

# **Das fortgeschrittene/metastasierte Magenkarzinom**

## **Studienergebnisse und etablierte Behandlungsverfahren in der Praxis**

Zwischenbericht des PIO-Projektes zur  
Qualitätssicherung  
Beginn 2003, Stand 21.12.2009

Projektleiter: Dr. V. Lakner  
Rostock

Logistik: rgb Onkologisches Management  
GmbH, Sarstedt

# Qualitätssicherungsprojekt Magenkarzinom

Geplante Fallzahl: 100 → 500 → 1000

Erster Einschluss: 20.10.2003

## **Stand am 20.12.2009**

64 beteiligte Praxen

714 angemeldete Patienten

511 dokumentierte Fälle (72%)

474 bisher ausgewertet (66%)

- davon 407 1st-line
- davon 363 PLF bzw. AIO-haltige Schemata
- 292 (71,7% verstorben)

## Teilnehmende Praxen

<b>Praxis</b>	<b>angemeldet</b>	<b>ausgewertet</b>	<b>Anteil</b>
Hayungs/Innig; Rheine	33	31	7,6%
Müller; Leer	32	28	6,9%
Wehmeyer/Lerchenmüller/Kratz-Albers; Münster	39	29	7,1%
Valdix; Schwerin	28	25	6,1%
Kairis; Greifswald	27	21	5,2%
Schmidt/Schweigert/ Schneider-Obermayer; Berlin	22	21	5,2%
Eschenburg/Wilhelm; Güstrow	27	20	4,9%
Blumenstengel; Eisenach	23	18	4,4%
Lakner/Decker; Rostock	20	17	4,2%
Hutschenreuther/Sauer; Nordhorn	15	14	3,4%
Uhle/Müller/Kröning; Magdeburg	14	14	3,4%
Spohn/Möller; Halle	15	12	2,9%
Grundeis/Teich; Chemnitz	14	13	3,2%
Däßler; Freital	15	12	2,9%
Schwindt; Plauen	18	10	2,5%
Siegmund/Penke; Damme	10	9	2,2%
Tessen; Goslar	11	9	2,2%
Kepler/Wußling; Nordhausen	8	8	2,0%
Otremba/Reschke/Zirpel/Kühn; Oldenburg	12	6	1,5%
Tschechne/Luft/Jordan; Lehrte	13	8	2,0%
Domagalski/Hegge; Osnabrück	10	6	1,5%

...

# **Ziele des Qualitätssicherungsprojektes – Fortgeschrittenes Magenkarzinom**

## **Primäres Ziel**

Einhaltung von Therapie- und Qualitätsstandards

## **Sekundäre Ziele**

Tumoransprechen

Gesamtüberleben

Progressionsfreies Überleben

Erfassung der Nebenwirkungen

# Qualitätssicherungsprojekt Magenkarzinom

## Einschlusskriterien

- Histologisch gesichertes Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Überganges
- Fortgeschrittenes Krankheitsstadium
- Z.n. R2-Resektion
- Tumorrezidiv
- Keine vorherige Chemotherapie im metastasierten Stadium

# **Qualitätssicherungsprojekt Magenkarzinom**

## **Therapiedauer**

Bis zum maximalen Therapieansprechen plus 6  
Wochen Konsolidierung

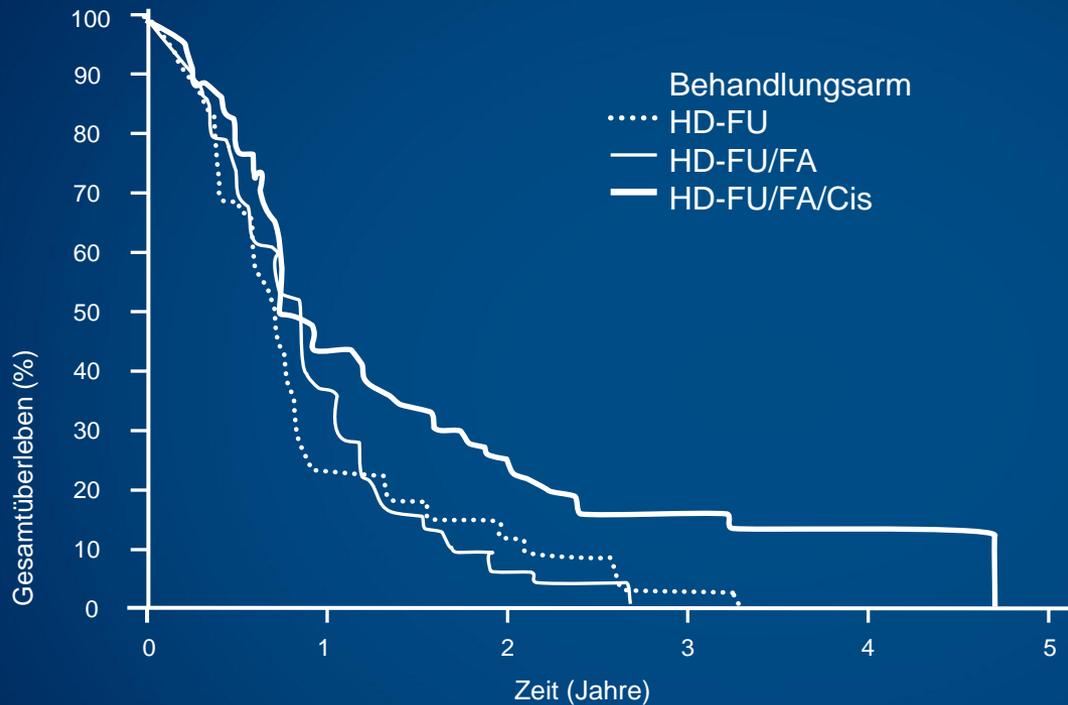
**Kontrolle** des Therapieansprechens  
nach jeweils 6 Wochen

# Chemotherapie versus Best Supportive Care (BSC)

## Studienübersicht

	Therapie	Patienten (n)	Überleben (Monate)
<b>Murad <i>et al.</i>, 1993</b> Cancer 1993; 72(1): 37–41.	<b>FAMTX</b>	<b>40</b>	<b>9</b>
	<b>BSC</b>		<b>3</b>
<b>Scheithauer <i>et al.</i>, 1996</b> Ann Hemato 1996; 73(suppl II): A181.	<b>ELF</b>	<b>37</b>	<b>7.5</b>
	<b>BSC</b>		<b>4</b>
<b>Pyrhonen <i>et al.</i>, 1995</b> Br J Cancer. 1995;71(3): 587–591.	<b>FEMTX</b>	<b>41</b>	<b>12</b>
	<b>BSC</b>		<b>3</b>
<b>Glimelius <i>et al.</i>, 1997</b> Ann Oncol. 1997;8(2): 163–168.	<b>ELF</b>	<b>61</b>	<b>8</b>
	<b>BSC</b>		<b>5</b>

# Monotherapie vs. Kombinationen AIO / EORTC – Studie



	n = 127	RR	OS, Monate
FU		6%	7,1
FU/FA		25%	8,9
FU/FA/Cis		46%*	9,7

# Standards beim metast. Magenkarzinom

## 2-er Kombinationen

	n	RR (%)	Überleben (M)	
<b>ELF</b>	132	9	7,2	Vanhoefter <i>et al.</i> 2000, J Clin Oncol, 18(14): 2648-2657 (EORTC trial 40902)
<b>FUP</b>	134	20	7,2	
<b>FAMTX</b>	133	12	6,7	
<b>PLF</b>	46	<b>45,7<sup>#</sup></b>	<b>9,7</b>	Lutz <i>et al.</i> 2007, J Clin Oncol 25(18), 2580-2585 (EORTC trial 40953)
<b>FU/FA</b>	48	25	8,9	
<b>FU</b>	33	6,1	7,1	
<b>ECF</b>	121	<b>46<sup>#</sup></b>	<b>8,7<sup>#</sup></b>	Waters <i>et al.</i> 1999, Br J Cancer 80(1/2): 269-272
<b>FAMTX</b>	116	21	6,1	
<b>ECF</b>	289	<b>42,4</b>	<b>9,4<sup>*</sup></b>	Ross <i>et al.</i> 2002, J Clin Oncol 20: 1996-2004
<b>MCF</b>	285	44,1	8,7	

# Unterschied statistisch signifikant / \* QoL besser

# Generation der „Ersatzstudien“

## Cisplatin / 5-FU → Irinotecan / 5-FU / Folinsäure

V303 (Dank *et al.*, 2008)

n = 333

## 5-FU → Capecitabin

Kang-Studie

n = 316

REAL-2 Studie

n = 1002

## Cisplatin / 5-FU → Oxaliplatin / 5-FU

FLO vs. FLP Frankfurt / AIO

n = 220

REAL-2-Studie

n = 1002

# Zusammenfassung

## Oxaliplatin

Oxaliplatin = Cisplatin (Effektivität)

Cunningham, D. *et al.* 2008, NEJM 358: 36-46

Al-Batran, S.-E. *et al.* 2008, JCO 28(9): 1435-1442

## Capecitabin

Capecitabin = infusionales 5-FU (Effektivität)

Cunningham, D. *et al.* 2008, NEJM 358: 36-46

Kang Y *et al.* 2009, Ann Oncol. 20: 666-73.

## Irinotecan

Aktive Substanz; keine signifikante Überlegenheit gegen CF

Dank *et al.*, 2008; Ann Oncol 19: 1450-1457

## Epirubicin

Aktive Substanz; Stellenwert in Addition zu Cisplatin/5-FU?

# TAX 325 Studie

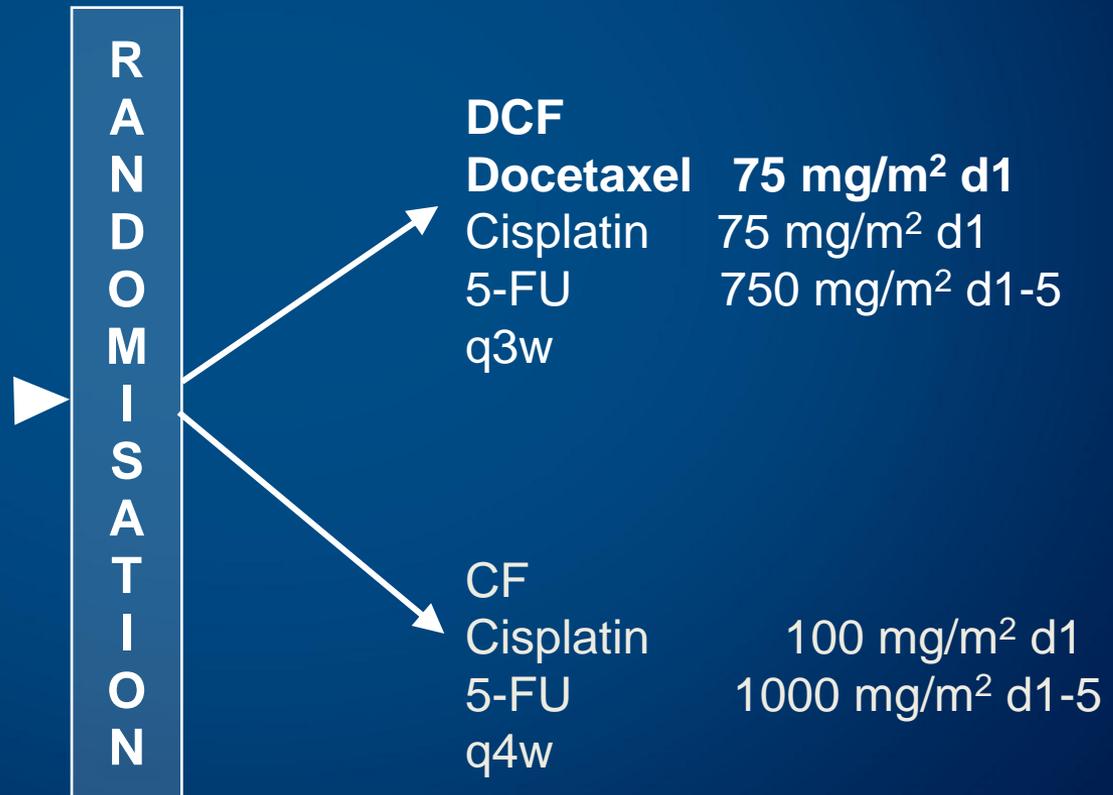
## Studiendesign

### Phase III Study of Docetaxel and Cisplatin plus Fluorouracil Compared with Cisplatin and Fluorouracil as 1st Line Therapy for Advanced Gastric Cancer: A Report of the V325 Study Group.

