

Kostenlose Teilnahme auf  cme-kurs.de

Update Immuntherapie beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Prof. Thorsten Götze, Frankfurt am Main; Prof. Sylvie Lorenzen, München; Prof. Albrecht. Stenzinger, Heidelberg

Zusammenfassung

Die Behandlung des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus (ESCC) hat sich durch den Einsatz von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) grundlegend verändert. In Kombination mit Chemotherapie oder als Monotherapie verbessern ICI signifikant das Überleben und sind heute integraler Bestandteil der Erst- und Zweitlinientherapie. Diese Fortbildung vermittelt praxisrelevante Einblicke in Studiendaten und Zulassungen, erläutert die Unterschiede zwischen den verfügbaren ICI und zeigt den Stellenwert von PD-L1 als Biomarker auf. Zudem werden Strategien zur Therapiewahl und zum Vorgehen bei Progression vorgestellt.

LERNZIELE

Am Ende dieser Fortbildung ...

- ✓ können Sie die epidemiologischen Grundlagen und klinischen Besonderheiten des ESCC einordnen,
- ✓ kennen Sie die aktuell zugelassenen ICI in der Erst- und Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen ESCC und deren jeweilige Zulassungskriterien,
- ✓ verstehen Sie den Wirkmechanismus und die Unterschiede der wichtigsten ICI (z. B. Nivolumab, Pembrolizumab, Tislelizumab, Toripalimab),
- ✓ wissen Sie, wie PD-L1 als prädiktiver Biomarker eingesetzt wird, und können die unterschiedlichen Scoring-Systeme (z. B. TC/TPS, CPS, TAP) korrekt interpretieren,
- ✓ sind Sie in der Lage, die Evidenz aus den zentralen Phase-III-Studien kritisch zu bewerten und für die Therapieentscheidung zu nutzen.

Teilnahmemöglichkeiten

Diese Fortbildung steht als Webinar-Aufzeichnung und zusätzlich als Fachartikel zum Download zur Verfügung. Die Teilnahme ist kostenfrei. Die abschließende Lernerfolgskontrolle kann nur online erfolgen. Bitte registrieren Sie sich dazu kostenlos auf: www.cme-kurs.de

Zertifizierung

Diese Fortbildung wurde nach den Fortbildungsrichtlinien der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz von der Akademie für Ärztliche Fortbildung in RLP mit 4 CME-Punkten zertifiziert (Kategorie I). Sie gilt für das Fortbildungszertifikat der Ärztekammern.



EINLEITUNG

Das Ösophaguskarzinom zählt weltweit zu den aggressivsten malignen Tumoren des Gastrointestinaltraktes. Trotz verbesserter Diagnostik und multimodaler Therapiekonzepte bleibt die Prognose ungünstig, da die meisten Patienten erst in einem fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert werden. In den letzten Jahren hat die Einführung von Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) die Systemtherapie grundlegend verändert. Besonders beim Ösophagus-Plattenepithelkarzinom (ESCC) konnten signifikante Überlebensvorteile erzielt werden, sodass ICI heute ein fester Bestandteil der Therapieempfehlungen der Leitlinien sind. Diese Fortbildung gibt einen umfassenden Überblick über aktuelle epidemiologische Daten, Biomarkerdiagnostik, zugelassene Immuntherapien und klinische Evidenz – mit besonderem Fokus auf die praktische Umsetzung im onkologischen Alltag.

EPIDEMIOLOGIE UND PROGNOSE DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS

Relevanz und Häufigkeit

Das Ösophaguskarzinom gehört zu den selteneren, prognostisch ungünstigsten malignen Tumorerkrankungen [1]. In Deutschland erkrankten im Jahr 2022 rund 7500 Personen an einem Ösophaguskarzinom, darunter 5736 Männer und 1782 Frauen [1]. Männer sind etwa dreimal häufiger betroffen als Frauen und erkranken im Mittel vier Jahre früher (68 vs. 72 Jahre) [1].

Die altersstandardisierte Inzidenz beträgt 8,8 pro 100.000 Männer und 2,2 pro 100.000 Frauen jährlich. Während die Erkrankungsraten bei Personen unter 60 Jahren leicht rückläufig sind, steigen sie im höheren Lebensalter weiter an [1].

Mortalität und Überleben

Das Ösophaguskarzinom zählt trotz seiner vergleichsweise geringen Inzidenz zu den relevanten onkologischen Todesursachen. Im Jahr 2022 verursachte es in Deutschland etwa 5900 Todesfälle – rund 3,6 % aller Krebstodesfälle bei Männern und 1,3 % bei Frauen [1].

Trotz therapeutischer Fortschritte bleibt die Prognose ungünstig:

- Rund 50 % der Patienten versterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung [2].
- Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt deutschlandweit bei nur etwa 25 % – deutlich niedriger als beim kolorektalen Karzinom (ca. 65 %) oder Prostatakarzinom (>90 %) [3].
- Über zwei Drittel der Tumoren befinden sich zum Diagnosezeitpunkt in einem fortgeschrittenen Stadium (UICC III bis IV) [3] (● **Abb. 1**).

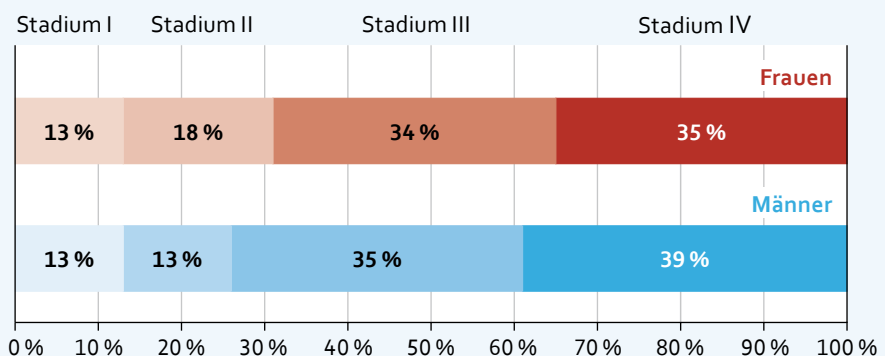


Abbildung 1

Verteilung der UICC-Stadien bei Erstdiagnose nach Geschlecht in Deutschland (2019 bis 2020) [3]

Die späte Diagnosestellung mit einem hohen Anteil fortgeschrittener Tumorstadien begrenzt die kurativen Therapieoptionen und trägt wesentlich zur hohen Mortalität bei [4].

Einordnung internationaler Überlebensdaten

Auch global ist die Prognose insgesamt ungünstig: Im Mittel liegt die 5-Jahres-Überlebensrate für Ösophaguskarzinome in vielen Auswertungen etwa im Bereich von 20 bis 26 %, allerdings mit ausgeprägten regionalen Unterschieden je nach Land, z. B. bis etwa 41 % (Jordanien) bzw. ca. 4 % (Indien) [5].

Registerdaten unterstreichen zudem die starke Abhängigkeit vom Erkrankungsstadium: Für die USA zeigen Auswertungen des National Cancer Institute 5-Jahres-Überlebensraten von etwa 49 % bei lokal begrenzter Erkrankung, ca. 28 % bei regionaler Ausbreitung und ungefähr 5 % bei Fernmetastasierung [6]. Über alle Stadien kombiniert liegt die 5-Jahres-Überlebensrate bei rund 22 % [6].

Für England werden stadienbezogene Überlebensraten von etwa 65 % (Stadium I), 30 % (Stadium II) und 20 % (Stadium III) angegeben; für Stadium IV sind in der Quelle statt 5-Jahres-Werten v. a. 4-Jahres-Überlebensdaten (ca. 5 %) verfügbar [7].

Globale Epidemiologie

Weltweit wurden 2022 rund 511.000 Neuerkrankungen und 445.000 Todesfälle durch Ösophaguskarzinome registriert [8]. Damit zählt die Erkrankung weiterhin zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen weltweit. Den größten Anteil trägt China mit etwa 44 % aller Fälle, gefolgt von Hochinzidenzregionen in Afrika und Asien (z. B. Malawi, Bangladesch, Mongolei) [8]. In diesen Regionen dominiert das Plattenepithelkarzinom (ESCC), getrieben durch Tabak- und Alkoholkonsum respektive Konservierung von Speisen, während in westlichen Industrienationen zunehmend das Adenokarzinom (EAC) auftritt – begünstigt durch Adipositas und gastroösophagealen Reflux [8].

Histologische Subtypen und Trends

Die beiden Hauptformen des Ösophaguskarzinoms sind das Plattenepithelkarzinom (ESCC) und das Adenokarzinom (EAC). Historisch dominierte das ESCC weltweit (90 bis 95 % aller Fälle) [9]. In westlichen Ländern ist seine Inzidenz jedoch rückläufig – insbesondere durch den Rückgang von Tabak- und Alkoholkonsum [10]. Parallel nahm das EAC kontinuierlich zu und ist seit den 2000er-Jahren in vielen westlichen Ländern der vorherrschende Subtyp [10]. In Entwicklungs- und Schwellenländern bleibt dagegen das ESCC weiterhin die häufigste histologische Variante.

Prognostische Unterschiede zwischen ESCC und EAC: Neben Stadium und Therapie beeinflusst auch der histologische Subtyp die Prognose. Für das Adenokarzinom (EAC) wird insgesamt weiterhin eine schlechte Prognose beschrieben; insbesondere bei fortgeschrittener Erkrankung liegen 5-Jahres-Überlebensraten häufig unter 20 %, wobei EAC in westlichen Ländern im Mittel teils etwas günstiger abschneidet als ESCC [11].

Für das Plattenepithelkarzinom (ESCC) werden nach Operation bei lokal fortgeschrittener Erkrankung 5-Jahres-Überlebensraten um etwa 25 % berichtet. Die Werte variieren je nach Kollektiv und Behandlungskonzept deutlich [12].

Regional kann sich das Muster umkehren: In asiatischen Kohorten werden für ESCC teils relativ bessere Überlebensraten berichtet, während in westlichen Ländern das EAC häufig leicht günstiger ausfällt [5].

SITUATION IN DEUTSCHLAND

Auch in Deutschland zeigt sich dieser Wandel: Bei Frauen überwiegt weiterhin das ESCC (54 %), während das EAC 34 % der Fälle ausmacht. Bei Männern liegt das EAC (49 %) inzwischen vor dem ESCC (41 %) [1] (● Abb. 2). Damit entspricht die nationale Verteilung weitgehend dem westeuropäischen Muster, bei dem das Adenokarzinom zunehmend dominiert.

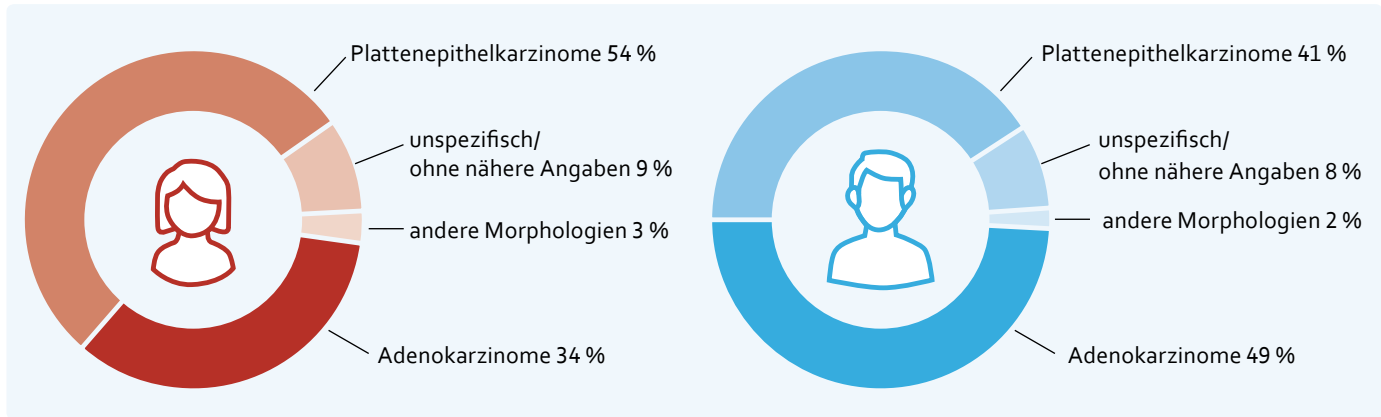


Abbildung 2

Verteilung der histologischen Subtypen beim Ösophaguskarzinom nach Geschlecht in Deutschland (2019 bis 2020) [1]

Die klare Unterscheidung von ESCC und EAC ist klinisch bedeutsam, da sich beide Subtypen in Risikofaktoren, Therapieansprechen und Prognose deutlich unterscheiden [13].

