

Ösophagus und Magenkarzinom

Perioperative Therapie des SCC des Ösophagus

Prof. Dr. Michael Stahl
Klinik für Internistische Onkologie
Evang. Kliniken Essen-Mitte



KEM

Kompetenz
Exzellenz
• Menschlichkeit

Offenlegung Interessenskonflikte

1. Anstellungsverhältnis oder Führungsposition

2. Beratungs- bzw. Gutachtertätigkeit

BMS, Daiichi-Sankyo, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Servier

3. Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien oder Fonds

4. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz

5. Honorare

Amgen, BMS, Lilly, Roche

6. Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen

7. Andere finanzielle Beziehungen

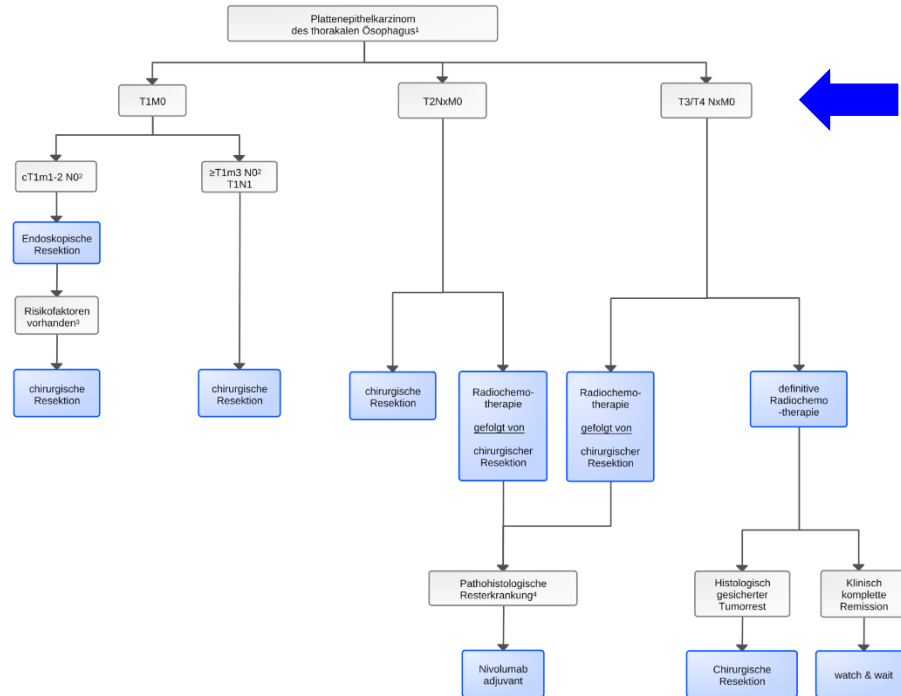
8. Immaterielle Interessenkonflikte

Was ist neu ? (Onkopedia update 2023)

- Für lokal fortgeschrittene AEG gibt es weiterhin keinen Nachweis, dass eine präoperative CRT der perioperativen Chemotherapie mit FLOT überlegen ist (Ergebnisse ESOPEC und RACE stehen aus)
- In der palliativen Erstlinientherapie wird bei PD-L1 positiven SCC entweder eine Chemo-Immuntherapie oder eine sog. doppelte Immuncheckpoint-Blockade empfohlen (unterschiedliche Definitionen von PD-L1 positiv).
- Wenn keine Immuntherapie in der Erstlinie erfolgt ist, wird unabhängig vom PD-L1 Status in der Zweitlinie die Immuntherapie mit Nivolumab empfohlen

Therapie des nicht-metastasierten SCC des Ösophagus

Algorithmus für die Primärtherapie beim Plattenepithelkarzinom



← Lokal fortgeschritten

CRT + OP versus
Definitive
Chemoradiotherapie
(d.h. ohne geplante
Operation)

Legende:

— Therapie in kurativer Intention

¹ Mehr als 16 cm hinter der Zahnreihe

² m=mukosal, sm=submukosal

³ Risikofaktoren: Ulceration, L1, V1, G3, R1 basal, tiefe Submukosainfiltration

⁴ R0-Resektion, wenn ypT ≥1 oder ypN ≥1

Krankenhaussterblichkeit nach Ösophagus-OP je nach Expertise des Krankenhauses (D 2010-2015)

KEM.

Expertise (Fälle/KH und Jahr)	Sehr gering (0-5)	Gering (6-10)	Mittel (11-20)	Hoch (21-40)	Sehr hoch > 40
Fälle 2010-2015	4517	4540	4494	4402	4728
Zahl der KH	260	75	48	27	12
Leistungsmenge (median) pro Jahr#	2 (1-4)	10 (9-11)	15 (14-17)	26 (23-32)	62 (49-76)
Totale Ösophagektomie	30,5%	42,7%	48,3%	54,9%	70,5%
Letalität	12,2%*	10,0%	10,0%	8,7%	6,8%*

in Klammern 25. bis 75. Percentile

* p<0,05

Nimptsch U, Dt Ärzteblatt 2018; 115:793

Leistungsmengen an Operationen beim Ösophaguskarzinom Krankenhäuser im Ruhrgebiet 2018 und 2021

KEM.

Krankenhaus	Leistungsmenge 2018	Leistungsmenge 2021
KEM	18	18
Elisabeth-KH Essen	36	30
Alfried-Krupp Essen	17	k.A.
Uniklinik Essen	12	10
EVK Duisburg	19	26
Uniklinik Bochum	16	12
Klinikum Dortmund	35	23

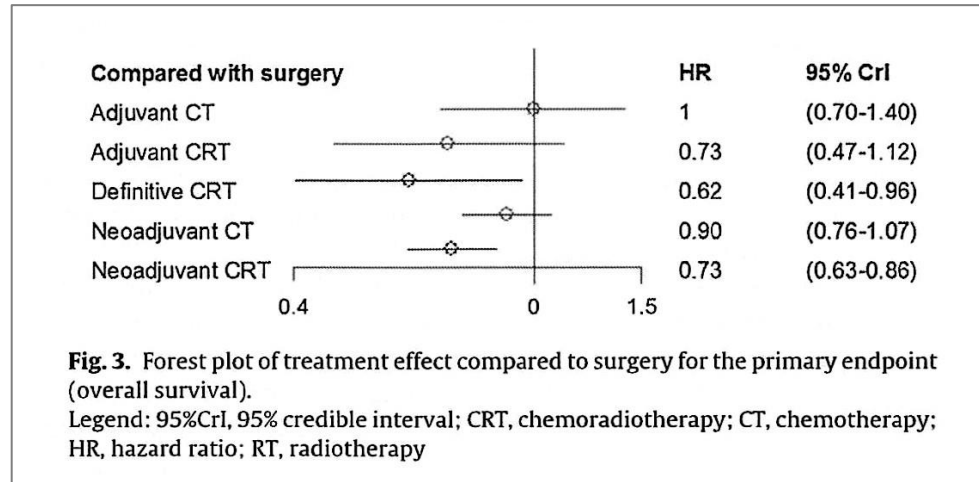
AOK Transparenzliste www.aok-bv.de (Zugriff August 2023)

Die präoperative CRT + OP ist der Standard (Metaanalysen im Vgl. zur OP mit > 1000 Patienten)

KEM.

Autor / Jahr	Studien / Patienten	HR für CRT (95%-Konfidenzintervall)	p-Wert
Gebski / 2007	10 / 1209	0,81 (0,70-0,93)	0,04
LV 2009	14 / 1737	0,64 (0,46-0,82)	0,04
Kranzfelder 2011	9 / 1099	0,81 (0,70-0,95)	0,008
Sjoquist 2011	12 / 1854	0,78 (0,70-0,88)	<0,0001

Prognose nach multimodaler Therapie vs. OP (Metaanalyse mit 25 Studien / 3866 Patienten mit SCC)



Montagnani F, Crit Rev Oncol Hematol 2017; 114:24-32

Perioperative Therapie beim SCC des Ösophagus

LOKAL FORTGESCHRITTENE TUMOREN
PRÄOPERATIVE CHEMORADIO THERAPIE
DER STANDARD

Internationaler Standard: 41,2 Gy + Carboplatin/Paclitaxel wöchentlich (CROSS-Studie)

KEM.

