

Das kolorektale Karzinom - Versorgungsforschung und Versorgungsrealität in onkologischen Praxen (Anti-VEGF- bzw. Anti-EGFR-Therapie und RAS-Status)

Tessen/Zahn, Goslar: Hayungs/Innig/Berning/Berkemeyer, Rheine; Krönung, Magdeburg; Rubanov, Hameln; Valdik, Schwerin; Grundels/Teich, Chemnitz; Wehmeyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers/Timmer, Münster; Hutzschenreuter/Sauer, Nordhorn; Kairies, Greifswald; Eisel, Zwickau; Harich/Kasper, Hof; Blumenstengel, Eisenach; Uhlig, Naunhof; Broszeit-Luft, Lehrte; Müller-Hagen/Bertram/Kollegen, Hamburg; Müller, Leer; Göhler/Dörfler, Dresden; Peterson, Hei-enheim; Eschenburg/Wilhelm, Güstrow; Nümann, Berlin; Ötremba/Reschke/Zirpel/Kühn, Oldenburg; Schardt/Azeh, Gelsenkirchen; Domagalski/Hegge, Osnabrück; Schwindt, Plauen; Daßler, Freital; Spohn/Moeller, Halle; Buschmann, Bonn; Kalhori/Nusch/Velbert; Schulze, Zittau; Soling, Kassel; Schmidt/Schneider-Obermeyer/Schweigert/Strohbach/Weber, Berlin; Schroder/Kamal, Hannover; Penke, Lohne; Hulsberg/Körfer, Peine; Mainz/Hänke, Wurselen; Gräschke, Stolberg; Schwerdtfeger, Kötten; Reichert/Jansen, Westerstede; Pribe-Richter/Stange-Budilum, Stadthagen; Franz-Werner, Otterstadt; Marquard/Tilgemyer, Celle; Kroger/Schütz, Bremerhaven; Bremerhaven; Kappeler/Wußling, Nordhausen; Detken/Saraphin, Northeim; Schulz, Bad Kreuznach; Kindler, Berlin; Ehscheidt, Neuwied; Prugl, Zwiessl; Gröper/Triegel, Wiesmar; Schmidt/Klaproth, Neunkirchen; Manku/Dietze/Rothe, Köln; Rieß, Nieforn-Oschelbrunn; Riedewski, Maderburg; Schneider-Kappus, Ulm; Brodt, Bremenwörde; Josten/Klein, Wiesbaden; v. Grünhagen/Galer, Cottbus; Lohr, Wiesbaden; Rodemer/Schellenberger, Wilhelmshaven; Lakner/Dueker, Rostock; Kingen/Koschuth, Berlin; Wolf/Freiditz, Dresden; Hoffmeister, Bad Säckingen; Wysk/Gaede/Enters/Rodewig/Königsmann, Hannover; Arzberger, Meissen; Adari, Walsrode; Haack, Elstra; Lenzen/Warnhoff, Osnabrück; Müller, Verden; Schwindt, Bonn; Mittermaler, Germering; Rohrborn/Hurtz/Schmalfeld/Frank-Gleich, Halle; Papke, Neustadt/Sachsen; Akrivakis, Hamburg; Fries, Bamberg; Lange, Bonn; Nusch, Ratingen; Schurer/Noll/Zimblus, Pirmasens; Karchor/Fuxus, Heideberg; Nawka/Kühn, Berlin; Ammon/Meyer, Göttingen; Neise/Lönnitz/Neise, Krefeld; Schwittay/Stiegler, Grotzsch; Seipelt/Koch, Bad Soden; Weber, Schwalmstedt; Hahn, Herne; Jacobs/Schmits/Daas, Saarbrücken; Onkolg Moers GbR; Weniger/Bittrich, Erfurt; Köhler/Fuchs, Langen; Peuser, Leipzig; Stern, Alttötting; Ringel/Ringel/Wartenberg, Friedberg; Baake/Leonhardt/Moegling, Pinneberg; Schurer, Leipzig; Waberzick, Hartha bei Döbeln; Fett/Camphausen, Wuppertal; Germeroth, Reichenbach; Obst, Burgwedel; Schick, München; Schwind/Strache, Berlin; Weinert, Bad Salzuflen; Jacobsch/Freiberg-Richter/Hilmer/Wolf, Dresden; Gabor/Strack, Köln; Hauch, Erfurt; Hesselbarth, Schwalmstadt; Hornung, Essen; Ripper/Ertl/Paul, Friedberg; Weidenbach/Balsor, Marburg; Abenhardt/Bojko, München; Blau/Hle, Berlin; Dietzfeldinger, Hersching; Hoffknecht, Dernhard; Hoffmann/Zimmermann, Leipzig; Hornberger/Tanzer, Bad Reichenhall; Kayser, Dannenberg; Hoffknecht, Dernhard; Siegmund, Damme; Mobius, Stollberg; Scherpe/Steffens, Stade; Stier, Zella-Mehlis

Fragestellung

Bei Patienten mit einem metastasierten kolorektalen Karzinom sollte vor Beginn einer Cetuximab- bzw. Panitumumabhaltigen Therapie der RAS-Status erhoben werden. Bei Bevacizumab, Aflibercept und Ramucicromab ist dies laut Zulassung nicht nötig.