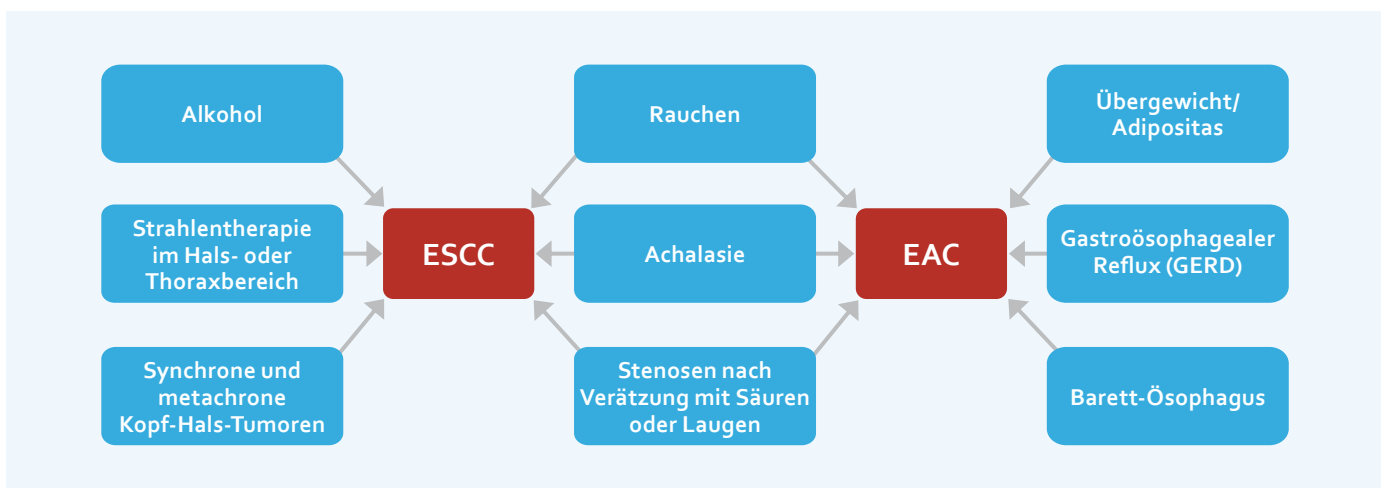
RISIKOFAKTOREN DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS

Ösophaguskarzinome entstehen auf dem Boden unterschiedlicher, teils überlappender Risikofaktoren. Rauchen, Achalasie sowie narbige Stenosen nach Verätzungen mit Säuren oder Laugen erhöhen das Risiko insbesondere für das ESCC, in geringerem Umfang auch für das EAC [4] (Abb. 3).

ESCC ist zusätzlich assoziiert mit Alkoholkonsum, einer vorausgegangenen Strahlentherapie im Hals- oder Thoraxbereich sowie synchronen oder metachronen Kopf-Hals-Tumoren. Weitere Risikofaktoren sind Infektionen mit dem Humanen Papillomvirus (HPV) und genetische Syndrome wie Bloom-Syndrom, Fanconi-Anämie oder Tylose – eine seltene autosomal-dominante palmoplantare Keratose, bei der bis zu 90 % der Betroffenen ein Ösophaguskarzinom entwickeln [2, 4, 14]. EAC entsteht hingegen bevorzugt bei Übergewicht und Adipositas, chronischer gastroösophagealer Refluxerkrankung (GERD) und Barrett-Ösophagus [4] (● Abb. 3).

Abbildung 3

Risikofaktoren für die Entstehung von ESCC und EAC [4]



UNTERSCHIEDUNG VON ESCC UND EAC

Die Differenzierung zwischen ESCC und EAC erfolgt anhand von Lokalisation, Morphologie und Histologie und biologischem Verhalten:

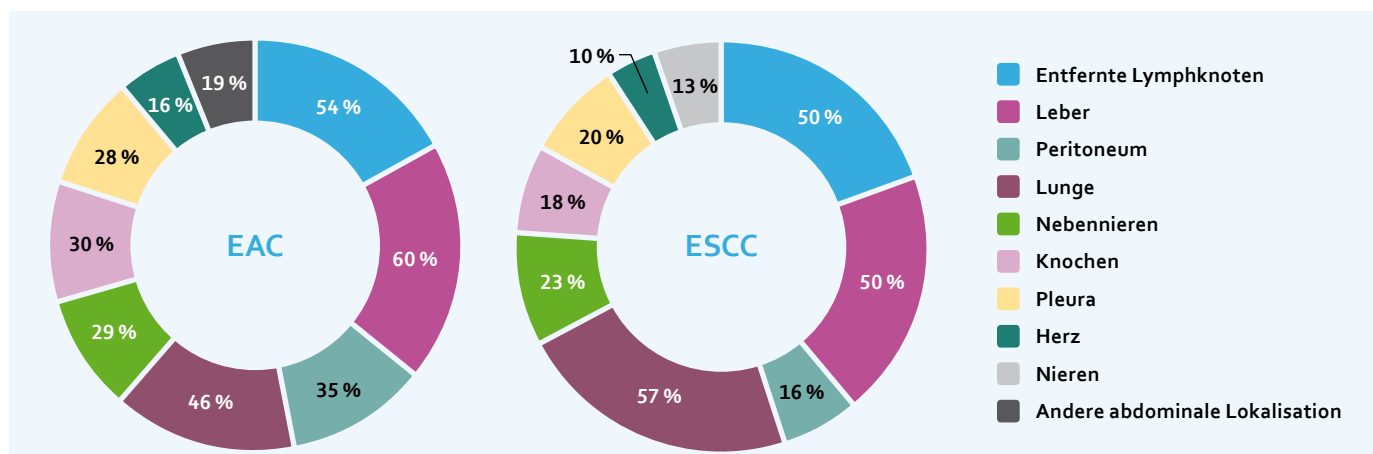
- **Lokalisation:** ESCC treten typischerweise im oberen und mittleren Drittel des Ösophagus auf, EAC fast ausschließlich im distalen Drittel am gastroösophagealen Übergang [15].
- **Endoskopie:** ESCC imponieren meist als ulzerierte, exophytische oder stenosierende Läsionen, während EAC eher flach wachsen und häufig mit einer Barrett-Metaplasie oder sichtbaren Z-Linie assoziiert sind [4].
- **Histopathologie:** Die definitive Diagnose erfolgt durch die mikroskopische Untersuchung von Biopsaten. Hierbei wird zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinom nach WHO klassifiziert; Grading und Invasionstiefe sind obligatorisch anzugeben, da sie Therapie und Prognose bestimmen [15].

Bei unklarem oder undifferenziertem Befund kann eine immunhistochemische Zusatzfärbung (z. B. p63, Zytokeratine, Mucinmarker) zur weiteren Differenzierung und zum Ausschluss seltener Subtypen oder Metastasen beitragen [4].

Ein weiterer Unterschied betrifft das Metastasierungsmuster: In einer großen retrospektiven Autopsiestudie mit 599 Patienten zeigten sich deutliche Unterschiede zwischen beiden Tumortypen [16]: Beim ESCC traten Metastasen am häufigsten in der Lunge (57 %), Leber (50 %) und in entfernten Lymphknoten (50 %) auf. Beim EAC fanden sich bevorzugt Lebermetastasen (60 %), Lymphknotenmetastasen (54 %) und Lungenmetastasen (46 %). Darüber hinaus entwickelten Patienten mit ESCC signifikant seltener Peritoneal- und Knochenmetastasen als solche mit EAC [16] (■ Abb. 4).

Abbildung 4

Metastasierungsmuster bei Patienten mit EAC und ESCC [16]



SYMPTOME DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS

Frühkarzinome des Ösophagus verlaufen in der Regel asymptomatisch und werden häufig zufällig entdeckt. Mit zunehmendem Tumorwachstum treten charakteristische Symptome auf, die den fortschreitenden Charakter der Erkrankung widerspiegeln [2, 14].

Leitsymptom ist die progrediente Dysphagie, die zunächst bei fester Nahrung auftritt und sich mit zunehmender Lumeneinengung auch auf Flüssigkeiten ausweit. Bei einigen Patienten besteht zusätzlich eine Odynophagie, die für die Betroffenen sehr belastend sein kann [2, 14].

Begleitend treten oft Appetitlosigkeit und ungewollter Gewichtsverlust auf – bedingt durch die eingeschränkte Nahrungsaufnahme und den erhöhten Energiebedarf des Tumors. Weitere mögliche Symptome sind ein frühes Sättigungsgefühl, Übelkeit, rezidivierendes Erbrechen, thorakale Schmerzen und Zeichen einer gastrointestinalen Blutung bis hin zur Anämie [2]. Bei Infiltration des Nervus laryngeus recurrens kann es zu Heiserkeit kommen – ein Hinweis auf eine fortgeschrittene Tumorausdehnung [14] (● Abb. 5).

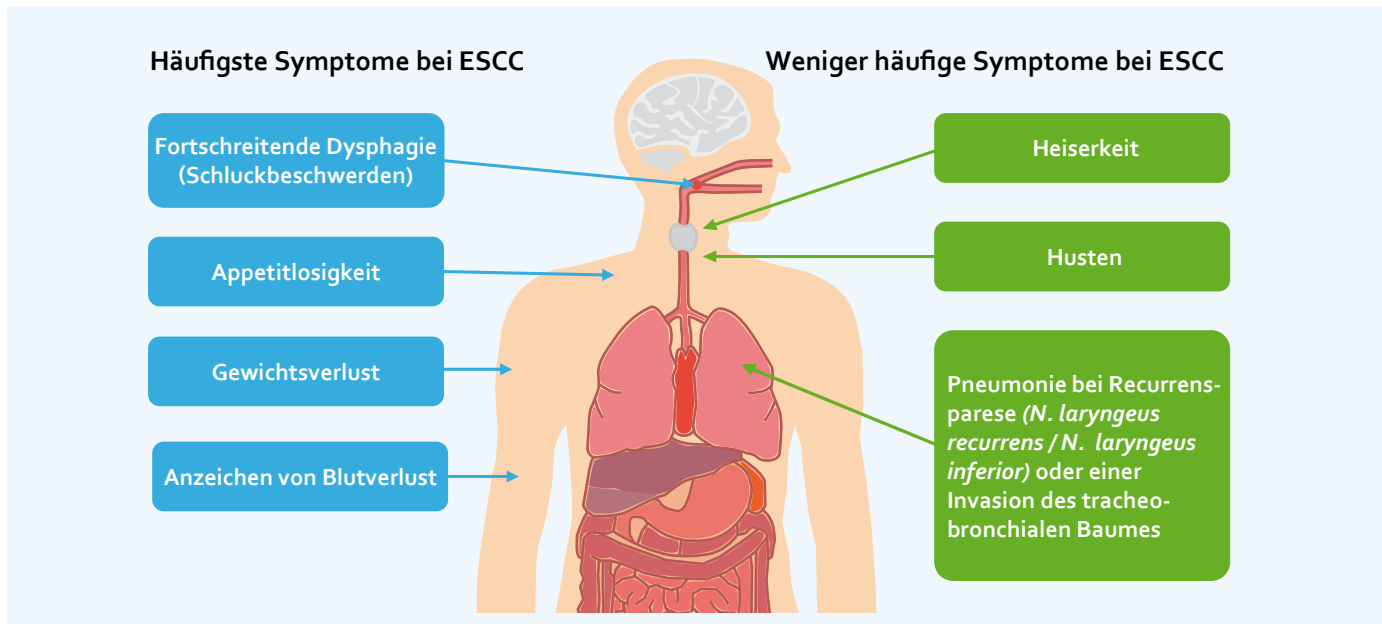


Abbildung 5
Klinische Merkmale des ESCC
[17, 18]

Die genannten Symptome treten meist erst auf, wenn etwa zwei Drittel des Ösophaguslumens verlegt sind oder Metastasen vorliegen [2]. Metaanalysen zeigen, dass Dysphagie, Gewichtsverlust und Anämie zwar spezifisch, jedoch wenig sensitiv für die Früherkennung sind [19].

