

Systemtherapie Kolonkarzinom – S 3 Leitlinien

Dirk Behringer

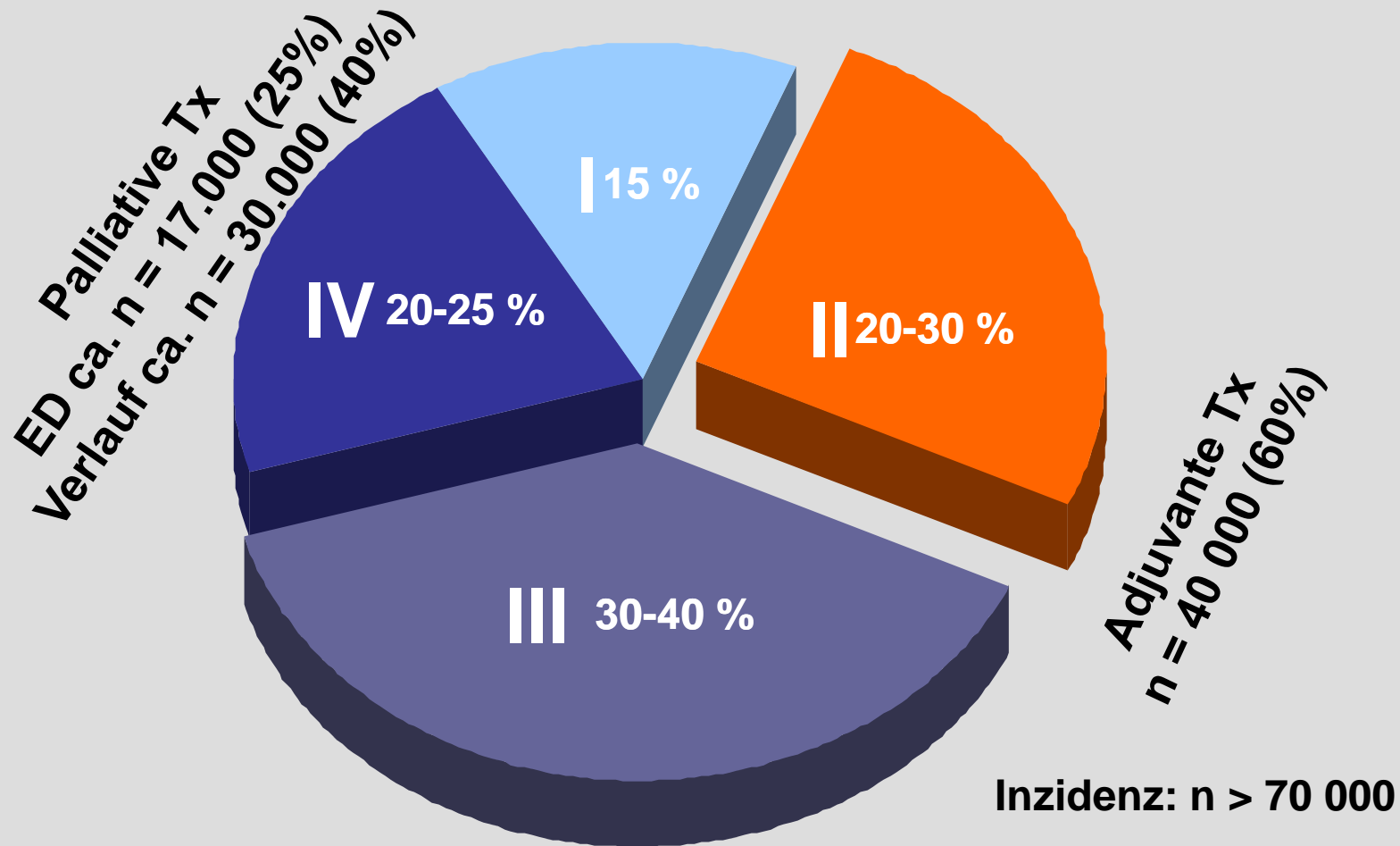
Intensivkurs Gastroenterologie /Hepatology

Berufsverband Deutscher Internisten - BDI e.V.
Organisation: Prof. Andreas Tromm

Samstag, 6. November 2010, Hattingen

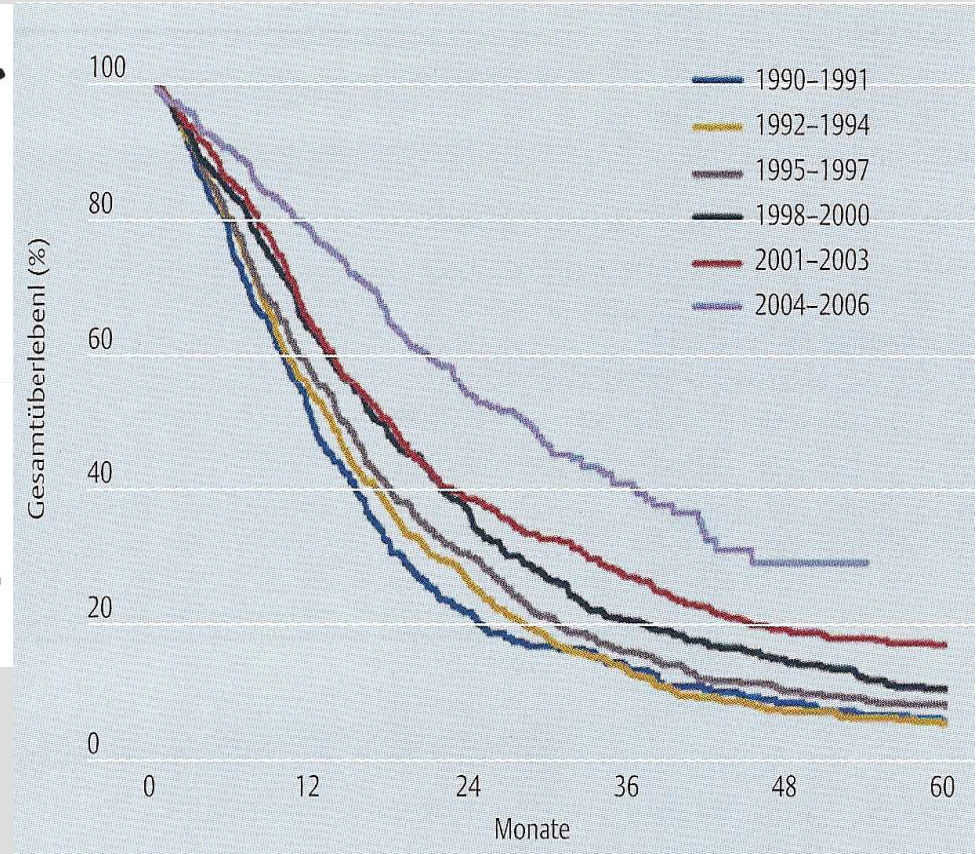
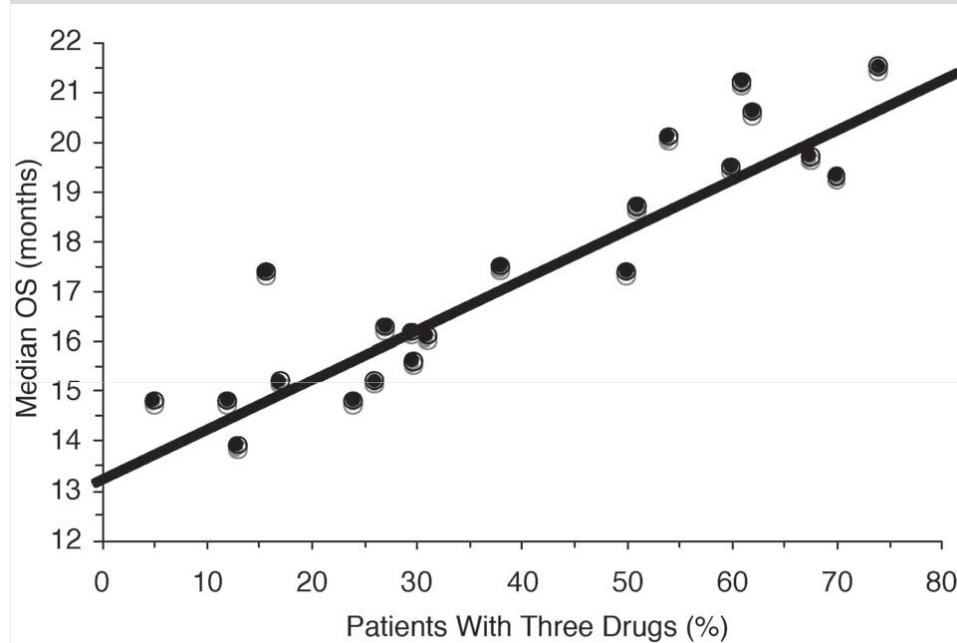
Kolorektales Karzinom

