

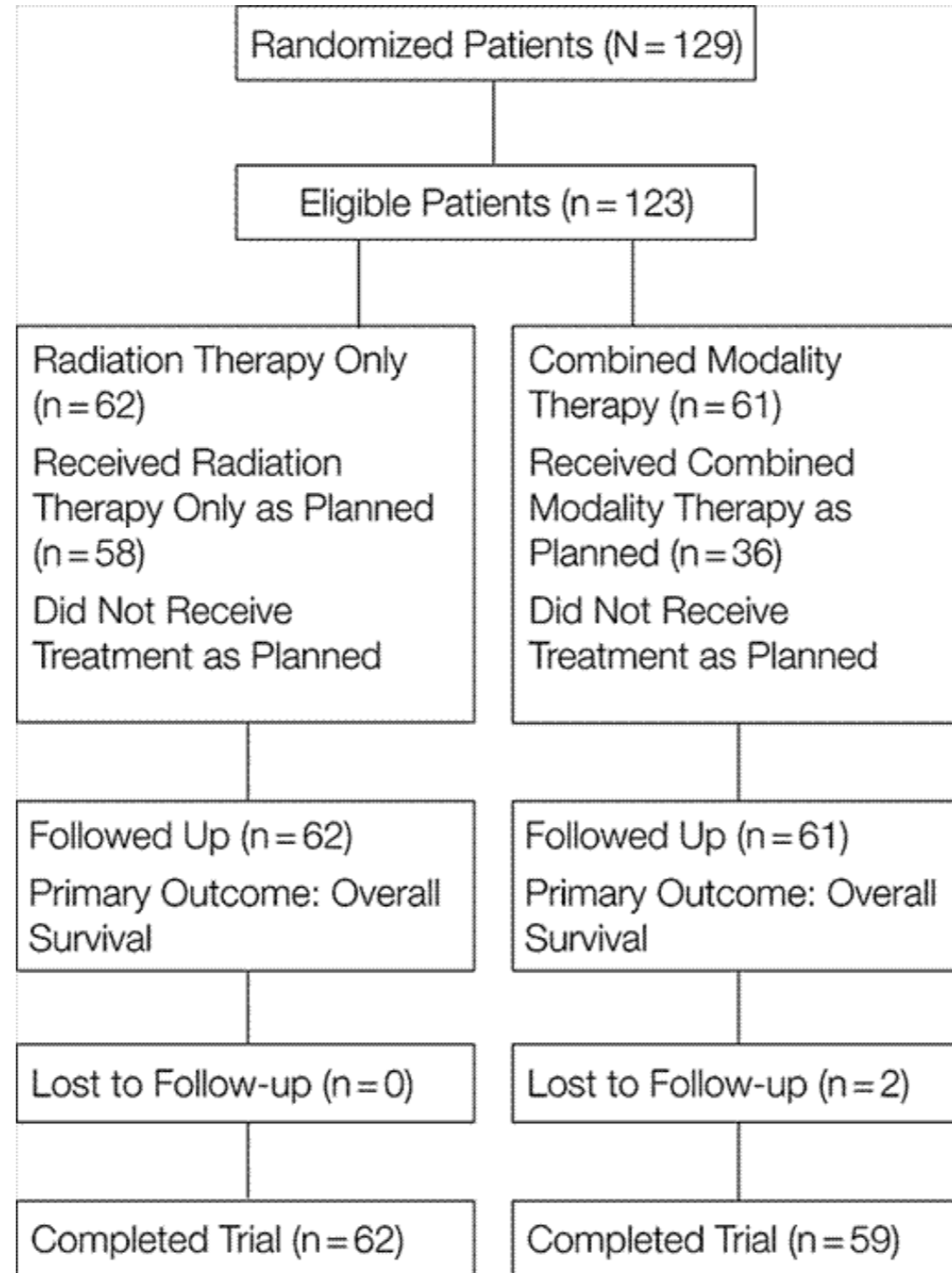
Nádory jícnu- přehled

David Vrána

17.6.2023

Neoadjuvantní/adjuvantní léčba

RTOG 85-01



Ref: Jay S. Cooper et al. Chemoradiotherapy of Locally Advanced Esophageal Cancer: Long-term Follow-up of a Prospective Randomized Trial (RTOG 85-01). *JAMA*. 1999;281(17):1623-1627

RTOG 85-01

Table 1. Overall Survival by Treatment Group*

Time, y	No. (%) Alive Following Radiation Therapy Only (Randomized)	No. (%) Alive Following Combined Modality Therapy	
		Randomized	Nonrandomized
0	62 (100)	61 (100)	69 (100)
1	21 (34)	32 (52)	43 (62)
2	6 (10)	22 (36)	24 (35)
3	0 (0)	18 (30)	18 (26)
4	0 (0)	17 (30)	13 (19)
5	0 (0)	14 (26)	10 (14)
6	0 (0)	12 (22)	6 (10)†
7	0 (0)	12 (22)	2 (6)†
8	0 (0)	10 (22)	...
9	0 (0)	4 (20)†	...
10	0 (0)	3 (20)†	...
Total dead (median, mo)	62/62 (9.3)	48/61 (14.1)	65/69 (16.7)

*Percentages are estimated. Data compiled by Kaplan-Meier method. Statistical test results of the log-rank test are: randomized comparison, $P < .001$; and combined modality therapy and radiation therapy (randomized vs nonrandomized), $P = .24$ (stratified by tumor stage). Ellipses indicate data not available because follow-up lasted less than 8 years.

†Percentages are unreliable due to the small number of people at risk.

RTOG 85-01

Table 3. Location of Disease at First Treatment Failure*

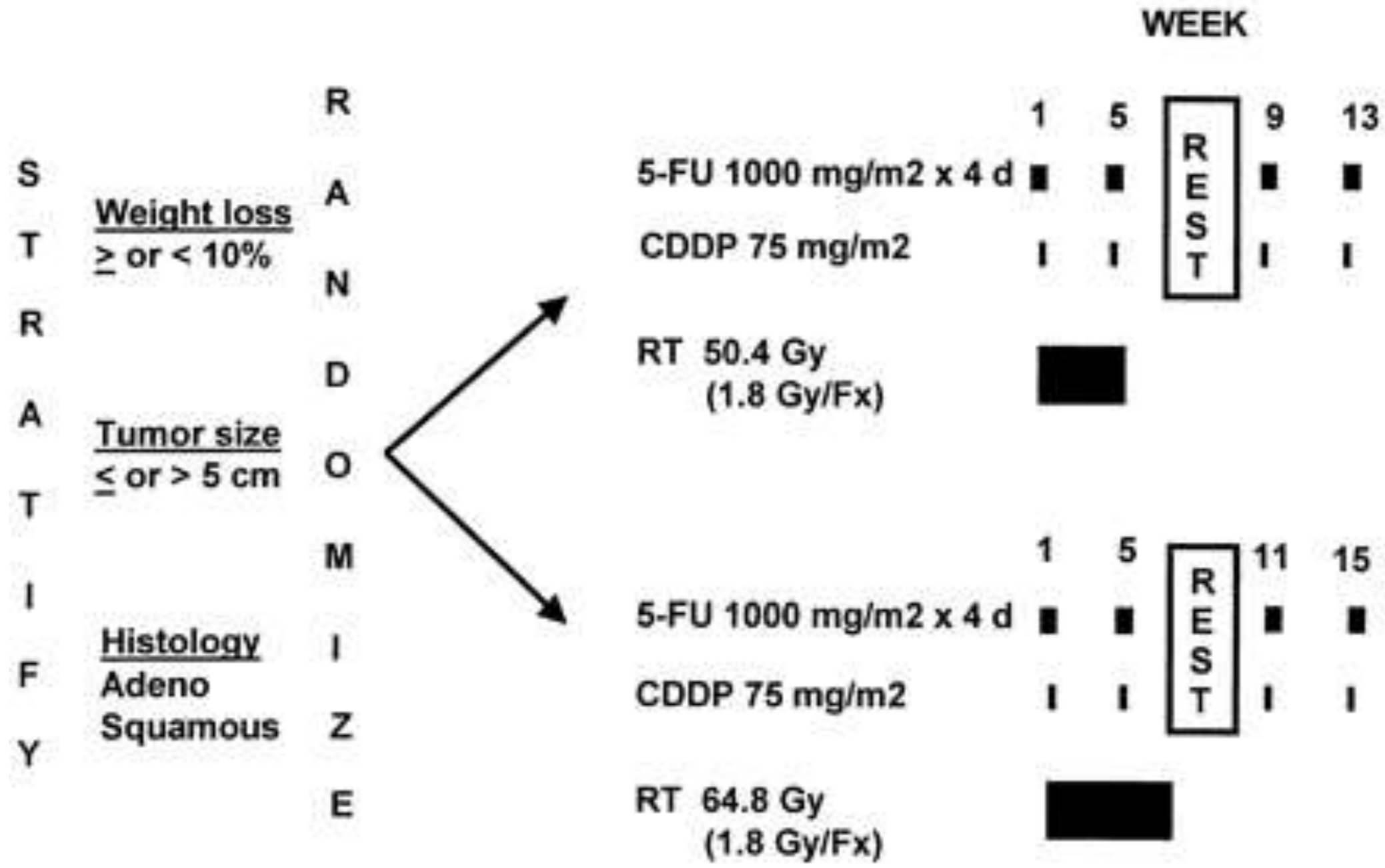
First Failure	No. (%) Alive Following Radiation Therapy Only (Randomized)	No. (%) Alive Following Combined Modality Therapy	
		Randomized	Nonrandomized
None	0 (0)	13 (21)	4 (6)
Persistent	23 (37)	15 (25)	19 (28)
Local-regional	10 (16)	8 (13)	14 (20)
Distant only	9 (15)	5 (8)	11 (16)
Local, regional, and distant	9 (15)	5 (8)	7 (10)
Death			
Disease sites not specified	3 (5)	3 (5)	3 (4)
Other	5 (8)	10 (16)	10 (15)
Unknown	3 (5)	2 (3)	1 (1)
Total	62 (100)	61 (100)	69 (100)

*Data updated October 1, 1998. Percentages are estimated.

