

Metastasiertes Magenkarzinom (1st-line)

Zwischenbericht des PIO-Projektes zur
Qualitätssicherung
vom 14.12.2007

Projektleiter: Dr. V. Lakner
Rostock

Logistik: rgb Onkologisches Management
GmbH, Sarstedt

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

„Infusional“-5-FU -Kombinationen

Ergebnisse von Phase-II/III-Studien

	n	RR	mÜLZ	Autor
	(%)	(Mo)		
F 24h/L	61	39	7-8,5	Chen 1999
PLF	53	40	10	Vanhoefer1995
ECF	111	45	8,9	Webb 1997
versus			sign.	
FAMTX	108	21	5,7	

Therapiepläne (1)

PIO-Projekt Magenkarzinom

PLF-Protokoll n. Wilke H. et al. 1996

Folinsäure 500 mg/m² i.v. über 2 h +

5-FU 2000 mg/m² civi über 24 h wöchentlich, x 6

Cisplatin 50 mg/m² i.v. über 1 h, q 2 Wochen, x 3

Wiederholung alle 8 Wochen

Therapiepläne (2)

PIO-Projekt Magenkarzinom

HD-FU/FA n. Vanhoefer et al. 1994

Folinsäure 500 mg/m² i.v. über 2 h +
5-FU 2600 mg/m² civi über 24 h wöchentlich, x 6

Wiederholung alle 8 Wochen

Therapiepläne (3)

PIO-Projekt Magenkarzinom

Mitomycin/FU/FA n. Hofheinz et al. 2002

Mitomycin C 10 mg/m² i.v. Tag 1, 22

Folinsäure 500 mg/m² i.v. über 2 h +

5-FU 2600 mg/m² civi über 24 h wöchentlich, x 6

Wiederholung alle 8 Wochen

Therapiepläne (4)

PIO-Projekt Magenkarzinom

Irinotecan/FU/FA n. Pozzo 2001/Möhler 2003

Irinotecan 80 mg/m² i.v. wöchentlich, x 6

Folinsäure 500 mg/m² i.v. über 2 h +

5-FU 2000 mg/m² civi über 24 h wöchentlich, x 6

Wiederholung alle 8 Wochen

Qualitätssicherungsprojekt Magenkarzinom

Beginn des Projektes: März 2004

Geplante Fallzahl: 100 → 500

Stand am 14.12.2007

49 beteiligte Praxen

344 angemeldete Patienten

226 dokumentierte Fälle (66%)

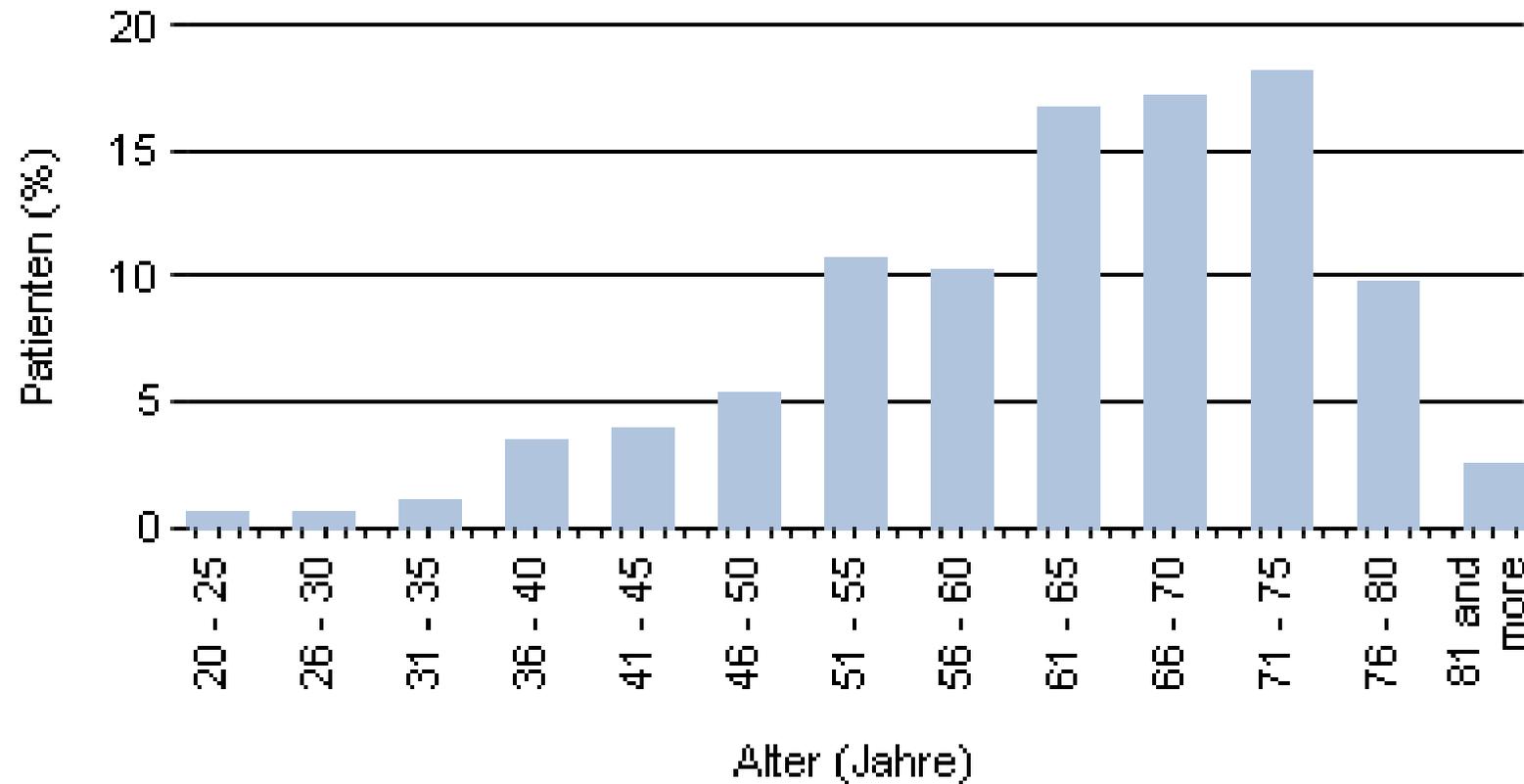
204 bisher ausgewertet (59%)

Häufigkeit der eingesetzten Therapieprotokolle

	Gemeldet n= 344	Ausgewertet n= 204
PLF	236 (69%)	140 (69%)
5-FU/FA/Mitomycin	26 (8%)	22 (11%)
5-FU/FA/Irinotecan	35 (10%)	19 (9%)
AIO	39 (11%)	23 (11%)

PIO-Projekt zum metastasierten Magenkarzinom

Altersverteilung bei Therapiebeginn



Alter bei Therapiebeginn

Stand 14.12.2007

	n	Median	Min	Max
PLF	139	62	25	79
5-FU/FA/Mito	22	71	52	83
AIO	23	71	44	86
5-FU/FA/Irino	19	67	38	80
Gesamt	203	65	25	86

> 70 Jahre: 62 (30%)

Allgemeinzustand bei Therapiebeginn (ECOG)