#### Stratifikation

- Zentrum
- Lebermetastasen
- Gastrektomie
- Messb. Läsion
- Gewichtsverlust

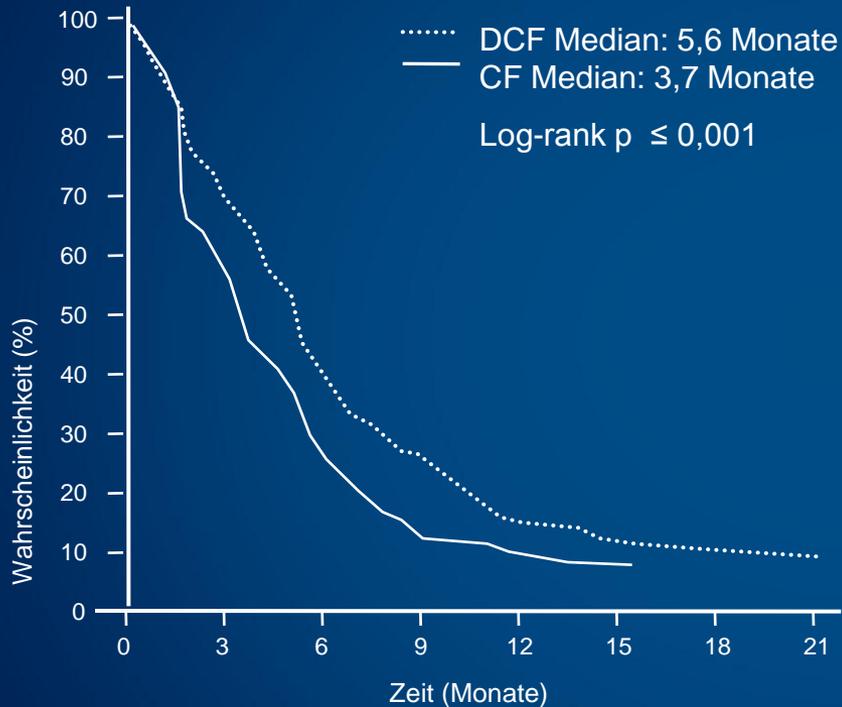
n = 457



# TAX 325 Studie

## Effektivität

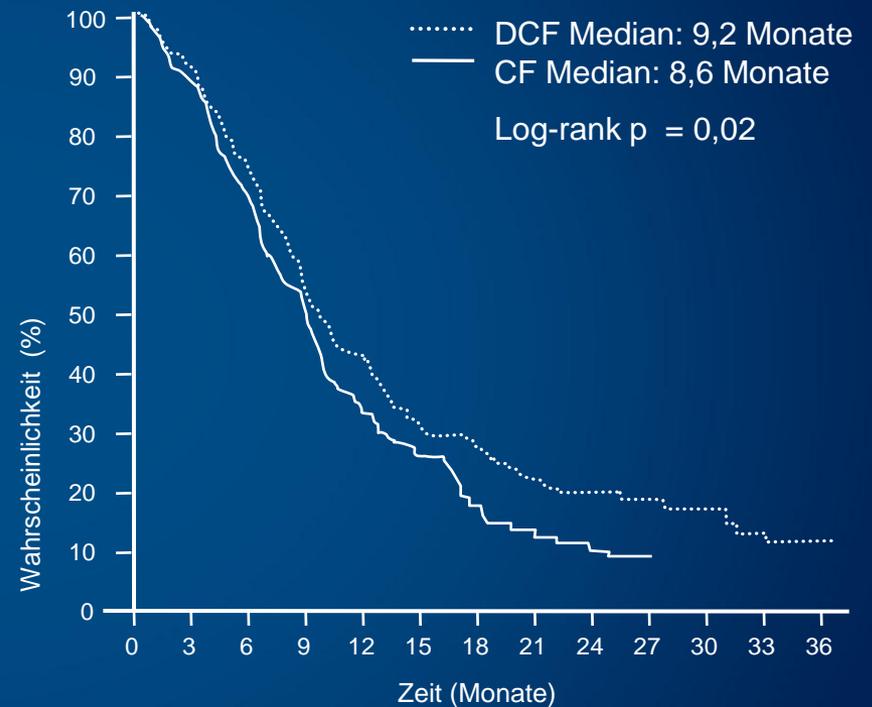
### Zeit bis zur Progression



No. Of subjects still at risk:

DCF	148	71	40	17	10	7	6
CF	119	42	18	10	5		

### Gesamtüberleben

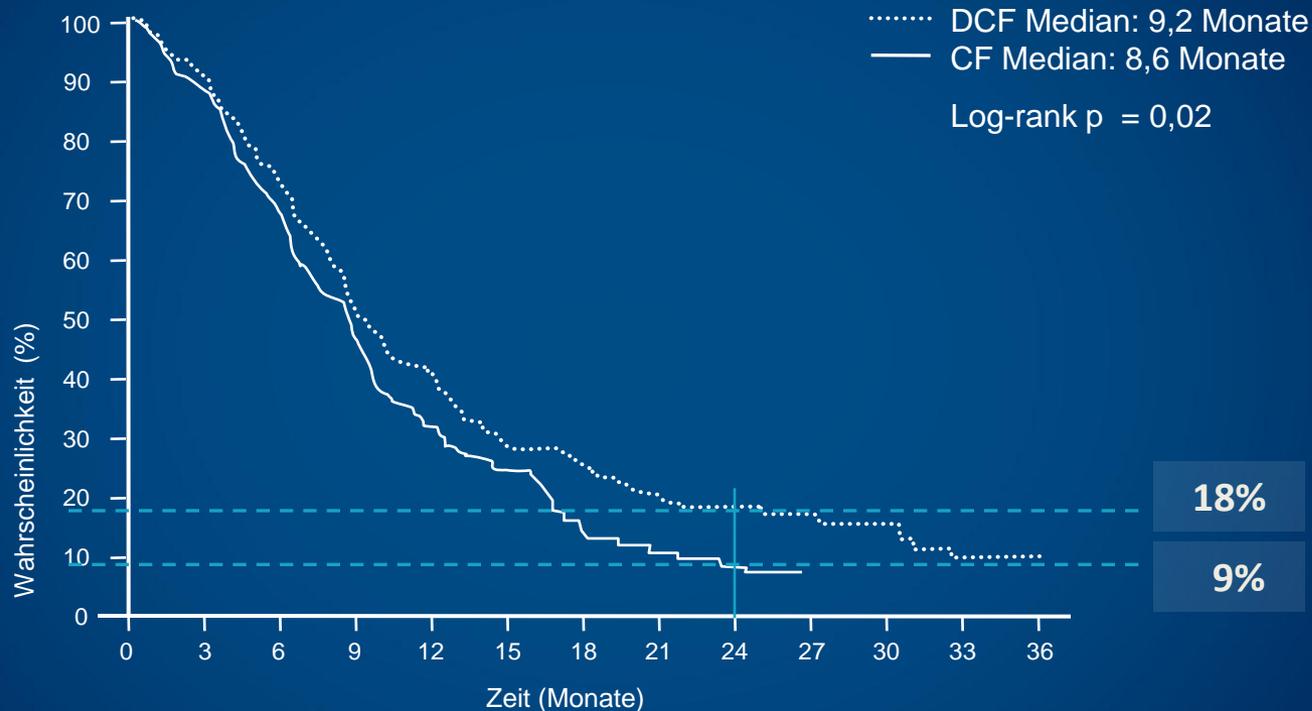


No. of subjects still at risk:

DCF	199	149	93	68	45	36	28	22	17	12	7	5
CF	195	136	87	54	35	17	11	8				

# TAX 325 Studie

## Gesamtüberleben



No. of subjects still at risk:

DCF	199	149	93	68	45	36	28	22	17	12	7	5
CF	195	136	87	54	35	17	11	8				

# TAX 325 Studie

## Febrile Neutropenie und neutropenische Infektion

Unter DCF häufiger als unter CF. Hämatologische unerwünschte Ereignisse Grad 3/4, unabhängig von G-CSF-Sekundärprophylaxe

Unerwünschtes Ereignis	Patienten (%)	
	CF (n = 224)	DCF (n = 221)
Neutropenie	57	82*
Febrile Neutropenie/neutropenische Infektion	12	29*
Anämie	26	18
Thrombozytopenie	13	8*

\*p < 0,05 vs. CF

# TAX 325 Studie

## DCF-Toxizität ist vorhersehbar und beherrschbar

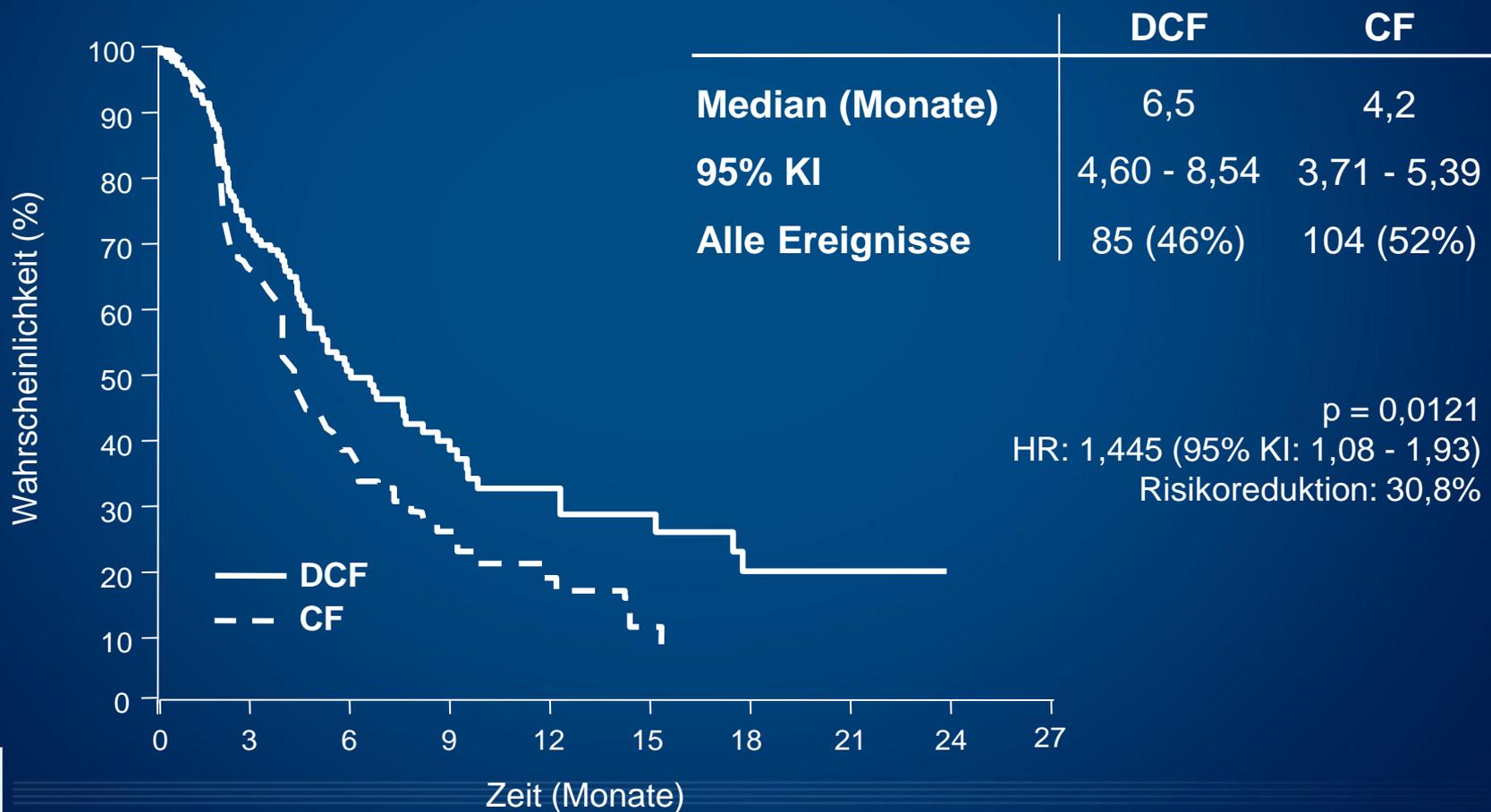
	DCF ohne G-CSF (n = 219)	DCF mit G-CSF (n = 41)
<b>% Patienten mit febriler Neutropenie/ neutropenischer Infektion</b>	28,3	12,2

Eine Prophylaxe mit G-CSF kann die Häufigkeit febriler Neutropenien und neutropenischer Infektionen unter DCF-Therapie auf das Niveau von CF senken.

