




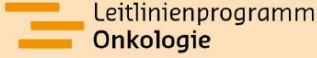
CHARITÉ
UNIVERSITÄTSMEDIZIN BERLIN

Ösophaguskarzinom

Prof. Dr. Georg Maschmeyer
georg.maschmeyer@charite.de

Ösophaguskarzinom – Leitlinien 2023

 **AWMF online**
Das Portal der wissenschaftlichen Medizin

 Leitlinienprogramm
Onkologie

2022

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus

Version 3.1 - Juni 2022
AWMF-Registernummer: 021/023OL

 **NCCN**
National Comprehensive
Cancer Network®

NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers

Version 2.2023 — March 10, 2023

NCCN.org



2022

onkopedia leitlinien



Ösophaguskarzinom



2022



SPECIAL ARTICLE

Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up[☆]

R. Obermannová¹, M. Alsina^{2,3}, A. Cervantes^{4,5}, T. Leong⁶, F. Lordick⁷, M. Nilsson^{8,9}, N. C. T. van Grieken¹⁰, A. Vogel¹¹ & E. C. Smyth¹², on behalf of the ESMO Guidelines Committee^{*}

- **Zervikaler Ösophagus (C15.0):** ab Unterrand des Krikoidknorpels bis Eintritt des Ösophagus in den Thorax (Suprasternalgrube), etwa **18 cm ab ZR** (distal der oberen Schneidezähne)
- **Intrathorakaler Ösophagus:**
 - oberer Thoraxabschnitt (C15.3): vom Eintritt des Ösophagus in den Thorax bis zur Höhe der Trachealbifurkation, etwa **24 cm ab ZR** (distal der oberen Schneidezähne)
 - mittlerer Thoraxabschnitt (C15.4): obere Hälfte des Ösophagus zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang, untere Grenze etwa **32 cm ab ZR** (distal der oberen Schneidezähne)
 - unterer Thoraxabschnitt (C15.5): distale Hälfte des Ösophagus zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang, untere Grenze ist die Z-Linie etwa **40 cm ab ZR** (distal der oberen Schneidezähne), etwa 8 cm Länge und einschließlich des abdominalen Ösophagus
- **Ösophagogastraler Übergang (C16.0):** Tumoren, die den ösophagogastralen Übergang einbeziehen und deren Zentrum innerhalb von 2 cm oberhalb oder unterhalb der Z-Linie liegt und diese überschreitet (Siewert-Typen I und II), Synonym AEG

AEG-/Magenkarzinom „Siewert-Typen“

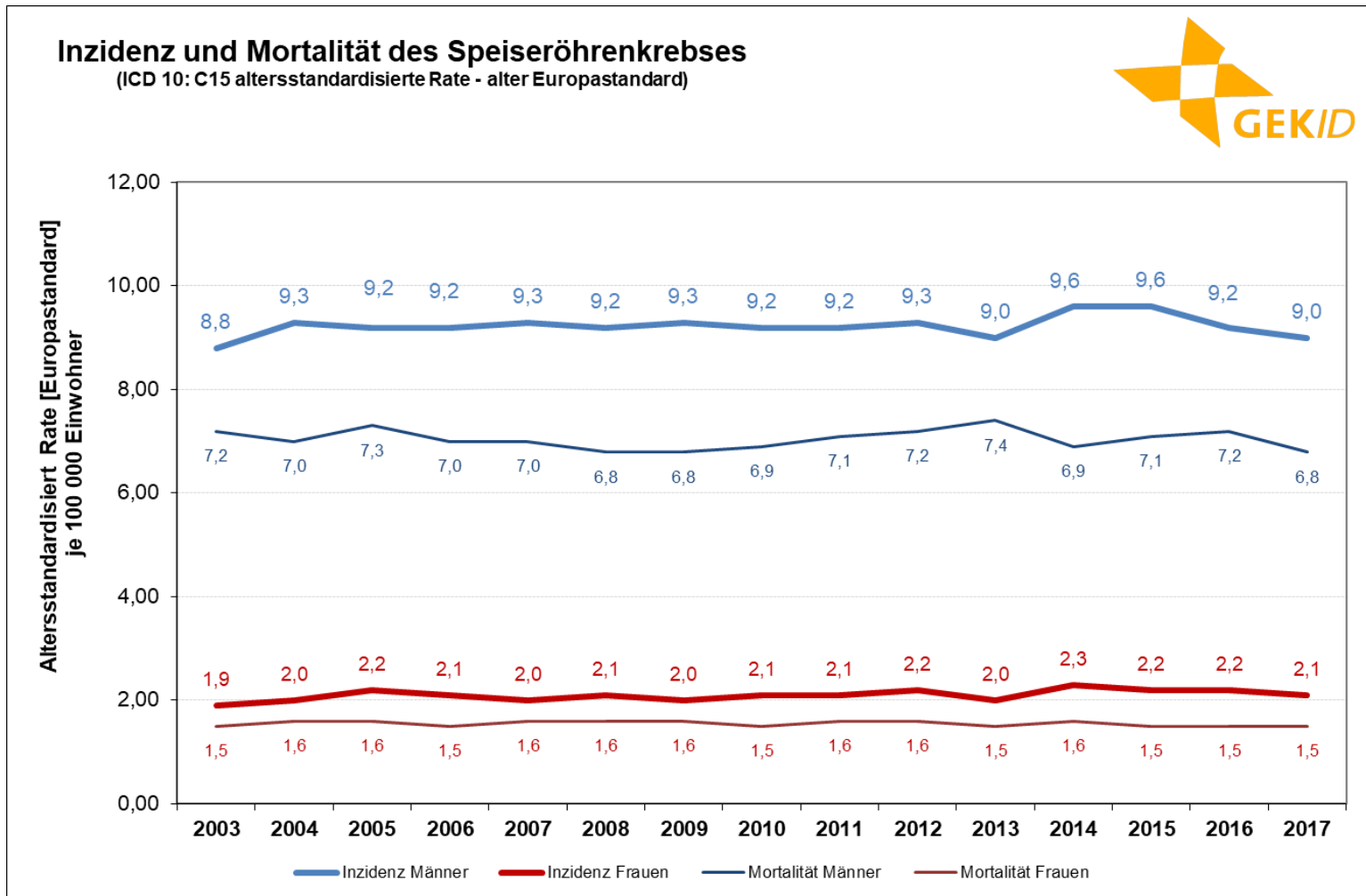
- Type I tumour Adenocarcinoma of the distal oesophagus which usually arises from an area with specialized intestinal metaplasia of the oesophagus (i.e. Barrett's oesophagus) and which may infiltrate the oesophagogastric junction from above.
- Type II tumour True carcinoma of the cardia arising from the cardiac epithelium or short segments with intestinal metaplasia at the oesophagogastric junction; this entity is also often referred to as 'junctional carcinoma'.
- Type III tumour Subcardial gastric carcinoma which infiltrates the oesophagogastric junction and distal oesophagus from below.

I = Barrett-Karzinom => *Ösophagus (UICC v8, 2016)*
II = Kardiakarzinom => *Ösophagus (UICC v8, 2016)*
III = proximales Magenkarzinom

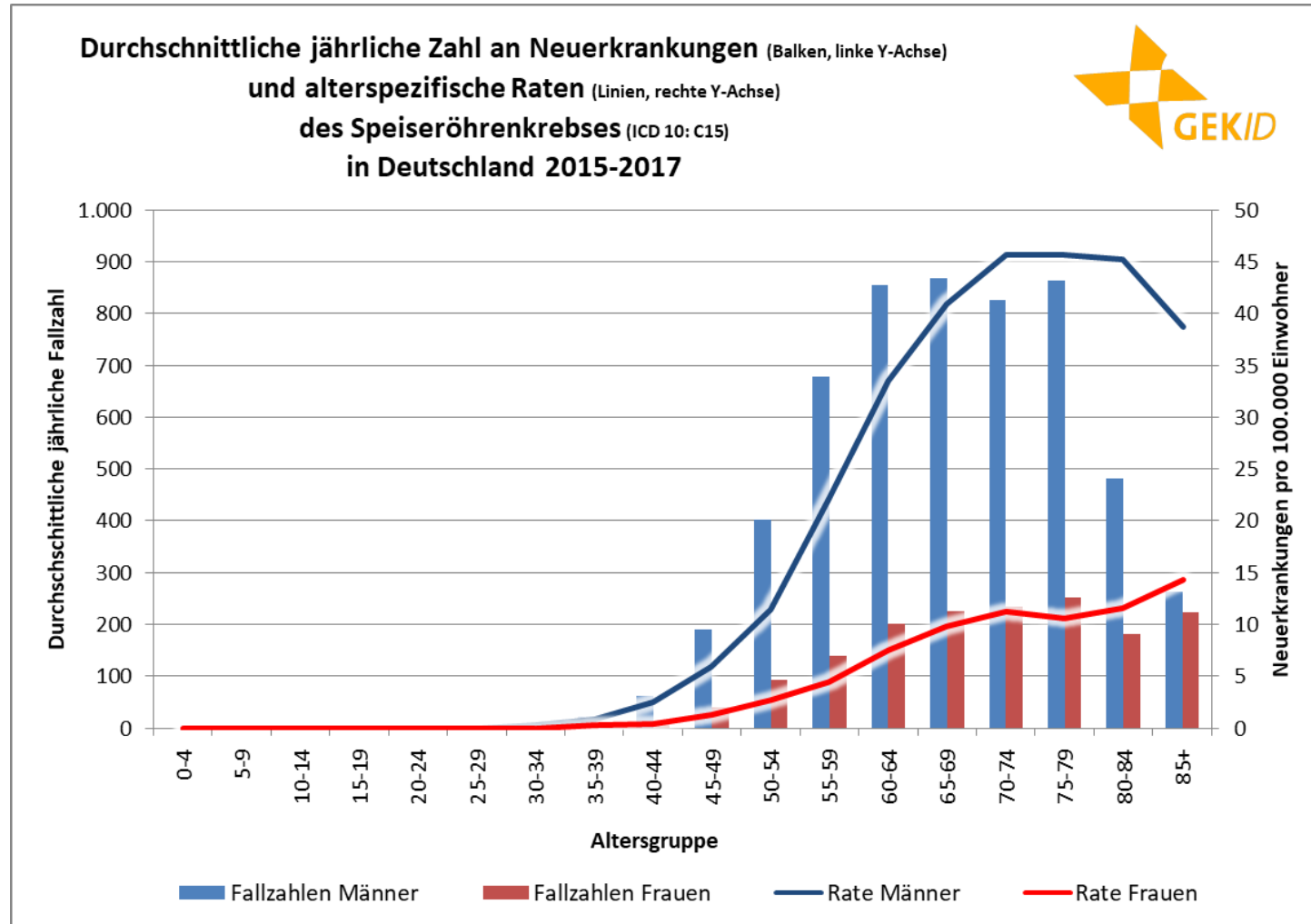
Ösophaguskarzinom – Epidemiologie

- Industrialisierte Länder Europas, Nordamerika und Australien: **Zunahme der Adenokarzinome** auf 40-50% in den letzten Jahrzehnten
 - weltweit sind **Plattenepithelkarzinome** deutlich **häufiger**
- In Deutschland jährlich ungefähr 5.500 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 1.600 bei Frauen
- Männer: 13. Stelle der bösartigen Krebserkrankungen (2,1% der Krebserkrankungen), 8. Stelle (3,6%) der krebsbedingten Todesursachen
- Frauen: 22. Stelle (0,7%) bzw. 18. Stelle (1,2%)
- Mittleres Erkrankungsalter 67 Jahre bei Männern, 71 Jahre bei Frauen
- Etwa 16.000 Pat. mit Ösophaguskarzinom leben in Deutschland, deren Diagnose nicht länger als fünf Jahre zurückliegt bzw. knapp 20.000 Pat. mit einer Diagnose in den letzten 10 Jahren
- In der Schweiz und in Österreich weitgehend identisch

