



DEGRO-Refresherkurs Ösophaguskarzinome 2013

Martin Stuschke



S3 Leitlinie Magen u. Ösophago-Gastraler Übergang: Staging

16.	Konsensbasierte Empfehlung
Level of Evidence GCP	<p>Patienten mit einem oder mehreren der folgenden Alarmsymptome im klinischen Zusammenhang mit einem V.a. Ösophagus- oder Magenkarzinom sollen zu einer frühzeitigen Endoskopie mit Entnahme von Biopsien überwiesen werden:</p> <ul style="list-style-type: none">o Dysphagieo Rezidivierendes Erbrecheno Inappetenzo Gewichtsverlusto Gastrointestinale Blutung
17.	Konsensbasiertes Statement
Level of Evidence GCP	<p>Die vollständige endoskopische Untersuchung von Ösophagus und Magen stellt das Standardverfahren zur Detektion der Tumoren dar. Diese Untersuchung besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Neoplasien des oberen Gastrointestinaltraktes.</p>

S3 Leitlinie Magen u. Adenokarzinome des Ösophago-gastralen Übergangs: Staging mit endoskopischen Verfahren

27.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Der EUS sollte Bestandteil des Stagings des Primärtumors bei Patienten mit kurativer Therapieintention sein.

T- Staging-Genauigkeit des endoskopischen US beim Ösophaguskarzinom

	Pooled sensitivity (%)	Pooled specificity (%)
T1	81.6 (77.8-84.9)	99.4 (99.0-99.7)
T2	81.4 (77.5-84.8)	96.3 (95.4-97.1)
T3	91.4 (89.5-93.0)	94.4 (93.1-95.5)
T4	92.4 (89.2-95.0)	97.4 (96.6-98.0)

N- Staging-Genauigkeit des endoskopischen US beim Ösophaguskarzinom

	EUS	EUS-FNA
Studies	44	4
Pooled sensitivity (%)	84.7 (82.9-86.4)	96.7 (92.4-98.9)
Pooled specificity (%)	84.6 (83.2-85.9)	95.5 (91.0-98.2)

S3 Leitlinie Magen u. Adenokarzinome des Ösophago-gastralen Übergangs : Staging mit bildgebenden Verfahren

28.	Empfehlung
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit kurativem Therapieansatz sollte ein CT des Thorax und Abdomens mit i.v. Kontrastmittel und Distensionen des Magens mit oralem Kontrastmittel oder Wasser durchgeführt werden.
31.	Empfehlung
Empfehlungsgrad 0	Für Patienten mit Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs und kurativer Therapieoption kann nach konventionellem Staging mit CT/EUS eine PET-CT für das Staging von loko-regionär und nicht loko-regionär gelegenen Lymphknoten und zum Nachweis/Ausschluss anderer Fernmetastasen in Betracht gezogen werden.

Staging Performance des 18F-FDG PET beim Ösophaguskarzinom

Ilokoregionale Lymphknoten-Metastasen

Sensitivität: 51 (34-69) %

Spezifität: 84 (76-91) %

Fernmetastasen (nodal_{cervical, abdominal}, hämatogen)

Sensitivität: 67 (58-76) %

Spezifität: 97 (90-100) %

Meta-Analyse der Sensitivität und Spezifität der FDG-PET/CT zum Lymphknotenstaging

Author	Year	Origin	No. of patients	Male (%)	Analysis unit	Accuracy	
						Sensitivity	Specificity
Yuan et al. [7]	2006	China	45	71.1%	Station	93.9%	92.6%
Schreurs et al. [13]	2008	Netherlands	61	83.6%	Patient	86.6%	86.9%
Kato et al. [14]	2008	Japan	50	96.0%	Station	46.0%	99.4%
Hsu et al. [15]	2009	Taiwan	45	86.7%	Patient	57.1%	83.3%
Roedl et al. [16]	2009	USA	81	21.0%	Station	69.6%	95.1%
Sohda et al. [17]	2010	Japan	21	85.7%	Patient/Station	24.2%	93.7%
Yu et al. [18]	2011	China	16	87.5%	Station	76.2%	95.9%
Yano et al. [19]	2012	Japan	81	79.0	Patient	32.4%	70.4%
Kim et al. [20]	2012	Korea	17	94.1%	Station	58.8%	90.9%
Wang et al. [21]	2012	China	26	Unclear	Station	36.0%	94.7%
Yen et al. [22]	2012	Taiwan	11	Unclear	Patient	0	75.0%
Shum et al. [23]	2012	Taiwan	26	100%	Patient	80.0%	60.0%

pooled: 62% 96%

Shi
Surg Oncol 2013

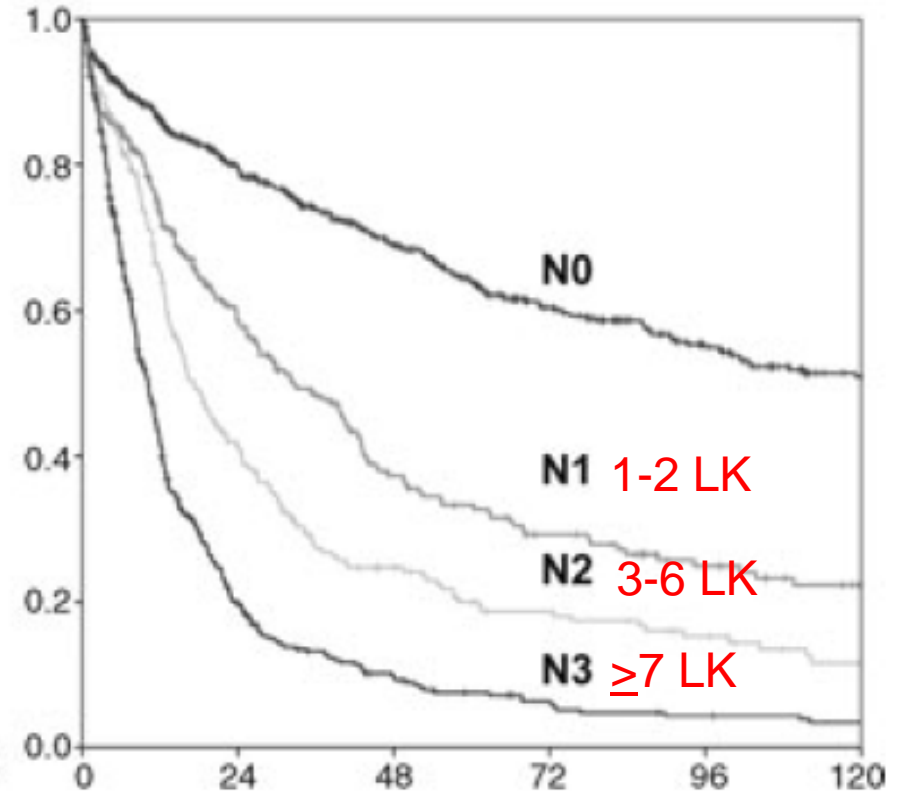
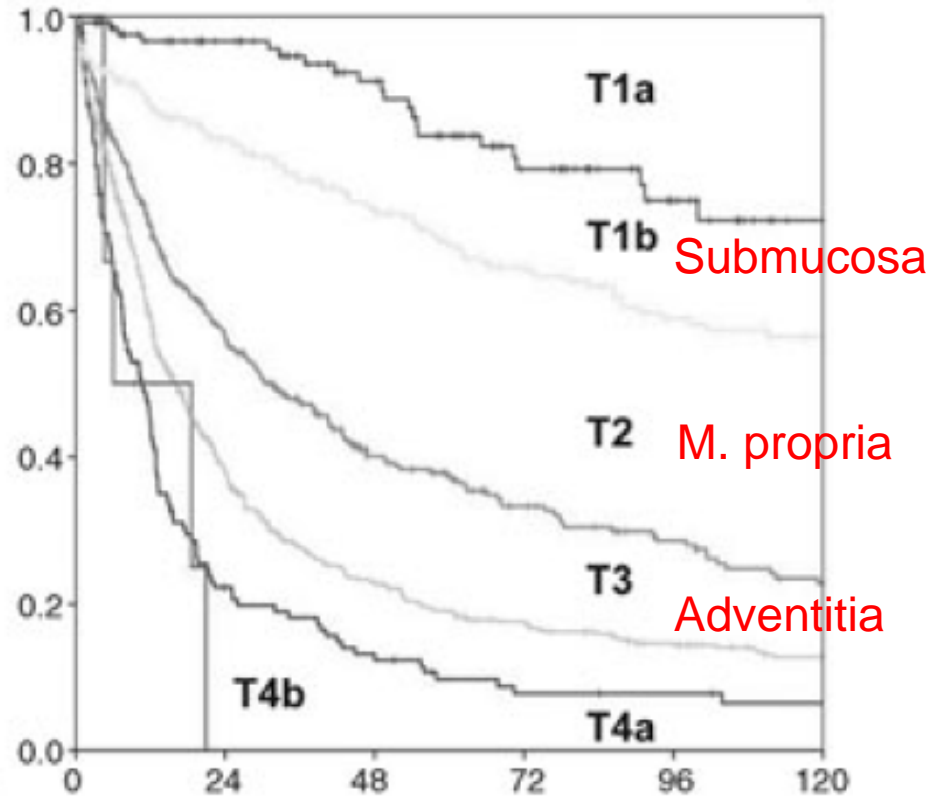
Grössenverteilung befallener Lymphknoten beim SCC in einer chirurgischen Serie

rel. Häufigkeit

< 3mm	8%
3-5 mm	33%
6-10 mm	47%
11-20 mm	12%
> 20 mm	0%

TNM- Klassifikation, 7te Auflage

1731 primär rezidierte Patienten (Münchener Daten)



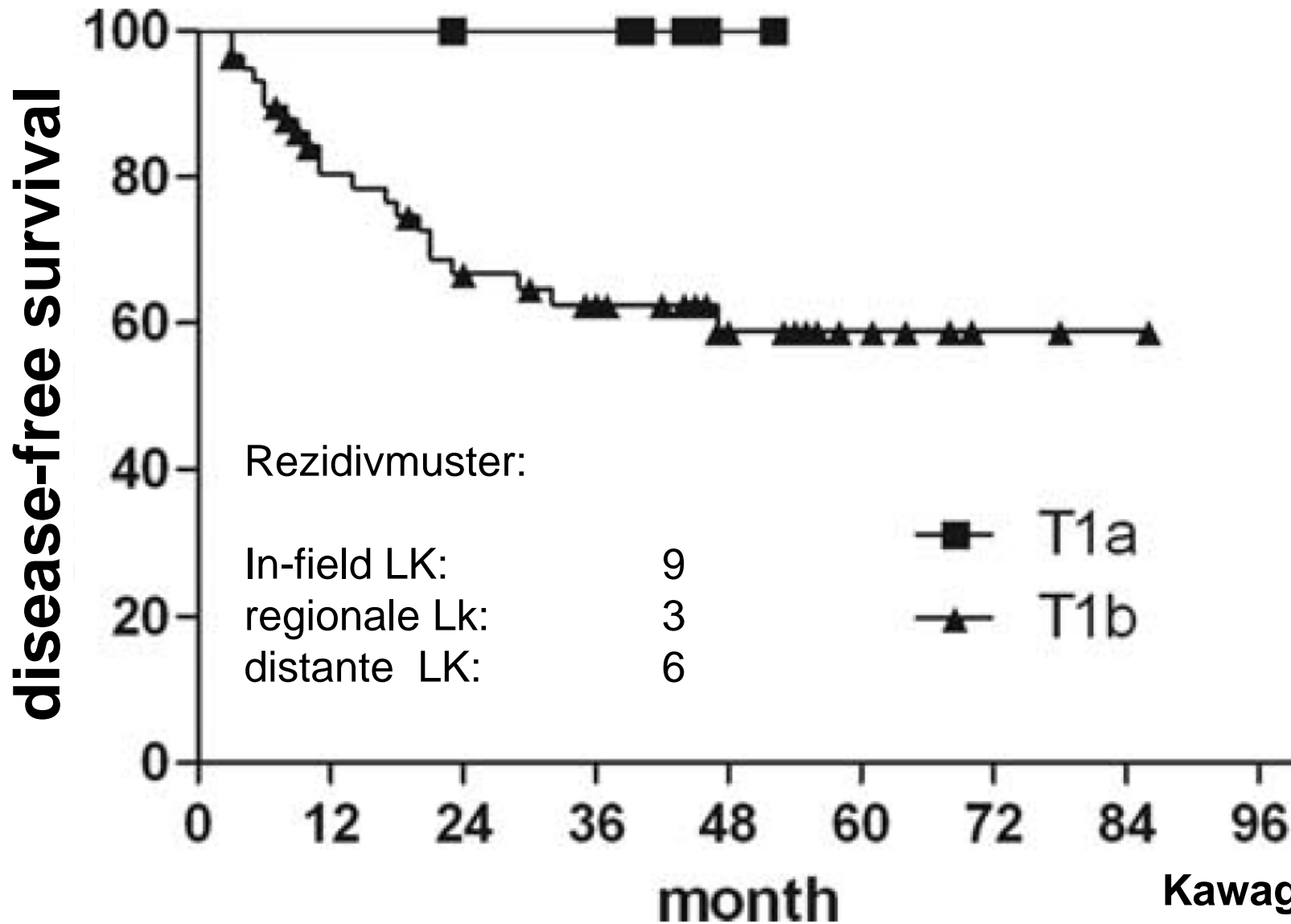
Gertler et al.
Ann Surg 2011

Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen in Abhängigkeit von der T – Kategorie (n=4590)

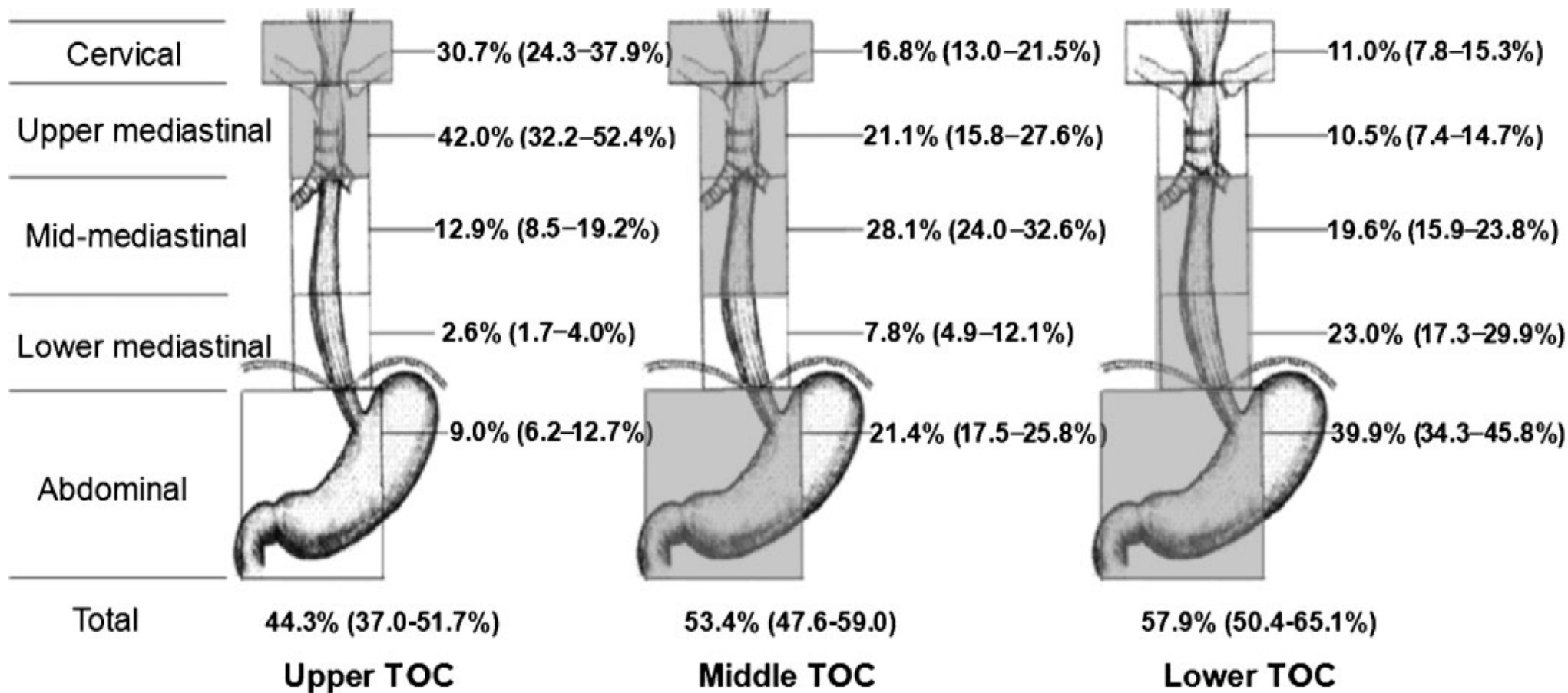
LN-Metastasen

T1		
	lamina muscularis mucosae	30%
	submucosa	52%
T2	Tunica muscularis	68%
T3-T4	erreicht die Adventitia oder wächst in Nachbarorgane	80%

Radiochemotherapie (60 Gy involved field (3 cm c-c Saum)
+ CDDP/5) für T1-Karzinome (n=68)



Meta-analyse des Lymphknotenbefallsmuster nach 2-3-Feld Lymphadenektomie in Abhängigkeit vom Primärtumorsitz (N=18415)



Intraepitheliale und subepitheliale Tumorlängsausbreitung jenseits der makroskopischen Tumorgrenzen

Plattenepithelkarzinome des mittleren/unteren Ösophagus

nach proximal: 10,5 +/- 13,5 mm (94% < 3cm)

nach distal: 10,6 +/- 8,1 mm (97% < 3cm)

Adenokarzinome der GE-Junktion

nach proximal: 10,3 +/- 7,2 mm (100% < 3 cm)

nach distal: 18,3 +/- 16.3 mm (94% < 5 cm)

Leitlinie für die Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms

Royal College of Radiologists

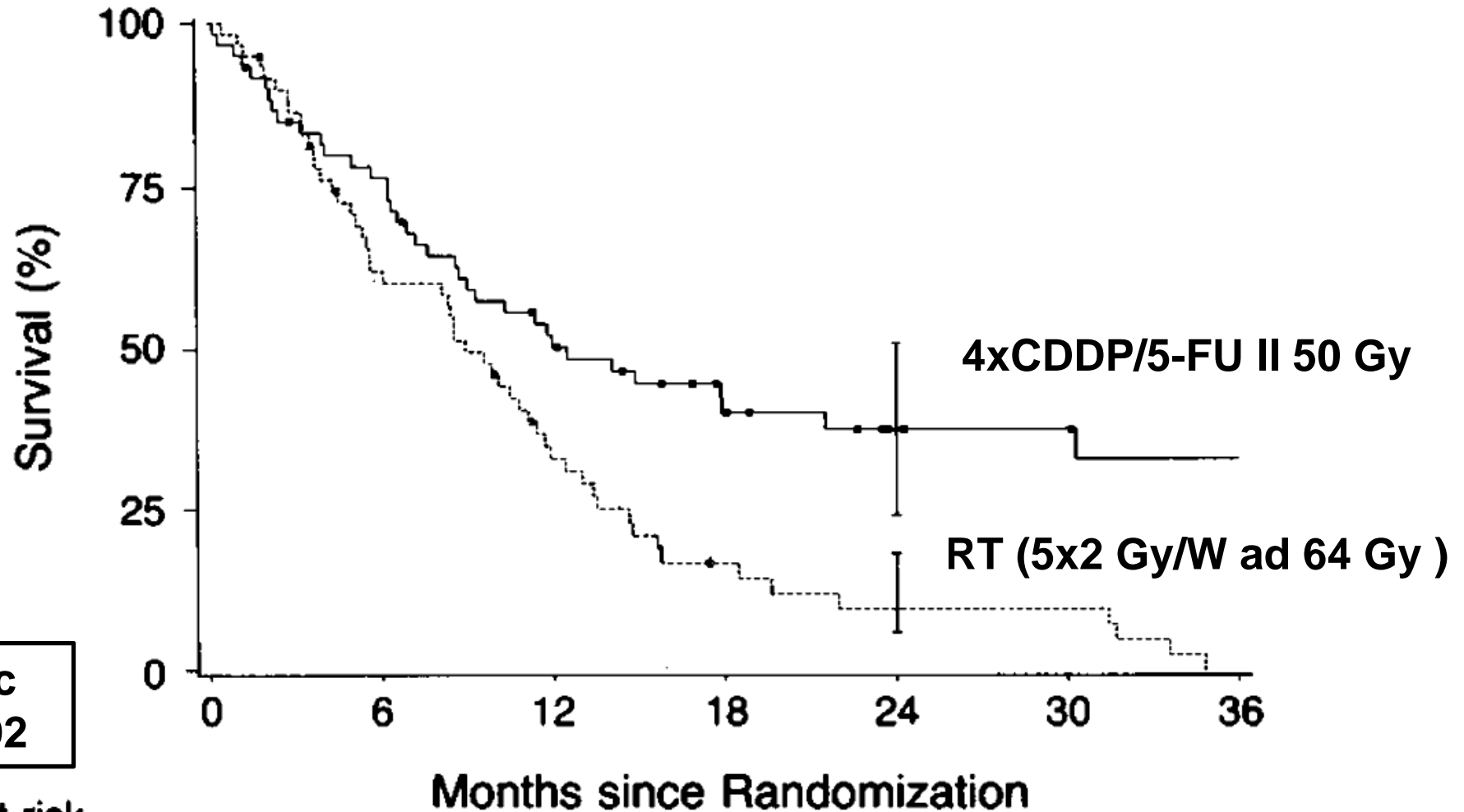
Definitive Radiochemotherapie

Simultane Radiochemotherapie

Dosierung 5x1.8-2.0 Gy/W ad 50 Gy

CTX: CDDP 75 mg/m² D1, 5-FU 1000 mg/m² d1-4, q28

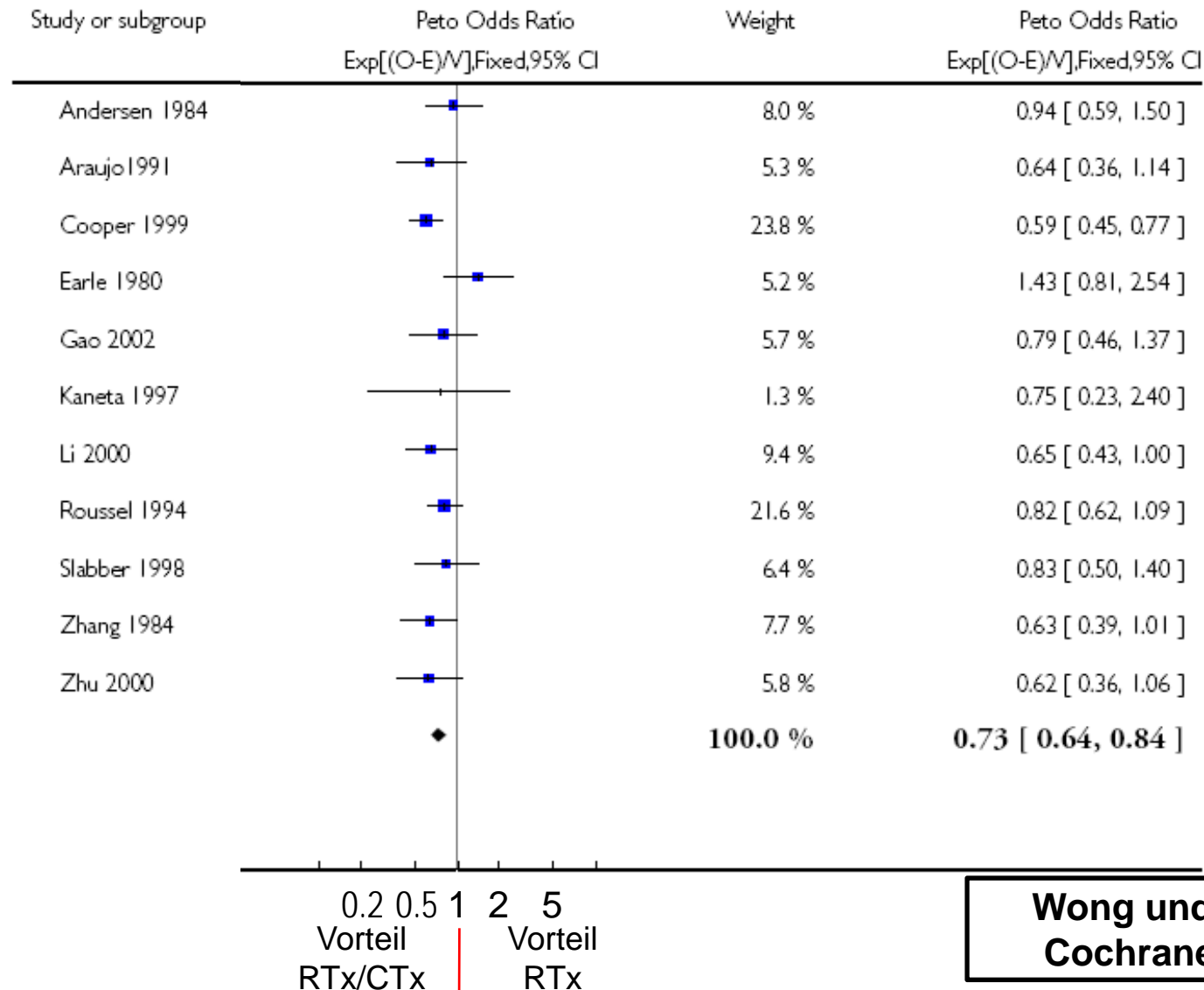
Wichtige randomisierte Studien: RT vs. CT/RT beim Öca.