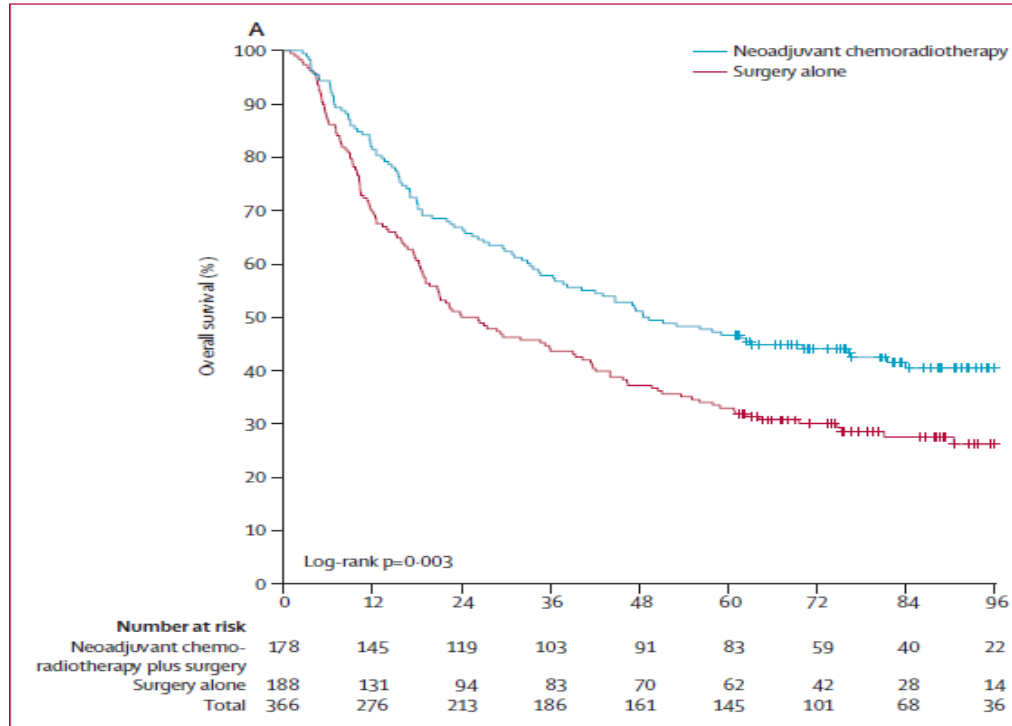
Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial



Joel Shapiro, J Jan B van Lanschot, Maarten C C M Hulshof, Pieter van Hagen, Mark I van Berge Henegouwen, Bas P L Wijnhoven, Hanneke W M van Laarhoven, Grard A P Nieuwenhuijzen, Geke A P Hospers, Johannes J Bonenkamp, Miguel A Cuesta, Reinoud J B Blaisse, Olivier R C Busch, Fiebo J W ten Kate, Geert-Jan M Creemers, Cornelis J A Punt, John Th M Plukker, Henk M W Verheul, Ernst J Spillenaar Bilgen, Herman van Dekken, Maurice J C van der Sangen, Tom Rozema, Katharina Biermann, Jannet C Beukema, Anna H M Piet, Caroline M van Rij, Janny G Reinders, Hugo W Tilanus, Ewout W Steyerberg, Ate van der Gaast, for the CROSS study group

Shapiro J, Lancet Oncol 2015; 16:1090-8

Etwa 50% der Patienten versterben trotz Chemoradiotherapie + OP (CROSS-Studie)



Mediane ÜZ
48,6 vs. 24,0 Monate
HR 0,68 (0,53-0,88)

3J-Überlebensrate
58% vs. 44%
HR 0,65 (0,49-0,88)

Therapie-bedingte
Todesfälle
9 (5,0%) vs. 7 (3,7%)

- Effect of CRT was mainly achieved by decreasing the locoregional relapse
- No long-term effect on distant metastases could be observed
- To further improve survival better systemic therapy is needed (particularly for adenocarcinomas)

Perioperative Therapie beim SCC des Ösophagus

LOKAL FORTGESCHRITTENE TUMOREN
PRÄOPERATIVE CHEMORADIO THERAPIE
UND DANACH?

Phase III Studie CheckMate 577

Studiendesign

KEM.

29% Plattenepithelkarzinome. Nur Patienten mit hohem Rezidivrisiko (keine PCR)!

CheckMate 577 study design

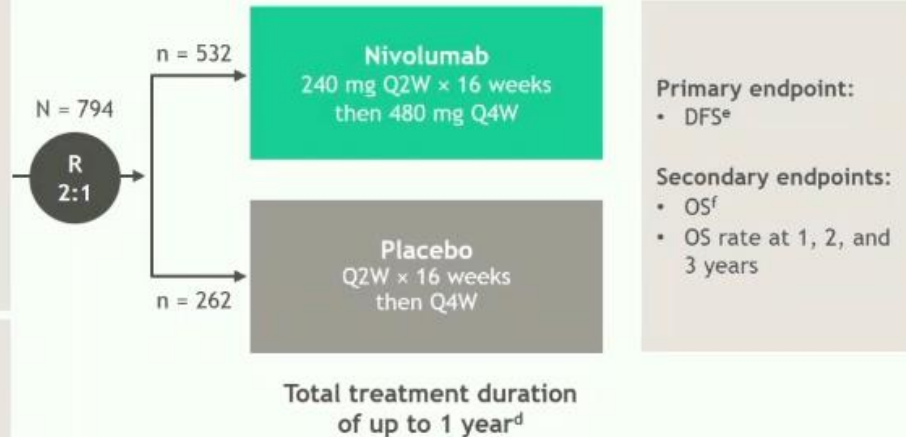
- CheckMate 577 is a global, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial^a

Key eligibility criteria

- Stage II/III EC/GEJC
- Adenocarcinoma or squamous cell carcinoma
- Neoadjuvant CRT + surgical resection (R0,^b performed within 4-16 weeks prior to randomization)
- Residual pathologic disease
 - \geq ypT1 or \geq ypN1
- ECOG PS 0-1

Stratification factors

- Histology (squamous vs adenocarcinoma)
- Pathologic lymph node status (\geq ypN1 vs ypN0)
- Tumor cell PD-L1 expression (\geq 1% vs $<$ 1%)^c

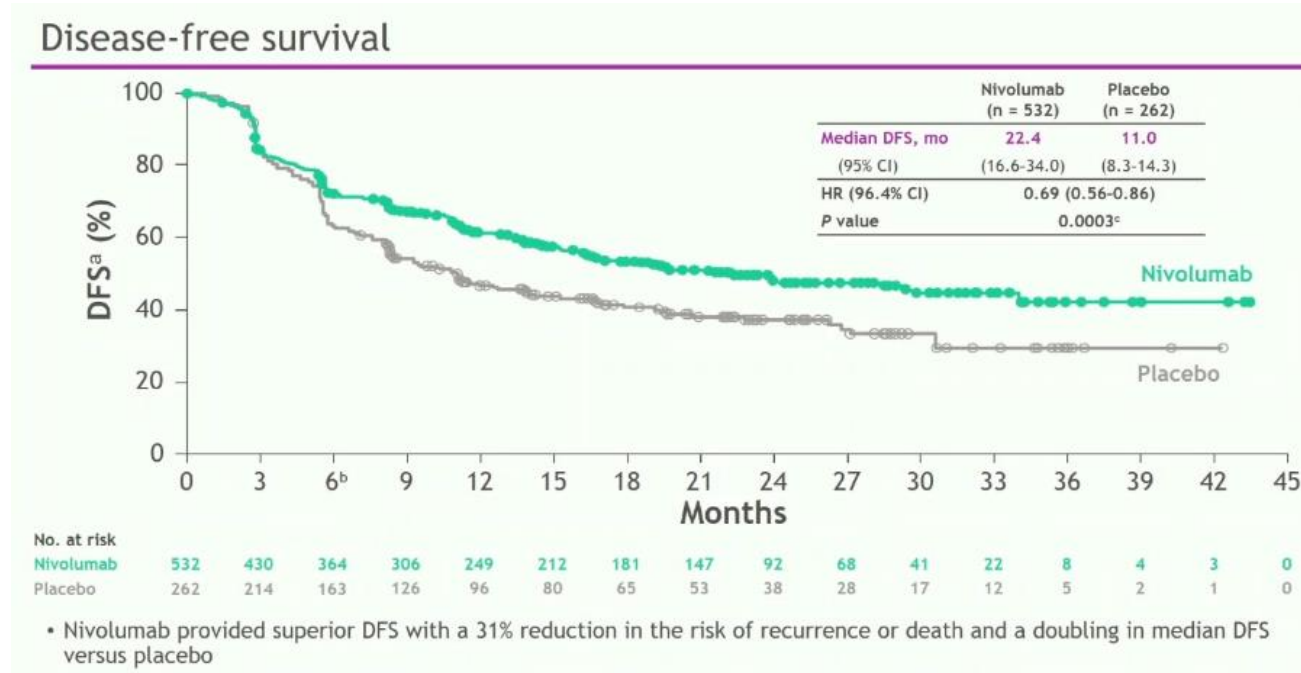


- Median follow-up was 24.4 months (range, 6.2-44.9)^g
- Geographical regions: Europe (38%), US and Canada (32%), Asia (13%), rest of the world (16%)

Kelly R, ESMO 2020, LBA8

Phase III Studie CheckMate 577

DFS signifikant verbessert (primärer Endpunkt)



