

# **Magenkarzinom**

## **Präoperative, perioperative und 1st-line Therapie bei lokal fortgeschrittenen Erkrankungen**

Projektleiter: Dr. V. Lakner  
Rostock

**p.i.o. Jahrestreffen 2012**

Logistik: rgb Onkologisches Management  
GmbH, Sarstedt

# Neoadjuvante Chemotherapie

## Ziele

1. Bei primär nicht resektablen Tumoren
  - Tumorverkleinerung
  - Erhöhung der R0-Resektionsrate (40-50%)
  - verbessertes Überleben (16 → 24 Monate bei R0-Resektion (Rosen et al. 1995))
2. Bei potentiell R0-resektablen Stadien II-III
  - Verbessertes Überleben

MAGIC-Studie: 5-Jahres-ÜL 23 → 36 Monate,  
HR 0,75 (95% KI 0,60-0,03)

# Teilnehmende Praxen

Praxen (n=69)	Anzahl Patienten			
	ang.	%	dok.	%
Wehmeyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers/Timmer; Münster	84	7,2	52	5,7
Valdix; Schwerin	44	3,7	40	4,4
Hayungs/Innig; Rheine	48	4,1	46	5,1
Rubanov; Hameln	48	4,1	39	4,3
Duda/Eschenburg/Wilhelm; Güstrow	42	3,6	37	4,1
Kairies; Greifswald	50	4,3	36	4,0
Spohn/Moeller; Halle	34	2,9	32	3,5
Müller; Leer	44	3,7	33	3,6
Blumenstengel; Eisenach	36	3,1	32	3,5
Hutzschenreuter/Sauer; Nordhorn	34	2,9	31	3,4
Otremba/Reschke/Zirpel/Kühn; Oldenburg	37	3,2	27	3,0
Tschechne/ Broszeit-Luft/ Jordan; Lehrte	32	2,7	29	3,2
Schneider-Obermeyer/Schweigert/Strohbach; Berlin	31	2,6	30	3,3
Lakner/ Decker; Rostock	29	2,5	27	3,0
Tessen; Goslar	45	3,8	26	2,9

# Qualitätssicherungsprojekt Magenkarzinom

Geplante Fallzahl: 100 → 500 → 1000 → ?

Erster/Letzter Einschluss (Therapiebeginn): 20.10.2003/17.11.2011

## Stand am 21.02.2012

69 beteiligte Praxen

1.174 angemeldete Patienten

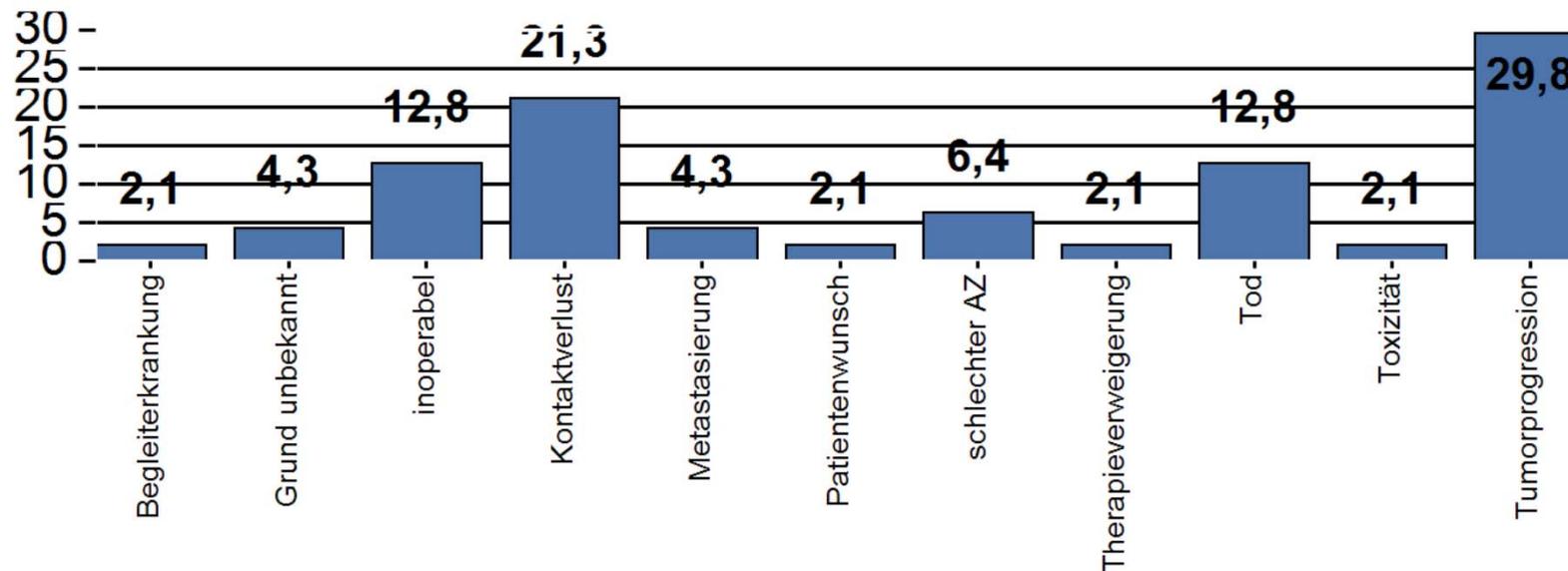
909 dokumentierte Fälle (77%)

881 bisher ausgewertet (75%)

- 667 1st-line
- 47 lokal fortgeschritten
- 67 präoperativ
- 58 perioperativ
- 45 adjuvant bzw. R1-additiv

# Lokal fortgeschritten

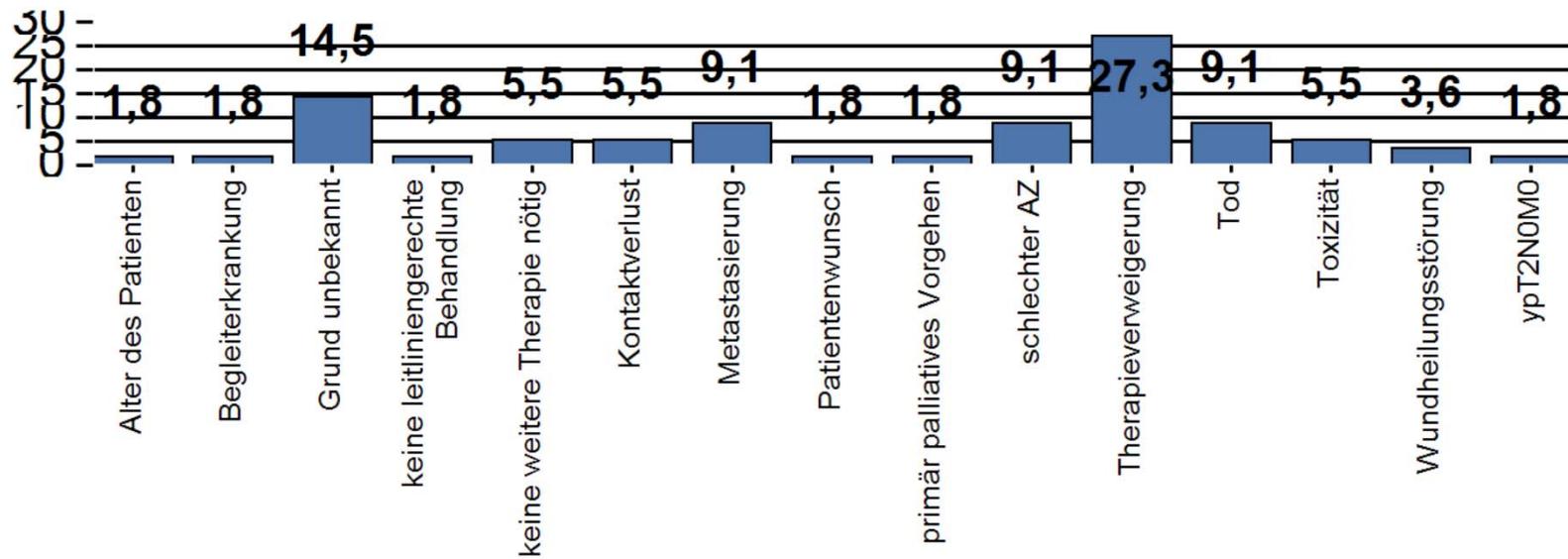
Ursachen einer nicht erfolgten Operation (% Patienten)



n = 47

# Präoperative Therapie

Ursachen einer nicht erfolgten postoperativen Therapie (% Patienten)



n = 55

# Qualitätssicherungsprojekt Magenkarzinom

Geplante Fallzahl: 100 → 500 → 1000 → ?

