

Dr. med. Patrick Wenzel

Ösophaguskarzinome und Magenkarzinom

Intensivkurs Innere Medizin 2022



Ösophaguskarzinom - 4 klinische Fälle

1. Fall Mann, 60 J – Schluckbeschwerden seit Monaten

zunehmende Schluckbeschwerden seit ca. 4 Monaten; vor allem Fleisch „geht schlecht“, 5 kg Gewicht verloren, eine Magenspiegelung vor 10 Jahren: „da war was an der Speiseröhre“

2. Fall Mann, 57 J – Schwellung oberhalb Schlüsselbein links

zunehmende, harte Schwellung über dem linken Schlüsselbein bemerkt, nicht schmerzhaft, sonst keine Beschwerden

3. Fall Mann, 58 J – langjähriges Sodbrennen

bei zunehmenden Sodbrennen auf Anraten seiner Freundin erneute Magenspiegelung, letzte Spiegelung 2014 -> Barrett-Ösophagus festgestellt, seither sporadisch Famotidin/Ranitidin

4. Fall Mann, 66 J – Bolusgefühl

seit mehreren Wochen Gefühl „das Essen stecken bleibt“, keine weiteren Beschwerden, Raucher

Diagnosesicherung durch ÖGD mit Biopsie/Histologie

1. Fall Mann, 60 J
Schluckbeschwerden
seit Monaten

2. Fall Mann, 57 J
Schwellung oberhalb
Schlüsselbein links
Virchow Lymphknoten

3. Fall Mann, 58 J
langjähriges
Sodbrennen

4. Fall Mann, 66 J
Bolusgefühl



exophytischer Tumor
von **27-34 cm**;
Barrett-Ösophagus
Diagnose: **AEG I**

polypoider Tumor
von **29-34 cm**;
Barrett-Ösophagus
Diagnose: **AEG I**

Erhabenheit innerhalb
Barrett Schleimhaut
von **35-37 cm**;
Barrett-Ösophagus
Diagnose: V.a. AEG I

exophytisch
wachsender Tumor
von **32-36 cm**;
Diagnose: V.a AEG I

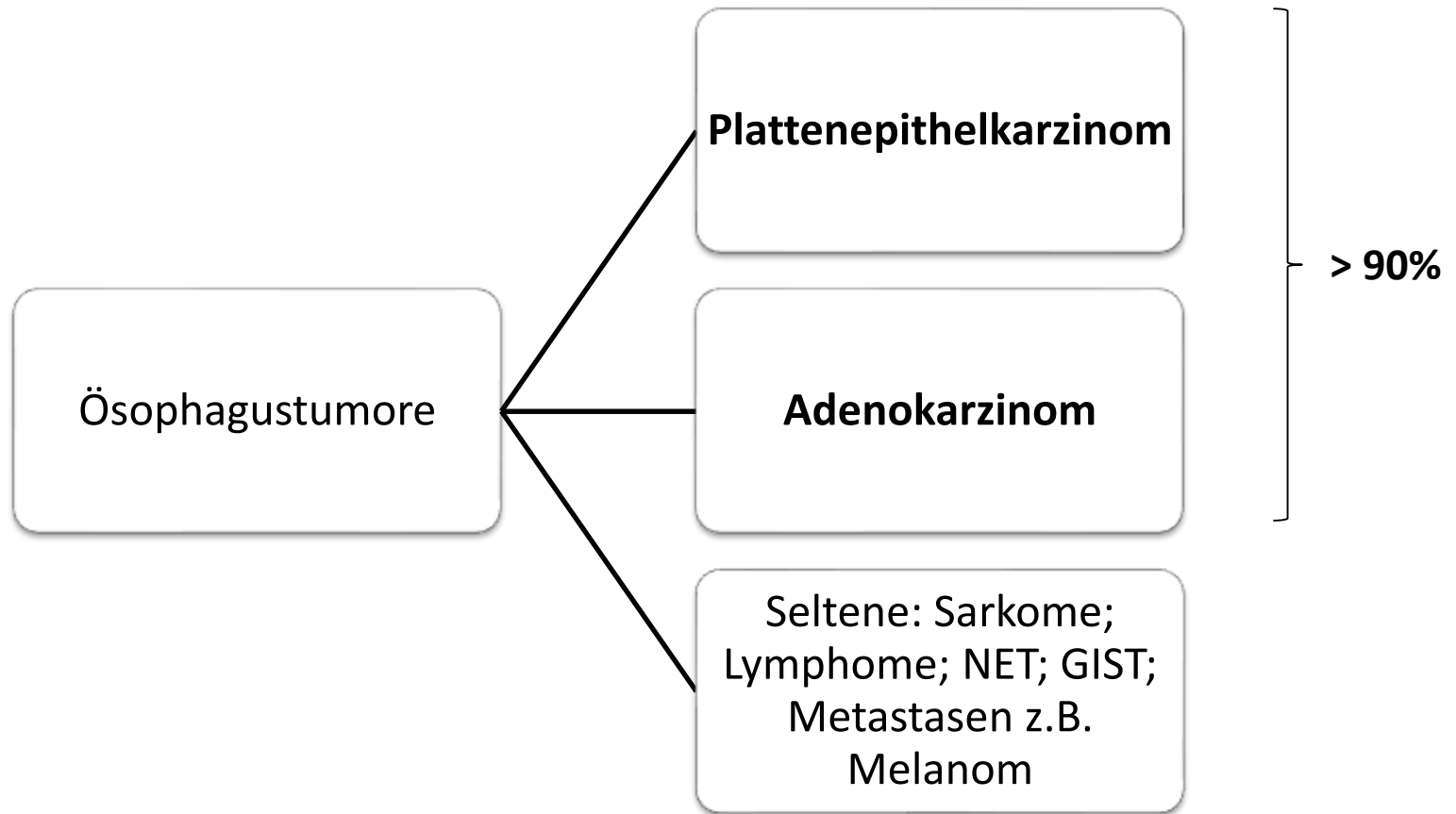
Histologie
Adenokarzinom

Histologie
Adenokarzinom

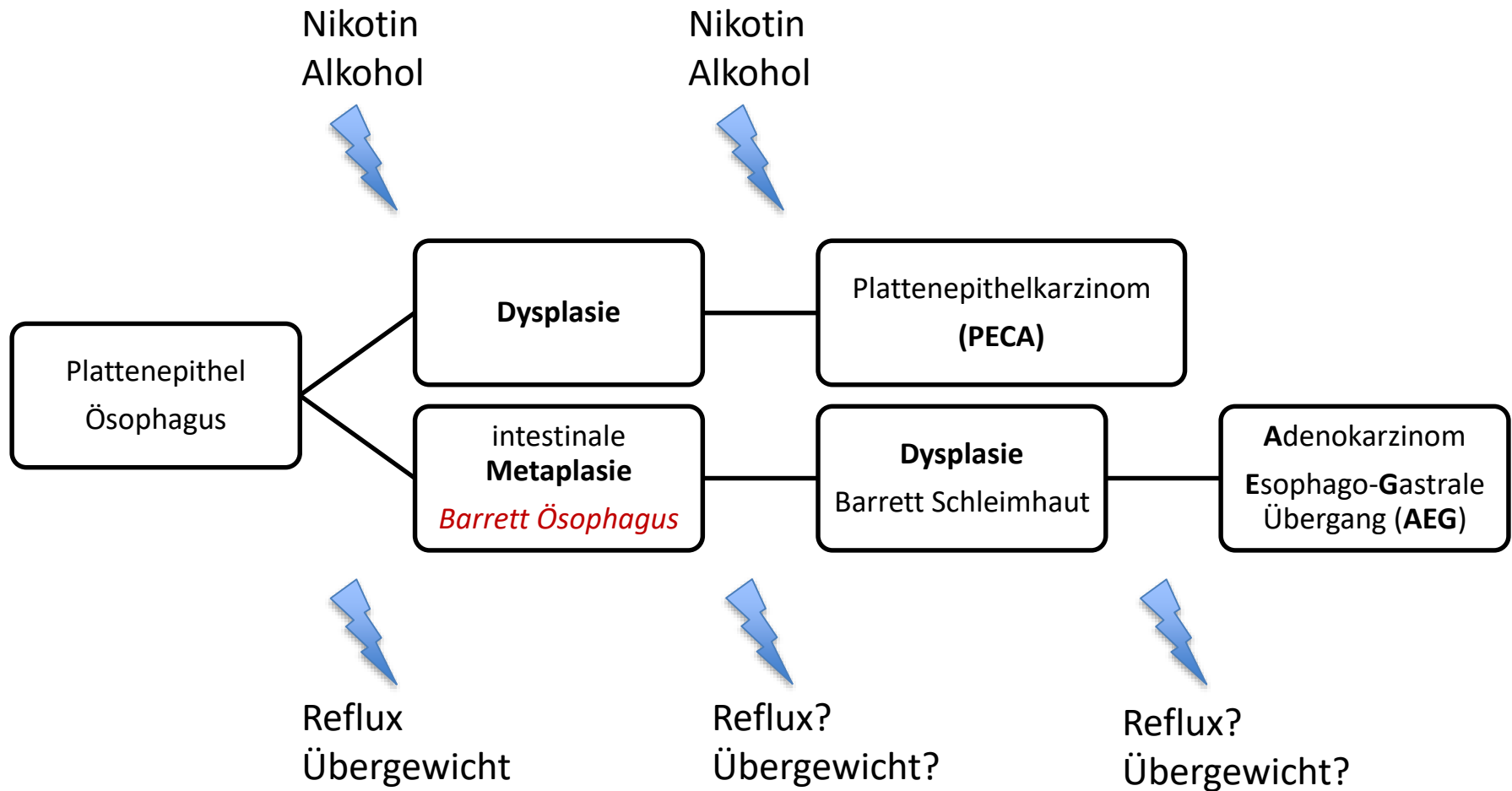
Histologie
Adenokarzinom

Histologie
Plattenepithel-Ca

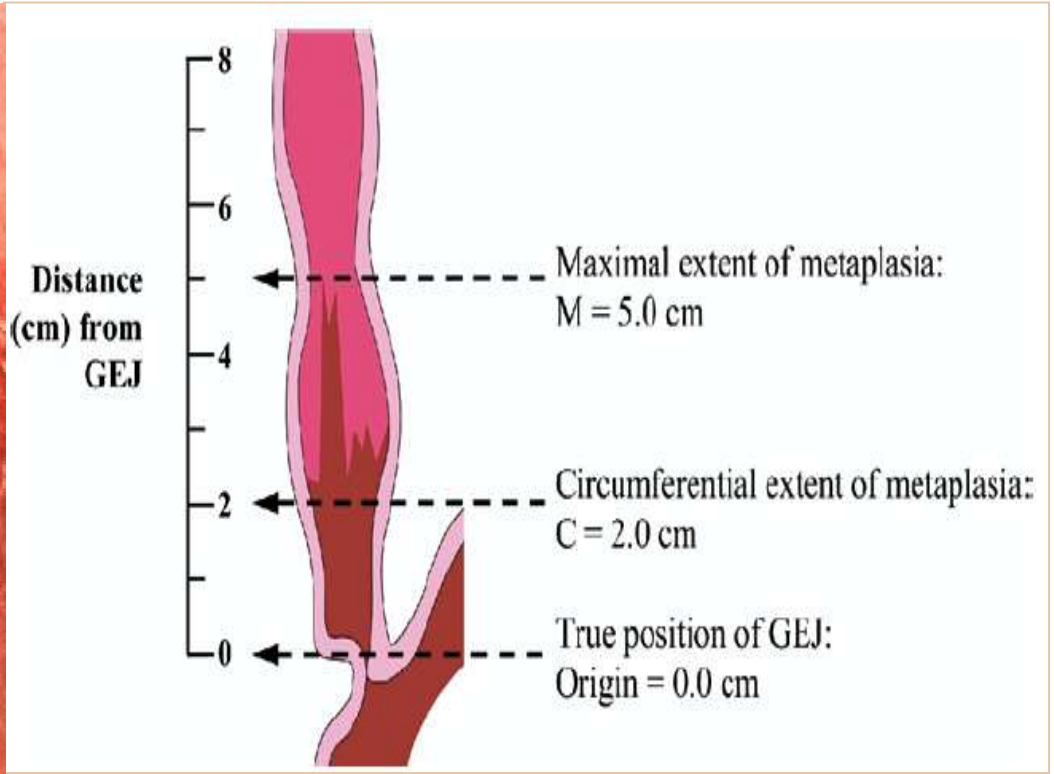
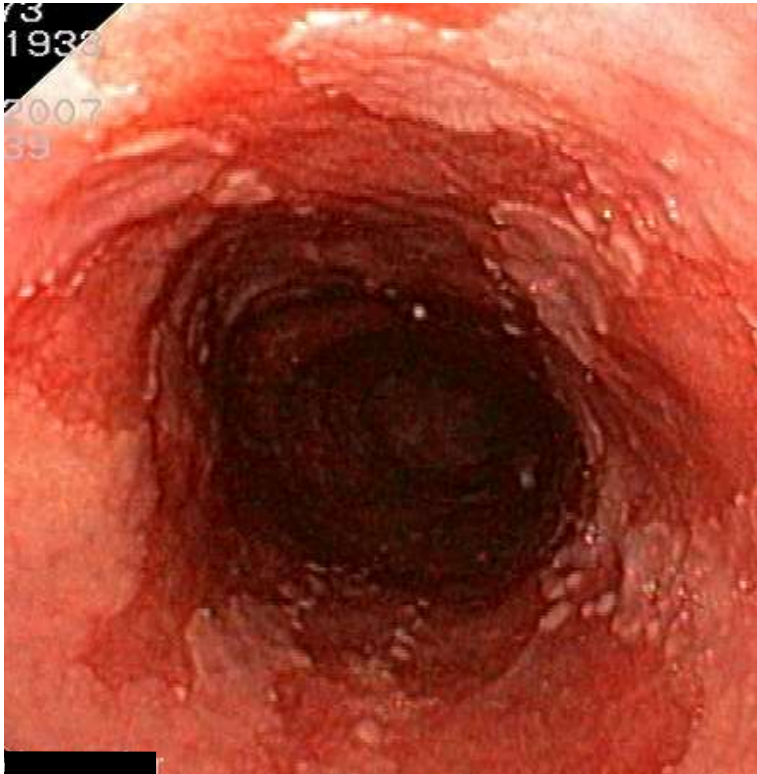
Ösophaguskarzinom - Einteilung