Ösophaguskarzinom – Epidemiologie (RKI)

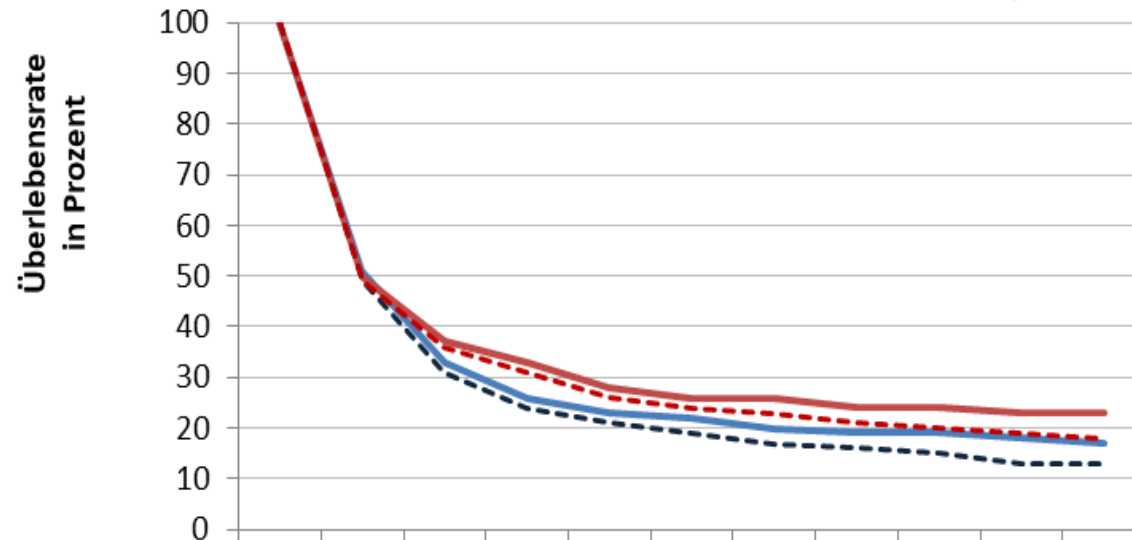


Ösophaguskarzinom – Epidemiologie (RKI)



Ösophaguskarzinom – Epidemiologie (RKI)

Absolute und relative Überlebensraten 2015/2016
Speiseröhrenkrebs (ICD10: c15) in Deutschland



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
— Relative Überlebensrate Männer	100	51	33	26	23	22	20	19	19	18	17
— Relative Überlebensrate Frauen	100	50	37	33	28	26	26	24	24	23	23
- - - Absolute Überlebensrate Männer	100	49	31	24	21	19	17	16	15	13	13
- - - Absolute Überlebensrate Frauen	100	49	36	31	26	24	23	21	20	19	18

Jahre

Ösophaguskarzinom: Pathogenese

- **Plattenepithelkarzinome:** initiale **mechanische Schädigung** wie z.B. bei Achalasie, nach Strahlentherapie oder nach Verätzungen mit Säuren bzw. Laugen und in Kombination mit toxischen karzinogenen Substanzen wie Alkohol und Nikotin
 - führen auch zu Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich oder in der Lunge
- Distaler Ösophagus: **chronischen Säurereflux** als anerkannter Risikofaktor. Die Metaplasie des orthotopen Plattenepithels zu einem Zylinderepithel führt zur **präneoplastischen Barrett-Mukosa**. Progressionsrate von Barrett-Metaplasie zum Karzinom etwa 0,3% (3 von 1000 Pat.) pro Jahr
- Fallkontroll-Studien: **Raucher** haben erhöhtes Risiko für die Entstehung eines **Adenokarzinoms**. Die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), Protonenpumpen-inhibitoren (PPI) und Statinen scheint das Risiko eines Übergangs vom Barrettkarzinom in ein invasives Adenokarzinom zu **reduzieren**
- Transformation des Zylinderepithels zur Zylinderepitheldysplasie über eine **Inaktivierung von p53** in bis zu 50% aller Plattenepithelkarzinome des Ösophagus. Weitere häufige Mutationen sind ein **Allelverlust in p16** sowie die Amplifikation/Überexpression von **Cyclin D1**. Allelverluste im **Fragile Histidine Triad- (FHIT-) Gen** inaktivieren dieses Tumorsuppressor-Gen, das besonders empfänglich auf die Einwirkung chemischer Karzinogene reagiert
- Karzinogenese der Adenokarzinome, die nicht aus einer Barrettschleimhaut hervorgehen: analog zu Karzinomen des übrigen GIT **sequentiell in mehrstufigen Prozessen** über präkanzeröse Zwischenstufen

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>

Ösophaguskarzinom: Risikofaktoren

Plattenepithelkarzinome:

- Rauchen und Alkohol, dosisabhängig
- Männliches Geschlecht
- Tylosis (autosomal-dominante Dys-/Hyperkeratose der Füße und Hände): bis zu 90% entwickeln ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
- Achalasie
- Stenosen nach Verätzung mit Laugen oder Säuren
- Vorbestrahlung im Hals-/Thoraxbereich (dosisabhängig)
- Vordiagnose von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals Bereich oder der Lunge

Adenokarzinome:

- Gastro-ösophageale Refluxerkrankung (GERD): Barrett-Ösophagus
- Rauchen
- Adipositas
- Achalasie
- Stenosen nach Verätzung mit Säuren oder Laugen

<https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>

Ösophaguskarzinom: Prävention

- Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum
- Verzicht auf Tabakkonsum
- Ernährung mit reichlich Gemüse und Obst
- Behandlung einer gastro-ösophagealen Reflux-Krankheit

- Für eine medikamentöse Prophylaxe (ASS, Antioxidantien) kann derzeit keine Empfehlung gegeben werden, obwohl aus Fallkontrollstudien Hinweise für eine Risikoreduktion durch ASS vorliegen

Ösophaguskarzinom: Früherkennung

- Bei Pat. mit Barrett-Ösophagus sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen mittels Endoskopie und einer 4-Quadratentenbiopsie alle 2 cm gängige Praxis
- Daten im Sinne einer effektiven Risikoreduktion mit Senkung der krebsspezifischen Mortalität liegen allerdings nicht vor

Ösophaguskarzinom: Symptomatik

Frühkarzinome sind in aller Regel symptomlos

Symptome häufig erst bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit Verlegung von ca. zwei Dritteln des Ösophaguslumens oder bei metastasierten Karzinomen:

- Dysphagie, Odynophagie (Schmerzen beim Schlucken)
- Rezidivierendes Erbrechen, Übelkeit
- Inappetenz
- Frühes Sättigungsgefühl
- Gewichtsverlust, Asthenie
- Thorakale Schmerzen
- Gastrointestinale Blutung, Anämie

Ösophaguskarzinom: Diagnostik und Staging

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	
Labor (Blut)	Blutbild, Leber- und Nierenfunktion, Gerinnung, TSH
Endoskopie oberer Gastrointestinaltrakt	- fakultativ ergänzt durch Chromo-Endoskopie
Histologie	- mit Immunhistologie
Endoskopischer Ultraschall (EUS)	- bei Pat. mit kurativer Therapieintention
CT Hals, Thorax, Abdomen mit Kontrastmittel	CT Hals bei zervikalen Tumoren, falls kein PET-CT durchgeführt wird
Sonographie Abdomen und Hals	- ggf. ergänzend zur CT
Laparoskopie mit Zytologie ¹	- bei Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs cT3/T4, wenn eine präoperative Therapie geplant ist
PET-CT	Ausschluss von Fernmetasen, OP Planung, Planung der Strahlentherapie
Laryngoskopie, Panendoskopie	- bei Plattenepithelkarzinomen zur OP Planung und zum Ausschluss von Zweitkarzinomen
Bronchoskopie	- bei anatomischer Nachbarschaft zur Trachea und zum Bronchialsystem
Risikoanalyse wichtiger Organfunktionen	Frage der funktionellen Operabilität
Screening auf Mangelernährung	Pat. mit Risiko für Mangelernährung
Anästhesiologische Abklärung	Viele Pat. mit relevanter Komorbidität

¹Die Laparoskopie mit zytologischer Untersuchung des Lavageats hilft, bei AEG-I- und -II-Karzinomen eine okkulte Metastasierung des Peritoneums bei lokal resektablen Tumoren zu detektieren. Der Nachweis einer makroskopischen Peritonealkarzinose hat unmittelbare Auswirkungen auf die Therapieplanung.

Ösophaguskarzinom: Histologische Subtypen

- **Carcinoma in situ (CIS):** makroskopisch erhabene oder flache Epithelverdickung oder eingesunkene Verdünnung des Schleimhautepithels, die weißlich (Leukoplakie), rötlich (Erythroplasie) oder farblich unverändert (okkulten Typ) erscheinen - in 10-20% solitär und in 80-90% multipel
- **Polypöses Karzinom** (ca. 60%)
- **Diffus infiltrierendes Karzinom** (ca. 15%)
- **Ulzeröses Karzinom:** in etwa 25% der Fälle unregelmäßig begrenztes hämorrhagisches Ulkus mit wallartig erhabenen Rändern
- **Variköses Karzinom:** ähneln endoskopisch und radiologisch Ösophagusvarizen

Ösophaguskarzinom: Subtypen nach Cancer Genome Atlas (TCGA)

- BRCA- und BRCA ähnliche Mutationen (**BRCAness**) und Alteration von Genen der DNS Reparatur mittels homologer Rekombination (**HRD**)
- Mutationsmuster mit überwiegendem **Austausch der Basen T>G** und einer Assoziation mit einer **hohen Mutationslast** und dem Entstehen von Neoantigenen
- Mutationsmuster mit überwiegendem **Austausch der Basen C>A** und einer Assoziation mit einer **akzelerierten Zellalterung**

*Diese Subtypen haben **bisher noch keinen Einfluss** auf den klinischen Alltag und therapeutische Entscheidungen*