# TAX 325 Studie

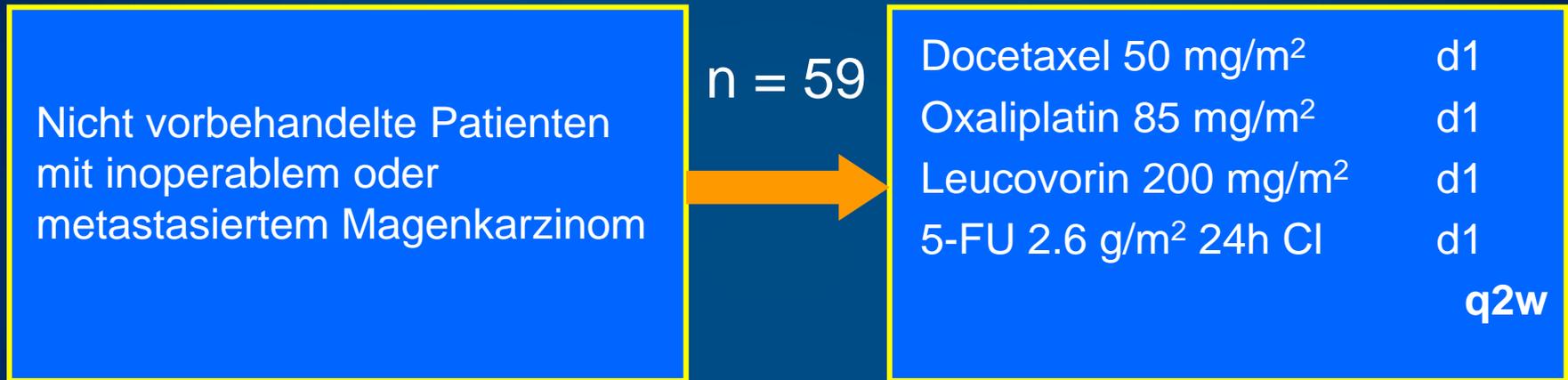
## Zeit bis zur definitiven Verschlechterung

Verschlechterung des GHS um 5% (EORTC QoL-C30)



# FLOT Studiendesign

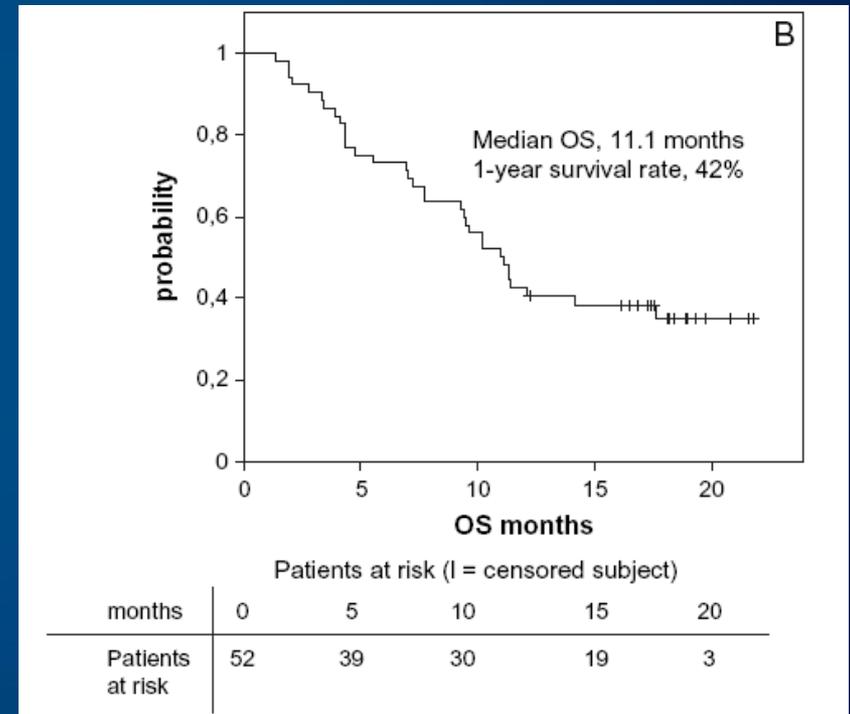
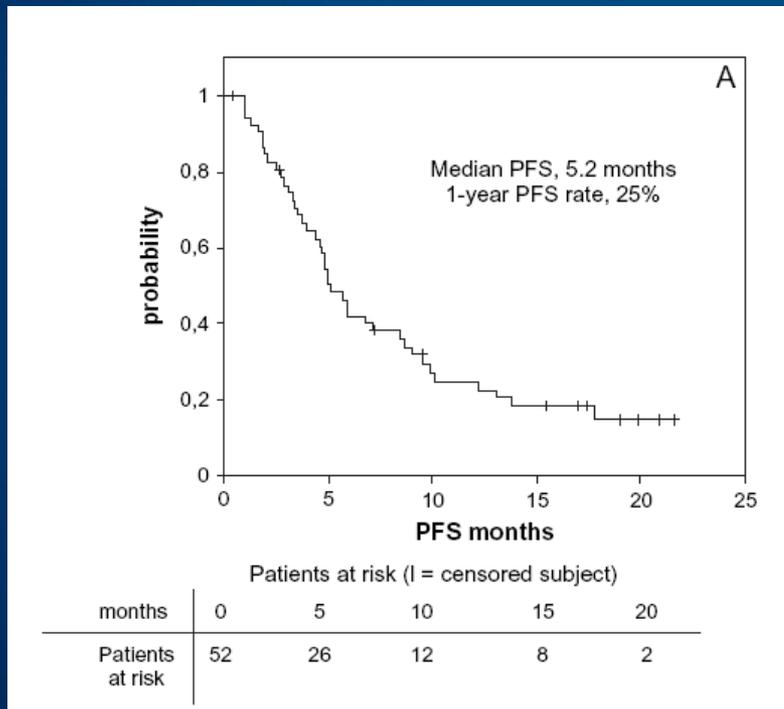
## Frankfurter, multizentrische, einarmige, Phase II Studie



CT Scans wurden alle 6 Wochen durchgeführt, die Behandlung wurde fortgeführt bis zur Progression, bis zur limitierenden Toxizität oder bis 9 Zyklen vollendet waren. In einzelnen Fällen konnte die Behandlung über 9 Zyklen hinaus erfolgen.

Die Patienten erhielten eine prophylaktische Antiemese und Dexamethason. Eine prophylaktische G-CSF-Gabe wurde nicht verabreicht.

# FLOT: PFS und Gesamtüberleben



# PIO-Projektes 2003 → 2006

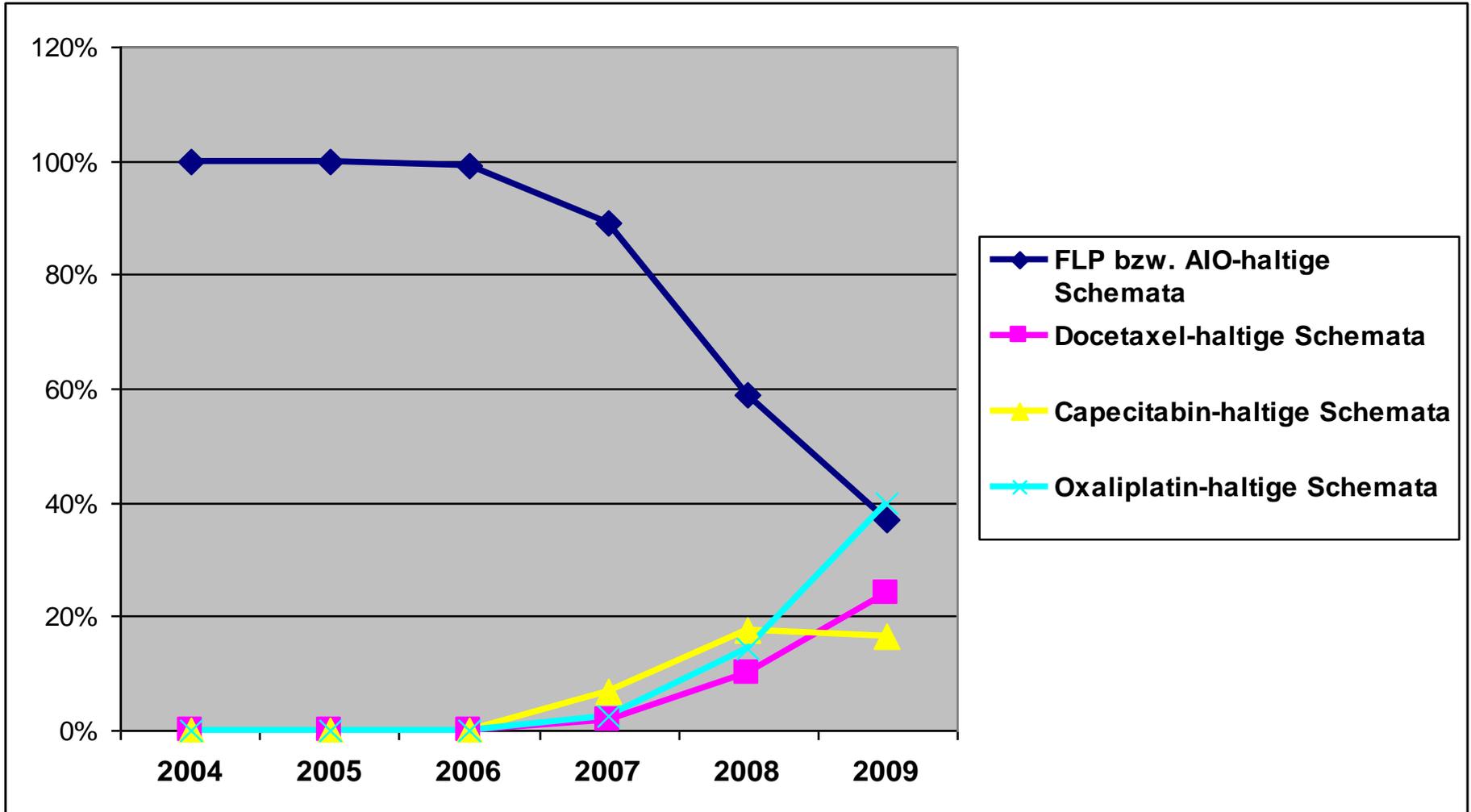
## Palliative Therapie

### des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (1st line)

1. PLF (Wilke 1995)
2. HD-FU/FA (Vanhoefer 1994)
3. Mitomycin/FU/FA (Hofheinz 2002)
4. Irinotecan/FUFA (Möhler 2003)

- 
5. ECF
  6. TPF (TAX 325, Ajani 2005)
  7. TF (Hawkins 2003)
  8. FLOT (Al-Batran, 2006, AIO)
  9. XP (ML 17032, Kang 2006)
  10. ECX (REAL-2, Cunningham 2006)
  11. EOX (REAL-2, Cunningham 2006)