Ösophaguskarzinom – unterschiedliche Risiken

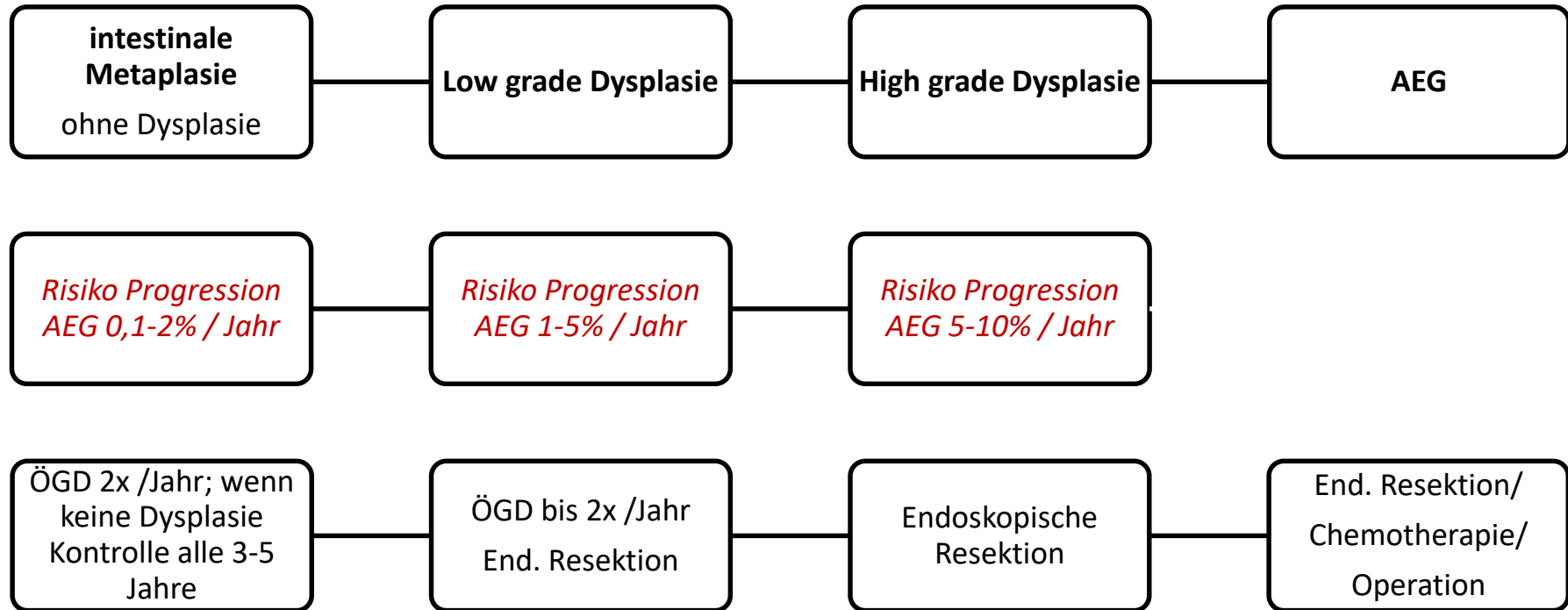


Barrett Ösophagus: C & M Kriterien nach Prag



Sharma et al.: Gastroenterology 2006

AEG: Barrett Metaplasie – Dysplasie – Karzinomsequenz -Risiko/Kontrolle/Therapie-



Ösophaguskarzinom – Risikofaktoren

Risikofaktor	Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
Tabakgenuss	+++	++
Alkoholkonsum	+++	-
Nitrosamine	+++	-
Sozioökonom. Status	++	-
Achalasie	+++	-
Laugenverätzung	+++	-
Vitamin- und Mineralmangel	++++	-
Head & Neck cancer	++++	-
Bestrahlung	+++	-
Tylosis	++++	-
Barrett Ösophagus	-	++++
Reflux	-	+++
Übergewicht	-	++

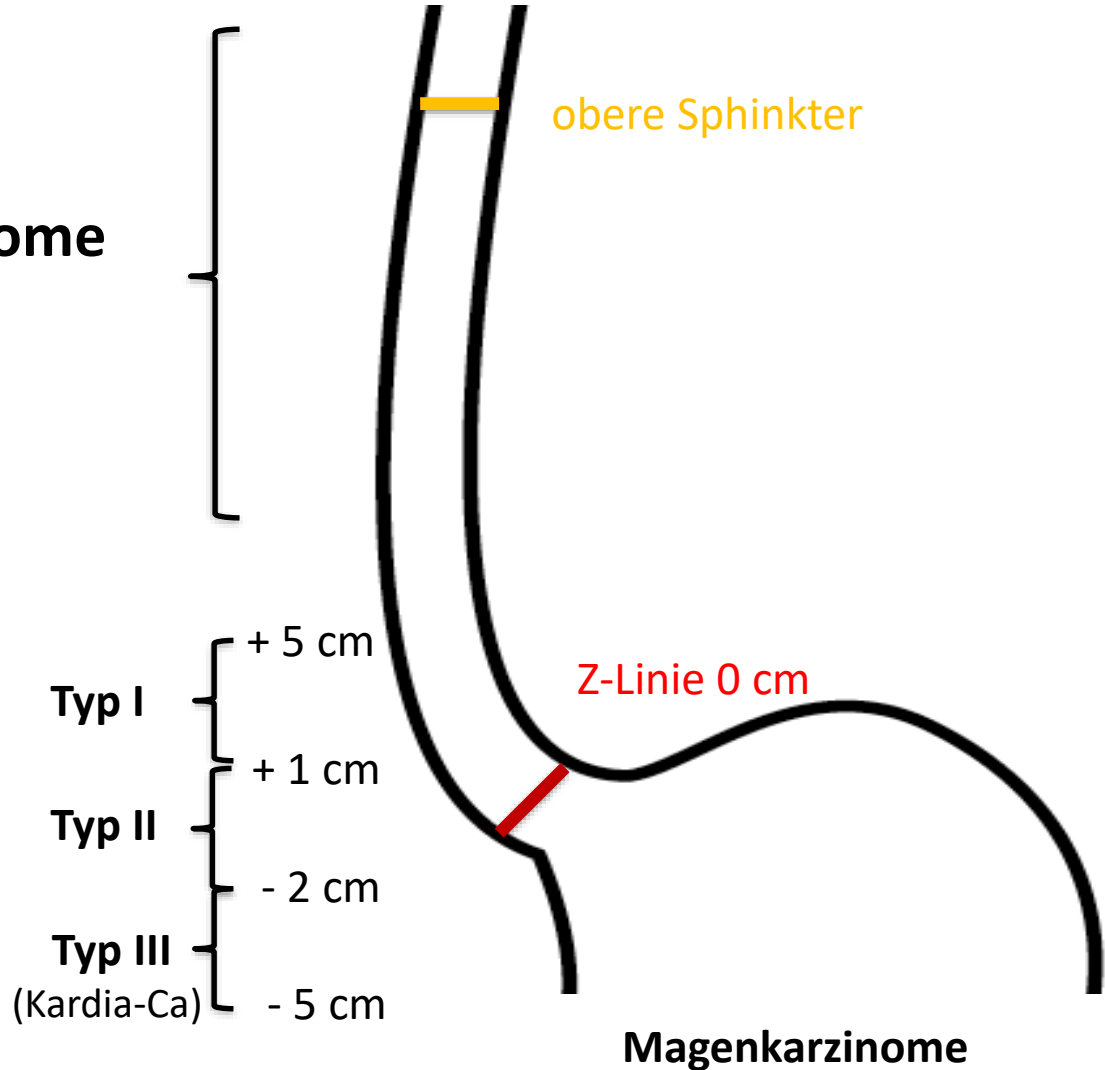
Ösophaguskarzinom – Einteilung nach Lokalisation

Plattenepithelkarzinome

♂ : ♀ = 3:1

Adenokarzinome des esophago-gastralen Übergangs (AEG)

♂ : ♀ = 6:1



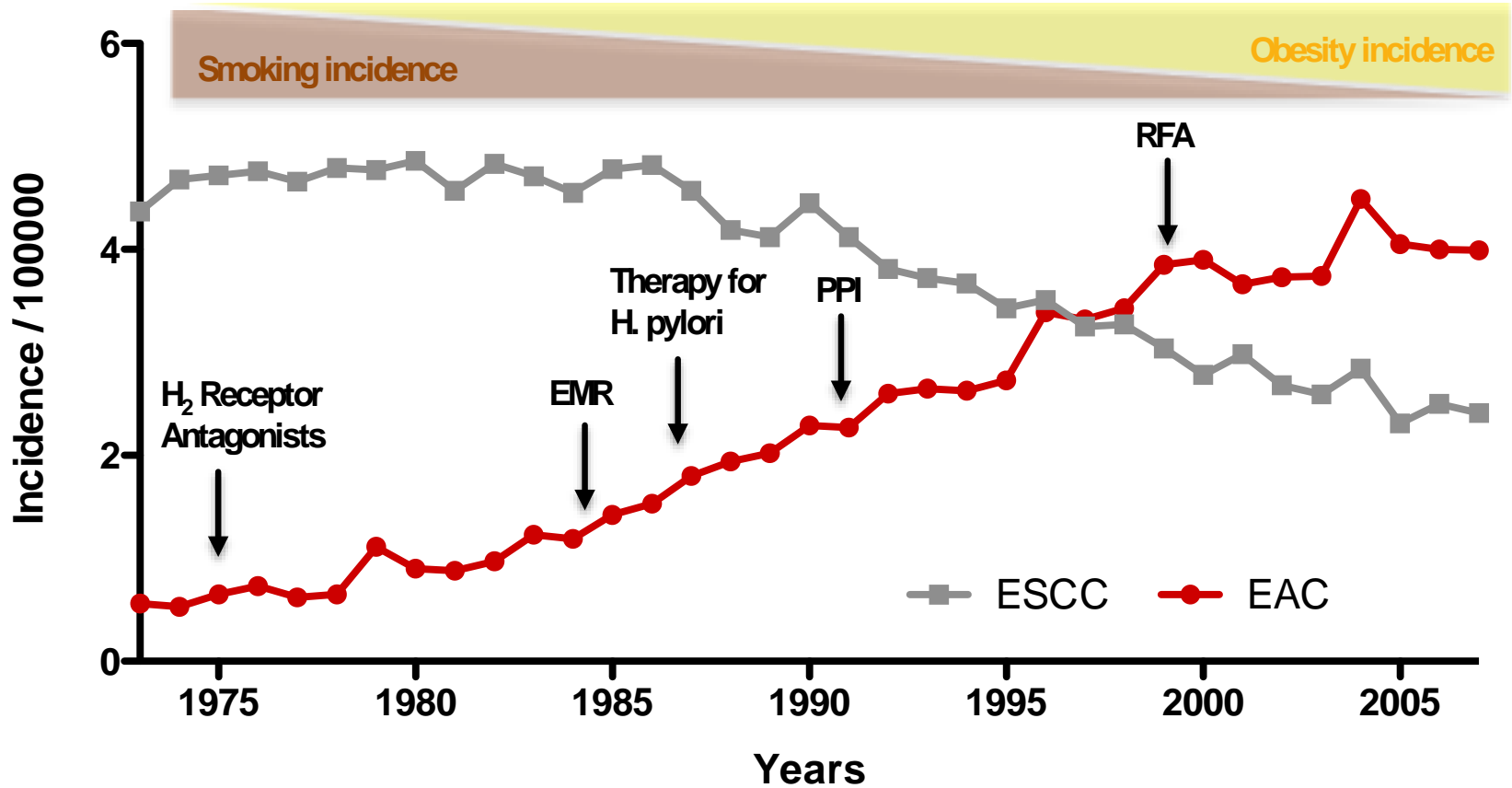
Klinik: Wer hat welchen Tumor? Symptome?



Symptome:

- **Dysphagie** (ca. 75%)
- **Odynophagie** (ca. 15 %)
- **Gewichtsverlust** (ca. 60%)
- **Refluxsymptomatik/Sodbrennen** (ca. 20 %)

Ösophaguskarzinom – Inzidenz PECA und AEG



Quante et al, Cell Cycle 2013

Ösophaguskarzinom – Staging-Untersuchungen

Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD):

- Längenausdehnung?
- Biopsien für Histologie / Molekularpathologie

Endosonographie:

- Tiefeninfiltration?
- Lymphknotenbefall?

ggf. Bronchoskopie (bei PECA):

- Infiltration Trachea/Bronchien?

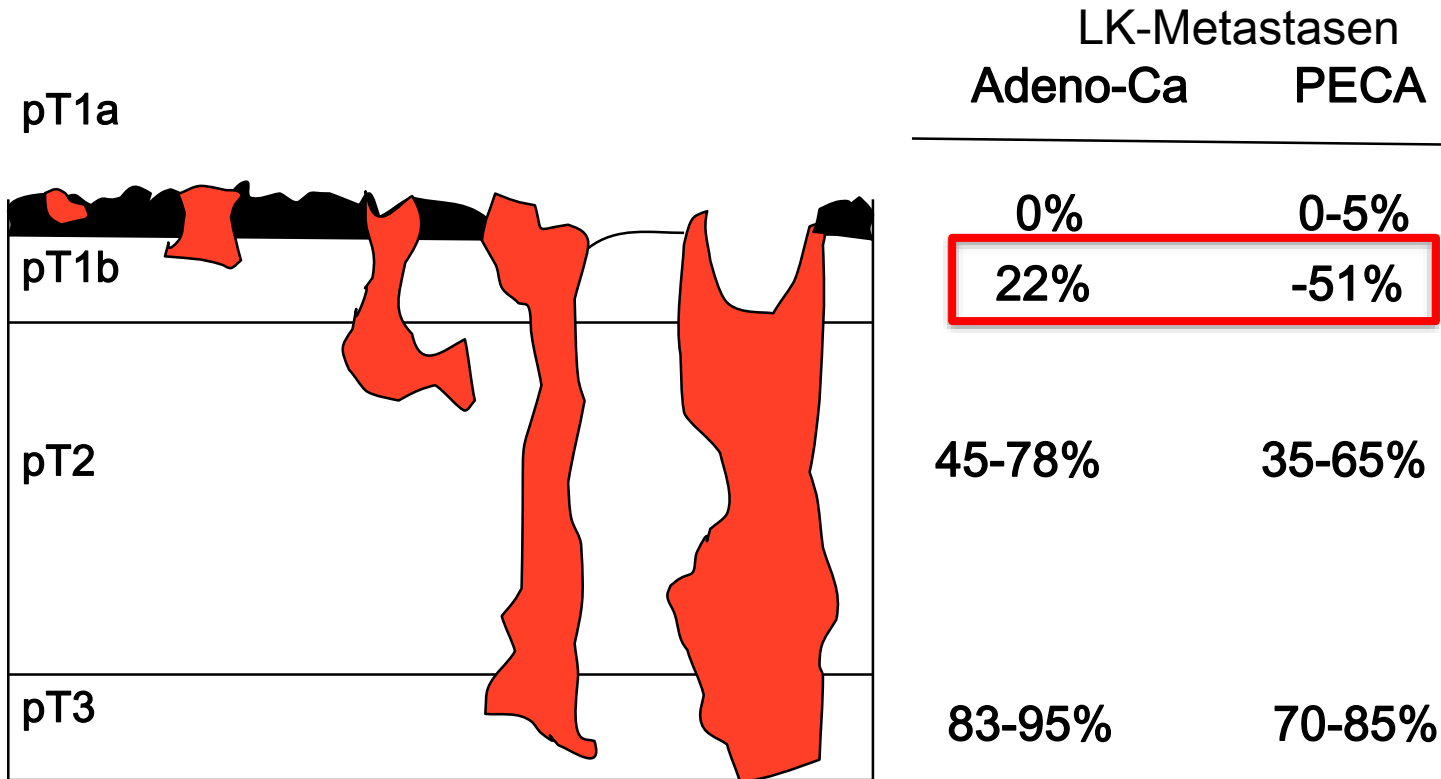
CT-Staging (Standard bei AEG):

- Fernmetastasen?

FDG/PET-CT (Standard Primärstaging bei PECA)

- Fernmetastasen? Knochen?
- Zweittumor HNO-Bereich?

EUS – Tiefeninfiltration / LK? Lokale Therapieverfahren?



