

Ösophagus-, Magenkarzinom: Systemische Therapiestrategien

Dirk Behringer

Intensivkurs Gastroenterologie /Hepatology

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

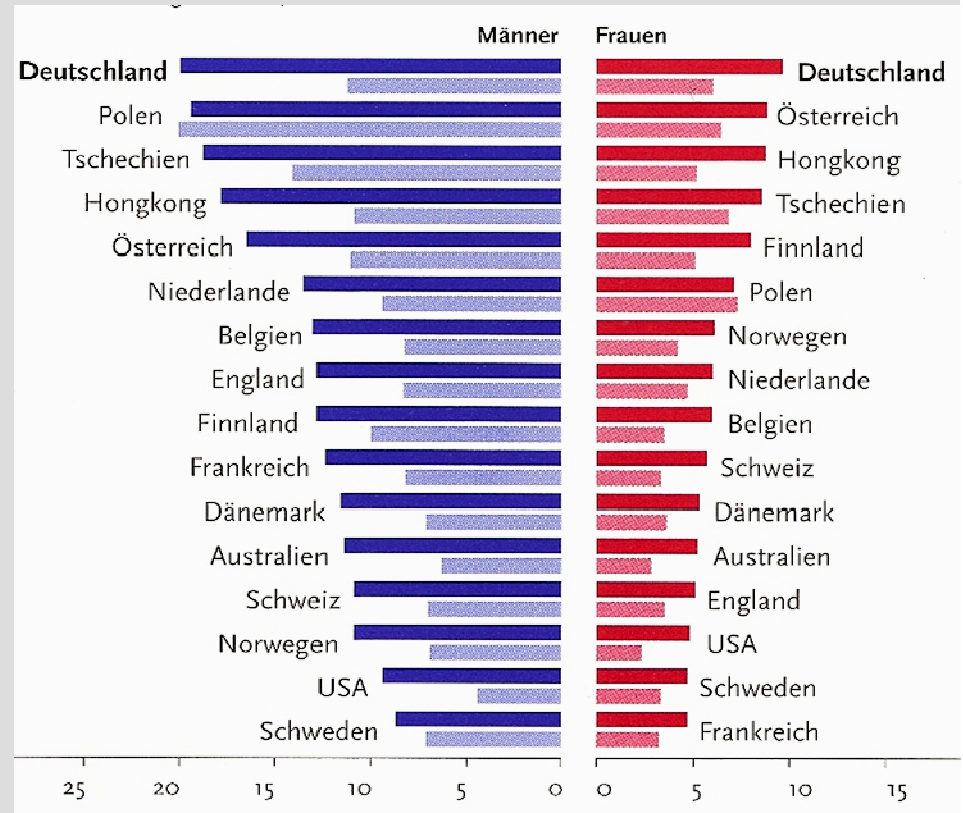
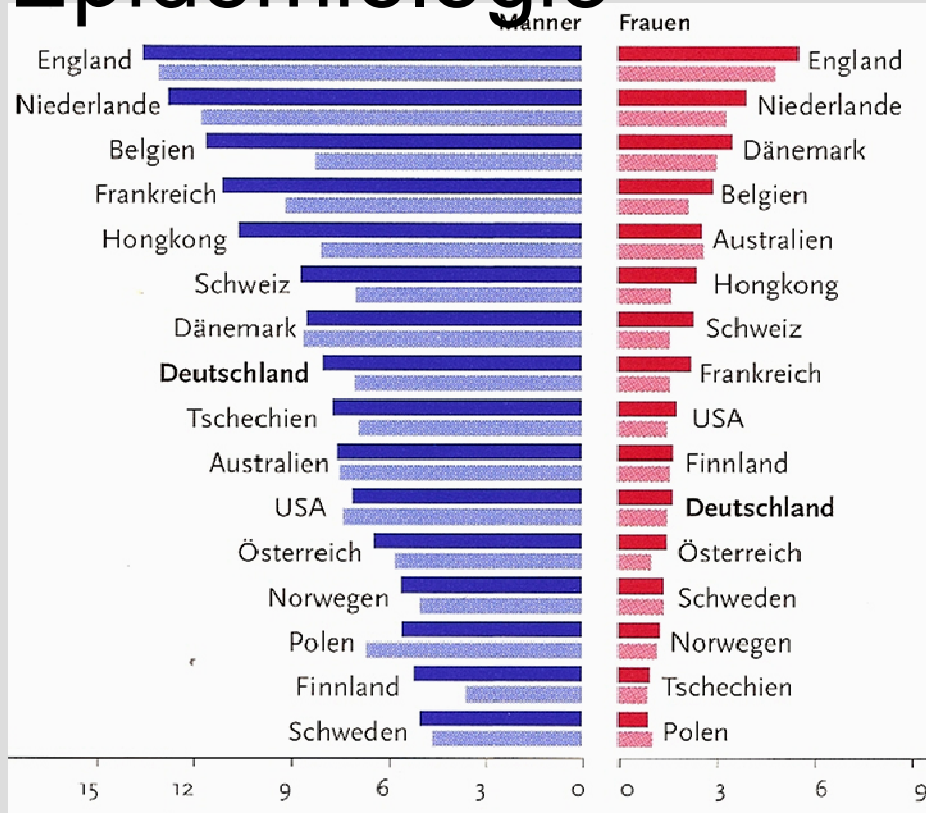
Samstag, 6. November 2010, Hattingen

Systemische Therapie - Übersicht

- Epidemiologie
- Kurative Therapiestrategien
- Palliative Therapiestrategien
- Neue Therapieoptionen

Ösophagus- und Magenkarzinom

Epidemiologie



Ösophagus

Magen

Inzidenz (/100000/Jahr; ♀, ♂)

2 / 8

10 / 20

5 Jahresüberleben gesamt

10 - 20

30

Robert Koch – Institut, Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister, 2010

Ösophaguskarzinom

TNM Klassifikation

Nach UICC 2009 (7. Auflage) gehören die Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs (auch das Kardiakarzinom) zum Ösophaguskarzinom (Ein Tumor, dessen Zentrum in einem Abstand von 5 cm vom ösophagogastralen Übergang liegt und in den ösophagogastralen Übergang hineinreicht, wird als Ösophaguskarzinom klassifiziert; Alle anderen Tumoren mit einem Zentrum im Magen und >5 cm vom ösophagogastralen Übergang entfernt oder Tumoren, deren Zentrum innerhalb eines Abstands von 5 cm liegen, aber nicht in den ösophagogastralen Übergang hineinreichen, werden als Magenkarzinom klassifiziert.)

Weitere Neuerungen:

- Hochgradige Dysplasie = Tis (praktisch obligate Präneoplasie)
- Zwei T1 Gruppen: a) bis Muscularis mucosae, b) Submukosa (Lymphknotenmetastasierung)
- Zwei T4 Gruppen: a) Pleura, Perikard oder Zwerchfell >>> Operabilität (?); b) andere Nachbarstrukturen (Aorta, Wirbelkörper, Trachea) >>> inoperabel

TNM Klassifikation, 7. Auflage; 2010

Magenkarzinom

TNM Klassifikation

Magenkarzinome sind damit nur noch die Korpuskarzinome; die bisherige Datenlage erlaubt diese Trennung aber nicht

Neuerungen:

- **T2**: Infiltration der Muscularis propria
- T3: Infiltration der Subserosa (früher T2b)
- T4a: Perforation der Serosa (früher T3)
- T4b: Infiltration der Nachbarstrukturen
- **N1**: ≤ 2 Lymphknoten
- N2: 3 – 6 Lymphknoten
- N3a: 7 – 15 Lymphknoten
- N3b: ≥ 15 Lymphknoten

TNM Klassifikation, 7. Auflage; 2010

Therapiemodalitäten

- Chirurgie
- Strahlentherapie
- Systemisch
- Kombiniert

Notwendigkeit interdisziplinärer Ansätze

Ösophaguskarzinom neoadjuvant

Resektables Stadium, OP ± neoadjuvant

Konzept

Phase

III

Kollektiv Plattenepithel-, Adenokarzinom, oberes (ausser postcricoid)
mittleres, unteres Drittel, Kardia, als operabel eingestuft