Erster/Letzter Einschluss (Therapiebeginn): 20.10.2003/17.11.2011

## Stand am 21.02.2012

69 beteiligte Praxen

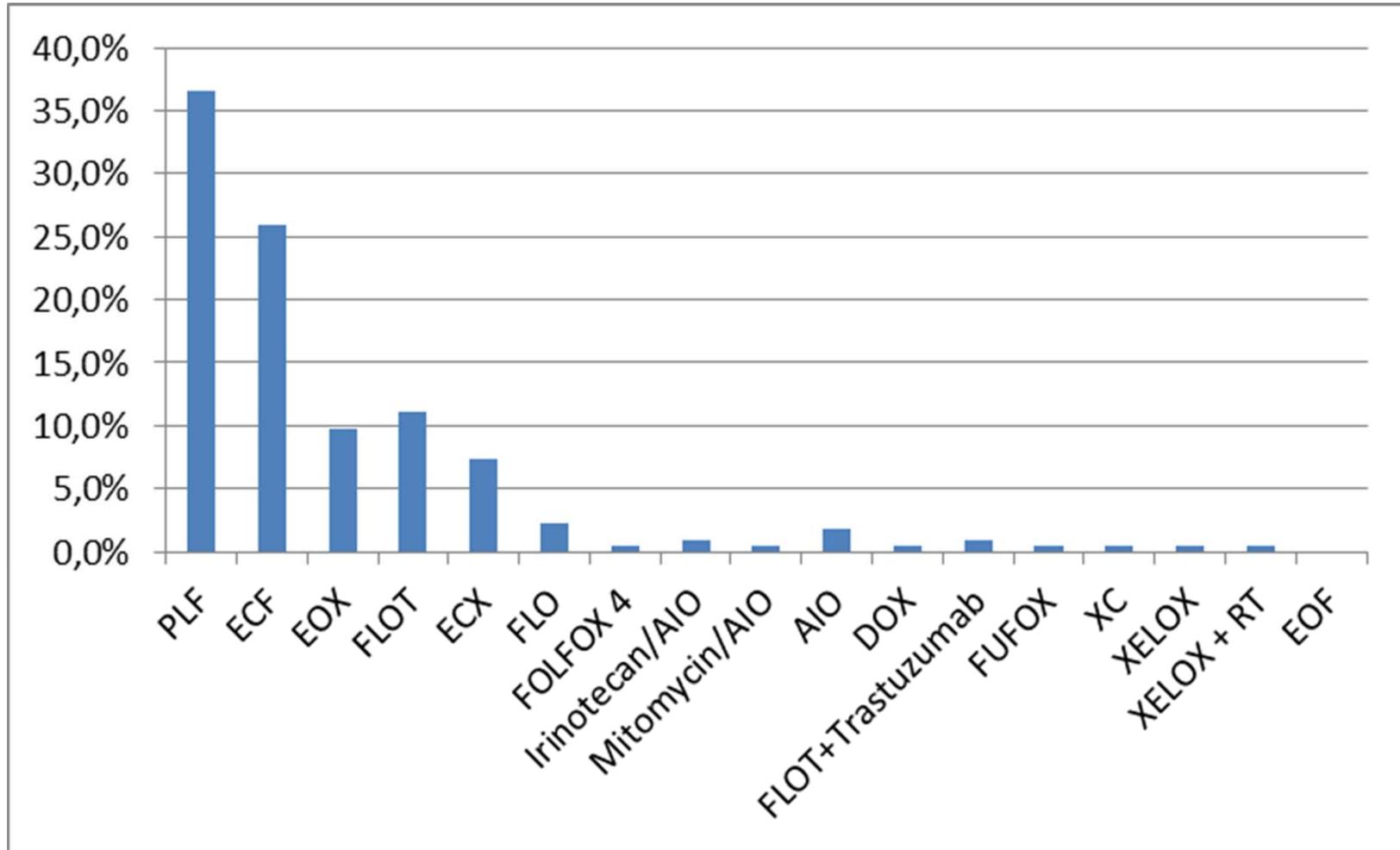
1.174 angemeldete Patienten

909 dokumentierte Fälle (77%)

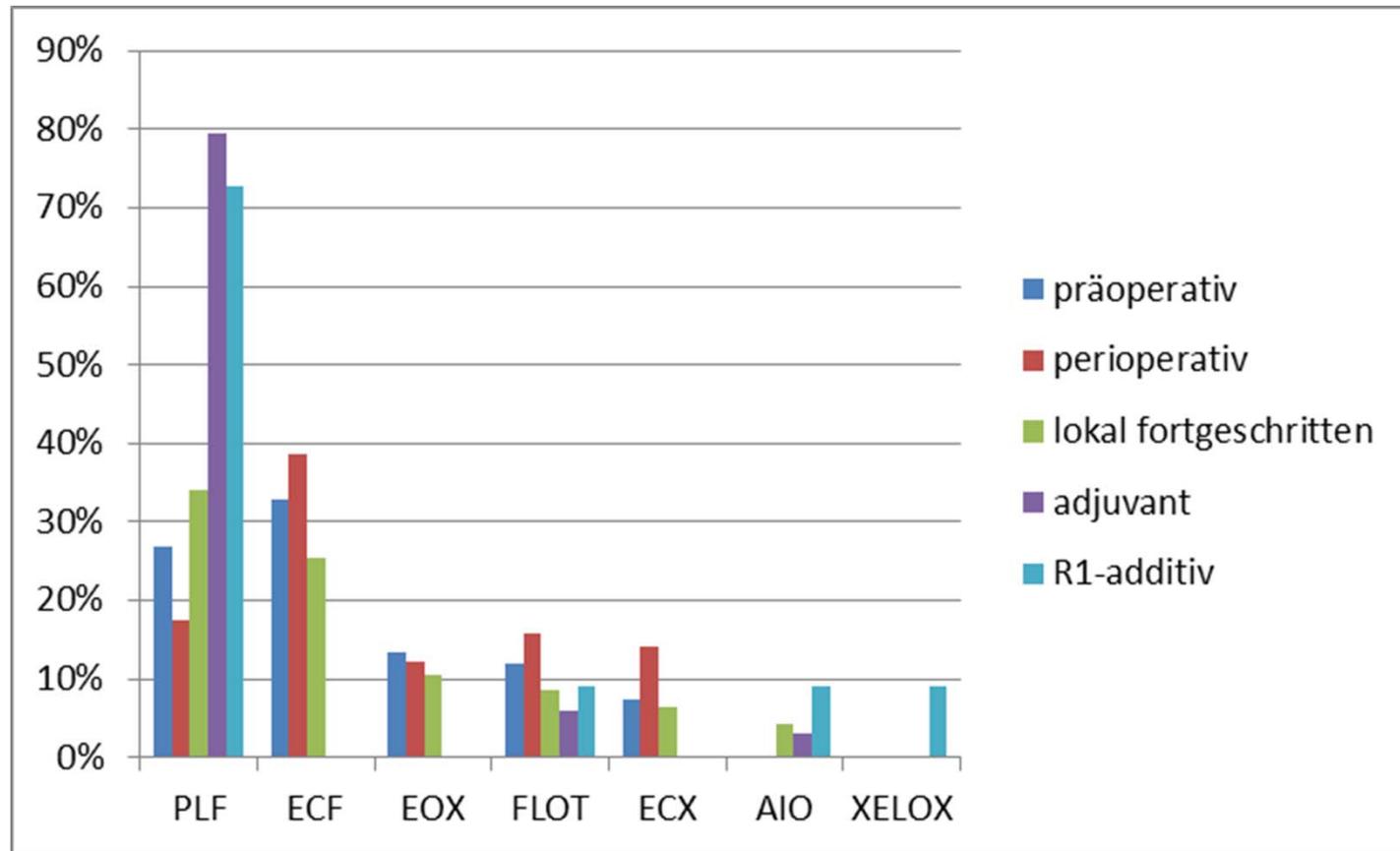
881 bisher ausgewertet (75%)

