

Sprecher der Arbeitsgruppe
Prof. Dr. Dirk Arnold
CUF Hospitals Cancer Center
Lisbon, Portugal
arnold@aio-portal.de

Prof. Dr. Thomas Seufferlein
Ärztlicher Direktor der
Klinik für Innere Medizin I
Universitätsklinikum Ulm
Albert-Einstein-Allee 23, 89081 Ulm
Tel: (0731) 50044501
Fax: (0731) 50044502
seufferlein@aio-portal.de

Leitgruppe
Prof. Dr. Dirk Arnold, Lisbon
Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Ulm
PD Dr. Gunnar Folprecht, Dresden
Prof. Dr. Michael Geißler, Esslingen
Prof. Dr. Ullrich Graeven, Mönchengladbach
Prof. Dr. Susanna Hegewisch-Becker, Hamburg
Prof. Dr. Volker Heinemann, München
Prof. Dr. Ralf-Dieter Hofheinz, Mannheim
PD Dr. Stefan Kasper, Essen
Prof. Dr. Anke Reinacher-Schick, Bochum
PD Dr. Sebastian Stintzing, München
Dr. Tanja Trarbach, Wilhelmshaven

AIO-Geschäftsstelle
AIO in der DKG e.V.
Kuno-Fischer-Straße 8, 14057 Berlin
Tel.: (030) 322 93 29 33, Fax: -43
aio@krebsgesellschaft.de
www.aio-portal.de

Berlin, 31.10.2016

Statement der AIO-KRK-Leitgruppe zur Wahl der Erstlinientherapie bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom ohne Nachweis einer RAS Mutation unter Berücksichtigung der primären Tumorlokalisation: Update 31. Oktober 2016

Zusammenfassung der aktuellen Datenlage

Auf dem ESMO Jahreskongress 2016 in Kopenhagen wurden die retrospektiven Subgruppenanalysen zum Einfluss der primären Tumorlokalisation bei RAS Wildtyp Tumoren auf die Wirksamkeit der Erstlinientherapie in den Studien CRYSTAL, PRIME, CALGB80405, PEAK und FIRE-3 vorgestellt.

Hierbei zeigte sich unabhängig vom verwendeten Therapieregime der bekannte prognostische Unterschied zwischen den Primärtumorlokalisationen (Primärtumor links generell mit besserer, rechts generell mit schlechterer Prognose).

Die Studien CRYSTAL und PRIME untersuchten jeweils den zusätzlichen Effekt der EGFR Antikörpertherapie in Kombination mit Chemotherapie (FOLFIRI+/-Cetuximab (CRYSTAL) bzw. FOLFOX+/-Panitumumab (PRIME)). Hierbei zeigte sich ein deutlicher Nutzen der Kombinationstherapie mit einem EGFR Antikörper gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei Patienten mit linksseitigen Tumoren (siehe Tabelle 1). Bei Patienten mit Tumoren des rechtsseitigen Kolons hingegen zeigten sich vergleichbare PFS und OS Zeiten in den untersuchten Therapiearmen. Interessanterweise waren die Ansprechraten auch bei rechtsseitigen Tumoren im Trend für die anti-EGFR Kombinationen höher, was Implikationen für die Therapiewahl bei potentiell resektablen Lebermetastasen haben kann.

Tabelle 1: Mediane OS Zeiten sowie Hazard ratios (HR) und p-Werte (Logrank Test) der Subgruppenauswertung der CRYSTAL und PRIME Studien

Studie	Rechtsseitiger Primärtumor			Linksseitiger Primärtumor		
	anti-EGFR Arm	CT Arm	HR (95% CI) p	anti-EGFR Arm	CT Arm	HR (95% CI) p
CRYSTAL (n= 364)	18.5 Mo	15.0 Mo	1.08 (0.65-1.81) 0.76	28.7 Mo	21.7 Mo	0.65 (0.50-0.86) 0.002
PRIME (n= 512)	11.1 Mo	15.4 Mo	0.87 (0.55-1.37) Na	30.3 Mo	23.6 Mo	0.73 (0.57-0.93) na

HR = Hazard Ratio; p= Log-rank Test p; Mo = Mediane in Monaten nach Randomisation, CT = Chemotherapie (FOLFOX in der PRIME Studie; FOLFIRI in der CRYSTAL Studie); anti-EGFR = Cetuximab (CRYSTAL Studie) oder Panitumumab (PRIME Studie) 95% CI = 95% Konfidenzintervall

Zusätzlich wurden die retrospektiv erhobenen Daten der HEAD-to-HEAD Studien PEAK, FIRE-3 und CALGB80405 für die RAS Wildtyp Subgruppe gezeigt (Tabelle 2).

