

Metastasierte Ösophagus- und Magenkarzinome – update 2024

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

Ösophagus- und Magenkarzinom – Leitlinien 2024



2023

Aktualisierung läuft (2/2024)

Magenkarzinom



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Gastric Cancer

Version 3.2023 — January 26, 2024

NCCN.org



2023

Ösophaguskarzinom



NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®)

Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers

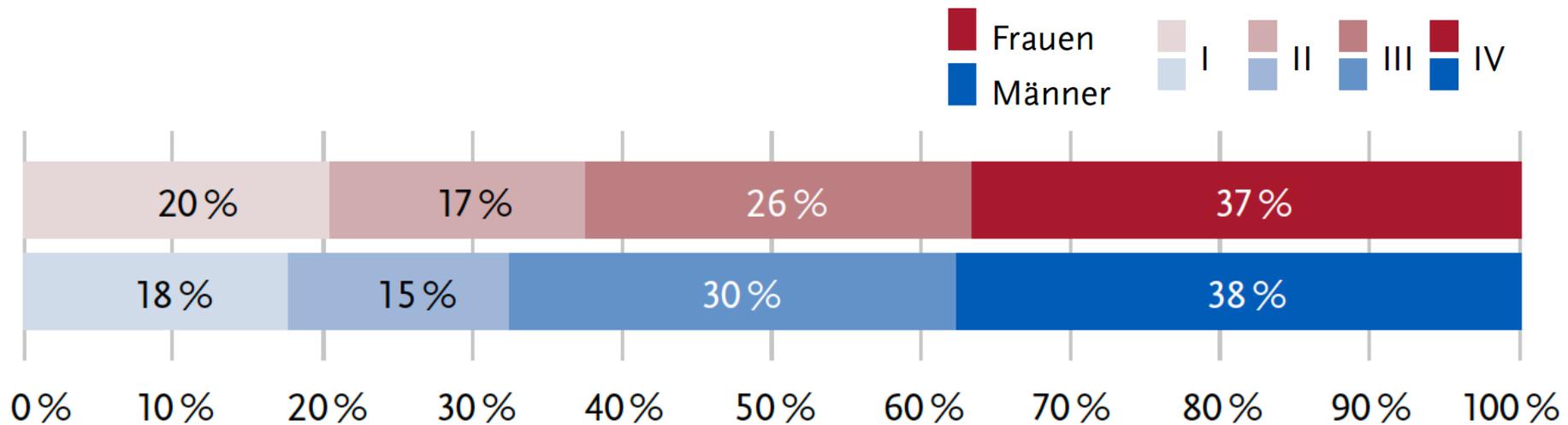
Version 4.2023 — January 26, 2024

NCCN.org

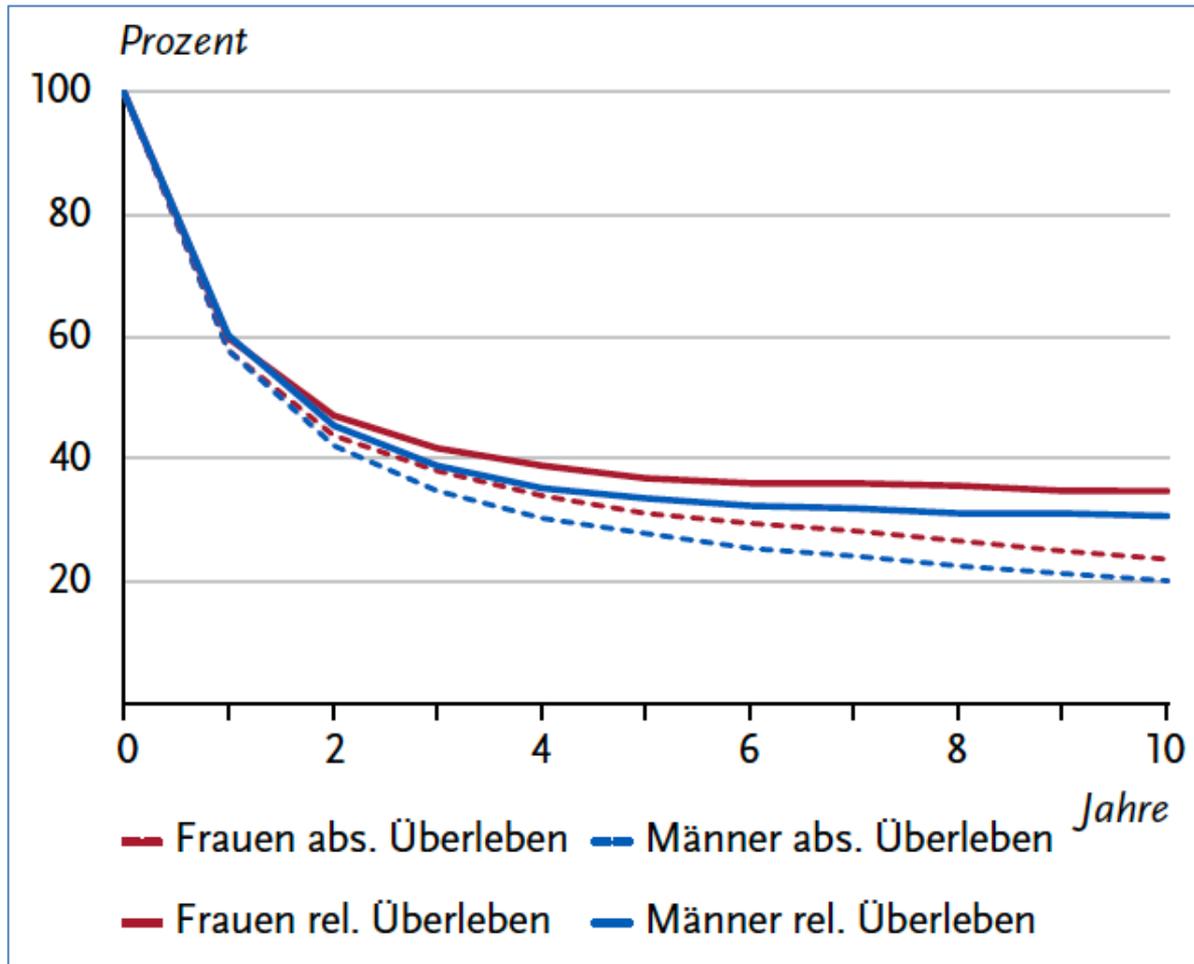
Magenkarzinom – Epidemiologie

- 14.490 Neuerkrankungen in Deutschland im Jahr 2020
 - 9.120 Männer und 5.370 Frauen
- 8.353 Sterbefälle in Deutschland im Jahr 2020
- Mittleres Erkrankungsalter 71 J. bei Männern, 76 J. bei Frauen
- Etwa 33.000 Pat. in Deutschland leben mit der Diagnose Magenkarzinom aus den letzten 5 Jahren

Magenkarzinom – Stadium bei Diagnosestellung (RKI)