Patientenzahl

802

Protokoll

± Cisplatin
5-Fluorouracil

80 mg/m² Tag 1
1000 mg/m² cvi Tag 1 bis 4
alle drei Wochen zweimal

Operation

Allum W et al., J. Clin. Oncol. 27:5062, 2009

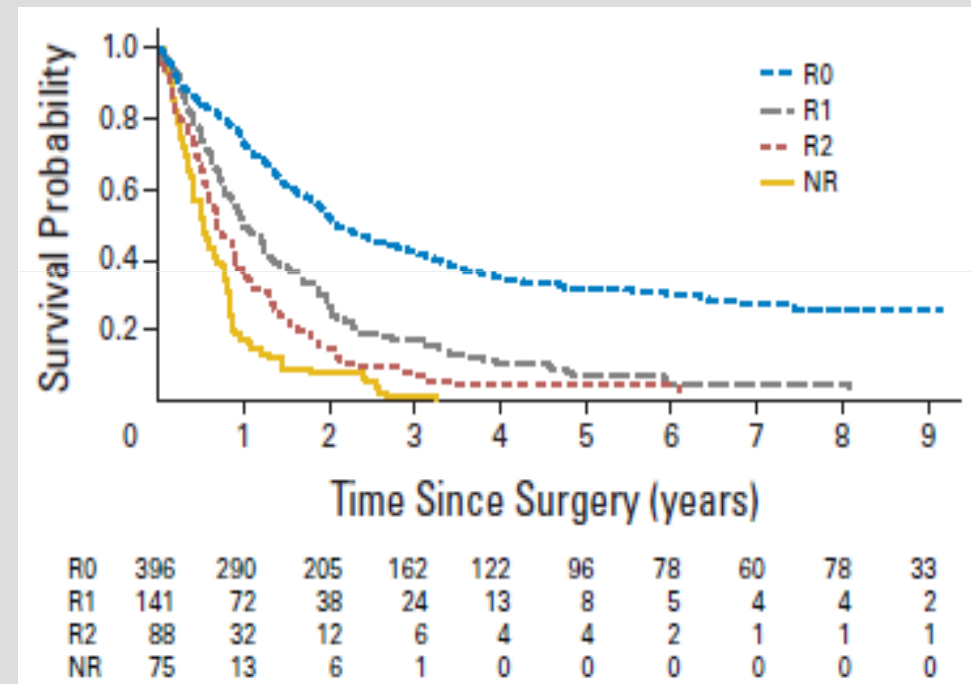
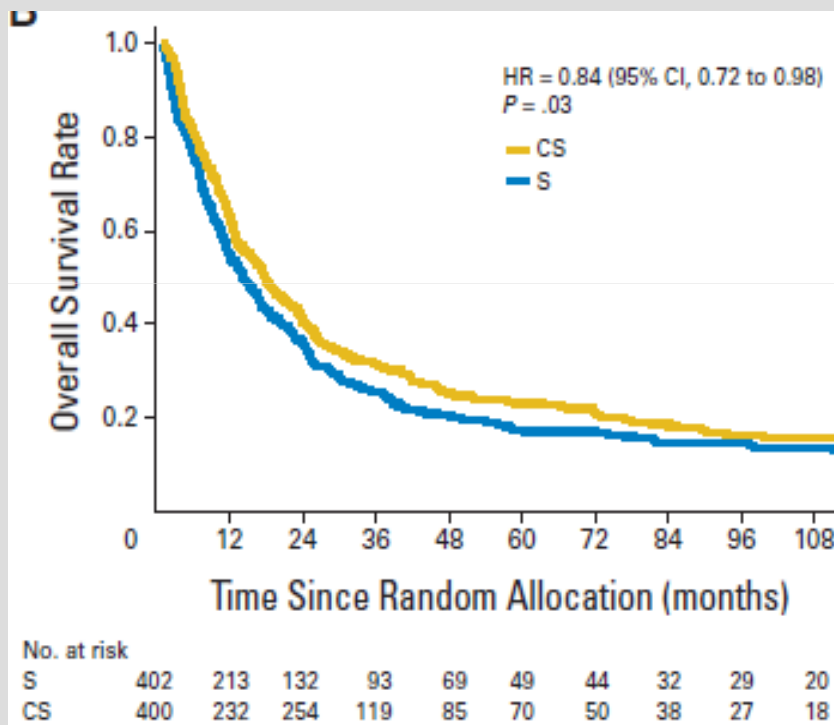
Ösophaguskarzinom neoadjuvant

Resektables Stadium, OP ± neoadjuvant

5 Jahresüberleben (%)

OP
17

CTX + OP
23



Allum W et al., J. Clin. Oncol. 27:5062, 2009

Ösophaguskarzinom neoadjuvant

Resektables Stadium, CTX ± RTX + OP

Konzept

Phase

Kollektiv

Patientenzahl

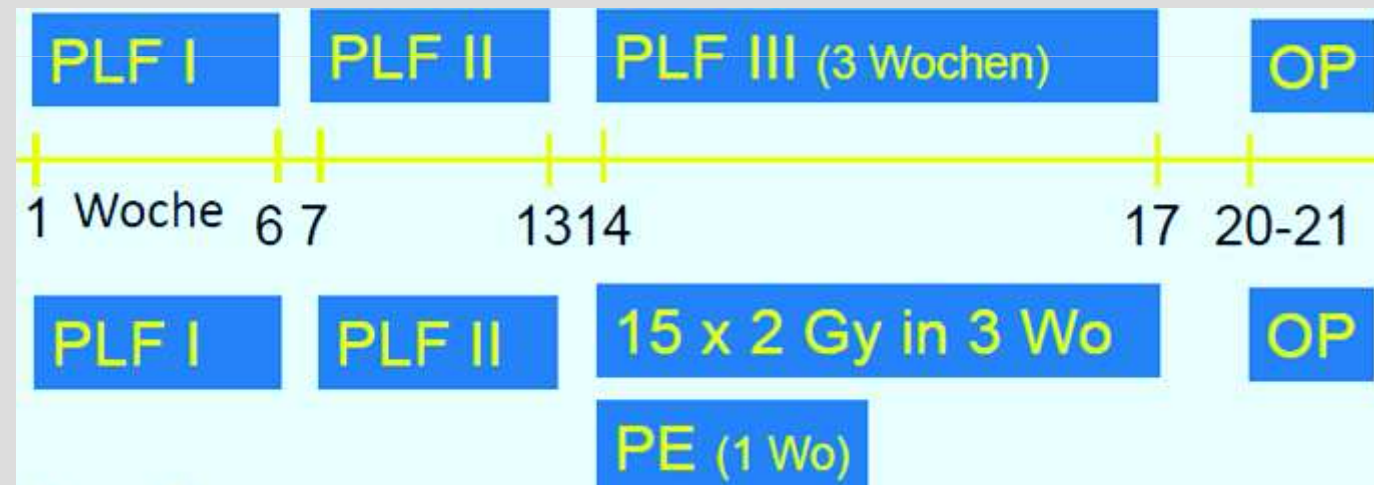
Protokoll

III

Adenokarzinom, uT3-4NxM0

Ösophagus, Kardia

126 (Ziel 354)