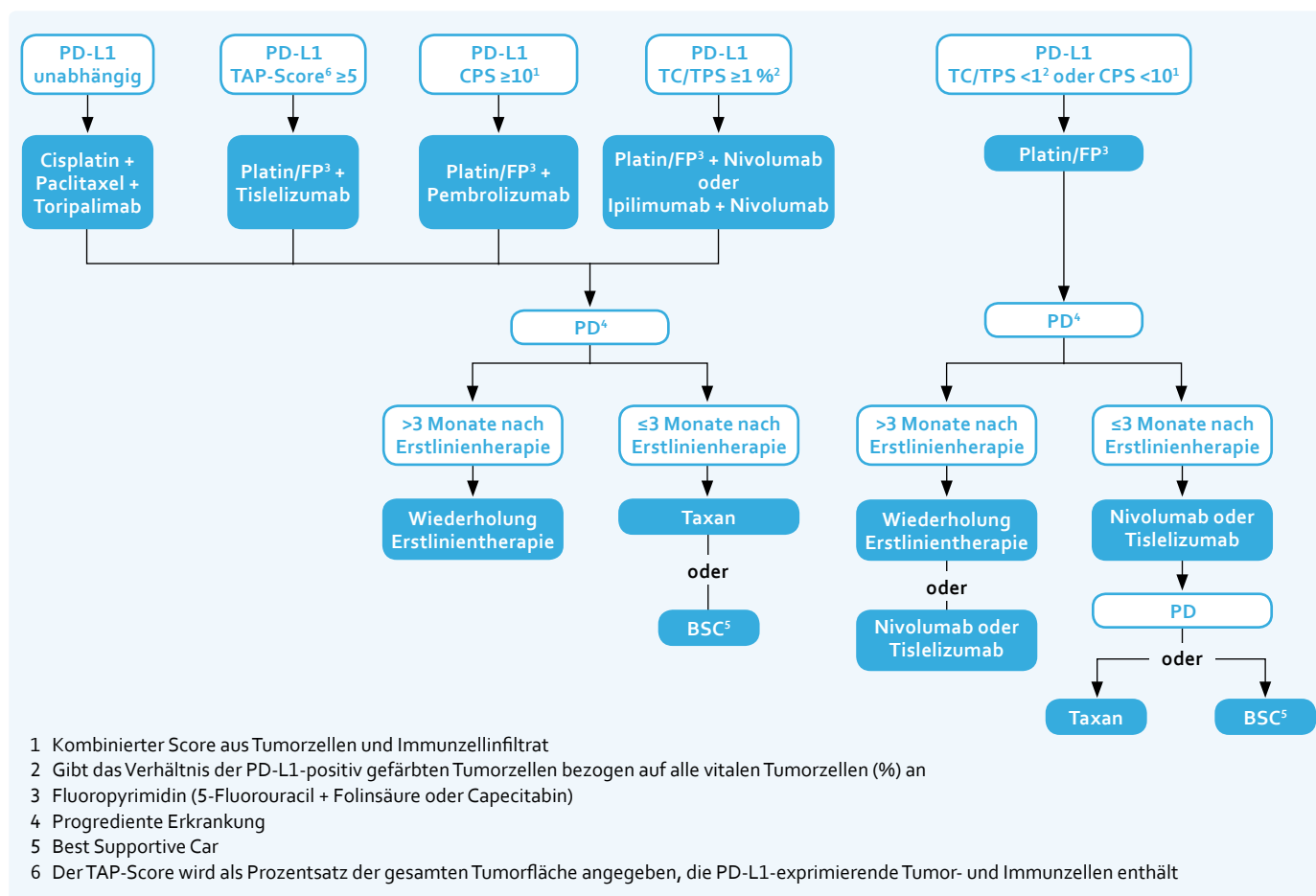
DIAGNOSTISCHES VORGEHEN

Patienten mit neu aufgetretener Dysphagie, gastrointestinaler Blutung, mit rezidivierendem Erbrechen, Aspiration, Dyspepsie, Appetitlosigkeit oder ungewolltem Gewichtsverlust sollten frühzeitig einer Endoskopie (ÖGD) zugeführt werden [4].

Die hochauflösende Videoendoskopie gilt als Goldstandard in der Diagnostik von Neoplasien des oberen Gastrointestinaltraktes, da sie die höchste Sensitivität und Spezifität aufweist. Nach internationaler „Good Clinical Practice“-Konvention ist die frühzeitige Endoskopie mit Biopsieentnahme bei entsprechenden Alarmsymptomen ausdrücklich empfohlen [4].

SYSTEMISCHE BEHANDLUNGSKONZEPTE BEIM FORTGESCHRITTENEN ESCC

Beim fortgeschrittenen oder metastasierten ESCC besteht seit Jahren der Therapiestandard in der Erstlinie aus einer Kombination eines Platin-Fluoropyrimidin-(FP-)Regimes mit einem Immuncheckpoint-Inhibitor (ICI) wie Pembrolizumab oder Nivolumab – allerdings nur bei nachgewiesener „programmed death ligand 1“- (PD-L1-)Expression [15, 20]. Bei fehlender oder niedriger PD-L1-Expression wird nach wie vor primär eine Chemotherapie (CT) empfohlen [2, 4, 15, 21]. Für Patienten mit hoch PD-L1-exprimierendem ESCC, die in der palliativen Situation für eine Chemotherapie nicht geeignet sind oder diese ablehnen, kann das duale ICI-Regime aus Nivolumab plus Ipilimumab eine Alternative sein [2, 15, 21] (Abb. 6).



Durch die jüngsten Zulassungen weiterer PD-1-Inhibitoren haben sich die systemischen Behandlungsoptionen nun deutlich erweitert. Mit Tislelizumab steht seit November 2024 ein weiterer PD-1-Inhibitor zur Verfügung, der in den aktuellen Leitlinien als Erstlinienoption ab einem TAP-Score von 5 % empfohlen wird und die bisherigen PD-L1-abhängigen chemoimmuntherapeutischen Regime ergänzt [2, 21] (Abb. 6).

Ein besonders wichtiger Fortschritt ergibt sich durch die Einführung von Toripalimab: Erstmals wird im Update der Onkopedia-Leitlinie eine Kombination aus Immuntherapie und Chemotherapie unabhängig vom PD-L1-Status empfohlen [2]. Toripalimab in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel stellt damit eine neue Erstlinienoption dar, die für alle geeigneten Patienten eingesetzt werden kann – unabhängig davon, ob eine PD-L1-Expression vorliegt oder nicht [2] (● Abb. 6).

Für Patienten mit ESCC, deren Erkrankung nach einer Erstlinienbehandlung progredient ist, kommen – abhängig von der Vortherapie – entweder PD-1-Inhibitoren (wenn zuvor keine Immuntherapie erfolgte) oder klassische Chemotherapeutika wie Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan zum Einsatz [2, 21]. Mehr zur Zweitlinientherapie in einem späteren Abschnitt dieser Fortbildung.

BEDEUTUNG DES BIOMARKERS PD-L1 BEIM FORTGESCHRITTENEN ESCC

Bei etwa 40 bis 60 % der Patienten mit fortgeschrittenem ESCC ist eine erhöhte PD-L1-Expression nachweisbar [22, 23]. Die Expression von PD-L1 ist derzeit der etablierteste prädiktive Biomarker zur Beurteilung der Ansprechwahrscheinlichkeit auf Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) [24].

Bei allen Patienten, die für eine Erstlinientherapie mit ICI in Betracht kommen, soll die PD-L1-Expression vor Beginn einer palliativen Systemtherapie durch Immunhistochemie (IHC) bestimmt werden. Das Testergebnis dient als Grundlage für

Abbildung 6

Algorithmus für die Therapie des ESCC im Stadium IV gemäß Onkopedia-Leitlinie (Oktober 2025) [2]

die Therapieentscheidung, da mehrere zugelassene ICI (z. B. Nivolumab, Pembrolizumab, Tislelizumab) eine bestimmte PD-L1-Expression als Voraussetzung für ihren Einsatz verlangen. Eine Ausnahme bildet Toripalimab, das unabhängig vom PD-L1-Status eingesetzt werden kann [2, 15, 21].

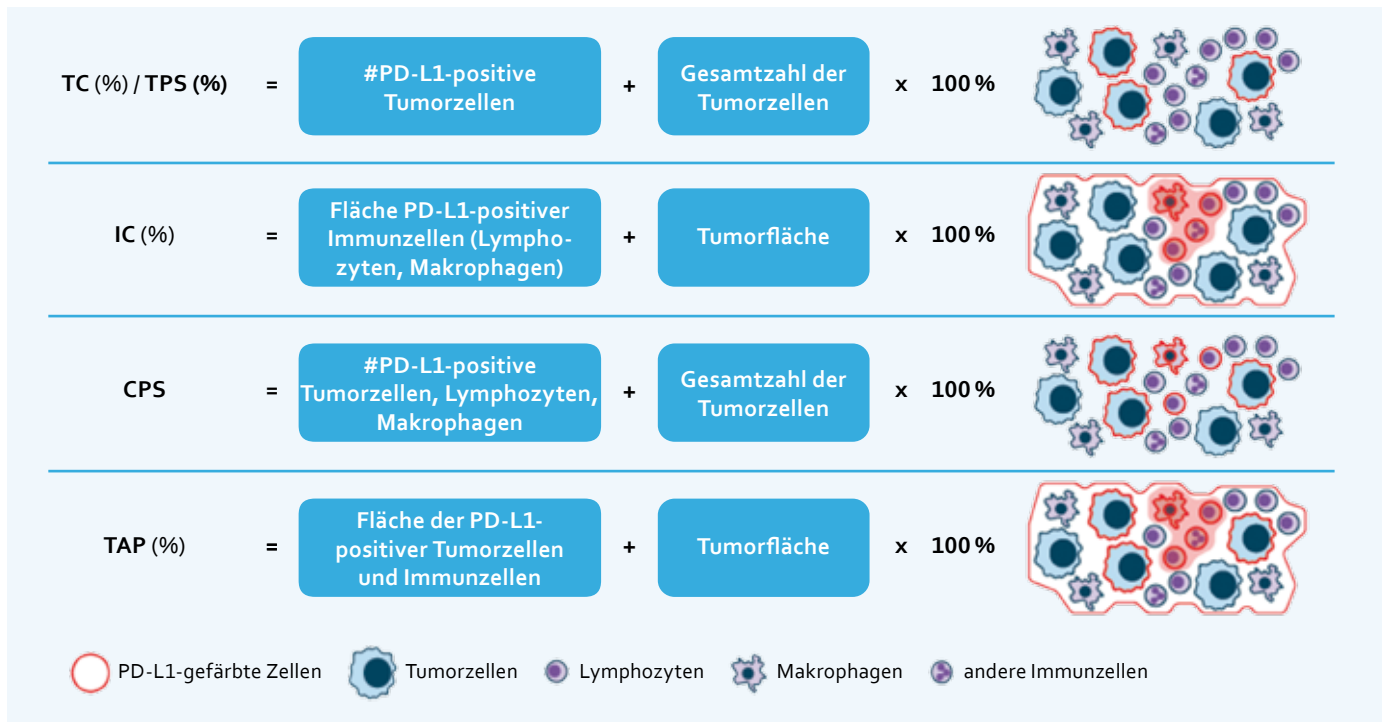


Abbildung 7

Definition der verschiedenen PD-L1-Scorings; modifiziert nach [25, 26]

Abkürzungen
 TC/TPS = Tumor Cell oder Tumor Proportion Score
 IC = Immune Cell Score
 CPS = Combined Positive Score
 TAP = Tumor Area Positivity

BEWERTUNGSSYSTEME DER PD-L1-EXPRESSION

Die PD-L1-Expression wird in der Pathologie mithilfe unterschiedlicher, teils therapiespezifischer Scoring-Systeme quantifiziert [20]. Diese sind in der folgenden Abbildung zusammengefasst (■ Abb. 7).