# Für Dia 11

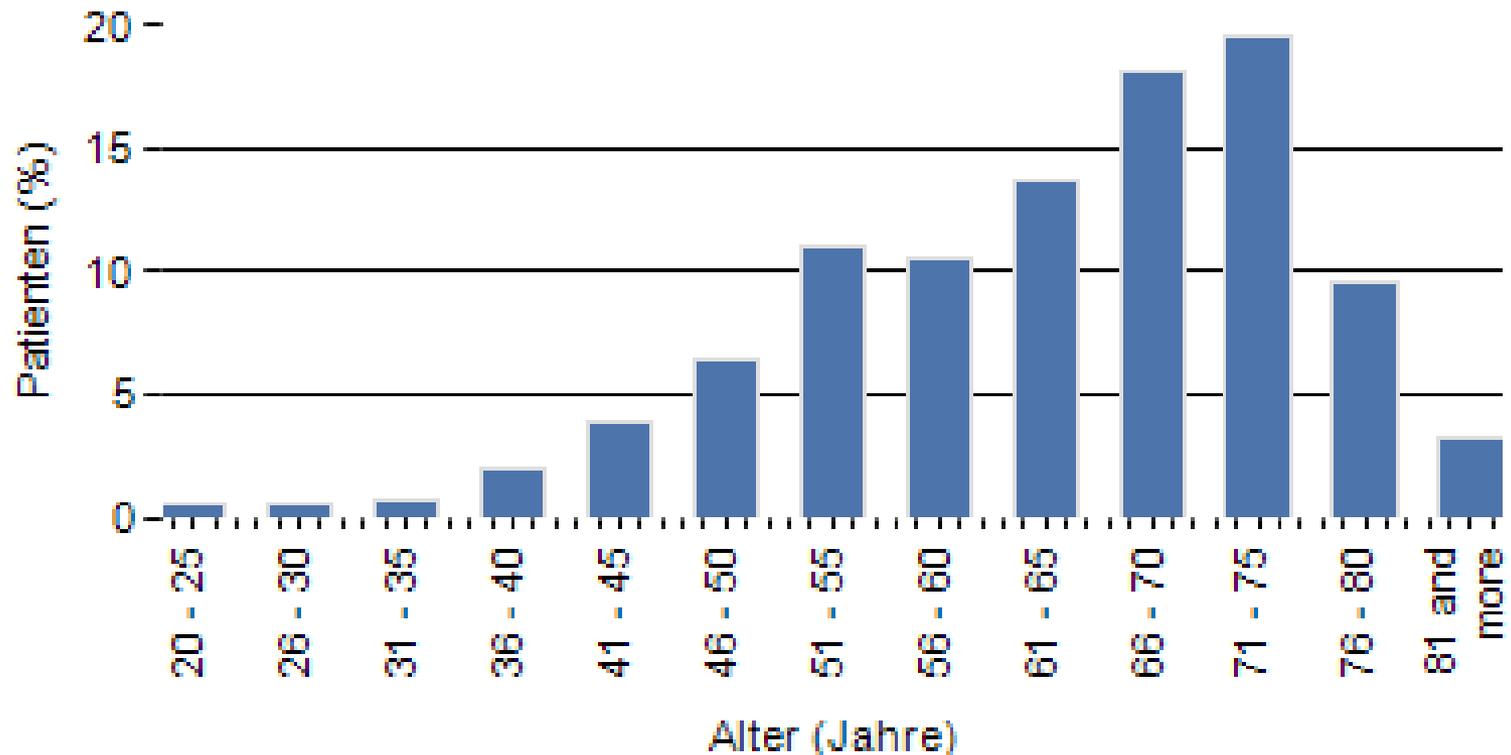


# Therapien der auswertbaren Patienten

	n	%
FLP	268	65,8
AIO	40	9,8
Irinotecan/AIO (ILF)	30	7,4
Mitomycin/AIO (MLF)	25	6,1
EOX	10	2,5
ECX	7	1,9
DCF	7	1,9
FLOT	6	1,5
ECF	5	1,2
XC	4	0,9
FLO	2	0,5
DOF, EOF, Docetaxel/AIO	je 1	0,2
Gesamt	407	100,0

# PIO-Projekt zum metastasierten Magenkarzinom – 1st-line

## Altersverteilung bei Therapiebeginn



Median: 66 Jahre; Anteil > 70 Jahre: 132 (32%)  
männlich 271 (67%), weiblich 136 (33%)

# Altersklassen bei Therapiebeginn

Alter	< 35 n (%)	35 – 50 n (%)	50 -70 n (%)	> 70 n (%)	Gesamt n (%)
PLF	5 (2)	38 (14)	158 (59)	67 (25)	268 (100)
AIO	0	2 (5)	13 (33)	25 (63)	40 (100)
ILF	0	3 (10)	13 (43)	14 (47)	30 (100)
MLF	0	0	10 (40)	15 (60)	25 (100)
E-Komb	0	5 (22)	10 (44)	8 (35)	23 (100)
XC	0	1 (25)	2 (25)	1 (25)	4 (100)
FLO(T)	1 (12)	0	5 (63)	2 (25)	8 (100)
DCF/DOF/DF	0	2 (22)	7 (78)	0	9 (100)
Gesamt(%)	6 (1,5)	51 (12,5)	218 (53,6)	132 (32,4)	407 (100)

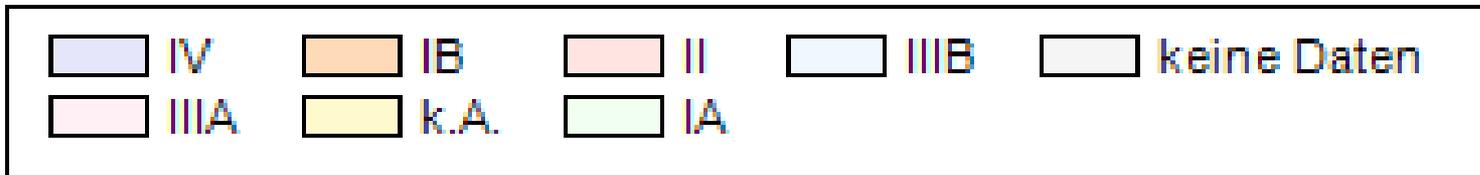
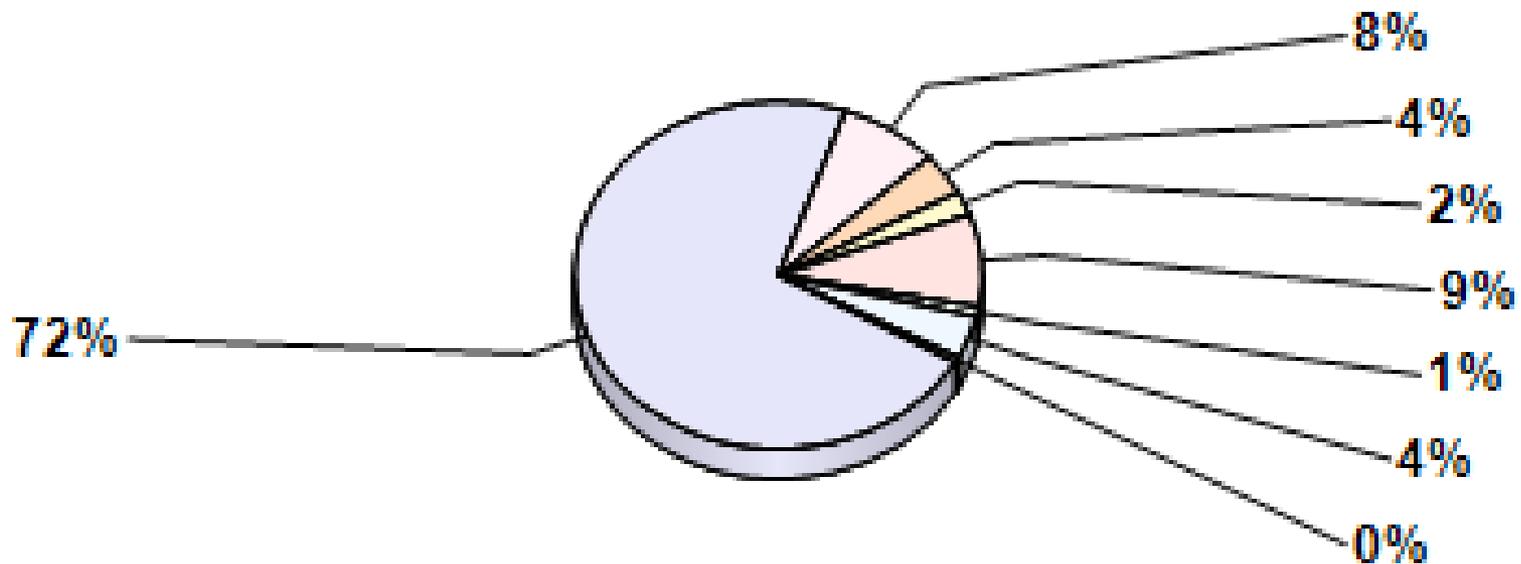
PLF: Cisplatin/FA/5-FU; AIO: FA/5-FU; I: Irinotecan; F: 5-FU, L: Folinsäure; M: Mitomycin;  
E-Komb: ECF, ECX, EOF, EOX; X: Xeloda; C: Cisplatin, O: Oxaliplatin; D und T: Docetaxel

# Allgemeinzustand bei Therapiebeginn (ECOG)

<b>ECOG</b>	<b>0 – 1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
	n (%)	n (%)	n (%)
PLF	213 (79)	55 (21)	0
5-FU/FA/Mito	17 (68)	8 (32)	0
AIO	21 (53)	18 (45)	1 (2)
5-FU/FA/Irino	21 (70)	9 (30)	0
<b>Gesamt</b>	<b>296 (72)</b>	<b>109 (27)</b>	<b>1 (1)</b>

