



Leids Universitair
Medisch Centrum

Systemische behandelingen van maag- en slokdarmkanker

Master class GE oncologie

Marije Slingerland
internist-oncoloog
25-9-2025



Disclosures

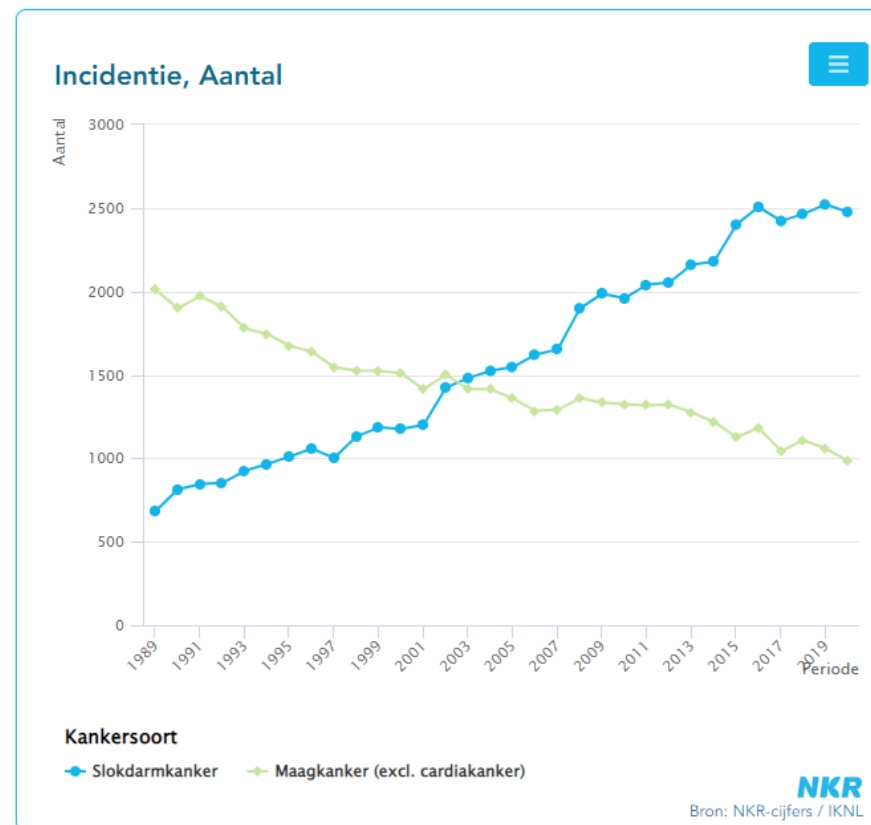
Geen

Maag- en slokdarmkanker (1)

Hoge incidentie wereldwijd (6^e resp 10^e plaats)

Vooral stijging adenocarcinomen slokdarm

Stijging incidentie mannen > vrouwen



Maag- en slokdarmkanker (2)

Persisterend hoge mortaliteit: 5-jaarsoverleving gevorderd stadium <15 %

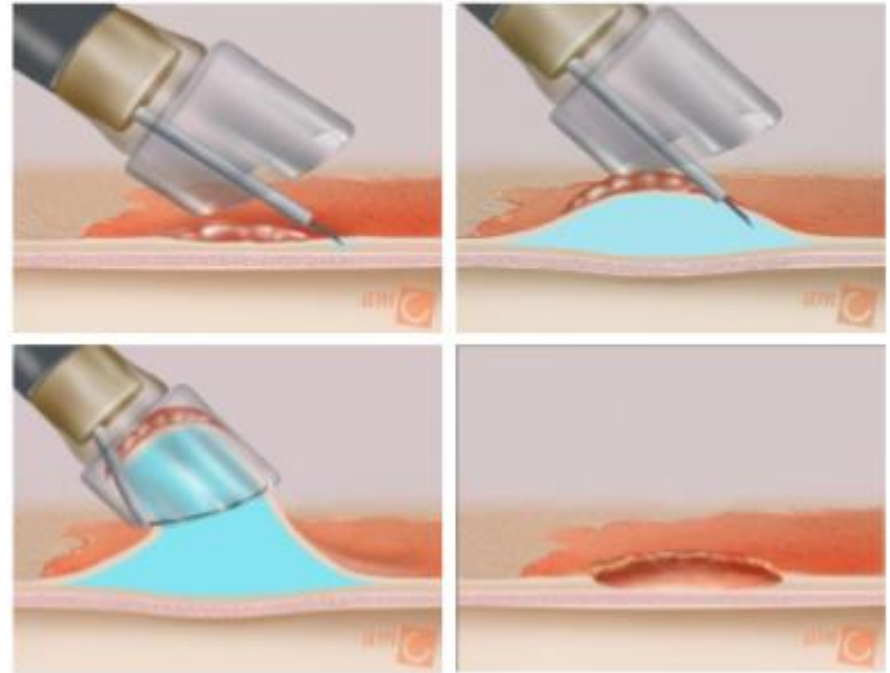
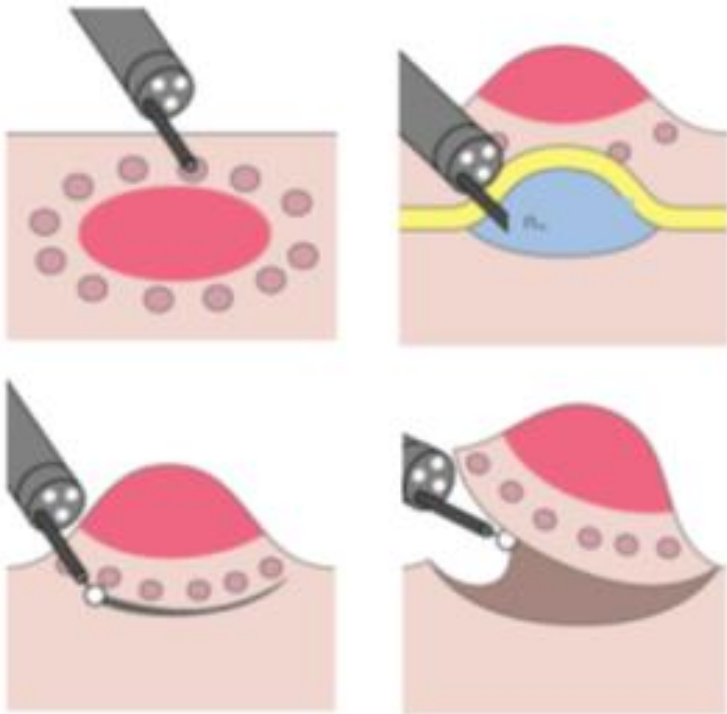
Behandeloptyes: endoscopische/ chirurgische resectie, chemotherapie, radiotherapie, moleculair-gerichte therapie en immunotherapie