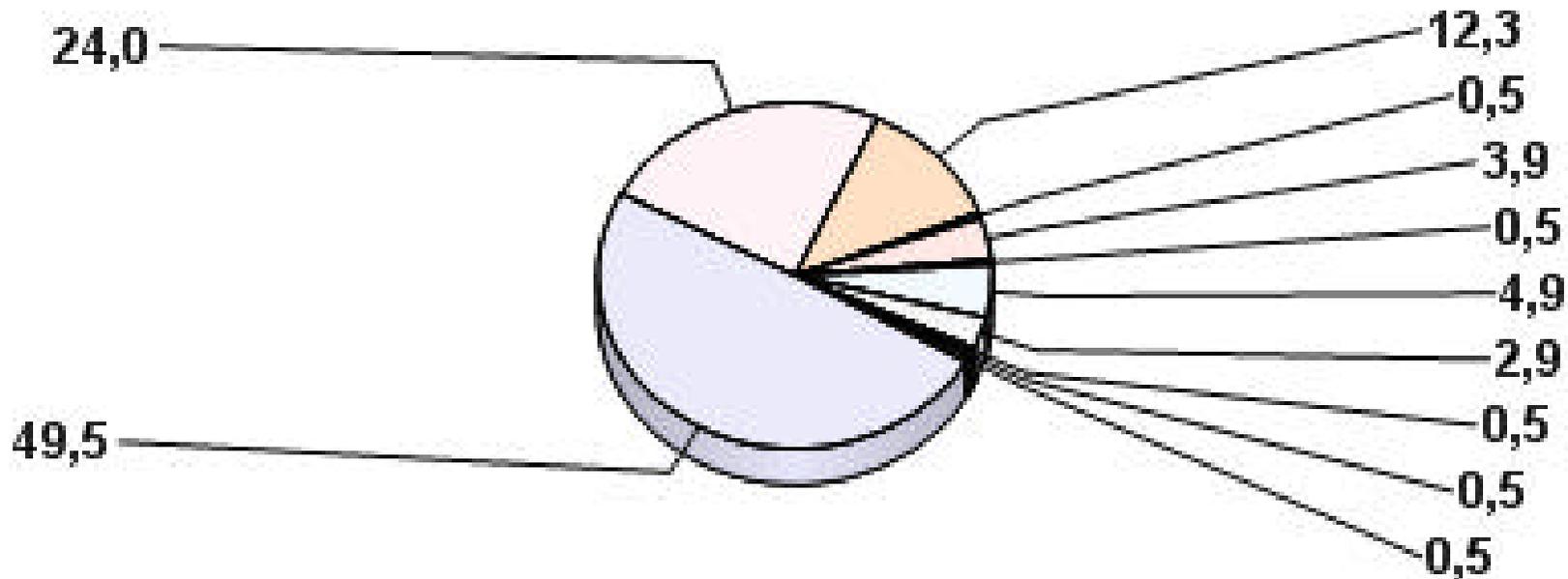
ECOG	0 – 1	2	4
	n (%)	n (%)	n (%)
PLF	106 (76)	34 (24)	0
5-FU/FA/Mito	14 (64)	8 (36)	0
AIO	12 (52)	10 (43)	1 (4)
5-FU/FA/Irino	13 (68)	6 (32)	0
Gesamt	145 (72)	58 (28)	1 (0,5)

Diagnosen

	Kardia	Magen
	n (%)	n (%)
PLF	3 (2)	137 (98)
5-FU/FA/Mito	1 (5)	21 (95)
AIO	1 (4)	22 (96)
5-FU/FA/Irino	0 (0)	19 (100)
Gesamt	5 (3)	199 (97)

PIO-Projekt zum metastasierten Magenkarzinom

Histologie (% Patienten)



- | | |
|--|--|
|  Adenokarzinom |  Adenokarzinom diffuser Typ |
|  unbekannt |  tubuläres Adenokarzinom |
|  Siegelringzellkarzinom |  Mischtyp |
|  Plattenepithelkarzinom |  polymorphzelliges Karzinom |
|  Adenokarzinom intestinaler Typ |  medulläres Karzinom |
|  papilläres Adenokarzinom | |

Häufigste Symptome vor Therapiebeginn

n = 204

Schmerzen	63	(30,9%)
Fatigue	39	(19,1%)
Anorexie	29	(14,2%)
Abd. Beschwerden	23	(11,3%)

Gewichtsverlust vor Therapiebeginn

	n = 193*
Kein Gewichtsverlust	39 (20,2%)
< 5 kg	53 (27,5%)
5 – 10 kg	73 (37,8%)
> 10 kg	28 (14,5%)

*n = 11 keine Angabe

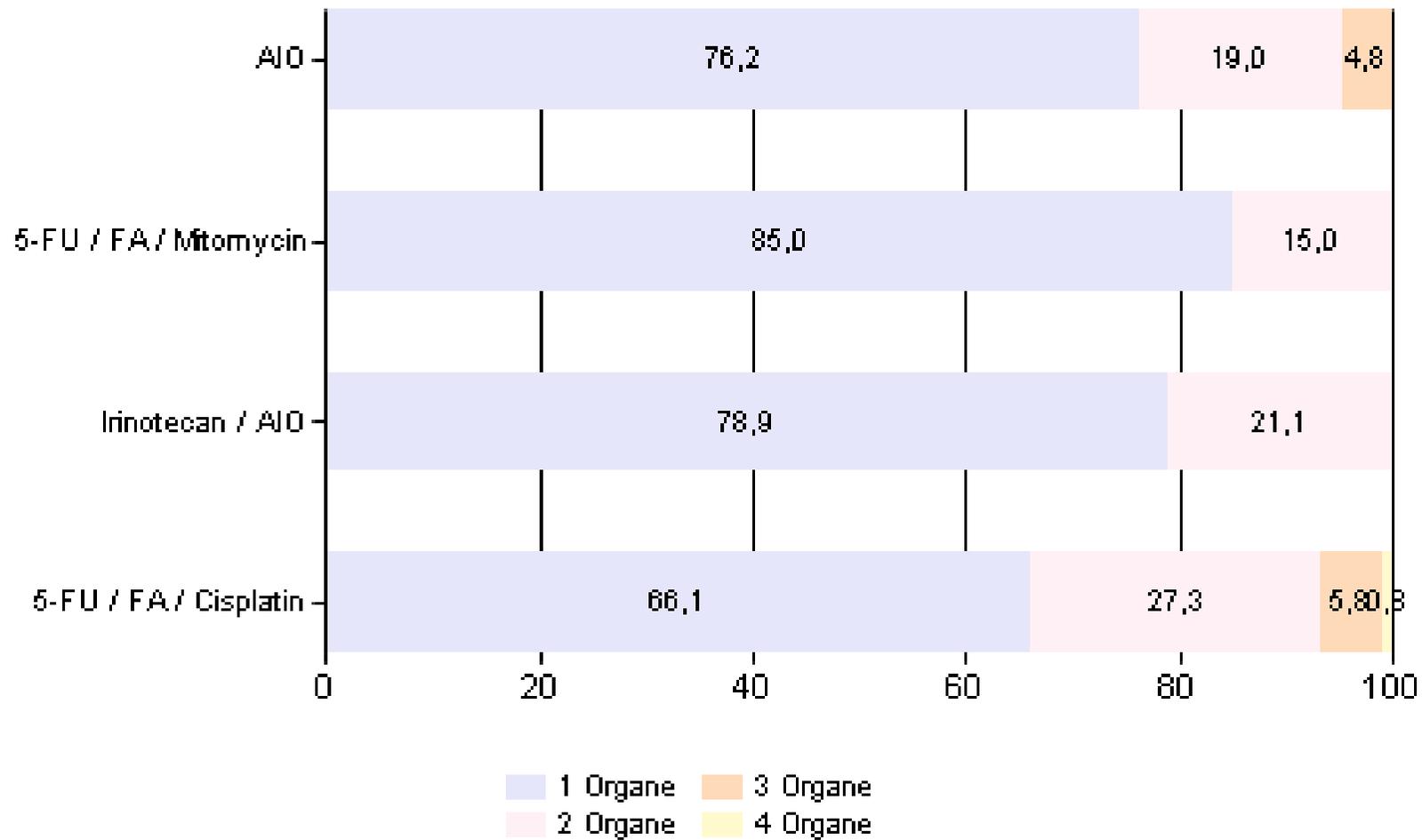
Metastasenlokalisation bei Erstmetastasierung (n=187)

Leber	88	(47,1%)
Lunge	15	(8,0%)
Lokalrezidiv	14	(7,5%)
Knochen	13	(7,0%)
Peritoneum	2	(1,1%)
Haut	2	(1,1%)
Sonstige	24	(12,8%)

