




# Ösophaguskarzinome 2017

Martin Stuschke



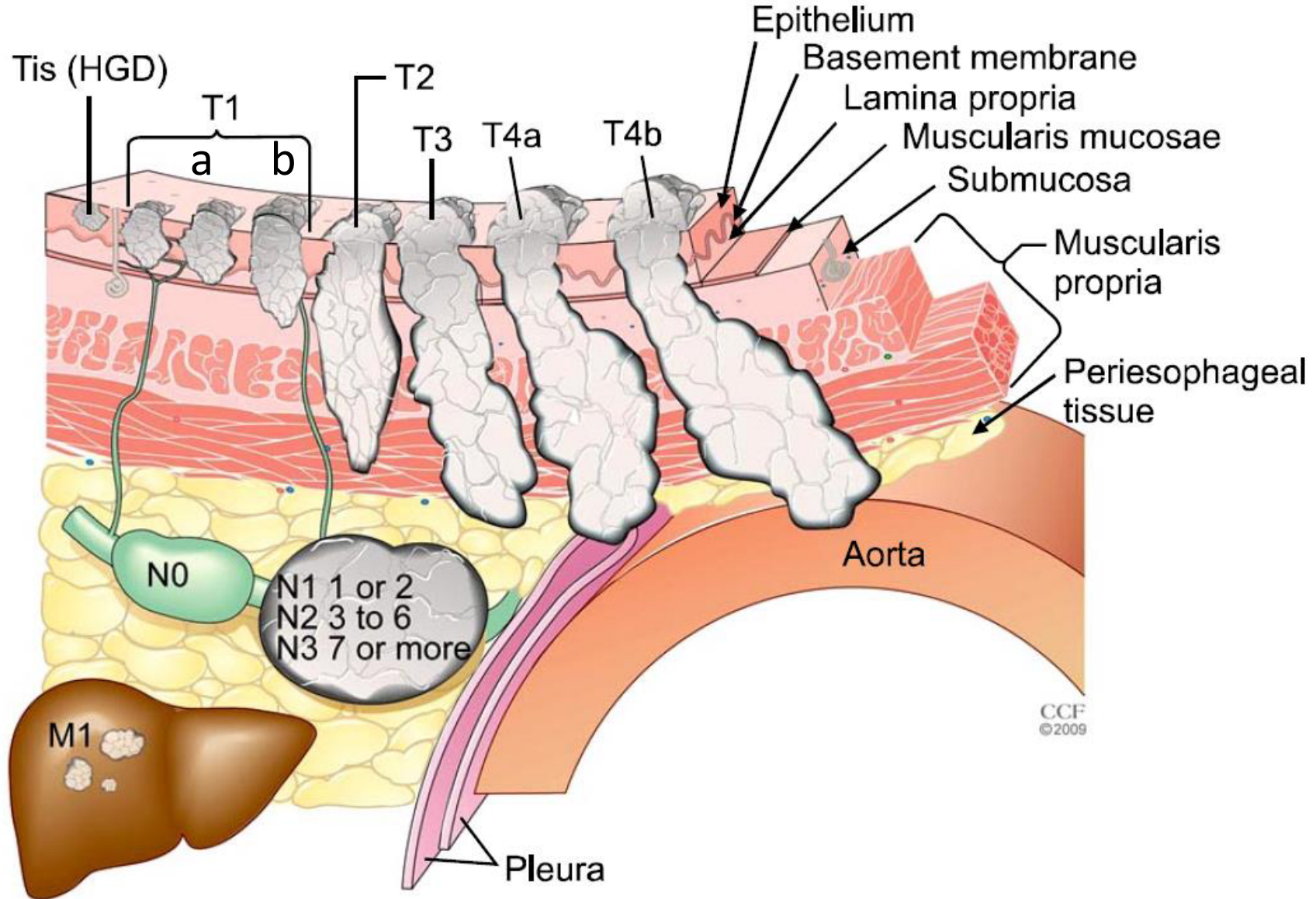


# **Definitive Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom**

# Indikation zur definitiven Radiochemotherapie

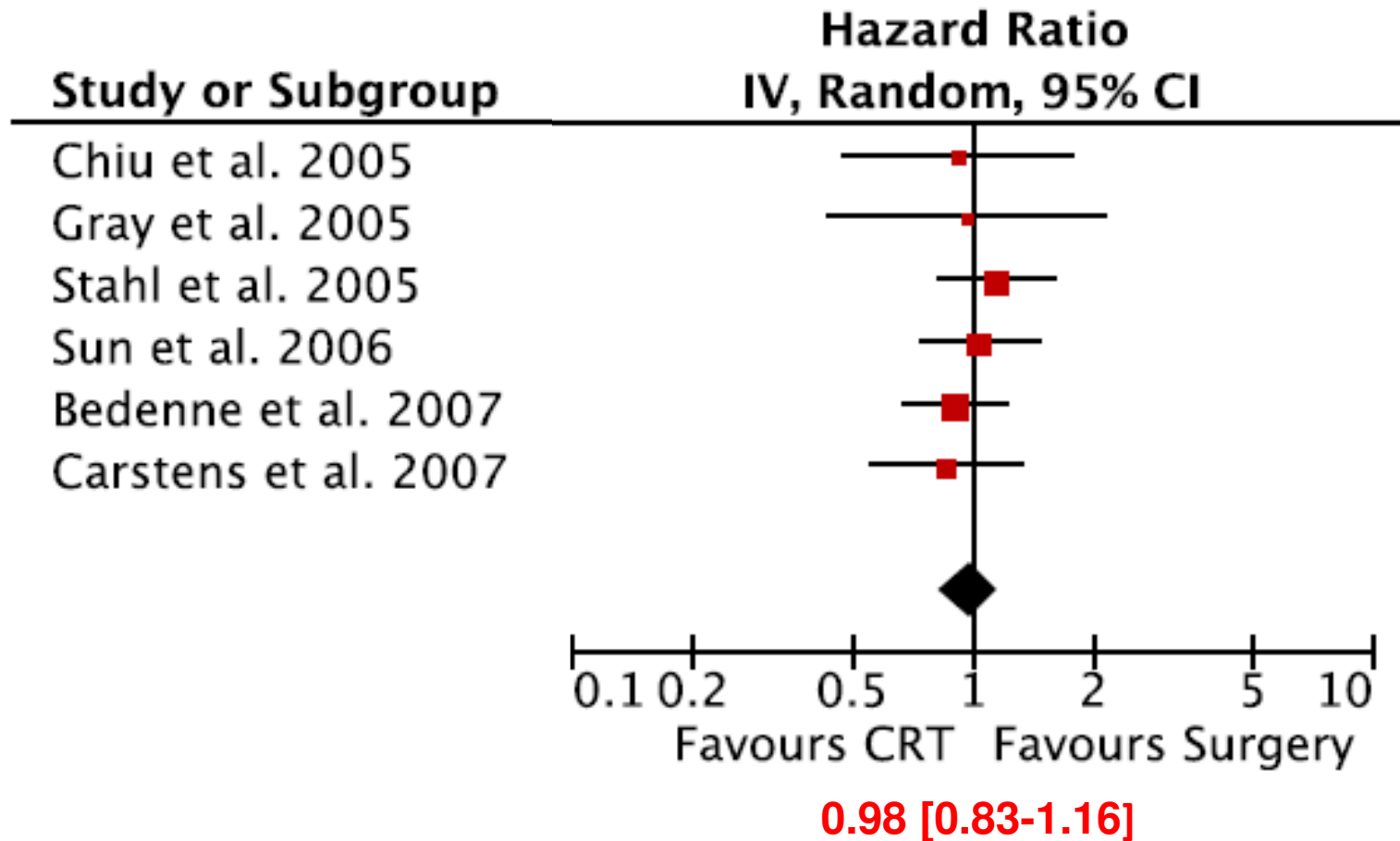
<b>3.33.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei Patienten mit <b>resektablen Plattenepithelkarzinomen</b> des intrathorakalen Ösophagus der Kategorie <b>cT3/cT4 kann</b> alternativ zur chirurgischen Resektion <b>eine definitive Radiochemotherapie durchgeführt werden.</b>
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [ <a href="#">82</a> , <a href="#">261</a> , <a href="#">366</a> , <a href="#">382</a> , <a href="#">384</a> , <a href="#">389</a> , <a href="#">394</a> , <a href="#">401-404</a> ]
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)

# 7. TNM Klassifikation der Ösophaguskarzinome



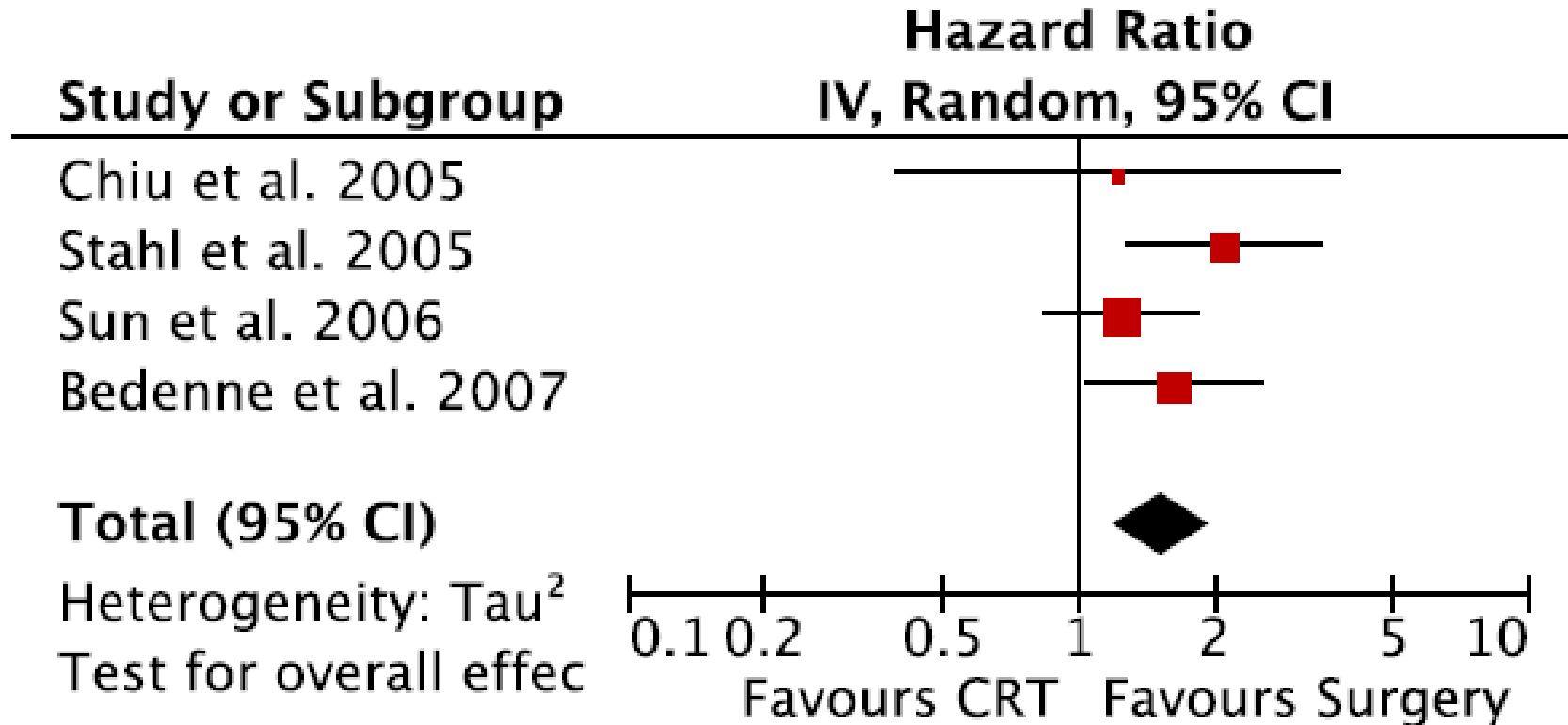


# Radiotherapie vs. Operation beim Ösophaguskarzinom - Hazard Ratio Überleben -



# Radiotherapie vs. Operation beim Ösophaguskarzinom

## - Hazard Ratio Ioko-regionales Rezidiv -



**1.54 [1.20-1.98]**

# Radiotherapie vs. Operation beim Ösophaguskarzinom - therapiebedingte Todesfälle -

Study	Treatment-related deaths after randomisation		Postoperative Deaths due to Surgical Complications/Resected
	surgical arm	non-surgical arm	
Chiu 2005 (CURE, China)	3	0	3/41
Gray 2005 (Minnie Pearl, USA)	/	/	4%*
Stahl 2005/2008 (Germany)	11	3	7/55
Sun 2006 (Jinan, China)	/	/	/
Bedenne 2007 (FFCD 9102)	12	1	6/110
Carstens 2007 (Scandinavia)	1	0	1/35

# Non-surgical versus surgical treatment for oesophageal cancer (Review)

Outcomes	Illustrative comparative risks* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Number of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)
	Assumed risk	Corresponding risk			
	Surgical treatment	Non-surgical treatment			
<b>Short-term mortality</b> All-cause mortality either in-hospital or within 3 months	78 per 1000 <sup>1</sup>	30 per 1000 (9 to 105)	RR 0.39 (0.11 to 1.35)	689 (5 studies)	⊕○○○ very low <sup>2,3</sup>
<b>Long-term mortality (binary outcome)</b> All-cause mortality for the duration of follow-up	691 per 1000 <sup>1</sup>	712 per 1000 (636 to 788)	RR 1.03 (0.92 to 1.14)	511 (3 studies)	⊕⊕○○ low <sup>2</sup>

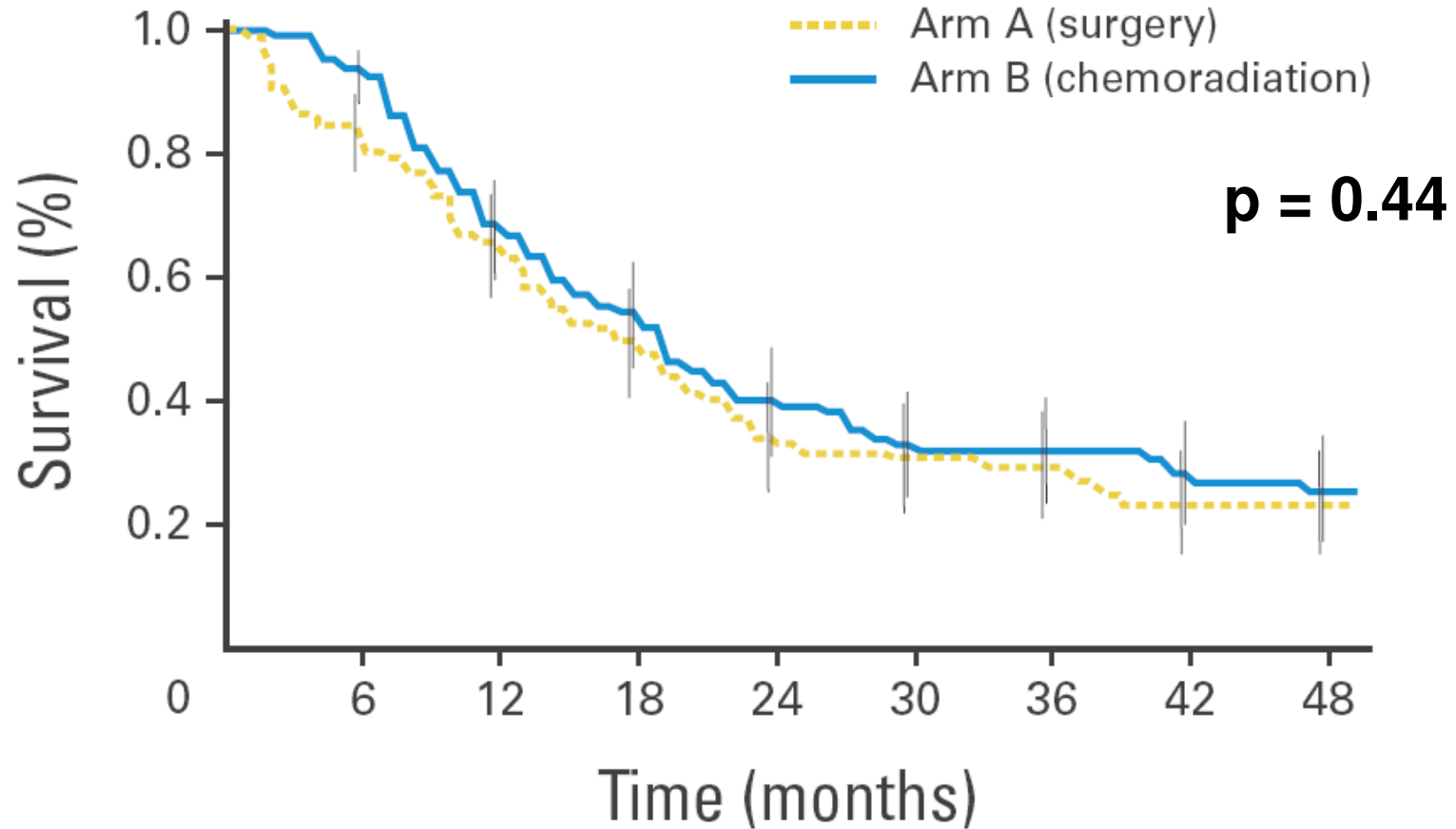
# Non-surgical versus surgical treatment for oesophageal cancer (Review)

## Agreements and disagreements with other studies or reviews

This is the first Cochrane review to assess non-surgical versus surgical treatment for oesophageal cancer. We identified one previous systematic review on this topic (Pöttgen 2012). The authors of that systematic review concluded that surgery along with chemotherapy or chemoradiotherapy offers better results in terms of locoregional control than surgery alone or definitive chemoradiotherapy, and that definitive chemoradiotherapy is a reasonable choice especially in people with oesophageal squamous cell carcinoma and co-morbidities. However, our conclusions are that chemoradiotherapy appears at least equivalent to surgery in terms of short-term and medium-term survival in people with oesophageal cancer (squamous type) who are fit for surgery.



# FFCD9102



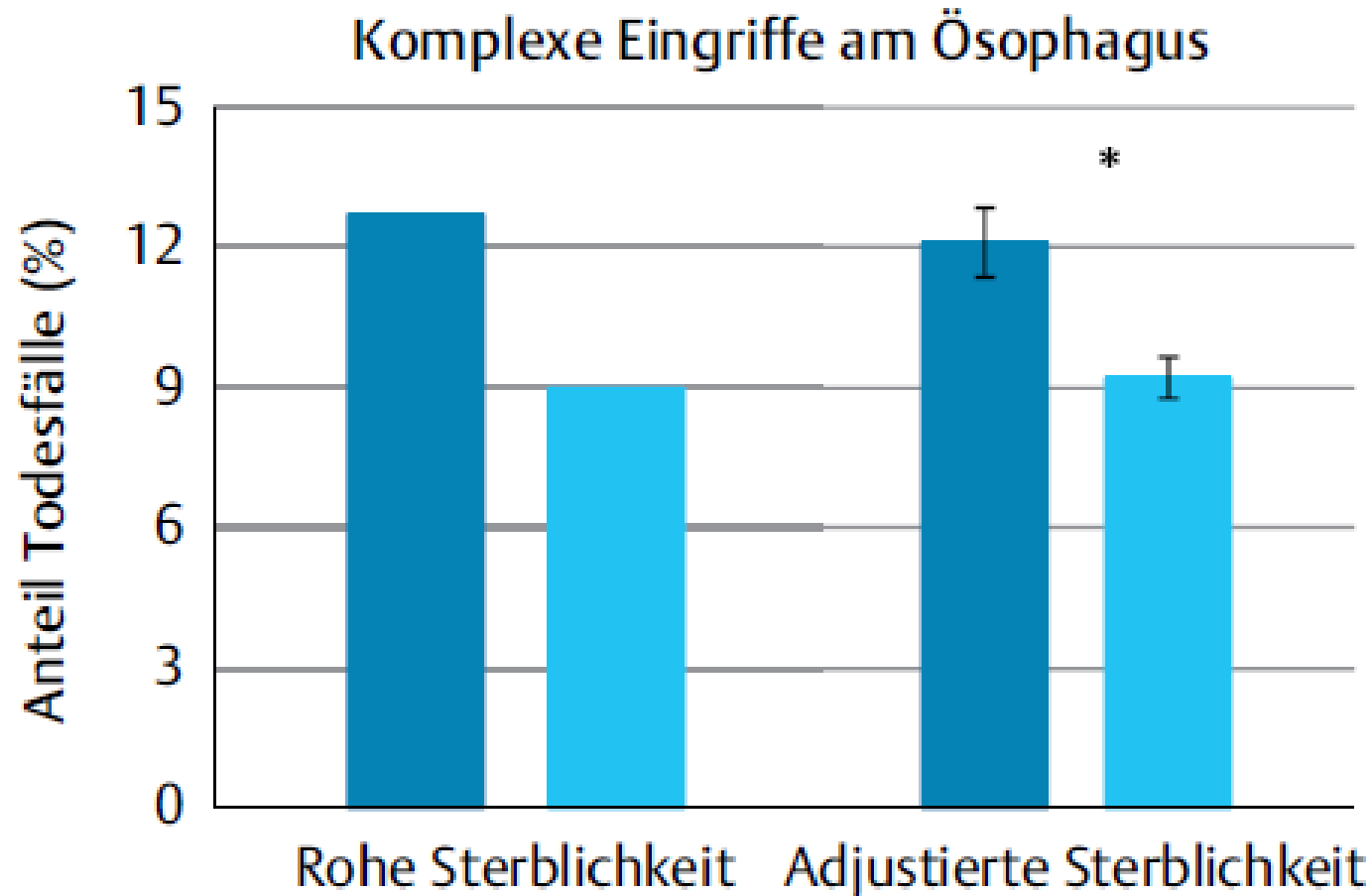
Patients at risk

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

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

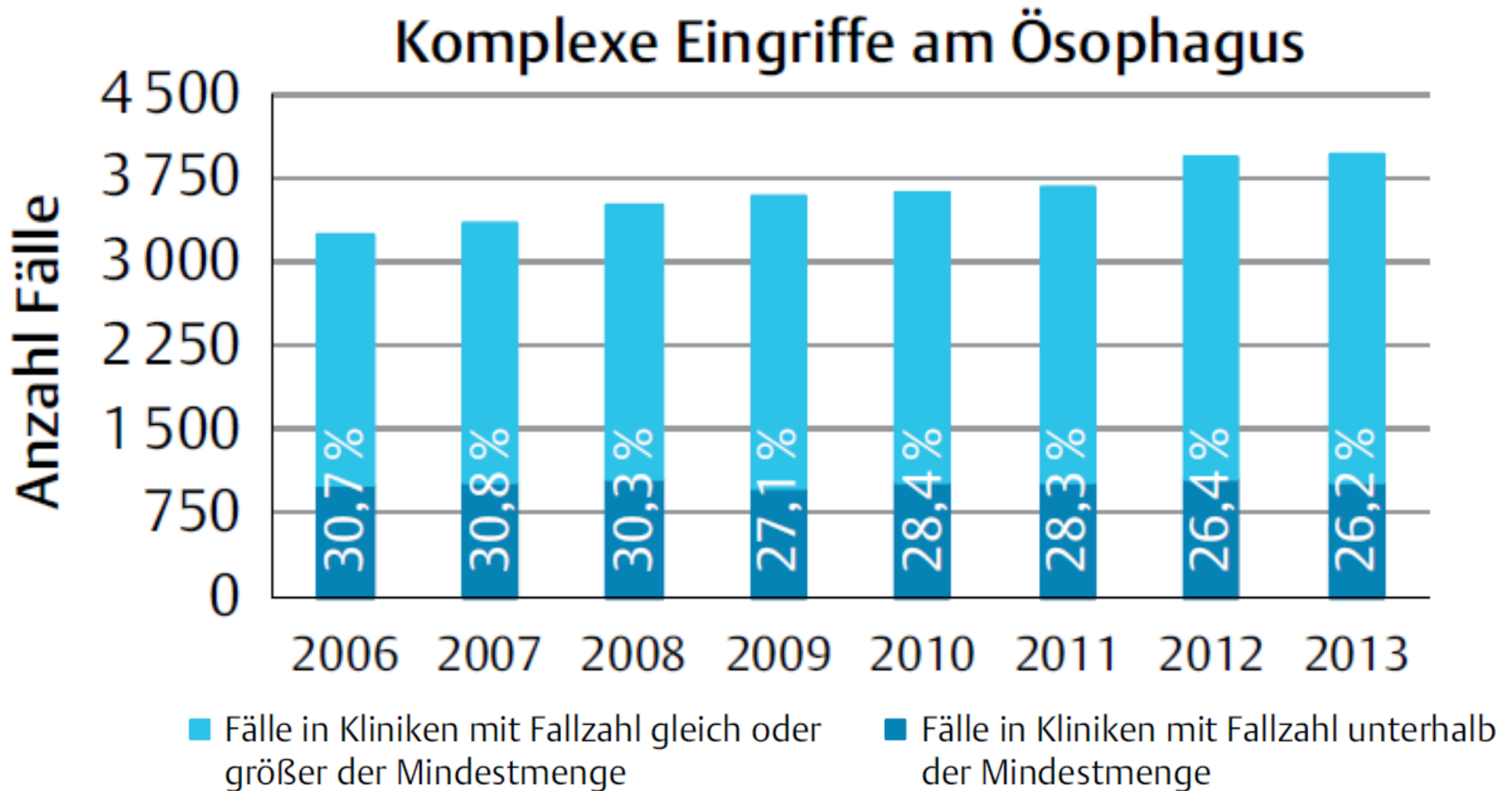
# Krankenhaussterblichkeit, stratifiziert nach der Mindestmengen- erreichung der behandelnden Klinik 2006-2013



