



Update gastrointestinale Tumoren

Teil 1:

Oberer Gastrointestinaltrakt

Christoph van Roye

Ösophaguskarzinom

Plattenepithelkarzinom-Adenokarzinom

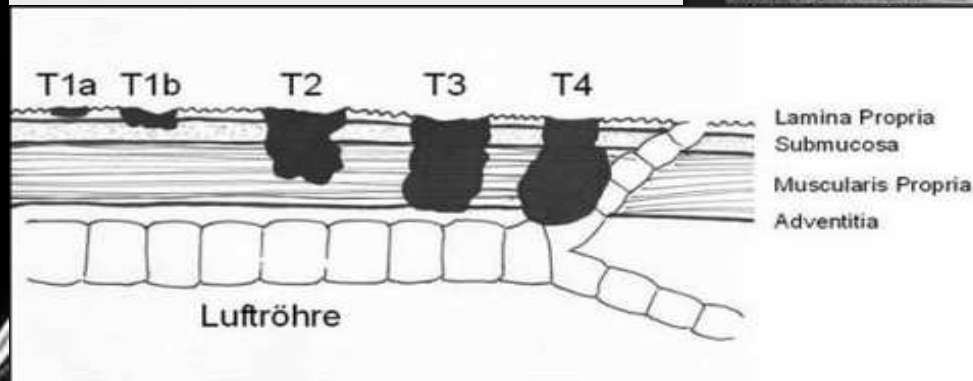
Prognosebestimmend ist das T- und N-Stadium

Diagnostik:

Endoskopie

CT

Endosonographie





Ösophaguskarzinom


Therapie

Mukosakarzinome (T1a)

⇒ endoskopische Resektion

T1b und T2-Karzinome

⇒ OP



Plattenepithelkarzinom

Therapie (cT3 und cT4a)

Keine Verbesserung der Prognose durch
alleinige neoadjuvante Strahlentherapie.

Durch eine neoadjuvante Radiochemotherapie
kann die 2-Jahres-Überlebensrate um absolut
8,7% gesteigert werden; die postoperative
Letalität steigt dadurch nicht an.

Lordick, F., Stein, H.J., Peschel, C., Siewert, J.R. (2004) Neoadjuvant therapy for oesophagogastric cancer. *Br J Surg* 91: pp. 540-551

Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011; 12:681.

Plattenepithelkarzinom

T2-3 N0-1 M0

Adeno/Plattenepithel 273/86

Wöchentlich Carboplatin (AUC 2)

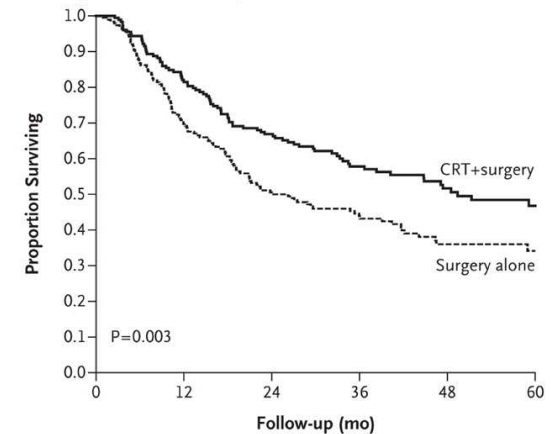
und Paclitaxel 50 mg/m²

Plus Radiotherapie mit 41,1 Gy

⇒ Neuer Behandlungsstandard

Hagen, P., Hulshof, M.C., Lanschot, J.J. (2012) Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 366: pp. 2074-2084

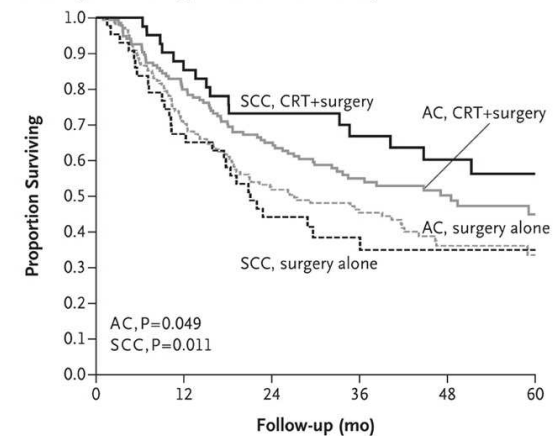
A Survival According to Treatment Group



No. at Risk

	0	12	24	36	48	60
CRT+surgery	178	145	119	75	49	28
Surgery alone	188	131	94	62	33	17
Total	366	276	213	137	82	45