18 Patienten mit lokal fortgeschrittener Erkrankung
bei Therapiebeginn

Metastasenlokalisation

Häufigkeiten (%) Patienten mit multiplen Metastasen



Vorbehandlungen

Adjuvante Radio-/Chemotherapie n = 3

Palliative Radiotherapie n = 1

Rezidivfreies Intervall

von Erstdiagnose bis Lokalrezidiv bzw.
Fernmetastasierung

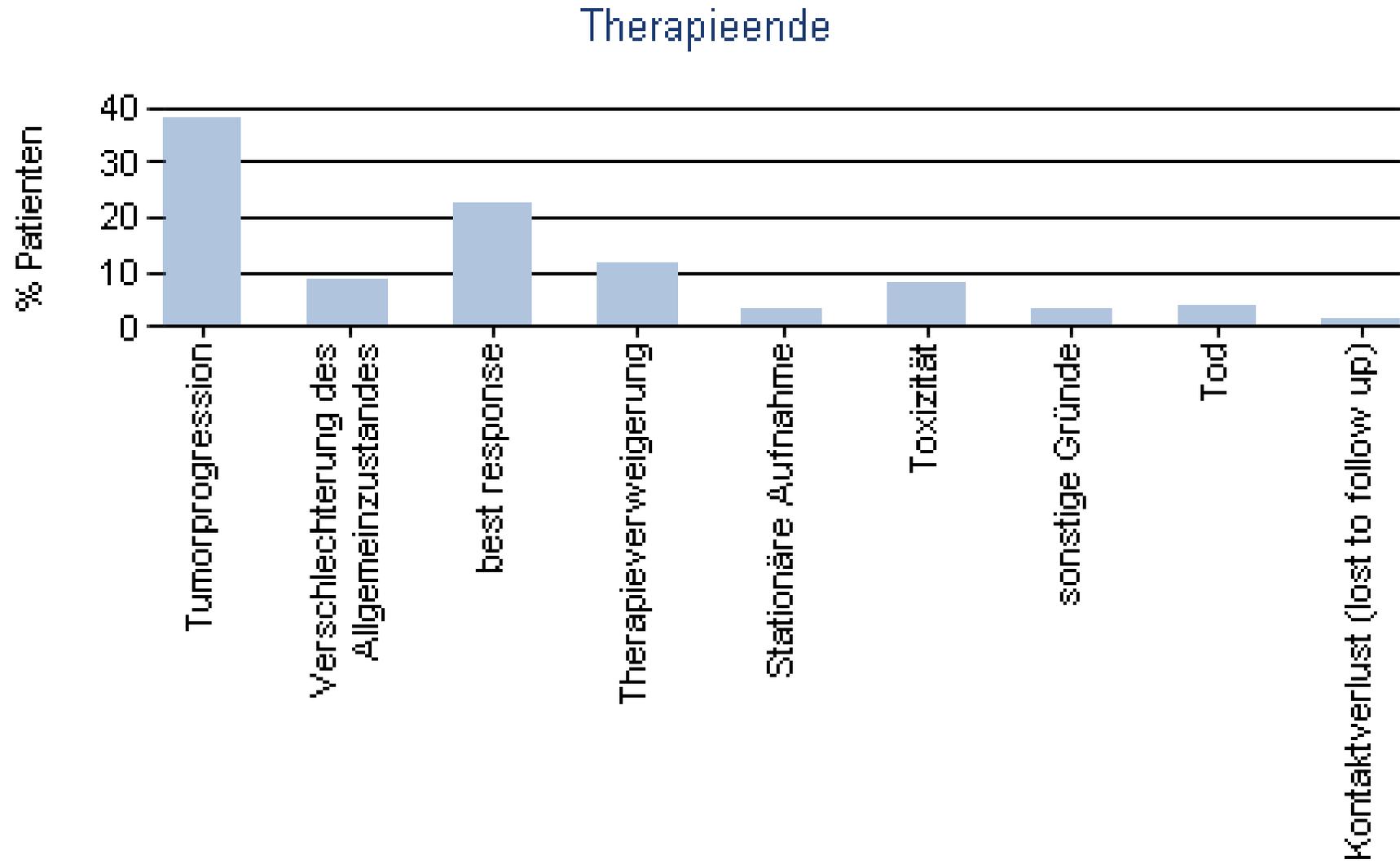
	Anzahl n	Median Tage	Min Tage	Max Tage
PLF	25	283	61	1400
5-FU/FA/Mito	8	248	150	847
AIO	5	306	127	795
5-FU/FA/Irino	10	438	69	915
Gesamt	48	311	61	1400

Therapiedauer

N = 204

	Anzahl Gaben
	<u>Median (Min - Max)</u>
PLF	15 (1-38)
5-FU/FA/Mitomycin	12 (2-42)
AIO	15 (3-48)
5-FU/FA/Irinotecan	15 (2-35)
Gesamt	15 (1-48)

Gründe für Therapiebeendigung



Dosisreduktionen bei Patienten und nach Substanzen (Häufigkeit in %)

	Pat	FU	FS	CP	MM	IR
PLF	15	8	6	11	-	-
5-FU/FA/Mito	36	23	14	-	27	-
AIO	30	30	4	-	-	-
5-FU/FA/Irino	32	16	11	-	-	21

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

Dosisreduktionen nach Gründen

(% der Patienten)

	HNW	NHW	Sonst	Gesamt
PLF	2,1	4,3	8,6	15,0
5-FU/FA/Mito	13,6	18,2	4,5	36,4
AIO	4,3	8,7	17,4	30,4
5-FU/FA/Irino	5,3	15,8	15,8	31,6

HNW= Hämatologische Nebenwirkungen
NHW= Nichthämatologische Nebenwirkungen
Sonst= Sonstige Gründe

Therapieverschiebungen

(% der Zyklen)

	< 2 Wo	> 2 Wo	Gesamt
PLF	9,6	5,3	14,9
5-FU/FA/Mito	21,7	10,1	31,8
AIO	22,3	7,0	29,3
5-FU/FA/Irino	15,7	2,0	17,7

Hämatotoxizität CTC Grade 3/4

(% der Patienten, n=204)

	PLF	MLF	AIO	ILF	Gesamt
Anämie	6,4/0,7	-/-	26,1/-	10,5/-	8,3/0,5
Leukopenie	4,3/-	22,7/4,5	4,3/-	-/-	5,9/0,5
Thrombopenie	0,7/1,4	9,1/-	4,3/-	5,3/-	2,5/1,0

Nichthämatolog. Toxizität CTC Grade 1-4

(% der Patienten, n=204)

	PLF	MLF	AIO	ILF	Gesamt
Übelkeit	72,1	40,9	65,2	68,4	67,6
Erbrechen	46,4	22,7	30,4	52,6	42,6
Schmerzen	37,9	27,3	47,8	31,6	37,3
Diarrhö	27,9	31,8	39,1	78,9	34,3
Stomatitis	14,3	27,3	0,0	10,5	13,7
Obstipation	12,9	4,5	30,4	5,3	13,2
Infektion	9,3	27,3	13,0	5,3	11,3
PNP	12,9	0,0	4,3	10,5	10,3
Mukositis	9,3	18,2	4,3	10,5	9,8

Nichthämatol. Toxizität CTC Grade 3/4

(% der Patienten, n=204)

	PLF	MLF	AIO	ILF	Gesamt
Diarrhö	3,6/-	13,6/-	21,7/-	10,5/-	7,4/-
Stomatitis	0,7/-	4,5/4,5	-/-	-/-	1,0/0,5
Mukositis	-/-	9,1/-	-/-	-/-	1,0/-
Infektion	0,7/-	4,5/-	4,3/-	-/-	1,0/0,5
Neurotox.	0,7/0,7	-/-	-/-	-/-	0,5/0,1

Therapieansprechen

CR	19 (9,3%)
PR	38 (18,6%)
No Change	78 (38,2%)
Nicht beurteilbar	29 (14,2%)
Progression	40 (19,6%)