Stadien bei Erstdiagnose



Kolorektales Karzinom

Erfolg der Therapie; Überleben bei M1 in Abhängigkeit vom Jahr der Diagnosestellung



Zugang zu drei Substanzen (Stand 2004, 5-FU, Oxaliplatin, Camptothecin) korreliert mit besserem Überleben

Kopetz S et al., J. Clin. Oncol. 27:3677, 2009, Grothey A et al., J. Clin. Oncol 9441-9442; 2005:

2008

S3-Leitlinie „Kolorektales Karzinom“

Ergebnisse evidenzbasierter Konsensuskonferenzen am 6./7. Februar 2004 und am 8./9. Juni 2007 (für die Themenkomplexe IV, VI und VII)

S3-Guideline „Colorectal Cancer“ 2004/2008

Authors

W. Schmiegel, C. Pox, A. Reinacher-Schick, G. Adler, W. Fleig, U.R. Fölsch, P. Frühmorgen, U. Graeven, W. Hohenberger, A. Holstege, T. Junginger, I. Kopp, T. Kühlbacher, R. Porschen, P. Propping, J.-F. Riemann, C. Rödel, R. Sauer, T. Sauerbruch, W. Schmitt, H.-J. Schmoll, M. Zeitz, H.-K. Selbmann

Affiliation

Verantwortliche Institution (Leitliniensekretariat): Medizinische Klinik, Knappschafts Krankenhaus, Ruhr-Universität Bochum und die AWMF im Auftrag der DGVS und der DKG (Koordinatoren und Mitglieder der Konferenzen siehe Anlage 4–7)

Amendment 2009: adjuvante Therapie

Stadium	Empfehlung zur Therapie	EG/ES	Substanz/Protokoll	Studie/Literatur
I	nein	n. a.	n. a.	n. a.
II ohne RF	kann	0/1b	Fluoropyrimidin	QUASAR (18)
II mit RF *	sollte	B/3	Fluoropyrimidin	
III	soll	A/1	Oxaliplatin/5FU (FOLFOX)	MOSAIC (16)
Patienten < 70 Jahre	soll	A/1	Fluoropyrimidin (5-FU)	gepoolte Analyse (19)
Patienten > 70 Jahre	zurückhaltender Einsatz	B	Oxaliplatin-Kombinationen*	NSABP C-08 (e1), Petacc-8, ACCENT (e2)

*T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, <12 untersuchte Lymphknoten

Dtsch Arztebl Int 2009 Dec; 106(51-52): 843-8

2008: Stadium II +/- Risikofaktoren

VI.1.4. UICC-Stadium II

Empfehlung

Bei Patienten mit einem kurativ resezierten Kolonkarzinom im Stadium II kann eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.
Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 1b, starker Konsens.

Überlebensvorteil:
3% abs.

VI.1.5. UICC-Stadium II mit Risikofaktoren

Empfehlung

Im Stadium II sollte in ausgewählten Risikosituationen (T4, Tumorperforation/-einriss, Operation unter Notfallbedingungen, Anzahl untersuchter Lymphknoten zu gering) eine adjuvante Chemotherapie erwogen werden.

Empfehlungsgrad: B, Evidenzstärke: 3, starker Konsens.

Stadium II

Empfehlung

Sollte bei Patienten mit Stadium-II-Tumoren eine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden, können Fluoropyrimidine als Monotherapie eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: 0, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

2008: Stadium II +/- Risikofaktoren

Empfehlung

Zusätzliche Parameter (z. B. CEA-Spiegel, Differenzierungsgrad, 18q Verlust, isolierte Tumorzellen in Lymphknoten oder im Knochenmark, Mikrosatelliten-Status, DNA-Ploidie und TS/p53-Expression, Lymph- und Blutgefäßinvasion) sollen momentan nicht zur Indikationsstellung für eine adjuvante Chemotherapie benutzt werden. Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 4, starker Konsens.



Amendment 2009: adjuvante Therapie beim Patienten >70 Jahre

2008

VI.1.2. Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie

Empfehlung

Eine Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie existiert nicht, allgemeine Kontraindikationen (s.o) sind zu berücksichtigen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

Amendment 2009: adjuvante Therapie beim älteren Patienten

NSABP C-08-Studie (Allegra et al., JCO 2009):
FOLFOX vs. FOLFOX + Bevacizumab

→ vermehrt fatale SAEs in beiden Armen (>70 J.)

PETACC-8 (FOLFOX vs. FOLFOX + Cetuximab)

→ für >70 j. Patienten vorzeitig geschlossen wegen erhöhter
therapieassoziierter Mortalität

ACCENT-Database (Jackson McNeary et al, JCO 2009):
gepoolte Datenanalyse (>12500 Pat., adjuv. Therapien)

→ >70 J. kein Überlebensvorteil (DFS und OS) für Oxaliplatin-
haltige Therapien und für orale Fluoropyrimidine
gegenüber 5-FU

Dtsch Arztebl Int 2009 Dec; 106(51-52): 843-8

Amendment 2009: adjuvante Therapie beim älteren Patienten

Impact of older age on the efficacy of newer adjuvant therapies in >12,500 patients (pts) with stage II/III colon cancer: Findings from the ACCENT Database.

Treatment Arm	Endpoint HR (95% CI)			Deaths within 6mo Experimental v Control
	OS*	DFS*	TTR*	
Overall				
<70	0.84 (0.79,0.91)	0.85 (0.79,0.91)	0.85 (0.79,0.91)	0.89 v 0.79 (p=0.6)
≥ 70	1.13 (0.96,1.32)	1.11 (0.97,1.28)	1.13 (0.97,1.32)	2.71 v 2.11 (p=0.4)
Oxaliplatin-based				
<70	0.81 (0.71,0.93)	0.77 (0.68,0.86)	0.76 (0.67,0.86)	0.81 v 0.81 (p=1.0)
≥ 70	1.18 (0.90,1.57)	1.04 (0.81,1.35)	0.93 (0.70,1.24)	2.57 v 1.37 (p=0.3)
Irinotecan-based				
<70	0.88 (0.78,1.01)	0.90 (0.80, 1.00)	0.88 (0.79,0.98)	0.90 v 0.43 (p=0.1)
≥ 70	1.14 (0.88,1.47)	1.17 (0.93, 1.48)	1.33 (1.02, 1.73)	3.96 v 2.43 (p=0.3)
Oral fluoropyrimidine				
<70	0.89 (0.78, 1.02)	0.89 (0.79, 1.01)	0.90 (0.79, 1.02)	0.98 v 1.25 (p=0.5)
≥ 70	1.19 (0.90, 1.57)	1.15 (0.92, 1.45)	1.18 (0.91, 1.53)	1.68 v 2.50 (p=0.4)

Jackson McCleary NA, et al., J Clin Oncol 2009; 27: p15 (suppl; abstr 4010)

Amendment 2009: adjuvante Therapie beim Patienten >70 Jahre

2008

VI.1.2. Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie

Empfehlung

Eine Altersbeschränkung für die Durchführung einer adjuvanten Chemotherapie existiert nicht, allgemeine Kontraindikationen (s.o) sind zu berücksichtigen.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

2010

Stadium	Empfehlung zur Therapie	EG/ES	Substanz/Protokoll	Studie/Literatur
III	soll	A/1	Oxaliplatin/5FU (FOLFOX)	MOSAIC (16)
Patienten > 70 Jahre	soll	A/1	Fluoropyrimidin (5-FU)	gepoolte Analyse (19)
Patienten > 70 Jahre	zurückhaltender Einsatz	B	Oxaliplatin-Kombinationen*	NSABP C-08 (e1), Petacc-8, ACCENT (e2)

Dtsch Arztebl Int 2009 Dec; 106(51-52): 843-8

2008: Stadium III

VI.1.6. Chemotherapieprotokolle

Chemotherapieprotokolle im Stadium III

Oxaliplatin in Kombination mit 5-FU/Folinsäure (FS)

Empfehlung

Für die adjuvante Chemotherapie des Kolonkarzinoms im Stadium III soll eine Oxaliplatin-haltige Therapie eingesetzt werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

- ▶ FOLFOX (LV5FU2 + Oxaliplatin):
z.B. FOLFOX4: Folinsäure (FS) (200 mg/m² als 2-h-Infusion, Tag 1 und 2) plus 5-FU (400 mg/m² als Bolus, danach 600 mg/m² als 22-h-Infusion; Tag 1 und 2) in Kombination mit Oxaliplatin (85 mg/m² als 2-h-Infusion; Tag 1), Wiederholung Tag 15. 1 Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen.