Ösophaguskarzinom: Histo-Befund

- **Größe** der neoplastischen Läsion in 3 Dimensionen
- Ggf. **Graduierung** einer Dysplasie bzw. intraepithelialen Neoplasie nach WHO
- **Histologischer** Typ (insbesondere Unterscheidung Plattenepithel- vs Adenokarzinom, andere seltene Typen)
- **Immunhistochemische** Informationen zu den Biomarkern **PD-L1** (als kombinierter Score CPS und als Anteil der positiven Tumorzellen TPS), **HER-2 und MSI** (beide bei **Adenokarzinomen**)
- Bei invasiven Karzinomen:
 - Differenzierungsgrad (**Grading**) nach aktueller WHO-Klassifikation
 - Maximale **Tiefe der Infiltration**: pT1a (Mukosa m1, m2, m3, m4), pT1b (Submukosa sm1, sm2, sm3), Infiltrationstiefe in μm (oder höhere pT-Kategorie)
 - Lymphgefäß- und/oder Veneninvasion (**L1/V1**)
- Zusammenfassende **Einschätzung** des LK-Metastasierungsrisikos:
 - Low risk vs. High risk
 - Resektionsränder bzgl. der Neoplasie: bei ER in toto zirkulärer und basaler Resektionsrand; bei „piece-meal“-ER basaler Resektionsrand, da hier der zirkuläre Resektionsrand in der Regel histopathologisch als RX gewertet werden muss

Ösophaguskarzinom: TNM (UICC 2018)

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Hochgradige Dysplasie (maligne Zellen begrenzt durch die Basalmembran)
T1	Tumor infiltrierte die Lamina propria oder Muscularis mucosae oder Submucosa
T1a	Tumor infiltrierte Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltrierte Submucosa
T2	Tumor eingewachsen infiltrierte die Muscularis propria
T3	Tumor infiltrierte Adventitia
T4	Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
T4a	Tumor infiltrierte Pleura, Pericard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor eingewachsen (infiltrierte die Aorta, einen Wirbelkörper oder die Trachea)
N	Regionäre Lymphknoten
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 7 regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen nachgewiesen
M1	Fernmetastasen nachgewiesen

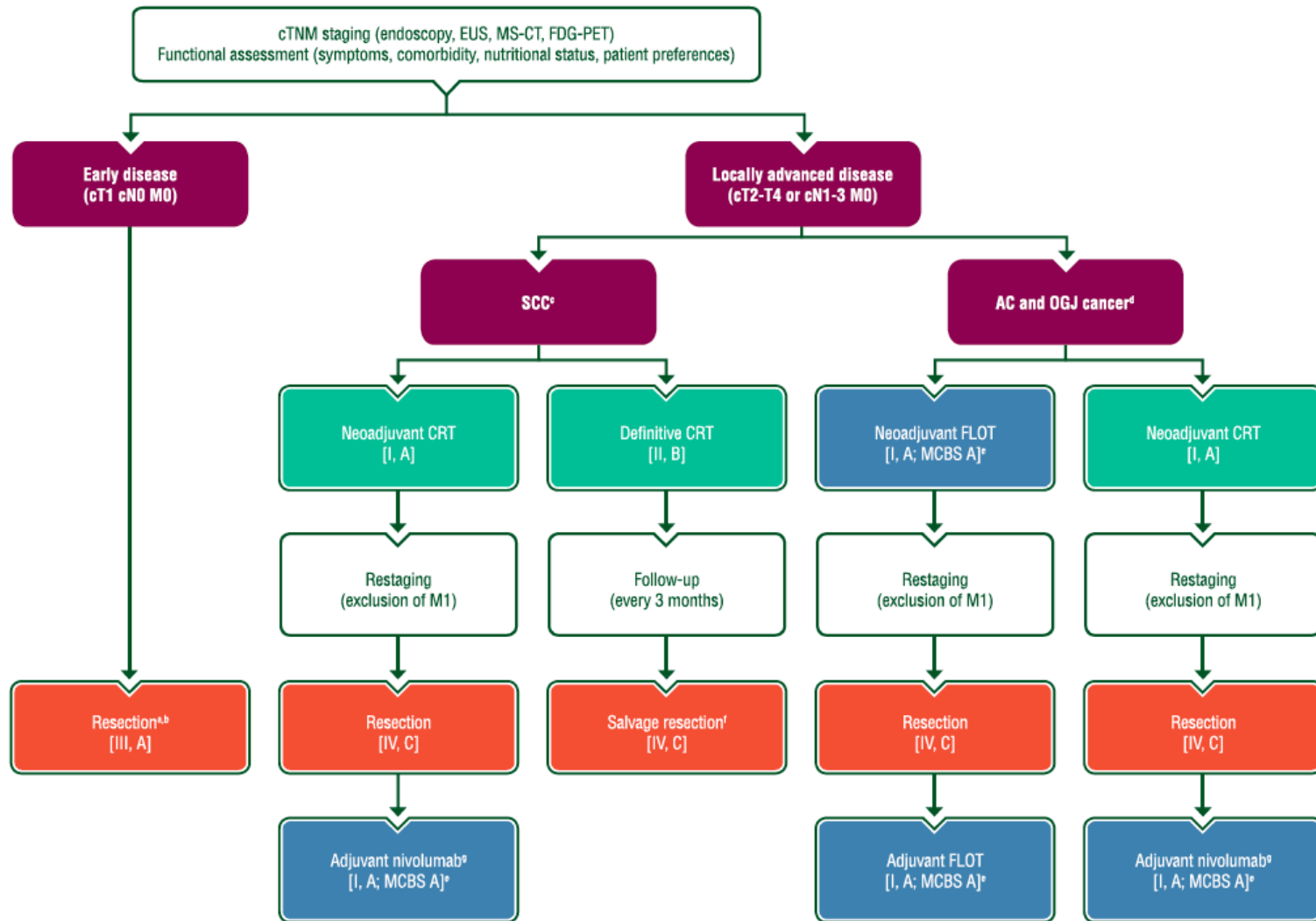
Ösophaguskarzinom: Staging bei Plattenepithelkarzinom (UICC 2018)

Stadium	T	N	M
I	T1	N0, N1	M0
II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IVa	T4a, T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
IVb	jedes T	jedes N	M1

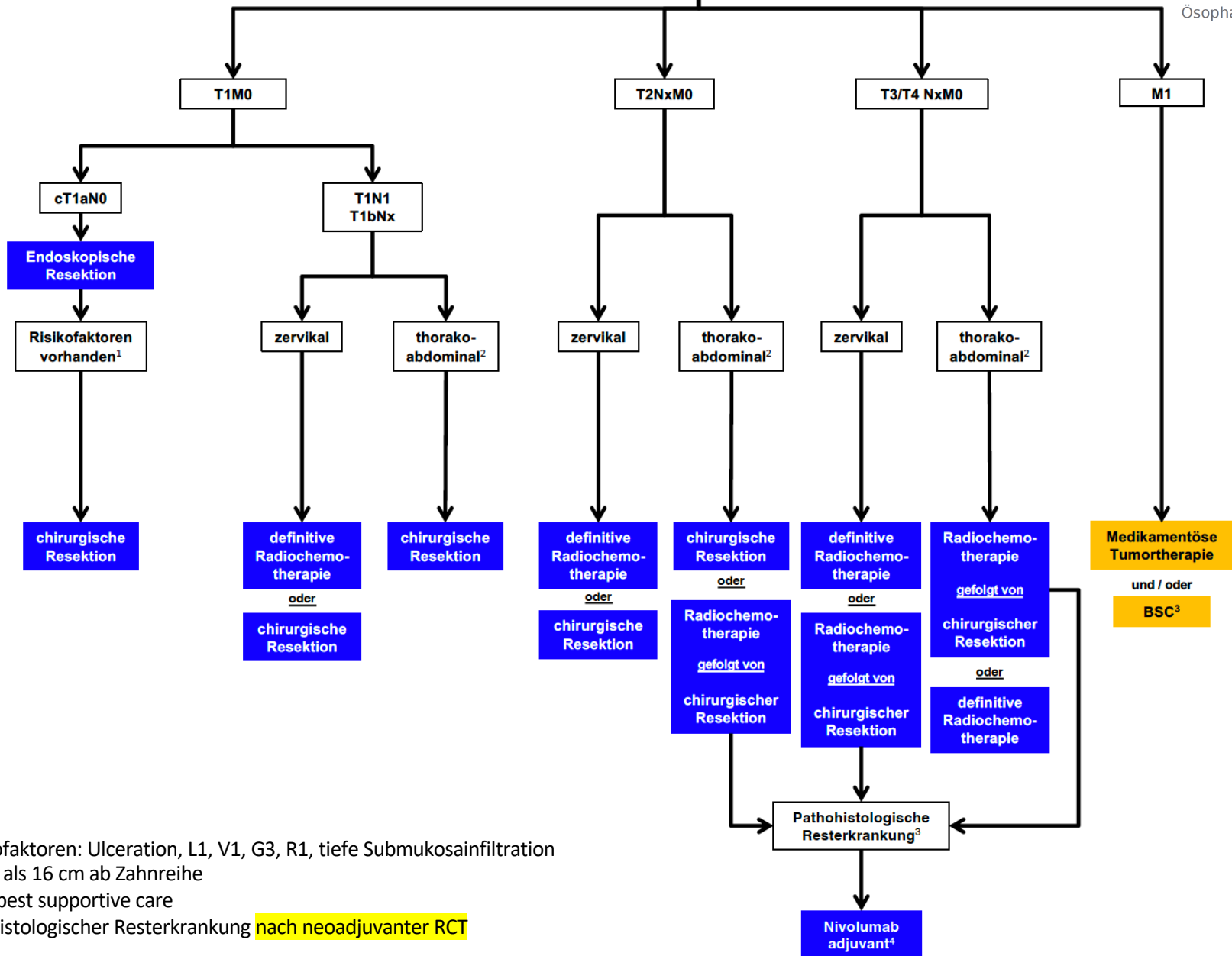
Ösophaguskarzinom: Staging bei Adenokarzinom (UICC 2018)

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIa	T1	N1	M0
IIb	T2	N0	M0
III	T1	N2	M0
	T2	N1, N2	M0
	T3, T4a	N0, N1, N2	M0
IVa	T4b	N0, N1, N2	M0
	jedes T	N3	M0
IVb	Jedes T	Jedes N	M1