B Survival According to Tumor Type and Treatment Group



No. at Risk

	0	12	24	36	48	60
AC, CRT+surgery	134	107	87	53	34	18
AC, surgery alone	141	99	73	50	25	10
SCC, CRT+surgery	41	35	30	21	15	8
SCC, surgery alone	43	29	19	11	8	4
Total	359	270	209	135	82	40



Plattenepithelkarzinom

ABER

Neoadjuvante Radiochemotherapie plus OP ist gleichwertig mit einer definitiven Radiochemotherapie

Für die OP sprechen die bessere lokale Kontrolle.

Für die definitive RCT die fehlende postoperative Mortalität /Morbidity.

Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al (2005) Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 23:2310–2317

Bedenne L, Michel P, Bouché O et al (2007) Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 25:1160–1168



Adenokarzinom

Perioperative Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU ist Standard (in Europa).

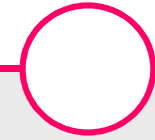
Ob die Zugabe von Epirubicin einen Zugewinn bringt ist unklar.

Cisplatin kann wahrscheinlich durch Oxaliplatin ersetzt werden.

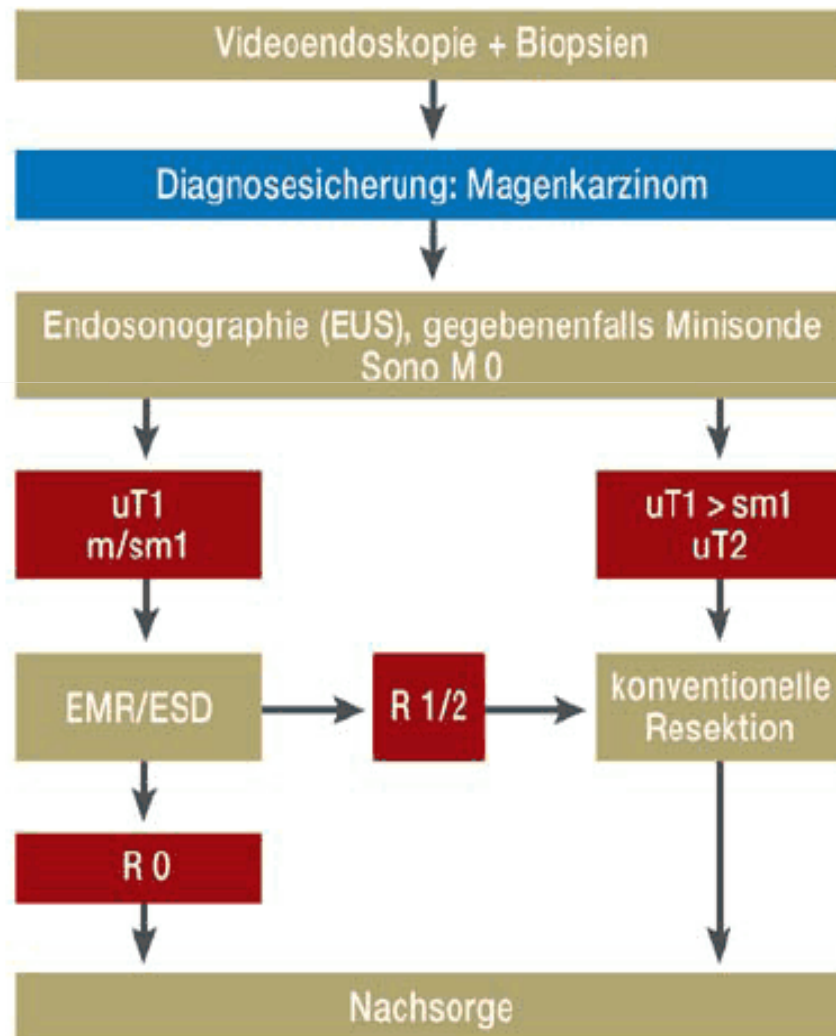
Kein zusätzlicher Nutzen durch eine gleichzeitige Strahlentherapie.

Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party (2002) Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomized controlled trial. Lancet 359:1727–1733

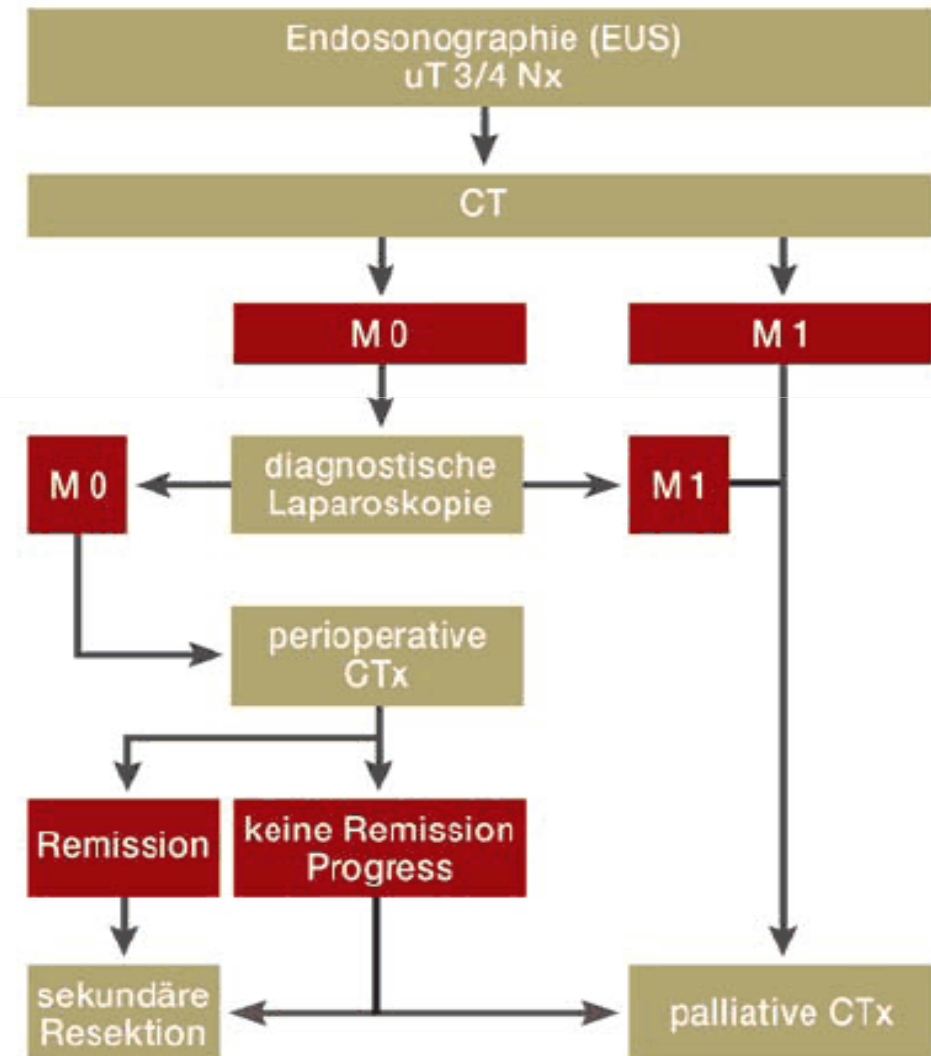
Magenkarzinom



GRAFIK 1

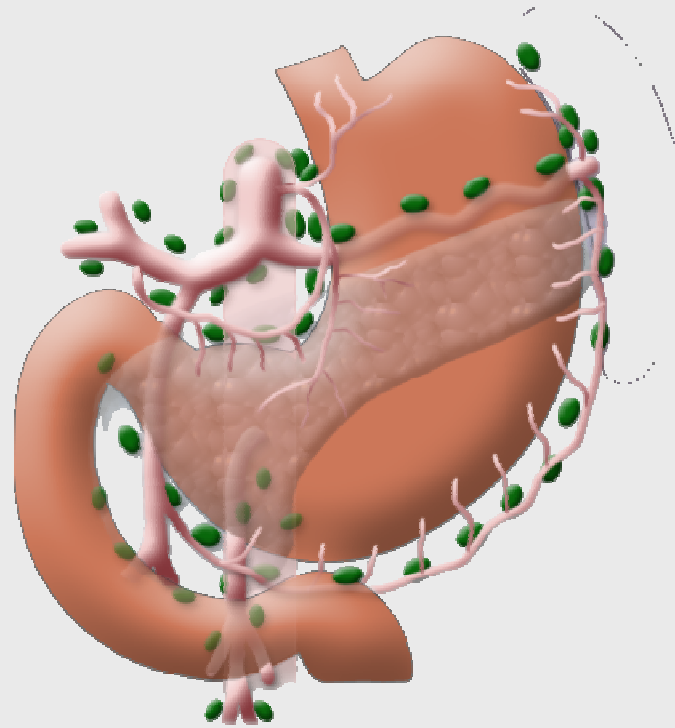


GRAFIK 2

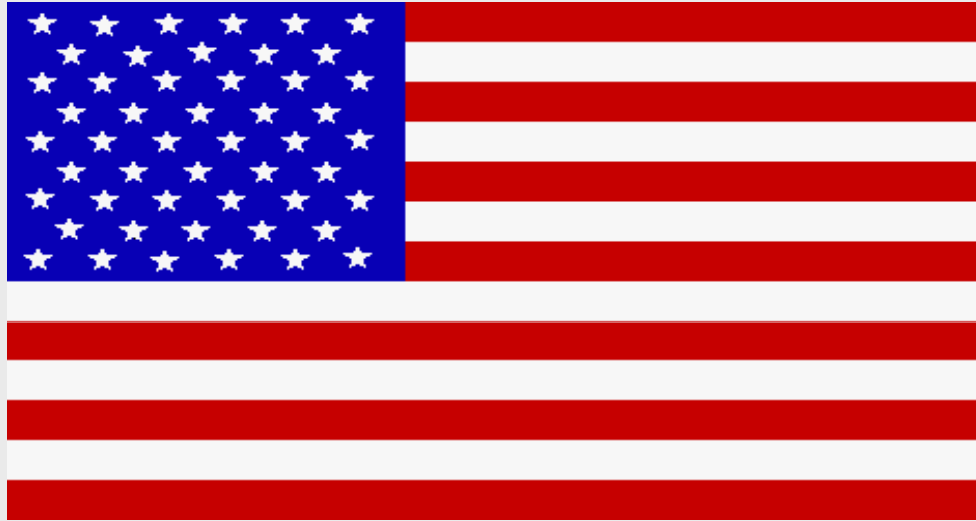


Magenkarzinom

D2-Lymphadenektomie ohne Splenektomie
und/oder Pankreaslinksresektion ist Standard.



Magenkarzinom



Adju. Radiochemotherapie
mit 5FU-Bolus + 54/1,8 Gy

5-Jahres-Überleben

⇒ 43% vs 28%

69% T3/4 Tumore und 85% hatten Lymphknotenmetastasen. Aber nur 10% D2-Resektionen, 30% hatten eine D1 und 54% weniger als eine D1-Resektion!

MacDonald JS et al. NEJM 2001; 345:725-30

Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. J Clin Oncol 2012; 30:2327.

Magenkarzinom



Überlebensgewinn durch eine perioperative Chemotherapie

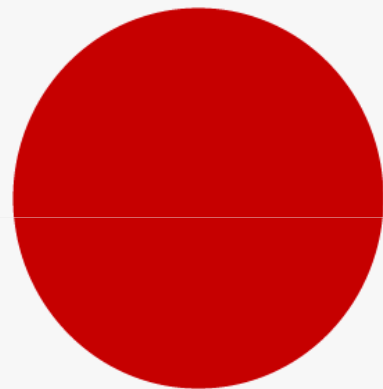
=> 13-14%

=> *Cis/5-FU = ECF*

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355:11.

Boige V, Pignon J, Saint-Aubert B, et al. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil/cisplatin to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial (abstract). *J Clin Oncol* 2007; 25:200s.

Magenkarzinom



Überlebensgewinn durch eine postoperative Chemotherapie

=> 11% nach 5 Jahren

D2-Resektion; Therapie 1 Jahr mit S1; nur Magenkarzinome.

=> 9% nach 5 Jahren

D2-Resektion; 8 Zyklen Capecitabin/Oxaliplatin (nur 67% bekamen alle Zyklen, bei 90% wurde eine Dosisreduktion durchgeführt)

Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, et al. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol* 2011; 29:4387.

CLASSIC-trial. Noh SH, Park SR, Yang HK, et al. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2014; 15:1389.

Magenkarzinom metastasiert

Standard der palliativen Erstlinientherapie ist

Cisplatin / Oxaliplatin + Fluoropyrimidin
(5-FU, Capecitabin oder S1)

Eine Dreierkombination (Antrazyklin oder Taxan) ist effektiver aber auch toxischer.

