

# Radiochemotherapie beim Ösophaguskarzinom: state of the art und aktuelle Entwicklungen

**Prof. Dr. med. Robert M. Hermann**

Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie Bremen / Westerstede

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Strahlentherapie + Spezielle Onkologie

neoadj. RCTX  
+ Op

neoad. RCTX  
vs. periop. CTX

neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

Kombination  
neoCTX  
+ RCTX

definitive RCTX

Zusammenfassung

## Gliederung

### Kurative Therapie

- neoadjuvante Radiochemotherapie („trimodale Therapie“):
  - CROSS + Op
  - CROSS vs. perioperative CTX (ECF / FLOT)
  - CROSS + Op + IPI-Erhaltung
  - mögliche weitere Optimierung:
    - Induktions-CTX, Response, Anpassung RCTX + OP
- definitive Radiochemotherapie

## CROSS

2004-2008, n = 366 (275 Adeno-Ca, 84 SCC)

potentiell resektable Ösophagus- + AEG-Karzinome (keine Sievert III)

cT1N1 or cT2/3N0/1 cM0

18-75 J., max. 10% Verlust KG, WHO PS 0-2

### Kombinationstherapie:

CTX: d1,8,15,22,29: Carboplatin AUC2 / Paclitaxel 50mg/m<sup>2</sup>

RTX: 41.4Gy normofraktioniert

nach 4 – 6 Wochen Op (-> median 6.6 Wochen)

## CROSS

### Ergebnisse 1:

- gut kontrollierbare Toxizität in der Neoadjuvanz
- keine erhöhte perioperative Mortalität (insb. „pulmonary complications“)

### Ergebnisse 2:

- 29 % pCR

- Resektionsraten:

intraoperativ nicht resektabel:	RCTX: 4%	Op: 13% (sig.)
R0-Resektionen:	92%	69% (sig.)