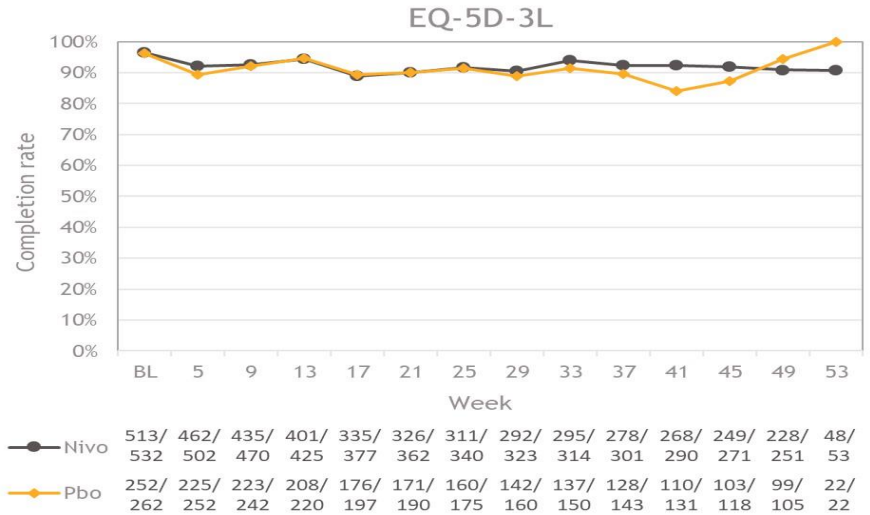
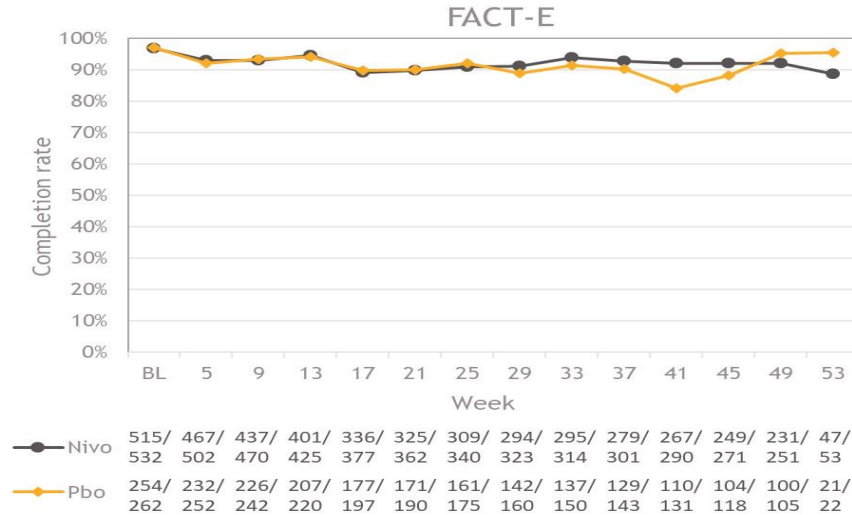
DFS median
22,4 vs. 11,0 Monate

Kelly R, ESMO 2020, LBA8

Keine Einschränkung der LQ durch adjuvante ICI

CheckMate 577: Health-Related Quality of Life (HRQoL) in a Randomized, Double-Blind Phase 3 Study of Nivolumab (NIVO) Versus Placebo (PBO) as Adjuvant Treatment in Patients (patients) With Resected Esophageal Cancer or Gastroesophageal Junction Cancer (EC/GEJC)

PRO Completion Rate by Assessment Timepoint



- PRO completion rates were $\geq 95\%$ at baseline and $\sim 90\%$ during 12 months on treatment

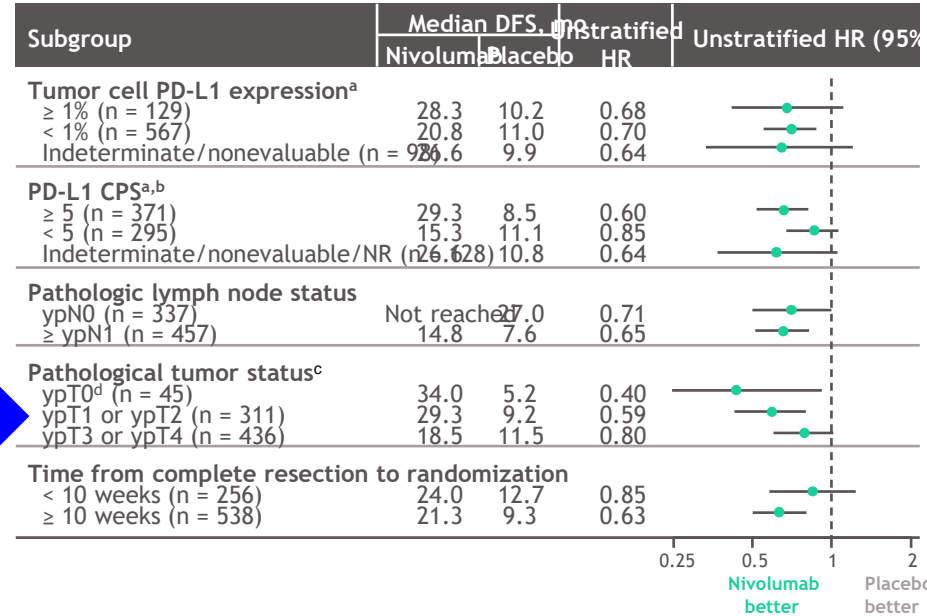
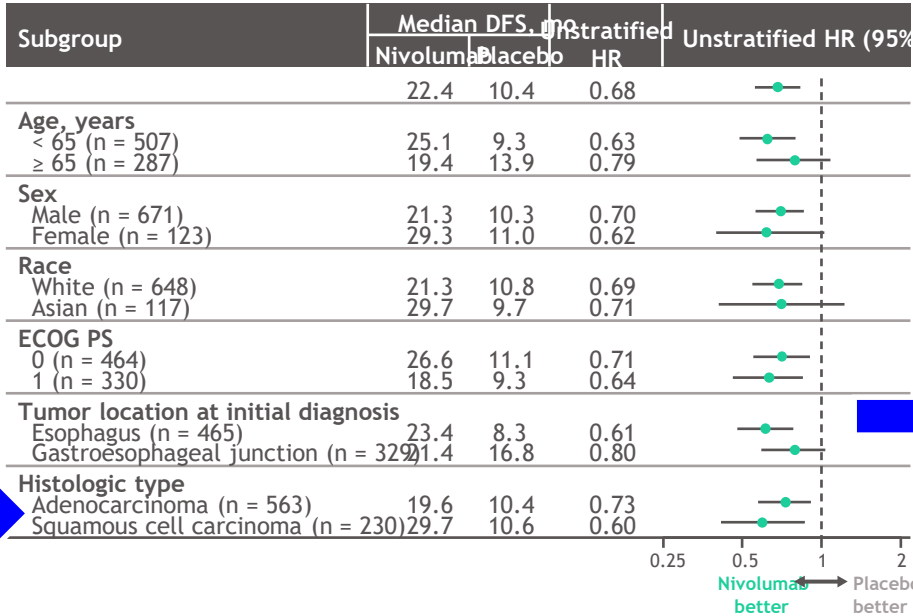
Completion rate consists of the proportion of completed questionnaires over the number at risk at each timepoint (shown next to each bar). Number at risk includes number expected to have a PRO assessment (i.e., alive and not dropped out of study).

5

Van Cutsem, JCO 2021; 39 (suppl 3, abstract 167)

Subgruppenanalysen (update 2021)

Vorteil für SCC des Ösophagus und nach Downstaging



Van Cutsem, JCO 2021; 39 (suppl 3, abstract 167)

Zulassungen Immuncheckpoint-Inhibitoren bei ösophago-gastralen Karzinomen (Stand September 2023)

Ösophagus - Plattenepithelkarzinom

Therapiesituation	Therapie	Biomarker	Studie
Adjuvant nach CRT + OP	Nivolumab	Tumorrest im Resektat	CheckMate 577
Palliativ 1st line	Chemo + Pembrolizumab	CPS \geq 10	Keynote 590
Palliativ 1st line	Chemo + Nivolumab oder Nivolumab + Ipilimumab	TPS \geq 1%	CheckMate 648
Palliativ nach 1st line Platin + FP	Nivolumab	Ohne	Attraction-3

Perioperative Therapie beim SCC des Ösophagus

NICHT METASTASIERTE TUMOREN
GIBT ES EINE INDIKATION FÜR DIE PRÄOPERATIVE
CHEMOTHERAPIE ?