Helpt patiënten bij start behandeling vitaal (WHO 0 of 1)

20% respectievelijk 7% toename overleving van patiënten in opzet curatief behandeld sinds 1990

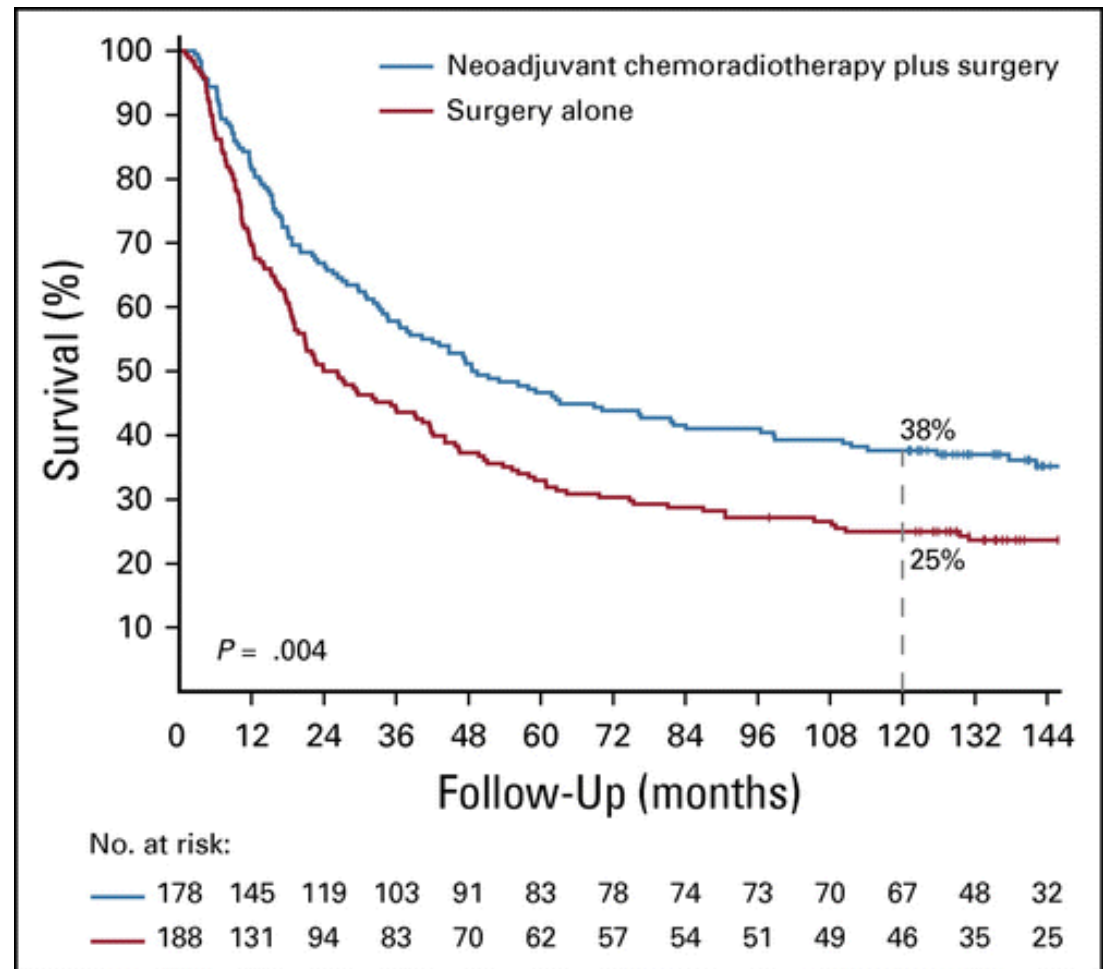
Curatieve behandeling

Lokale behandeling: EMR/ ESD



Curatieve behandeling slokdarmkanker (1)

Paclitaxel/ carboplatin (5 kuren) icm radiotherapie 41.4 Gy in 23 dagen gevolgd door een buismaagresectie