# Krankheitsstadien bei Erstdiagnose nach UICC

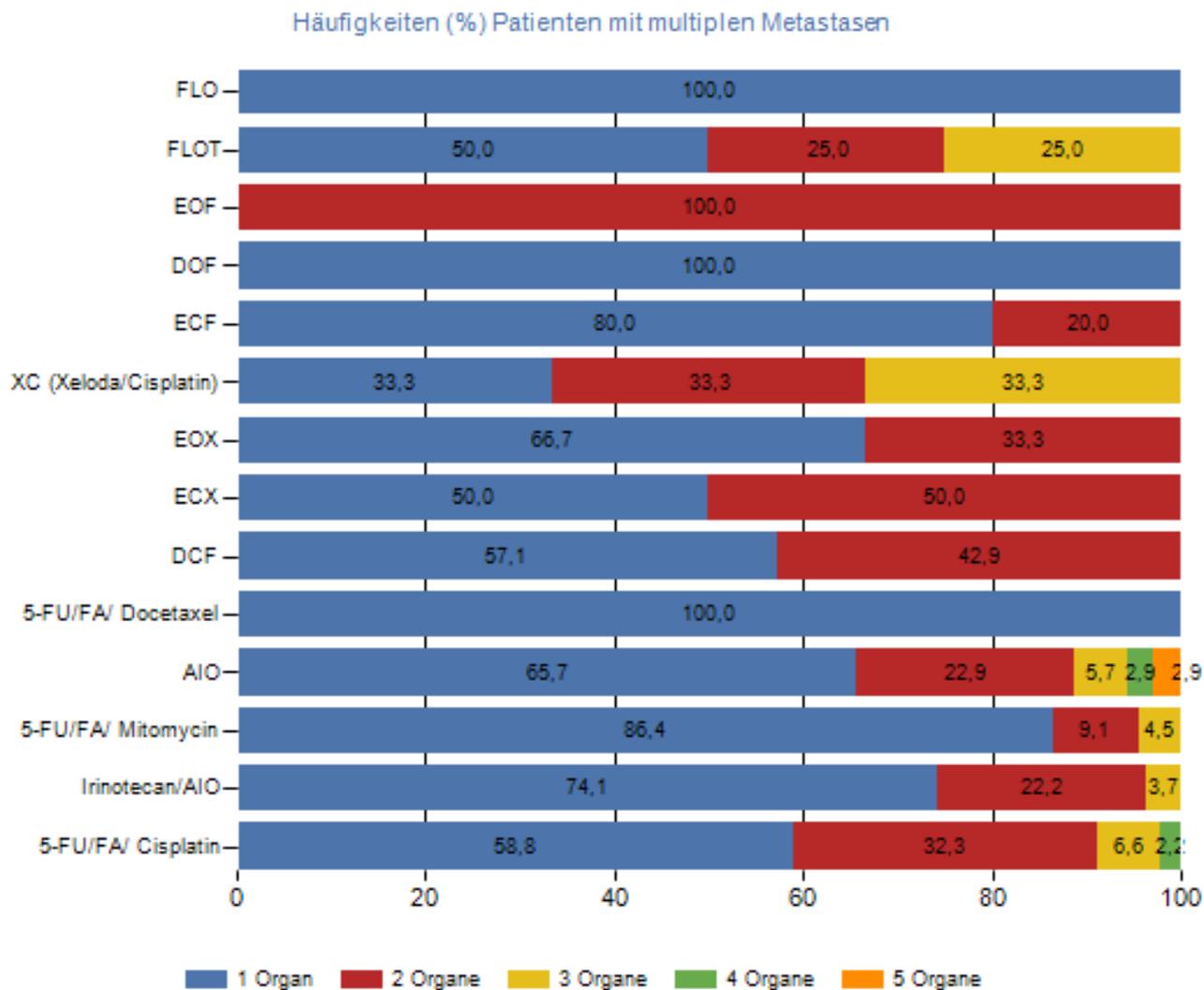
Verteilung der UICC Stadien



# Diagnosen

	<b>Kardia</b> n (%)	<b>Magen</b> n (%)
<b>Gesamt</b>	<b>36 (9)</b>	<b>371 (91)</b>

# Metastasenlokalisation



# Patienten mit Vorbehandlungen

Adjuvante Chemotherapie n = 13

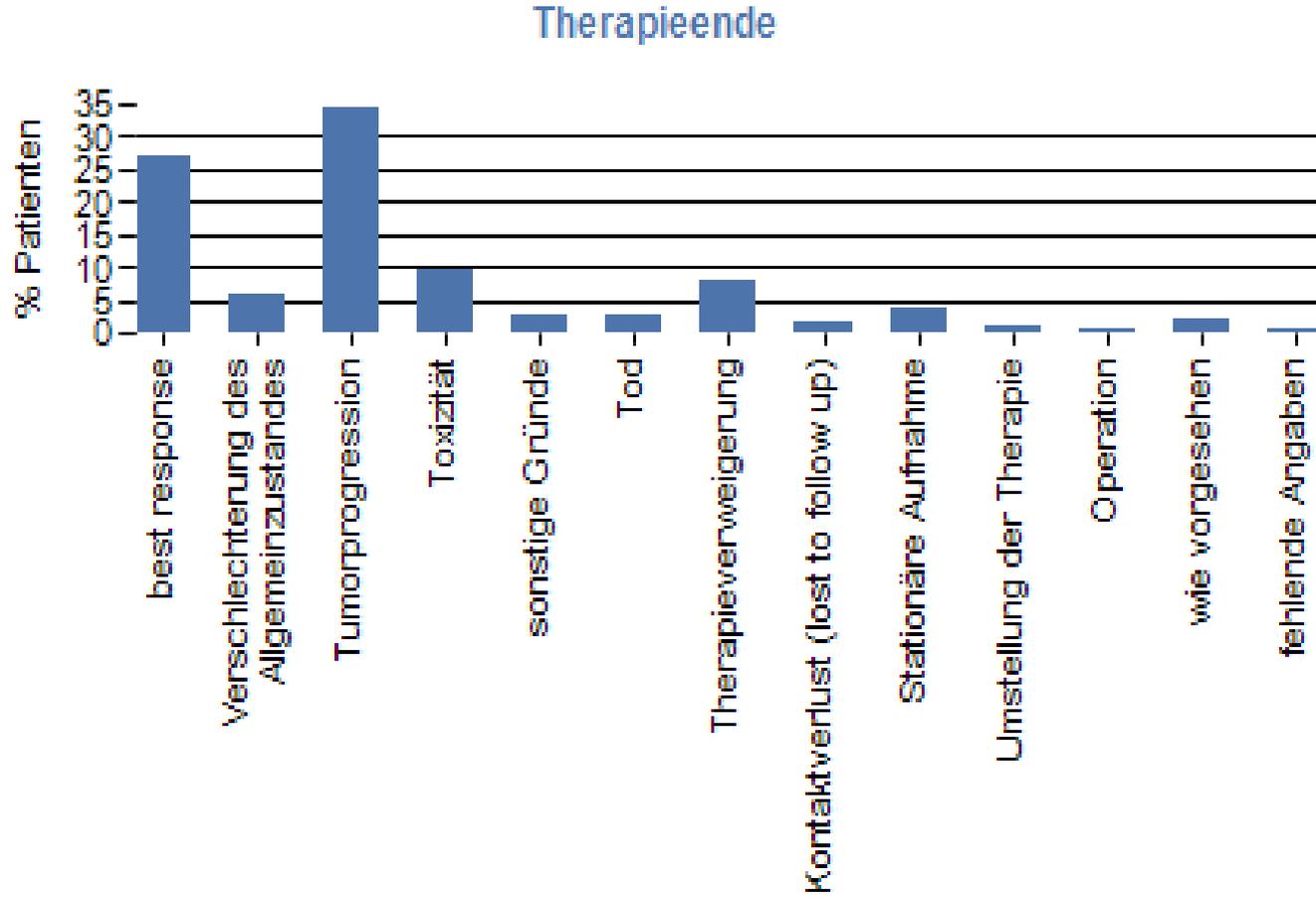
Adjuvante Radio-/Chemotherapie n = 8

Palliative Radiotherapie n = 3

# Therapiedauer

	n	Therapiedauer (Tage)
FLP	268	135 (1-449)
AIO	40	97 (7-499)
Irinotecan/AIO	30	133 (7-700)
Mitomycin/AIO	25	96 (7-413)
EOX	10	59 (35-167)
ECX	7	105 (1-177)
DCF	7	115 (4-217)
FLOT	6	127 (62-203)
ECF	5	71 (39-147)
XC	4	105 (48-121)
FLO	2	80 (42-119)
DOF, EOF, Docetaxel/AIO	je 1	176/119/140
Gesamt	407	<b>median 126 (1-700)</b>

# Gründe für Therapiebeendigung



# Therapieverschiebungen

(% der Zyklen)

	< 2 Wo	≥ 2 Wo	Gesamt
PLF	12,2	6,6	18,8
5-FU/FA/Mito	18,7	10,6	29,3
AIO	16,3	6,8	23,1
5-FU/FA/Irino	22,3	7,2	29,5

# Patienten mit Dosisreduktionen

## Dosisreduktion nach Substanzen

	<b>Patienten gesamt [n]</b>	<b>FU [%]</b>	<b>FS [%]</b>	<b>CP [%]</b>	<b>MM [%]</b>	<b>IR [%]</b>
PLF	268	8	6	10	-	-
MLF	25	24	16	-	28	-
AIO	40	23	2	-	-	-
ILF	30	10	13	-	-	17

CP= Cisplatin; FU= 5-Fluorouracil; FS= Folinsäure;  
MM= Mitomycin C, IR= Irinotecan

# Dosisreduktionen nach Gründen

(% der Patienten)

	<u>n</u>	HNw	NHNw	Sonst.	Gesamt
PLF	268	4,1	3,7	6,3	14,1
MLF	25	16,0	16,0	4,0	36,0
AIO	40	2,5	10,0	10,0	22,5
ILF	30	6,7	10,0	16,7	33,4
E-Komb.	23	4,3	8,6	4,3	17,2
XC	4	25,0	0	0	25,0
FLO(T)	8	0	25,0	12,5	37,5
DCF/DOF/DF	9	11,1	0	33,3	44,4
<b>Gesamt</b>		<b>5,2</b>	<b>6,1</b>	<b>7,9</b>	<b>19,2</b>

HNw= Hämatologische Nebenwirkungen

NHNw= Nichthämatologische Nebenwirkungen

Sonst= Sonstige Gründe

# Nichthämatolog. Toxizität CTC Grade 1-4

(% der Patienten, n = 363)

	PLF	MLF	AIO	ILF	Gesamt
Übelkeit	65,7	40,0	65,0	73,3	63,6
Diarrhö	31,3	32,0	40,0	70,0	37,1
Erbrechen	41,4	20,0	22,5	43,3	36,4
Schmerzen	33,6	28,0	45,0	36,7	34,2
Obstipation	12,7	4,0	22,5	6,7	12,0
PNP	11,6	0,0	2,5	6,7	10,8
Stomatitis	10,1	24,0	2,5	6,7	9,8
Infektion	8,6	24,0	4,3	6,7	9,3
Mukositis	10,4	24,0	7,5	10,0	11,3

# Nichthämatol. Toxizität CTC Grade 3/4

(% der Patienten, n = 363)

	PLF	MLF	AIO	ILF	Gesamt
Diarrhö	3,7/-	12,0/-	12,5/-	6,7/-	5,9/-
Stomatitis	0,4/-	4,0/4,0	-/-	-/-	0,7/0,5
Mukositis	-/-	8,0/-	-/-	-/-	1,0/-
Infektion	1,1/-	-/4,0	2,5/-	-/-	1,0/0,2
Neurotox.	0,4/0,4	-/-	-/-	-/-	0,5/0,2

# Hämatotoxizität CTC Grade 3/4

(% der Patienten, n = 363)

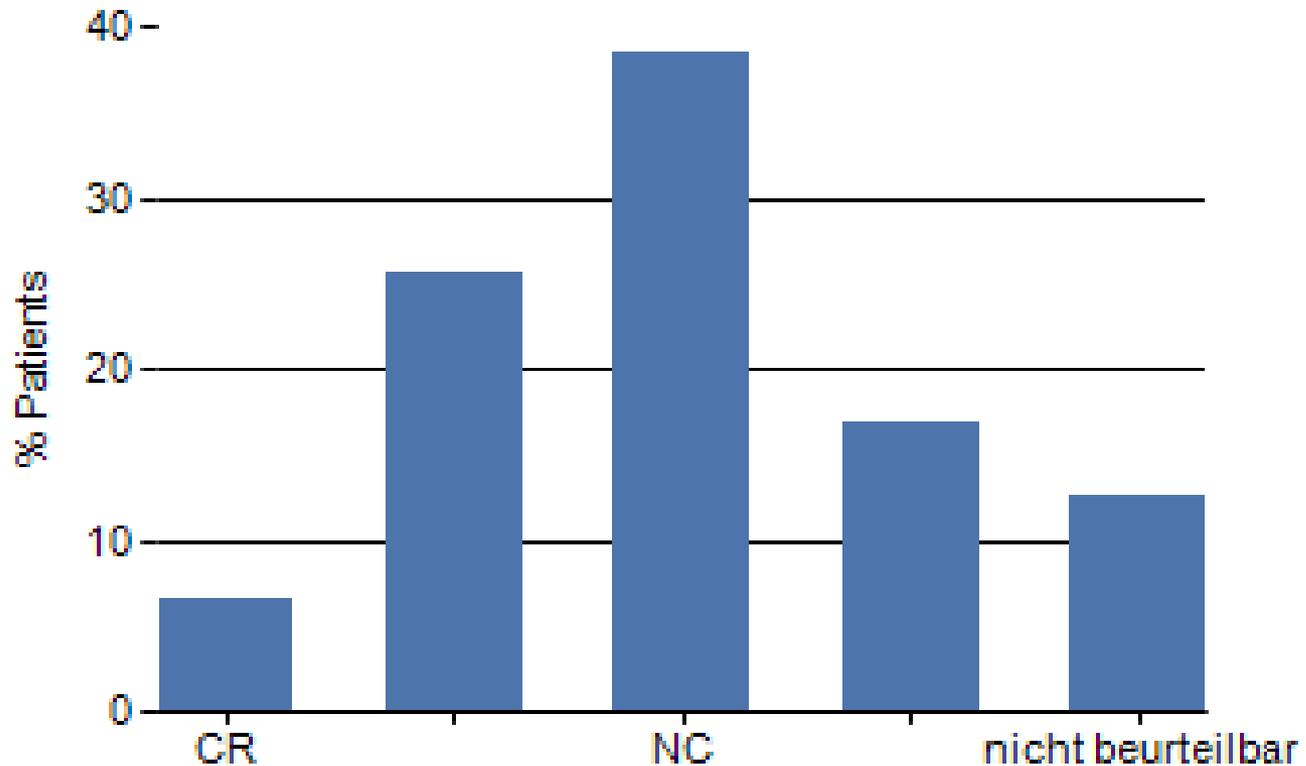
	PLF	MLF	AIO	ILF	Gesamt
Anämie	8,2/0,7	4,0/-	20,0/-	6,7/-	8,6/0,5
Leukopenie	3,7/-	28,0/4,0	2,5/-	-/-	6,4/0,5
Thrombopenie	0,7/1,1	8,0/-	2,5/-	3,3/-	1,5/1,7