Patients at risk

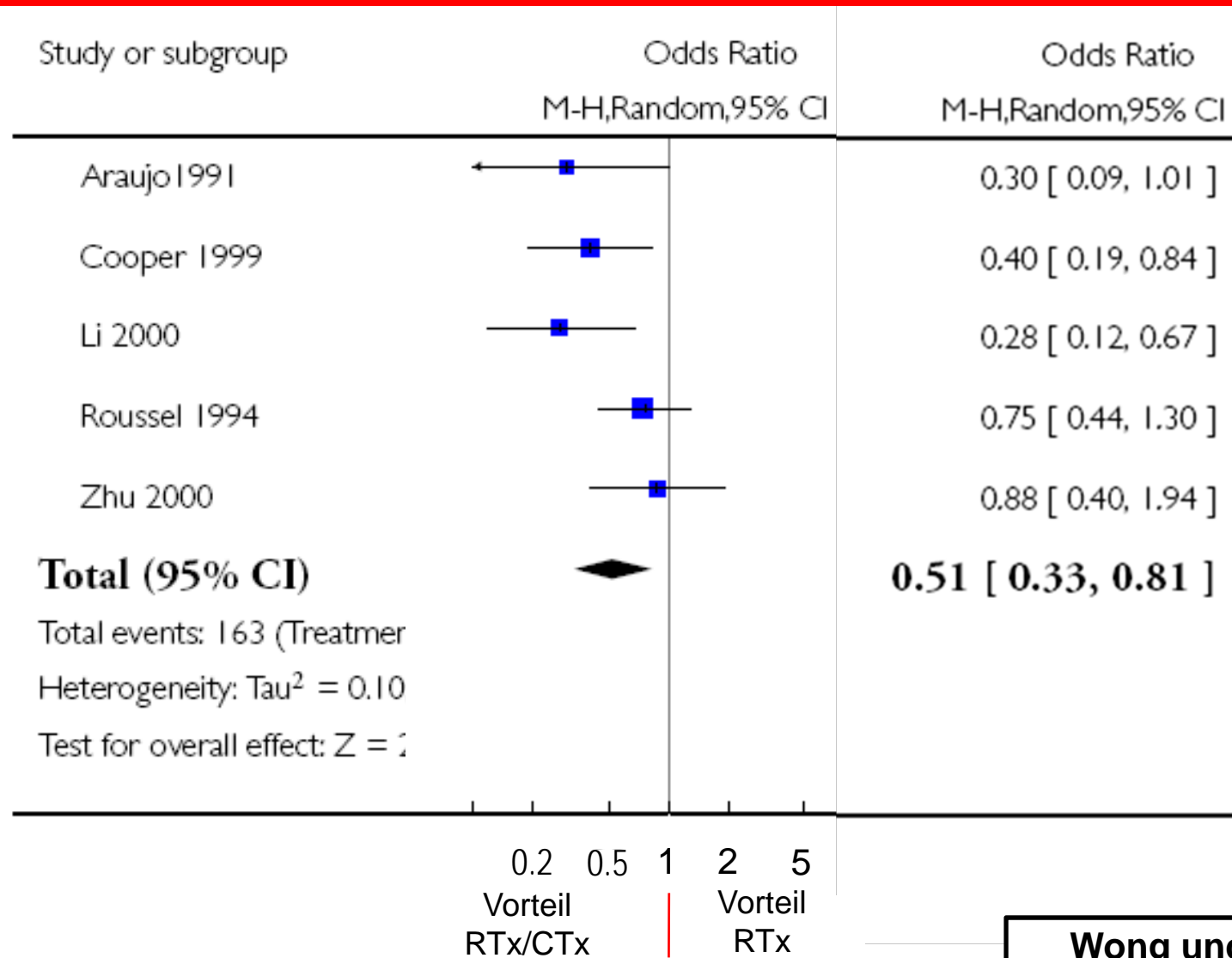
Combined therapy	61	45	28	18	10	9	7
Radiation therapy	60	35	17	7	4	4	0

Radiochemotherapie vs. Radiotherapie beim Ösophaguskarzinom - Überleben -

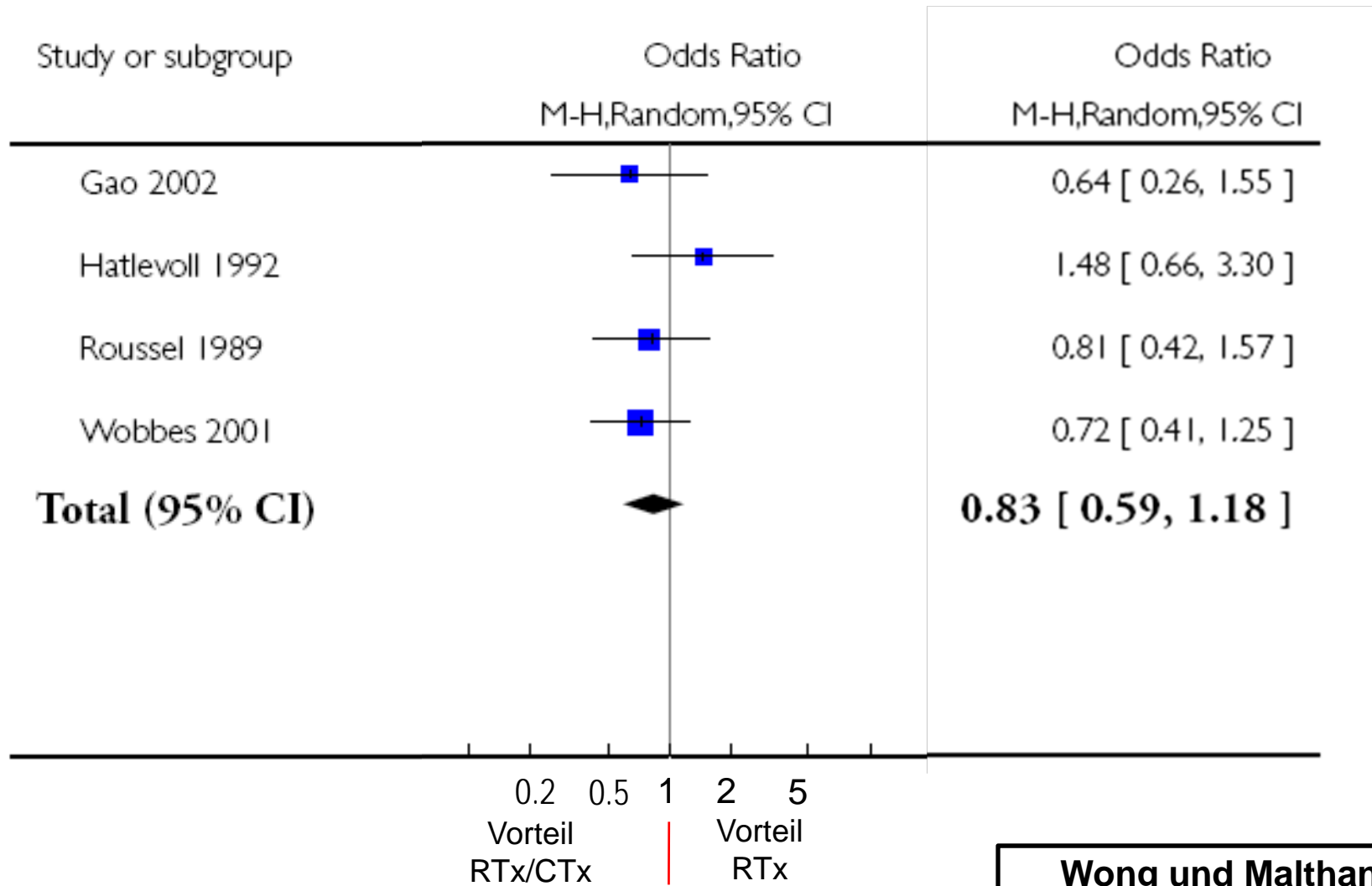


**Wong und Malthaner
Cochrane Rev 2009**

simultane Radiochemotherapie vs. Radiotherapie beim Ösophaguskarzinom - lokale Tumorkontrolle -



sequentielle Radiochemotherapie vs. Radiotherapie beim Ösophaguskarzinom - lokale Tumorkontrolle -



**Wong und Malthaner
Cochrane Rev 2009**

Simultane Standardchemotherapie zur definitiven Strahlentherapie

Cisplatin / 5-FU (Herskovic NEJM 1992)

Cisplatin 75-100 mg/m² d1, 5-FU 750-1000mg/m² CI über 24 h, d1-4, q 28, für 2-4 Zyklen

Carboplatin / Paclitaxel (van Hagen NEJM 2012)

Paclitaxel 50 mg/m² d1, Carboplatin AUC 2 d1, weekly, 5 W

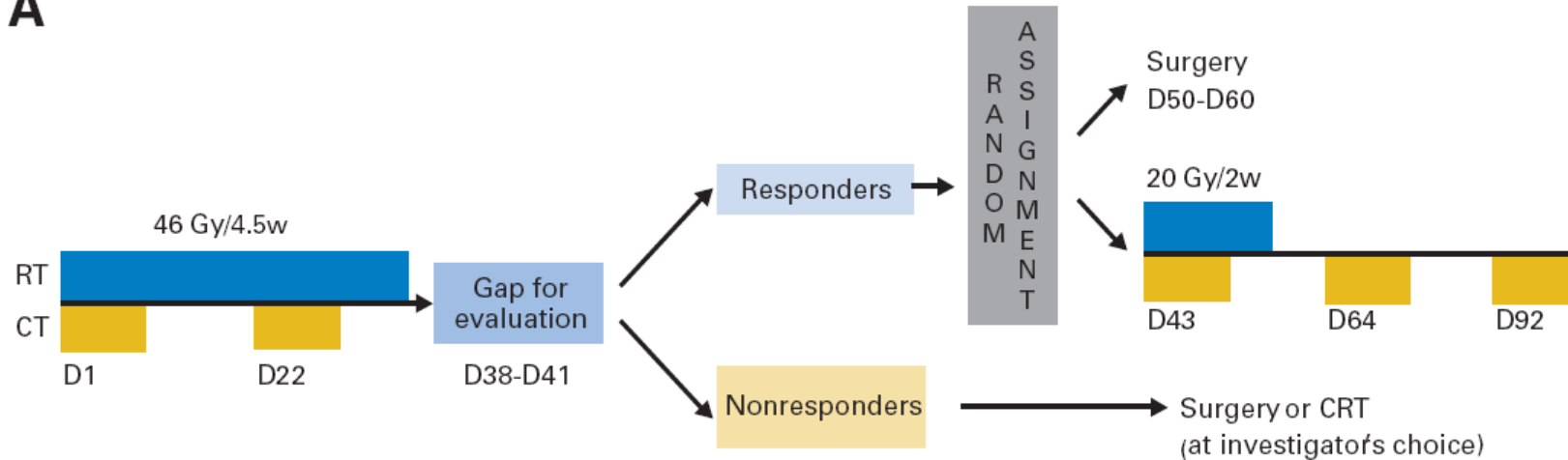
Folfox 4 (Conroy Br J Cancer 2010)

Oxaliplatin 85 mg/m² d1, LV 200mg/m² d1, 5-FU 400 mg/m² Bolus d1, 5-FU 600 mg/m² CI d1-2, q14, x 3, + 3x nach der RT

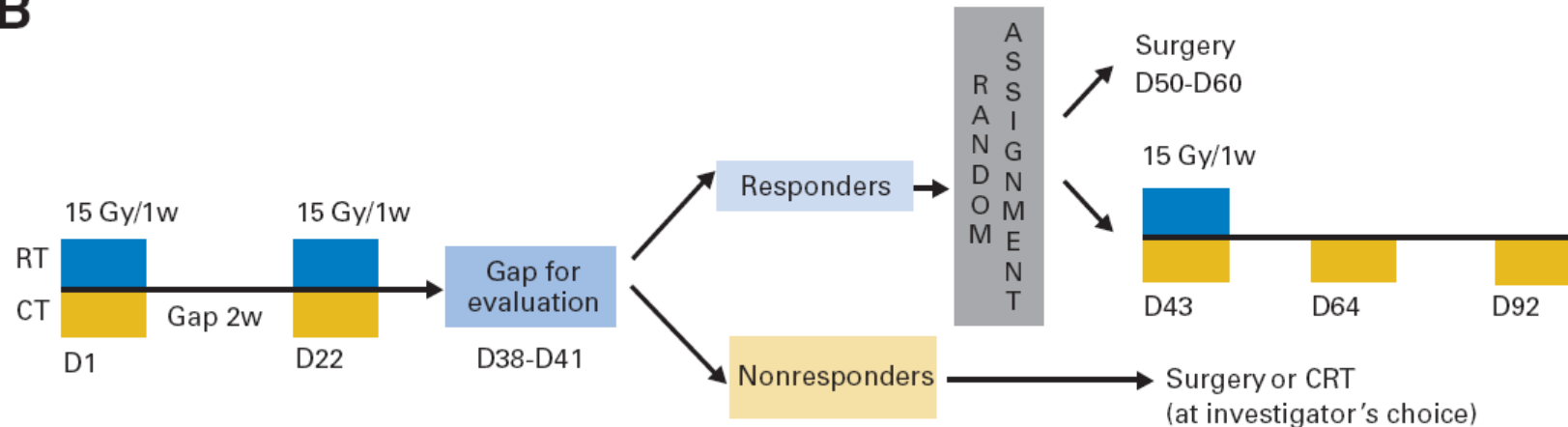
Dosis-Effekt-Beziehung beim SCC des Ösophagus

Strata der FFCD 9102 Studie

A

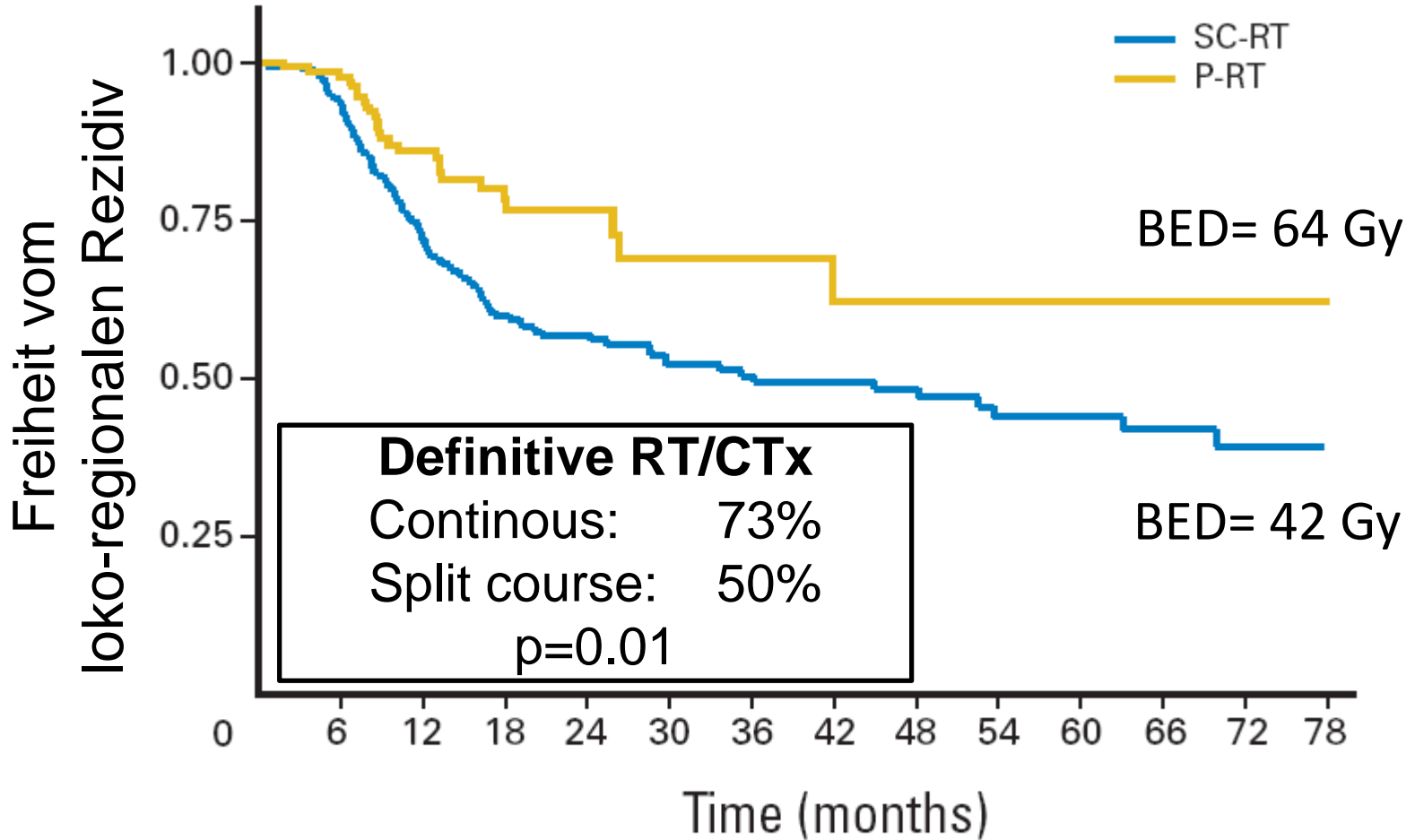


B



Dosis-Effekt-Beziehung beim SCC des Ösophagus

Strata der FFCD 9102 Studie



No. at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
SC-RT	285	144	81	57	40	24	14	8	3	3	3	3	3	3
P-RT	161	87	27	12	8	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Wichtige randomisierte Studien: CT/RT vs. CT/RT beim Öca.

Studie	Schema	No.	loko-reg. Tumorkontrolle	Überleben
INT 0123	4xCDDP/5-FU // 50,4 Gy	109	48% (2J)	40% (2J)
Minski JCO 2002	4xCDDP/5-FU // 64,8 Gy	109	44% (2J)	31% (2J)

ohne Dichteheterogenitätskorrektur !!

Qualitätssicherung ist entscheidend

Lektionen aus der INT 0123 Studie

	Standardarm 50,4 Gy	Hochdosisarm 64 Gy
Protokollverstöße	13%	22%
Chemotherapiedosis tatsächlich gegeben	75% 5-FU 74% CDDP	65% 5-FU 75% CDDP
Prolongation der RT		signifikant häufiger
Late Grad 4	13%	11%
Akuttox. Grad 5	2%	10%
Todesfälle bei RT-Dosen \leq 50,4 Gy	2 / 2	7 / 11

Leitlinie für die Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms

NCCN Version 2.2012

Definitive Radiotherapie und simultane Chemotherapie

Dosierung: 5x1.8-2.0 Gy/W ad 50 Gy

www.nccn.org

Leitlinie für die Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms

Radiation Oncology Society of the Chinese Medical Association

Strahlentherapeutisches Regimen

- **Simultane Radiochemotherapie**

Dosierung 5x2 Gy/W ad 60 Gy

- **CTX: CDDP 25-30 mg/m² D1-3(5), 5-FU 450-500 mg/m² CI d1-5, q28**

+ konsolidierende CTX

Leitlinie für die Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms

Japan Esophageal Society

Definitive Radiochemotherapie

- **Simultane Radiochemotherapie**

Dosierung 5x1.8-2.0 Gy/W ad 50-60 Gy in 6-9 Wochen

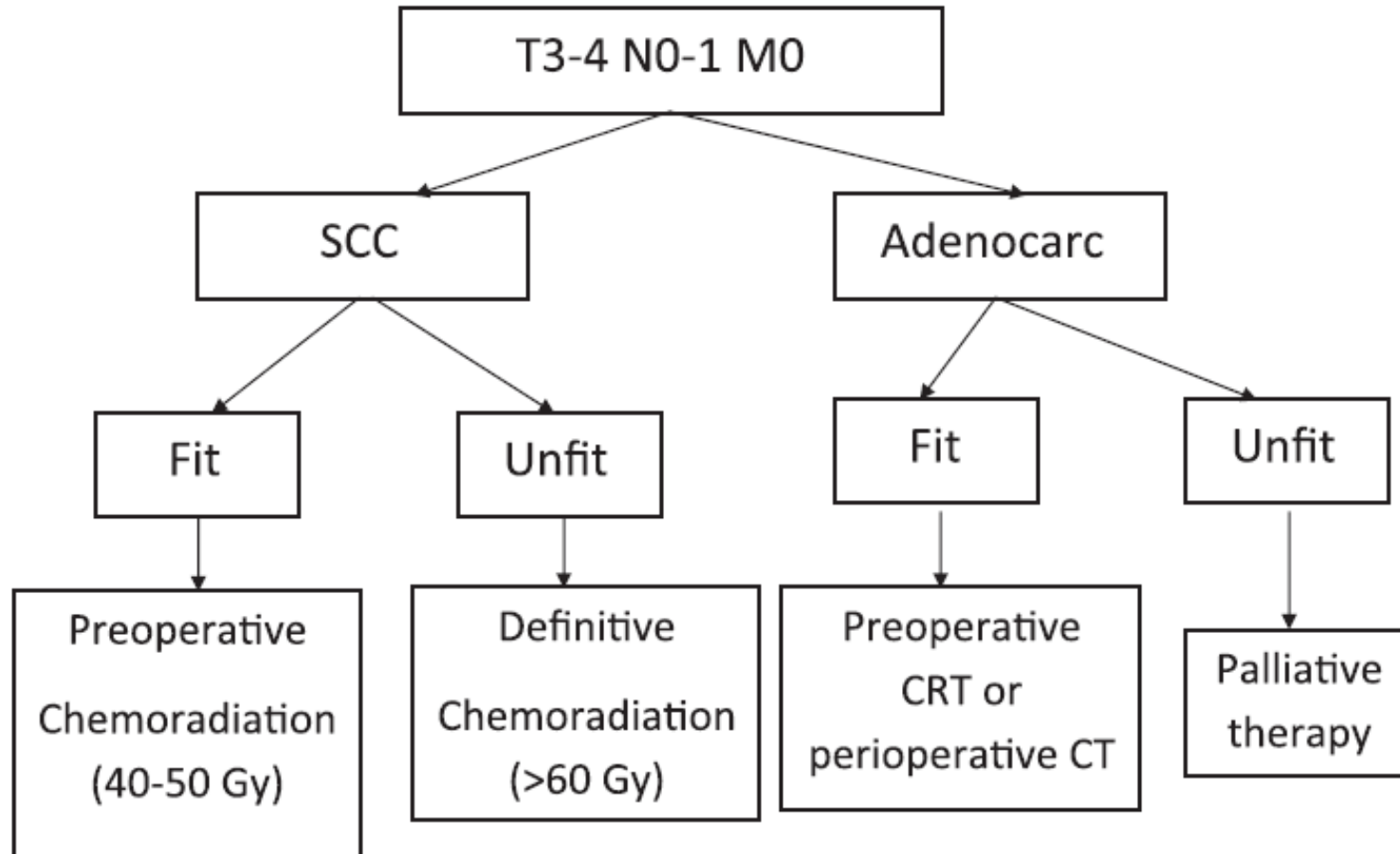
- **CTX: CDDP 70-80 mg/m² D1, 5-FU 700-800 mg/m² d1-5, q28
+ konsolidierende CTX**

**Esophagus
2008**

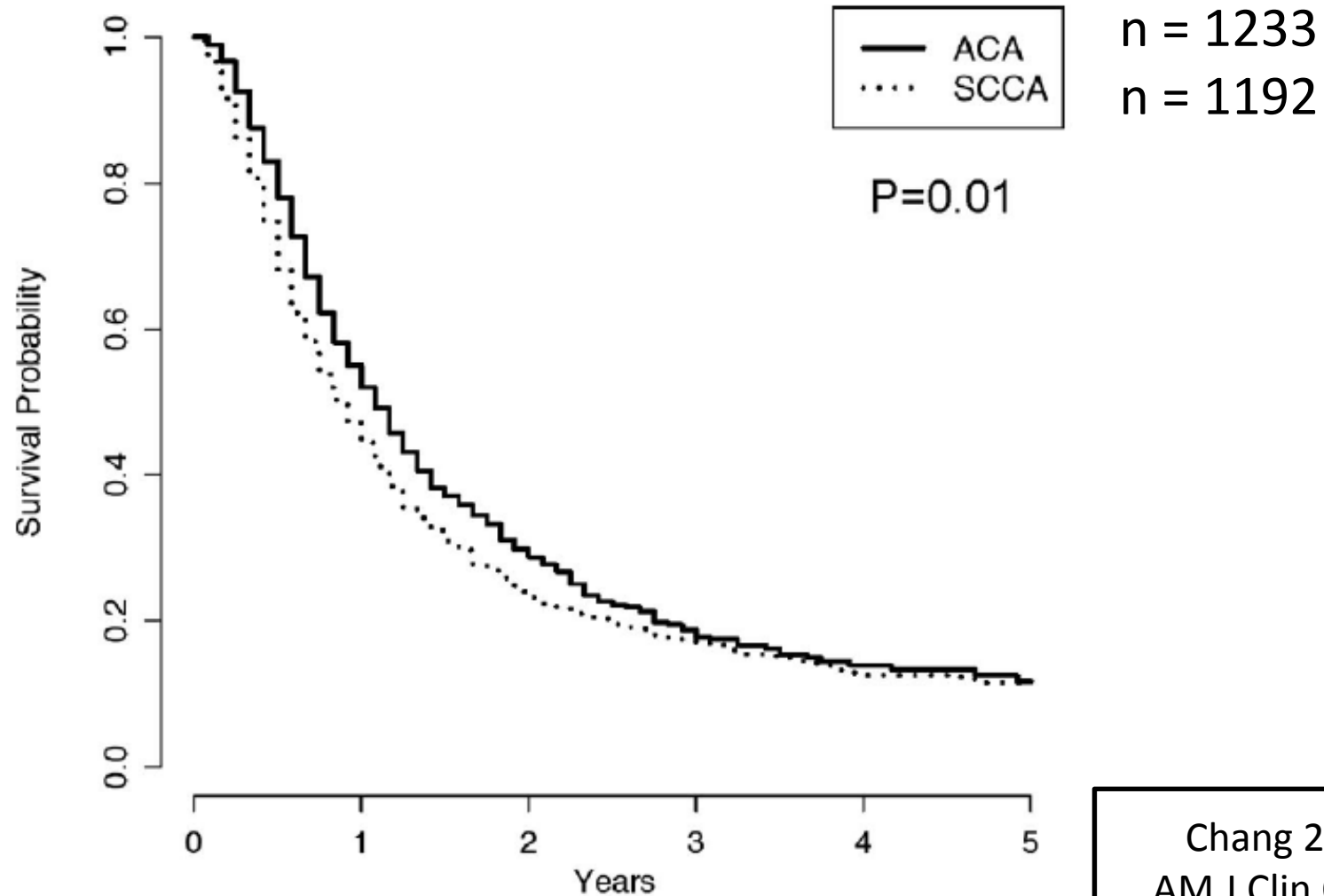
Leitlinie für die Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms

ESMO Guideline

Locally advanced disease



Radio-Chemotherapy beim Ösophagusca T2-T4 N0/1 M0 Plattenepithelca (SCCA) vs AdenoCA (AC) Surveillance Epidemiology and End Results Data Base



Chang 2009
AM J Clin Oncol

Leitlinie für die Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms

NCCN Version 2.2012

Zielvolumen-Empfehlung

- **GTV: Primärtumor und suspekte Lymphknoten**
- **PTV: GTV + 5.0 cm c-c und 1.5-2.0 cm radial**

Leitlinie für die Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms

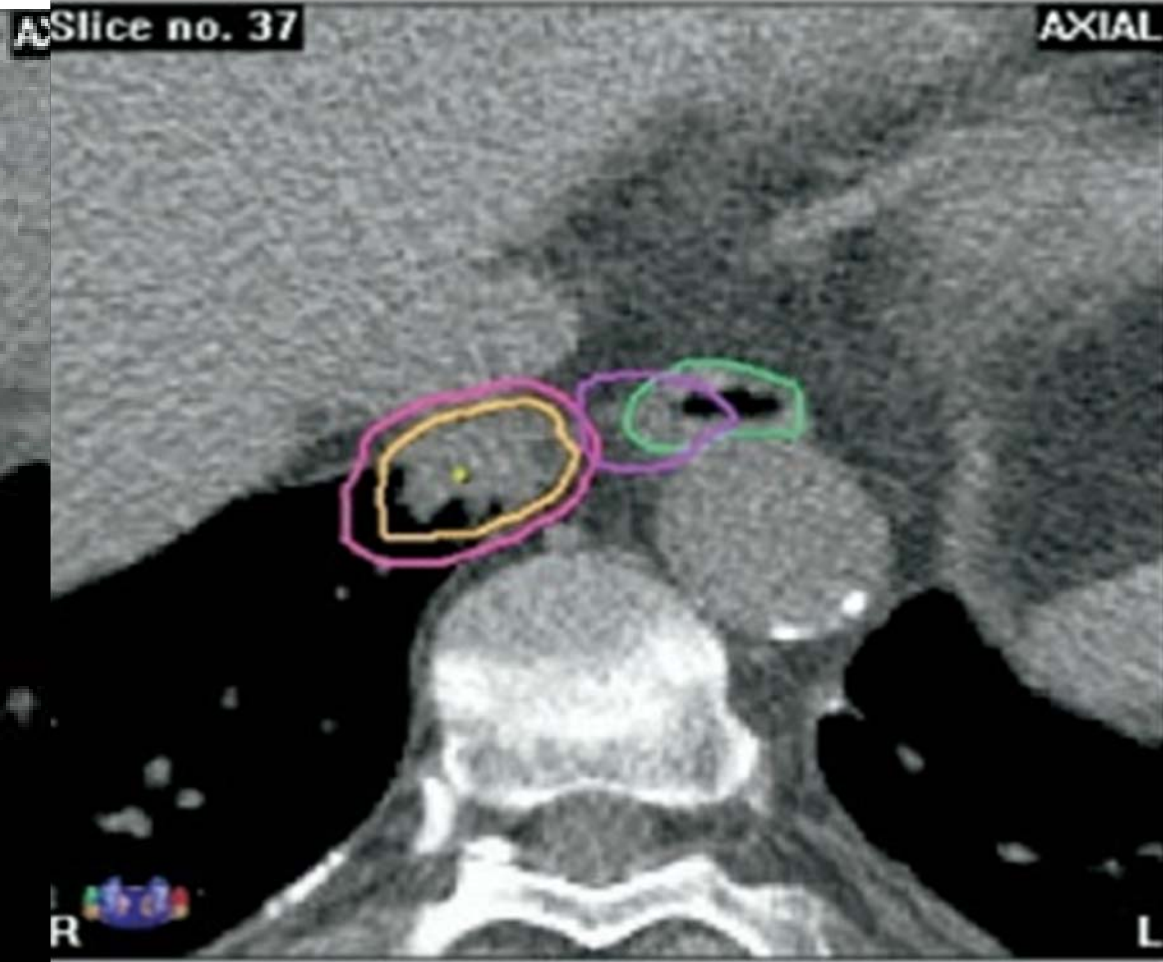
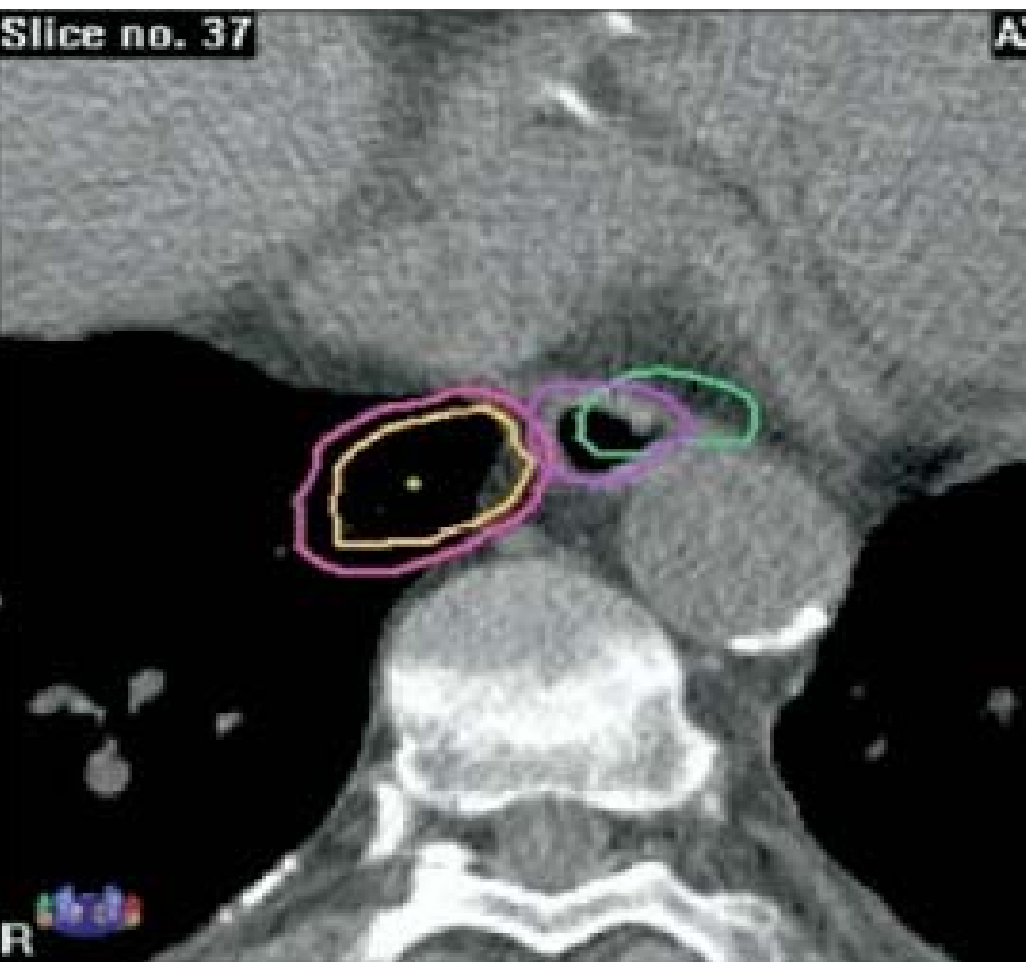
Radiation Oncology Society of the Chinese Medical Association

Zielvolumen-Empfehlung

- **GTV: Primärtumor und suspekte Lymphknoten**
- **CTV: GTV + 3 cm Saum cranio-caudal + 0.5 cm radial**
- **Nodales CTV: kein prophylaktische Bestrahlung**
- **ITV: 0.5 - 0.9 cm, von cranial nach caudal zunehmend**
- **PTV: CTV + 0.5-1.0 cm isotroper Saum**

**Chinese Journal
of Cancer 2010**

ITV beim Ösophaguskarzinom (4D-CT)



Margins

proximal

Mitte

distal

ap-pa

5 mm

6 mm

8 mm

Lateral

5 mm

7 mm

9 mm

Dieleman et al.
IJROBP 2007

Leitlinie für die Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms

Japan Esophageal Society

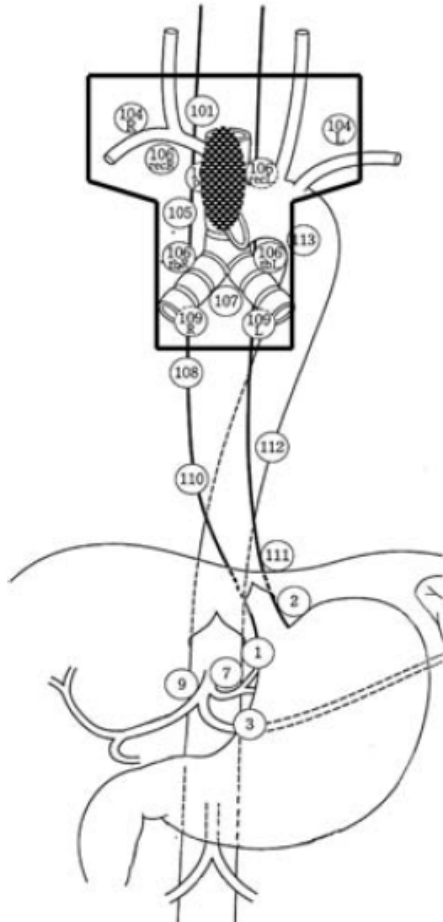
Zielvolumen-Empfehlung

- **GTV: Primärtumor und vergrößerte Lymphknoten**
- **CTV1: GTV + 2-4 cm Saum cranio-caudal + 0.5 cm axial + elective nodal**
- **CTV2: GTV + 2 cm Saum cranio-caudal + vergrößerte LK (nach 40-46 Gy)**
- **PTV1: CTV + 1.0 – 2,0 cm c-c und 0.5-1.0 cm radial**
- **PTV2: CTV + 0.5-1.0 cm isotroper Saum**

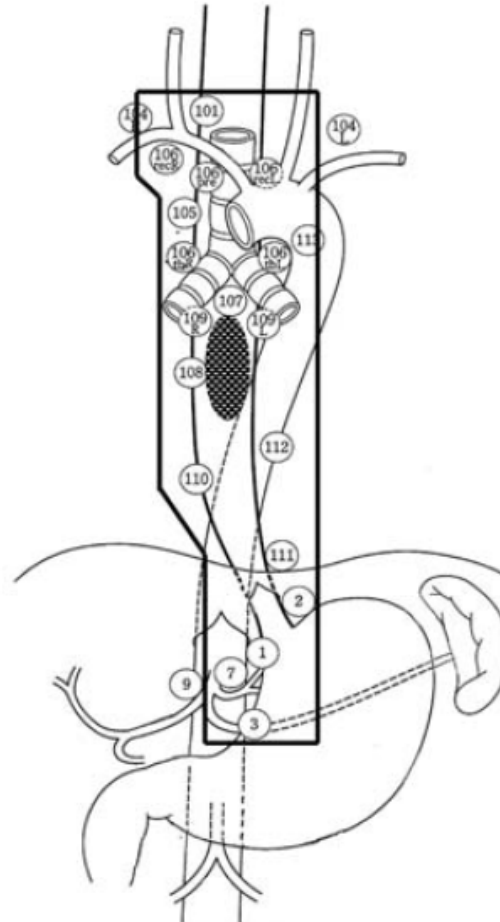
**Esophagus
2008**

Leitlinie für die Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms

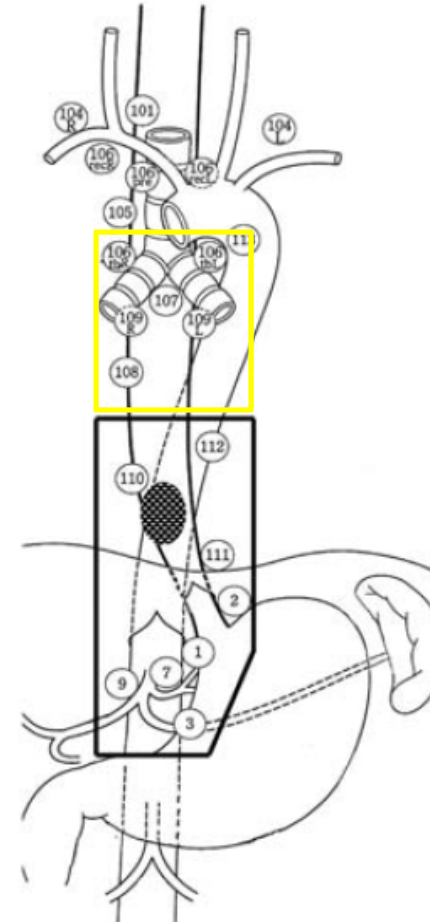
Japan Esophageal Society



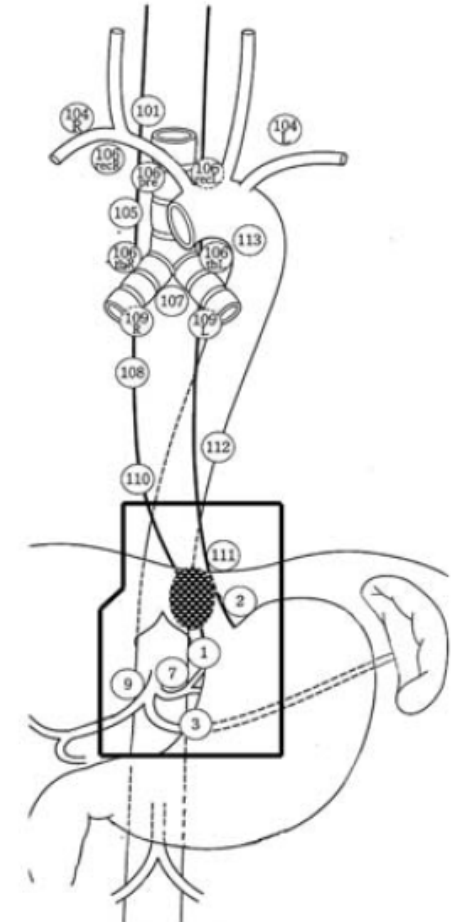
cervikaler /
oberer thorakaler
Ösophagus



mittlerer thorakaler
Ösophagus

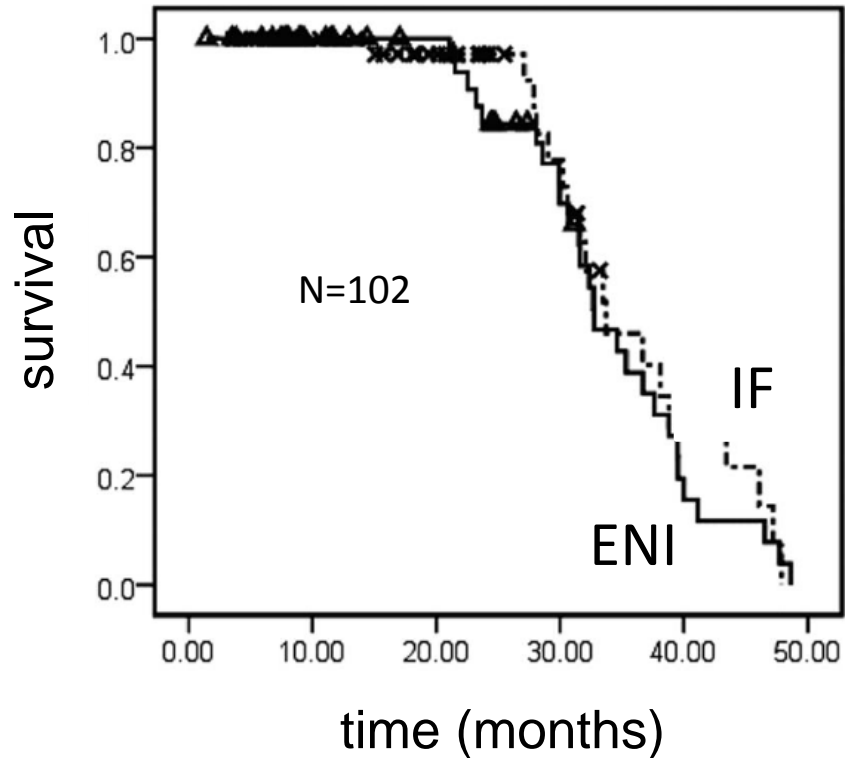


unterer thorakaler
Ösophagus

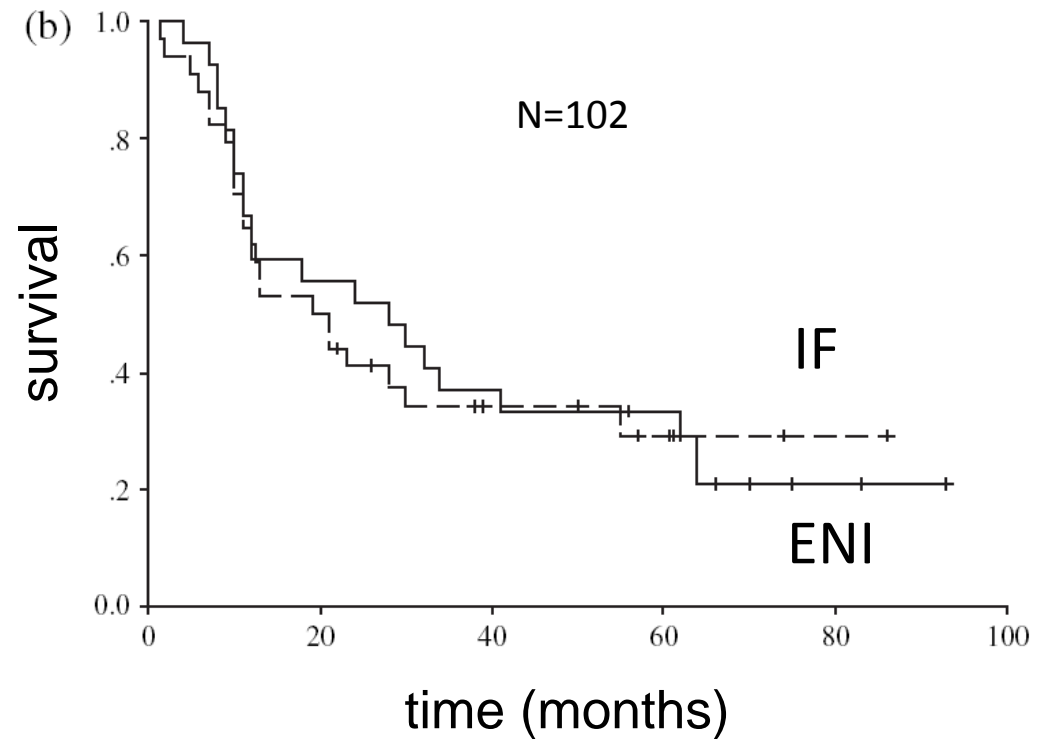


Sievert-1 Ösophagus

Involvement-field versus elective nodal Zielvolumen bei der definitiven Radiochemotherapie



Ma
Onkologie 2011



Qiao
IJROBP 2008

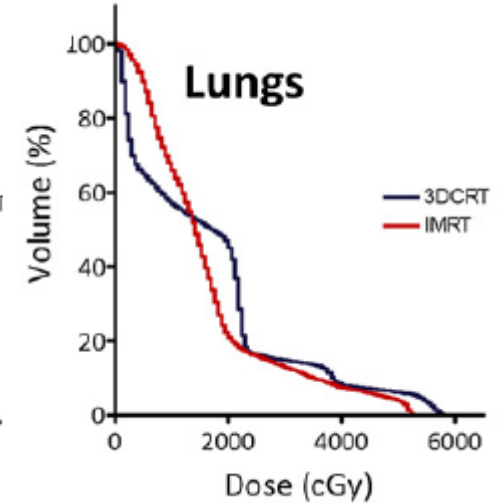
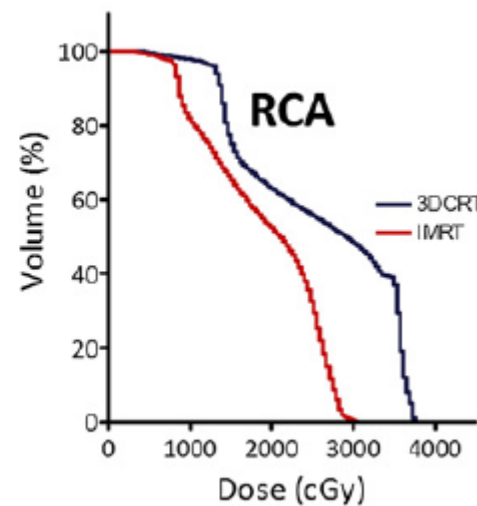
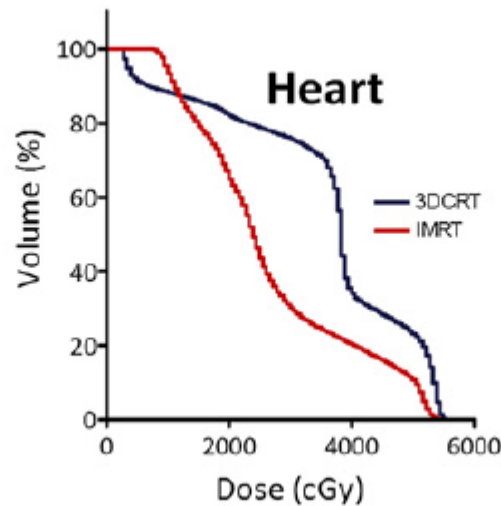
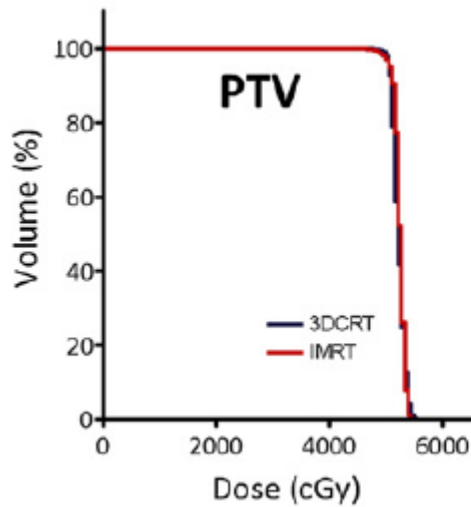
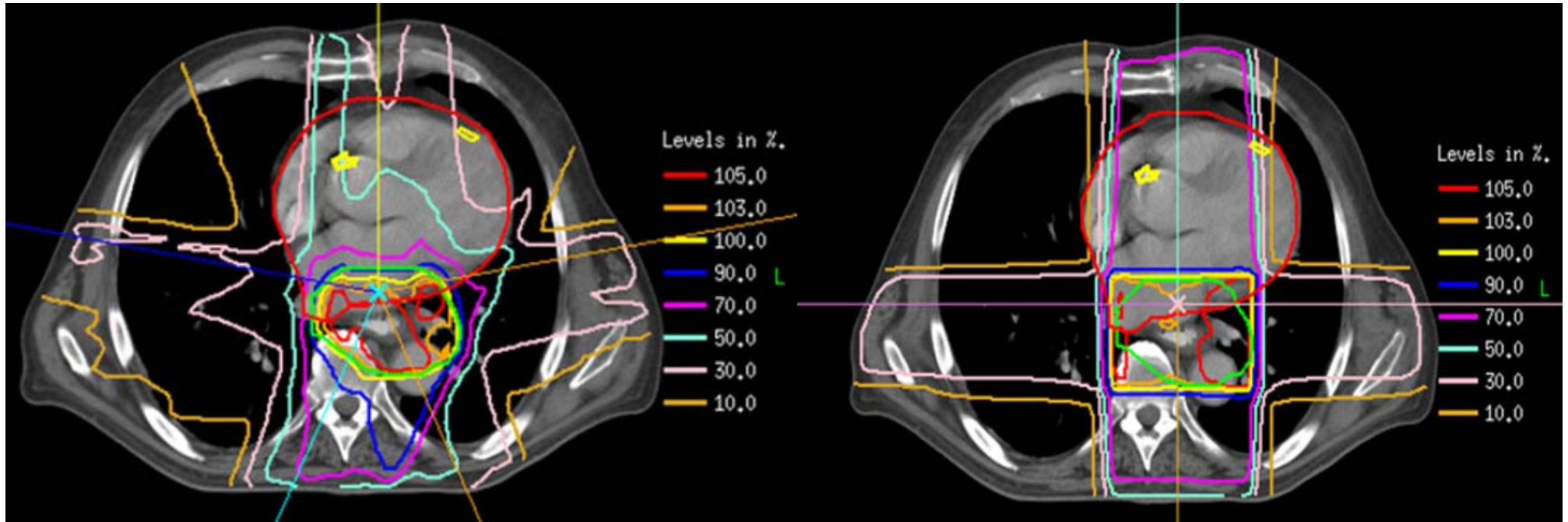
Involvement-field versus elective nodal Zielvolumen bei der definitiven Radiochemotherapie

Isolierte nodale Rezidive:

2% Ma et al. Onkologe 2011

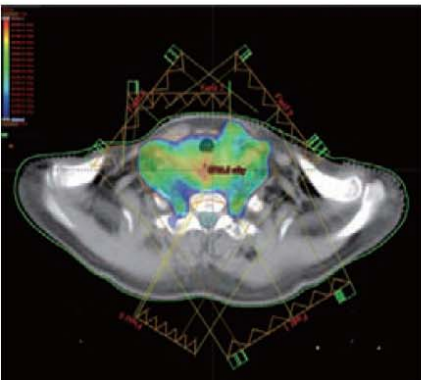
3% Button et al. IJROBP 2009

3D-CRT vs. IMRT – MSKCC-Vergleichsstudie -

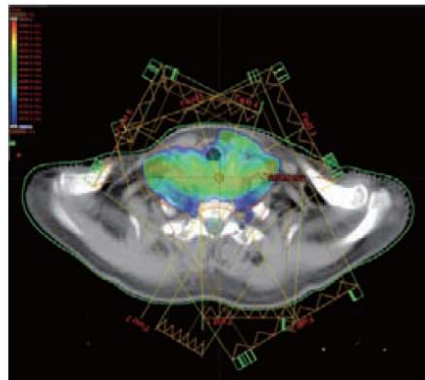


Statische und Rotations-IMRT-Techniken, involved field

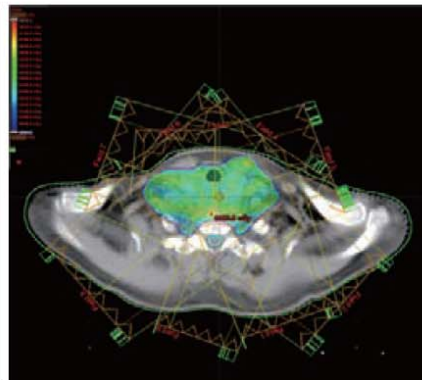
c-IMRT 5F



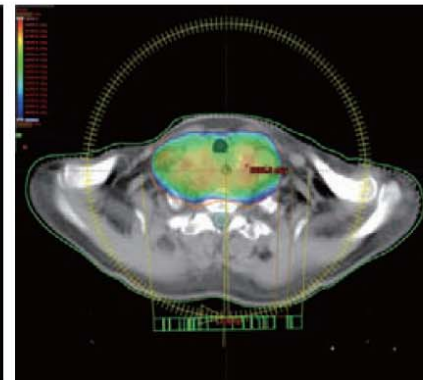
c-IMRT 7F



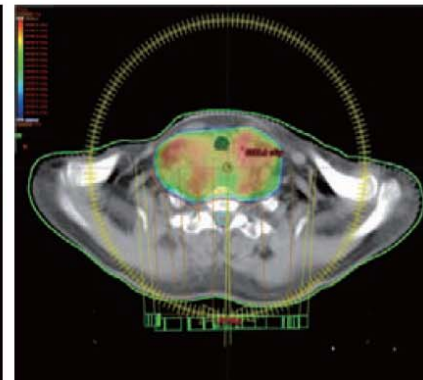
c-IMRT 9F



VMAT 1A



VMAT 2A



Tumorlokalisation= mid-thorakal: Conformity Index

0.62+0.09

0.67+0.08

0.71+0.10

0.76+0.05

0.74+0.08

Mean lung dose

15,0 (14,9-15,3) Gy

15,4 (15,2-15,5) Gy

V30 Herz

47,3 (46,6-48,2)%

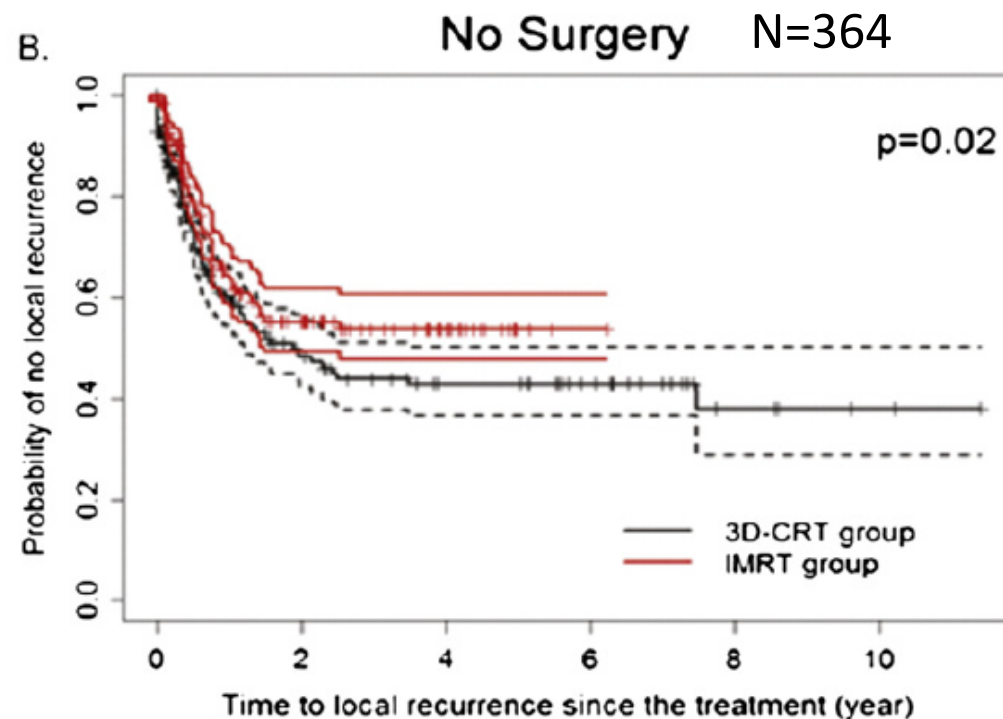
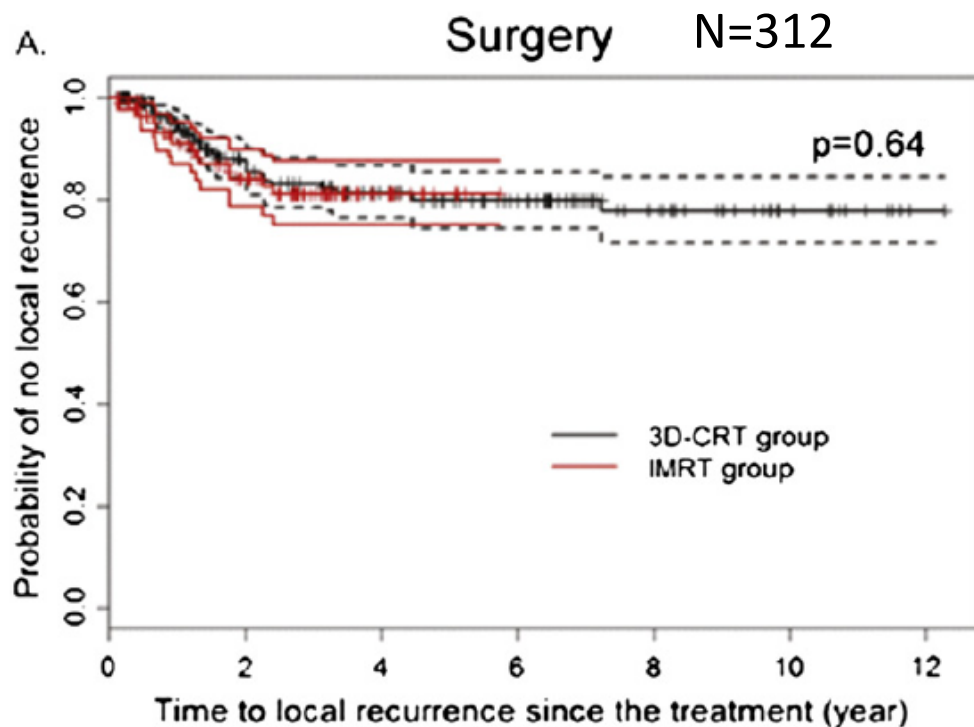
42,3 (40,7-43,8)%

Yin et al.

World J Gastroenterol 2012

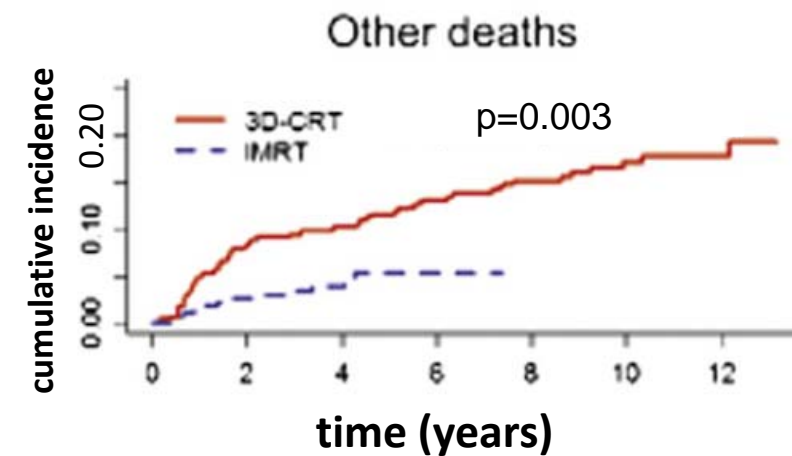
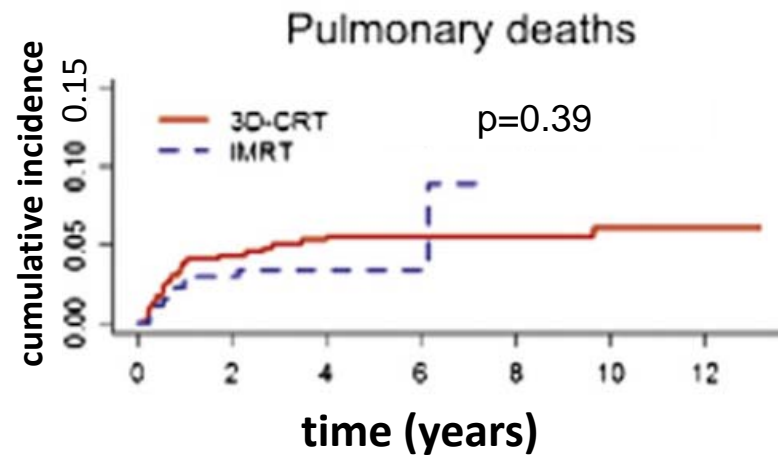
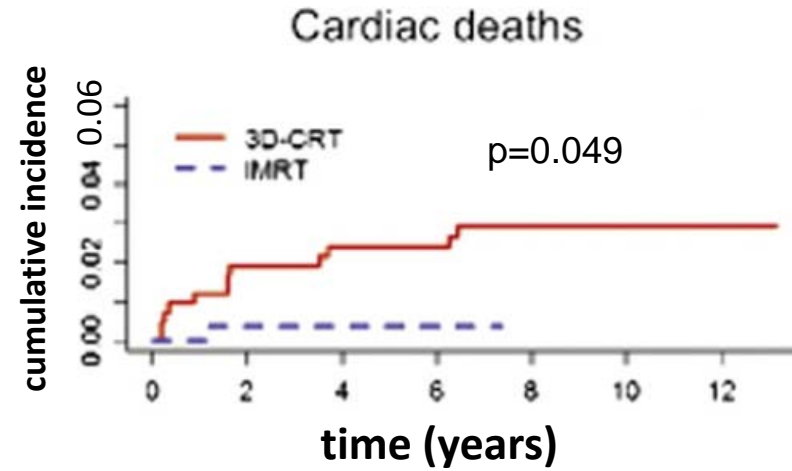
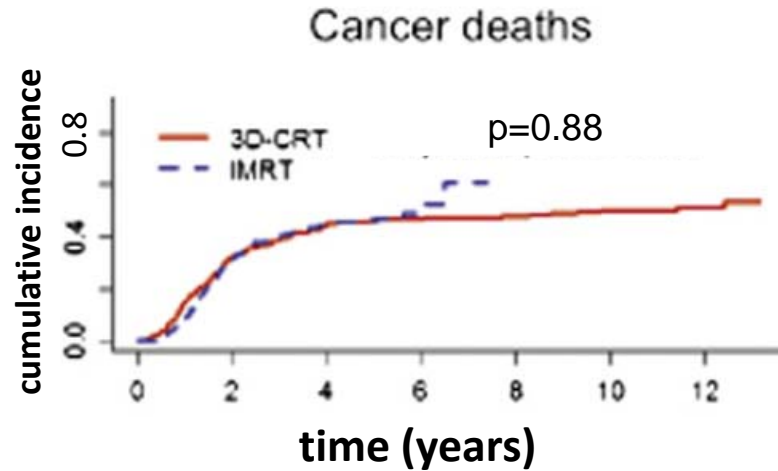
Retrospektive Analyse 3DCRT vs. IMRT (50,4 Gy //CTx +/- InduktionsCTx)

Propensity score adjustment, MD Anderson N=676 (3D-CRT=413, IMRT=263)



Retrospektive Analyse 3DCRT vs. IMRT (50,4 Gy //CTx +/- InduktionsCTx)

MD Anderson, 3D-CRT=413, IMRT=263



3D-CRT vs. IMRT – MSKCC-Toleranzdosiskonzept -

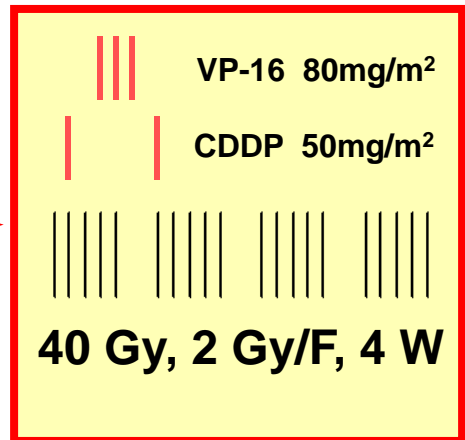
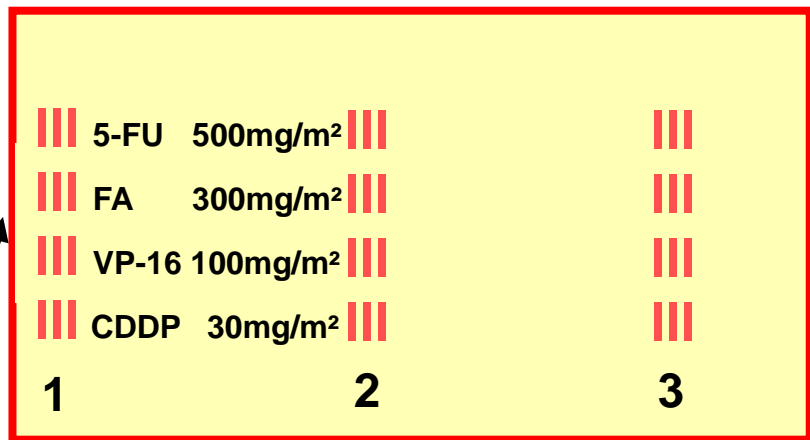
IMRT normal tissue dosimetric constraints		
Site	Parameter	Constraint
Lungs	$V_{20\text{Gy}}$	20%
	$V_{30\text{Gy}}$	15%
	$V_{40\text{Gy}}$	10%
Cord	Maximum dose	45 Gy
Bowel	Maximum dose	PD of PTV
	D_{05}	50 Gy
PTV	Maximum dose	110% PD
	D_{95}	100%
	$V_{95\%}$	100%
Heart	$V_{30\text{Gy}}$	<30%
Kidneys	$V_{18\text{Gy}}$	33%
Liver	$V_{20\text{Gy}}$	30%
	$V_{30\text{Gy}}$	20%
Stomach	Mean dose	<30 Gy



Do we need surgery in LA
oesophageal cancer ?

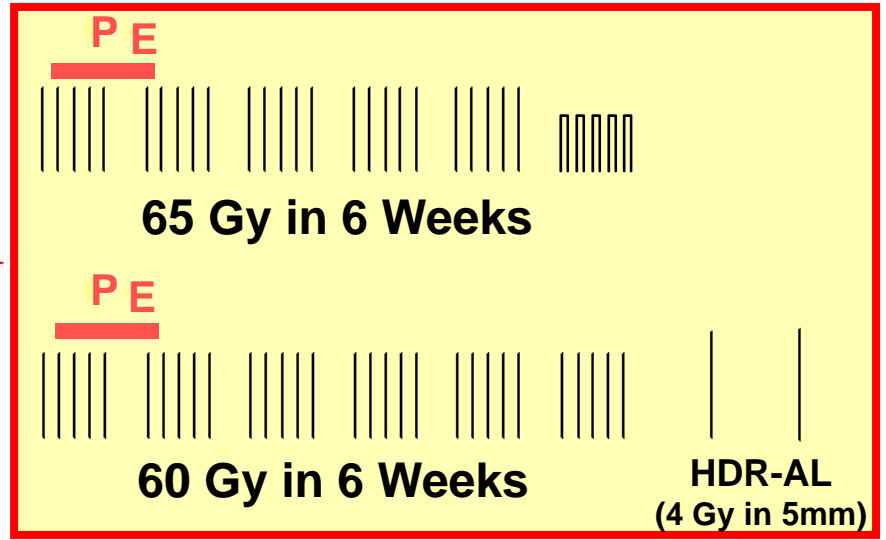
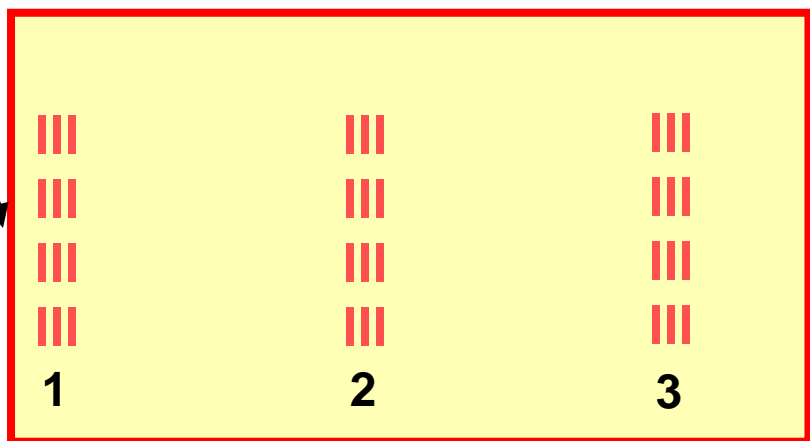
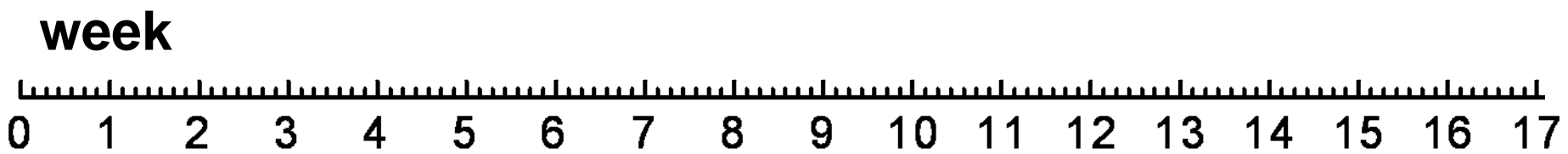


R
a
n
d
o
m



OP

Arm A, n = 86



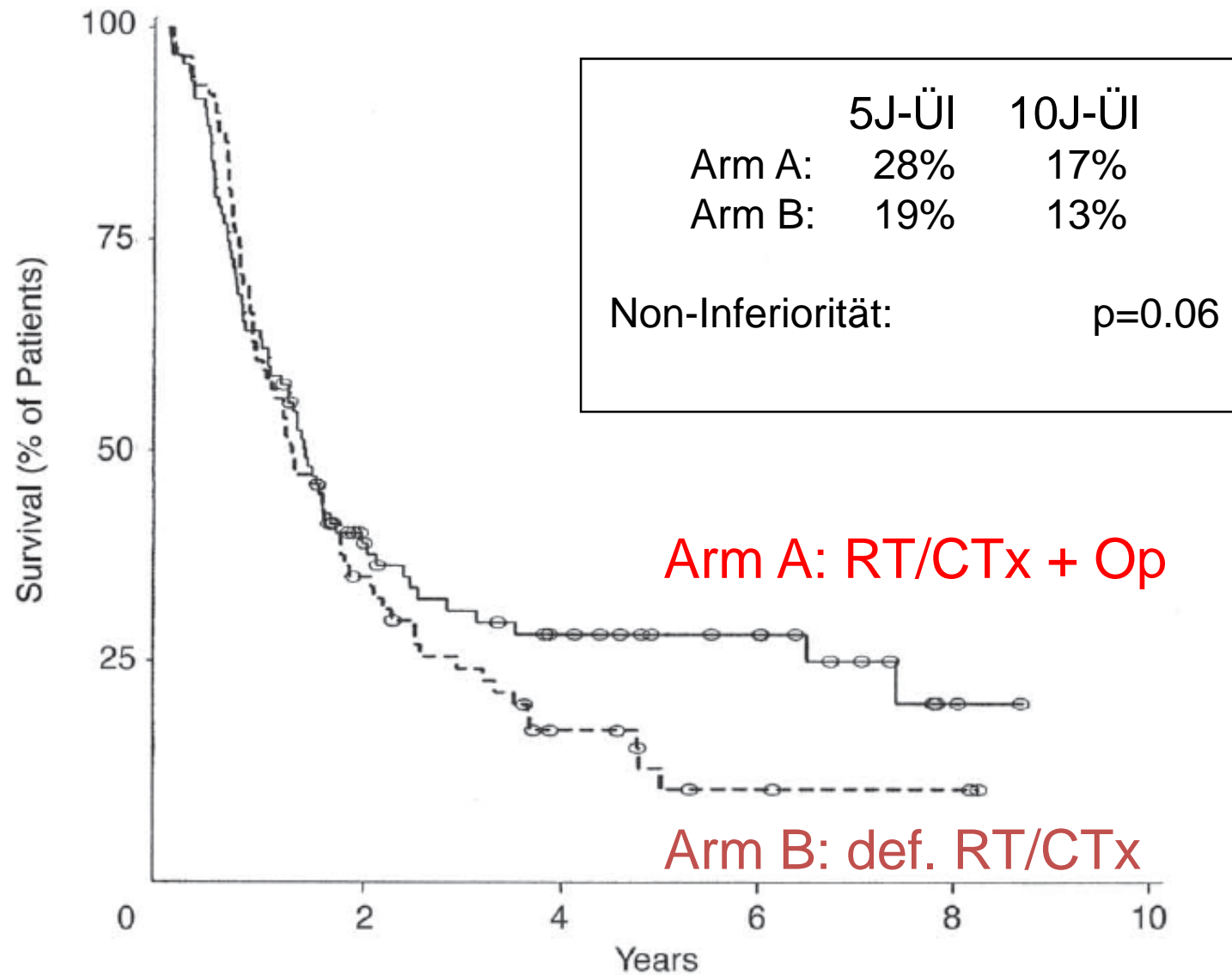
Arm B, n = 86

Stahl et al. JCO 2005

Einschlußkriterien

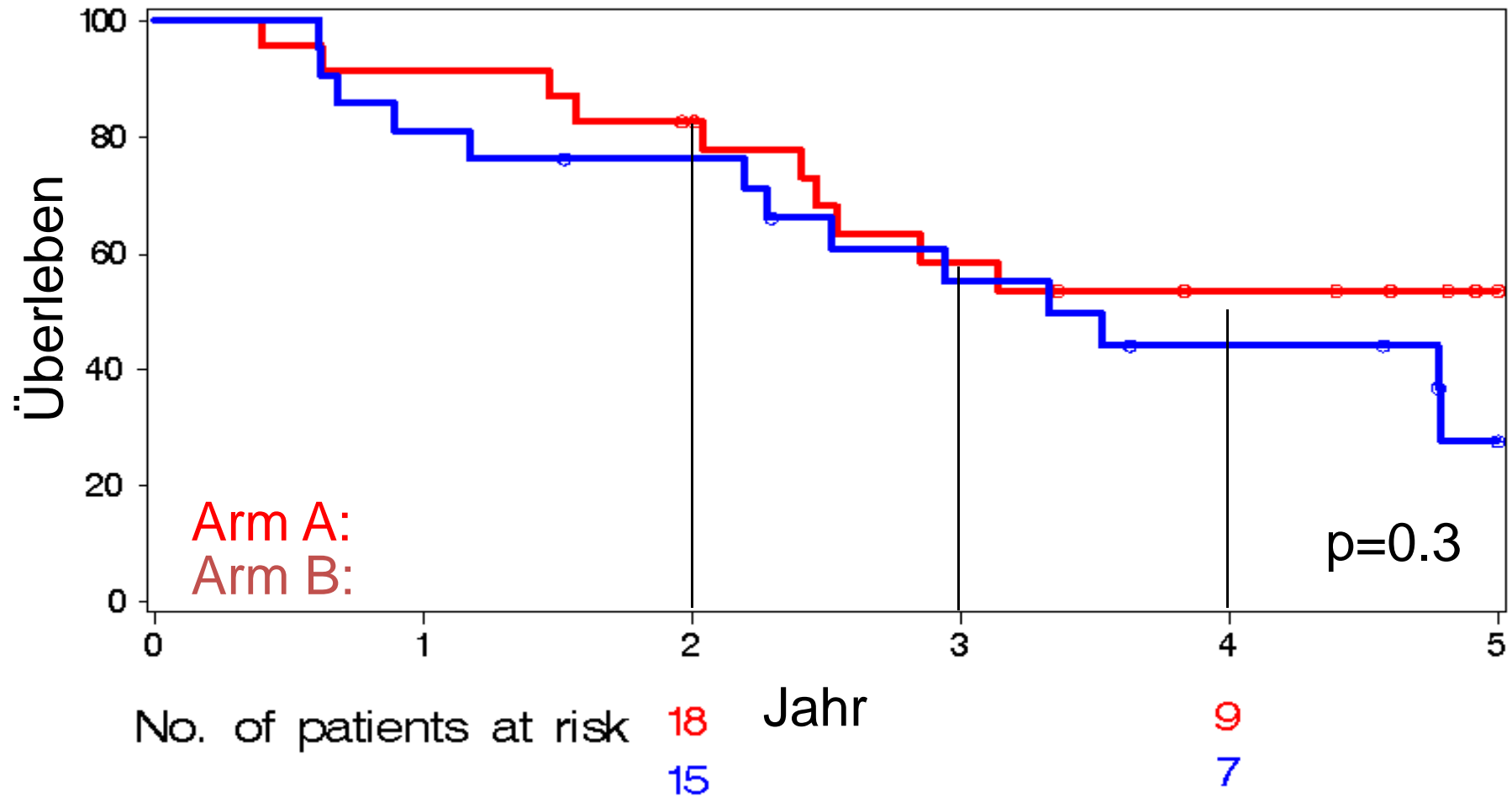
- SCC des oberen und mittleren intrathorakalen Ösophagus
- Stadium T3-4 N0-1 M0 nach EUS und CT
- medizinisch operabel, PS 0-1
- Alter ≤ 70 J