Ösophaguskarzinom – Therapie

1. Fall Mann, 60 J
Schluckbeschwerden
seit Monaten

2. Fall Mann, 57 J
Schwellung oberhalb
Schlüsselbein links
Virchow Lymphknoten

3. Fall Mann, 58 J
langjähriges
Sodbrennen bei
Barrett-Ösophagus

4. Fall Mann, 66 J
Bolusgefühl



ÖGD: **AEG I** 27-34cm
EUS: **uT3N+**
CT: **cM0**

ÖGD: **AEG I** 29-34cm
EUS: ----
CT: **cM1** (LK, LebMet)

ÖGD: **AEG I** 35-37 cm
EUS: **uT1N0**
CT: **cM0**

ÖGD: **PECA** 32-36 cm
EUS: **uT3N+**
FDG/PET-CT: **cM0**
Broncho: **kein Infiltr.**

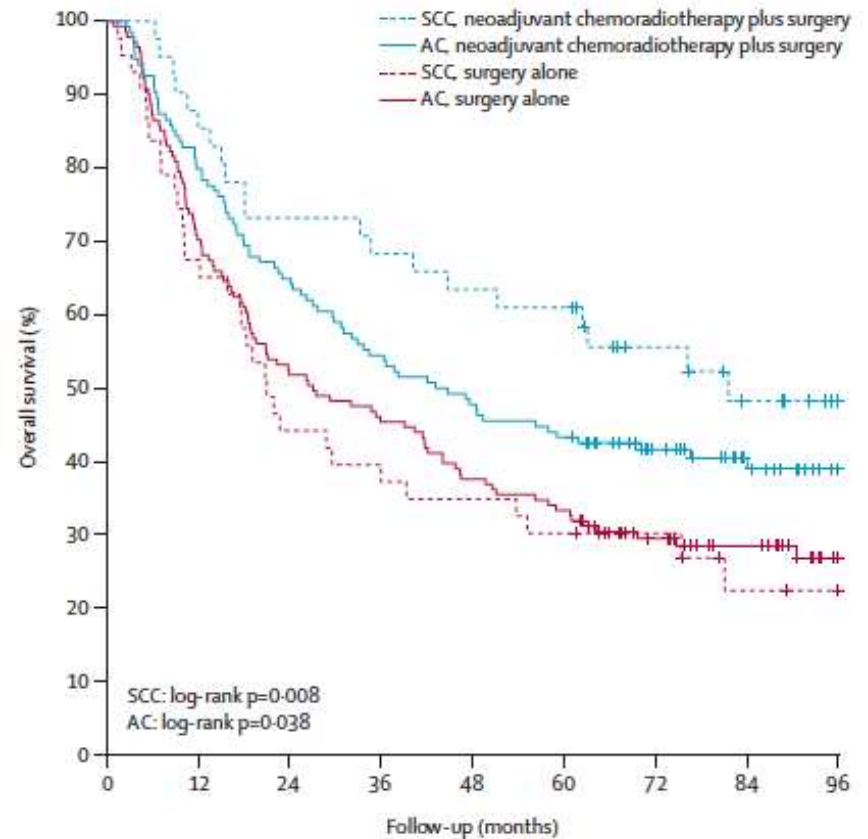
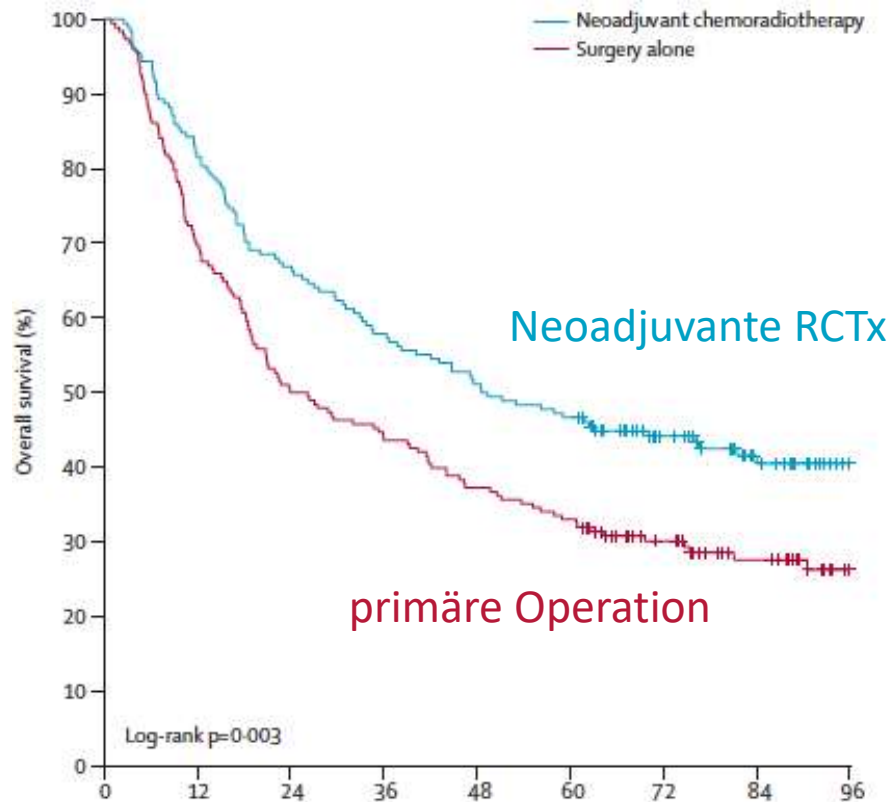
Tumorboard
Neoadjuvante
Chemotherapie

Tumorboard
Palliative
Chemotherapie

Tumorboard
Endoskopische
Submukosadisektion

Tumorboard
Neoadjuvante
Radio-Chemo-Therapie
(CROSS Schema)

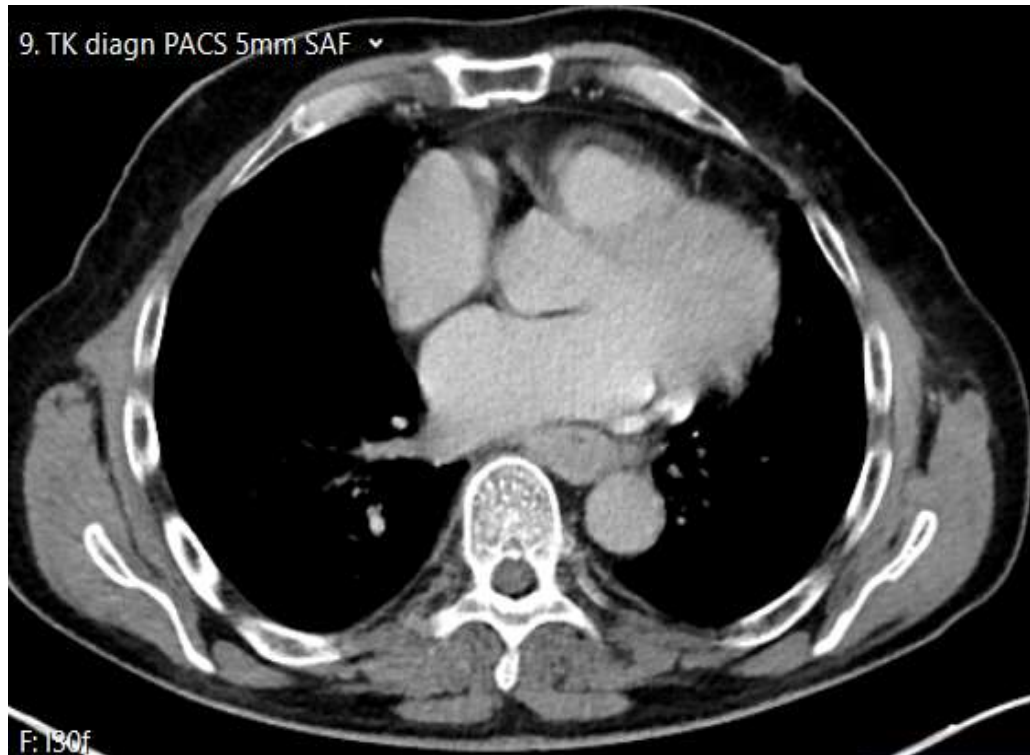
PECA / AEG I-II (M0) – neoadjuvante RCTx nach CROSS



PECA lokal begrenzt – Beispiel 1

Anamnese: Dysphagie seit ein paar Wochen; Gefühl des „Hängenbleibens“

FDG/PET-CT

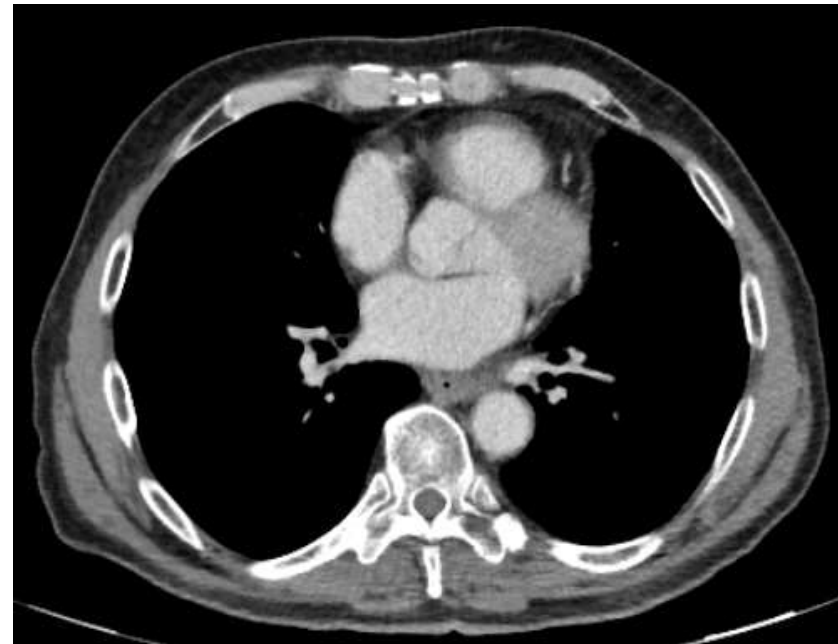
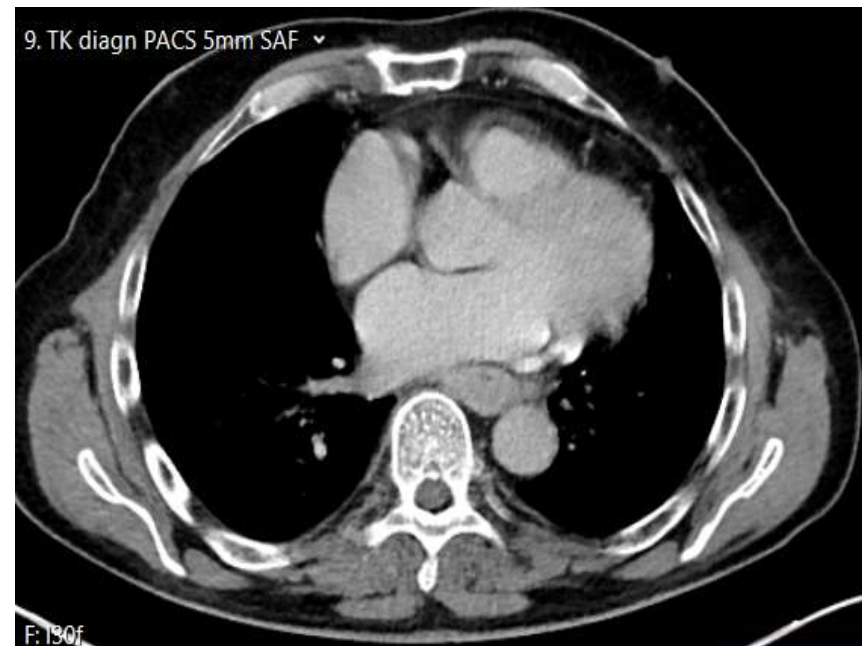


Histologie: Plattenepithelkarzinom
Endosonographie: uT3N+

PECA lokal begrenzt – Beispiel 1

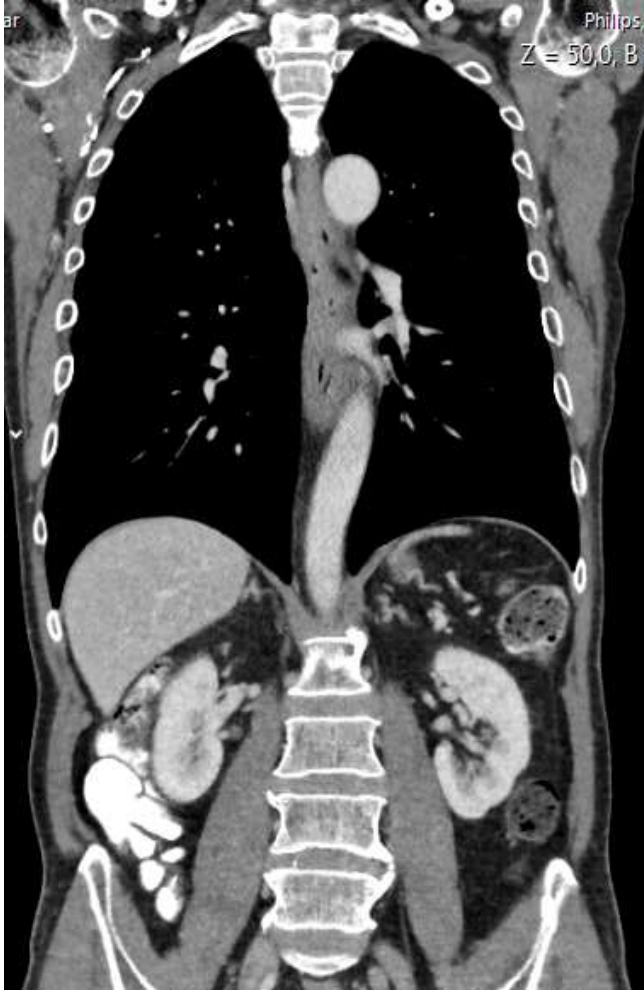
GI-Tumorboard: Port; neoadjuvante Radio-Chemo-Therapie (RCTx)

CROSS Protokoll (2012): 41,4 Gy (23*1,8Gy) + Carboplatin AUC2 / Paclitaxel



PECA lokal begrenzt – Beispiel 1

GI-Tumorboard: adjuvante Therapie mit Nivolumab für 1 Jahr bei residuellem Tumor n.RCTx