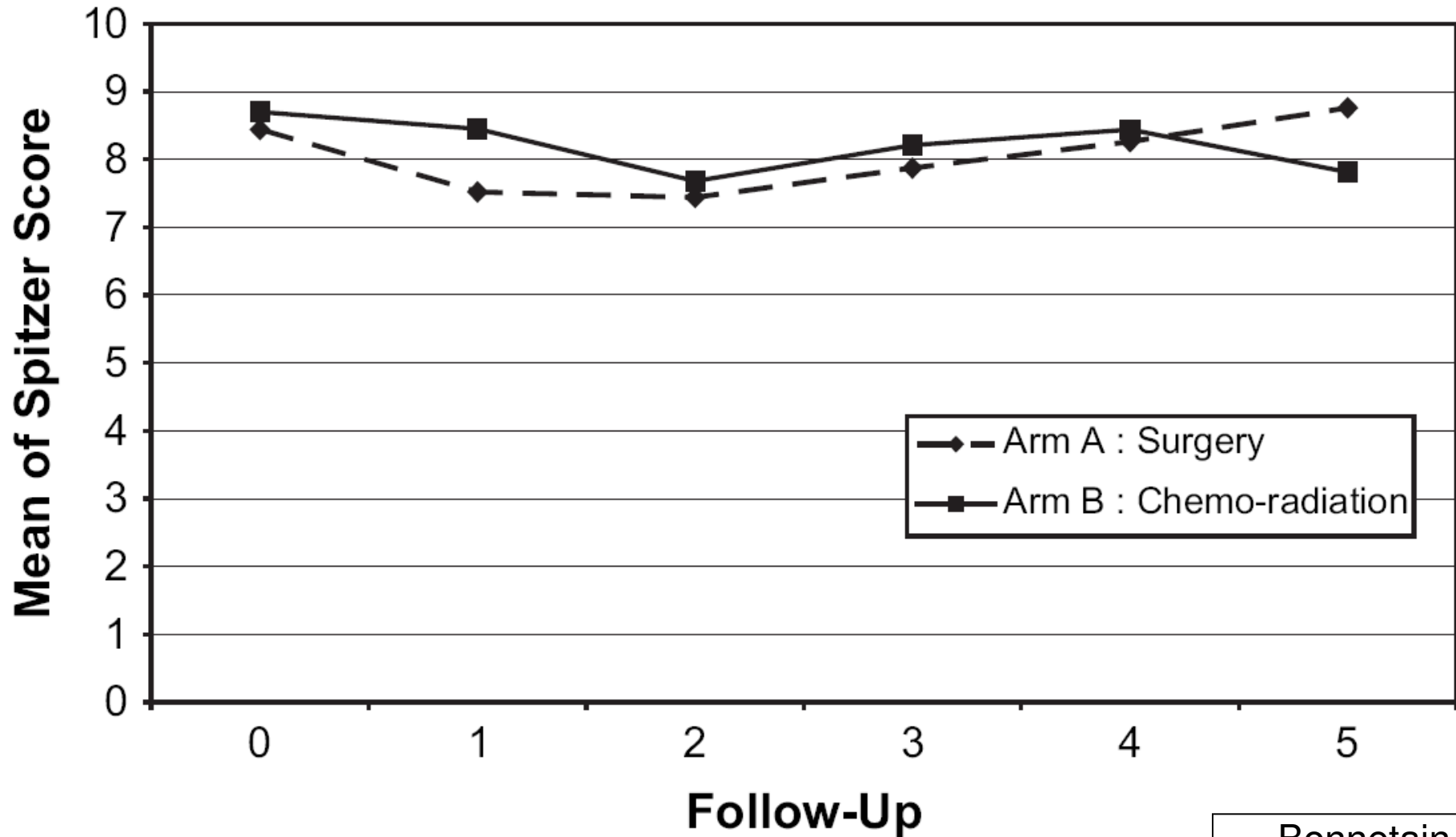
■ Fälle in Kliniken mit Fallzahl unter der Mindestmenge

■ Fälle in Kliniken mit Fallzahl gleich oder größer der Mindestmenge

# Krankenhaussterblichkeit, stratifiziert nach der Mindestmengen- erreichung der behandelnden Klinik 2006-2013



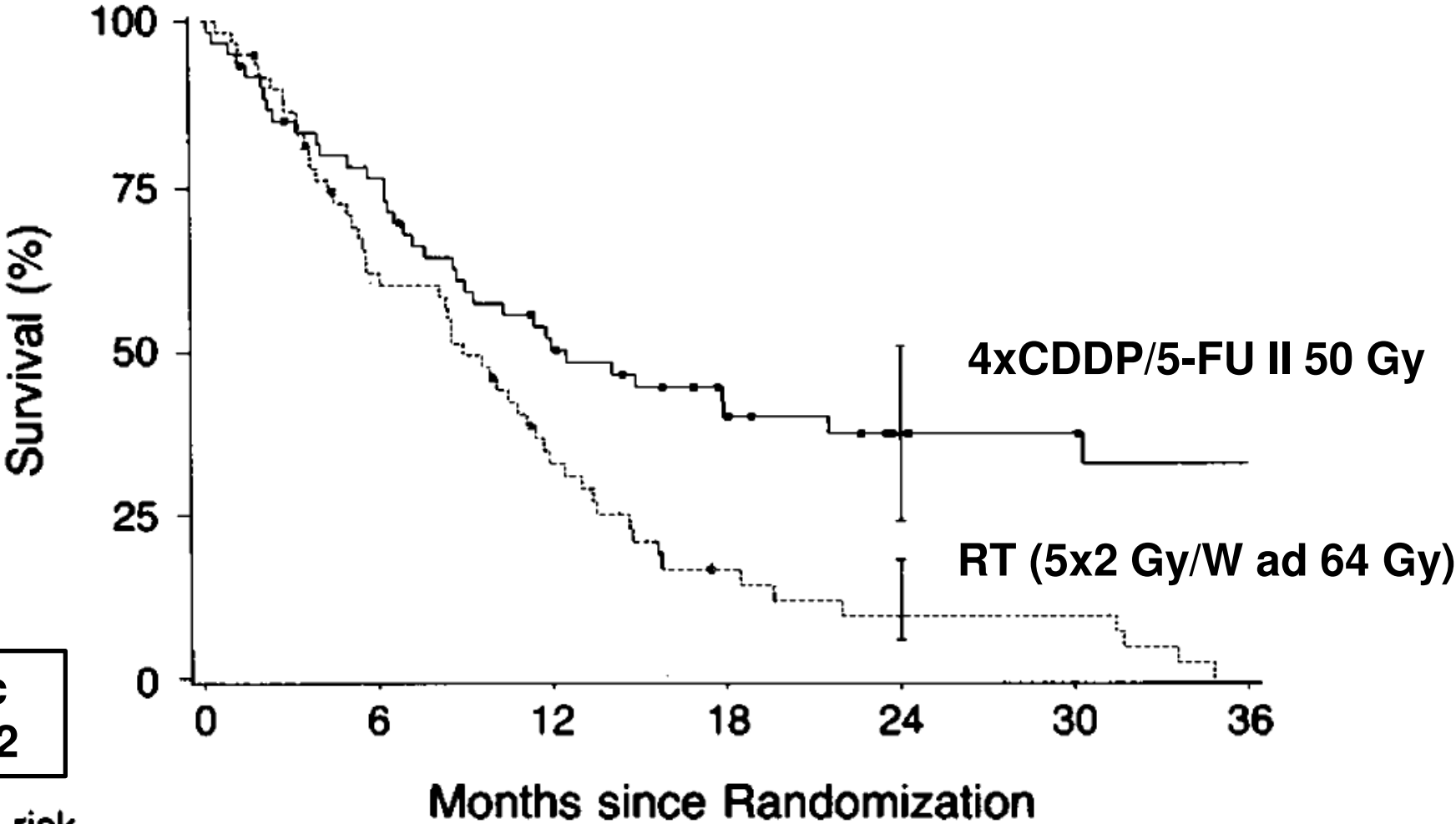
# FFCD9102 – Quality of life



Bonnetain et al.  
Ann Oncol 2006



# RTOG 85-01: RT vs. CT/RT beim Ösophagusca.

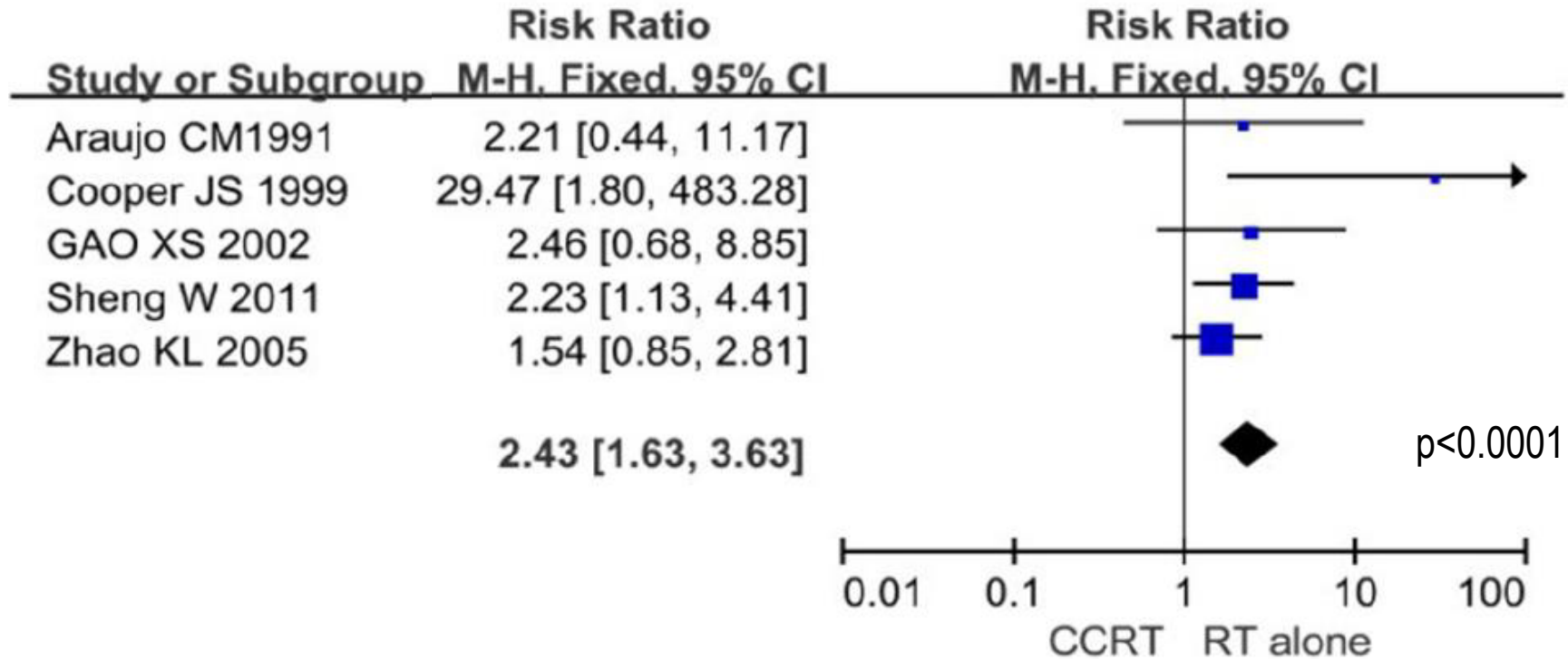


**Herskovic  
NEJM 1992**

Patients at risk

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

# simultane Radiochemotherapie vs. Radiotherapie beim Ösophaguskarzinom - 5-Jahre Überleben -



# Tabelle 11: Mögliche Chemotherapieregime bei neoadjuvanter präoperativer Radiochemotherapie [351-353]

## 1. 5-Fluorouracil (5-FU)/ Cisplatin

Substanzen	Dosierung	Applikation	Tage
5-FU	1000 mg /m <sup>2</sup>	...	24h-Infusion
Cisplatin	75 mg/m <sup>2</sup>		i.v. (60 min)
			d1-4, 29-32
			d1, 29

## 2. Carboplatin/Paclitaxel

Carboplatin	AUC 2		i.v. (60 min)	d 1, 8,15, 22, 29
Paclitaxel	50 mg/m <sup>2</sup>		i.v. (60 min)	d 1, 8,15, 22, 29

## 3. FOLFOX

Oxaliplatin	85 mg/m <sup>2</sup>		i.v. 2h	Tag 1
Folinsäure	200 mg/m <sup>2</sup>		i.v. 2h	Tag 1
5-FU	400 mg/ m <sup>2</sup>		i.v. 10 min	Tag 1
5-FU	1600 mg/m <sup>2</sup>		i.v. 46 h	Tag 1-2
				Wiederholung alle 2 Wo., 3 Zyklen während der neoadjuvanten Radiochemotherapie

# Toxizitäten: 5-FU/Cisplatin vs. FOLFOX

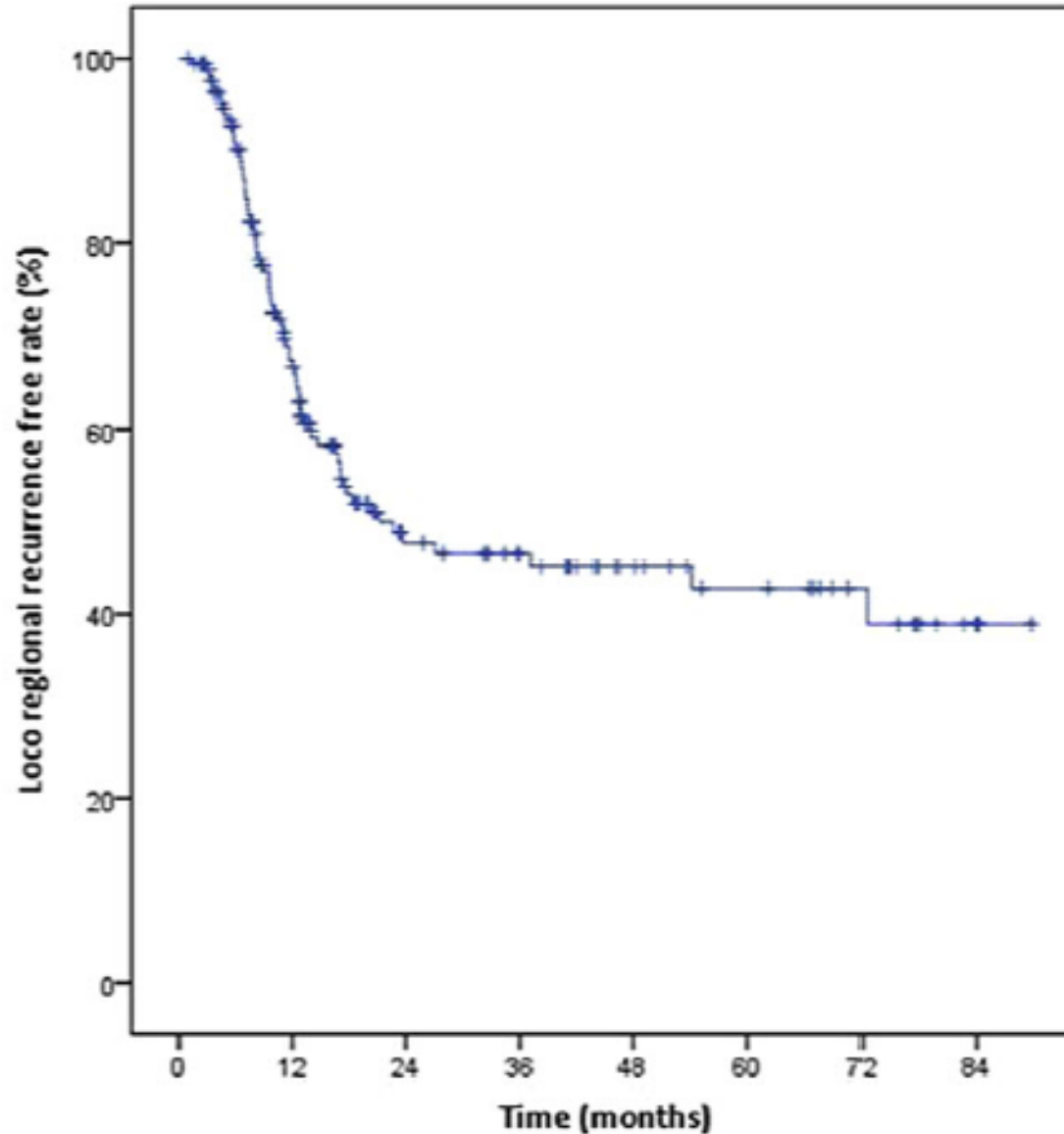
	FOLFOX group (n=94)	Fluorouracil and cisplatin group (n=93)
Primary tumour progression*	24 (26%)	23 (25%)
Lymph node progression	12 (13%)	16 (17%)
Metastasis	30 (32%)	25 (27%)
Progressive disease (unspecified location)	3 (3%)	4 (4%)
Toxic death	1 (1%)	6 (6%)
Sudden death	2 (2%)	3 (3%)
Death from other causes	12 (13%)†	8 (9%)‡
Second oesophageal tumour	2 (2%)	1 (1%)
Second cancer§	8 (9%)	7 (8%)

# RT/CTx - bedingte Nebenwirkungen in der Cross Studie

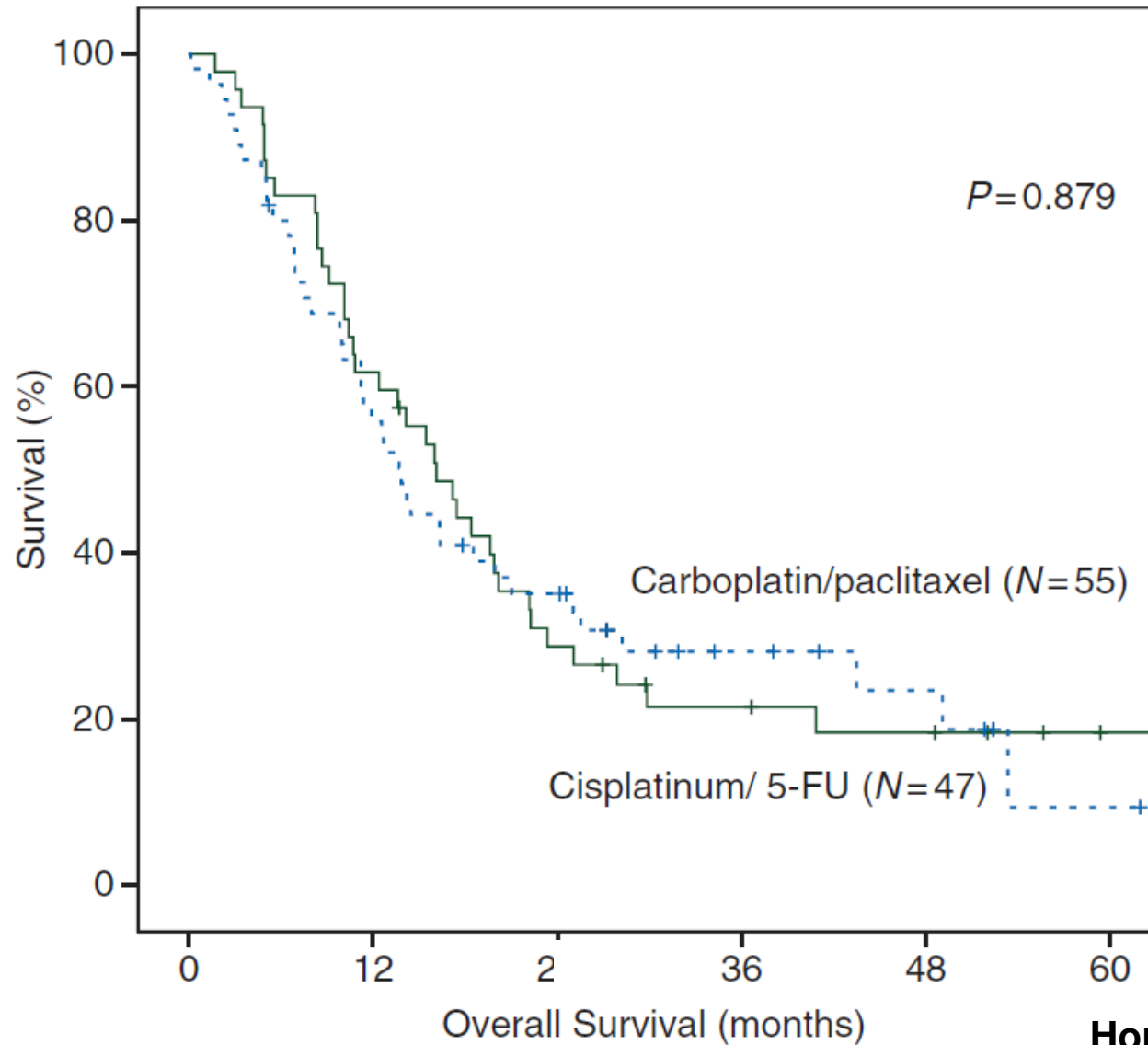
Event	Chemoradiotherapy and Surgery (N = 171)
Events of grade $\geq 3$ during chemoradiotherapy — no. of patients (%)	
Anorexia	9 (5)
Constipation	1 (1)
Diarrhea	2 (1)
Esophageal perforation	1 (1)
Esophagitis	2 (1)
Fatigue	5 (3)
Nausea	2 (1)
Vomiting	1 (1)
Leukopenia	11 (6)
Neutropenia	4 (2)
Thrombocytopenia	1 (1)



# 5x Carbo/Taxol q 7 + 50,4 Gy als definitive RT/CTx beim Ösophaguskarzinom: Lokale Tumorkontrolle (n=184)



# 5x Carbo/Taxol q 7 + 50,4 Gy als definitive RT/CTx bei Ösophaguskarzinom



# Ergebnisse der definitiven RT/CT + **Cetuximab beim LAD EC**

	<b>N</b>	<b>ÜL</b> <b>(SCC)</b>	<b>ÜL</b> <b>(alle)</b>
<b>SCOPE1, Crosby et al. Br J Cancer 2017</b>			
2xCDDP/Cape/Cetuximab -> 2xC/Cape/Cetux II 50 Gy	129	39% (3J)	38% (3J)
2xCDDP/Capecitabine -> C/Cape II 50 Gy	129	49% (3J)	47% (3J)
<b>RTOG 0436, Ilson ASCO 2014</b>			
6xCisPac/Cetuximab II 50 Gy	164	46%	52% (2J)
6xCisPac II 50 Gy	164	43%	50% (2J)

# Int 0123 / RTOG94-05: CT/RT vs. CT/RT beim Ösophagusca.

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 !!