PRAXISRELEVANTE ASPEKTE DER BEFUNDUNG

In der täglichen Routine geben viele pathologische Labore in Deutschland beim ESCC alle verfügbaren PD-L1-Scores (TC/TPS, CPS, TAP-Score) im Befund an, auch wenn die klinische Fragestellung dies nicht ausdrücklich verlangt. Der Grund: Häufig ist dem Pathologen zum Zeitpunkt der Untersuchung nicht bekannt, welcher ICI konkret geplant oder welcher Score für die spätere Therapieentscheidung relevant sein wird. Um eine möglichst umfassende und klinisch nutzbare Befundlage zu schaffen, wird daher ein „inklusive“ Ansatz gewählt, bei dem alle relevanten Scoring-Systeme parallel berichtet werden. So stehen die Ergebnisse für jede potenzielle Therapieoption unmittelbar zur Verfügung, ohne dass eine erneute Testung erforderlich ist.

Herausforderungen in der Interpretation

Die Bewertung der PD-L1-Expression bleibt komplex und wird durch mehrere Einflussfaktoren bestimmt:

■ Semiquantitatives Scoring:

Das PD-L1-Scoring ist semiquantitativ und stark von der Erfahrung sowie der Schulung des Pathologen abhängig. Eine konsistente Befundung erfordert eine fundierte Expertise im Umgang mit unterschiedlichen Assays und Bewertungsalgorithmen [27].

- **KI-gestützte Auswertung:**
Quantitative, KI-basierte Scoring-Modelle können die technische Genauigkeit der Auswertung verbessern, zeigen bislang jedoch keinen nachgewiesenen Vorteil hinsichtlich der prädiktiven Aussagekraft für das Therapieansprechen [27].
- **Räumliche Heterogenität:**
Die PD-L1-Expression weist eine räumliche Heterogenität innerhalb des Tumors auf. Diese erschwert die Beurteilung und kann den tatsächlichen Expressionsstatus nur unvollständig widerspiegeln. Daher sollte, wenn möglich, die Untersuchung mehrerer Tumorareale erfolgen [28]. Die aktualisierten ESMO-Leitlinien empfehlen beim Ösophaguskarzinom die Entnahme mehrerer endoskopischer Biopsien (≥6), um ausreichend Material für histologische und molekulare Analysen zu gewährleisten [20, 21].
- **Dynamische Expression:**
PD-L1 ist ein dynamischer Biomarker, dessen Expression sich im Verlauf der Erkrankung und in Abhängigkeit von vorausgegangenen Therapien verändern kann. Daher sollte eine erneute PD-L1-Testung im Krankheitsverlauf – insbesondere bei Progression – in Erwägung gezogen werden [29].
- **Unterschiedliche Assays und Cut-offs:**
Assays, Scoring-Systeme und Cut-off-Werte unterscheiden sich zwischen den einzelnen Wirkstoffen und müssen bei der Interpretation berücksichtigt werden [24, 30].

Eine enge Abstimmung zwischen Pathologie und Onkologie ist daher essenziell, um sicherzustellen, dass der jeweils validierte Assay und das korrekte Bewertungssystem für die geplante Therapie angewendet werden.

I. PALLIATIVE ERSTLINIENTHERAPIE BEIM FORTGESCHRITTENEN ESCC

Die Behandlung des fortgeschrittenen, inoperablen oder metastasierten ESCC hat sich in den letzten Jahren maßgeblich weiterentwickelt. Insbesondere die Kombination einer klassischen platinhaltigen Chemotherapie mit einem ICI hat in mehreren Phase-III Studien signifikante Überlebensvorteile gezeigt [31–34]. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über die ICI-Kombinationstherapien, die bis Ende 2025 im fortgeschrittenen ESCC europaweit für die Erstlinientherapie zugelassen sind (● Tab. 1).

Tabelle 1
In Deutschland zugelassene Immuntherapien für die Erstlinienbehandlung von Patienten mit inoperablem, rezidivierendem oder metastasiertem ESCC (Stand November 2025)
Abkürzungen
CPS = Combined Positive Score
CT = Chemotherapie
PD-L1 = Programmed Death-Ligand 1
TAP = Tumor Area Positivity
TC = Tumor Cell Score

Immuncheckpoint-Inhibitor	Zugelassen in Kombination	PD-L1-Cut-off	EMA-Zulassung*	Zulassungsstudie
Pembrolizumab	Platin-Fluoropyrimidin-(FP)-basierte CT	CPS ≥10 %	März 2024 [35]	KEYNOTE-590 [31]
Nivolumab	FP-basierte CT	TPS ≥1 %	April 2022 [36]	CheckMate-648 [32]
Nivolumab	Ipilimumab	TPS ≥1 %	April 2022 [36]	CheckMate-648 [32]
Tislelizumab	Platin-basierte CT	TAP ≥5 %	Nov. 2024 [37]	RATIONALE-306 [33]
Toripalimab	Cisplatin + Paclitaxel	PD-L1-unabhängig	Sept. 2024 [38]**	JUPITER-06 [34]
* Vorherige Zulassungen für die Monotherapie nach Vorbehandlung (z. B. Pembrolizumab, Nivolumab, Tislelizumab) erfolgten in früheren Jahren und gelten für spätere Therapielinien.				
** Toripalimab ist in Deutschland seit Januar 2026 verfügbar.				

STUDIENERGEBNISSE IN DER ERSTLINIENTHERAPIE MIT ICI BEIM ESCC

Die nachfolgende Übersicht mit den wichtigsten Fakten zur Wirksamkeit und Sicherheit beschränkt sich auf die Erstlinientherapie bei ESCC – mit einem kurzen Fokus auf die etablierten ICI und einem ausführlicheren Blick auf die beiden zuletzt zugelassenen Substanzen Tislelizumab und Toripalimab.

Pembrolizumab in Kombination mit einer platinhaltigen/Fluoropyrimidin basierten Chemotherapie zeigte in der Phase-III-Studie KEYNOTE 590 bei Patienten mit ESCC und einem PD L1 CPS ≥ 10 eine Verlängerung des medianen Gesamtüberlebens (mOS) auf 13,9 Monate vs. 8,8 Monate; Hazard Ratio (HR): 0,57; $p < 0,0001$ unter Chemotherapie allein. Bei allen Patienten mit ESCC betrug das mOS 12,6 Monate vs. 9,8 Monate; HR: 0,72; $p < 0,0001$ [31] (Tab. 2). In der explorativen Analyse zeigte sich kein Nutzen durch die Zugabe von Pembrolizumab zur Chemotherapie bei Patienten mit PD-L1 < 10 .

Aktuelle Langzeitanalysen der KEYNOTE 590-Studie berichten eine anhaltende Verbesserung des Gesamtüberlebens für Pembrolizumab plus Chemotherapie auch nach mehr als fünf Jahren Follow-up [39]. In der Gesamtpopulation der ESCC-Patienten lag das mOS in der Pembrolizumab-Gruppe weiterhin bei 12,7 Monaten gegenüber 9,8 Monaten unter alleiniger Chemotherapie (HR: 0,70). Der Überlebensvorteil war zudem bei Patienten mit ESCC und einem CPS ≥ 10 besonders ausgeprägt; hier blieb das mOS bei 13,6 Monaten (Pembrolizumab) vs. 8,8 Monaten (Kontrollarm, HR: 0,58) [39].

Nivolumab wurde in der dreiarmligen Phase-III-Studie CheckMate 648 bei Patienten mit fortgeschrittenem ESCC untersucht, die randomisiert entweder Nivolumab plus Chemotherapie, Nivolumab plus Ipilimumab oder nur Chemotherapie erhielten. Die Studie war nicht darauf ausgelegt, die Arme Nivolumab plus Chemotherapie und Nivolumab plus Ipilimumab direkt miteinander zu vergleichen, sondern jeden Arm separat mit der Chemotherapie allein zu vergleichen. Das mOS war bei Nivolumab plus Chemotherapie günstiger als bei Chemotherapie allein (13,2 vs. 10,7 Monate; HR: 0,74; $p = 0,002$) und bei Nivolumab plus Ipilimumab günstiger als bei Chemotherapie (12,7 vs. 10,7 Monate; HR: 0,78; $p < 0,01$). Bei ESCC-Patienten mit PD-L1 TC $\geq 1\%$ zeigte sich ein signifikanter Überlebensvorteil sowohl für

Tabelle 2

Wirksamkeitsdaten der zugelassenen Immuntherapien in der Erstlinie beim fortgeschrittenen ESCC

Abkürzungen

CPS = Combined Positive Score

CT = Chemotherapie

ESCC = Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

HR = Hazard Ratio

mOS = medianes Gesamtüberleben

PD-L1 = Programmed Death Ligand 1

TAP = Tumor Area Positivity

TC = Tumor Cell Score

TPS = Tumor Proportion Score

Studie	Behandlungsarme	ESCC Populationen- PD-L1-Status	HR mOS (vs. CT)	Δ mOS (vs. CT)
KEYNOTE-590 (n = 749, global) [31]	Pembrolizumab + CT ^a	Alle Patienten	0,72	+ 2,8 Monate
	vs. Placebo + CT ^a	CPS ≥ 10	0,57	+ 5,1 Monate
CheckMate 648 (n = 970, global) [32]	Nivolumab + CT ^a	Alle Patienten	0,74	+ 2,5 Monate
	vs. Placebo + CT ^a	TPS ≥ 1 %	0,54	+ 6,3 Monate
	Nivolumab + Ipilimumab	Alle Patienten	0,78	+ 2,0 Monate
	vs. Placebo + CT	TPS ≥ 1 %	0,64	+ 4,6 Monate
RATIONALE-306 (n = 649, global) [33, 43, 44]	Tislelizumab + CT ^b	Alle Patienten	0,70	+ 6,6 Monate [33, 34]
	vs. Placebo + CT ^b	TAP ≥ 5 %	0,61	+ 9,1 Monate [43]
JUPITER-06 (n = 514, China) [34]	Toripalimab + CT ^c vs. Placebo + CT ^c	Alle Patienten	0,59	+ 6,0 Monate
		CPS ≥ 10	0,64	
		CPS ≤ 10	0,61	
		TPS ≥ 1 %	0,61	
		TPS ≤ 1 %	0,63	
^a Cisplatin + 5FU				
^b CT nach Wahl des Prüfarztes: Cisplatin (oder Oxaliplatin) + 5-FU oder Capecitabin oder Paclitaxel				
^c Cisplatin + Paclitaxel				

Nivolumab plus Chemotherapie (mOS: 15,4 vs. 9,1 Monate; HR: 0,54; $p < 0,001$) als auch für die ICI-Kombination aus Nivolumab plus Ipilimumab (13,7 vs. 9,1 Monate; HR: 0,64; $p = 0,001$) (■ **Tab. 2**).