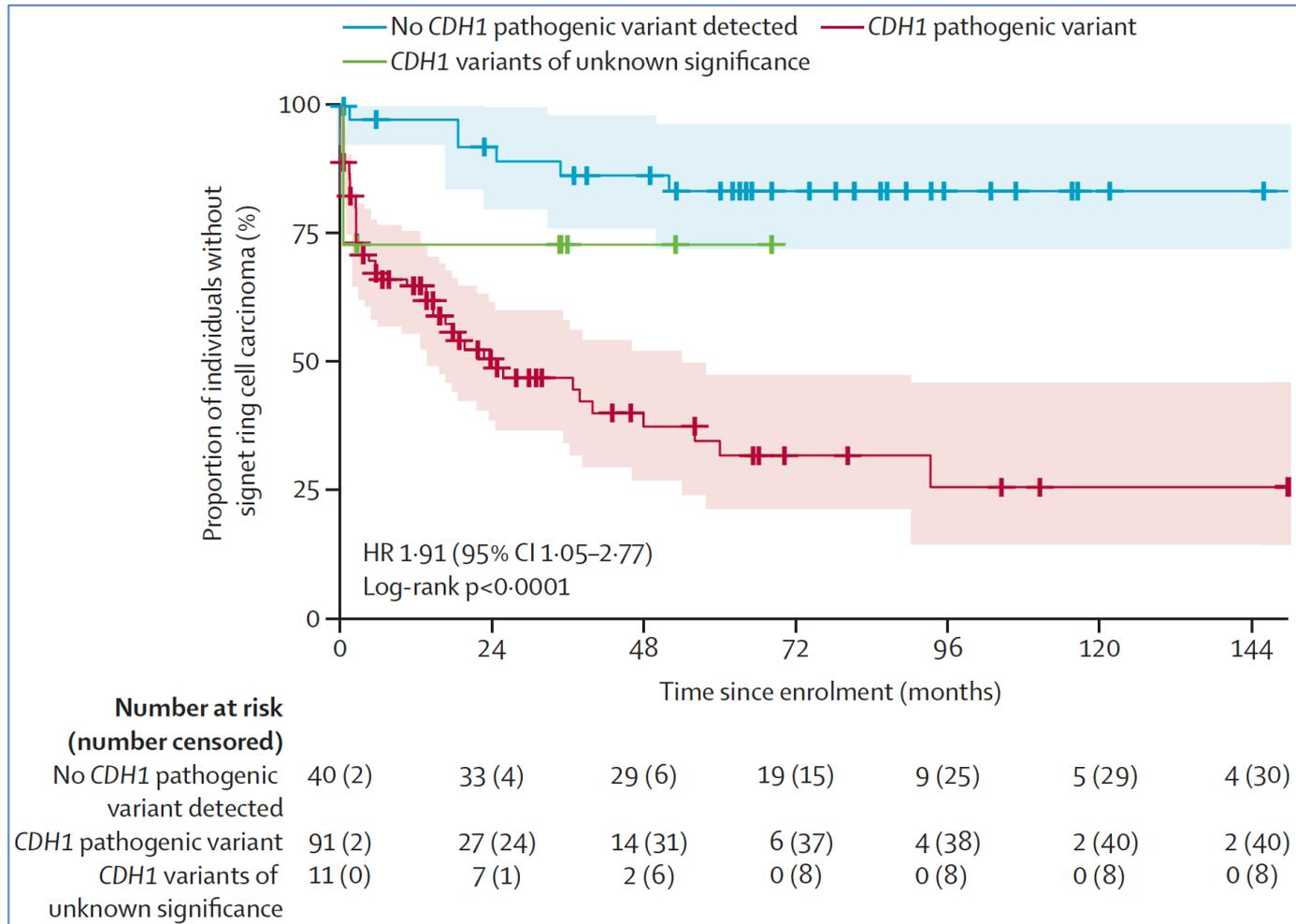


Magenkarzinom – Sterblichkeit (RKI)



CDH1-Keimbahnmutation: Magenkarzinomrisiko

- Inzidenz: 5-10/100.000 (*Blair VR et al, Lancet Oncol 2020;21:e386-e397*)



CDH1-Keimbahnmutation: Surveillance Gastroskopie statt Gastrektomie

Endoscopic surveillance with systematic random biopsy for the early diagnosis of hereditary diffuse gastric cancer: a prospective 16-year longitudinal cohort study

Lee CYC et al (Cambridge UK), Lancet Oncol 2023;24:107-116

Comparative study of endoscopic surveillance in hereditary diffuse gastric cancer according to *CDH1* mutation status

Mi EZ et al (Cambridge UK), Gastrointest Endosc 2018;87:408-418

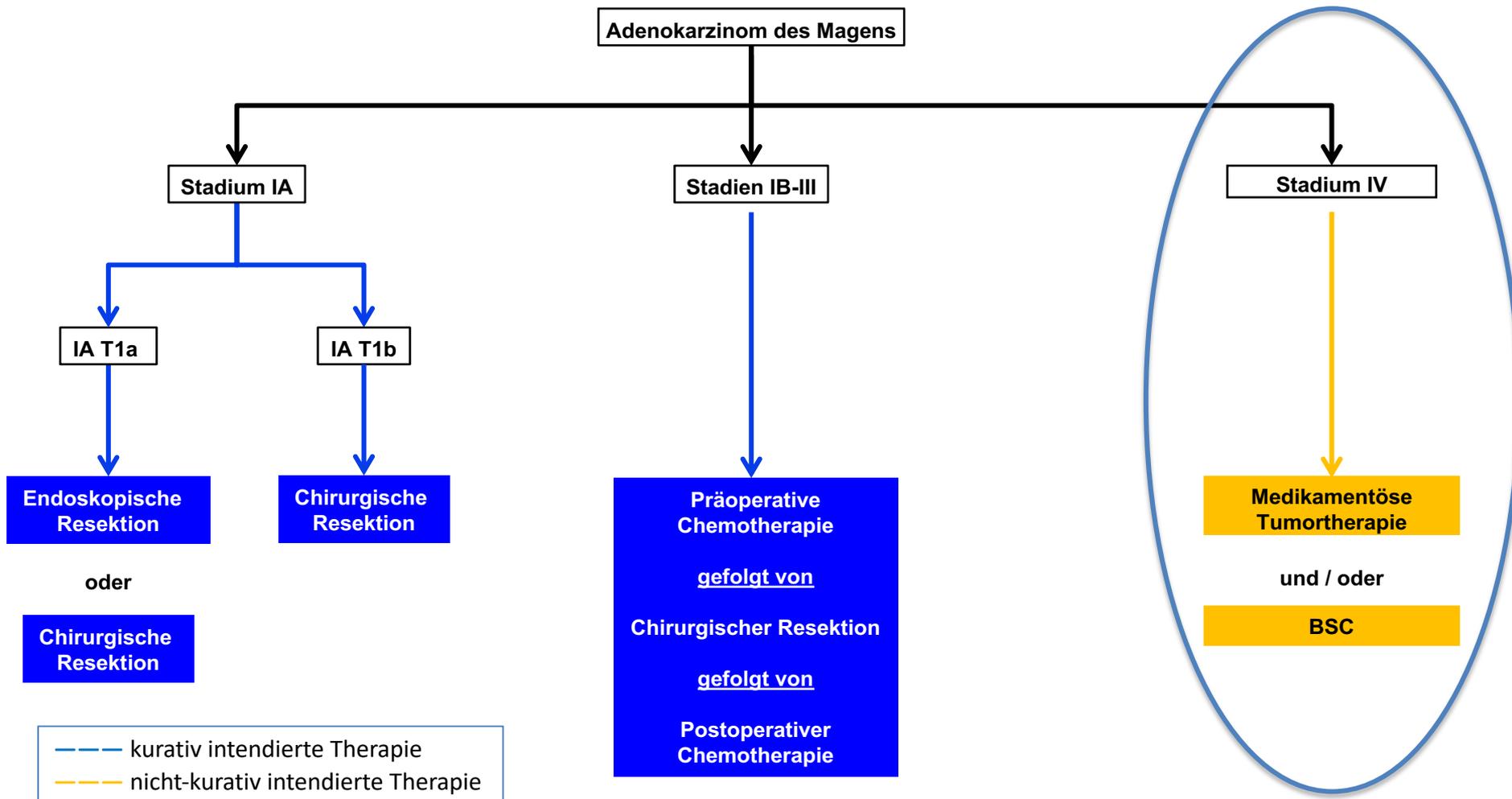
Cancer surveillance as an alternative to prophylactic total gastrectomy in hereditary diffuse gastric cancer: a prospective cohort study