■ **Gesamtansprechen**
66,1%

Therapieansprechen in den Unterguppen

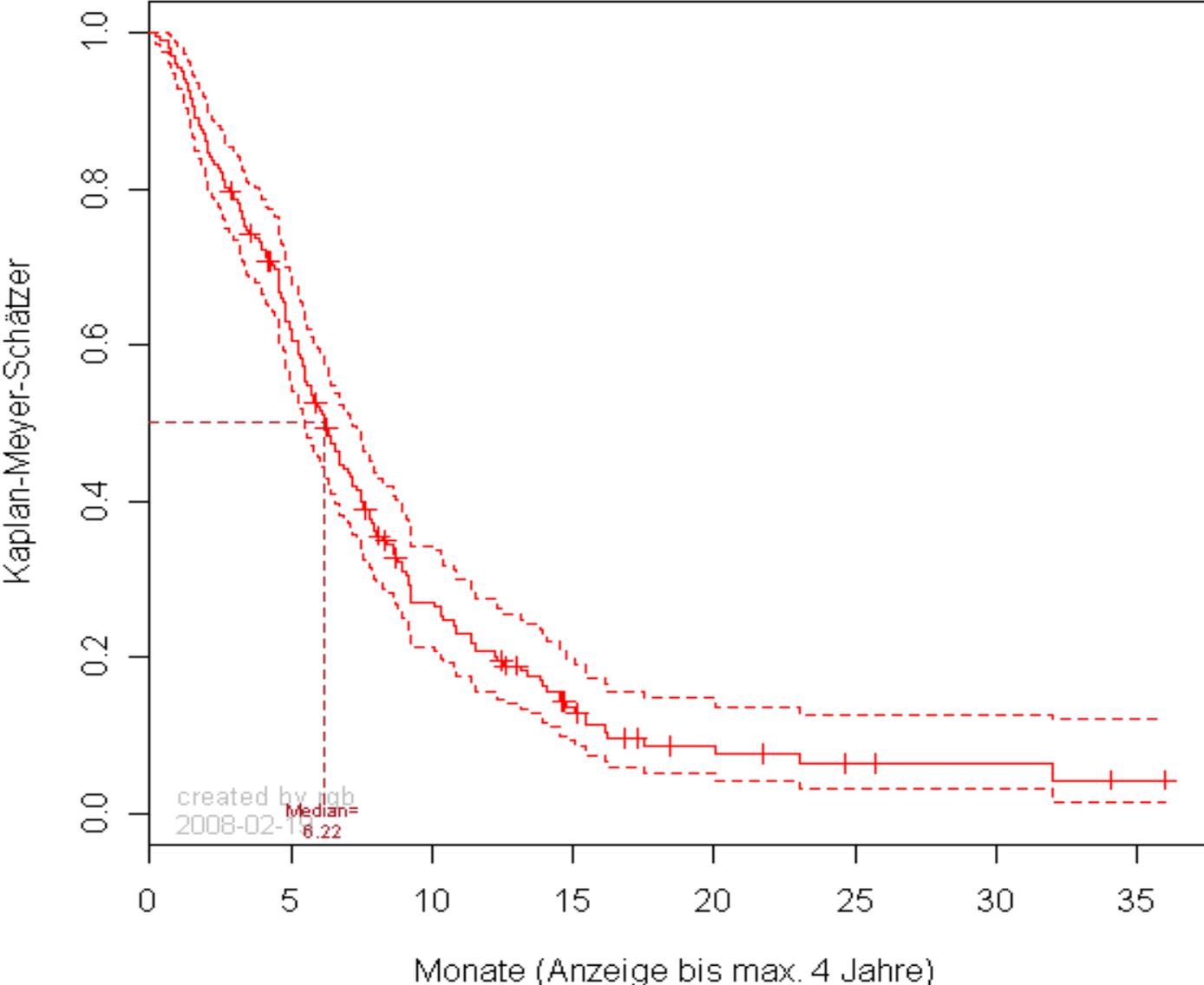
	n	CR+PR	NC
PLF	140	42 (30%)	50 (36%)
5-FU/FA/Mito	22	8 (36%)	8 (36%)
5-FU/FA/Irino	19	4 (21%)	6 (32%)
AIO	23	3 (13%)	8 (67%)
Gesamt	204	57 (28%)	78 (38%)

Anzahl palliativer Therapien zum Zeitpunkt der Auswertung 12/07

1st-line	204	(100%)
2nd-line	83	(40,7%)
3rd-line	16	(7,8%)
>3rd-line	5	(8,3%)

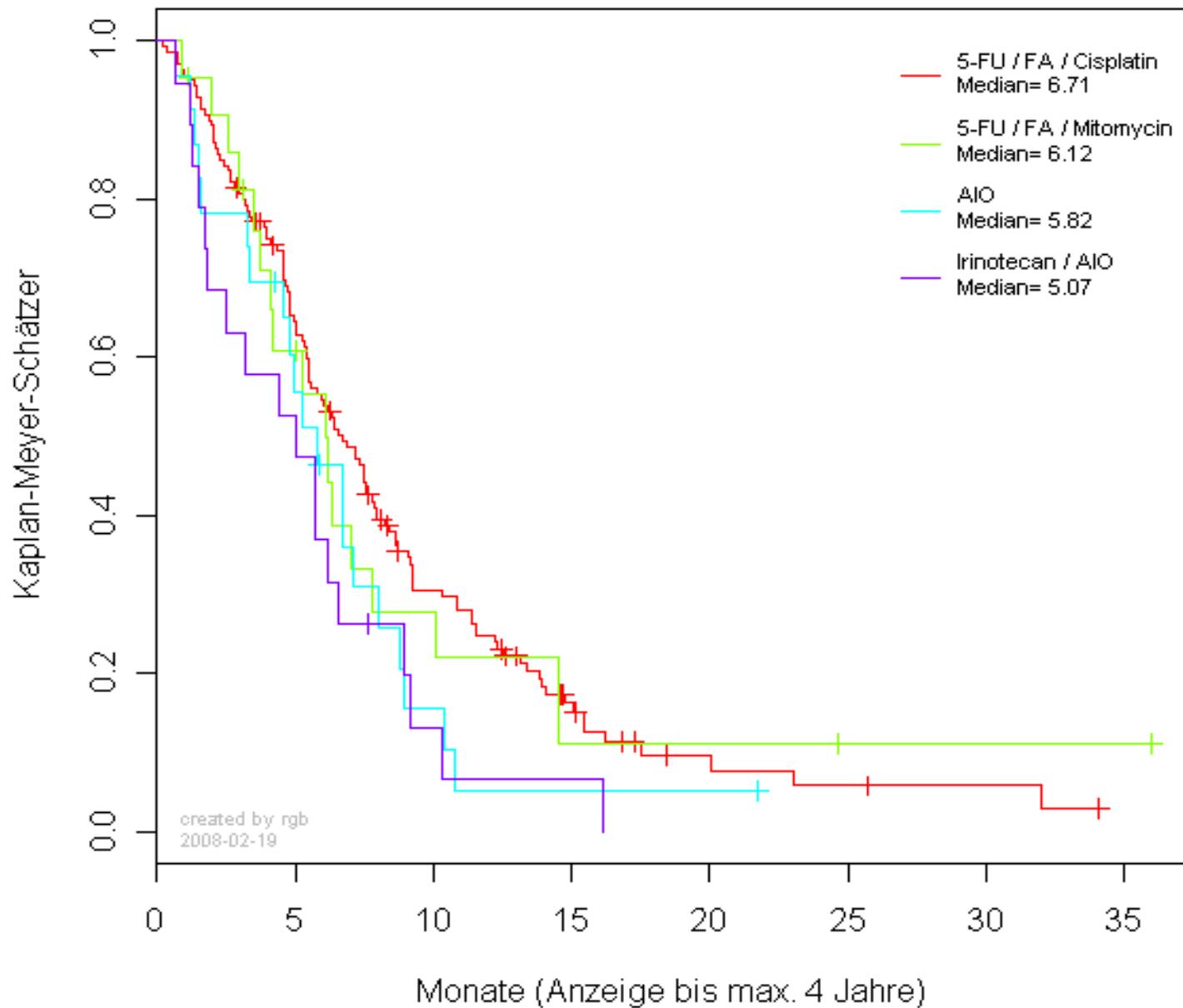
Progressionsfreies Überleben - Gesamtprojekt

n = 204



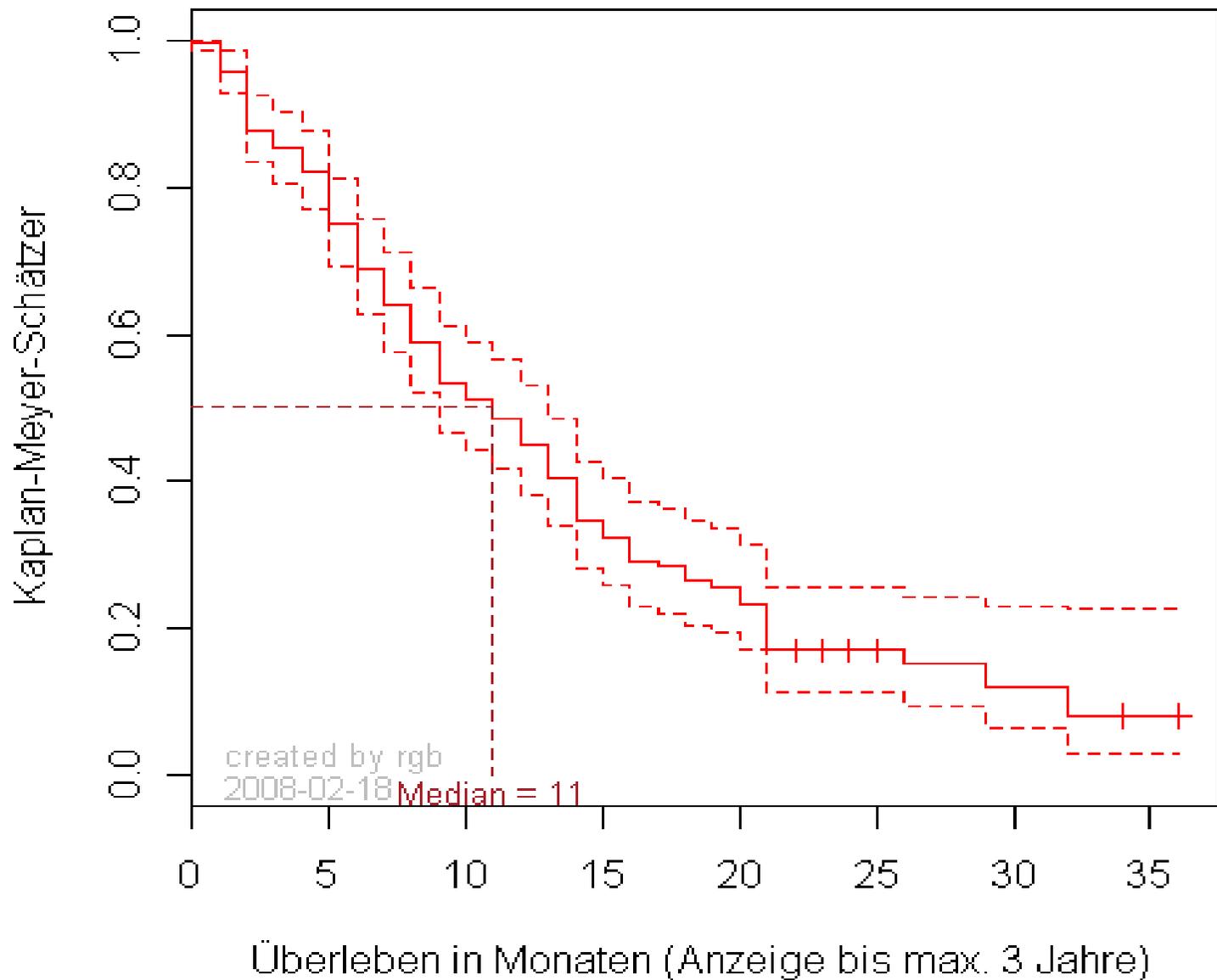
Progressionsfreies Überleben - Alle Therapien im Projekt