Monotherapie mit Fluoropyrimidinen

Empfehlung

Bei Kontraindikationen gegen Oxaliplatin-haltige Regime soll eine Monotherapie mit Fluoropyrimidinen durchgeführt werden. Dabei werden orale Fluoropyrimidine den infusionalen Schemata vorgezogen. Bolusregime sollen wegen der höheren Toxizität nicht mehr verwendet werden.

Empfehlungsgrad: A, Evidenzstärke: 1, starker Konsens.

- ▶ Orale 5-FU Prodrug
z.B. Capecitabin 2 × 1250 mg/m² Körperoberfläche p.o. Tag 1 – 14, alle 3 Wochen für 8 Zyklen

Überlebensvorteil:

15-20% abs.

Infusionales 5-FU/Folinsäure

- ▶ LV5FU2
z.B. Folinsäure (FS) (200 mg/m² als 2-h-Infusion, Tag 1 und 2) plus 5-FU (400 mg/m² als Bolus, danach 600 mg/m² als 22-h-Infusion; Tag 1 und 2)
1 Zyklus umfasst 2 Wochen, insgesamt 12 Zyklen
- ▶ 5-FU/Folinsäure-Schema
z.B. Folinsäure (FS) (500 mg/m² als 1–2-h-Infusion) plus 5-FU (2600 mg/m² als 24-h-Infusion) 1 × pro Woche über 6 Wochen (Tag 1, 8, 15, 22, 29, 36). Erneuter Beginn der Therapie in Woche 8 (Tag 50). Insgesamt 3 Zyklen
- ▶ venöse 5-FU Dauerinfusion (PVI)
z.B. 5-FU als Dauerinfusion über insgesamt 12 Wochen (300 mg/m²/Tag)

Rektumkarzinom- lokale Stadien

T1	Submukosa	Stadium 0	Tis	N0	M0
T2	Muscularis propria	Stadium I	T1, T2	N0	M0
T3	Subserosa, nicht peritonealisiertes perikolisches/ perirektales Gewebe	Stadium IIA	T3	N0	M0
T4a	Viszerales Peritoneum	Stadium IIB	T4a	N0	M0
T4b	Andere Organe oder Strukturen	Stadium IIC	T4b	N0	M0
N1a	1 regionärer	Stadium III	Jedes T	N1, N2	M0
N1b	2 – 3 regionäre	Stadium IIIA	T1, T2	N1a	M0
N1c	Satellite(n) ohne regionäre Lymphknotenmetastasen		T1	N2a	M0
N2a	4 – 6 regionäre	Stadium IIIB	T3, T4a	N1	M0
N2b	≥ 7 regionäre		T2, T3	N2a	M0
M1a	ein Organ		T1, T2	N2b	M0
M1b	mehr als ein Organ oder Peritoneum	Stadium IIIC	T4a	N2a	M0
			T3, T4b	N2b	M0
			T4b	N1, N2	M0
		Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
		Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

Lokalisation (starres Endoskop)

Unteres Drittel: ≤6 cm ab Anokutanlinie

Mittleres Drittel: (6 – 12 cm ab Anokutanlinie)

Oberes Drittel: > 12 – 16 cm) ab Anokutanlinie

Z Gastroenterol 2008; 46: 1-73; TNM Klassifikation, 7. Auflage; 2010

Rektumkarzinom- lokale Stadien

- Im UICC-Stadium II und III ist die **neoadjuvante Radio- oder Radiochemotherapie** indiziert.
- **Sondersituationen**
 - **cT1/2-Karzinome** mit fraglichem Lymphknotenbefall; hier ist auch die primäre Operation (mit ggf. adjuvanter Radiochemotherapie bei pN+) eine mögliche Behandlungsoption.
 - **oberes Drittel** (>12 – 16 cm ab Anokutanlinie): ... kann eine adjuvante Therapie wie beim Kolonkarzinom oder eine perioperative Radio (chemo-)therapie wie beim Rektumkarzinom durchgeführt werden.
- **Ziel Downsizing** (T4-Tumore, nicht ausreichender Sicherheitsabstand im Dünnschicht MRT zur mesorektalen Faszie – Abstand ≤ 1 mm oder weniger, erwünschter Sphinkterhalt im unteren Drittel): präoperative Radiochemotherapie eher als Kurzzeit-Radiotherapie gegeben werden.
- **Übrige Situationen**: Bei cT3-Tumoren oder cN+-Tumoren, bei denen kein Downsizing angestrebt wird, kann die präoperative Therapie entweder als Radiochemotherapie oder als Kurzzeitbestrahlung erfolgen.

Rektumkarzinom- lokale Studien

Neoadjuvante Therapie

Standardvorgehen

- fraktionierte Bestrahlung bis zu einer Gesamtdosis von 45 – 50,4 Gy in 25 – 28 Fraktionen
- 5-FU in der 1. und 5. Bestrahlungswoche in einer Dosierung von 1000 mg/m²/Tag (120-stündige Dauerinfusion)
- Operation nach 4 – 6 Wochen

Studie

EORTC PETACC6 Studie (Phase III) Preoperative Radio-Chemotherapie und postoperative Chemotherapie mit Capecitabine +/- Oxaliplatin Amote Zusatzstudie für Pat >70J.	Lokal fortgeschrittenes Rektumkarzinom (T3/T4 oder Nodal positiv) ECOG <=2, >18 Jahre Synopsis Eligibility Checklist
EORTC AMOTE Zusatzstudie zur Petacc6 Studie zur medizinischen Begutachtung und Begutachtung der Motivation bei älteren Patienten	Alter >=70 Jahr Teilnahme an Petacc6 Studie

Z Gastroenterol 2008; 46: 1-73

Leitlinien: Metastasierte Situation - Subgruppendefinition

... nach klinischen Situationen/Therapiezielen

- 1) **Patienten mit primär resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen**
- 2) **Patienten mit einer Indikation für eine intensivierete systemische Therapie**
 - 1) Patienten mit Leber- und/oder Lungenmetastasen, potenziell resektabel nach Ansprechen auf neoadjuvante Therapie (und klinisch operable Patienten)
 - 2) Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress
- 3) **Patienten mit der Möglichkeit für eine weniger intensive Therapie**
 - 1) Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung, ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder schwerer Komorbidität

Dtsch Arztebl Int 2009 Dec; 106(51-52): 843-8

Leitlinien: Metastasierte Situation – Subgruppendefinition – Gruppe 1

Patienten mit primär resektablen Leber- und/oder Lungenmetastasen

TABELLE 2

Zusammenfassung der Empfehlungen für Patienten im Stadium IV, Gruppe 1 (resektable Metastasen)

