

Adjuvante Radiotherapie bei der multimodalen Behandlung resektabler Magenkarzinome

Kritik an den Schlussfolgerungen aus CRITICS?

Hintergrund und Fragestellung: Die Ergebnisse der Inter-group-0116-Studie zeigten, dass eine adjuvante Chemotherapie (CTX) mit 5-FU (Fluorouracil) in Kombination mit einer Radiochemotherapie (RCT) das mediane Überleben bei primär operierten Patienten mit lokal fortgeschrittenen Magenkarzinomen ($> pT1$) im Vergleich zur Nachbeobachtung signifikant verbessert [1]. Allerdings hatten die meisten Patienten in dieser Studie keine ausreichende Lymphknotendisektion erfahren. Aktueller Therapiestandard ist heute die perioperative CTX mit Fluoropyrimiden + Cisplatin mit (MAGIC-Protokoll; [2]) oder ohne Epirubicin (ACCORD07; [3]). Dadurch wird die R0-Resektionsrate erhöht und die 5-Jahres-Überlebensrate (5-JÜR) im Vergleich mit einer alleinigen Operation um über 10 % signifikant verbessert, und dass, obwohl der postoperative Therapieblock nur bei ca. 50 % der Patienten appliziert werden konnte. Die vorliegende CRITICS-Studie („ChemoRadiotherapy after InductionchemoTherapy In Cancer of the Stomach“) kombinierte nun beide Therapiestrategien miteinander, um den Stellenwert der postoperativen RCT im Kontext einer perioperativen CTX zu evaluieren.

Patienten und Methodik: Ziel der prospektiv randomisierten Studie war der Nachweis, dass eine adjuvante RCT im Rahmen einer perioperativen Therapie die 5-JÜR von 40 auf 50 % signifikant verbessert. Einschlusskriterien waren potenziell kurativ resezierbare Magenkarzinome der Stadien IB–IVA und Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs mit Lokalisation überwiegend im Magen (Siewert II/III).

Zum Staging waren eine Gastroskopie und eine Computertomographie (CT) von Thorax, Abdomen und Becken gefordert. Erst bei bildgebendem Verdacht auf eine Peritonealkarzinose wurde eine Laparoskopie obligatorisch (nur 10 % der Patienten wurden ihr tatsächlich unterzogen). Eine PET(Positronenemissionstomografie)-Bildgebung war fakultativ. Bei V. a. ein T1N0-Stadium war eine Endosonographie gefordert, um dieses Tumorstadium ausschließen zu können.

Vor Einleitung der präoperativen Therapie wurde 1:1 zwischen der perioperativen CTX (periCTX) und der Induktionstherapie gefolgt von einer postoperativen RCT (postRCT) randomisiert. Um eine gleichmäßige Aufteilung der Risikofaktoren zwischen den Studienarmen zu gewährleisten, wurde nach Studienzentrum, histologischem Subtyp und Tumorklassifikation stratifiziert.

Die periCTX bestand aus einem prä- und einem postoperativen Therapieblock von jeweils drei 21-Tage-Zyklen: Epirubicin (50 mg/m² Körperoberfläche [KOF] Tag 1), Cisplatin (60 mg/m² KOF Tag 1) oder – auf Wunsch der schwedischen Studienzentren – Oxaliplatin (130 mg/m² KOF Tag 1) und Capecitabin

(in Kombination mit Cisplatin 1.000 mg/m², 2-mal täglich Tag 1–14; in Kombination mit Oxaliplatin 625 mg/m² b. i. d. Tag 1–21). Nach zwei Zyklen der präoperativen CTX wurde ein Restaging-CT durchgeführt, um einen Progress auszuschließen. Falls die präoperative CTX aufgrund von Toxizität mehr als zwei Wochen pausiert werden musste, wurde sie abgebrochen.

Etwa 3–6 Wochen nach der letzten neoadjuvanten CTX wurde die Operation avisiert. Im Rahmen der Gastrektomie waren die Lymphknotenstationen 1–9 und 11 mit insgesamt mindestens 15 Lymphknoten zu entfernen (sog. D1-over-Resektion). Möglichst 5 cm makroskopischer Sicherheitsabstand nach proximal und distal wurden gefordert; mikroskopisch waren 3 cm für proximale Tumoren zum Ösophagus und 2 cm für distale Tumoren zum Duodenum anzustreben. Bei proximalen Tumoren wurde eine totale Gastrektomie, bei Tumoren im mittleren Drittel eine subtotale und bei Tumoren im distalen Drittel eine 2/3-Gastrektomie durchgeführt.