Auch in den im Vergleich jüngeren Head-to-Head Studien CALGB80405, PEAK und FIRE-3 konnte der negative prognostische Effekt bei rechtsseitigem Primärtumor gezeigt werden. Darüber hinaus war der jeweilige EGFR-Antikörper-Arm bei linksseitigem Primärtumor der entsprechenden Bevacizumab-Kombination bezüglich medianen Gesamtüberlebens signifikant überlegen. Bei rechtsseitigen Tumoren waren die Überlebenszeiten vergleichbar, allerdings mit einem Trend zu einem längeren Überleben von mit Bevacizumab behandelten Patienten (siehe Tabelle 2).

Einschränkend muss festgehalten werden, dass die Anzahl der Patienten mit rechtsseitigen Primärtumoren in allen Studien deutlich kleiner als mit linksseitigen Primärtumoren war, was die Aussagekraft für rechtsseitige Primärtumoren einschränkt.

Tabelle 2: Mediane OS Zeiten sowie Hazard ratios (HR) und p-Werte (Logrank Test) der Subgruppenauswertung der FIRE-3 (AIO KRK-0306), PEAK und CALGB 80405 Studien

Studie	Rechtsseitiger Primärtumor			Linksseitiger Primärtumor		
	anti-EGFR Arm	Bev Arm	HR (95% CI) p	anti-EGFR Arm	Bev Arm	HR (95% CI) p
CALGB 80405 (n= 474)	13.7 Mo	29.2 Mo	1.36 (0.93-1.99) 0.10	39.3 Mo	32.6 Mo	0.77 (0.59-0.99) 0.04
PEAK (n= 170)	17.5 Mo	21.0 Mo	0.45 (0.08-2.49) na	43.4 Mo	32.0 Mo	0.84 (0.22-3.27) na
AIO KRK-0306 (FIRE-3) (n= 394)	18.3 Mo	23.0 Mo	1.3 (0.81-2.11) 0.28	38.3 Mo	28.0 Mo	0.63 (0.48-0.85) 0.002

HR = Hazard Ratio; p= Log-rank Test p; Mo = Mediane in Monaten nach Randomisation, anti-EGFR = Cetuximab (CALGB und FIRE Studie) oder Panitumumab (PEAK Studie), Bev = Bevacizumab; 95% CI = 95% Konfidenzintervall

Fazit und Konsequenzen für die Praxis:

Aufgrund dieser Daten zum Einfluss der Lokalisation des Primärtumors wird die vorrangigene Stellungnahme vom XX.9.2016 ergänzt:

- Für die Erstlinientherapie von Patienten mit einem RAS Wildtyp Tumor und einem Primärtumor im linksseitigen Kolon (linke Flexur bis Rektum) wird die Kombination aus anti-EGFR Antikörper und Kombinationschemotherapie empfohlen.
- Bei RAS Wildtyp Patienten mit einem rechtsseitigen Primärtumor besteht nach dem derzeitigen Kenntnisstand kein Nutzen eines EGFR-Antikörpers gegenüber einer Chemotherapie oder einer Bevacizumab Kombination in der Erstlinientherapie. Daher wird eine Bevacizumab-haltige Therapie empfohlen.
- Für weitere Therapielinien ist der Einfluss der primären Tumorlokalisierung auf die Wirksamkeit der Antikörper Bevacizumab und Cetuximab/Panitumumab bisher noch nicht ausreichend untersucht.

Mit überwiegendem Votum der AIO - KRK-Leitgruppe