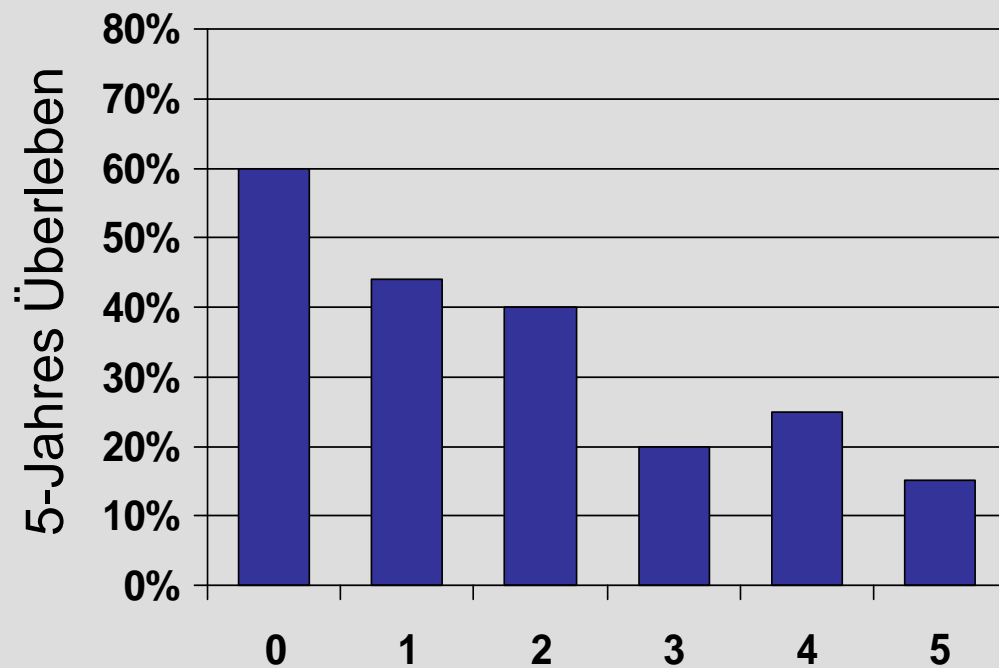
Empfehlung	EG	ES	Konsens
Resektion der Metastasen, wenn resektabel	A	3b	stark
Beurteilung durch erfahrenen Chirurgen			stark
PET bei FONG-Score > 2	B	3	stark
perioperative (neoadjuvante/ adjuvante) Chemotherapie in Ausnahmefällen	0	3	stark
adjuvante Chemotherapie	B	2	stark

PET, Positronenemissionstomografie; EG, Empfehlungsgrade; ES, Evidenzstärke

Dtsch Arztebl Int 2009 Dec; 106(51-52): 843-8

Leitlinien: Metastasierte Situation – Resektable Leber- / Lungenherde

Prädiktive Faktoren (Fong Score) für das Überleben nach Resektion kolorektaler Lebermetastasen



- Primärtumor N+
- Tumorfreies Intervall <1 Jahr
- Leberherde >1
- Größter Herd >5 cm
- CEA >200 ng/ml

Fong et al., Ann Surg 1999; 230 (3): 309

Leitlinien: Metastasierte Situation – Subgruppendefinition – Gruppe 1

Patienten mit primär resektablen Leber- und / oder Lungenmetastasen

TABELLE 2

Zusammenfassung der Empfehlungen für Patienten im Stadium IV, Gruppe 1 (resektable Metastasen)

Empfehlung	EG	ES	Konsens
Resektion der Metastasen, wenn resektabel	A	3b	stark
Beurteilung durch erfahrenen Chirurgen			stark
PET bei FONG-Score > 2	B	3	stark
perioperative (neoadjuvante/ adjuvante) Chemotherapie in Ausnahmefällen	0	3	stark
adjuvante Chemotherapie	B	2	stark

PET, Positronenemissionstomografie; EG, Empfehlungsgrade; ES, Evidenzstärke

Adjuvante Therapie - ja

- Trotz R0-Resektion von Lebermetastasen bleiben nur ca. 30% der Patienten langfristig rezidivfrei.
- Es gibt keine prospektiven Daten für eine adjuvante Therapie, jedoch indirekte (historischer Vergleich)

Dtsch Arztebl Int 2009 Dec; 106(51-52): 843-8

Leitlinien: Metastasierte Situation – Subgruppendefinition – Gruppe 2 und 3

Patienten mit irresektablen Metastasen

- „... **systemische Therapie grundsätzlich indiziert**, da ein Überlebensvorteil gegenüber „best supportive care“ (medianes Überleben circa sechs Monate) nachgewiesen ist.
- ... soll diese zum **Zeitpunkt** des Nachweises der Metastasen unabhängig von metastasenbezogenen Symptomen eingeleitet werden (s.o.; Erreichen einer kurativen Situation)
- ... **Auch ältere Patienten** sollten somit bei entsprechender Indikation eine Chemotherapie erhalten (Ansprechen identisch bei höherer Hämatotoxizität).
- ... **Primärtumor?**:
falls eine Indikation zur systemischen Therapie besteht, kann der **Primärtumor in situ belassen** werden, es sei denn, eine klinisch relevante Blutung oder Stenosierung liegt vor
- ... Der Patient sollte im Verlauf der Behandlung Zugang zu **allen** zur Verfügung stehenden Medikamenten mit erwiesener Wirksamkeit erhalten (EG A, ES 5, starker Konsens). Diese sind **Fluoropyrimidine** (als Infusion oder oral), **Oxaliplatin** und **Irinotecan** als Chemotherapie und **Bevacizumab** („Vascular Endothelial Growth Factor“ [VEGF]-Antikörper) sowie ein „**Epidermal Growth Factor Receptor**“ (EGFR)-

Anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab) als molekulare Therapie...“
Dtsch Arztebl Int 2009; Dec; 106(51-52): 843-8; Z Gastroenterol 2008; 46: 1-73

Leitlinien: Metastasierte Situation – Resektion des Primärs

Konzept Notwendigkeit einer Operation bei IV KRK nach primär systemischer Therapie

Methode retrospektive Beobachtung ein Zentrum; 2000 - 2006

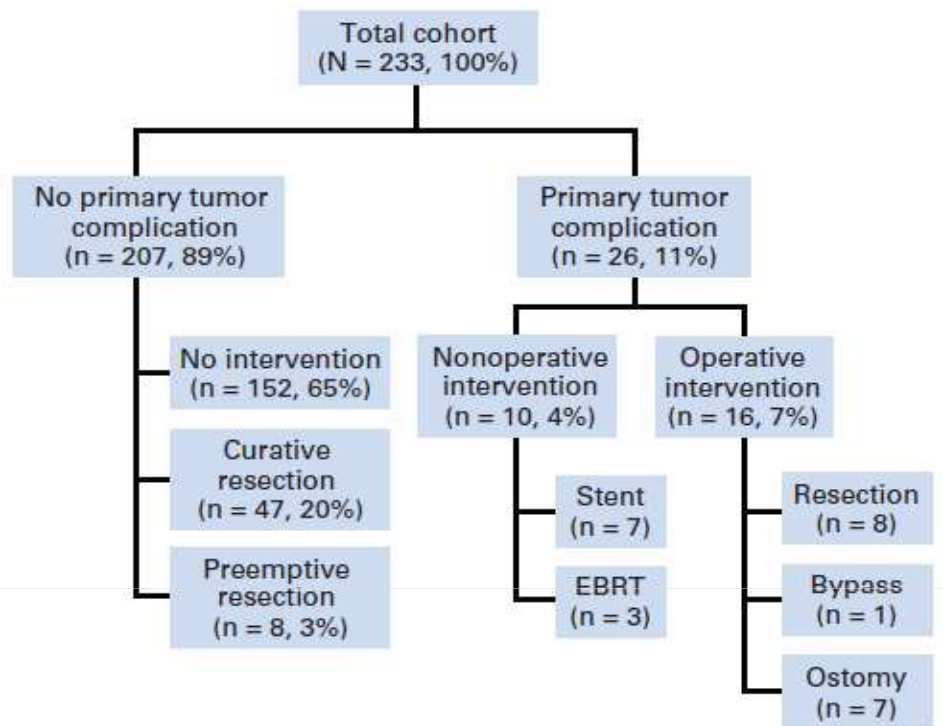


Table 1. Time From Initiation of Chemotherapy to Intervention and Survival After Intervention for Patients Who Underwent Interventions and Resections

Intervention or Resection	Time From Initiation of Chemotherapy to Intervention (months)				Survival After Intervention (months)*	
	No.	%†	Median	Range	Median	95% CI
Operative intervention	16	7	7	1-27	6	4 to 27
Nonoperative intervention	10	4	12	1-36	8	4 to NA‡
Curative resection	47	20	8	5-32	44	25 to NA‡
Preemptive resection	8	3	9	5-24	15	14 to 24

NOTE. Median survival from initiation of chemotherapy for the 152 patients who never required an intervention was 13 months (95% CI, 10 to 16 months).