Überleben Arm A vs. B



Responder nach Referenzradiologie

Überleben



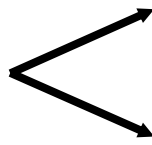
therapiebedingte akute Mortalität

	CTx	Operation	total
Arm A n=85	2 Pat.	7 Pat.	10,5%
Arm B n=85	2 Pat.		2,3%

FFCD9102

**Preop. vs. definitive CT/RT: T3 N0-1 M0,
SCC (89%) AC (11%), thorakaler Ösophagus [Bedenne 2007]**

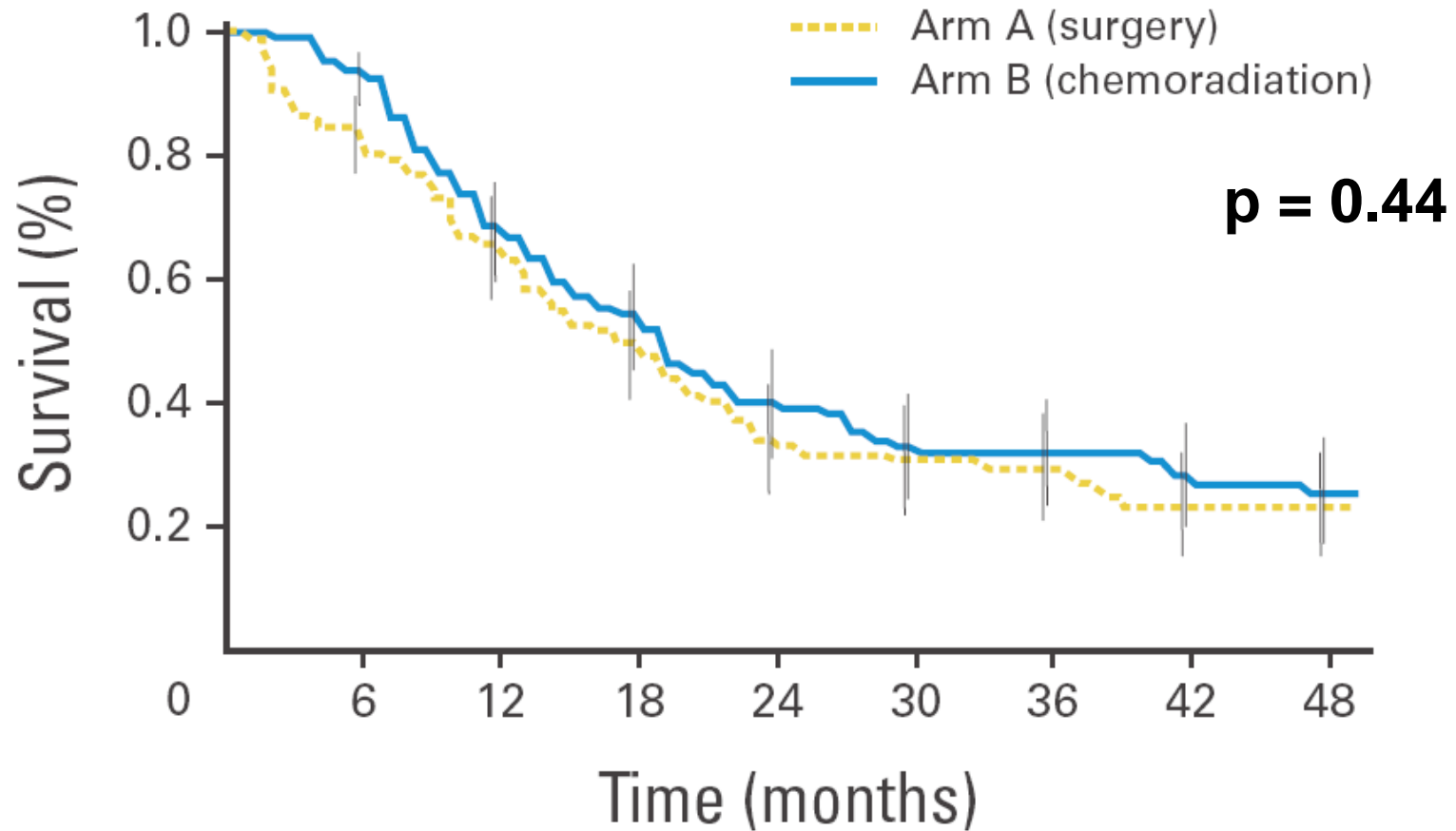
Induktions RT/CT (2xCDDP/5FU // 46 Gy) → (PR/CR) →

Random  **boost (20Gy) // 1x C/5FU → 2x C/5FU**
Operation

N = 455; randomisiert: N = 259

FFCD9102

A



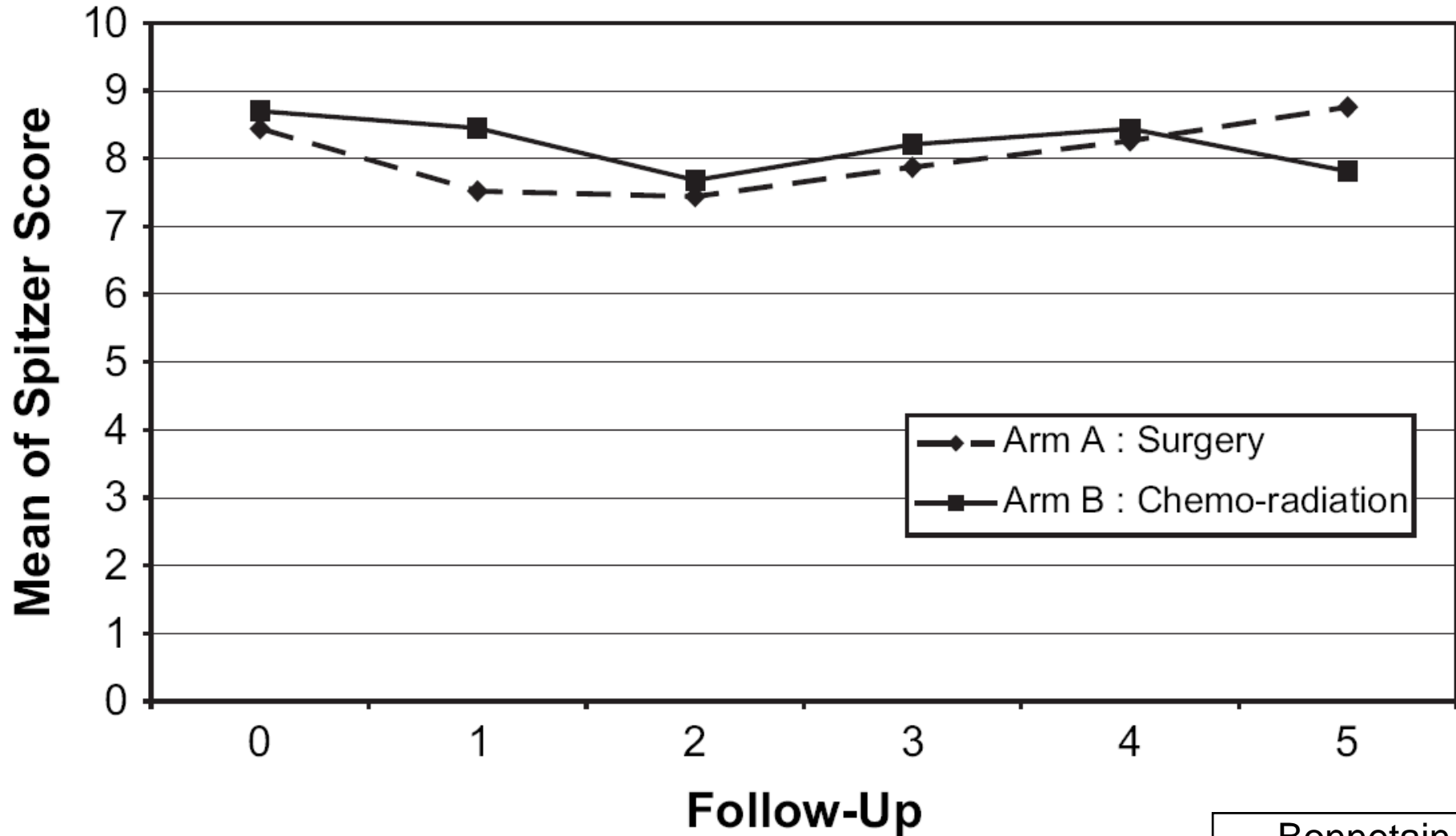
Patients at risk

Arm A (surgery)	129	108	79	51	31	25	23	17	13
Arm B (chemoradiation)	130	122	84	61	40	29	25	21	14

FFCD 9102

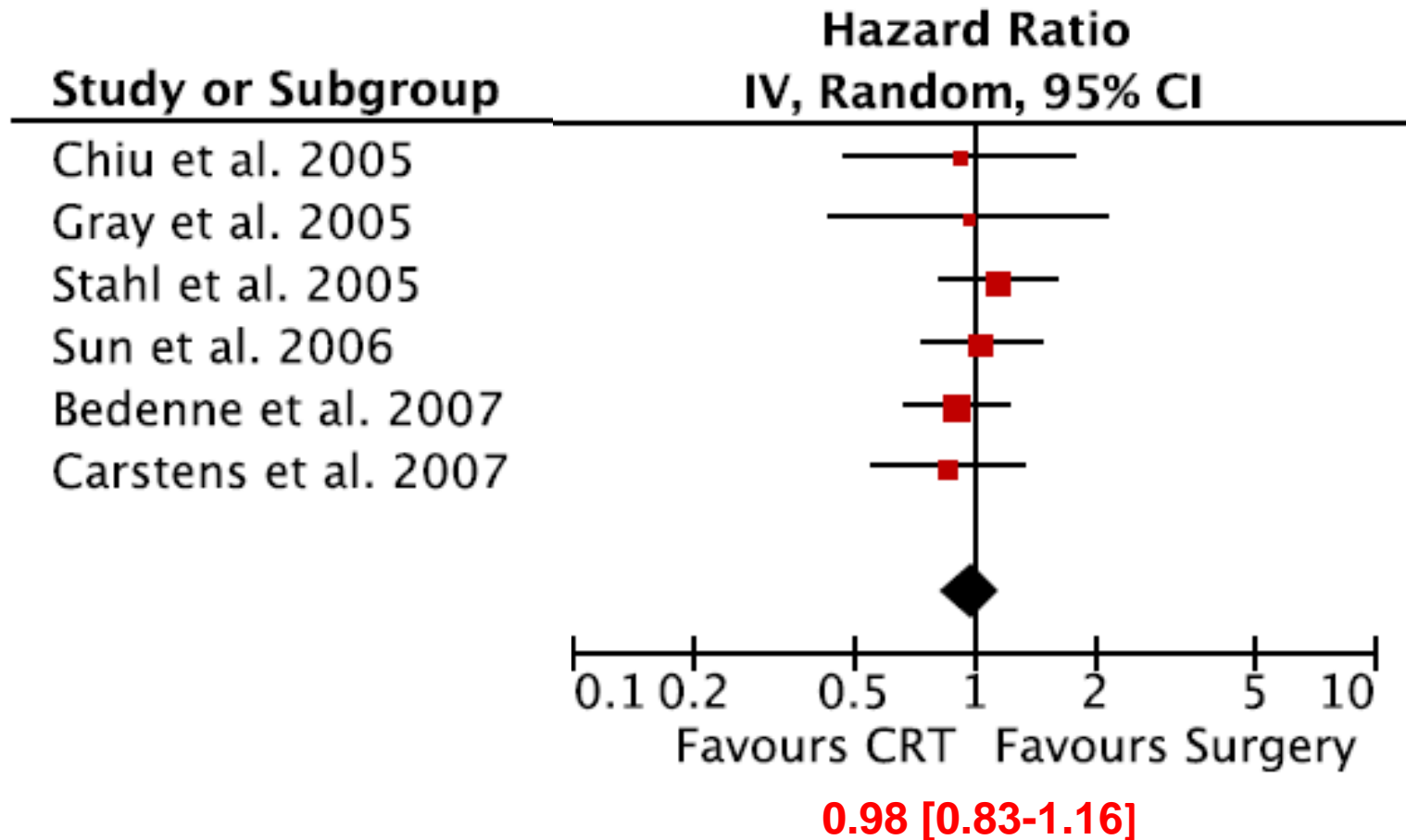
	RT/CT + Operation	def. RT/CT	p-Wert
Überleben 2 J	34%	40%	0.60
therapiebed. Mortalität 3 M	9%	1%	0.0001
loko-regionale Erstrezidive	34 %	43 %	0.001
Erstrezidiv: Fernmetastasen	39 %	29 %	0.24
Gesamtrezidive 2 J	57 %	60 %	0.23
palliative Prozeduren: Stent oder Dilatation	24 %	46 %	0.0005

FFCD9102 – Quality of life



Bonnetain et al.
Ann Oncol 2006

Radiotherapie vs. Operation beim Ösophaguskarzinom - Hazard Ratio Überleben -

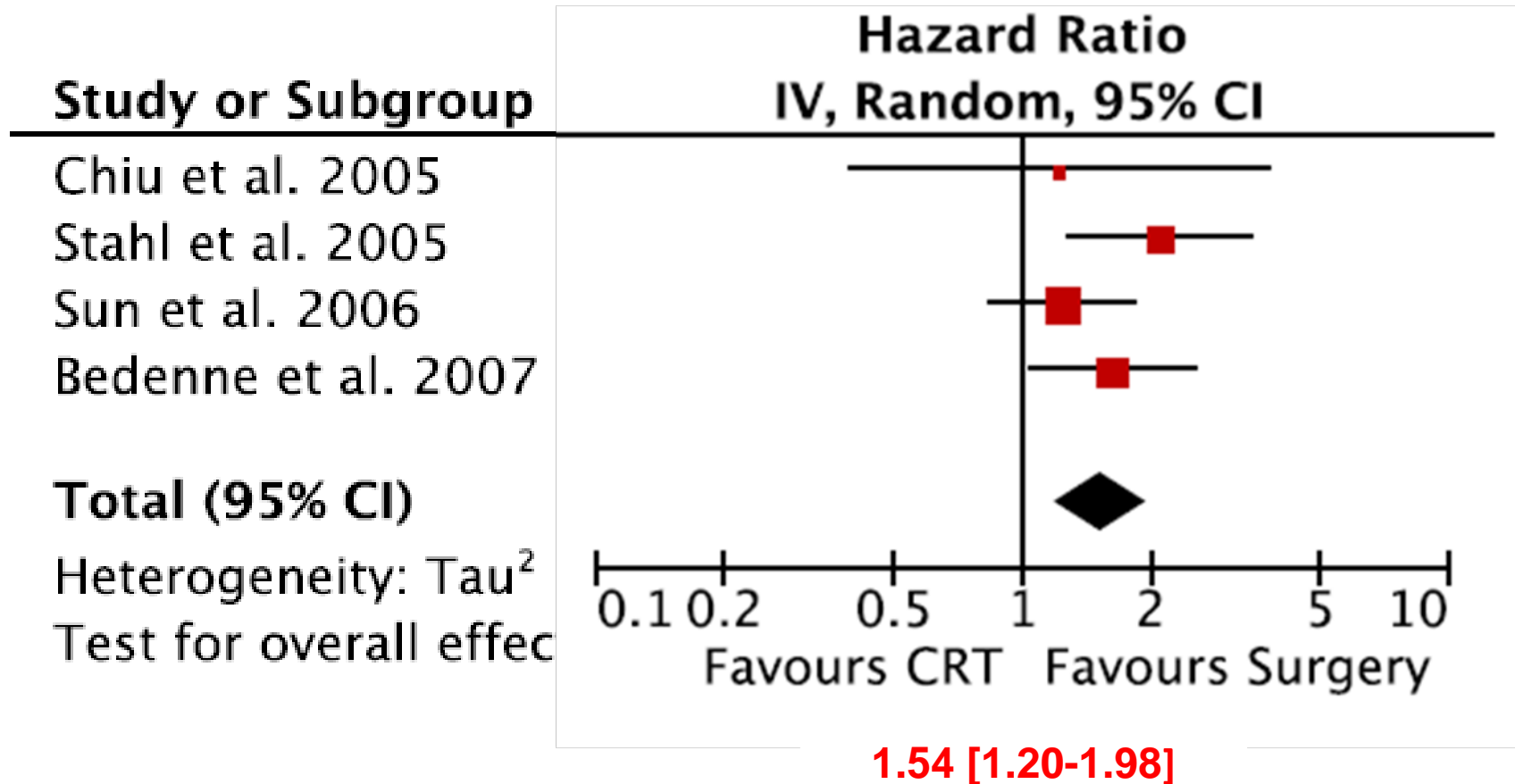


RT/CTx vs. Chirurgie in multimodalen Konzepten

Studie	Histologie	Stadium	N	Überleben (3J)
Bedenne et al. 2007				
46 Gy II 5FU-C → PR → 20Gy II → 3x 5FU-C	SCC 89%	III	130	31%
Chirurgie	AC 11%		129	29%
Stahl et al. 2005				
3xFLEP → 40Gy II EP → 25Gy	SCC 100%	III	86	24%
3xFLEP → 40Gy II EP → Chirurgie			86	31%
Gray et al. 2005				
45 Gy II 5FU-T-C → 20Gy II T-C	SCC 25%	I – III (38%)	29	51%
Chirurgie	AC 75%		29	49%
Carstens et al. 2007				
64 Gy II 3x5FU-C	SCC 52%	I – III (55%)	46	29%
Chirurgie	AC 11%		45	23%
Yu et al. 2006				
69 Gy late BID	SCC 100%	I - III	134	62%
Chirurgie			135	56%
Chiu et al. 2005				
60 Gy II 2 x 5FU-C	SCC 100%	I - III	36	58% (2J)
Chirurgie			44	55% (2J)

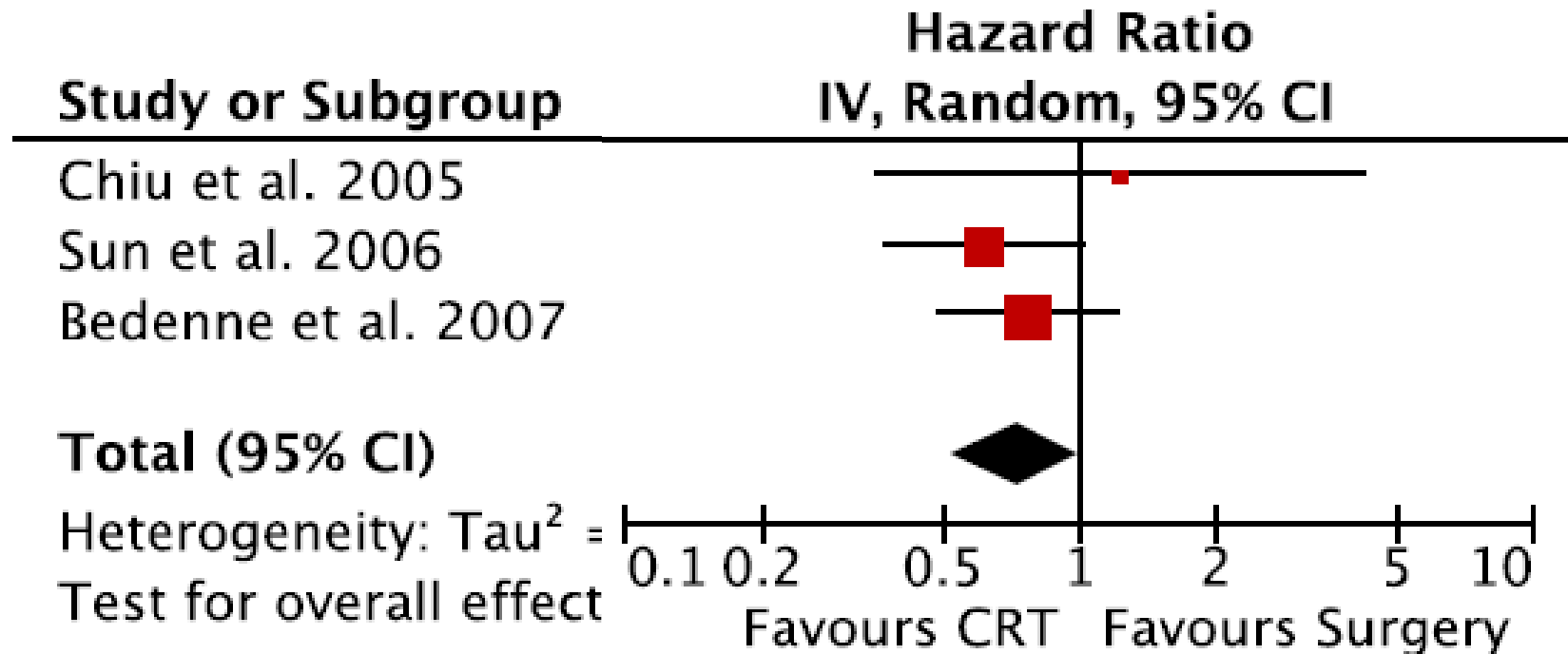
Radiotherapie vs. Operation beim Ösophaguskarzinom

- Hazard Ratio Ioko-regionales Rezidiv -



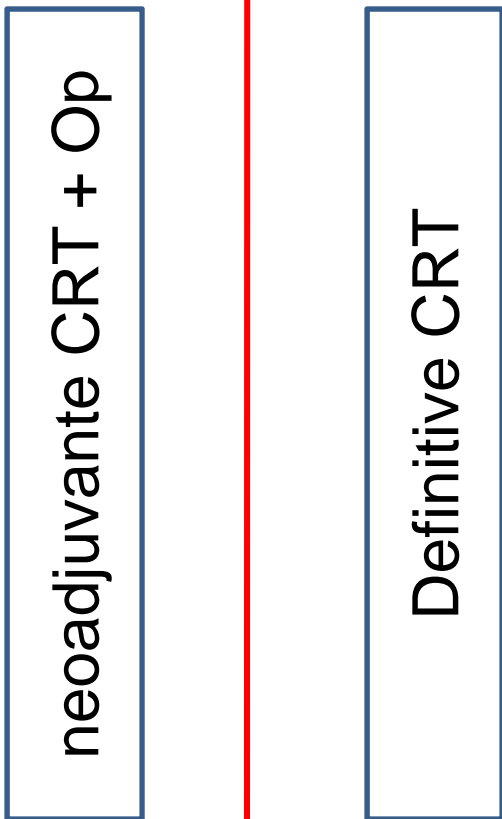
Radiotherapie vs. Operation beim Ösophaguskarzinom

- Hazard Ratio Fernmetastasen -

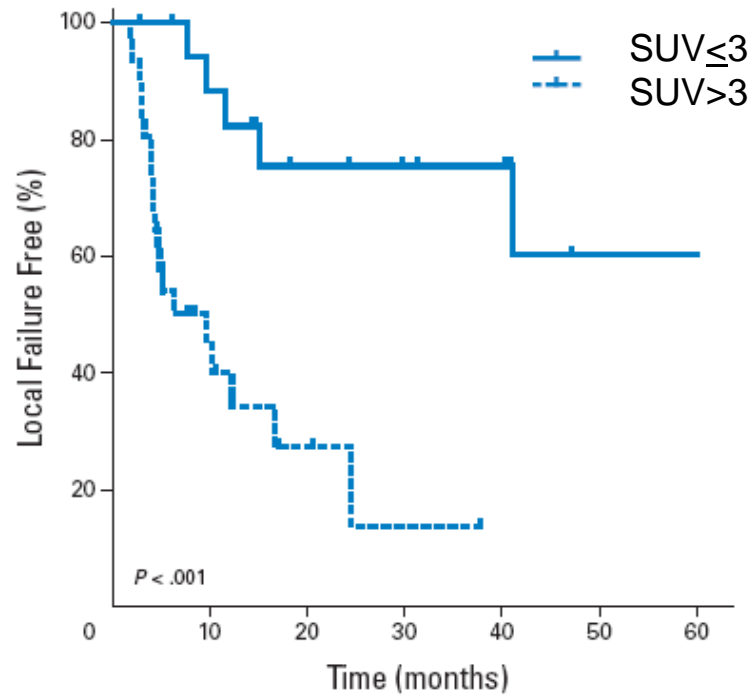
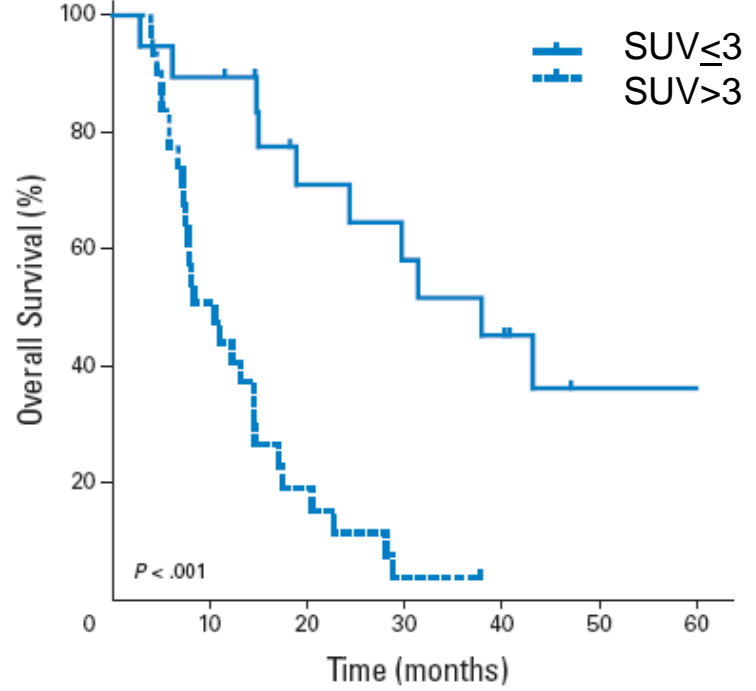
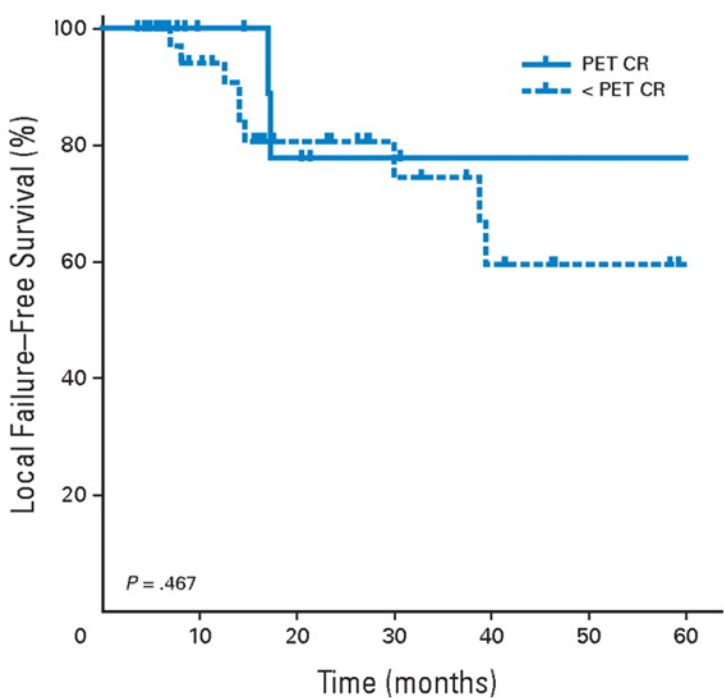
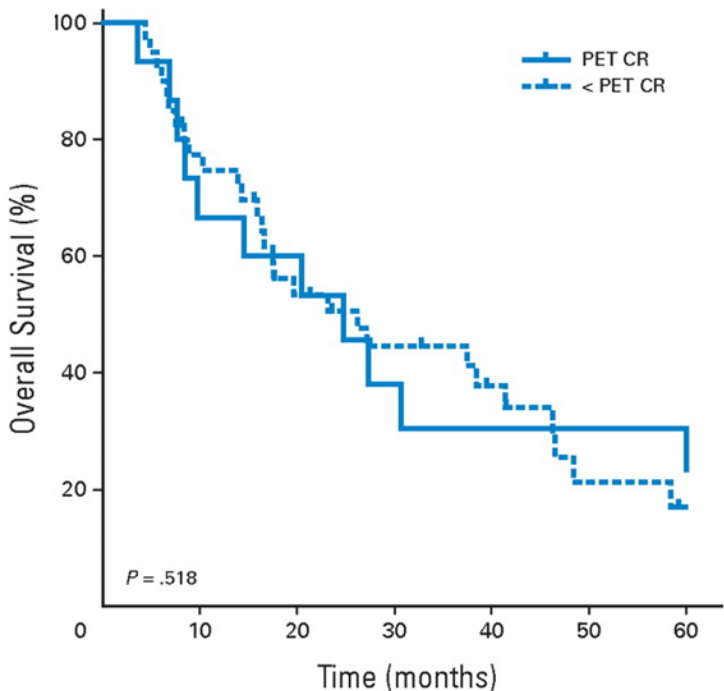


