

Aus der Klinik für Innere Medizin I der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin I
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. M. Hallek

**Adjuvante Therapie mit Nivolumab bei
Patient*innen mit Ösophaguskarzinom oder
Karzinomen des gastroösophagealen Übergangs:
Anwendung im klinischen Alltag**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Elisa Alvarez Koch
aus Köln

promoviert am 04. März 2026

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 20.09.2025

Unterschrift:

Danksagung

Ich danke Univ.-Prof. Dr. Michael Hallek, Direktor Klinik I für Innere Medizin und Centrum für Integrierte Onkologie (CIO) Köln, für die Möglichkeit meine Dissertation in der Klinik für Innere Medizin I schreiben zu dürfen.

Mein herzlicher Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. Thomas Zander, Oberarzt Innere Medizin I, Leiter der Gastrointestinal Cancer Group Cologne und Mitglied des CIO, für die Überlassung des Arbeitsthemas und die konstruktive Unterstützung.

Ein besonderer Dank gebührt Dr. rer. nat. Johanna Teloh-Benger für die sehr engagierte und unterstützende Betreuung und die gemeinsame Autorenschaft des veröffentlichten Papers.

Außerdem bedanke ich mich bei der Nachsorgekoordinatorin Christina Moritz für die hilfreiche Unterstützung.

Ich bedanke mich bei Univ.-Prof. Dr. Christiane Bruns, Univ.-Prof. Dr. Hans Schlösser, Prof. Dr. Wolfgang Schröder und Friederike Bähr für die Bereitstellung der erforderlichen Daten.

Ebenso bedanke ich mich bei Janina Jablonski von der German Hodgkin Study Group für die Unterstützung bei statistischen Fragestellungen.

An meine Familie und Freunde.

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|-----------|
| ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS | 7 |
| 1. ZUSAMMENFASSUNG | 8 |
| 2. EINLEITUNG | 9 |
| 2.1 Ösophaguskarzinom und Karzinom des gastroösophagealen Übergangs | 9 |
| 2.1.1. Epidemiologie | 9 |
| 2.1.2. Anatomie und Histologie | 10 |
| 2.1.3. Diagnostik und Klassifikation | 11 |
| 2.1.4. Therapie | 12 |
| 2.1.4.1. Generelles Therapiekonzept | 12 |
| 2.1.4.1. Immuneckpoint-Inhibitor Nivolumab | 14 |
| 2.2 Fragestellungen und Ziel | 15 |
| 3. MATERIAL UND METHODEN | 16 |
| 4. ERGEBNISSE | 17 |
| 5. DISKUSSION | 24 |
| 5.1 Ausblick | 30 |
| 6. LITERATURVERZEICHNIS | 31 |
| 7. ANHANG | 33 |
| 7.1 Abbildungsverzeichnis | 33 |
| 7.2 Tabellenverzeichnis | 33 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|--------------|---|
| ADK | Adenokarzinom |
| ASA | Risikoklassifikation nach der American Society of Anesthesiologists |
| CIO | Centrum für Integrierte Onkologie |
| CROSS | Chemoradiotherapy for Oesophageal cancer followed by Surgery Study-Protokoll |
| DFS | Disase-free survival, Krankheitsfreies Überleben |
| DGAV | Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie |
| DGVS | Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten |
| ECOG | Performance Status nach Eastern Cooperative Oncology Group |
| EMA | Europäische Arzneimittelkommission |
| ICI | Immuncheckpoint Inhibitor |
| ITT | Intention-to-treat |
| LK | Lymphknoten |
| NW | Nebenwirkungen |
| ÖGD | Ösophagogastroduodenoskopie |
| ÖK | Ösophaguskarzinom |
| OS | Overall survival, Gesamtüberleben |
| PD-1 | Programmed-Cell-Death-1-Receptor |
| PD-L1 | Programmed-Cell-Death-Ligand 1 |
| PD-L2 | Programmed-Cell-Death-Ligand 2 |
| PEK | Plattenepithelkarzinom |
| RKI | Robert Koch Institut |
| TL | T-Lymphozyt |
| UICC-Stadium | Union Internationale Contre le Cancer-Stadium |
| WHO | World Health Organization |

1. Zusammenfassung

Ösophaguskarzinome stellen eine relevante Anzahl an Todesfällen im Zusammenhang mit Tumorerkrankungen dar und gewinnen aufgrund von Lifestylefaktoren wie Adipositas und Nikotinabusus und gleichzeitig steigender Lebenserwartung weiter an Bedeutung. Diese Erkrankung hat eine tendenziell schlechte Prognose, da Frühsymptome oft fehlen und die Diagnose erst zu einem späten Zeitpunkt und somit bei fortgeschrittener Erkrankung gestellt wird. Mit der globalen, randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Zulassungsstudie CheckMate 577, in der Patient*innen Nivolumab adjuvant verabreicht bekamen, erhielt die zielgerichtete Therapie Einzug in die Behandlung des fortgeschrittenen, nicht metastasierten Ösophaguskarzinoms. Diese Phase III-Studie untersuchte insbesondere das krankheitsfreie Überleben und die Sicherheit.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden retrospektiv 41 von insgesamt 209 an dem Universitätsklinikum Köln operierten Patient*innen mit Ösophaguskarzinom, die anschließend eine adjuvante Nivolumab-Therapie erhielten, im Detail analysiert. Sie hat den Anspruch, die Daten im realen klinischen Alltag und somit außerhalb einer klinischen Prüfung abzubilden. Relevante Fragestellungen und Ergebnisse betrafen das Gesamtüberleben, das krankheitsfreie Überleben, die Nebenwirkungen, die Abbruchraten und -gründe sowie das Auftreten von Rezidiven. Es konnte ein positiver Trend für das Gesamtüberleben festgestellt werden, wobei sich der Effekt einer adjuvanten Nivolumab-Gabe als nicht signifikant zeigte („undefined“ vs. 33,7 Monate in der Kontrollgruppe). Das krankheitsfreie Überleben wurde gegenüber der Kontrollgruppe nicht verbessert. Es zeigte sich zudem, dass etwa 34% der Patient*innen die Therapie vorzeitig abbrachen. Gründe hierfür waren Rezidive, Nebenwirkungen und fehlende Compliance. Rezidive wurden bei ungefähr 34% der Patient*innen während oder nach adjuvanter Therapie festgestellt. Bei etwa 83% der Patient*innen wurden Nebenwirkungen dokumentiert, wie beispielsweise gastrointestinale, Schilddrüsen-assoziierte oder pulmonale Beschwerden. Bei einem Fünftel der Patient*innen wurde aufgrund von Ablehnung der Therapie, Tod oder mangelnder interdisziplinärer Kommunikation die Therapie nicht begonnen.

Neben den Ergebnissen zum Überleben der Patient*innen zeigen sich in dieser Arbeit die Herausforderungen bei der Therapiegestaltung im klinischen Alltag hinsichtlich des Beginns einer empfohlenen Therapie, die Beendigung der vollständigen Behandlung und der Sicherstellung des Datenflusses zwischen den entscheidenden Instanzen.

Es konnte gezeigt werden, dass eine adjuvante Nivolumab-Therapie das Überleben der Patient*innen auch im klinischen Alltag verbessert, wenngleich das eindeutige Ergebnis der Zulassungsstudie hinsichtlich seiner Signifikanz nicht reproduziert werden konnte.

2. Einleitung

2.1 Ösophaguskarzinom und Karzinom des gastroösophagealen Übergangs

2.1.1. Epidemiologie

Krebsleiden nehmen in unserer Gesellschaft einen immer größeren Stellenwert ein, nicht zuletzt wegen der steigenden Lebenserwartung. Mit einer Krebserkrankung wurden 2022 weltweit rund 20 Millionen Menschen diagnostiziert und 9,7 Millionen Menschen starben infolge dessen¹. In Deutschland stellten 2022 bösartige Krebserkrankungen 21,7% der Todesursachen dar und belegten damit Platz zwei hinter den Herz-Kreislauf-Erkrankungen². Allein in Deutschland wurden im Jahr 2022 493.200 Neuerkrankungen mit Krebs dokumentiert, wobei Männer geringfügig häufiger betroffen waren als Frauen³. Die Erkrankungs- und Überlebensraten variieren je nach Krebserkrankung sehr stark.

Das Ösophaguskarzinom (ÖK) ist eine maligne Tumorerkrankung der Speiseröhre im oberen Gastrointestinaltrakt. Die altersstandardisierte Inzidenz betrug 2022 weltweit 5 Fälle pro 100.000 Menschen. Absolut verzeichnet die World Health Organization (WHO) eine Inzidenz von 511.054 Fällen weltweit. Das ÖK liegt damit auf Platz elf der häufigsten Krebserkrankungen und auf Platz sieben der häufigsten Sterbefälle aufgrund einer Krebserkrankung weltweit⁴. In Deutschland wurden im Jahr 2022 7518 Neuerkrankungen und 5884 Todesfälle festgestellt. Männer erkranken früher und ca. dreimal häufiger als Frauen an einem ÖK. Die absoluten Neuerkrankungs- und Sterbefälle in Deutschland sind laut den Krebsregisterdaten des Robert Koch Instituts (RKI) im Zeitraum 1999 bis 2021 stetig steigend. Die relative 5-Jahres-Überlebensrate betrug 2020 für Männer 25% und für Frauen 24%⁵.

Bekannte Risikofaktoren für das Entstehen eines ÖK hängen vor allem mit dem Lebensstil zusammen: Tabakrauchen und Alkoholkonsum. Ebenso spielt die gastroösophageale Refluxerkrankung eine wichtige Rolle⁵. Aufgrund der Tatsache, dass diese Tumoren erst in späten Erkrankungsstadien symptomatisch werden und ÖK dementsprechend bereits fortgeschritten diagnostiziert werden, verschlechtert sich die Prognose erheblich. Mögliche erste Symptome stellen Schluckstörungen, krampfartige Schmerzen in der Speiseröhre, Sodbrennen und Gewichtsverlust dar⁶. ÖK wurden in den Jahren 2019 und 2020 bei Männern zu 74% und bei Frauen zu 69% in einem *Union Internationale Contre le Cancer*- (UICC)- Stadium von III oder IV (s.u.) diagnostiziert⁵.

In dieser Arbeit wird für die Übersichtlichkeit von Ösophaguskarzinomen gesprochen. Allerdings sind darunter ebenfalls die Karzinome des gastroösophagealen Übergangs inkludiert.

2.1.2. Anatomie und Histologie

Der Ösophagus stellt die Verbindung zwischen Mund-Rachen-Raum und Magen dar. Er ist ausgekleidet mit mehrschichtigen unverhorntem Plattenepithel und ist ungefähr 25 cm lang. Neben der Schleimhaut, die in direktem Kontakt mit der Nahrung und Noxen steht, besitzt der Ösophagus eine Muskelschicht zur Beförderung des Speisebreis⁷. Am distalen Ende besitzt der Ösophagus einen Sphinkter, der den Reflux verhindern soll⁷. Die Schwere der Erkrankung ist abhängig davon, wie tief der Tumor in den Gewebsschichten eindringt. Wächst der Tumor ungebremst weiter, erreicht er die Lymphknoten (LK), Lymphbahnen, Blutgefäße oder sogar andere Organe, wodurch sich die malignen Zellen im Organismus ausbreiten können. Hierbei spricht man von Metastasierung⁸.