Magenkarzinom metastasiert

Standard der palliativen Erstlinientherapie bei
HER2-Überexpression

Cisplatin + Fluoropyrimidin
+ Trastuzumab

Überlebensvorteil 13,8 vs 11,1 Monate

Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 2010; 376:687.

Magenkarzinom metastasiert

Was geben 6-12 Monate nach einer perioperativen Therapie?

⇒ z.B. FOLFIRI (5-FU/Folsäure/Irinotecan)

Wie lange therapieren?

⇒ Bis zum Progress oder Deeskalation und Fortführung der Therapie mit einem Fluoropyrimidin?

Magenkarzinom metastasiert

Zweitlinientherapie

- ⇒ Irinotecan dreiwöchentlich
- ⇒ Docetaxel dreiwöchentlich
- ⇒ Paclitaxel wöchentlich
- ⇒ Ramucirumab (Anti-VEGFR2-AK) mono
oder in Kombination mit wöchentlichem
Paclitaxel (OS 9,6 vs 7,3 Monate)

Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2014;383(9911):31-39.

Garon EB, Ciuleanu TE, Arrieta O, et al. Ramucirumab plus docetaxel versus placebo plus docetaxel for second-line treatment of stage IV non-small-cell lung cancer after disease progression on platinum-based therapy (REVEL): a multicenter, double-blind, randomized phase 3 trial. *Lancet*. 2014;384(9944):665-673



Pankreaskarzinom

Adjuvante/additive Therapie

Eine adjuvante/additive Chemotherapie mit Gemcitabin oder 5-FU soll innerhalb von 4-6 Wochen nach OP über 6 Monate durchgeführt werden.

⇒ 5-Jahres Überleben 20% vs 10% ohne adjuvante Therapie (bei R0-Resektion).

Oettle, H., et al., *Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial*. JAMA, 2007. **297**(3): p. 267-77.

Neoptolemos, J.P., et al., *Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial*. JAMA, 2010. **304**(10): p. 1073-81.

Pankreaskarzinom

Therapie des lokal fortgeschrittenen Karzinoms

Bei lokal fortgeschrittenen, nicht resektablen Karzinomen kann eine Chemotherapie, gefolgt von einer Radiochemotherapie erwogen werden.

- Es kann über 4 Monate Gemcitabin +/- Erlotinib, aber auch FOLFIRINOX gegeben werden

Huguet, F., et al., *Impact of chemoradiotherapy after disease control with chemotherapy in locally advanced pancreatic adenocarcinoma in GERCOR Phase II and III studies.* J Clin Oncol, 2007. **20**: p. 326-331.

Krishnan, S., et al., *Induction chemotherapy selects patients with locally advanced, unresectable pancreatic cancer for optimal benefit from consolidative chemoradiation therapy.* Cancer, 2007. **110**(1): p. 47-55.

Pankreaskarzinom metastasiert

1996 Zulassung von Gemcitabin

⇒ Kein Überlebensvorteil, aber 27% der Patienten hatten einen besseren klinischen Verlauf (weniger Schmerzen und Gewichtsverlust, besseren Performancestatus)

Rothenberg ML, Moore MJ, Cripps MC, et al. A phase II trial of gemcitabine in patients with 5-FU-refractory pancreas cancer. *Ann Oncol* 1996; 7:347.

Pankreaskarzinom

Metastasiert

Gemcitabinekombinationen

+ Cisplatin:	OS	10,1	vs.	7,4 Monate*
+ Capecitabine:	OS	10,1	vs.	7,5 Monate*
+ Erlotinib:	OS	6,4	vs.	6,0 Monate
+ Oxaliplatin:	OS	9,0	vs.	7,1 Monate(ns)

Herrmann et al. J Clin Oncol 2007;25:2212-17

Herrmann et al. J Clin Oncol; 2005;23:LAB4010

Grubbs et al. ASCO-Meeting 2006, A6048

Lpuvet et al. J Clin Oncol 2005;23:3509-16

* NUR in der Gruppe mit gutem Karnofky-Status signifikant

Metastasiertes Pankreaskarzinom

2007 FOLFIRINOX

Kombination aus 4 Medikamenten: 5-FU, Folinsäure, Irinotecan und Oxaliplatin vs. Gemcitabin alleine.

PFS: 6,4 vs 3,3 Monate

OS: 11,1 vs 6,8 Monate

Ychou M, Desseigne F, Guimbaud R, et al. Randomized phase II trial comparing folfirinnox (5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I] and oxaliplatin [O]) vs gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA). First results of the ACCORD 11 trial (abstract 4516). J Clin Oncol 2007; 25:210s.

