

ØGC-seminar 2011

Session II: DECV

Præsentation af igangværende protokoller

- 1. National opgørelse af perioperativ kemoterapi**
- 2. CRITICS**
- 3. LERFOX-C**
- 4. TEX**
- 5. HERTEX**
- 6. CETIRI**
- 7. BEVIRI**

Evaluation of perioperative chemotherapy for operable gastroesophageal and gastric cancer in Denmark June 2008-2010

Anders Christian Larsen, Aalborg Hospital
+ øvrige centre

- At evaluere resultaterne efter indførelse af perioperativ kemoterapi ad modum MAGIC i DK, herunder ..
- Beskrive patientpopulationen
- Vurdere toxicitet
- Compliance, årsager til early drop-out
- Kirurgiske resultater
- Sammenligne danske og udenlandske resultater

Studie	Regime	No	Effekt	P-værdi	
Cunningham 2006 fasell MAGIC	ECF-S-ECF S	503	5yrOS:36% 5yrOS:23%	HR= 0,73 P=.009	75%ventr
Ychou, Boige 2011 fasell FFCD 9703	CF- S – CF S	224	5yrOS: 38% 5yrOS: 24% R0: 84% vs 73%	HR= 0,69 P=.02 P=.04	75% GEJ

Metaanalyse					
Gebski 2011	KT-S vs. S	2062 ptt 10 studier	Ingen effekt for SCC Adenoc: HR 0,83, p=.01		

- Adenocarcinom i øsofagus, cardia og venrikel
- St. 1b , II og III og potentielt resektabel stadium IV (T4, N1 eller N2, M0), WHO performance status 0-2, medicinsk operabel og organfunktioner, som tillader kemoterapi
- Patienter vurderet på MDT-konference
- Juni 2008 – Juli 2010
- Ålborg, Odense, Århus, Rigshospitalet

3 serier kemoterapi

Kirurgi

3 serier kemoterapi

Patientkarakteristika – Initial staging

Patientkarakteristika - Staging	No (%)
Øsofagus/Cardia	220/279 (79%)
Ventrikel	45/279 (16%)
PS 0-1	255/279 (91%)
T3/T4	210/279 (75%)
N+	205/279 (73%)

Toxicities

	Preoperative	Postoperative
Total	N=279	N=143
Any toxicity \geq grade 3	83 (30%)	101 (71%)
-Gastrointestinal	42	60
-Hematological	6	4
-Renal	2	0
-Neurological	10	9
-Cardiac	7	1
-Other toxicities	16	27

Tolerability

	Preoperative	Postoperative
Started Chemotherapy	279	143
Dose reduction	43 (15%)	101
Discontinued chemotherapy	40 (14%)	19 (13%)
Hospitalization	94	54
Completed all cycles	239	124

Reasons for discontinuation

	Preoperative	Postoperative
Debilitation	4	3
Toxicities	18	13
Progression of disease	16	1
Unexpected death	2	0
Postoperative complication	-	2
Total	40	19

Clinical staging (n=279)		Histopathological findings (n=237)	
T-stage		T- stage	
cT0	0 (0%)	ypT0	19 (8%)
cT1-T2	59 (21%)	ypT1 – ypT2	114 (48%)
cT3 – cT4	210 (75%)	ypT3 – ypT4	78 (33%)
N-stage		N-stage	
cN0	62 (22%)	ypN0	84 (35%)

Rigshospitalet

	Magic Cunningham et al NEJM 2006	Norway Hølmebakk et al EJSO 2010	Denmark DKS 2011
Regime	ECF	ECF	ECX+EXE
Period	1994-2002	2006-june 2009	Nov. 2008 – June 2010
N=intention to treat	250	169	279**
Completed preoperative Chemotherapy	215/237(90%)	152/169(90%)	239(86%)
Started postoperative chemotherapy	137/250(58%)	92/169(54%)	143(51%)
Completed All cycles	104/250(42%)	68/169(40%)	124(44%)
R0	169/244(69%)*	123/144(86%)	**
ypT0	None reported	7/144(5%)	**
ypN0	42/135(31%)	67/145(48%)	**

*according to surgeon

**data not complete

- Behandlingen er gennemførlig i daglig klinisk praksis
- Bivirkninger acceptable
- Andelen af patienter med kurativt intenderet kirurgi er som forventet ud fra MAGIC-data
- ypT0- rate 8%
- Kun 44% gennemfører 6 serier