Es werden vor allem zwei histologische Typen des ÖK unterschieden, je nach dem von welchem Gewebe sie ausgehen. Das Plattenepithelkarzinom (PEK) befindet sich meistens im oberen Drittel des Ösophagus. Es macht 41% aller ÖK aus⁵. Bedeutende Risikofaktoren für das Entstehen sind wie oben bereits angedeutet unter anderem Lebensstilfaktoren. Es herrscht starker Konsens darüber, dass Rauchen und Alkoholkonsum relevante Risikofaktoren sind. Weitere sind die Achalasie, eine frühere Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich und Säure- oder Laugeningestion⁹.

Das Adenokarzinom (ADK) macht 47% der ÖK aus⁵. Es entsteht vornehmlich auf dem Boden einer gastroösophagealen Refluxkrankheit, weshalb dieses Karzinom vermehrt im unteren Ösophagusanteil diagnostiziert wird⁹. Das Auftreten von Reflux wird begünstigt durch erhöhten intraabdominellen Druck, beispielsweise durch Übergewicht. Die aufsteigende Magensäure führt zu Schleimhautverletzungen, die sich wiederum zu einer Karzinomvorstufe verändern können und zum sogenannten Barrett-Ösophagus führen¹⁰. Tabakrauch und Achalasie stellen wie bei dem PEK ebenfalls relevante Risikofaktoren dar. Alkoholkonsum als Risikofaktor für das ADK gilt als ungesichert⁹.

Das ÖK ist eine Krebsart, die tendenziell spät diagnostiziert wird. Oft existieren zu diesem Zeitpunkt bereits Metastasen. Zuerst metastasiert das ÖK sehr früh lymphatisch, später ebenfalls hämatogen⁹. Die Metastasen finden sich mit abnehmender Häufigkeit nach Wu *et al.*¹¹ in folgenden Organen: Leber, LK, Lunge, Knochen und Gehirn. Die Prognose verschlechtert sich nach stattgefundener Metastasierung, jedoch ist sie unterschiedlich je nach betroffenem Organ. Ebenfalls können nach zunächst erfolgreicher Therapie Rezidive auftreten, welche durch eine Wiedererkrankung durch verbliebene vitale maligne Zellen des ÖK ausgelöst werden⁸.

2.1.3. Diagnostik und Klassifikation

Nach aktueller S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) und der Deutschen Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV) gibt es Konsens über das Vorgehen zur Primärdiagnostik sowie zum Staging bei ÖK (Stand *Dezember 2023*). Eine Primärdiagnostik soll bei allen Patient*innen erfolgen, die Dysphagie, eine gastrointestinale Blutung, repetitive Aspirationen oder Erbrechen, Dyspepsie oder Gewichtsverlust haben. Mittel der Wahl stellt eine Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) dar. Diese sollte nach Möglichkeit mittels hochauflösender Videoendoskopie erfolgen und mehrere Biopsien von suspekten Läsionen enthalten. Die Biopsate sollten zur Diagnosesicherung einzeln histologisch untersucht werden⁹.

Sollte sich der Verdacht auf ein ÖK bestätigen, wird das sogenannte Staging, also die Einschätzung des Ausmaßes der Erkrankung, eingeleitet. Dieser diagnostische Schritt ist von großer Bedeutung, da das Staging die Grundlage für die Steuerung der Therapie darstellt. Die während der Diagnostik generierten histologischen Befunde und Staging Ergebnisse werden zusammengefasst und mittels TNM-Klassifikation eingeteilt. Im Folgenden wird diese Klassifikation vereinfacht dargestellt. Das T-Stadium (Beschreibung des Primärtumors) wird je nach infiltrierter Struktur definiert. Unterschieden wird zwischen „kein Anhalt für einen Primärtumor“ (T0), „Carcinoma in situ“ (Tis) oder die Infiltration in tiefere Schichten oder Nachbarstrukturen (T1-T4). Das N-Stadium beschreibt den Befall der regionären LK: es wird unterschieden zwischen „keine befallenen regionären LK“ (N0) und Anzahl der befallenen LK (N1-N3). Das M-Stadium beschreibt die Fernmetastasierung: „keine Fernmetastasen“ (M0) oder „vorhandene Fernmetastasen“ (M1). Allerdings kann eine genauere Einschätzung erst postoperativ nach histopathologischer Begutachtung erfolgen: gekennzeichnet als pT-, pN- und pM-Stadium. Wird das Resektat nach stattgefundenener neoadjuvanter Therapie begutachtet, so sollte der Befundbericht außerdem Aussagen zum Ausmaß der erfolgten Rückentwicklung des Tumors unter Therapie, dem sog. Regressionsgrad, beinhalten. Das UICC-Stadium kategorisiert die verschiedenen Kombinationen aus T-, N- und M-Stadium je nach Schwere der Erkrankung in die Stadien I bis IV⁹. Entsprechend der Stadieneinteilung wird eine Therapieentscheidung gefällt.

Das Staging besteht aus mehreren diagnostischen Schritten. Ein endoskopischer Ultraschall zur Beurteilung der lokalen Infiltrationstiefe (T- und N-Stadium nach TNM-Klassifikation) sollte erfolgen. Aufgrund der häufigen Metastasierung in die Leber und der Einfachheit bzw. guten Verfügbarkeit sollte als erstes bildgebendes Verfahren eine sonographische Untersuchung der Leber erfolgen, um eine mögliche hepatische Metastasierung zu bewerten. Zusätzlich kann ein Ultraschall der zervikalen LK erfolgen. Für eine umfängliche Beurteilung sollte beim

primären Staging eine Multidetektor-Computertomographie durchgeführt werden. Dieses Verfahren ermöglicht vor allem in Kombination mit anderen Untersuchungsmethoden eine hohe Sensitivität für T-, N- und M-Stadium. Zusätzliche Verfahren können – bei entsprechender Notwendigkeit im Einzelfall – eine flexible Bronchoskopie, eine diagnostische Laparoskopie oder Thorakoskopie sein. Nicht zur Standarddiagnostik gehören die Bestimmung von Tumormarkern oder die Durchführung eines Röntgen-Breischlucks⁹.

2.1.4. Therapie

2.1.4.1. Generelles Therapiekonzept

Im Folgenden wird insbesondere auf die kurativ intendierte Therapie eingegangen, da mit Nivolumab das Adjuvanz, welches in dieser Arbeit näher betrachtet wird, mit kurativer Indikation verabreicht wird.

Zur Therapieentscheidung sollen in einer Tumorkonferenz die Befunde, der Ernährungsstatus des/r Patient*in und die Patient*innenpräferenz herangezogen werden⁹. Hierbei ist die Interaktion verschiedener Fachabteilungen von großer Bedeutung, um die Therapieentscheidung interdisziplinär abzustimmen. Relevante Abteilungen können beispielsweise die Onkologie, Chirurgie, Pathologie, Radiologie, Strahlentherapie und Nuklearmedizin sein.

Bei geringgradigen malignen Läsionen kann eine endoskopische Resektion erfolgen. Bei höhergradigen Befunden wird je nach Operabilität, Patient*innenzustand und Patient*innenwille eine kurativ intendierte definitive Radiochemotherapie oder eine operative Resektion angestrebt. Sollte die Therapieentscheidung auf eine operative Resektion fallen, so sollte diese in einem Zentrum erfolgen, das mindestens 20 komplexe Ösophagusoperationen im Jahr vollzieht⁹. Sowohl die Anzahl durchgeführter Eingriffe am Standort sowie die Anzahl durchgeführter Eingriffe eines individuellen Chirurgen sind entscheidend für die Prognose. Ziel einer jeden onkologischen Operation mit kurativer Therapieintention ist die vollständige Resektion des Tumors (R0-Resektion) und der regionären LK. Hierbei gibt es verschiedene Techniken, die je nach Ausmaß und Lage des Karzinoms gewählt werden. Bei distalen Befunden kann eine erweiterte Gastrektomie und distale Ösophagektomie mit einer End-zu-Seit Ösophagojejunostomie erfolgen. Nach subtotaler Ösophagektomie wird mittels eines Magenhochzugs rekonstruiert. Nach Möglichkeit soll eine minimal-invasive Operation angestrebt werden. Die regionären LK werden ebenfalls entfernt. Es erfolgt mindestens eine sogenannte Zweifeld-Lymphadenektomie, welche die Resektion von thorakalen und abdominellen LK beinhaltet. Bei proximal gelegenen Tumoren wird diese erweitert durch das dritte Feld der zervikalen LK. Die Anzahl der entfernten LK ist zur weiteren

Krankheitseinschätzung relevant, weshalb möglichst viele LK entfernt werden sollten. Es konnte gezeigt werden, dass ab einer Resektion von 23 LK ein Überlebensvorteil entsteht⁹.

Multimodale Therapiekonzepte erhalten immer mehr Einzug in die onkologische Therapie. Im Fall des ÖK kann sowohl prä- (neoadjuvant) als auch postoperativ (adjuvant) eine Therapie verabreicht werden. Je nach T-Stadium und histologischem Befund wird eine neoadjuvante Radio- und/oder Chemotherapie eingeleitet. Vor allem bei lokal fortgeschrittenen Befunden wird eine simultane Radiochemotherapie in Betracht gezogen. Mögliche Therapieregime sind platinbasiert, wie beispielsweise Carboplatin/Paclitaxel⁹. Das „Chemoradiotherapy for Oesophageal cancer followed by Surgery Study“-Protokoll (CROSS) besteht aus fünf Zyklen einer Kombination aus Carboplatin/Paclitaxel und einer simultanen Radiotherapie, das bei einem klinischen Befund T1N1M0 oder T2-3N0-1M0 angewendet wird. Anschließend erfolgt die onkologische Resektion. Eine randomisierte klinische Studie konnte einen signifikanten Überlebensvorteil für eine neoadjuvante CROSS Therapie bei PEK und ADK des Ösophagus im Vergleich zur alleinigen Operation darstellen¹². Nach neoadjuvanter Therapie und vor der Resektion soll laut aktueller S3-Leitlinie ein erneuter Ausschluss von Fernmetastasen und ggf. ein Restaging erfolgen. Nach erfolgter R0-Resektion kann je nach Histologie des Primärtumors und des Rezidivrisikos (N-Stadium) eine adjuvante Therapie angeschlossen werden⁹.