0.72 [0.52-1.01]

FDG-Response nach Radiochemotherapie



Monjazer
JCO 2010





Neoadjuvante RT/CT beim Adenoca. des ÖGÜ

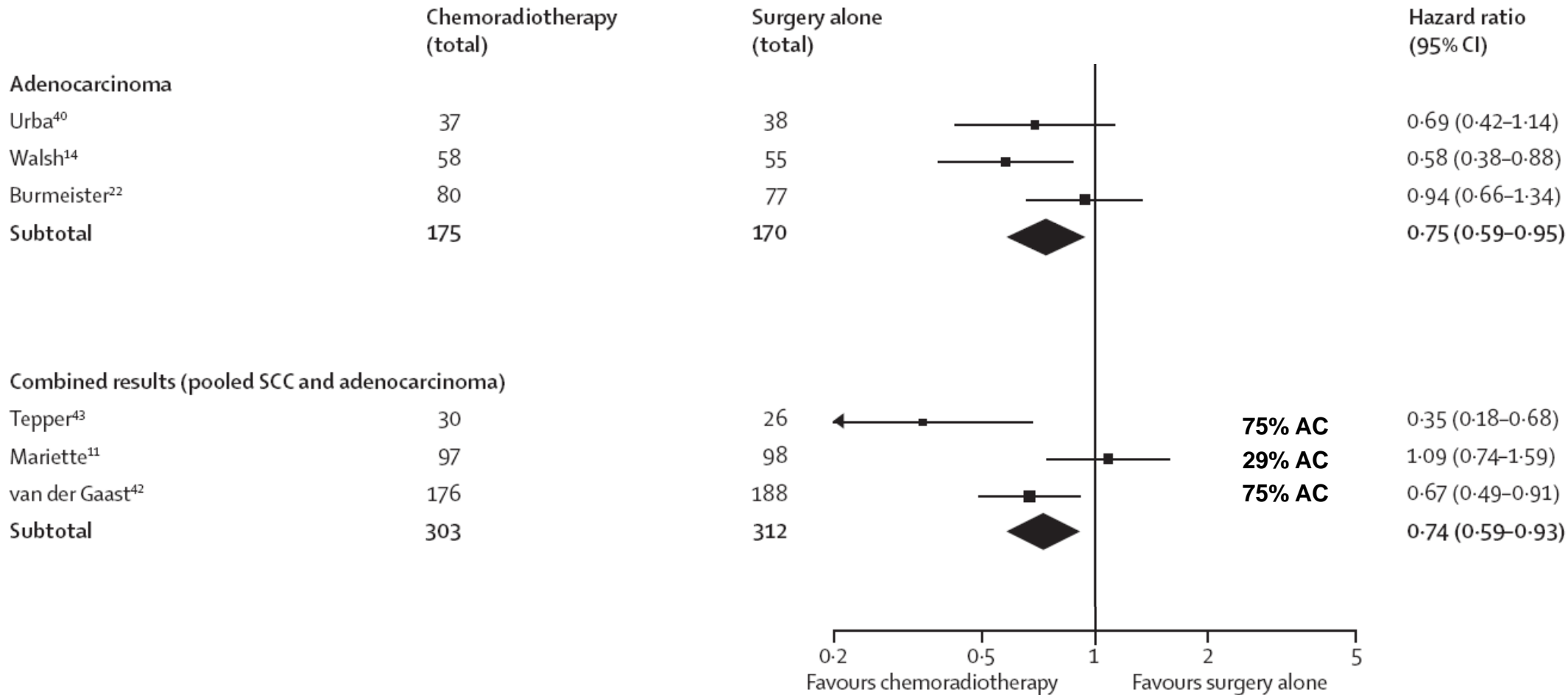
Martin Stuschke



S3 Leitlinie: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs

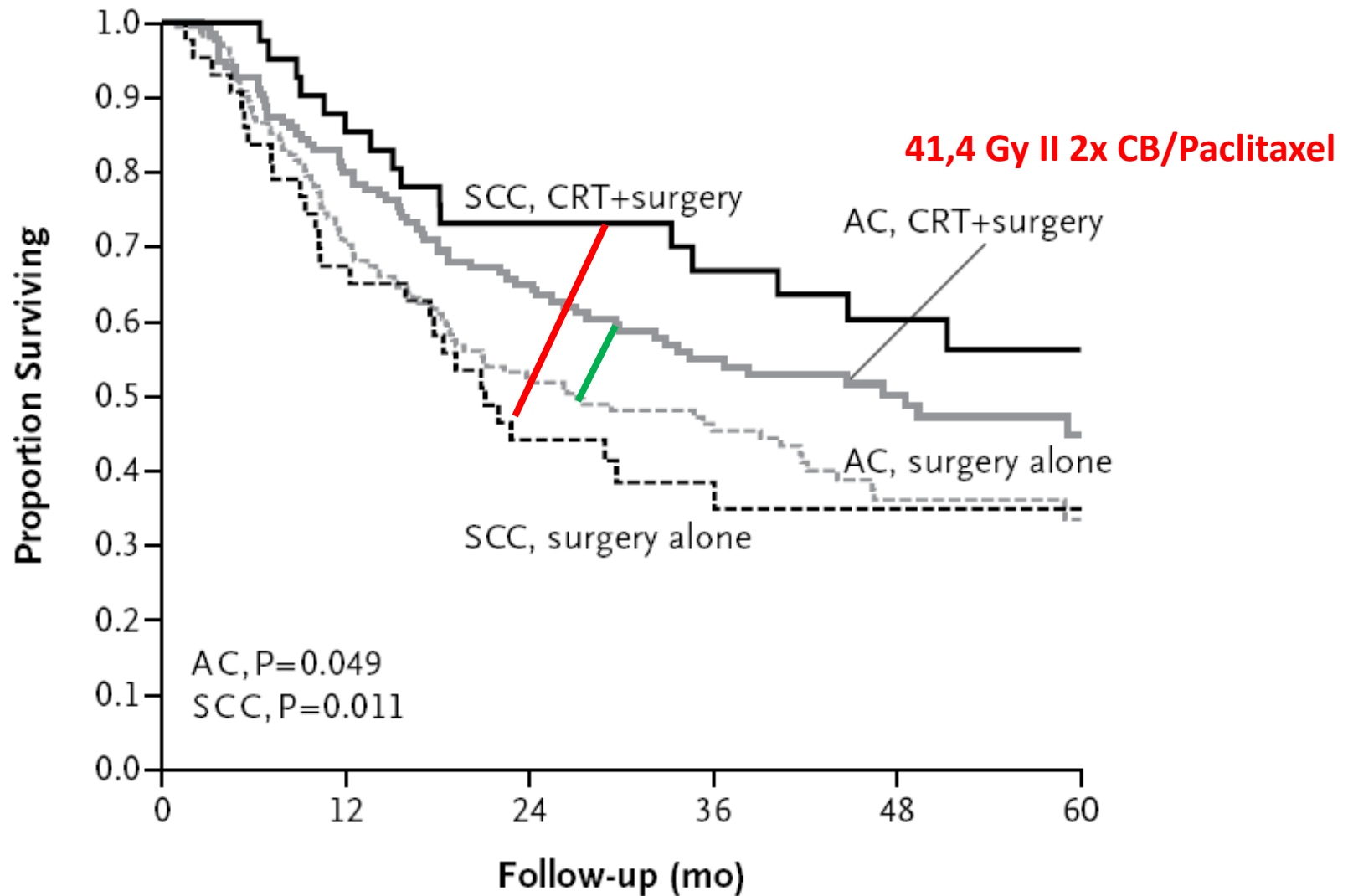
67.	Empfehlung
Empfehlungsgrad A/B	Beim lokalisierten Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs der Kategorien uT3 und resektablen uT4 Tumoren <i>soll/sollte</i> eine perioperative Chemotherapie oder eine neoadjuvante Radiochemotherapie durchgeführt werden.
Level of Evidence 1 b	perioperative Chemotherapie de Novo: (239) (324) (327) (328) (329) (334) (337) (338) (339) (331)
Level of Evidence 1 a-	neoadjuvante Radiochemotherapie de Novo: (324) (326) (336, 340) (338) (341) (342) (343) (344) (345) (346) (347) (348) (349) (344, 350) (351)

Nutzen der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Adenokarzinom des Ösophagus



Cross Studie zur neoadjuvanten RT/CTx

Überleben nach Therapiearm und Histologie



Randomisierte Studien zur neoadjuvanten RT/CTx beim
Adenokarzinom des Ösophagus und des ÖGÜ

Studie	OP - Mortalität		Dosis	CTx
	CRT-S	S		
Walsh 1996	4/51	2/55	40 Gy/ 2,7 Gy/F	CDDP / 5FU
Urba 2001	1/47	2/50	45 Gy/ 1.5 Gy/F	CDDP / 5FU/ Vbl
Burmeister 2005	5/105	6/110	35 Gy/ 2.33 Gy/F	CDDP/5FU
Tepper 2008	0/24	1/24	50,4 Gy/ 1,8 Gy/F	CDDP / 5FU
VanHagen 2012	6/168	8/186	41,4 Gy/ 1,8 Gy/F	CBDCA / P

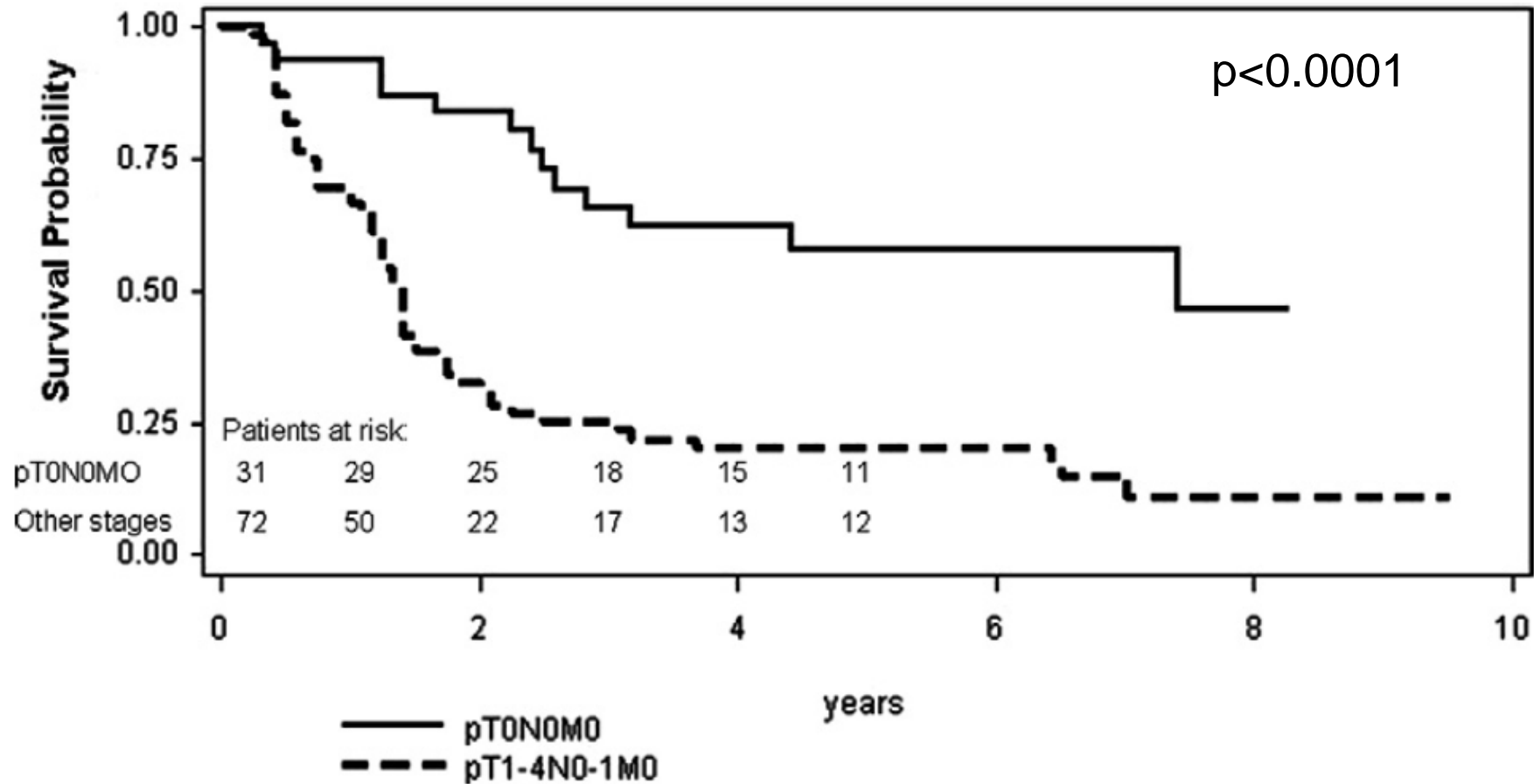
16 / 395 19 / 425 p=0.77

Randomisierte Studien zur neoadjuvanten RT/CTx beim Adenokarzinom des Ösophagus und des ÖGÜ

Studie	Pathol. CR		Dosis	CTx
	N/all	[%]		
Walsh 1996	13/58	22%	40 Gy/ 2,7 Gy/F	CDDP / 5FU
Urba 2001	14/50	28%	45 Gy/ 1.5 Gy/F	CDDP / 5FU/ Vbl
Burmeister 2005	6/80	8%	35 Gy/ 2.33 Gy/F	CDDP / 5FU
Tepper 2008	10/30	33%	50,4 Gy/ 1,8 Gy/F	CDDP / 5FU
Stahl 2009	7/60	12%	30 Gy/ 2 Gy/F	CDDP / FU / FA CDDP / E
VanHagen 2012	28/134	21%	41,4 Gy/ 1,8 Gy/F	CBDCA / P

78 / 412 19%

Prognosefaktor pCR beim operierten Patienten nach neoadjuvanter RT/CTx



Randomisierte Studien zur neoadjuvanten RT/CTx beim Adenokarzinom des Ösophagus und des ÖGÜ

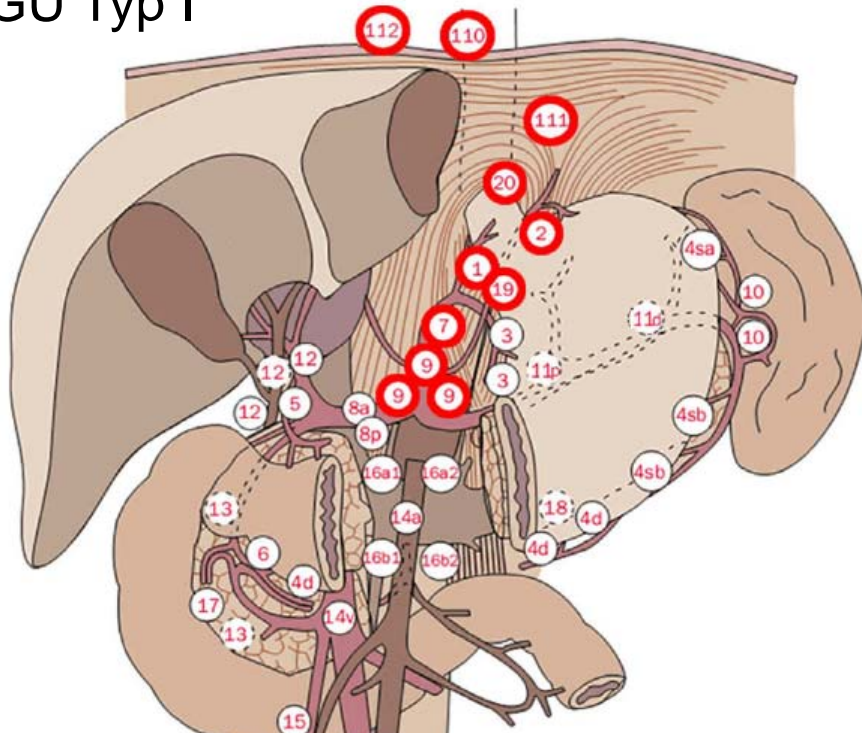
Studie	Kurative Resektion		Dosis	CTx
	CRT-S	S		
Walsh 1996	88%	100%	40 Gy/ 2,7 Gy/F	CDDP/5FU
Urba 2001	90%	90%	45 Gy/ 1.5 Gy/F	CDDP/5FU/ Vbl
Burmeister 2005	80%	80%	35 Gy/ 2.33 Gy/F	CDDP/5FU
Tepper 2008	73%	88%	50,4 Gy/ 1,8 Gy/F	CDDP/5FU
vanHagen 2012	94%	87%	41.4 Gy/ 1,8 Gy/F	CBDCA / P

85%

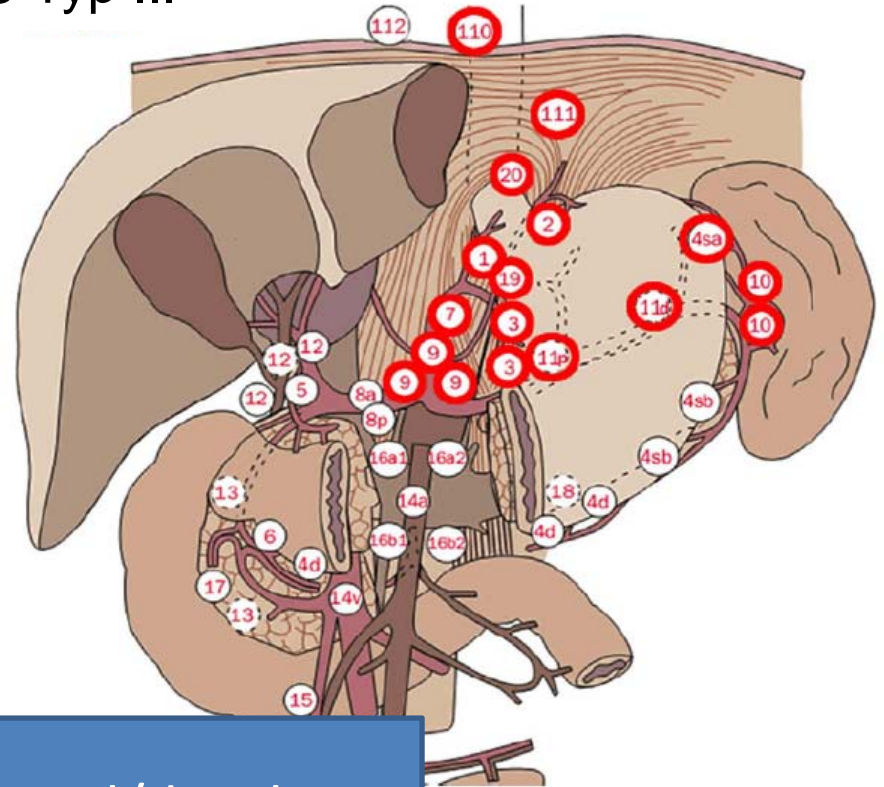
89%

EORTC-ROG Guidelines für das klinische Zielvolumen beim Adenokarzinom des ÖGÜ

ÖGÜ Typ I



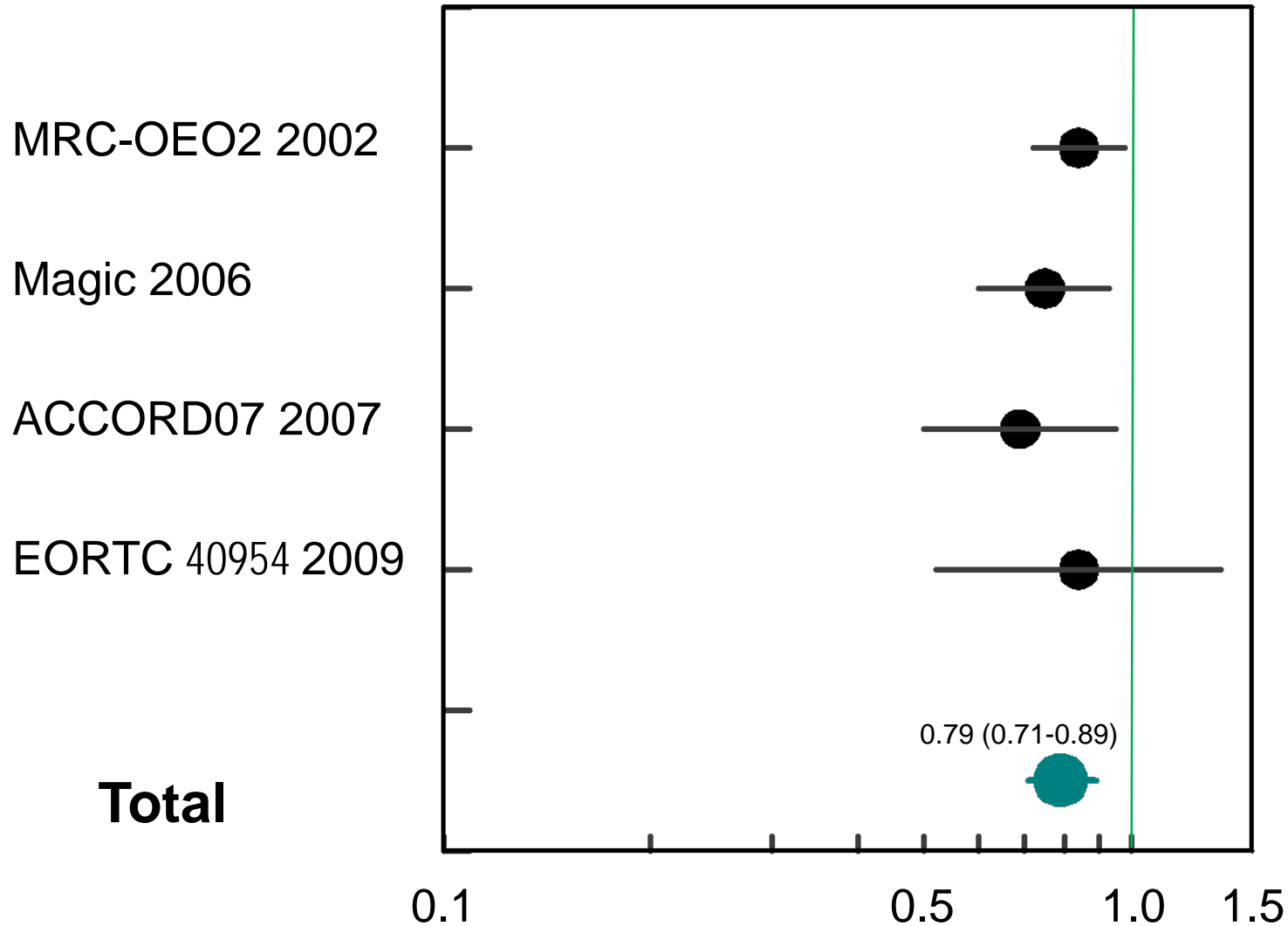
ÖGÜ Typ III



Cross Studie nur: PTV=GTV + 4 cm proximal/distal
+ 1.5 cm radial

Matzinger
2009

Neoadjuvante CTx beim AdenoCa. des Ösophagus



Randomisierte Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Adenokarzinom des Ösophago-Gastralen-Übergangs

Studie	Pathol. CR		CTx
		[%]	
MRC-OEO2 2002	14/400	3,5%	CDDP/5FU
Magic 2006	0/253	0%	ECF
ACCORD07 2007	3/113	3%	CDDP/5FU
EORTC 40954 2009	5/70	7%	CDDP/5FU/FA

22/836 2.6%

Randomisierte Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Adenokarzinom des Ösophago-Gastralen-Übergangs