# Compliance / Toxizitäten in der INT 0123 Studie

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



# RT/CTx vs. Chirurgie in multimodalen Konzepten

## Studie

---

### Bedenne et al. 2007

46 Gy II 5FU-C → **PR** → 20Gy II → 3x 5FU-C  
Chirurgie

### Stahl et al. 2005

3xFLEP → 40Gy II EP → 25Gy  
3xFLEP → 40Gy II EP → Chirurgie

### Gray et al. 2005

45 Gy II 5FU-T-C → 20Gy II T-C  
Chirurgie

### Carstens et al. 2007

64 Gy II 3x5FU-C  
Chirurgie

### Yu et al. 2006

69 Gy late BID  
Chirurgie

### Chiu et al. 2005

60 Gy II 2 x 5FU-C  
Chirurgie

# Leitlinie für die Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms

AWMF 2015

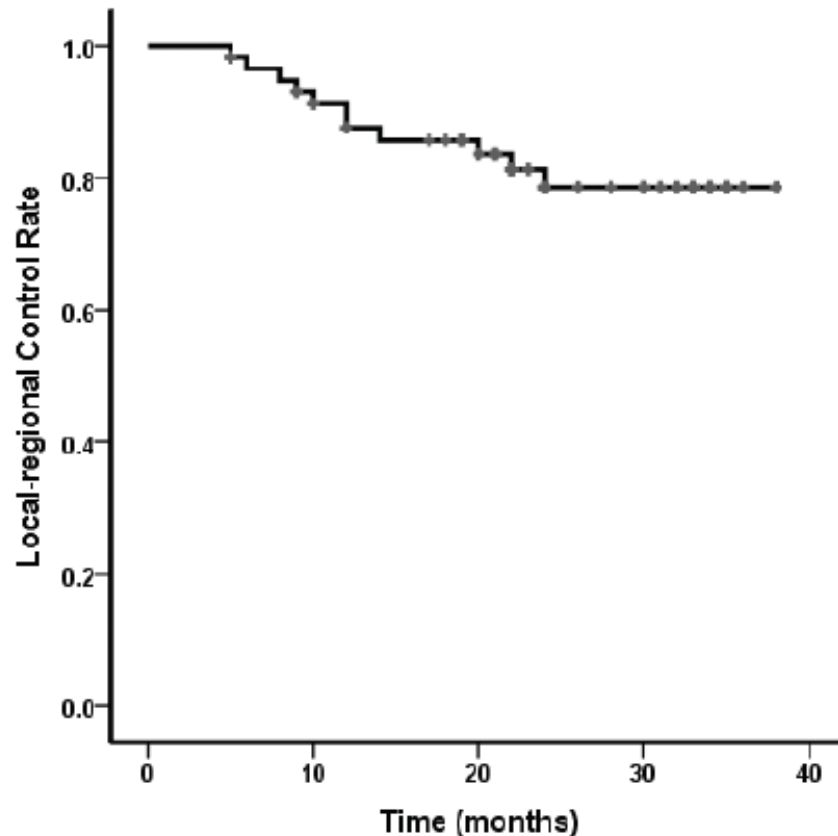
---

**Gesamtdosis 50 - 60 Gy in konventioneller Fraktionierung**

bei der definitiven Radiochemotherapie lokal fortgeschrittener

Ösophaguskarzinome

# Simultaner integrierter Boost mit IMRT mit simultaner Chemotherapie (CF) beim Ösophagus-Karzinom (30x1,8 Gy auf PTVC und 30 x 2.2 auf PTVG)



Phase II, N=60

First sites of failure	%
Distant metastasis	16.7
Regional recurrence	6.7
Local recurrence	6.7
Local and regional recurrence	1.7
Regional and distant	1.7

## Late toxicities

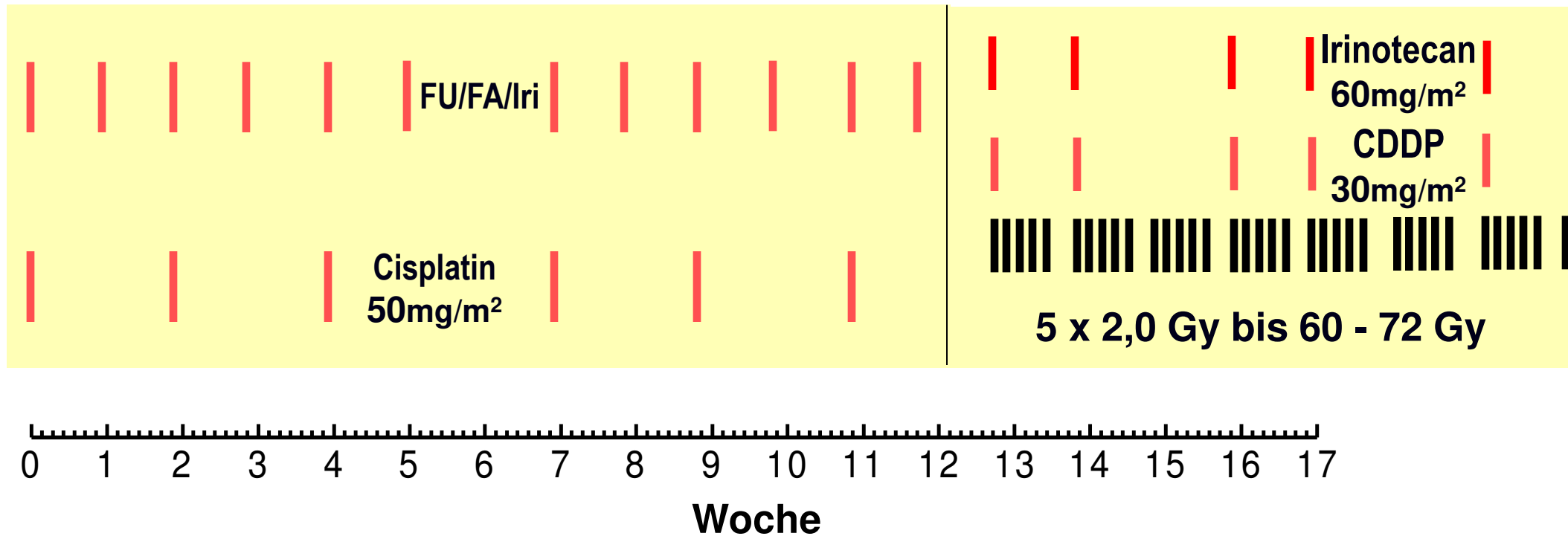
Toxicities No. (%)	Grade3	Grade5
Esophageal ulcer/fistula	5 (8.3%)	2 (3.3%)
Esophageal stricture	3 (5.0%)	0
Lung	2 (3.3%)	0
Others	0	0

Chen et al.  
Oncotarget 2016

# Dosisgesteigerte RT/CTx beim SCC des Ösophagusca.



Eskalation der RT-Dosis: 5 Pat./Dosis-Stufe : 60 Gy → 66 Gy → 72 Gy  
wenn radiogene Ulzera <2 x /Dosis-Stufe.



# Planning target volume definitions in current trials

---

- **Cross: PTV = GTV + 4 cm cc and 2.0 cm transversal**
- SCOPE1: PTV = GTV + 3 cm cc and 1.5 cm transversal**
- SAKK06: PTV = GTV + 5 cm cc and 2.0 cm transversal**

# Rezidivlokalisationen im neoadjuvanten RT/CT Arm der CROSS Studie (n=213)

Recurrence	Infield	Outfield	Borderline	Unknown	Total
LRR only	2	2	2	1	7
Distant only	0	43	0	1	44
LRR plus distant	9	11	3	0	23
Total	11	56	5	2	74

# **Leitlinie für die Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms**

**AWMF Langversion 1.0 September 2015**

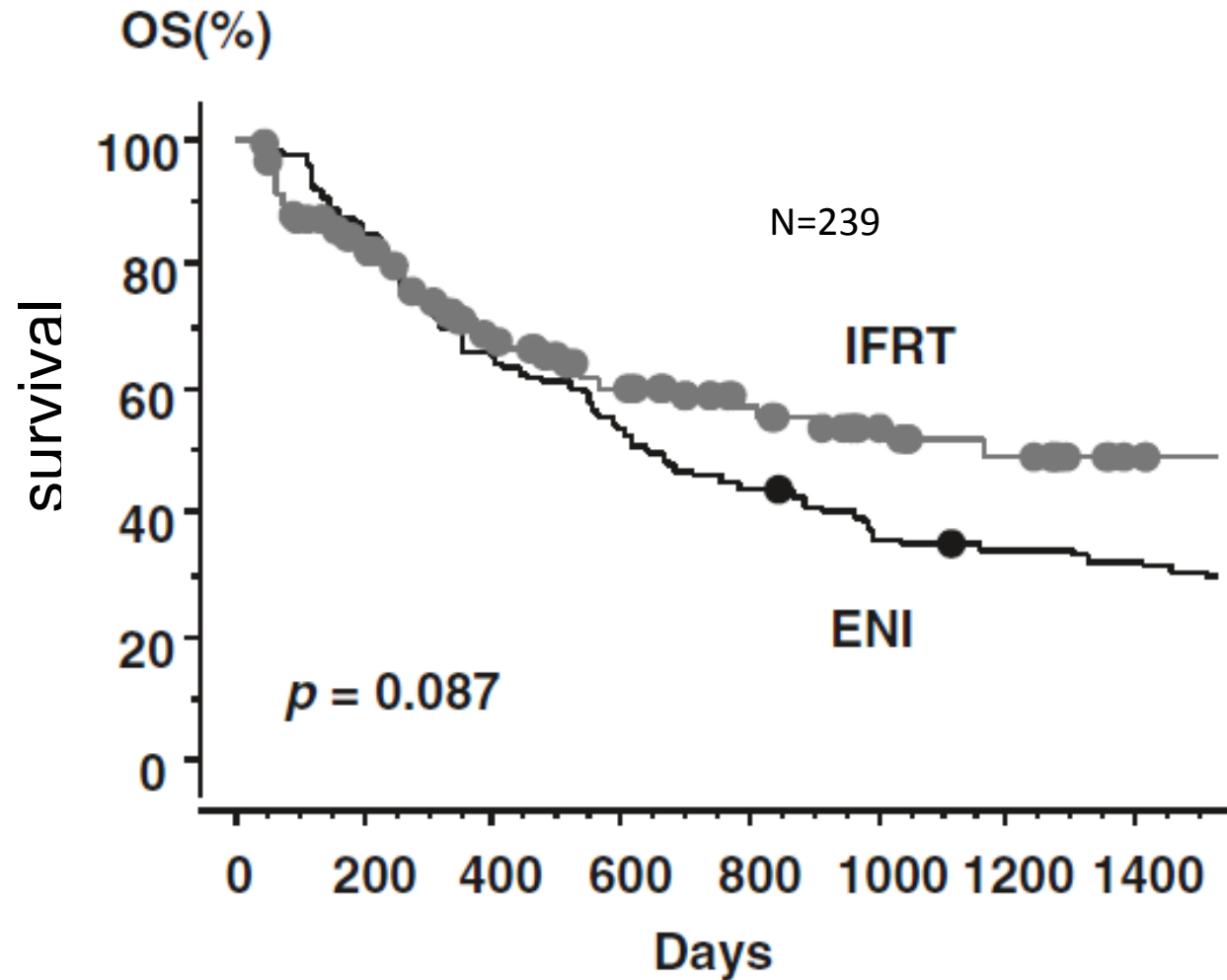
---

**Der makroskopisch befallene Primärtumor wird mit cranio-caudalen Sicherheitssäumen von 2,0-4,0 cm und radialen Sicherheitssäumen von 1,0-1,5 cm, nicht jedoch über intakte anatomische Grenzen hinaus, ins CTV bis zu einer Basisdosis von 50 Gy einbezogen.**

**Makroskopisch befallene Lymphknoten werden mit einem Saum 1,0-1,5 cm ins CTV einbezogen:**

**Oberhalb von 50 Gy werden das CTV auf ca. 1,0 cm um das GTV reduziert**

# Involved-field vs. IF + additional elective nodal irradiation - studies on definitive radiochemotherapy -



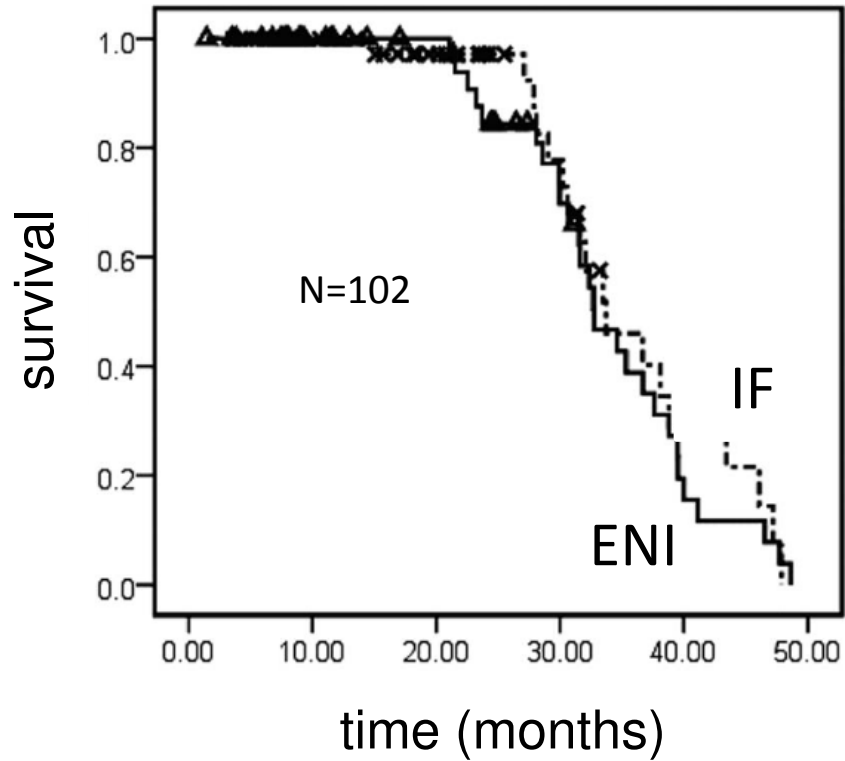


# Involved-field vs. IF + additional elective nodal irradiation for gastroesophageal junction carcinomas (MDACC; n= 222 matched from 824)

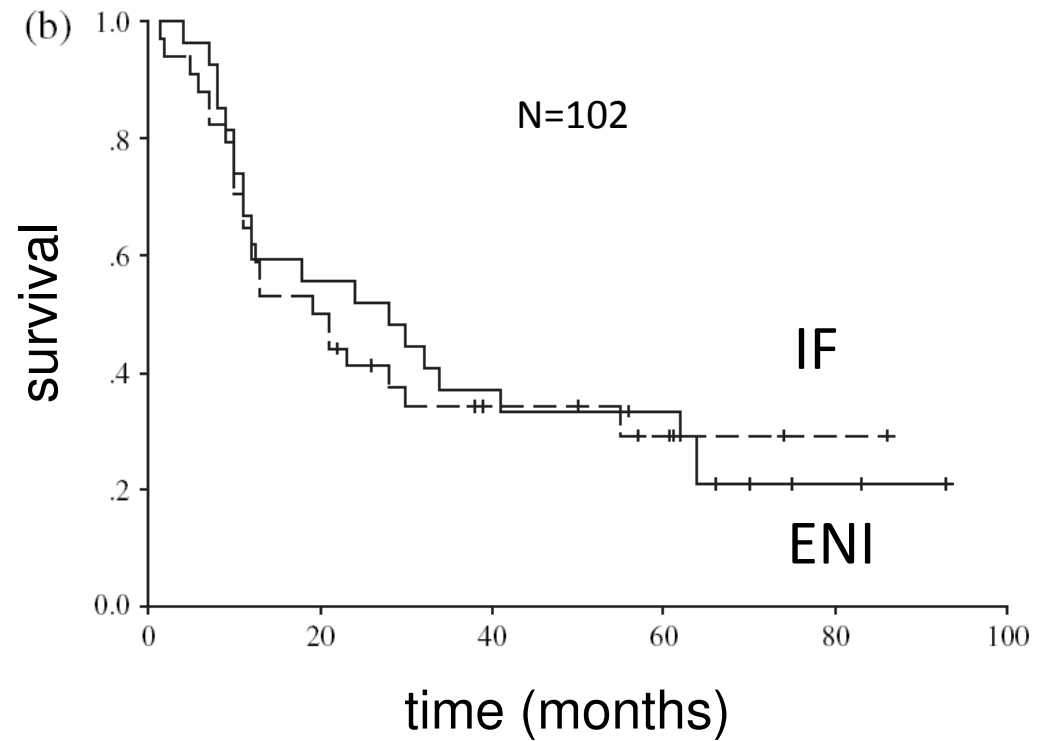
Survival outcomes among all extended locoregional vs. locoregional RT matched pairs

Outcome	# matched pairs	HR	95% CI	P-Value	Adjusted P-Value *
Overall survival	109	0.97	0.62, 1.54	0.91	1.00
PFS – distant metastasis	86	1.1	0.67, 1.78	0.71	1.00
PFS – local regional control	71	0.86	0.50, 1.48	0.58	1.00

# Involved-field vs. IF + additional elective nodal irradiation - studies on definitive radiochemotherapy -



Ma  
Onkologie 2011

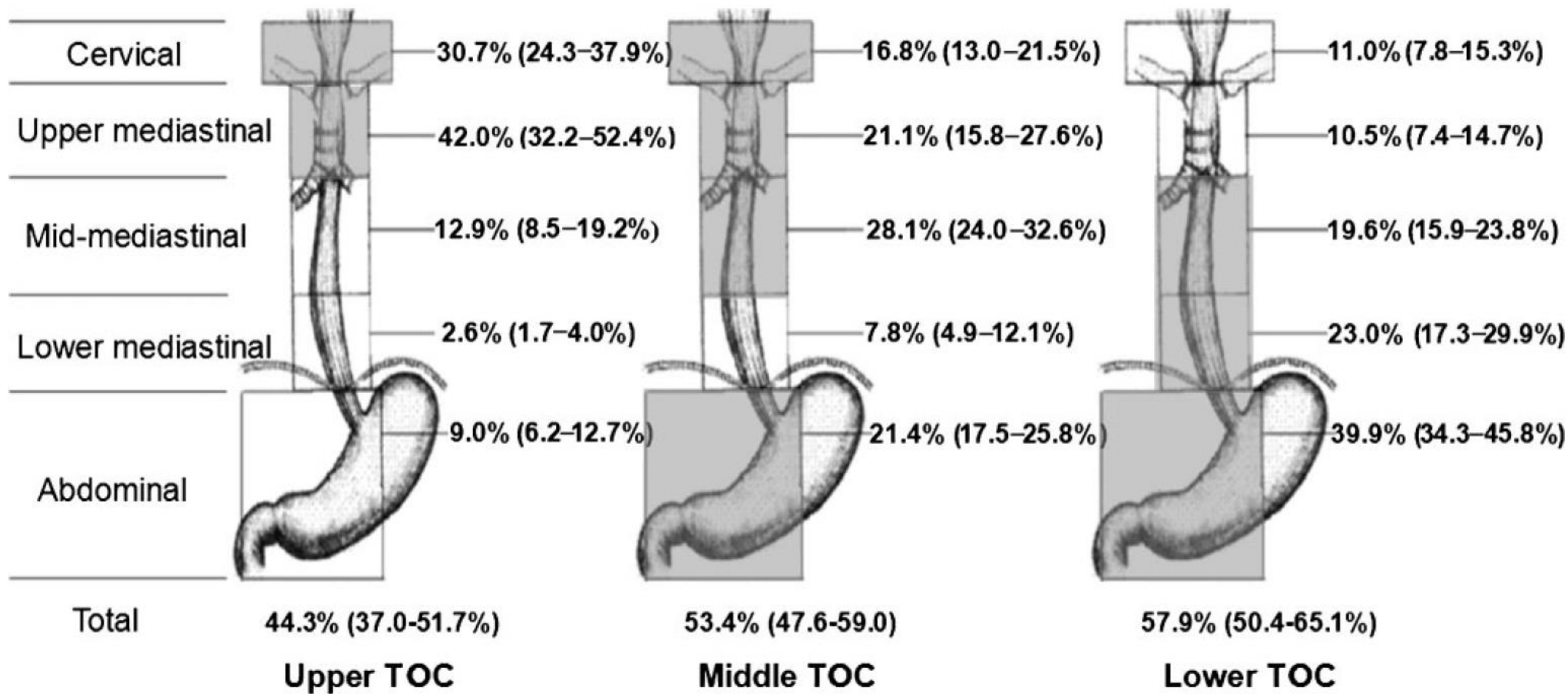


Qiao  
IJROBP 2008

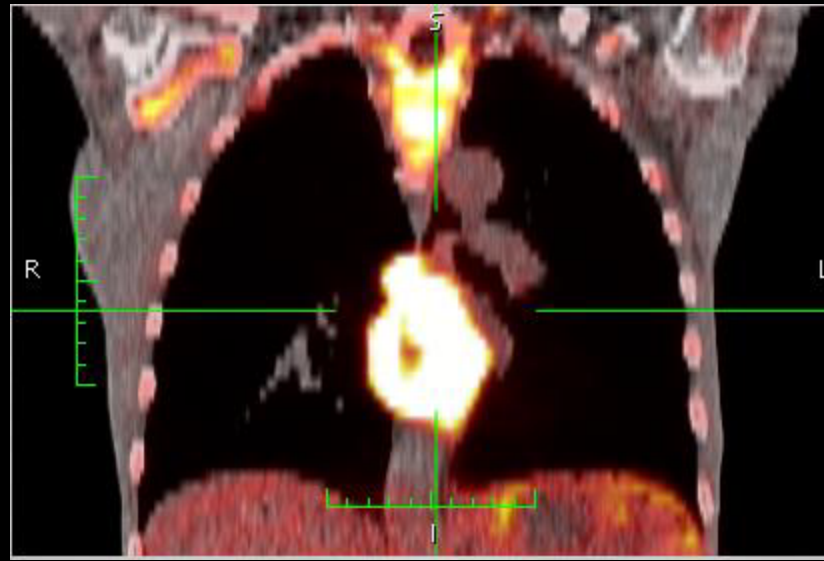
# Incidences of recurrences after involved-field radiochemotherapy for esophageal cancer

<b>trial</b>	<b>N</b>	<b>isolated outfield nodal relapses</b>	<b>local recurrences</b>	<b>distant relapses</b>
<b>Button IJROBP 2009</b>	<b>142</b>	<b>2.1%</b>	<b>49%</b>	<b>19%</b>
<b>Zhang Radiat Oncol 2014</b>	<b>80</b>	<b>12.5%</b>	<b>54%</b>	<b>41%</b>
<b>Zhao IJROBP 2010</b>	<b>53</b>	<b>5.7%</b>	<b>36%</b>	<b>34%</b>
<b>Calais IJROBP 1997</b>	<b>53</b>	<b>10.8%</b>	<b>34%</b>	<b>26%</b>
<b>Ma Onkologie 2011</b>	<b>51</b>	<b>2.0%</b>	<b>16%</b>	<b>22%</b>
<b>Mean</b>		<b>7.4%</b>	<b>41%</b>	<b>27%</b>
		<b>(11.5% of all relapses)</b>		