RTOG 85-01- shrnutí výsledků

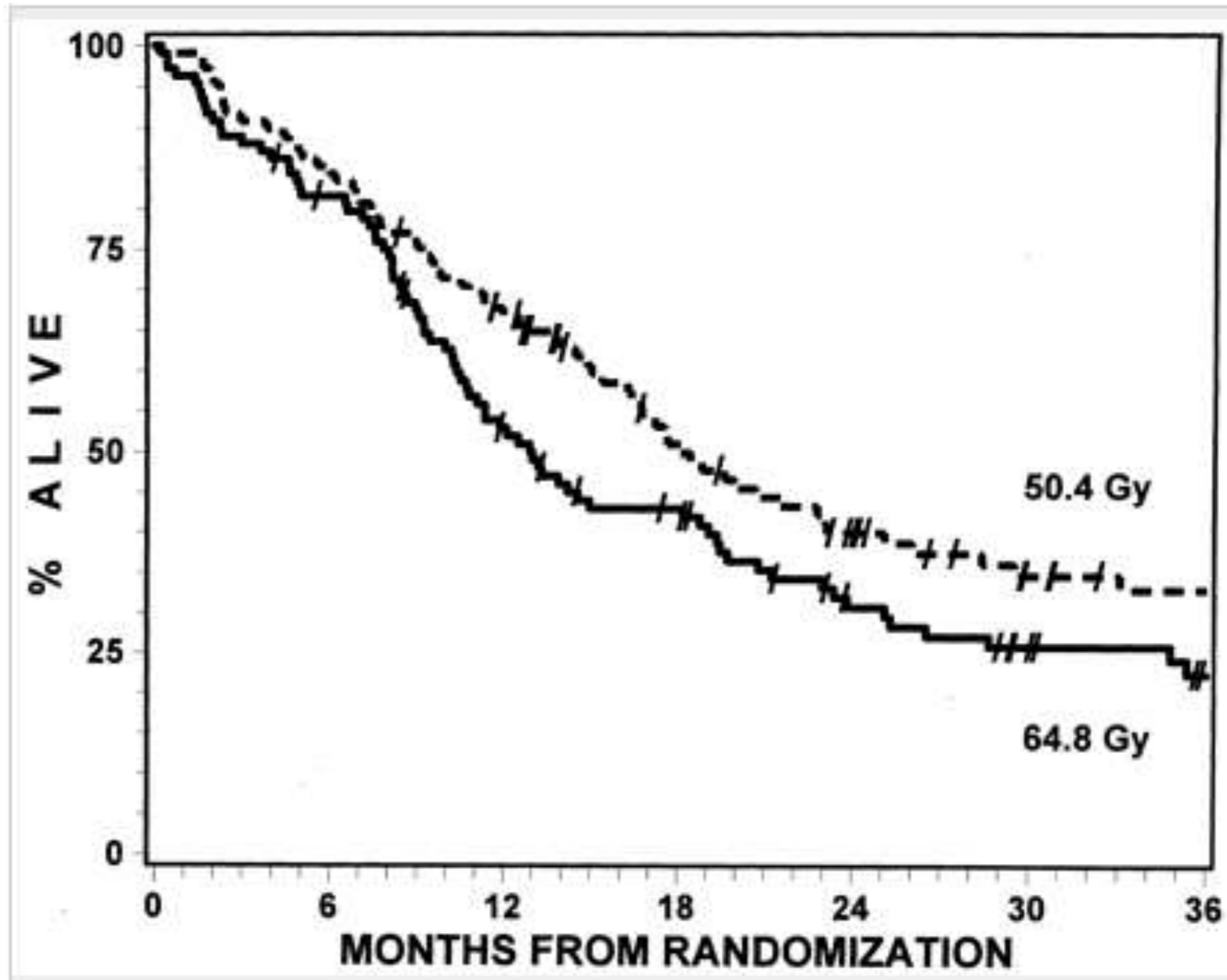
- Zařazovány jak adenokarcinomy tak spinocelulární karcinomy
- Přežití v **5. roce 26%** ve skupině s chemoradioterapií versus **0%** ve skupině se samostatnou radioterapií
- Lokoregionální selhání bylo nejčastějším místem recidivy
- Akutní toxicita vyšší ve skupině s radiochemoterapií, pozdní toxicita srovnatelná v obou skupinách
- Chemoterapie nebyla podána s ohledem na akutní toxicitu v 11% případů

INT 0123



Ref: Minsky B.D et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) Phase III Trial of Combined-Modality Therapy for Esophageal Cancer: High-Dose Versus Standard-Dose Radiation Therapy. *JCO* March 1, 2002 vol. 20 no. 5 1167-1174

INT 0123



INT 0123- shrnutí

- Srovnání 64,8 Gy versus 50,4Gy – efekt eskalace dávky
- Zařazeno 236 pacientů T1-T4, N0/1
- Spinocelulární i adenokarcinomy
- Studie předčasně ukončena
- Bez rozdílu v mediánu přežití (13 versus 18,1 měsíce)
- 11 treatment-related úmrtí ve skupině s dávkou 64,8 Gy versus 2 úmrtí ve skupině s dávkou 50,4 Gy

Metaanalýzy srovnávající neoadjuvantní chemoradioterapii a samostatnou chirurgií

Study	No. of Studies	No. of Patients	RR/OR/HR (95% CI)	P
→ Urschel ⁷	9	1,116	0.66 (0.47–0.92) (3-yr)	.016
→ Florica ⁸	6	764	0.53 (0.31–0.92) (3-yr)	.03
✗ Greer ⁵²	6	738	0.86 (0.74–1.01)	.07
→ Gebski ⁵	10	1,209	0.81 (0.70–0.93) (2-yr)	.002
→ Jin ⁶	11	1,308	1.46 (1.07–1.99) (5-yr)	.02
→ Kranzfelder ¹⁰	9	1,099 (100% SqCC)	0.81 (0.70–0.95)	.008
→ Sjoquist ⁹	12	1,854	0.78 (0.70–0.88)	< .0001

Neoadjuvantní radioterapie

Study or Subgroup	Preoperative RT		No Preoperative RT		O-E	Variance	Weight	Hazard Ratio	
	Events	Total	Events	Total				Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI	Exp[(O-E) / V], Fixed, 95% CI
1.1.1 Preoperative RT only 'trials'									
Launois 1981	56	61	40	46	0.22	22.6	9.3%	1.01 [0.67, 1.53]	
Gignoux 1988	108	116	108	113	1.02	53.72	22.2%	1.02 [0.78, 1.33]	
Wang 1989	131	195	165	223	-16.67	78.83	32.6%	0.81 [0.65, 1.01]	
Arnott 1992	87	90	75	86	6.82	40.02	16.5%	1.19 [0.87, 1.62]	
Nygaard 1992 (a)	52	58	50	50	-11.58	22.92	9.5%	0.60 [0.40, 0.91]	
Subtotal (95% CI)		520		518			90.1%	0.91 [0.80, 1.04]	
Total events	434		438						
Heterogeneity: Chi ² = 8.69, df = 4 (P = 0.07); I ² = 54%									
Test for overall effect: Z = 1.37 (P = 0.17)									

Ref: Arnott, S. J., et al. "Oesophageal Cancer Collaborative Group. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma." *Cochrane Database Syst Rev* 19.4 (2005).

Adjuvantní radioterapie

- Samostatná radioterapie po chirurgickém výkonu je pouze paliativní metoda
- Randomizované studie neprokázaly jakýkoliv benefit přežití pacientů

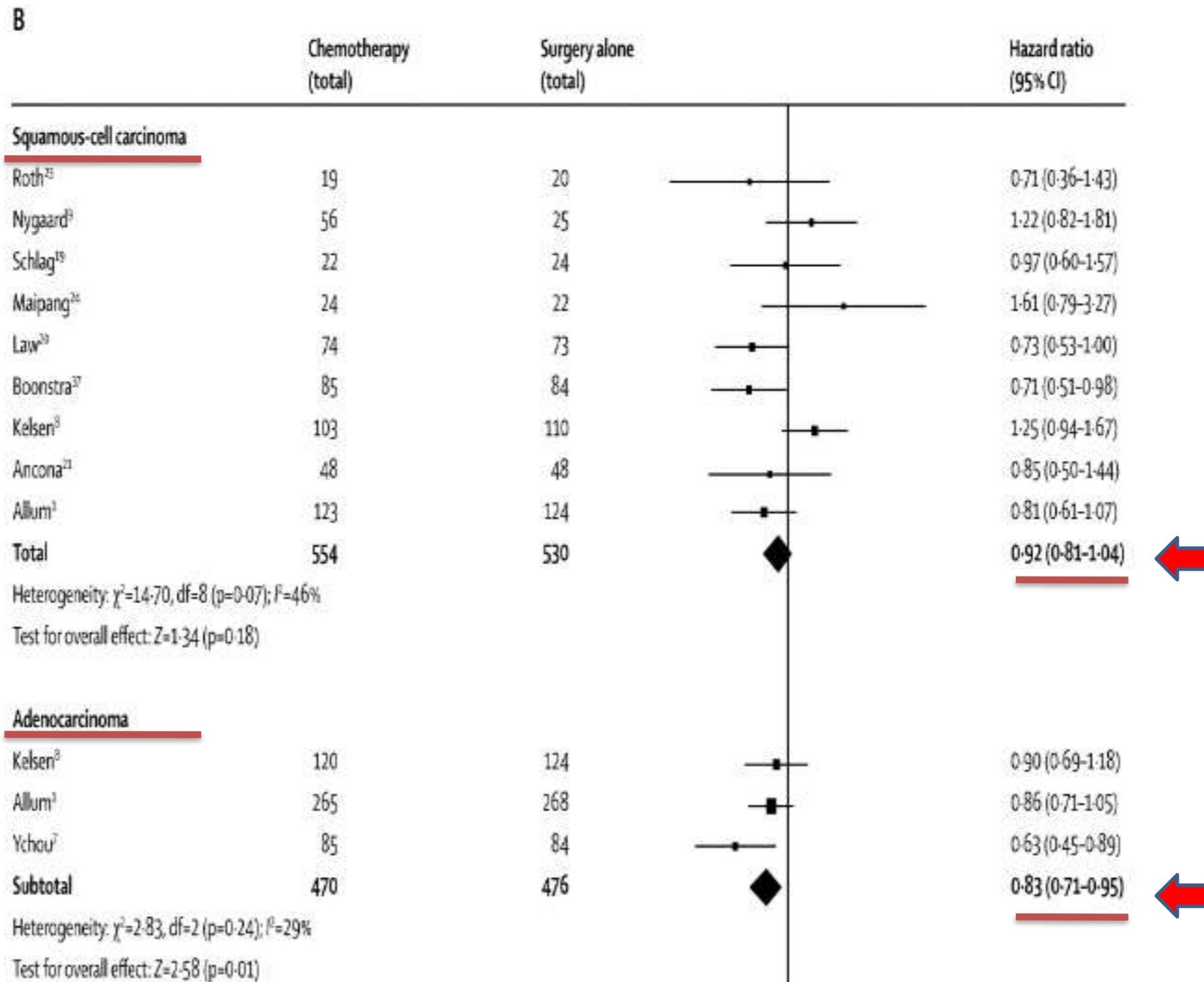
Ref: Fok M, Sham JS, Choy D, et al. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery*. 1993;113(2):138-147.