Eine R0-Resektion bedeutet eine vollständige Resektion des malignen Gewebes mit tumorfreien Resektionsrändern. Das Ansprechen auf die neoadjuvante Therapie wird histopathologisch eingestuft. Hierbei können Fibrosierungen, Verkalkungen und muzinöse Veränderungen Hinweise geben. Vor allem aber ist die Morphologie der Zellen relevant, welche auf typische Malignitätszeichen hin überprüft werden, wie beispielsweise eosinophiles Zytoplasma, Hyperchromasie, Pyknose, Karyorrhesis oder bizarre Zellkerne¹³. Die Patient*innen wurden im Rahmen der vorliegenden Studie in sog. „major responder“ und „minor responder“ eingeteilt. Eine „major response“ wurde erreicht, wenn <10% der Tumormasse als vital festgestellt wurde. Eine „minor response“ bedeutet, dass 10-50% vital sind. Eine „non response“ meint einen vitalen Anteil von >50% und ein „complete response“ kann attestiert werden, wenn histopathologisch keine vitalen Zellen mehr festzustellen sind. Zur Kategorisierung des Resttumorbefundes wird außerdem das nach neoadjuvanter Therapie histopathologisch nachgewiesene T-Stadium (ypT) herangezogen und es erfolgt eine Begutachtung der LK (ypN), um verbleibenden Befall mit vitalen malignen Zellen zu überprüfen. Im Fall eines PEK oder ADK nach neoadjuvanter Radiochemotherapie, R0-Resektion und histologisch nachgewiesenem Resttumorbefund (\geq ypT1 oder \geq ypN1) soll eine adjuvante Immuntherapie erfolgen, gefolgt von einer strukturierten Nachsorge inklusive einer Ernährungsberatung. Die Immuntherapie soll laut S3-Leitlinie mit dem Immuncheckpoint Inhibitor (ICI) Nivolumab über ein Jahr durchgeführt werden⁹.

2.1.4.1. Immuncheckpoint-Inhibitor Nivolumab

Die sog. „targeted therapy“ (dt.: zielgerichtete Therapie) hat zunehmend Einzug in die medizinische Praxis erhalten. Das Ziel dieser Methode ist es, spezifische Proteine tumoreigener Signalkaskaden zu binden und damit auf Tumorzellen einzuwirken. Die klassische Chemotherapie dagegen interagiert mit allen Körperzellen, die sich häufig teilen. Mittels zielgerichteter Therapien kann beispielsweise das Wachstum und die Zellteilung, die Gefäßneubildung, der Zelltod, die Hormonbereitstellung oder die immunologische Interaktion beeinflusst werden¹⁴. Letzteres trifft auf ICI zu, zu denen Nivolumab gehört.

Immuncheckpoints sind ein physiologischer Mechanismus des menschlichen Immunsystems. Durch die Interaktion eines T-Lymphozyten (TL) mit einer körpereigenen Zelle mittels Antikörper-Antigen-Kontakt wird das Immunsystem deaktiviert. Das bedeutet, dass der TL diese Zelle nicht angreift, weil er die Zelle als körpereigen bzw. gutartig erkennt. Diesen Mechanismus nutzen Tumorzellen für sich aus, indem sie die passenden Antigene auf ihrer Oberfläche ausbilden, um nicht durch das Immunsystem erkannt und angegriffen zu werden. Um diese „Tarnung“ aufzulösen, kommen ICI zum Einsatz. Diese verhindern die Bindung zwischen dem Oberflächenprotein der Tumorzelle und dem TL¹⁵. Hierzu werden monoklonale Antikörper verwendet. Diese werden physiologisch von B-Lymphozyten bzw. Plasmazellen gebildet und passen nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip zu einem spezifischen Antigen. Für Arzneimittel wie Nivolumab werden diese in Laboren hergestellt. Nivolumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper vom Typ Immunglobulin-G4 und blockiert die Bindung zwischen dem Programmed-Cell-Death-Ligand 1 (PD-L1) oder Programmed-Cell-Death-Ligand 2 (PD-L2) der Tumorzelle und dem Programmed-Cell-Death-1-Receptor (PD-1) des TL, indem Nivolumab den PD-1-Rezeptor blockiert. Dadurch, dass der Immuncheckpoint behindert wird, wird eine immunologische Reaktion auf die Tumorzelle ausgelöst¹⁶.

Nivolumab wurde 2015 als erster PD-1-Inhibitor in Europa durch die Europäische Arzneimittelkommission (European Medicine Agency, EMA) für das nicht-resezierbare oder metastasierte Melanom zugelassen¹⁷. Derzeit ist Nivolumab für zahlreiche weitere Indikationen zugelassen, wie zum Beispiel beim Nicht-kleinzelligen Lungenkarzinom, malignen Pleuramesotheliom, Nierenzellkarzinom, klassischen Non-Hodgkin Lymphom und dem ÖK¹⁶. Es wird sowohl in der Palliation als auch in kurativer Therapieintention verabreicht und als Monotherapie oder als Kombinationstherapie angewendet. In dieser Arbeit wird Nivolumab näher für die kurative adjuvante Anwendung bei nicht-metastasiertem ÖK betrachtet. Die Zulassung für diese Indikation erfolgte mittels einer globalen, randomisierten, doppel-blinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (CheckMate 577¹⁸). Hierbei konnte ein signifikant verlängertes krankheitsfreies Überleben (disease-free survival, DFS, Endpunkte: Rezidiv oder Tod) für ÖK unabhängig ihrer Histologie festgestellt werden. Es wurden jene Patient*innen eingeschlossen, die ein Karzinom im UICC-Stadium II oder III, eine

neoadjuvante Radiochemotherapie durchlaufen und eine R0-Resektion hatten. Außerdem musste ein pathologisches Residuum vorliegend sein (\geq ypT1 oder \geq ypN1). Demzufolge wurde ein Therapieregime empfohlen, welches postoperativ eine Gabe von 240 mg Nivolumab alle zwei Wochen oder 480 mg alle vier Wochen in den ersten 16 Wochen und anschließend eine Gabe von 480 mg alle vier Wochen vorsieht¹⁶. Die Therapie sollte über ein Jahr fortgeführt werden. Daten zum Gesamtüberleben sind derzeit (Stand März 2025) allerdings noch ausstehend⁹. Unter einer immunmodulatorischen Therapie sind verschiedenste Nebenwirkungen (NW) denkbar, da trotz der verhältnismäßig hohen Spezifität der Therapie das Immunsystem als Ganzes beeinflusst wird. ICI lösen am häufigsten Exantheme, Diarrhoen und Müdigkeit aus. Darüber hinaus kann es durch die hervorgerufene Aktivierung des Immunsystems zu Hautveränderungen, Entzündungen der Lunge mit Husten, Entzündungen des Kolons mit Bauchschmerz, Entzündungen des Pankreas mit Diabetes Mellitus, Hepatitis, Hypophysitis, Myokarditis, Nephritis, Hypo- oder Hyperthyreose oder muskuloskelettalen Beschwerden kommen¹⁵.

2.2 Fragestellungen und Ziel

Die Fragestellungen dieser Arbeit fokussieren sich vor allem auf das Gesamtüberleben (Overall survival, OS) nach adjuvanter Nivolumab-Therapie. Dieses ist von großer Bedeutung zur Beurteilung des Therapieerfolgs und demzufolge der wichtigste Endpunkt dieser Arbeit. Ein zusätzlicher Endpunkt stellt das DFS dar. Außerdem werden die praktische Umsetzung der Therapieempfehlungen des hiesigen interdisziplinären Tumorboard „Oberer GI-Trakt“ und die Verträglichkeit der Therapie beleuchtet.

In dieser Arbeit soll herausgearbeitet werden, wie viele der Patient*innen eine Empfehlung erhalten haben, wie viele Patient*innen die empfohlene Therapie tatsächlich beginnen und vollständig abschließen oder vorzeitig beenden. Wenn die Therapie vorzeitig beendet wurde, sollen die Ursachen näher betrachtet werden. Außerdem ist hier von Bedeutung, ob und welche NW während der Therapie aufgetreten sind und ob, wann und wo ein Rezidiv aufgetreten ist. Diese Arbeit ist retrospektiv und hat den Anspruch Daten aus dem realen klinischen Alltag zu repräsentieren.

3. Material und Methoden

Insgesamt wurden 209 Patient*innen in der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Thorax- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Köln aufgrund eines ÖK im Zeitraum vom 09.12.2021 bis 12.12.2022 operiert. Von diesen erhielten 59 Patient*innen eine Empfehlung zur adjuvanten Therapie mit dem monoklonalen Antikörper Nivolumab durch das interdisziplinäre Tumorboard der Uniklinik Köln. Anschließend begannen 41 Patient*innen die Therapie mit Nivolumab. Sowohl interne als auch externe Befunde und Dokumentationen wurden in das Krankenhausinformationssystem im Rahmen der routinemäßigen Behandlung eingepflegt. Es handelt sich um eine retrospektive Arbeit. Das Vorhaben wurde bei der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln angezeigt.

Die Abfrage der elektronischen Patient*innenakten erfolgte über das Krankenhausinformationssystem der Uniklinik Köln vom 15.11.2022 bis zum 09.12.2023. Die Daten wurden mittels Excel zusammengeführt und mit Prism GraphPad Version 10 statistisch ausgewertet und graphisch dargestellt. Zur Evaluation der Signifikanz wurde der Fisher's Exact Test angewandt. Ein p-Wert von $\leq 0,05$ wurde als signifikant eingestuft. Der Median wurde dem Mittelwert vorgezogen, um bei der vorliegenden kleinen Stichprobe Ausreißer weniger zu gewichten. Das hier analysierte Patient*innenkollektiv wurde einer Vergleichsgruppe gegenübergestellt, die kein Nivolumab erhalten hat, da zu dem Zeitpunkt ihrer Behandlung noch keine Zulassung für diese Indikation bestand. Dieses Kollektiv wurde im Verhältnis 1:3 (ein/e Patient*in mit Nivolumab-Therapie auf drei Patient*innen, die kein Nivolumab erhalten hatten) nach den Kriterien Alter, Geschlecht und LK-Status (N0 vs. \geq N1) gematcht.

Die letzte Patient*innenakteneinsicht erfolgte zum 09.12.2023. Die letztmalige Abfrage des Überlebens im Rahmen der Nachsorge des klinischen Krebsregisters aufgrund gesetzlicher Bestimmungen erfolgte beim Einwohnermeldeamt am 24.10.2024 und aktualisiert damit nur die Ergebnisse bezüglich des OS. Alle anderen Daten und Auswertungen werden ohne Berücksichtigung der Einwohnermeldeamtabfrage erhoben, um eine Verzerrung zu vermeiden. Zur Berechnung des Zeitraums bis zu einem Ereignis wurde als Ausgangszeitpunkt das OP-Datum verwendet.

Wenn kein taggenaues Datum angegeben war, wurde der fünfzehnte eines jeden Monats angenommen. Dezimalzahlen werden auf die erste Nachkommastelle gerundet. Bei fehlenden Informationen wurden aufgrund klinischer Alltagspraxis die empfohlene Dosierung von 240 mg alle zwei Wochen in den ersten 16 Wochen, gefolgt von 480 mg alle vier Wochen bis zur 52. Woche, angenommen. Ein Therapieregime wurde bei fehlender anderweitiger Information als abgeschlossen gewertet, wenn diese bekanntermaßen mindestens über 365 Tage erfolgte.

4. Ergebnisse

Im Zeitraum vom 09.12.2021 bis zum 12.12.2022 wurden 209 Patient*innen mit ÖK an der Klinik und Poliklinik für Allgemein-, Viszeral-, Tumor- und Transplantationschirurgie der Uniklinik Köln operiert (Abb. 1).