Der postoperative Therapieblock wurde innerhalb von 4–12 Wochen nach der Operation eingeleitet. Bei Patienten im post-RCT-Arm wurden normofraktioniert 45 Gy appliziert. Simultan wurde Capecitabin 575 mg/m² KOF b. i. d. an jedem Bestrahlungstag und Cisplatin 20 mg/m² KOF einmal wöchentlich für fünf Wochen gegeben. Die Definition des „clinical target volume“ war exakt vorgegeben.

Zur Sicherung der Planungsqualität wurden die ersten drei Patienten jedes teilnehmenden Zentrums jeweils vor Einleitung der Therapie zentral kontrolliert und ggf. korrigiert. In der Nachsorge wurden neben sehr engmaschigen klinischen Kontrollen auch in den ersten zwei Jahren halbjährlich, in den folgenden drei Jahren einmal jährlich Restaging-Computertomografien (CT) von Thorax, Abdomen und Becken durchgeführt. Primärer Studienendpunkt war das Gesamtüberleben (OS); sekundäre Endpunkte waren u. a. das krankheitsfreie Überleben (DFS), die Toxizität und die Lebensqualität.

Ergebnisse: Zwischen 01/2007 und 4/2015 wurden 788 Patienten aus 56 Zentren in den Niederlanden, Dänemark und Schweden randomisiert: 393 in die periCTX und 395 in die postRCT.

Im Median waren die Patienten 62 Jahre alt, zwei Drittel waren männlich.

Nur bei 17 % war der Tumor im ösophagogastralen Übergangsbereich (Siewert II und III) lokalisiert. Histologisch zeigten die Karzinome bei ca. einem Drittel ein intestinales und bei ca. einem Drittel ein diffuses Wachstumsmuster. Die Histologie der übrigen Patienten ist unbekannt, was in Hinblick auf die oben angeführte Stratifizierung der Randomisierung erstaunlich ist.

Als präoperativen Therapieblock erhielten 90 % der Patienten eine protokollgemäße Dosierung der CTX im vorgesehenen Zeitfenster. Während dieser Zeit traten 368-mal (47 %) eine Toxizität vom Grad 3 und 130-mal (17 %) vom Grad 4 auf, es verstarben 13 Patienten (2 %). Nach der präoperativen CTX wurden 95 % der Patienten im periCTX-Arm und 93 % im postRCT-Arm nach median vier Wochen operiert. Dabei wurden

Noh SH 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(12):1389-96



79%/83 % kurativ reseziert, die Hälfte mit einer totalen Gastrektomie, ca. 40 % mit einer subtotalen, der Rest mit anderen Eingriffen. Bei 93 % konnte eine Splenektomie, bei 98 % eine Pankreatektomie vermieden werden. Eine D1-over-Lymphadenektomie wurde bei 86 % der Patienten durchgeführt, bei nur 12 % der Patienten eine Lymphadenektomie, die nicht den Vorgaben entsprach. Eine histopathologische Komplettremission zeigten 7 %, fast 45 % dagegen ein pT3/4-Stadium, andererseits waren fast 50 % ypN0. Es konnten 80 % R0-reseziert werden und 10 % R1; bei dem Rest wurde der Resektionsstatus nicht mitgeteilt.

Nach im Median acht Wochen wurde bei 59%/62 % die postoperative Therapie eingeleitet. Gründe für den Verzicht auf diesen Therapieblock waren Tumorprogression, Irresektabilität, palliative Resektion in 21 % (periCTX)/17 % (postRCT) und Toxizität der präoperativen CTX, postoperative Komplikationen, Ablehnung sowie schlechter Allgemeinzustand und Tod (17 % vs. 18 %). In diesem Therapieblock erhielten drei Viertel der Patienten im periCTX-Arm die protokollgemäß dosierte CTX, hingegen 90 % der Patienten im postRCT-Arm. In der Intention-to-treat-Population bekamen nur 46 % im periCTX-Arm und 50 % im postRCT-Arm die plangemäße Therapie.