Poultides GA; J Clin Oncol 27:3379-3384.

Leitlinien: Metastasierte Situation – Resektion des Primärherdes?

“... Bei Indikation zur systemischen Therapie (z. B. inoperable Leber-/ Lungenfiliae) kann der Primärtumor belassen werden. Ausnahmen können ein symptomatisch stenosierendes Tumorwachstum und / oder eine Hb-relevante Blutung sein...”

Dtsch Arztebl Int 2009 Dec; 106(51-52): 843-8

Leitlinien: Metastasierte Situation – Subgruppendefinition – Gruppe 2 und 3

Patienten mit irresektablen Metastasen

- „... **systemische Therapie grundsätzlich indiziert**, da ein Überlebensvorteil gegenüber „best supportive care“ (medianes Überleben circa sechs Monate) nachgewiesen ist.
- ... soll diese zum **Zeitpunkt** des Nachweises der Metastasen unabhängig von metastasenbezogenen Symptomen eingeleitet werden (s.o.; Erreichen einer kurativen Situation)
- ... **Auch ältere Patienten** sollten somit bei entsprechender Indikation eine Chemotherapie erhalten (Ansprechen identisch bei höherer Hämatotoxizität).
- ... **Primärtumor?**:
falls eine Indikation zur systemischen Therapie besteht, kann der **Primärtumor in situ belassen** werden, es sei denn, eine klinisch relevante Blutung oder Stenosierung liegt vor
- ... Der Patient sollte im Verlauf der Behandlung Zugang zu **allen** zur Verfügung stehenden Medikamenten mit erwiesener Wirksamkeit erhalten (EG A, ES 5, starker Konsens). Diese sind **Fluoropyrimidine** (als Infusion oder oral), **Oxaliplatin** und **Irinotecan** als Chemotherapie und **Bevacizumab** („Vascular Endothelial Growth Factor“ [VEGF]-Antikörper) sowie ein „**Epidermal Growth Factor Receptor**“ (EGFR)-**Antikörper** (Cetuximab oder Panitumumab) als molekulare Therapie...“

Dtsch Arztebl Int 2009 Dec; 106(51-52): 843-8; Z Gastroenterol 2008; 46: 1-73

Leitlinien: Metastasierte Situation – Subgruppendefinition – Gruppe 2

Patienten mit potentiell resektablen Metastasen

Patienten mit tumorbedingten Symptomen, Organkomplikationen oder raschem Progress

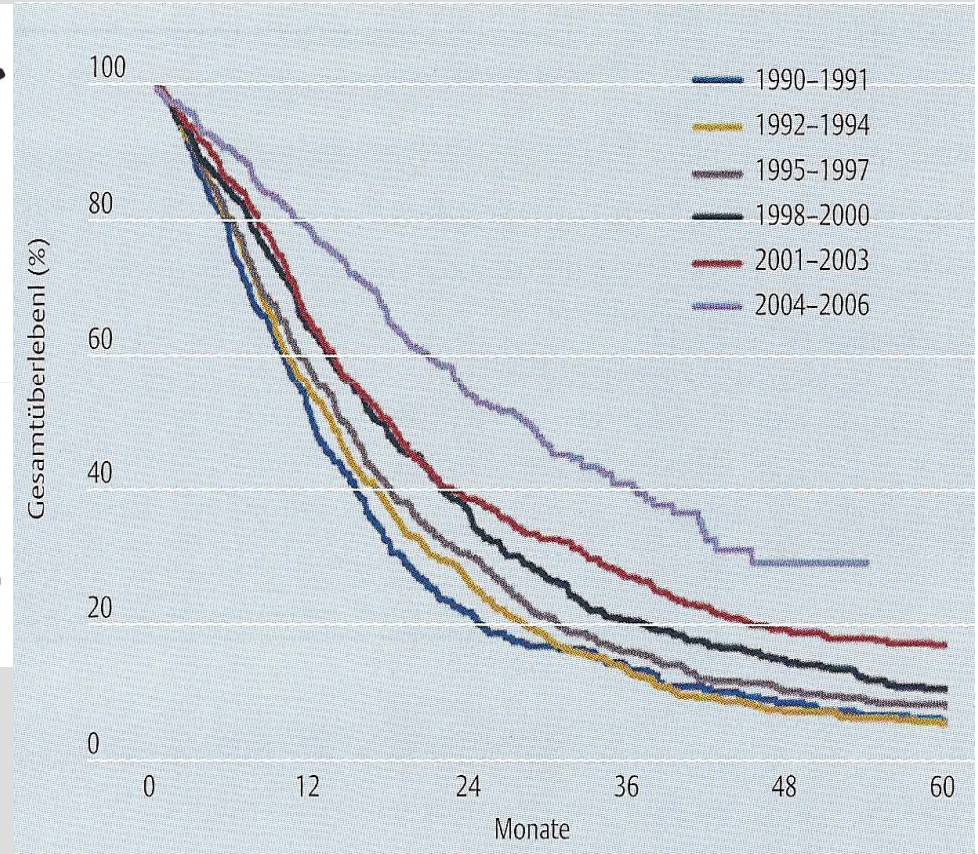
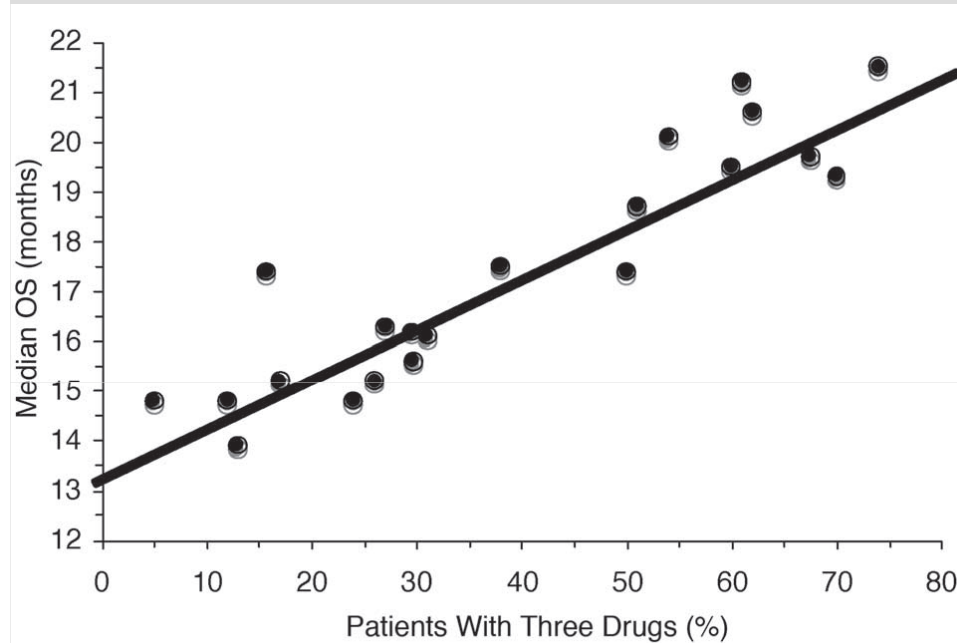
„... Patienten mit primär irresektablen (Leber)-Metastasen, die nach Verkleinerung potenziell resektabel werden können, sollen die **effektivste verfügbare systemische Kombinationstherapie** erhalten

... Unter laufender Chemotherapie sollten die Patienten regelmäßig hinsichtlich der Resektabilität evaluiert und **sobald eine R0-Resektion möglich erscheint, der Operation zugeführt** werden, da die perioperative Morbidität mit der Dauer der Chemotherapie steigt. Das **Erreichen einer klinisch kompletten Remission ist zu vermeiden....**“