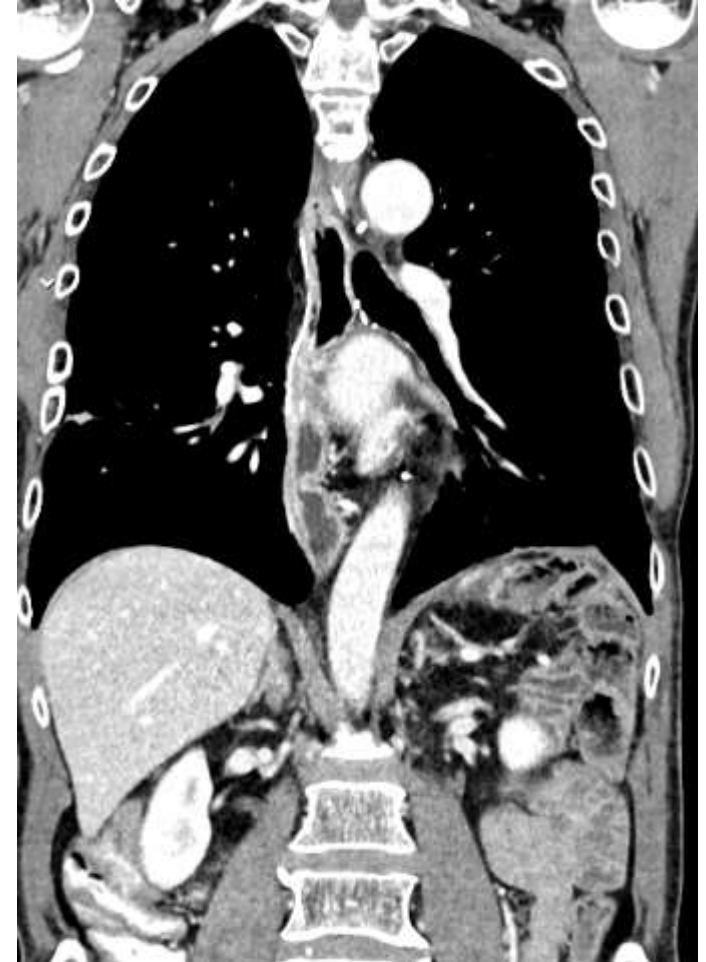


OP

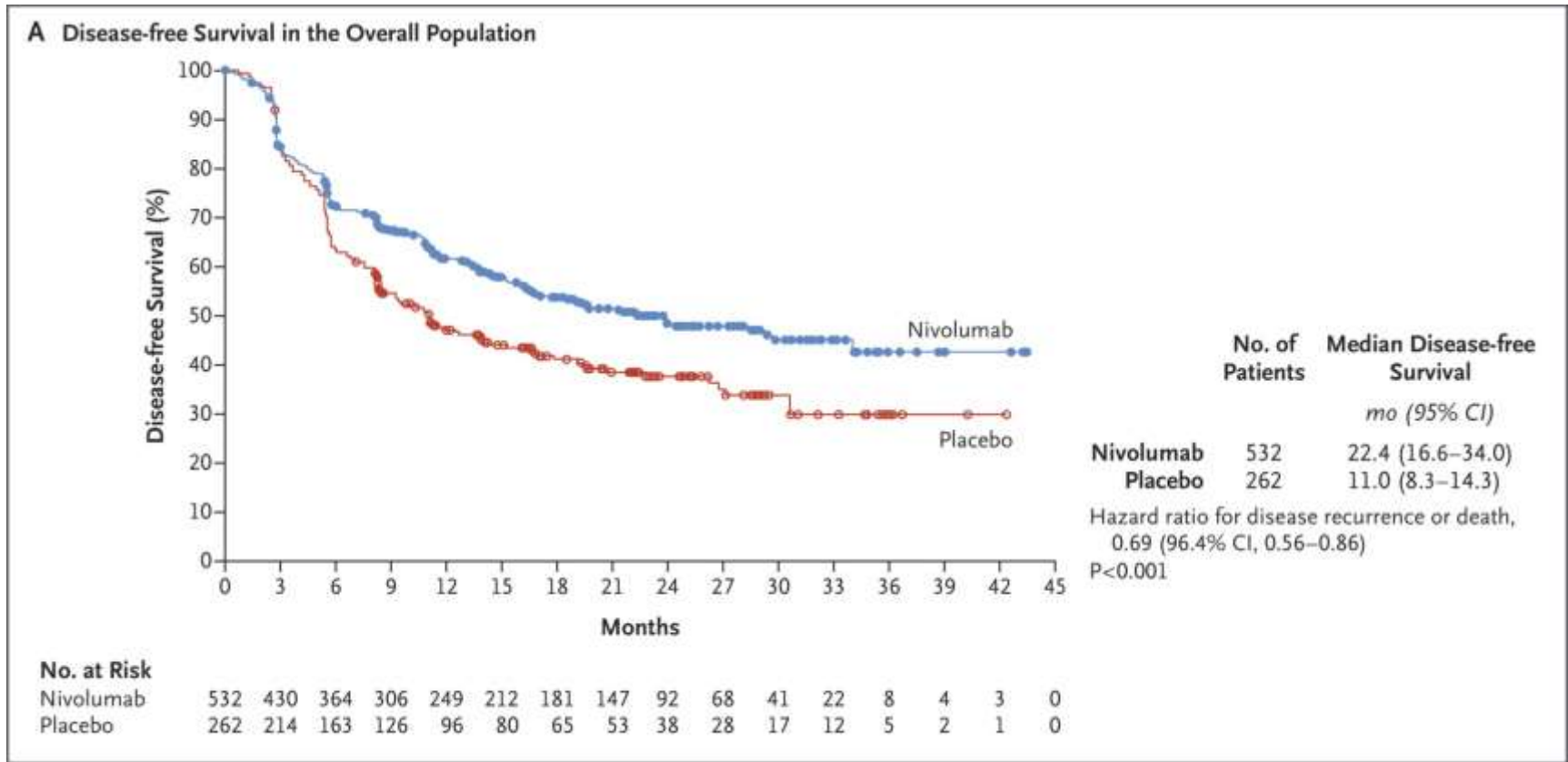


TNM: ypT2,
ypN1 (1/24),L0,
V0, R0.

Regressions-
grad 1b nach
Becker
(subtotale
Regression)

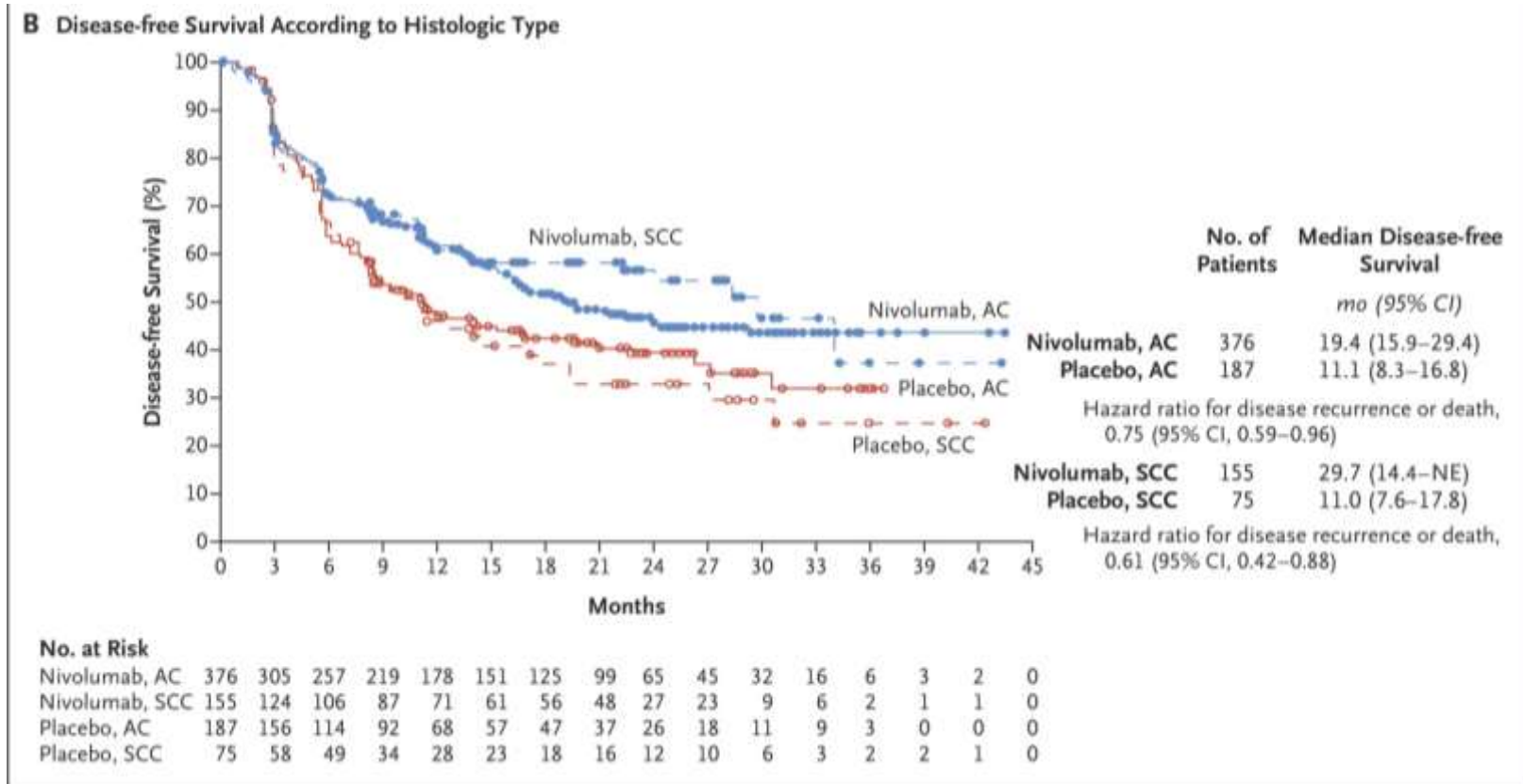


PECA mit residueller Tumorerkrankung postoperativ – Nivolumab für 1 Jahr neuer Standard in der Adjuvanz



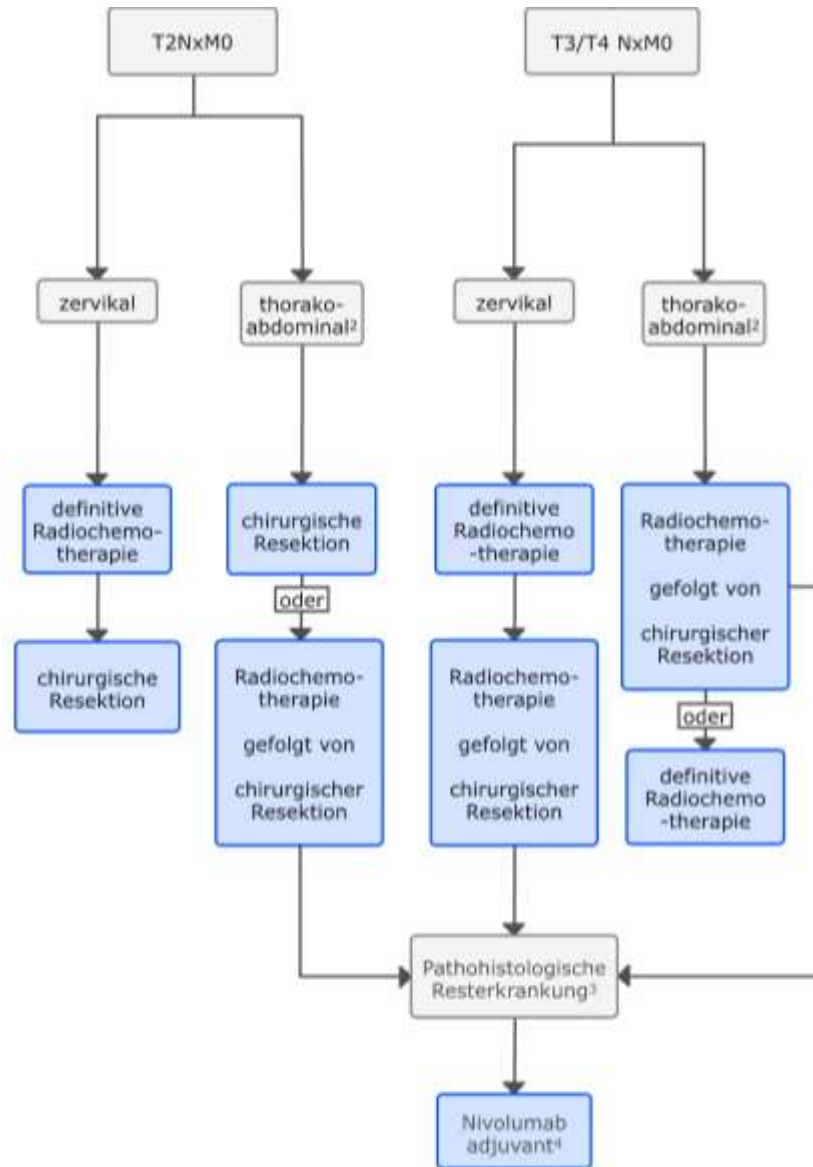
Kelly RJ et al. N Engl J Med 2021;384:1191-1203

PECA mit residueller Tumorerkrankung postoperativ – Nivolumab neuer Standard in der Adjuvanz



Kelly RJ et al. N Engl J Med 2021;384:1191-1203

Therapie PECA M0



PECA lokal begrenzt – Beispiel 2

Anamnese: nur noch Flüssigkeiten trinken, Essen bleibt „im Hals stecken“, HNO Arzt hätte „nichts gesehen“

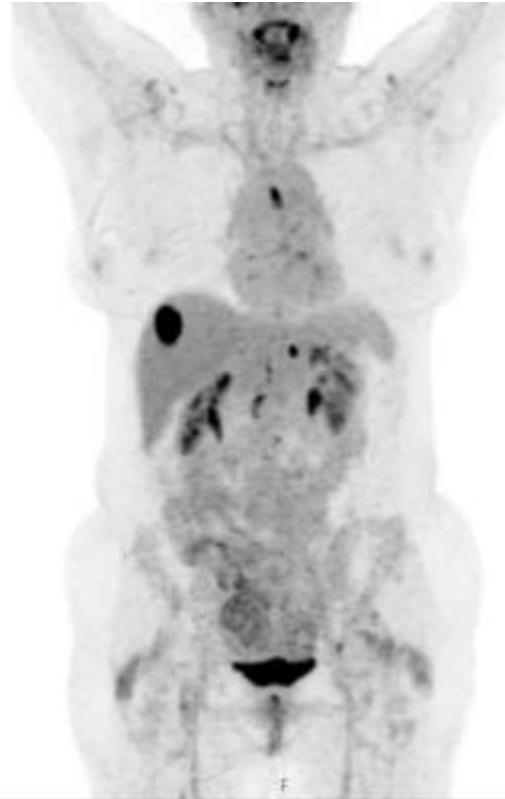
ÖGD: **zervikal** stenosierender Tumor unmittelbar am oberen Ösophagusphinkter (PECA)

definitive RCTx mit 50,4 Gy



Rezidiv mit Lebermetastase:

5-FU / Platin + **Pembrolizumab** (bei CPS >10)



Pathologie Leberstanze:
PECA Metastase

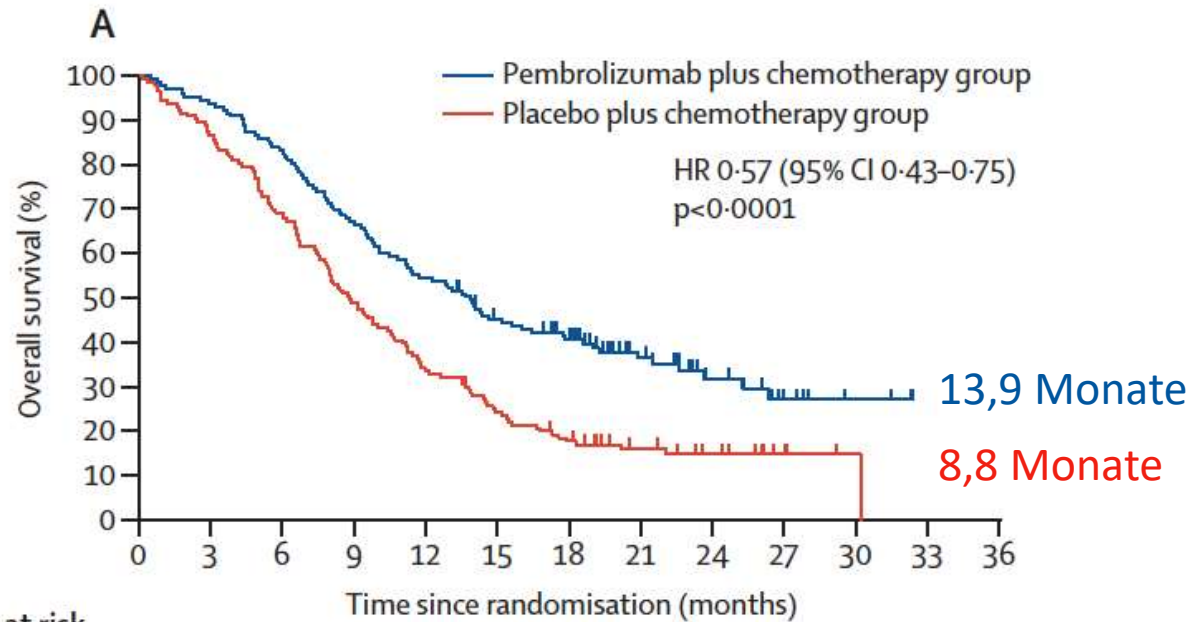
PD-L1-Status:

TPS: 40 %.

CPS: 41

IC) 1 % der Tumorfläche.

