

Aflibercept in der Second-/Third-line Therapie des kolorektalen Karzinoms

Kambach/Zahn/Tessen, Goslar: Rubanov, Hameln; Hájung/Innig/Berning/Berkemeyer, Rheine; Grundels/Teich, Chemnitz; Kroning, Magdeburg; Valdix, Schwerin; Hutzschenreuter/Sauer, Nordhorn; Wehmeyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers/Timmer, Munster; Eisel, Glauchau; Harich/Kasper, Hof; Uhlig, Naunhof; Kairies, Großswald; Göhler/Dörfel, Dresden; Blumenstengel, Eisenach; Müller-Hagen/Bertram/Kollegen, Hamburg; Petersen, Heidenheim; Broszeit-Luft, Lehrte; Eschenburg/Wilhelm, Güstrow; Müller, Leer; Scharf/Azeh, Gelsenkirchen; Naumann, Berlin; Oltremba/Reschke/Zirpel/Kuhn, Oldenburg; Damagaki/Hegge, Osnabrück; Dabber, Freital; Schwandt, Plauen; Schwerdtfeger, Kötten; Spohn/Moeller, Halle; Penke, Lohre; Buschmann, Bonn; Kalhori/Nusch, Völbart; Schulze, Zittau; Soling, Kassel; Schmidt/Schneider-Obermeyer/Schweiger/Ströbach/Wieber, Berlin; Schneider/Kamal, Hannover; Hülshöfer/Körfer, Peine; Mainz/Hinske, Wunselen; Groschek, Stolberg; Reicher/Jansen, Westerstedt; Pribe-Richter/Stange-Budumil; Stadthagen; Franz-Werner, Otterstadt; Marquardt/Titgemeyer, Cölbe; Kroger/Schutz, Bremerhaven; Koppeler/Würding, Nordhausen; Detken/Seraphin, Northem; Ehscheldt, Neuwied; Kinder, Berlin; Gropler/Trieglaff, Wismar; Schmidt/Klaproth, Neunkirchen; Prügl, Zwiesel; Mainka/Dietze/Bothe, Köln; Josten/Klein, Wiesbaden; Rieß, Niefern-Oschelbronn; Ridwelski, Magdeburg; Fries, Bamberg; Schneider-Kappus, Ulm; Breit, Bremervörde; Lohr, Wiesbaden; v. Grunhagen/Galer, Cottbus; Arzberger, Meissen; Rademeyer/Schellenberger, Wilhelmshaven; Lakner/Decker, Rostock; Kingreen/Koschuth, Berlin; Wolf/Freidt, Dresden; Hoffmeister, Bad Sackingen; Schulz, Bad Kreuznach; Wysk/Gaede/Ehlers/Rodewig/Königsmann, Hannover; Baake/Leonhardt/Moegling, Pinneberg; Adari, Walsrode; Haack, Kamenz; Lenzen/Wamhoff, Osnabrück; Müller, Verden; Rohrborg/Hurtz/Schmalfeld/Frank-Gleich, Halle; Schwandt, Bonn; Papke, Neustadt/Sachsen; Mittelrüttler, Germering; Schwittay/Stiegler, Grotzsch; Akrivakis, Hamburg; Lange, Bonn; Nusch, Ratingen; Scheuer/Noll/Zinßus, Pirmasens; Karcher/Fuxius, Heidelberg; Nawka/Kuhn, Berlin; Massberg/Schmitz/Keller, Mayen; Neises/Lohert/Neise, Krefeld; Seipelt/Koch, Bad Soden; Weber, Schwalmstedt; Hahn, Herne; Jacobs/Schmitts/Baus, Saarbrücken; Onkolog Moers GbR; Weniger/Bittrich, Erfurt; Ammon/Meyer, Göttingen; Köhler/Fuchs, Langen; Reuser, Leipzig; Stern, Altötting; Ringel/Ringel/Wartenberg, Friedberg; Schurer, Leipzig; Waberzock, Hartha bei Dobeln; Fett/Camphausen, Wuppertal; Germeroth, Reichenbach; Obst, Burgwedel; Schick, Muenchen; Schwend/Strache, Berlin; Weinert, Bad Salzflen; Jacobasch/Freiberg-Richter/Illmer/Wolf, Dresden; Gabor/Strack, Köln; Hesselbarth, Schwalmstadt; Hornung, Essen; Ripper/Ertl/Paul, Friedberg; Weidenbach/Balser, Marburg; Ahenhardt/Bojko, München; Blau/Inle, Berlin; Dietzfelbinger, Hersching; Hoffknecht, Dornhard; Hoffmann/Zimmermann, Leipzig; Hornberger/Tanzer, Bad Reichenhall; Kayser, Dannenberg; Hoffknecht, Dornhard; Siegmund, Damm; Mobius, Stollberg; Scherpe/Steffens, Stade; Stier, Zella-Mehlis