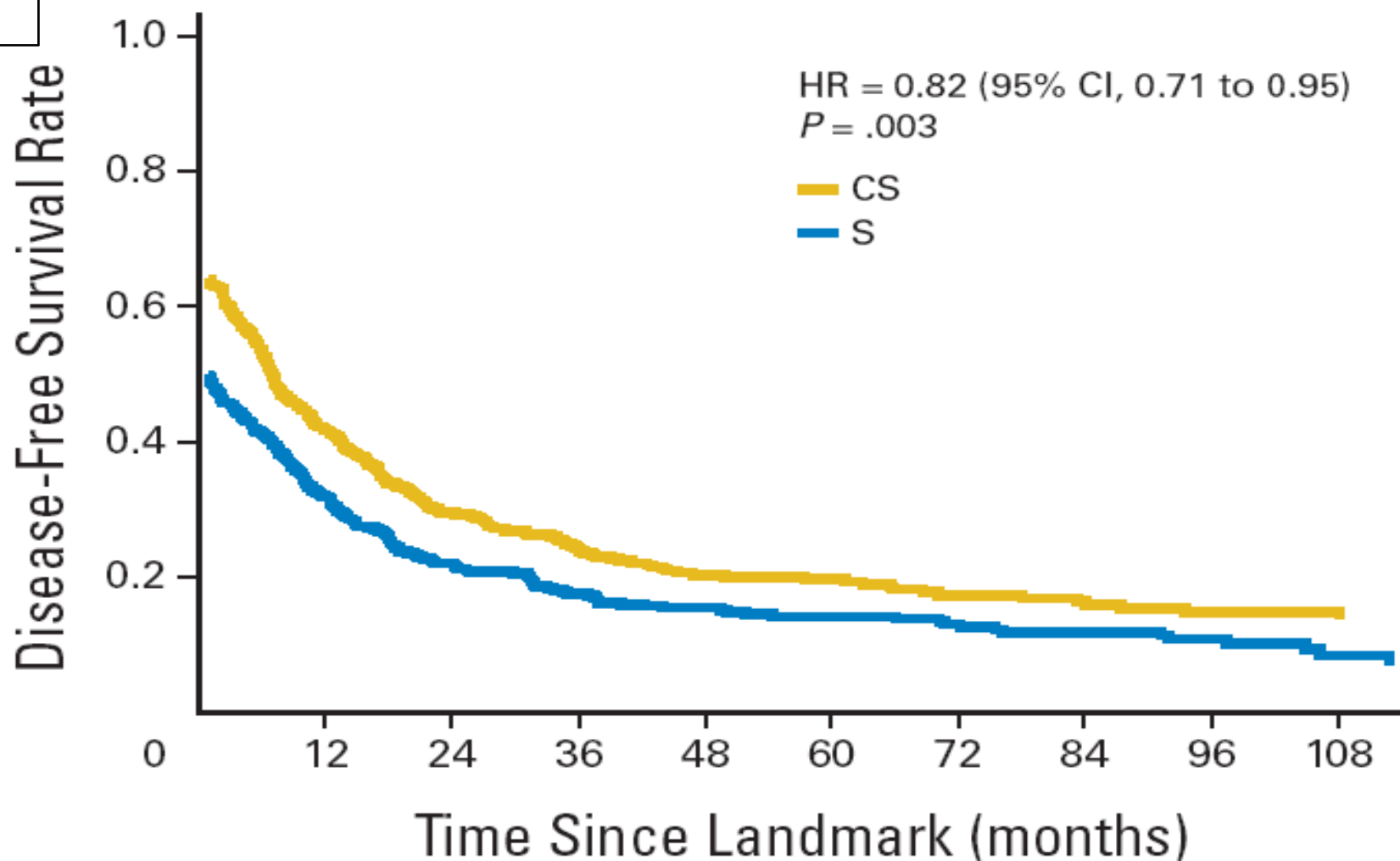
Studie	Kurative Resektion (R0-R1)		CTx
	CT-S	S	
MRC-OEO2 2002	84%	72% <i>p<0.001</i>	CDDP/5FU
Magic 2006	76%	69% <i>n.s.</i>	ECF
ACCORD07 2007	88%	78% <i>p=0.01</i>	CDDP/5FU
EORTC 40954 2009	94%	88% <i>n.s.</i>	CDDP/5FU/FA

87%

77%

p<0.0001

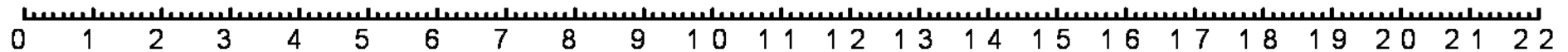
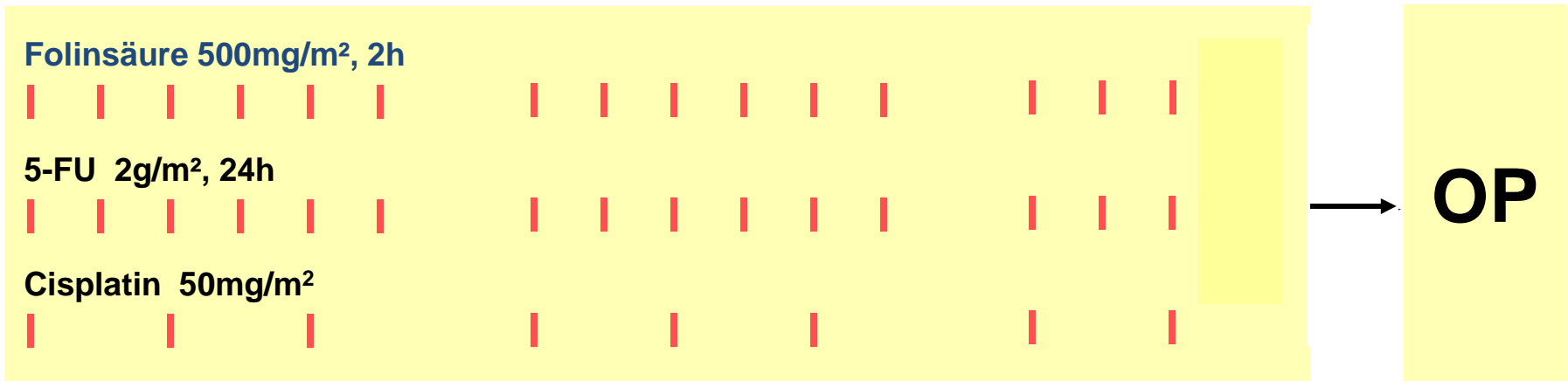
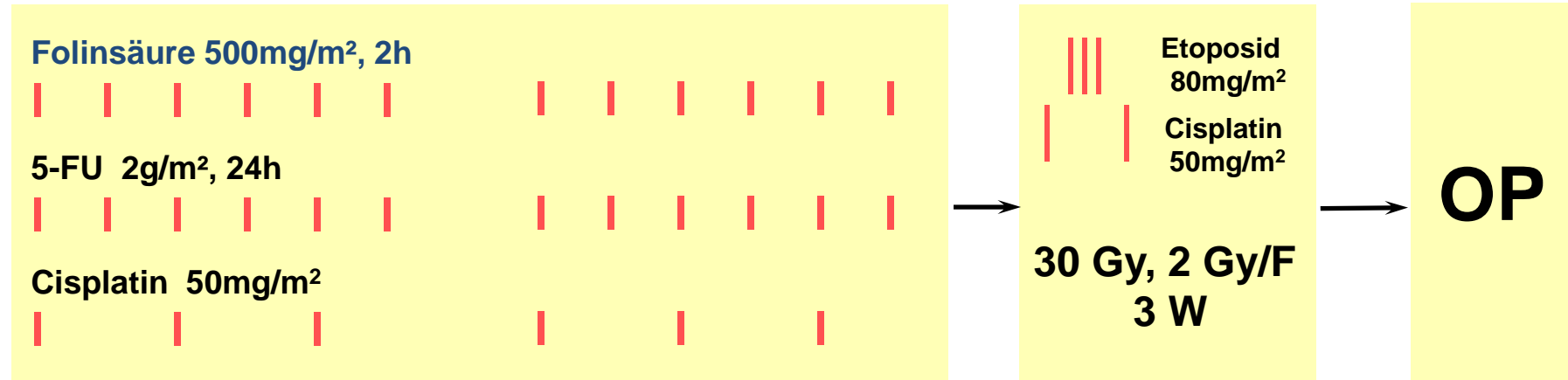
Allum et al.
MRC OEO2
JCO 2009



No. at risk

S	402	121	83	65	50	41	32	26	17	8
CS	400	162	115	85	67	54	41	33	21	14

Adenokarzinome: distaler Ösophagus –Kardia (n=119)



Woche

Stahl et al. ASCO 2007

Phase III Studie zur präoperativen CT vs. RT/CT beim fortgeschrittenen Adenoca. des Ösophago-gastralen Übergangs

	CT		CT/RT
Pathol. komplette Remission	2 %		12%
ypN0	31%		48%
R0-Resektionen	70%		72%
3-Jahre-Überleben	28%	p=0,07	42%

histopathologischen Remission nach einer Drittgeneration-CTx und Strahlentherapie

	PCR-Rate (SCC)	PCR-Rate (AC)
2x CBDCA / Paclitaxel weekly II 41,4 Gy Phase III, Cross, vanHagen et al. NEJM 2012	44%	21%
Oxali/Docetaxel weekly/Cape II 45 Gy Phase II, Spigel et al. JCO. 2010		49% (69% AC)
2x Cis/5-FU II 58,5 Gy concomittant Boost Retrospectiv, Boston, Roof et al. IJROBP 2006		46% (68 %AC)
2x Cis/5-FU/Paclitaxel II 58,5 Gy concomittant Boost Retrospectiv, Boston, Roof et al. IJROBP 2006		37% (82% AC)
CDDP/Irinotecan weekly II 50,4 Gy Phase II, Ilson et al. Cancer 2011		16% (75% AC)

histopathologischen Remission nach einer Drittgeneration-CTx + Cetuximab und Strahlentherapie

	PCR-Rate (SCC)	PCR-Rate (AC)
1xCDDP/Docetaxel Cetuximab -> CDP II 45 Gy SAKK 74/06, Ruhstaller et al. JCO 2011	38%	27%
2xFolfox4/Cetuximab -> Cetuximab II 50,4 Gy Phase II, De Vita et al. Br.J.Cancer 2011	20% (68% SCC)	
2x Cis/Irinotecan/Cetuximab -> 2xCICet II 50,4 Gy SWOG S0414, Tomblyn et al. JTO 2012	48%/29%/10% (52% SCC)	Grad 3/4/5 Tox

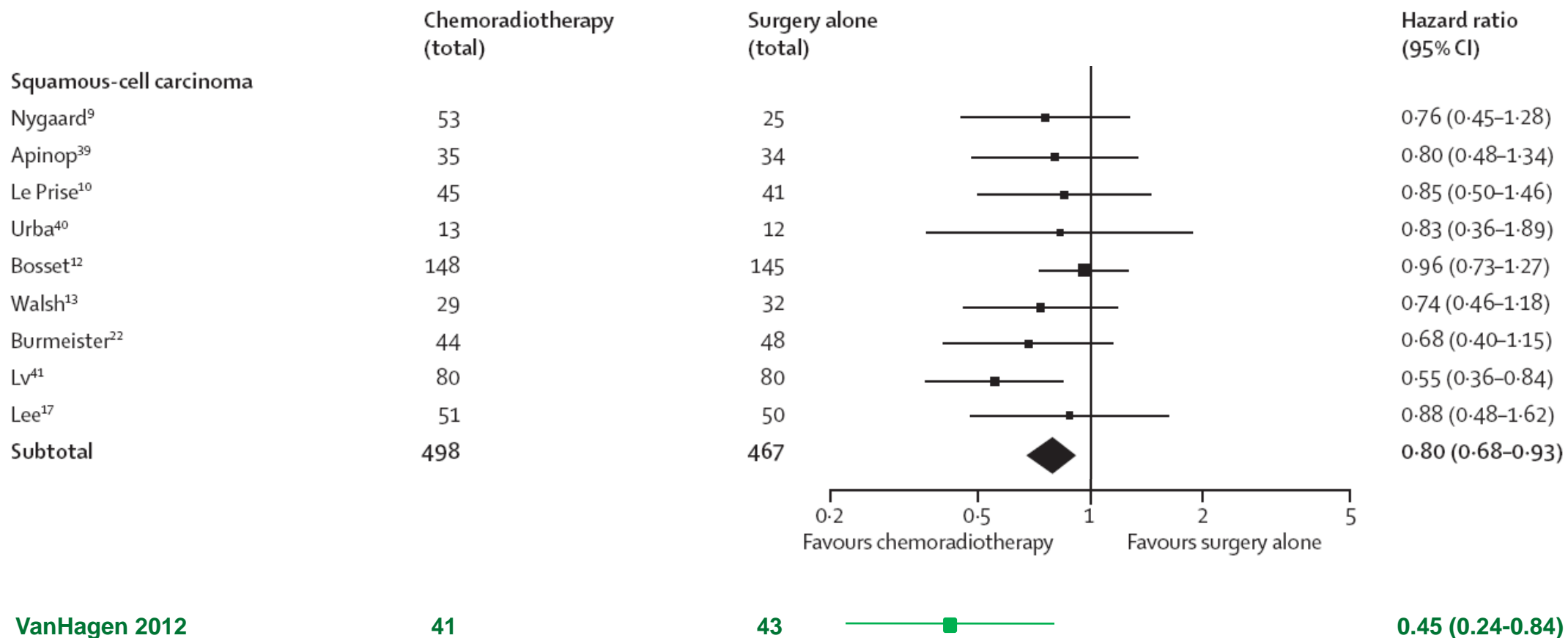


Neoadjuvante RT/CT beim SCC des Ösophagus

Martin Stuschke

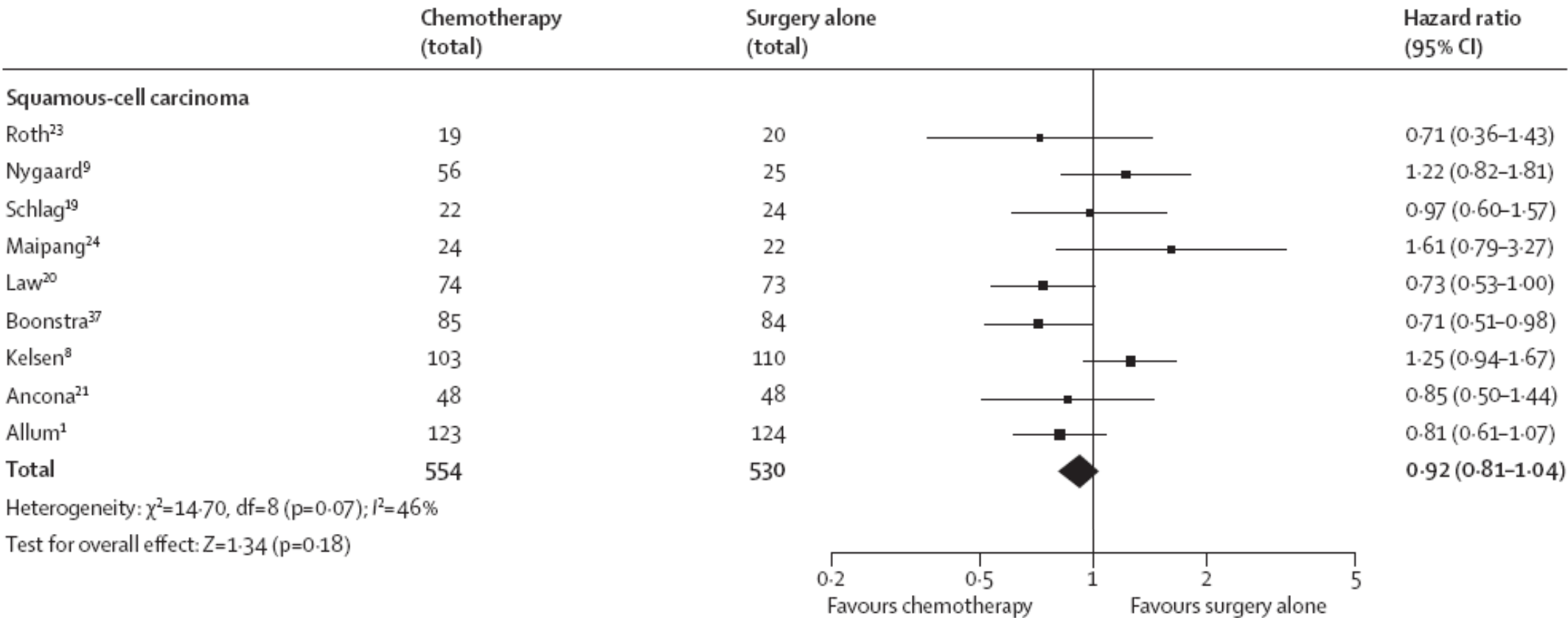


Nutzen der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus



Sjoquist et al.
Lancet Oncol 2011

Nutzen der neoadjuvanten CTx beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

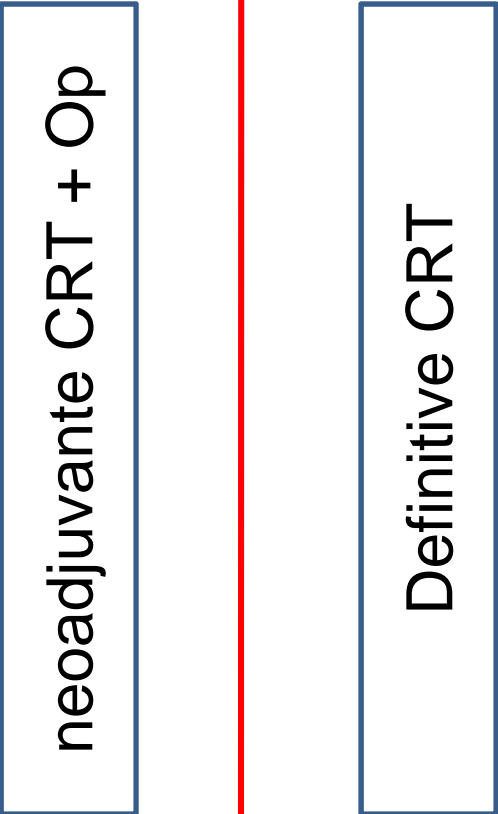


Postoperative Letalität nach neoadjuvanter RT/CTx beim Plattenepithel des Ösophagus

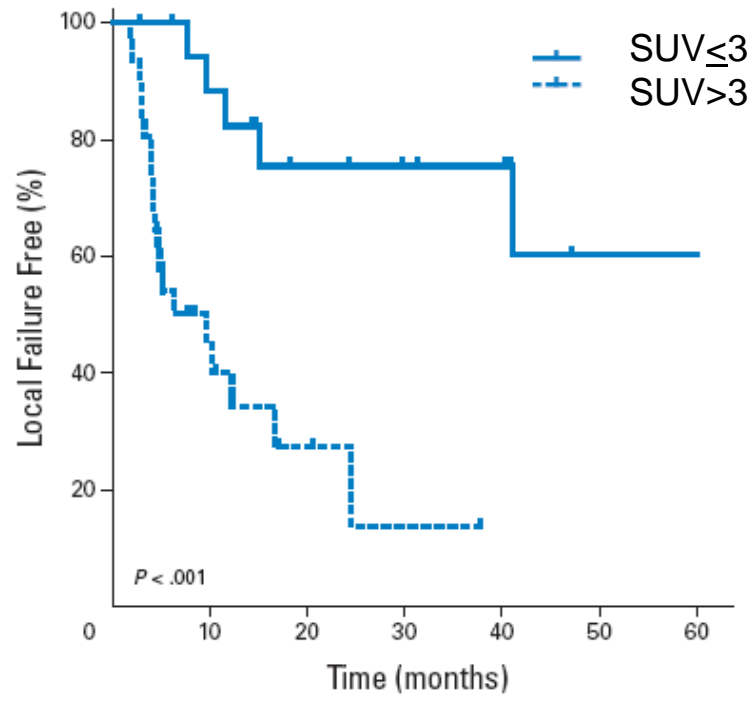
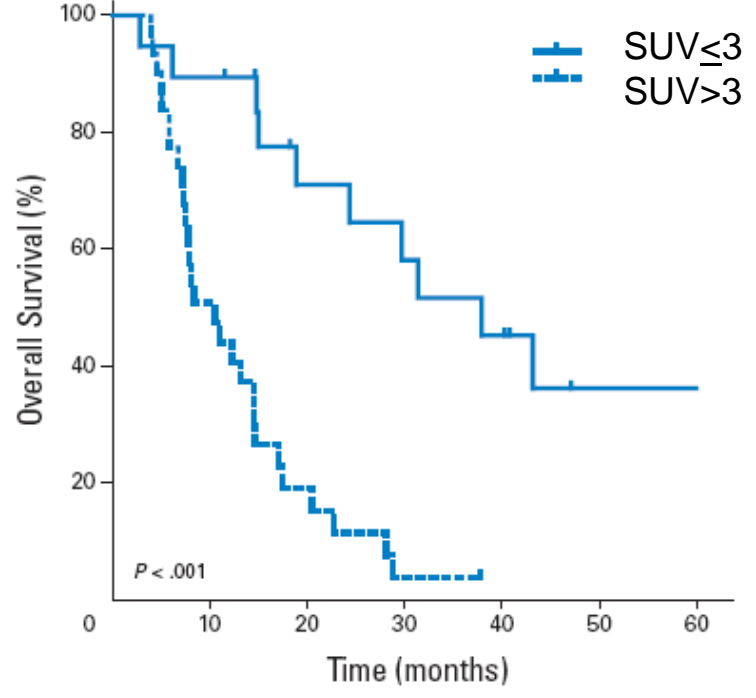
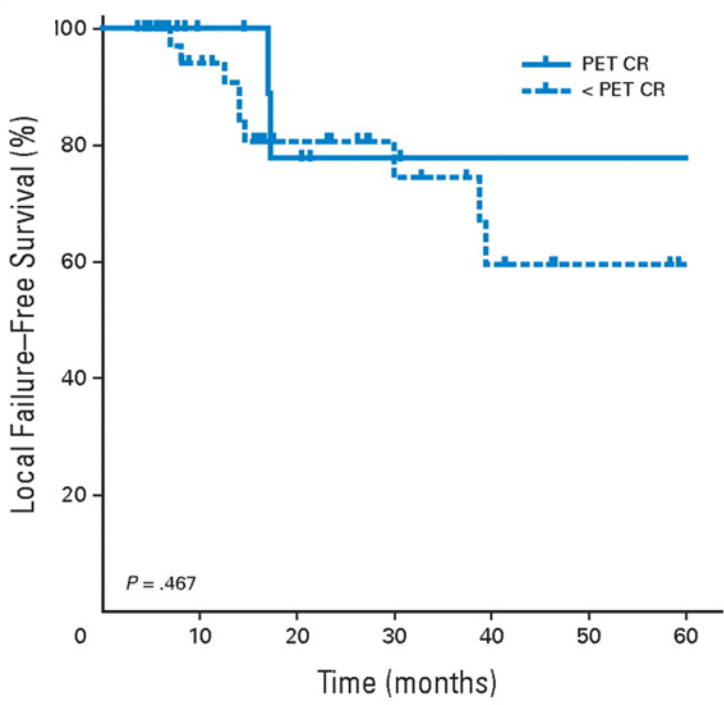
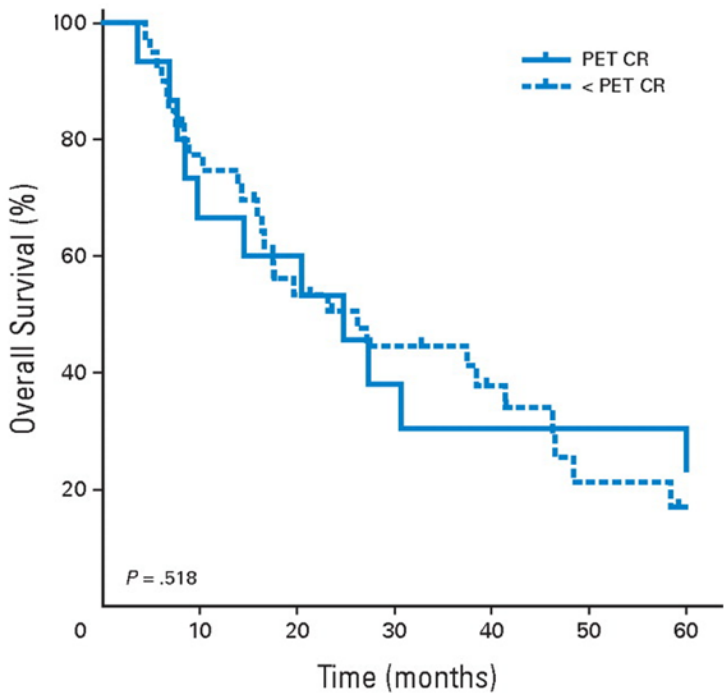
Studie	Odds Ratio (95%-CI) Mit der Operation assoziierte Mortalität
Nygaard et al. 1992 [1]	2,03 (0,59–6,95)
Apinop et al. 1994 [3]	1,38 (0,35–5,39)
Le Prise et al. 1994 [2]	1,22 (0,23–6,46)
Walsh et al. 1996 [4]	2,26 (0,40–12,9)
Bosset et al. 1997 [5]	3,71 (1,33–10,4)
Law et al. 1998 [6]	1,0
Walsh et al. 2000 [7]	1,16 (0,42–3,23)
Urba et al. 2001 [8]	0,52 (0,05–5,95)
Burmeister et al. 2002 [9]	
Lee et al. 2004 [10]	1,38 (0,08–22,9)
Metaanalyse	1,80 (1,12–2,90) p=0,016
Lv 2010	1.0
Mariette 2010	6.92 (0.81-59)