Präoperative Therapie beim SCC des Ösophagus

Phase III-Studie JCOG (NEXT)

Einschlusskriterien

- Histologisch bestätigtes ESCC
- ECOG PS 0 oder 1
- Klinisches Stadium IB, II, III (nicht T4) gemäß UICC-TNM 7. Edition
- Alter 20 -75 Jahre
- Voraussichtliche R0-Ösophagektomie

Stratifizierungsfaktoren

- Prüfzentrum
- cT1-2/T3

R

Neoadjuvant CF
(5-FU + Cisplatin)*
Q3W – 2 Zyklen

6 Wo

Neoadjuvant DCF
(5-FU + Cisplatin + Docetaxel)**
Q3W – 3 Zyklen

9 Wo

Neoadjuvant CF+RT
(5-FU + Cisplatin + RT 41,4 Gy)#
Q4W – 2 Zyklen

Transtorakale
Ösophagektomie mit
regionaler
Lymphadenektomie (D2≤)##

Primärer Endpunkt:

- Gesamtüberleben (OS)

Sekundäre Endpunkte:

- Progressionsfreies Überleben (PFS)
- R0-Resektions-Rate
- Ansprechrate der neoadjuvanten Therapie
- Pathologische Komplettremission (pCR)
- Unerwünschte und schwere unerwünschte Ereignisse unter neoadjuvanter Therapie
- Chirurgische Komplikationen
- Langzeit-Toxizität

Patienten-Charakteristika NEXT-Studie

T-Kategorien gleich verteilt (89% T2/T3)

KEM.

	All patients		
	Neo CF (n=199)	Neo DCF(n=202)	Neo CF+RT (n=200)
Median age (range) years	65 (38-75)	64 (41-75)	65 (30-75)
Male, (%)	178 (89.4)	178 (88.1)	173 (86.5)
ECOG PS 0, (%)	166 (83.4)	174 (86.1)	173 (86.5)
Histology; SCC / others	197 / 2	198 / 4	196 / 4
Tumor location Upper / Middle / Lower	45 / 146 / 96	38 / 139 / 108	36 / 146 / 105
cT category cT1 / T2 / T3	24 / 38 / 137	19 / 45 / 138	22 / 42 / 136
cN category cN0 / N1 / N2 / N3	39 / 92 / 65 / 3	44 / 101 / 52 / 5	40 / 107 / 47 / 6
cStage IB / II / III / IV	14 / 63 / 122 / 0	19 / 57 / 125 / 1	19 / 56 / 123 / 2

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group

ASCO Gastrointestinal
Cancers Symposium

#GI22

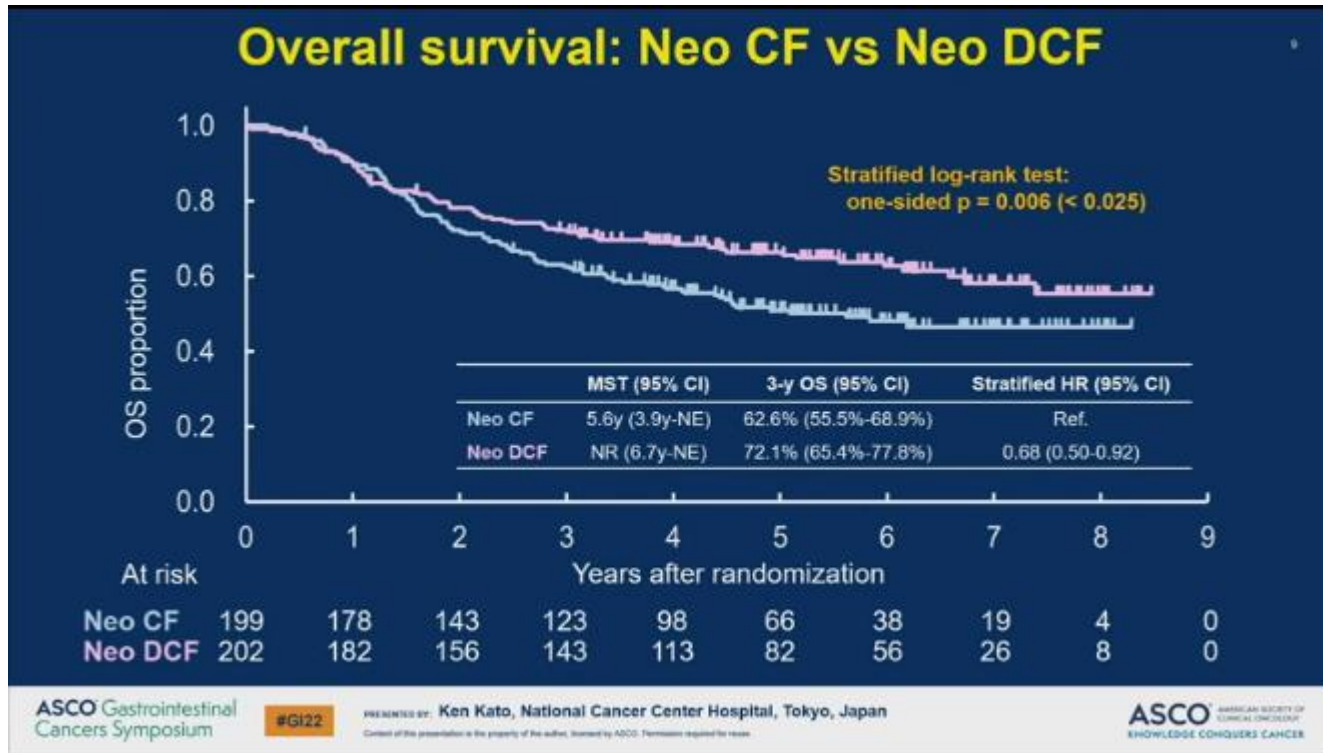
PRESENTED BY: Ken Kato, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Content of the presentation is the property of the author. Informed by ASCO. Permission required for reuse.

ASCO AMERICAN SOCIETY OF
CLINICAL ONCOLOGY
KNOWLEDGE CONQUERS CANCER.



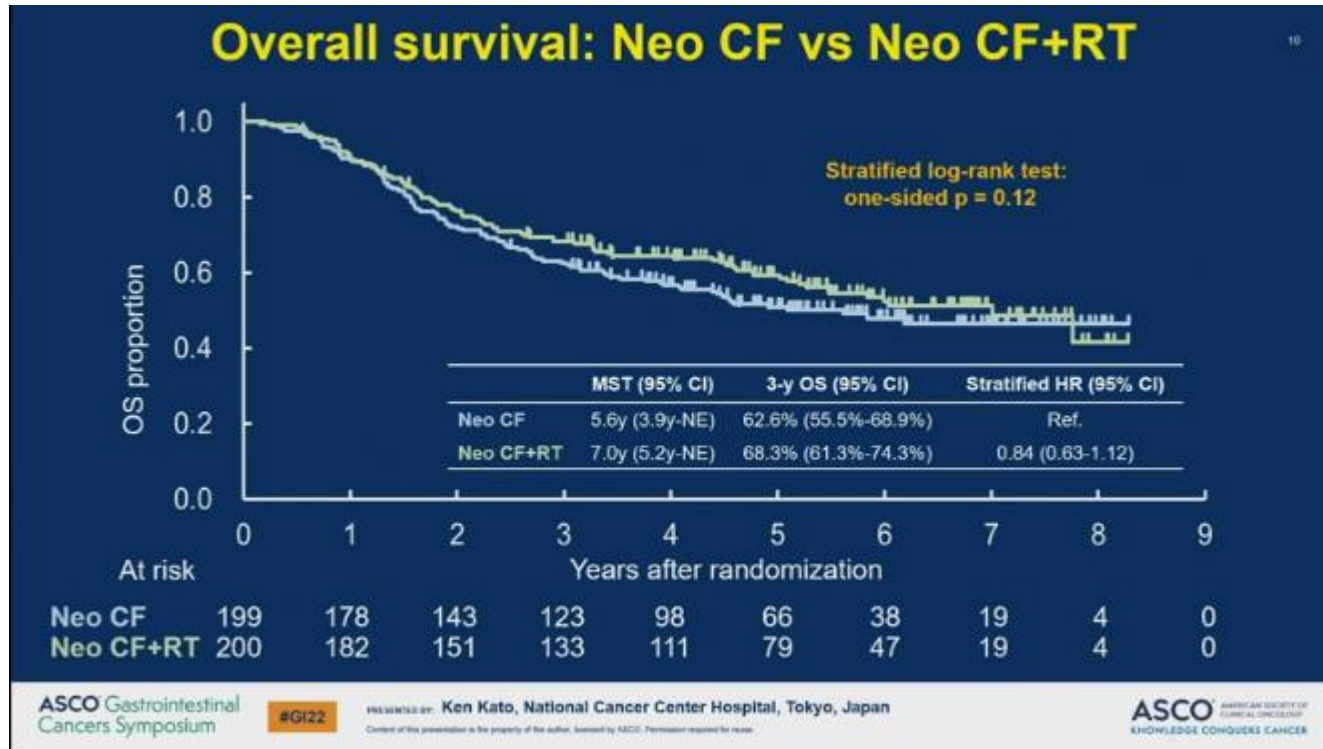
Primärer Endpunkt für DCF vs. CF erreicht Phase III-Studie JCOG (NEXT)