Stahl M et al., J. Clin. Oncol. 27:851, 2009

Ösophaguskarzinom neoadjuvant

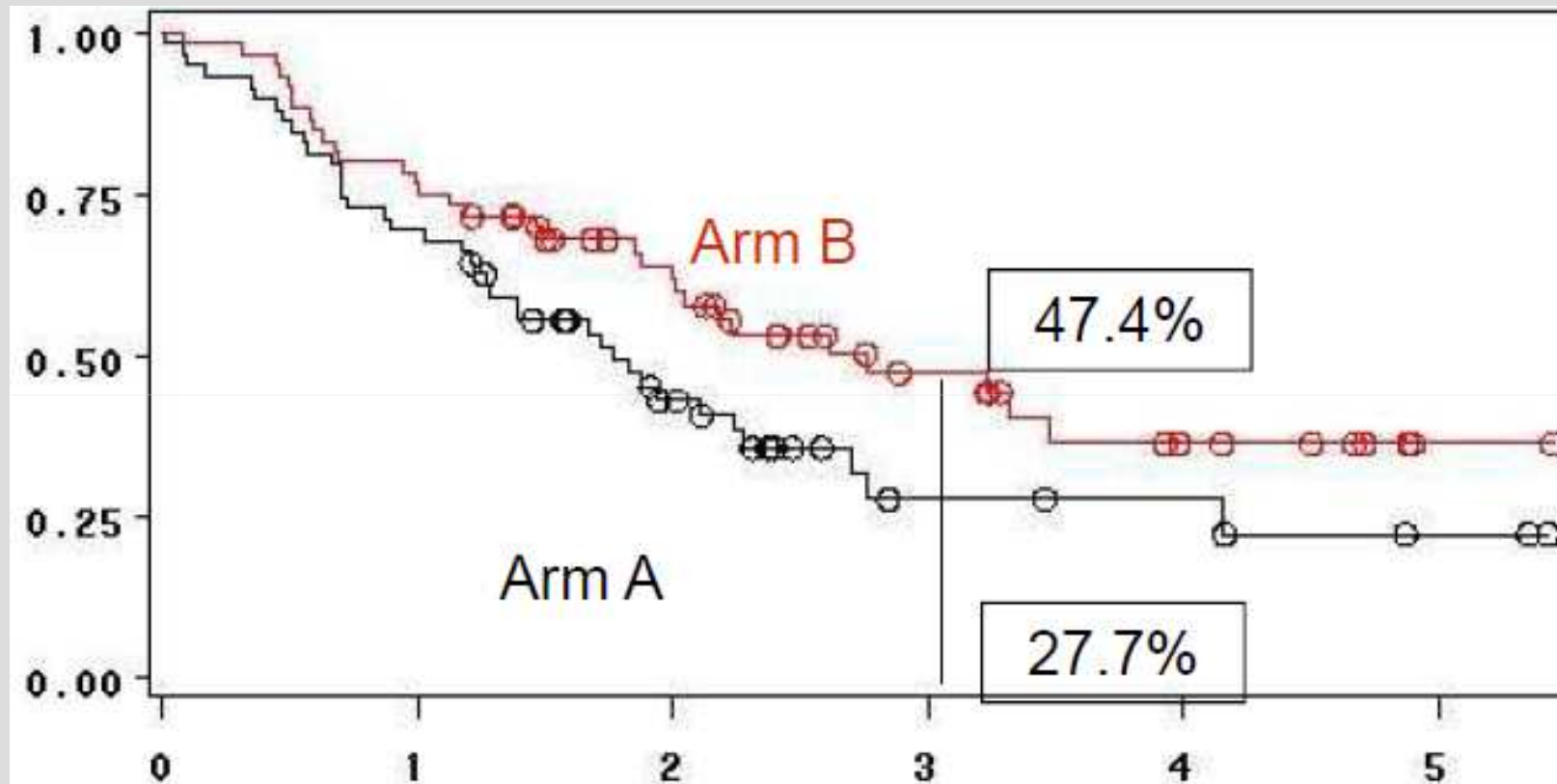
Resektables Stadium, CTX ± RTX + OP

Histopathologische Ergebnisse

	Arm A (n=49)	Arm B (n=45)	p
TONOM0	2,0%	15,6%	0,03
T1-4NOM0	34,7%	48,9%	
T0-4NOM0	36,7%	64,4%	0,01
T0-4N+M0	55,1%	31,1%	
T1-4N+M1	8,2%	4,4%	

Stahl M et al., J. Clin. Oncol. 27:851, 2009

Ösophaguskarzinom neoadjuvant Resektables Stadium, CTX ± RTX + OP Gesamtüberleben



$p = 0.07$, HR Arm B vs. A: 0.67 (0.41-1.07)

Stahl M et al., J. Clin. Oncol. 27:851, 2009

[CT ± RT] + OP – Metaanalyse

Kurativ
neoadjuvant

Year activated	Treatment schedule (radiotherapy)	Treatment schedule (chemotherapy)	Concurrent or sequential	Tumour type	Sample size	Median follow-up (months)
Chemoradiotherapy						
1983	35 Gy, 1.75 Gy/fraction over 4 weeks	Two cycles: cisplatin 20 mg/m ² days 1-5; bleomycin 5 mg/m ² days 1-5	Sequential	SCC	78	18*
1986	40 Gy, 2 Gy/fraction over 4 weeks	Two cycles: cisplatin 100 mg/m ² day 1; 5-fluorouracil 1000 mg/m ² days 1-4	Concurrent	SCC	69	12*
1988	20 Gy, 2 Gy/fraction over 12 days	Two cycles: cisplatin 100 mg/m ² day 1; 5-fluorouracil 600 mg/m ² days 2-5, 22-25	Sequential	SCC	86	12*
1989	45 Gy, 1.5 Gy/fraction over 3 weeks	Two cycles: cisplatin 20 mg/m ² days 1-5; 5-fluorouracil 300 mg/m ² days 1-21; vinblastine 1 mg/m ² days 1-4	Concurrent	SCC and adenocarcinoma	100	98
1989	37 Gy, 3.7 Gy/fraction over 2 weeks	Two cycles: cisplatin 80 mg/m ² days 0-2	Sequential	SCC	293	55
1990	40 Gy, 2.7 Gy/fraction over 3 weeks	Two cycles: cisplatin 75 mg/m ² day 7; 5-fluorouracil 15 mg/kg days 1-5	Concurrent	Adenocarcinoma	113	24
1990	40 Gy, 2.7 Gy/fraction over 3 weeks	Two cycles: cisplatin 75 mg/m ² day 7; 5-fluorouracil 15 mg/kg days 1-5	Concurrent	SCC	61	10
1994	35 Gy, 2.3 Gy/fraction over 3 weeks	One cycle: cisplatin 80 mg/m ² day 1; 5-fluorouracil 800 mg/m ² days 2-5	Concurrent	SCC and adenocarcinoma	256	65
2006	50.4 Gy, 1.8 Gy/fraction over 5-6 weeks	Two cycles: cisplatin 60 mg/m ² day 1; 5-fluorouracil 1000 mg/m ² days 3-5	Concurrent	SCC and adenocarcinoma	56	60
1999	45.6 Gy, 1.2 Gy/fraction over 28 days	Two cycles: cisplatin 60 mg/m ² day 1; 5-fluorouracil 1000 mg/m ² days 3-5	Concurrent	SCC	101	25
Chemotherapy						
1982	..	Two cycles: cisplatin 120 mg/m ² day 1; vindesine 3 mg/m ² days 1, 8; bleomycin 10 U/m ² days 3-6	..	SCC	39	20
1983	..	Two cycles: cisplatin 20 mg/m ² days 1-5; bleomycin 5 mg/m ² days 1-5	..	SCC	106	18*
1988†	..	Three cycles: cisplatin 20 mg/m ² days 1-5; 5-fluorouracil 1000 mg/m ² days 1-5	..	SCC	46	75
1988	..	Two cycles: cisplatin 100 mg/m ² day 1; bleomycin 10 mg/m ² days 3-8; vinblastine 3 mg/m ² days 1, 8	..	SCC	46	17*
1989	..	Two cycles: cisplatin 100 mg/m ² day 1; 5-fluorouracil 1000 mg/m ² days 1-5	..	SCC	147	17
1990	..	Two cycles: cisplatin 80 mg/m ² day 1; etoposide 200 mg/m ² days 1-5	..	SCC	160	19*
1990	..	Three cycles: cisplatin 100 mg/m ² day 1; 5-fluorouracil 1000 mg/m ² days 1-5	..	SCC and adenocarcinoma	467	56
1992	..	Two cycles: cisplatin 100 mg/m ² day 1; 5-fluorouracil 1000 mg/m ² days 1-5	..	SCC	96	24
1992	..	Two cycles: cisplatin 80 mg/m ² day 1; 5-fluorouracil 1000 mg/m ² days 1-4	..	SCC and adenocarcinoma	802	37