Stuschke u. Sarbia
Onkologe 2004

FDG-Response nach Radiochemotherapie



Monjazez
JCO 2010



Definitive Radiochemotherapie mit der Option einer Salvage-Operation

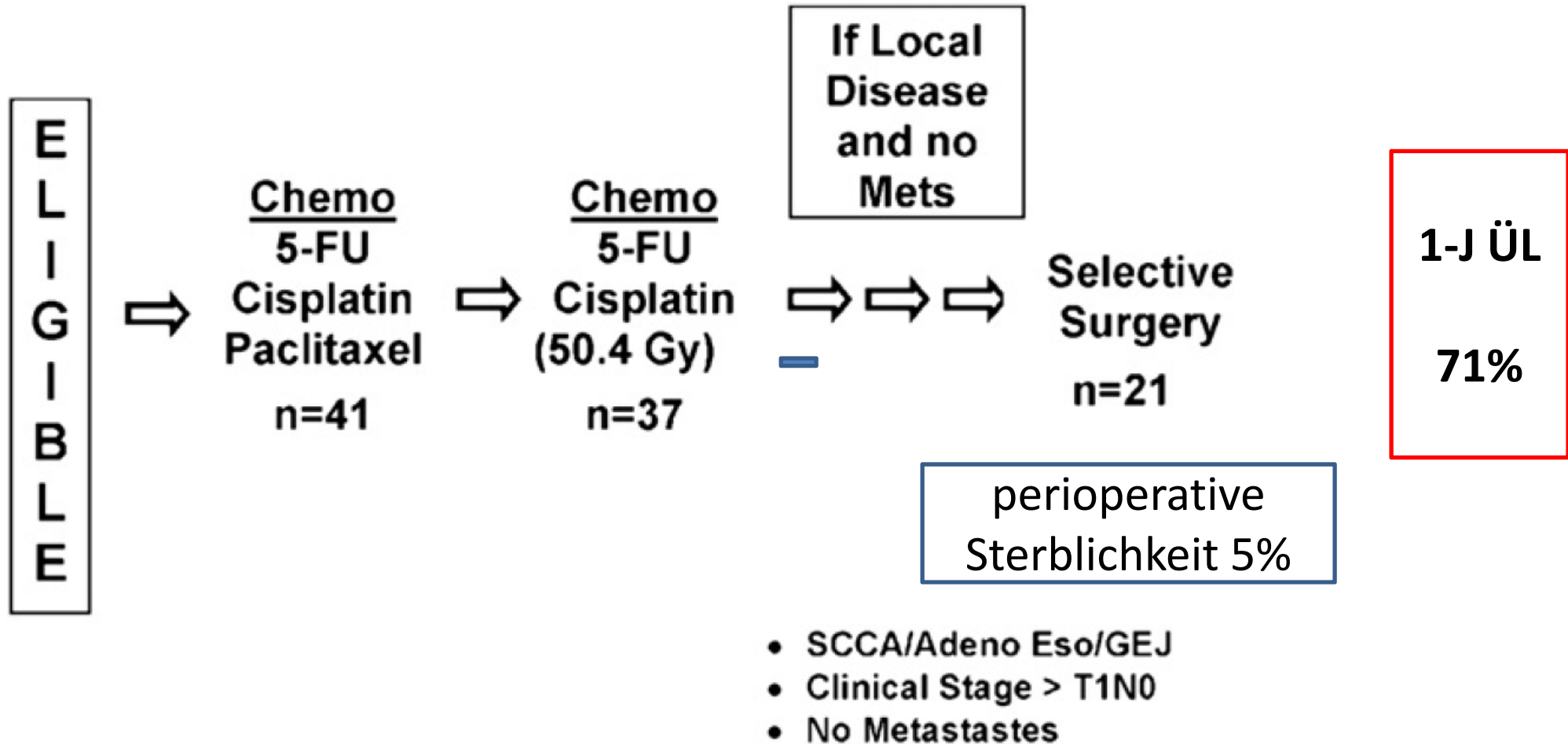


Fig. 1

3 0246 treatm

Stadium I Tumore

Leitlinie der JASTRO zu Strahlentherapie von T1-Karzinomen

Author	No. of cases	Disease stage	Local control rate		Overall survival rate	
			External radiation monotherapy	Combined intracavitary radiation	2-year	5-year
Okawa (1995) ^a	115	T1a, T1b	72%	85%	75%	39%
Akagi (1999)	35	T1a, T1b	–	74%	–	38%
Nishimura (1999)	21	T1a, T1b	45% (2 years)	85% (2 years)	–	76%
Nemoto (2000) ^a	78	T1b	66%	–	73%	45%
Nemoto (2001) ^a	95	T1b	No difference	–	72%	42%
Kodaira (2003)	33 ^b	T1a, T1b	–	–	74%	–
Sai (2005)	34	T1a, T1b	54% (2 years)	79% (2 years)	70%	59%
Ishikawa (2005)	38	T1a, T1b	78%	90%	80%	61%
Shioyama (2005)	29 ^b	T1a, T1b	No difference	–	81%	62%
Nemoto (2006) ^a	42 ^b	T1a	No difference	–	90%	–
	99 ^b	T1b	No difference	–	81%	–

T1a, mucosal carcinoma; T1b, submucosal carcinoma

Stellenwert eines Afterloading-Boosts nach definitiver perkutaner Radiotherapie // CTx

- **Der Nutzen eines Brachytherapie-boosts
bleibt unklar (NCCN 2012)**

RTOG 92-07 Studie

HDR Brachytherapie: 5 Gy in 1 cm Achsabstand

50 Gy + 3x5 Gy BT (4-6 mm bougie, HDR) II 4x 5FU/CDDP

Grad 5 tox.

8%

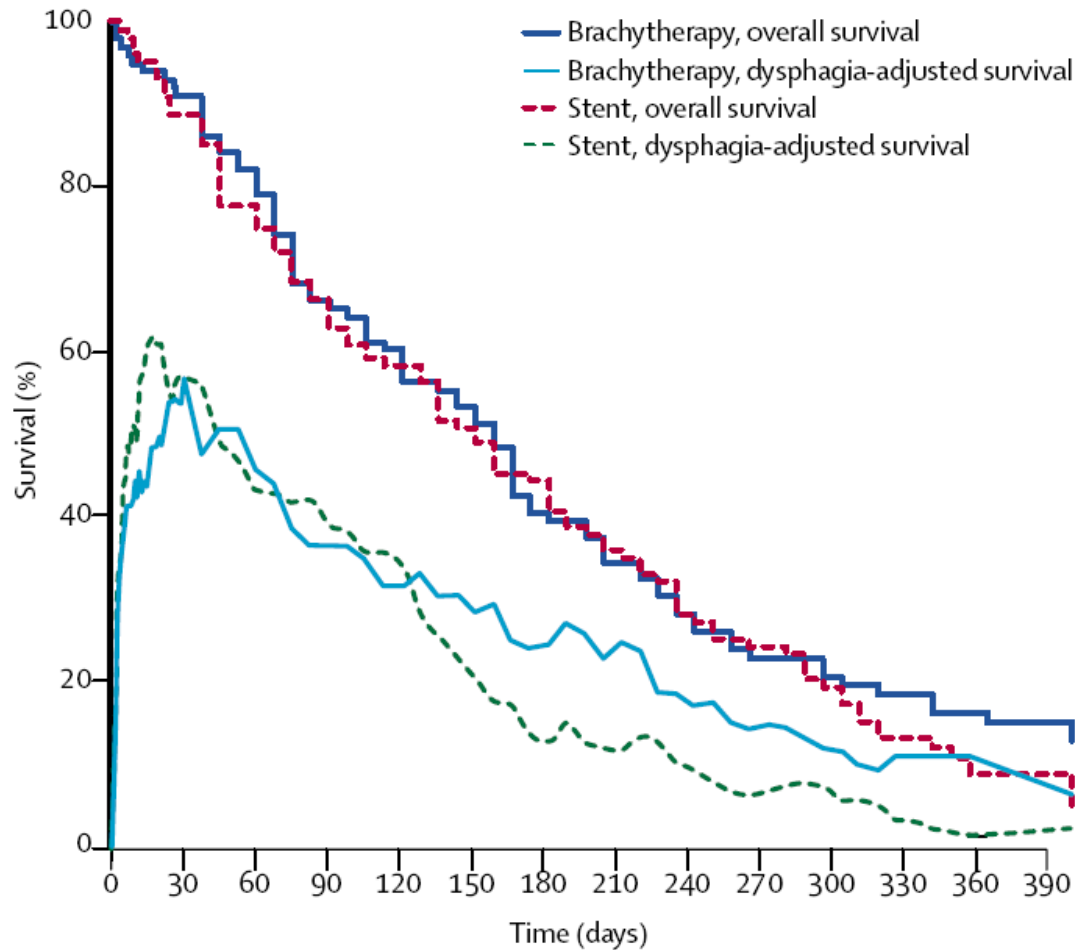
Therapie-bedingte Fisteln

12% (50% letal)

→ Katheter mit 4-6 mm Außendurchmesser sind zu klein. Dann ist die Mucosadosis zu hoch

Gaspar
IJROBP 1997

Niederländische Sirec Studie

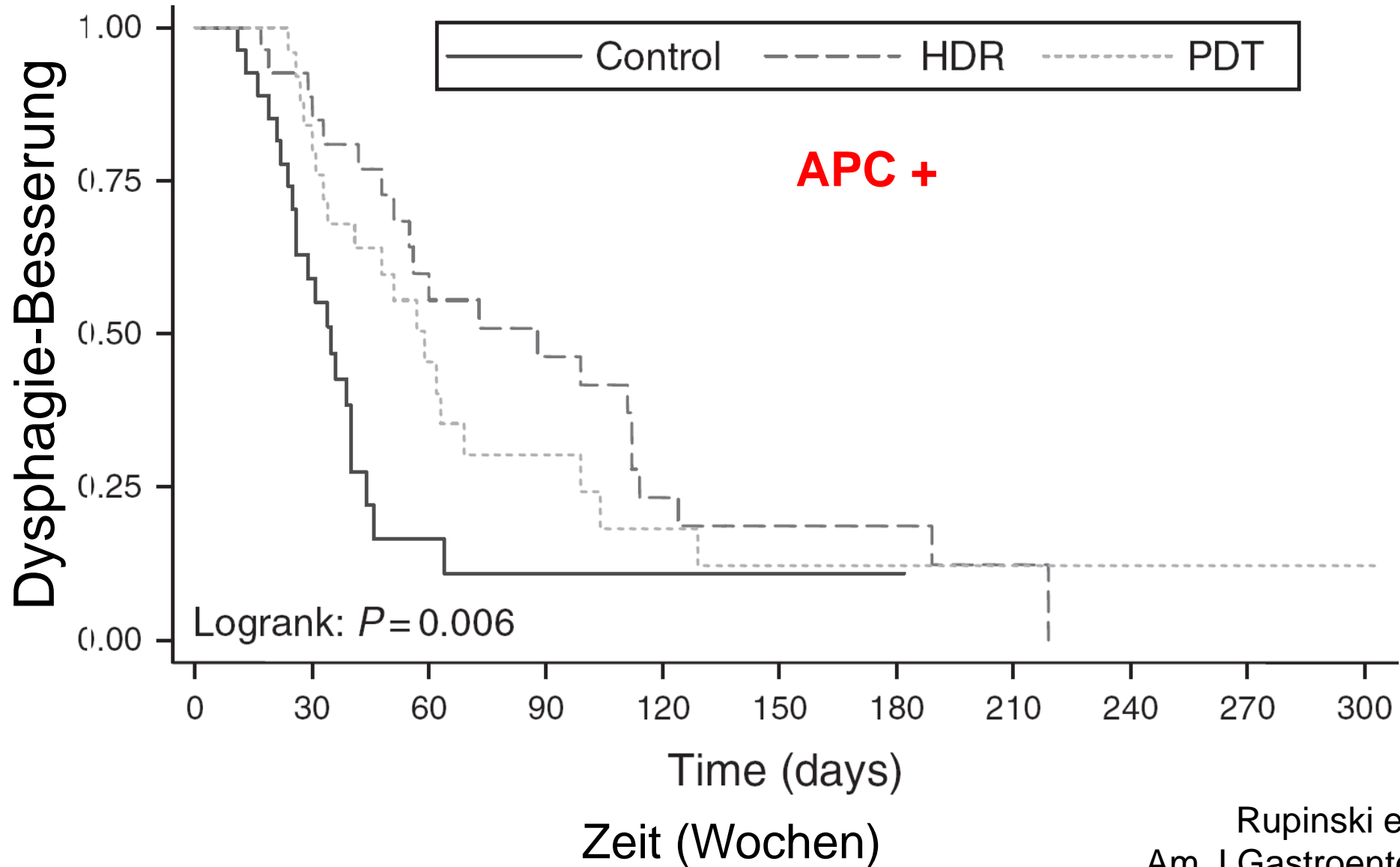


Brachytherapie :
 1x12 Gy in 1cm Achsabstand

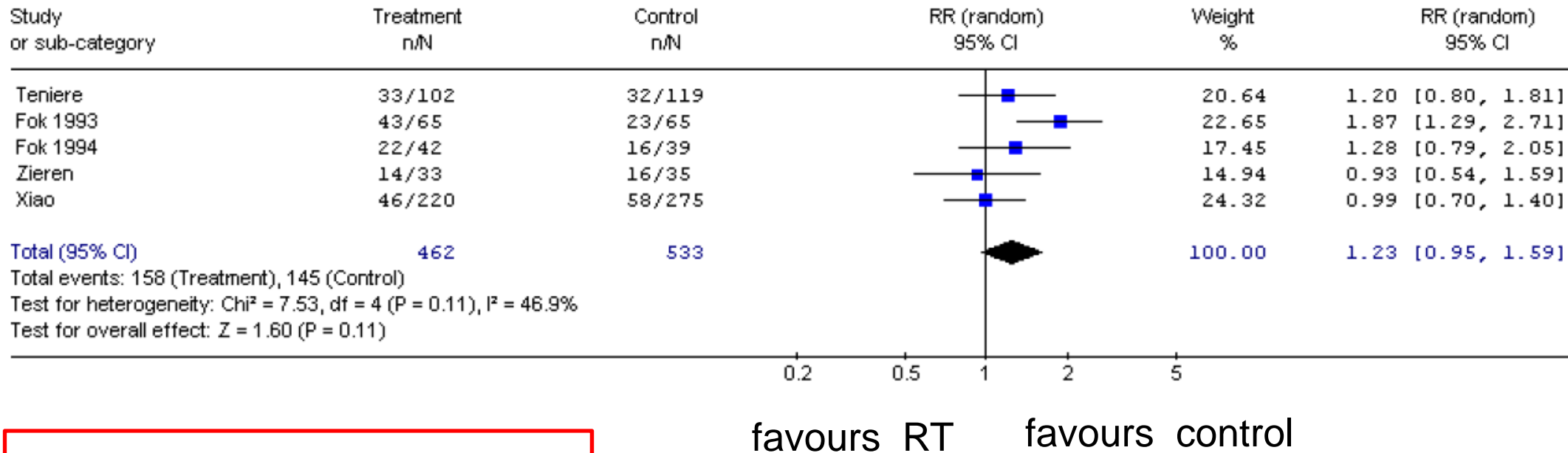
Schwerere Komplikationen
 Brachytherapie: 13%
 Stent: 25%
 p=0.02

Numbers of overall survival	0	30	60	90	120	150	180	210	240	270	300	330	360	390
Brachytherapy	101	92	81	66	59	52	40	35	25	21	18	17	13	10
Stent placement	108	96	81	70	61	53	46	37	29	25	17	13	8	5

Palliative Therapie beim Ösophaguskarzinom APC + Brachytherapie + Photodynamische Therapie



Meta-Analyse zur adjuvanten Strahlentherapie nach kurativer Resektion beim SCC des Ösophagus, 1-J ÜL



NCCN 2012

R1: postop. CRT
R2: postop. CRT
AC ÖGÜ, N+: postop. CRT

overall risk ratio = 1.23 (0.95-1.59)

Malthaner
CCO 2010

SPOT – Studie: definitive CT/RT beim uT3/T4 PCA des Ösophagus

CTC Grad 3/4

60 Gy / 66 Gy
N = 7 / n = 6

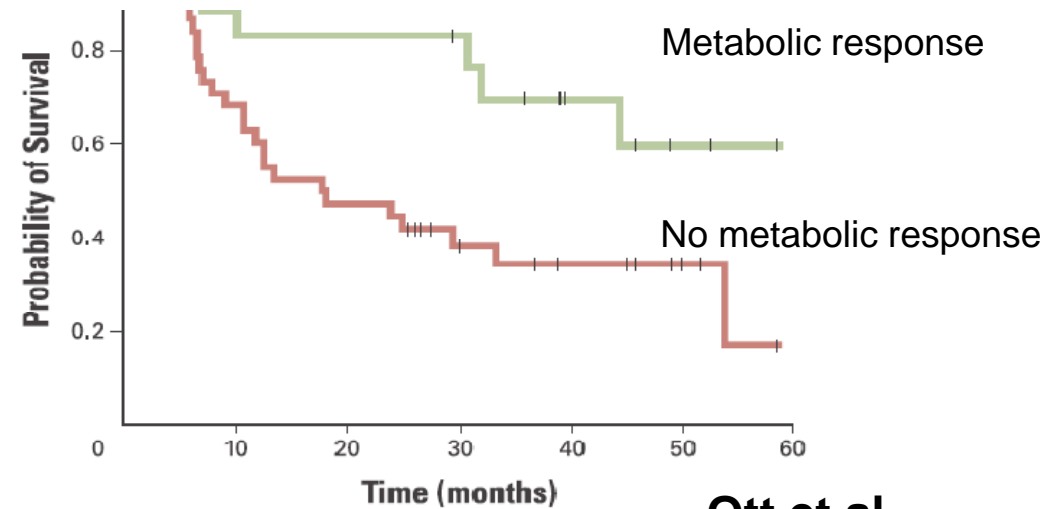
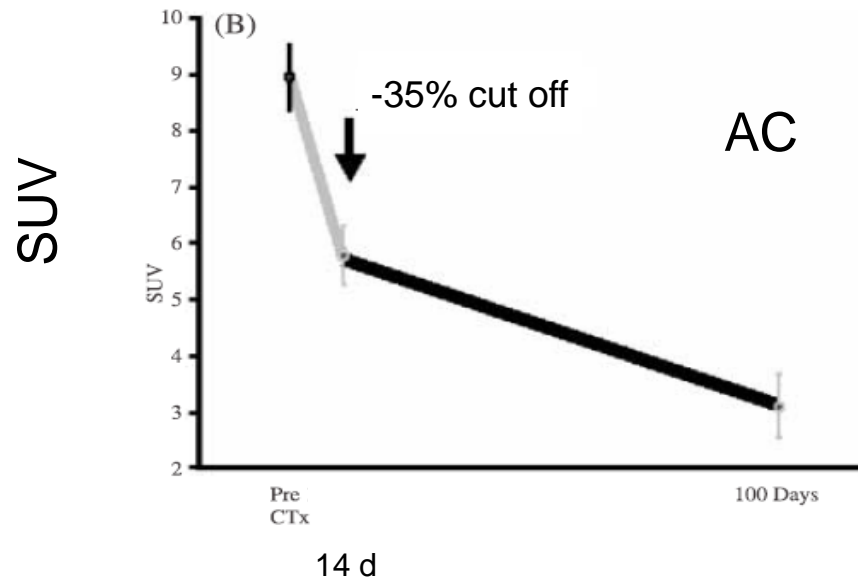
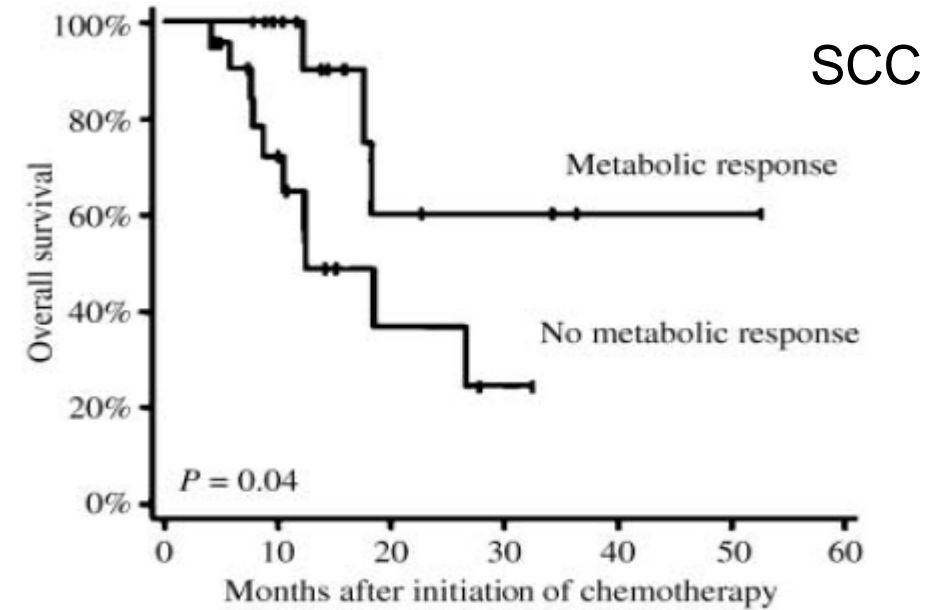
18%/ 5%

SIB – MD Anderson Studie: definitive CT/RT beim lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinom

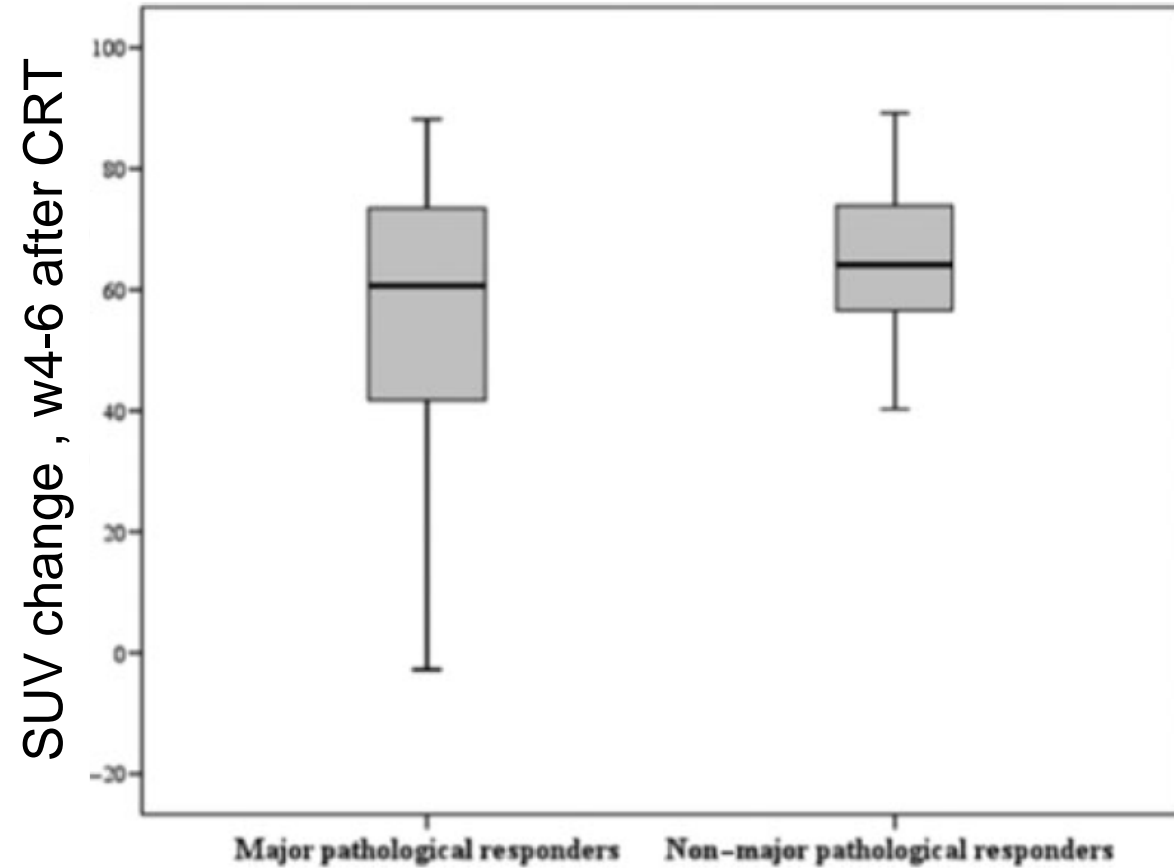
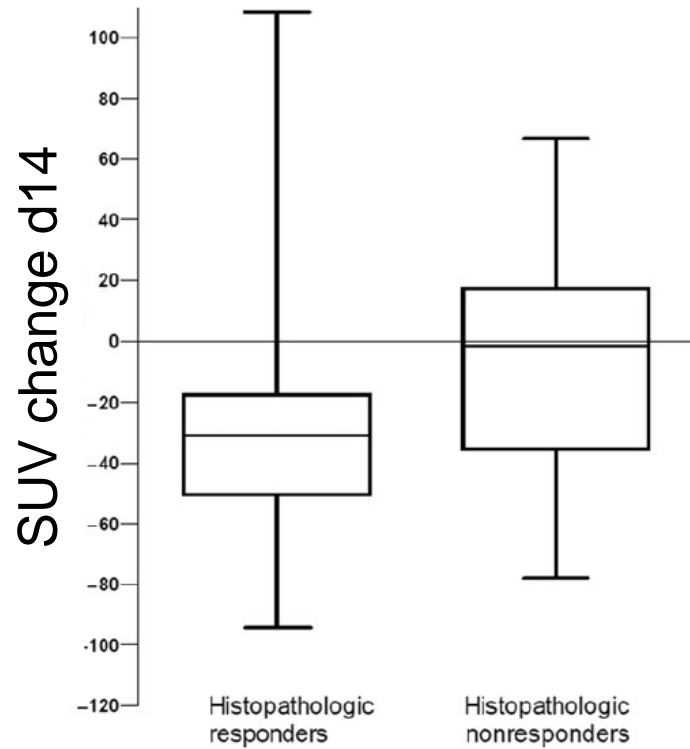
CTV = GTV + 3cm cc + 1 cm lat.: 5x1,8 Gy/W ad 50,4 Gy

GTV SIB Boost: 5x2,3 Gy/W ad 64.8 Gy

Response-Evaluation mit PET



Δ SUV: Niedrige Diskrimination in Bezug auf histopathologische Response (AUC=0.7)



vanHeijl
Ann Surg 2011

Mariette
Ann Surg 2013