# Häufigkeit stationärer Aufnahmen

Patienten (n= 407)

<b>Gründe</b>	<b>n</b>
Hämat. Nebenwirkungen	9
Nichthämat. Nebenwirkg.	29
Nicht- u. hämat. Nebenwirkg.	3
Keine Angaben	4
Sonstige	40
<b>Gesamt</b>	<b>85 (21%)</b>

## Therapieerfolg



27

104

154

53

69

6,6%

25,5%

37,8%

13,0%

17,0%

**Gesamtansprechen (CR+PR+NC): 69,9%**

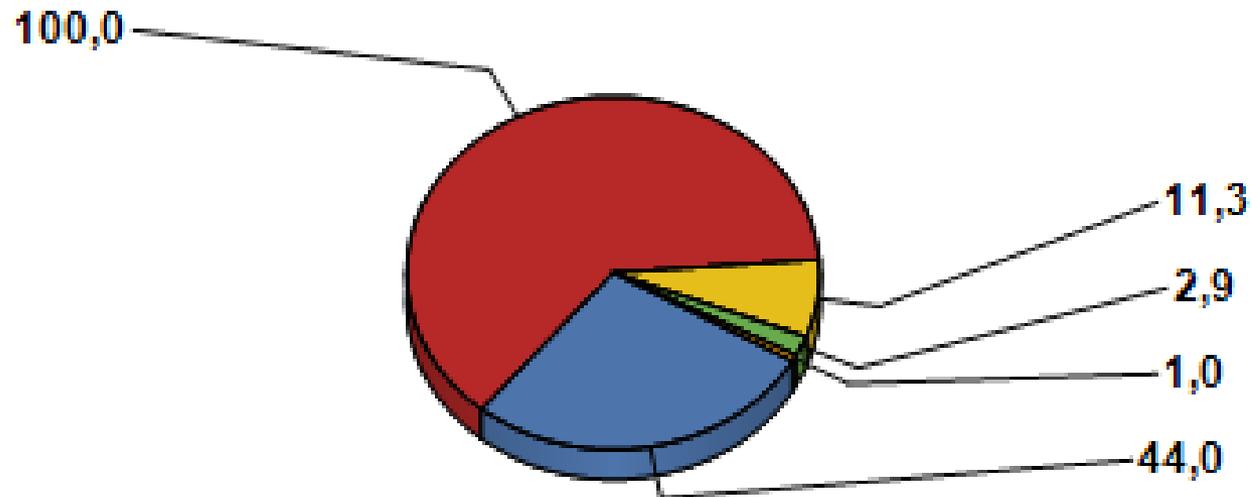
# Therapieansprechen in Untergruppen

Alter	n	CR + PR	NC	PD + nicht beurteilbar
PLF	268	96 (36%)	101 (38%)	71 (26%)
AIO	40	6 (15%)	19 (48%)	15 (38%)
ILF	30	7 (23%)	12 (40%)	11 (37%)
MLF	25	10 (40%)	8 (32%)	7 (28%)
E-Komb	23	5 (22%)	7 (30%)	11 (48%)
XC	4	3 (75%)	1 (25%)	0 (0%)
FLO(T)	8	2 (25%)	4 (50%)	2 (25%)
DCF/DOF/DF	9	2 (22%)	4 (44%)	3 (33%)
<b>Gesamt</b>	<b>407</b>	<b>131 (32%)</b>	<b>156 (38%)</b>	<b>120 (30%)</b>

PLF: Cisplatin/FA/5-FU; AIO: FA/5-FU; I: Irinotecan; F: 5-FU, L: Folinsäure; M: Mitomycin; E-Komb: ECF, ECX, EOF, EOX; X: Xeloda; C: Cisplatin, O: Oxaliplatin; D und T: Docetaxel

# Anzahl palliativer Therapien zum Zeitpunkt der Auswertung 12/09

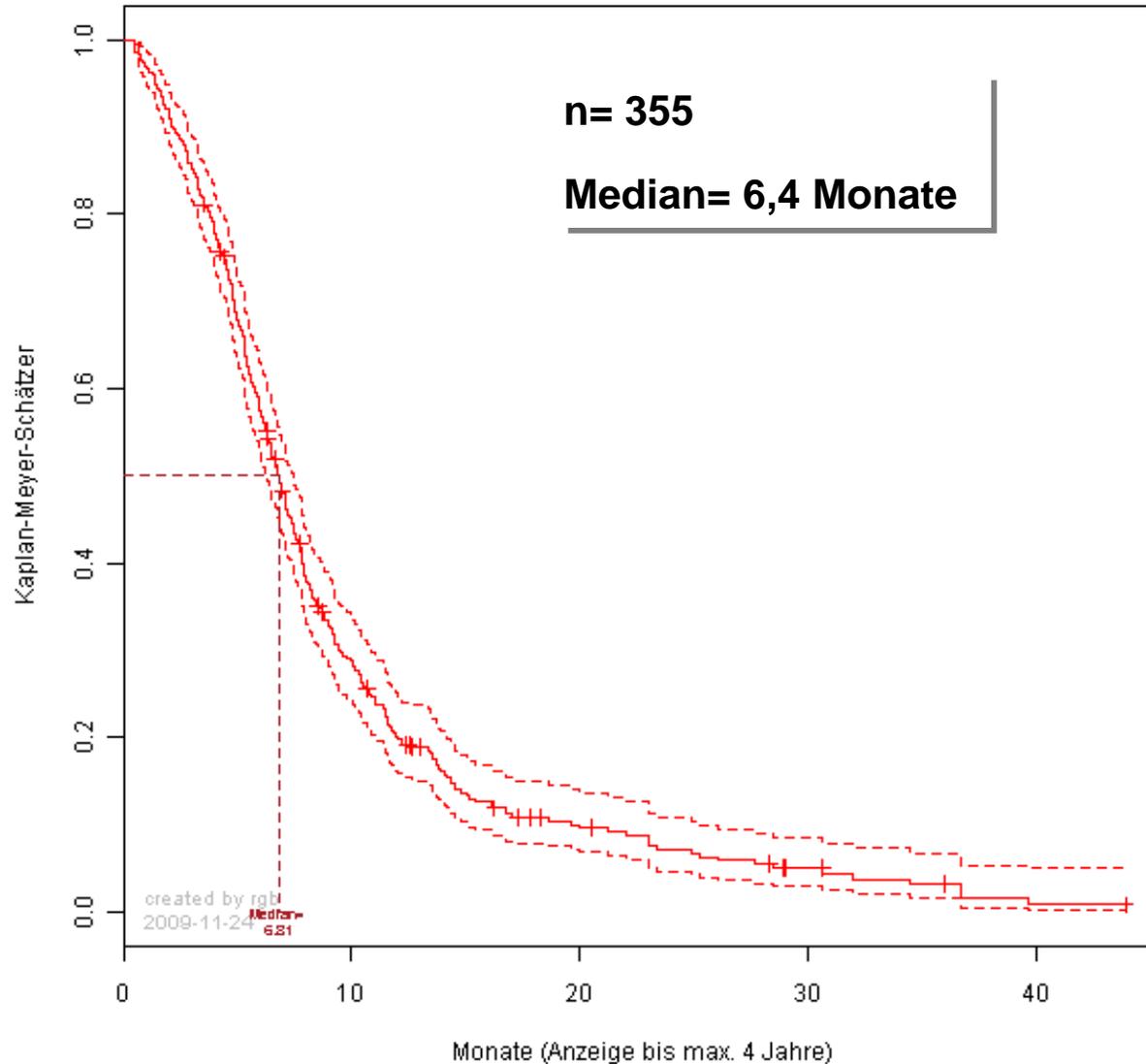
Verteilung des Einsatzes palliativer Chemotherapien (%  
Patienten)



■ 2nd-line ■ 3rd-line ■ 4th-line ■ 5th-line  
■ 1st-line

# Progressionsfreies Überleben - Gesamtprojekt

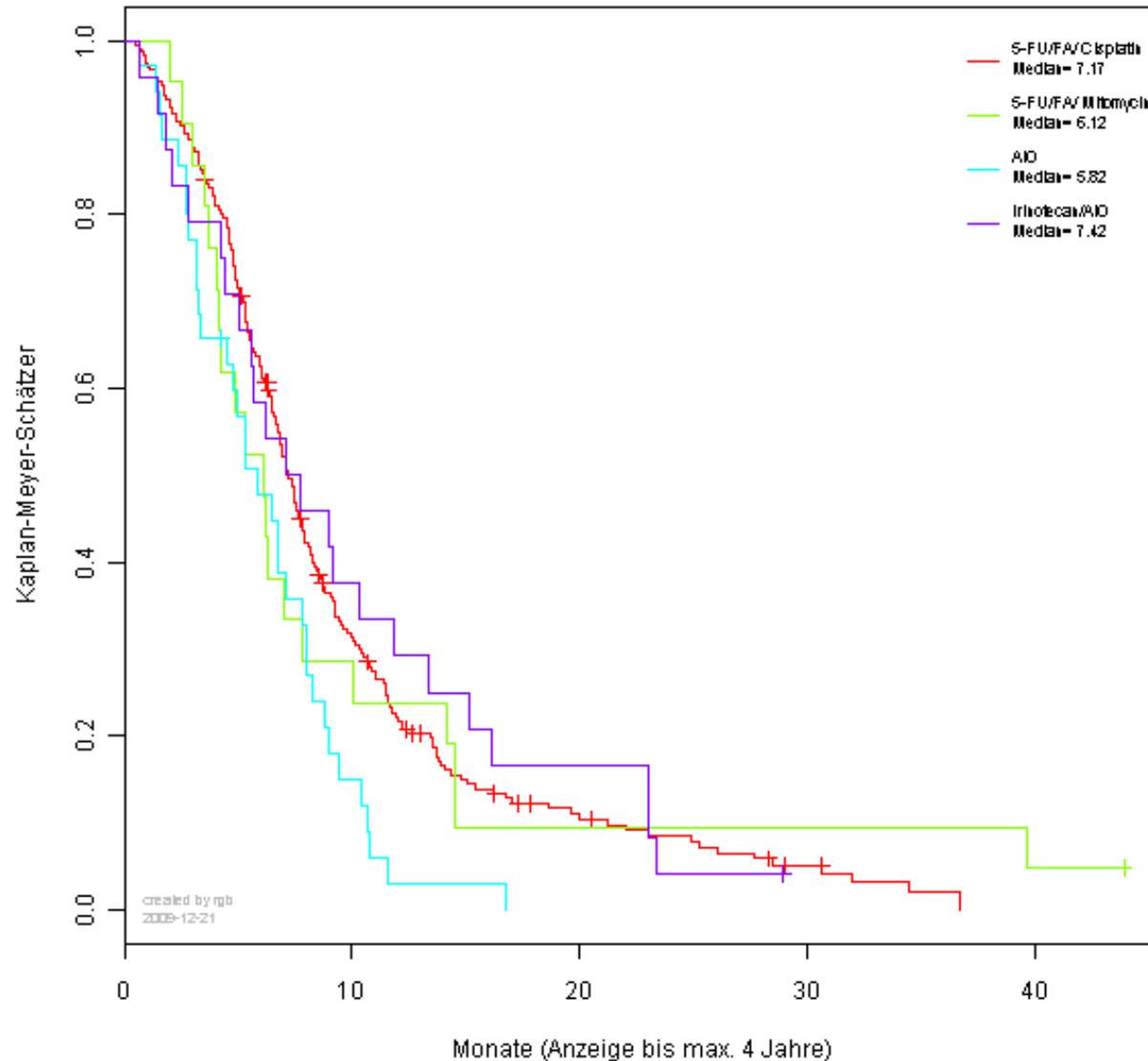
Progressionsfreies Überleben - Gesamtprojekt  
(ausgenommen sind Patienten mit nicht beurteilbarem Therapieerfolg)  
n = 355