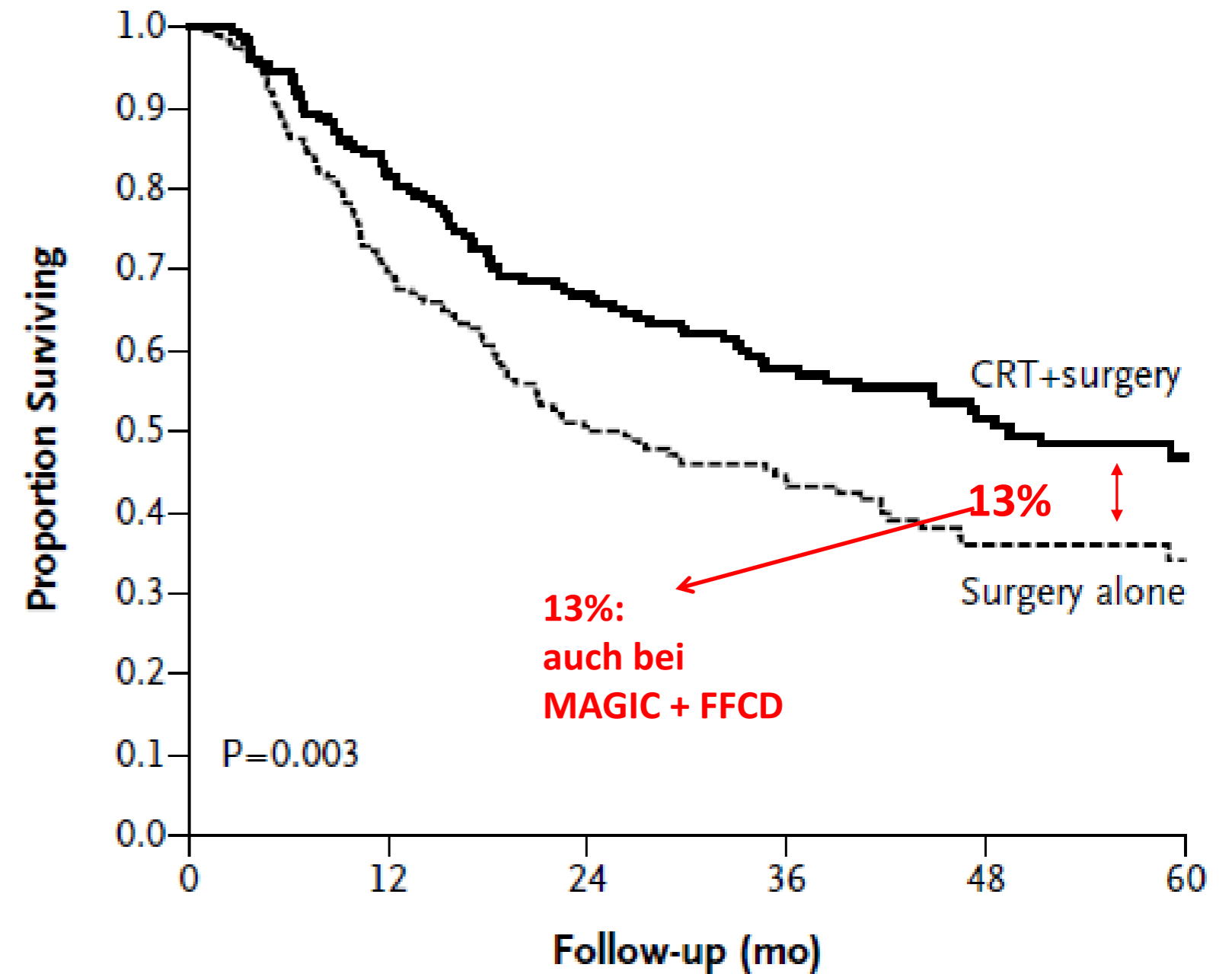
## CROSS

Ergebnisse 3: Überlebensraten

medianes OS RCTX: 49m Op: 24m (sig.)

5-YOS RCTX: 47% Op: 34% (sig.)