Asif EZ et al (NCI Bethesda), Lancet Oncol 2023;24:383-391

=> Gastrektomie nur bei Nachweis von Siegelringzellen in der Magenbiopsie

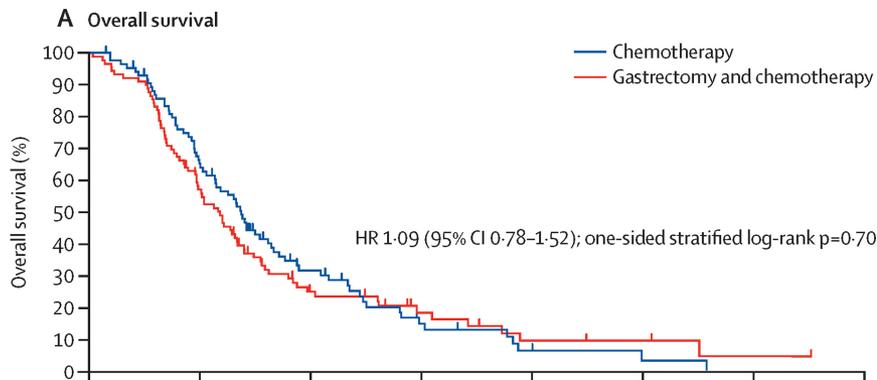
Magenkarzinom: Therapiestruktur

Magenkarzinom

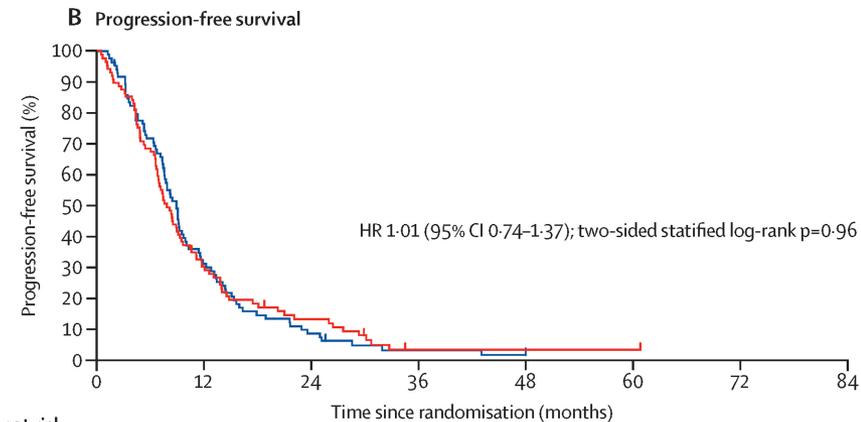


Lokal metastasierte Magenkarzinome: Primärtumor resezieren?

- n = 175, einzelner Faktor wie Lebermetastase, Peritonealkarzinose oder paraaortale LK-Metastasen
- Chemotherapie mit Cisplatin + S-1 ± Gastrektomie und D1-LAD
- Studie nach Interim-Analyse vorzeitig geschlossen



Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
Chemotherapy	86	55	21	8	3	1	0	
Gastrectomy and chemotherapy	89	49	17	9	4	3	1	

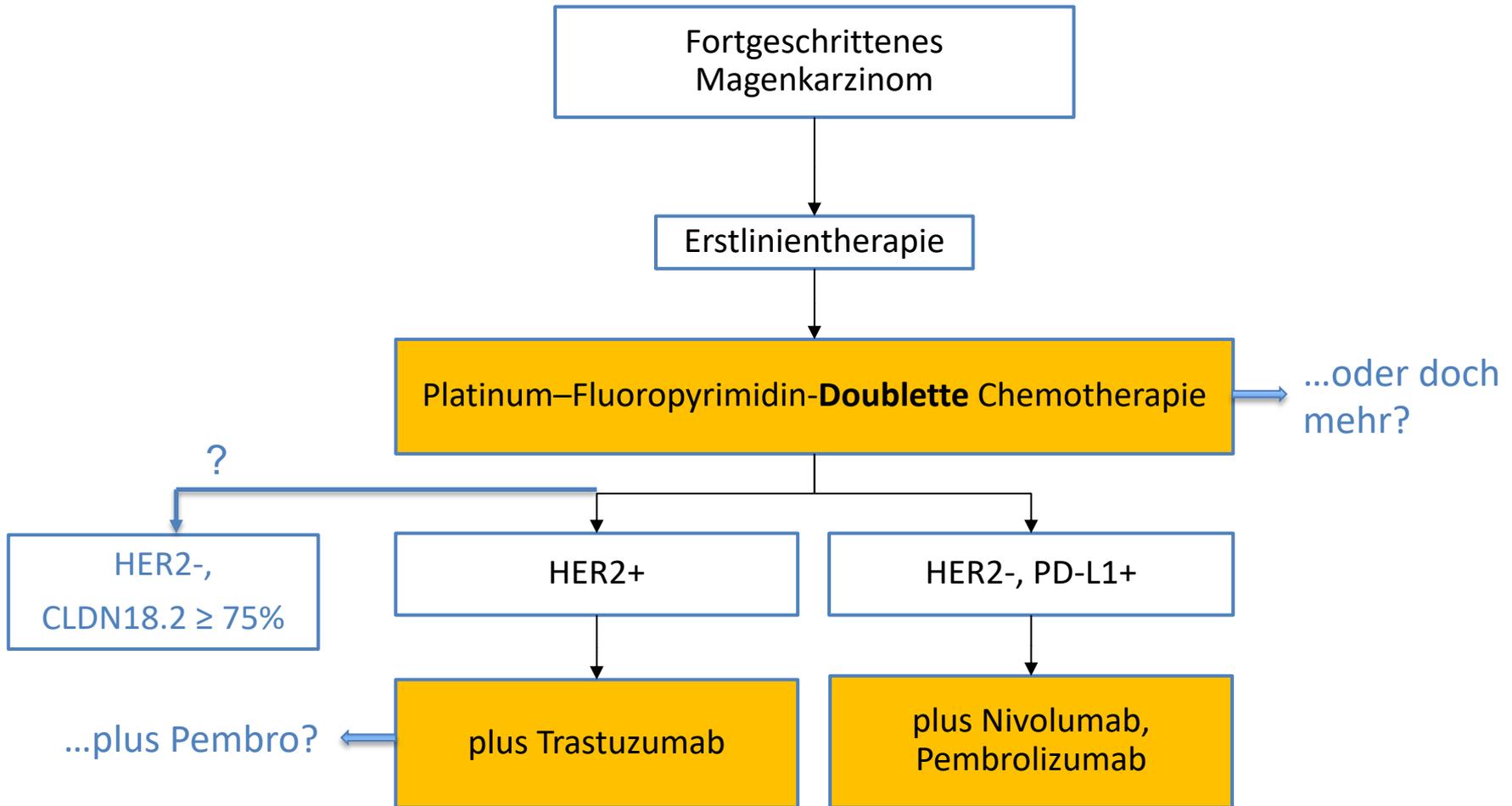


Number at risk	0	12	24	36	48	60	72	84
Chemotherapy	86	26	7	2	1	0	0	
Gastrectomy and chemotherapy	89	25	10	1	1	1	0	

Lokal metastasierte oder “oligometastasierte” Magenkarzinome: Doch chirurgische Optionen?

- Machbarkeit ist nachgewiesen, Benefit noch nicht
- Bei R0-Resektion möglicher Überlebensvorteil: AIO-FLOT3 (*Al-Batran SE et al, JAMA Oncol 2017;3:1237-1244*)
 - „Die Guten sind gut, die Schlechten sind schlecht“
- Valide vergleichende Phase-III-Studien laufen
 - RENAISSANCE = AIO-FLOT5 (NCT02578368) und SURGIGAST (NCT03042169)

Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Therapiestruktur 1st-line



Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Chemo-Doublette 1st-line

Warum Doublette (FLO/CapOx) und nicht FLOT (oder DCF)?