- 667 1st-line
- 47 lokal fortgeschritten
- 67 präoperativ
- 58 perioperativ
- 45 adjuvant bzw. R1-additiv

# Qualitätssicherungsprojekt Magenkarzinom



# Qualitätssicherungsprojekt Magenkarzinom



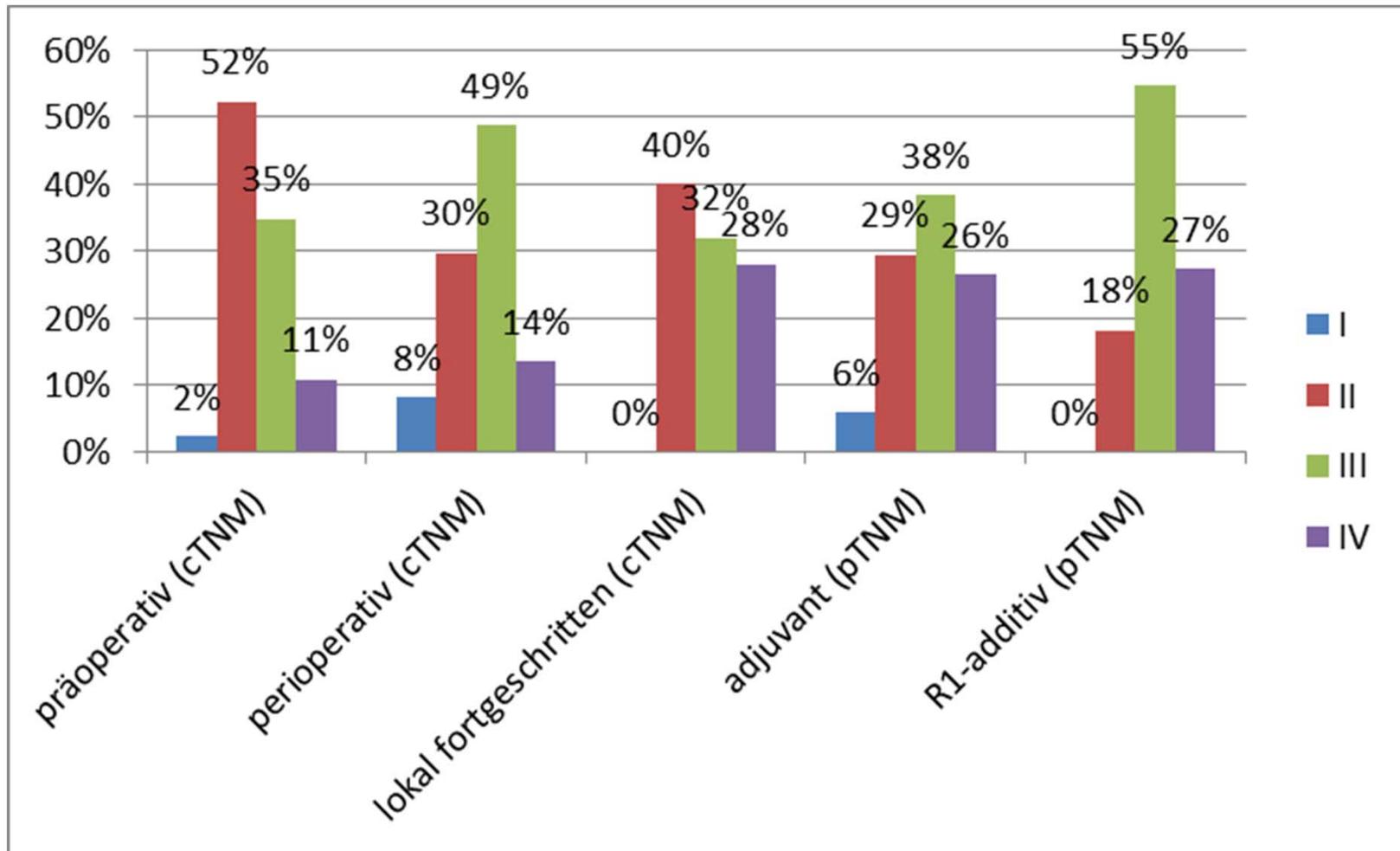
# Qualitätssicherungsprojekt Magenkarzinom

Gruppe	n	Praxen	Alter (Jahre)	AZ	m/w	Kardia- karzinom
präoperativ	67	37	69 (38-83)	1 (0-2)	76/24%	13 (19%)
perioperativ	58	25	61 (36-80)	1 (0-2)	71/29%	0
adjuvant	34	28	63 (31-78)	1 (0-2)	59/41%	2 (6%)
R1-additiv	11	7	56 (36-75)	1 (0-2)	73/27%	1 (9%)
lokal fortgeschritten	47	26	69 (39-85)	1 (0-2)	75/25%	14 (30%)

# Qualitätssicherungsprojekt Magenkarzinom

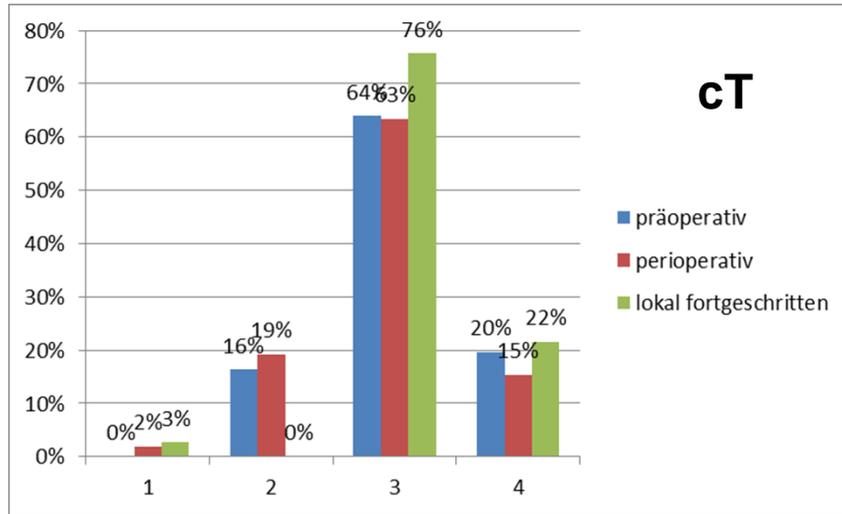
Gruppe	n	Mediane Therapie- dauer (Tage)	Zyklen (median)
präoperativ	67	56 (21-189)	3 (1-7)
perioperativ	58	177 (70-467)	6 (2-20)
adjuvant	34	91 (14-287)	3 (1-8)
R1-additiv	11	196 (49-281)	6 (1-10)
lokal fortgeschritten	47	58 (1-382)	2 (1-8)