Eyck et al, JCO, 2021

SANO studie

Bij deel van de patiënten complete pathologische respons in resectiepreparaat

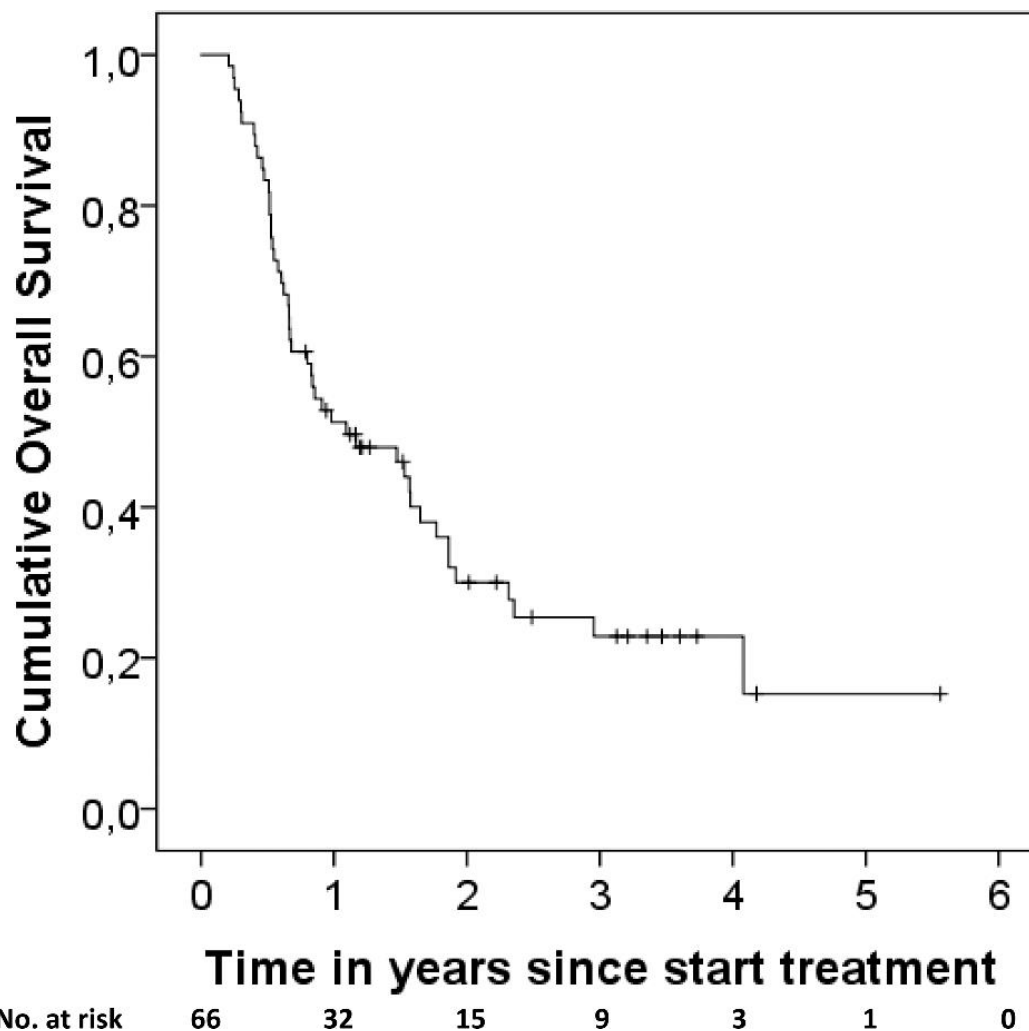
Buismaagresectie bij patiënten met een klinisch complete respons na neoadjuvante chemoradiatie behandeling achterwege laten?

Surgery As Needed for Oesophageal cancer



Curatieve behandeling slokdarmkanker (2)

Paclitaxel/carboplatin (6 kuren) icm radiotherapie 50.4 Gy in 28 dagen

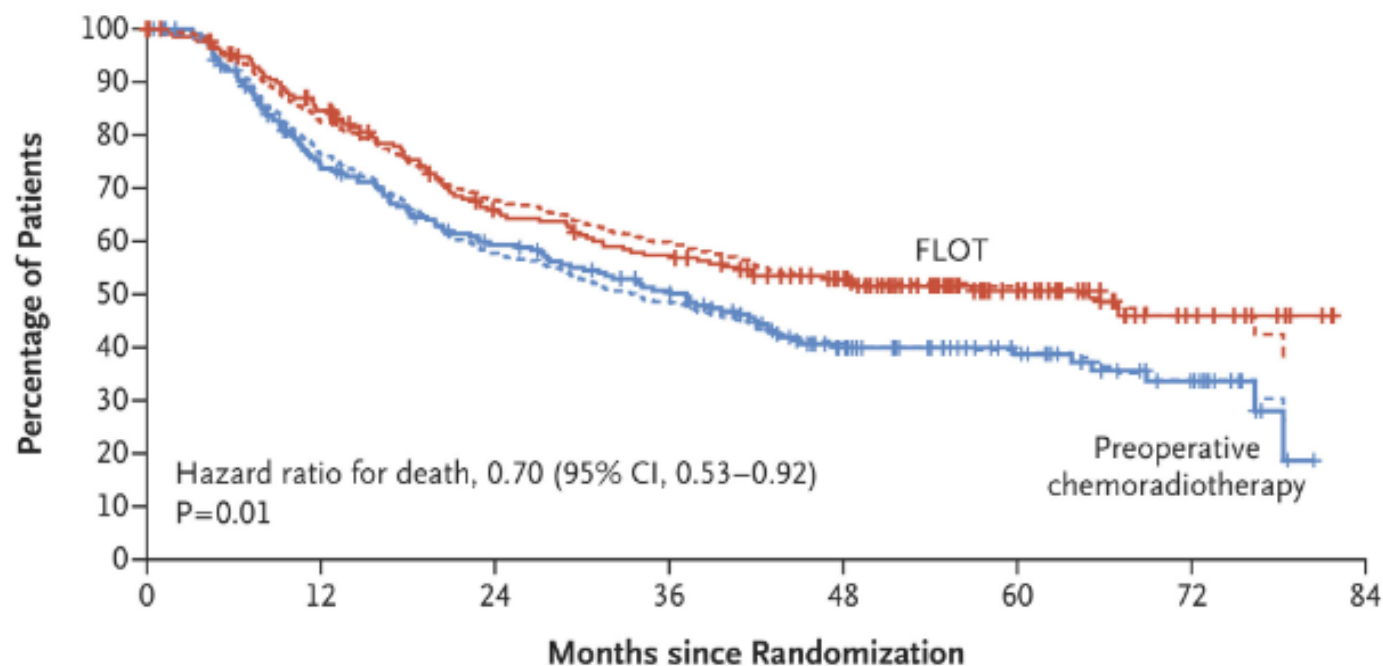


Ruler et al, Dis Esophagus, 2017

Curatieve behandeling slokdarmkanker (3)

ESOPEC: FLOT perioperatief vs CRT neoadjuvant

A Overall Survival



No. at Risk

FLOT	221	172	124	107	84	44	11	0
Preoperative chemoradiotherapy	217	146	113	92	54	32	15	0