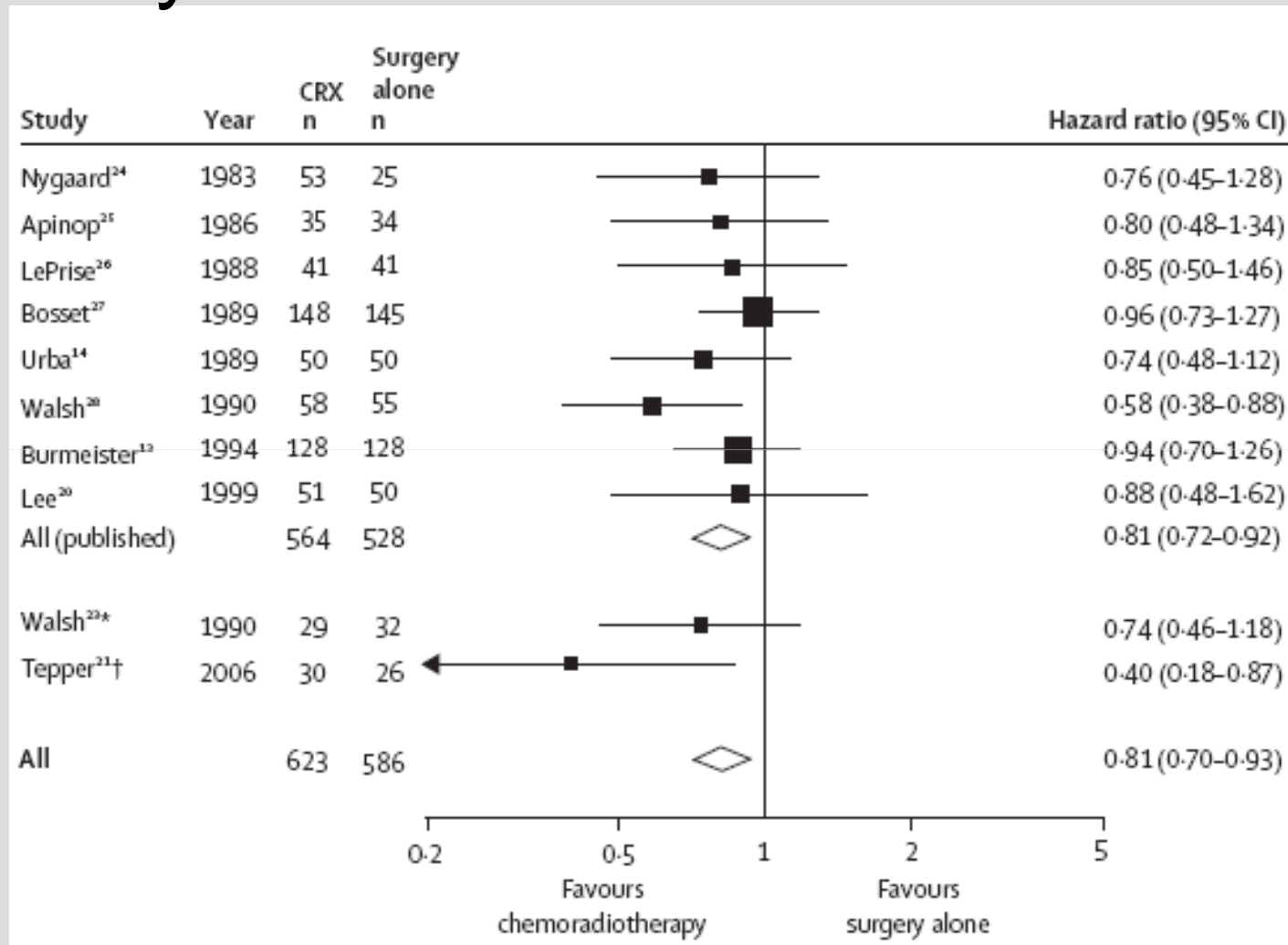
N =
1209

N =
1724

Gebski et al; Lancet Oncol 2007; 8:226-34

[RT / CT] + OP –

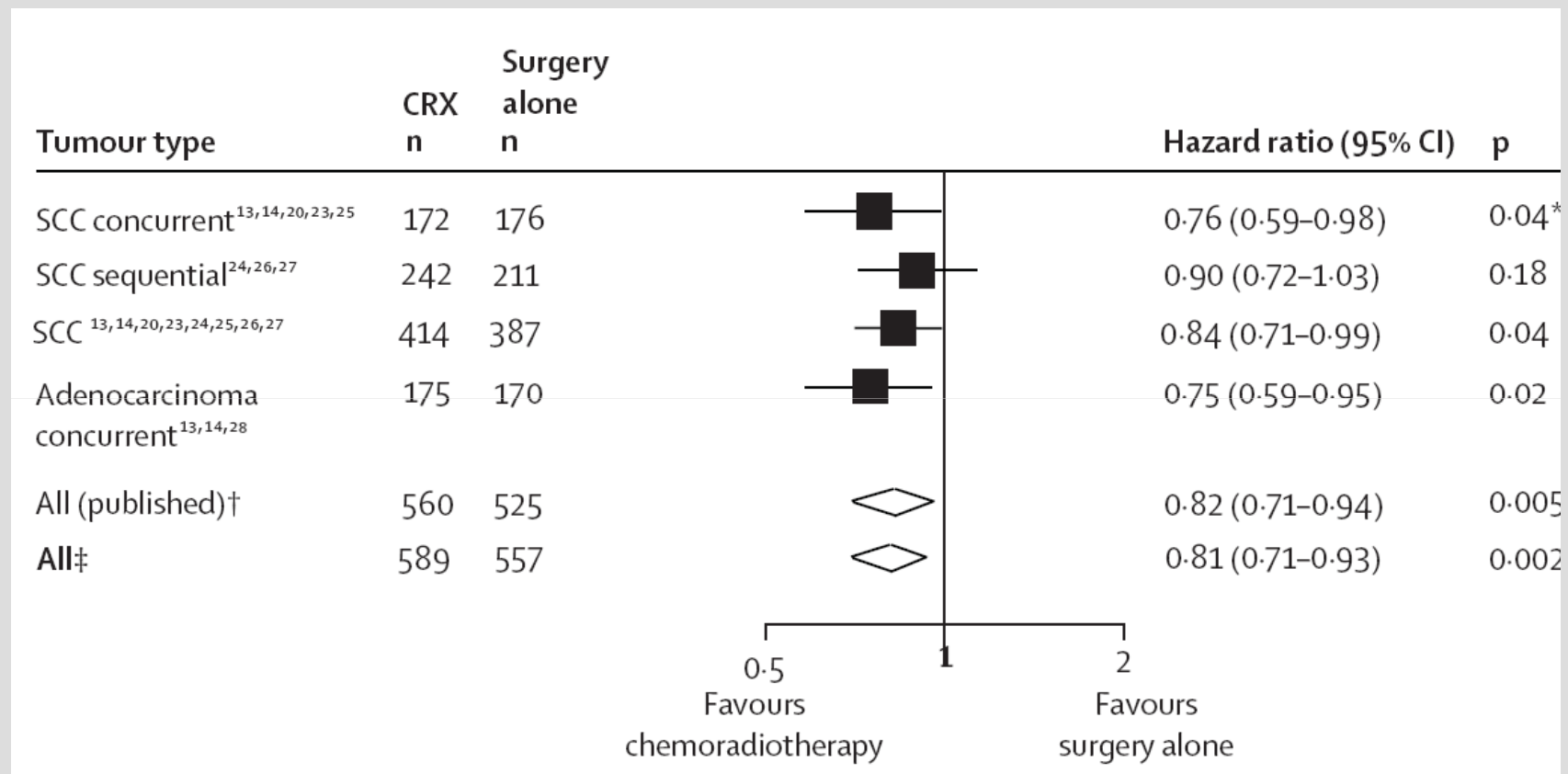
Metaanalyse - Mortalität



Gebski et al; Lancet Oncol 2007; 8:226-34

[RT / CT] + OP – Metaanalyse

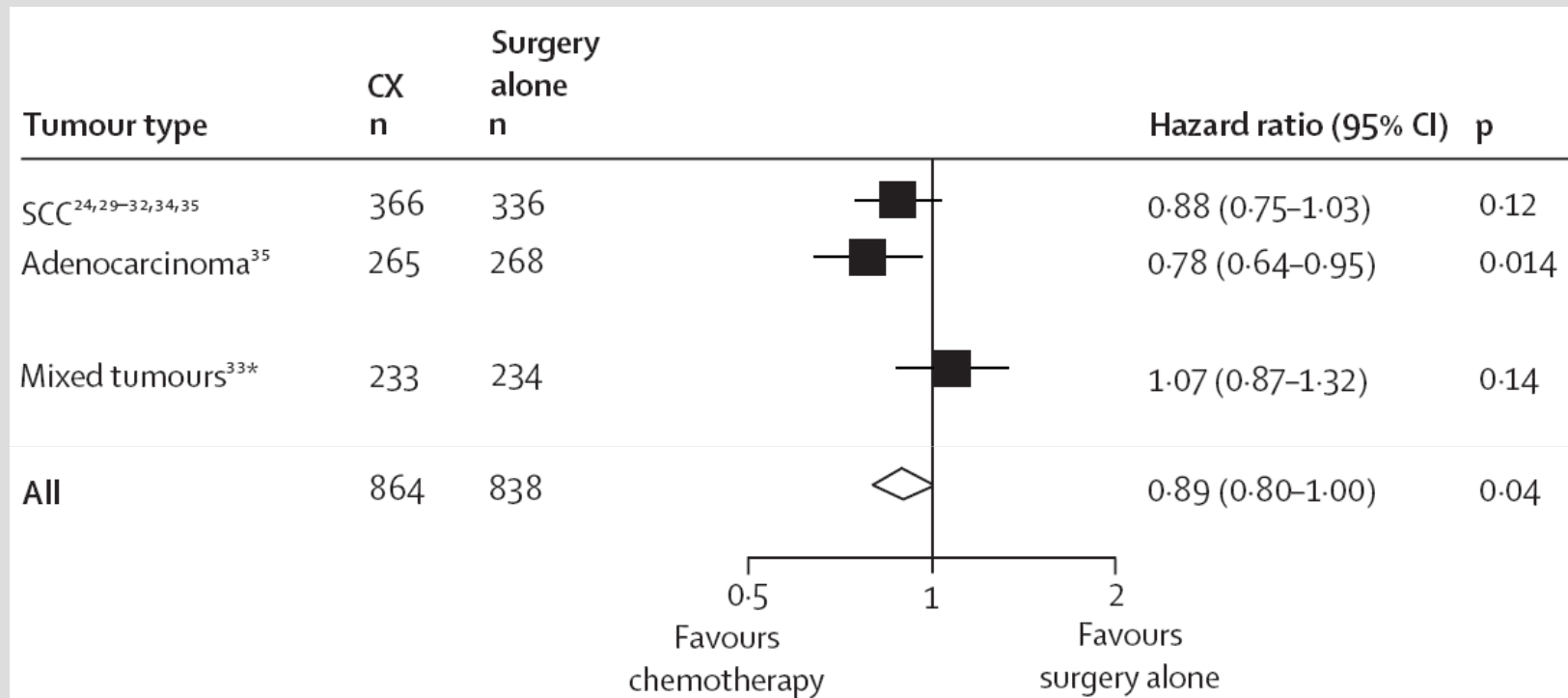
Histologie / Therapiesequenz



Gebski et al; Lancet Oncol 2007; 8:226-34

[CT] + OP – Metaanalyse

Einfluß von Histologie / Ther.