Einleitung

Aflibercept ist in Kombination mit FOLFIRI bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom, welches unter oder nach einem Oxaliplatin-haltigen Regime fortgeschritten ist, zugelassen. In einer Phase III-Studie (Van Cutsem et al.)¹ erhielten 612 Patienten FOLFIRI in Kombination mit Aflibercept. Das mediane Alter lag bei 61 Jahren, die Therapiedauer betrug 150 Tage. Die Kombinationstherapie mit Aflibercept war einer alleinigen FOLFIRI-Therapie mit einer objektiven Remissionsrate von 19,8%, einer progressionsfreien Zeit von 6,9 Monaten und einem Gesamtüberleben von 13,5 Monaten signifikant überlegen (Tab. 1).

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

| Line | n | OR (%) | PFS (Monate) | OS (Monate) |
|--|----------------------|--------------|--------------|--------------|
| FOLFIRI + Aflibercept vs. FOLFIRI ² | 2nd-line: 612 614 | 19,8 11,1 | 6,9 4,7 | 13,5 12,1 |
| | | (p = 0,0001) | (p < 0,0001) | (p = 0,0032) |

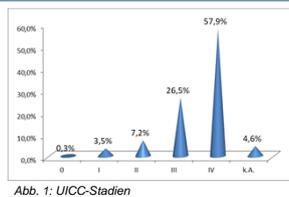
Methoden

Seit 2003 dokumentierten 125 onkologische Praxen bundesweit im Rahmen der Projektgruppe Internistische Onkologie (PIO) 10.106 Erkrankungsverläufe von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom, von denen 9.620 Fälle mit insgesamt 22.213 Therapien im Register ONCOReg ausgewertet werden konnten. 6.316 Patienten erhielten 16.166 palliative Therapien. In dieser Auswertung werden 373 Patienten betrachtet, die 396 Aflibercept-haltige Therapien bekamen (Stand: 24.01.2018).

Ergebnisse

Geschlecht: 251 (67,3%) m; 122 (32,7%) w

UICC: Bei 216 (57,9%) Patienten lag bei Erstdiagnose ein metastasiertes Stadium vor (Abb. 1). Bei weiteren 151 (40,5%) Patienten wurde im Verlauf der Erkrankung eine Metastasierung festgestellt.



Lokalisation: 131 (35,1%) Rektum, 95 (25,5%) C. sigmoideum, 36 (9,7%) Coecum, 24 (6,4%) C. ascendens, 18 (4,8%) C. transversum, 69 (18,5%) andere

K-RAS (n = 359): 178 (49,6%) WT, 160 (44,6%) mutiert

N-RAS (n = 182): 109 (59,9%) WT, 22 (12,1%) mutiert

Der Primärtumor wurde bei 319 (85,5%) Patienten entfernt und konnte bei 275 (86,2%) Patienten R0-reseziert werden. Bei 17 (4,6%) Patienten wurde eine primäre, bei 113 (30,8%) Patienten eine sekundäre Metastasenresektion durchgeführt.

Therapien

90,4% der Patienten, die Aflibercept als 2nd-line erhielten, waren mit Oxaliplatin vorbehandelt (Abb. 2). Bei 327 (82,6%) Patienten wurde Aflibercept in Kombination mit FOLFIRI angewendet (Abb. 3). Das Alter bei Therapiebeginn lag im Median bei 66 (39-90) Jahren. 136 (36,5%) Patienten erhielten Aflibercept als 2nd-line, 111 (29,8%) Patienten als 3rd-line Therapie (Abb. 4). Die Dauer aller Therapien betrug im Median 85 Tage, in der 2nd-line und 3rd-line 86 bzw. 88 Tage (Abb. 5).