Kato K, GI ASCO 2022, abstract 238

Keine Verbesserung des OS durch Radiotherapie

Phase III-Studie JCOG (NEXT)



Kato K, GI ASCO 2022, abstract 238

Bestes histologisches Ansprechen nach CRT

Phase III-Studie JCOG (NEXT)

Pathological outcomes 17

Patients underwent surgery

	Neo CF (n=186)	Neo DCF (n=183)	Neo CF+RT (n=177)
Histologic response of primary site*(%)			
Grade0 (ineffective)	13 (7.0)	8 (4.4)	4 (2.3)
Grade1a (slightly effective a)	113 (60.8)	63 (34.4)	15 (8.5)
Grade1b (slightly effective b)	26 (14.0)	14 (7.7)	21 (11.9)
Grade2 (moderately effective)	30 (16.1)	58 (31.7)	60 (33.9)
Grade3 (No residual tumor)	4 (2.2)	40 (21.9)	77 (43.5)
ypStage (UICC-TNM7th) (%)			
ypStage 0 (pCR)	4 (2.2)	34 (18.6)	65 (36.7)
ypStage I	36 (19.4)	34 (18.6)	38 (21.5)
ypStage II	46 (24.7)	50 (27.3)	36 (20.3)
ypStage III	83 (44.6)	48 (26.2)	26 (14.7)
ypStage IV	17 (9.1)	17 (9.3)	12 (6.8)

*Japanese classification of esophageal cancer 13th edition

ASCO Gastrointestinal
Cancers Symposium

#GI22

PRESENTED BY: Ken Kato, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan

Content of the presentation is the property of the author. Licensed by ASCO. Permission required for reuse.

ASCO AMERICAN SOCIETY OF
CLINICAL ONCOLOGY

KNOWLEDGE CONQUERS CANCER

Postoperative Komplikationen in allen Armen gleich Extrem niedrige Rate an postop. Todesfällen

Post-operative complications (\geq Grade2*)

16

Patients underwent surgery

	Neo CF (n=185)	Neo DCF (n=183)	Neo CF+RT (n=178)
Pneumonia	19 (10.3)	18 (9.8)	23 (12.9)
Interstitial pneumonitis	1 (0.5)	0 (0)	0 (0)
Anastomotic leakage	19 (10.3)	16 (8.7)	22 (12.4)
Recurrent laryngeal nerve paralysis	28 (15.1)	19 (10.4)	17 (9.6)
Chylothorax	2 (1.1)	7 (3.8)	9 (5.1)
Wound infection	15 (8.1)	11 (6.0)	13 (7.3)
Re-operation	5 (2.7)	6 (3.3)	7 (3.9)
Hospital death	3 (1.6)	2 (1.1)	1 (0.6)

* CTCAE Ver. 4.0,

ASCO Gastrointestinal Cancers Symposium #GI22 PRESENTED BY: Ken Kato, National Cancer Center Hospital, Tokyo, Japan
Content of the presentation is the property of the author. Shared by ASCO. Permission required for reuse.

ASCO AMERICAN SOCIETY OF CLINICAL ONCOLOGY
KNOWLEDGE CHANGES CANCER

Were There Increased Toxicities from XRT?

Causes of Death	All eligible patients		
	Neo CF (n=193)	Neo DCF (n=199)	Neo CF+RT (n=197)
Alive (%)	98 (50.8)	126 (63.3)	110 (55.8)
Death (%)	95 (49.2)	73 (36.7)	87 (44.2)
Cause of death (%)			
Esophageal cancer	73 (76.8)	59 (80.8)	55 (63.2)
Other disease	11 (11.6)	6 (8.2)	23 (26.4)
Treatment related death	3 (3.2)	4 (5.5)	2 (2.3)
Others	2 (2.1)	3 (4.0)	0 (0.0)
Unknown	6 (6.3)	1 (1.3)	7 (8.1)

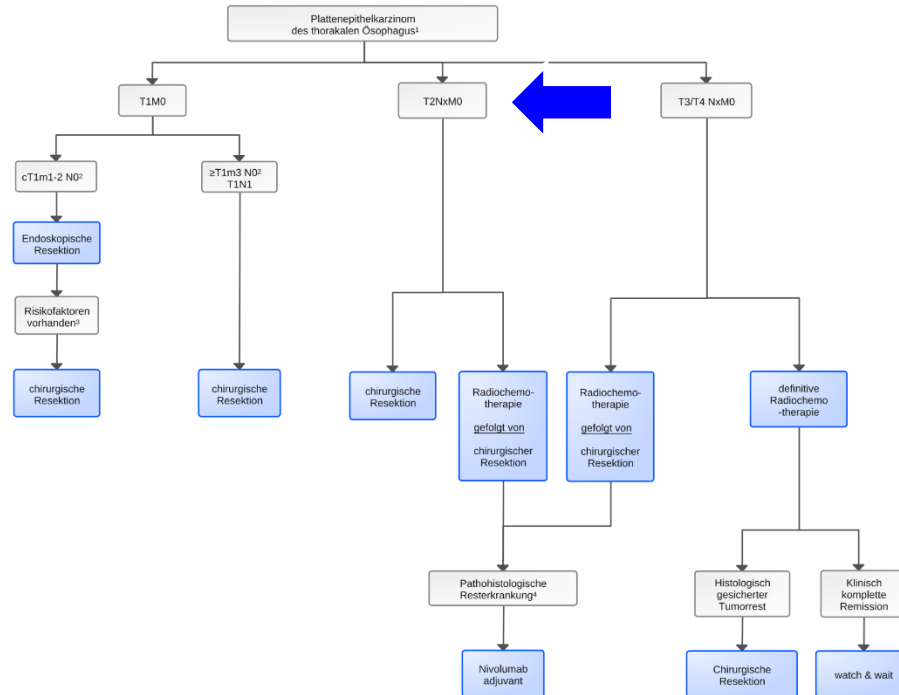
- Dem „Standard“ der präoperativen Radiochemotherapie fehlt die systemische Wirksamkeit
- Die adjuvante Immuntherapie gleicht dies teilweise aus, in erster Linie aber nach gutem Ansprechen auf CRT (trotz Tumorrest)
- Es stellt sich die Frage nach der Rolle der Radiotherapie bei einer optimierten präoperativen Chemotherapie (analog AEG)

Perioperative Therapie beim SCC des Ösophagus

LOKALISIERTE TUMOREN
PRÄOPERATIVE CHEMORADIO THERAPIE
UND WAS BEI cT2 ?

Therapie des nicht-metastasierten SCC des Ösophagus

Algorithmus für die Primärtherapie beim Plattenepithelkarzinom



Lokalisiert

Primäre OP oder präop. CRT?

Legende:

— Therapie in kurativer Intention

¹ Mehr als 16 cm hinter der Zahnreihe

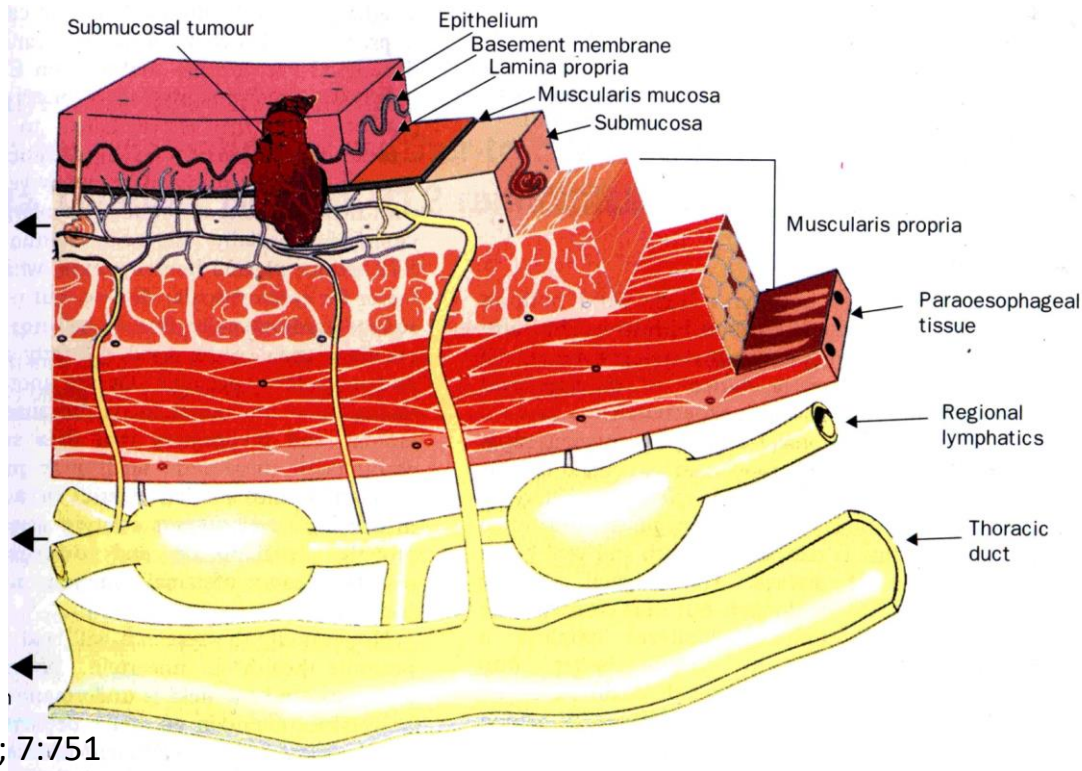
² m=mukosal, sm=submukosal

³ Risikofaktoren: Ulceration, L1, V1, G3, R1 basal, tiefe Submukosainfiltration

⁴ R0-Resektion, wenn ypT ≥1 oder ypN ≥1

Ösophaguskarziom

Frühe lymphatische Metastasierung

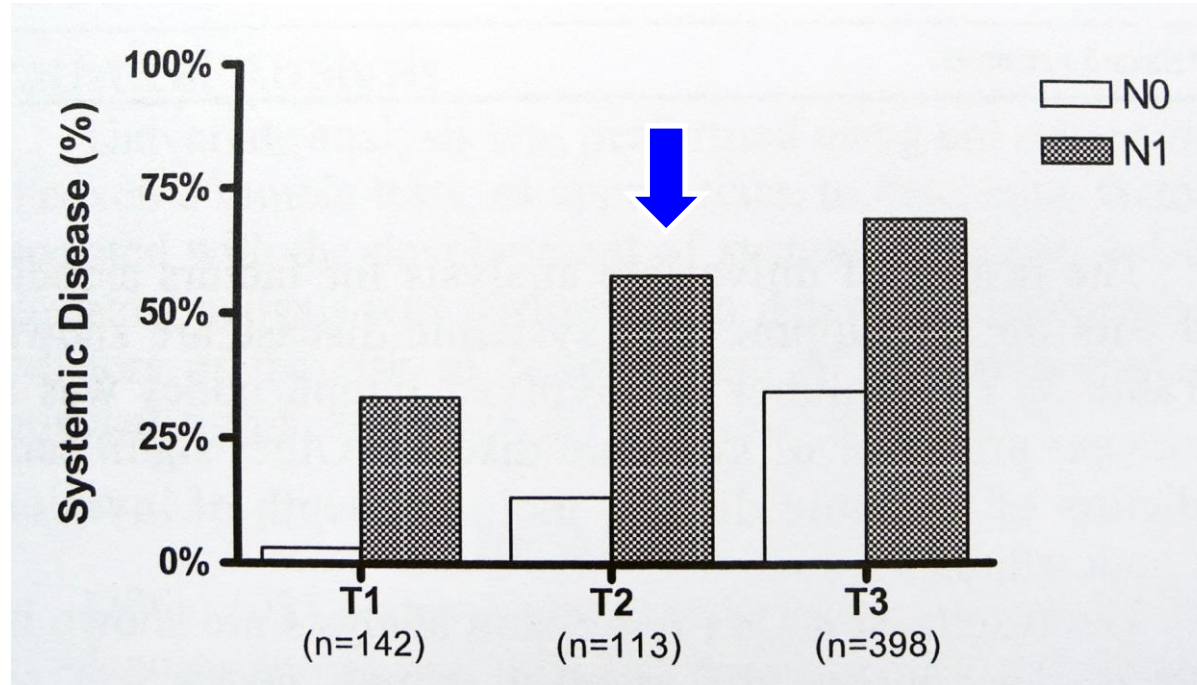


Anteil Patienten
Mit positiven LK

T1a	0
T1b	5-25%
T2	50-65%
T3	70-85%
T4	85-95%

DaVee T, World J
Gastroenterol 2017; 7:751

Befall regionaler Lymphknoten ist entscheidender Risikofaktor für systemisches Rezidiv



Peyre CP, Ann Surg 248:979, 2008

Phase III-Studie FFCD 9901 (cT1 und cT2)

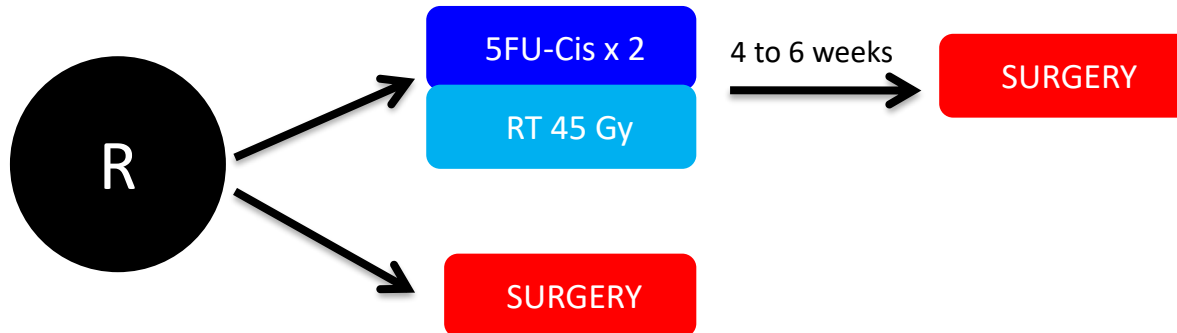
Neoadjuvant CRT + surgery group (CRT+S group, n=97)

45Gy/25F/5 weeks with 2 courses of concomitant CT

5FU 800mg/m²/day D1-D4 + cisplatin 75mg/m² D1 or D2

Surgery alone group (S group, n=98)

Transthoracic approach with two-field lymphadenectomy



Mariette Ch,
JCO 2014; 32:2416

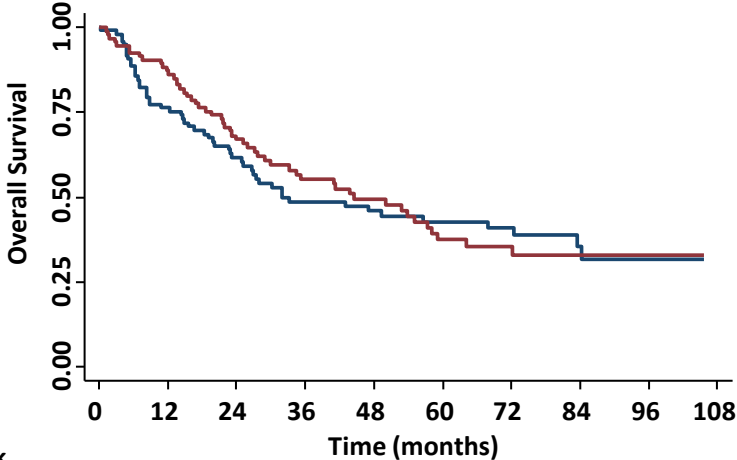
Patienten (50% in OP Arm understaged)

KEM.

	CRT +S group N = 98	S group N = 97
Histology		
SCC	67 (68.4%)	70 (72.2%)
AC	30 (30.6%)	27 (27.8%)
undifferentiated	1 (1.0%)	0
UICC clinical stage		
stage I	17 (17.3%)	18 (18.6%)
stage IIA	49 (50.0%)	49 (50.5%)
stage IIB	32 (32.7%)	30 (30.9%)
Tumoral location		
Above carena	8 (8.2%)	10 (10.3%)
Below carena	90 (91.8%)	87 (89.7%)



Kein Unterschied im OS (vorzeitiger Stopp wegen futility)



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84	96	108
RT/CT + Surgery	98	70	50	37	32	26	20	10	4	
Surgery	97	81	55	40	32	21	15	8	3	

	CRT + S group	S group	P	HR
Median survival (months)	31.8 [25.2-72.5]	44.5 [29.8-59.1]	0.68	0.92 [0.63-1.35]
3-year survival	48.6%	55.2%		

With 55% of events and alpha =0.005, the probability of showing a difference between the 2 groups was judged very low, so **the trial was stopped for futility** (according to O'Brien-fleming stopping rule boundaries)

Übersicht zu Daten beim Ösophaguskarzinom der Kategorie cT2

Editorial

Should cT2 esophageal cancer get neoadjuvant treatment before surgery?