n = 204



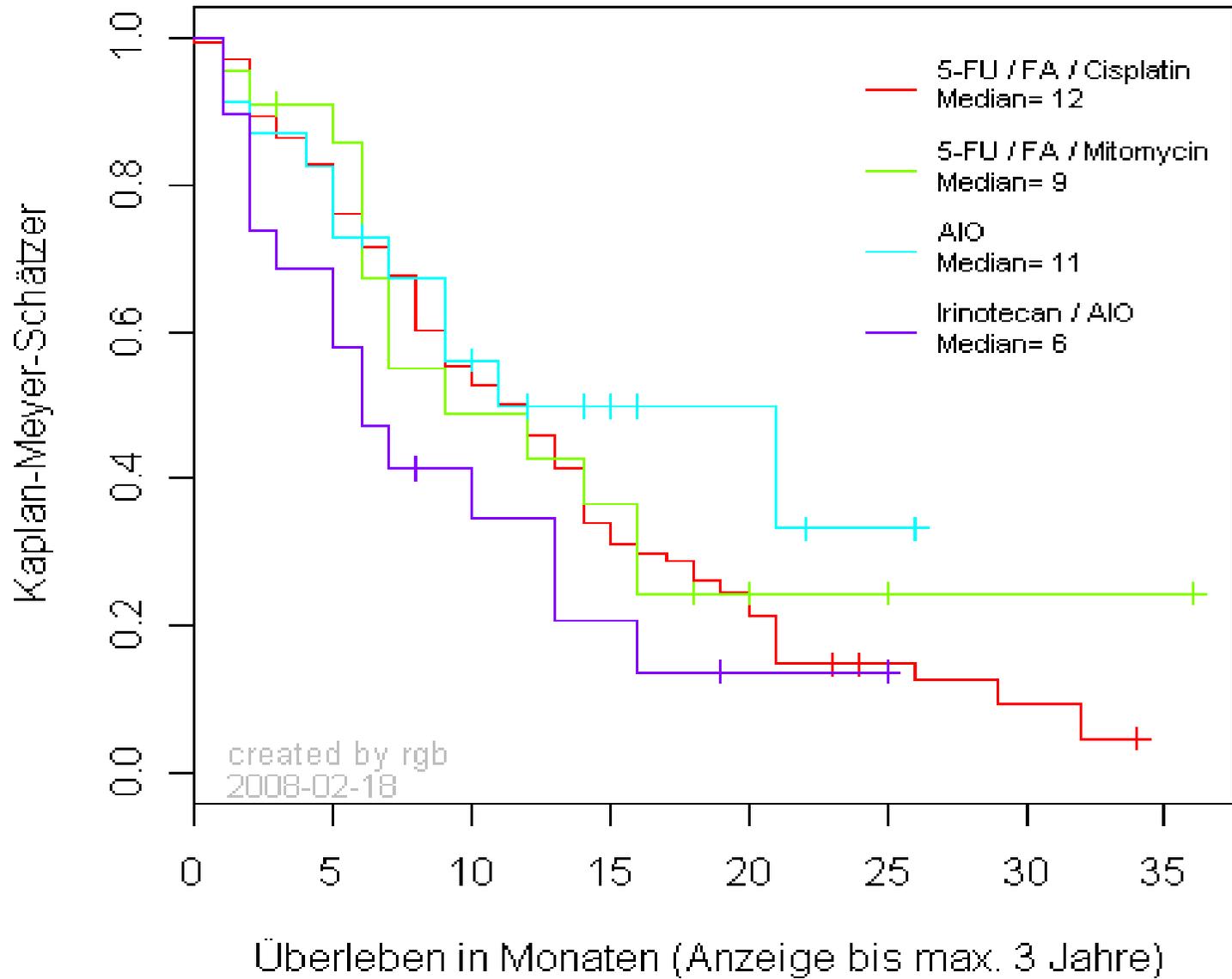
Gesamtüberleben - Alle Patienten im Projekt

