

Synchronos – von der Rationale zur Synopse

- Die klinische Situation
- Evidenz bei anderen Tumorentitäten
- Literatur zur Fragestellung bei Kolonkarzinom
- Hypothese, Patientenpopulation, Design

Die klinische Situation

Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

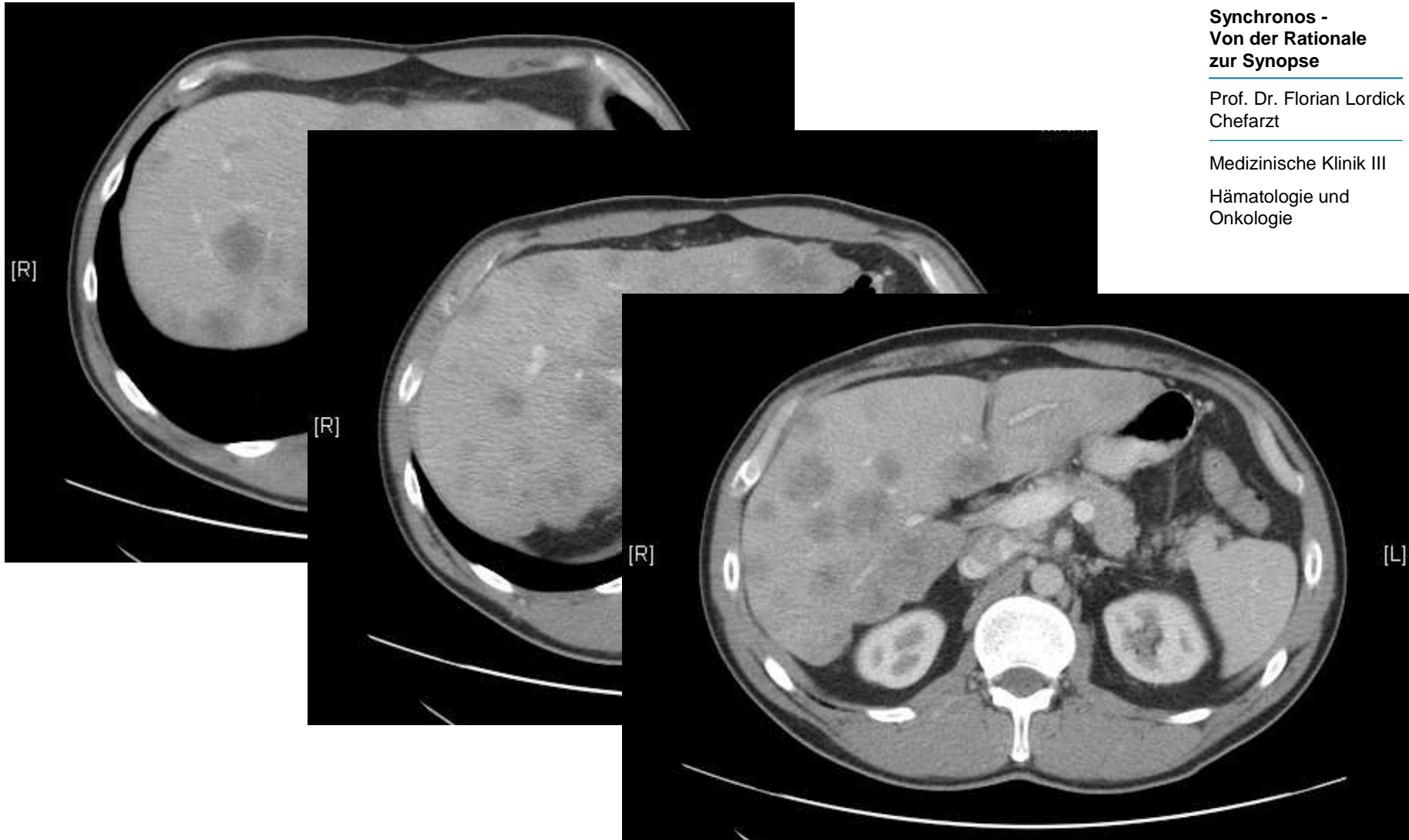
Hämatologie und
Onkologie

- Patientin Vera L. 59 Jahre
- Mäßige Anämie (Hb 10,1 g/dl)
- Leistungsminderung, Gewichtsverlust 3kg
- Koloskopisch: passierbarer Kolon-Ascendes-Tumor
- Histologisch Adenokarzinom G3
- Synchroner Lebermetastasierung, multipel und bilobär

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III
Hämatologie und
Onkologie



Tumorboard

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

Primärtumor-Resektion: ja oder nein?