Ösophaguskarzinom: Therapiestruktur nach ESMO 2022



Ösophaguskarzinom: Therapie bei Plattenepithelkarzinom



¹Risikofaktoren: Ulceration, L1, V1, G3, R1, tiefe Submukosainfiltration

²mehr als 16 cm ab Zahnreihe

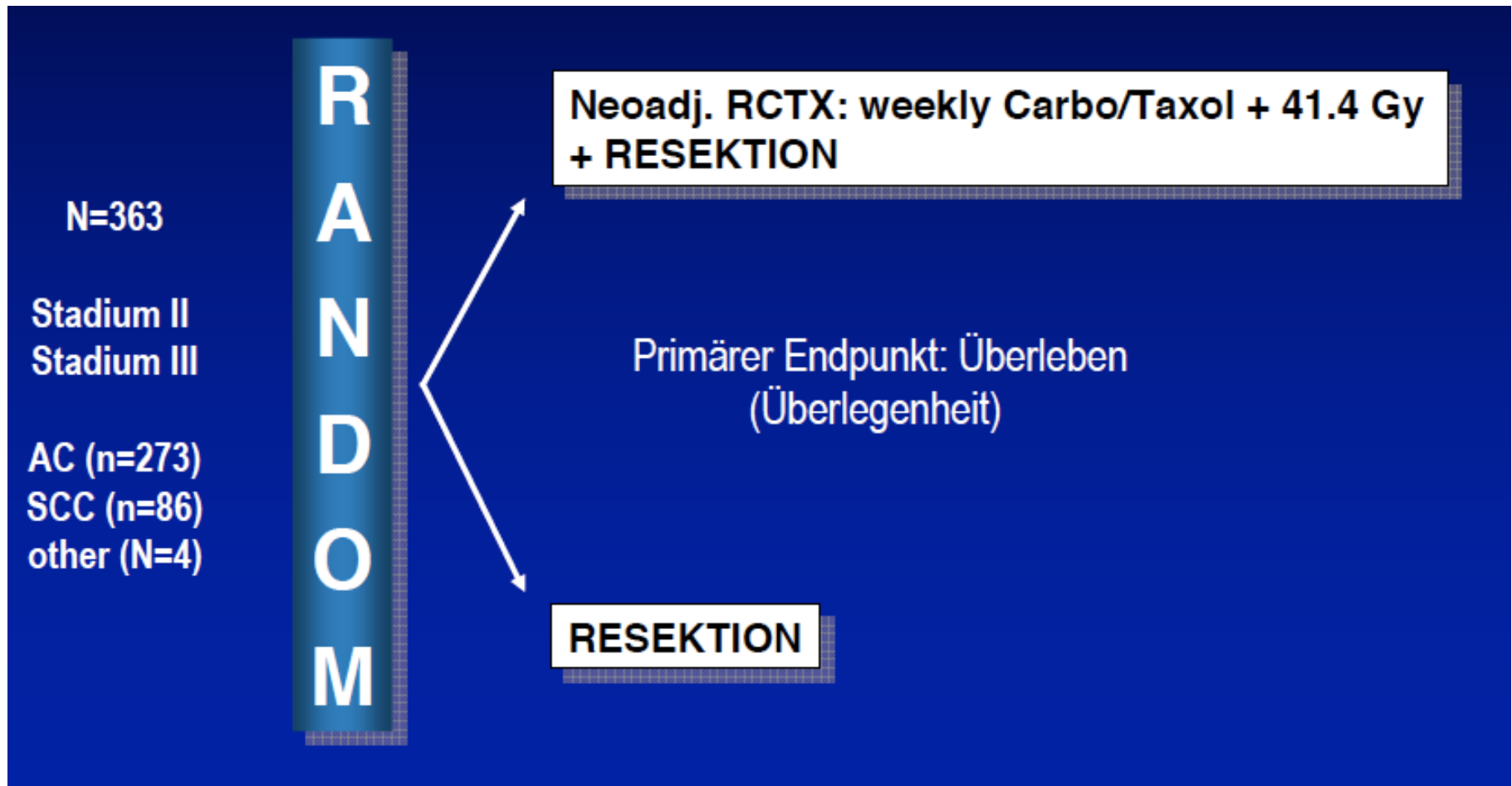
³BSC: best supportive care

⁴ bei histologischer Resterkrankung nach neoadjuvanter RCT

Ösophaguskarzinom: Präoperative Therapie

- Neoadjuvante Radiochemotherapie ist Standard für lokal fortgeschrittene (cT3/T4) Plattenepithel- und Adenokarzinome
- Chemotherapie: wöchentlich Carboplatin (AUC 2) und Paclitaxel (50 mg/m²) oder Cisplatin (30 mg/m²) und Docetaxel (60 mg/m²), ursprünglicher Standard Cisplatin und 5-FU alle 3-4 Wo
- Bei Pat. mit T2-Karzinom ist, insbesondere bei V.a. oder Nachweis von Lymphknotenmetastasen, eine neoadjuvante Radiochemotherapie eine Therapie**option**
- RCT statt primärer Resektion sollte interdisziplinär diskutiert und im Einzelfall empfohlen werden

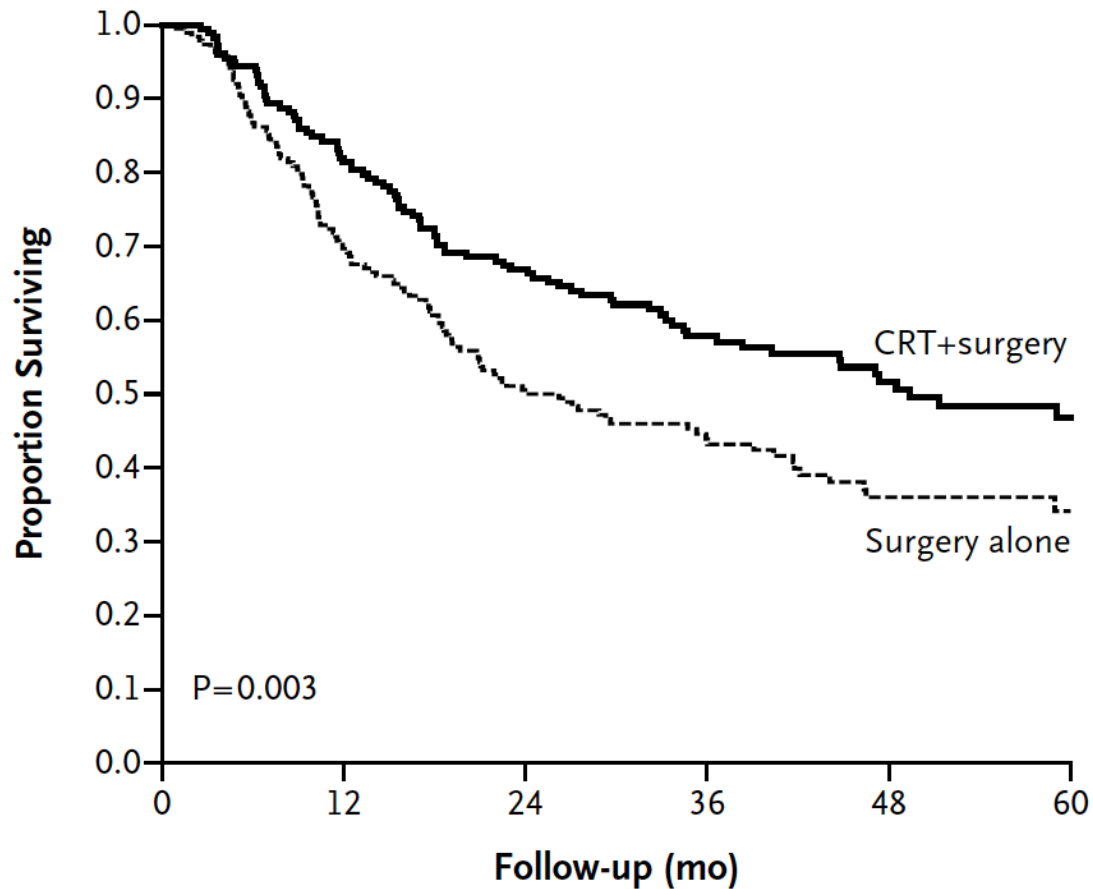
Preoperative Chemoradiotherapy for Esophageal or Junctional Cancer



Verteilung der Subgruppen

Characteristic	Chemoradiotherapy and Surgery (N=178)	Surgery Alone (N=188)
Tumor type — no. (%)		
Adenocarcinoma	134 (75)	141 (75)
Squamous-cell carcinoma	41 (23)	43 (23)
Other	3 (2)	4 (2)
Esophagus		
Proximal third	4 (2)	4 (2)
Middle third	25 (14)	24 (13)
Distal third	104 (58)	107 (57)
Esophagogastric junction	39 (22)	49 (26)
Missing data	6 (3)	4 (2)

CROSS-Studie beim Ösophaguskarzinom: Gesamtüberleben

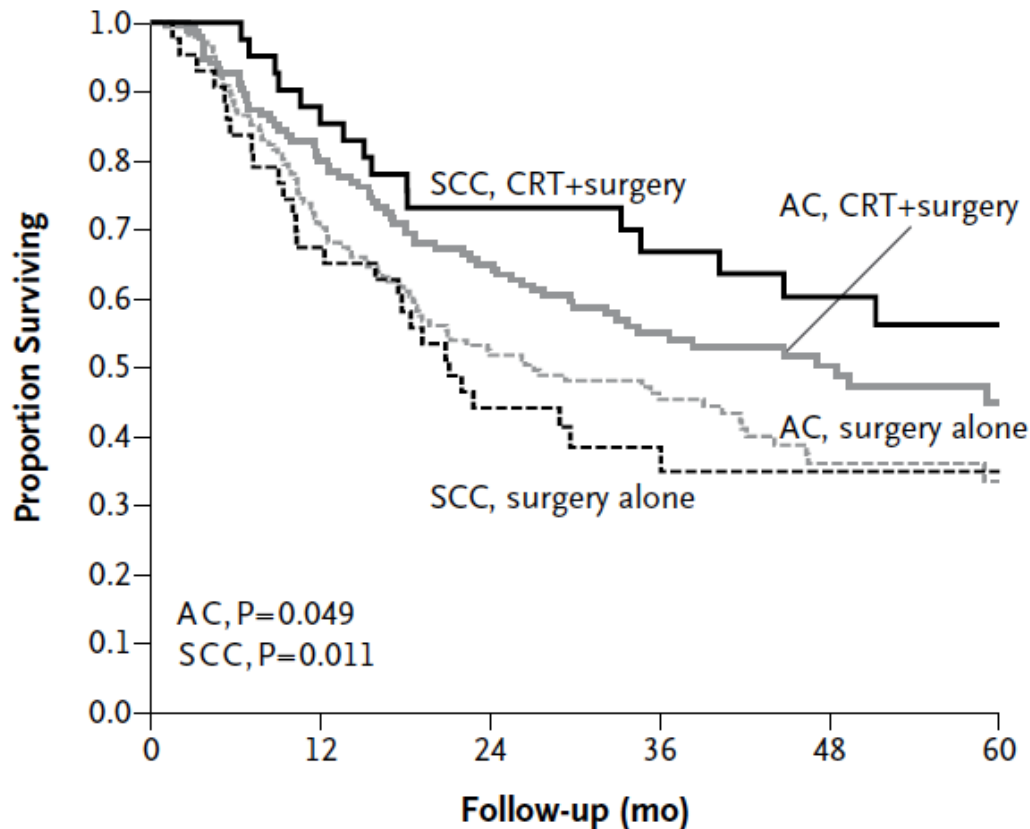


No. at Risk

CRT+surgery	178	145	119	75	49	28
Surgery alone	188	131	94	62	33	17
Total	366	276	213	137	82	45