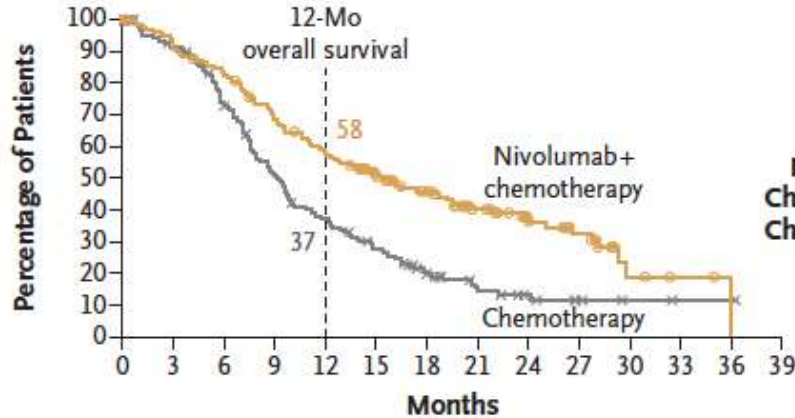
mPECA – Keynote590



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

mPECA – Checkmate648

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



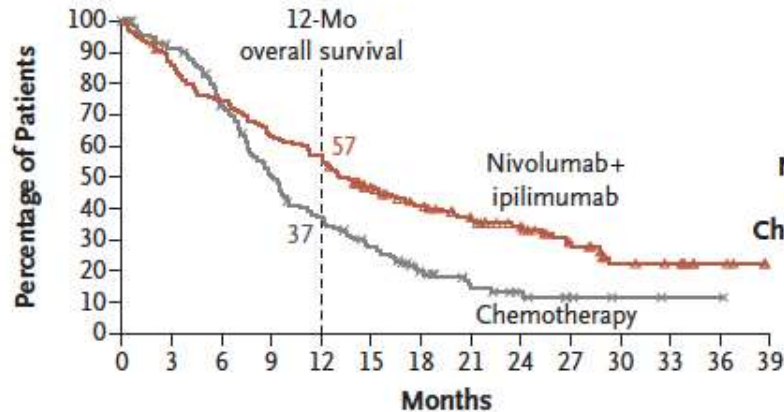
	No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo
Nivolumab+ Chemotherapy	158	15.4 (11.9–19.5)
Chemotherapy	157	9.1 (7.7–10.0)

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

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



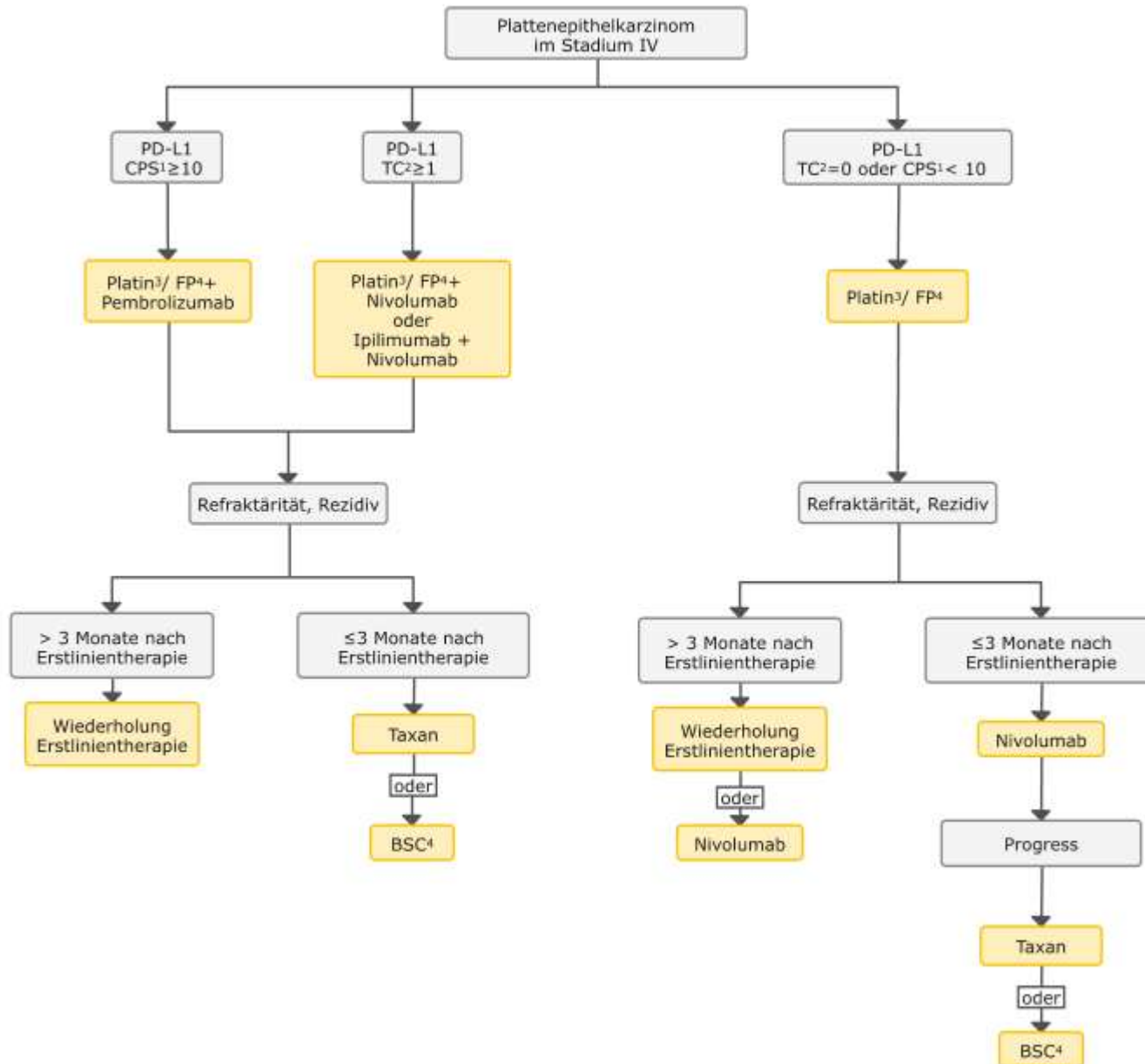
	No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo
Nivolumab+ Ipilimumab	158	13.7 (11.2–17.0)
Chemotherapy	157	9.1 (7.7–10.0)

Hazard ratio for death, 0.64 (98.6% CI, 0.46–0.90)
P=0.001

No. at Risk

Nivolumab+ipilimumab	158	136	116	98	89	63	50	40	31	20	11	9	4	0
Chemotherapy	157	135	105	72	52	36	21	12	8	4	2	1	1	0

mPECA



Magenkarzinom / AEG

Magenkarzinom - 4 klinische Fälle

1. Fall Mann, 49 J
seit 3 Tagen starke
Bauchschmerzen, 10
kg Gewichtsverlust



Speiseretention,
Magentumor
Corpus/Antrum,
stenosierend

Histologie
Adenokarzinom
(gemischter Typ)

2. Fall Frau, 40 J
seit 2 Jahren prog.
Bauchschmerzen



Magentumor Corpus,
Magen schlecht
entfaltbar

Histologie
Adenokarzinom
(diffuser Typ,
Siegelringzellen)

3. Fall Mann, 51 J
Bluterbrechen vor 2
Wochen; Hb 4,5 g/dl
bei Aufnahme



diffuse **Tumorblutung**
Magencorpus

Histologie
Adenokarzinom
(gemischter Typ)
H.pylori pos.

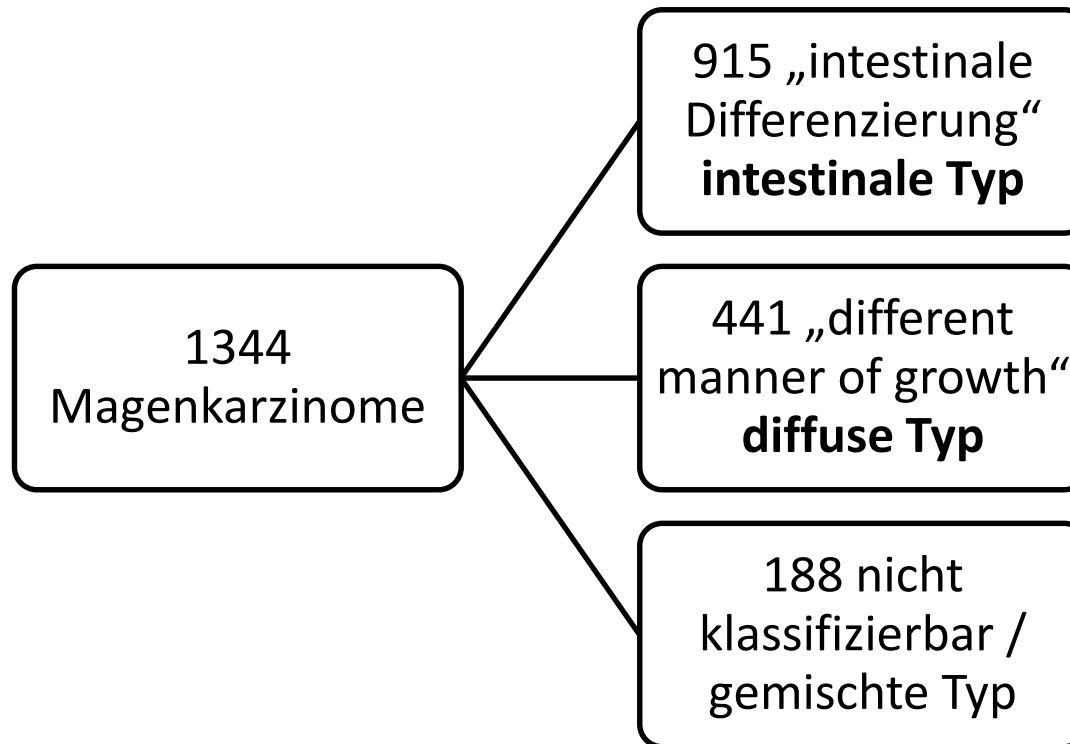
4. Fall Mann, 33 J
pos.
Familienanamnese,
keine Symptome



Normalbefund,
Mapping Biopsien

Histologie
Adenokarzinom
(schlecht differenziert,
Siegelringzellen)

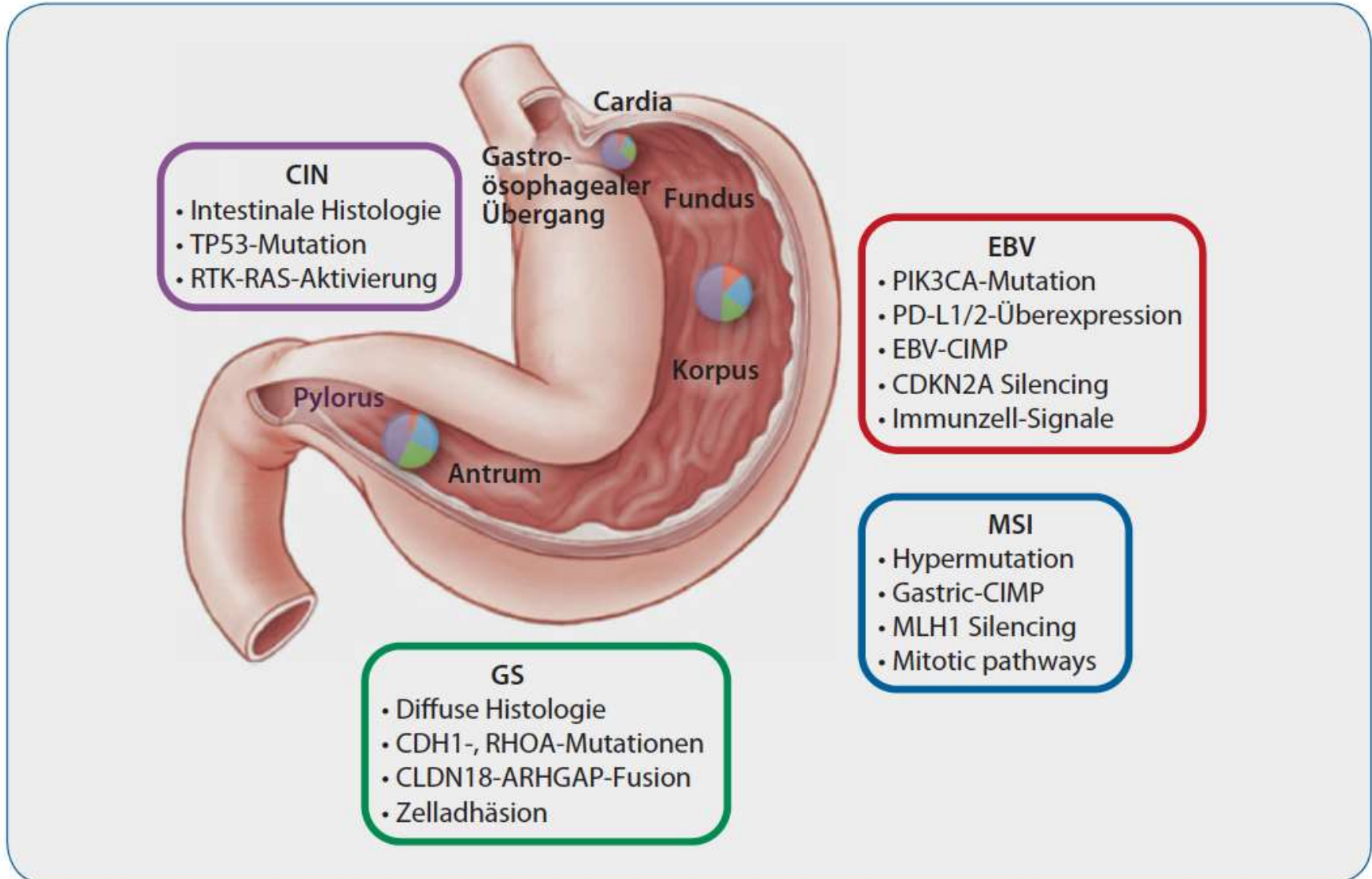
Magenkarzinom – Einteilung nach Lauren (finnischer Pathologe)



Magenkarzinom – Einteilungen

- Einteilung nach „Lauren“ (finnischer Pathologe; 1965):
- WHO:
 - Adenokarzinom: **95%**
papillär, tubulär, muzinös,
Siegelringzellkarzinom
 - adenosquamös **4%**
 - andere: Plattenepithel-,
kleinzellige, undifferenzierte
Karzinome **<1%**
- Nicht epitheliale Tumoren
 - GIST, NET, Lymphom, Leiomyom
Metastasen, Schwannom