Während der postoperativen Therapie traten kumulative Nebenwirkungen vom Grad 1/2 zu 40 % im periCTX-Arm und zu 52 % im postRCT-Arm auf, Grad 3 aber zu 48 versus 41 % und Grad 4 zu 9 versus 4 %. Nichtfebrile Neutropenien waren häufiger bei periCTX (34 vs. 4 %). Auch Neurotoxizitäten Grad 1/2 traten häufiger im periCTX-Arm auf (36 vs. 18 %), ebenso wie Alopezie (27 vs. 14 %) oder Hand-Fuß-Syndrom Grad 1/2 (19 vs. 7 %). Todesfälle wurden während der postoperativen Therapie nicht beobachtet.

Mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von ca. fünf Jahren betrug die 5-JÜR 42 % (95 %-Konfidenzintervall [95 %-KI] 37–48) im periCTX-Arm und 40 % (95 %-KI 35–46) im postRCT-Arm (nicht signifikant). In der periCTX-Gruppe erlitten 15 % lokoregionäre Rezidive versus 11 % in der postRCT-Gruppe (nicht signifikant), 21 % versus 25 % eine peritoneale Metastasierung, 25 versus 22 % Fernmetastasen und 21 versus 27 % multilokuläre Rezidive.

Schlussfolgerungen der Autoren: Die postRCT erhöht das OS im Kontext mit der periCTX des primär kurativ resezierten Magenkarzinoms nicht. Insgesamt war die postoperative Patientencompliance unbefriedigend, weshalb zukünftige Studien die perioperativen Therapiestrategien optimieren sollten.

– Kommentar von Robert Michael Hermann, Westerstede, und Hans Christiansen, Hannover

„Es lohnt die detailliertere Betrachtung und differenzierte Diskussion der Ergebnisse aus der CRITICS-Studie“

Diese interessante und qualitativ hochwertige Studie verfehlt bei ihrer ersten Analyse das primäre Planungsziel, nämlich die Verbesserung des OS durch die postoperative RCT um 10 % im Vergleich zur periCTX bei einer zeitgemäßen „guten“ Chirurgie: Die D1-over-Lymphadenektomie entspricht im Wesentlichen dem Vorgehen bei der D2-Lymphadenektomie in den aktuellen asiatischen Studien. Trotzdem lohnt sich eine detailliertere Betrachtung und differenzierte Diskussion der Ergebnisse, denn für die multimodale kurative Therapie des Magenkarzinoms sind sehr interessante Ergebnisse generiert worden.

1. Wenn das OS durch die postRCT auch nicht verbessert wurde, so war es wenigstens vergleichbar mit der periCTX. Im postoperativen Setting war die postRCT also so effektiv wie der postoperative Block der periCTX, obwohl die kumulativen Dosen der simultanen CTX deutlich geringer waren, diese Therapiephase nur fünf statt neun Wochen dauerte und deshalb auch – z. B. in Hinblick auf Leukopenie – weniger toxisch war. Das bedeutet, dass sich die postRCT als weniger zeitaufwendige und besser verträgliche adjuvante Therapie durchaus anbietet. Aktuell kann daraus aber nicht abgeleitet werden, dass generell die adjuvante RCT nach einer Induktions-CTX empfohlen werden sollte. Im Gegenteil: Die im CRITICS-Studienprotokoll und auch in TOPGEAR [4] verwendete CTX spiegelt den Wissensstand zur Studienplanung wider. Aktuell sollte bei der perioperativen CTX auf Epirubicin verzichtet und stattdessen mit einem Taxan intensiviert werden (sog. „FLOT4“: 4 Zyklen Docetaxel 50 mg/m² KOF, Oxaliplatin 85 mg/m² KOF, Leucovorin 200 mg/m² KOF, 5-FU 2600 mg/m² KOF Tag 1, q2w). Dadurch werden im präoperativen Setting mit 16 % deutlich mehr histopatho-

logische Remissionen erzielt als nach 3 × ECF (6 %, bei gering modifizierter Capecitabin-Dosis 1.250 mg/m² KOF b. i. d. Tag 1–21 im Vergleich zur CRITICS-Studie, hier 7 % pathologische Komplettremissionen; [5]).

