie MOUNTAINEER-03, welche die zwei anti-HER2-gerichteten Substanzen Tucatinib und Trastuzumab in Kombination mit Chemotherapie bereits in der Erstlinie beim mCRC untersucht.¹⁵

Einen Meilenstein in der Behandlung des mCRC mit hoher Mikrosatelliteninstabilität (MSI-high; MSI-H) bzw. defizienter DNA-Mismatch-Reparatur (dMMR) stellte der Einsatz der Immuncheckpointinhibition dar: Die Phase-III-Studie KEYNOTE-177 belegte erst-

mals die Überlegenheit von Pembrolizumab (Anti-PD-1-Antikörper) gegenüber einer konventionellen Chemotherapie in der Erstlinienbehandlung.¹⁶ Diese Ergebnisse wurden durch die nachfolgende Phase-III-Studie CHECKMATE-8HW übertroffen, in der die Kombination aus Ipilimumab und Nivolumab in der MSI-H/dMMR-Kohorte untersucht wurde: Das progressionsfreie Überleben nach 24 Monaten betrug beeindruckende 72% verglichen mit nur 14% unter Chemotherapie.¹⁷

Somit sind derzeit folgende molekulare Targets beim mCRC von therapeutischer Bedeutung: RAS, BRAF, HER2, MSI-H.

Testung

In den letzten Jahren hat sich die molekulare Tumordiagnostik erheblich verbreitert und weiterentwickelt. Next-Generation-Sequencing (NGS) erlaubt die simultane Analyse zahlreicher onkogener Treiber und Resistenzmutationen aus geringem Probenmaterial von einer konventionellen Biopsie.¹⁸

Liquid-Biopsy-Verfahren basierend auf NGS – vor allem die Analyse zirkulierender TumordNA (ctDNA) aus Blut – eröffnen neue diagnostische Möglichkeiten und erlauben es, nichtinvasiv die Mutationslandschaft des Primärtumors sowie dessen Metastasen abzubilden und sogar den MSI-Status zu erfassen.¹⁹ Liquid Biopsy ist für die optimale Therapie-selektion und -Sequenzierung wichtig. In der Praxis wird z. B. beim mCRC vor einer geplanten EGFR-Rechallenge eine Liquid Biopsy durchgeführt, um emergente RAS/BRAF-Mutationen als Resistenzmarker zu detektieren.²⁰ Ein weiterer vielversprechender Einsatzbereich von Liquid Biopsy ist das Minimal-Residual-Disease-(MRD-)Monitoring: Der Nachweis von ctDNA nach kurativer Tumoresektion, etwa beim Kolonkarzinom, gilt in mehreren Studien als starker Prädiktor für ein Frührezidiv.²¹

Jedoch gilt es zu beachten: Auch wenn die Liquid Biopsy wichtige Zusatzinformationen bietet, ersetzt sie den Gewebetest derzeit noch nicht, da gewisse Alterationen (z. B. Fusionen) im Plasma schwerer zu detektieren sind und negative ctDNA-Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind (Gefahr von falsch negativen Befunden).¹⁹

Herausforderungen

Die Präzisionsonkologie im Bereich der gastrointestinalen Tumoren hat bedeutende Fortschritte erzielt, steht jedoch weiterhin vor

fact-box

Molekulare Marker definieren zunehmend die Therapie gastrointestinaler Tumoren – mit klaren Überlebensvorteilen bei ausgewählten Subgruppen.

Liquid Biopsy ergänzt die Diagnostik und ist besonders wichtig für MRD-Monitoring, Rechallenge und Sequenzierungsstrategien.

Zugang, Interpretation und Evidenzlücken bleiben zentrale Herausforderungen – MTB und KI sind der Schlüssel für eine erfolgreiche Umsetzung.

zahlreichen Herausforderungen, die es zu bewältigen gilt:

Zugang zu Diagnostik: Moderne molekulare Tests, wie umfangreiche NGS-Panels, sind nicht überall unmittelbar verfügbar. Insbesondere außerhalb spezialisierter Zentren bestehen Engpässe, sei es aufgrund logistischer Hürden (wie des Versandes von Proben und begrenzter lokaler Infrastruktur) oder finanzieller Einschränkungen. Diese Diskrepanzen können zu Verzögerungen bei der Diagnosestellung und Therapieentscheidung führen, was letztendlich die Patientenergebnisse beeinträchtigt.