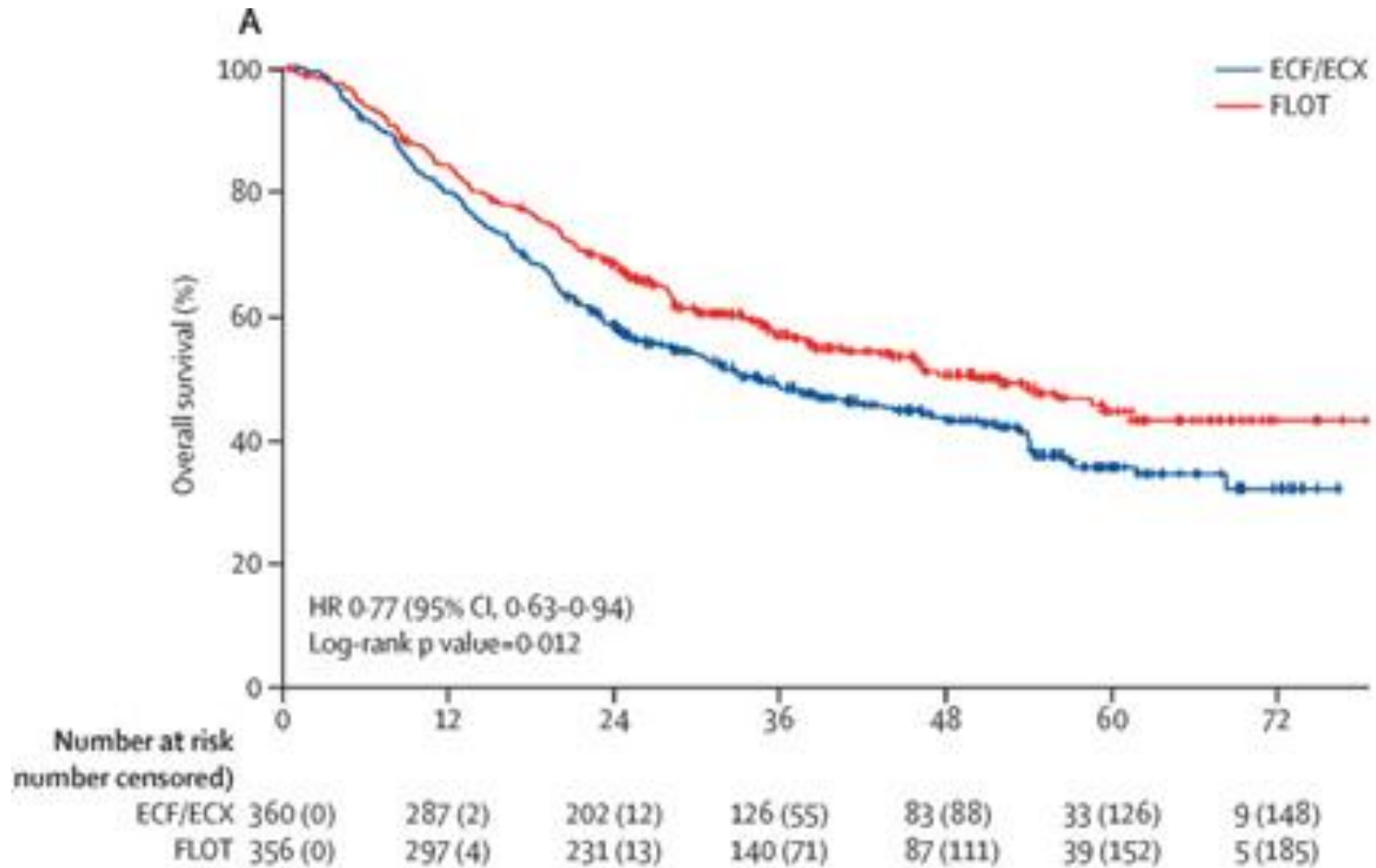
Langdurige locale controle slokdarmkanker

Definitieve radiotherapie



Curatieve behandeling maagkanker

Perioperatieve FLOT kuren in combinatie met een (partiele) maagresectie



*Al-Batran et al,
Lancet, 2019*

Palliatieve systemische behandeling maag- en slokdarmkanker (1)

Gelimiteerd:

Eerste lijn

- Platinum- en fluoropyrimidine-based chemotherapie
- Trastuzumab bij HER2-positief adenocarcinoom van de maag en distale slokdarm

Tweede lijn

- Paclitaxel met ramucirumab (anti-VEGFR2 monoclonaal AB) bij adenocarcinoom van de maag en distale slokdarm