# UICC

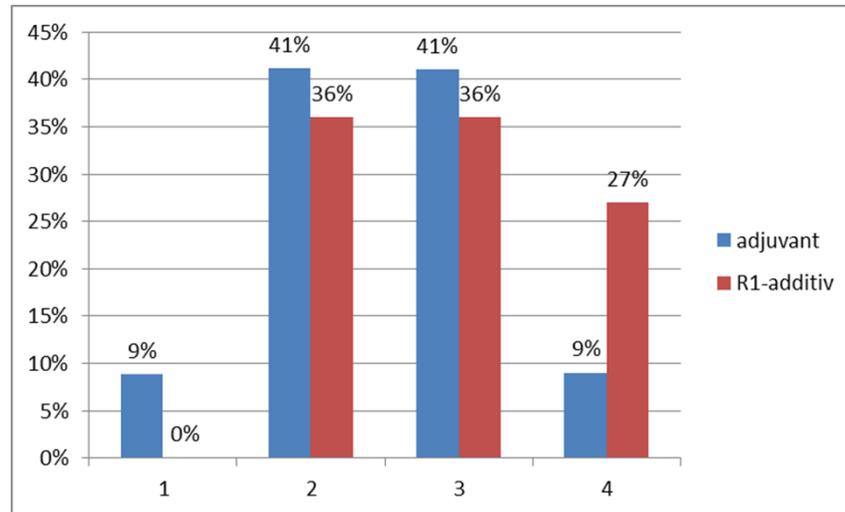
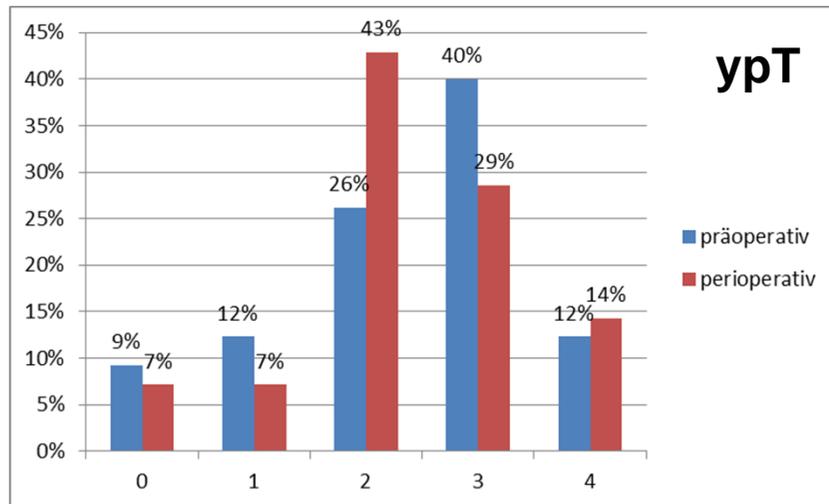


präop. (n = 21 k.A.)/periop. (n = 21 k.A.)/lokal fortgeschritten (n = 22 k.A.)

# T-Stadien



**pT**



cTNM: präop. (n = 6 k.A.)/periop. (n = 6 k.A.)/lokal fortgeschritten (n = 10 k.A.)

# Präoperative / Perioperative Therapie

	<b>Präoperativ (n= 67)</b>	<b>Perioperativ (n= 57)</b>
<b>Entnommene LK</b>		
>/= 16	67,2%	73,7%
0 - 15	16,4%	15,8%
k.A.	16,4%	10,5%
<b>Dissektionsklassen</b>		
D1	4,5%	-
D2	28,4%	26,3%
D3	1,5%	3,5%
Dx	65,7%	70,2%

# Präoperative / Perioperative Therapie

	Präoperativ (n= 67)	Perioperativ (n= 57)
<b>Resektion</b>		
R0	88,1%	93,0%
R1	4,5%	3,5%
R2	1,5%	-
Rx	6,0%	3,5%
<b>Regressionsgrad nach Ctx</b>		
pCR	9,0	
pPR	40,3	
pNC	35,8	
pPD	3,0	
n.b.	11,9	

# Präoperative Therapie

## Ergebnis der Chemotherapie

	<u>n</u>	<u>%</u>
pCR	6	9,0
pPR	27	40,3
pNC	24	35,8
pPD	2	3,0
n.b.	8	11,9
Gesamt	67	100

# Präoperative Chemotherapie

WHO Grad 3-4 Toxizitäten (N= 67 Patienten)

<u>WHO</u>	<u>Grad 1-4</u>	<u>Grad 3-4</u>
Neutropenie	28	7,5
Thrombopenie	37	3,0
Nausea	36	3,0
Erbrechen	12	-
Polyneuropathie	8	-
Mucositis	5,5	1,5
Diarrhö	11	1,5
Infektion	1,5	1,5

# Qualitätssicherungsprojekt Magenkarzinom

Gruppe	n	verstorben	PFS ab Therapiebeginn (Mo.)	DFS (Mo.)	3J-DFS	ÜL ab Therapiebeginn (Mo.)	ÜL ab ED (Mo.)
präoperativ	67	20 (30%)	-	25,0*	46%	n.e.	n.e.
perioperativ	58	25 (44%)	-	14,9	44%	27,3	27,3
adjuvant	34	7 (21%)	-	20,3	32%	n.e.	n.e.
R1-additiv	11	3 (27%)	-	15,4	46%	51,2	52,6
lokal fortgeschritten	47	29 (62%)	4,1	-	-	8,8	9,3
1st-line	667	464 (70%)	7,1	-	-	11,2	16,7

\*n = 60, n = 7 ypM1

# Qualitätssicherungsprojekt Magenkarzinom

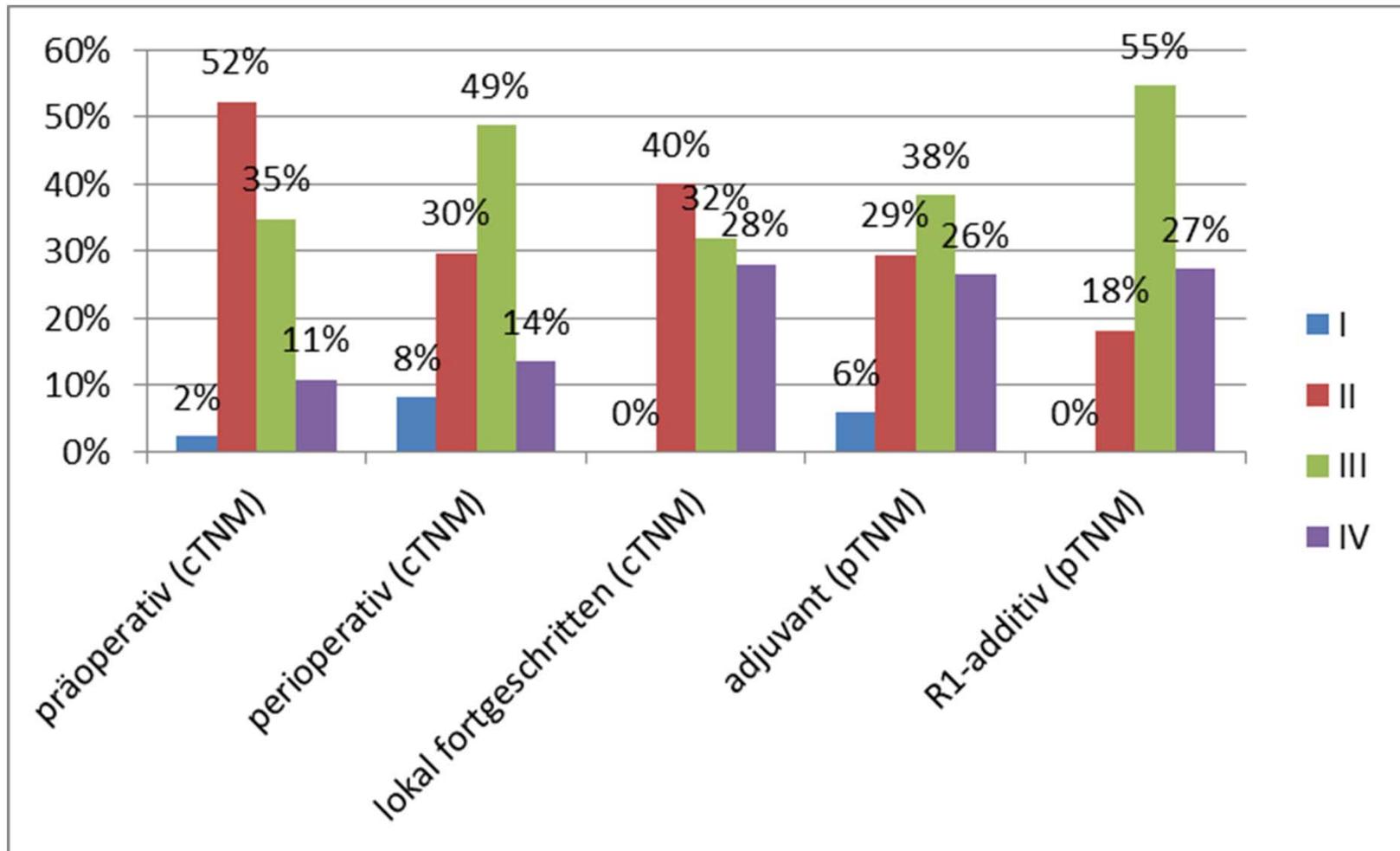
Gruppe	n	verstorben	PFS ab Therapiebeginn (Mo.)	DFS (Mo.)	3J-DFS	ÜL ab Therapiebeginn (Mo.)	ÜL ab ED (Mo.)
präoperativ	67	20 (30%)	-	25,0*	58%	n.e.	n.e.
perioperativ	58	25 (44%)	-	14,9	38%	27,3	27,3
adjuvant	34	7 (21%)	-	20,3	32%	n.e.	n.e.
R1-additiv	11	3 (27%)	-	15,4	46%	51,2	52,6
lokal fortgeschritten	47	29 (62%)	4,1	-	-	8,8	9,3
1st-line	667	464 (70%)	7,1	-	-	11,2	16,7