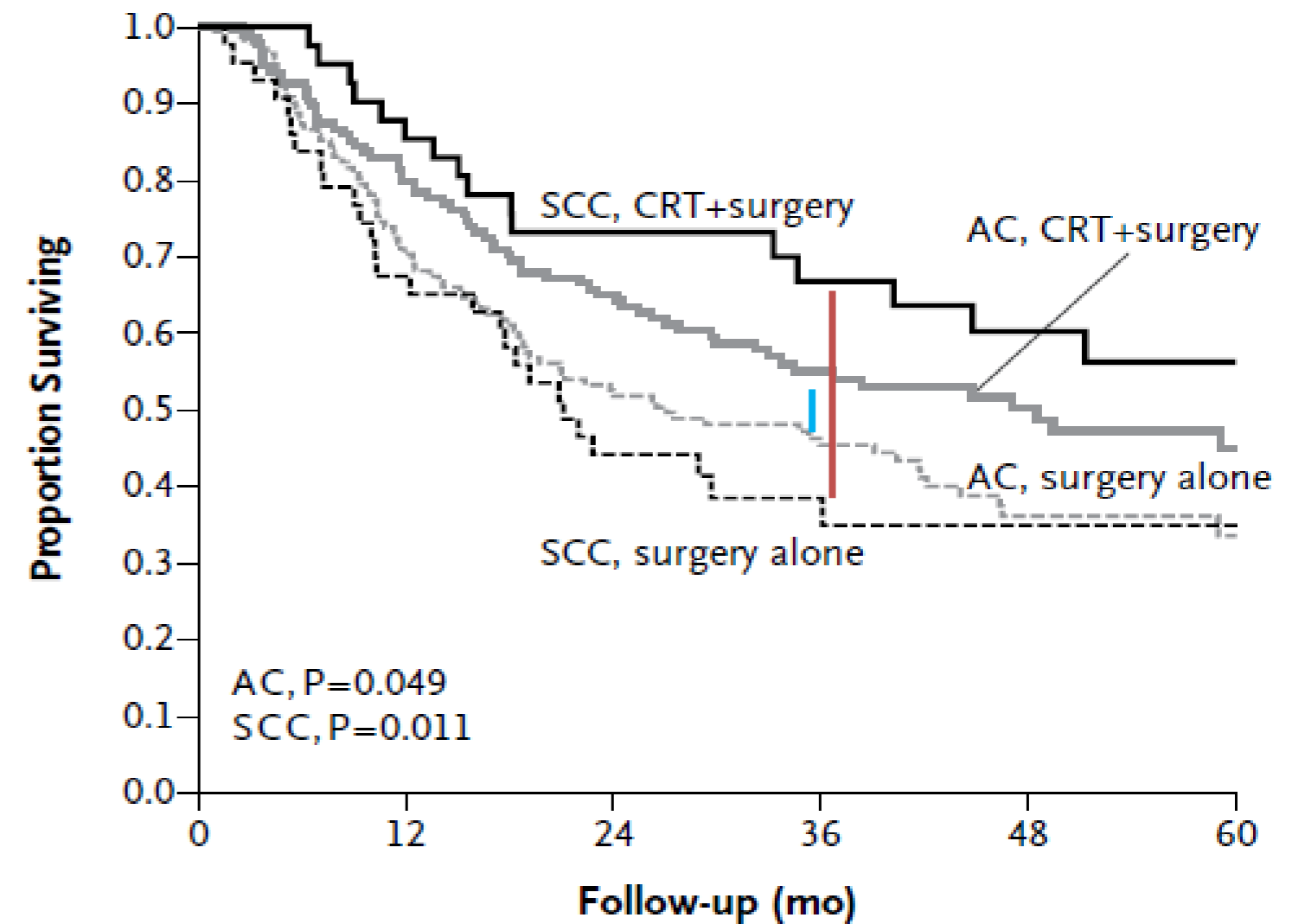
A Survival According to Treatment Group



## CROSS

Ergebnisse 4: Überlebensraten nach Histologie

**B** Survival According to Tumor Type and Treatment Group



neoadj. RCTX  
+ Op

neoad. RCTX  
vs. periop. CTX

neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

Kombination  
neoCTX  
+ RCTX

definitive RCTX

Zusammenfassung

## CROSS

### Bewertung neoadjuvante CTX/RTX + Op vs. Op bei Ösophaguskarzinomen

- Verbesserung OS
- signifikantes Downstaging (10 – 30% pCR, R0-Resektionen ↑)
- keine erhöhte perioperative Mortalität (Morbidität)

#### S3-Leitlinie:

*Adenokarzinom dist. Ösoph./AEG1 cT3/4 oder cN+ als Alternative zur peri-CTX*

*Plattenepithelkarzinome „kann“ cT2, „soll“ cT3/4 oder cN+, in Komb. mit adjuv. IPI bei non-pCR*

## CROSS

in der Neoadjuvanz: evtl. Cisplatin / 5-FU besser?

„alte Debatte in neuen Schläuchen“

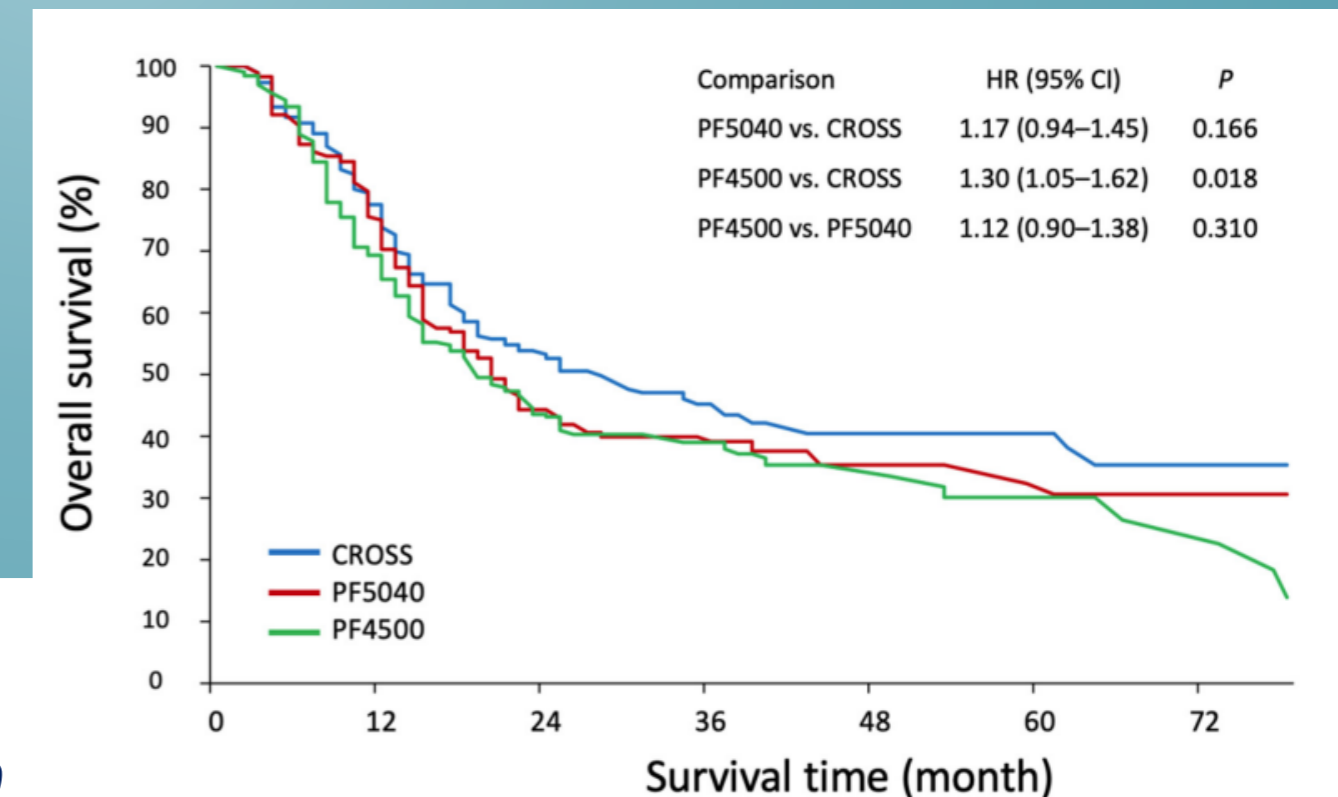
simultan zur Radiotherapie:

Carbo AUC2 / Paclitaxel 50 mg/m<sup>2</sup> wöchentlich oder CDDP 75 mg/m<sup>2</sup> d1;29 + 5 FU 1000mg/m<sup>2</sup> d1-4; 29-32

propensity score matching n = 334 (Asian)

Ergebnis:

**CROSS besser verträglich + äquieffektives OS**





neoadj. RCTX  
+ Op

**neoad. RCTX  
vs. periop. CTX**

neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

Kombination  
neoCTX  
+ RCTX

definitive RCTX

Zusammenfassung

## Neo-AEGIS (ICORG 10-14)

377 pat.

cT2-3N0-3M0 Adenokarzinom des dist. Ösophagus und AEG

randomisiert: CROSS [n = 178]

vs. peri-CTX (ECF/ECX/EOF/EOX pre-2018, FLOT option 2019/20) [157/27]

Staging einsch. PET/CT und EUS (wo passierbar)

initial power calculation: CROSS superiority of 10% -> modified to a non-inferiority margin of 5%

vorzeitiger Studienschluss 12.2020: - gleiches OS in beiden Gruppen, - Pandemie

follow-up 40 Monate

90% männliche Pat.

medianes Alter 64 J. (35-83)

AEG I / dist. Ösophagus: 69%

AEG II: 23%

AEG III: 8%

cT2: 16% cN0: 42%

cT3: 84% cN1: 43%

cN2: 14%

cN3: 1%

neoadj. RCTX  
+ Op

**neoad. RCTX  
vs. periop. CTX**

neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

Kombination  
neoCTX  
+ RCTX

definitive RCTX

Zusammenfassung

## Neo-AEGIS (ICORG 10-14)

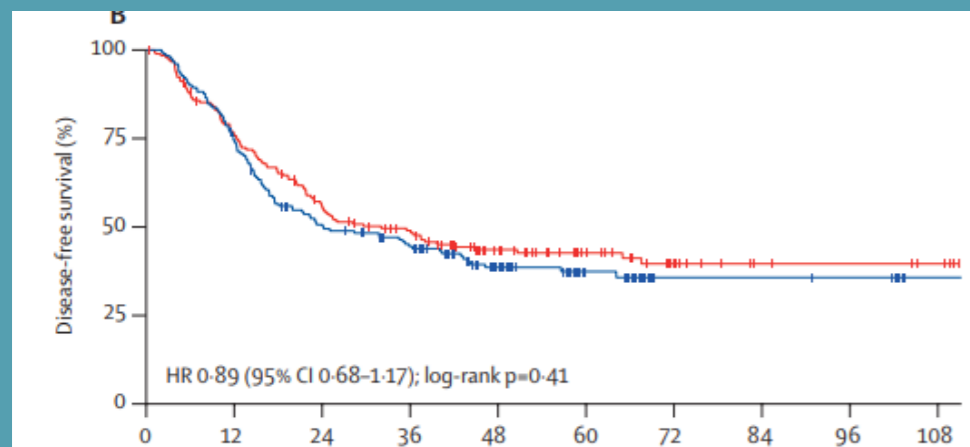
Ergebnisse:

pCR: peri-CTX 4% vs. CROSS: 12 % (sig.) (in CROSS-Studie pCR 29%)

RO: 82% vs. 96% (sig.)

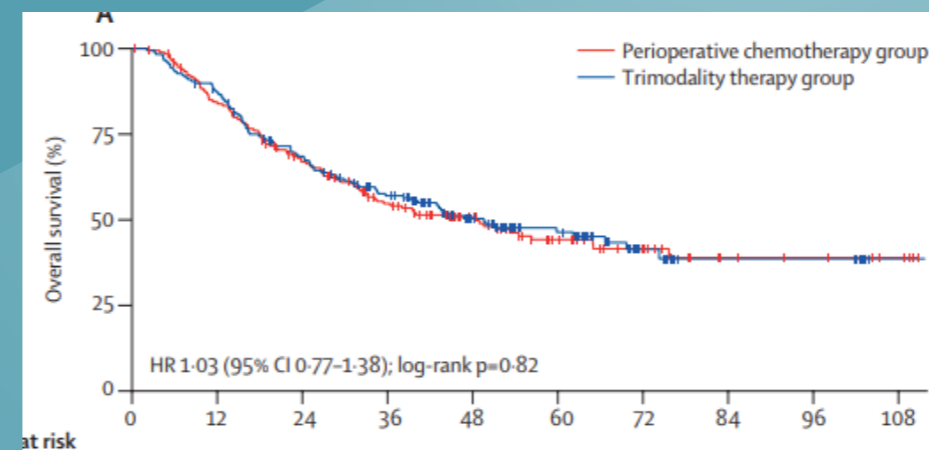
DFS (n.s.) peri-CTX etwas besser

32.4 m vs. 24.0 m (n.s.)