n = 204 Min = 0 Max = 36

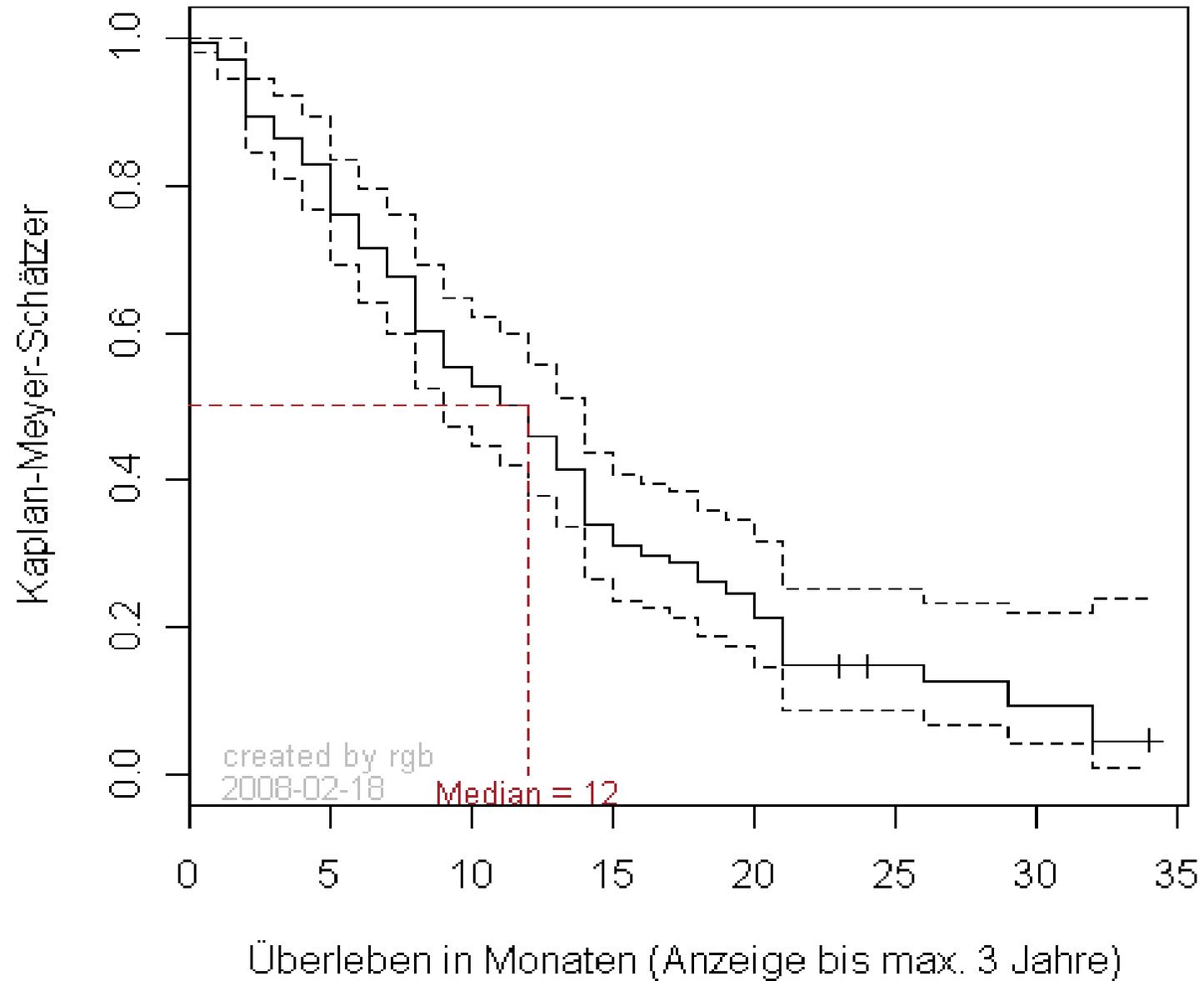


Gesamtüberleben - Alle Therapien im Projekt

n = 204 Min = 0 Max = 36

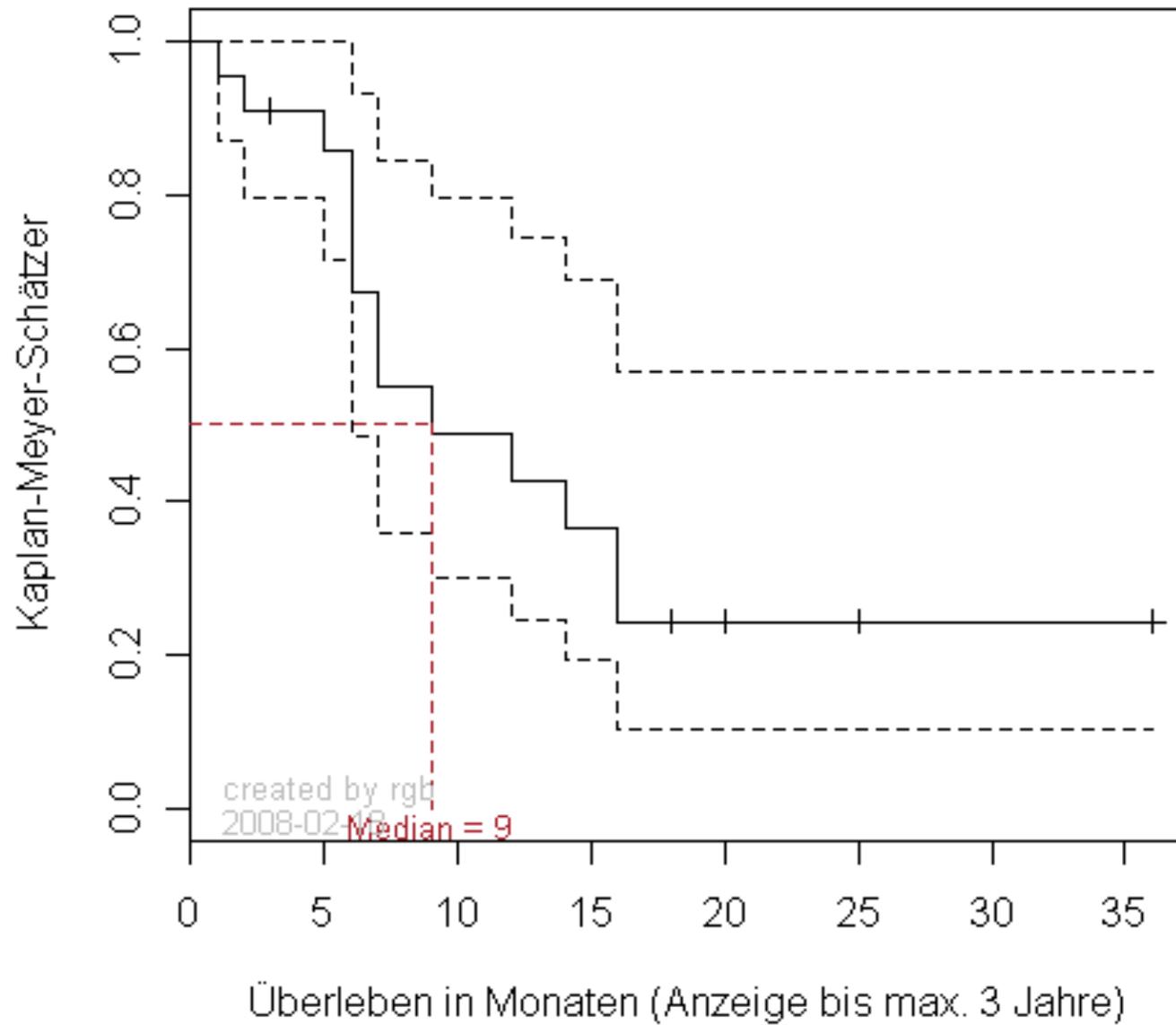


Gesamtüberleben für Therapie 5-FU / FA / Cisplatin
n = 140 Median = 12 Min = 0 Max = 34



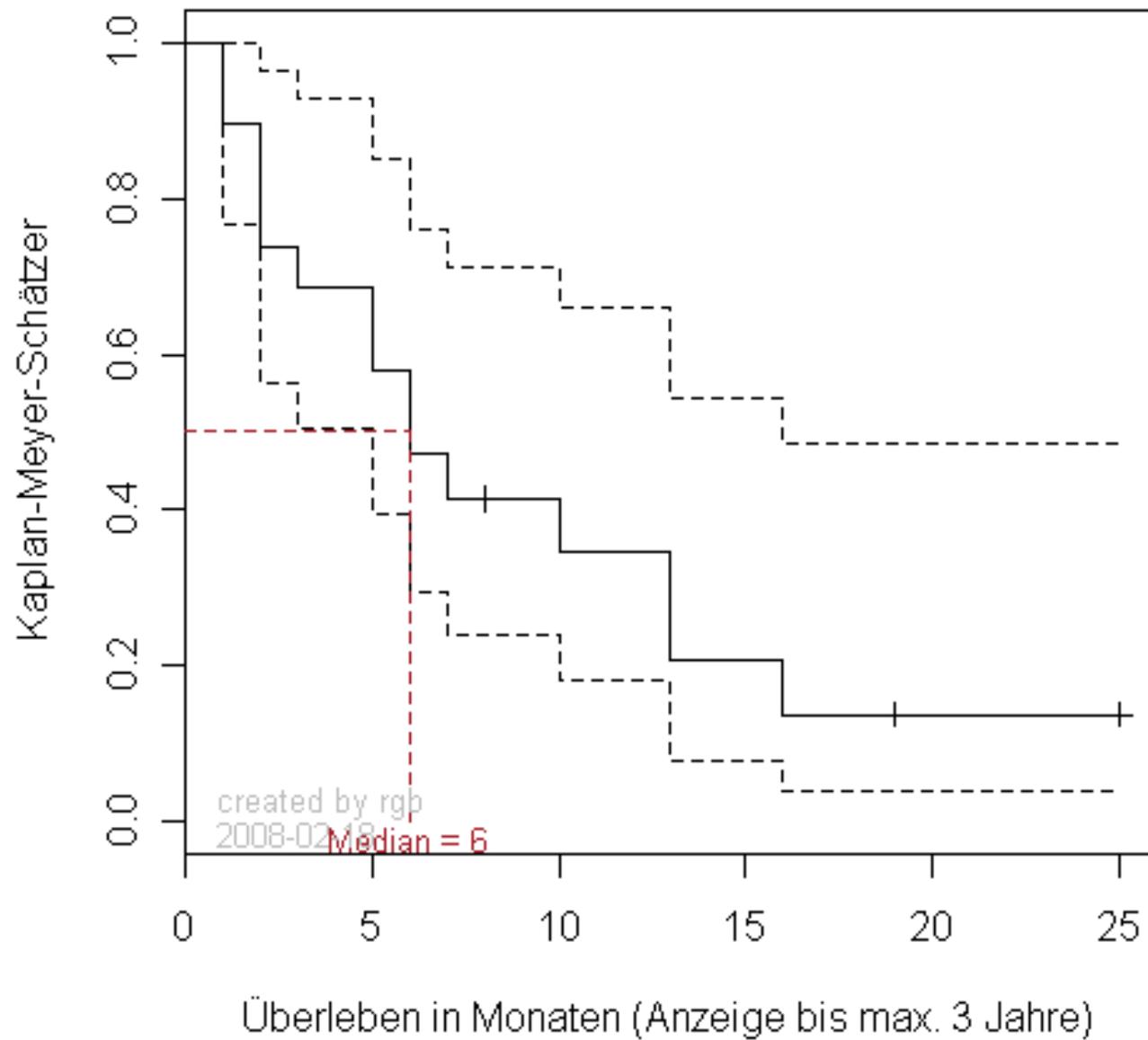
Gesamtüberleben für Therapie 5-FU / FA / Mitomycin