Auch in den Langzeitanalysen der CheckMate-648-Studie bestätigt sich die anhaltende Überlegenheit beider immuntherapiebasierten Regime gegenüber einer alleinigen Chemotherapie beim fortgeschrittenen ESCC [40, 41]. Dies gilt besonders für Patienten mit PD-L1 TC ≥ 1 %, bei denen die 60-Monats-OS-Raten bei 12 % (Nivolumab plus Chemotherapie), 18 % (Nivolumab plus Ipilimumab) und 13 % (Chemotherapie allein) lagen und damit die langfristige Wirksamkeit der Immuntherapieansätze unterstreichen [42].

Hinweis: Die in Tabelle 2 aufgeführten Wirksamkeitsdaten sind nicht für einen direkten Wirkstoffvergleich geeignet, da sie aus unterschiedlichen Studien mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen und Patientenkollektiven resultieren. Es gibt weitere Populationen und Cut-offs, die untersucht wurden.

TISLELIZUMAB

Wirkmechanismus

Tislelizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper gegen PD-1, der gezielt modifiziert wurde, um die Bindung an Fc γ -Rezeptoren auf Makrophagen zu minimieren. Dadurch wird das Risiko einer Makrophagen-vermittelten Eliminierung PD-1-exprimierender, antitumoral aktiver T-Zellen reduziert. Dies soll die Effektivität der T-Zell-vermittelten Tumorabwehr unterstützen.

Tislelizumab blockiert kompetitiv PD-1 sowie die Liganden PD-L1 und PD-L2 mit hoher Affinität, was eine effiziente Reaktivierung zytotoxischer T-Zellen ermöglicht [45].

Klinische Evidenz – RATIONALE-306-Studie

In der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie RATIONALE-306 wurden 649 Patienten mit unbehandeltem, lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem ESCC untersucht. Die Kombination aus Tislelizumab und platinbasierter Chemotherapie führte im Vergleich zur Chemotherapie allein zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens [33]:

- **Medianes Gesamtüberleben (mOS):** 17,2 Monate vs. 10,6 Monate (HR: 0,70; 95%-KI: 0,59–0,83; $p < 0,0001$) (Tab. 2)
- **Progressionsfreies Überleben (mPFS):** 7,4 Monate vs. 5,6 Monate (HR: 0,62; 95%-KI: 0,52–0,75; $p < 0,0001$)
- **Objektive Ansprechrates (ORR):** 61,2% vs. 38,5%

In der Primärpublikation von Xu et al. (2023) war der TAP- $\geq 5\%$ -Cut-off weder Teil der primären Endpunkte noch der vorab spezifizierten Subgruppenanalysen. Die EMA-Zulassung im November 2024 beschränkt sich jedoch auf Patienten, deren Tumoren eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von ≥ 5 % aufweisen [37]. Die regulatorisch relevante TAP- $\geq 5\%$ -Auswertung wurde erst in späteren Post-hoc-Analysen separat berichtet und publiziert [43, 44].

Nach einem Follow-up von rund 45 Monaten (Datenschnitt 22. August 2024) betrug das mOS unter Tislelizumab plus Chemotherapie 19,1 Monate bei Patienten mit einem Tumor-PD-L1-TAP-Score ≥ 5 % und war damit deutlich länger als im Kontrollarm (10,0 Monate). Die Hazard Ratio (HR) für das Gesamtüberleben lag in dieser Subgruppe bei 0,61, was einer 39%igen Reduktion des Sterberisikos gegenüber Placebo plus Chemotherapie entspricht [43] (Tab. 2).

Das **Sicherheitsprofil** von Tislelizumab plus Chemotherapie entsprach weitgehend dem der Chemotherapie allein. Die häufigsten während der Behandlung aufgetretenen Nebenwirkungen (TEAE) des Grades 3 bis 4 im Tislelizumab- bzw. Placeboarm waren Neutropenie (30,9 % vs. 31,0 %), Anämie (12,2 % vs. 12,9 %) und Leukopenie (11,3 % vs. 15,7 %); immunvermittelte Nebenwirkungen ($\geq$ Grad 3) traten bei 9,6 % vs. 1,6 % auf. Neue Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet [33]. Die mediane Behandlungsdauer war im Tislelizumab-Arm länger (6,3 Monate vs. 5,0 Monate). Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen traten bei 12,6 % vs. 6,9 % der Patienten auf; insgesamt beendeten 35,2 % vs. 22,2 % jegliche Studienmedikation infolge von TEAE [33].

Flexible Wahl des Chemotherapie-Backbones

Im Rahmen seiner Zulassung kann Tislelizumab sowohl mit einer platinbasierten Chemotherapie in Kombination mit einem Taxan als auch mit einem Fluoropyrimidin eingesetzt werden [37]. In der Zulassungsstudie RATIONALE-306 war die Wahl des Chemotherapie-Backbones ausdrücklich als ärztliche Entscheidung im Studiendesign vorgesehen [33]. Damit stehen beide Optionen auch im klinischen Alltag zur Verfügung und ermöglichen eine flexible Anpassung an patientenindividuelle Faktoren wie Komorbiditäten und Verträglichkeit.

TORIPALIMAB

Wirkmechanismus

Toripalimab ist ein gegen PD-1 gerichteter humanisierter monoklonaler IgG4-Antikörper. Er zeichnet sich durch eine besonders hohe Bindungsaffinität und ein mechanistisch differenziertes Bindungsmuster im Vergleich zu anderen PD-1-Inhibitoren aus. Präklinische Untersuchungen zeigen eine etwa zwölfmal höhere Bindungsaffinität zu PD-1 im Vergleich zu Pembrolizumab [46].

Toripalimab bindet bevorzugt an die FG-Schleife des PD-1-Rezeptors und blockiert dadurch effektiv die Interaktion mit PD-L1 und PD-L2. Dies führt zu einer stabileren und länger anhaltenden Rezeptorblockade („lange Rezeptorverweildauer“) und einer verstärkten T-Zell-Aktivierung durch reduzierte Rekrutierung der negativen Regulatoren SHP1 und SHP2 [46, 47].

Klinische Evidenz – JUPITER-06-Studie

In der multizentrischen, randomisierten Phase-III-Studie JUPITER-06 wurden 514 chinesische Patienten mit unbehandeltem, fortgeschrittenem ESCC untersucht. Die Kombination aus Toripalimab plus Cisplatin plus Paclitaxel führte im Vergleich zur Chemotherapie allein zu einer signifikanten Verbesserung der Wirksamkeit [34]:

- **Medianes Gesamtüberleben (mOS, primäre Analyse):** 17,0 Monate vs. 11,0 Monate (HR: 0,58; 95%-KI: 0,43–0,78; $p = 0,0004$) (Tab. 2)
- **Medianes progressionsfreies Überleben (mPFS):** 5,7 Monate vs. 5,5 Monate (HR: 0,58; 95%-KI: 0,46–0,74; $p < 0,0001$)
- **Objektive Ansprechrate (ORR):** 69,3 % vs. 52,1 % ($p < 0,0001$)

In der **finalen Analyse**, wie sie in der Toripalimab-Fachinformation dargestellt ist, zeigte sich weiterhin ein signifikanter Überlebensvorteil, bei numerisch geringem Abstand: Das mediane OS betrug 17,7 Monate unter Toripalimab plus Chemotherapie versus 12,9 Monate unter Chemotherapie allein (HR: 0,72; 95%-KI: 0,58–0,88; $p = 0,0016$) [38]. Dieser abgeflachte Unterschied ist methodisch plausibel und lässt sich wahrscheinlich darauf zurückführen, dass ein relevanter Anteil der Patienten im Kontrollarm in der Zweitlinie eine Immuncheckpoint-Inhibition

erhielt, was den langfristigen OS-Benefit des experimentellen Armes im weiteren Verlauf abgeschwächt hat.

Bemerkenswert ist dennoch, dass der Überlebensvorteil unabhängig vom PD-L1-Status erzielt wurde. Toripalimab ist somit die erste in Europa zugelassene Immuntherapie in dieser Indikation, die ohne PD-L1-Cut-off eingesetzt werden kann. Diese Eigenschaft könnte die Patientenauswahl erleichtern und den Einsatz bei Patienten ermöglichen, deren Tumoren eine niedrige oder unklare PD L1 Expression zeigen. Weitere in China zugelassene PD-1-Inhibitoren wie Camrelizumab und Sintilimab werden beim ESCC ebenfalls unabhängig vom PD-L1-Status eingesetzt, sind jedoch außerhalb Chinas bislang nicht zugelassen.

Das **Sicherheitsprofil** von Toripalimab plus Chemotherapie entsprach weitgehend dem der Chemotherapie allein. Die häufigsten TEAE $\geq$ Grad 3 waren Neutropenie (42,4 % vs. 33,1 %), Leukopenie (20,2 % vs. 13,2 %) und Anämie (10,9 % vs. 14,8 %); immunvermittelte Nebenwirkungen $\geq$ Grad 3 traten bei 7,0 % vs. 1,6 % auf. Die mediane Behandlungsdauer betrug 21 Wochen unter Toripalimab und 19,4 Wochen unter Placebo. TEAE $\geq$ Grad 3 (73,2 % vs. 70,0 %) sowie schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) (36,2 % vs. 28,8 %) traten in beiden Armen in ähnlicher Häufigkeit auf. Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse lagen bei 11,7 % vs. 6,2 %. Neue Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet [34].

EUROPÄISCHE ZULASSUNG AUF BASIS ASIATISCHER DATEN

Toripalimab wurde von der Europäischen Kommission für das fortgeschrittene ESCC zugelassen, obwohl die Zulassungsstudie JUPITER-06 ausschließlich in einer asiatischen Population durchgeführt wurde [34, 38]. Die Entscheidung stützte sich auf die robusten Wirksamkeitsdaten dieser Studie, ohne dass zusätzliche europäische Daten gefordert wurden. Die EMA bewertet die Übertragbarkeit der Ergebnisse als gerechtfertigt. Im Assessment-Report heißt es, dass kein relevanter Unterschied im Behandlungseffekt von PD-1-Blockern zwischen asiatischen und nicht asiatischen Patienten beobachtet wurde und Risikofaktoren, genetische Veränderungen und PD-L1-Status bei ESCC in beiden Populationen vergleichbar sind. Dies rechtfertigt die Extrapolation der JUPITER-06-Daten auf Patienten in der EU [48].

Diese Einschätzung wird durch weitere Daten gestützt: In der CheckMate-648-Studie zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede in Wirksamkeit oder Überleben zwischen asiatischen und kaukasischen Patienten [49]. Ähnlich ergab die globale Phase-III-Studie RATIONALE-306 mit Tislelizumab plus Chemotherapie beim fortgeschrittenen ESCC, dass der Überlebensvorteil in den OS-Subgruppenanalysen über Regionen und Ethnien hinweg konsistent war, ohne Hinweis auf einen unterschiedlichen Behandlungseffekt bei asiatischen versus nicht asiatischen Patienten [33].