Teniere P, Hay JM, Fingerhut A, et al. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet*. 1991;173(2):123-130.

Definitivní (samostatná) radioterapie

- Lokální rekurence po samostatné radioterapii **52-77%**
- 5 leté celkové přežití **0-21%**
- Samostatná radioterapie představuje paliativní metodu u pacientů neschopných tolerovat chemoradioterapii a chirurgický výkon
- Ve studii 8501- kontrolní rameno bez chemoterapie – 5 leté OS **-0%**

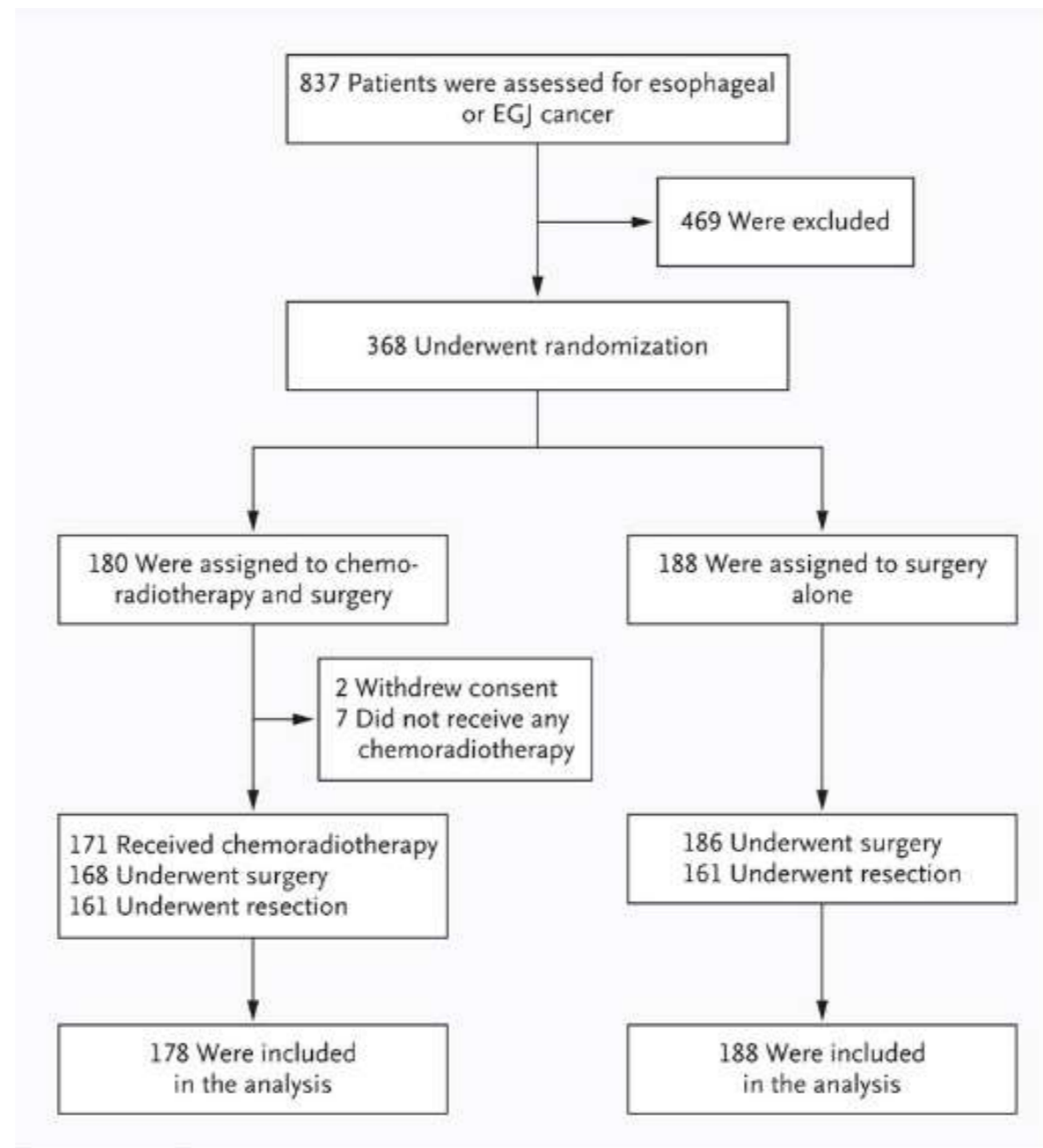
Samostatná neoadjuvantní chemoterapie



Ref: Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcborg JR, Simes RJ, Barbour A, GebSKI V. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncology* 2011; 12(7): 681-692.

Studie CROSS

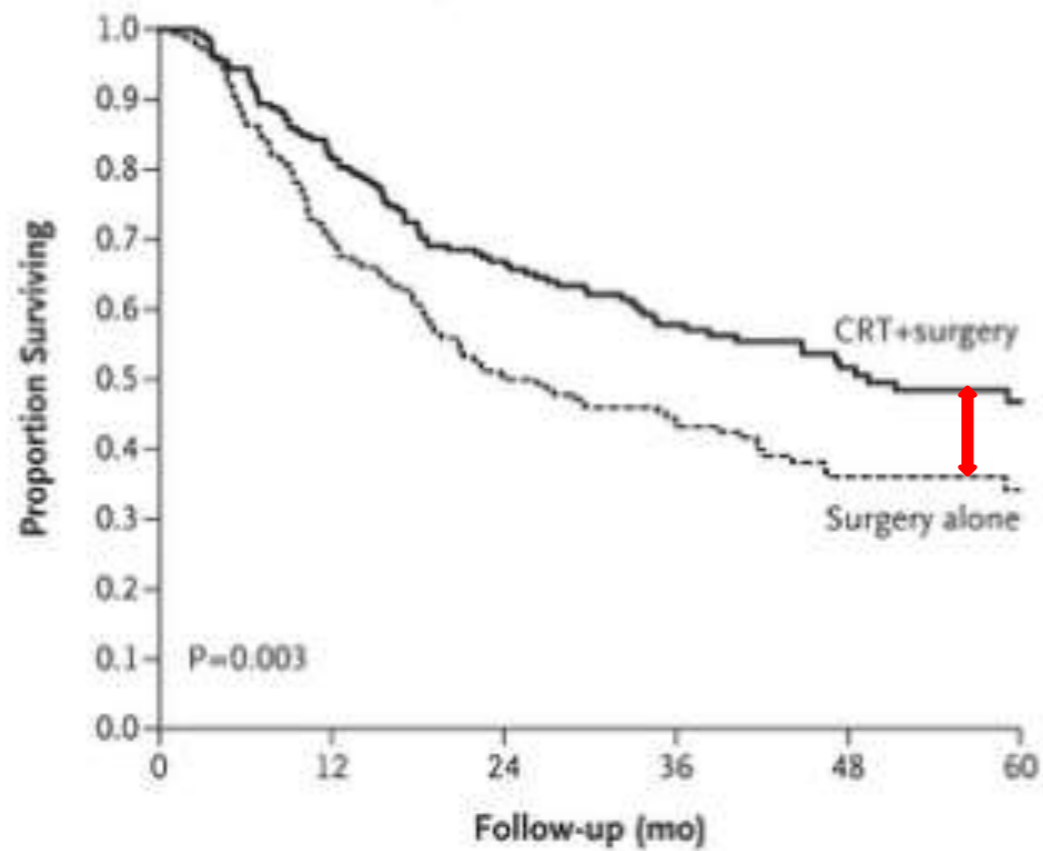
- Chemoradioterapie následovaná chirurgickou resekcí versus samostatná chirurgická resekce