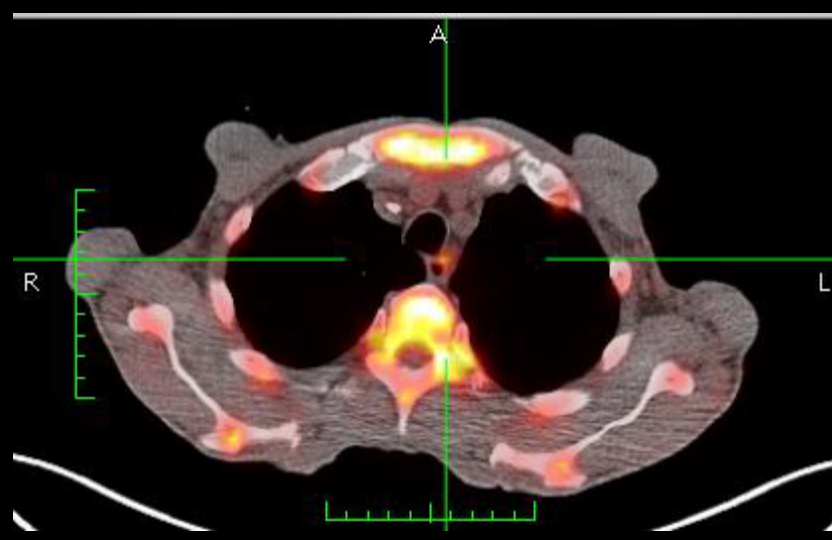
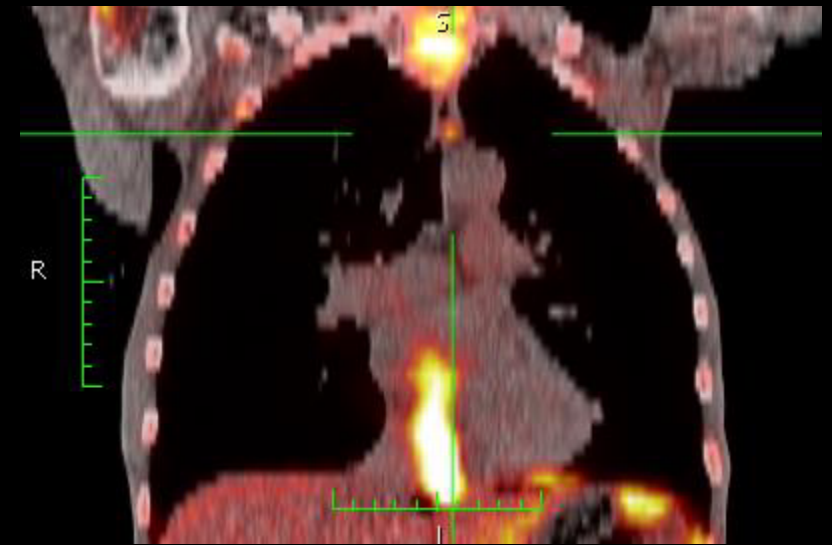
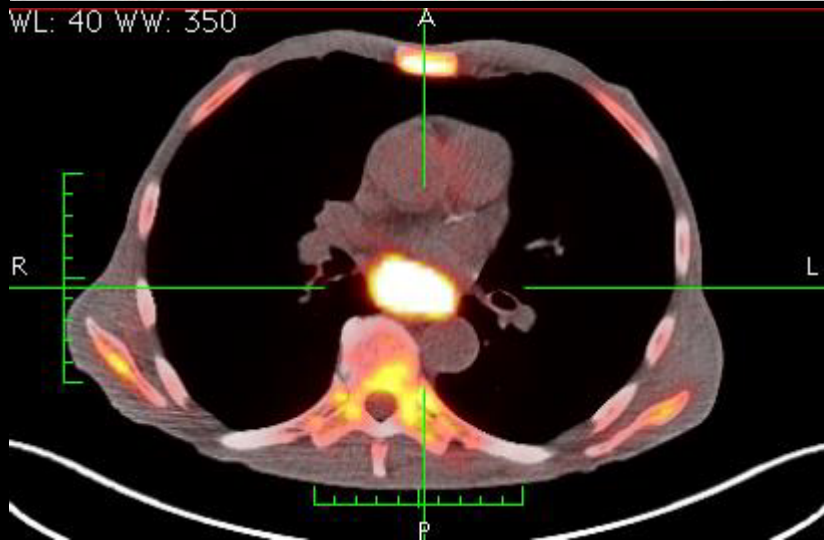
# Meta-analyse des Lymphknotenbefallsmuster nach 2-3-Feld Lymphadenektomie in Abhängigkeit vom Primärtumorsitz (N=18415)



# Staging Performance des $^{18}\text{F}$ -FDG PET beim Ösophaguskarzinom



WL: 40 WW: 350



# Größenverteilung befallener Lymphknoten beim SCC in einer chirurgischen Serie

---

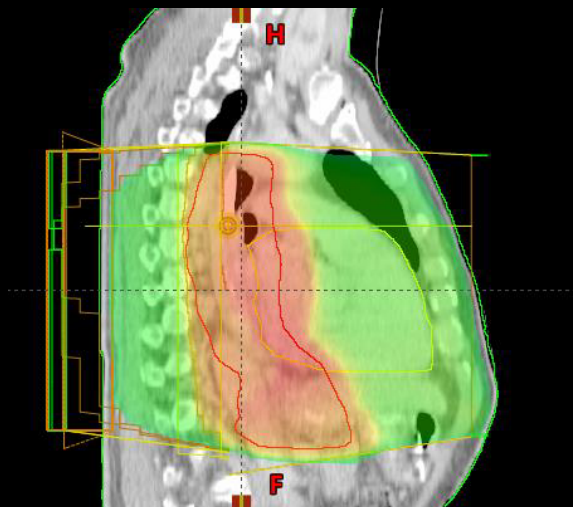
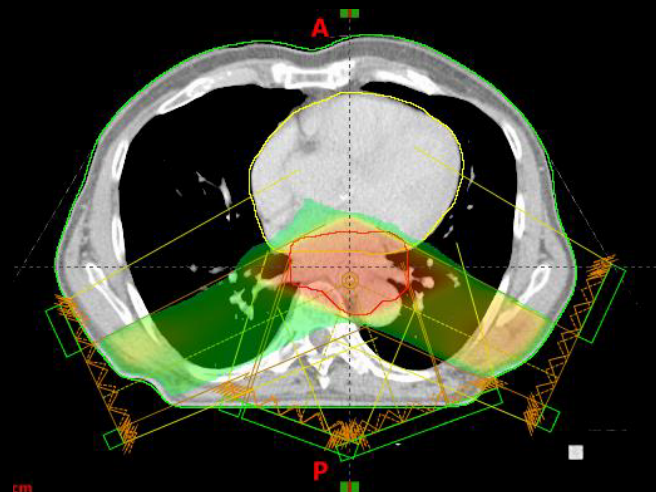
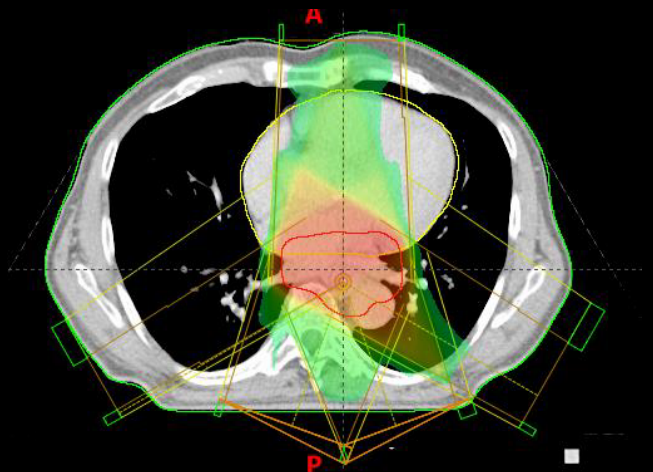
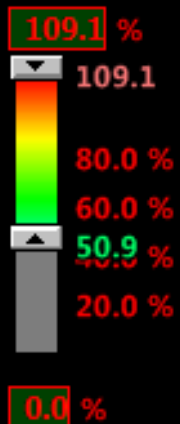
**rel. Häufigkeit**

---

<b>&lt; 3mm</b>	<b>8%</b>
<b>3-5 mm</b>	<b>33%</b>
<b>6-10 mm</b>	<b>47%</b>
<b>11-20 mm</b>	<b>12%</b>
<b>&gt; 20 mm</b>	<b>0%</b>



# Herzschonung mittels IMRT



**5 F 3D CFRT**

MHD = 27.6 Gy

MLD = 12.9 Gy

$D_{\max}$  cord = 31.8 Gy

**4 F IMRT**

MHD = 15.3 Gy

MLD = 15.3 Gy

$D_{\max}$  cord = 30.8 Gy

# 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
PTV	$D_{05}$	50 Gy
	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





**Definitive Radiochemotherapie  
beim Karzinom des zervikalen Ösophagus**

# Stellenwert der definitiven Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des zervikalen Ösophagus

8.32.	<b>Konsensbasierte Empfehlung</b>
<b>EK</b>	Bei Patienten mit lokalisiertem Plattenepithelkarzinom des zervikalen Ösophagus sollte die definitive Radiochemotherapie gegenüber der primären chirurgischen Resektion bevorzugt durchgeführt werden.
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)

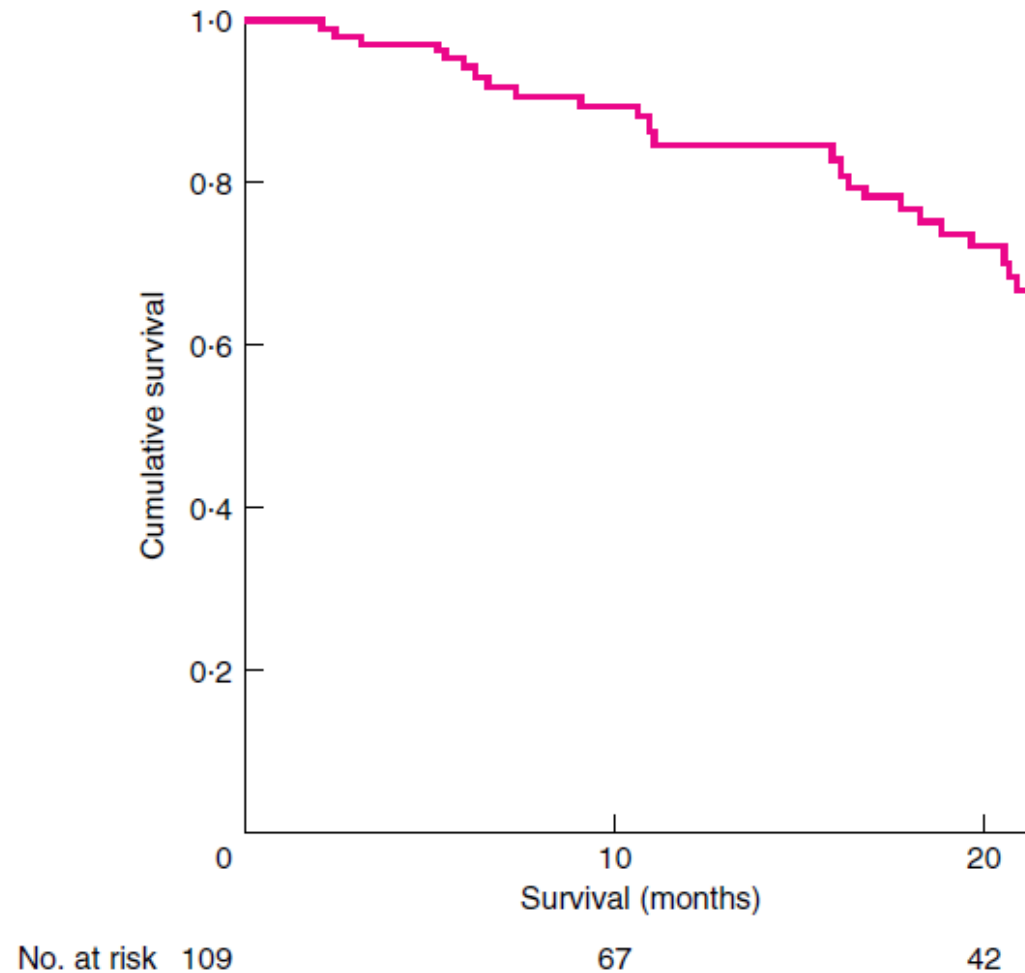
# Operation in multimodalen Konzepten vs. Chemoradiotherapie

Surgery for SCC of the cervical esophagus								
	No. of patients	RT, %		Treatment-related mortality, %	LC, %	OS, %		
		Neoadj	Adj			2 y	3 y	5 y
Tong et al <sup>18</sup>	62	0	61	7.1		37.6		
Kadota et al <sup>19</sup>	32				75			
Ott et al <sup>10</sup>	109	86	0	2.8	70*			47
Daiko et al <sup>11</sup>	74	0	0	4	51.4		42	33
Wang et al <sup>12</sup>	41	14.6	51.2	9.8	87.8			31.5
Shirakawa et al <sup>20</sup>	31			9.3				
Triboulet et al <sup>21</sup>	78	2.4	73	4.8	78			14
Grass et al, current study	32	44	31			64	48	43

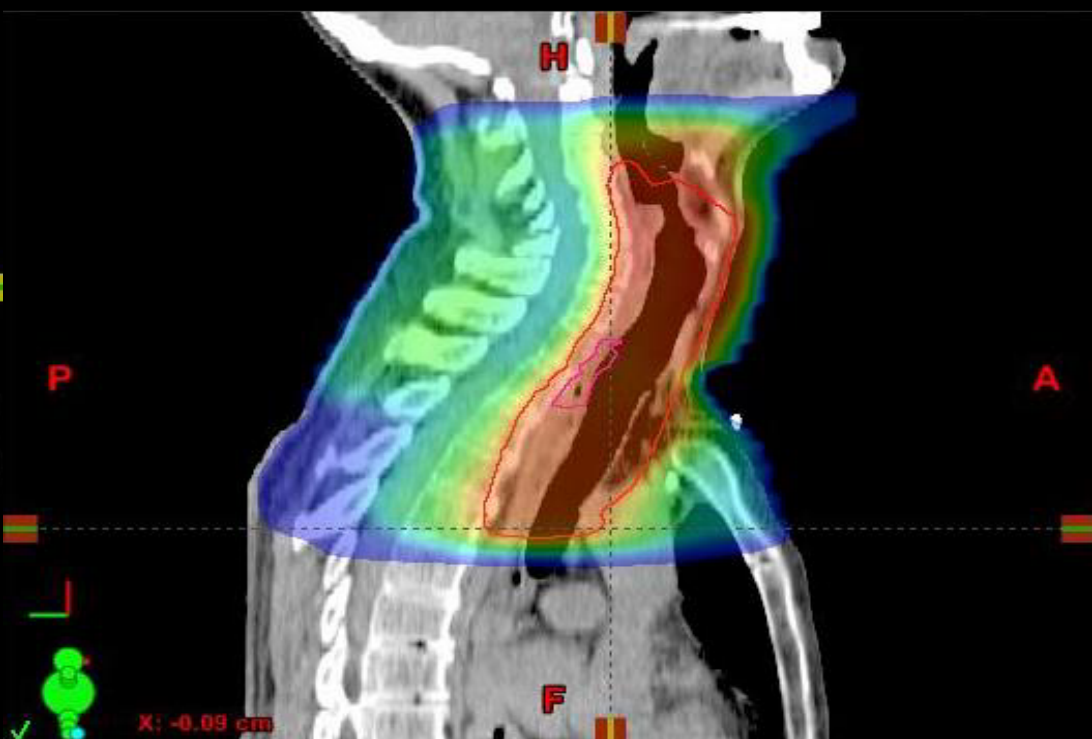
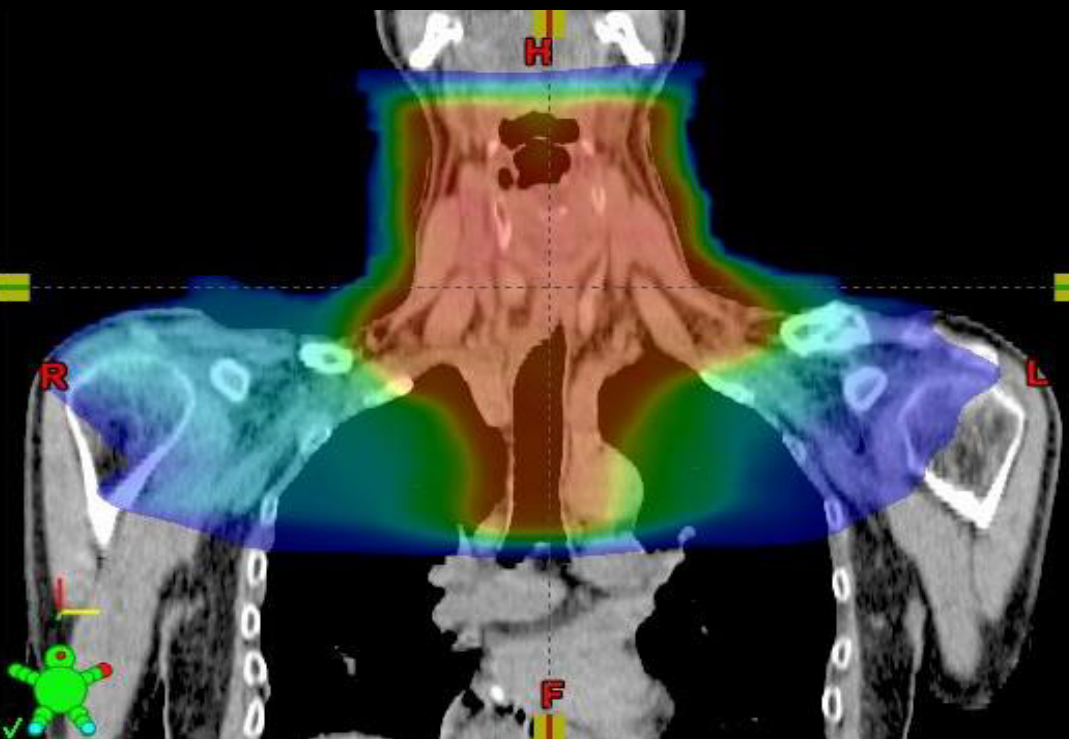
CRT for SCC of the cervical esophagus							
	No. of patients	RT dose, Gy	Treatment-related mortality, %	LC, %	OS, %		
					2 y	3 y	5 y
Tong et al <sup>18</sup>	21	60–68	4.8		46.9		
Huang et al <sup>19</sup>	50	54–70	0	47	46		28
Uno et al <sup>22</sup>	21	60–74					
Wang et al <sup>12</sup>	35	24.5–64.8	0	47.7			18.6
Yamada et al <sup>23</sup>	27	44–73.7	0	52		37.9	37.9
Burmeister et al <sup>24</sup>	34	50.4–65	6	88			55
Stuschke et al <sup>25</sup>	17	60–65		33		24	
Grass et al, current study	240				40	33	28

# Neoadjuvante RT/CTx ad 45 Gy + limitierte Resektion mit Dünndarminterposition beim cervikalen Ösophaguskarzinom

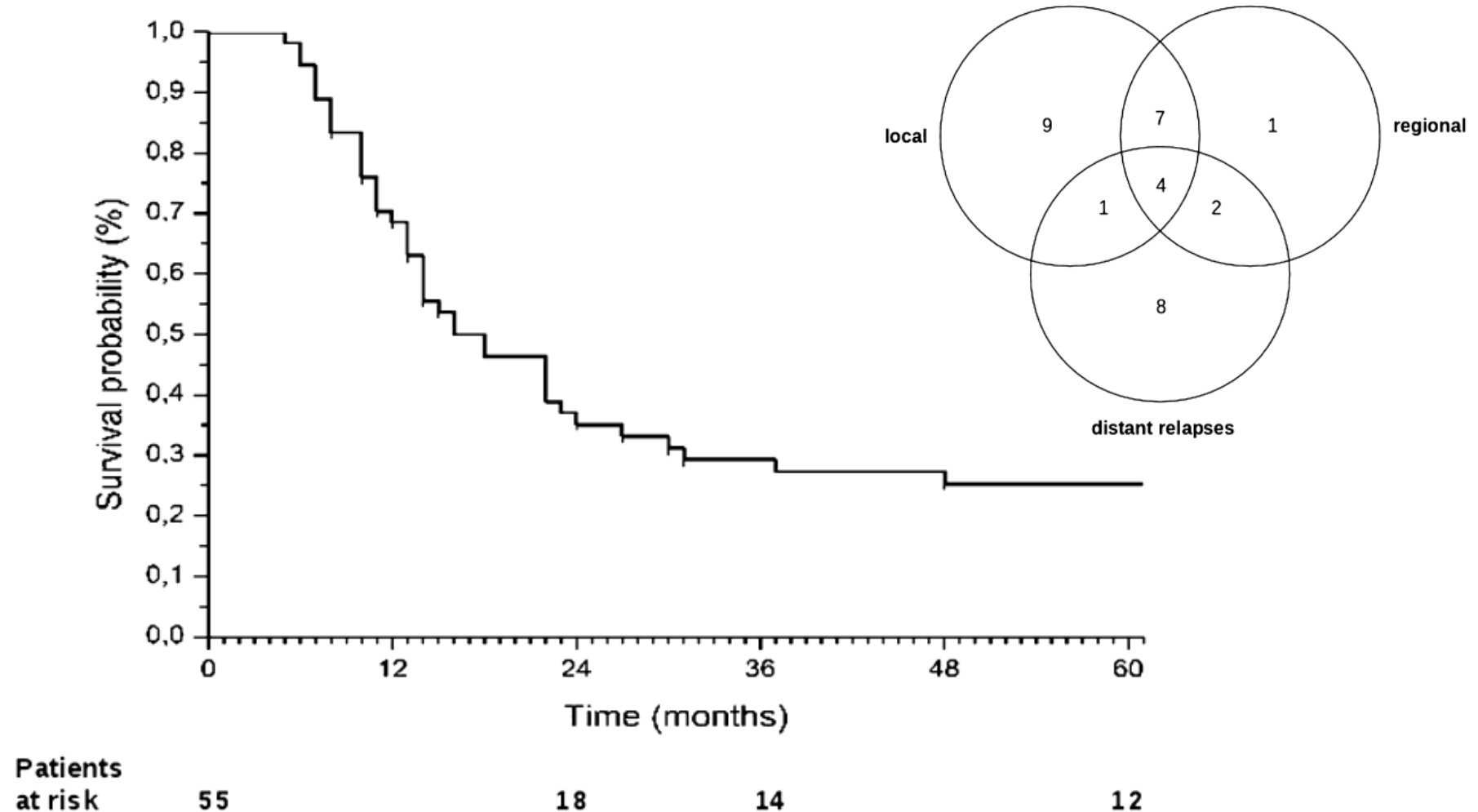


# Neoadjuvante RT/CTx ad 45 Gy + limitierte Resektion mit Dünndarminterposition beim cervikalen Ösophaguskarzinom

	No. of patients ( <i>n</i> = 109)
Graft ischaemia	26 (23.9)
Leakage	29 (26.6)
Lesion of trachea	6 (5.5)
Osteomyelitis of sternum	11 (10.1)
Spondylodiscitis	3 (2.8)
Erosion of large vessels	7 (6.4)
Abdominal cavity complications	2 (1.8)
Recurrent nerve palsy	
Unilateral	17 of 89 (19)
Bilateral	14 of 89 (16)
Dysphagia	46 (42.2)
Stenosis requiring endoscopic dilatation	27 (24.8)
<b>Overall complication rate</b>	<b>74%</b>
<b>Reoperation rate</b>	<b>29%</b>