OS (n.s.) RCTX etwas besser

49.2 m vs. 48 m (n.s.)



pattern of recurrence: n.s.

locoregional or systemic: n.s.

neoadj. RCTX  
+ Op

**neoad. RCTX  
vs. periop. CTX**

neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

Kombination  
neoCTX  
+ RCTX

definitive RCTX

Zusammenfassung

## Neo-AEGIS (ICORG 10-14)

Ergebnisse Toxizität

CROSS mehr

Odynophagie

	Perioperative chemotherapy group (n=183*)			Trimodality therapy group (n=178)			p value
	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Grade 5	Grade 1 or 2	Grade 3 or 4	Grade 5	
At least one serious adverse event	14 (8%)	71 (39%)	6 (3%)	9 (5%)	57 (32%)	8 (4%)	..
Diarrhoea	79 (43%)	20 (11%)	0	46 (26%)	0	0	<0-0001
Vomiting	52 (28%)	14 (8%)	0	34 (19%)	5 (3%)	0	0-0007
Nausea	105 (57%)	10 (5%)	0	96 (54%)	8 (4%)	0	0-68
Fatigue	114 (62%)	5 (3%)	0	101 (57%)	2 (1%)	0	0-25
Constipation	71 (39%)	2 (1%)	0	78 (44%)	2 (1%)	0	0-60
Odynophagia	5 (3%)	0	0	37 (21%)	5 (3%)	0	<0-0001
Neutropenia	56 (31%)	49 (27%)	0	19 (11%)	11 (6%)	0	<0-0001
Anaemia	22 (12%)	4 (2%)	0	8 (4%)	2 (1%)	0	0-018
Neutropenic sepsis	0	4 (2%)	0	0	1 (1%)	0	0-37
Peripheral neuropathy	65 (35%)	4 (2%)	0	13 (7%)	0	0	<0-0001
Alopecia	46 (25%)	1 (0-5%)	0	14 (8%)	0	0	<0-0001

Peri-CTX mehr

Diarrhoe

Nausea / Emesis

Neutropenie

PNP

Alopezie

neoadj. RCTX  
+ Op

**neoad. RCTX  
vs. periop. CTX**

neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

Kombination  
neoCTX  
+ RCTX

definitive RCTX

Zusammenfassung

## Neo-AEGIS (ICORG 10-14)

Bewertung:

- peri-CTX vs. CROSS äquieffektiv

CAVE: nur 15% FLOT!!

ABER: auch „CROSS ist effektiver geworden“

- CROSS höhere lokale Wirkung (pCR, R0), übersetzt sich aber nicht in die entscheidenden onkologischen Endpunkte (DFS, OS)

-CROSS bis auf (temporäre) Odynophagie besser verträglich und kürzer

**-“Warten auf ESOPEC“**

**„although underpowered and incomplete“**

neoadj. RCTX  
+ Op

neoad. RCTX  
vs. periop. CTX

**neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.**

Kombination  
neoCTX  
+ RCTX

definitive RCTX

Zusammenfassung

„auch CROSS ist effektiver geworden“: Integration Immuntherapie

## CheckMate 577

2016-2019, n = 1075 Pat. gescreent, 794 Pat. randomisiert (2 : 1)

R0 resezierte Stadium II/III Ösophagus- oder AEG Karzinome nach CROSS + OP

->pathologisch residuelles Karzinom

Nivolumab für 1a

90% männliche Pat.

medianes Alter 62 J. (26-86)