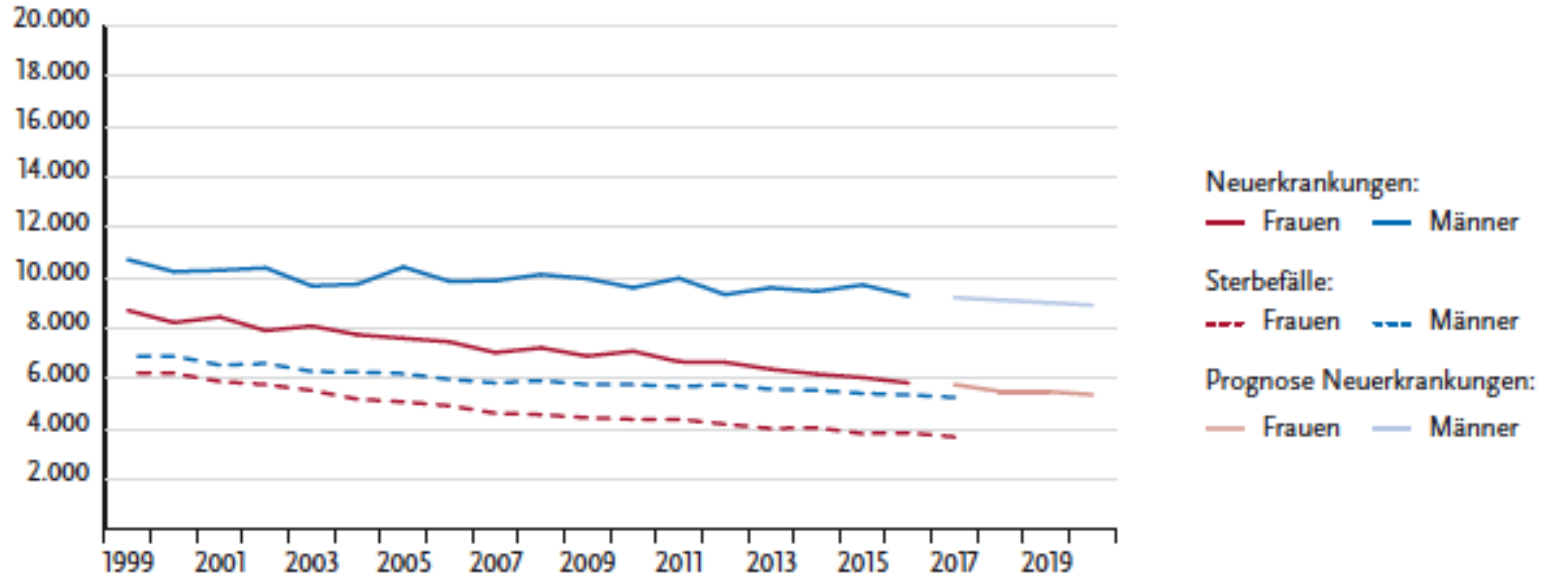
Magenkarzinom – Einteilung nach Molekularpathologie



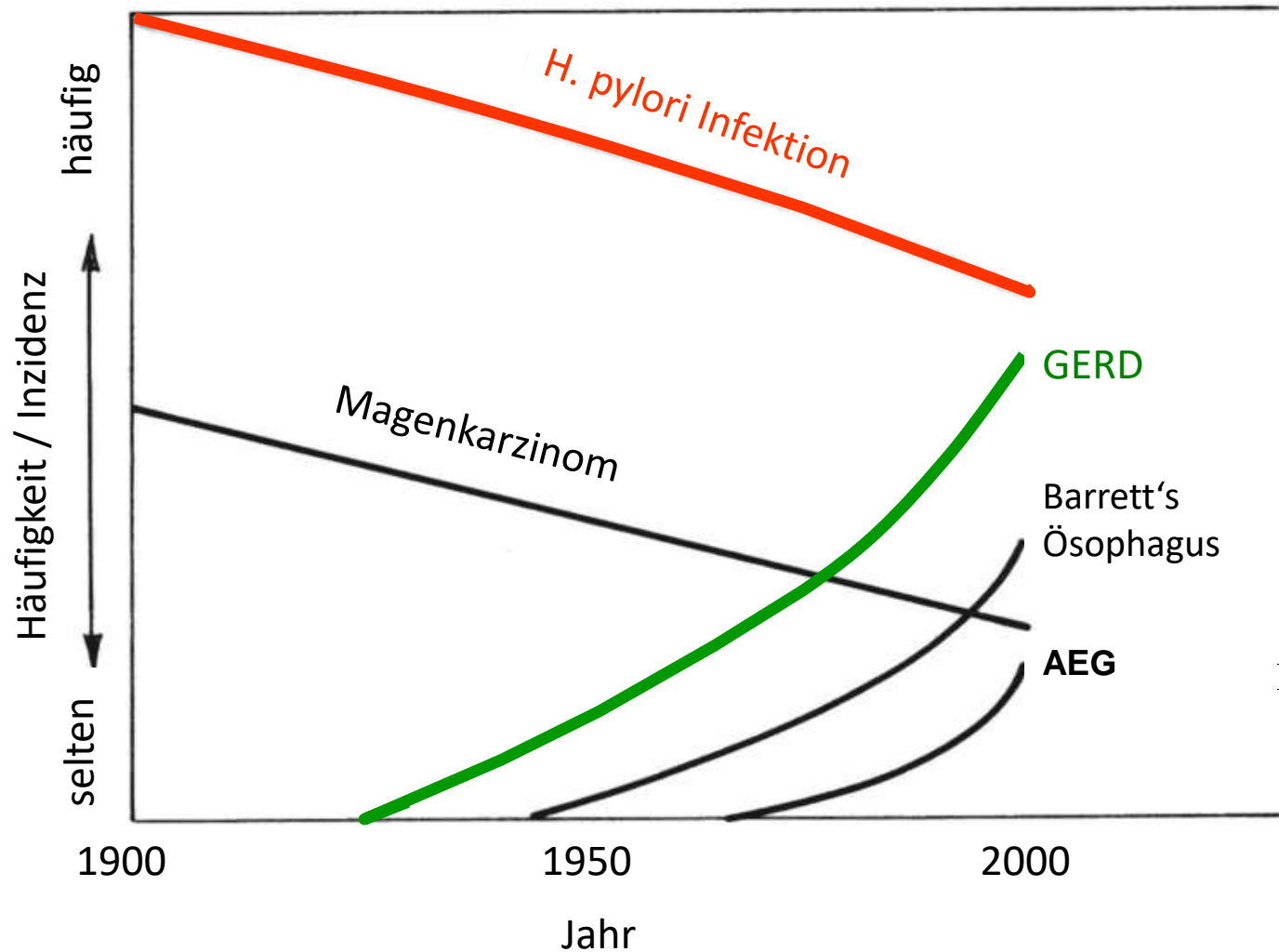
Magenkarzinom – abnehmende Inzidenz in Deutschland

Abbildung 3.4.1b

Absolute Zahl der Neuerkrankungs- und Sterbefälle nach Geschlecht, ICD-10 C16, Deutschland 1999–2016/2017, Prognose (Inzidenz) bis 2020



Inzidenz Magenkarzinom und AEG



Magenkarzinom – Risikofaktoren

Ernährung:

- hoher Konsum geräucherter und gepöckelter Nahrung
- Nitrosamine / Alkohol / hoher Salzkonsum

Lifestyle:

- Rauchen

chron. Infektionen:

- **H.pylori** Infektion (bis 6fach erhöhtes Risiko)
- EBV Infektion

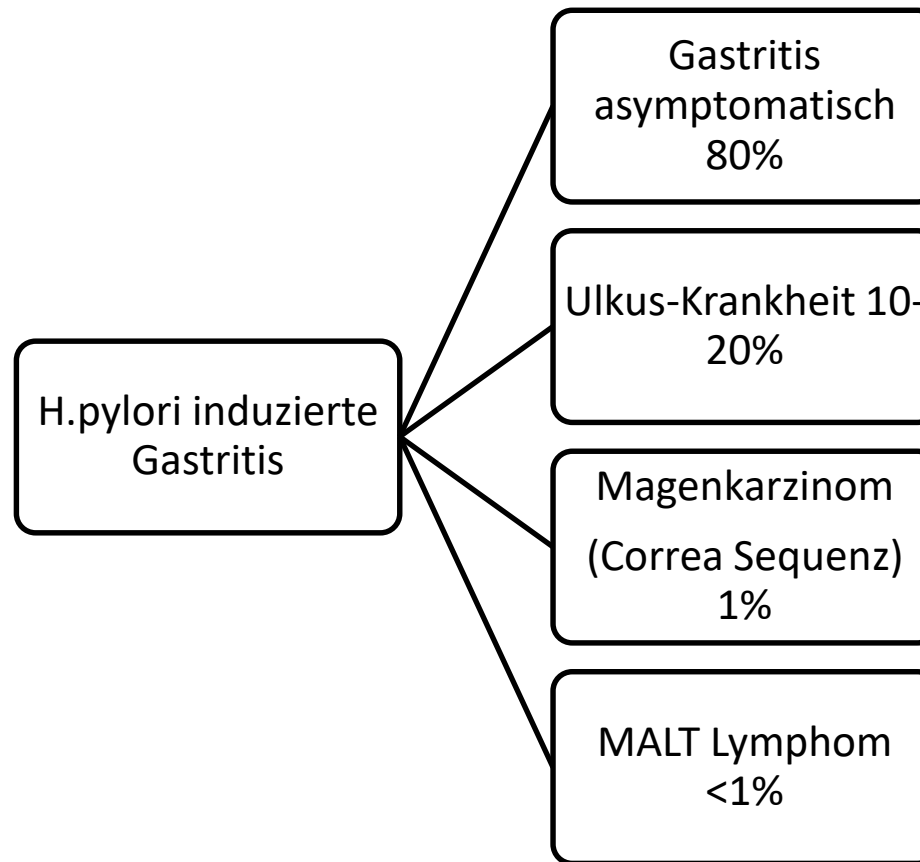
Vorerkrankungen:

- Frühere Magenoperationen / Ulkus-OPs
- Autoimmungastritis

Genetik:

- Positive Familienanamnese (>10 fache Risiko bei > 2 Verwandten 1.Grades)
- Keimbahnmutation im **CDH1-Gen** (kodiert: E-Cadherin); autosomal-dominant, mittleres Erkrankungsalter 36; bei Frauen zstl. Hohes Risiko für lobuläres MammaCa

Magenkarzinom – Risikofaktor Helicobacter pylori



Risiko für Magen-Ca steigt mit Kombination bakterieller und wirtsabhängiger „Risiko-Genotypen“

Magenkarzinom: “Correa Sequenz“ – Karzinogenese H.pylori induziertes Magenkarzinom



Leitlinie Magenkarzinom (Version 2019) – H.pylori

- Eradikation von H. pylori hat grundsätzlich das Potenzial, die Entstehung eines Magenkarzinoms zu verhindern
- **Entscheidend** für die Effizienz der H. pylori-Eradikation zur Prävention des Magenkarzinoms ist der **Zeitpunkt der Behandlung**
- vor allem dann wirksam, wenn noch keine prä-/para-neoplastischen Veränderungen wie Atrophie oder intestinale Metaplasie vorliegen
- karzinomprotektive Effekt einer H. pylori-Eradikation umso größer war, je höher die zugrundeliegende Magenkarzinominzidenz in der untersuchten Population war
- Aufgrund der vergleichsweise geringen Prävalenz der H. pylori-Infektion und der geringen Inzidenz des Magenkarzinoms ist ein Massenscreening in Deutschland nicht sinnvoll und nicht kosteneffektiv

Einzelfallentscheidung eines Screening/Eradikation z.B. bei Pan-Gastritis, Adenome, MALT-Lymphom, Klinik, Familienanamnese

Magenkarzinom / AEG – Staging-Untersuchungen

Ösophago-Gastro-Duodenoskopie (ÖGD):

- Längenausdehnung?
- Biopsien für Histologie / Molekularpathologie

Endosonographie:

- Tiefeninfiltration?
- Lymphknotenbefall?

CT-Staging (Standard bei AEG/Magen):

- Fernmetastasen?

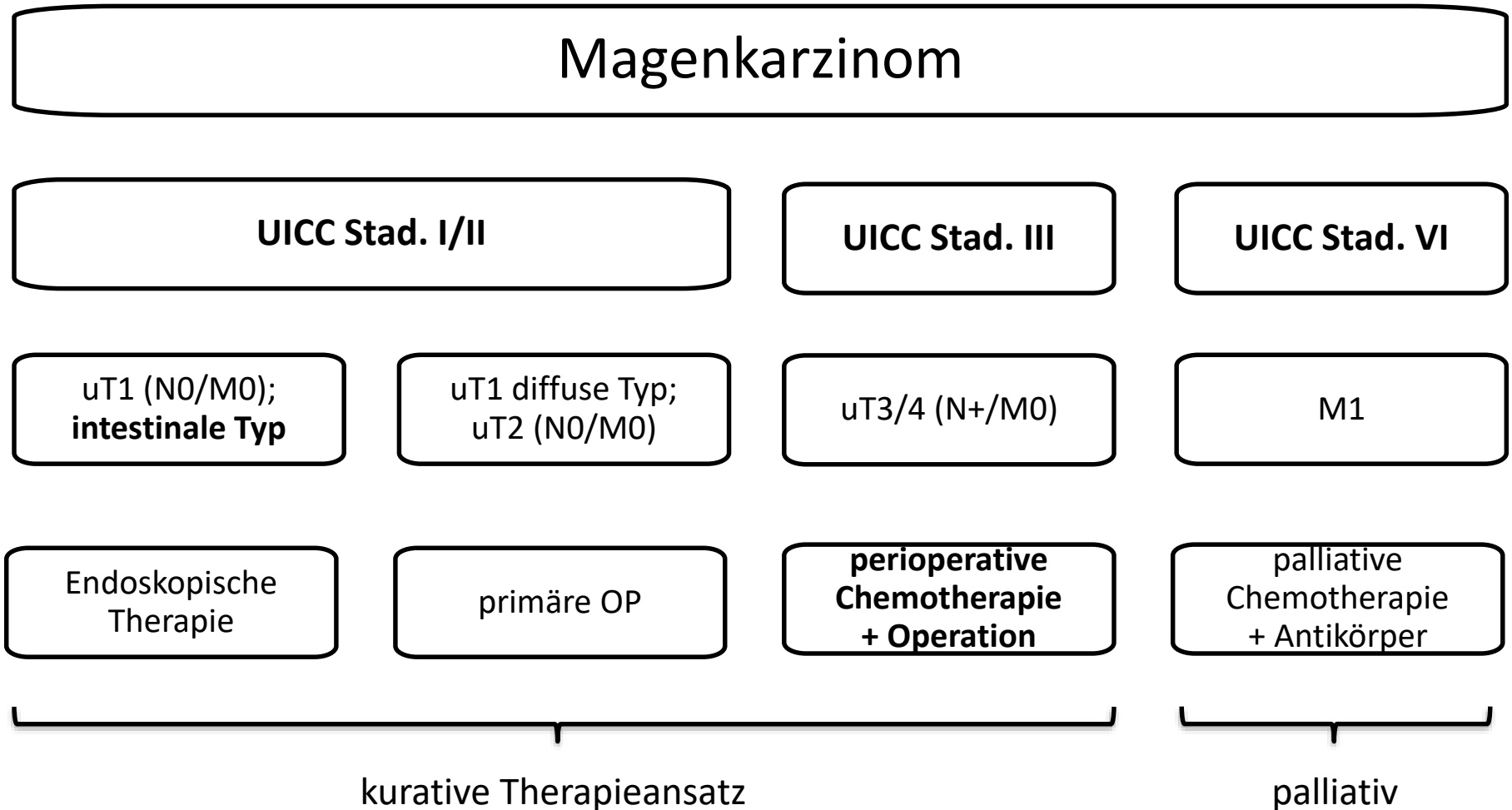
ggf. FDG/PET-CT

- Knochenmetastasen?
- lymphogene Fernmetastasierung?

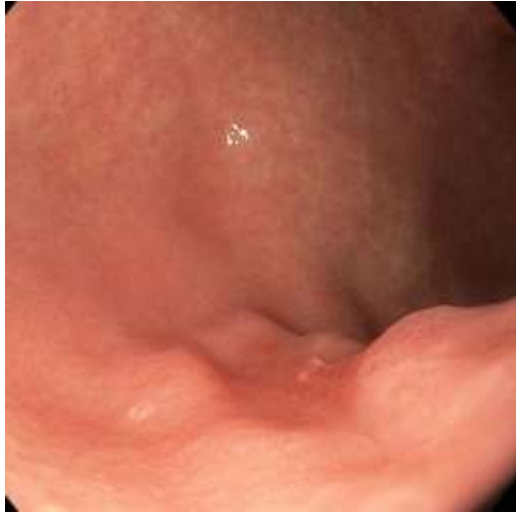
Histologie

- intestinal oder diffus? -> Ausmaß der OP / ESD möglich?
- Her2/NEU; MSI; PD-L1 Status; EBV?