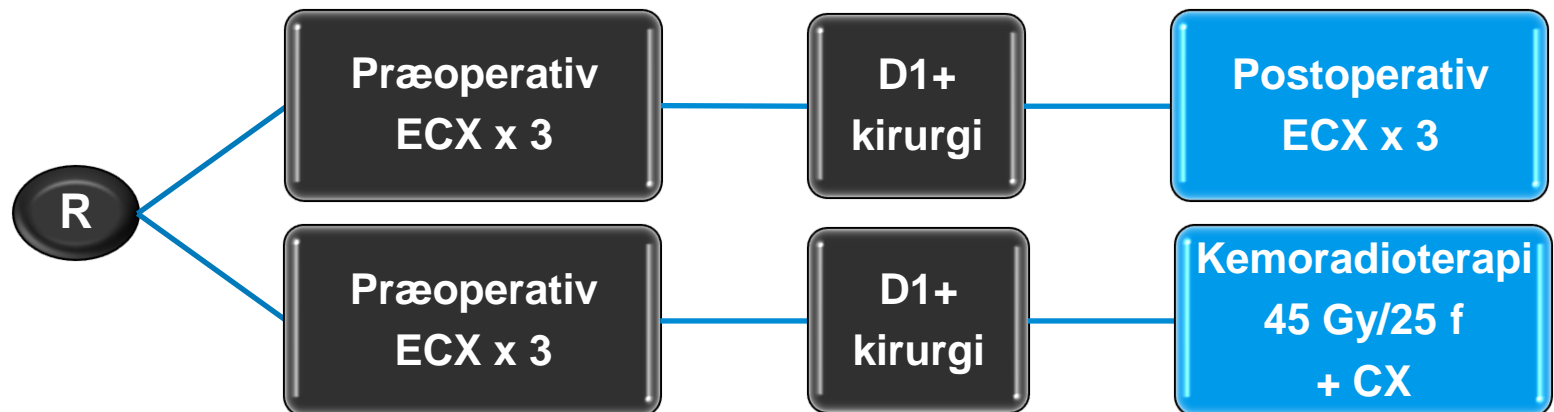
- Afventer overlevelsedata
- Andel af RO-resecerede
- Kirurgiske komplikationer

CRITICS

Chemoradiotherapy after Induction Chemotherapy in Cancer of the Stomach – a multicenter, randomized phase III trial

Leading group: Dutch Colorectal Cancer Group

National Investigator i DK: Marianne Nordmark, Århus



CRITICS

Studie	Regime	No	Effekt	P-værdi	
Cunningham 2006 fasIII MAGIC	ECF-S-ECF S	503	5yrOS:36% 5yrOS:23%	HR= 0,73 P=.009	75% ventr D2 40% Inklusion ved diagnose
Macdonald 2001 fasIII Intergroup 0-116	S-KRT S	556	3yrOS: 50% 3yrOS: 41%	P=.005	80% ventr D0 > 50% Inklusion efter resektion

CRITICS	
Design	International, multicenter, randomiseret, fase III
Inklusion	Carcinom i GEJ og ventrikel, PS 0-2, st.1b-4aM0, resektabel
Endpoints	Primære: OS Sekundære: Toxicitet, DFS, QoL, genomic og proteomic profiling
Status	386 ud af 788 planlagte ptt inkluderet, 49 europæiske centre DK: screenet flere, endnu ingen inkluderet Barriere: GEJ kun inkluderes, når tumor bulk er i ventriklen

Studier – definitiv kemoradioterapi

Studie	Regime	No.	Effekt	P-værdi	
Cooper 1999 faselll RTOG8501	KRT cis/5fu + 50 Gy	60	8yr: 22%	P<.001	84% SCC T1/T2 92% Øsof.+cardia
	RT 64 Gy	61	8yr: 0%		
Bedenne 2007 faselll	KRT (cis/5fu + 46 Gy) +kirurgi	129	2yr: 34%	n.s.	90% SCC T0-3N0-1M0 Øsof.
	KRT (cis/5fu + 66 Gy)	130	2yr: 40%		
Safran 2008 fasell	KRT Carbo/Pacl. 50 Gy cetuximab	60	RR 70% pCR: 27%		80% ADC T2-T4N0-1M0 Øsof.
Lledo 2011 fasell EraFox	Folfox x 2 + C efterfulgt af konkom. Folfox + C + 50,4 Gy	80	RR 77%		65% SCC T3-4N0-1M0 Øsof.+cardia

