DATEN AUS DER KLINISCHEN ROUTINE VON ÜBER 1000 PATIENTEN AUS DEM TKK

Tumor Register Kolorektalkarzinom

PATIENTEN MIT RAS-MUTIERTEM METASTASIERTEM KOLOREKTALEM KARZINOM

Schnell R[1], Dörfel S[2], Bernhardt C[3], Eggers E[4], Fruehauf S[5], Maintz C[6], Behringer J[7], Hof A[8], Wetzel N[8], Kruggel L[8], Potthoff K[8] für die TKK Register Gruppe.

1 Praxis Internistischer Onkologie und Hämatologie (PIOH), Frechen
2 Onkozentrum Dresden/Freiberg, Dresden,
3 Gemeinschaftspraxis für Hämatologie und Onkologie, Dortmund,
4 Kreiskrankenhaus Torgau Innere Medizin Darmzentrum, Torgau,
5 Klinik Dr. Hancken Hämatologie und Onkologie, Stade
6 MVZ West GmbH Würselen Hämatologie-Onkologie, Würselen,
7 Onkologische Schwerpunktpraxis Speyer, Speyer,
8 iOMEDICO, Freiburg i.Br.

EINLEITUNG

Das Tumorregister Kolorektales Karzinom (TKK) gibt Einblick in die Behandlungsrealität von Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom (mKRK). Für Patienten mit RAS-mutiertem mKRK empfehlen aktuelle Leitlinien eine Behandlung mit Chemotherapie (CT; Fluoropyrimidine, Irinotecan, Oxaliplatin) mit oder ohne VEGF-Inhibitor über zwei Therapielinien. Für höhere Therapielinien gibt es bislang keine Standards. Das Tumorregister Kolorektales Karzinom erhebt umfassende Daten zur Behandlung von Patienten mit einem RAS-mutierten kolorektalen Karzinom.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegenden Analysen liefern wichtige Einblicke in die Behandlung von Patienten mit einem (K)RAS-mutierten mKRK in Deutschland. Im TKK wurden die meisten Patienten in der ersten palliativen Line mit FOLFIRI/FOLFOX plus Bevacizumab behandelt. Ca. 60% der Patienten erhalten eine Zweitlinientherapie. In der klinischen Routine beträgt das Gesamtüberleben der Patienten mit (K)RAS-mutiertem mKRK knapp zwei Jahre und ist damit vergleichbar mit den Daten der pivotalen Studien, obwohl die Patienten älter und komorbider sind.

METHODEN

Das TKK ist eine offene, prospektive, multizentrische Beobachtungsstudie zur aktuellen Behandlungsrealität des mKRK in der Routineversorgung in Deutschland (ClinicalTrials.gov NCT00910819). Seit Beginn des Registers im September 2006 wurden über 7000 Patienten von 170 Zentren in ganz Deutschland rekrutiert. Die Patienten wurden zu Beginn einer systemischen (neo-)adjuvanten oder palliativen Behandlung in das Register eingeschlossen und bis Ende der 3-jährigen Beobachtungszeit, Tod, Widerruf der Einwilligung oder Lost to follow-up beobachtet. Welche Diagnostik und Therapie ein Patient erhält, liegt im Ermessen des behandelnden Arztes. Von 1344 Patienten mit (K)RAS-mutiertem mKRK wurden Daten zu Patienten- und Tumorcharakteristika, der ersten und den folgenden palliativen Therapielinien und dem Outcome dokumentiert. Ab 2010 wurde der KRAS-Mutationsstatus systematisch erhoben. Seit 2014 wurde der erweiterte RAS-Mutationsstatus dokumentiert (KRAS und NRAS). Der Datenbankschnitt für die vorliegende Analyse war am 31.03.2022.

ERGEBNISSE

In das TKK wurden 1344 Patienten mit (K)RAS-mutiertem mKRK eingeschlossen. Das mediane Alter beträgt 69 Jahre (**Tabelle 1**).