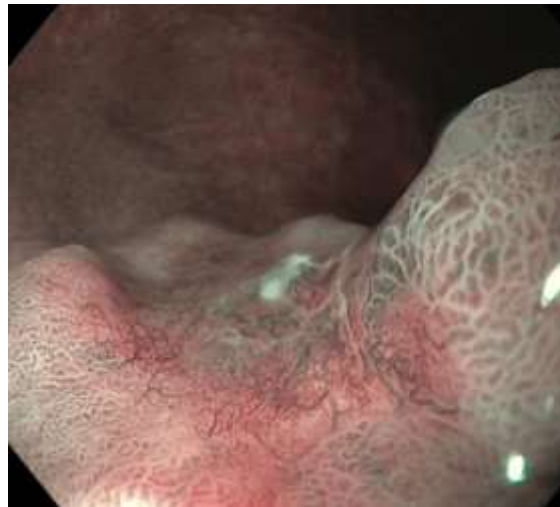
Magenkarzinom / AEG – Übersicht Therapien



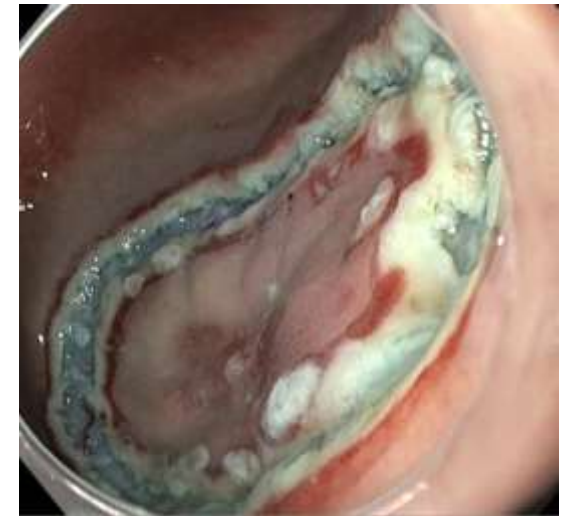
Magenkarzinom / AEG – ESD



Charakterisierung



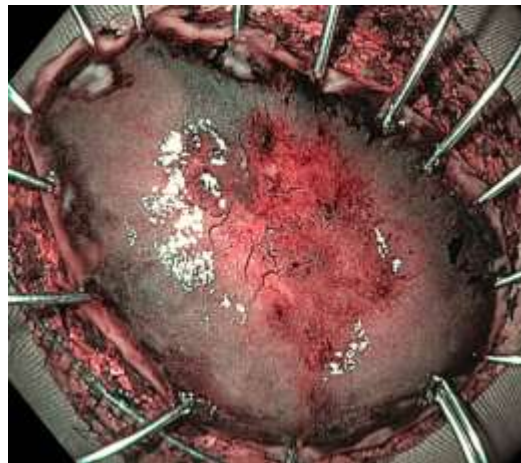
Delineation



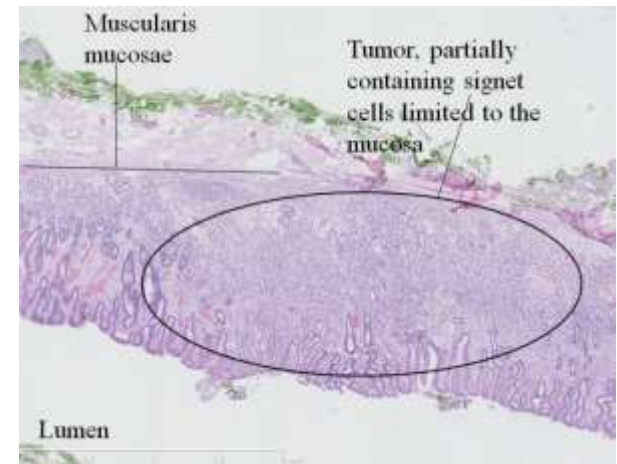
Sicherheitsabstände



En-bloc Resektion



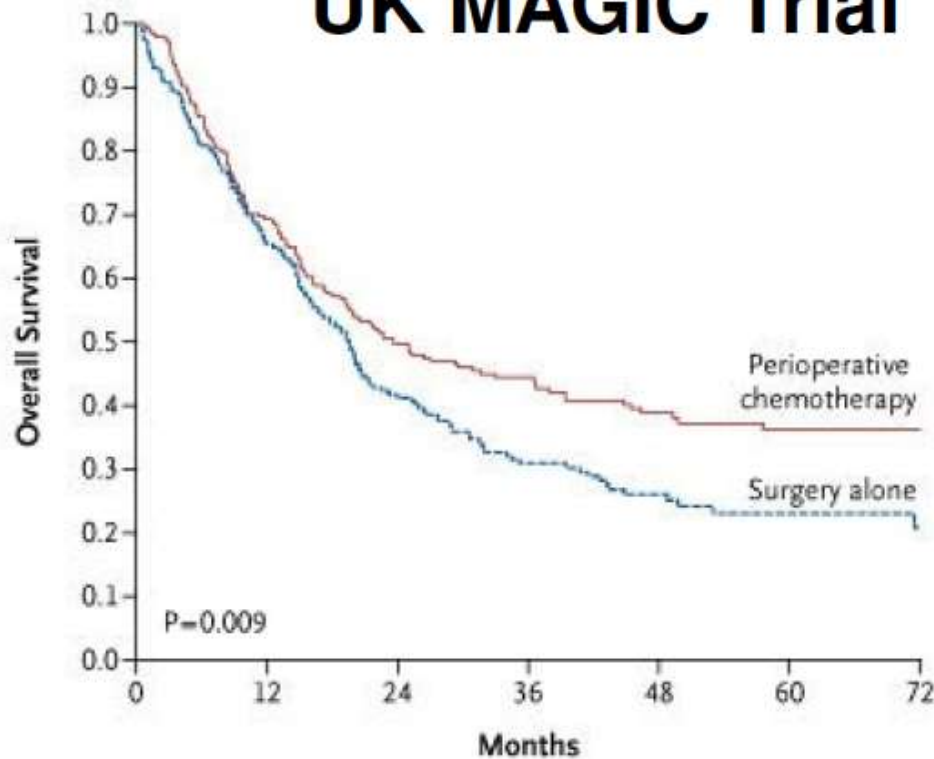
Präparat aufziehen



Detaillierte Histologie

Therapie MagenCa/AEG (M0)– perioperative CTx Standard

UK MAGIC Trial



5-y-OS

36%

23%

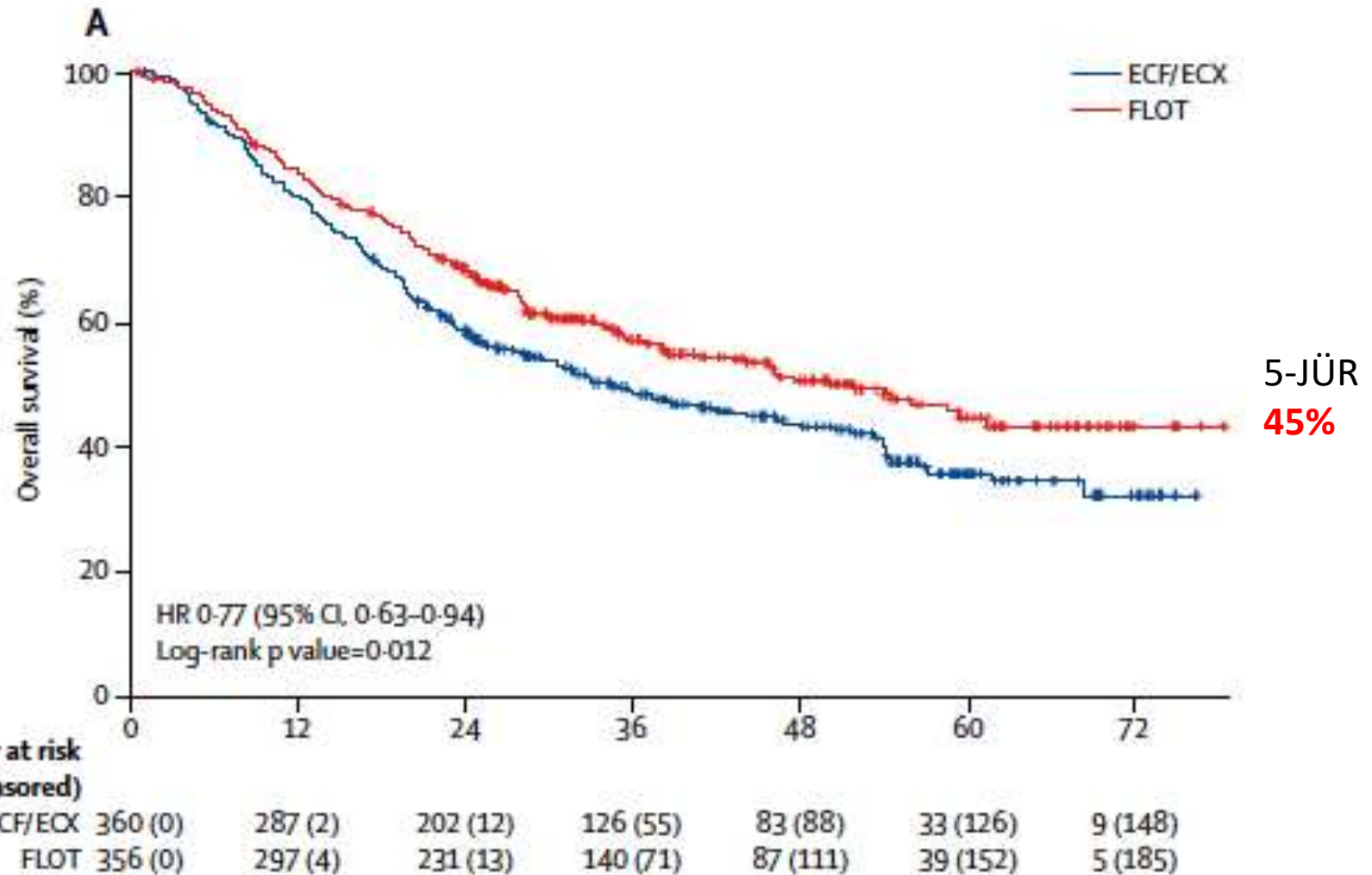
No. at Risk

	0	12	24	36	48	60	72
Perioperative chemotherapy	250	168	111	79	52	38	27
Surgery	253	155	80	50	31	18	9

Cunningham D et al. *N Engl J Med* 2006;355:11-20

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355(1):11-20. doi:10.1056/NEJMoa055531

Therapie MagenCa/AEG III (M0) – akt. CTx Standard FLOT



Magenkarzinom / AEG – (zielgerichtete) palliative Chemo- (Immun)therapie

UICC Stadium IV
Molekularpathologie

Her2 / NEU?
(15-20%)

PD-L1 Status?

Mikrosatelliten?
(<5%)

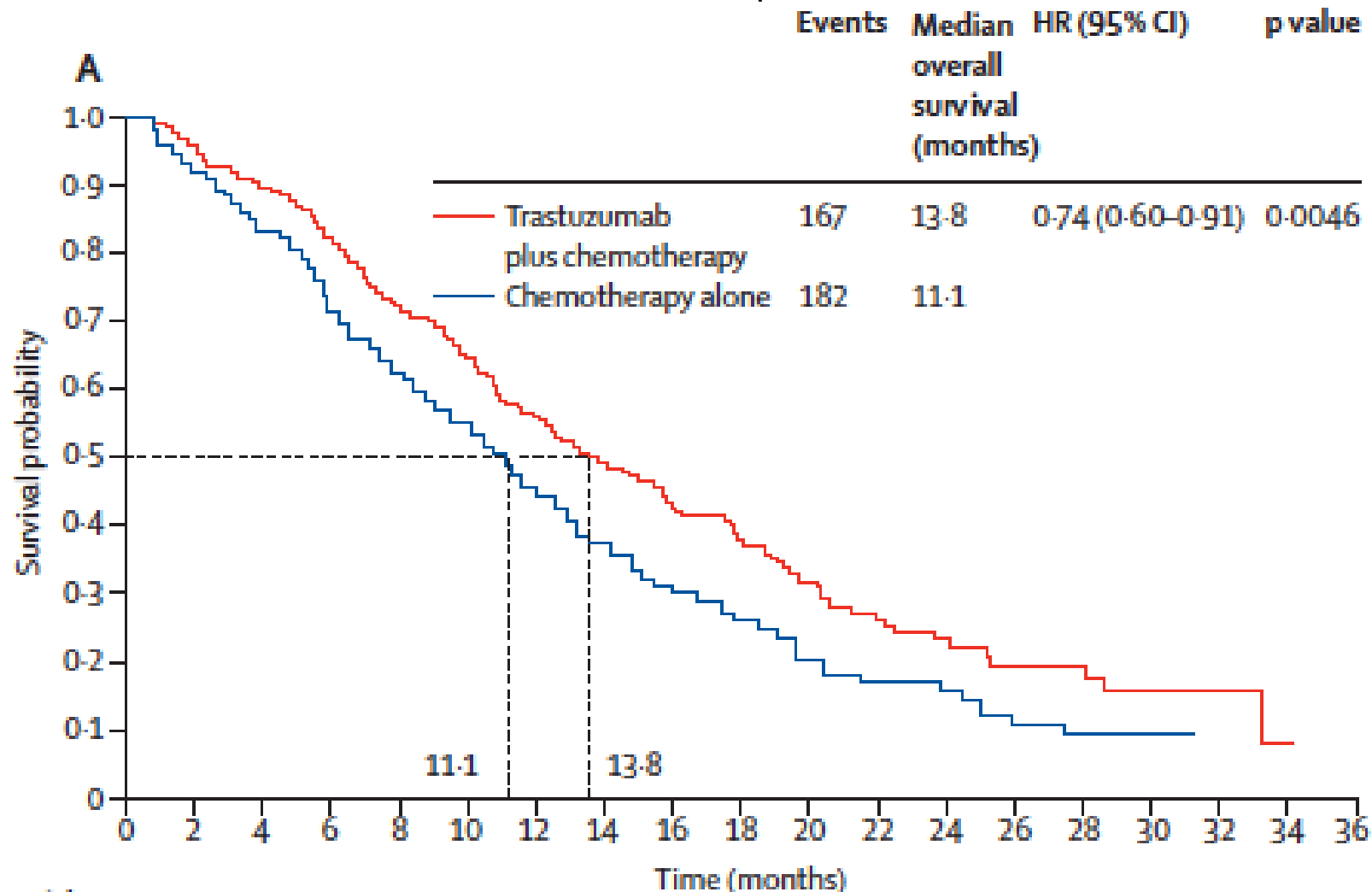
Positiv (IHC
3+/FISH+)
**Trastuzumab +
Chemotherapie**