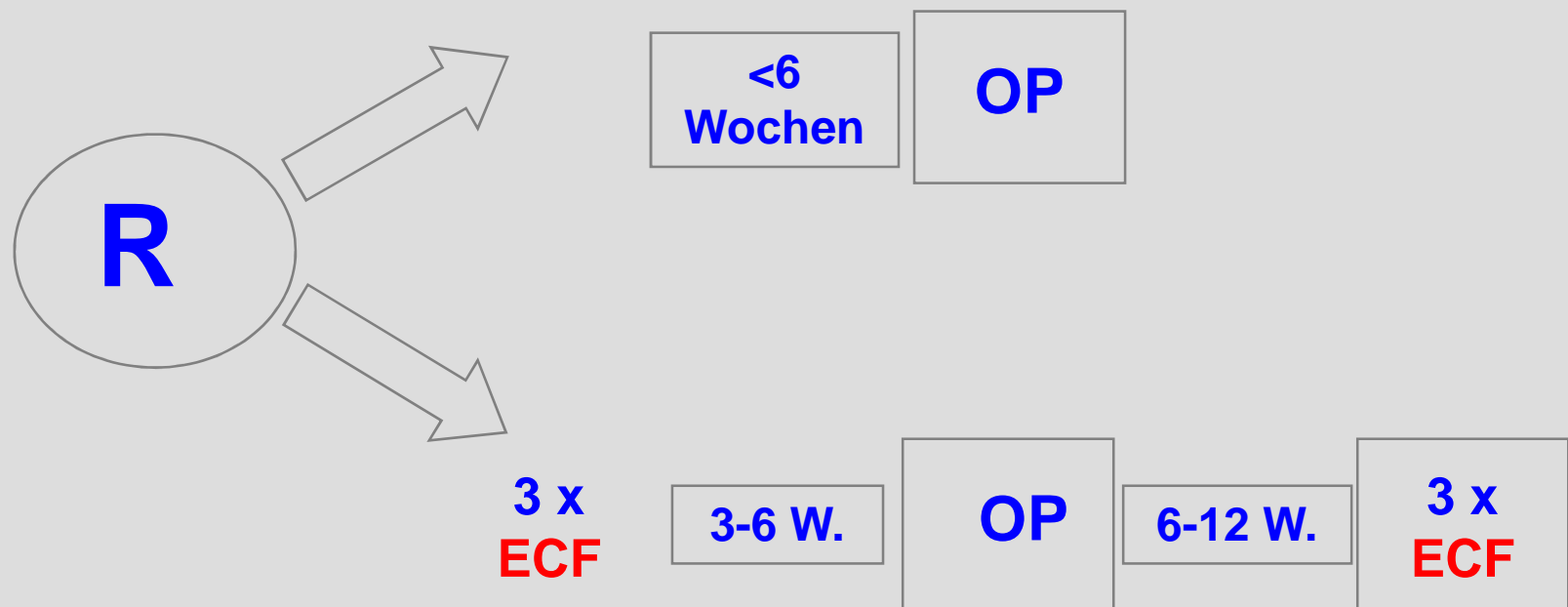
Gebski et al; Lancet Oncol 2007; 8:226-34

„MAGIC“ Studie - Konzept

Adenokarzinom (n = 503)

- distaler Ösophagus (11%)
- gastroösophag. Karz. (15%)
- Magen (74%)

Kurativ
perioperativ

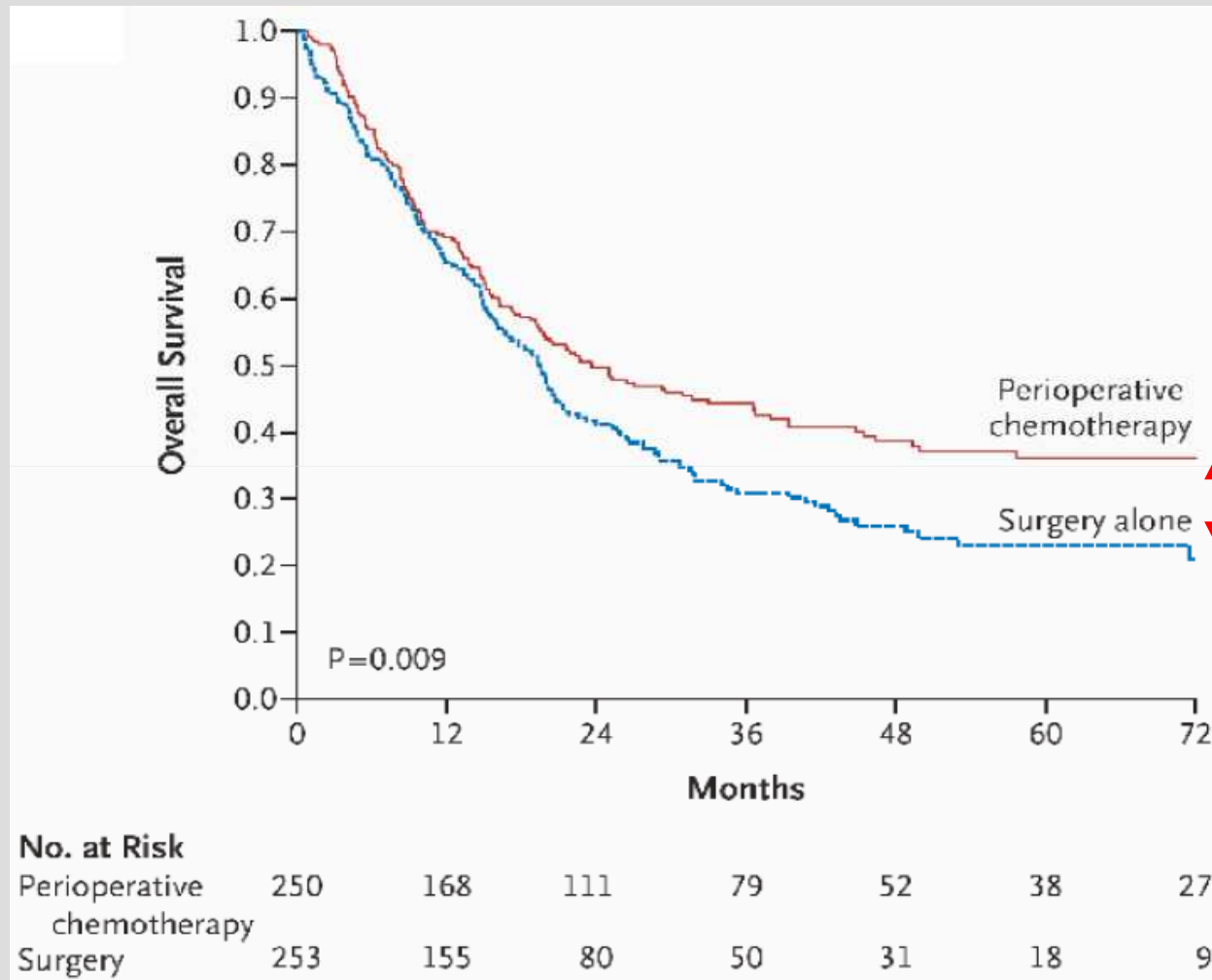


- Epirubicin 50 mg/m² Tag 1
- Cisplatin 60 mg/m² Tag 1
- 5-Fluorouracil 200 mg/m²/d Tag 1-21 cvi