Dtsch Arztebl Int 2009 Dec; 106(51-52): 843-8

Kolorektales Karzinom

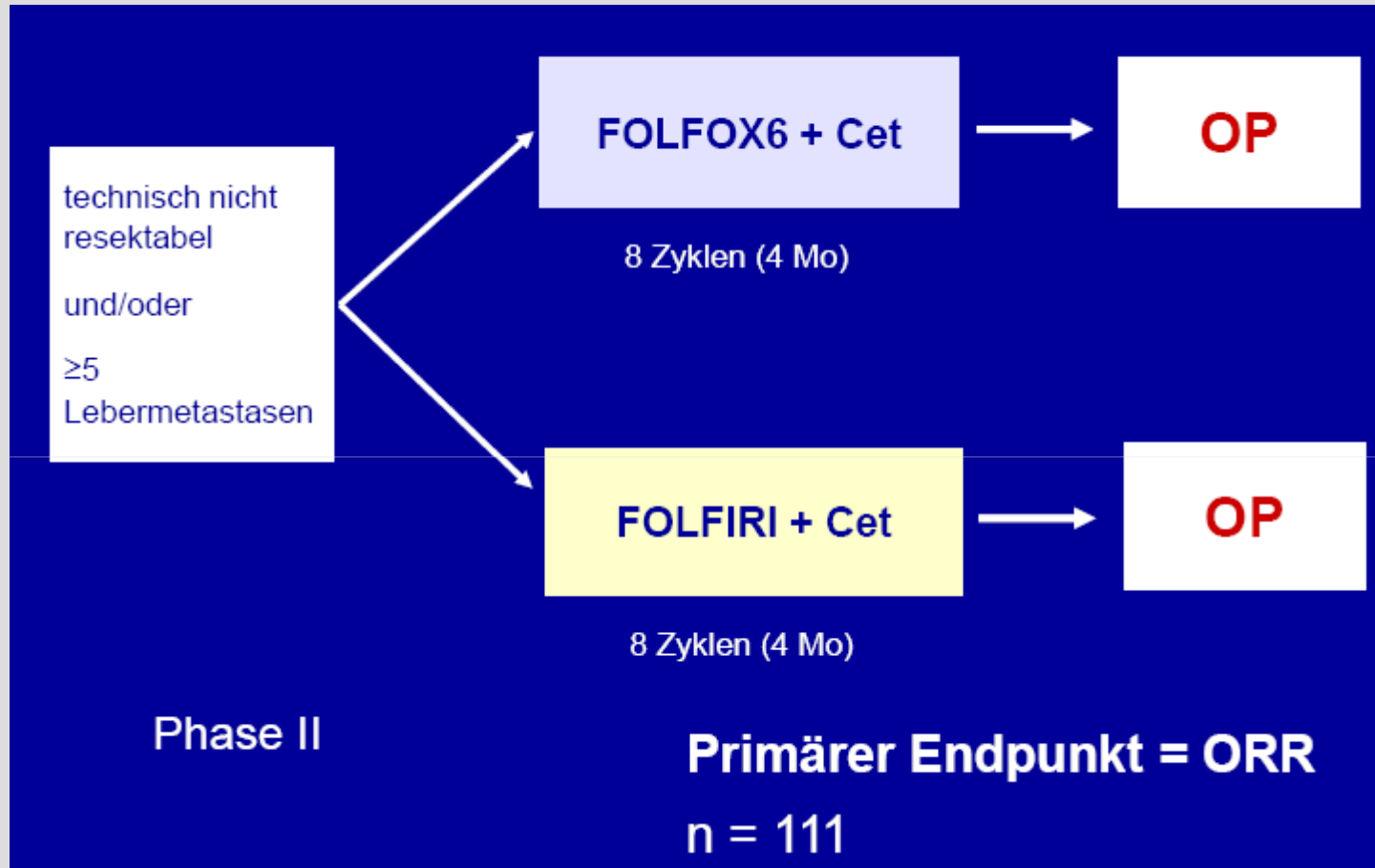
Erfolg der Therapie; Überleben bei M1 in Abhängigkeit vom Jahr der Diagnosestellung



Zugang zu drei Substanzen (Stand 2004, 5-FU, Oxaliplatin, Camptothecin) korreliert mit besserem Überleben

Kopetz S et al., J. Clin. Oncol. 27:3677, 2009, Grothey A et al., J. Clin. Oncol 9441-9442; 2005:

Leitlinien: M1 – Potentiell resektabel: optimale systemische Therapie



Folprecht, ASCO GI 2009

Leitlinien: M1 – Potentiell resektabel: optimale systemische Therapie

	FOLFOX + Cet	FOLFIRI + Cet	Alle Pat.
N	53	53	106
ORR (%) confirmed	68	57	62
R0/R1, RFA (%)	49	43	46
R0-Resektionen (%)	38	30	34

Postoperative Mortalität 3.6%

ORR: KRAS WT 70%, KRAS Mut 41%

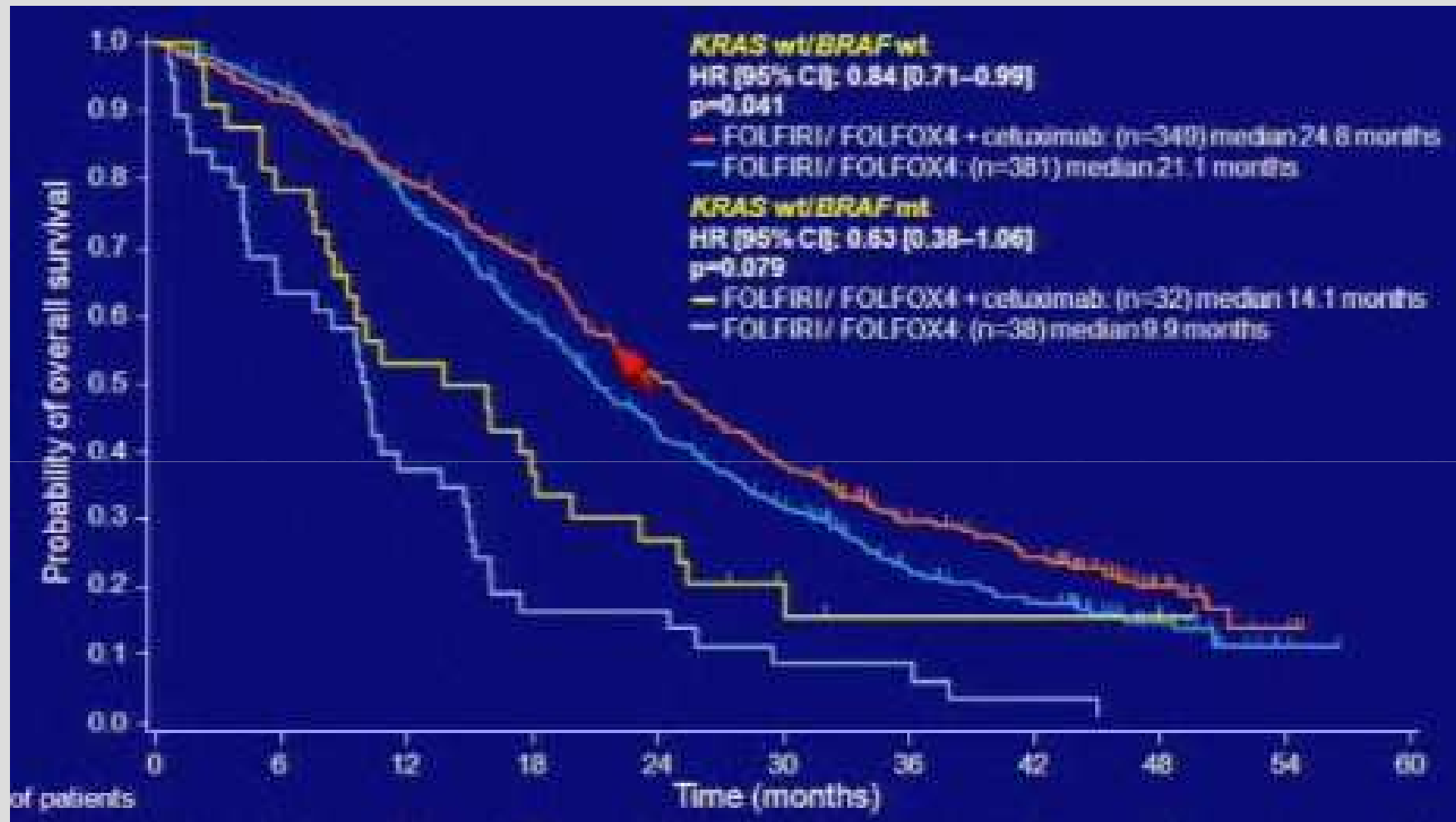
Folprecht, ASCO GI 2009

#3506 Bokemeyer et al. Cetuximab mit Chemotherapie (CT) als Primärtherapie metastasierter kolorektaler Karzinome: Analyse der CRYSTAL und OPUS Studien in Bezug auf den KRAS and BRAF Mutationsstatus.