Tabelle 1: Phase III-Studien - palliative Therapie des kolorektalen Karzinoms					
	Line	n	OR (%)	PFS (Monate)	OS (Monate)
FOLFOX 4/XELOX + Bevacizumab vs. FOLFOX 4/XELOX + Placebo ¹	1st-line	1400	46,5	10,4	21,2
			49,2	8,0	19,9
				(p = 0,0023)	(p = 0,077)
FOLFOX 4 + Bevacizumab vs. FOLFOX 4 ²	2nd-line	585	22,2	7,5	13,0
			8,6	4,5	10,8
			(p < 0,0001)	(p > 0,0001)	(p = 0,0012)
K-RAS-WT: FOLFIRI + Cetuximab vs. FOLFIRI ³	1st-line	367	66,3	11,4	28,4
			38,6	8,4	20,2
			(p < 0,001)	(p < 0,001)	(p = 0,0024)
K-RAS-WT: FOLFOX 4 + Panitumumab vs. FOLFOX 4 ⁴	1st-line	656	9,6	23,8	
			8,0	19,4	
			(p = 0,02)	(p = 0,03)	
K-RAS-WT: FOLFIRI + Panitumumab vs. FOLFIRI ⁵	2nd-line	597	35	5,9	14,5
			10	3,9	12,4
			(p < 0,0001)	(p = 0,004)	(p = 0,12)
FOLFIRI + Aflibercept vs. FOLFIRI ⁶	2nd-line	1226	19,8	6,9	13,5
			11,1	4,7	12,1
			(p = 0,0001)	(p < 0,0001)	(p = 0,0032)

Methodik

Seit 2003 dokumentierten 125 onkologische Praxen bundesweit im Rahmen der **Projektgruppe Internistische Onkologie (PIO)** 9682 Erkrankungsverläufe von Patienten mit einem kolorektalen Karzinom. Davon wurden 9143 Fälle mit insgesamt 20915 Therapien im Register **ONCOReg** ausgewertet (Stand 07.02.2017).

Ergebnisse

Geschlecht: 5534 (60,5%) m; 3609 (39,5%) w; **UICC:** Bei 3431 (37,5%) Patienten lag primär ein metastasiertes Stadium vor (Abb. 1). Bei weiteren 2656 (29,0%) Patienten wurde im Verlauf der Erkrankung eine Metastasierung festgestellt.

OP Primärtumor: n = 8490 (92,9%), mit 7356 (86,6%) R0-Resektion

Palliative Therapien (n = 15200 (Abb. 2)):

5991 Patienten erhielten eine 1st-line Chemotherapie (Abb. 3), davon 4052 (67,8%) eine 2nd-line und 2264 (37,8%) eine 3rd-line. Eine Chemotherapie in Kombination mit Bevacizumab wurde hauptsächlich als 1st-line Therapie eingesetzt, mit Aflibercept und Cetuximab als 2nd-line und mit Panitumumab als 3rd-line Therapie (Abb. 4).

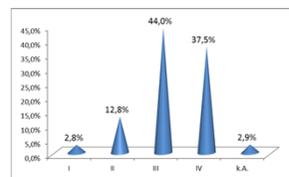


Abb. 1: UICC-Stadien

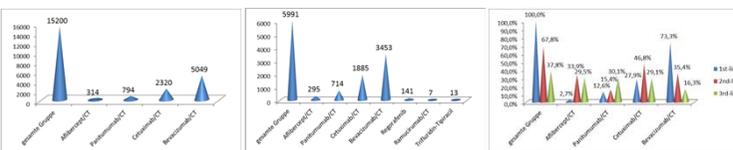


Abb. 2: Anzahl palliativer Therapien

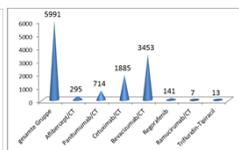


Abb. 3: Anzahl Patienten mit palliativer Therapie

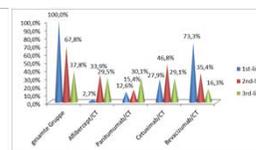


Abb. 4: Palliative Therapien nach Linie

Das Alter bei Therapiebeginn lag im Median bei 68 Jahren. 2202 (36,8%) Patienten waren älter als 70 Jahre (Abb. 5). Der K-RAS Status ist von 2994 Patienten bekannt, 1904 (63,6%) Patienten ohne Mutation (WT); 1090 (36,4%) mit Mutation (Abb. 6). Der N-RAS Status liegt von 441 Patienten vor, 374 (84,8%) ohne Mutation (WT); 67 (15,2%) mit Mutation (Abb. 7).