\*n = 60, n = 7 ypM1

# Qualitätssicherungsprojekt Magenkarzinom

Gruppe	n	Praxen	Alter (Jahre)	AZ	m/w	Kardia- karzinom
präoperativ	67	37	69 (38-83)	1 (0-2)	76/24%	13 (19%)
perioperativ	58	25	61 (36-80)	1 (0-2)	71/29%	0
adjuvant	34	28	63 (31-78)	1 (0-2)	59/41%	2 (6%)
R1-additiv	11	7	56 (36-75)	1 (0-2)	73/27%	1 (9%)
lokal fortgeschritten	47	26	69 (39-85)	1 (0-2)	75/25%	14 (30%)

# UICC



präop. (n = 21 k.A.)/periop. (n = 21 k.A.)/lokal fortgeschritten (n = 22 k.A.)

# Perioperative Chemotherapie

## Schlussfolgerungen

- Die perioperative Chemotherapie erweist sich in der ambulanten Praxis als machbar und sicher durchführbar
- Eine postoperative Chemotherapie erhalten nur ca. 50% Patienten
- Die besseren Langzeitergebnisse der „präoperativen“ im Vergleich zur „perioperativen“ Gruppe sind vermutlich auf eine inhomogene Verteilung von Prognosefaktoren (Tumorstadium, Anteil von Tumoren des GE-Überganges) zurückzuführen

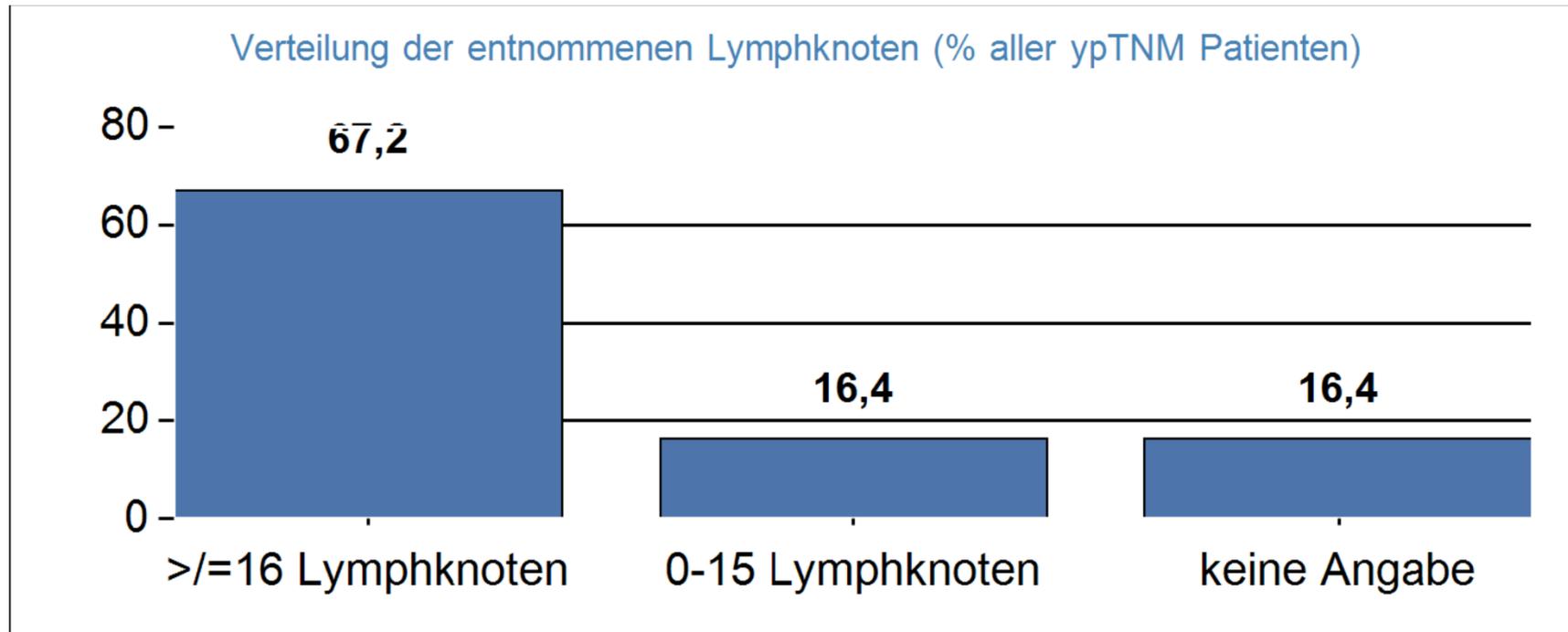
# Perioperative Chemotherapie

## Schlussfolgerungen

- Potentieller Nutzen:
  - Erhöhung der R0-Resektionsrate
  - Verbesserung des progressionsfreien und Gesamtüberlebens
- Potentielle Nachteile:
  - Progression von primär operablen Tumorstadien
  - Konsekutiver Verzicht auf Resektabilität infolge Verschlechterung von u.a. Allgemeinzustand, Nebenwirkungen der Chemotherapie