CRYSTAL Phase III n= 1198 FOLFIRI +/- Cetuximab, OPUS Phase II n= 337, FOLFOX +/- Cetuximab

	KRAS-WT		KRAS-WT/BRAF-WT		KRAS-WT/BRAF-Mut	
	CT	CT + Cetux	CT	CT + Cetux	CT	CT + Cetux
n	447	398	381	349	38	32
OS (Mon.)	19,5	23,5	21	25	10	14
HR		0,81		0,84		0,63
p		0,006		0,04		0,079
PFS (Mon.)	7,6	9,6	7,7	10,9	3,7	7,1
HR		0,66		0,64		0,69
p		0,0001		0,001		0,267

#3506 Bokemeyer et al.: Überleben der Patienten mit KRAS-WT-Tumoren in Abhängigkeit vom BRAF-Mutationsstatus



Schlechte Prognose der BRAF-Mut-Patienten, jedoch tendenziell auch Überlebensvorteil durch Cetuximab

Leitlinien: M1 – Potentiell resektabel: optimale systemische Therapie

Ansprechraten und Überleben von Patienten nach Erreichen einer sekundären Resektabilität unter Kombinationstherapien^{*1}

Referenz	N	Therapie-Regime	Ansprechrate (%)	R0-Resektionsrate (%)	Langzeitüberleben der res. Pat.	EBM Grad
Falcone 2007 ^{*2} (e3)	244	FOLFIRI vs FOLFOXIRI	34 vs 60 (p<0,0001)	6 vs 15 (p=0,033)	---	lb
Van Cutsem 2007/9 (e4), CRYSTAL ^{*3}	1 198	FOLFIRI vs FOLFIRI + Cetuximab	38,7 vs 46,9 (p=0,0038)	1,5 vs 4,3 (p=0,0034)	---	lb
Saltz 2008 ^{*4} (e5)	1 401	XELOX/FOLFOX 4 + Beva vs XELOX/FOLFOX 4 + Placebo	38 vs 38 (p=0,99)	n. a.	21,3 vs 19,9 Monate (p=0,077)	IV

OPAL : Open-label, Phase II, Avastin, FOLFOXIRI

Eine Offene, einarmige Phase II-Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Anwendbarkeit von Bevacizumab im Rahmen einer FOLFOXIRI-Chemotherapie bis zum Fortschreiten der Erkrankung bei Patienten mit bislang unbehandeltem metastasierenden Kolorektalkarzinom

Prof. C. Bokemeyer / Dr. G. Schuch

AIO/Roche Joint Trial (ML 20514)

KRAS-WT → **Cetuximab + Chemo**
oder **FOLFOXIRI**
oder **Bev. + Chemo**

KRAS-Mut → **Bevacizumab + Chemo**
oder **FOLFOXIRI**

Dtsch Arztebl Int 2009 Dec; 106(51-52): 843-8;

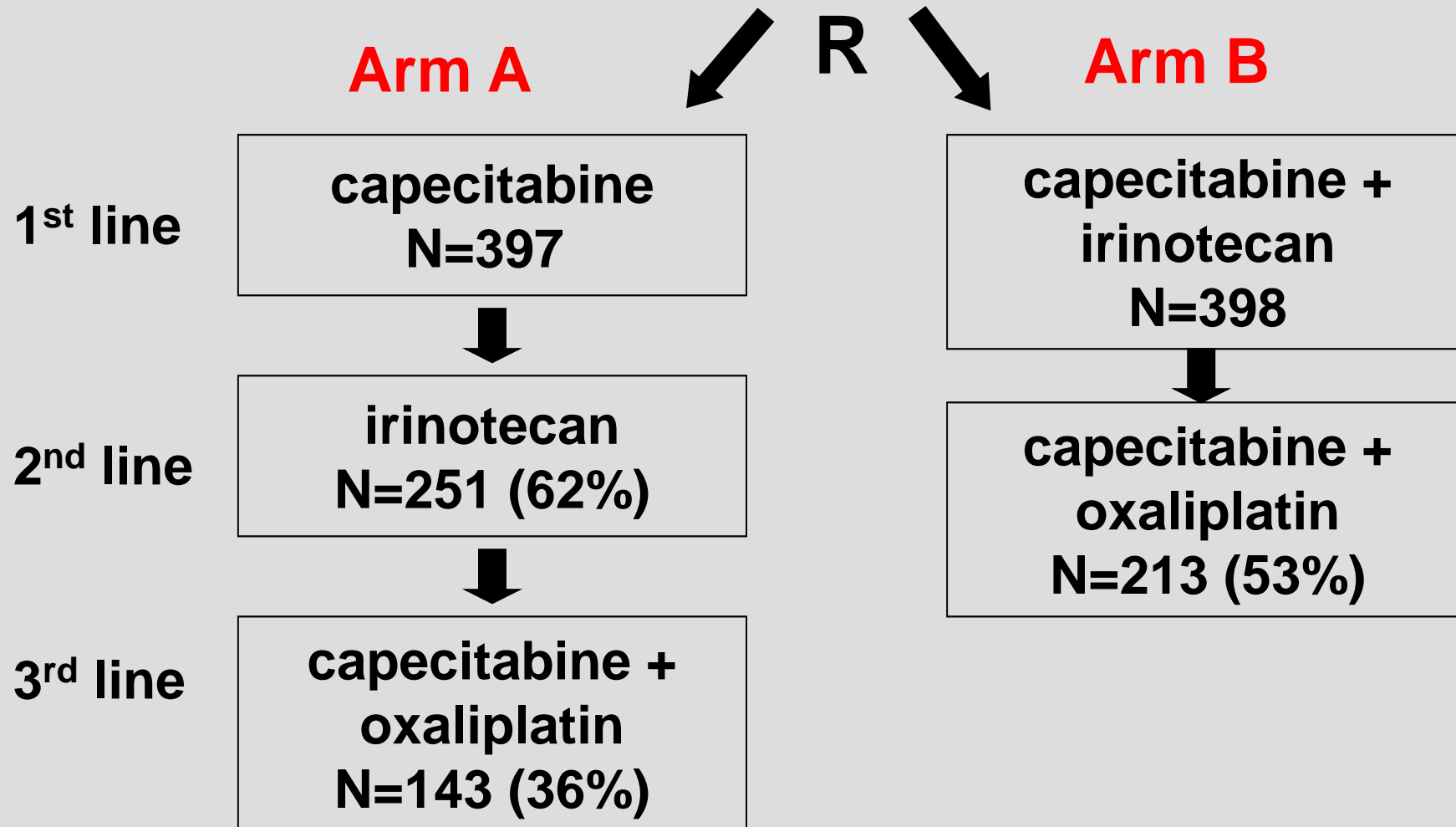
Leitlinien: Metastasierte Situation – Subgruppendefinition – Gruppe 3

Patienten mit multiplen Metastasen ohne Option für Resektion nach Metastasenrückbildung ohne tumorbezogene Symptome oder Organkomplikationen und/oder schwerer Komorbidität.

„... kann als Erstlinientherapie zunächst auch eine Monotherapie eingesetzt werden (EG 0, ES 1, starker Konsens): Das Überleben unter einem sequenziellen Ansatz mit der Monotherapie zu Beginn, gefolgt von einer Kombinationstherapie, war in randomisierten Studien vergleichbar mit dem unter einer primären Kombinationstherapie (24, 25).