In dem Zeitraum 2010-2018 erhielten Patienten mit einem (K)RAS-mutiertem mKRK als Erstlinientherapie am häufigsten eine CT-Doublette und Bevacizumab (BEV). Die am häufigsten eingesetzten Therapieregime waren FOLFIRI+BEV (30%) gefolgt von FOLFOX+BEV (25%), FOLFOX (12%) und FOLFIRI (9%) (**Abbildung 1**). Patienten mit einer (K)RAS-Mutation wurden in der zweiten Therapielinie (n=800) am häufigsten mit FOLFIRI+BEV (19%), FOLFOX+BEV (16%), FOLFIRI+AFL (11%), FOLFIRI und FOLFOX (je 10%) behandelt. Während der Einsatz von FOLFOX+BEV im Verlauf zunahm, wurde FOLFIRI+BEV tendenziell weniger häufig eingesetzt (**Abbildung 2**).

486 Patienten mit (K)RAS-mutiertem mKRK erhielten eine Drittlinientherapie. Am häufigsten wurde TFD/TPI eingesetzt. Seit der Zulassung im November 2016 stieg die Behandlung mit TFD/TPI von 24% in 2017/2018 auf 37% in 2020-2022 an.

Weitere häufig eingesetzte Regime in der dritten Therapielinie waren FOLFIRI+BEV (12%), FOLFIRI+AFL (11%) und FOLFOX+BEV (10%, **Abbildung 3**).

63% der Patienten haben eine 2nd-line Therapie erhalten, 37% der Patienten wurden über mindestens drei Therapielinien behandelt. Insgesamt sind 21% der Patienten bereits vor Erhalt der 2nd-line bzw. 39% der Patienten vor Erhalt der 3rd-line verstorben. Als Potential werden Patienten definiert, deren Therapie zum Datenschnitt (31.03.2022) andauernd war oder die eine Therapiepause haben und potentiell noch eine weitere Therapielinie erhalten könnten (**Abbildung 4**).

Die mediane Überlebenszeit von Patienten mit einem (K)RAS-mutierten mKRK beträgt 22,4 Monate (95%-CI: 21,6 – 23,9 Monate). 66% der Patienten mit einem (K)RAS-mutierten mKRK waren zum Zeitpunkt des Datenbankschnitts verstorben. Bei Patienten mit einem (K)RAS-Wildtyp mKRK war die mediane Überlebenszeit mit 24,9 Monaten etwas länger (66% Todesfälle, 95%-CI: 23,6 – 26,5 Monate) (**Abbildung 5**).

Abbildung 1

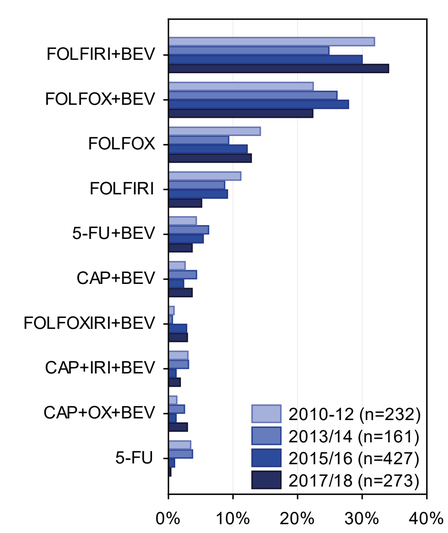

Abbildung 1 Erstlinientherapie

Dargestellt sind Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, für die zu Beginn der jeweiligen Therapielinie ein (K)RAS-mutierter Tumor dokumentiert war. Rekrutierung zu Beginn der palliativen Erstlinientherapie von 2010 bis 2018. Weitere Behandlungslinien konnten auch in den Folgejahren dokumentiert werden.