41.4 Gy in 23 fractions,

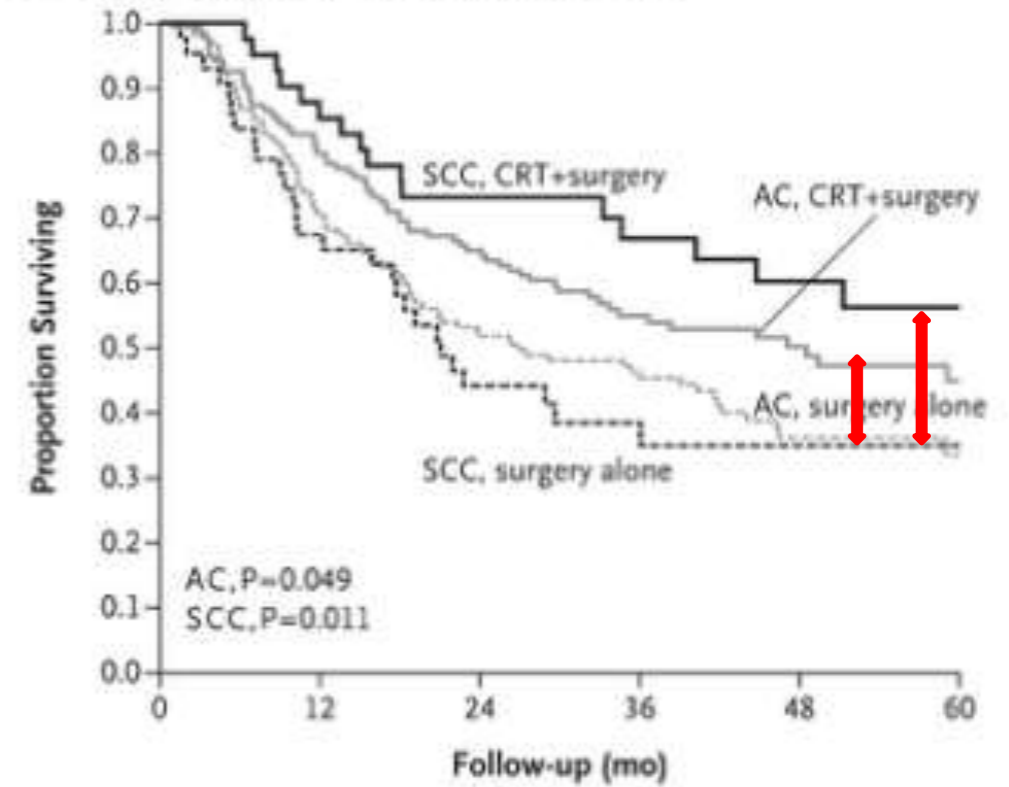
Studie CROSS

A Survival According to Treatment Group



No. at Risk	0	12	24	36	48	60
CRT+surgery	178	145	119	75	49	28
Surgery alone	188	131	94	62	33	17
Total	366	276	213	137	82	45

B Survival According to Tumor Type and Treatment Group



No. at Risk	0	12	24	36	48	60
AC, CRT+surgery	134	107	87	53	34	18
AC, surgery alone	141	99	73	50	25	10
SCC, CRT+surgery	41	35	30	21	15	8
SCC, surgery alone	43	29	19	11	8	4
Total	359	270	209	135	82	40

CheckMate 577 study design

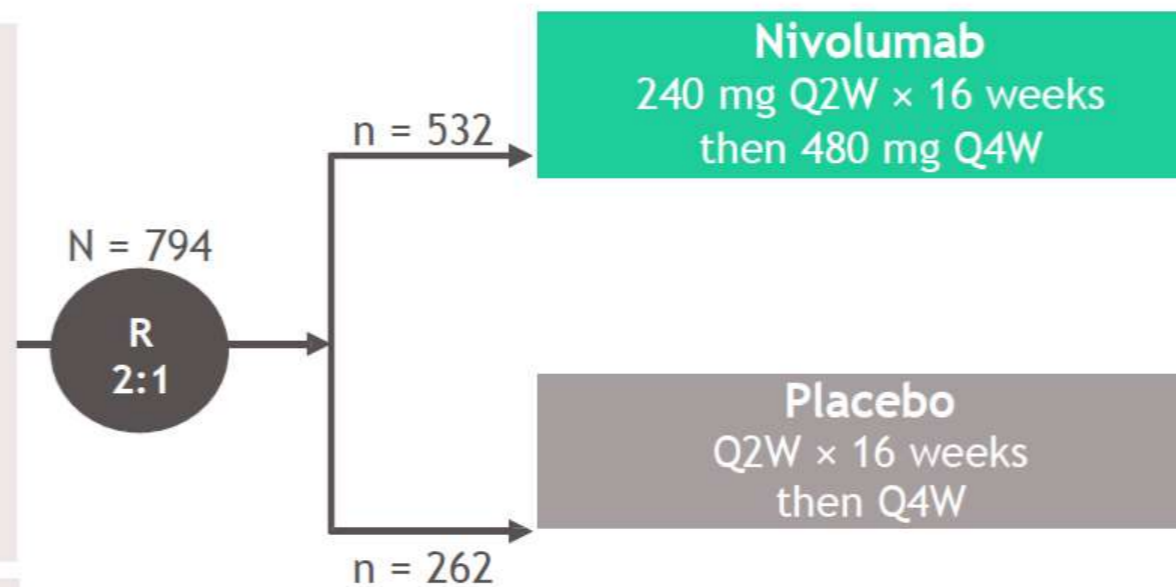
- CheckMate 577 is a global, phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled trial^a

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



Primary endpoint:

- DFS^e

Secondary endpoints:

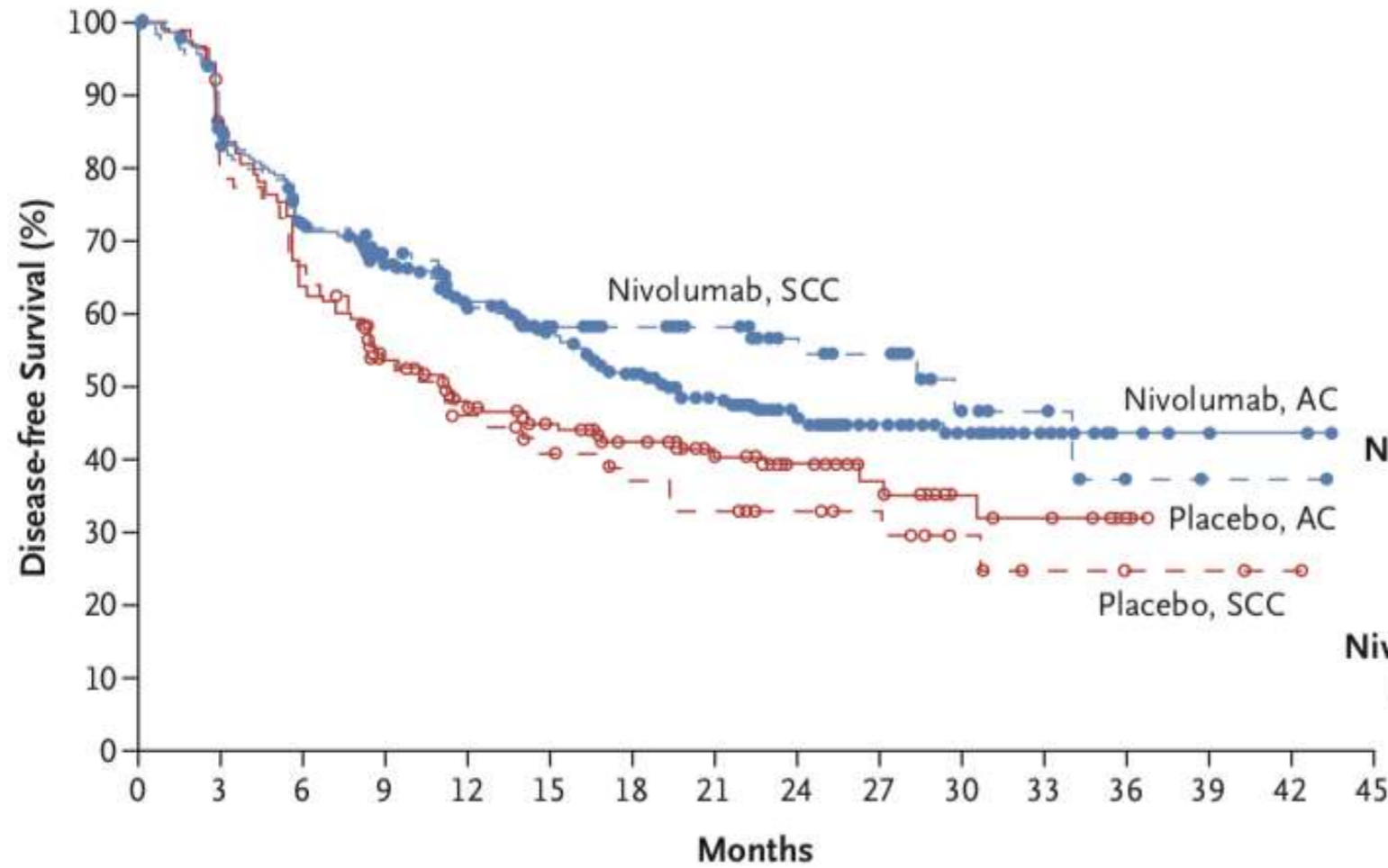
- OS^f
- OS rate at 1, 2, and 3 years

**Total treatment duration
of up to 1 year^d**

- 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%)

Ref: Kelly RJ et al.; CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Apr 1;384(13):1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125. Erratum in: *N Engl J Med.* 2023 Feb 16;388(7):672. PMID: 33789008.

B Disease-free Survival According to Histologic Type



	No. of Patients	Median Disease-free Survival mo (95% CI)
Nivolumab, AC	376	19.4 (15.9–29.4)
Placebo, AC	187	11.1 (8.3–16.8)
Hazard ratio for disease recurrence or death, 0.75 (95% CI, 0.59–0.96)		
Nivolumab, SCC	155	29.7 (14.4–NE)
Placebo, SCC	75	11.0 (7.6–17.8)
Hazard ratio for disease recurrence or death, 0.61 (95% CI, 0.42–0.88)		

No. at Risk

Nivolumab, AC	376	305	257	219	178	151	125	99	65	45	32	16	6	3	2	0
Nivolumab, SCC	155	124	106	87	71	61	56	48	27	23	9	6	2	1	1	0
Placebo, AC	187	156	114	92	68	57	47	37	26	18	11	9	3	0	0	0
Placebo, SCC	75	58	49	34	28	23	18	16	12	10	6	3	2	2	1	0

Ref: Kelly RJ et al.; CheckMate 577 Investigators. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med.* 2021 Apr 1;384(13):1191-1203. doi: 10.1056/NEJMoa2032125. Erratum in: *N Engl J Med.* 2023 Feb 16;388(7):672. PMID: 33789008.