Chirurg: Votum für primäre Chirurgie

Argumente:

- Primärtumor kann nicht mehr okkludieren oder bluten
- Keine Ileus-OP unter Notfallbedingungen
- Mögliche Prognoseverbesserung (?)

Tumorboard

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

Primärtumor-Resektion: ja oder nein?

Onkologe: Votum für primäre Chemotherapie

Argumente

- „Biologie der Erkrankung“ –
- Prognose hänge von der Metastasierung ab
- Primärtumor sei asymptomatisch
- Chemotherapie wirke auch im Primärtumor
- Keine bessere Prognose durch Chirurgie

Tumorboard

Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

Primärtumor-Resektion: ja oder nein?

Gastroent.: Bietet wunderbaren neuen Stent an
Räuspern im Raum –
Vorschlag wird nicht weiter diskutiert

Pathologie: G3 Adenokarzinom, kRAS mutiert Codon 13
„Was will denn die Patientin“?

Diskussion

Datenlage?

Keine randomisierten und kontrollierten Studien
bei Kolonkarzinom

Positive Studien für Primärtumorresektion bei

Nierenkarzinom

Mickisch et al. Lancet 2001

Flanigan et al. NEJM 2001

Mammakarzinom

Rapiti et al. JCO 2006 (Register)

Blanchard Ann Surg 2008 (nicht rand.)

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

Nierenzellkarzinom

The New England Journal of Medicine

Copyright © 2001 by the Massachusetts Medical Society

VOLUME 345

DECEMBER 6, 2001

NUMBER 23



NEPHRECTOMY FOLLOWED BY INTERFERON ALFA-2b COMPARED WITH INTERFERON ALFA-2b ALONE FOR METASTATIC RENAL-CELL CANCER

ROBERT C. FLANIGAN, M.D., SYDNEY E. SALMON, M.D., BRENT A. BLUMENSTEIN, PH.D., SCOTT I. BEARMAN, M.D.,
VIVEK ROY, M.D., PATRICK C. McGRATH, M.D., JOHN R. CATON, JR., M.D., NIKHIL MUNSHI, M.D.,
AND E. DAVID CRAWFORD, M.D.

Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

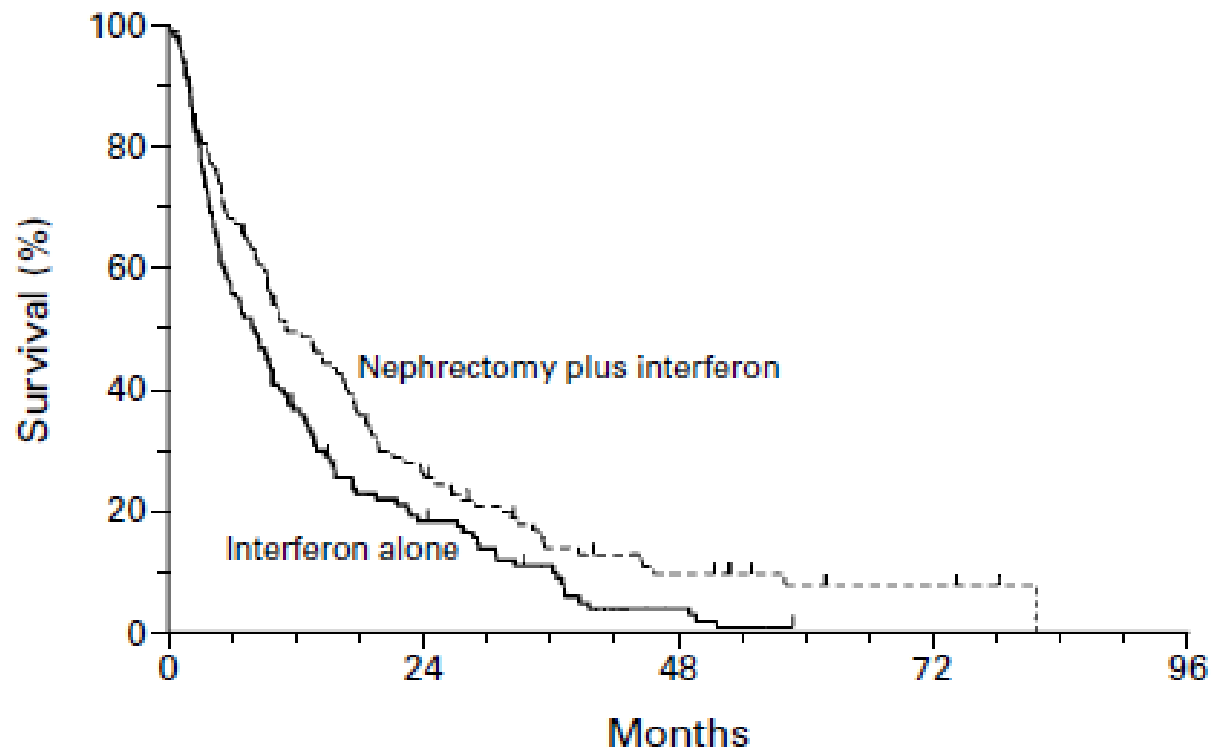
Nierenzellkarzinom

Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie



No. AT Risk

Interferon alone	121	21	4	0	
Nephrectomy plus interferon	120	29	9	3	0

Nierenzellkarzinom

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

TABLE 2. SURVIVAL IN SUBGROUPS DEFINED ACCORDING TO STRATIFICATION FACTORS.

CATEGORY	MEDIAN SURVIVAL		1-YR SURVIVAL		P VALUE*
	INTERFERON ALONE	NEPHREC- TOMY PLUS INTERFERON	INTERFERON ALONE	NEPHREC- TOMY PLUS INTERFERON	
	mo		%		
Not stratified	8.1	11.1	36.8	49.7	0.012
Stratification factor					
Measurable disease					0.010
Yes	7.8	10.3	34.7	46.6	
No	11.2	16.4	43.1	63.6	
Performance status†					0.080
0	11.7	17.4	49.2	63.6	
1	4.8	6.9	28.2	32.5	
Type of metastases					0.008
Lung only	10.3	14.3	41.5	58.5	
Other	6.3	10.2	34.6	45.1	

*P values for the comparison of median survival between groups were derived with the log-rank test.

†Performance was scored as 0 or 1, with 1 indicating decreased activity.

Nierenzellkarzinom

- „Why nephrectomy before systemic therapy might be effective is unknown”
- Many thoughtful oncologists have asked, “What is the point of closing the barn door once the horse has bolted?”
- „It took seven years to accrue 246 patients with a common disease from 80 institutions, for an average of 1 patient recruited every two years from each institution.“

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

Kolonkarzinom

Ca. 80.000 Neuerkrankungen/Jahr in Deutschland

Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse

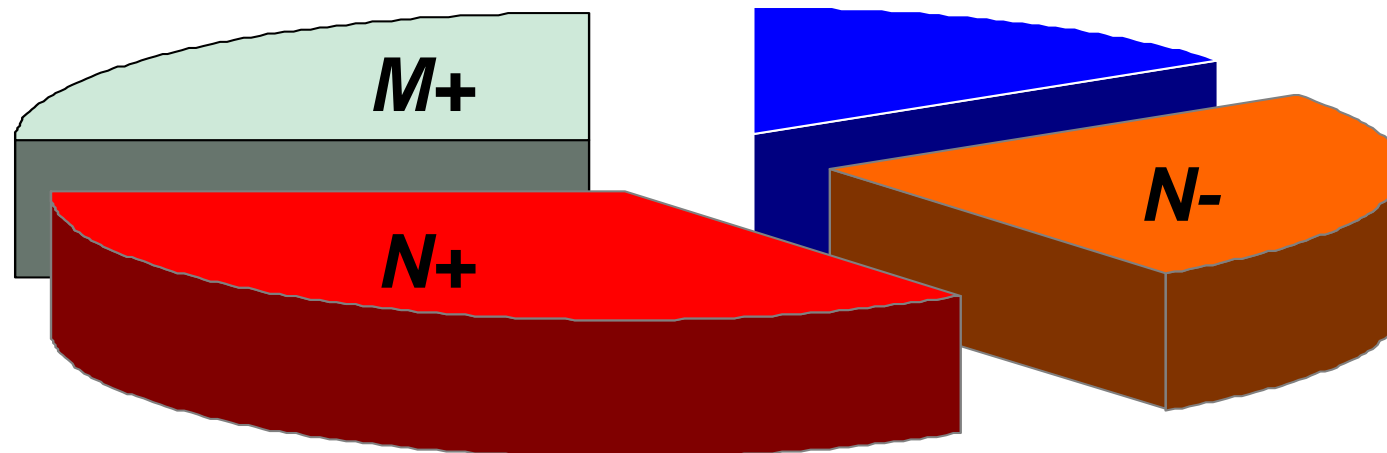
Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