2. CRITICS ist die erste Studie, die den Stellenwert der adjuvanten RCT bei neoadjuvant chemotherapierten Patienten vergleichend mit der adjuvanten CTX untersucht. Nach einer primären Operation ist der Stellenwert der adjuvanten RCT (im Vergleich zur Nachbeobachtung) in der eingangs zitierten Intergroup-0116-Studie gesichert worden, allerdings nach inadäquater Lymphadenektomie [1]. Dasselbe Protokoll wurde in einer chinesischen Studie nach D2-Lymphadenektomie und mit einer IMRT-Radiotherapie geprüft [6]. Der Kontrollarm erhielt in dieser Studie auch die CTX des experimentellen Arms. Durch die RCT wurde bei 380 Patienten das DFS signifikant verlängert, nicht aber das OS. Allerdings wurden in dieser Studie keine qualitätssichernden Maßnahmen dokumentiert.

3. Auch eine koreanische Studie (ARTIST) verglich die postoperative RCT mit einer alleinigen postoperativen CTX, auch hier erhielten die Patienten eine D2-Lymphadenektomie [7]. Für den Kontrollarm wurden sechs Zyklen XP appliziert (Capecitabin 2.000 mg/m² KOF Tag 1–14, CDDP 60 mg/m² KOF Tag 1, q3w). Die RCT wurde nach zwei Zyklen XP bis 45 Gy mit simultanem Capecitabin 1.650 mg/m² KOF über fünf Wochen gegeben, gefolgt von zwei weiteren Zyklen XP. Insgesamt 458 Patienten wurden randomisiert. Bei 75 % (XP) versus 82 % konnte die Therapie protokollgerecht gegeben werden. Im Gesamtkollektiv wurde das DFS durch die RCT zwar nicht signifikant verlängert, wohl aber in der Subgrup-

pe der Patienten mit Lymphknotenmetastasen. Deshalb werden in der aktuell rekrutierenden ARTIST-II-Studie (NCT01761461), in die bis zum Jahre 2020 ca. 900 Patienten mit positiven Lymphknoten nach D2-Lymphadenektomie aufgenommen werden sollen, in der adjuvanten Situation eine Intensivierung der CTX durch Oxaliplatin und durch die adjuvante RCT geprüft.

4. Bei der Interpretation der oben angeführten Daten muss berücksichtigt werden, dass – neben der anderen Therapie-situation in CRITICS im Hinblick auf die perioperative Therapie – asiatische Patienten besser von einer adjuvanten CTX zu profitieren scheinen als solche in westlichen Ländern (z. B. 10% Verbesserung des Gesamtüberlebens durch 12 Monate Fluoropyrimidin [8] oder 6 Monate Capecitabin und Oxaliplatin [9]). Insgesamt bleibt also festzuhalten, dass in allen Studien, die die adjuvante RCT mit der adjuvanten CTX verglichen haben, beide Therapiearme onkologisch gleichwertig waren – ähnlich wie bei CRITICS im perioperativen Setting. Ob die in der postoperativen Therapie am meisten von der RCT profitierende Subgruppe (nodal-positive Patienten in der ARTIST-Studie) auch im perioperativen Setting nach einer adjuvanten RCT besser abschneidet, kann aufgrund der bislang nicht publizierten Subgruppenanalysen der CRITICS-Studie noch nicht gesagt werden. Weiterhin ist bislang unklar, ob die Patienten nach einer R1-Resektion mehr von einer adjuvanten RCT oder von einer CTX profitieren, wie retrospektive Daten nahelegen. Ebenso fehlt noch die Publikation der Ergebnisse der Qualitätssicherung der Strahlentherapie.
5. Ein wichtiger Gesichtspunkt bei CRITICS ist der Zeitpunkt der Randomisierung. Dieser wurde von den Sung Hoon Noh und Kollegen bewusst vor die Einleitung der präoperativen Therapiesequenz gelegt, um beide perioperativen Strategien zeitlich besser miteinander vergleichen zu können. Der präoperative Therapieblock war gut durchführbar (ca. 90% der Patienten erhielten eine protokollgemäße CTX), und deutlich über 90% der Patienten wurden der Operation zugeführt. Allerdings musste erwartungsgemäß die relativ hohe Drop-out-Rate von ca. 40% der Patienten, die postoperativ überhaupt keine adjuvante Therapie mehr in Anspruch nehmen konnten, im Kauf genommen werden. Denn die Randomisierung von noch weiter therapiefähigen Patienten erst nach erfolgter Operation hätte lediglich die verschiedenen postoperativen Therapieblöcke miteinander vergleichen können und hätte deshalb wohl auch zu anderen Ergebnissen geführt, mit dem dann inhärenten Nachteil eines Selektionsbias. Insgesamt ist die Planung der Studie sehr ehrlich mit diesen Aspekten umgegangen und hat deshalb für die klinische Praxis wichtige Ergebnisse generieren können.
6. Insgesamt scheint unter dem Eindruck der hier diskutierten Studienergebnisse die Weiterentwicklung der Therapie-sequenzierung sinnvoll, indem – z. B. wie beim Rektumkarzinom – der Fokus auf die präoperative Behandlung gelegt wird. Deshalb prüft derzeit die TOPGEAR-Studie [4] den Stellenwert der präoperativen RCT im Zusammenhang mit der periCTX. Im Kontrollarm werden drei Zyklen ECF gegeben (Epirubicin 50 mg/m² KOF Tag 1, Cisplatin 60 mg/m² KOF Tag 1, 5-FU 200 mg/m² KOF oder Capecitabin 1.250 mg/m² KOF Tag 1–21), im experimentellen Arm nach zwei Zyklen ECF