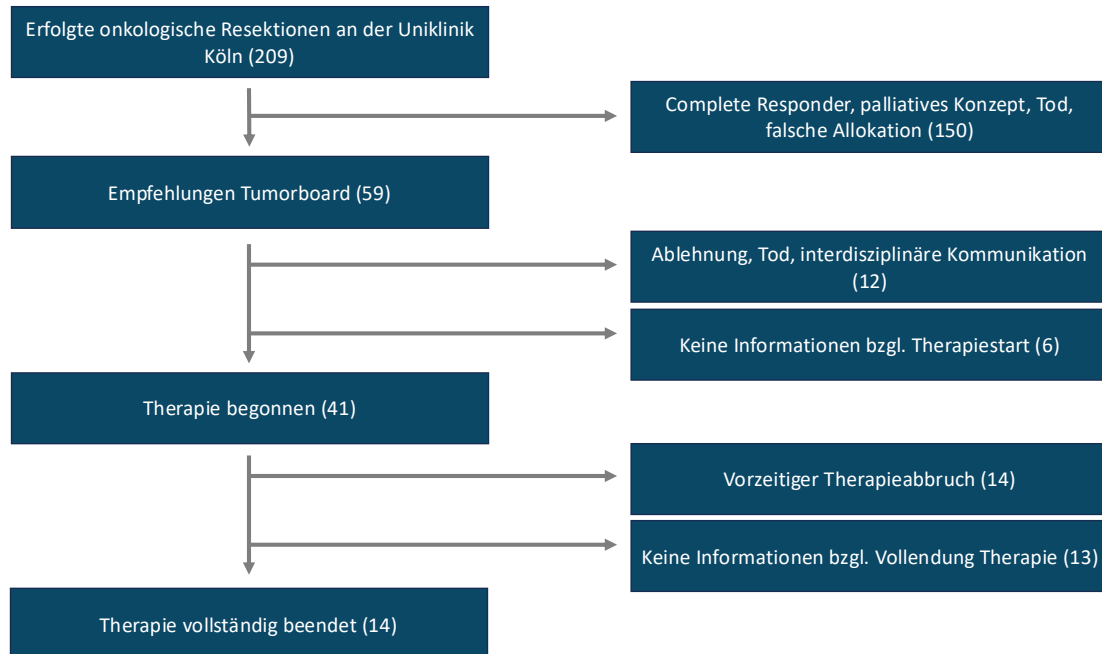


Abbildung 1: Flowchart zum Patient*innenkollektiv im Operationszeitraum 09.12.2021 bis 12.12.2022. Nicht berücksichtigt: Einwohnermeldeamtanfrage. Stand Datenerhebung 12/23.

Das interdisziplinäre Tumorboard „Oberer GI-Trakt“ der Uniklinik Köln empfahl 59 Patient*innen anschließend eine kurativ intendierte adjuvante Nivolumab-Therapie. Von diesen begannen 41 Patient*innen (69,5%) die adjuvante Therapie. Keine Empfehlung erhielten 150 Patient*innen beispielsweise aufgrund einer sogenannten „complete response“, einem palliativen Therapieziel oder vorzeitigem Versterben.

Das mediane OS bei Patienten mit adjuvanter Nivolumab-Therapie ist „undefined“. In der Kontrollgruppe, die keine adjuvante Nivolumab-Therapie erhielten, lag das mediane OS bei 33,7 Monaten (Abb. 2). Es zeigt sich keine signifikante Verbesserung des Überlebens mittels Log-rank Test ($p=0,0623$). Aufgrund der kleinen Stichprobe wurde ebenfalls der Gehan-Breslow-Wilcoxon Test angewendet. Dieser ergab eine signifikante Verbesserung des OS ($p=0,0359$). Die 1- und 2-Jahres-Überlebensrate betragen in der Nivolumab-Gruppe 95,1% und 65,9%. In der Kontrollgruppe betragen diese 78,9% und 49,6%. Die Kontrollgruppe bildeten Patient*innen aus einer anderen retrospektiven Studie an der Uniklinik Köln, die aufgrund ihrer Behandlung vor der europäischen Zulassung in der Indikation kein Nivolumab erhielten¹⁹. Die Patient*innen der Kontrollgruppe wurden in einem 1:3 Matching (Nivolumab-

Therapie vs. ohne Nivolumab-Therapie) nach den Kriterien Alter, Geschlecht und Lymphknotenstatus (N0 vs. \geq N1) herangezogen.

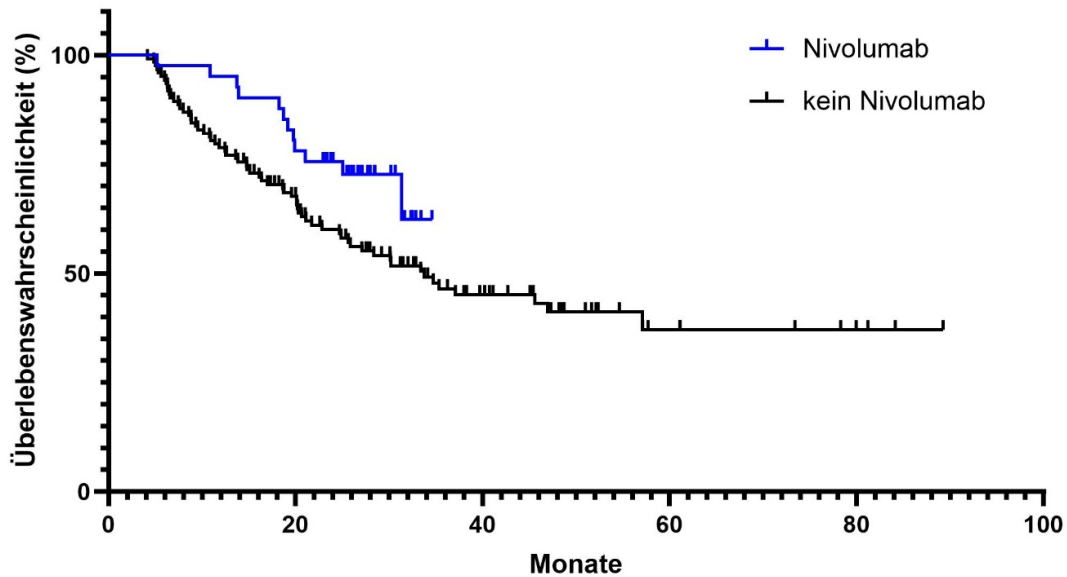


Abbildung 2: Gesamtüberleben: Vergleich zwischen Patient*innen, die eine adjuvante Nivolumab-Therapie erhalten haben und jenen, die diese nicht erhalten haben. Es erfolgte ein 1:3 Matching (Nivolumab vs. kein Nivolumab) aufgrund der Kriterien Alter, Geschlecht und Lymphknotenstatus N0 vs. \geq N1.

Das mediane DFS lag bei 535 Tagen (17,5 Monate). In der Kontrollgruppe hingegen betrug es im Median 603 Tage (19,8 Monate) (Abb. 3). Wenn ein Rezidiv auftrat, wurde dieses in der Nivolumab-Gruppe später im Vergleich zu der Kontrollgruppe diagnostiziert (294,5 vs. 220 Tage bzw. 9,7 vs. 7,2 Monate).

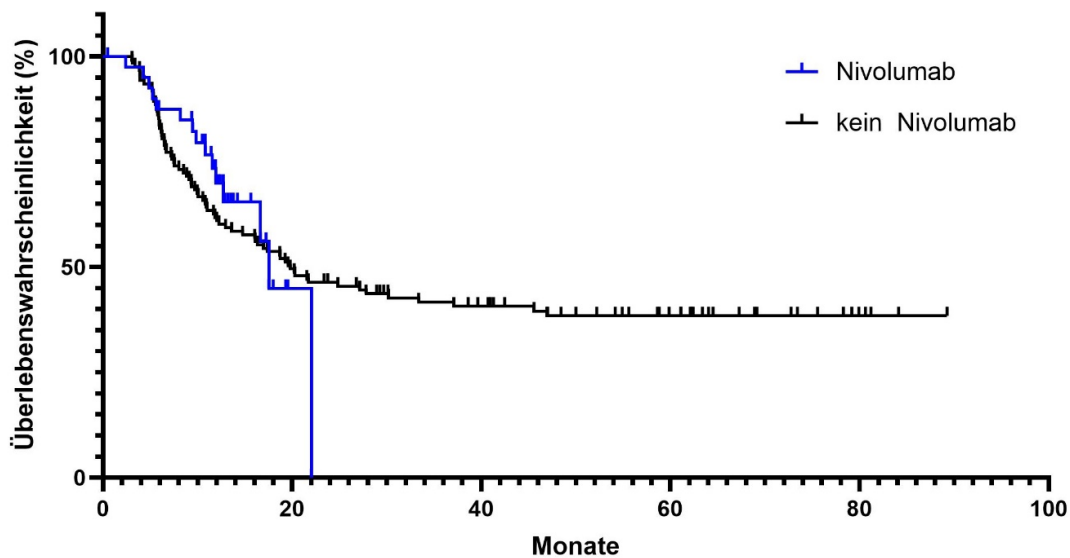


Abbildung 3: Krankheitsfreies Überleben: Vergleich zwischen Patient*innen, die eine adjuvante Nivolumab-Therapie erhalten haben und jenen, die diese nicht erhalten haben. Es erfolgte ein 1:3 Matching (Nivolumab vs. kein Nivolumab) aufgrund der Kriterien Alter, Geschlecht und Lymphknotenstatus N0 vs. \geq N1.

Bei 14 von 41 Patient*innen (34,1%) erfolgte ein Therapieabbruch. Bei diesen Patient*innen lag die mediane Dauer von der ersten Gabe bis zum Abbruch bei 124 Tagen. Das entspricht ungefähr einem Drittel der geplanten Therapiegesamtdauer von einem Jahr. Die Ursachen für einen Abbruch waren ein Rezidiv in neun Fällen (64,3%), nicht tolerierbare NW in vier Fällen (28,6%) und fehlende Compliance in einem Fall (7,1%) (Abb. 4). Die NW, die zum Abbruch führten, waren in zwei Fällen (50%) Gelenksbeschwerden, in einem Fall (25%) eine immunvermittelte Hepatitis und in einem Fall eine Kombination aus Pneumonitis, arthritischen Beschwerden und einer Hyperthyreose.

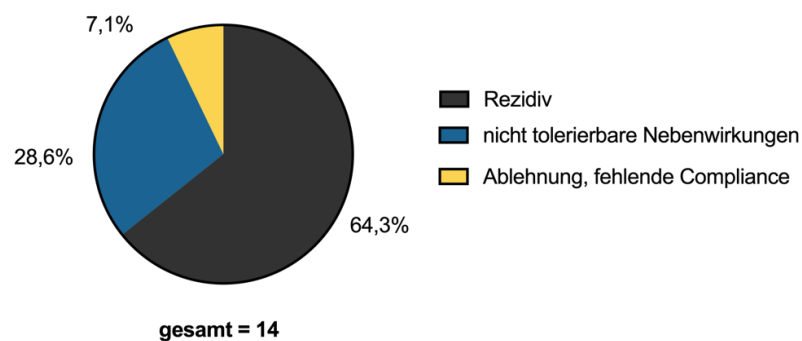


Abbildung 4: Ursachen für vorzeitige Therapieabbrüche der adjuvanten Nivolumab-Therapie bei Patient*innen mit Ösophaguskarzinom.