Abbildung 2

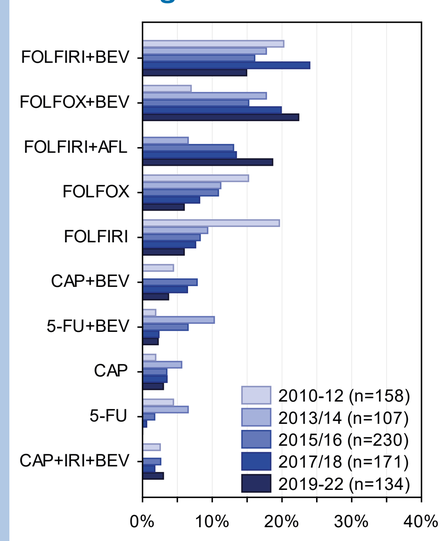

Abbildung 2 Zweitlinientherapie

Abbildung 3

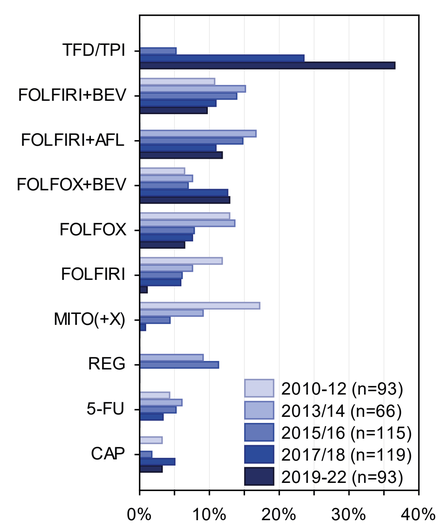

Abbildung 3 Drittlinientherapie

Tabelle 1

Anzahl Patienten N [a]	1344
Alter zu Beginn der Erstlinientherapie (Jahre)	
Median	68,7
25% - 75% Quartil	60,7 – 75,3
Geschlecht (%)	
Weiblich	39,7
Männlich	60,3
Charlson-Score bei Einschluss [0-24] (%) [b]	
0	76,0
1	8,6
>=2	15,3
ECOG Performance Status bei Einschluss (%) [c]	
0	29,5
1	31,8
>=2	5,6
Ohne Angabe (Erfassung erst ab 2014)	33,2
Tumorstadium bei Primärdiagnose (%)	
I-III	23,7
IV	69,9
Ohne Angabe	6,5
Häufigste Metastasenlokalisationen bei Beginn der Erstlinientherapie (%)	
Leber	73,3
Lunge	39,6
Peritoneum	16,8
Ohne Angabe	15,0

a Patienten mit metastasiertem RAS-mutiertem kolorektalem Karzinom, die zwischen 2006 bis 2018 prospektiv zu Beginn ihrer palliativen Erstlinientherapie eingeschlossen wurden.
b Charlson-Komorbiditätsindex nach Quan (Quan et al., 2011).
c Der ECOG Performance Status wurde seit 2014 erfasst. Für Patienten, die vor 2014 rekrutiert wurden, wurde der ECOG als „Ohne Angabe" gewertet.

Tabelle 1: Patientencharakteristika

Abbildung 4

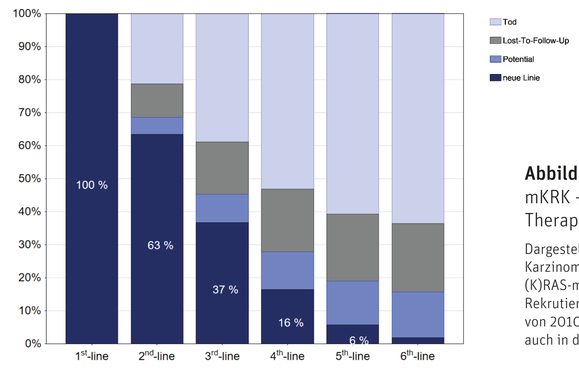

Abbildung 4 Patienten mit (K)RAS-mutiertem mKRK – Anteil der Patienten zu Beginn der Therapielinien 1st-line bis 6th-line

Dargestellt sind Patienten mit metastasiertem kolorektalem Karzinom, für die zu Beginn der Erstlinientherapie ein (K)RAS-mutierter Tumor dokumentiert war (n=1091). Rekrutierung zu Beginn der palliativen Erstlinientherapie von 2010 bis 2018. Weitere Behandlungslinien konnten auch in den Folgejahren dokumentiert werden.