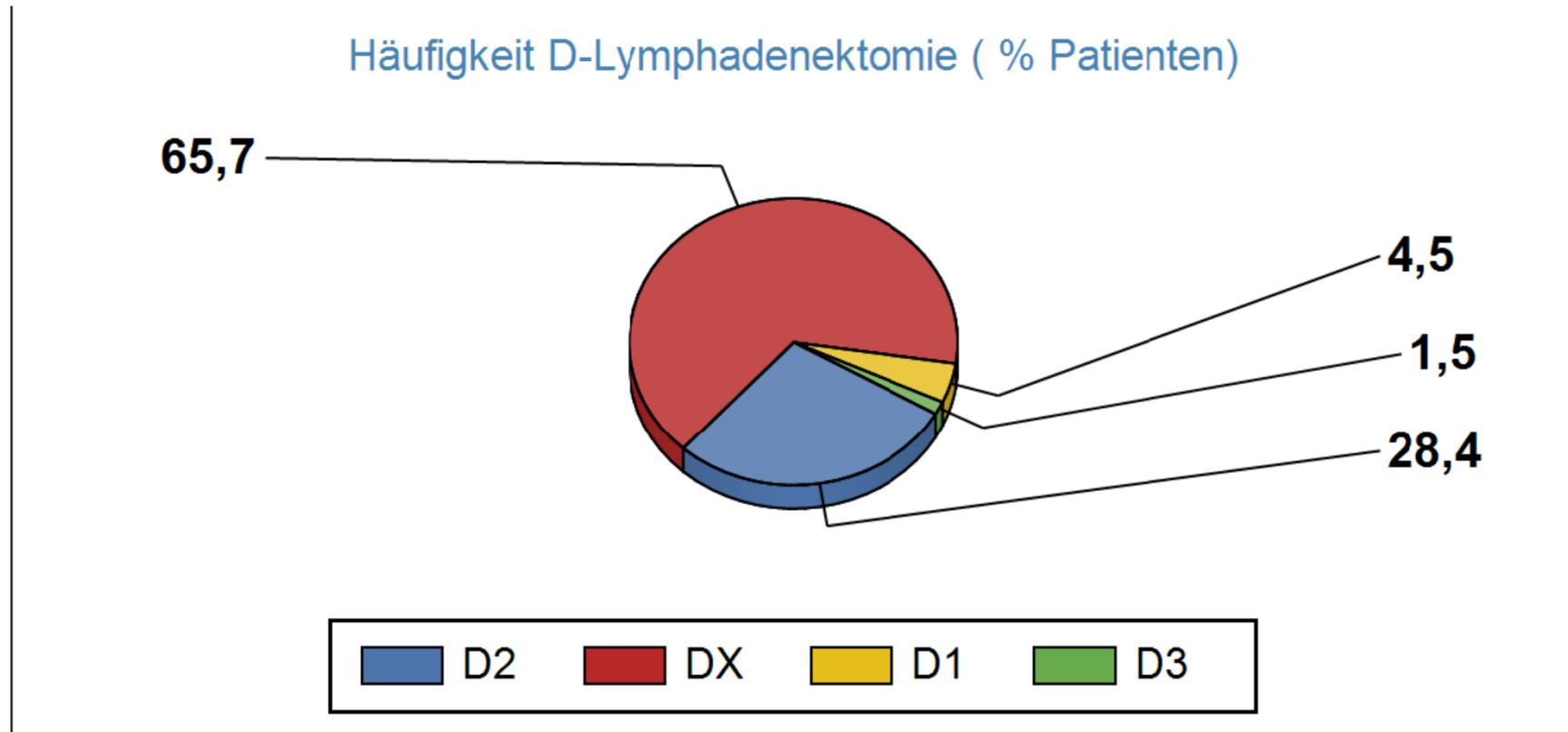
# Präoperative Therapie

n= 67



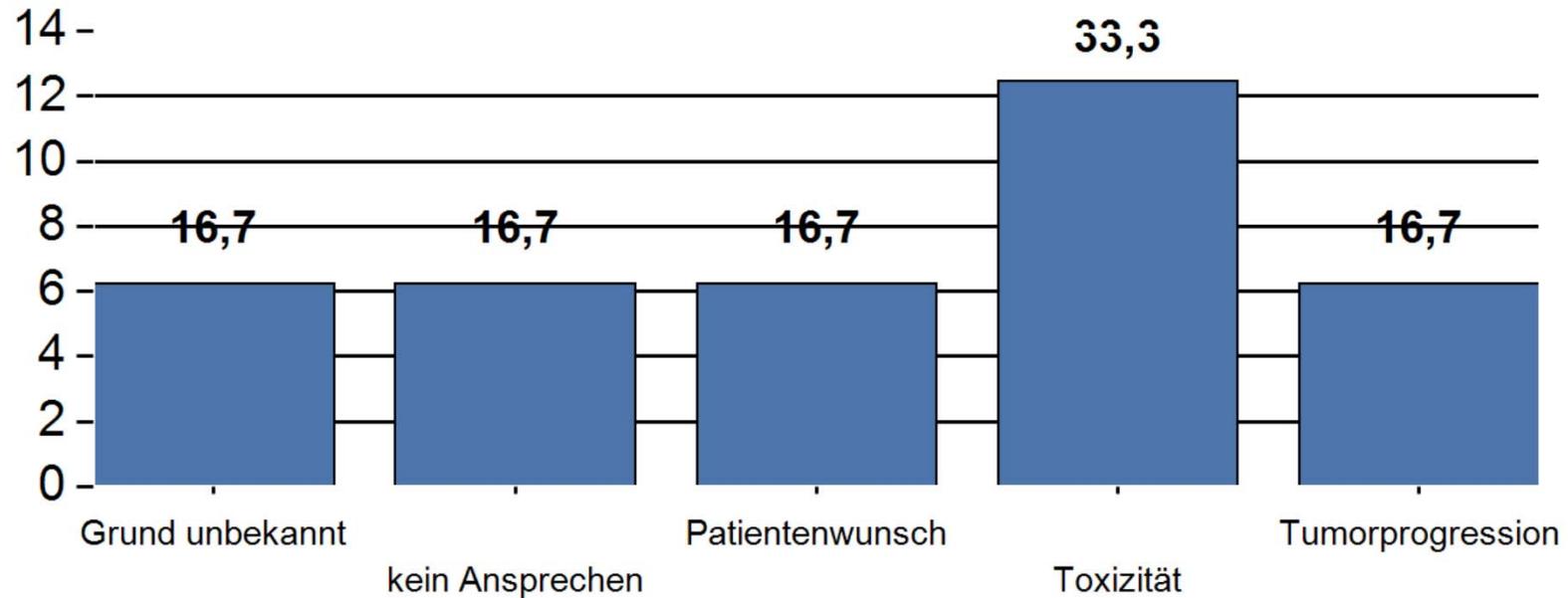
# Präoperative Therapie

n= 67



# Perioperative Therapie

Ursachen eines Therapiewechsels (% Patienten)



**n = 6**

**Alte Dias**

# Ernährung unter Chemotherapie oder Strahlentherapie

## S3-Leitlinie Magenkarzinom 2011

- Keine routinemäßige parenterale oder enterale Ernährungstherapie während Chemo- oder Strahlentherapie
- Eine Ernährungstherapie sollte regelmäßig erfolgen, wenn die normale Nahrungsaufnahme unzureichend ist, um einer mit Mangelernährung assoziierten Prognoseeinschränkung entgegenzuwirken.