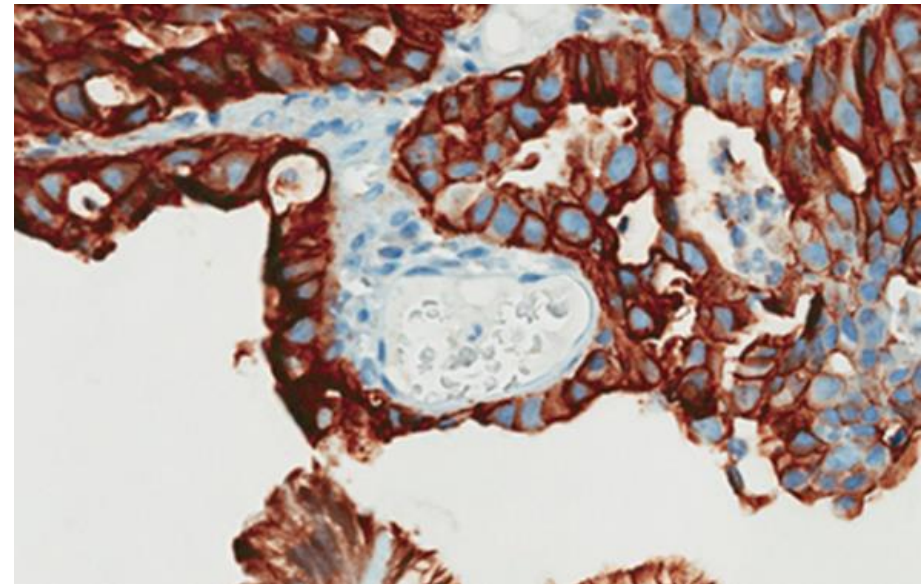
Derde lijn

- Trifluridine/tipiracil (TAS-102) bij maagcarcinoom resp GEJ carcinoom

Chemotherapie, 1e lijn

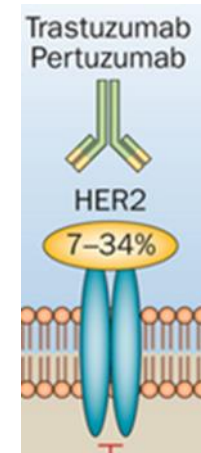
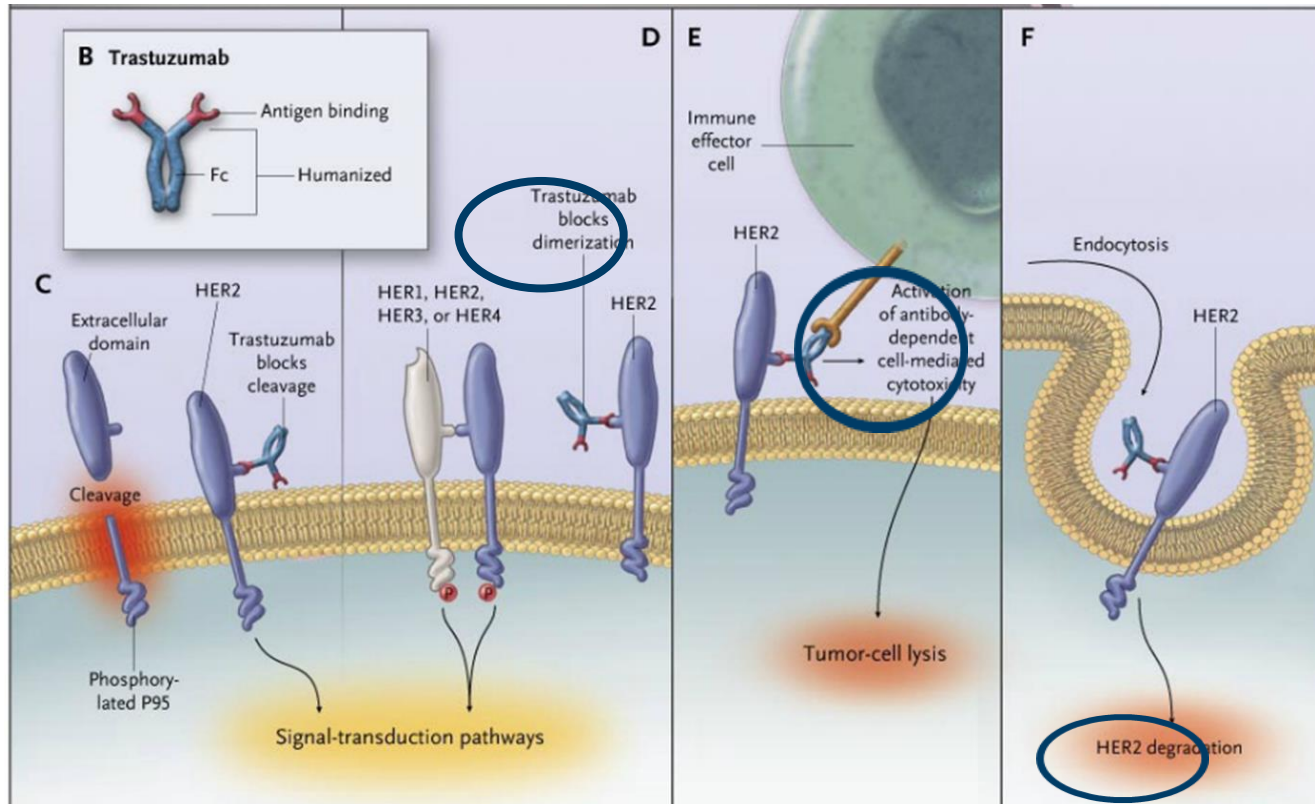
Een platinumderivaat (oxaliplatin) en een fluoropyrimidine (5FU of capecitabine)

- toename mOS na chemotherapie: 3 tot 9 maanden
- QoL verbetert bij ~ helft patiënten
- bij HER2 pos tumoren (20-30% vd adenocarcinomen) ook trastuzumab