Ein Rezidiv konnte bei 14 Patient*innen (34,1%) während oder nach der adjuvanten Therapie festgestellt werden (Abb. 5). Die Rezidive wurden in absteigender Häufigkeit in folgenden Organen oder Organsystemen diagnostiziert: Leber (fünf Patient*innen, 35,7%), Muskel- und

Weichteilgewebe (drei Patient*innen, 21,4%), LK (zwei Patient*innen, 14,3%), Lokalrezidiv (zwei Patient*innen, 14,3%), Pleura (ein Patient, 7,1%) und Gehirn (ein Patient, 7,1%).

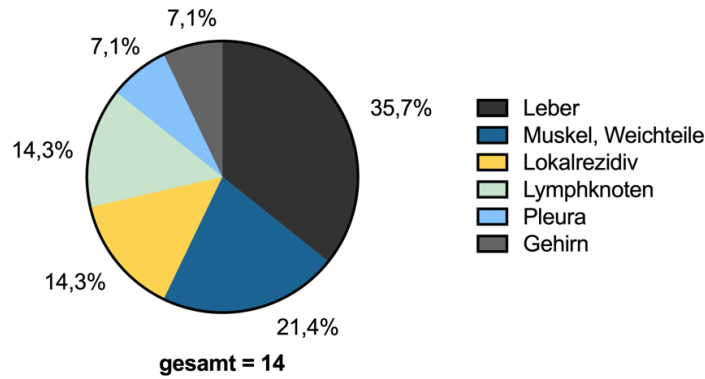


Abbildung 5: Rezidivlokalisationen bei Patient*innen mit Ösophaguskarzinom während und nach Nivolumab-Therapie.

Im Vergleich dazu zeigte sich in der Kontrollgruppe¹⁹ das jeweils erste Rezidiv am häufigsten im Lymphknoten (22,4%), gefolgt von Leber (20,4%), Lunge (12,2%), Peritoneum (10,2%), Pleura (8,2%), Nebenniere (6,1%), Knochen (4,1%) und Gehirn (2,0%) (Abb. 6).

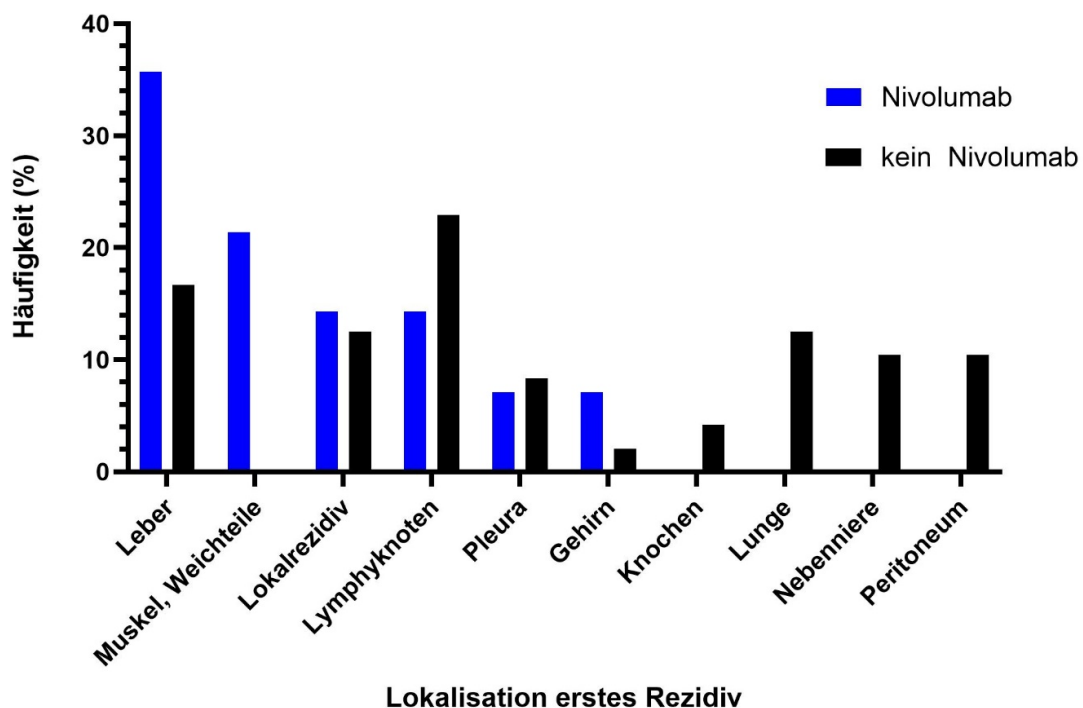


Abbildung 6: Rezidive während und nach Therapie mit Nivolumab vs. ohne Nivolumab in Prozent. Es wurde lediglich das erste Rezidiv berücksichtigt. Es erfolgte ein 1:3 Matching (Nivolumab vs. kein Nivolumab) aufgrund der Kriterien Alter, Geschlecht und Lymphknotenstatus N0 vs. ≥N1.

Der histopathologische Respondertyp nach erfolgter neoadjuvanter Therapie und postoperativer pathologischer Befundung war bei den 14 Patient*innen mit Rezidiv bei sechs Patient*innen (42,9%) vom „major type“ und bei acht Patient*innen (57,1%) vom „minor type“. Bei denjenigen, die im Beobachtungszeitraum nicht mit einem Rezidiv diagnostiziert wurden, war die entsprechende Verteilung 15 (55,6%) vs. 12 (44,4%) Patient*innen. Der Respondertyp hatte keine signifikante Auswirkung auf die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs ($p=0,5204$).

NW jeglicher Ursache wurden bei 34 Patient*innen (82,9%) dokumentiert. Mehrfachnennungen waren möglich. Es erfolgte keine Schweregradeinteilung. Die mediane Zeit zwischen Therapiebeginn und dem Beginn der ersten NW war 56 Tage. Unter den 41 Patient*innen waren die häufigsten NW gastrointestinale Beschwerden in 19 Fällen (46,3%), Veränderungen der Schilddrüsenhormone in 15 Fällen (36,6%), Veränderungen der Lunge oder der Pleura in 15 Fällen (36,6%), Veränderungen der LK oder des lymphatischen Systems in neun Fällen (22,0%) und muskuloskelettale Beschwerden bei sieben Patient*innen (17,1%) (Abb. 7). NW führten bei vier Patient*innen zum Therapieabbruch, also 11,8% derer, die NW erfahren haben und 9,8% von all jenen, die die Therapie begonnen haben.

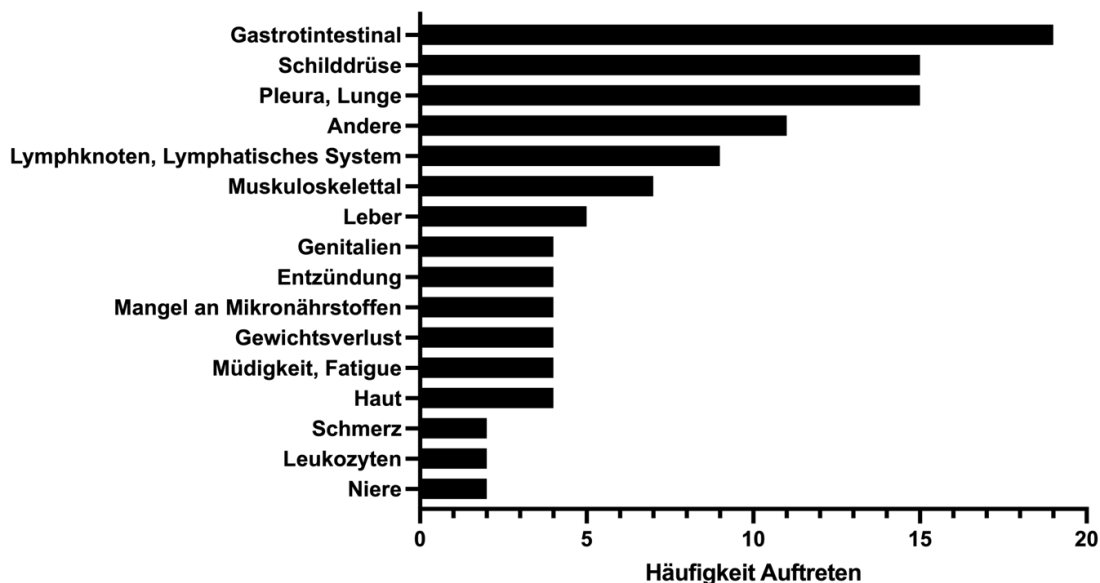


Abbildung 7: Nebenwirkungen jeglicher Ursache während der Nivolumab-Therapie. Mehrfachnennungen waren möglich. In der Kategorie „Schmerz“ sind jene ausgeschlossen, die muskuloskelettalen Ursprungs sind. Diese sind unter „Muskuloskelettal“ inkludiert.

Die häufigsten Vorerkrankungen stellten kardiovaskuläre Erkrankungen (27 Patient*innen, 65,9%), gastrointestinale Erkrankungen (27 Patient*innen, 65,9%) und Allergien (zehn Patient*innen, 24,4%) dar. Nur eine vorbekannte Schilddrüsenerkrankung (acht Patient*innen, 19,5%) hatte einen signifikanten Einfluss auf die Manifestation von Veränderungen der

Schilddrüsenhormone während der Nivolumab-Therapie ($p=0,0352$) (Tab. 1). Der mittlere Performance Status nach Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) betrug 0.

Tabelle 1: Vier-Felder-Tafel. Auftreten von Veränderungen der Schilddrüsenhormone in Abhängigkeit von bekannten Schilddrüsenvorerkrankungen während Nivolumab-Therapie.

| | Veränderung Schilddrüsenhormone | Keine Veränderung Schilddrüsenhormone | Insgesamt |
|---|---------------------------------|---------------------------------------|-----------|
| Bekannte Schilddrüsenvorerkrankung | 6 | 2 | 8 |
| Keine bekannte Schilddrüsenvorerkrankung | 9 | 24 | 33 |
| Insgesamt | 15 | 26 | 41 |

Der Zulassungsstudie¹⁸ von Nivolumab zur adjuvanten Therapie bei Patient*innen mit fortgeschrittenem, nicht-metastasierten Ösophaguskarzinom folgend wird empfohlen, vier bis sechzehn Wochen nach der operativen Therapie und gegebener Indikation eine Nivolumab-Therapie über ein Jahr zu beginnen. Insgesamt haben sechs Patient*innen (14,6%) die Therapie früher oder später begonnen. Bei drei Patient*innen (7,3%) ist nicht bekannt, wann die Therapie begonnen wurde. Zwölf Patient*innen (20,3%) haben die empfohlene Therapie trotz Empfehlung nicht begonnen und bei sechs Patient*innen (10,2%) ist nicht bekannt, ob die Therapie begonnen wurde (Abb. 8).