# Langzeitüberleben nach definitiver Strahlenchemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des zervikalen Ösophagus





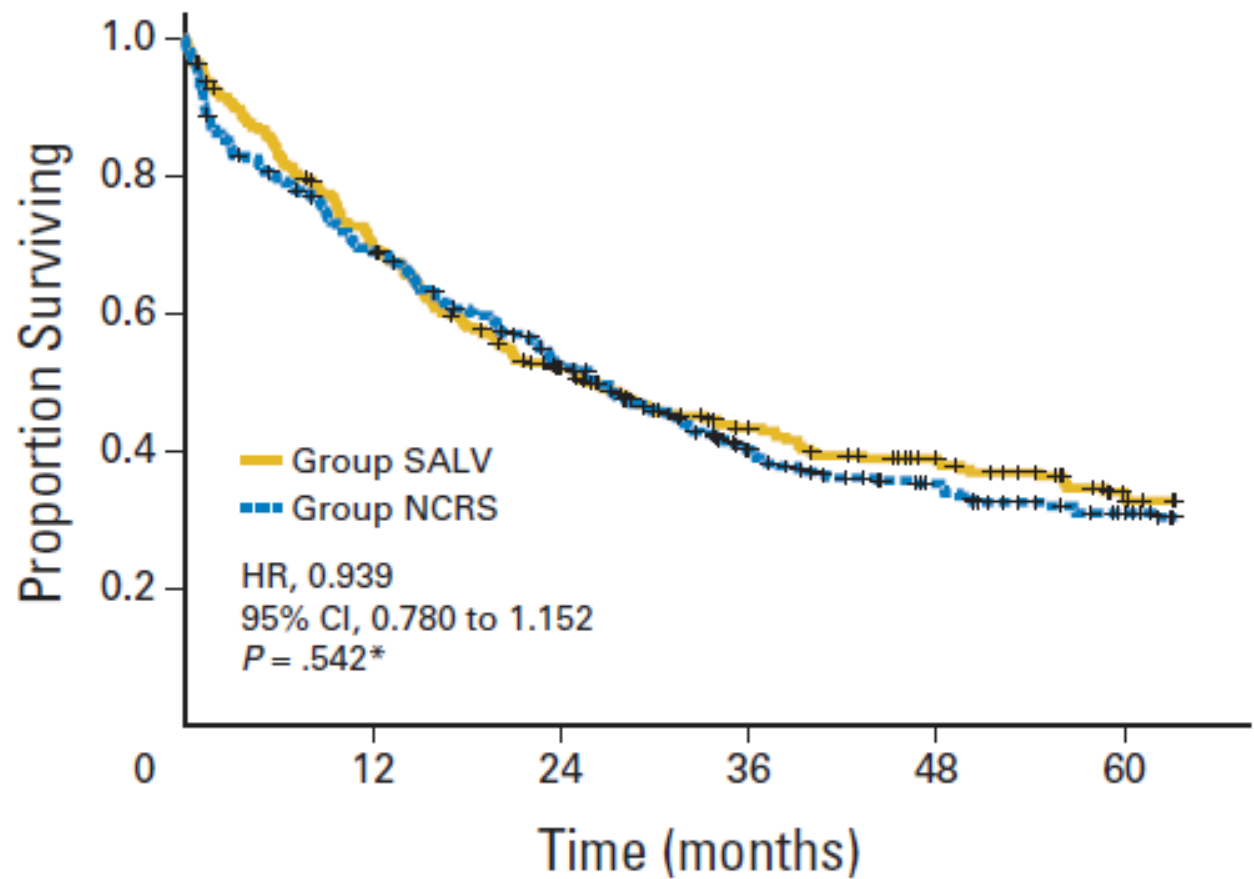
# Salvagetherapie bei Rezidiven



# Salvageoperation nach definitiver Radiochemotherapie vs. Operation nach Radiochemotherapie beim Ösophaguskarzinom in 30 Europäischen high-volume Zentren

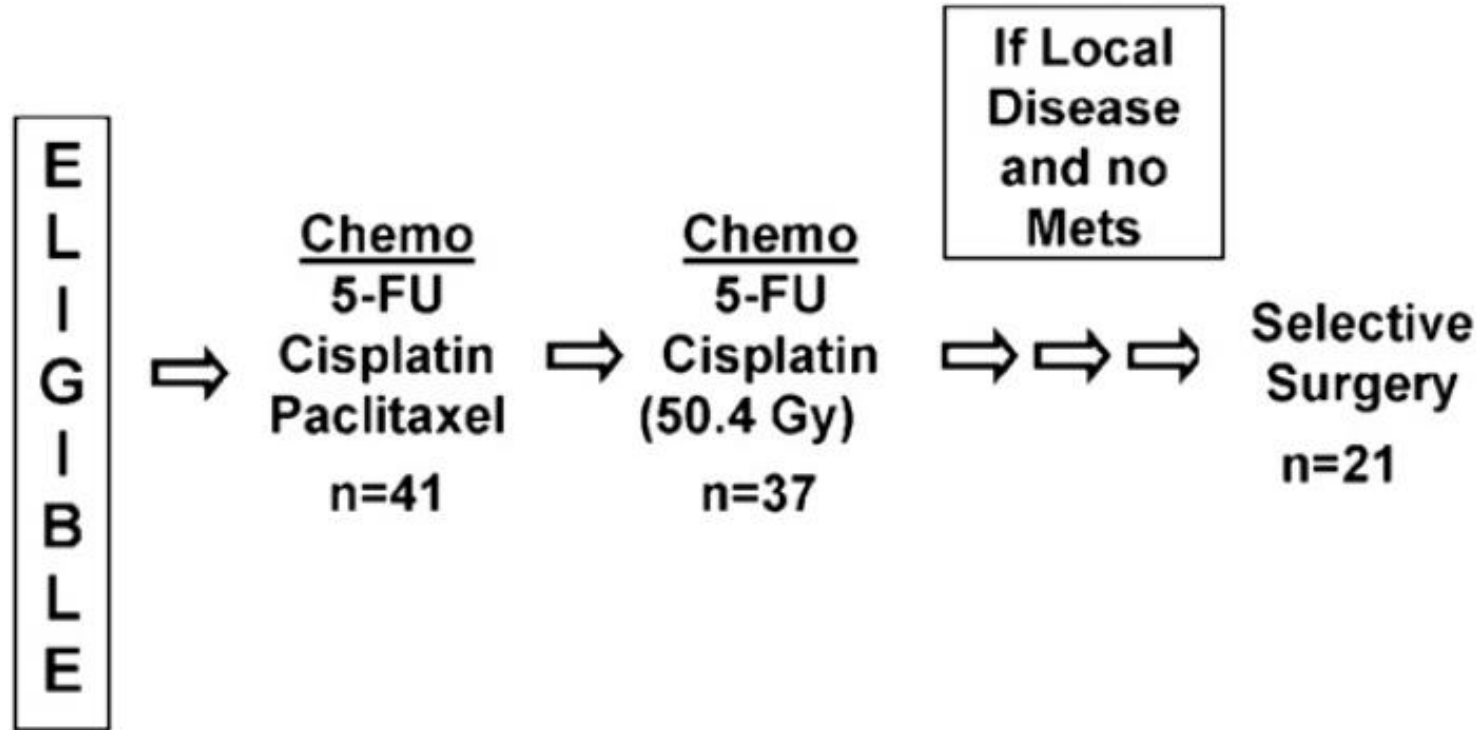
Variable	Overall (N = 848)	SALV (n = 308)	NCRS (n = 540)
In-hospital mortality, No. (%)	76 (9.0)	26 (8.4)	50 (9.3)
In-hospital morbidity, No. (%)	514 (60.6)	196 (63.6)	318 (58.9)

# Salvageoperation nach definitiver Radiochemotherapie vs. Operation nach Radiochemotherapie beim Ösophaguskarzinom in 30 Europäischen high-volume Zentren



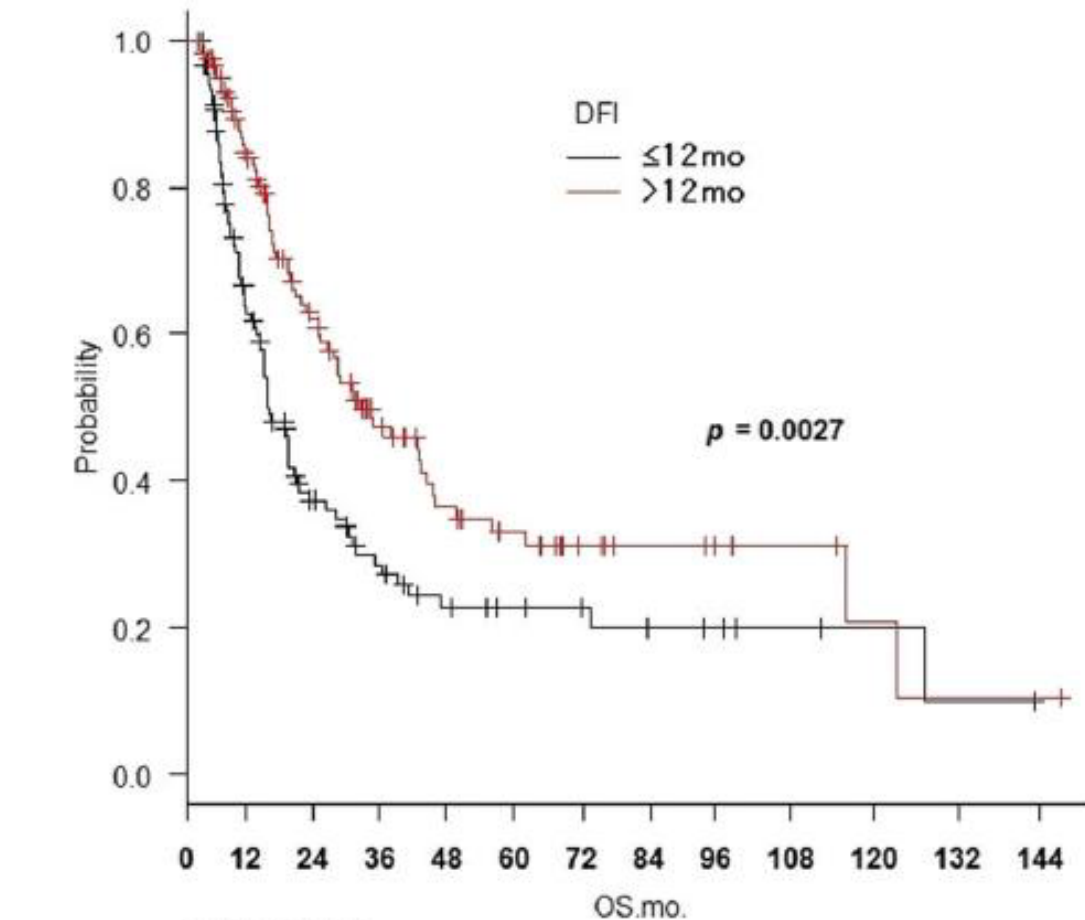
No. at risk		0	12	24	36	48	60
Group SALV	308	208	143	100	78	54	
Group NCRS	308	206	150	102	77	57	

# Salvage Chirurgie nach neoadjuvanter Radiochemotherapie beim lokalfortgeschrittenen Ösophagsukarzinom RTOG 0246 Phase II Studie



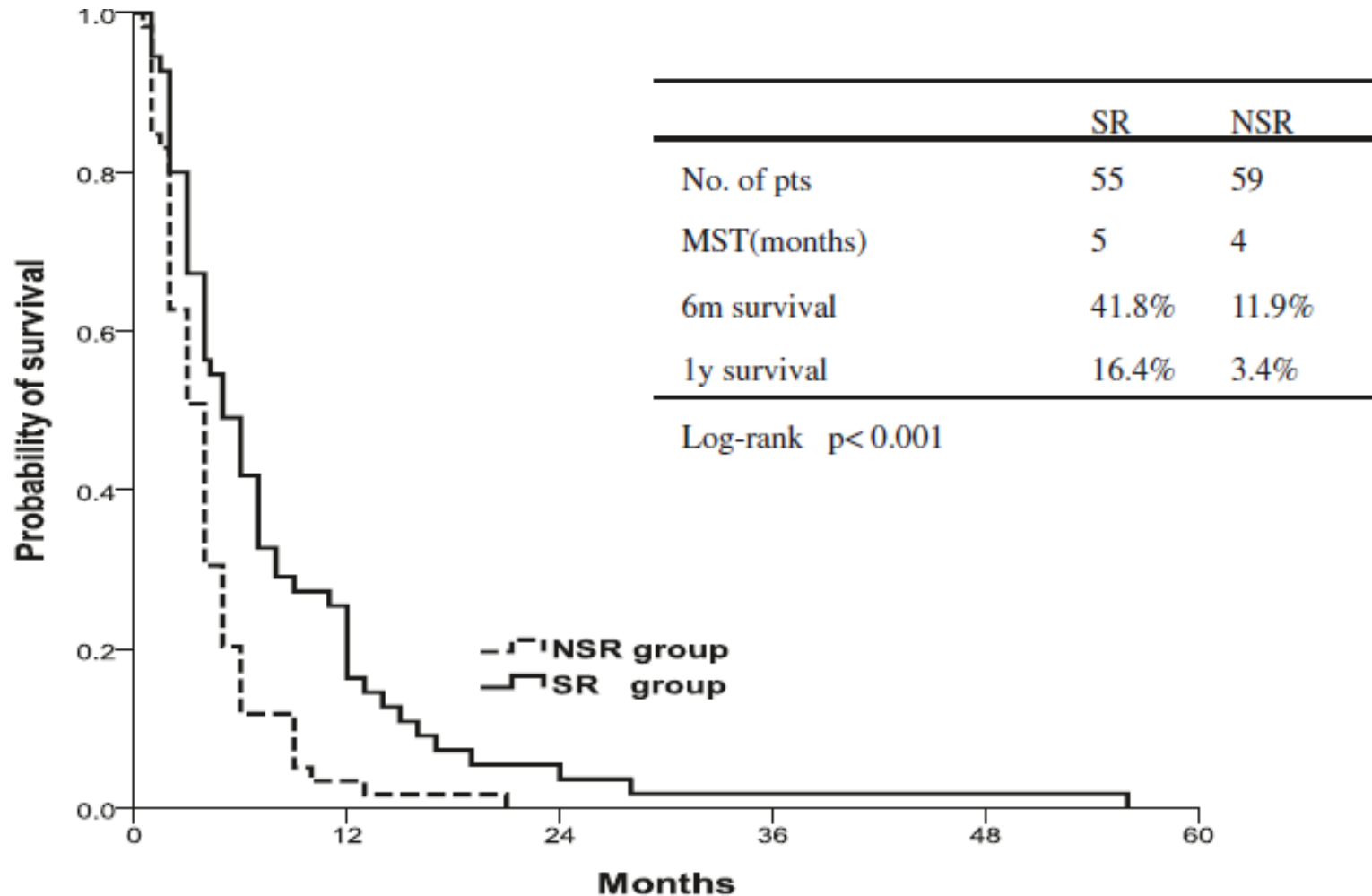
- SCCA/Adeno Eso/GEJ
- Clinical Stage > T1N0
- No Metastases

# Salvage Radiotherapie oder Radiochemotherapie für Lymphknotenrezidive eines Ösophaguskarzinoms nach Op+/- neoadjuvanter RT/CTx eine Japanische Multizenter-Studie



	Number at risk			
	0	12	24	36
≤12mo	119	13	3	0
>12mo	118	20	4	1

# Salvage Radiotherapie beim Lokalrezidiv eines Ösophagusca. Nach initialer definitiver Radiochemotherapie



# Salvage Radiotherapie beim Lokalrezidiv eines Ösophagusca. nach initialer definitiver Radiochemotherapie

---

Cause of death	SR group N (%)	NSR group N (%)
Local failure	38(69.0%)	44(74.5%)
Fistula/perforation	9(16.4%)	8(13.6%)
Local failure and metastasis	5(9.1%)	3(5.1%)
Infection	3(5.5%)	4(6.8%)



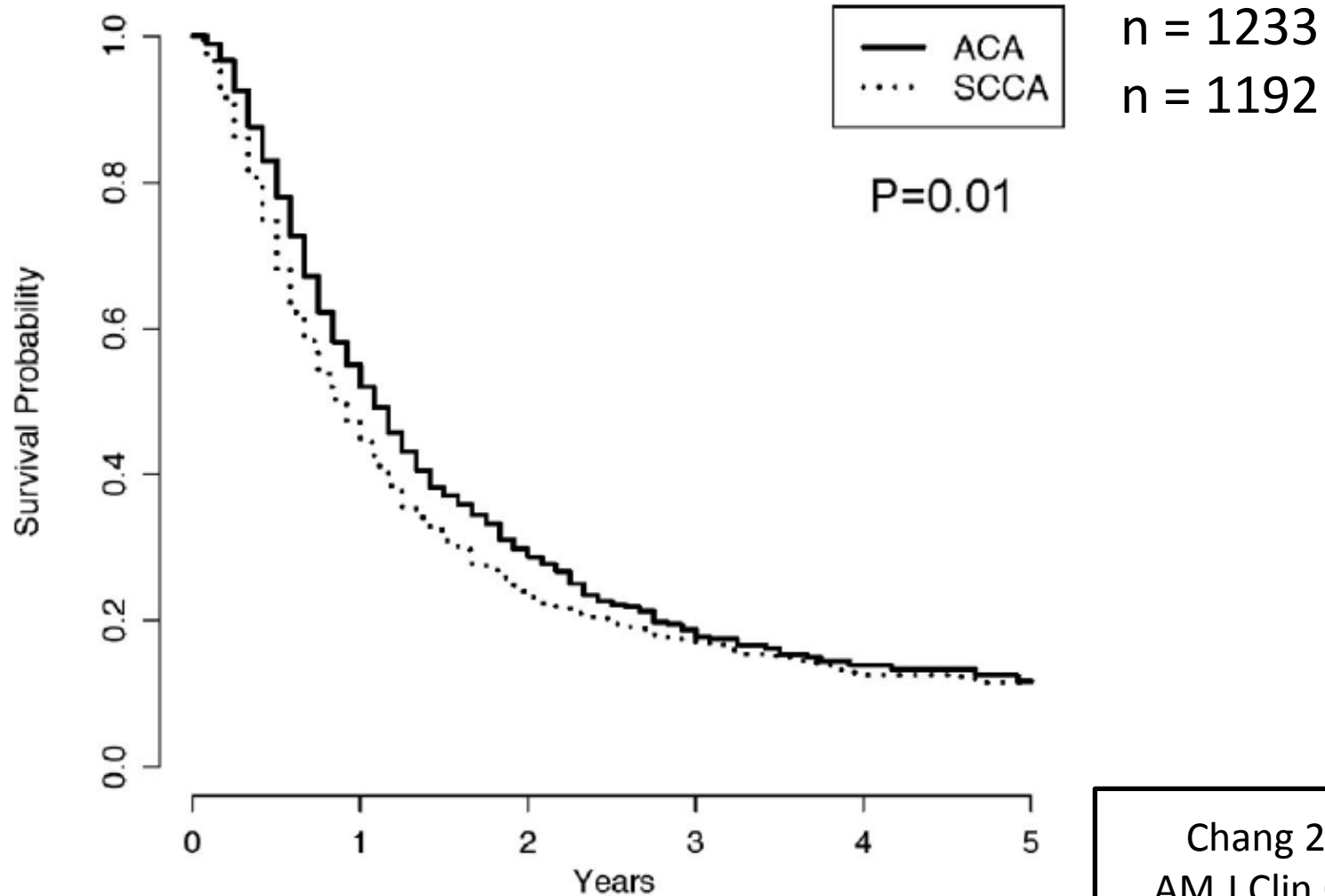
# **Definitive Radiochemotherapie bei Adenokarzinomen**

# Stellenwert der definitiven Radiochemotherapie beim Adenokarzinom des Ösophagus

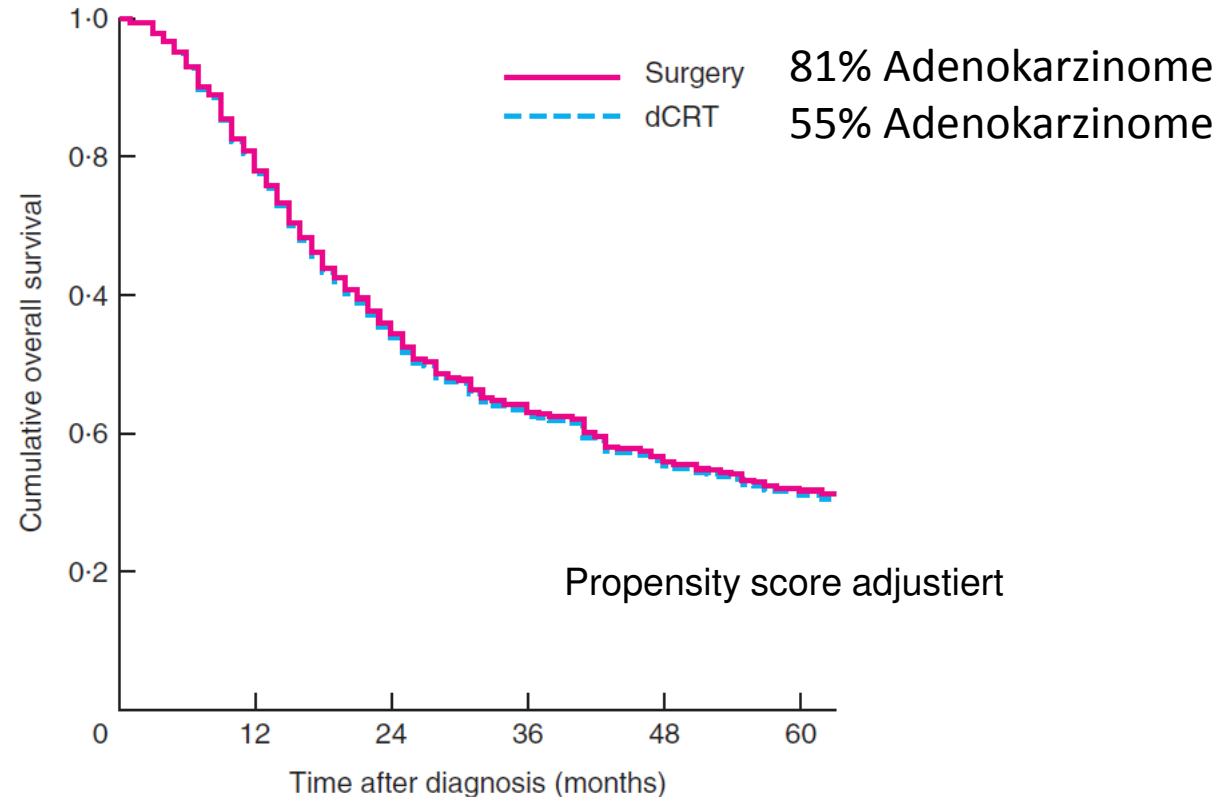
8.31.	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Eine definitive Radiochemotherapie soll unabhängig von der histologischen Entität des Ösophaguskarzinoms erfolgen, wenn der Tumor im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz als chirurgisch/endoskopisch nicht resektabel erachtet wird oder wenn ein Patient funktionell nicht operabel ist bzw. die Operation nach ausführlicher Aufklärung ablehnt.
Level of Evidence <b>1b</b>	Literatur: [373, 397-405]
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)