# Progressionsfreies Überleben

## FLP bzw. AIO-haltige Schemata

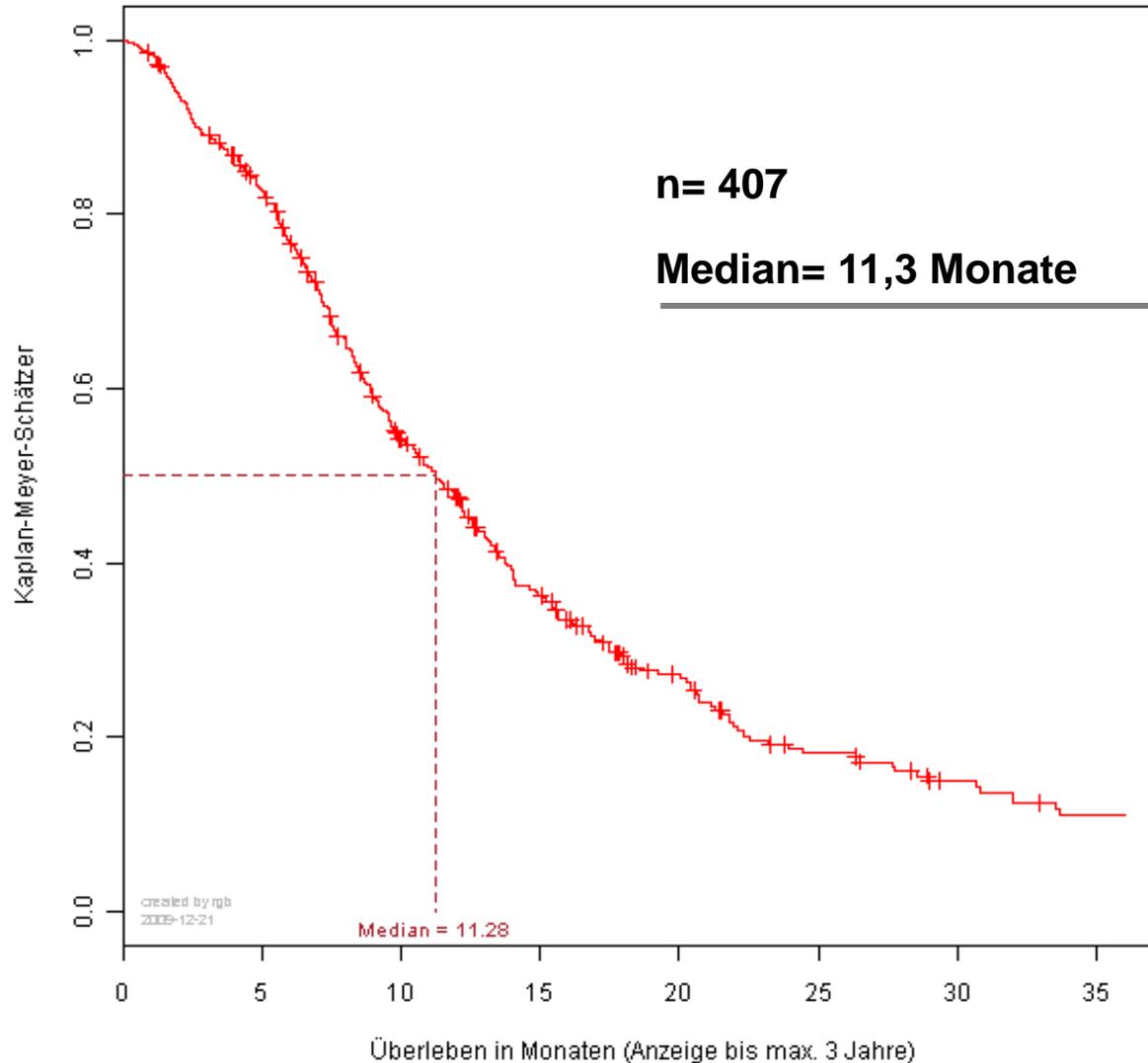
Progressionsfreies Überleben - Alle Therapien im Projekt  
(ausgenommen sind Patienten mit nicht beurteilbarem Therapieerfolg)  
n = 317