- Höhere Ansprechrate, aber deutlich höhere Toxizität
- Verbessertes Gesamtüberleben heute nicht mehr nachweisbar (bessere Zweit- und Drittlinientherapien)
- Der Einsatz von Docetaxel in der Erstlinie „verbaut“ den Zweitlinienstandard Ramucirumab-Docetaxel
 - Ist dann Ramucirumab-Paclitaxel wirklich noch eine Alternative?
- FLOT nur bei „hohem Remissionsdruck“

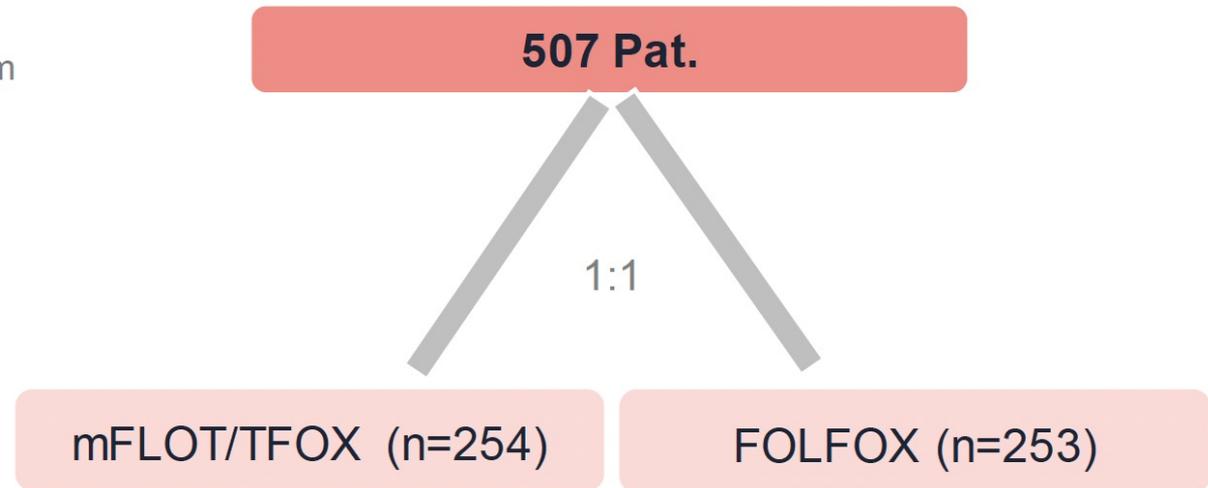
Fortgeschrittenes Magenkarzinom: 1st-line Docetaxel zu FLO/FOX?



- Phase III-Studie GASTFOX (507 Pat.)

Pat. mit HER2-negativem, inoperablem oder metastasiertem Magen- oder GEJ-Adenokarzinom mit messbarer Erkrankung, einem ECOG-PS 0 oder 1, ausreichender Organfunktion und Docetaxel-Naivität

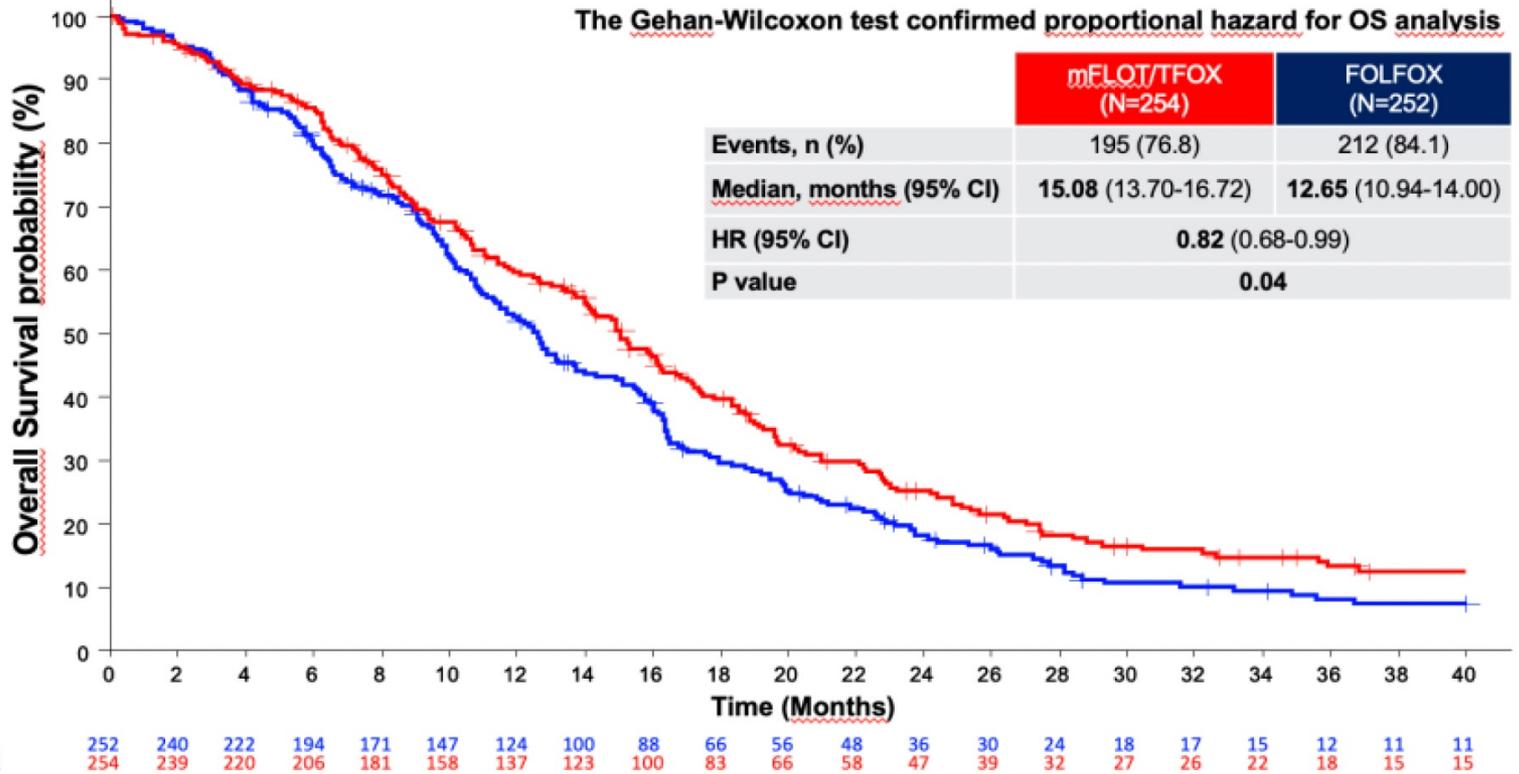
FOLFOX + Docetaxel 50 mg/m², q2w



Fortgeschrittenes Magenkarzinom: 1st-line Docetaxel zu FLO/FOX?



OS



- Bislamg noch nicht voll publiziert

Fortgeschrittenes Magenkarzinom: 1st-line Docetaxel zu FLO/FOX?