Peter Thuss-Patience¹, Loredana Vecchione², Ulrich Keilholz²

¹Department of Hematology, Medical Oncology and Tumor Immunology, Augustenburger Platz 1, Charité Universitätsmedizin Berlin, 13353 Berlin, Germany; ²Charité Comprehensive Cancer Center, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany

Correspondence to: Ulrich Keilholz, Professor, Charité Comprehensive Cancer Center, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Germany.

Email: ulrich.keilholz@charite.de.

Provenance: This is an invited Editorial commissioned by Section Editor Dr. Hongcheng Zhu (Department of Radiation Oncology, the First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, China).

Comment on: Markar SR, Gronnier C, Pasquer A, *et al.* Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer* 2016;56:59-68.

Submitted Jul 28, 2017. Accepted for publication Aug 21, 2017.

doi: [10.21037/jtd.2017.08.143](https://doi.org/10.21037/jtd.2017.08.143)

View this article at: <http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2017.08.143>

Das Dilemma beim Ösophaguskarzinom der Kategorie cT2

- Klinisches Staging unsicher (15% understaged cT3, 35% nicht erkannte pN+)
- Prognose nach OP für Patienten mit pT3 oder pN+ ungünstig (OS nach 5 Jahren um 30%)
- Prognose kann durch adjuvante Chemo-Radio-Therapie nicht verbessert werden
- In Studien zur präoperativen Therapie OS-Vorteil auch für Subgruppe cT2 (nicht signifikant)

Thuss-Patience P, J Thorac Dis 2017; 9:2819-23

Präoperative Therapie beim Ösophaguskarzinom der Kategorie cT2 ?

Der fatalistische Ansatz

- Klinisches Staging unsicher (15% understaged cT3, 35% nicht erkannte pN+)
- Es besteht eine Heilungschance nach OP für Patienten mit pT3 oder pN+ (auch wenn OS nach 5 Jahren nur 30%)
- In Studien zur präoperativen Therapie ist der Vorteil für Subgruppe cT2 nicht signifikant
- Also primäre OP und keine weitere Therapie

Thuss-Patience P, J Thorac Dis 2017; 9:2819-23

Präoperative Therapie beim Ösophaguskarzinom der Kategorie cT2?

Der optimistische Ansatz

- Bis zu 50% der Patienten haben bei fehlerhaftem Staging nach Leitlinie eine Indikation für die präoperative Therapie
- Da die präoperative Therapie in Zentren Morbidität und Letalität nicht signifikant erhöht, kann diese allen Patienten angeboten werden (trotz möglicher Übertherapie bei 50%)
- OS nach 5 Jahren erhöht sich für SCC nach den Daten der CROSS-Studie von 35% auf 45%

Thuss-Patience P, J Thorac Dis 2017; 9:2819-23

Eyck B, J Clin Oncol 2021; 39:1995-2004

Perioperative Therapie beim SCC des Ösophagus

Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !

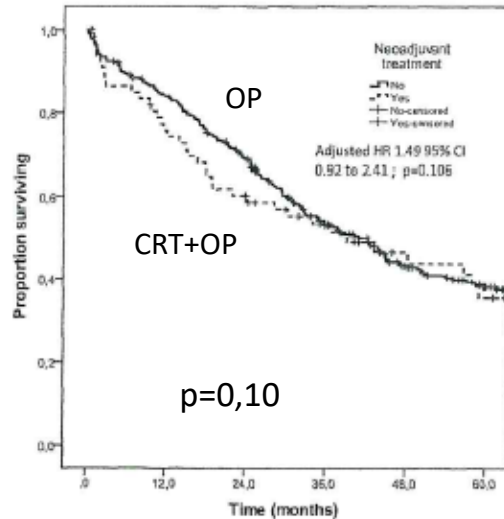
Neoadjuvante Therapie bei cT2N0M0

Retrospektive Daten der FREGAT Working Group

	Primäre OP	Präop. Therapie+OP	P-Wert
Alter >60 J.	54%	43%	0,08
Center Volumen >80	54%	72%	0,001
Distaler Öso	52%	46%	0,53
pT0	3%	23%	<0,001
R0	92%	93%	0,58
Adj. Therapie	18%	17%	0,83

Neoadjuvante Therapie bei cT2N0M0

DFS OP vs. Präop. C(R)T + OP



NS group	70	49	39	28	17	13
S group	285	227	183	130	92	68

38 Patienten mit CRT+OP
(high volume Zentren, SCC, jünger)
32 Patienten mit CT + OP

In hospital mortality

OP

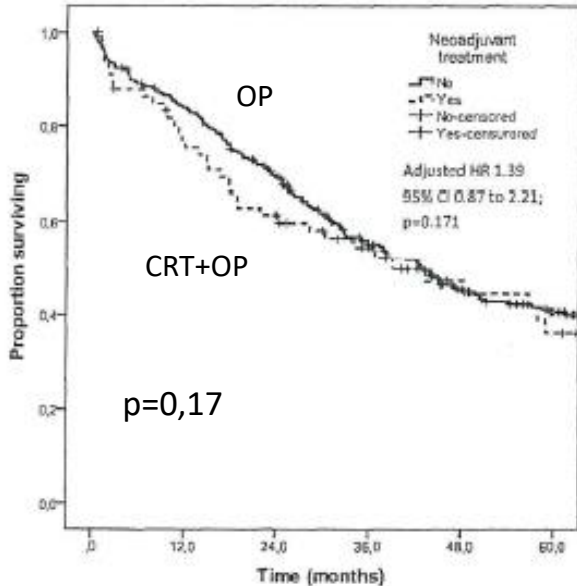
6,7%

Präop. Tx + OP

8,6%

Neoadjuvante Therapie bei cT2N0M0

Overall Survival OP vs. Präop. C(R)T + OP



38 Patienten mit CRT+OP
(high volume Zentren, SCC, jünger)
32 Patienten mit CT + OP

In hospital mortality
OP 6,7%
Präop. Tx + OP 8,6%

NS group	70	49	39	28	17	13
S group	285	227	183	130	92	68

Neoadj. CRT vs. OP bei Stadium I/II

Retrospektive Analyse (FREGAT working group)

	CRT + OP N=181	OP N=992	P-Wert
In hospital Letalität	4,4%	5,5%	ns
R0 Resektion	92%	91%	ns
5J-DFS	45%	36%	0,02 HR 0,50
5J-OS	47,7%	38,6%	0,02 HR 0,68

Postoperative course

FFCD 9901

	CRT + S group N=84	S group N=91	P
30-day postop mortality	6 (7.1%)	1 (1.1%)	0.054
Postoperative morbidity	37 (44.1%)	45 (49.5%)	0.18
Mean nb of resected nodes	17.7	23.9	<0.001
R0 resection	81 (96.4%)	84 (92.3%)	0.33
pCR	24 (28.6%)	-	-
Mean LOS (d)	24.8	22.1	0.87

FFCD 9901- Patienten mit Resektion

Patientencharakteristika

	CRT + OP (n=89)	OP (n=81)	P-Wert
SCC AC	70% 28%	72% 28%	ns
Supra- Infra-bifurkal	6% 94%	11% 89%	ns
cT1-2 cT3	84% 16%	80% 20%	ns

FFCD 9901- Patienten mit Resektion

Ergebnisse bei OP

	CRT+OP	OP	P-Wert
R0-Resektion	94%	92%	Ns
pT0	41%	1%	<0,001
pT1-2	48%	54%	
pT3-4	19%	45%	
pN0	69%	47%	<0,001
≥15 LK reseziert	59%	74%	0,02

FFCD 9901- Patienten mit Resektion

Prädiktive Faktoren für Zahl resezierter LK

(univariate Analyse)

	HR	95%-KI	P-Wert
CRT+OP vs OP	0,76	0,65-0,88	<0,001
AC vs SCC	1,19	1,01-1,42	0,04
PS \geq 1 vs 0	0,81	0,67-0,99	0,04
\geq 5 Pat je Zentrum vs <5	1,39	1,12-1,73	0,003

FFCD 9901- Patienten mit Resektion

Prädiktive Faktoren für Zahl resezierter LK (multivariable Analyse)

	HR	95%-KI	P-Wert
CRT+OP vs OP	0,80	0,66-0,96	0,02
AC vs SCC	1,16	0,98-1,38	0,08
PS \geq 1 vs 0	0,81	0,66-1,00	0,044
\geq 5 Pat je Zentrum vs <5	1,38	1,10-1,74	0,004

