

Palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms - Was bringen Substanzen nach der Standardtherapie?

Eschenburg/Wilhelm, Güstrow: Rubanov, Hameln; Valdiv, Schwerin; Göttel, Krönig, Magdeburg; Hayungs/Innig/Berning, Rheine; Tessen/Zahn, Goslar; Wehmeyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers/Timmer, Münster; Hutzschenreuter/Sauer, Nordhorn; Kairies, Greifswald; Grundels/Teich, Chemnitz; Blumenstengel, Eisenach; Broszeit-Luft, Lehrte; Müller, Leer; Elsel, Zwickau; Harich/Kasper, Hof; Uhlig, Nauhof; Petersen, Heidenheim; Müller-Hagen/Bertram/Kollegen, Hamburg; Otremba/Reschke/Zirpel/Kühn, Oldenburg; Domagalski/Hegge, Osnabrück; Naumann, Berlin; Schwindt, Plauen; Schardt/Azeh, Gelsenkirchen; Göhler/Dörfel, Dresden; Schmidt/Schneider-Obermeyer/Schweigert/Strohbach, Berlin; Soling, Kassel; Buschmann, Bonn; Schröder/Kamal, Hannover; Daßler, Freital; Kalhor/Nusch/Velbert; Hülshager/Körfer, Peine; Penke, Lohne; Schulse, Zittau; Maintz/Hinske, Würseln; Groschek, Stolberg; Spohn/Moeller, Halle; Reichert/Jansen, Westerstede; Franz-Werner, Speyer; Marquard/Tigemeyer, Celle; Priebe-Richter/Stange-Budumliu, Stadthagen; Schwerdtfeger, Kothlen; Kröger/Schutz, Bremerhaven; Keppler/Wußling, Nordhausen; Detken/Seraphin, Northheim; Schulz, Bad Kreuznach; Kindler, Berlin; Ehscheidt, Neuwied; Prügl, Zwiesel; Gropler/Triegelaff, Wismar; Schmidt/Klaproth, Neunkirchen; Mainka/Dietze/Rothe, Köln; Rieß, Niefern-Oschelbronn; Ridwelski, Maderburg; Schneider-Kappus, Ulm; Bredt, Bremervörde; Josten/Klein, Wiesbaden; v. Grünhagen/Gaier, Cottbus; Lohr, Wiesbaden; Rodemer/Schellenberger, Wilhelmshaven; Lakner/Decker, Rostock; Kingreen/Koschuth, Berlin; Wolf/Freidt, Dresden; Hoffmeister, Bad Sackingen; Wysk/Gaede/Ehlers/Rodewig/Königsmann, Hannover; Arzberger, Meissen; Adari, Walsrode; Haack, Elstra; Lenzen/Wamhoff, Osnabrück; Müller, Verden; Schwindt, Bonn; Mittermüller, Germering; Rohrborg/Hurtz/Schmalfeld/Frank-Gleich, Halle; Papke, Neustadt/Sachsen; Akrivakis, Hamburg; Fries, Bamberg; Lange, Bonn; Nusch, Ratingen; Scheuer/Noll/Zinßluis, Pirmasens; Karcher/Fuxius, Heidelberg; Nawka/Kuhn, Berlin; Ammon/Meyer, Göttingen; Neise/Lollert/Neise, Krefeld; Schwittay/Stiegler, Grotzsch; Seipelt/Koch, Bad Soden; Weber, Schwalmstedt; Hahn, Herne; Jacobs/Schmits/Daus, Saarbrücken; Onkolog Moers GBR; Weniger/Bittrich, Erfurt; Köhler/Fuchs, Langen; Peuser, Leipzig; Stern, Alltötting; Ringel/Ringel/Wartenberg, Friedberg; Baake/Leonhardt/Moelling, Pinneberg; Schürer, Leipzig; Waberzcek, Hartha bei Döbeln; Fett/Camphausen, Wuppertal; Germeroth, Reichenbach; Obst, Burgwedel; Schick, München; Schwend/Strache, Berlin; Weinert, Bad Salzungen; Jacobasch/Freiberg-Richter/Ilmer/Wolf, Dresden; Gabor/Strack, Köln; Hauch, Erfurt; Hesselbarth, Schwalmstedt; Hörning, Essen; Ripper/Erftl, Friedberg; Weidenbach/Balser, Marburg; Abenhardt/Bojko, München; Blau/Thle, Berlin; Dietzfelbinger, Hirsching; Hoffknecht, Dornhard; Hoffmann/Zimmermann, Leipzig; Hornberger/Tanzer, Bad Reichenhall; Kayser, Dannenberg; Hoffknecht, Dornhard; Siegmund, Damme; Mobius, Stollberg; Scherpe/Steffens, Stade; Stier, Zella-Mehlis

Fragestellung

Mit den Zytostatika 5-FU, Irinotecan, Oxaliplatin, Capecitabin und den monoklonalen Antikörpern Bevacizumab, Cetuximab und Panitumumab stehen bereits potente Medikamente für die palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms zur Verfügung. 2013 wurde Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI nach einer Oxaliplatin-haltigen Therapie zugelassen, 2014 Regorafenib nach 5-FU-basierter Chemo-, Anti-VEGF- bzw. Anti-EGFR-Therapie, 2016 Ramucirumab in Kombination mit FOLFIRI nach Bevacizumab, Oxaliplatin, Fluoropyrimidin bei Progression der Erkrankung und Trifluridin-Tipiracil nach 5-FU-/Oxaliplatin-/Irinotecan-, Anti-VEGF- und Anti-EGFR-Therapie.