Leitlinien: Metastasierte Situation – Gruppe 3

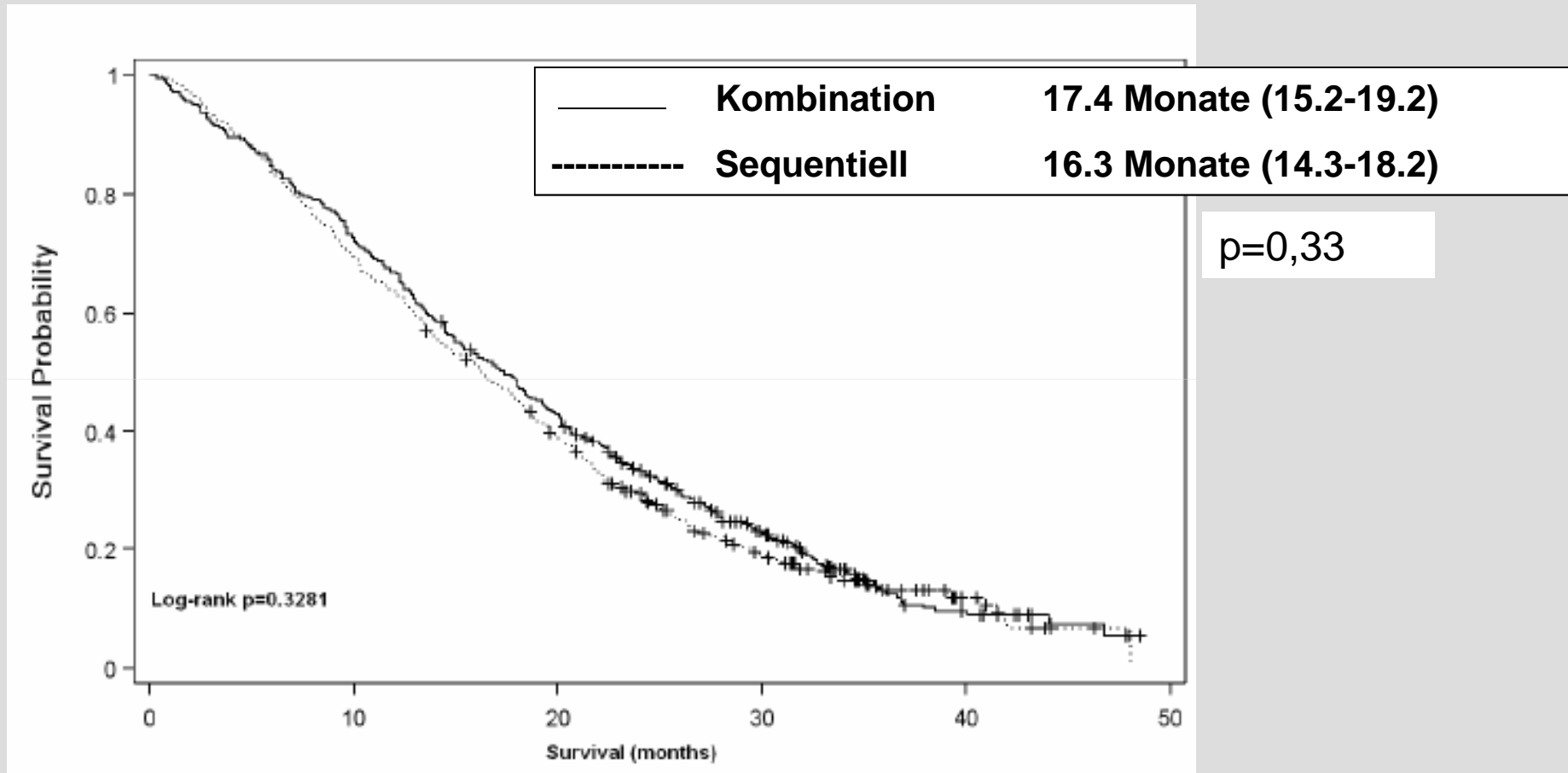
CAIRO Studie sequentiell versus kombiniert



Punt et al., # 4012, ASCO Jahrestagung, 2007

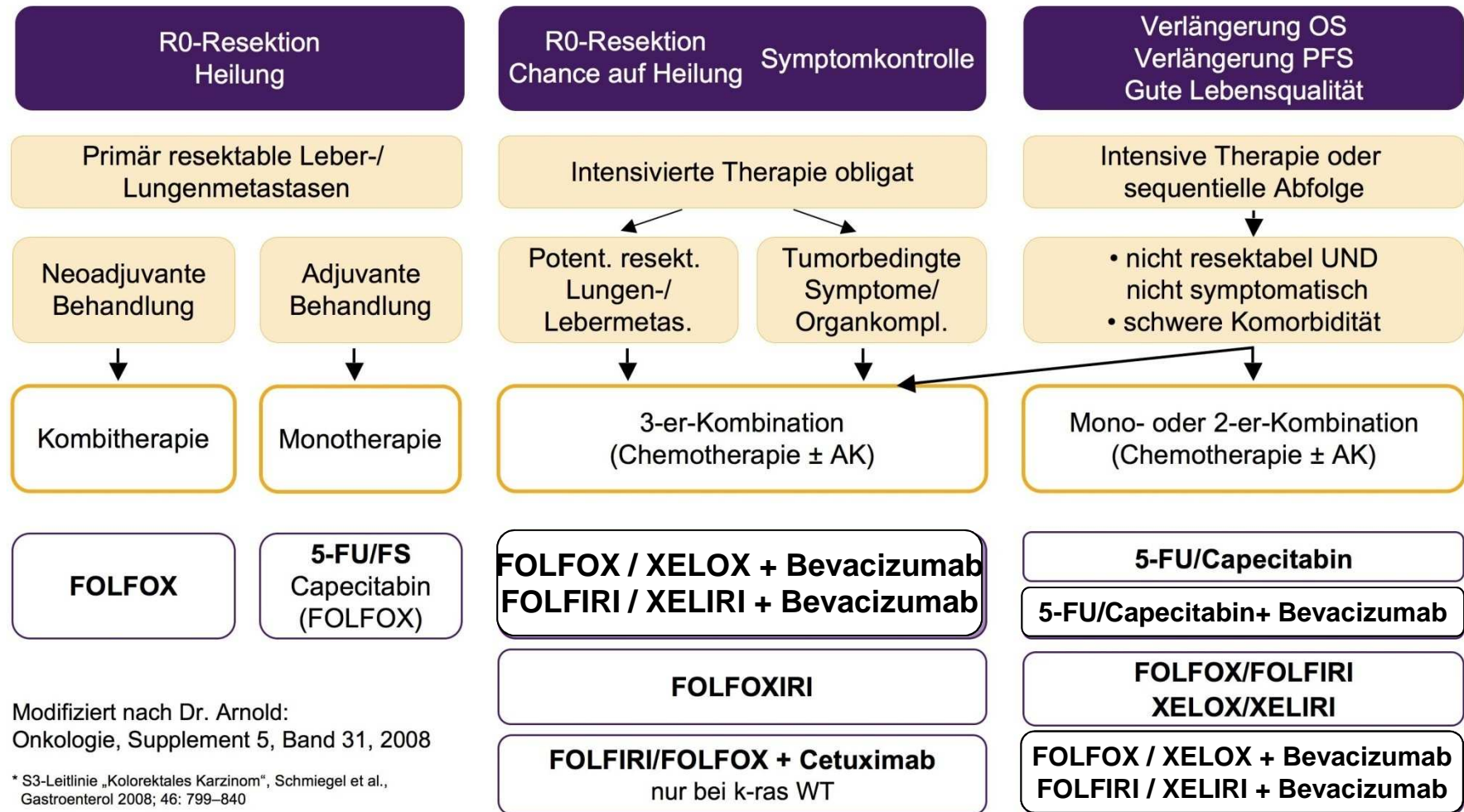
Leitlinien: Metastasierte Situation – Gruppe 3

CAIRO Studie: Gesamtüberleben



Leitlinien: Metastasierte Situation

Therapiemöglichkeiten



Modifiziert nach Dr. Arnold:
Onkologie, Supplement 5, Band 31, 2008

* S3-Leitlinie „Kolonreales Karzinom“, Schmiegel et al.,
Gastroenterol 2008; 46: 799–840