

**Arbeitsgruppe Kolon-/Rektum-/Dünndarmtumoren**

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, 20. Sept. 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: AIO-KRK-0306/FIRE-3- und CALGB 80405**

**Zusammenfassung der aktuellen Datenlage**

Auf dem ASCO 2016 wurden von Venook et al die retrospektiven Subgruppenanalysen zum Einfluss der primären Tumorlokalisation in der KRAS Exon 2 Subgruppe vorgestellt. Hierbei zeigte sich der bekannte prognostische Unterschiede zwischen den Primärtumorlokalisationen (Primärtumor links generell mit besserer, rechts generell mit schlechterer Prognose (HR 1.55;  $p < 0.0001$ ; OS Mediane 19.4 und 33.3 Monate)

Im Vergleich der beiden Therapiearme zeigte sich bei Patienten mit Primärtumor im rechten Kolon (Caecum, C. ascendens bis zur rechten Flexur;  $n = 293$ ) ein Vorteil für im Bevacizumab Arm behandelte Patienten (HR 1.26;  $p = 0.08$ ; OS Mediane 16.7 Monate für Patienten im Cetuximab Arm gegenüber 24.1 Monate im Bevacizumab Arm). Bei Patienten mit einem Primärtumor im linksseitigen Kolon (linke Flexur bis Rektum,  $n = 732$ ) waren die Ergebnisse entgegengesetzt: Im Cetuximab Arm war das Gesamtüberleben signifikant länger (HR 0.82;  $p = 0.01$ ; OS Mediane 36.0 und 31.4 Monate). Patienten mit Tumoren im Colon transversum ( $n = 66$ ) wurden von den Analysen ausgeschlossen.

Die Daten bestätigen die bereits 2014 von Heinemann und Kollegen präsentierten Daten der RAS Subpopulation der AIO KRK-0306 (FIRE-3) Studie. Auch hier war das mediane Gesamtüberleben bei Patienten mit rechtsseitigen Tumoren ( $n = 88$ ) mit der Kombination Cetuximab/FOLFIRI tendenziell schlechter als mit Bevacizumab/FOLFIRI (HR: 1.3;  $p = 0.28$ ; OS Mediane 18.3 und 23.0 Monate) und bei Patienten mit linksseitigen Tumoren ( $n = 308$ ) signifikant besser mit Cetuximab/FOLFIRI gegenüber Bevacizumab/FOLFIRI (HR 0.63;  $p = 0.002$ ; OS Mediane 38.3 und 28.0 Monate).

Es bestehen somit zumindest Bedenken in Bezug auf die Wirksamkeit einer Erstlinienkombination mit Cetuximab bei Patienten mit einem rechtsseitigen Primärtumor,

während sich für Patienten mit einem linksseitig lokalisierten Primärtumor in allen Studien ein klarer Vorteil für eine Cetuximab-haltige Therapie zeigte.

Die Daten zur primären Tumorlokalisierung aus den zulassungsrelevanten Phase III Studien für die monoklonalen EGFR-Antikörper (Cetuximab und Panitumumab) und für Kombinationen versus Chemotherapie alleine wurden bisher nicht öffentlich gemacht.

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

Studie	Rechtsseitiger Primärtumor			Linksseitiger Primärtumor		
	Cet Arm	Bev Arm	HR (95% CI) p	Cet Arm	Bev Arm	HR (95% CI) p
<b>CALGB 80405 (KRAS Exon 2 Wildtyp)</b>	16.7 Mo	24.1 Mo	1.26 (0.98-1.63) 0.08	36.0 Mo	31.4 Mo	0.82 (0.69-0.96) 0.01
<b>AIO KRK-0306 (FIRE-3) (RAS Wildtyp)</b>	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, Cet = Cetuximab, Bev = Bevacizumab; 95% CI = 95% Konfidenzintervall

#### Fazit und Konsequenzen für die Praxis:

Aufgrund dieser Daten zum Einfluss der Lokalisation des Primärtumors in CALGB 80405 und FIRE-3 wird – trotz noch unvollständiger Datenlage, z.B. hinsichtlich des RAS-Status in der CALGB-Studie – in Ergänzung zur vorrangegangenen Stellungnahme vom 24.2.2015 folgende Stellungnahme abgegeben:

- 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 und Chemotherapie empfohlen.
- Bei rechtsseitigen Tumoren zeigte sich ein geringerer Nutzen von Cetuximab (Panitumumab Daten bisher nicht vorliegend) in der RAS Wildtyp Population. Da es sich bei rechtsseitig lokalisierten RAS Wildtyp Tumoren um eine molekular inhomogene Gruppe handelt, sollten weitere translationale Daten abgewartet werden, bevor die rechtsseitige Tumorlokalisierung in die therapeutische Entscheidung eingeht.
- Für weitere Therapielinien ist der Einfluss der primären Tumorlokalisierung auf die Wirksamkeit der Antikörper Bevacizumab und Cetuximab bisher noch nicht ausreichend untersucht.
- Es wird davon ausgegangen, dass die Therapieempfehlung präzisiert werden muss, sobald weitere Daten zum tumorbiologischen Hintergrund der unterschiedlichen Effektivität vorliegen.

*Mit mehrheitlichem Votum der AIO - KRK-Leitgruppe*