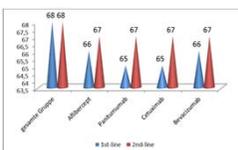


Abb. 5: medianes Alter bei TB (Jahre)

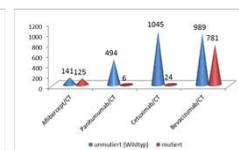


Abb. 6: K-RAS Status (Patienten)

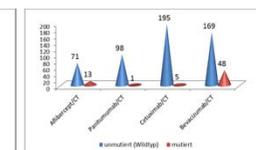


Abb. 7: N-RAS Status (Patienten)

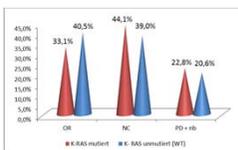


Abb. 8: Ansprechen (1st-line)

Die objektive Remissionsrate (ORR) der 1st-line Therapien unterscheidet sich nicht hinsichtlich des K-RAS Status (77,2% mutiert, 79,5% unmutiert (WT) (Abb. 8)).

Überleben

Das mediane progressionsfreie Überleben liegt bei 9,9 bzw. 6,4 Monaten für die 1st bzw. 2nd-line Therapie, das mediane Gesamtüberleben bei 25,1 bzw. 15,3 Monaten. In Abb. 9 sind die Registerdaten im Vergleich zu publizierten Studien dargestellt. Patienten mit Wildtyp lebten 28,7 bzw. 18,1 Monate länger ab Beginn einer 1st- bzw. 2nd-line Therapie, mutierte 25,5 bzw. 15,9 Monate.

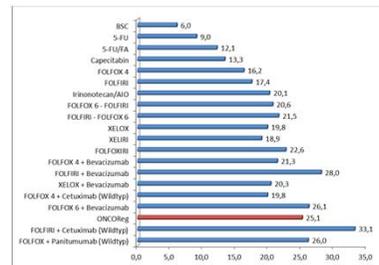


Abb. 9: Gesamtüberleben ab Beginn der 1st-line Therapie

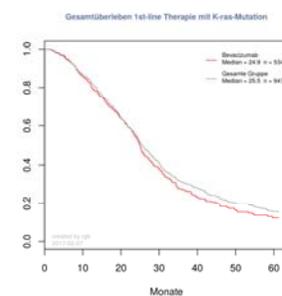


Abb. 10: Gesamtüberleben ab TB 1st-line mit K-RAS Mutation
Gesamte Gruppe (n = 947) 25,5 Monate
Bevacizumab (n = 534) 24,9 Monate

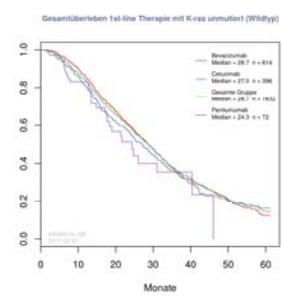


Abb. 11: Gesamtüberleben ab TB 1st-line mit K-RAS unmutiert (Wildtyp)
Gesamte Gruppe (n = 947) 25,5 Monate
Bevacizumab (n = 614) 28,7 Monate
Cetuximab (n = 396) 27,0 Monate
Panitumumab (n = 72) 24,3 Monate

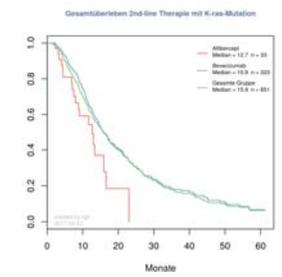


Abb. 12: Gesamtüberleben ab TB 2nd-line mit K-RAS Mutation
Gesamte Gruppe (n = 651) 15,9 Monate
Bevacizumab (n = 323) 15,9 Monate
Aflibercept (n = 33) 12,7 Monate

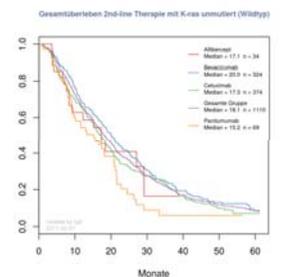


Abb. 13: Gesamtüberleben ab TB 2nd-line mit K-RAS unmutiert (Wildtyp)
Gesamte Gruppe (n = 1110) 18,1 Monate
Bevacizumab (n = 324) 20,0 Monate
Cetuximab (n = 374) 17,3 Monate
Panitumumab (n = 69) 15,2 Monate
Aflibercept (n = 34) 17,1 Monate

Schlussfolgerung

Die zielgerichtete Behandlung des kolorektalen Karzinoms in den Praxen spiegelt sich im medianen Gesamtüberleben ab Beginn der 1st-line Therapie mit 25,1 Monaten bzw. 28,7 Monaten bei Patienten mit Wildtyp wieder. Die Ergebnisse stimmen mit den Daten aus Phase III-Studien überein. Cetuximab und Panitumumab werden bei Patienten mit einem kolorektalen Karzinom und Wildtyp eingesetzt. Bevacizumab und Aflibercept wirken unabhängig vom RAS-Status. Die Datensammlung und Auswertungen werden fortgesetzt.