Lerfox-C	Oxaliplatin, 5FU, Cetuximab og RT 50 Gy
Design	Multicenter, fasell Nordisk (6 svenske centre, 3 danske) Sponsor: Gunnar Wagenius, Uppsala
Inklusion	ADC eller SCC, esophagus og cardia Lokalavanceret, ikke-resektabel, medicinsk inoperabel
Endpoints	Primære: Lokal tumorkontrol efter 1 år Sekundære: toxicitet, QoL, PFS, OS, resektabilitetsrate
Status	Inklusion startet marts 2011 8 / 90 ptt inkluderet

V325

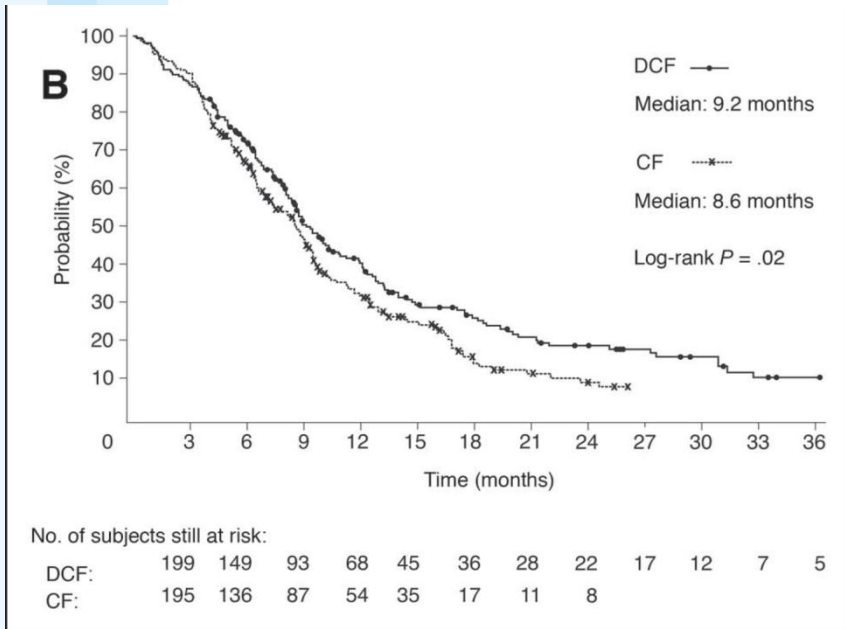
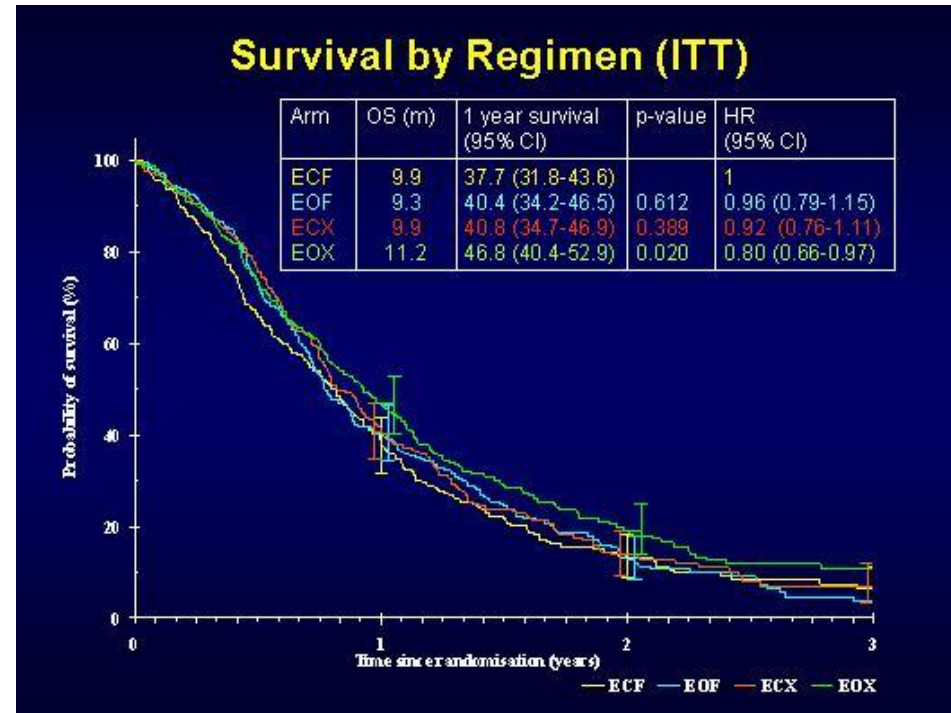