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

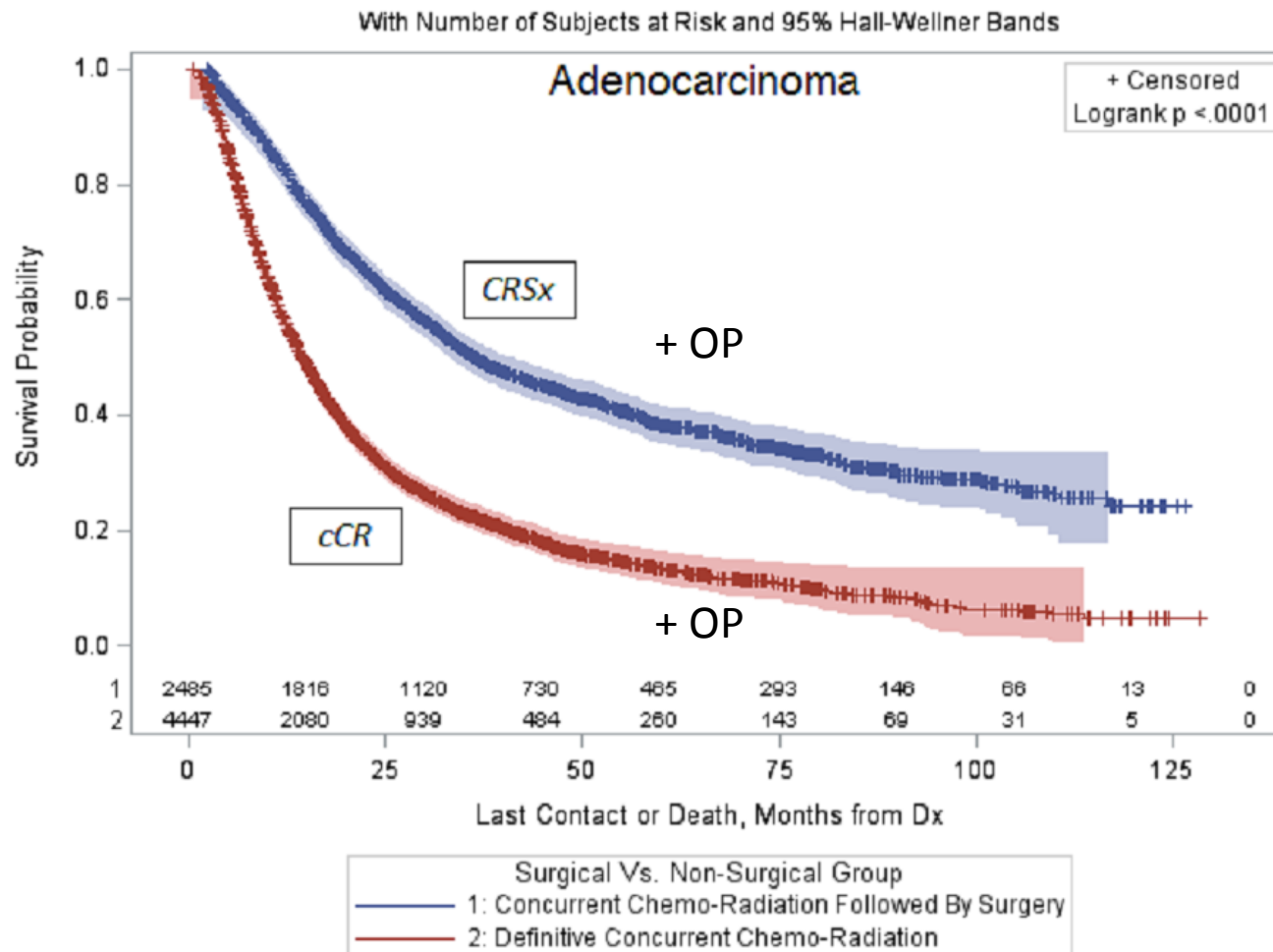


# Radio-Chemotherapie beim Ösophagusca. für Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome



No. at risk	0	12	24	36	48	60
Surgery	277	216	147	118	97	86
dCRT	244	190	132	105	88	78

# Concurrent Radiochemotherapy +/- OP beim Adendokarzinom des Ösophagus: Retrospektive Studie anhand der National Cancer Data Base der USA





# **Definitive Radiochemotherapie**

## **Im Stadium IV**

# TNM-Klassifikation, 6te Auflage (2002-2010)

Ch. Wittekind  
H. J. Meyer  
F. Bootz

6. Auflage

# TNM

Klassifikation maligner Tumoren

Springer

## Stadiengruppierung

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T2, T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2	N1	M0
Stadium III	T3	N1	M0
	T4	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1
Stadium IVA	Jedes T	Jedes N	M1a
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1b

## Regionäre Lymphknoten

Die regionären Lymphknoten sind:

- **Zervikaler Ösophagus**
  - Skalenuslymphknoten
  - Lymphknoten an der V. jugularis interna
  - Obere und untere zervikale Lymphknoten
  - Periösophageale Lymphknoten
  - Supraklavikuläre Lymphknoten
- **Intrathorakaler Ösophagus (oberer, mittlerer, unterer)**
  - Obere periösophageale Lymphknoten (oberhalb V. azygos)
  - Subkarinale Lymphknoten
  - Untere periösophageale Lymphknoten (unterhalb V. azygos)
  - Mediastinale Lymphknoten
  - Perigastrische Lymphknoten, ausgenommen zöliakale Lymphknoten

## M – Fernmetastasen

- MX Fernmetastasen können nicht beurteilt werden  
M0 Keine Fernmetastasen  
M1 Fernmetastasen

- **Für Tumoren des unteren thorakalen Ösophagus**
  - M1a Metastase(n) in zöliakalen Lymphknoten
  - M1b Andere Fernmetastasen
- **Für Tumoren des oberen thorakalen Ösophagus**
  - M1a Metastase(n) in zervikalen Lymphknoten
  - M1b Andere Fernmetastasen
- **Für Tumoren des mittleren thorakalen Ösophagus**
  - M1a Nicht anwendbar
  - M1b Nichtregionäre Lymphknoten oder andere Fernmetastasen

# TNM-Klassifikation, 7te Auflage (2010-2017)

## TNM Klassifikation maligner Tumoren

SIEBENTE AUFLAGE  
 HERAUSGEGEBEN VON  
 CHRISTIAN WITTEKIND | HANS-JOACHIM MEYER



### Stadiengruppierung (Karzinome des Ösophagus und des ösophago-gastralen Übergangs)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T3	N0	M0
Stadium IIB	T1, T2	N1	M0
Stadium IIIA	T4a	N0	M0
	T3	N1	M0
Stadium IIIB	T1, T2	N2	M0
	T3	N2	M0
Stadium IIIC	T4a	N1, N2	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IV	Jedes T	N3	M0
	Jedes T	Jedes N	M1

### Regionäre Lymphknoten

Unabhängig vom Sitz des Primärtumors sind die regionären Lymphknoten diejenigen, die in dem lymphatischen Abflussgebiet des Ösophagus lokalisiert sind, eingeschlossen die zoeliakalen Lymphknoten und paraösophagealen Lymphknoten des Halses, aber nicht die supraklavikulären Lymphknoten.

### N – Regionäre Lymphknoten

- NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
- N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen
- N1 Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten
- N2 Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten
- N3 Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

### M – Fernmetastasen

- M0 Keine Fernmetastasen
- M1 Fernmetastasen





# TNM

KLASSIFIKATION  
MALIGNER TUMOREN

Achte Auflage

Herausgegeben von Christian Wittekind



# TNM-Klassifikation, 8te Auflage (2017- 20--)

Stadien und prognostische Gruppeneinteilung – Karzinome des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs

## Plattenepithelkarzinome

### Klinisches Stadium

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0, N1	M0
Stadium II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
Stadium III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
Stadium IVA	T4a, T4b	Jedes N	M0
Stadium IVA	Jedes T	N3	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1

T1a Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae

T1b Tumor infiltriert Submukosa

T2 Tumor infiltriert Muscularis propria

T3 Tumor infiltriert Adventitia

T4 Tumor infiltriert Nachbarstrukturen

T4a Tumor infiltriert Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum

T4b Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea

### N – Regionäre Lymphknoten

NX Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden

N0 Keine regionären Lymphknotenmetastasen

N1 Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten

N2 Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten

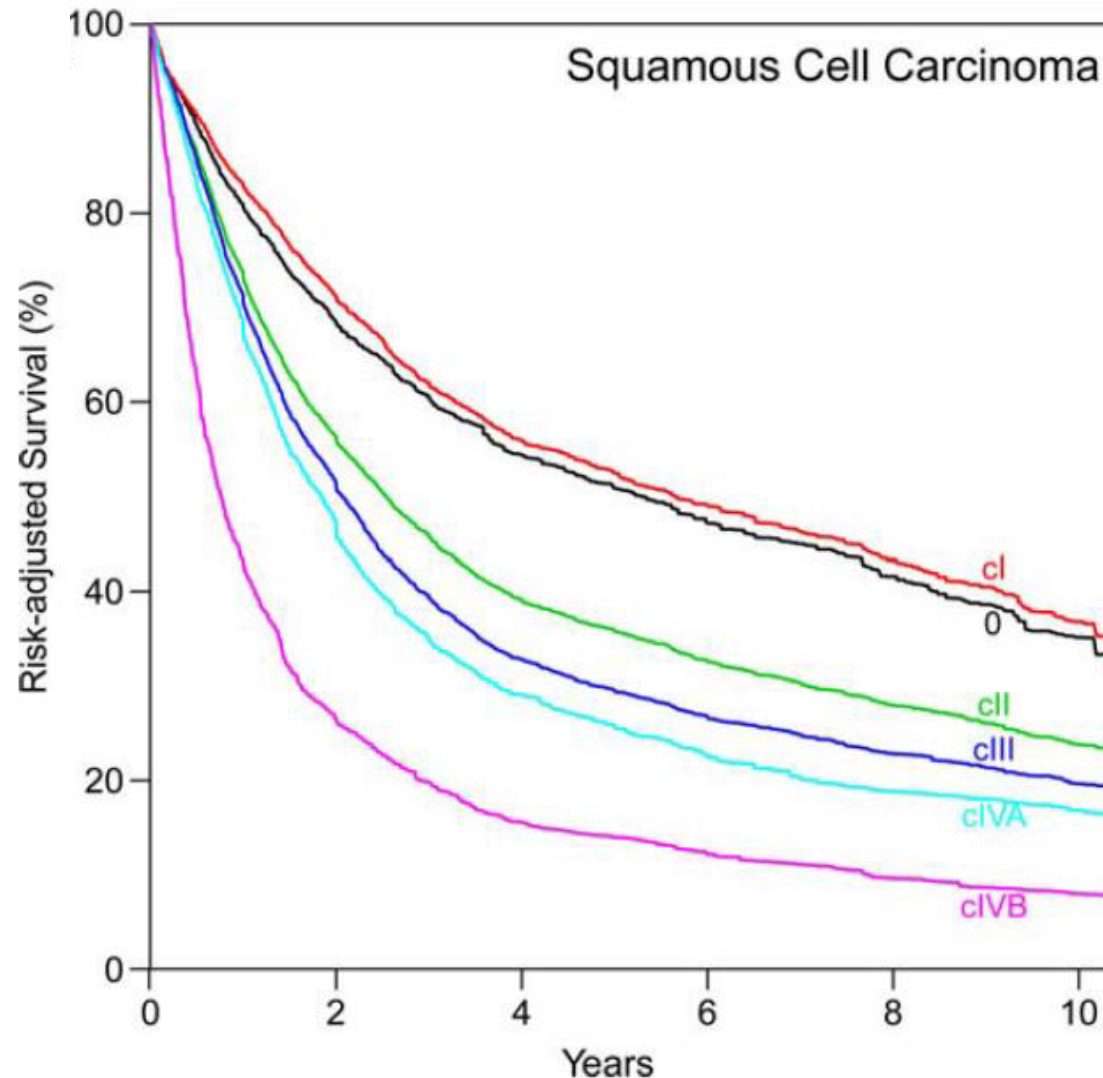
N3 Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten

### M – Fernmetastasen

M0 Keine Fernmetastasen

M1 Fernmetastasen

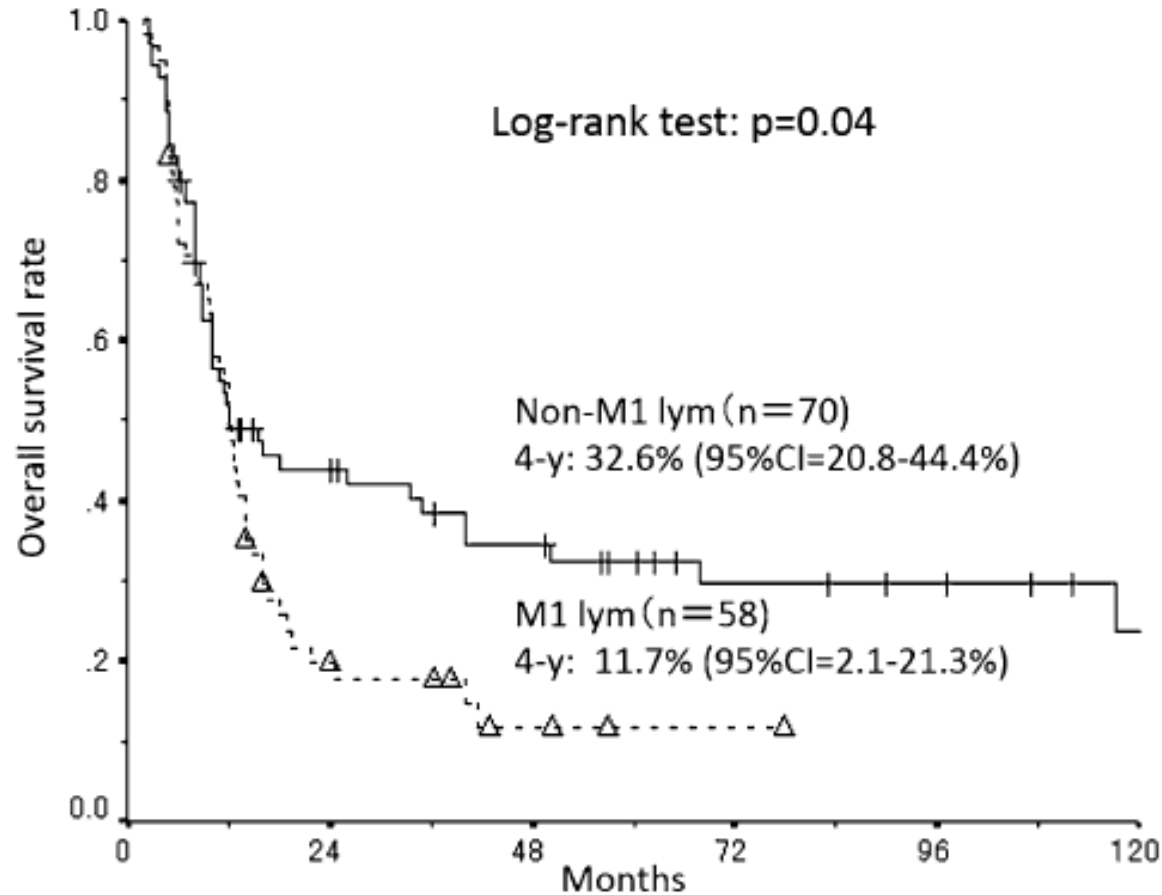
**Prognostischer Wert der Konsensusgruppen für das klinische Stadium  
nach der 8ten TNM Klassifikation:  
33 Worldwide Esophageal Cancer Collaboration Institutionen trugen Daten von  
22123 klinisch gestagerter Ösophaguskarzinompatienten bei**



**Rice et al.  
Dis Esoph 2016**



# Überleben im Stadium IVA (T4) und IVB (M1 Lymph) nach definitiver Radiochemotherapie

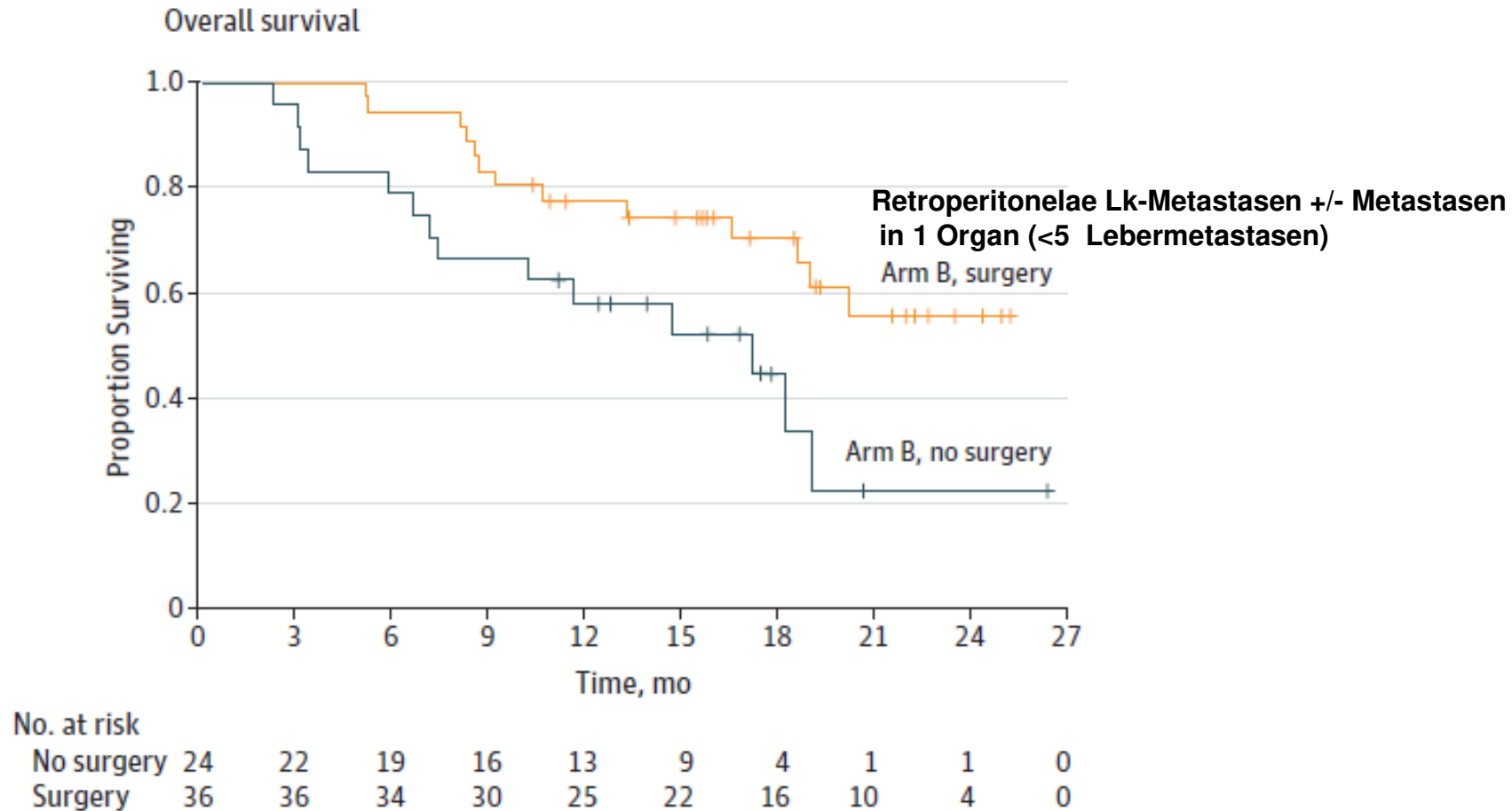



n = 128

Number of Patients at Risk

T4 without M1 lym	70	25	18	10	7	4
M1 lym	58	9	3	1		

# Effektivität der FLOT Chemotherapie +/- Resektion im limitiert metastasierten Stadium von Karzinomen des Übergangs / Magens: AIO-FLOT 3 Phase II Studie



The background of the slide is an aerial photograph of a city, likely Berlin, with a semi-transparent blue overlay. The text is centered on the left side of the image.

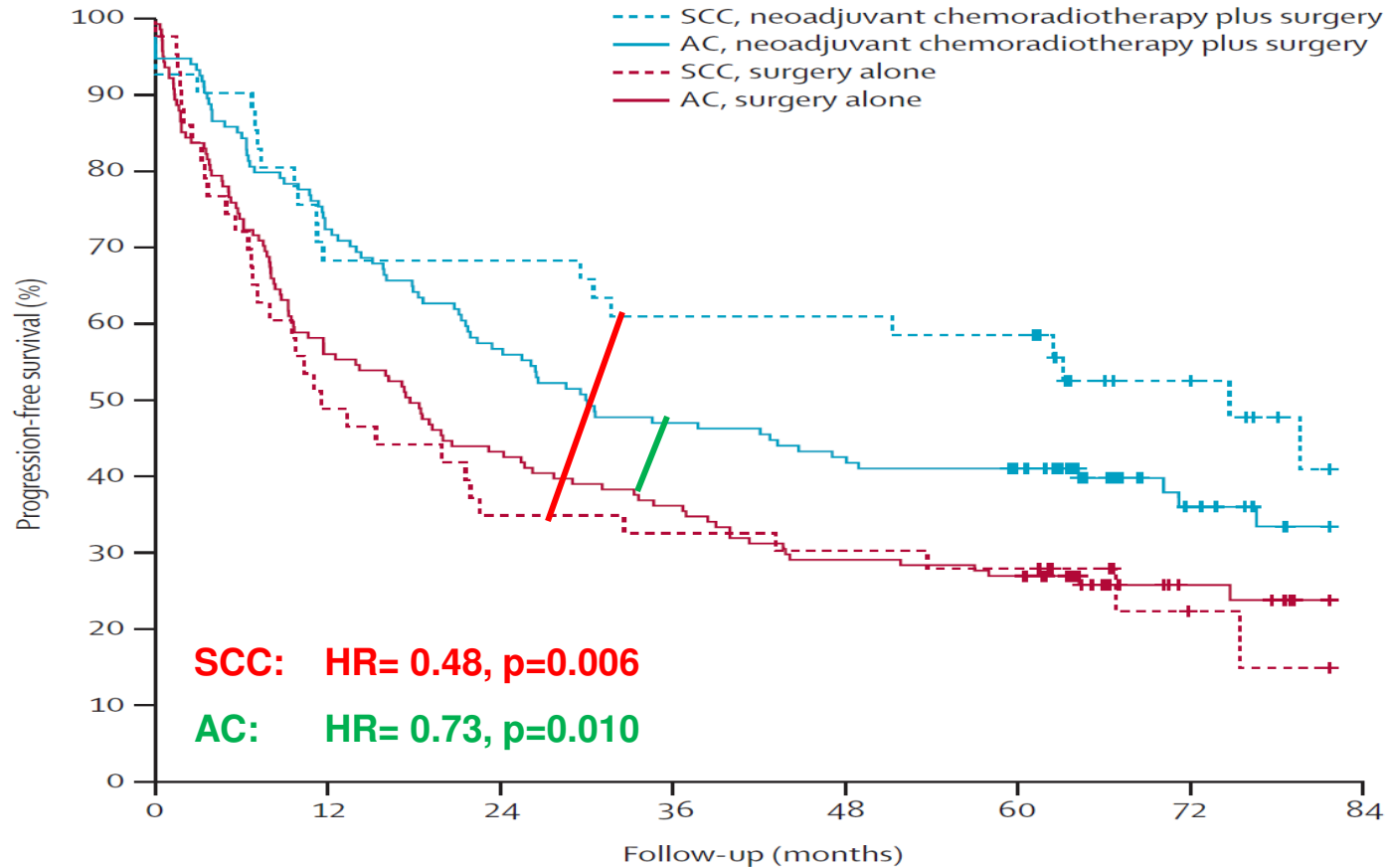
# neoadjuvante Radiochemotherapie beim Ösophaguskarzinom

# Präoperative Radiochemotherapie und perioperative Chemotherapie beim **Adenokarzinom** des Ösophagus

3.1.	Evidenzbasierte Empfehlung
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Beim operablen Patienten mit <b>Adenokarzinom</b> des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie <b>cT3</b> und <b>bei resektablen cT4</b> Tumoren <b>soll</b> eine <b>perioperative Chemotherapie oder eine präoperative Radiochemotherapie</b> durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)