Abbildung 5

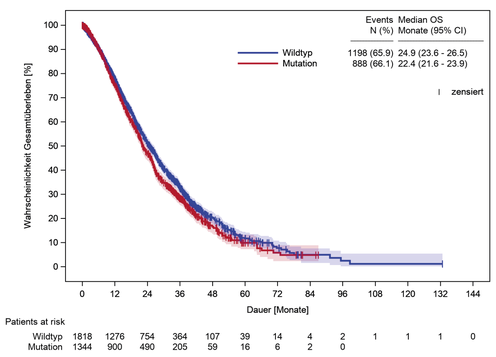

Abbildung 5 Gesamtüberleben nach (K)RAS-Mutationsstatus - ab palliativ 1st-line

Dargestellt sind Patienten mit metastasiertem RAS-mutiertem kolorektalem Karzinom, die zwischen 2006 bis 2018 prospektiv zu Beginn ihrer palliativen Erstlinientherapie eingeschlossen wurden (n=1344).

Abkürzungen:
AFL: Aflibercept | BEV: Bevacizumab | CAP: Capecitabin | CI: Konfidenzintervall | CT: Chemotherapie | FOLFIRI: Folinsäure + Fluorouracil + Irinotecan | FOLFOX: Folinsäure + Fluorouracil + Oxaliplatin | FOLFOXIRI: Folinsäure + Fluorouracil + Oxaliplatin + Irinotecan | 5-FU: 5-Fluorouracil | IRI: Irinotecan | KRK: Kolorektales Karzinom | MITO(+X): Mitomycin (als Monotherapie oder in Kombination) | mKRK: lokal fortgeschrittenes oder metastasiertes Kolorektales Karzinom | OS: Overall Survival | OX: Oxaliplatin | Patienten: Patienten/Patientinnen | REG: Regorafenib | TFD/TPI: Trifluridin/Tipiracil (TAS-102) | TKK: Tumorregister Kolorektales Karzinom

Referenzen

Quan, H., Li, B., Couris, C.M., Fushimi, K., Graham, P., Hider, P., Januel, J.-M., Vijaya Sundararajan, 2011. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. Am. J. Epidemiol. 173, 676–682. https://doi.org/10.1093/aje/kwq433

Danksagung:
Das TKK wird durchgeführt in Kooperation mit der Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). Wir danken allen teilnehmenden Patientinnen und Patienten, Ärztinnen und Ärzten mit deren Studien-teams für ihr Engagement im Rahmen des TKK sowie Amgen GmbH, medac GmbH, Merck KGaA/ Merck Serono GmbH und Servier Deutsch-land GmbH für die aktuelle finanzielle Unterstützung des Registers und seiner Satellitenprojekte..

Interessenskonf ikte:
Schnell, R: Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit: iOMEDICO
Dörfel, S: Besitz von IOMEDICO Aktien
Alle anderen: Keine Interessenskonflikte

35. Deutscher Krebskongress (DKK) 2022
13. - 16. November, Berlin
Posternummer: 245

Dörfel S, Bernhardt C, Eggers E, Fruehauf S, Maintz C, Behringer J, u. a. RAS mutant metastatic colorectal cancer – Real-world data from more than 1000 patients from the Clinical Tumor Registry Colorectal Cancer (TKK). Oncol Res Treat. 2022;45(suppl 1)(245):64.