Tabelle 1: Phase III-Studien - palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms

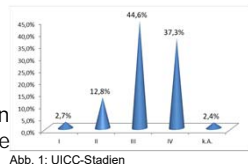
Line	n	Therapie-dauer (d)	OR (%)	PFS (Monate)	OS (Monate)	
FOLFIRI + Aflibercept vs. FOLFIRI¹	Oxaliplatin - vorbehandelt	614	150 vs. 127	19,8 vs. 11,1 (p = 0,0001)	6,9 vs. 4,7 (p < 0,0001)	13,5 vs. 12,1 (p = 0,0032)
Regorafenib + BSC vs. Placebo + BSC²	Nach Standardtherapie	760	84 vs. 54	1,0 vs. 0,4 (p = 0,19)	1,9 vs. 1,7 (p < 0,000001)	6,4 vs. 5,0 (p = 0,0052)
FOLFIRI + Ramucirumab vs. Placebo + Ramucirumab	2nd-line	1072		5,7 vs. 4,5 (p = 0,0005)	13,3 vs. 11,7 (p = 0,0219)	
Trifluridin-Tipiracil + BSC vs. Placebo + BSC	3 Vortherapien im mittel	800		2,0 vs. 1,7 (p < 0,0001)	7,1 vs. 5,3 (p < 0,0001)	

Methodik

Seit 2003 dokumentierten 126 onkologische Praxen bundesweit im Rahmen der **Projektgruppe Internistische Onkologie (PIO)** 11722 Erkrankungsverläufe von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom (CRC), von denen 9783 Fälle mit insgesamt 22938 Therapien im Register **ONCOReg** ausgewertet werden konnten (Stand 12.03.2019).

Ergebnisse

Geschlecht: 5910 (60,4%) m; 3873 (39,6%) w
UICC: Bei 3650 (37,3%) Patienten lag primär ein metastasiertes Stadium vor (Abb. 1). Bei weiteren 2868 (29,3%) Patienten wurde im Verlauf der Erkrankung eine Metastasierung festgestellt.



Alter bei Beginn der 1st-line Therapie: median 68 (19-92) Jahre
OP Primärtumor: 9073 (93,1%)/**Tumorrest:** 7927 (87,4%)
Metastasenresektion: 1572 (16,1%) Patienten, 2051 Resektionen,
K-RAS: 41,6% WT/24,5% mutiert/**N-RAS:** 40,8% WT/8,9% mutiert)
OR: 6881 (70,3%)/**Rektum:** 2902 (29,7%)
Adjuvante Therapie: 5194 (53,1%)/**präoperative Therapie:** 618 (11,9%)

Palliative Chemotherapien (n = 16746):

6404 Patienten erhielten eine 1st-line Chemotherapie, davon 4394 (68,4%) eine 2nd-line, 577 (9,0%) noch eine 5th-line Therapie (Abb. 2). Max. 11 Therapien wurden verabreicht. Die Therapiedauer betrug im Median 119 Tage (Abb. 3) und nahm mit ansteigender Therapielinie ab. Für 15516 Therapien lag eine Beurteilung des Ansprechens vor. Während die objektiven Remissionsraten sinken und die Progressionen mit zunehmender Therapielinie steigen, ist die Rate stabiler Erkrankungen gleich (Abb. 4).

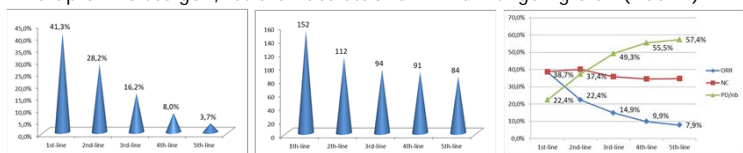


Abb. 2: Palliative Therapien

Abb. 3: Therapiedauer in Tagen

Abb. 4: Ansprechen

Aflibercept, Regorafenib, Ramucirumab, Trifluridin-Tipiracil

Tabelle 2: Patientencharakteristik

	Aflibercept	Regorafenib	Ramucirumab	Trifluridin-Tipiracil
Anzahl Patienten	409	149	29	97
Anzahl Therapien	438	149	29	97
Anzahl Praxen	44	35	12	26
Geschlecht (m/w in %)	67,7/32,3	68,5/31,5	72,4/27,6	61,9/38,1
Kolon-Rektumkarzinom (%)	64,5/35,5	57,7/42,3	44,8/55,2	55,7/44,3
UICC IV bei ED (%)	58,7	60,4	58,6	60,8
K-RAS/N-RAS in %	48,7/59,7	45,0/38,5	57,1/45,5	51,0/64,9
OP Primärtumor/RO (%)	85,6/86,0	87,9/81,7	82,8/79,2	80,4/83,3
Metastasenresektion (%)	33,3	36,2	34,5	25,8
Medianes Alter bei TB (Jahre) (2nd-5th-line)	65-68	66-69	62-76	69-70
Datum 1. Therapie	27.11.2012	15.07.2012	02.03.2016	20.05.2016