Karcinom jícnu

~~Neoadjuvantní chemoterapie~~

~~Neoadjuvantní radioterapie~~

Neoadjuvantní chemoradioterapie

~~Adjuvantní radioterapie~~

~~Adjuvantní chemoterapie~~

Adjuvantní chemoradioterapie – pouze v případě R1+R2 resekce, v případě, že neoadjuvantní chemoradioterapie nebyla indikována

Adjuvantní imunoterapie

Paliativní léčba

CheckMate 648: Design Studie

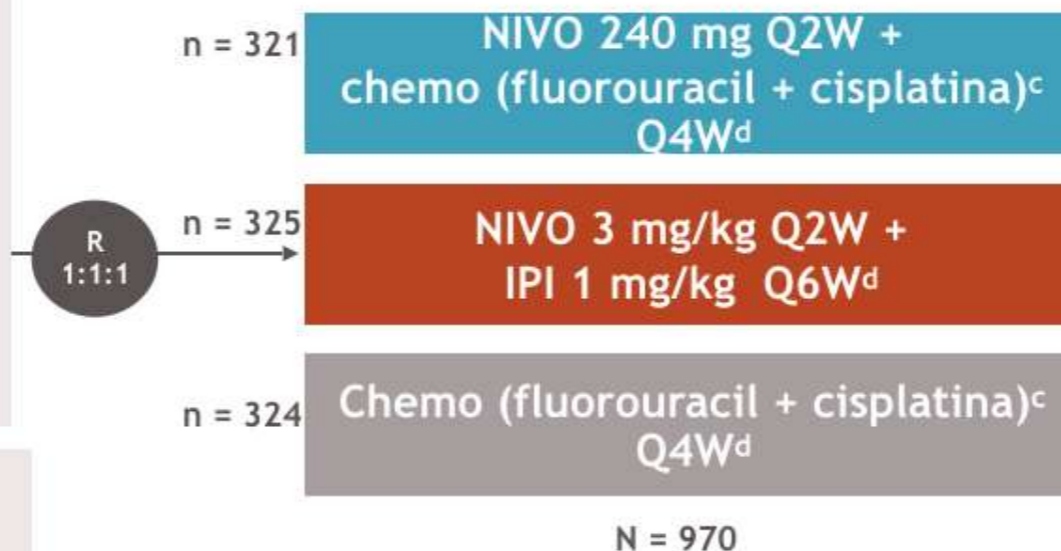
- Randomizovaná, otevřená studie fáze 3, hodnotící nivolumab + ipilimumab, nebo nivolumab + chemoterapii vs. chemoterapii u pacientů s neresekovatelným pokročilým, rekurentním, nebo metastazujícím nepředléčeným skvamózním karcinomem jícnu

Klíčová vstupní kritéria:

- Neresekovatelný pokročilý, rekurentní, nebo metastazující ESCC
- ECOG PS 0-1
- Bez předchozí systémové léčby pokročilého onemocnění
- Měřitelné onemocnění

Stratifikace dle:

- Expze PD-L1 ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ^a)
- Region (východní Asie^b vs. zbytek Asie vs. zbytek světa)
- ECOG PS (0 vs. 1)
- Počet orgánů s metastázami (≤ 1 vs. ≥ 2)



Primární cíle:

- OS a PFS^e (u PD-L1 $\geq 1\%$)

Sekundární cíle:

- OS a PFS^e (u všech randomizovaných)
- ORR^e (u PD-L1 $\geq 1\%$ a u všech randomizovaných)

Exploratorní cíle:

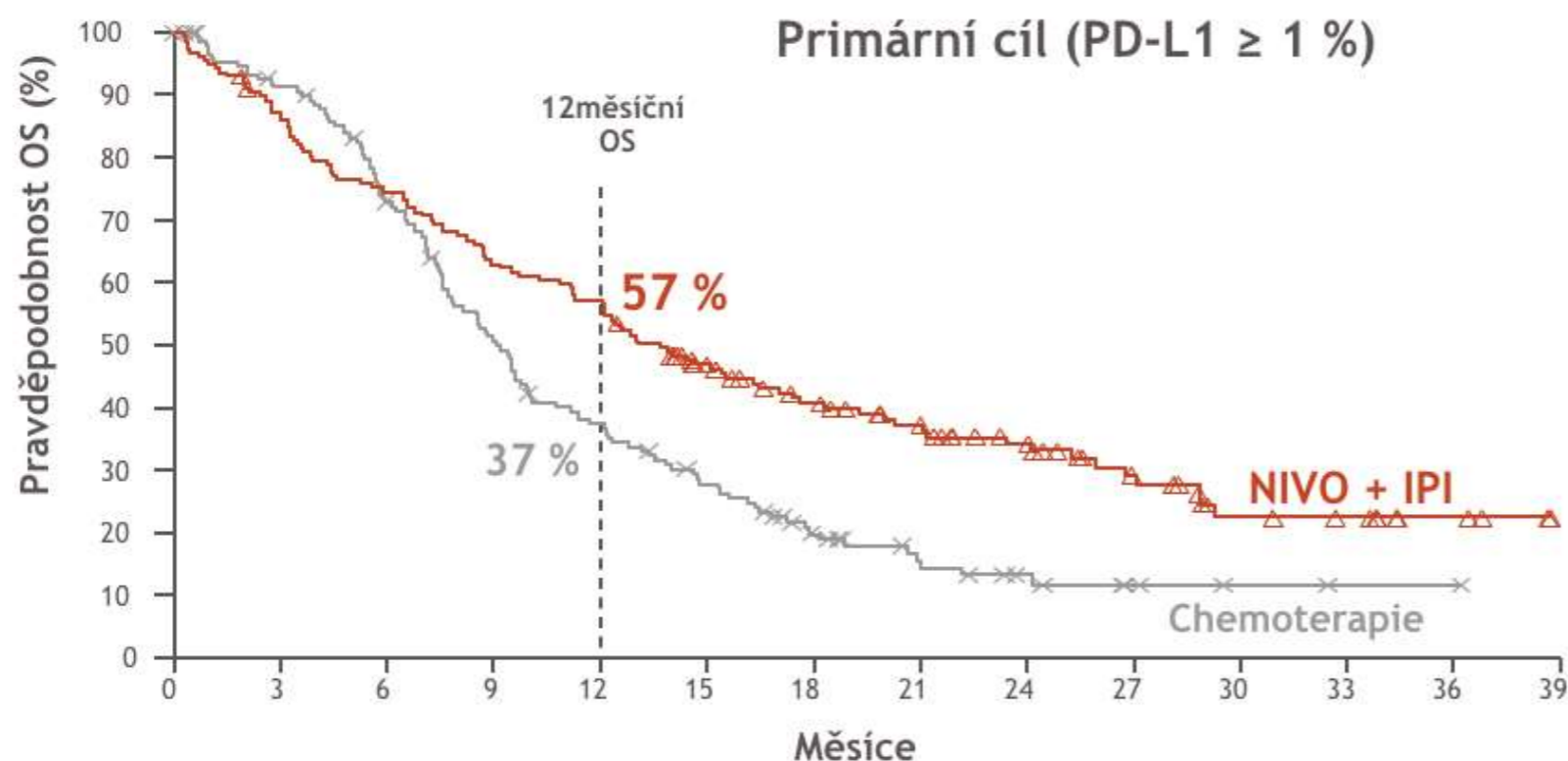
- DOR,^e OS dle podskupin (PD-L1 na nádorových buňkách, PD-L1 CPS), HRQoL, bezpečnost a snášenlivost

- V době uzavření databáze (18. ledna 2021) byla minimální délka sledování 13 měsíců^f

^aSkupina méně než 1% zahrnuje i pacienty s nejasnou expresí PD-L1 na nádorových buňkách; PD-L1 expze stanovena testem IHC 28-8 pharmDx (Dako). ^bVýchodní Asie zahrnuje pacienty z Japonska, Koreje a Tchaj-wanu. ^cFluorouracil 800 mg/m² IV denně (dny 1-5) a cisplatina 80 mg/m² IV (den 1). ^dDo zdokumentované progresse onemocnění (pokud nebyla pro NIVO + IPI nebo NIVO + chemo odsouhlasena léčba i po progresi), přerušení z důvodu toxicity, odvolání souhlasu, nebo ukončení studie. NIVO se podává jako monoterapie, nebo v kombinaci s IPI po dobu maximálně 2 let. ^ePodle BICR. ^fDoba od randomizace posledního pacienta do uzavření klinických dat. Na ASCO 2021 bylo hlášeno 12,9 měs. - rozdíl v hlášené minimální délce sledování je způsoben zaokrouhlením.

Chau I, et al. Oral presentation at ASCO; June 4-8, 2021; Virtual. Abstract LBA4001; Doki Y, et al. N Engl J Med 2022;386:449-462.