Significantly increased TEAES with mFLOT/TFOX vs Folfox: Grade ≥ 3 :

Neutropenia 26% vs 18% (p=.02)

Neuropathy: 32% vs 20% (p.02)

Diarrhoea: 14% vs 6% (p=.03)

Fatigue: 15% vs 7% (p=.005)

Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Chemo-Immuntherapie bei PD-L1⁺

Studien zur besseren Wirksamkeit der Kombinationstherapie gegenüber alleiniger Chemotherapie:

- Nivolumab: CheckMate 649¹ und ATTRACTION-04²
- Pembrolizumab: KEYNOTE 859³, 590⁴ und 811⁵
- Sintilimab: ORIENT-16⁶
- Tislelizumab: Rationale 305⁷

OS-Vorteil in Studien 1, 3, 4, 5, 6, 7

¹ Janjigian YY et al, *Lancet* 2021;398:27-40

² Kang YK et al, *Lancet Oncol* 2022;23:234-247

³ Rha SY et al, *Lancet Oncol* 2023;24:1181-1195

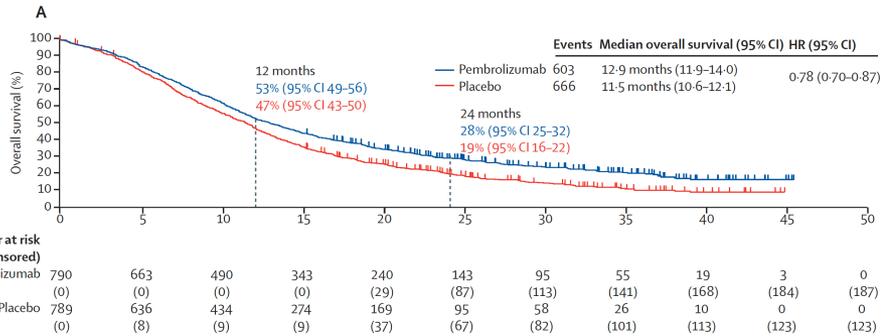
⁴ Shen L et al, *Lancet* 2021;398:759-771

⁵ Janjigian YY et al, *Lancet* 2023;402:2197-2208

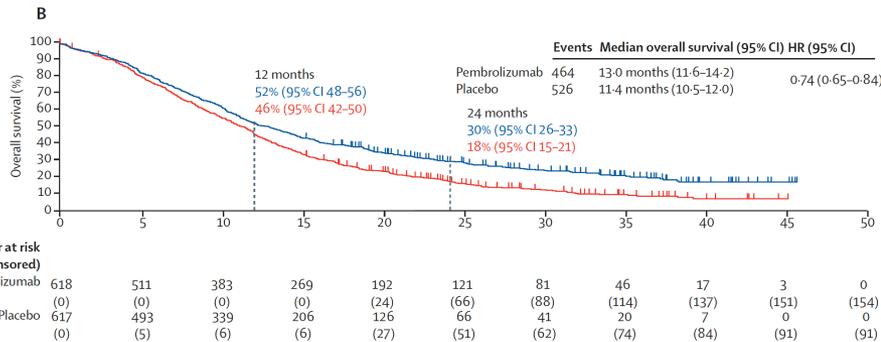
⁶ Xu J et al, *JAMA* 2023;330:2064-2074

⁷ Möhler M et al, *J Clin Oncol* 2023;41 (4suppl):286

Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial



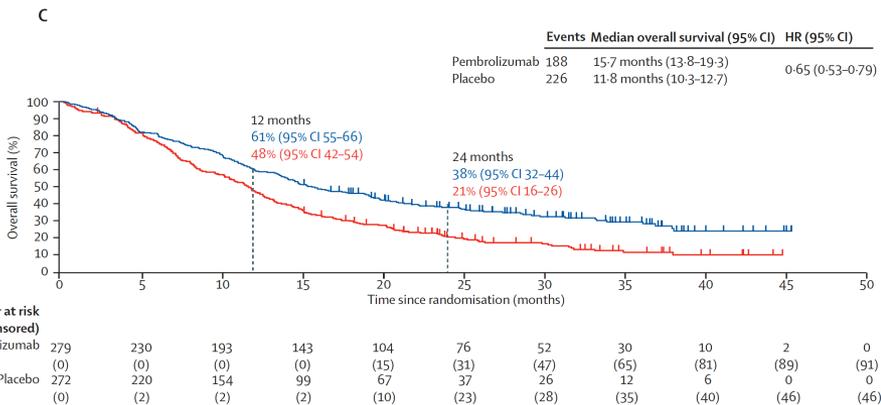
Gesamtpopulation



PD-L1 CPS ≥ 1

Chemotherapie in der ITT-Population (n = 790 vs 789):

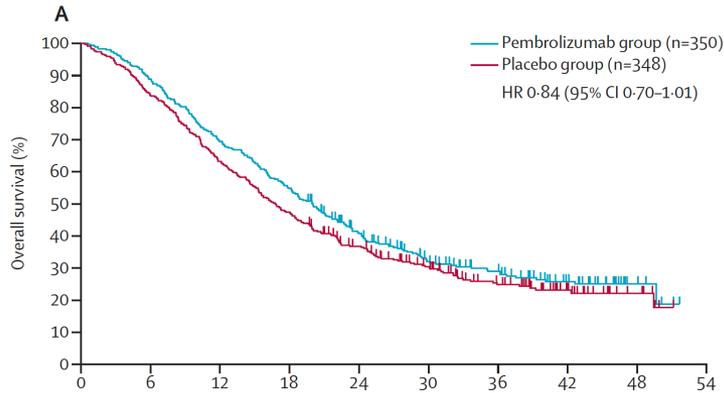
- CapOx (86%) und 5-FU/Cis (14%) jeweils in bd. Armen



PD-L1 CPS ≥ 10

Rha SY et al (KEYNOTE-859),
Lancet Oncol 2023;24:1181-1195

Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial



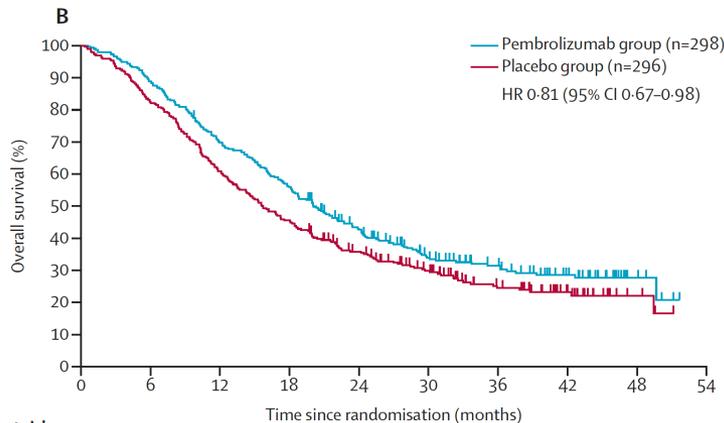
Number at risk (number censored)

Pembrolizumab group	350	311	243	192	126	84	61	37	7	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(19)	(36)	(52)	(70)	(99)	(105)
Placebo group	348	292	220	165	116	83	51	25	8	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(13)	(27)	(46)	(69)	(85)	(92)

Chemotherapy regimen

Capecitabine and oxalipatin	297 (85%)	299 (86%)
Fluorouracil and cisplatin	53 (15%)	49 (14%)

Gesamtpopulation



Number at risk (number censored)

Pembrolizumab group	298	265	207	166	115	78	58	37	7	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(13)	(28)	(43)	(59)	(88)	(94)
Placebo group	296	244	180	135	96	67	41	21	5	0
	(0)	(0)	(0)	(0)	(11)	(25)	(41)	(59)	(74)	(78)