*Van Hagen P et al
(CROSS), N Engl J Med
2012;366:2074-84*

CROSS-Studie beim Ösophaguskarzinom: Überleben in histol. Subgruppen



No. at Risk

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

Van Hagen P et al
(CROSS), *N Engl J Med*
2012;366:2074-84

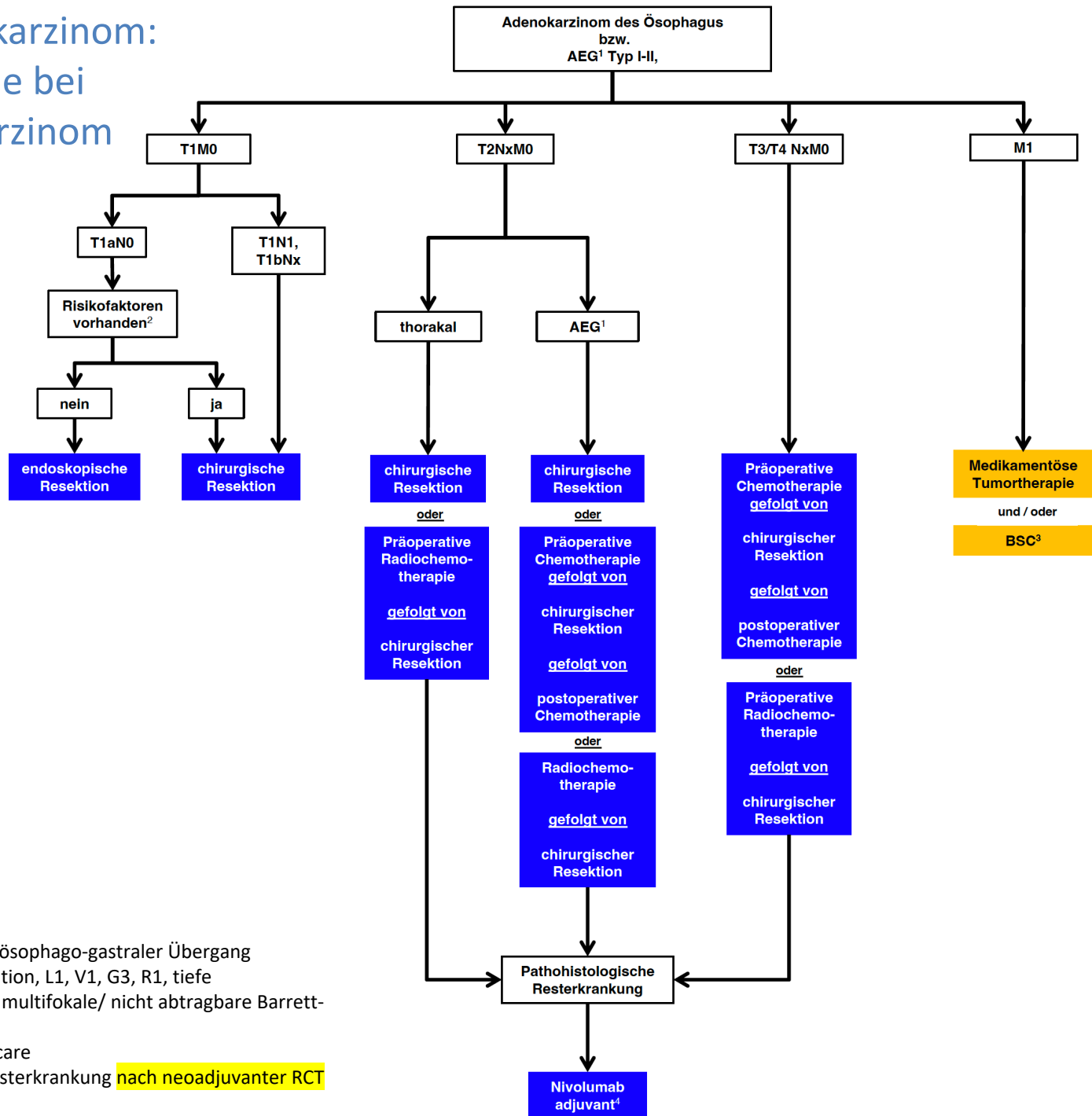
Ösophaguskarzinom: präoperative Therapie nach CROSS-Protokoll

- Pos. Effekt der Radiochemotherapie für Pat. mit Plattenepithel-Ca deutlicher (med. OS 82 vs 21 Mo., **HR 0,48**, $p = 0,008$), bestand aber auch für Pat. mit Adeno-Ca (med. OS 43 vs 27 Mo., **HR 0,73**; $p = 0,038$); für letztere aber im Langzeitüberleben kein signifikanter Vorteil (*Eyck et al, J Clin Oncol 2021*)
- Hohe Patientenselektion: nahezu ausschließlich Pat. mit Tumoren des distalen Ösophagus / AEG in bestem AZ (84% AZ Grad 0 nach WHO), Pat. mit frühen Tumoren eingeschlossen (17% T1/T2)
- Nach heutiger Datenlage ist auch bei Pat. mit sicher lokal fortgeschrittenen Karzinomen nach optimierter Strahlentherapie in Kombination mit Platin/Taxan-basierter Chemotherapie und OP Überlebensraten nach 5 Jahren von > 40% möglich

Ösophaguskarzinom: Versagen der perioperative Radiochemotherapie

- **Verschlechterung des AZ** muss frühzeitig erkannt und deren Ursache geklärt werden (Toxizität, Nicht-Ansprechen mit anhaltender oder zunehmender Symptomatik durch die Tumorerkrankung)
 - Evtl. Chemotherapie pausieren
 - kontinuierliche Fortsetzung der Radiotherapie bis zu einer wirksamen Dosis (> 40 Gy) ist dringend anzustreben
- Bei **Progress** soll die **Operation vorgezogen** werden

Ösophaguskarzinom: Therapie bei Adenokarzinom



¹ AEG: Adenokarzinom ösophago-gastraler Übergang
 ² Risikofaktoren: Ulceration, L1, V1, G3, R1, tiefe Submukosainfiltration, multifokale/ nicht abtragbare Barrett-Läsionen
 ³ BSC: best supportive care
 ⁴ bei pathologischer Resterkrankung nach neoadjuvanter RCT

Ösophaguskarzinom: perioperative Therapie bei Adenokarzinom

- FLOT wie bei Magenkarzinomen
- Ansprechen auf präoperative Chemotherapie bestimmt nicht die Wahl der postoperativen Chemotherapie, weder in Bezug auf ihre Durchführung noch auf eine Intensivierung oder einen Medikamentenwechsel
- Bei Tumor**progression** unter der präoperativen Therapie sollte diese postoperativ nicht fortgesetzt werden
- In Einzelfällen (understaging) kann eine **alleinige adjuvante Chemotherapie** gerechtfertigt sein
 - insbesondere bei ausgedehnter LK-Metastasierung (pN2-3)
 - adjuvante Chemotherapie mit Oxaliplatin + FP für 6 Monate

Ösophaguskarzinom: adjuvante Immuntherapie

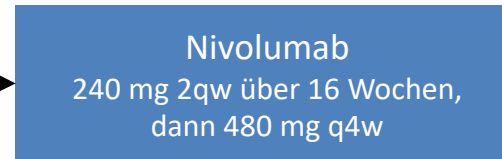
Haupteinschlusskriterien

- EC/GEJC in Stadium II/III
- Adenokarzinom oder Plattenepithelkarzinom
- Neoadjuvante Radiochemotherapie + Resektion (R0, innerhalb von 4–16 Wochen vor der Randomisierung)
- Pathologische Resterkrankung
 - \geq ypT1 oder \geq ypN1
- ECOG PS 0-1

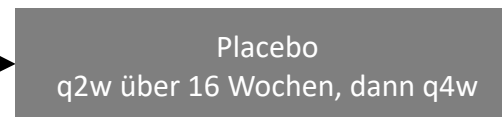
n=794



n=532



n=262



Primärer Endpunkt:

- DFS

Sekundäre Endpunkte:

- OS
- OS-Rate nach 1, 2 und 3 Jahren

Stratifikationsfaktoren

- Histologie (Plattenepithelkarzinom vs Adenokarzinom)
- Pathologischer Lymphknotenstatus (\geq ypN1 vs ypN0)
- PD-L1-Expression der Tumorzellen (\geq 1% vs <1%)

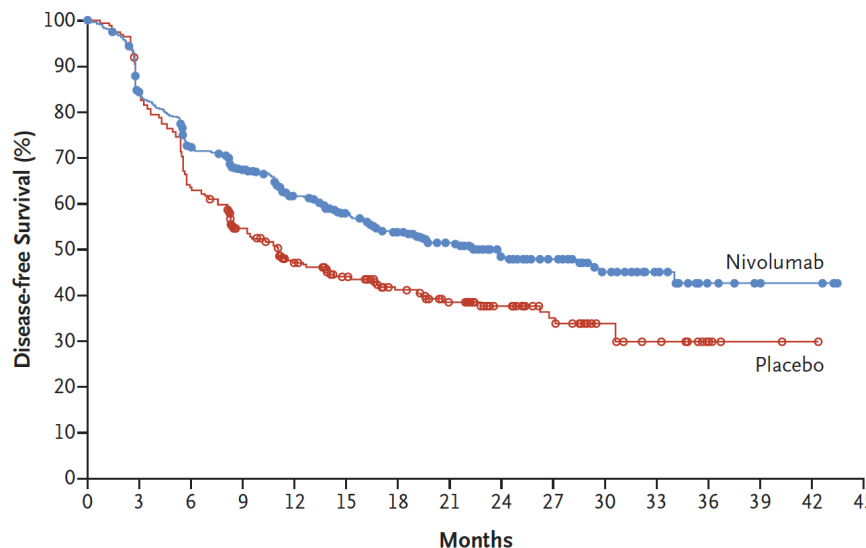
Gesamtbehandlungsdauer bis
zu 1 Jahr

Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal
or Gastroesophageal Junction Cancer

R.J. Kelly, J.A. Ajani, J. Kardos, T. Zander, L. Van Cutsem, G. Prestes, G. Mendez, J. Feliciano, S. Motoyama, A. Lubiri, H. Ueno, E. Elmog, C. Groeschler, K. Gibbons, S. Zulfar, S. Snow, A.H. Kim, K. Ferry, M. Scherler, P. Kocou, J. Zhang, L. Zhu, M. Lei, P. Singh, K. Kondo, J.M. Cleary, and M. Moehler, for the CheckMate 577 Investigators*

OS-Daten liegen
bislang nicht
vor (!)