CheckMate 648: OS NIVO + IPI vs. chemo



	NIVO + IPI (n = 158)	Chemo (n = 157)
Medián OS, měs. (95% CI)	13,7 (11,2-17,0)	9,1 (7,7-10,0)
HR (98,6% CI)	0,64 (0,46-0,90)	
P hodnota	0,001	

Počet v riziku

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
NIVO + IPI	158	136	116	98	89	63	50	40	31	20	11	9	4	0
Chemo	157	135	105	72	52	36	21	12	8	4	2	1	1	0

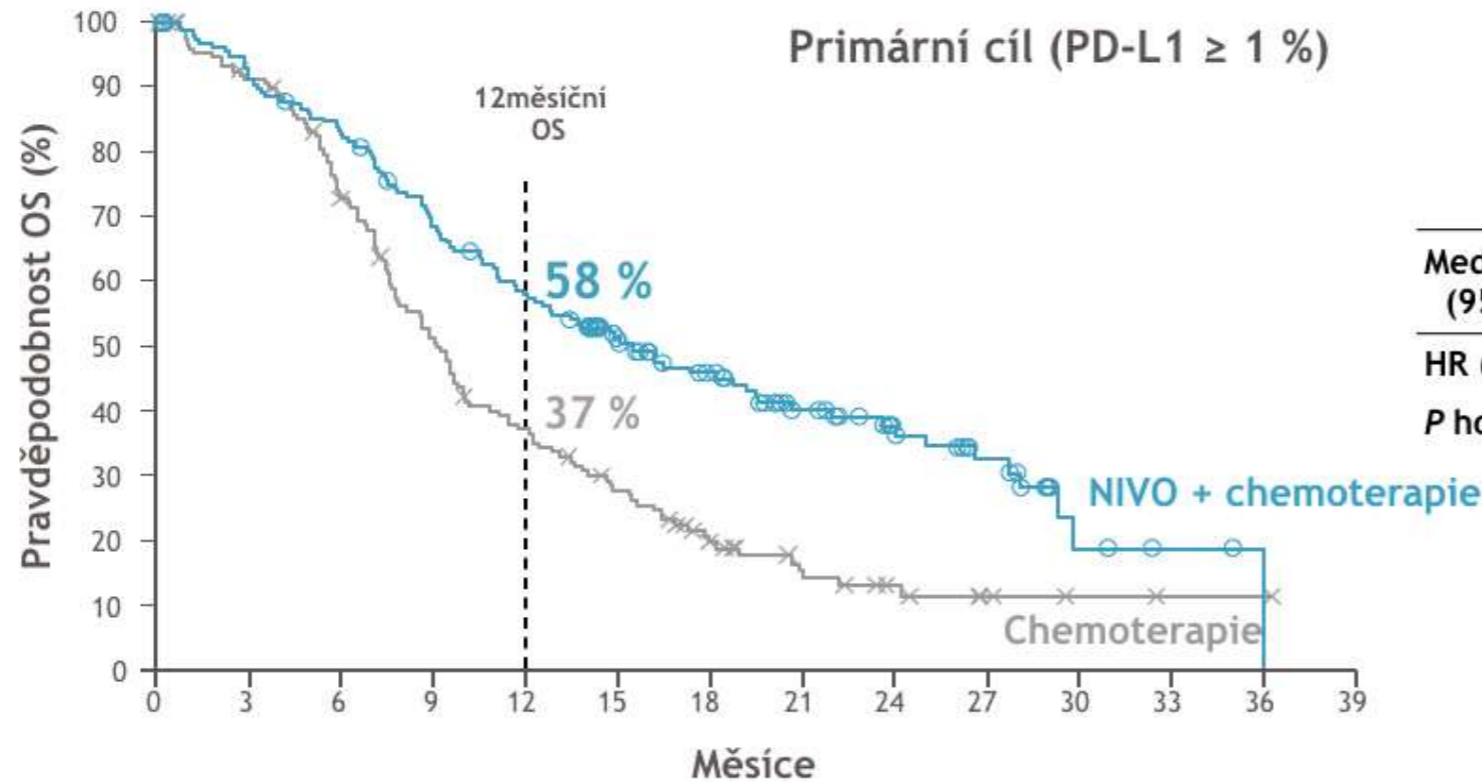
Léčba NIVO + IPI vs. chemoterapie u pacientů s expresí PD-L1 \geq 1 %:

- **36% snížení rizika úmrtí a zlepšení mediánu OS o 4,6 měsíce**

Minimální délka sledování: 13 měsíců

Doki Y, et al. N Engl J Med 2022;386:449-462; Chau I, et al. Oral presentation at ASCO; June 4-8, 2021; Virtual. Abstract LBA4001.

CheckMate 648: OS NIVO + chemo vs. chemo



	NIVO + chemo (n = 158)	Chemo (n = 157)
Medián OS, měs. (95% CI)	15,4 (11,9-19,5)	9,1 (7,7-10,0)
HR (99,5% CI)	0,54 (0,37-0,80)	
P hodnota	<0,001	

Počet v riziku	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39
NIVO + chemo	158	143	129	105	88	70	53	36	22	16	4	2	0	0
Chemo	157	135	105	72	52	36	21	12	8	4	2	1	1	0

Léčba NIVO + chemoterapie vs. chemoterapie u pacientů s expresí PD-L1 \geq 1 %:

- 46% snížení rizika úmrtí a zlepšení mediánu OS o 6,3 měsíce

Minimální délka sledování: 13 měsíců

Doki Y, et al. N Engl J Med 2022;386:449-462; Chau I, et al. Oral presentation at ASCO; June 4-8, 2021; Virtual. Abstract LBA4001.

CheckMate 649: Design studie

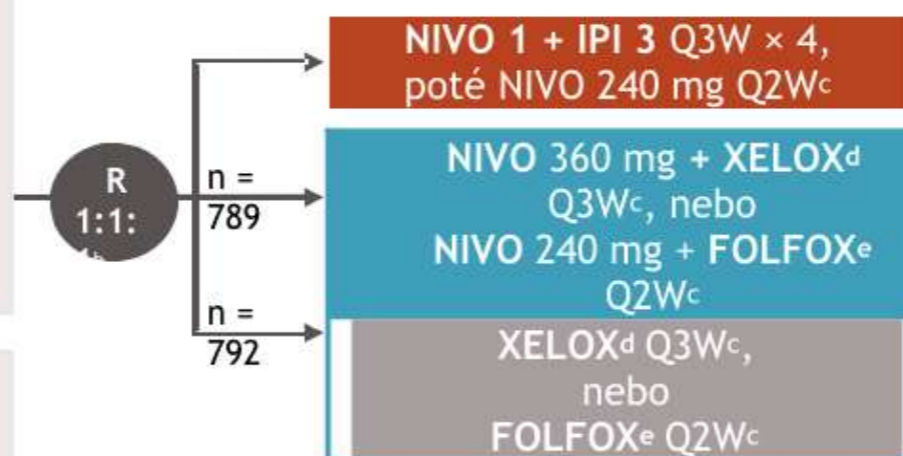
- Randomizovaná, otevřená studie fáze 3 hodnotící nivolumab + ipilimumab, nebo nivolumab + chemoterapii vs. chemoterapii u adenokarcinomu žaludku, gastroezofageální junkce nebo jícnu

Klíčová vstupní kritéria:

- Dosud neléčený, neresekovatelný, pokročilý nebo metastazující adenokarcinom žaludku, GEJC nebo jícnu
- Bez známé HER2-pozitivity
- ECOG PS 0-1

Stratifikace dle:

- Expres PD-L1 na nádorových buňkách ($\geq 1\%$ vs. $< 1\%$ ^a)
- Region (Asie vs. USA/Kanada vs. zbytek světa)
- ECOG PS (0 vs. 1)
- Chemoterapie (XELOX vs. FOLFOX)



- Celkem: N = 1581, včetně 955 pacientů (60 %) s PD-L1 CPS ≥ 5
- Čínská podskupina: n = 208, včetně 156 pacientů (75 %) s PD-L1 CPS ≥ 5

Duální primární cíle:

- OS a PFS^f (PD-L1 CPS ≥ 5)

Sekundární cíle:

- OS (PD-L1 CPS ≥ 1 , nebo u všech randomizovaných)
- OS (PD-L1 CPS ≥ 10)
- PFS^f (PD-L1 CPS ≥ 10 , 1, nebo u všech randomizovaných)
- ORR^f

Exploratorní cíle:

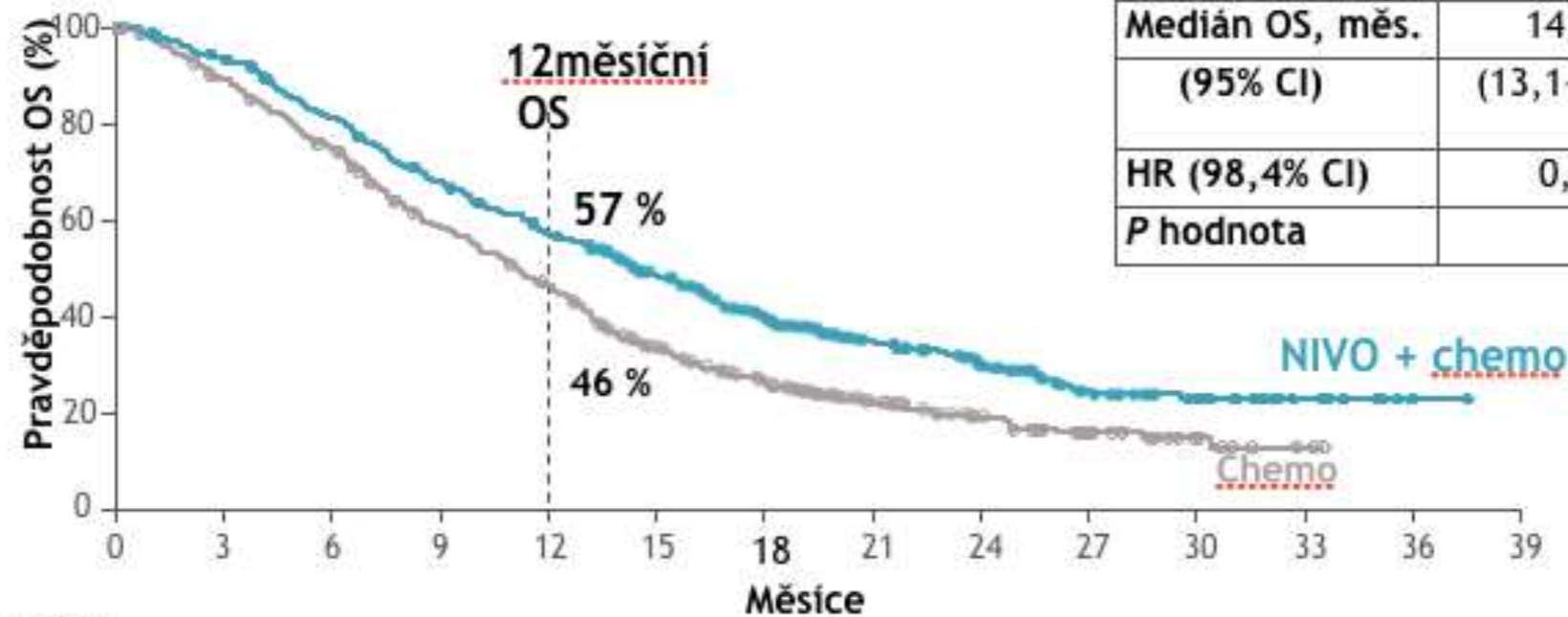
- Bezpečnost
- Kvalita života

- V době uzavření databáze (27. května 2020) byla minimální délka sledování 12,1 měsíce^g
- Podle protokolu budou výsledky ramene s NIVO + IPI vyhodnoceny v závěrečné analýze