Fast alle Patienten waren mit Oxaliplatin und Irinotecan vorbehandelt, ausgenommen Patienten mit Aflibercept (61% mit Irinotecan, Abb. 5). Aflibercept wurde hauptsächlich in der 2nd-line Therapie eingesetzt, Ramucirumab in der 5th-line. Der Einsatz von Regorafenib und Trifluridin-Tipiracil verteilt sich über die 3rd-5th-line Therapien (Abb. 6). Aflibercept und Ramucirumab wurden zu 82,6% bzw. 58,6% in Kombination mit FOLFIRI verabreicht. Die Therapiedauer lag zwischen 76 und 85 Tagen (Abb. 7).

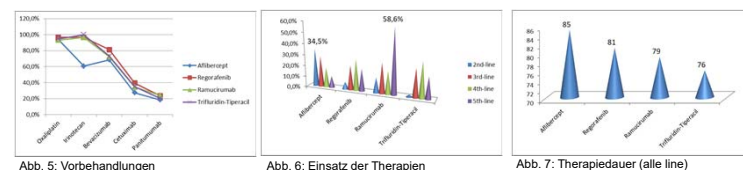


Abb. 5: Vorbehandlungen

Abb. 6: Einsatz der Therapien

Abb. 7: Therapiedauer (alle line)

Bei 9,8% der Patienten, die eine Aflibercept-Therapie erhielten, konnte eine objektive Remission erreicht werden, bei 32,8% ein Stillstand der Erkrankung. Auch mit Ramucirumab lag die NC-Rate bei 32,0%.

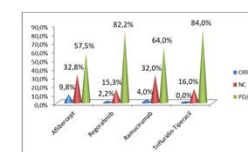


Abb. 8: Ansprechen alle line

Regorafenib und Trifluridin-Tipiracil zeichnen sich durch eine sehr hohe Rate an progressiven Erkrankungen aus (82-84%), Abb. 8).

Überleben

Das **mediane progressionsfreie Überleben** liegt im Median zwischen 3,1 und 5,3 Monaten (Abb. 9), das **Gesamtüberleben** ab Therapiebeginn zwischen 6,0 und 9,9 Monaten (Abb. 10).

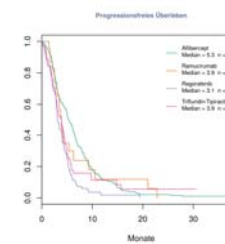


Abb. 9: PFS über alle line
5,3 Monate Aflibercept (n = 307)
3,9 Monate Ramucirumab (n = 23)
3,1 Monate Regorafenib (n = 94)
3,9 Monate Trifluridin-Tipiracil (n = 57)

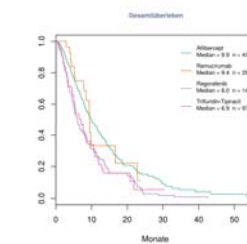


Abb. 10: OS ab TB über alle line
9,9 Monate Aflibercept (n = 438)
9,4 Monate Ramucirumab (n = 29)
6,0 Monate Regorafenib (n = 149)
6,9 Monate Trifluridin-Tipiracil (n = 97)

Schlussfolgerung

Während Aflibercept bereits ein fester Bestandteil der palliativen Therapie des kolorektalen Karzinoms ist, spielen Ramucirumab und Trifluridin-Tipiracil bisher noch keine wesentliche Rolle. Dies wird sich in Zukunft ändern. Die vergleichsweise besseren Daten von Aflibercept sind durch den frühzeitigen Einsatz erklärlich. Der Regorafenib-Einsatz ist durch die Einschränkung im Verordnungsgebiet begrenzt. Die Datensammlung wird fortgesetzt.

¹Van Cutsem, J. Clin Oncol 2012; 30:3499-3506; ²Grothey, Lancet 2013; 381: 303-12 (CORRECT-Studie, ³RAISE-Studie), ⁴ (RECOURSE-Studie)

OP – Operation
OR – objektive Remission
PFS – Progressionsfreies Überleben
OS – Gesamtüberleben
BSC – Best supportive care

WT – Wildtyp
NC – No Change
PD – Progression
nb – nicht beurteilbar
TB – Therapiebeginn

Logistik und Unterlagen zu diesem Register: rgb GmbH, Sarstedt
Homepage: www.rgb-onkologie.de, E-mail: info@rgb-onkologie.de
Tel.: 05066/692071, Fax: 05066/692064
Posterpräsentation: OnkoRat, 24.-25. April 2015, Frankfurt/Main