A Disease-free Survival in the Overall Population



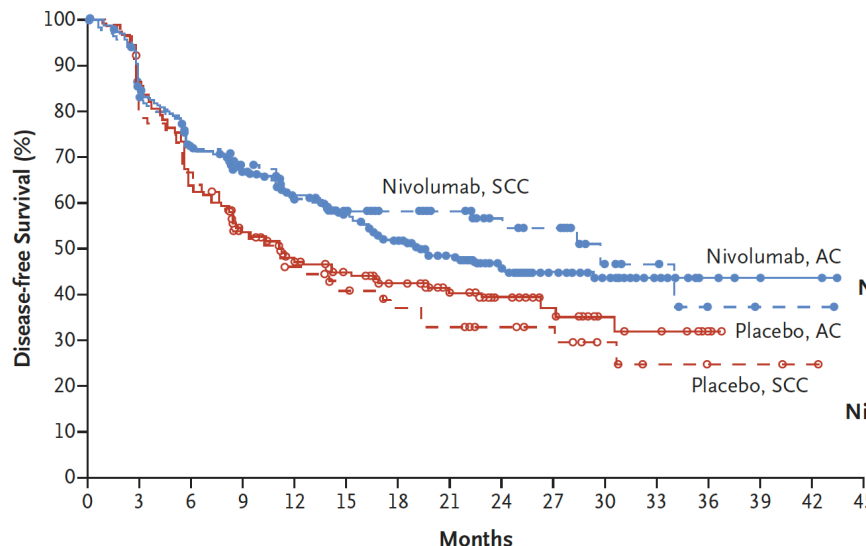
	No. of Patients	Median Disease-free Survival mo (95% CI)
Nivolumab	532	22.4 (16.6–34.0)
Placebo	262	11.0 (8.3–14.3)

Hazard ratio for disease recurrence or death,
0.69 (96.4% CI, 0.56–0.86)
P<0.001

No. at Risk

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

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

Kelly RJ et al
(CheckMate-577), N
Engl J Med
2021;384:1191-
1203

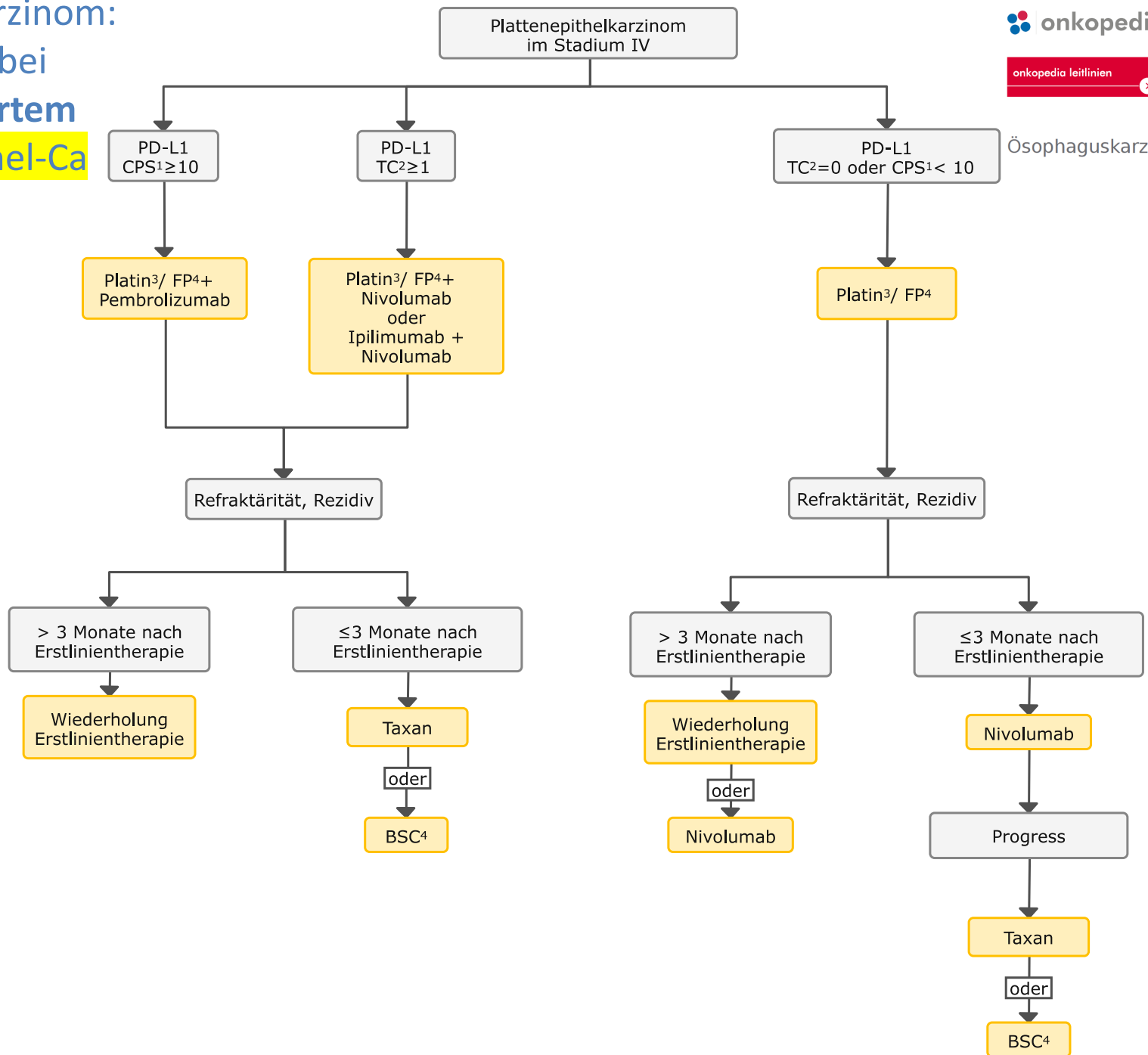
Ösophaguskarzinom: Definitive Radiochemotherapie

- Bei hochsitzenden (zervikalen) Ösophaguskarzinomen zur Vermeidung der häufigen postoperativen Komplikationen wie Schluckstörungen und Aspirationsneigung und von mutilierenden Eingriffen (Laryngektomie) ist eine definitive RCT die Methode der ersten Wahl (Langzeit-ÜLR 17-55%)
- *Definitive RCT ist zudem eine Therapiealternative bei Tumoren, die nach interdisziplinärer Diskussion als nicht resektabel angesehen werden sowie bei funktioneller Inoperabilität oder Pat., die eine operative Therapie ablehnen*

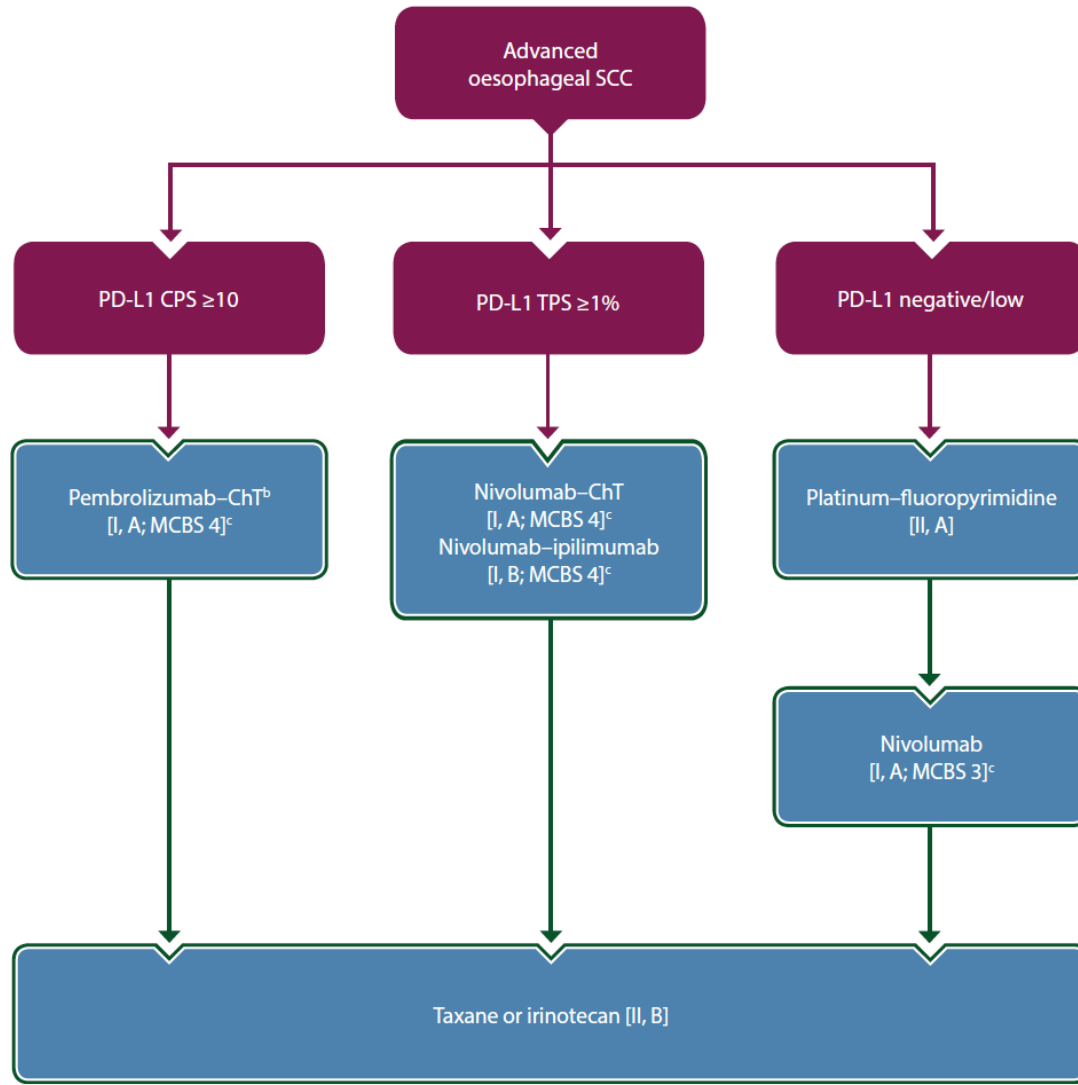
HER2-positive Ösophaguskarzinome: perioperative Therapie

- Die perioperative Therapie lokal fortgeschrittener Adenokarzinome ist derzeit unabhängig vom HER2-Status
- Phase-II-Daten zeigen eine höhere Rate von komplettem histologischem Ansprechen durch die Kombination aus Chemotherapie (FLOT) und HER2-Antikörpern
- Ergebnisse von Phase III-Studien sind kurzfristig nicht zu erwarten
- Bei kombinierter präoperative Chemoradiotherapie (CROSS-Regime) verbessert die Zugabe von Trastuzumab die Ergebnisse nicht