^aSkupina $< 1\%$ zahrnuje i nevyhodnotitelnou expresi PD-L1 na nádorových buňkách; PD-L1 stanovena testem IHC 28-8 pharmDx (Dako). ^bPoté, co bylo přidáno rameno s NIVO + chemo, a před tím, než bylo uzavřeno zařazení nových pacientů do ramene s NIVO 1+IPI 3. ^cDo zdokumentované progresse onemocnění (pokud nebyla odsouhlasena léčba po progresi v rameni s NIVO + chemo), přerušení z důvodu toxicity, odvolání souhlasu, nebo ukončení studie. NIVO se podával max. 2 roky. ^dOxaliplatin 130 mg/m² IV (den 1) a kapecitabin 1000 mg/m² p.o. dvakrát denně (dny 1-14). ^eOxaliplatin 85 mg/m², leukovorin 400 mg/m² a FU 400 mg/m² IV (den 1) a FU 1200 mg/m² IV denně (dny 1-2). ^fHodnoceno BICR. ^gDoba od konkurenční randomizace posledního pacienta do ramene s NIVO + chemo vs. chemo do data uzávěrky dat („data cutoff“).

CheckMate 649: Celkové přežití

Primární cíl (PD-L1 CPS ≥ 5)



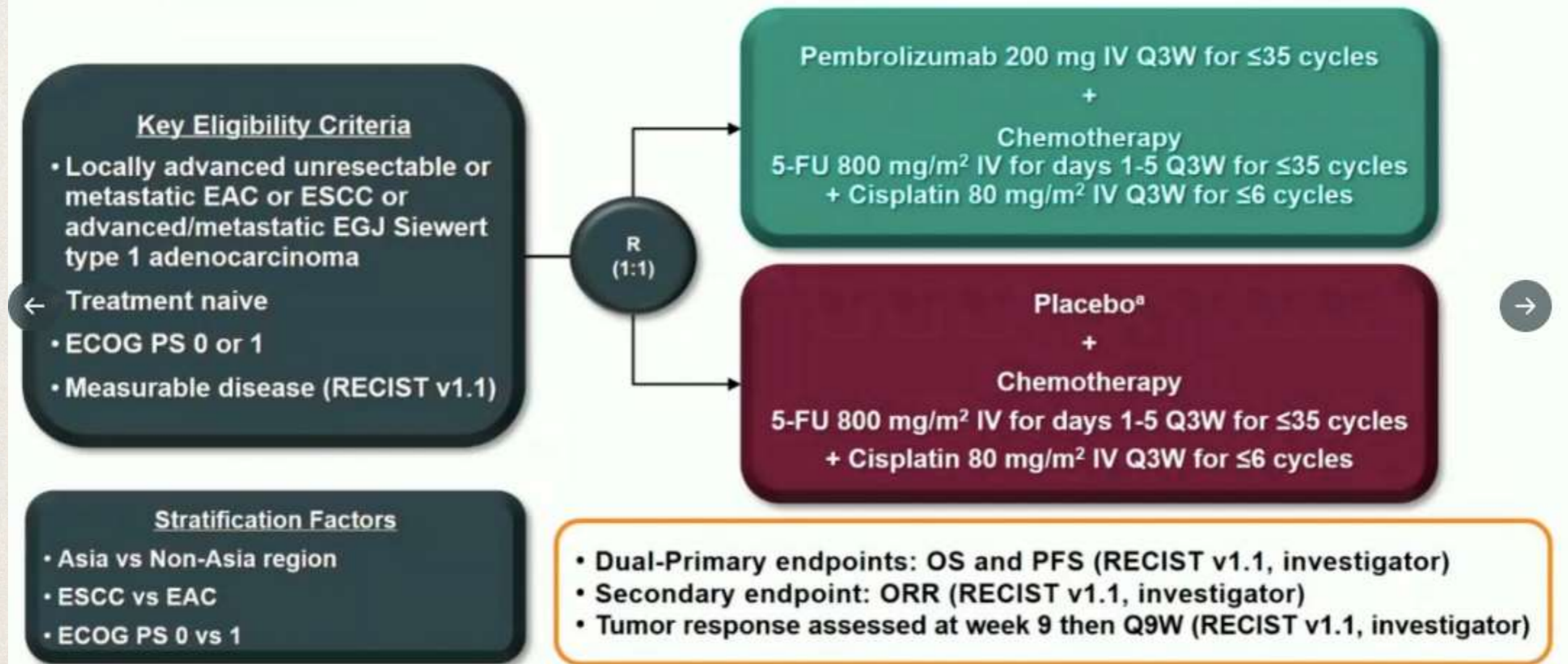
	NIVO + chemo (n = 473)	Chemo (n = 482)
Medián OS, měs.	14,4	11,1
(95% CI)	(13,1-16,2)	(10,0-12,1)
HR (98,4% CI)	0,71 (0,59-0,86)	
P hodnota	< 0,0001	

Počet v riziku

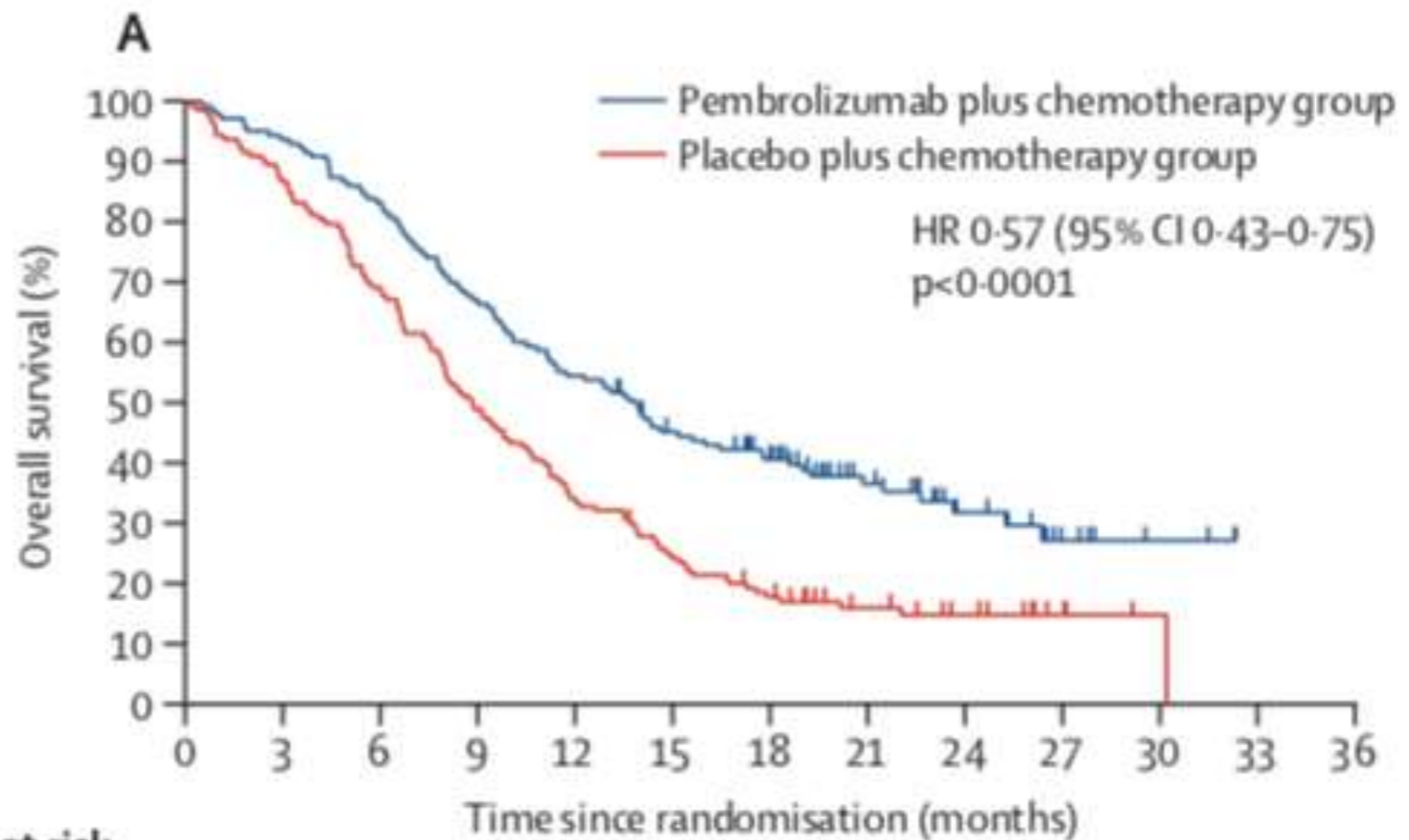
NIVO + chemo 473	438	377	313	261	198	149	96	65	33	22	9	1	0
Chemo	482	421	350	271	211	138	98	56	34	19	8	2	0

- NIVO + chemo u pacientů s PD-L1 CPS ≥ 5 : lepší OS, 29% snížení rizika úmrtí a zlepšení mediánu OS o 3,3 měsíce vs. chemoterapie**

KEYNOTE-590 Study Design (NCT03189719)



Ref: Sun JM et al. KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021 Aug 28;398(10302):759-771.