EMA-Zulassung für HER2+ und CPS ≥ 1 erfolgt

PD-L1 CPS ≥ 1

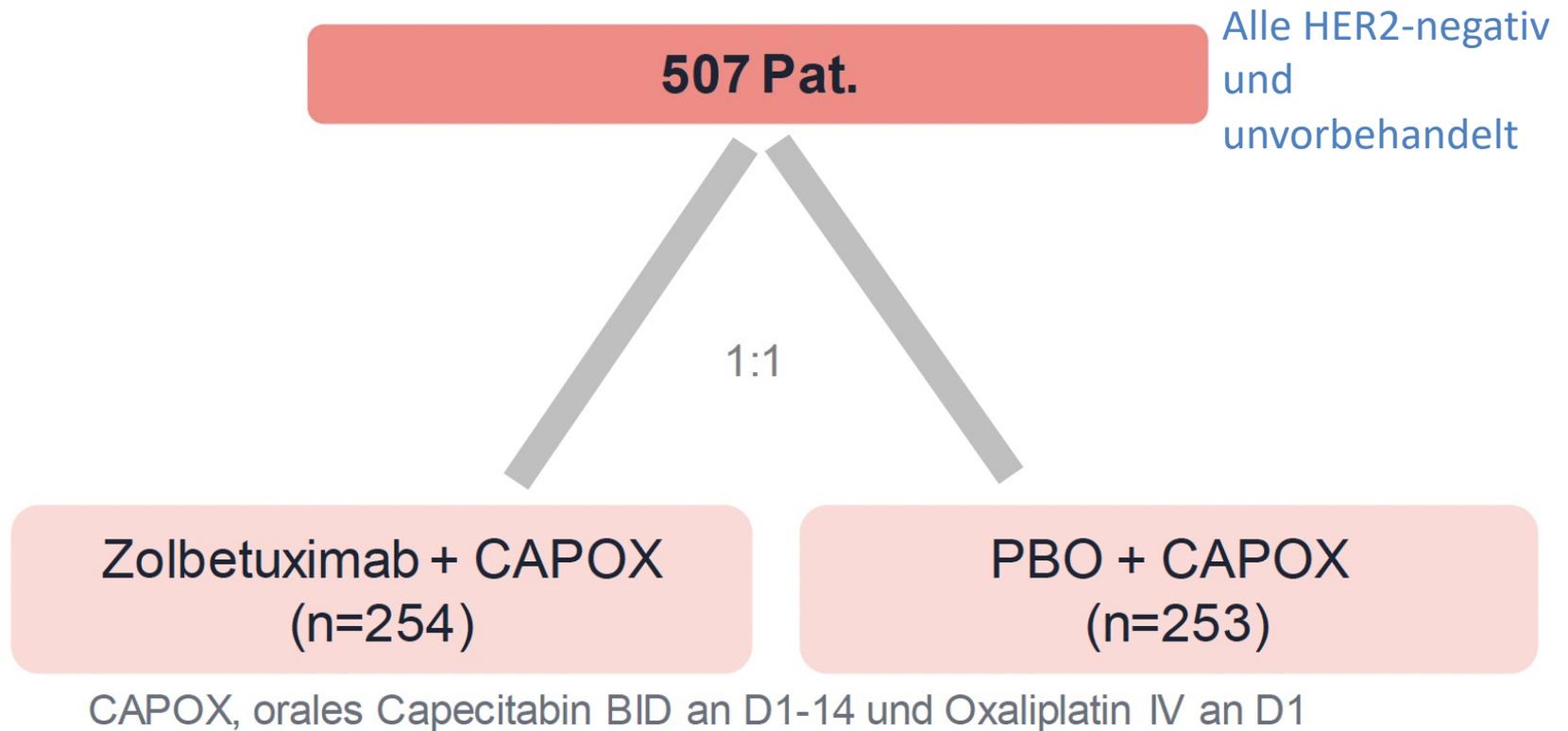
Janjigian YY et al (KEYNOTE-811),
Lancet 2023;402:2197-2208

Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Zolbetuximab (anti-CLDN18.2)

- Phase-III-SPOTLIGHT-Studie bei Pat. mit fortgeschrittenem irresektablem Magenkarzinom und einer Tumor-Claudin18.2*-Expression in $\geq 75\%$ der Tumorzellen:
- Zolbetuximab (Antikörper gegen Claudin18.2) in Kombination mit FOLFOX-Chemotherapie vs Ctx allein: medianes Gesamtüberleben 18,23 vs. 15,54 Monate; HR 0,750, p = 0,0053) (*Shitara K et al, Lancet 2023;401:1655-1668*)
- Bestätigung der Ergebnisse durch multinationale Phase-III-GLOW-Studie (*Shah MA et al, Nat Med 2023;29:2133-2141*) (=> [Update Lordick et al, ESMO 2023](#))
- Noch keine europäische Zulassung (=> [Erwartet für 2. Quartal 2024](#))

* *Claudin 18.2 (CLDN18.2) ist in den Tight Junctions normaler Magenschleimhaut vorhanden und wird bei maligner Transformation an der Oberfläche exprimiert*

Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Zolbetuximab GLOW-Studie

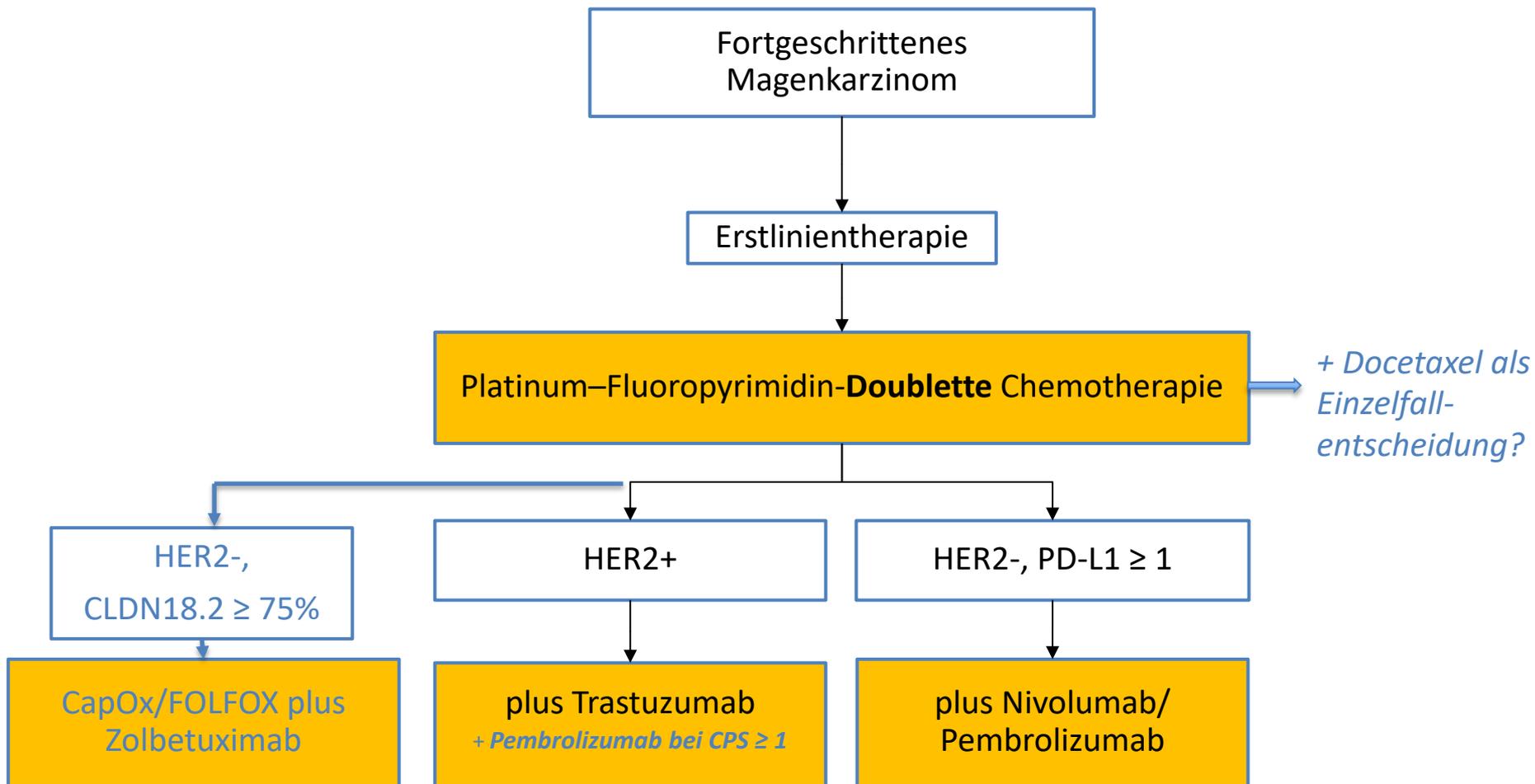


Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Zolbetuximab GLOW-Studie

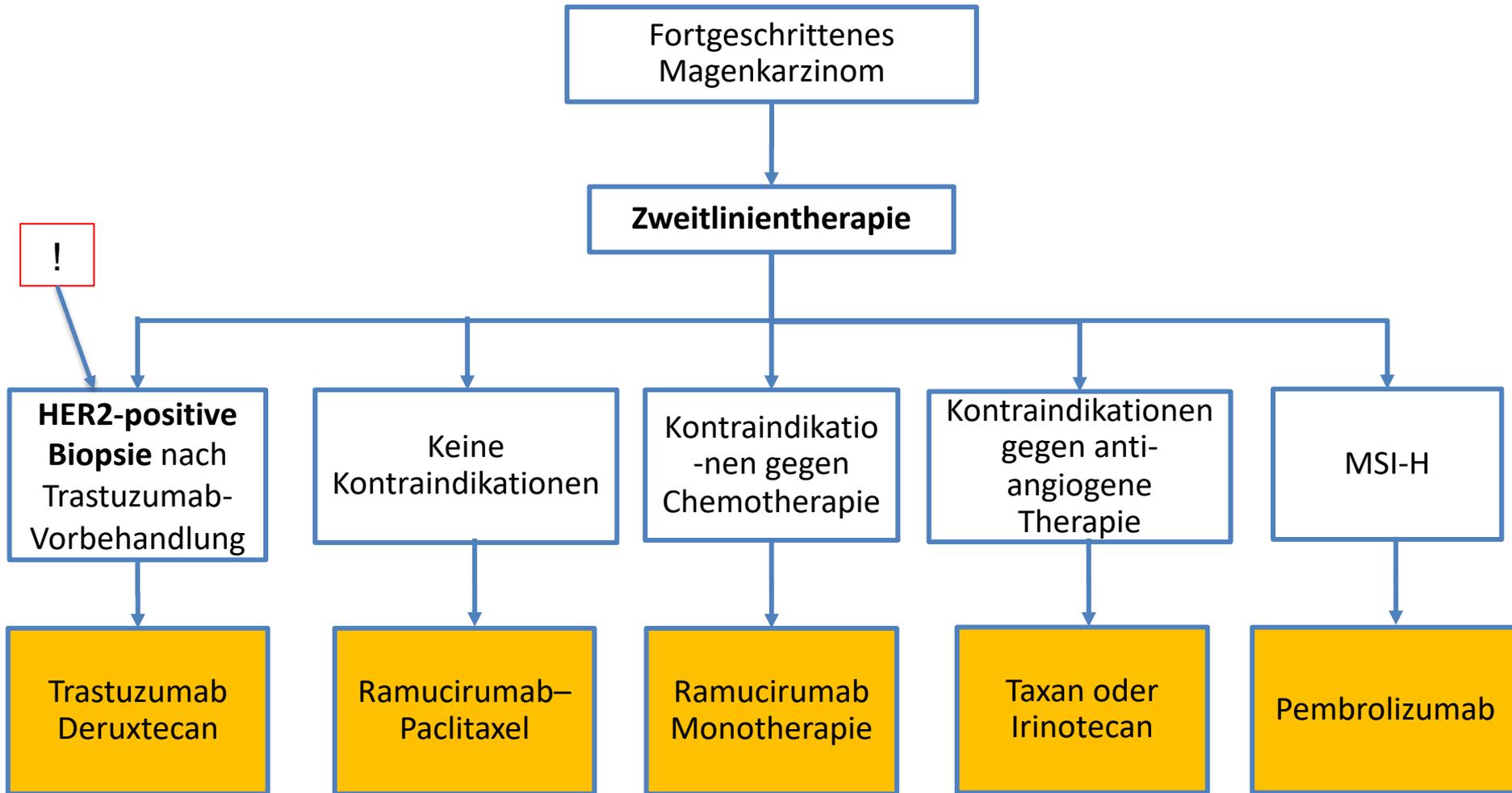
	Zolbetuximab + CAPOX	PBO + CAPOX
mediane PFS , in Monate	8,3	6,8
	(HR 0,68 [95% CI 0,55, 0,85], P = 0,0004)	
mediane OS in Monate	14,3	12,2
	(HR 0,77 [95% CI 0,62, 0,95], P = 0,0079)	
24-Monats-OS-Rate	28,3 %	18,8 %

- Höhere GI-Tox. im Zolbetuximab-Arm:
- Ü 69 vs 50%, E 66 vs 31%

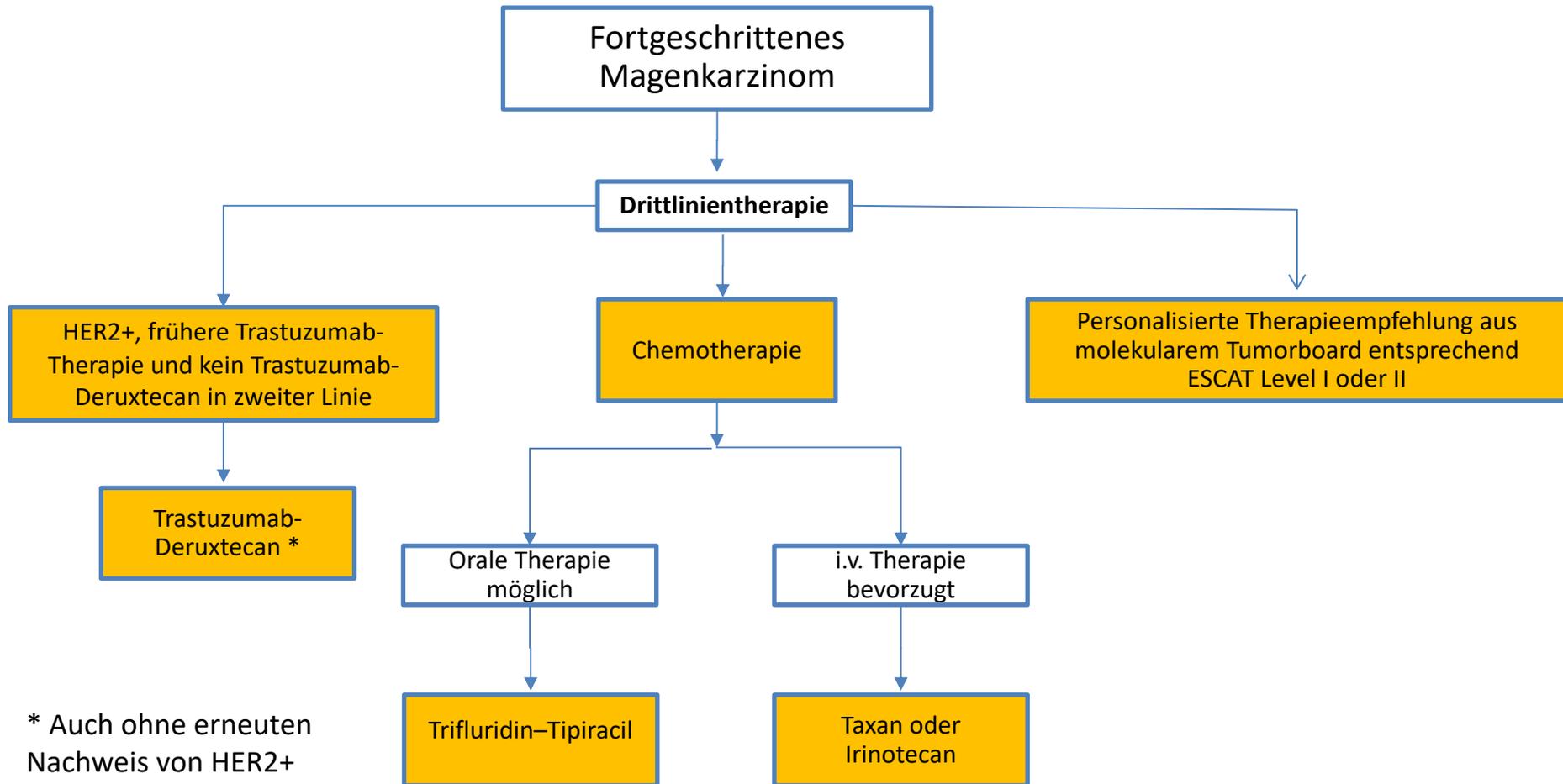
Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Therapiestruktur 1st-line neu?



Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Therapiestruktur 2nd-line

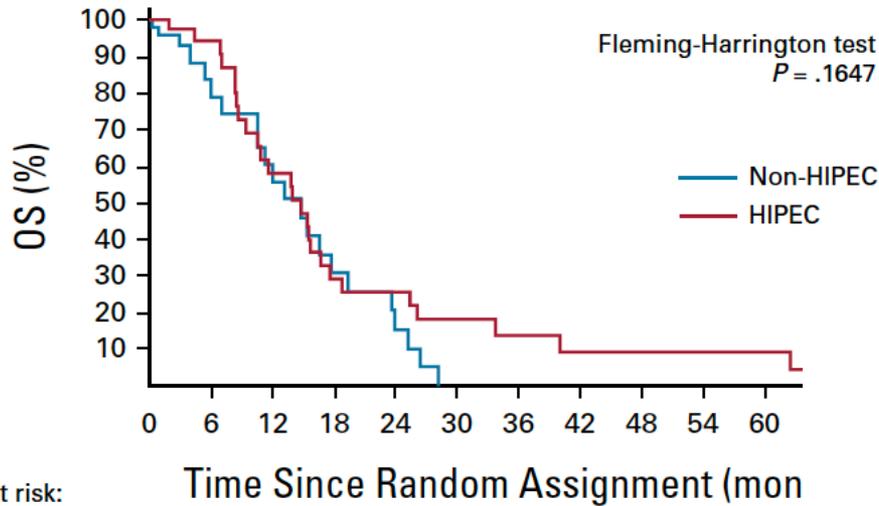


Fortgeschrittenes Magenkarzinom: Therapiestruktur 3rd-line



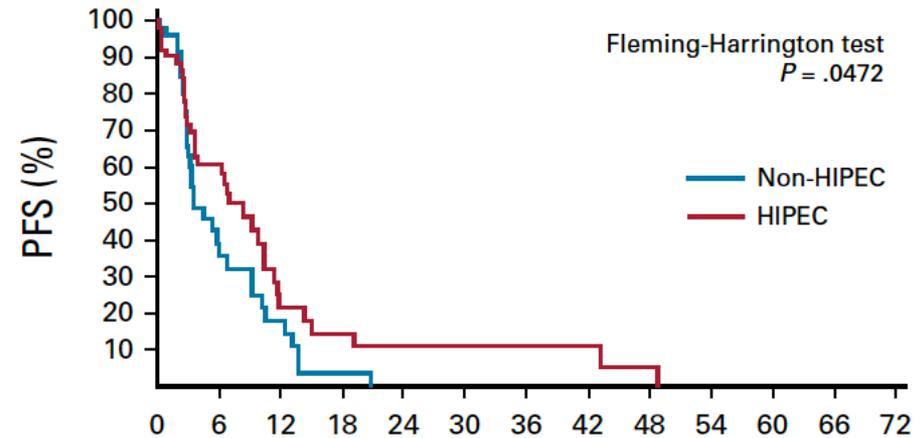
* Auch ohne erneuten Nachweis von HER2+

Effect of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy on Cytoreductive Surgery in Gastric Cancer With Synchronous Peritoneal Metastases: The Phase III GASTRIPEC-I Trial



No. at risk:

	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60
Non-HIPEC	53	18	13	6	3	0	0	0	0	0	0
HIPEC	52	27	16	8	7	4	3	2	2	2	2



No. at risk:

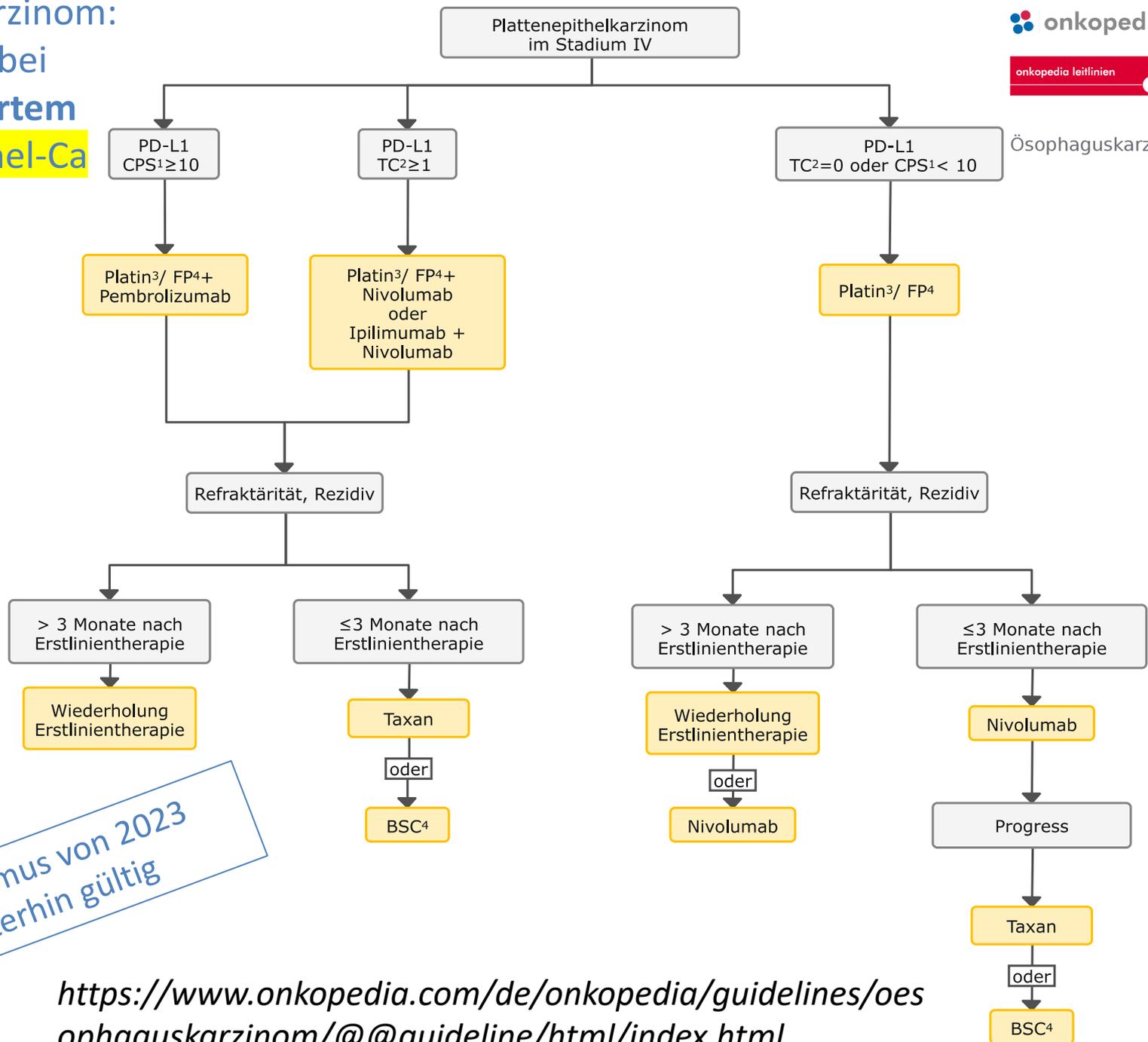
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72
Non-HIPEC	53	11	5	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
HIPEC	52	25	6	4	3	2	2	2	1	0	0	0	0

Beendet wegen schwacher Rekrutierung

Ösophaguskarzinom:
Therapie bei **metastasiertem Adeno-Ca**
entspricht dem Algorithmus Magen-Ca

Ösophaguskarzinom:

Therapie bei metastasiertem Plattenepithel-Ca



Algorithmus von 2023
weiterhin gültig

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