Metastasiertes Pankreaskarzinom

FOLFIRINOX (Oxalipatin/Irinotecan/5-FU/FA) vs Gemcitabin

Grad 3 und 4-Toxizität (%)

Durchfälle	12,3	1,6
Neutropenie	45,7	19,2
	<i>(43% der Pat. bekamen G-CSF)</i>	
Übelkeit/Erbrechen	16,6/17,2	6,3/6,3
Fatigue	24	14,3

ABER die Lebensqualität war unter FOLFIRINOX signifikant besser.

Conroy T, Desseigne F, Ychou M, et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer. N Engl J Med 2011; 364:1817.

Gourgou-Bourgade S, Bascoul-Mollevis C, Desseigne F, et al. Impact of FOLFIRINOX compared with gemcitabine on quality of life in patients with metastatic pancreatic cancer: results from the PRODIGE 4/ACCORD 11 randomized trial. J Clin Oncol 2013; 31:23.

Metastasiertes Pankreaskarzinom

2011/2013 Gemcitabin/ nab-Paclitaxel
vs. Gemcitabin alleine.

OS: 8,5 vs 6,7 Monate

Grad 3 Toxizitäten

Neutropenie 38% vs 27%

Neuropathie 17% vs 1%

Fatigue 17% vs 7%

Von Hoff DD, Ramanathan RK, Borad MJ, et al. Gemcitabine plus nab-paclitaxel is an active regimen in patients with advanced pancreatic cancer: a phase I/II trial. *J Clin Oncol* 2011; 29:4548.

Von Hoff DD, Ervin T, Arena FP, et al. Increased survival in pancreatic cancer with nab-paclitaxel plus gemcitabine. *N Engl J Med* 2013; 369:1691.

Metastasiertes Pankreaskarzinom

Zweitlinientherapie nach **Gemcitabin**versagen

Oxaliplatin/Folinsäure/5-FU (OFF-Schema) vs BSC

OS: 3,2 vs 4,8 Monate

⇒ Oxaliplatinhaltiges Schema kann Patienten mit gutem Performancestatus angeboten werden.

Zweitlinientherapie nach **FOLFIRINOX**

⇒ Keine Daten. Gemcitabin kann angeboten werden.

GIST

Diagnose

Immunhistochemischen Nachweis von CD117.
Molekulare Analyse auf KIT- oder PDGFRA-
Mutationen (Aus prognostischen und prädiktiven
Gründen immer sinnvoll).

Rubin BP, Blanke CD, Demetri GD et al. Protocol for the examination of specimens from patients with gastrointestinal stromal tumor. *Arch Pathol Lab Med* 2010; 134: 165–170

Novelli M, Rossi S, Rodriguez-Justo M et al. DOG1 and CD117 are the antibodies of choice in the diagnosis of gastrointestinal stromal tumours. *Histopathology* 2010; 57: 259–270.

GIST

Therapie

Ösophago-gastrale und duodenal GIST < 2 cm können kontrolliert werden.

Bei allen anderen lokalisierten GIST ist die R0-Resektion Standard.

Neoadjuvante Therapien können im Einzelfall erwogen werden um multiviszzerale Resektionen zu vermeiden oder um Resektabilität zu erreichen.

GIST

Adjuvante Therapie

Bei einem signifikanten Rezidivrisiko sollte adjuvant mit 400 mg Imatinib über 3 Jahre behandelt werden.