Stadium IV: 20–25%

Stadium I: 15%



Stadium III: 30–40%

Stadium II: 20–30%

Hamilton and Grem. In: Kirkwood J, et al. Current Cancer Therapeutics,
Third Edition. Philadelphia: Churchill Livingstone, 1998

Kolonkarzinom

Deutschland

Ca. 12.000 Patienten mit primär synchron
metastasiertem Kolonkarzinom / Jahr ¹

Ca. 4% davon benötigen symptom-bedingten
chirurgischen Primäreingriff ²

¹ Deutsche GeKid Daten,

² Rosen et. al. Arch Surg 2000

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie



Available online at www.sciencedirect.com



EJSO xx (2008) 1–4

EJSO

the Journal of Cancer Surgery

www.ejsso.com

Primary tumour resection and survival in the palliative management of metastatic colorectal cancer[☆]

A. Bajwa^a, N. Blunt^a, S. Vyas^a, I. Suliman^a, J. Bridgewater^b,
D. Hochhauser^b, J.A. Ledermann^b, A. O'Bichere^{a,*}

^a *Colorectal Unit, Department of Surgery, University College London Hospitals, 235 Euston Road, London, NW1 2BU, UK*

^b *Department of Oncology, University College London and University College London Hospitals, London, UK*

Accepted 2 June 2008

Synchronos - Von der Rationale zur Synopse

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

70 Patienten, behandelt mit primärer Chemotherapie
32 Patienten hatten sekundär Primärtumorresektion wegen
Obstruktion (n=19), Blutung (n=8), gute Response (n=5)



Available online at www.sciencedirect.com



EJSO xx (2008) 1–4

EJSO
the Journal of Cancer Surgery

www.ejso.com

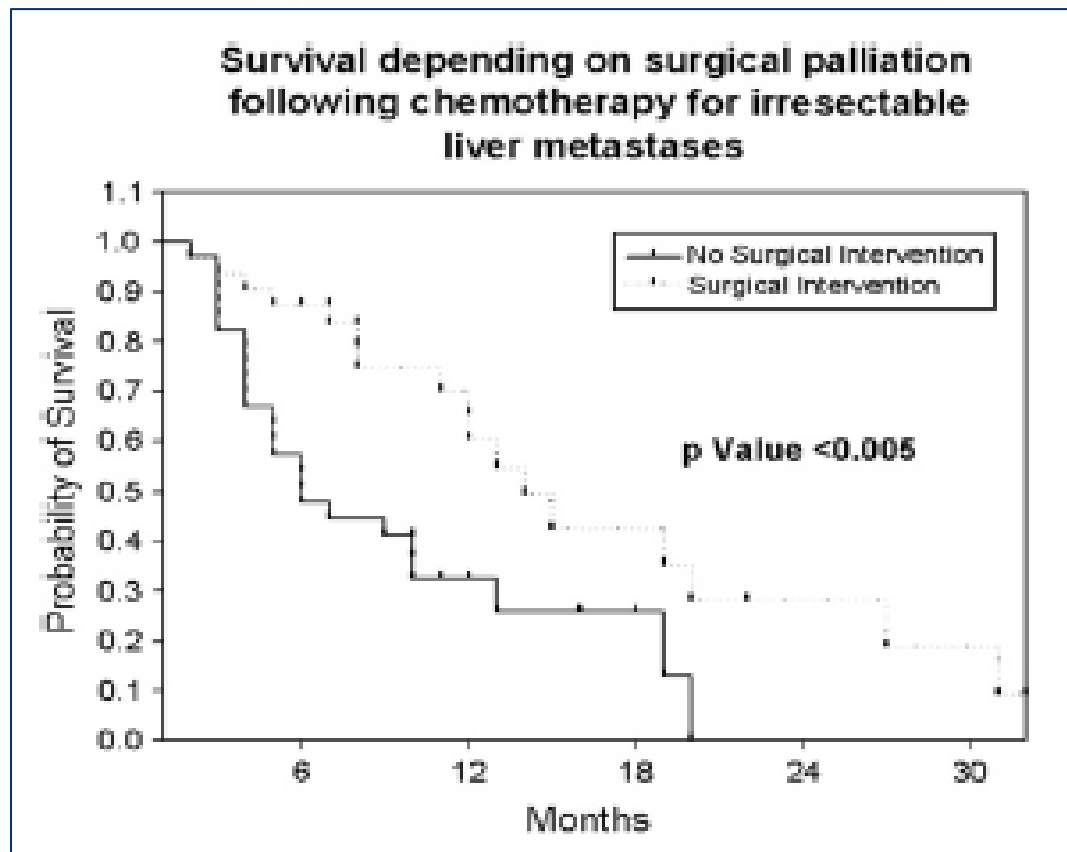
**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