Cunningham D et al.; N Engl J Med 2006; 355:11-20

[CT] + OP – Adenokarzinom Gastroösophagealer Übergang

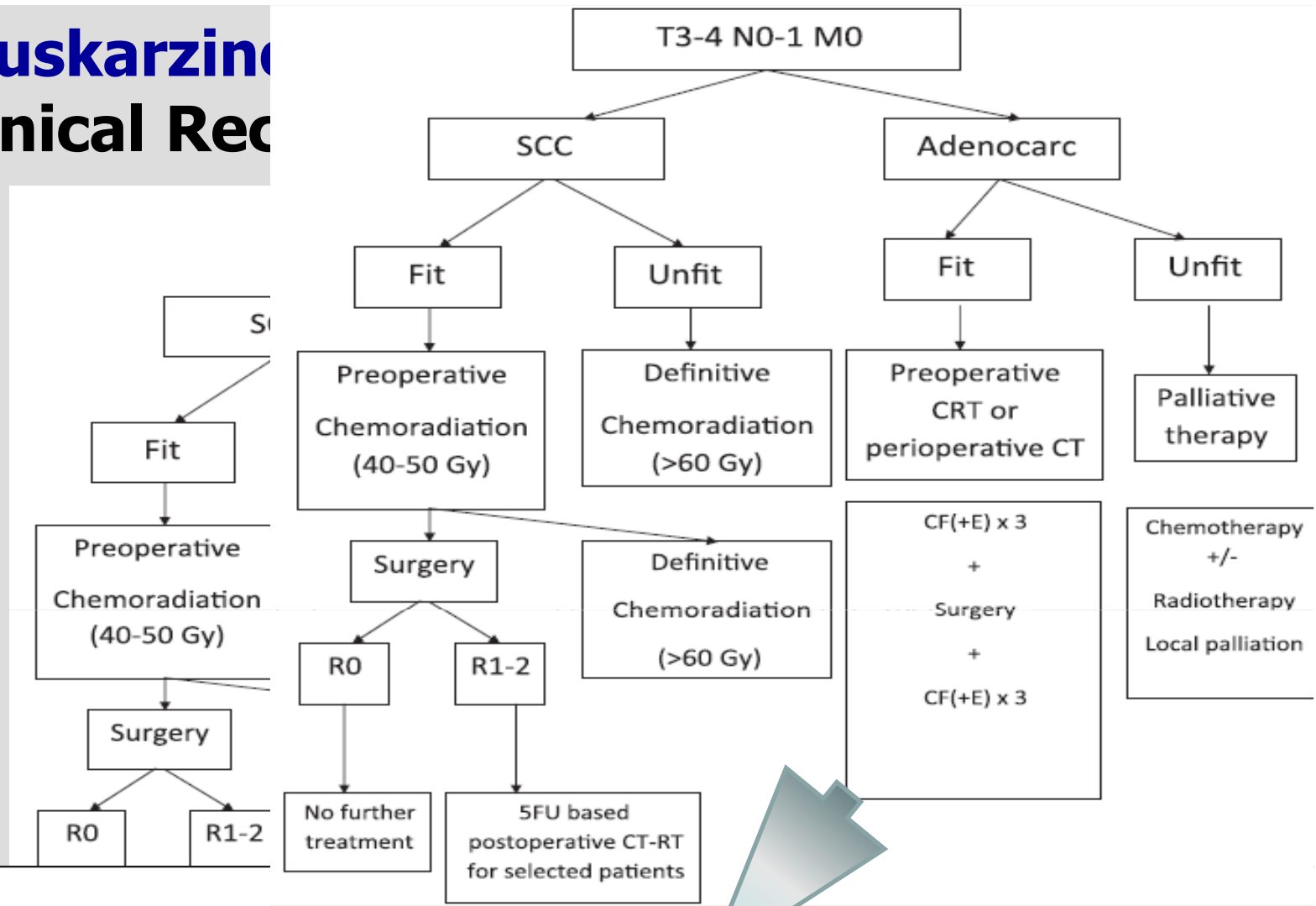
Kurativ
neoadjuvant



13,3 %

Cunningham D et al.; N Engl J Med 2006; 355:11-20

Ösophaguskarzinom ESMO Clinical Rec



Magenkarzinom

AIO - PD Dr. med. Salah-Eddin Al-Batran, Frankfurt

[FLOT4 Studie](#) (Phase II/III)

5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin und Docetaxel (FLOT) vs Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (ECF)

- Lokal fortgeschrittenes, resektables Adenokarzinom des ösophago-gastralen Überganges (AEGI-III) und des Magens (>T1 o. N+),
- Alter ≥ 18
- ECOG 0 ≤ 2
- Medizinische Operabilität gegeben

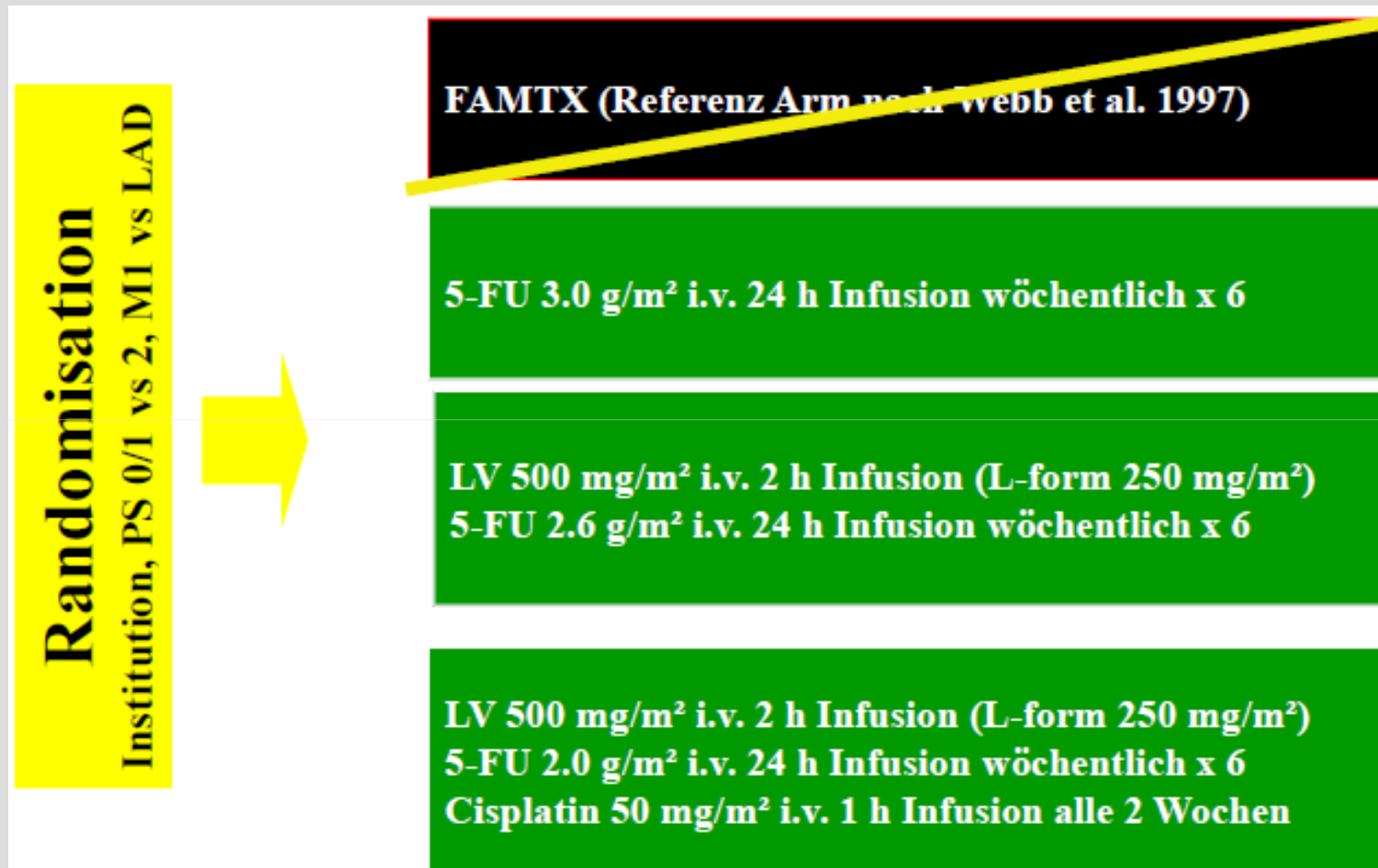
Magenkarzinom palliative Therapie

Systemische Therapie versus Supp. Care

Autor	Pat.	Überlebenszeit		LQ
		CTX	vs. BSC	
Murad 1991	40	9 vs. 3 Mo	(p=0,001)	nein
Pyrhönen 1993	41	5,5 vs. 2 Mo	(p=0,001)	nein
Scheithauer '95	38	8 vs. 4 Mo	(p=0,05)	CTX +
Glimelius '97	18	8 vs. 5 Mo	n.s.*	CTX +