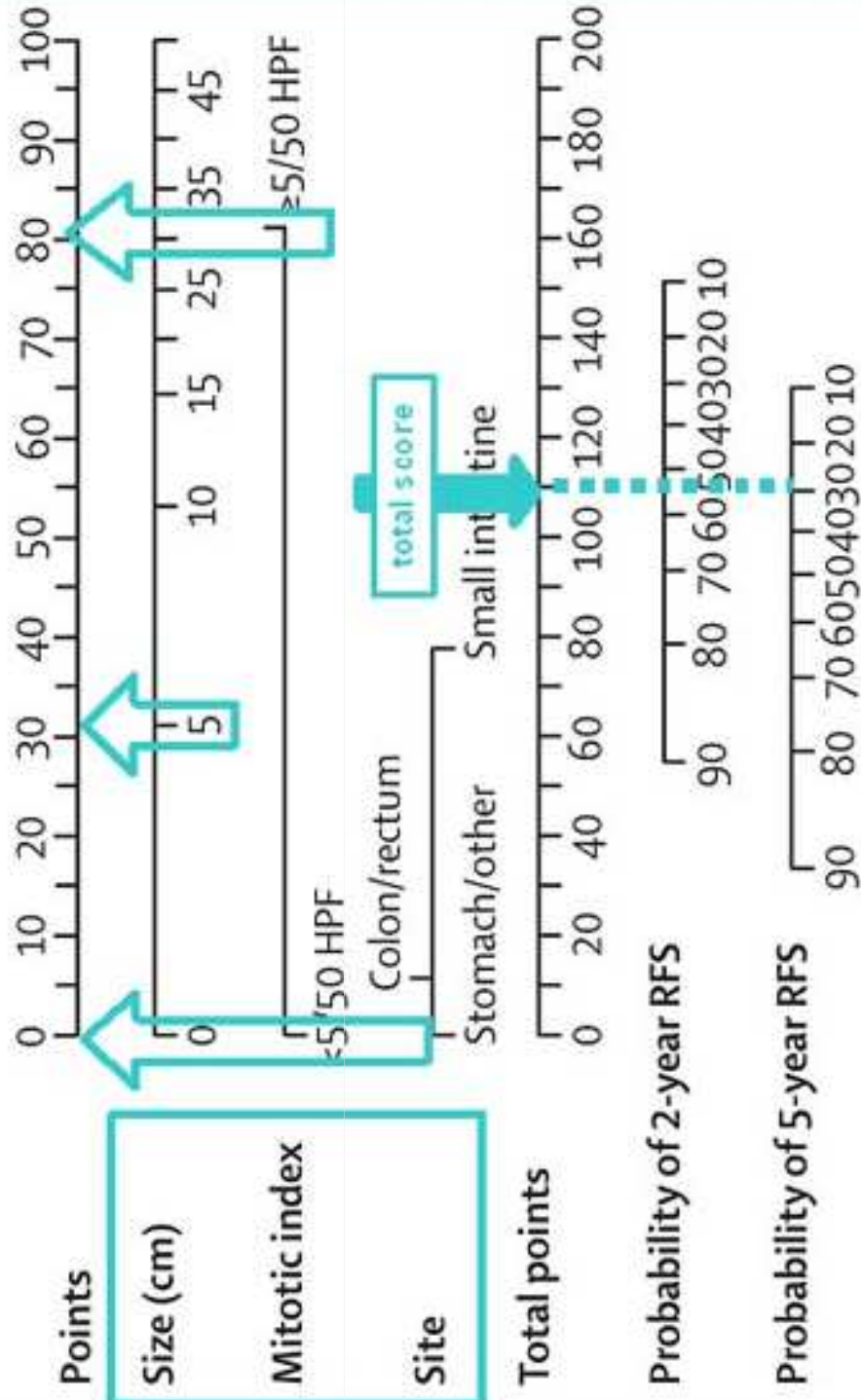
- 800 mg bei Exon 9 Mutation (18%).
- Keine Therapie bei PDGFRA D842V-mutation

DeMatteo RP et al. Lancet 2009;373:1097-1104. **Rezidivfreie Überleben nach einem Jahr 83% vs 98%**

⇒ **EMA-Zulassung**

Joensuu H, Eriksson M, Sundby Hall K et al. One vs three years of adjuvant imatinib for operable gastrointestinal stromal tumor: a randomized trial. JAMA 2012; 307: 1265–1272.