Ösophagus: 60%

AEG: 40%

Adenokarzinom: 71%

Plattenepithel: 29%

ypN0: 43%; ypT0: 6%

ypT1/2: 38%; ypT3/4: 56%

TU PD-L1: <1%: 70%; >1%: 17%

Unklar: 13%

neoadj. RCTX  
+ Op

neoad. RCTX  
vs. periop. CTX

**neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.**

Kombination  
neoCTX  
+ RCTX

definitive RCTX

Zusammenfassung

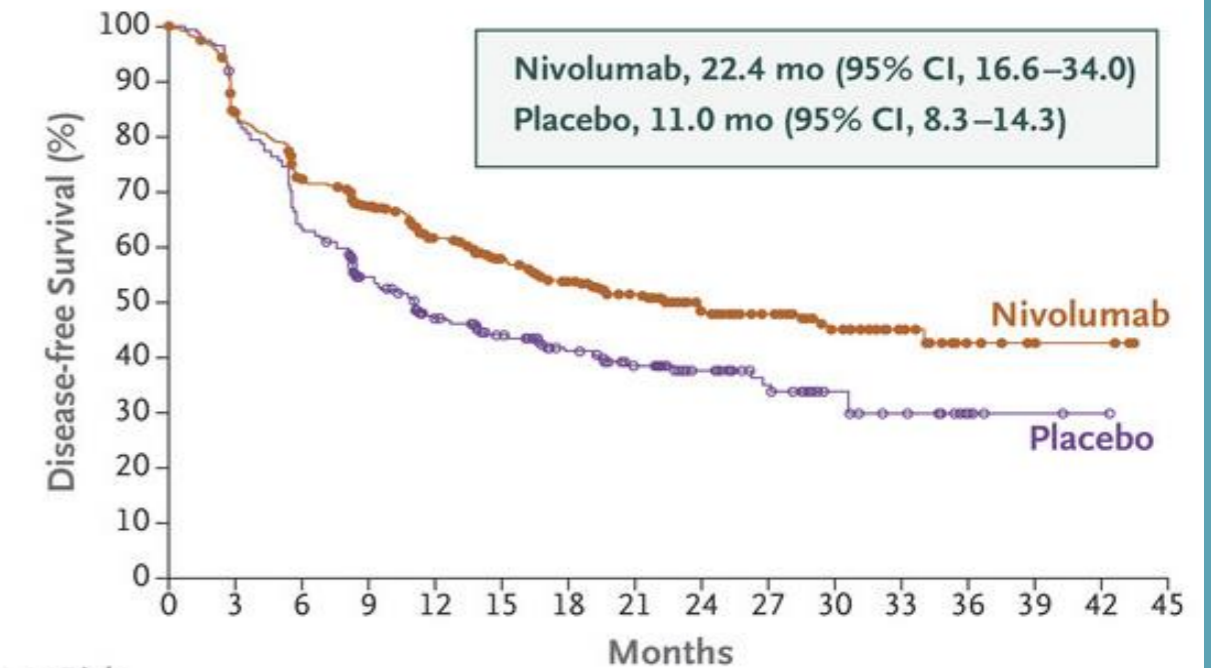
„auch CROSS ist effektiver geworden“: Integration Immuntherapie

## CheckMate 577

Ergebnisse:

- Verdoppelung DFS
- alle Subgruppen profitieren

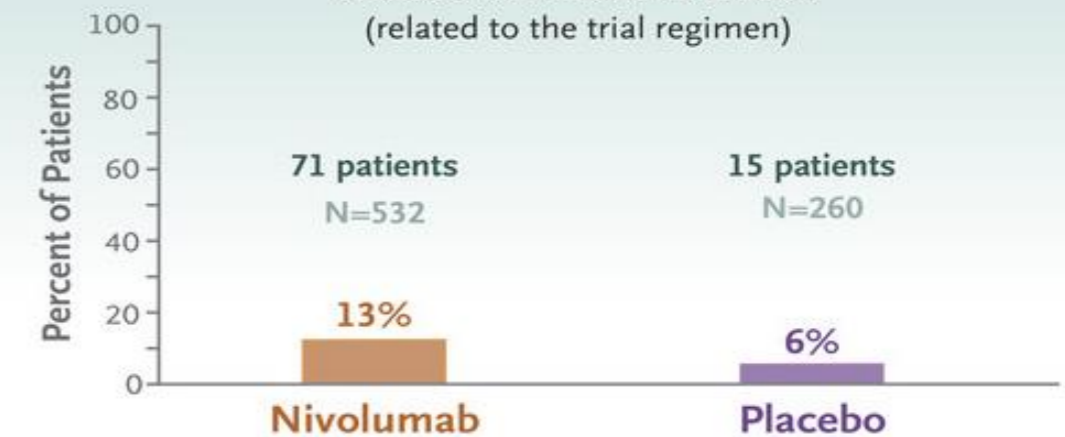
Disease-free Survival in the Overall Population



No. at Risk

<b>Nivolumab</b>	532	430	364	306	249	212	181	147	92	68	41	22	8	4	3	0
<b>Placebo</b>	262	214	163	126	96	80	65	53	38	28	17	12	5	2	1	0

Grade 3 or 4 Adverse Events  
(related to the trial regimen)



neoadj. RCTX  
+ Op

neoad. RCTX  
vs. periop. CTX

neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

**Kombination  
neoCTX  
+ RCTX**

definitive RCTX

Zusammenfassung

Ist „CROSS vs. peri-CTX“ noch die richtige Frage?

→ Integration der IPI in die Therapie

→ Post Op CTX nur ca. 50% der Pat.