Fig 1. (A) Kaplan-Meier estimates of (A) time to progression and (B) overall survival among chemotherapy-naïve advanced gastric cancer patients treated with docetaxel, cisplatin, and fluorouracil (DCF) or cisplatin and fluorouracil (CF; full analysis population).

REAL2



TEX fase I Docetaxel, Oxaliplatin, Capecitabine			
Dosistrin	Docetaxel (mg/m²)	Oxaliplatin (mg/m²)	Capecitabine mg/m²
DL1	60	85	500 x 2
DL2	60 → 51	100	625 x 2
DL3	60	115	625 x 2
DL4	75	115	625 x 2
DL5	75	130	625 x 2

Første 6 patienter inkluderet i fase II på DL3:

CR/PR: 3 / 3

Febril neutropeni grad 3: 5

Febril neutropeni grad 5: 1

TEX fasell	Docetaxel, Oxaliplatin, Capecitabine
Design	Fasell Dansk (Odense, Ålborg) Sponsor: Per Pfeiffer, Odense
Inklusion	1. linje Adenocarcinom i ECV, lokalavanceret eller metastatisk PS 0-1
Behandling	Docetaxel 51 mg/m ² dag1 Oxaliplatin 100 mg/m ² dag1 Capecitabine 625 mg/m ² x 2 kont. } hv. 3. uge
Formål	Primære: RR Sekundære: PFS, OS
Status	27 / 45 patienter inkluderet

Her-TEX	Trastuzumab, Docetaxel, Oxaliplatin, Capecitabine
Design	Multicenter, fase I Dansk (Odense, Rigshospitalet, Ålborg) Sponsor: Per Pfeiffer, Odense
Inklusion	1. Linje Adenocarcinom i ECV, lokalavanceret eller metastatisk PS 0-1 HER2-positiv
Behandling	6 x Her-TEX efterfulgt af Herceptin til PD
Formål	Primære: Dosisfastsættelse af trestofs-kemoterapi + Herceptin Bivirkninger Sekundære: PFS, OS, RR
Status	Inklusion startet 2 / 10 patienter inkluderet

- **Ingen standard 2.linje**
- **Få, små faseII studier, ét lille faseIII studie**
- **PS 0-1, begrænset tumorbyrde og respons på 1.linje behandling er prediktivt for respons på 2.linje**
- **20% modtager 2.linje med RR 13,5% og mOS 5,6 mdr**
- **Aktive stoffer: 5FU, irinotecan, docetaxel, S1, MTX, mitomycin**

Thuss-Patience, Eur J Cancer 2011

Wesolovski, Lancet Oncol 2009

Wilson, Clin Oncol 2005

Chau, JCO 2004

Schønnemann KR, Gastric Cancer 2011

CETIRI fasell	Cetuximab, Irinotecan	
Design	Fasell Dansk (Odense, Ålborg) Sponsor: Per Pfeiffer, Odense	
Inklusion	2. Linje Carcinom i ECV, lokalavanceret eller metastatisk PS 0-1	
Behandling	Irinotecan 180 mg/m ² dag1 Cetuximab 500 mg/m ² dag1	hv. 2.uge til PD
Formål	Primære: TTP Sekundære: Bivirkninger, RR, OS	
Status	Lukket for adenocarcinomer, i alt 63 inkluderet Fortsat inklusion af pl.carc. - 15 / 25 inkluderet	

Bevri fasell	Bevacizumab, Irinotecan
Design	Randomiseret fasell Dansk (Odense, Ålborg, Århus, Rigshospitalet) Sponsor: Per Pfeiffer, Odense
Inklusion	2. Linje Adenocarcinom i ECV, progression på platinholdig kemoterapi, lokalavanceret/metastatisk PS 0-1
Formål	Primære: TTP Sekundære: Bivirkninger, RR, OS, QoL
Status	Afventer start