GLST Nomogram for Recurrence Free Survival



Score: GLST 5 cm, 7 mitoses, stomach = 110 points

GIST

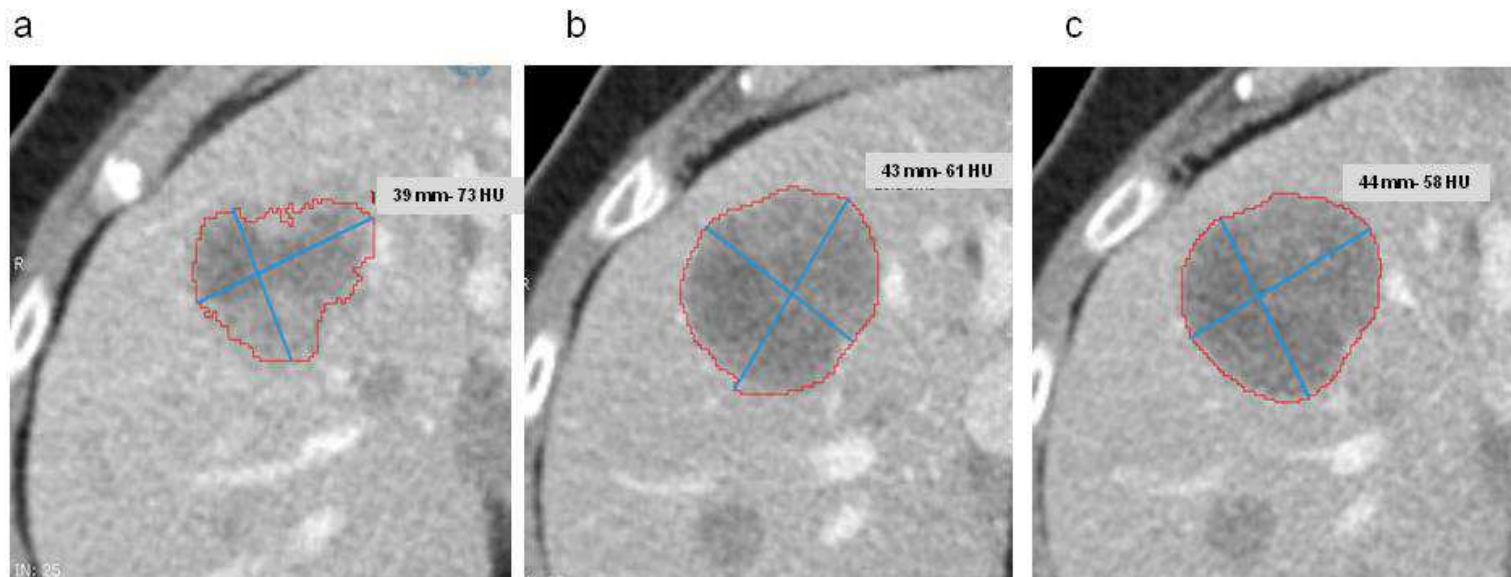
Palliative Therapie

In der palliativen Situation wird dosiert wie adjuvant; 80% sprechen an (bei c-KIT-Wildtyp nur 40%); mediane ÜLZ etwa 5 Jahre.

Kein Absetzen der Therapie bei Remission bzw stabiler Erkrankung.

GIST

Die RICIST-Kriterien sind wenig geeignet zur Beurteilung des Therapieansprechens.



Die Choi-Kriterien berücksichtigen auch die Tumordichte.
PR: Größenreduktion von $\geq 10\%$ *oder* Dichteabfall von $\geq 15\%$

Choi H, Charnsangavej C, Faria SC, et al: Correlation of computed tomography and positron emission tomography in patients with metastatic gastrointestinal stromal tumor treated at a single institution with imatinib mesylate: Proposal of new computed tomography response criteria. J Clin Oncol 25:1753-1759, 2007.

GIST

Palliative Therapie

Bei Progredienz Dosiserhöhung des Imatinib (bei einem Drittel wirkungsvoll) oder
Zweitlinientherapie mit Sunitinib (4 Wochen
Einnahme/ 2 Wochen Pause oder 37,5 mg
kontinuierlich).

Zalcberg JR, Verveij J, Casali PG et al. Outcome of patients with advanced gastro- intestinal stromal tumours crossing over to a daily imatinib dose of 800 mg after progression on 400 mg. *Eur J Cancer* 2005; 41: 1751–1757.

Demetri GD, van Oosterom AT, Garrett CR et al. Efficacy and safety of sunitinib in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after failure of imatinib: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1329–1338.

George S, Blay JY, Casali PG et al. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumor after imatinib failure. *Eur J Cancer* 2009; 45: 1959–1968.

GIST

Palliative Therapie

Als Drittlinientherapie kann Regorafenib gegeben werden (PFS 4,8 vs 0,9 Monate)

Bei weiterem Progress erneute Gabe von Imatinib (wenn initial wirkungsvoll über 6 Monate; PFS 1,8 vs 0,9 Monate)

Demetri GD, Reichardt P, Kang YK et al. on behalf of all GRID study investigators. Efficacy and safety of regorafenib for advanced gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (GRID): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2013; 381: 295–302.

Kang YK, Ryu MH, Yoo C et al. Resumption of imatinib to control metastatic or unresectable gastrointestinal stromal tumours after failure of imatinib and sunitinib (RIGHT): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013; 14: 1175–1182.