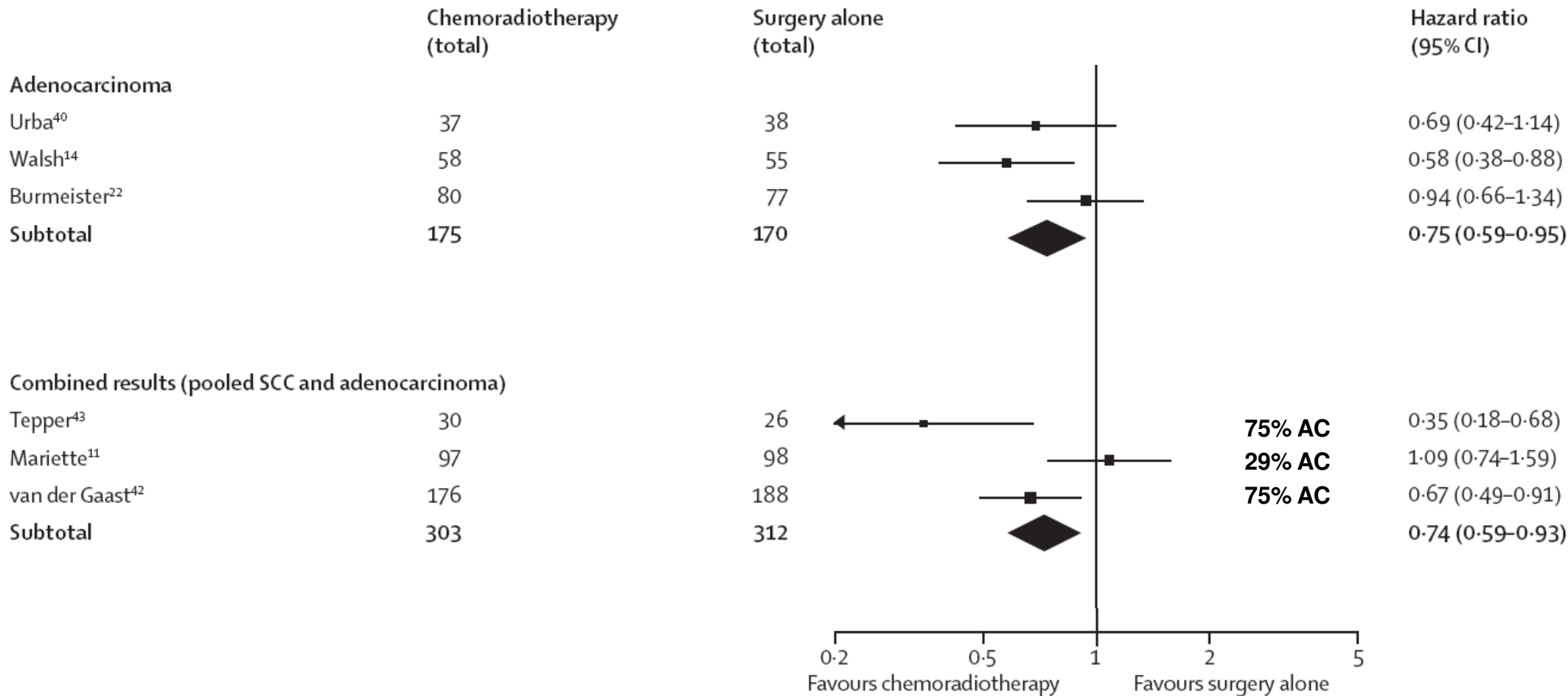
# Cross Studie zur neoadjuvanten RT/CTx

## Langzeitüberleben nach Therapiearm und Histologie



	0	12	24	36	48	60	72	84
<b>Number at risk</b>								
SCC, neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery	41	28	28	25	25	24	12	5
SCC, surgery alone	43	31	15	14	13	12	3	1
AC, neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery	134	97	76	63	57	50	19	9
AC, surgery alone	141	79	61	51	41	38	13	5

# Nutzen der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Adenokarzinom des Ösophagus

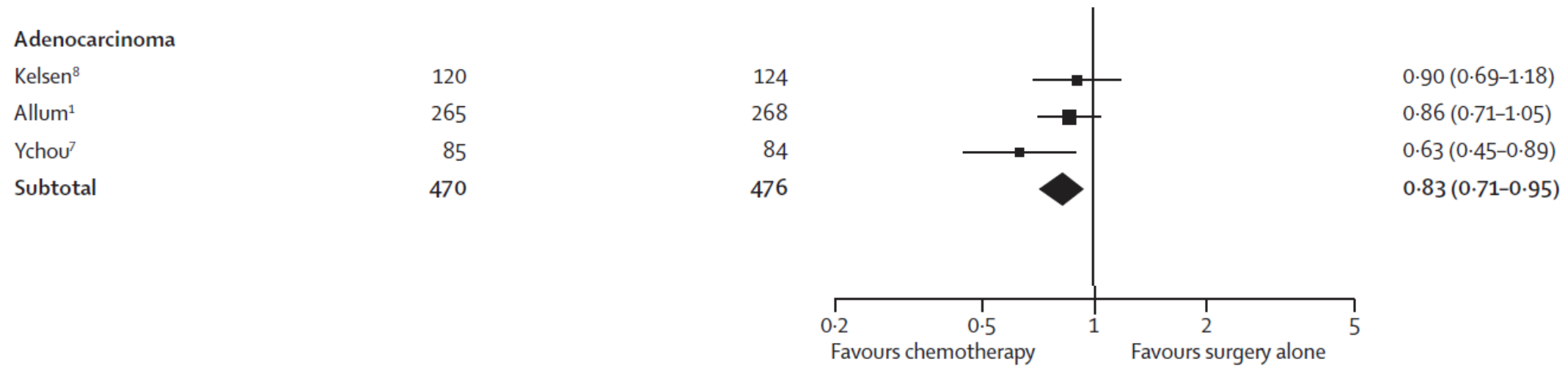


# Randomisierte Studien zur neoadjuvanten RT/CTx beim Adenokarzinom des Ösophagus und des ÖGÜ

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
VanHagen 2012	28/134	21%	41,4 Gy/ 1,8 Gy/F	CBDCA / P

**71 / 352 22%**

# Neoadjuvante CTx beim AdenoCa. des Ösophagus



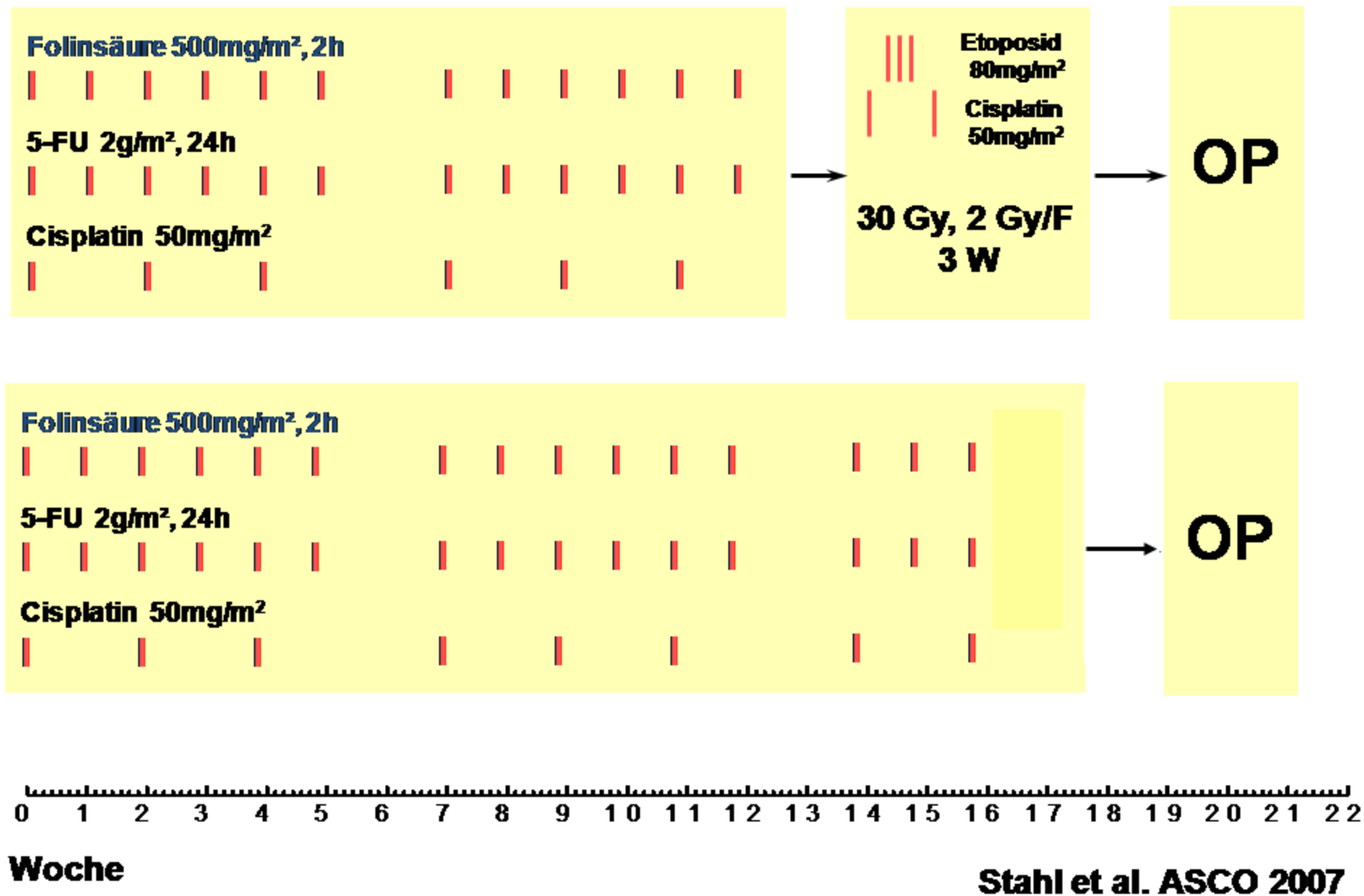


# Randomisierte Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie beim Adenokarzinom des Ösophago-Gastralen-Übergangs

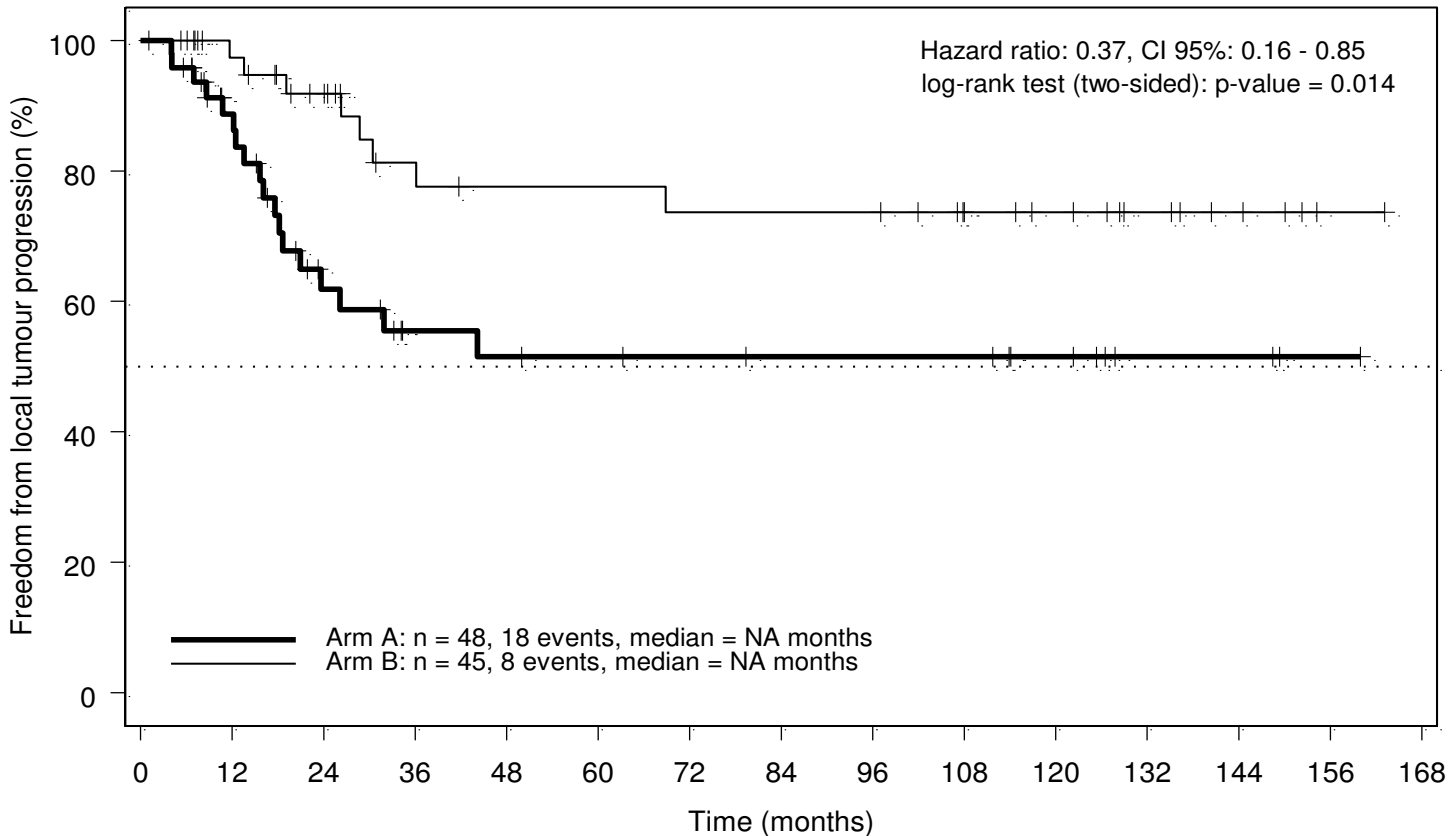
Studie	Pathol. CR		CTx
		[%]	
<b>MRC-OEO2 2002</b>	<b>14/400</b>	<b>3.5%</b>	<b>CDDP/5FU</b>
<b>Magic 2006</b>	<b>0/253</b>	<b>0%</b>	<b>ECF</b>
<b>ACCORD07 2007</b>	<b>3/113</b>	<b>3%</b>	<b>CDDP/5FU</b>
<b>EORTC 40954 2009</b>	<b>5/70</b>	<b>7%</b>	<b>CDDP/5FU/FA</b>

**22/836 2.6%**

# Adenokarzinome: distaler Ösophagus -Kardia



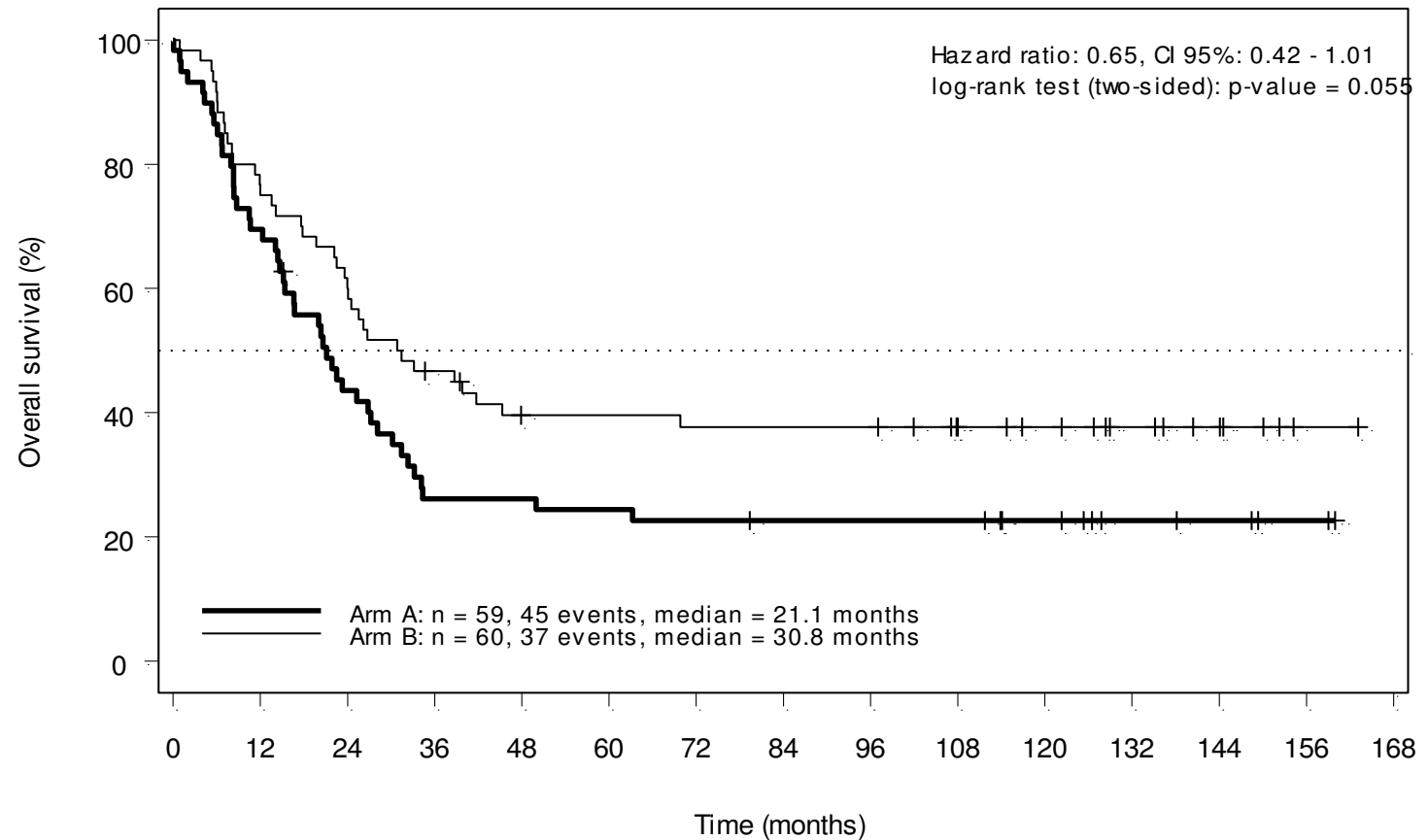
# Randomisierte Studie zum Vergleich der präoperativen Chemotherapie mit CT-RT beim Adenokarzinom des Ösophagus



Number at risk

n = 48	35	20	14	13	12	11	10	10	10	7	3	3	1	Arm A
n = 45	37	30	22	20	20	19	19	19	15	12	8	5	1	Arm B

# Randomisierte Studie zum Vergleich der preoperativen Chemotherapie mit CT-RT beim Adenokarzinom des Ösophagus

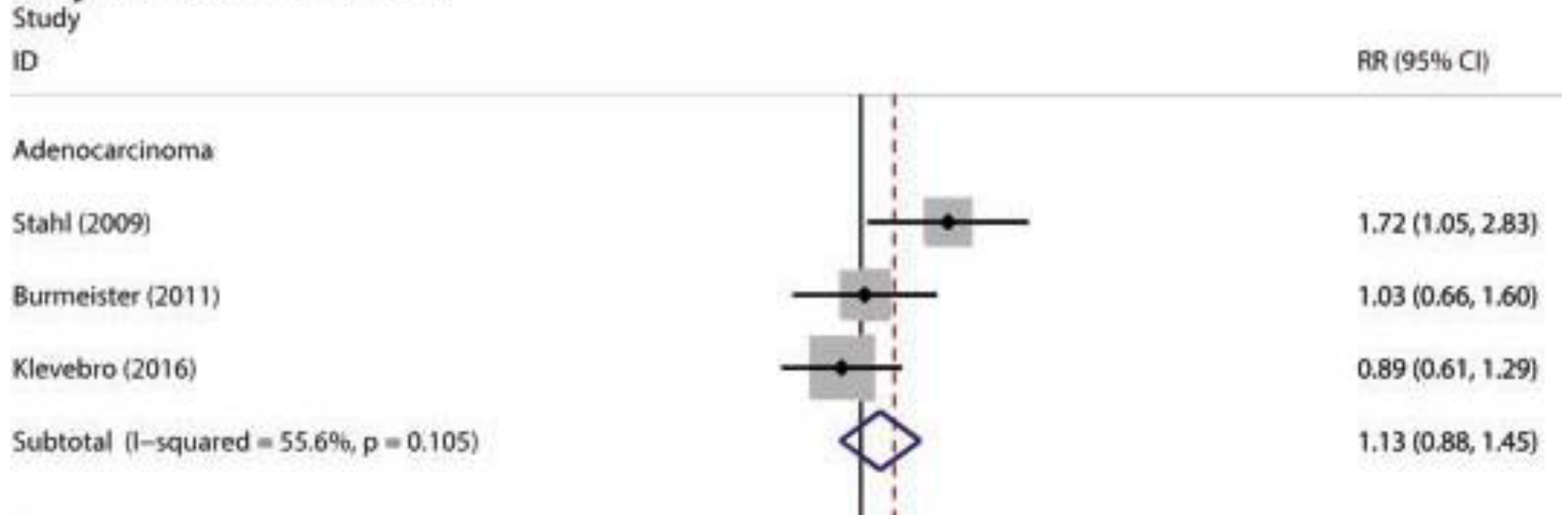


Number at risk

n = 59	41	25	15	15	14	13	12	12	12	9	5	4	2	Arm A
n = 60	45	36	27	21	21	20	20	20	16	13	9	6	1	Arm B

# Metaanalyse neoadjuvant CT vs. RCT beim Adenokarzinom des Ösophagus

## 3-year survival rate



# Neoadjuvante Radiochemotherapie erhöht nicht die Morbidität der nach Ösophaguskarzinomchirurgie: Daten von 30 europäischen High volume Zentren (2000-2010)

	Overall Population (n = 2080)	Before Matching			After Matching*		
		NCRT Group (n = 593)	PS Group (n = 1487)	<i>P</i>	NCRT Group (n = 593)	PS Group (n = 593)	<i>P</i>
90-d postoperative morbidity, n (%)							
No	1405 (67.5)	395 (66.6)	1010 (67.9)	0.564	395 (66.6)	251 (42.3)	0.236
Yes	675 (32.5)	198 (33.4)	477 (32.1)		198 (33.4)	342 (57.7)	
90-d postoperative mortality, n (%)							
No	1918 (92.2)	538 (90.7)	1380 (92.8)	0.110	538 (90.7)	548 (92.4)	0.225
Yes	162 (7.8)	55 (9.3)	107 (7.2)		55 (9.3)	45 (7.6)	
Anastomotic leakage, n (%)							
No	1871 (90.0)	541 (91.2)	1330 (89.4)	0.220	541 (91.2)	526 (88.7)	0.228
Yes	209 (10.0)	52 (8.8)	157 (10.6)		52 (8.8)	67 (11.3)	
Plasty necrosis, n (%)							
No	2059 (99.0)	590 (99.5)	1469 (98.8)	0.147	590 (99.5)	588 (99.2)	0.410
Yes	21 (1.0)	3 (0.5)	18 (1.2)		3 (0.5)	5 (0.8)	
Chylothorax, n (%)							
No	2048 (98.5)	578 (97.5)	1470 (98.8)	0.020	578 (97.5)	589 (99.3)	0.030
Yes	32 (1.5)	15 (2.5)	17 (1.2)		15 (2.5)	4 (0.7)	
Postoperative bleeding, n (%)							
No	2072 (99.6)	589 (99.3)	1483 (99.7)	0.177	589 (99.3)	592 (99.8)	NA
Yes	8 (0.4)	4 (0.7)	4 (0.3)		4 (0.7)	1 (0.2)	
Pulmonary complication, n (%)							
No	1600 (76.9)	447 (75.4)	1153 (77.5)	0.291	447 (75.4)	447 (75.4)	1.000
Yes	480 (23.1)	146 (24.6)	334 (22.5)		146 (24.6)	146 (24.6)	
Cardiovascular complication, n (%)							
No	1939 (93.2)	542 (91.4)	1397 (93.9)	0.037	542 (91.4)	558 (94.1)	0.067
Yes	141 (6.8)	51 (8.6)	90 (0.1)		51 (8.6)	35 (7.9)	