# Gesamtüberleben – Alle Patienten im Projekt

Gesamtüberleben - Alle Patienten im Projekt

n = 407 Min = 0.197368 Max = 43.947368

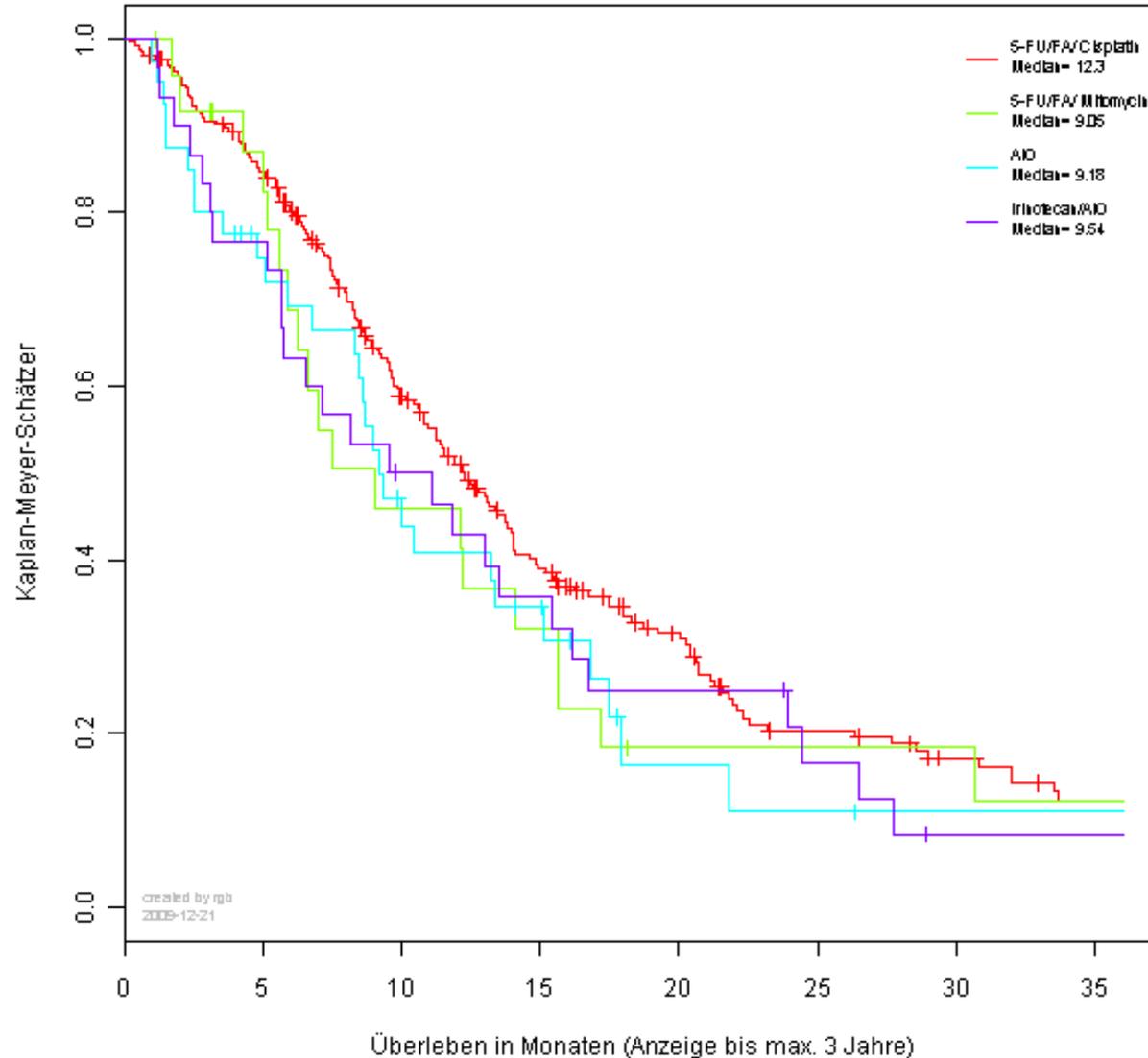


# Gesamtüberleben

## FLP bzw. AIO-haltige Schemata

Gesamtüberleben - Alle Therapien im Projekt

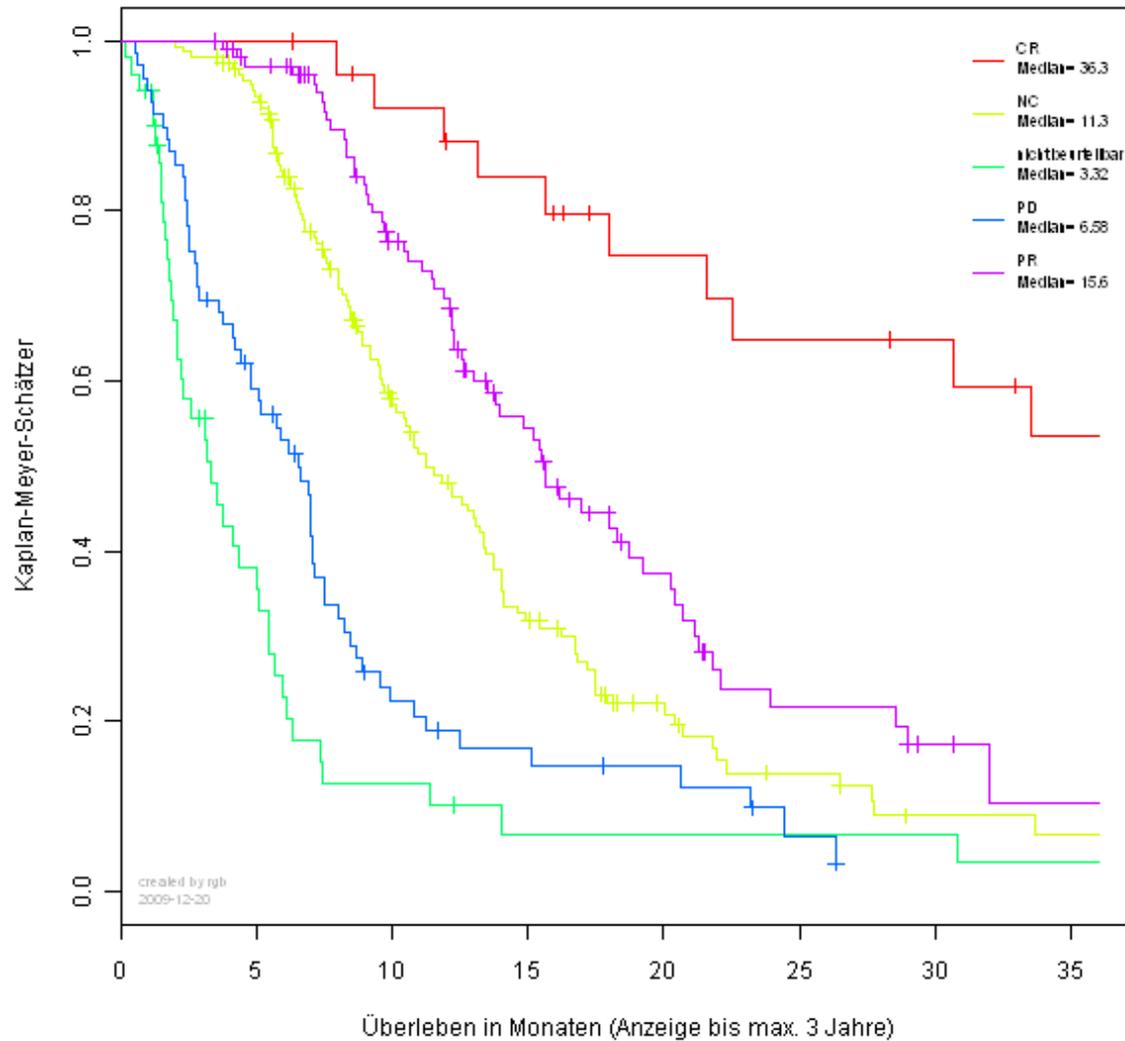
n = 363 Min = 0.197368 Max = 43.947368



# Gesamtüberleben - Gesamtprojekt nach Therapieerfolg

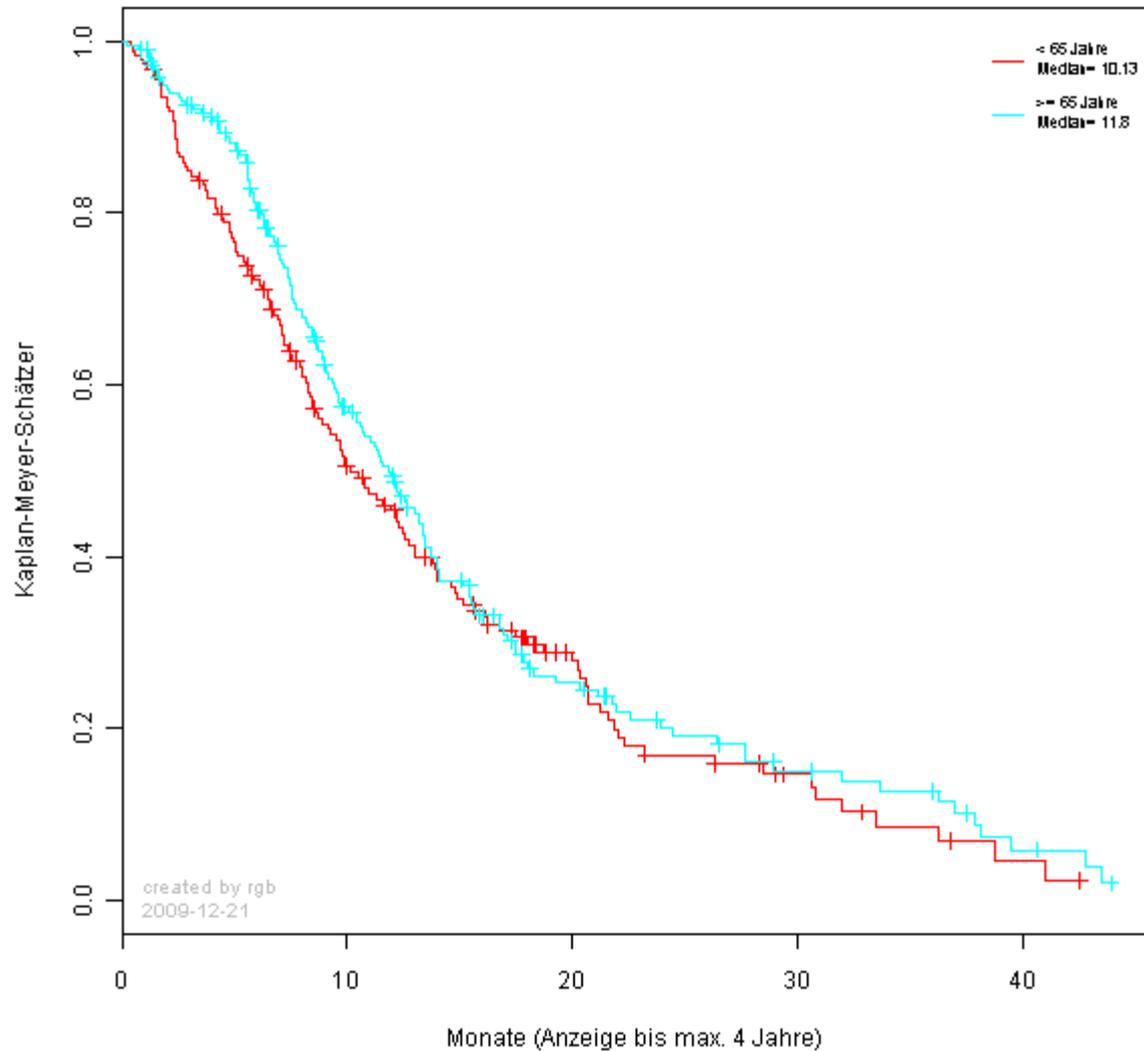
Gesamtüberleben - Alle Therapieerfolge im Projekt

n = 407



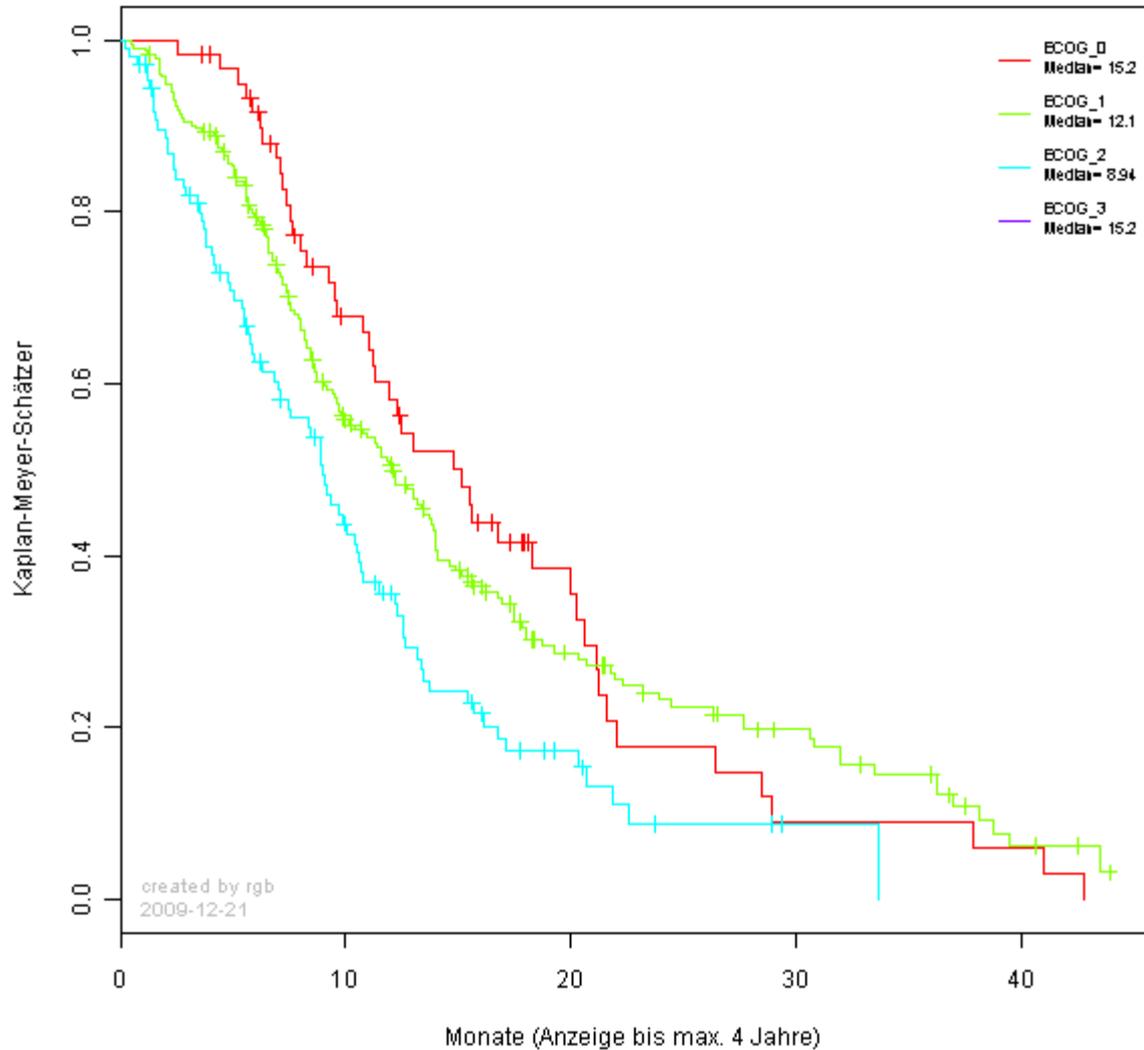
# Gesamtüberleben nach Alter

Gesamtüberleben  
alle Altersklassen im Vergleich  
n = 407 Min = 0.197303 Max = 43.932916



# Gesamtüberleben nach Allgemeinzustand

Gesamtüberleben  
alle Allgemeinzustände  
n = 407 Min = 0.197303 Max = 43.932916



# Wie gut ist das Therapieansprechen ?

	<b>n</b>	<b>OR</b> <b>(%)</b>	<b>PFS</b> <b>(in Monaten)</b>	<b>OS</b>
XP vs. FP Kang 2006	316	41/29	5,6/5,0	10,5/9,3
DCF vs CF Moiseyenko 2006	457	37/25	5,6/3,7	9,2/8,6
ECF / ECX	484	41/46	6,2/6,7	9,9/9,9
EOF / EOX Cunningham 2006	480	42/48	6,5/7,0	9,3/11,2
FLOT Al Batran 2007	59	29	5,3	11,3
PIO 2010	407	32	6,8	11,3

# Ähnliche Effektivität

– Unterschiede in den Patientencharakteristika?

	n	RR	PFS	OS	Med. Alter	PS 0-1
<b>PLF</b>	54	46	6,1	9,7	62	96,1
<b>PLF</b>	108	16,7	3,9	8,8	64	92
<b>FLO</b>	112	41,3	5,8	10,7	64	89,8
<b>ECF</b>	249	40,7	6,2	9,9	65	88,4
<b>ECX</b>	241	46,4	6,7	9,9	64	87,6
<b>EOX</b>	239	47,9	7,0	11,2	62	90
<b>XP</b>	160	46	5,5	10,5	56	n.a.
<b>PIO</b>	407	32	6,4	11,3	67	73

# Schlussfolgerungen aus dem Qualitätssicherungsprojekt 12/2009

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= 70%), Therapiesicherheit und Überlebensgewinn (OS 11 Monate) äquieffektiv zu publizierten Studiendaten.
2. Eine palliative Chemotherapie ist auch im höheren Lebensalter (32% > 70 Jahre) effektiv und mit einem Überlebensgewinn verbunden.
3. Die eingesetzten Therapieschemata unterscheiden sich nur graduell im Ansprechen und Überleben, deutlicher im Nebenwirkungsspektrum.
4. Mit dem am häufigsten eingesetzten *PLF-Protokoll* (69%) wurde das längste mediane Überleben (12,3 Monate) erreicht bei vergleichsweise guter Verträglichkeit - allerdings bei vergleichsweise jüngeren und Patienten in besserem Allgemeinzustand.
5. Für Therapiekombinationen der neueren Generation (u.a. Capecitabin, Oxaliplatin, Docetaxel) steht die Beurteilung von Therapiesicherheit, Effektivität und Akzeptanz innerhalb des Projektes noch aus.