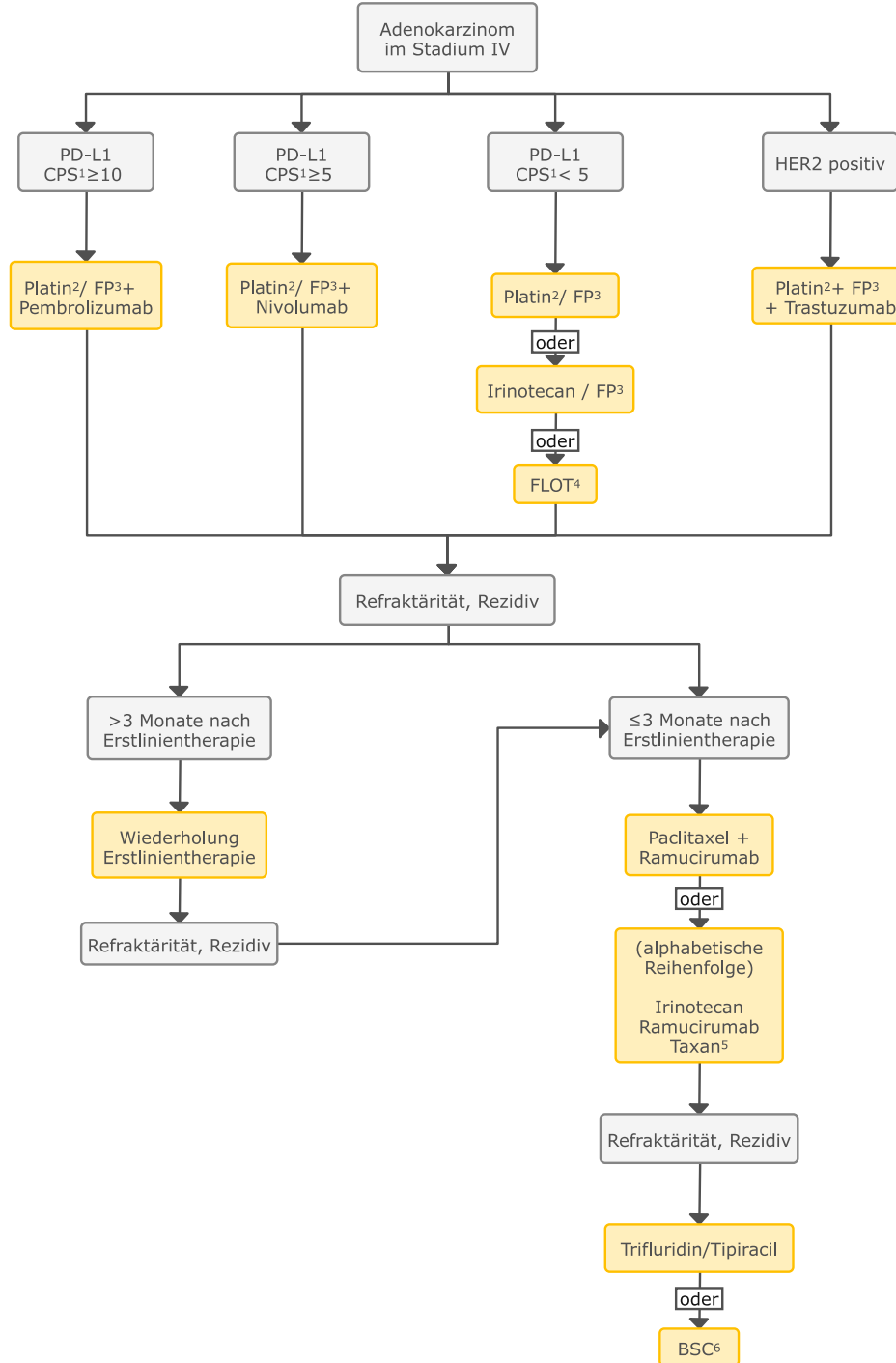
Ösophaguskarzinom: Therapie bei metastasiertem Plattenepithel-Ca



ESMO 2022 Ösophaguskarzinom: Therapie bei fortgeschr. Plattenepithel-Ca.



Ösophaguskarzinom: Therapie bei metastasiertem Adeno-Ca (entspr. Magen-Ca)

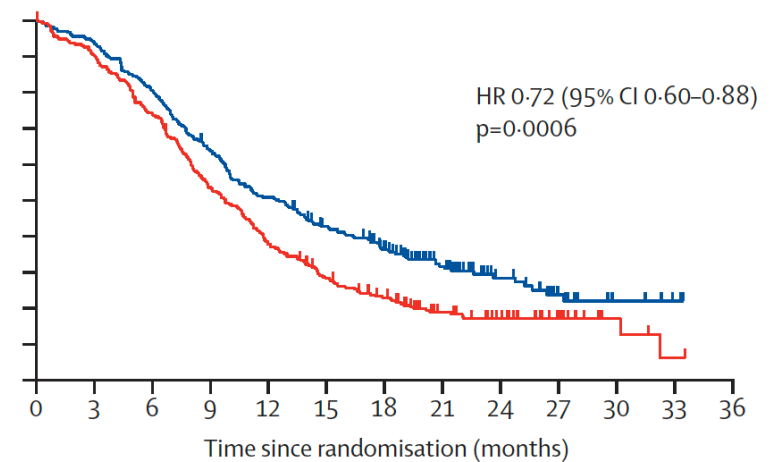
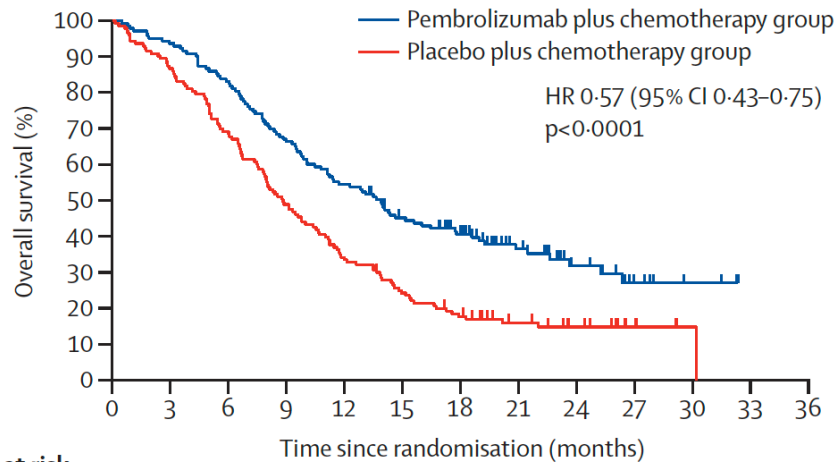


Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom: Erstlinientherapie

- Eine systemische Therapie kann das **Überleben** bei Pat. mit Ösophaguskarzinom im Stadium IV verlängern und ist daher Therapie der Wahl
- Beim **Plattenepithelkarzinom** ist dies **nicht** durch Phase III-Studien belegt. Dennoch wird die palliative Chemotherapie in internationalen Leitlinien als Standard empfohlen
- Eine Resektion des Primärtumors führt in der metastasierten Situation zu **keiner** Verbesserung der Prognose

Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom: Immuntherapie in der Erstlinie (1)

Phase III-Studie KEYNOTE-590: Kombination aus Chemotherapie (Cisplatin/5-FU) + Pembrolizumab oder Placebo



Number at risk (number censored)

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
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)

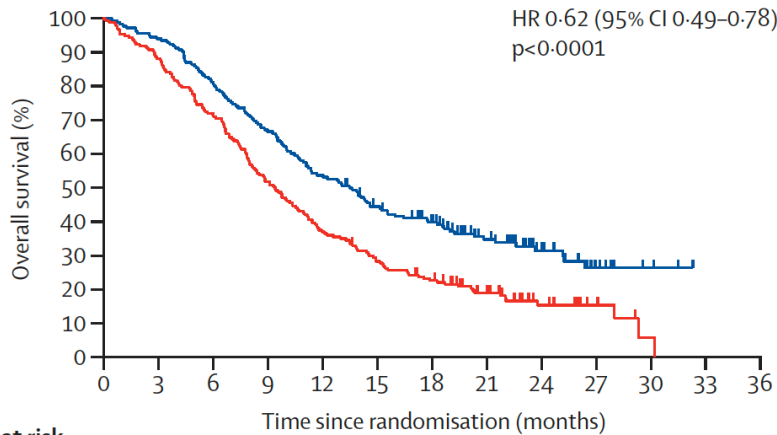
	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Pembrolizumab plus chemotherapy group	274 (0)	258 (0)	221 (0)	175 (1)	139 (1)	111 (7)	89 (13)	50 (43)	27 (62)	14 (71)	6 (78)	2 (82)	0 (82)
Placebo plus chemotherapy group	274 (0)	247 (1)	203 (1)	146 (2)	103 (2)	75 (5)	57 (9)	34 (23)	23 (31)	13 (42)	4 (50)	1 (51)	0 (51)

Overall survival bei **Plattenepithel-Ca** und CPS \geq 10

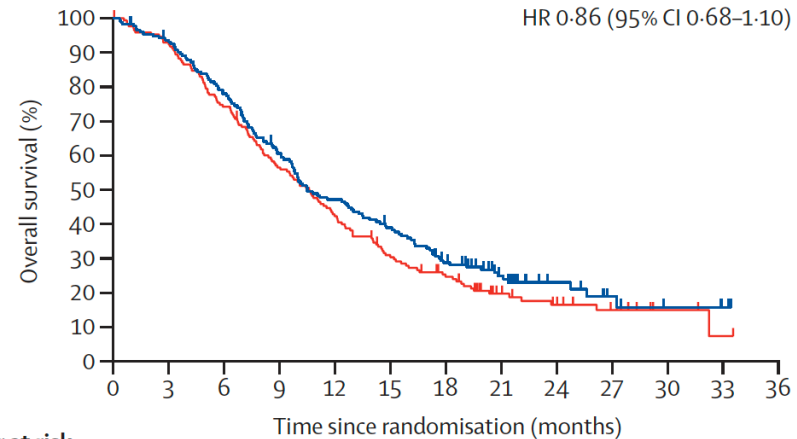
Overall survival bei allen Pat. mit Plattenepithel-Ca

Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom: Immuntherapie in der Erstlinie (2)

Phase III-Studie KEYNOTE-590: Kombination aus Chemotherapie (Cisplatin/5-FU) + Pembrolizumab oder Placebo



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Number at risk (number censored)													
Pembrolizumab plus chemotherapy group	186 (0)	175 (0)	151 (0)	125 (0)	100 (4)	79 (9)	66 (28)	40 (42)	23 (52)	10 (58)	4 (58)	0 (58)	0 (58)
Placebo plus chemotherapy group	197 (0)	174 (0)	142 (0)	102 (0)	73 (1)	55 (3)	42 (11)	28 (22)	13 (29)	6 (32)	1 (32)	0 (32)	0 (32)



	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36
Number at risk (number censored)													
Pembrolizumab plus chemotherapy group	175 (0)	162 (2)	135 (2)	104 (3)	81 (3)	66 (5)	47 (7)	26 (22)	12 (34)	6 (38)	3 (40)	2 (41)	0 (41)
Placebo plus chemotherapy group	172 (0)	159 (1)	127 (1)	96 (2)	72 (2)	51 (4)	38 (8)	21 (17)	14 (21)	9 (25)	3 (31)	1 (32)	0 (32)