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Number at risk (number censored)													
Pembrolizumab plus chemotherapy group	143 (0)	134 (0)	119 (0)	96 (0)	78 (0)	61 (4)	51 (8)	29 (25)	16 (35)	7 (42)	3 (46)	0 (49)	0 (49)
Placebo plus chemotherapy group	143 (0)	124 (0)	99 (0)	70 (0)	48 (0)	34 (1)	24 (2)	15 (9)	10 (13)	4 (19)	1 (22)	0 (22)	0 (22)

Ref: Sun JM et al. KEYNOTE-590 Investigators. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet*. 2021 Aug 28;398(10302):759-771.

A

Events/patients, n/N

HR (95% CI)

Age, years

<65

332/427



0.76 (0.61-0.95)

≥65

239/322



0.69 (0.53-0.89)

Sex

Female

89/124



0.89 (0.59-1.35)

Male

482/625



0.70 (0.58-0.84)

ECOG performance status

0

207/299



0.72 (0.55-0.94)

1

362/448



0.73 (0.59-0.90)

Geographical region

Asia

288/393



0.64 (0.51-0.81)

Non-Asia

283/356



0.83 (0.66-1.05)

Histology

Adenocarcinoma

159/201



0.74 (0.54-1.02)

Squamous cell carcinoma

412/548



0.72 (0.60-0.88)

PD-L1 status

CPS ≥10

289/383



0.62 (0.49-0.78)

CPS <10

271/347



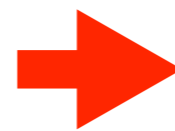
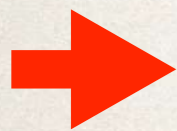
0.86 (0.68-1.10)

Overall

571/749



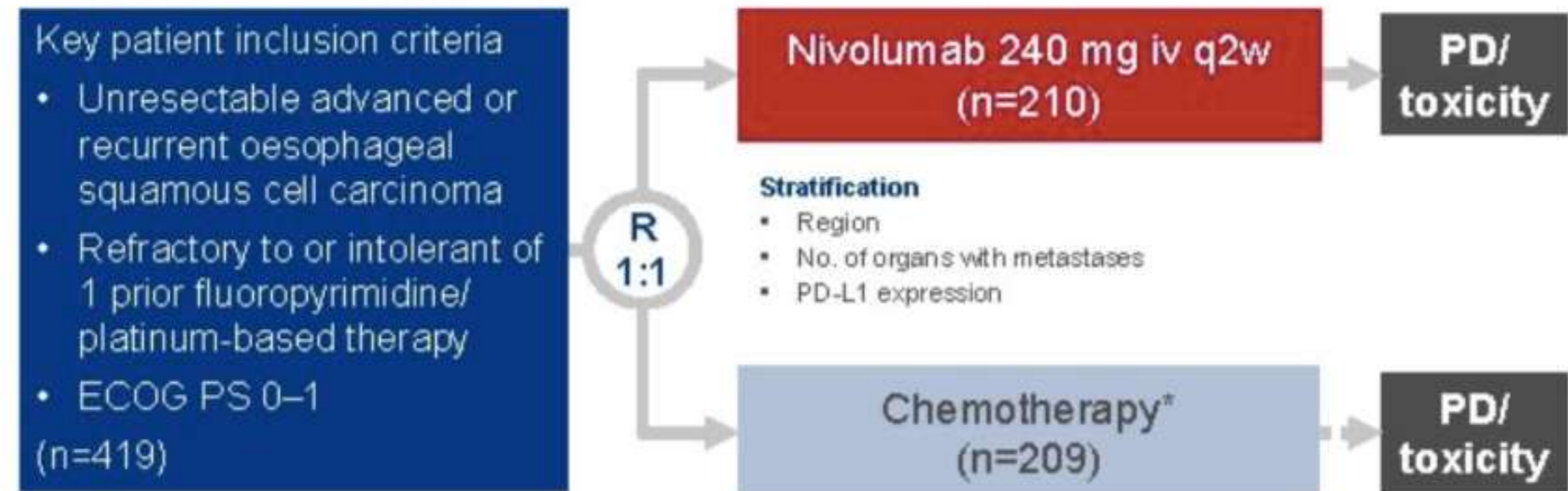
0.73 (0.62-0.86)



LBA11: Nivolumab versus chemotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): The phase 3 ATTRACTION-3 study – Cho BC, et al

Study objective

- To investigate the efficacy and safety of nivolumab compared with chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma



PRIMARY ENDPOINT

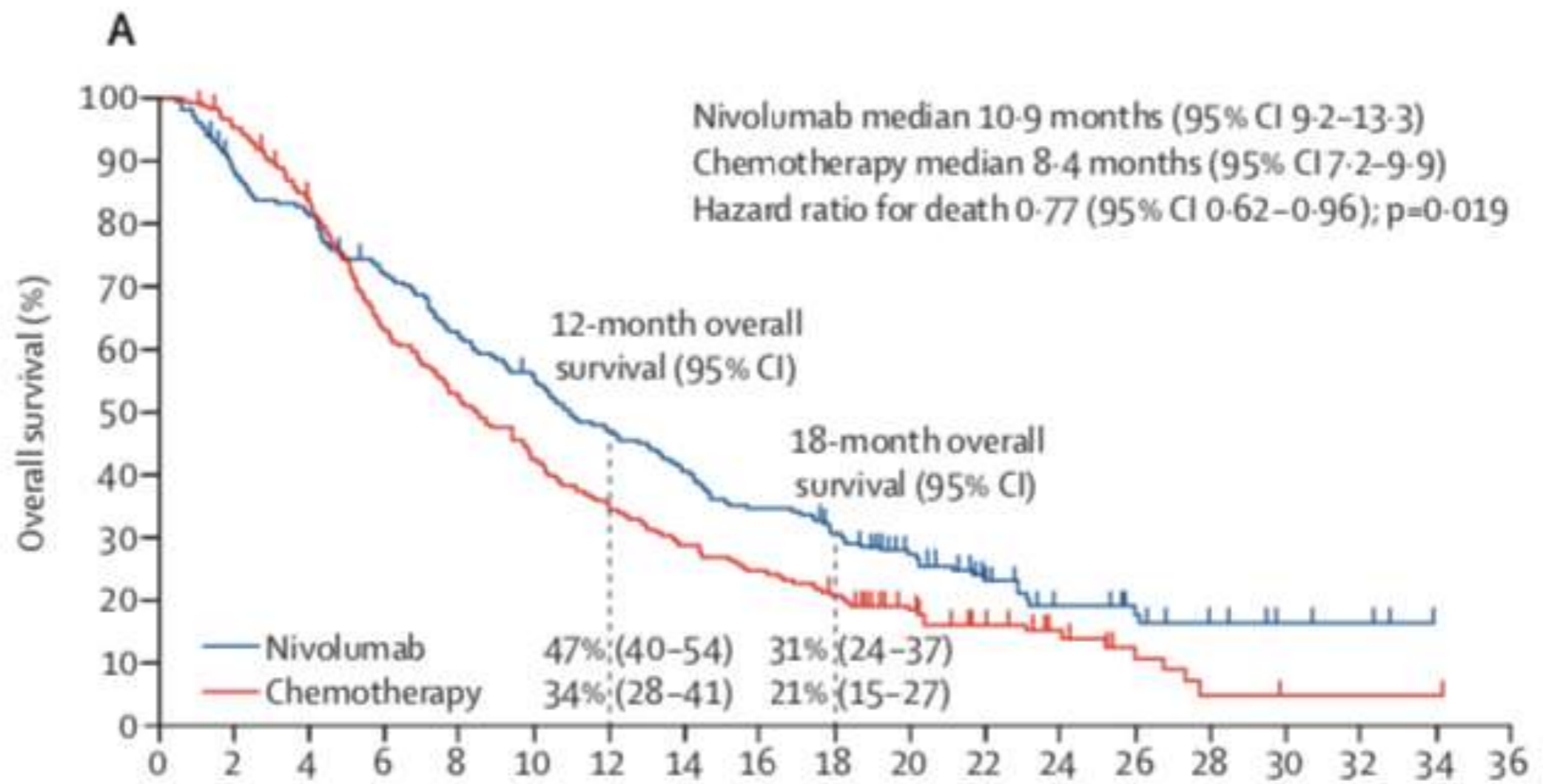
- OS

SECONDARY ENDPOINTS

- PFS, ORR, DCR, TTR, DoR, HRQoL, safety

*Docetaxel 75 mg/m² q3w or paclitaxel 100 mg/m² iv qw 6 weeks on/1-week off

Cho BC, et al. Ann Oncol 2019;30(suppl):abstr LBA11



**Number at risk
(number censored)**

Nivolumab	210	182	167	147	126	111	95	82	70	60	43	25	17	13	7	4	3	0	0
	(0)	(4)	(4)	(5)	(5)	(6)	(6)	(6)	(6)	(8)	(19)	(31)	(35)	(38)	(43)	(46)	(47)	(50)	(50)
Chemotherapy	209	196	169	126	105	84	68	57	49	40	27	17	12	6	2	1	1	1	0
	(0)	(3)	(7)	(8)	(8)	(9)	(9)	(9)	(9)	(10)	(19)	(26)	(30)	(33)	(34)	(35)	(35)	(35)	(36)