FFCD 9901- Patienten mit Resektion

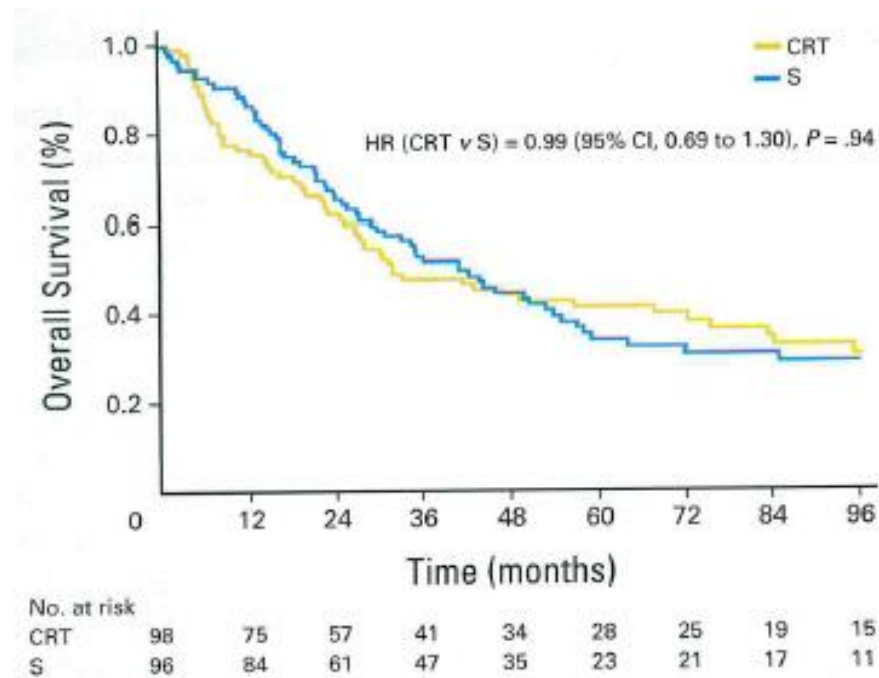
Prädiktive Faktoren für OS

(multivariable Analyse)

	CRT+OP	OP	P-Wert
Befallene LK 1-3 vs 0	HR 4,7 (1,9-11,7)	HR 4,1 (2,2-7,8)	na
Befallene LK >3 vs 0	HR 5,5 (1,5-20,0)	HR 4,1 (1,9-8,5)	<0,001 und 0,003

FFCD 9901 update 2014

Overall Survival



FFCD 9901 update 2014

Morbidität und Letalität

	CRT + OP	OP	P-Wert
Postop. Morbidität	55,6%	52,8%	ns
Postop. Letalität	11,1%	3,4%	0,049
Verweildauer median	18 Tage	15 Tage	ns

FFCD 9901 update 2014

Rezidive

	CRT + OP	OP	P-Wert
Lokalrezidive	15,3%	28,9%	0,02
DFS median	27,8 Mo	26,7 Mo	ns
5J-DFS	35,6%	27,7%	ns

FFCD 9901 update 2014

Überleben

	CRT + OP	OP	P-Wert
Mediane ÜZ	31,8 Mo	41,2 Mo	ns
3J- OS	47,5%	53,0%	ns
5J-OS	41,1%	33,8%	ns

Rezidiv-Analyse aus FFCD9901

Patterns of recurrence in early-stage oesophageal cancer after chemoradiotherapy and surgery compared with surgery alone

W. B. Robb^{1,2,3}, M. Messenger^{1,2,3}, L. Dahan⁴, F. Mornex⁶, E. Maillard⁷, X. B. D'Journo⁵, J.-P. Triboulet^{1,3}, L. Bedenne⁸, J.-F. Seitz⁴ and C. Mariette^{1,2,3} on behalf of the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Société Française de Radiothérapie Oncologique, Union des Centres de Lutte Contre le Cancer, Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie and the French EsoGAstrie Tumour working group – Fédération de Recherche En Chirurgie*

¹Department of Digestive and Oncological Surgery, Lille University Hospital, ²Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), UMR S-1172, Jean Pierre Aubert Research Centre, and ³SIRIC, ONCOLille and Université Lille Nord de France, Lille, ⁴Department of Digestive Oncology, La Timone Hospital, Université d'Aix Marseille, and ⁵Department of Thoracic Surgery, Hôpital Nord, Marseille, ⁶Department of Radiotherapy, Pierre-Bénite Hospital, Lyons, and ⁷Department of Biostatistics, Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, and ⁸Department of Gastroenterology, University Hospital of Dijon, Dijon, France

Correspondence to: Professor C. Mariette, Department of Digestive and Oncological Surgery, University Hospital Claude Huriez – Regional University Hospital Centre, Place de Verdun, 59037, Lille Cedex, France (e-mail: christophe.mariette@chru-lille.fr)

Therapie beim frühen Ösophaguskarzinom (T1/T2)

FFCD 9901 – Argumente gegen die Studie

KEM.

CRT mit Cisplatin / FU nicht optimal (CROSS)
Deshalb pCR-Rate (33,3%) sehr niedrig
Postoperative Letalität zu hoch (11,1% nach CRT + OP vs. 3,4% nach OP)
Survival im CRT + OP Arm im Vgl. schlecht (47,5% nach 3 Jahren für frühe Tumoren)

Therapie beim frühen Ösophaguskarzinom (T1/T2)

FFCD 9901 – Argumente für CRT + OP

KEM.

Ab ca. 30 Monate wird Verlauf nach trimodaler Therapie deutlich besser als nach OP

Insgesamt ist die Rezidivrate nach CRT + OP signifikant niedriger (28,6% vs. 44,3%)

Trotz ähnlicher R0-Resektionsrate ist die Rate an Lokalrezidiven nach CRT+OP signifikant geringer (15,3 vs. 28,9%)

Therapie beim frühen Ösophaguskarzinom (T1/T2)

FFCD 9901 – Argumente gegen die Studie

KEM.

Toxizität der CRT sehr hoch (30% mind. Grad 3 vs. 17% im CRT-Arm von CROSS)

Nicht nur Chemotherapie suboptimal, sondern auch Radiotherapie (2-Feldertechnik)

Dadurch zu viele Patienten im CRT+OP Arm letztlich ohne OP (14% vs. 6% im OP Arm vs. 6% im kombinierten Arm von CROSS)

Zu hohe postoperative Letalität auch wegen geringem case volume der Zentren (max. 2 Pat /Jahr/Zentrum)



Therapie beim frühen Ösophaguskarzinom (T1/T2)

FFCD 9901 – Argumente für CRT (+ OP)

KEM.

Die präoperative CRT führt zu einer signifikant besseren lokalen Tumorkontrolle (Lokalrezidive 15% vs. 29%)
Dies entspricht der Verbesserung bei fortgeschrittenen Tumoren in der CROSS-Studie (14% vs. 34%)
FFCD9901 ist zu klein und die postoperative Letalität zu hoch (11% vs. 3,4%), um eine Verbesserung durch CRT zu belegen
Trotz 7,5% höherer Therapie-Letalität liegt die Überlebensrate nach 5 Jahren mit CRT um 7% höher
Es muss nicht nur die Frage nach der präoperativen CRT, sondern die Frage nach dem Sinn der OP nach CRT gestellt werden

Therapie beim frühen Ösophaguskarzinom (T1/T2) FFCD 9901 – Argumente für OP als Standard

Höhere Toxizität und höhere postoperative Letalität liegt an unterschiedlichen Patienten, nämlich 70% SCC in FFCD9901 vs. 23% SCC in CROSS

Die pCR-Rate liegt im Niveau bisheriger Publikationen (die wenigen Patienten mit SCC in CROSS sind nicht repräsentativ).

Da 70% der Rezidive als Fernmetastasen auftreten, muss die CT verbessert werden. Auch Carbo/Pacli nicht optimal, weil in CROSS Fernrezidive nicht wesentlich reduziert werden (von 35% auf 29%)

Therapie beim frühen Ösophaguskarzinom (T1/T2) FFCD 9901 – Argumente für OP als Standard

KEM.

Wenn die Qualität der OP hoch ist (wie in FFCD9901), dann zeigt sich dies an der hohen R0-Resektionsrate im OP Arm (92% vs. 69% bei CROSS)

Deshalb ist der OP Arm bereits so gut, dass die (derzeitige) multimodale Therapie die Ergebnisse nicht mehr verbessern kann

Dies gilt, obwohl die präoperative CRT zu signifikant mehr Patienten mit pN0 führt, was ein unabhängiger Prognosefaktor auch nach CRT+OP ist.

Persönliche Schlussfolgerung aus FFCD 9901

Trotz hoher R0-Resektionsrate (92%) der primären OP wird die Rate an Lokalrezidiven durch die präoperative CRT signifikant verbessert (15% vs. 29%), bei nicht-signifikant verbessertem Gesamtüberleben (5-JÜR 41% vs. 34%)

Dies entspricht der Verbesserung in CROSS (14% vs. 34%), dort bei höherem T und überwiegend AC

Für lokal fortgeschrittene Tumoren wird die trimodale Therapie gegenüber der def. CRT wegen der signifikant höheren lokalen Tumorkontrolle (bei gleichem OS) als Standard angesehen

Dann ist es konsequent, die CRT+OP aus dem gleichen Grund auch als Standard für frühe Tumoren (SCC) anzusehen