Magenkarzinom palliative Therapie

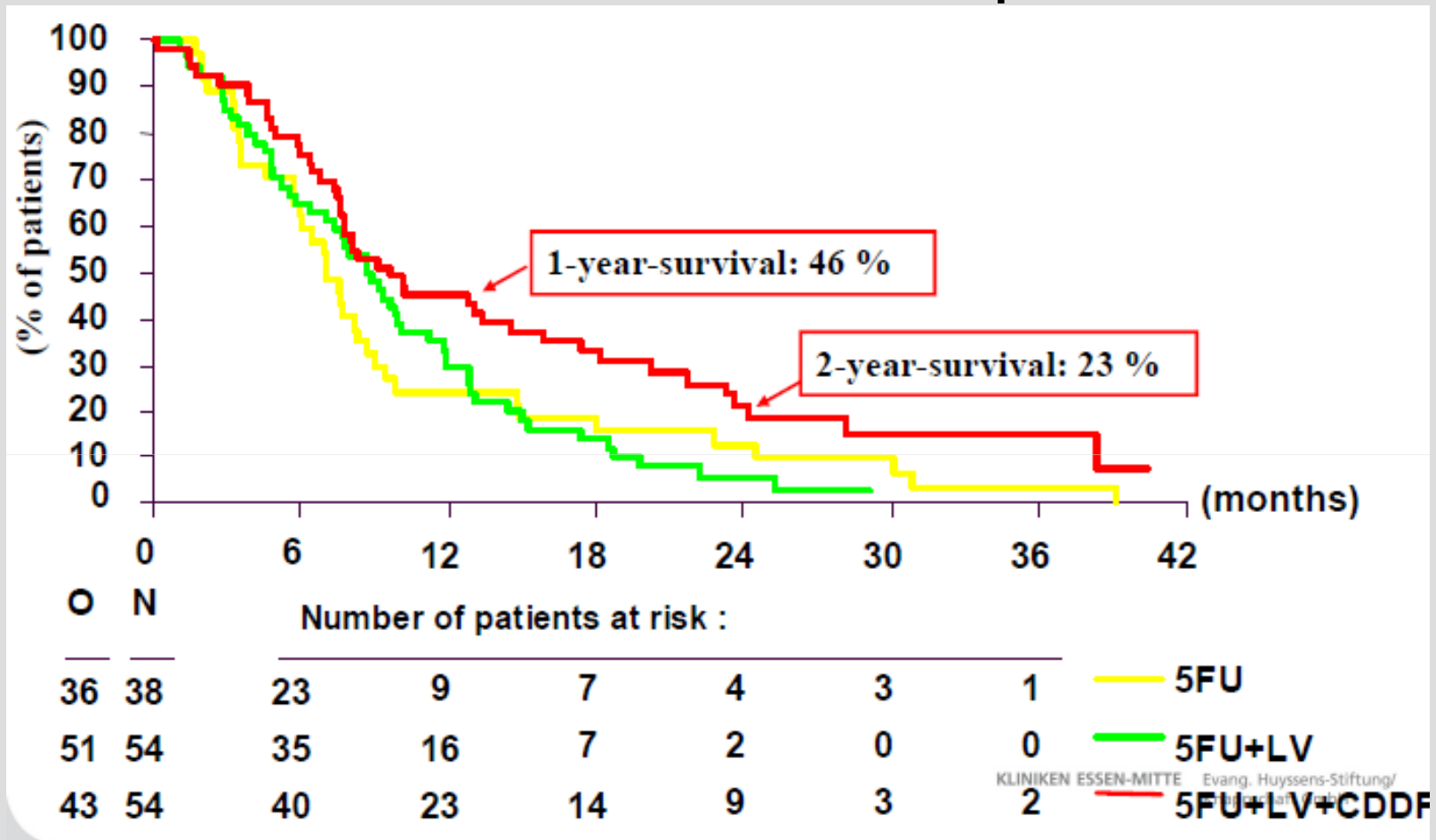
Mono- versus Kombinationstherapie



Lutz M et al., JCO 25:2580, 2007

Magenkarzinom palliative Therapie

Mono- versus Kombinationstherapie



Lutz M et al., JCO 25:2580, 2007

Magenkarzinom palliative Therapie

Mehrfachkombinationen – wenig Neues

Randomisierte Studien - „best arms“

	RR(%)	TTP(Mo)	OS(Mo)
PS-1(FLAGS)´09	29	5,8	10,7
FUFIRI (AGO) ´04	32	4,5	na
FUFIRI (US) 2005	32	5,0	9,0
FUFI (I) 2001	34	6,5	10,7
TCF (US) 2005	37	5,9	9,6
DF (Berlin)2005	38	5,5	9,5
FLO (D) 2008	39	5,8	10,7
PLF (EORTC)´01	39	6,0	9,7
PELF (I) 2003	39	5,9	7,7
FOLFIRI (F) 2004	40	6,9	11,3
ECF 2002	42	7,0	9,4
DCF (PAN) 2007	43	5,9	9,6
XP (PAN) 2009	46	5,6	10,5
EOX(REAL-2)´06	48	7,0	11,2
TCF(SAKK)2004	55	7,3	10,4

KLINIKEN ESSEN-MITTE Evang. Huys
Klinikum

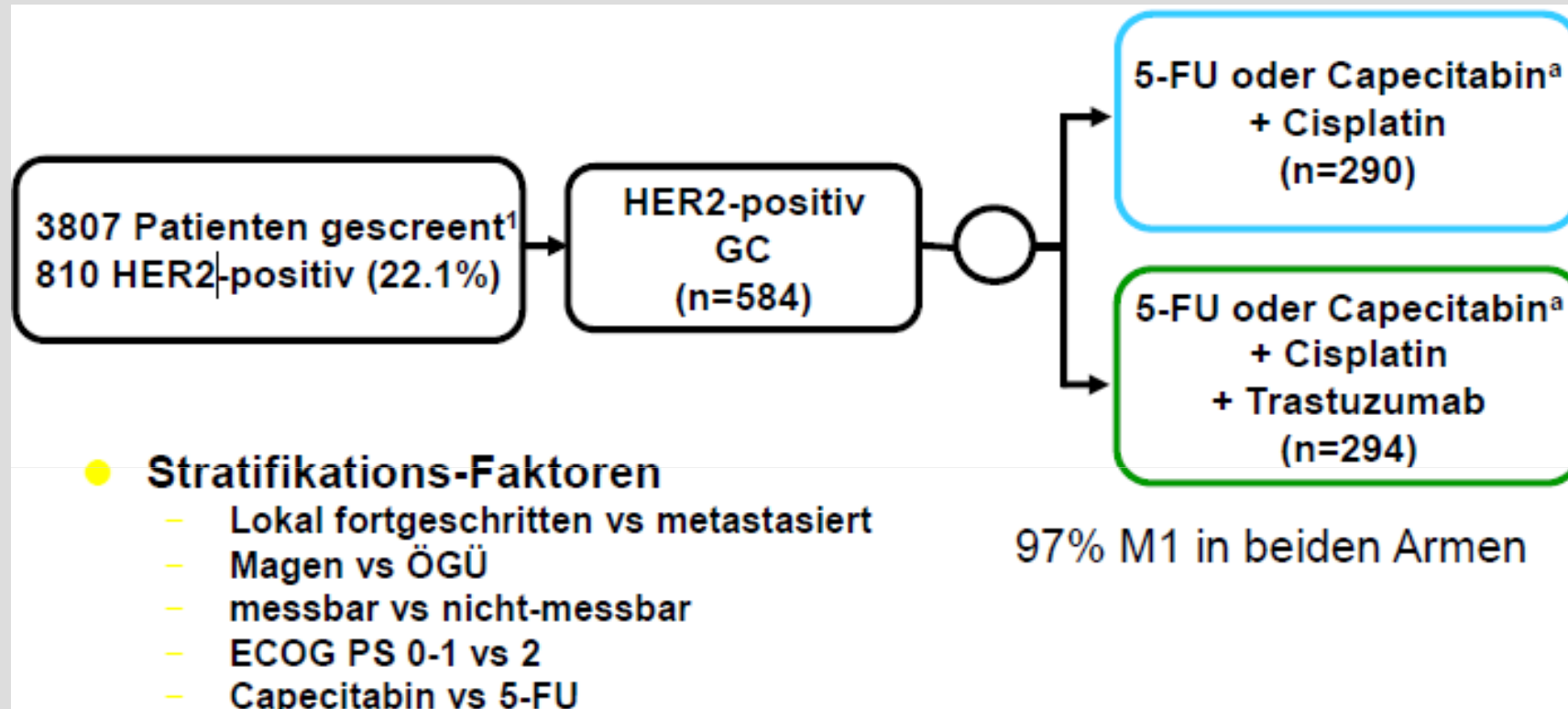
Magenkarzinom palliative Therapie

Mehrfachkombinationen

- Standard ist eine Kombination aus Platinderivat (Cisplatin, Oxaliplatin) und Fluoropyrimidin (5-FU, Capecitabin)
- Dritte Substanz nicht gesichert. Wenn, dann Docetaxel (FLOT, nicht Original DCF);
- Keine Prognoseverbesserung in den letzten 10 Jahren (MÜZ 9-11 Mo, 2-JÜR 25%)
- Hoffnung auf zielgerichtete Substanzen