→ Zusammenführen beider Therapieansätze zur Optimierung der neoadjuvanten Therapie

CALGB80803, randomized, open-label, phase II study

neoadj. RCTX  
+ Op

neoad. RCTX  
vs. periop. CTX

neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

**Kombination  
neoCTX  
+ RCTX**

definitive RCTX

Zusammenfassung

## CALGB80803

n = 257

Adenokarzinom des Ösophagus + AG I/II, N+ oder mindest. T2, cM0, operabel

PET/CT: Primarius mindest. SUV max. 5

### Induktion CTX:

- 3 x mFOLFOX q2w: Ox 85mg/m<sup>2</sup>, LV 400mg/m<sup>2</sup>, 5-FU 400 mg/m<sup>2</sup> bolus, anschl. 48h 5-FU 2.400 mg/m<sup>2</sup>

- vs. 2 x CP q3w: Carbo AUC2 d1+8, Pacli 90mg/m<sup>2</sup> d1+8

**Repeat PET:** - responders (mindest. 35% decrease in SUV) continue same CTX

- PET nonresponders (< 35% decrease in SUV) CROSS OVER



neoadj. RCTX  
+ Op

neoad. RCTX  
vs. periop. CTX

neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

**Kombination  
neoCTX  
+ RCTX**

definitive RCTX

Zusammenfassung

## CALGB80803

RCTX: 50.4 Gy,

simultan FOLFOX: 5-FU red. 300 mg/m<sup>2</sup>/d über 96h wöchentl. während RT +Ox 85mg/m<sup>2</sup> dq1 alle 2 w

simultan CP: Carbo AUC2 + Pacli 50mg/m<sup>2</sup> wöchentlich (5x)