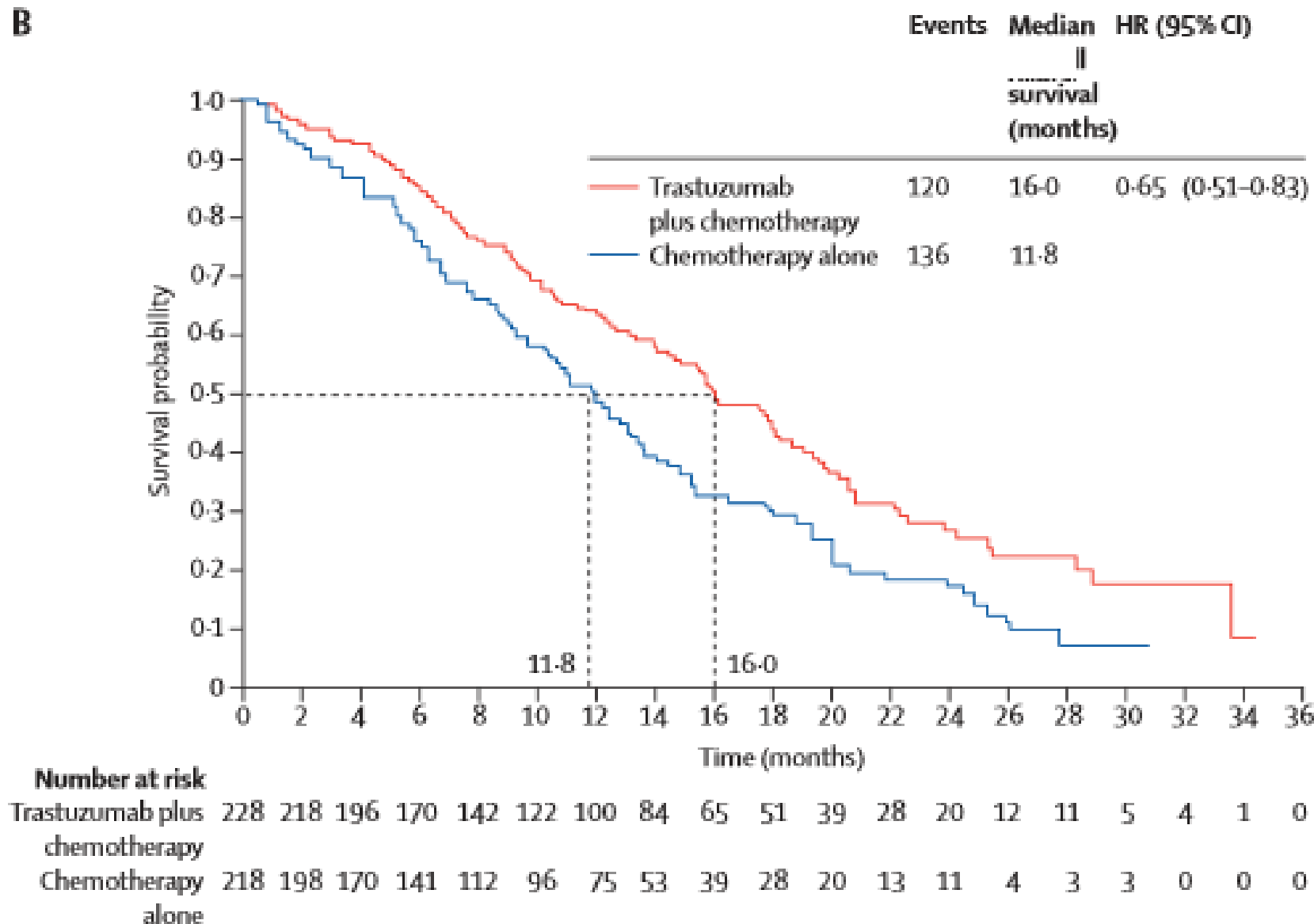
Trastuzumab

Gehumaniseerd monoklonaal IgG1-antilichaam



ToGA studie, Bang et al, Lancet, 2010

B



Palliatieve systemische behandeling maag- en slokdarmkanker (2)

Gelimiteerd:

Eerste lijn

- Platinum- en fluoropyrimidine-based chemotherapie
- Trastuzumab bij HER2-positief adenocarcinoom van de distale slokdarm

Tweede lijn

- Paclitaxel met ramucirumab (anti-VEGFR2 monoclonaal AB) bij adenocarcinoom van de maag en distale slokdarm

Derde lijn

- Trifluridine/tipiracil (TAS-102) bij maagcarcinoom resp GEJ carcinoom

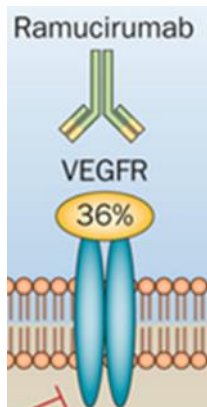
Ramucirumab

Monoklonaal antilichaam tegen de VEGF2 receptor

RAINBOW studie:

Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial

Wilke et al, Lancet Oncol, 2014



Rainbow

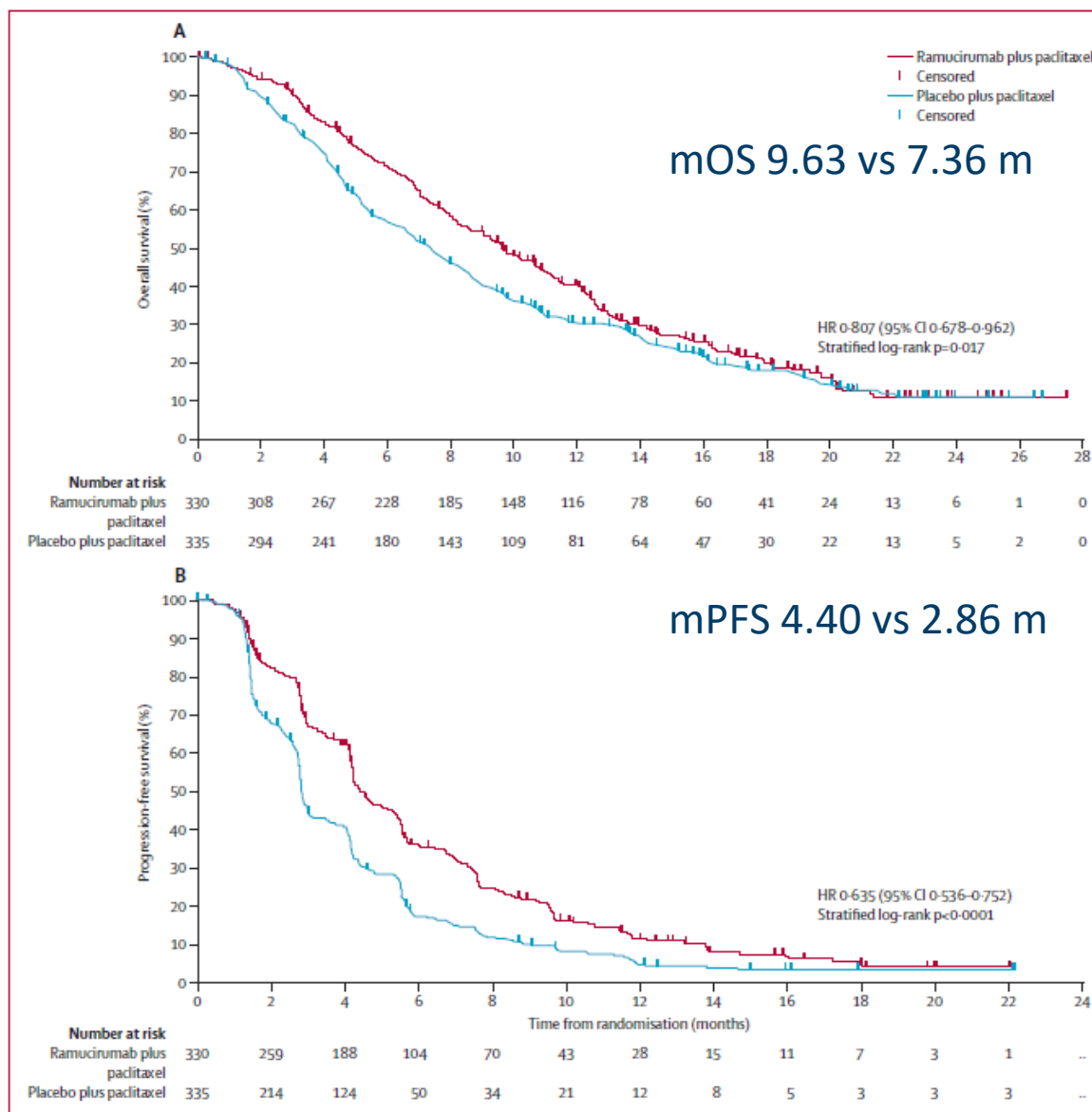


Figure 2: Kaplan-Meier curves of overall survival (A) and progression-free survival (B)
HR=hazard ratio.