n = 22 Median = 9 Min = 1 Max = 36

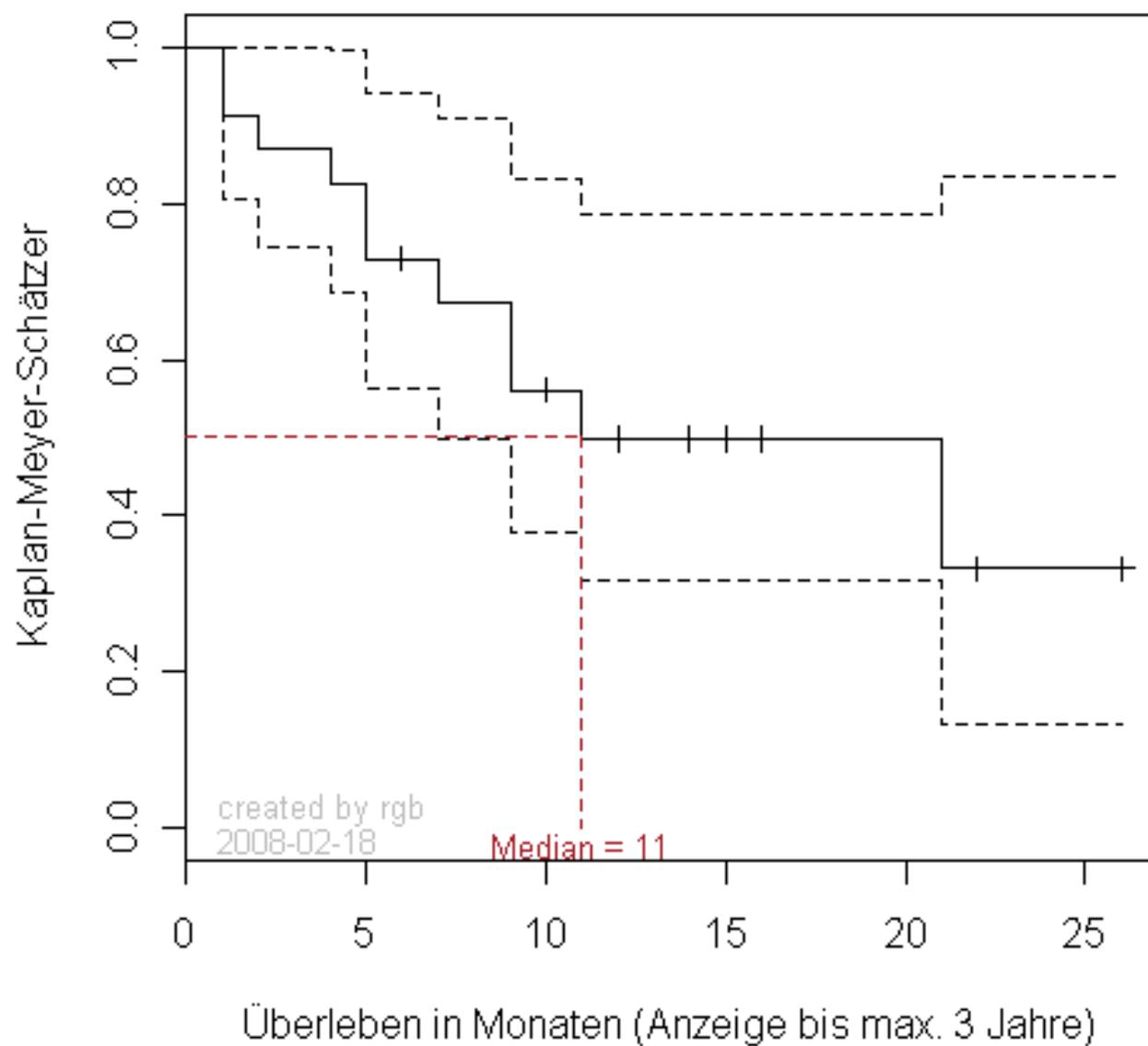


Gesamtüberleben für Therapie Irinotecan / AIO

n = 19 Median = 6 Min = 1 Max = 25



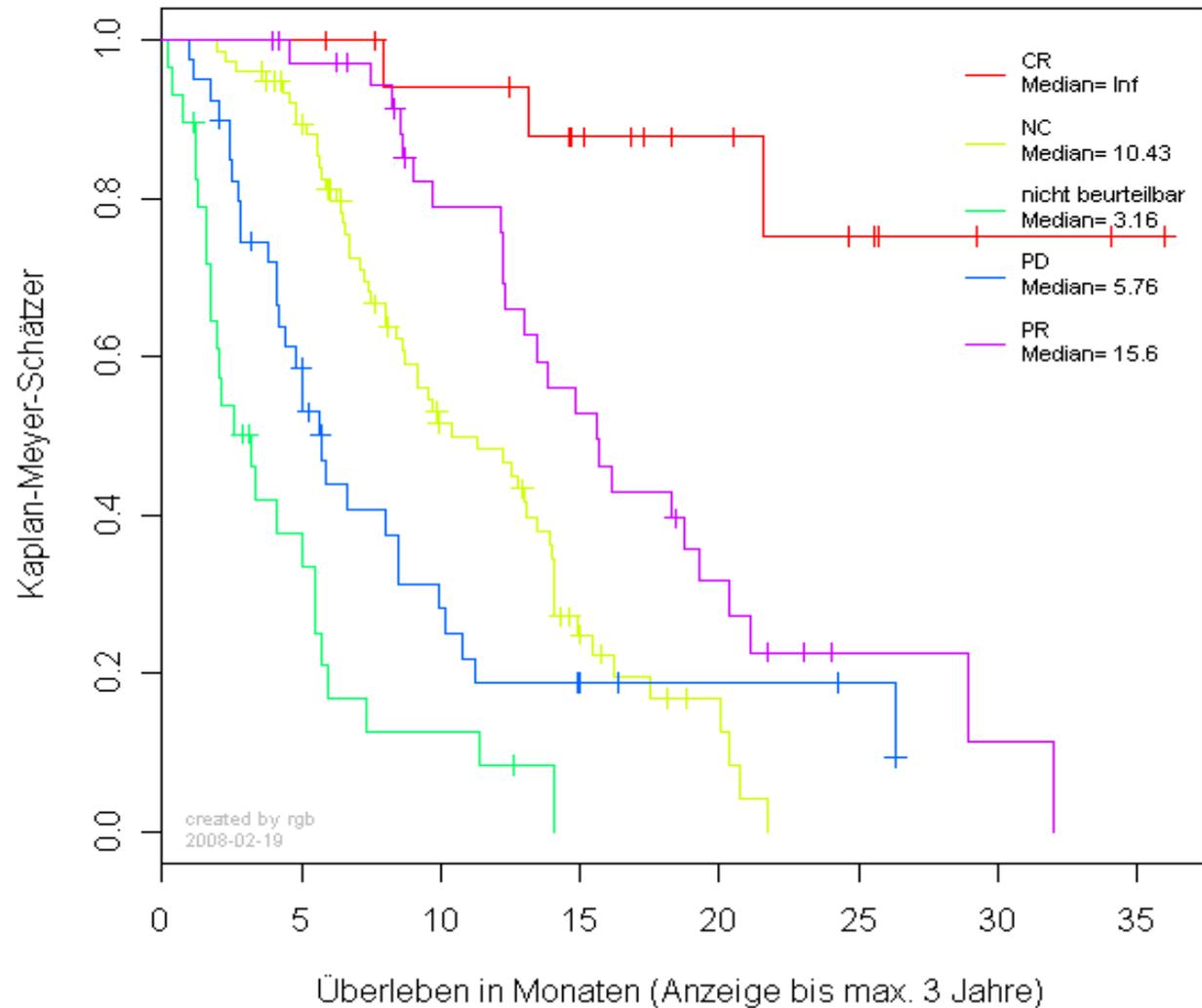
Gesamtüberleben für Therapie A10
n = 23 Median = 11 Min = 1 Max = 26