Magenkarzinom palliative Therapie

Trastuzumab



Van Cutsem LBA4509, ASCO 2009

Magenkarzinom palliative Therapie

Trastuzumab ToGA Studie

Capecitabine

1000 mg/m² bid d1-14 q3w x 6

5-Fluorouracil

800 mg/m²/day continuous iv infusion d1-5 q3w x 6

Cisplatin

80 mg/m² q3w x 6

Trastuzumab

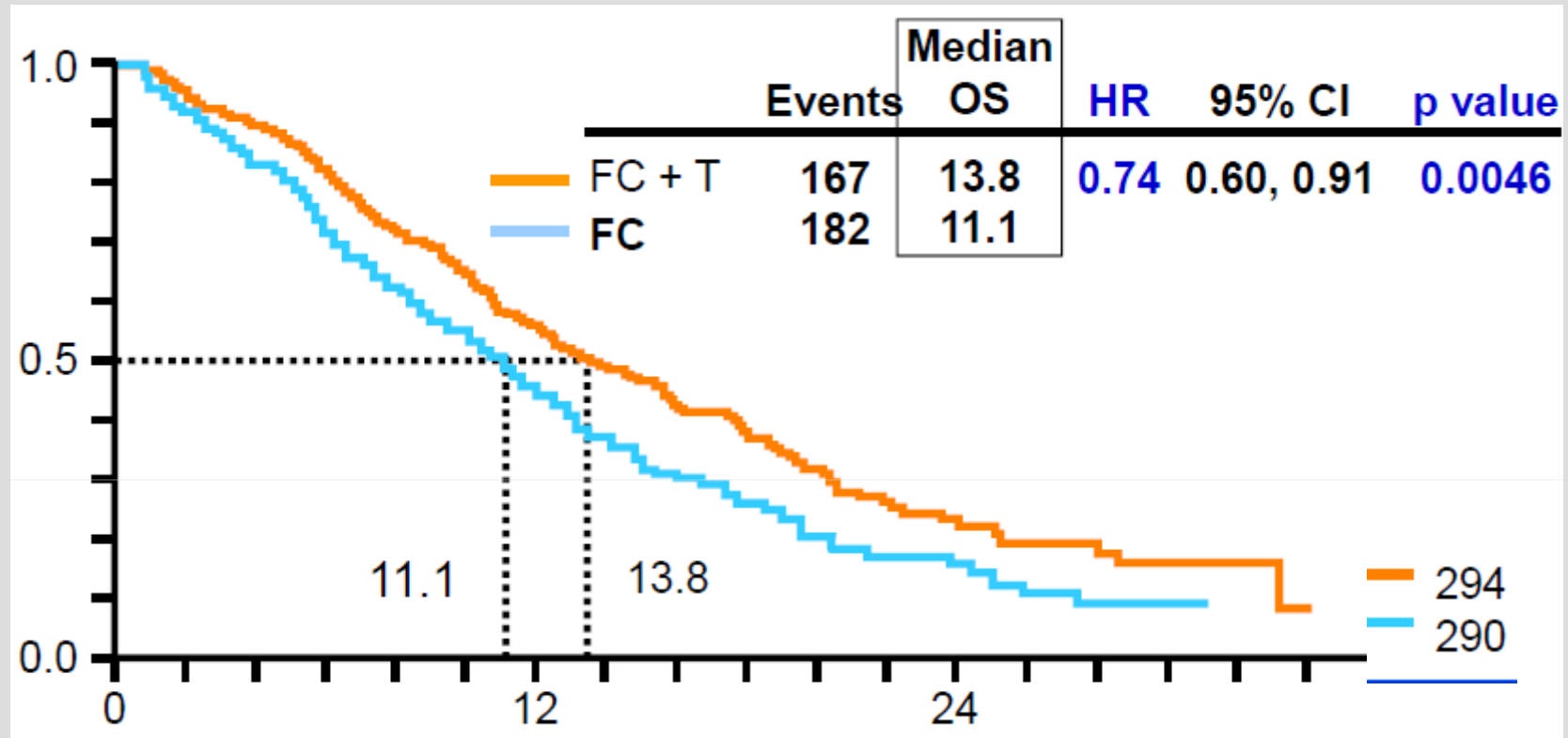
8 mg/kg loading dose followed by 6 mg/kg q3w until PD

In beiden Armen ca. 40% der Patienten mit 2nd line Chemotherapie

Van Cutsem LBA4509, ASCO 2009

Magenkarzinom palliative Therapie

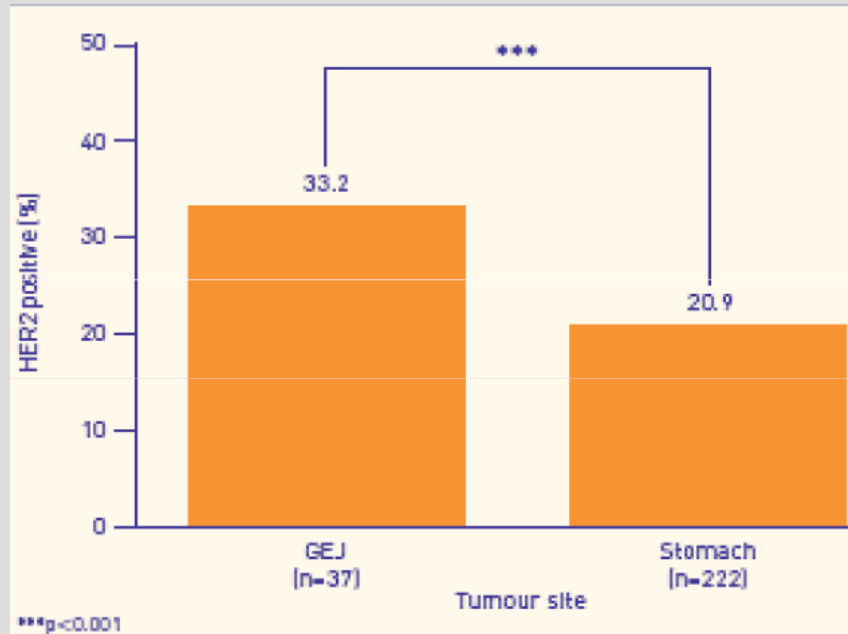
ToGA Studie: Primärziel - Gesamtüberleben



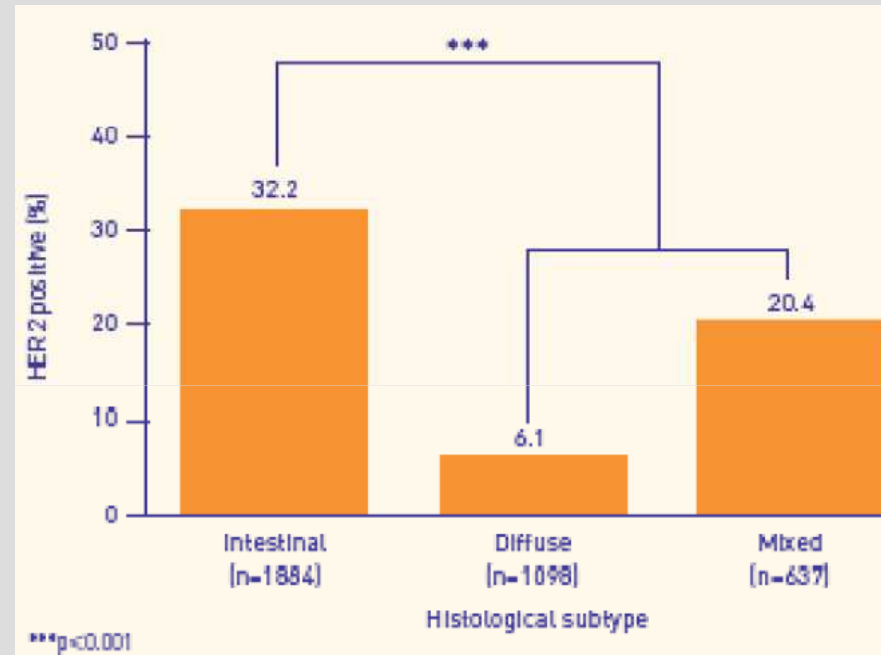
Van Cutsem LBA4509, ASCO 2009

Magenkarzinom palliative Therapie

ToGA Studie: her 2 Expression



Tumorlokalisation



Histologischer Typ

Van Cutsem LBA4509, ASCO 2009

Magenkarzinom palliative Therapie

ToGA Studie: Schlußfolgerungen

- Trastuzumab ist die **erste “zielgerichtete” Substanz**, die zu einem Überlebensvorteil beim fortgeschrittenen Magenkarzinom führte
- In Kombination mit Chemotherapie ist Trastuzumab eine neue Behandlungsoption für Patienten mit HER2-positivem fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Magens und ÖGÜ
- Her2-Status beim Magenkarzinom Scoring-System ist anders als beim Mammakarzinom (Hofmann M, Histopathology 52:797, 2008) (bis zu 20% falsch positive Tumoren (3+))
- Her-2-Positivität schwankt weltweit erheblich (Taiwan 5%, D 23%, Australien 33%)

Van Cutsem LBA4509, ASCO 2009