Palliatieve systemische behandeling maag- en slokdarmkanker (3)

Gelimiteerd:

Eerste lijn

- Platinum- en fluoropyrimidine-based chemotherapie
- Trastuzumab bij HER2-positief adenocarcinoom van de distale slokdarm

Tweede lijn

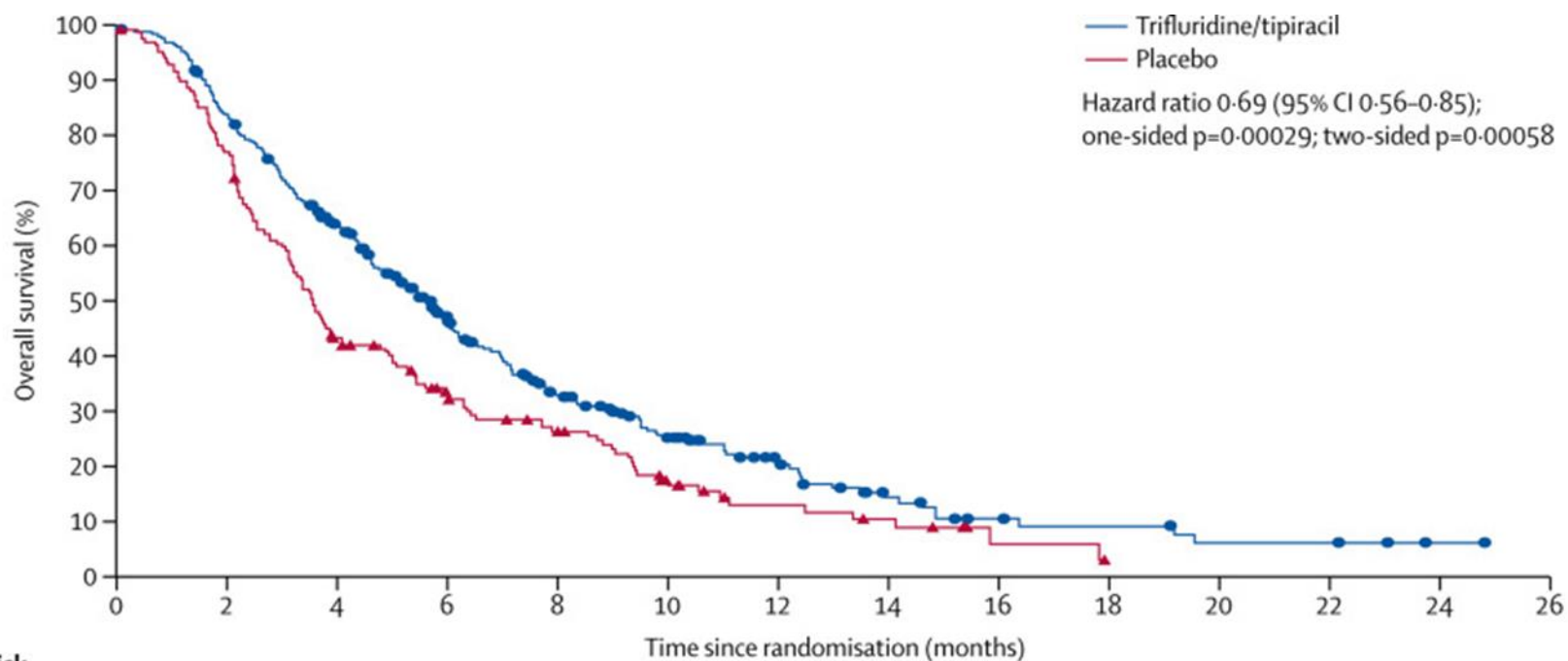
- Paclitaxel met ramucirumab (anti-VEGFR2 monoclonaal AB) bij adenocarcinoom van de maag en distale slokdarm

Derde lijn

- Trifluridine/tipiracil (TAS-102) bij maagcarcinoom resp GEJ carcinoom

TAS-102

Beperkte overlevingswinst (mediaan 5,7 versus 3,6 maanden; Δ 2,1 maanden; HR: 0,69 [95%-BI: 0,56-0,85]; $P = 0,00058$) ten opzichte van placebo



	Number at risk (number censored)													
Trifluridine/tipiracil group	337 (0)	282 (3)	201 (17)	124 (43)	80 (53)	51 (65)	31 (78)	16 (84)	9 (88)	7 (89)	4 (90)	4 (90)	1 (93)	0 (94)
Placebo group	170 (0)	131 (1)	71 (4)	47 (12)	34 (16)	17 (21)	10 (25)	7 (26)	2 (29)	0 (30)	0 (30)	0 (30)	0 (30)	0 (30)

PHARMACOLOGICAL
DRUG TRIAL RESULTS

Immunotherapie

OUR TRIALS SHOW THAT
THE NEW DRUG PERFORMS
NO BETTER THAN PLACEBO

MAYBE WE SHOULD
INVEST IN PLACEBOS

CHRIS
MADDEN



Immune checkpoint blokkade

- anti-CTLA4 (cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4)
- anti-PD-1 (programmed-death receptor 1)
- anti-PD-L1 (programmed-death ligand 1)

Melanoom, longcarcinoom, hoofdhalscarcinoom, niercelcarcinoom, blaascarcinoom, mammacarcinoom etc