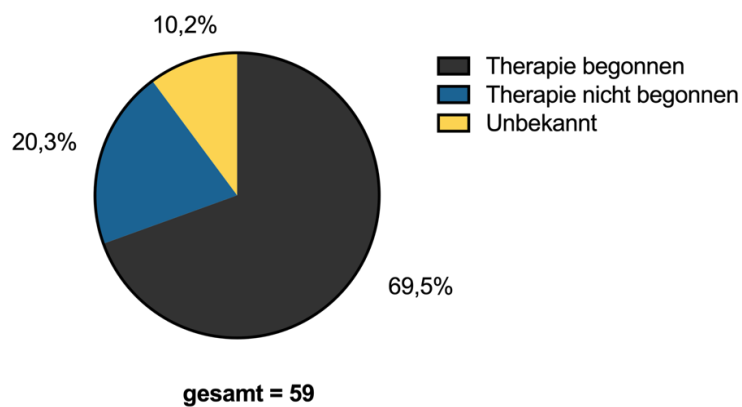


Abbildung 8: Therapiebeginn mit Nivolumab nach erfolgter Empfehlung im interdisziplinären Tumorboard.

Gründe für den Nichtbeginn der Therapie waren Ablehnung (drei Patient*innen, 25,0%), Tod (drei Patient*innen, 25,0%), fehlgeschlagene Kommunikation (zwei Patient*innen, 16,7%),

unbekannte Gründe (zwei Patient*innen, 16,7%), ungenügender Allgemeinzustand (ein Patient, 8,3%) oder Palliation (ein Patient, 8,3%) (Abb. 9).

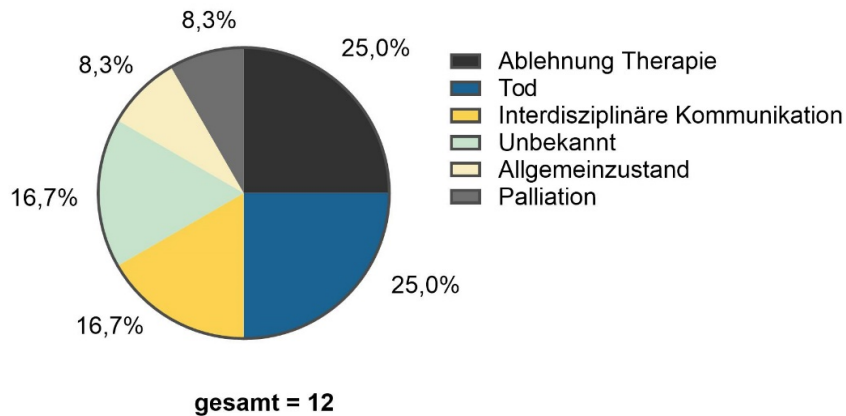


Abbildung 9: Gründe für den Verzicht einer adjuvanten Nivolumab-Therapie nach Empfehlung des interdisziplinären Tumorboards.

Eine vollständig beendete Therapie konnte bei 14 Patient*innen (34,1%) festgestellt werden. In 13 Fällen (31,7%) ist unbekannt, ob die Therapie vollständig absolviert wurde bzw. war der letzte Kontakt kürzer als ein Jahr nach Therapiebeginn. Eine Aussage über die Vervollständigung ist somit unmöglich. Eine Therapieunterbrechung mit Wiedereinstieg erfolgte in acht Fällen (19,5%).

5. Diskussion

In dieser retrospektiven Studie haben 59 von 209 Patient*innen, die an der Uniklinik Köln im Zeitraum vom 09.12.2021 bis zum 12.12.2022 operiert wurden, eine Empfehlung zur adjuvanten Therapie mit Nivolumab durch das hiesige interdisziplinäre Tumorboard aufgrund pathologischer Residuen (s.o.) erhalten. Eine solche Therapie begannen 41 Patient*innen.

Das OS konnte durch die adjuvante Therapie mit Nivolumab in dem Beobachtungszeitraum im Verhältnis zur gematchten Kontrollgruppe verlängert werden. Eine Signifikanz konnte mittels Log-rank Test nicht festgestellt werden, doch zeigte sich ein positiver Trend zu einem verlängerten OS. Der Gehan-Breslow-Wilcoxon Test, der frühe Ereignisse im Vergleich zum Log-rank Test stärker gewichtet, zeigte dagegen eine signifikante Verbesserung des OS. In der Zulassungsstudie für Nivolumab (CheckMate 577¹⁸) stellte das DFS den primären Endpunkt dar, wohingegen das OS nicht erfasst wurde. Ein Vergleich des Überlebens ist daher unmöglich. Derzeit gibt es keine veröffentlichten Daten zum OS bei adjuvanter Therapie mit Nivolumab bei fortgeschrittenem, nicht-metastasiertem ÖK (Stand März 2025).

Die CheckMate 274 Studie ist eine Phase III-Studie, in der Patient*innen mit muskelinvasivem Urothelkarzinom (\leq pT4a) randomisiert und doppel-blind adjuvant Nivolumab vs. Placebo erhalten haben²⁰. In dem Clinical Trail Update wurden neben den bereits erhobenen Endpunkten eine Ergänzung mit Daten zum OS vorgenommen. Die Patient*innen erhielten bis zu ein Jahr lang Nivolumab postoperativ in einer Dosierung von 240 mg alle zwei Wochen. In der Intention-to-treat (ITT) Population wurden 353 Patient*innen mit Nivolumab vs. 356 Patient*innen mit Placebo behandelt. Hierbei zeigte sich für die ITT Population ein OS von 69,5 Monaten im Vergleich zu 50,1 Monaten mit Placebo. Das 2-Jahres-Gesamtüberleben lag in der ITT Population bei 76,1% mit Nivolumab vs. 70,1% mit Placebo. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte retrospektive Studie bestätigt den positiven Trend einer adjuvanten Nivolumab Therapie in der onkologischen Behandlung: die Überlebenszeit konnte durch die zielgerichtete Therapie verlängert werden. Der Vorteil zeigt sich noch deutlicher mit einem 2-Jahres-Überleben von 65,9% vs. 49,6% (Nivolumab vs. Kontrollgruppe). Zu beachten hierbei ist allerdings die relativ kurze Beobachtungszeit, so dass (noch) keine Aussagen über einen längeren als zwei Jahre andauernden Zeitraum gemacht werden können. Weitere Analysen sind notwendig, die diese Endpunkte über einen längeren Zeitraum evaluieren. In der CheckMate 274 Studie konnte im longitudinalen Verlauf außerdem ein zusätzlicher Vorteil für Patient*innen mit einer PD-L1-Rate im Tumorgewebe von \geq 1% gezeigt werden. Die im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführte retrospektive Studie adressiert diesen Aspekt nicht, allerdings könnte hier weitere Forschung wegweisend für individualisierte Therapien von Patient*innen sein. Die bereits zitierte CheckMate 274 Studie zeigte eine Korrelation zwischen DFS und OS bei muskelinvasivem Urothelkarzinom, welche als bedeutend eingestuft wird, da Daten zum OS in der Forschung zu adjuvanter Therapie nur selten vorhanden sind.

Daten zum OS in der adjuvanten Krebstherapie sind relativ selten. Gründe dafür könnten sein, dass lange Nachbeobachtungszeiten notwendig sind, um entsprechende Aussagen treffen zu können. Lange Nachbeobachtungszeiten bedeuten einen erhöhten personellen und finanziellen Aufwand. Stattdessen werden oftmals andere primäre Endpunkte (beispielsweise DFS) herangezogen, die deutlich kürzere Nachbeobachtungszeiten erfordern. In Zulassungsstudien kann dies von herausragender Bedeutung sein, um die potenzielle Wirksamkeit von Medikamenten schnellstmöglich darlegen zu können. Außerdem können hier ethische Aspekte eine Rolle spielen: Wenn bereits ein Überlebensvorteil (beispielsweise DFS) festgestellt wurde, kann es ethisch fragwürdig sein, Patient*innen in Kontrollgruppen weiterhin das Placebo zu verabreichen. Die im Rahmen dieser Arbeit durchgeführte Studie, als auch die CheckMate 274 Studie, sind von großer Bedeutung, um eine umfangreiche Evaluation der Effizienz adjuvanter zielgerichteter Therapie in der Krebsbehandlung zu ermöglichen.

In einer Studie wurde mittels einer kleinen Stichprobe (n=39) das OS für das Ösophaguskarzinom unter adjuvanter Immuntherapie untersucht²¹. Hierbei zeigte sich kein signifikanter 1-Jahres-Überlebensvorteil unter verschiedenen ICI (Nivolumab, Pembrolizumab, Ipilimumab, Trastuzumab). Auch in dieser Studie wird durch die geringe Anzahl an Patient*innen und den kurzen Beobachtungszeitraum die Aussagekraft limitiert.

In der vorliegenden Studie war das mediane DFS 535 Tage (17,5 Monate), während es in der gematchten Kontrollgruppe¹⁹ im Median 603 Tage (19,8 Monate) betrug (Abb. 3). Das DFS wurde durch die Behandlung nicht signifikant beeinflusst ($p=0,6852$). Zu beachten ist allerdings der deutlich längere Beobachtungszeitraum der Kontrollgruppe. Dieser betrug bis zu sieben Jahre, während bei den Patient*innen mit adjuvanter Nivolumab-Therapie aufgrund der europäischen Zulassung für diese Indikation im Jahr 2021 nur maximal etwa zwei Jahre erreicht wurden. Die Zulassungsstudie CheckMate 577 konnte bei einem medianen Follow-up von 24,4 Monaten für die Nivolumab- und die Placebo-Gruppe ein DFS von 22,4 vs. 11,0 Monate feststellen¹⁸. Diese Verdopplung der krankheitsfreien Überlebenszeit zeigte sich als signifikant ($p<0,0001$). Der Überlebensvorteil bezüglich des DFS der Zulassungsstudie konnte nicht bestätigt werden.