# Präoperative Chemotherapie

## Therapieart und -dauer

Schema	Intervall (Tage)	Pat. n	Anzahl der Zyklen		
			Min.	Med.	Max.
PLF	49-56	27	1	2	4
ECF	21	35	1	3	6
ECX	21	9	3	3	6
EOX	21	12	2	3	4
FLO	42	2	2	2	2
FLOT	14	10	1	5	8
FUFOX	49	1	2	2	2
XC	21	1	2	2	2

# Ergebnisse nach Resektion

n= 91

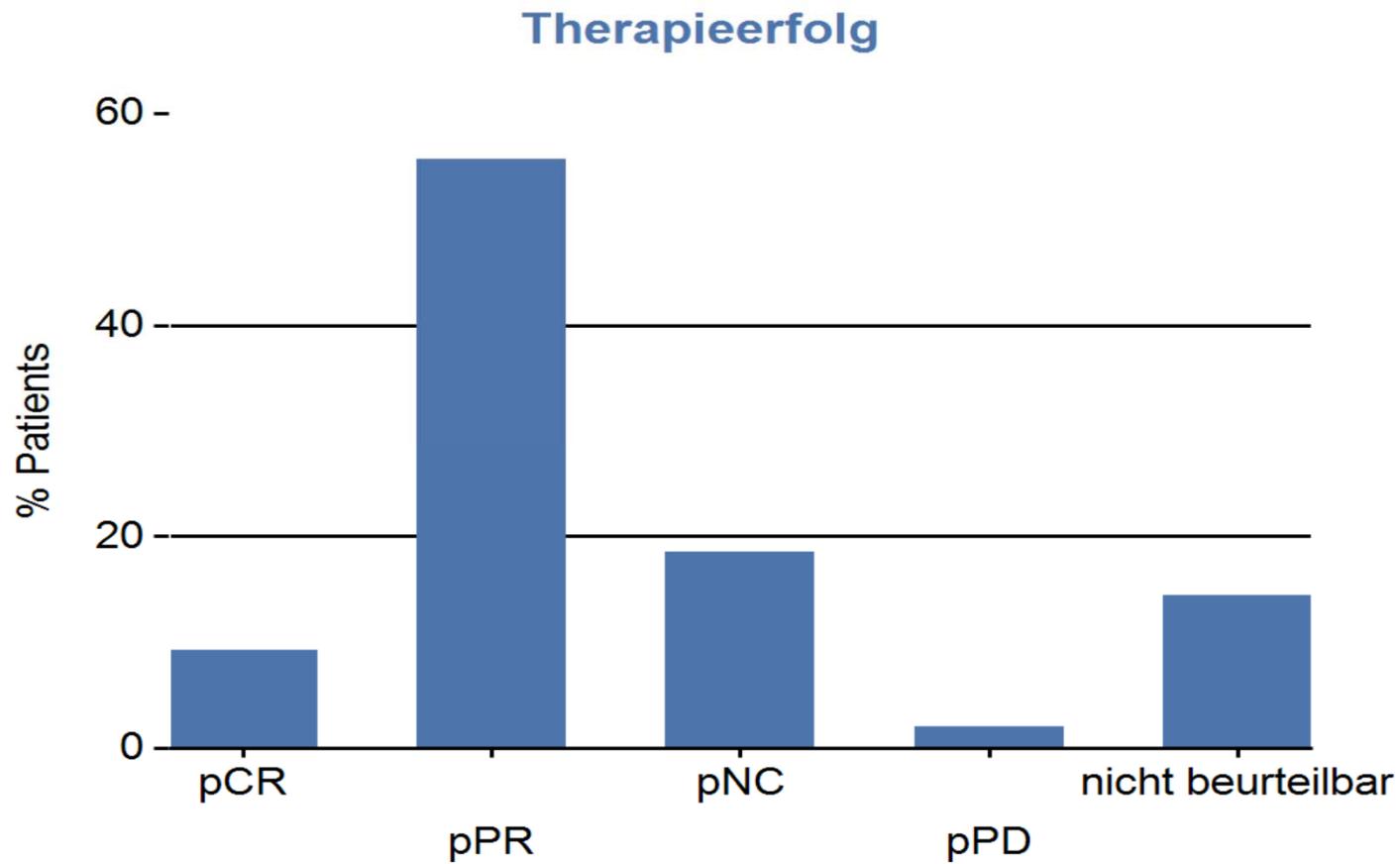
## Resektionsgrad

R0	82	90,1%
R1	4	4,4%
Rx	5	5,5%

## Anzahl entnommener Lymphknoten

≥ 10 LK	81	89%
0 - 9 LK	1	1,1%
k.A.	9	9,9%

# Remissionsgrad nach neoadjuvanter Chemotherapie

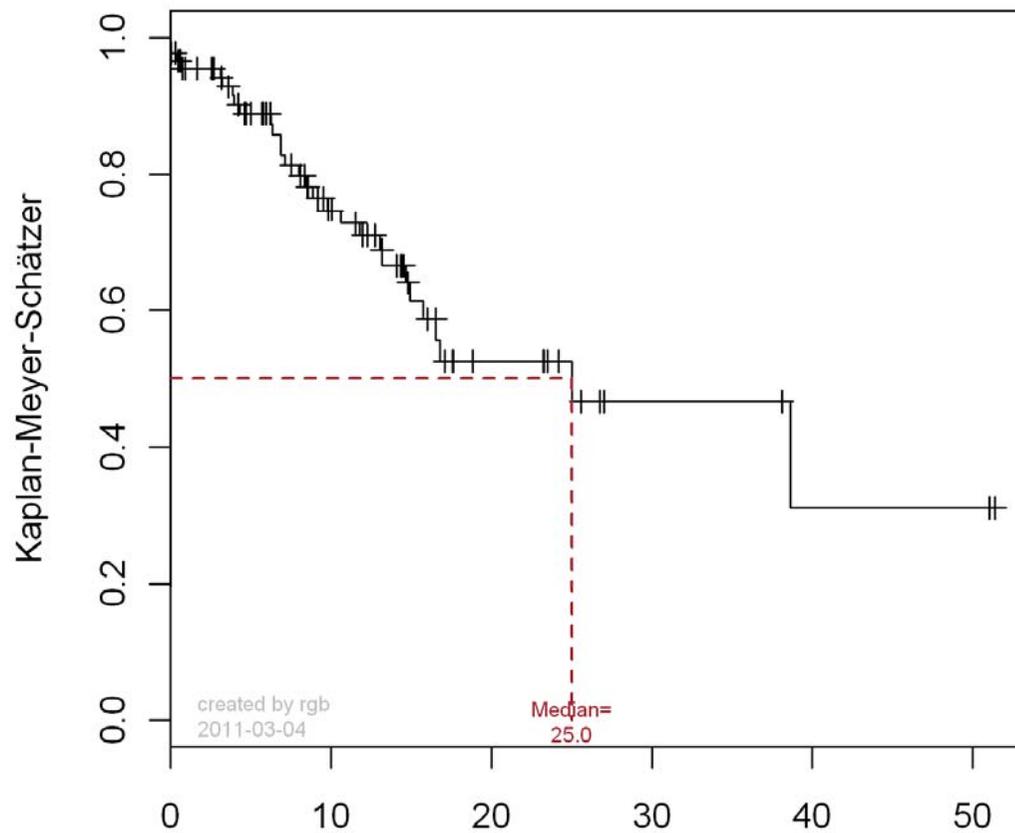


N	9	54	18	2	14
%	9,3	55,7	18,6	2,1	14,4

# DFS

Krankheitsfreies Überleben - Gesamtprojekt

n = 91



n = 3 Rezidive

n = 9 Fernmetastasierungen

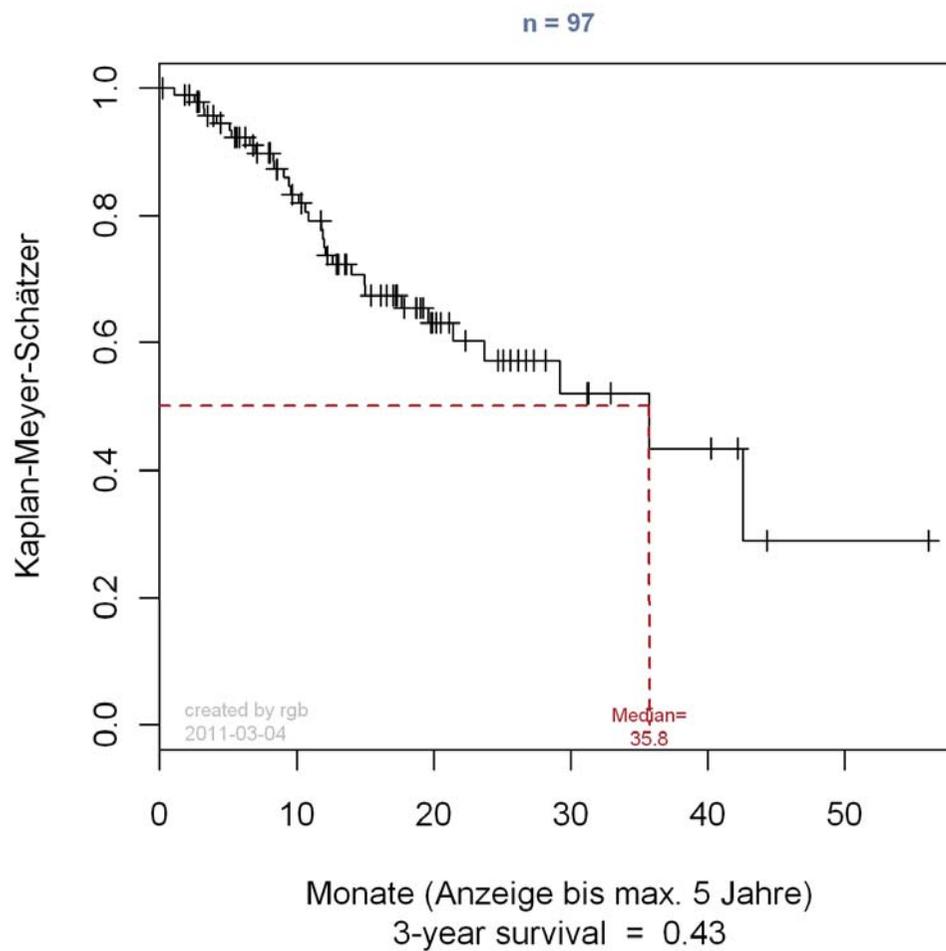
n = 1 Zweitneoplasie

Monate (Anzeige bis max. 5 Jahre)  
3-year survival = 0.47

n = 6 keine OP, da  
KV bzw. Tod

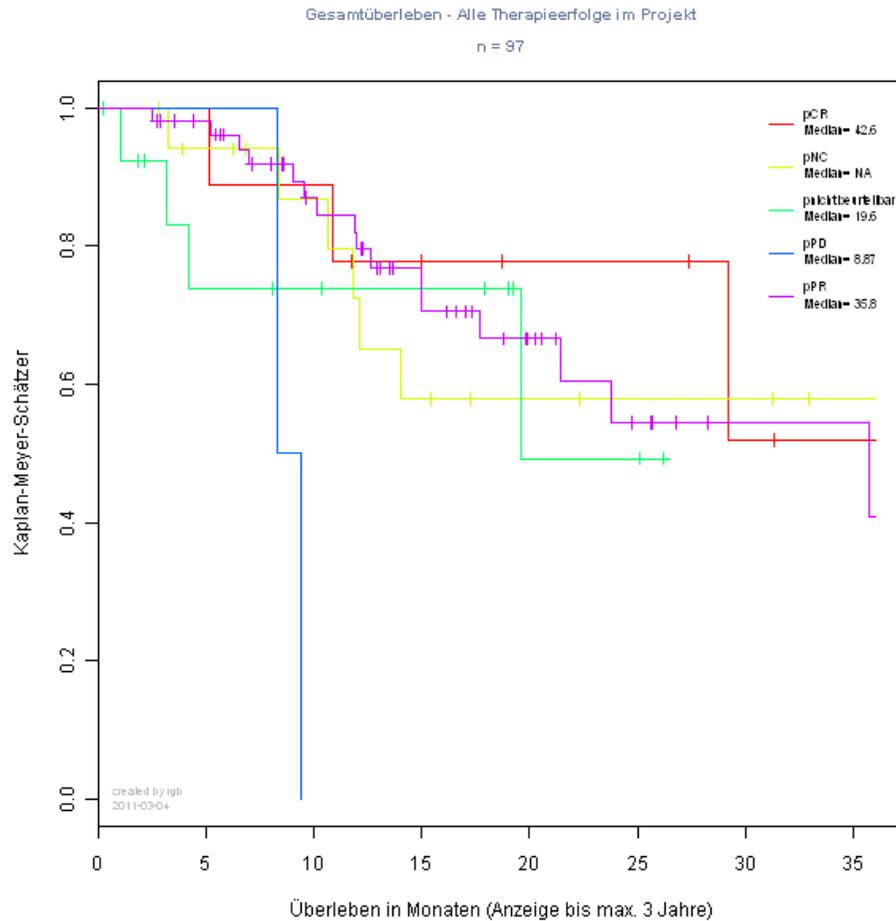
# Überleben

Gesamtüberleben - Alle Patienten im Projekt



n = 32 (33%) verstorben

# Überleben nach Therapieerfolg



**pCR (n = 9) 42,6 Monate**

**pPR (n = 54) 35,8 Monate**

**pNC (n = 18) na Monate**

**pPD (n = 2) 8,9 Monate**

# Ergebnisse der neoadjuvanten Chemotherapie im Vergleich

<b>Studie</b>	<b>n</b>	<b>R0</b>	<b>3J DFS</b>	<b>5J ÜL</b>
<b>MAGIC 2006</b>				
Ctx-Op-Ctx	250	69%		36 Mo
OP	253	66%		23 Mo
<b>ACCORD 2007</b>				
Ctx-OP-Ctx	113	84%	40 %	38 %
OP	111	73%	25 %	24 %
<b>PIO 2011</b>	91	90%	47%	-

# Schlussfolgerungen aus dem Qualitätssicherungsprojekt 3/2001 Palliative Erstlinientherapie

1. Die palliative Chemotherapie des metastasierten Magenkarzinoms unter ambulanten Bedingungen in Schwerpunktpraxen wird von den Patienten akzeptiert und ist bezüglich Therapieansprechen (CR+PR= 32%; CR+PR+NC= 68%), Therapiesicherheit und Überlebensgewinn (OS 11 Monate) äquieffektiv zu publizierten Studiendaten.