Primary tumour resection and survival in the palliative management of metastatic colorectal cancer[☆]



Surgical Resection of Primary Tumors in Patients Who Present With Stage IV Colorectal Cancer: An Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Data, 1988 to 2000

Alan D. Cook, MD,¹ Richard Single, PhD,² and Laurence E. McCahill, MD, FACS¹

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

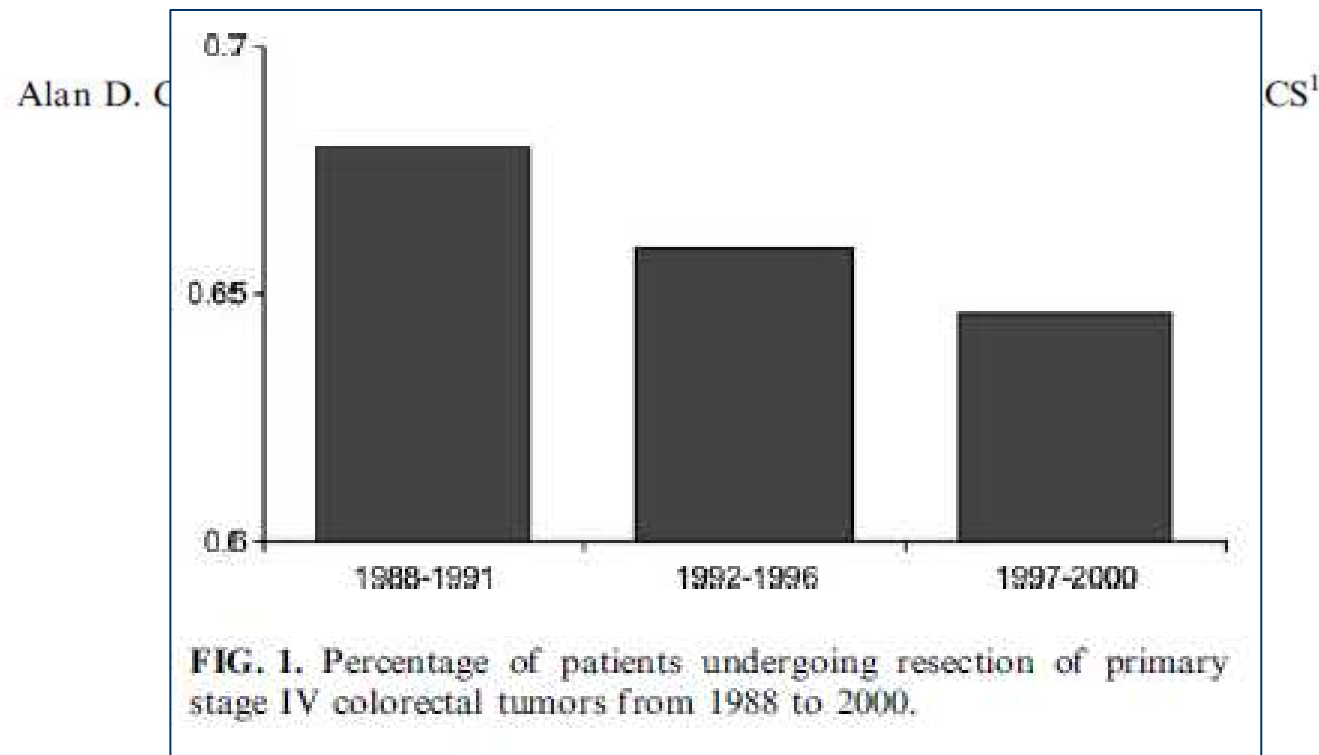


26.754 Patienten im Stadium IV (1988-2000)

17.658 erhielten Primärtumorresektion (64%)

Besseres Überleben bei Patienten mit Primärtumor-Resektion
(11 Monate versus 2 Monate median, $p < 0,001$)

Surgical Resection of Primary Tumors in Patients Who Present With Stage IV Colorectal Cancer: An Analysis of Surveillance, Epidemiology, and End Results Data, 1988 to 2000



review

Annals of Oncology
doi:10.1093/annonc/mdn398

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

Management of patients with asymptomatic colorectal cancer and synchronous irresectable metastases

M. G. W. Scheer^{1*}, C. E. J. Sloots¹, G. J. van der Wilt² & T. J. M. Ruers³

¹Department of Surgery; ²Department of Epidemiology, Biostatistics and Health Technology Assessment, Radboud University Nijmegen Medical Center, Nijmegen;

³Department of Surgery, The Netherlands Cancer Institute/Anthoni van Leeuwenhoek Hospital, Amsterdam, The Netherlands

Received 15 May 2008; accepted 21 May 2008

7 publizierte Fallserien (n=850 Patienten)

- Patienten mit primärer Chemotherapie:
13,9% Intestinale Obstruktion und 3% Blutung
- Nach primärer Resektion:
postop. Morbidität 18,8 – 47,0%

Outcome of Primary Tumor in Patients With Synchronous Stage IV Colorectal Cancer Receiving Combination Chemotherapy Without Surgery As Initial Treatment