Die leitliniengerechte Dauer der adjuvanten Therapie mit Nivolumab in der beschriebenen Situation beträgt zwölf Monate. In dieser Studie brachen ungefähr ein Drittel der Patient*innen die Therapie aus verschiedenen Gründen vorzeitig ab (Abb. 4). Diese Patient*innen absolvierten im Median nur etwa ein Drittel der geplanten Therapiedauer. Der häufigste Grund für den vorzeitigen Abbruch waren Rezidive, wodurch ein kuratives Therapiekonzept reevaluiert werden musste. Ungefähr ein Drittel der Therapieabbrüche wurde durch nicht tolerierbare NW ausgelöst, wobei die mediane Dauer zwischen Therapiebeginn und erster NW 56 Tage betrug. Hier ist es für Patient*innen von Vorteil, wenn insbesondere in den ersten

Therapiemonaten engmaschige Beschwerdekontrollen stattfinden. Symptome können möglichst früh mit supportiver Therapie adressiert werden, um so eine Verkürzung der Therapiedauer und damit Verringerung der Wirkung zu verhindern. Durch konsequente und effektive Gegenmaßnahmen könnte die angestrebte Therapiedauer von einem Jahr ggf. bei mehr Patient*innen erreicht werden. Aufgrund von mangelnder Compliance brachen circa 7% der Patient*innen die Therapie ab. Nach Definition der WHO gibt es fünf Dimensionen, die die Compliance beeinflussen: soziale und ökonomische, systembedingte, krankheitsbedingte, therapiebedingte und patient*innenbedingte Einflussfaktoren²². Medizinisches Personal kann vor allem auf systembedingte Einflussfaktoren einwirken, wie beispielsweise das Arzt-Patient*innen-Verhältnis und Dauer der Konsultationen. Eine bessere Aufklärung, Patient*inneninformation und gemeinsame Entscheidungsfindung könnte die Compliance verbessern. Denn Patient*innen können nur von dem Nutzen einer Therapie profitieren, wenn diese ausgeführt wird. Dazu braucht es das Mitwirken der Patient*innen, welche erheblich durch das Einwirken von medizinischem Personal gesteigert werden kann.

In der Zulassungsstudie¹⁸ brachen 303 von 532 Patient*innen (57%) die Therapie aus verschiedenen Gründen vorzeitig ab, während es in der vorliegenden Studie 34,1% waren. Demnach beendeten relativ weniger Patient*innen außerhalb von Studienbedingungen die Therapie vorzeitig. Gründe dafür könnten das Vertrauen von Patient*innen in erprobte und bereits mittels Studien zugelassene Therapien sein. Ebenso ist die Toleranz von NW bei einer Studienteilnahme durch strenge Protokolle klar definiert und ggf. erniedrigt, da aufgrund ethischer Überlegungen und Vorgaben die Patient*innensicherheit ein hohes und zu schützendes Gut ist.

Es wurden in dieser Arbeit ebenfalls Patient*innen berücksichtigt und analysiert, die die Therapie beispielsweise aufgrund von Rezidiven oder NW abbrachen. Um den klinischen Alltag abzubilden, bedarf es der Einbeziehung jeglicher Therapiehindernisse, die den Vorteil der Patient*innen beschneiden könnten. Dementsprechend kann davon ausgegangen werden, dass der Therapieerfolg signifikant besser wäre, wenn nur solche Patient*innen berücksichtigt worden wären, die das vollständige Therapieregime durchlaufen haben.

Bei 34,1% der Patient*innen wurde ein Rezidiv in einer medianen Zeit zwischen erster Gabe und dem letzten Kontakt oder Tod von 19,9 Monaten festgestellt. In der Zulassungsstudie¹⁸ wurde bei einem medianen Follow-up von 24,4 Monaten bei 219 von 532 Patient*innen (41,2%) ein Rezidiv festgestellt. Es konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,3273$). Zwar wurden demnach weniger Rezidive in der vorliegenden Studie festgestellt, jedoch war der Beobachtungszeitraum gegenüber der Zulassungsstudie verkürzt. Deshalb ist ein finaler Vergleich auf Basis dieser Datenlage nicht möglich. Für einen validen Vergleich müsste der Beobachtungszeitraum der vorliegenden Studie verlängert werden. Bezüglich der Lokalisation der Rezidive zeigte sich, dass nur 14,3% Lokalrezidive waren, während in der

Zulassungsstudie¹⁸ 65 von 219 gefundenen Rezidiven (29,7%) Lokalrezidive waren. Es lässt sich keine eindeutige Aussage zu den Unterschieden treffen, da der betrachtete Zeitraum deutlich kürzer und die Anzahl der Ärzt*innenkontakte, bei denen potentielle Rezidive identifiziert werden können, unter Studienbedingungen engmaschiger ist. Im Vergleich zu der gematchten Kontrollgruppe¹⁹ aus einer anderen retrospektiven Studie mit Patient*innen der Uniklinik Köln konnte ein Unterschied in der Häufigkeit der Lokalisationen festgestellt werden (Abb. 5). Betrachtet wurde jeweils nur das erste Rezidiv. In der vorliegenden Studie waren die häufigsten Rezidive in der Leber (35,7%) zu finden, gefolgt von Muskel- und Weichteilgewebe (21,4%). In der Kontrollgruppe wurden die meisten Rezidive in den LK (21,6%) gefunden, während sich kein Rezidiv im Muskel- und Weichteilgewebe zeigte ($p=0,0092$). Dies lässt die Vermutung zu, dass unter der Behandlung von Nivolumab das Screening in der Nachsorge angepasst werden sollte, um die häufigeren Rezidivlokalisationen engmaschiger und zielgerichteter zu kontrollieren. Das Kollektiv sollte in Zukunft erweitert werden, um mit Hilfe einer größeren Stichprobe mehr statistische Power zu generieren. Anhand des Respondertyps (major type vs. minor type) kann in dieser Studie keine Aussage über die Rezidivwahrscheinlichkeit getroffen werden ($p=0,5204$), obwohl eine geringere Effektivität der Neoadjuvanz ein schlechteres Outcome vermuten ließe.

NW wurden unabhängig von einer vermuteten Assoziation zur Nivolumab-Therapie und ohne Berücksichtigung einer Schweregradeinteilung bei 82,9% der Patient*innen festgestellt. Die häufigsten NW jeglicher Ursache waren gastrointestinale Beschwerden (46,3%). Diese könnten durch postoperative Beschwerden begründet sein, die daher keine Auswirkung der Nivolumab-Therapie sind. Weiter waren Veränderungen der Schilddrüsenhormone (36,5%) und Befunde bezüglich der Lungen oder der Pleura (36,5%) häufig. Unter anderem traten Müdigkeit (9,8%), Hautausschlag (4,9%) und Juckreiz (4,9%) auf. In der Zulassungsstudie¹⁸ wurden bei 510 von 532 Patient*innen (96%) NW jeglicher Ursache festgestellt, in der Placebo-Gruppe waren es 93%. Demnach waren NW in beiden Studien häufig. In beiden Studien befanden sich die Patient*innen in einem vergleichbaren Allgemeinzustand. Der ECOG betrug im Median jeweils 0. Therapieassoziierte NW traten bei 71% auf, wobei folgende NW die häufigsten waren: Abgeschlagenheit (17%), Durchfälle (17%), Juckreiz (10%) und Hautausschlag (10%). Eine Hypothyreose wurde in 7% der Fälle dokumentiert. Eine Auflistung der häufigsten NW jeglicher Ursache wurde in der Zulassungsstudie nicht vorgenommen. Zu ähnlichen Ergebnissen kommen Galsky *et al.*²⁰ in ihrer Studie zur adjuvanten Nivolumab-Therapie bei Urothelkarzinom. In der Nivolumab-Gruppe traten bei 78,6% der Patient*innen therapieassoziierte NW auf, während es in der Placebo-Gruppe 56% waren. Die häufigsten NW waren Juckreiz, Abgeschlagenheit und Durchfall. Demnach zeigen sich Überschneidungen dahingehend, dass Allgemeinsymptome wie Müdigkeit, Juckreiz, und

Hautausschlag in ähnlicher Häufigkeit zu vermerken waren. Allerdings erfolgte in der vorliegenden Studie keine Bewertung bezüglich der Therapieassoziation, wodurch andere Symptome häufiger dokumentiert werden und die Vergleichbarkeit nur eingeschränkt möglich ist. Außerdem handelt es sich bei den Vergleichsstudien^{18,20} um zulassungsrelevante Phase-III-Studien, die hohe Anforderungen an das Patient*innenprofil und die Patient*innensicherheit haben. Hierbei werden beispielsweise an Autoimmunerkrankungen erkrankte Patient*innen ausgeschlossen, da es sich bei ICI um immunologisch wirksame Arzneimittel handelt. Nach Zulassung des Medikaments werden ebenfalls jene Patient*innen therapiert, die solche Erkrankungen haben. In der klinischen Regelversorgung sind die zeitlichen Abstände zwischen den einzelnen Visiten in der Regel länger als im Rahmen einer klinischen Studie. Deshalb besteht die Möglichkeit, dass Patient*innen versäumen über kurzzeitig auftretende NW von geringerer Schwere zu berichten. Die vorliegende Studie hat den Anspruch, ein reales Patient*innenkollektiv abzubilden, wobei Patient*innen mit diversen Vorerkrankungen retrospektiv, außerhalb von Studienbedingungen, analysiert werden. Ein Vergleich ist demnach nur eingeschränkt möglich. Das Spektrum der NW aus der vorliegenden Arbeit stimmen zum Großteil mit denen aus der Fachinformation von Nivolumab¹⁶ überein und waren somit erwartbar.

Die meisten Patient*innen (95,2%) hatten vor Therapiebeginn mindestens eine bekannte Vorerkrankung und/oder Allergie. Allerdings hatte lediglich eine vorbekannte Schilddrüsenfunktionsstörung einen signifikanten Einfluss auf das Entstehen schilddrüsenassoziierter NW ($p=0,0352$). Dementsprechend erscheint es ratsam, dass eine hohe Frequenz an Kontrollen der Schilddrüsenhormone erfolgt, insbesondere bei bereits bekannten Schilddrüsenerkrankungen. Ebenso erscheint es ratsam, Veränderungen der Schilddrüsenhormone konsequent vor und während der Therapie zu behandeln, um einen Abbruch der Therapie zu verhindern: eine Patientin der vier Patient*innen, die die Therapie aufgrund von NW abbrachen, brach diese unter anderem wegen schilddrüsenassoziierter NW ab. Schilddrüsenassozierte NW stellten die zweithäufigsten NW während der Therapie dar. Besonderes Augenmerk sollte außerdem auf den Bewegungsapparat gelegt werden, da zwei von vier Patient*innen, die aufgrund von nicht tolerierbarer NW abbrachen, wegen Gelenkschmerzen abbrachen. Es braucht weitere Untersuchungen, um eine mögliche Kausalität zu überprüfen und weitere Korrelationen zwischen Vorerkrankungen und des Risikos für NW und Abbrüchen festzustellen.

Ein Fünftel derjenigen, die eine Empfehlung des Tumorboards erhalten haben, haben die Therapie nicht begonnen. Wiederum fast 17% derjenigen, die die Therapie nicht begonnen haben, haben aufgrund mangelnder Kommunikation zwischen den verschiedenen behandelnden Instanzen keine Therapie erhalten (zwei von 59 Patient*innen mit Empfehlung;

3,4%). Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, den Informationsfluss zwischen den verschiedenen Institutionen sicherzustellen und damit die bestmögliche Therapie für die Patient*innen zu gewährleisten. Außerdem wurden zwei kurativ intendierte Empfehlungen für Patient*innen durch das Tumorboard ausgesprochen, die sich aber in einer palliativen Situation befanden. In sechs Fällen (14,6%) wurde die Therapie zu früh oder zu spät nach erfolgter operativer Therapie begonnen. Obwohl die Standards im deutschen Gesundheitssystem im Vergleich zu anderen Ländern hoch sind, zeigt die vorliegende Analyse, dass es trotzdem Verbesserungen bezüglich der Empfehlung der adäquaten Therapie, der interdisziplinären Kommunikation und Informationsaustausch und des Therapiemanagements braucht.