2. Eine palliative Chemotherapie ist auch im höheren Lebensalter (31% > 70 Jahre) effektiv und mit einem Überlebensgewinn verbunden.
3. Als Qualitätsindikatoren für die palliative Chemotherapie sind der Remissionsgrad, die therapiebedingte Toxizität, die Zunahme des Körpergewichts und eine Besserung des Allgemeinzustandes zu diskutieren.

# Schlussfolgerungen aus dem Qualitätssicherungsprojekt 3/2001 Palliative Erstlinientherapie

4. Die eingesetzten Therapieschemata unterscheiden sich z.T. deutlich im Nebenwirkungsspektrum sowie graduell im Ansprechen und Überleben.
5. Mit dem *PLF-Protokoll* (54%) wurde unter den „klassischen“ Protokollen das längste mediane Überleben (12,5 Monate) bei guter Verträglichkeit erreicht - allerdings bei vergleichsweise jüngeren und Patienten in besserem Allgemeinzustand.
6. Unter den Therapiekombinationen der neueren Generation (u.E. von Capecitabin, Oxaliplatin, Docetaxel) ragt die Effektivität des FLOT-Protokolls (OS 15,4 Monate) bei moderater Verträglichkeit heraus.

# Schlussfolgerungen

## Qualitätssicherungsprojekt 3/2001

### Präoperative Chemotherapie

1. Die präoperative Chemotherapie erwies sich als durchführbar bei akzeptabler Toxizität
2. Die Ergebnisse sind bezüglich R0-Resektionsrate, krankheitsfreiem Überleben und Gesamtüberleben gut vergleichbar mit publizierten Studiendaten

# Neoadjuvante Chemotherapie

## Ziele

1. Bei primär nicht resektablen Tumoren
  - Tumorverkleinerung
  - Erhöhung der R0-Resektionsrate (40-50%)
  - verbessertes Überleben (16 → 24 Monate bei R0-Resektion (Rosen et al. 1995))
2. Bei potentiell R0-resektablen Stadien II-III
  - Verbessertes 5-Jahres-Überleben

MAGIC-Studie: 23 → 36 Monate

ACCORD-Studie 2011: 24 → 38 Monate