# histopathologische Remissionen nach einer Taxan-Platin-Fluoro-Pyrimidin-haltigen neoadjuvanten Chemotherapie (AC Ösophagus-Magen)

---

## PCR-Rate

---

<b>Docetaxel, Cisplatin LV/5-Fu q14x3</b>	<b>17%</b>
<b>Phase II, Lorenzen et al., Ann Oncol 2007</b>	<b>(5/24)</b>
<b>Docetaxel, Cisplatin, Capecitabine q21, x 3</b>	<b>14%</b>
<b>Phase II, Thuss-Patience et al., Ann Oncol 2012</b>	<b>(7/51)</b>
<b>5-Fu/LV, Oxaliplatin, Docetaxel q14, x4</b>	<b>10%</b>
<b>Phase II, Lorenzen et al., Br J Cancer 2013</b>	<b>(2/21)</b>
<b>Docetaxel, Cisplatin, 5-Fu q21 x 3</b>	<b>9%</b>
<b>Phase II, Ferri et al. Ann Oncol 2012</b>	<b>(4/43)</b>
<b>Neoflot, Docetaxel, Oxaliplatin, 5-Fu, LV, q14 x 6</b>	<b>17%</b>
<b>Phase II, Schulz et al. Int J Cancer 2014</b>	<b>(10/58)</b>

# FLOT4-AIO Studie zur neoadjuventen Docetaxel, Oxaliplatin, 5-FU, LV Therapie versus Epirubicin, Cisplatin, Fluoropyrimidin beim Adenokarzinom des gastro-ösophagealen Übergangs / Magens

Therapy arm / primary tumor location	pCR	
	n/N	%
<b>ECF/ECX (n=137)</b>		
Gastric (n=59)	5/59	8,5
GEJ 1-3 (n=78)	3/78	3,8
<b>FLOT (n=128)</b>		
Gastric (n=67)	10/67	14,9
GEJ 1-3 (n=61)	10/61	16,4



# histopathologische Remissionen nach einer Taxan/Platin/Fluoropyrimidin-haltigen neoadjuvanten Strahlenchemotherapie

---

## PCR-Rate

---

<b>Cisplatin/Docetaxel/5-Fu → 45 Gy II TF</b>	<b>24%</b>
<b>Rostom et al. J Gastrointestine Cancer 2013</b>	<b>(10/41)</b>
<b>Cisplatin/docetaxel/5-Fu q7x8 II 50,4 Gy</b>	<b>37%</b>
<b>Zanoni et al. Ann Surg Oncol 2013</b>	<b>(24/64)</b>
<b>Oxaliplatin/Docetaxel q7x5 /Cape II 45 Gy (69%AC)</b>	<b>41%</b>
<b>Phase II, Spigel et al., JCO 2010</b>	<b>(24/59)</b>
<b>Cisplatin/Docetaxel q7x8 /5-FU CI II 50 Gy (50% AC)</b>	<b>47%</b>
<b>Phase II, Pasini et al., Cancer 2013</b>	<b>(35/74)</b>

# FLOT4-AIO Studie zur neoadjuventen Docetaxel, Oxaliplatin, 5-FU, LV Therapie versus Epirubicin, Cisplatin, Fluoropyrimidin beim Adenokarzinom des gastro-ösophagealen Übergangs / Magens

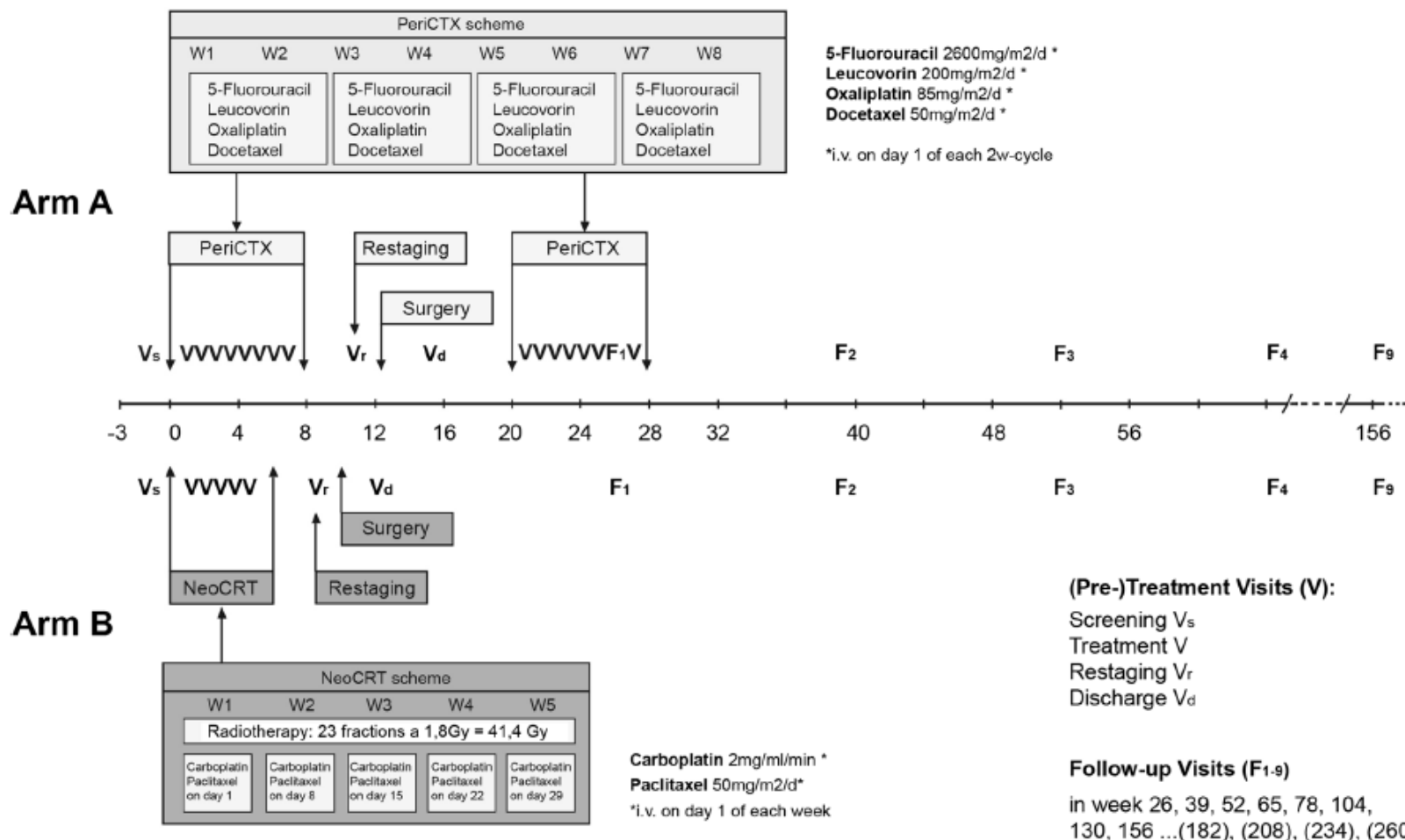
	ECF/ECX (n=137)			FLOT (n=128)		
	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4	Grade 1-2	Grade 3	Grade 4
<b>Gastrointestinal disorders</b>						
Nausea	81 (59%)	23 (17%)	0	78 (61%)	12 (9%)	0
Vomiting	40 (29%)	12 (9%)	1 (1%)	38 (30%)	4 (3%)	0
Stomatitis	46 (34%)	6 (4%)	0	39 (30%)	2 (2%)	0
Diarrhoea	38 (28%)	7 (5%)	2 (1%)	68 (53%)	9 (7%)	0
<b>Blood and lymphatic system disorders</b>						
Anaemia	112 (82%)	8 (6%)	0	109 (85%)	1 (1%)	0
Leucopenia	73 (53%)	20 (15%)	8 (6%)	65 (51%)	26 (20%)	10 (8%)
Neutropenia	39 (28%)	34 (25%)	18 (13%)	28 (22%)	32 (25%)	35 (27%)
Thrombocytopenia	49 (36%)	5 (4%)	1 (1%)	50 (39%)	1 (1%)	0
Febrile neutropenia	NA	1 (1%)	0	NA	6 (5%)	0
<b>General and other disorders</b>						
Neurotoxic effects	38 (28%)	3 (2%)	1 (1%)	83 (65%)	10 (8%)	0
Fatigue	71 (52%)	18 (13%)	1 (1%)	80 (63%)	11 (9%)	0
Alopecia‡	86 (63%)	NA	NA	86 (67%)	NA	NA

# Grade 3+ Nebenwirkungen der Cross Studie zur neoadjuvanten RT/CTx

Event	Chemoradiotherapy and Surgery (N = 171)
Events of grade $\geq 3$ during chemoradiotherapy — no. of patients (%)	
Anorexia	9 (5)
Constipation	1 (1)
Diarrhea	2 (1)
Esophageal perforation	1 (1)
Esophagitis	2 (1)
Fatigue	5 (3)
Nausea	2 (1)
Vomiting	1 (1)
Leukopenia	11 (6)
Neutropenia	4 (2)
Thrombocytopenia	1 (1)

# ESOPEC: Multicenter Phase III Studie zur perioperativen FLOT Chemotherapie vs. neoadjuvanten CROSS Radiochemotherapie beim Adenokarzinom des Ösophagus

## ESOPEC TRIAL WEEK SCHEME (week -3 to week 156)

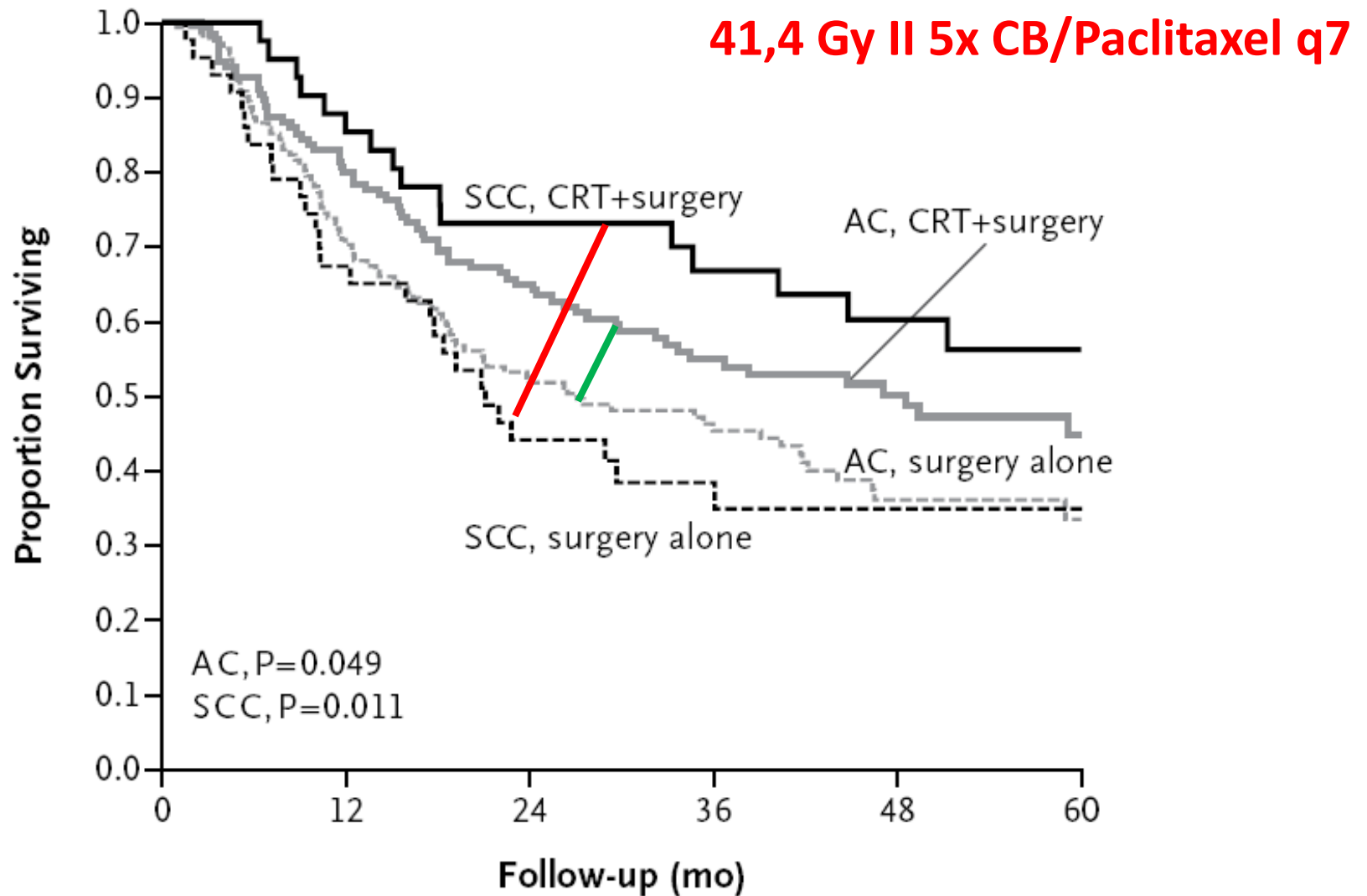


# präoperative Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

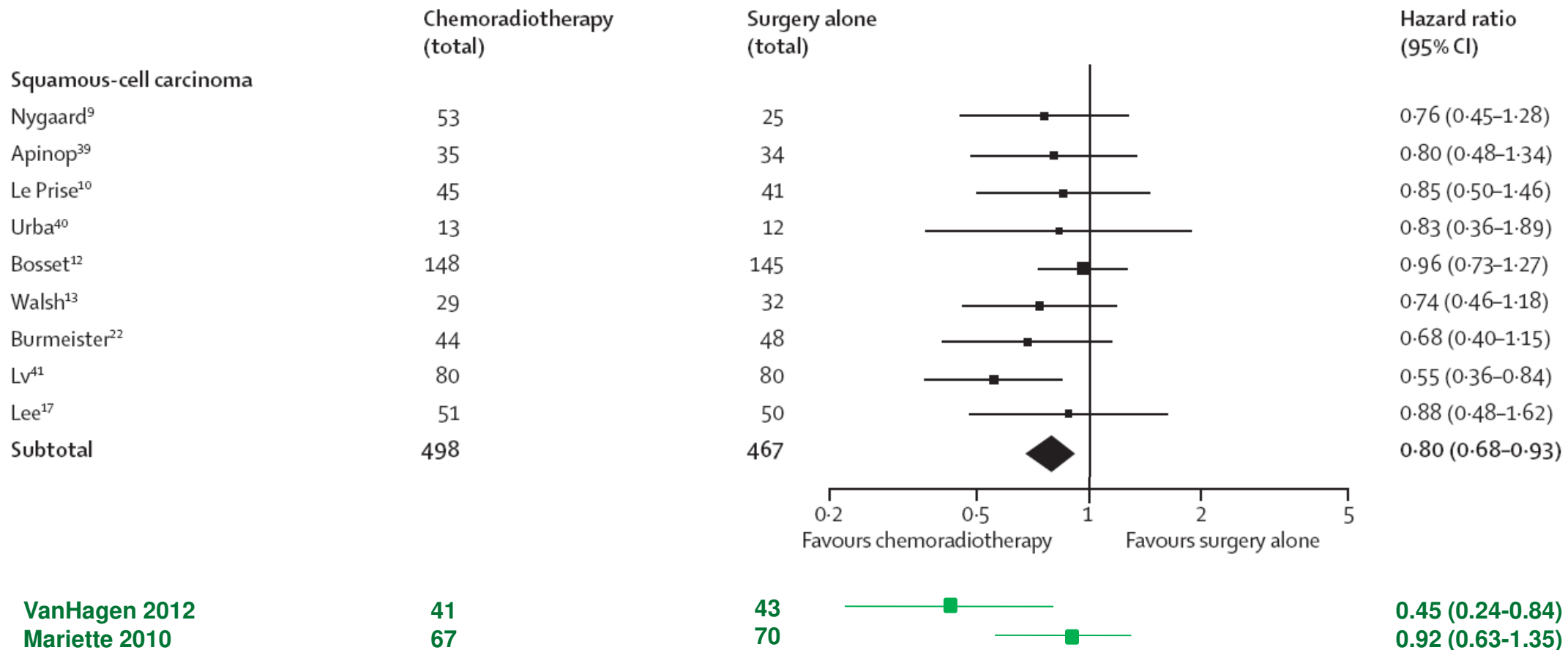
<b>3.27.</b>	<b>Evidenzbasierte Empfehlung</b>
Empfehlungsgrad <b>A</b>	Bei operablen Patienten mit einem <b>Plattenepithelkarzinom</b> des Ösophagus <b>der Kategorie cT3 und bei resektablen cT4</b> Tumoren <b>soll</b> eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden.
Level of Evidence <b>1a</b>	Literatur: [ <a href="#">344-347</a> ]
Konsensstärke	Starker Konsens (96 %)

# Cross Studie zur neoadjuvanten RT/CTx

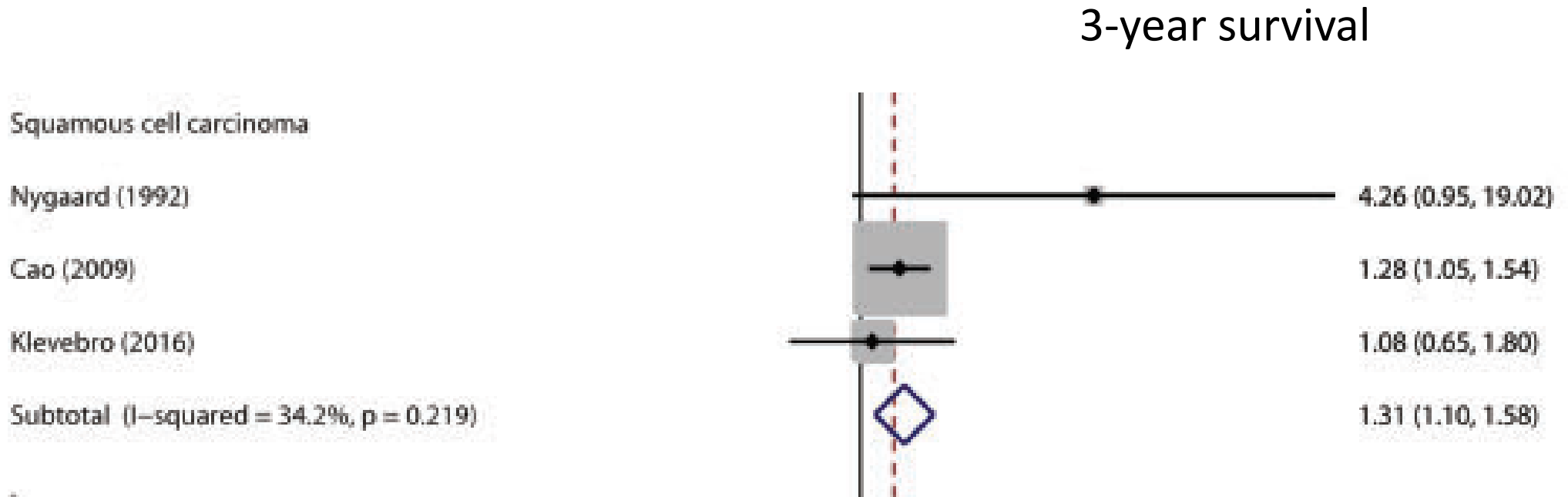
## Überleben nach Therapiearm und Histologie



# Nutzen der neoadjuvanten Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus



# Nutzen der neoadjuvanten Radiochemotherapie vs. Chemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

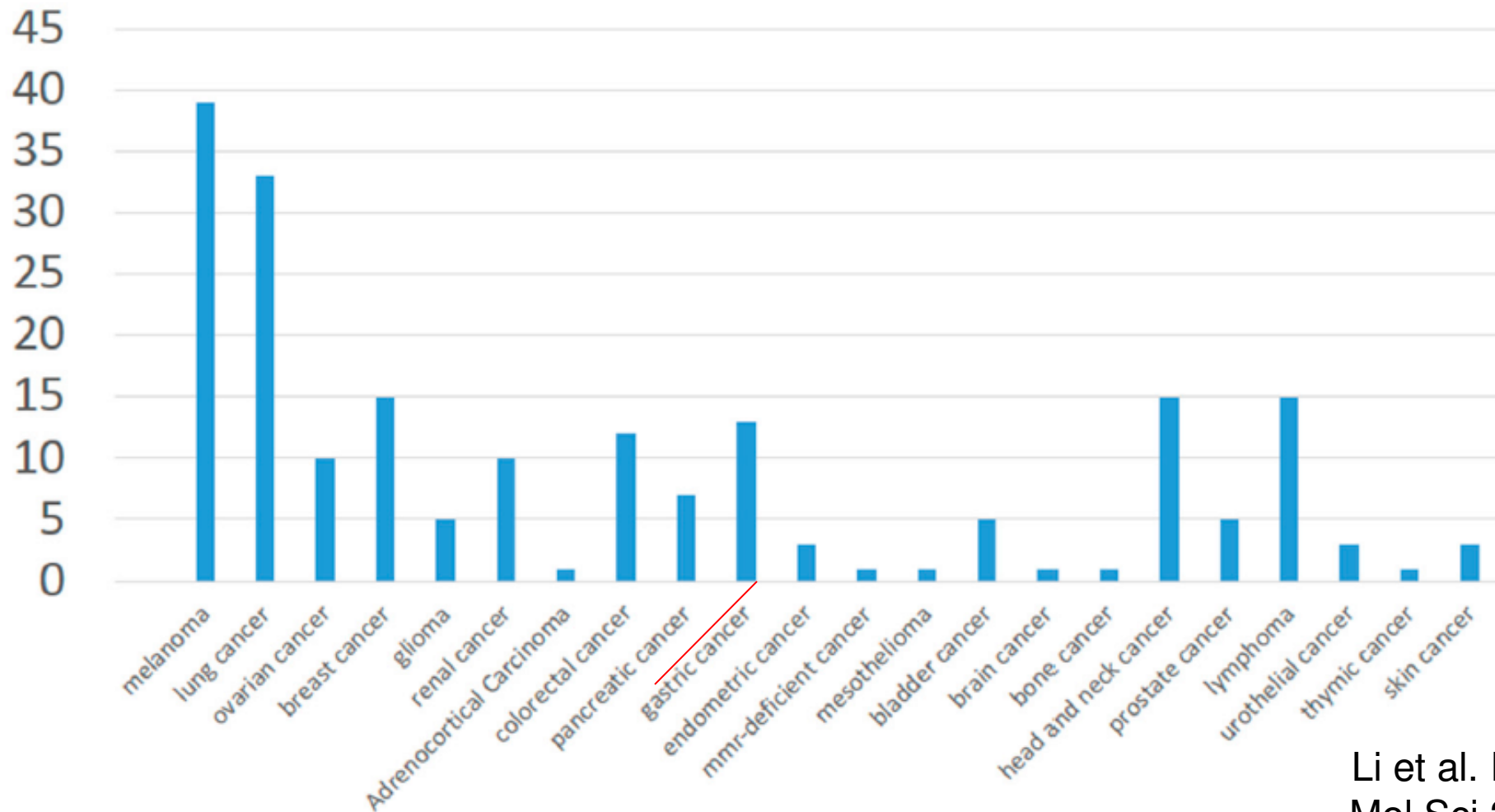




# Immuntherapie , PD-1 AK

## Anzahl der Studien mit Pembrolizumab pro Entität

KEYTRUDA clinical trials in varieties of cancers



# Nivolumab für SCC des Ösophagus, refraktär gegenüber Standardtherapie