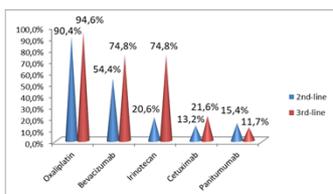


Abb. 2: Vorbehandlung

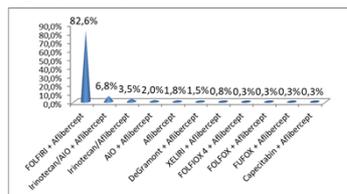


Abb. 3: Schemata

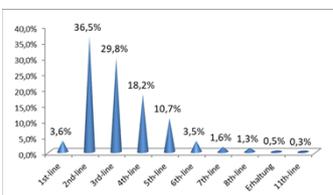


Abb. 4: Therapielinie

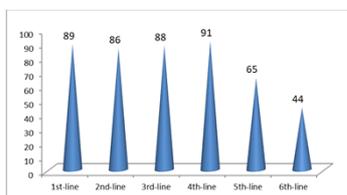


Abb. 5: Mediane Therapiedauer (Tage)

Ansprechen

Die objektive Remissionsrate beträgt 8,7% (13,0% 2nd-line; 5,9% 3rd-line Therapie). Ein Stillstand der Erkrankung konnte bei 34,6% (36,5% bzw. 35,3%) erreicht, eine Progression musste bei 36,6% (36,5% bzw. 43,1%) festgestellt werden (Abb. 6).

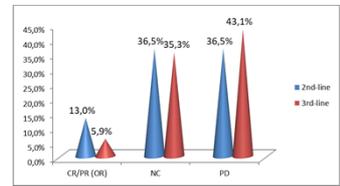


Abb. 6: Ansprechen

Überleben

Während das mediane progressionsfreie Überleben in nahezu allen Therapielinien vergleichbar ist (Abb. 7), nimmt das mediane Gesamtüberleben mit zunehmender Therapielinie ab (Abb. 8). Das progressionsfreie Überleben liegt für die 2nd- und 3rd-line bei 6,1 bzw. 5,0 Monaten (Abb. 9/10), das Gesamtüberleben bei 13,4 bzw. 9,3 Monaten (Abb. 11/12).

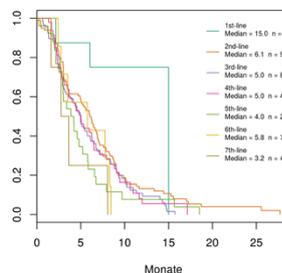


Abb. 7: Progressionsfreies Überleben

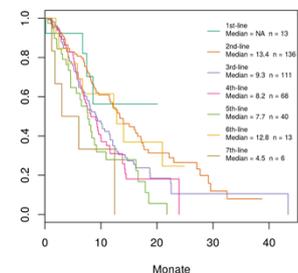


Abb. 8: Gesamtüberleben ab Therapiebeginn

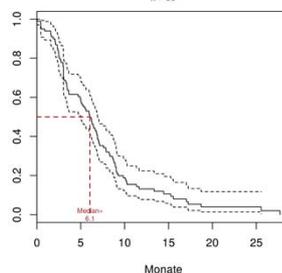


Abb. 9: Progressionsfreies Überleben 2nd-line

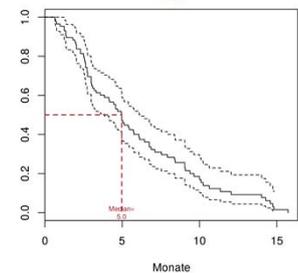


Abb. 10: Progressionsfreies Überleben 3rd-line

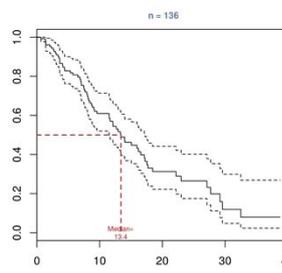


Abb. 11: Gesamtüberleben ab TB 2nd-line

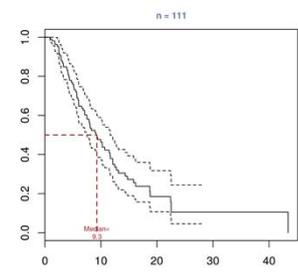


Abb. 12: Gesamtüberleben ab TB 3rd-line

Schlussfolgerung

Im klinischen Alltag wurde Aflibercept bei im Median deutlich älteren Patienten als in der Zulassungsstudie eingesetzt (66 vs. 61 Jahre). Dabei erreichten Patienten unter 2nd-line Therapie mit Aflibercept vergleichbare Überlebensdaten wie in der Zulassungsstudie. Wird Aflibercept in der 3rd-line Therapie eingesetzt, wird bei einer geringeren Remissionsrate und einem vergleichbaren Anteil von Patienten mit einem Stillstand der Erkrankung ein nur leicht geringeres progressionsfreies Überleben (5,5 vs. 6,1 Monaten) erreicht. Das Gesamtüberleben nimmt erwartungsgemäß in der 3rd-line gegenüber der 2nd-line deutlich ab. Die Datensammlung und Auswertungen werden fortgesetzt.