CPS > 5 (>10)
**Nivolumab /
(Pembrolizumab
bei AEGI)**
Chemotherapie

MSI
(Mikrosatelitten-
Instabilität)
**Pembrolizumab
+/- CTx**

Magenkarzinom / AEG (St.IV) – Behandlung n. Her2 Status

ToGA Studie: Trastuzumab bei Her2/Neu Expression verbessert das OS

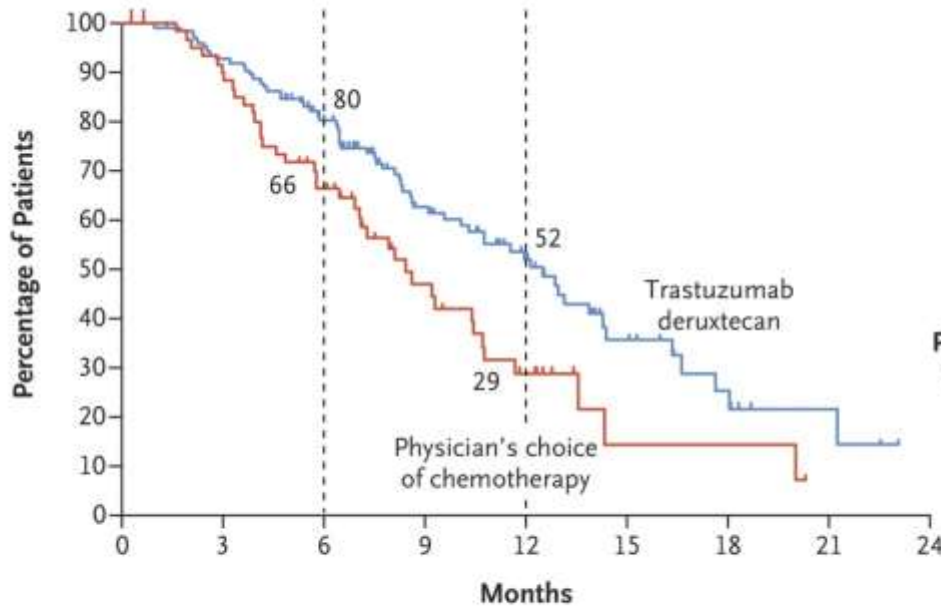


Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial [published correction appears in *Lancet*. 2010 Oct 16;376(9749):1302]. *Lancet*. 2010;376(9742):687-697. doi:10.1016/S0140-6736(10)61121-X

Magenkarzinom / AEG (St.IV) – Behandlung n. Her2 Status

Destiny 01 Gastric Studie: Trastuzumab deruxtecan bei vorbehandelten Her2/NEU pos. Karzinomen

A Overall Survival



	No. of Deaths/ No. of Patients	Median Overall Survival (95% CI) mo
Trastuzumab Deruxtecan	62/125	12.5 (9.6–14.3)
Physician's Choice of Chemotherapy	39/62	8.4 (6.9–10.7)
Hazard ratio for death, 0.59 (95% CI, 0.39–0.88) P=0.01		

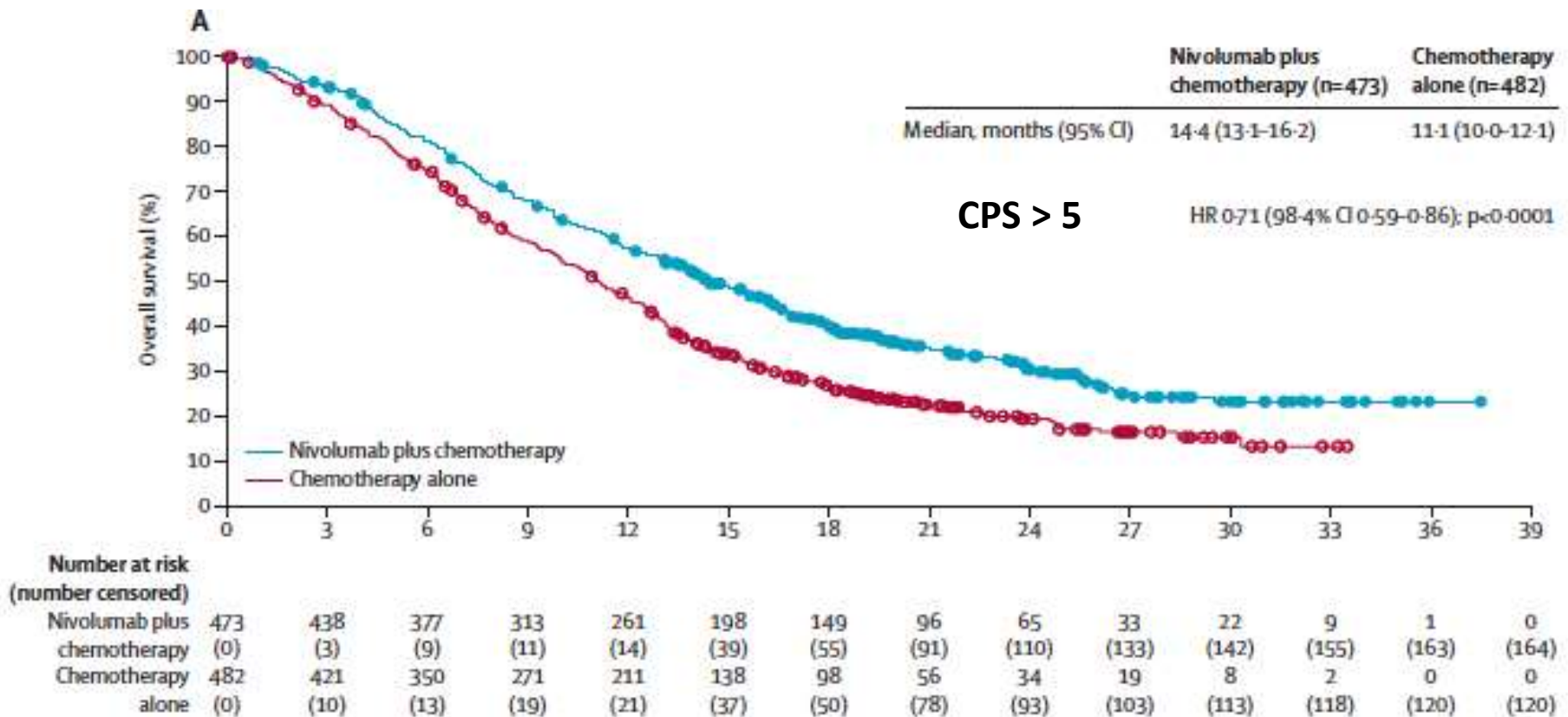
No. at Risk

	0	3	6	9	12	15	18	21	24
Trastuzumab deruxtecan	125	115	88	54	33	14	7	3	0
Physician's choice of chemotherapy	62	54	37	19	10	2	2	0	0

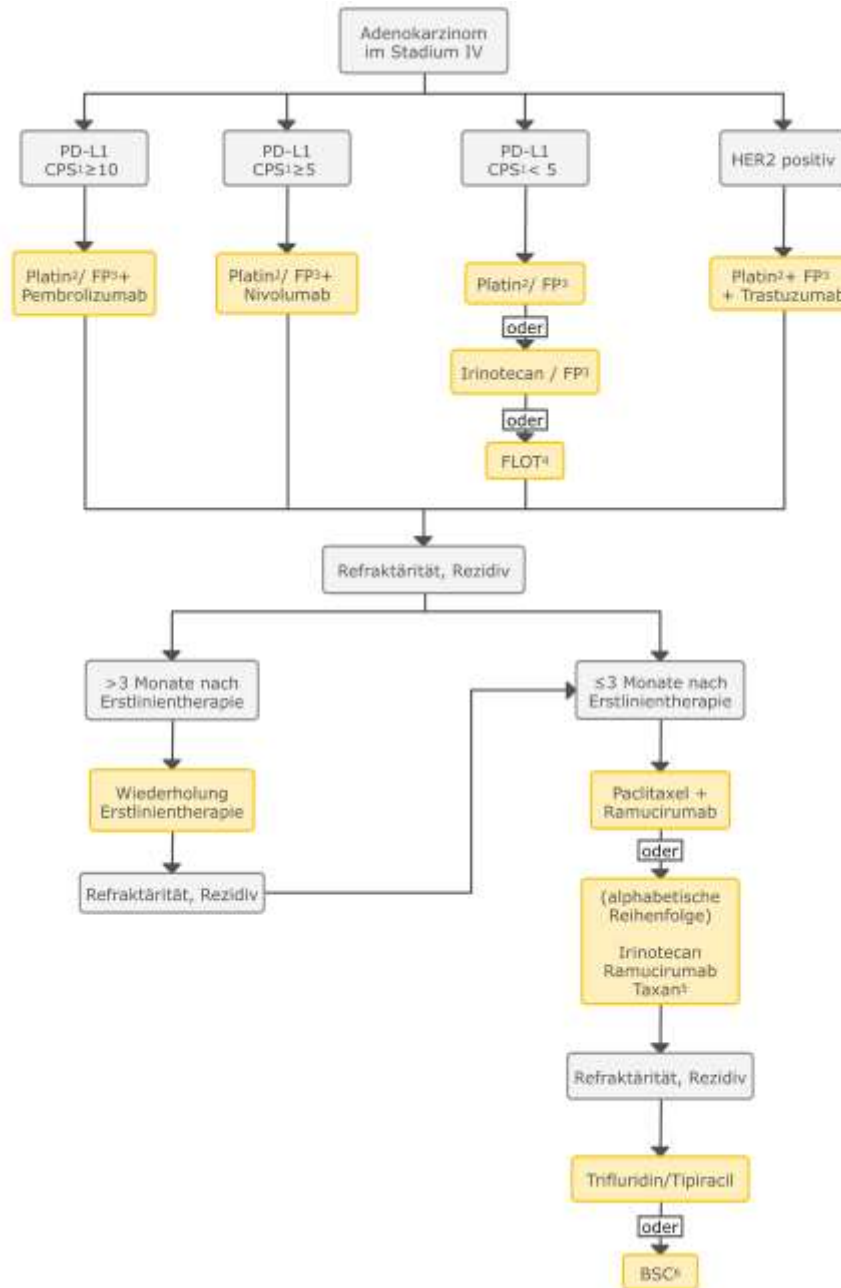
Shitara K et al. N Engl J Med 2020;382:2419-2430

Magenkarzinom / AEG (St.IV) – Einsatz Checkpoint-Inhibition

Checkpoint CheckMate 649 Studie: Nivolumab + Chemotherapie bei CPS > 5

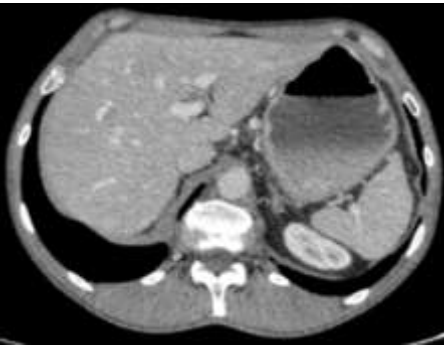


Therapie



Magenkarzinom - 4 klinische Fälle

1. Fall Mann, 49 J
starke
Bauchschmerzen, 10
kg Gewichtsverlust



ÖGD: dist. MagenCa
EUS: uT4N+
CT: cM0

Therapie

diagn. Laparoskopie
mit Ausschluss PC
4xFLOT - **OP** -
4xFLOT

2. Fall Frau, 40 J
seit 2 Jahren prog.
Bauchschmerzen



ÖGD: MagencorpusCa
EUS: ---
CT: cM1 (peritoneal);
Linitis plastica

Therapie

Her2/NEU negativ
(Score 0)
Therapie innerhalb
Studie: FOLFOX +
Nivolumab / Ipilimumab

3. Fall Mann, 51 J
Bluterbrechen vor 2
Wochen; Hb 4,5 g/dl
bei Aufnahme



ÖGD: MagenCa
EUS: uT3N+
CT: cM0

Therapie

neoadjuvante CTx
innerhalb Studie
4xFLOT +
Atezolizumab - **OP** -
4xFLOT +
Atezolizumab

4. Fall Mann, 33 J
pos.
Familienanamnese,
keine Symptome

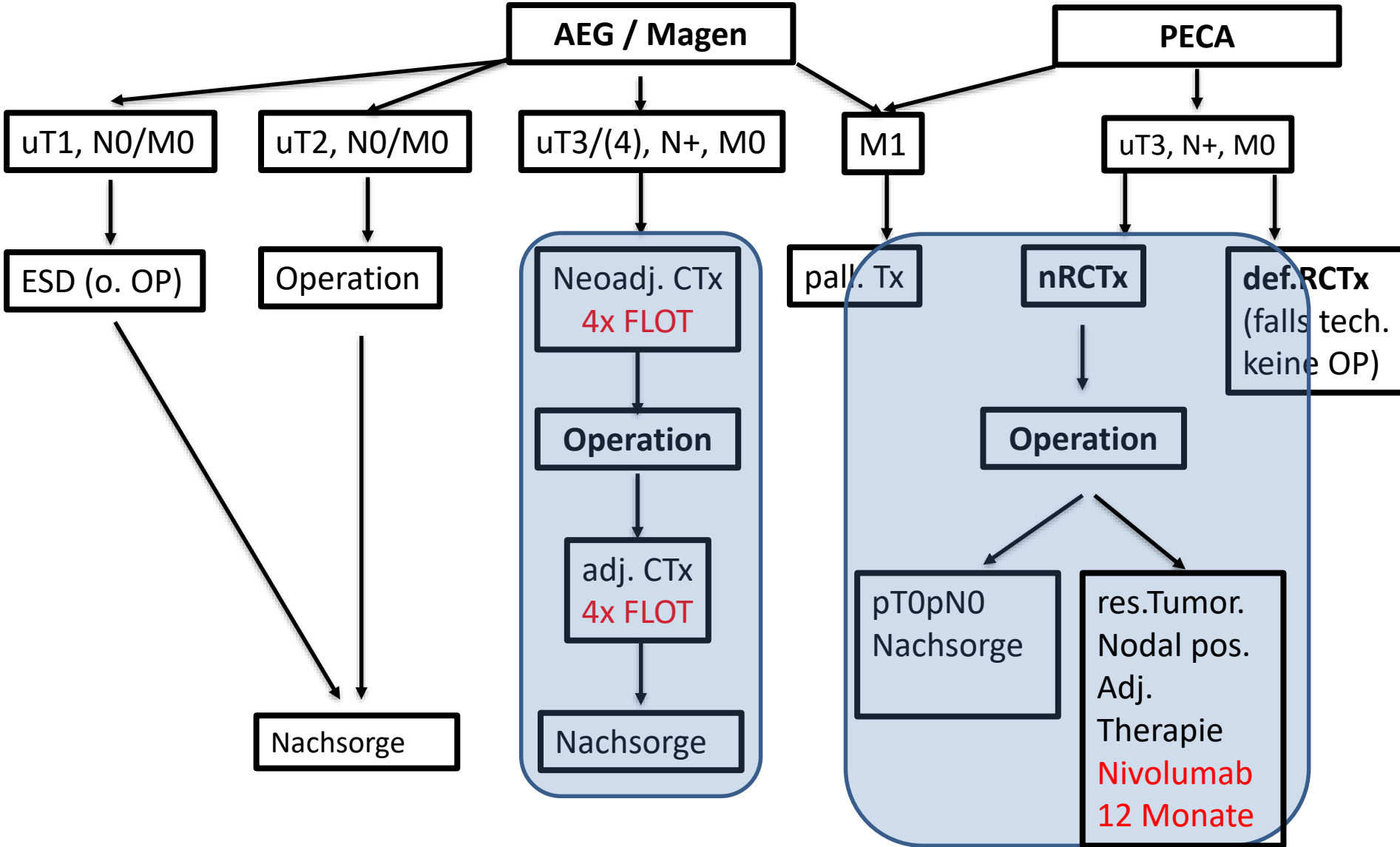


ÖGD: Normalbefund
Histo: SiegelringCa
mukosal
CT: Normalbefund

Therapie

Gastrektomie bei
CDH1-Mutation
pT1a, N0 (0/25),
L0, V0, R0

Perioperativer Standard: AEG/MagenCa und PECA Ösoph.



Zusammenfassung – „Take home message“

- Molekulare Diagnostik optimiert die Therapieempfehlung
- Frühkarzinome des Magens/Ösophagus können unter bestimmten Voraussetzungen endoskopisch reseziert werden
- Neoadjuvante Therapieverfahren stellen beim lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom einen etablierten multimodalen Therapieansatz dar
- In der palliativen Situation sind wirksame Therapieverfahren vorhanden, die Prognose bleibt weiterhin schlecht
- Patienten sollten wenn möglich in Studien therapiert werden

Vielen Dank!

Fragen?