FAKTOREN, DIE DIE THERAPIEENTSCHEIDUNG IN DER ERSTLINIE BEEINFLUSSEN

Die Wahl des optimalen Erstlinientherapiekonzeptes beim fortgeschrittenen ESCC wird durch eine Reihe klinischer und patientenbezogener Faktoren bestimmt. Ein zentraler Aspekt ist der Chemotherapie-Backbone, da dessen Toxizitätsprofil und Vorthérapien die Kombinierbarkeit mit einer Immuntherapie maßgeblich beeinflussen. Taxane sind insbesondere bei bestehender peripherer Neuropathie oder ausgeprägter Alopezie relevant, da diese Nebenwirkungen bereits in früheren Studien zu Paclitaxel-basierten Regimen beschrieben wurden [50]. Fluoropyrimidin-basierte Regime sind dagegen häufiger durch Mukositis und Diarrhö limitiert, wie in Studien mit FP-basierter Erstlinientherapie beim ESCC beschrieben wurde [31], und können bei zugrunde liegendem Dihydropyrimidin-Dehydrogenase-(DPD-) Mangel mit einer ausgeprägten Toxizität einhergehen [51].

Auch eine vorangegangene Immuntherapie, etwa adjuvantes Nivolumab nach neoadjuvanter Radiochemotherapie (CheckMate-577), kann bei kurzen Intervallen die Einschätzung einer potenziell veränderten Sensitivität gegenüber einer erneuten Checkpoint-Blockade beeinflussen [52]. Die PD-L1-Expression bleibt ein relevanter Biomarker, sofern bestimmte Erstlinienregime eine entsprechende Positivität voraussetzen [2, 21]. Darüber hinaus beeinflussen Komorbiditäten, Begleiterkrankungen, Lebensstilfaktoren sowie Therapieadhärenz und Patientenpräferenzen die individuelle Behandlungsentscheidung [2, 15, 21].

WAHL DES CHEMOTHERAPIE-BACKBONES (TP vs. FP)

In der europäischen Praxis gilt Fluoropyrimidin/Cisplatin (FP) traditionell als Standard-Backbone in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen ESCC [2, 15, 21]. In der JUPITER-06-Studie wurde Toripalimab hingegen mit Paclitaxel/Cisplatin (TP) kombiniert [34]. Ein Vergleich der Kontrollarme großer Phase-III-Studien zeigt numerisch vergleichbare mOS für beide Backbones: TP plus Placebo in JUPITER-06 (11,0 Monate) [34], FP plus Placebo in CheckMate-648 (10,7 Monate) [32], in KEYNOTE-590 (9,8 Monate) [31] sowie in RATIONALE-306 (10,6 Monate) [33]. Diese Daten sprechen dafür, dass beide Regime eine vergleichbare Wirksamkeit besitzen und als solide Grundlage für Immunchemotherapien dienen können.

Darüber hinaus wird TP in klinischen Settings aufgrund kürzerer Infusions- und Behandlungszeiten sowie eines anderen, teils günstigeren gastrointestinalen Nebenwirkungsprofils im Vergleich zu FP eingesetzt [53, 54]. Mehrere retrospektive Kohorten, Real-World-Analysen und Netzwerkmetaanalysen zeigen, dass TP in Kombination mit PD-1-Inhibitoren eine mindestens vergleichbare, teilweise sogar überlegen erscheinende Wirksamkeit hinsichtlich ORR, mPFS und mOS aufweisen kann, während hämatologische Toxizitäten häufiger, gastrointestinale Nebenwirkungen hingegen seltener sind [54, 55, 56]. Insgesamt spricht die aktuelle Evidenz dafür, dass Paclitaxel/Cisplatin eine valide Alternative zum etablierten FP-Backbone darstellt [53, 56].

II. PALLIATIVE ZWEITLINIENTHERAPIE BEIM FORTGESCHRITTENEN ESCC

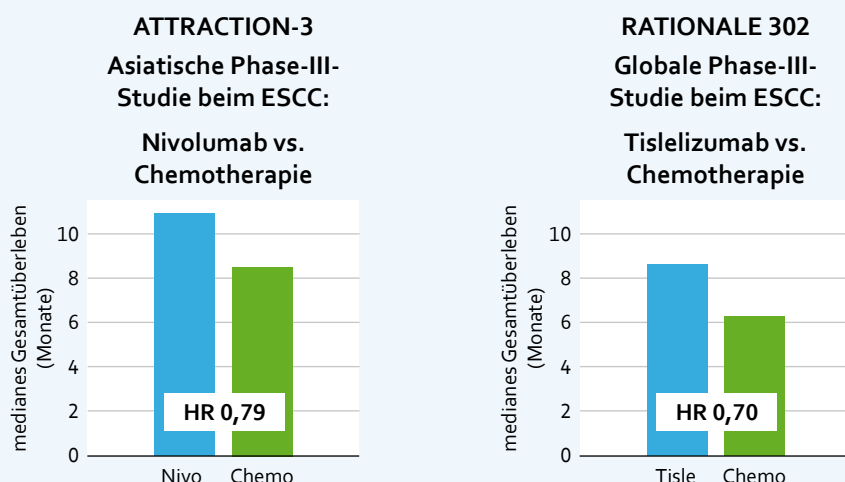
Für die Wahl der Zweitlinientherapie sind vor allem der Allgemeinzustand, bestehende Komorbiditäten sowie Art und Dauer der vorausgegangenen Therapie entscheidend. Eine zentrale Voraussetzung für eine gezielte Systemtherapie ist die erneute pathologische und molekulare Charakterisierung, idealerweise im Rahmen eines interdisziplinären Tumorboards. Besonders wichtig ist die erneute PD-L1-Testung, bevor die nächste Behandlung begonnen wird. Ergänzend sind supportive Maßnahmen wie Ernährungsunterstützung, Schmerztherapie und psychosoziale Begleitung stets integrale Bestandteile des Behandlungskonzeptes [4, 15].

ICI IN DER ZWEITLINIE – AKTUELLER STANDARD

Gemäß der aktuellen Onkopedia-Leitlinie richtet sich die Zweitlinientherapie streng nach dem in der Erstlinie eingesetzten Regime sowie dem Progressionsintervall [2]. Liegt keine Vorthherapie mit einem PD-1-Inhibitor vor, bleibt eine Immuntherapie weiterhin Standard in der Zweitlinie. Die ESMO-Leitlinie empfiehlt hier Nivolumab oder Tislelizumab als Monotherapie, was durch Onkopedia bestätigt wird [2, 21].

Die aktualisierte Onkopedia-Leitlinie differenziert die Zweitlinienstrategie strikt nach Erstlinienregime und Progressionsintervall [2]. Bei einem späten Progress (>3 Monate) kann die Erstlinienchemotherapie erneut eingesetzt werden; nach Nivolumab-Erstlinie ist zudem eine erneute Immuntherapie (Nivolumab oder Tislelizumab) möglich. Bei frühem Progress (≤3 Monate) wird in der Regel auf eine

- **Nivolumab (ATTRACTION-3):** In der Vergleichsstudie gegen Taxan-basierte Therapien zeigte Nivolumab einen Überlebensvorteil (mOS: 10,9 vs. 8,4 Monate; HR: 0,77; $p = 0,019$) sowie ein günstigeres Nebenwirkungsprofil, insbesondere hinsichtlich Fatigue, Neuropathie und Hämatotoxizität [57]. Auch im 3-Jahres-Follow-up blieb der Vorteil erhalten (mOS: 10,9 vs. 8,5 Monate; HR: 0,79) [58] (Abb. 8).
- **Tislelizumab (RATIONALE-302):** Bei Patienten mit Progress nach platinbasierter Therapie zeigte sich ein mOS von 8,6 Monaten gegenüber 6,3 Monaten unter Chemotherapie (HR: 0,70; $p = 0,0001$). Der Vorteil war in allen Subgruppen sichtbar und bei hoher PD-L1-Expression ausgeprägt (10,3 vs. 6,8 Monate; HR: 0,54) [59] (Abb. 8). Zudem war die Dauer des Ansprechens unter Tislelizumab deutlich verlängert [59].

**Abbildung 8**

Wirksamkeitsdaten der zugelassenen Immuntherapien in der Zweitlinie beim fortgeschrittenen ESCC; modifiziert nach [58, 59]

klassische Zweitlinienchemotherapie mit Taxanen gewechselt. Eine Ausnahme bildet erneut der Nivolumab-Zweig, in dem Onkopedia auch bei frühem Progress weiterhin eine Zweitlinien-ICI-Therapie (Nivolumab oder Tislelizumab) als Option vorsieht [2] (Abb. 6).

Kann oder soll keine Immuntherapie in der Zweitlinie erfolgen – etwa bei Progress nach bereits erfolgter Immuntherapie in der Erstlinie, bei Kontraindikationen, Ablehnung oder eingeschränktem Allgemeinzustand –, wird weiterhin eine klassische Chemotherapie mit Taxanen (Docetaxel, Paclitaxel) oder Irinotecan empfohlen [2, 21]. Gemäß Leitlinien sollte die Auswahl der Zweitlinientherapie immer individuell im interdisziplinären Tumorboard diskutiert und regelmäßige Reevaluationen der Therapiefähigkeit vorgenommen werden [15].

DRITTLINIENTHERAPIE BEIM FORTGESCHRITTENEN ESCC

Nach Versagen der Zweitlinientherapie sind die therapeutischen Optionen eingeschränkt und bisher nicht standardisiert. Die Wahl der Drittlinientherapie sollte individuell erfolgen und Faktoren wie Allgemeinzustand, Komorbiditäten, vorangegangene Therapien und molekulare oder immunologische Tumorcharakteristika berücksichtigen. In der klinischen Praxis kommen u. a. Taxan-basierte Chemotherapien [60] oder experimentelle Therapien im Rahmen klinischer Studien zum Einsatz. Supportive Maßnahmen, einschließlich Ernährungs-, Schmerz- und psychosozialer Betreuung, bleiben dabei essenziell. Die Beteiligung eines interdisziplinären Tumorboards ist besonders empfehlenswert, um die bestmögliche individuelle Behandlung zu planen [21].

FAZIT

Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) haben die Behandlung des fortgeschrittenen Ösophagus-Plattenepithelkarzinoms (ESCC) grundlegend verändert. PD-1-Inhibitoren wie Nivolumab, Pembrolizumab, Tislelizumab und Toripalimab sind fest in den Leitlinien verankert. Mit Toripalimab steht zudem erstmals ein PD-L1-unabhängiger ICI zur Verfügung, der das therapeutische Spektrum erweitert. Die patientenindividuelle Therapieauswahl – unter Berücksichtigung von Tumorbiologie, klinischen Faktoren und Komorbiditäten – bleibt entscheidend für optimale Behandlungsergebnisse. Künftige Entwicklungen, etwa potenziell weitere ICI wie Camrelizumab oder Sintilimab, könnten das Behandlungsspektrum beim ESCC zusätzlich verbreitern und die personalisierte Immuntherapie weiter stärken.