ca. 7 Wochen später OP

neoadj. RCTX  
+ Op

neoadj. RCTX  
vs. periop. CTX

neoadj. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

**Kombination  
neoCTX  
+ RCTX**

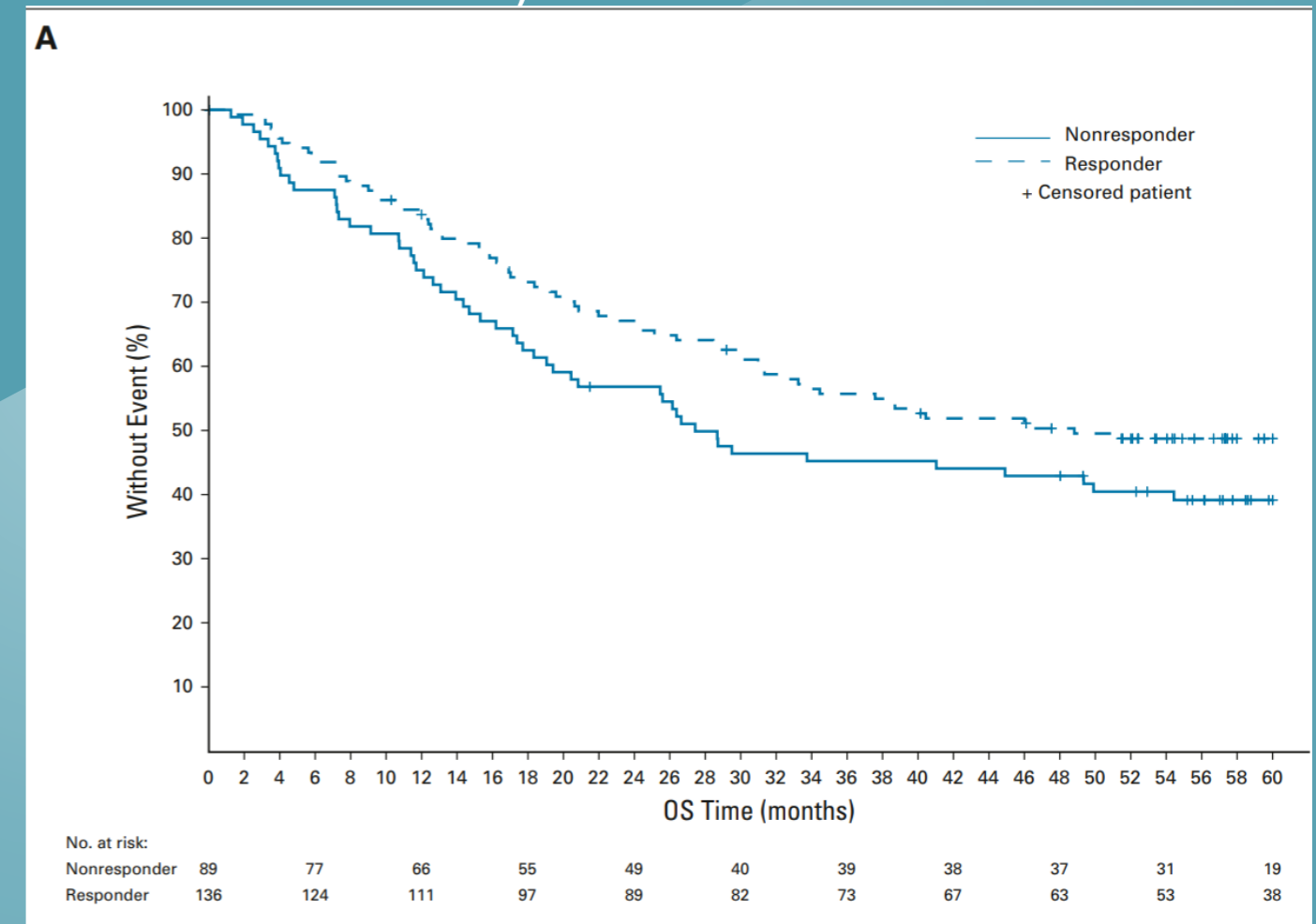
definitive RCTX

Zusammenfassung

## CALGB80803

### Ergebnisse

- pCR Raten bei „non responders“ ca. 20% (pCR bei non respondern direkt OP ca. 5% - MUNICORN)
- median OS for PET responders (48.8 months vs. 27.4 months, sig.)



neoadj. RCTX  
+ Op

neoadj. RCTX  
vs. periop. CTX

neoadj. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

**Kombination  
neoCTX  
+ RCTX**

definitive RCTX

Zusammenfassung

## CALGB80803

### Bewertung

- keine Randomisation gegen
  - > Verzicht auf CROSS OVER
  - > oder Abbruch neoadj. Therapie (Op -> MUNICON, mOS 26m)
- kleine Subgruppen (14% pCR bei CP responders)
- äußerst vielversprechend zur Anpassung der Therapie an das Ansprechen
- **Vermeidung der postoperativen CTX der peri-CTX**

neoadj. RCTX  
+ Op

neoad. RCTX  
vs. periop. CTX

neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

Kombination  
neoCTX  
+ RCTX

**definitive RCTX**

Zusammenfassung

## kurze Zusammenfassung aus RadioOnko Update 2023:

4 aktuelle randomisierte Studien zur Dosisescalation beim Ösophaguskarzinom

Alle kein Benefit!!! Wie die „alte“ INT-0123

Allenfalls Ausnahme: zervikale Lokalisation

Studie	Anzahl PatientInnen	Dosis im Eskalationsarm	Lokale Kontrolle 2/3 Jahre absoluter Benefit	Zervikale Lokalisation	Operabel
ARTDECO	260	64,8 Gy	+ 3 %	5 %	0 %
PRODIGE-26	217	66 Gy	+ 1 %		
You et al.	167	59,4 Gy	+ 11 %	44 %	0 %
Xu et al.	324	60 Gy	+ 1 %	58 % (+ upper thoracic!)	0 %

neoadj. RCTX  
+ Op

neoad. RCTX  
vs. periop. CTX

neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

Kombination  
neoCTX  
+ RCTX

**definitive RCTX**

Zusammenfassung

Worauf wir warten:

Rand. Daten zur Integration der IPI: Keynote-975

neoadj. RCTX  
+ Op

neoad. RCTX  
vs. periop. CTX

neoad. RCTX  
+ Op  
+ Immunth.

Kombination  
neoCTX  
+ RCTX

definitive RCTX

**Zusammenfassung**

## Kurative Therapie Ösophaguskarzinome / Strahlentherapie

### - neoadjuvante Radiochemotherapie („trimodale Therapie“)

- *resektable Plattenepithelkarzinome (nicht zervikal):*

**Standard: CROSS + Op + IPI bei non-pCR** (cT2 „kann“, cT3/4 oder cN+ „soll“)

- *resektable Adenokarzinome dist. Ösophagus /AEG:*

**perioperativ FLOT** (cT2 „kann“, cT3/4 oder cN+ „soll“)

**alternativ** bei cT3/4 oder cN+: CROSS + Op + IPI bei non-pCR (*CAVE: nicht AEGIII / Magen!!*)

- mögliche weitere Optimierung: ?? Induktions-CTX, Response, Anpassung RCTX + OP ??

### - definitive Radiochemotherapie

**50 Gy** (evtl. + individuelle bei zervikaler Lok. Dosisescalation)

Vielen Dank fürs Zuhören!



Prof. Dr. med. Robert M. Hermann

Zentrum für Strahlentherapie und Radioonkologie Bremen / Westerstede

Medizinische Hochschule Hannover, Klinik für Strahlentherapie + Spezielle Onkologie