George A. Poultsides, Elliot L. Servais, Leonard B. Saltz, Sujata Patil, Nancy E. Kemeny, Jose G. Guillem, Martin Weiser, Larissa K.F. Temple, W. Douglas Wong, and Phillip B. Paty

From the Departments of Surgery, Medicine, and Epidemiology and Biostatistics, Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, New York, NY.

A B S T R A C T

Purpose

The purpose of this study was to describe the frequency of interventions necessary to palliate the

- 217/233 (93%) Patienten benötigten nie Primärtumorchirurgie
- 7% benötigten Notfallchirurgie: Obstruktion oder Perforation
- 4% benötigten Stent oder Radiotherapie
- 20% erhielten sekundäre Primärtumor-Resektionen im Kontext mit Metastasenresektion

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

 Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

 Hämatologie und
Onkologie

Table 2. Clinical and Laboratory Variables at Presentation of Patients Who Did and Did Not Require Emergent Primary-Directed Intervention

Variable	Emergent Intervention				P
	No (n = 207)*†		Yes (n = 26)		
	No.	%	No.	%	
Age > 60 years	108	52	9	35	.10
Tumor in rectum (v colon)	66	32	12	46	.19
Bevacizumab treatment	100	48	12	46	> .99
≥ Two sites of metastasis	120	58	19	73	.20
CEA > 200 ng/mL	95	47	8	31	.18
Albumin < 3 g/dL	29	15	4	15	> .99
LDH > 200 IU/L	72	65	12	60‡	.80
Alkaline phosphatase > 250 IU/L	51	25	4	15	.33

 From the
Medicine
Statistics, M
Center, N

Was ist zu tun mit synchron metastasierten asymptomatischem Kolonkarzinomen?

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie



Klarer Bedarf für eine randomisierte Studie

Chirurgie muss in dieser Fragestellung ihre Überlegenheit beweisen

SYNCHRONOS-Studie

Randomisierte kontrollierte Studie:

**Resektion des Primärtumors und
anschließend additive systemische Therapie**

vs.