Gesamtüberleben

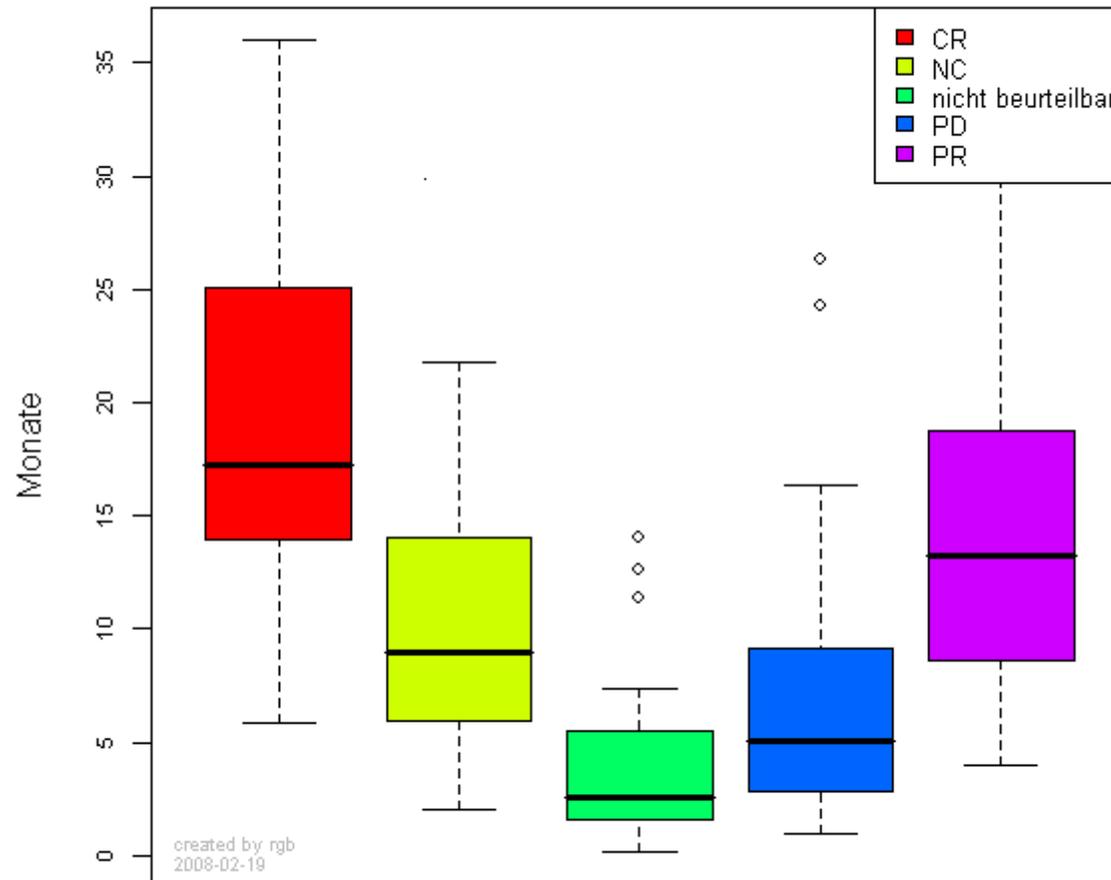
Gesamtüberleben - Alle Therapieerfolge im Projekt

n = 204



Gesamtüberleben nach Therapieerfolg

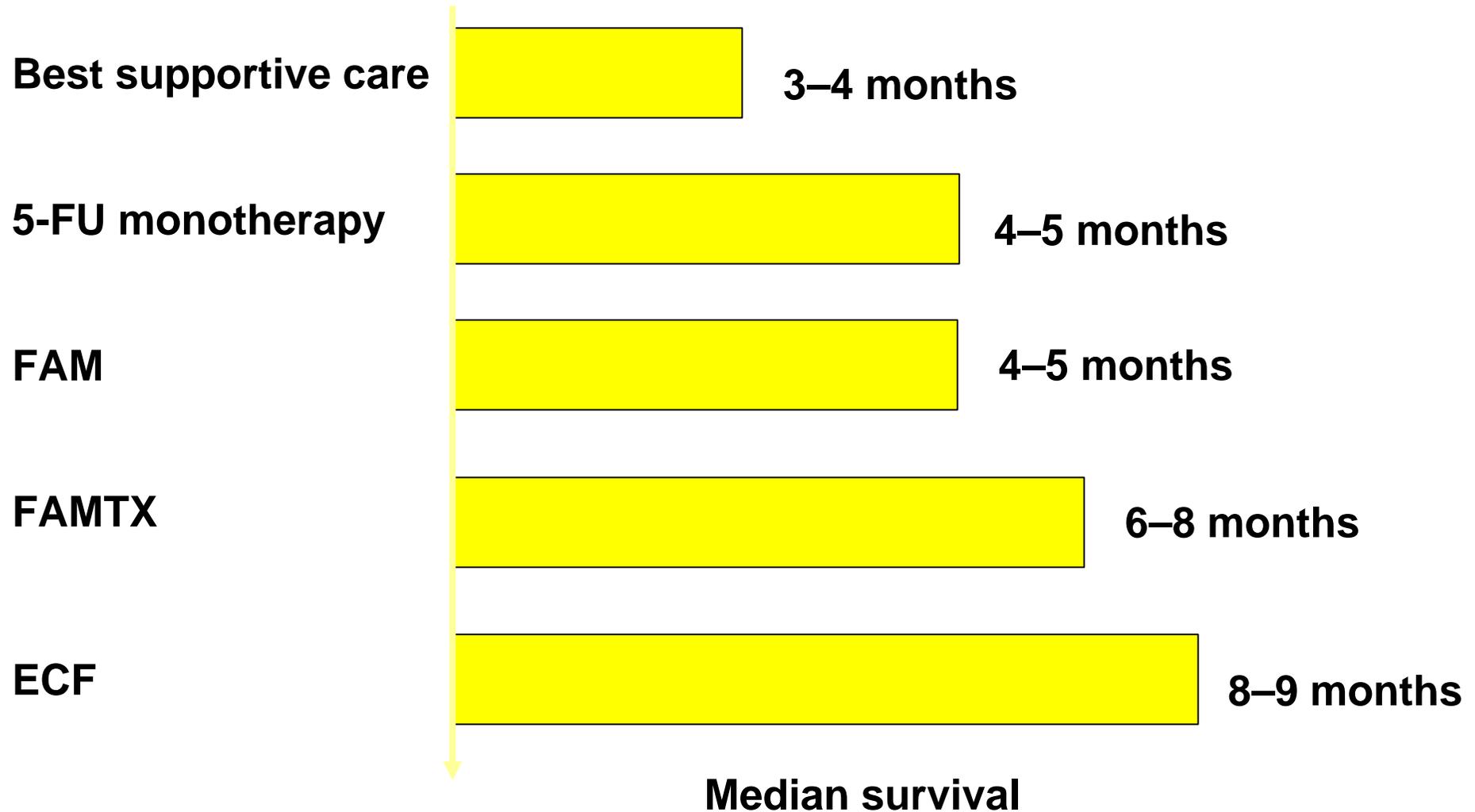
Box-Whisker-Plot



Wie gut ist das Therapieansprechen ?

	n	OR (%)	PFS (in Monaten)	OS
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 2008	204	28	6,2	11,0

Treatment of advanced oesophago-gastric cancer



Schlussfolgerungen aus dem Qualitätssicherungsprojekt

Die palliative Chemotherapie des metastasierten Magenkarzinoms unter ambulanten Bedingungen in Schwerpunktpraxen ist bezüglich Therapieansprechen (CR+PR+NC= 66%), Therapiesicherheit und Überlebensgewinn (OS 11 Monate) equieffektiv zu publizierten Studiendaten.

Das *PLF-Protokoll* wurde am häufigsten (69%) eingesetzt, bevorzugt bei jüngeren und Patienten in gutem Allgemeinzustand.

Die eingesetzten Therapieschemata unterscheiden sich nur graduell im Ansprechen und Überleben, deutlicher im Nebenwirkungsspektrum.

Die Dosis von Mitomycin sollte reduziert werden (10 → 8 mg/m²)

Der Benefit von *Irinotecan/FU/FA* scheint am geringsten zu sein (OS 6 Monate, GI-Toxizität, allerdings kleine Fallzahl).

Fortsetzung des PIO-Projektes

Palliative Therapie

des fortgeschrittenen Magenkarzinoms (1st line)

1. PLF (Wilke 1995)
2. HD-FU/FA (Vanhoefer 1994)
3. Mitomycin/FU/FA (Hofheinz 2002)
4. ECF
5. TPF (TAX 325, Ajani 2005)
6. TF (Hawkins 2003)
7. FLOT (Al-Batran, 2006, AIO)
8. XP (ML 17032, Kang 2006)
9. ECX (REAL-2, Cunningham 2006)
10. EOX (REAL-2, Cunningham 2006)