LITERATUR

1. Zentrum für Krebsregisterdaten. Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom). Verfügbar unter www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs_node.html Zuletzt aufgerufen Februar 2026
2. onkopedia Leitlinie. Ösophaguskarzinom; 2025. Verfügbar unter www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html. Zuletzt aufgerufen Februar 2026
3. RKI. Krebs in Deutschland für 2019/2020. Verfügbar unter www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html. Zuletzt aufgerufen Februar 2026
4. Ebert MP, Fischbach W, Hollerbach S et al. German guidelines for the diagnosis and treatment of squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma of the esophagus—version 4.0. *ESMO Gastrointest Oncol* 2025;7:100112
5. Ye ZJ, Yang DN, Jiang Y et al. Changes in Esophageal Cancer Survival: A Global Review of Survival Analysis from Cancer Registration Data over the Past Three Decades. *Bio-med Environ Sci* 2025;38(5):571–584
6. National Cancer Institut - SEER Program. Cancer Stat Facts: Esophageal Cancer. Verfügbar unter <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/esoph.html>. Zuletzt aufgerufen Februar 2026
7. Cancer Research UK. Survival for oesophageal cancer. Verfügbar unter www.cancer-researchuk.org/about-cancer/oesophageal-cancer/survival. Zuletzt aufgerufen Februar 2026
8. Qi L, Sun M, Liu W et al. Global esophageal cancer epidemiology in 2022 and predictions for 2050: A comprehensive analysis and projections based on GLOBOCAN data. *Chin Med J (Engl)* 2024;137(24):3108–3116
9. Grille VJ, Campbell S, Gibbs JF et al. Esophageal cancer: the rise of adenocarcinoma over squamous cell carcinoma in the Asian belt. *J Gastrointest Oncol* 2021;12(Suppl 2):S339-S349
10. Xie Z, Lin J, Li Z et al. Esophageal cancer trends in the US from 1992 to 2019 with projections to 2044 using SEER data. *Sci Rep* 2025;15(1):22423
11. Joseph A, Raja S, Kamath S et al. Esophageal adenocarcinoma: A dire need for early detection and treatment. *Cleve Clin J Med* 2022;89(5):269–279
12. Yan T, Yan Z, Chen G et al. Survival outcome prediction of esophageal squamous cell carcinoma patients based on radiomics and mutation signature. *Cancer Imaging* 2025;25(1):9
13. Glosch A-K, Quante M. Karzinogenese von ösophagealen Tumoren. *Onkologie* 2025;31(2):135–142
14. Wang Y, Mukkamalla SKR, Singh R et al. Esophageal Cancer. Verfügbar unter www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459267/ Zuletzt aufgerufen Februar 2026

15. S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom. Langfassung der Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; 2023. Verfügbar unter https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-023OLL_S3_Diagnostik-Therapie-Plattenepithelkarzinome-Adenokarzinome-Oesophagus_2024-06.pdf. Zuletzt aufgerufen Februar 2026
16. Verstegen MH, Harker M, van de Water C et al. Metastatic pattern in esophageal and gastric cancer: Influenced by site and histology. *World J Gastroenterol* 2020;26(39):6037–6046
17. Pennathur A, Gibson MK, Jobe BA et al. Oesophageal carcinoma. *Lancet* 2013;381(9864):400–412
18. Rustgi AK, El-Serag HB. Esophageal carcinoma. *N Engl J Med* 2014;371(26):2499–2509
19. Astin MP, Martins T, Welton N et al. Diagnostic value of symptoms of oesophagogastric cancers in primary care: a systematic review and meta-analysis. *Br J Gen Pract* 2015;65(639):e677–691
20. Obermannová R, Alsina M, Cervantes A et al. Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2022;33(10):992–1004
21. Obermannová RL, Leong T. ESMO Clinical Practice Guideline interim update on the treatment of locally advanced oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinoma and metastatic squamous-cell carcinoma. *ESMO Open* 2025;10(2):104134
22. Guo W, Wang P, Li N et al. Prognostic value of PD-L1 in esophageal squamous cell carcinoma: a meta-analysis. *Oncotarget* 2018;9(17):13920–13933
23. Wang Q, Feng F, Wang F et al. PD-L1 Expression On tumor Cells Was Associated With Unfavorable Prognosis In Esophageal Squamous Cell Carcinoma. *J Cancer* 2018;9(12):2224–2231
24. Massaro G, Paulet A, Lavacchi D et al. Immune checkpoint inhibitors in the first-line treatment of esophageal squamous cell carcinoma: Minireview for a big shift. *World J Gastrointest Oncol* 2025;17(6):106707
25. Sajjadi E, Venetis K, Scatena C et al. Biomarkers for precision immunotherapy in the metastatic setting: hope or reality? *Ecancermedicallscience* 2020;14:1150
26. Liu C, Fang F, Kong Y et al. Tumor Area Positivity (TAP) score of programmed death-ligand 1 (PD-L1): a novel visual estimation method for combined tumor cell and immune cell scoring. *Diagn Pathol* 2023;18(1):48
27. Liu H, Bai Y, Wang Z et al. Multimodal deep learning for predicting PD-L1 biomarker and clinical immunotherapy outcomes of esophageal cancer. *Front Immunol* 2025;16:1540013
28. Yu B, Qi C, Liu Z et al. Spatial heterogeneity of PD-L1 expression influence its assessment in esophageal squamous cell carcinoma. *Transl Oncol* 2025;59:102442
29. Baretton G, Lordick F, Gaiser T et al. Standardisierte und qualitätsgesicherte prädiktive PD-L1-Testung im oberen Gastrointestinaltrakt. *Pathologie (Heidelb)* 2024;45(1):51–58
30. Yeong J, Lum HYJ, Teo CB et al. Choice of PD-L1 immunohistochemistry assay influences clinical eligibility for gastric cancer immunotherapy. *Gastric Cancer* 2022;25(4):741–750
31. Sun J-M, Shen L, Shah MA et al. 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;398(10302):759–771
32. Doki Y, Ajani JA, Kato K et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med* 2022;386(5):449–462
33. Xu J, Kato K, Raymond E et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Oncol* 2023;24(5):483–495
34. Wang Z-X, Cui C, Yao J et al. Toripalimab plus chemotherapy in treatment-naïve, advanced esophageal squamous cell carcinoma (JUPITER-06): A multi-center phase 3 trial. *Cancer Cell* 2022;40(3):277–288.e3
35. Fachinformation Keytruda®, Stand Juni 2025
36. Fachinformation OPDIVO®, Stand Mai 2025

37. Fachinformation Tevimbra®, Stand September 2025
38. Fachinformation LOQTORZI®, Stand März 2025
39. Shah MA, Sun J-M, Shen L et al. First-line pembrolizumab (pembro) plus chemotherapy (chemo) for advanced esophageal cancer: 5-year outcomes from the phase 3 KEYNOTE-590 study. *JCO* 2024;42(3_suppl):250
40. Chau I, Ajani JA, Kitagawa Y et al. Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): 45-month (mo) follow-up from CheckMate 648. *JCO* 2024;42(16_suppl):4034
41. Kato K, Doki Y, Chau I et al. Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab versus chemotherapy in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (CheckMate 648): 29-month follow-up from a randomized, open-label, phase III trial. *Cancer Med* 2024;13(9):e7235
42. Chau I, Ajani JA, Doki Y et al. 2106P Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): 5-year follow-up from CheckMate 648. *Annals of Oncology* 2025;36:S1187–S1188
43. Tougeron D, Xu J, Raymond E et al. 395P RATIONALE-306 subgroup analysis of patients (pts) with advanced/metastatic esophageal squamous cell cancer (ESCC) and tumor area positivity (TAP) score $\geq 5\%$. *Annals of Oncology* 2025;36:S154–S155
44. Yoon HH, Kato K, Raymond E et al. Global, randomized, phase III study of tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced/metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306 update): Minimum 3-year survival follow-up. Poster 4032 präsentiert beim ASCO, Chicago, IL, May 31-June 4, 2024. Verfügbar unter www.beonemedinfo.com/CongressDocuments/Yoon_BGB-A317-306_ASCO_Poster_2024.pdf. Zuletzt aufgerufen Februar 2026
45. Nguyen TT, Zhang B, Zhong L et al. Tislelizumab: Structural Innovations and Expanding Clinical Horizons in Next-Generation PD-1 Immunotherapy. *Chronic Dis Transl Med* 2025;11(3):173–185
46. Rajasekaran N, Wang X, Ravindranathan S et al. Toripalimab, a therapeutic monoclonal anti-PD-1 antibody with high binding affinity to PD-1 and enhanced potency to activate human T cells. *Cancer Immunol Immunother* 2024;73(3):60
47. Liu H, Guo L, Zhang J et al. Glycosylation-independent binding of monoclonal antibody toripalimab to FG loop of PD-1 for tumor immune checkpoint therapy. *MAbs* 2019;11(4):681–690
48. European Medicines Agency. Loqtorzi (toripalimab) – EPAR Public Assessment Report. EMA/639874/2024, 19 September 2024. Verfügbar unter www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/loqtorzi-epar-public-assessment-report_en.pdf. Zuletzt aufgerufen Februar 2026
49. Chau I, Doki Y, Ajani JA et al. Nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) or NIVO plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): First results of the CheckMate 648 study. *JCO* 2021;39(18_suppl):LBA4001–LBA4001
50. Ilson DH, Wadleigh RG, Leichman LP et al. Paclitaxel given by a weekly 1-h infusion in advanced esophageal cancer. *Ann Oncol* 2007;18(5):898–902
51. Kim W, Cho Y-A, Kim D-C et al. Elevated Risk of Fluoropyrimidine-Associated Toxicity in European Patients with DPYD Genetic Polymorphism: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pers Med* 2022;12(2):225
52. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med* 2021;384(13):1191–1203
53. Liu Y, Ren Z, Yuan L et al. Paclitaxel plus cisplatin vs. 5-fluorouracil plus cisplatin as first-line treatment for patients with advanced squamous cell esophageal cancer. *Am J Cancer Res* 2016;6(10):2345–2350
54. Li Y, Ji Y, Shen L et al. Clinical efficacy of combination therapy of an immune checkpoint inhibitor with taxane plus platinum versus an immune checkpoint inhibitor with fluorouracil plus platinum in the first-line treatment of patients with locally advanced, metastatic, or recurrent esophageal squamous cell carcinoma. *Front Oncol* 2022;12:1015302
55. Zhao J, Zhang S, Guo X et al. PD-1 inhibitors combined with paclitaxel and cisplatin in first-line treatment of esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): a network meta-analysis. *BMC Cancer* 2023;23(1):1221

56. Gao L, Tang L, Peng J et al. PD-1 inhibitor combined with chemotherapy for first-line treatment of esophageal squamous cell carcinoma patients with distant metastasis: a real-world retrospective study. *Front Immunol* 2024;15:1353445
57. Kato K, Cho BC, Takahashi M et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2019;20(11):1506–1517
58. Chin K, Kato K, Cho BC et al. Three-year follow-up of ATTRACTION-3: A phase III study of nivolumab (Nivo) in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC) that is refractory or intolerant to previous chemotherapy. *JCO* 2021;39(3_suppl): 204
59. Shen L, Kato K, Kim S-B et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *JCO* 2022;40(26):3065–3076
60. Chin K, Yamamoto S, Takahashi M et al. Effectiveness of taxanes following nivolumab in patients with advanced esophageal squamous cell carcinoma: a retrospective chart review of patients in ATTRACTION-3. *Esophagus* 2023;20(2):302–308

Transparenzinformation

Die wissenschaftliche Leitung, die Referenten und der CME-Verlag garantieren, dass diese Fortbildung ausgewogen, frei von werblichen Aussagen sowie produkt- und dienstleistungsneutral ist. Sponsoren haben grundsätzlich keinen Einfluss auf die Wahl der Referenten, die inhaltliche Ausgestaltung, Durchführung oder redaktionelle Ausrichtung der Fortbildung. Die Auswahl und Aufbereitung der Inhalte obliegt ausschließlich der wissenschaftlichen Leitung, den Referenten und Autoren, und erfolgt unabhängig von der finanziellen Unterstützung durch Sponsoren.

Folgende Firma tritt als Sponsor auf:
LEO Pharma GmbH mit 19.700 EUR.

Die Gesamtaufwendungen belaufen sich auf 24.900 EUR.