Datenmenge und Interpretation der molekularen Analyse: Die molekulare Analyse der Tumorbiologie generiert umfangreiche Datenmengen. Gastrointestinale Tumoren weisen zudem eine erhebliche intra- und intertumorale Heterogenität auf, was die Identifikation universeller therapeutischer Ziele erschwert. Die molekulare Onkologie ist wie eine Fremdsprache, und die Interpretation dieser komplexen Sprache erfordert erhebliche Erfahrung und eine enge interdisziplinäre Zusammenarbeit, insbesondere mit Fachrichtungen wie Molekularpathologie und Humangenetik. Molekulare Tumorboards (MTB) spielen hierbei eine zentrale Rolle, indem sie multidisziplinäre Expertise bündeln, um fundierte Therapieentscheidungen zu treffen.²² Die Integration von künstlicher Intelligenz kann dabei unterstützen, diese umfangreichen Datenmengen effizienter zu analysieren und in die klinische Entscheidungsfindung zu integrieren.

Standardisierung und Evidenzlage: Nur für wenige Targets gibt es einen hohen Evidenzgrad und einen hohen ESCAT-(ESMO-Scale-for-Clinical-Actionability-of-molecular-Targets-) Level.²³

Für viele molekulare Targets existiert nur eine begrenzte Evidenzbasis. Viele Entscheidungen in der Präzisionsonkologie beruhen auf kleinen Fallserien oder Phase-II-„Basket“-Studien. Randomisierte Phase-III-Daten liegen oft nur

für größere Untergruppen vor, wie beispielsweise für das MSI-H-mCRC, BRAF-mutiertes mCRC oder HER2-positives Magenkarzinom. Für seltenere Alterationen, wie etwa ALK-Fusionen beim Kolorektalkarzinom, müssen Onkolog:innen Unsicherheiten in der therapeutischen Entscheidungsfindung in Kauf nehmen und nach der ESCAT-Klassifikation handeln. Hierbei sind MTB und Netzwerke sowie Real-World-Registerdatenbanken von großer Bedeutung, um Erfahrungen zu bündeln und die Wirksamkeit seltener therapeutischer Ansätze besser beurteilen zu können.

Zusammenfassung und Ausblick

Die Präzisionsonkologie hat in den letzten Jahren erhebliche Fortschritte in der Behandlung gastrointestinaler Tumoren erzielt. Die Identifizierung neuer therapeutischer Targets und der erfolgreiche Einsatz der Immuntherapie in biomarkerdefinierten Patientensubgruppen haben die Behandlungsergebnisse verbessert. Dennoch bleiben Herausforderungen wie die Tumorheterogenität, die Entwicklung von Resistenzen und die Notwendigkeit einer breiteren und standardisierten Implementierung molekularer Diagnostik bestehen. Zukünftige Forschungsrichtungen werden sich auf die Entwicklung neuer zielgerichteter Therapien, innovative Immuntherapieansätze wie CAR-T-Zellen und Krebsimpfstoffe, die verbesserte Nutzung von Liquid Biopsies und die Integration von künstlicher Intelligenz konzentrieren, um die personalisierte Behandlung von Patient:innen mit gastrointestinalen Tumoren weiter zu optimieren. Es bedarf weiterer klinischer Studien und translationaler Forschung, um den vollen Nutzen der Präzisionsonkologie für diese Patientengruppe zu realisieren. •

Referenzen: (1) Bang YJ et al., *Lancet* 2010; 376(9742):687–97 (2) Shitara K et al., *NEJM* 2020; 382(25):2419–30 (3) Janjigian YY et al., *Lancet* 2021; 398(10294):27–40 (4) Rha SY et al., *Lancet Oncol* 2023; 24(11):1181–95 (5) Qiu MZ et al., *BMJ* 2024; 385:e078876 (6) Janjigian YY et al., *Lancet* 2023; 402(10418):2197–208 (7) Shah MA et al., *Nat Med* 2023; 29(8):2133–41 (8) Shitara K et al., *Lancet* 2023; 401(10389):1655–68 (9) Cervantes A et al., *Ann Oncol* 2023; 34(1):10–32 (10) Jiang J et al., *Cancer Discov* 2024; 14(6):994–1017 (11) Kopetz S et al., *NEJM* 2019; 381(17):1632–43 (12) Kopetz S et al., *Nat Med* 2025; 31(3):901–8 (13) Bekaii-Saab TS et al., *Oncologist* 2023; 28(10):885–93 (14) Raghav K et al., *Lancet Oncol* 2024; 25(9):1147–62 (15) Strickler JH et al., *Future Oncol* 2025; 21(3):303–11 (16) Andre T et al., *NEJM* 2020; 383(23):2207–18 (17) Andre T et al., *NEJM* 2024; 391(21):2014–26 (18) Morganti S et al., *Adv Exp Med Biol* 2019; 1168:9–30 (19) Ma L et al., *Signal Transduct Target Ther* 2024; 9(1):336 (20) Salgado Fernández M et al., *Target Oncol* 2024; 19(4):565–73 (21) Nakamura Y et al., *Nat Med* 2024; 30(11):3272–83 (22) Boscolo Bielo L et al., *ESMO Open* 2025; 10(4):104510 (23) Mateo J et al., *Ann Oncol* 2018; 29(9):1895–902