Die hier getroffenen Aussagen der kürzlich zugelassenen adjuvanten Therapie mit Nivolumab bei ÖK sind vor dem Hintergrund zu betrachten, dass es sich um eine retrospektive Studie handelt, die eine kleine Stichprobe abbildet und lediglich einen kurzen Behandlungs- und u.U. Nachsorgezeitraum erfasst. Das Patient*innenkollektiv wurde ausschließlich an der Uniklinik Köln operiert und durch das hauseigene Nachsorgemanagement betreut. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf periphere Krankenhäuser, die keine sog. *high volume center* darstellen, ist dadurch erschwert. Diese Studie kann aufgrund der kleinen Stichprobe keine ausreichend repräsentativen Aussagen über das OS, das DFS, die Rezidivhäufigkeit und -lokalisierung, die NW und die Bedeutung von Vorerkrankungen, die Verringerung von Abbrüchen oder die Qualität der Abläufe im Gesundheitssystem treffen. Trotzdem kann diese Arbeit eine erste Annäherung an *real world data* bezüglich der Behandlung von fortgeschrittenen nicht metastasierten ÖK darstellen.

5.1 Ausblick

Diese Studie bildet einen ersten Trend zum OS bei Patient*innen mit adjuvanter Nivolumab-Therapie aufgrund eines fortgeschrittenen Ösophaguskarzinoms im klinischen Alltag ab. Dies gilt auch bezüglich der Verträglichkeit und der Durchführung. Es zeigte sich eine Tendenz hin zu einem verlängerten OS, was den Nutzen der Therapie aus der Zulassungsstudie stützt. Um weitere statistische Power zu generieren, sollte eine kontinuierliche Analyse weiterer Patient*innen erfolgen, um auf diese Weise den Stichprobenumfang zu vergrößern. Die häufigsten NW und Herausforderungen bei der Ausführung können genauer analysiert werden. Diese können im Anschluss zielgerichteter adressiert und verbessert werden, wodurch sich der Nutzen für Patient*innen erhöht. Außerdem könnte die Untersuchung weiterer relevanter Parameter von Bedeutung sein, die die Prognose beeinflussen. Denkbar wären in diesem Zusammenhang beispielsweise die Ausprägung des PD-L1 Tumor Proportion Score (TPS) oder die histologische Typisierung des Karzinoms (PEK, ADK oder sonstige). Ebenso können mögliche Risikofaktoren für Komplikationen während der Therapie, wie beispielsweise Vorerkrankungen, herausgearbeitet werden. Im Anschluss daran kann durch genauere Selektion des Patient*innenkollektivs das bestmögliche therapeutische Ergebnis erzielt werden.

Weitergehende Analysen sind von großer Bedeutung, um mehr sog. *real world data* zu generieren: Denn die zielgerichtete Therapie zeigte sich bereits vielfältig durch mehr Individualität und Genauigkeit im Vergleich zur konventionellen Chemotherapie als eine entscheidende Säule der modernen Krebstherapie. Diese gilt es zum Wohl der Patient*innen weiter zu optimieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Cancer IAFRo. All Cancers 2022. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/39-all-cancers-fact-sheet.pdf> (accessed 16.11. 2024).
2. Bundesamt DS. Todesursachen 2022: Anteil der an COVID-19-Verstorbenen rückläufig. 2023. https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2023/11/PD23_441_23211.html (accessed 14.03.2025).
3. Krebsregisterdaten Zf. Krebs gesamt. 2024. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Krebs_gesamt/krebs_gesamt_node_e.html (accessed 16.11.2024).
4. Cancer IAFRo. Oesophagus. 2022. <https://gco.iarc.who.int/media/globocan/factsheets/cancers/6-oesophagus-fact-sheet.pdf2024>).
5. Krebsregisterdaten Zf. Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom). 2024. https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Krebsarten/Speiserohrenkrebs/speiserohrenkrebs_node.html (accessed 14.03. 2025).
6. Christmann) d-wRiVD. Speiseröhrenkrebs, Ösophaguskarzinom - Symptome. 2020. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/speiserohrenkrebs/symptome.html> (accessed 16.11. 2024).
7. Christmann) d-wRiVD. Speiseröhrenkrebs, Ösophaguskarzinom - Anatomie und Funktion. 2020. [https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/speiserohrenkrebs/anatomie-und-funktion.html#:~:text=Die%20Speiseröhre%20\(Ösophagus\)%20ist%20Teil,von%20etwa%2025%20Zentimeter%20Länge.](https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/speiserohrenkrebs/anatomie-und-funktion.html#:~:text=Die%20Speiseröhre%20(Ösophagus)%20ist%20Teil,von%20etwa%2025%20Zentimeter%20Länge.) (accessed 22.12.2024).
8. Christmann) d-wRiVD. Speiseröhrenkrebs, Ösophaguskarzinom - Erkrankungsverlauf. 2021. <https://www.krebsgesellschaft.de/onko-internetportal/basis-informationen-krebs/krebsarten/weitere-krebsarten/speiserohrenkrebs/erkrankungsverlauf.html> (accessed 18.02.2025).
9. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uSD, Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV). S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-023OLI_S3_Diagnostik-Therapie-Plattenepithelkarzinome-Adenokarzinome-Oesophagus_2024-06.pdf (accessed 10.12.2024).
10. Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie V-uSD. S2k-Leitlinie Gastroösophageale Refluxkrankheit und eosinophile Ösophagitis. 2023. https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-013I_S2k_Gastrooesophageale-Refluxkrankheit-eosinophile_Oesophagitis_2023-09.pdf (accessed 10.12.2024).
11. Wu SG, Zhang WW, He ZY, Sun JY, Chen YX, Guo L. Sites of metastasis and overall survival in esophageal cancer: a population-based study. *Cancer Manag Res* 2017; **9**: 781-8.
12. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof M, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; **16**(9): 1090-8.
13. Liu D, Langer R. Grading of tumor regression of gastrointestinal carcinomas after neoadjuvant therapy. *Pathologie* 2022; **43**(1): 51-6.
14. Institute NC. Targeted Therapy to Treat Cancer. 2022. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/targeted-therapies#how-does-targeted-therapy-work-against-cancer> (accessed 13.12.2024).
15. Institute NC. Immune Checkpoint Inhibitors. 2022. <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/immunotherapy/checkpoint-inhibitors> (accessed 13.12.2024).
16. Squibb BM. OPDIVO® 10 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. 2024. <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022541> (accessed 16.12.2024).
17. Squibb B-M. Europäische Kommission erweitert die bestehenden Indikationen von

- Opdivo® (Nivolumab) um die Behandlung von Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom mit nicht-plattenepithelialer Histologie nach vorheriger Chemotherapie. 2016. [https://www.bms.com/assets/bms/de/documents/press-release-documents-\(gated\)/160412_Bristol-Myers-Squibb_PI_Nivolumab_EU-Zulassung_NSQ-NSCLC.pdf](https://www.bms.com/assets/bms/de/documents/press-release-documents-(gated)/160412_Bristol-Myers-Squibb_PI_Nivolumab_EU-Zulassung_NSQ-NSCLC.pdf) (accessed 16.12.2024).
18. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *New England Journal of Medicine* 2021; **384**(13): 1191-203.
 19. Baehr F, Teloh-Benger J, Damanakis A, et al. Impact of structured surveillance of patients with esophageal cancer following surgical resection with curative intent. *Surg Oncol* 2025; **58**: 102184.
 20. Galsky MD, Witjes JA, Gschwend JE, et al. Adjuvant Nivolumab in High-Risk Muscle-Invasive Urothelial Carcinoma: Expanded Efficacy From CheckMate 274. *Journal of Clinical Oncology* 2025; **43**(1): 15-21.
 21. Kwak HV, Banks KC, Hung YY, et al. Adjuvant Immunotherapy in Curative Intent Esophageal Cancer Resection Patients: Real-World Experience within an Integrated Health System. *Cancers (Basel)* 2023; **15**(22).
 22. al SSe. Non-Compliance - Therapietreue dauerhaft verbessern. 2007. <https://www.klinische-pharmazie.uni-bonn.de/de/pdfs-und-dateien-zum-download/forschung/pdfs/non-compliance-therapietreue-dauerhaft-verbessern.pdf> (accessed 20.12.2024).

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

| | |
|---|----|
| Abbildung 1: Flowchart zum Patient*innenkollektiv im Operationszeitraum 09.12.2021 bis 12.12.2022. Nicht berücksichtigt: Einwohnermeldeamtanfrage. Stand Datenerhebung 12/23. | 17 |
| Abbildung 2: Gesamtüberleben: Vergleich zwischen Patient*innen, die eine adjuvante Nivolumab-Therapie erhalten haben und jenen, die diese nicht erhalten haben. Es erfolgte ein 1:3 Matching (Nivolumab vs. kein Nivolumab) aufgrund der Kriterien Alter, Geschlecht und Lymphknotenstatus N0 vs. \geq N1. | 18 |
| Abbildung 3: Krankheitsfreies Überleben: Vergleich zwischen Patient*innen, die eine adjuvante Nivolumab-Therapie erhalten haben und jenen, die diese nicht erhalten haben. Es erfolgte ein 1:3 Matching (Nivolumab vs. kein Nivolumab) aufgrund der Kriterien Alter, Geschlecht und Lymphknotenstatus N0 vs. \geq N1. | 19 |
| Abbildung 4: Ursachen für vorzeitige Therapieabbrüche der adjuvanten Nivolumab-Therapie bei Patient*innen mit Ösophaguskarzinom. | 19 |
| Abbildung 5: Rezidivlokalisationen bei Patient*innen mit Ösophaguskarzinom während und nach Nivolumab-Therapie. | 20 |
| Abbildung 6: Rezidive während und nach Therapie mit Nivolumab vs. ohne Nivolumab in Prozent. Es wurde lediglich das erste Rezidiv berücksichtigt. Es erfolgte ein 1:3 Matching (Nivolumab vs. kein Nivolumab) aufgrund der Kriterien Alter, Geschlecht und Lymphknotenstatus N0 vs. \geq N1. | 20 |
| Abbildung 7: Nebenwirkungen jeglicher Ursache während der Nivolumab-Therapie. Mehrfachnennungen waren möglich. In der Kategorie „Schmerz“ sind jene ausgeschlossen, die muskuloskelettalen Ursprungs sind. Diese sind unter „Muskuloskelettal“ inkludiert. | 21 |
| Abbildung 8: Therapiebeginn mit Nivolumab nach erfolgter Empfehlung im interdisziplinären Tumorboard. | 22 |
| Abbildung 9: Gründe für den Verzicht einer adjuvanten Nivolumab-Therapie nach Empfehlung des interdisziplinären Tumorboards. | 23 |

7.2 Tabellenverzeichnis

| | |
|---|----|
| Tabelle 1: Vier-Felder-Tafel. Auftreten von Veränderungen der Schilddrüsenhormone in Abhängigkeit von bekannten Schilddrüsenvorerkrankungen während Nivolumab-Therapie. | 22 |
|---|----|