Potenzielle Interessenkonflikte

Prof. Dr. med. Sylvie Lorenzen erhielt Honorare und Forschungsunterstützung von AstraZeneca, Abbvie, Agendia, Amgen, BionTech, Celgene, BMS, Cellcuity, DSI, Exact Science, Gilead, GSK, Incyte, Lilly, Medscape, Molecular Health, MSD, Novartis, Pierre Fabre, Pfizer, Relay, Roche, Sanofi, Seagen, Stemline/Menarini, Olema, Bayer, Bicycle, JAZZ Pharma, BeiGene; sie erhielt Reisekosten-/Kongressgebührenunterstützung von DSI, ESMO, SGBCC, ASCO, AGO Kommission Mamma.

Prof. Dr. med. Albrecht Stenzinger erhielt Honorare von Aignostics, Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Eli Lilly, Illumina, Incyte, Janssen, Jazz Pharmaceuticals, Merck, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Servier, Sanofi, Takeda, Thermo Fisher; Er erhielt Forschungsunterstützung von Bayer, BMS, MSD, Chugai, Incyte.

Prof. Dr. med. Thorsten Götze erhielt Honorare für Beratungs- bzw. Gutachter-tätigkeit von Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Daiichi Sankyo, FoundationMedicine, GSK, Lilly, MCI, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Roche, Sanofi Aventis, Servier, Deciphera, Boehringer- Ingelheim; Astellas, Jazz Pharmaceuticals; er erhielt Forschungsunterstützung von Lilly, AstraZeneca, Incyte, German Research Foundation (DFG), Gemeinsamer Bundesausschuss, German Cancer Aid (Deutsche Krebshilfe), Servier

Referenten

Prof. Dr. Dr. med. habil. Thorsten Oliver Götze
Krankenhaus Nordwest - UCT Frankfurt
Steinbacher Hohl 2-26
60488 Frankfurt

Prof. Dr. Sylvie Lorenzen
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
TUM Klinikum Rechts der Isar
Ismaninger Straße 22
81675 München

Prof. Dr. med. Albrecht Stenzinger
Stellv. Ärztlicher Direktor
Allgemeine Pathologie und Pathologische Anatomie
Universitätsklinikum Heidelberg
Im Neuenheimer Feld 224
69120 Heidelberg

Veranstalter

CME-Verlag – Fachverlag für medizinische Fortbildung GmbH
Siebengebirgsstr. 15
53572 Bruchhausen
redaktion@cme-verlag.de

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

Bildnachweis

Titel: Sebastian Kaulitzki – stock.adobe.com

CME-Test

Die Teilnahme am CME-Test ist nur online möglich.
Scannen Sie den nebenstehenden QR-Code mit Ihrem Mobiltelefon/Tablet oder gehen Sie auf die Website: www.cme-kurs.de

Teilnehmer aus Österreich: Die erworbenen CME-Punkte werden gemäß § 13 Abs. 4 Diplom-Fortbildungs-Programm der Österreichischen Ärztekammer (DFP) im gleichen Umfang als DFP-Punkte anerkannt.



CME-Fragebogen



Bitte beachten Sie:

- Die Teilnahme am nachfolgenden CME-Test ist nur online möglich unter: www.cme-kurs.de
- Diese Fortbildung ist mit 4 CME-Punkten zertifiziert.
- Es ist immer nur eine Antwortmöglichkeit richtig (keine Mehrfachnennungen).

? Welche der folgenden Aussagen zum Ösophaguskarzinom in Deutschland trifft nicht zu?

- ☐ Männer sind etwa dreimal häufiger betroffen als Frauen.
- ☐ Die altersstandardisierte Inzidenz beträgt 8,8 pro 100.000 Männer und 2,2 pro 100.000 Frauen.
- ☐ Rund die Hälfte der Patienten verstirbt im ersten Jahr nach Diagnosestellung.
- ☐ Die relative 5-Jahres-Überlebensrate liegt bei etwa 65 %.
- ☐ Über zwei Drittel der Tumoren befinden sich bei Diagnosestellung in einem fortgeschrittenen Stadium (UICC III bis IV).

? Welche Aussage beschreibt die aktuelle Situation der histologischen Subtypen des Ösophaguskarzinoms zutreffend?

- ☐ Das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (ESCC) ist in westlichen Ländern der vorherrschende Subtyp.
- ☐ Das Ösophagus-Adenokarzinom (EAC) hat in westlichen Ländern in den letzten Jahrzehnten deutlich zugenommen.
- ☐ In Deutschland ist das ESCC bei Männern häufiger als das EAC – bei Frauen umgekehrt.
- ☐ In Afrika und Asien überwiegt das Adenokarzinom (EAC).
- ☐ Der Anteil des EAC nimmt weltweit in allen Regionen gleichermaßen zu.

? Welche der folgenden Aussagen zu Risikofaktoren und Merkmalen des Ösophaguskarzinoms trifft nicht zu?

- ☐ Rauchen und Achalasie erhöhen das Risiko sowohl für ESCC als auch für EAC.
- ☐ Das Adenokarzinom (EAC) entsteht häufig bei Übergewicht, chronischem Reflux und Barrett-Ösophagus.
- ☐ Das Plattenepithelkarzinom (ESCC) ist mit Alkohol- und Tabakkonsum sowie HPV-Infektion assoziiert.
- ☐ ESCC tritt typischerweise im oberen und mittleren Drittel des Ösophagus auf, EAC im distalen Drittel.
- ☐ Das Adenokarzinom (EAC) ist häufig Folge einer Strahlentherapie im Hals- oder Thoraxbereich.

? Welche der folgenden Aussagen zu Symptomen und Diagnostik des Ösophaguskarzinoms trifft nicht zu?

- ☐ Dysphagie ist das Leitsymptom und tritt zunächst bei fester, später auch bei flüssiger Nahrung auf.
- ☐ Eine Heiserkeit kann durch Infiltration des Nervus laryngeus recurrens verursacht werden.
- ☐ Die Symptome treten meist schon im Frühstadium der Erkrankung auf.
- ☐ Häufige Begleitsymptome sind Appetitlosigkeit, Gewichtsverlust und thorakale Schmerzen.
- ☐ Eine Endoskopie mit Biopsie ist bei neu aufgetretener Dysphagie oder ungewolltem Gewichtsverlust indiziert.

? Welche der folgenden Aussagen zu den in Deutschland zugelassenen Immuncheckpoint-Inhibitoren (ICI) in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen ESCC trifft nicht zu?

- ☐ Pembrolizumab ist in Kombination mit einer Platin-Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie bei einem PD-L1-CPS ≥ 10 zugelassen.
- ☐ Nivolumab kann in Kombination mit Ipilimumab als chemotherapiefreie Erstlinientherapie bei PD-L1-TC ≥ 1 % eingesetzt werden.
- ☐ Tislelizumab ist mit einem platinbasierten Chemotherapie-Backbone bei einem PD-L1-TAP ≥ 5 % zugelassen.
- ☐ Toripalimab ist die erste in Europa zugelassene PD-L1-unabhängige Erstlinientherapie beim fortgeschrittenen ESCC.
- ☐ Nivolumab darf ausschließlich bei PD-L1-negativen Tumoren in Kombination mit Chemotherapie eingesetzt werden.

? Welche der folgenden Aussagen zur Bestimmung und Bewertung der PD-L1-Expression beim fortgeschrittenen ESCC trifft zu?

- ☐ PD-L1 wird ausschließlich in Tumorzellen exprimiert, weshalb nur der Tumor Proportion Score (TPS) klinisch relevant ist.
- ☐ Der Combined Positive Score (CPS) berücksichtigt nur PD-L1-positive Immunzellen, nicht jedoch Tumorzellen.

CME-Fragebogen (Fortsetzung)

- ☐ Der Tumor Area Positivity Score (TAP) bewertet die PD-L1-positive Fläche von Tumor- und Immunzellen im Verhältnis zur gesamten Tumorfläche.
- ☐ Eine wiederholte PD-L1-Testung im Krankheitsverlauf wird nicht empfohlen, da die Expression stabil bleibt.
- ☐ Für die Erstlinientherapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren ist die PD-L1-Testung nicht erforderlich.

? Welche Aussage zur klinischen Bedeutung der PD-L1-Expression beim fortgeschrittenen ESCC trifft zu?

- ☐ Die PD-L1-Testung hat keinen Einfluss auf die Auswahl einer Immuntherapie beim ESCC.
- ☐ Die PD-L1-Expression wird ausschließlich zur Prognoseeinschätzung, nicht zur Therapieentscheidung herangezogen.
- ☐ Nur Patienten mit nachgewiesener PD-L1-Expression können für bestimmte Immuntherapien (z. B. Pembrolizumab, Nivolumab, Tislelizumab) infrage kommen.
- ☐ PD-L1-negative Tumoren sprechen im Allgemeinen besser auf Immuncheckpoint-Inhibitoren an als PD-L1-positive Tumoren.
- ☐ Die PD-L1-Bestimmung erfolgt routinemäßig mit genetischen Sequenzierungsverfahren (NGS).

? Welche der folgenden Aussagen zu Tislelizumab und den Ergebnissen der RATIONALE-306-Studie trifft nicht zu?

- ☐ Tislelizumab ist ein monoklonaler IgG4-Antikörper gegen PD-1, der so modifiziert wurde, dass die Bindung an Fcγ-Rezeptoren auf Makrophagen minimiert wird.
- ☐ In der Phase-III-Studie RATIONALE-306 führte Tislelizumab plus Chemotherapie zu einem signifikanten Überlebensvorteil gegenüber Chemotherapie allein.
- ☐ Die EMA-Zulassung von Tislelizumab gilt für alle Patienten mit ESCC, unabhängig von der PD-L1-Expression.

- ☐ Das mediane Gesamtüberleben (mOS) betrug in der ITT-Population 17,2 Monate vs. 10,6 Monate unter alleiniger Chemotherapie.
- ☐ Das Sicherheitsprofil von Tislelizumab plus Chemotherapie entsprach weitgehend dem der Chemotherapie allein, ohne neue Sicherheitssignale.

? Welche der folgenden Aussagen zu Toripalimab und den Ergebnissen der JUPITER-06-Studie trifft nicht zu?

- ☐ Toripalimab ist ein gegen PD-1 gerichteter monoklonaler IgG4-Antikörper mit besonders hoher Bindungsaffinität an die FG-Schleife des PD-1-Rezeptors.
- ☐ In der JUPITER-06-Studie zeigte Toripalimab plus Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zur Chemotherapie allein.
- ☐ Der Überlebensvorteil durch Toripalimab war auf Patienten mit hoher PD-L1-Expression ($\geq 10\%$) beschränkt.
- ☐ Toripalimab ist die erste in Europa zugelassene PD-L1-unabhängige Immuntherapie beim fortgeschrittenen ESCC.
- ☐ Der Überlebensvorteil durch Toripalimab zeigte sich in JUPITER-06 unabhängig vom PD-L1-Status.

? Welche Aussage zur palliativen Zweitlinientherapie beim fortgeschrittenen ESCC trifft zu?

- ☐ In der Zweitlinie wird primär eine platinbasierte Kombinationstherapie empfohlen.
- ☐ Nivolumab oder Tislelizumab werden laut Leitlinien als Monotherapie empfohlen, sofern zuvor keine Immuntherapie erfolgt ist.
- ☐ Pembrolizumab gilt als bevorzugte Zweitlinientherapie beim ESCC in Europa.
- ☐ Bei allen Patienten mit Progression nach Erstlinie wird eine duale Immuntherapie (Nivolumab plus Ipilimumab) empfohlen.
- ☐ Eine Zweitlinientherapie sollte grundsätzlich ohne pathologische Reevaluation begonnen werden.