**Primär systemische Therapie und
operative Intervention bei Bedarf**

bei Patienten mit der Diagnose eines synchron metastasierten
Kolonkarzinoms in der Palliativsituation ohne schwerwiegende
lokale Symptomatik

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie


SYNCHRONOS-Studie: Ziele

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie



Primärer Endpunkt:

Gesamtüberleben

Sekundäre Endpunkte:

Tumor-bedingte Komplikationen (konserv. Arm)

Art der tumor-bedingten Komplikationen (konserv. Arm)

Intervention wg. tumor-bedingter Komplikationen (konserv. Arm)

Perioperative Morbidität (chirurg. Arm)

Perioperative Mortalität (chirurg. Arm)

Lebensqualität (EORTC QLQ C30 & CR29)

SYNCHRONOS-Studie: Hypothese

Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

Hypothese

Verbesserung des Gesamtüberlebens durch
Resektion des Primärtumors von 20 auf 26 Monate

Fallzahlplanung:

Hazard ratio 1.3

Signifikanzniveau: $\alpha = 5\%$

Power: $1 - \beta = 85\%$

24 Monate Rekrutierung

36 Monate Follow-up

→ 694 Patienten (347 pro Studienarm)

SYNCHRONOS-Studie: Population

Einschlusskriterien:

Synchron metastasiertes Kolonkarzinom

Keine kurative Resektion möglich (Interdisziplinäres Board)

Resektabler Primärtumor

ECOG Status 0 - 2

≥ 18 Jahre

Schriftliches Einverständnis

Ausschlusskriterien:

Rektumkarzinom (bis 12 cm ab ano)

Symptomatik, die eine Resektion des Primarius erfordert

Medizinische Kontraindikationen gegen eine Resektion (ASA ≥ IV)

Chemo- oder Radiotherapie in den vergangenen 6 Monaten

Ausgedehnte Peritonealkarzinose

**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

Die klinische Situation

- Patientin Vera L. 59 Jahre
- Mäßige Anämie (Hb 10,1 g/dl)
- Leistungsminderung, Nachtschweiß
- Koloskopisch: passierbarer Kolon-Ascendens-Tumor
- Histologisch Adenokarzinom G3
- Synchrone Lebermetastasierung, multipel und bilobär

**Empfehlung des Tumorboards:
Einschluss in die SYNCHRONOS-Studie**

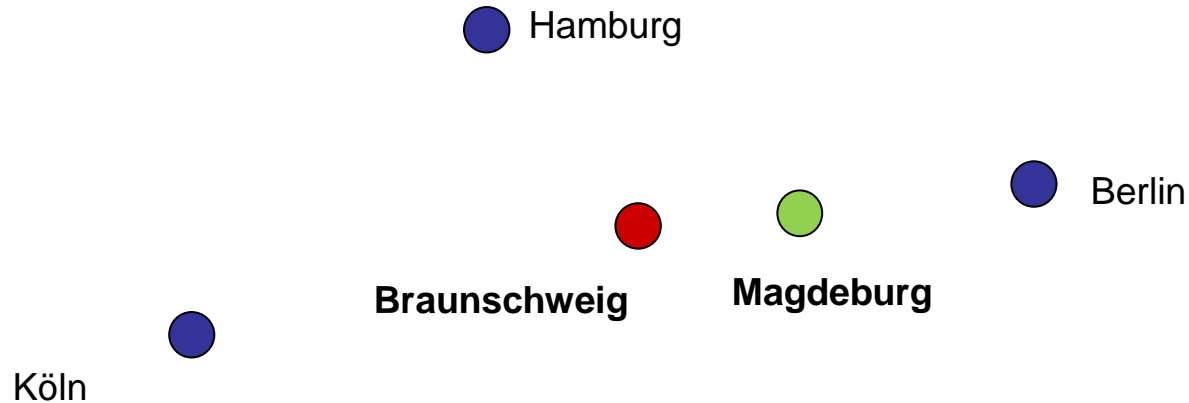
**Synchronos -
Von der Rationale
zur Synopse**

Prof. Dr. Florian Lordick
Chefarzt

Medizinische Klinik III

Hämatologie und
Onkologie

Danke für Ihre Aufmerksamkeit



**EORTC GI Group Autumn Meeting
10-12 November 2011
Braunschweig, Germany**

See you in Braunschweig!

<http://www.kongresseonline.de/EORTC2011>

0531-595-3224