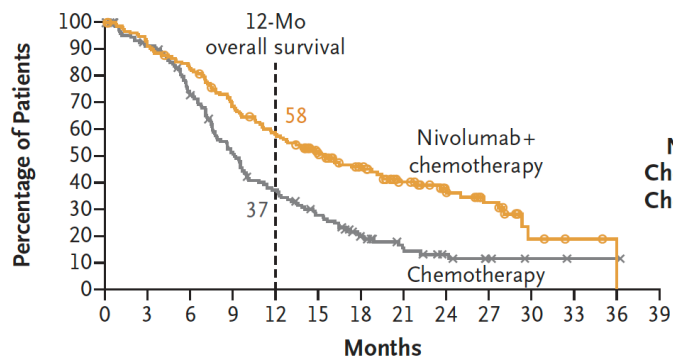
Overall survival bei allen Pat. mit CPS ≥ 10

Overall survival bei allen Pat. mit CPS < 10

Fortgeschrittenes Öso-Plattenepithelkarzinom: Immuntherapie in der Erstlinie (1)

Phase III-Studie CheckMate-648: Nivolumab + Chemotherapie vs Nivolumab + Ipilimumab vs Chemotherapie

A Overall Survival in Patients with Tumor-Cell PD-L1 Expression of $\geq 1\%$



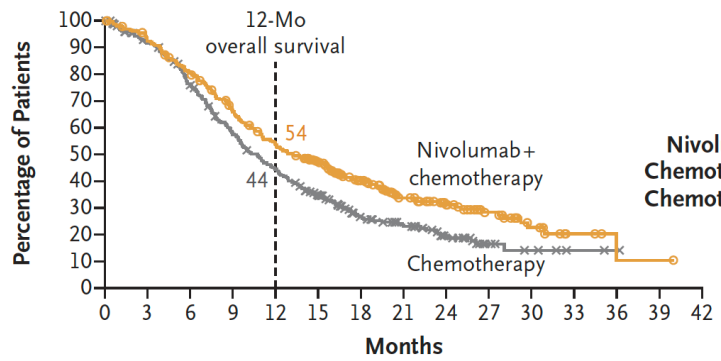
	No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo
Nivolumab+ Chemotherapy	158	15.4 (11.9–19.5)
Chemotherapy	157	9.1 (7.7–10.0)

Hazard ratio for death, 0.54 (99.5% CI, 0.37–0.80)
P<0.001

No. at Risk

Nivolumab+chemotherapy	158	143	129	105	88	70	53	36	22	16	4	2	0	0
Chemotherapy	157	135	105	72	52	36	21	12	8	4	2	1	1	0

B Overall Survival in the Overall Population



	No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo
Nivolumab+ Chemotherapy	321	13.2 (11.1–15.7)
Chemotherapy	324	10.7 (9.4–11.9)

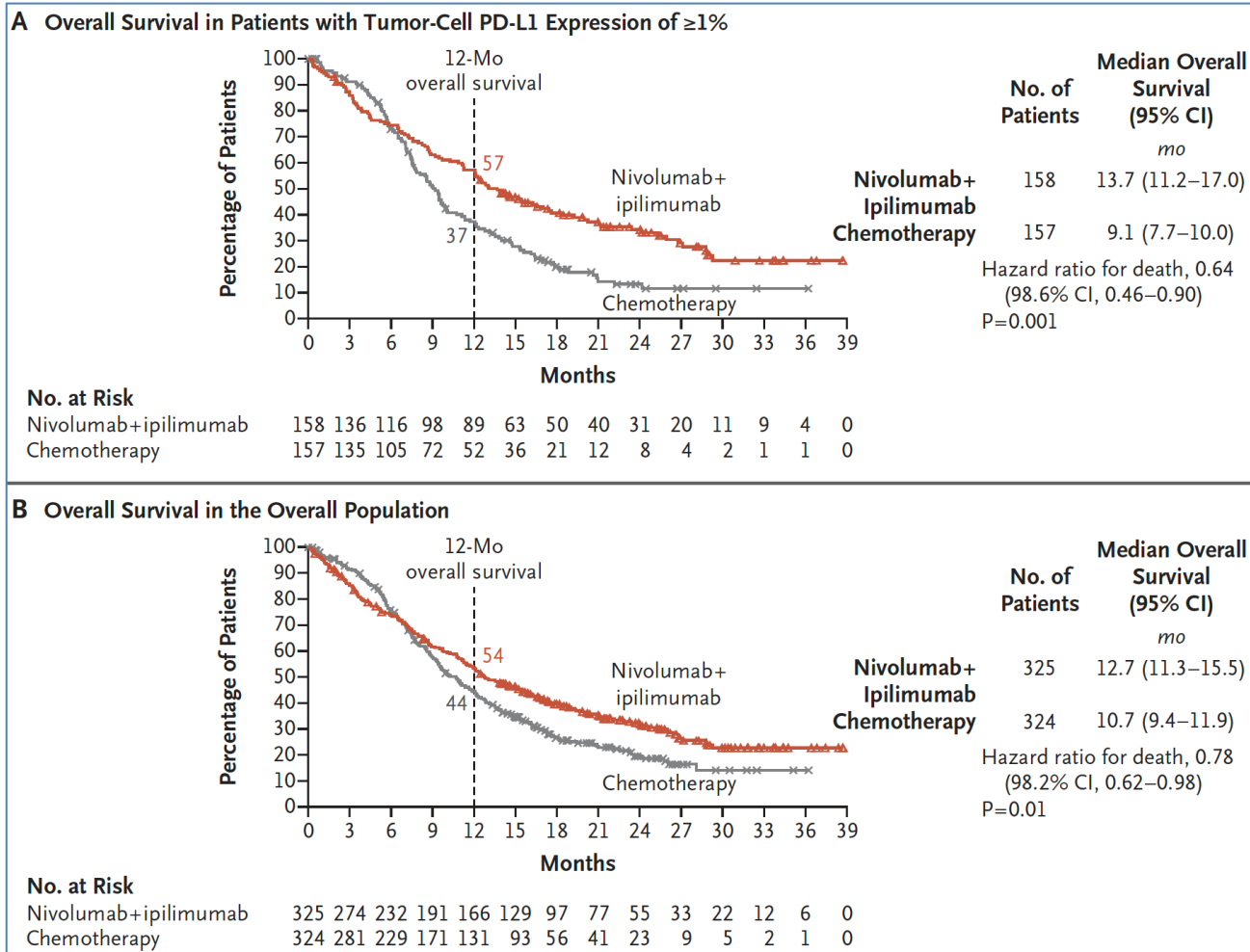
Hazard ratio for death, 0.74 (99.1% CI, 0.58–0.96)
P=0.002

No. at Risk

Nivolumab+chemotherapy	321	293	253	203	163	133	92	60	40	26	12	4	1	1	0
Chemotherapy	324	281	229	171	131	93	56	41	23	9	5	2	1	0	0

Fortgeschrittenes Öso-Plattenepithelkarzinom: Immuntherapie in der Erstlinie (2)

Phase III-Studie CheckMate-648: Nivolumab + Chemotherapie vs Nivolumab + Ipilimumab vs Chemotherapie



Fortgeschrittenes Öso-Platten-epithelkarzinom: Chemotherapie

- Medianes OS bei Pat. im Stadium IV in gutem AZ < 1 Jahr
- Keine Daten aus randomisierten Phase-III-Studien zur systemischen Therapie, die eine Verlängerung des OS belegen
- Standard: **Cisplatin + 5-FU**
 - Hinzunahme eines EGFR-Antikörpers (Panitumumab) verbessert das Ansprechen nicht
- **FOLFOX** kann wegen vermutlich gleicher Wirksamkeit und geringerer Toxizität ebenfalls empfohlen
- Capecitabin an Stelle von 5-FU wird selten eingesetzt

Fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom: Adenokarzinom

- Empfehlungen für die Adenokarzinome des Ösophagus folgen denen des Magenkarzinoms
- Vor Einleitung einer Therapie ist der HER2-Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat

Fortgeschrittenes Adenokarzinom: HER2-positiv

- Etwa 20% der AEG sind HER2-positiv => Benefit von **Trastuzumab plus Cisplatin + FP**
 - ToGA Studie (randomisiert, Phase III): signifikante Verbesserung der Responderate, des PFS und des OS (medianes OS 13,8 vs 11,1 Mo.; HR 0,74; p = 0,0046)
- Besonders ausgeprägt für Pat. mit HER2-Überexpression (IHC 3+) oder HER2-Amplifikation (IHC 2+ und FISH+) (medianes OS 16,0 vs 11,8 Mo.; HR 0,65).
- **Diese Kombination stellt heute den empfohlenen Behandlungsstandard dar**
 - Andere *HER2*-gerichtete Therapeutika (Lapatinib, Trastuzumab-Emtansin oder Pertuzumab) zeigten bisher in der Erstlinientherapie keinen Zusatznutzen und sollen deshalb außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden
- Studiendaten weisen darauf hin, dass die **zusätzliche Gabe eines Checkpoint-Inhibitors** zur Chemotherapie + Trastuzumab die Ergebnisse bei HER2-positiven Karzinomen weiter verbessern kann

Fortgeschrittenes Adenokarzinom: HER2-negativ, höheres Alter

- Phase-3-Studien: keine Unterschiede der Responseraten und des Überlebens bei Pat. ≥ 70 Jahre gegenüber jüngeren Pat.
- Für Pat. $\geq 65-70$ Jahre **keine Indikation zu intensivierter** Erstlinienchemotherapie mit einer Docetaxel-haltigen Triplet-Kombination
- Randomisierte Phase-III-Studie: bei älteren oder „unfitten“ Pat. **primäre Dosisreduktion** der Chemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin auf 60% der Standarddosis erlaubt (*Hall PS et al, JAMA Oncol 2021;7:869-877*)
 - niedrigere Ansprechrates, OS nicht unterlegen, QoL verbessert
- Geriatrisches Assessment zu empfehlen

Drittlinientherapie nur bei Adeno-Ca. des Ösophagus

- Derzeit gibt es in Europa in dieser Situation (mindestens 2 Vorbehandlungen) nur eine Zulassung für das orale Fluoropyrimidin **Trifluridin in fixer Kombination mit Tipiracil (TAS-102)**
- Weitere Behandlungsoptionen:
 - **Nivolumab**: OS gegenüber Placebo 5,26 vs 4,14 Mo.
Kang YK et al (ONO-4538-12, ATTRACTION-2), Lancet 2017;390:2461-2471
 - **Pembrolizumab**: Ansprechrate 16%, unabhängig vom PD-L1-Status
Fuchs CS et al (KEYNOTE-059), JAMA Oncol 2018;4:e180013
- In der Schweiz ist Nivolumab für die Behandlung von erwachsenen Pat. mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Adenokarzinom des Magens oder AEG nach ≥ 2 vorangegangenen systemischen Therapien zugelassen, in anderen europäischen Ländern nicht

Ösophaguskarzinom: Strukturierte Nachsorge

Untersuchung	Monate nach Therapieabschluss													
	(3)	6	(9)	12	(15)	18	(21)	24	(30)	36	(42)	48	54	60
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor Blutbild und Serumroutine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bildgebung: Ultraschall oder ggf. CT Thorax/ Abdomen/ Becken	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X