45 Gy mit simultan 5-FU 200 mg/m² KOF (oder Capecitabin 1.650 mg/m² KOF) täglich. Postoperativ wird die CTX in beiden Armen mit 3 × ECF ergänzt. Diese Ergebnisse werden uns ebenfalls bei der Bewertung der Strahlentherapie im multimodalen kurativen Setting des Magenkarzinoms weiterhelfen.

Fazit

- ▶ Im Rahmen einer multimodalen, perioperativen Therapie verbessert beim kurativ resezierbaren Magenkarzinom eine postoperative RCT das Gesamtüberleben der Patienten gegenüber der alleinigen postoperativen CTX nicht.
- ▶ Die Dauer der postoperativen RCT war allerdings kürzer und in einigen Aspekten weniger toxisch als die postoperative CTX und stellt insofern eine sinnvolle therapeutische Alternative dar. Dieses gilt aber nur im Kontext der in CRITICS applizierten ECF-Chemotherapie. Aktuell setzt sich aber das FLOT-Schema durch, zu dem bisher im perioperativen Setting keine Daten vorliegen.
- ▶ Ob nicht etwa doch nodal-positive oder R1-resezierte Patienten von einer postoperativen RCT im Rahmen einer perioperativen Therapie profitieren könnten, lässt sich aktuell nicht abschließend sagen, weil diesbezügliche Subgruppenanalysen bei CRITICS noch nicht vorliegen.
- ▶ Da nur ungefähr die Hälfte der präoperativ behandelten Patienten eine postoperative Therapie erhält, dürfte das Vorziehen der RCT in die präoperative Therapiesequenz sehr interessant sein. Das wird derzeit in TOPGEAR prospektiv geprüft.

Literatur

1. Macdonald JS et al. N Engl J Med. 2001;345(10):725-30
2. Cunningham D et al. N Engl J Med. 2006 Jul 6;355(1):11-20
3. Ychou M et al. J Clin Oncol. 2011;29(13):1715-21
4. Leong T et al. BMC Cancer. 2015;15:532
5. Al-Batran SE et al. Lancet Oncol. 2016;17(12):1697-1708
6. Zhu WG et al. Radiother Oncol. 2012;104(3):361-6
7. Lee J et al. J Clin Oncol. 2012;30(3):268-73
8. Sasako M et al. J Clin Oncol. 2011;29(33):4387-93
9. Noh SH et al. Lancet Oncol. 2014;15(12):1389-96



Prof. Dr. Robert M. Hermann

Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie Westerstede
hermann@strahlentherapie-westerstede.com



Prof. Dr. Hans Christiansen

Klinik für Strahlentherapie und Spezielle Onkologie,
Medizinische Hochschule Hannover
Christiansen.Hans@mh-hannover.de