Immunotherapie hoge tractus digestivus tumoren

Lang achtergebleven

- Tumorheterogeniteit
- Complexe immuunsuppressieve mechanismen

Klinische praktijk

Dhr X, ruim 30 jr, maagkanker

Versus

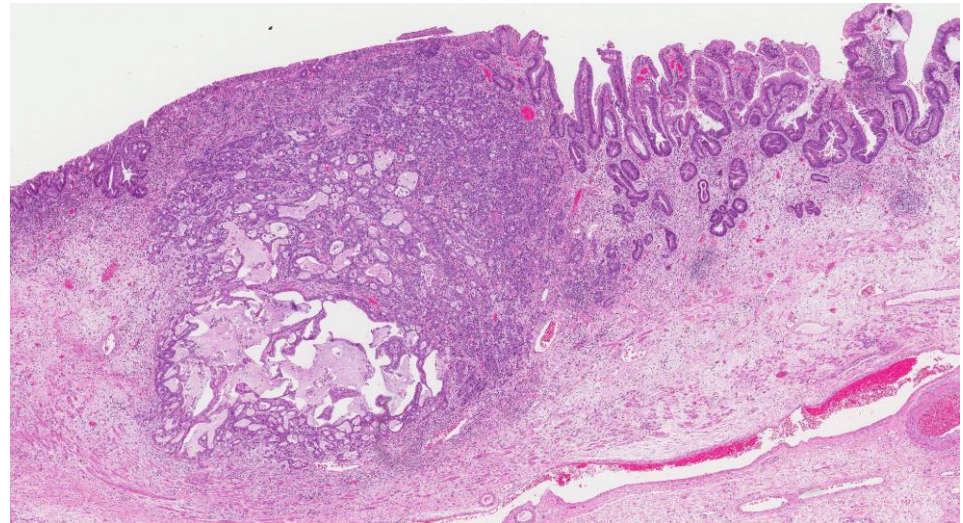
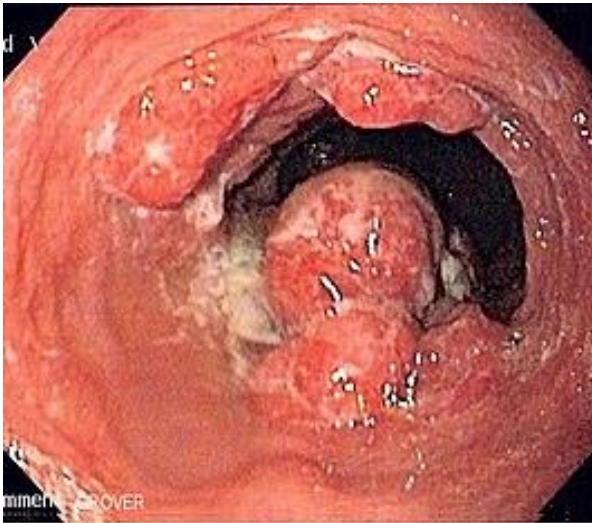
Dhr Y, ruim 70 jaar, gemetastaseerd slokdarmkanker

Tumorpathogenese (1)

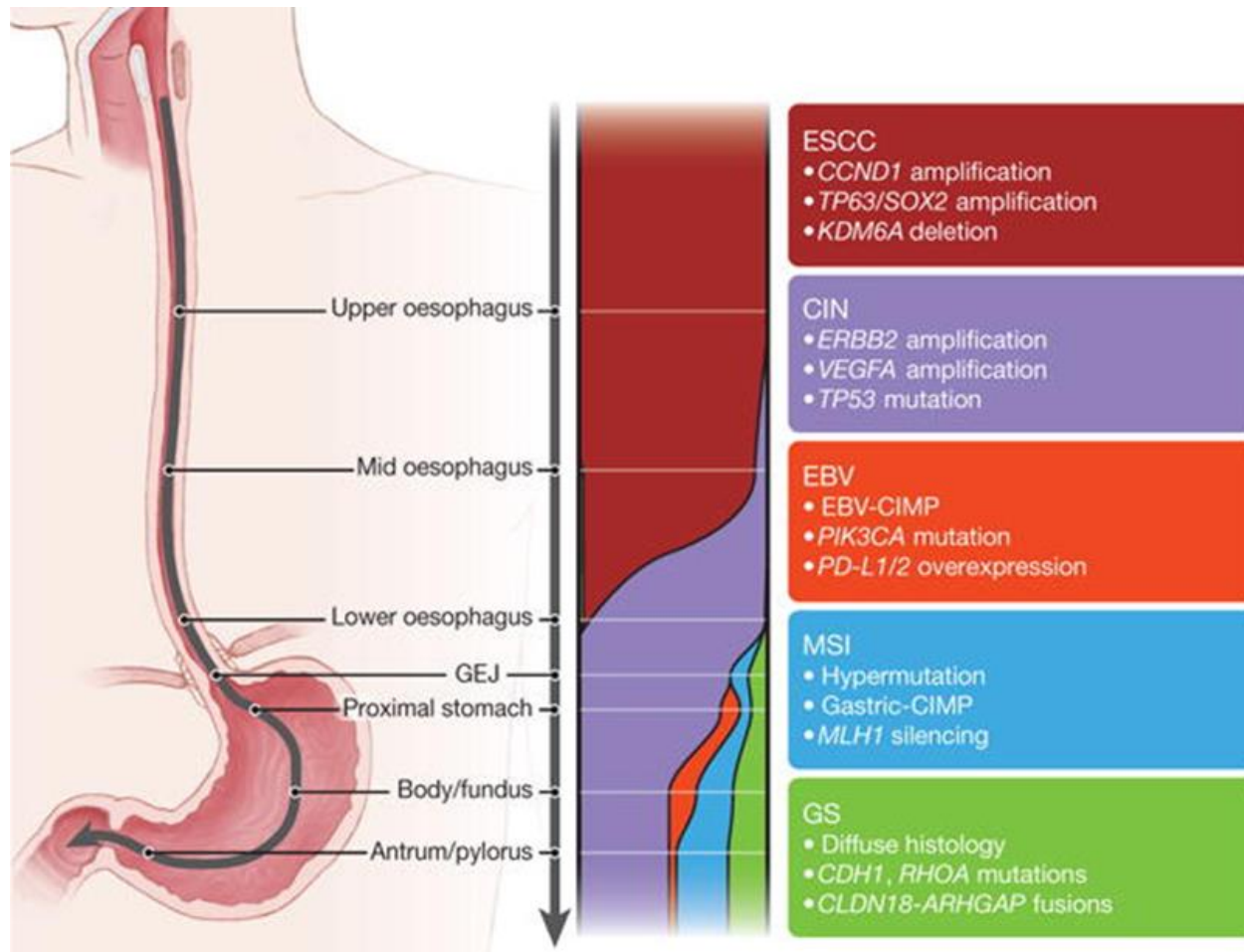
Maagkanker: adenocarcinoom

Slokdarmkanker: plaveiselcelcarcinoom en adenocarcinoom

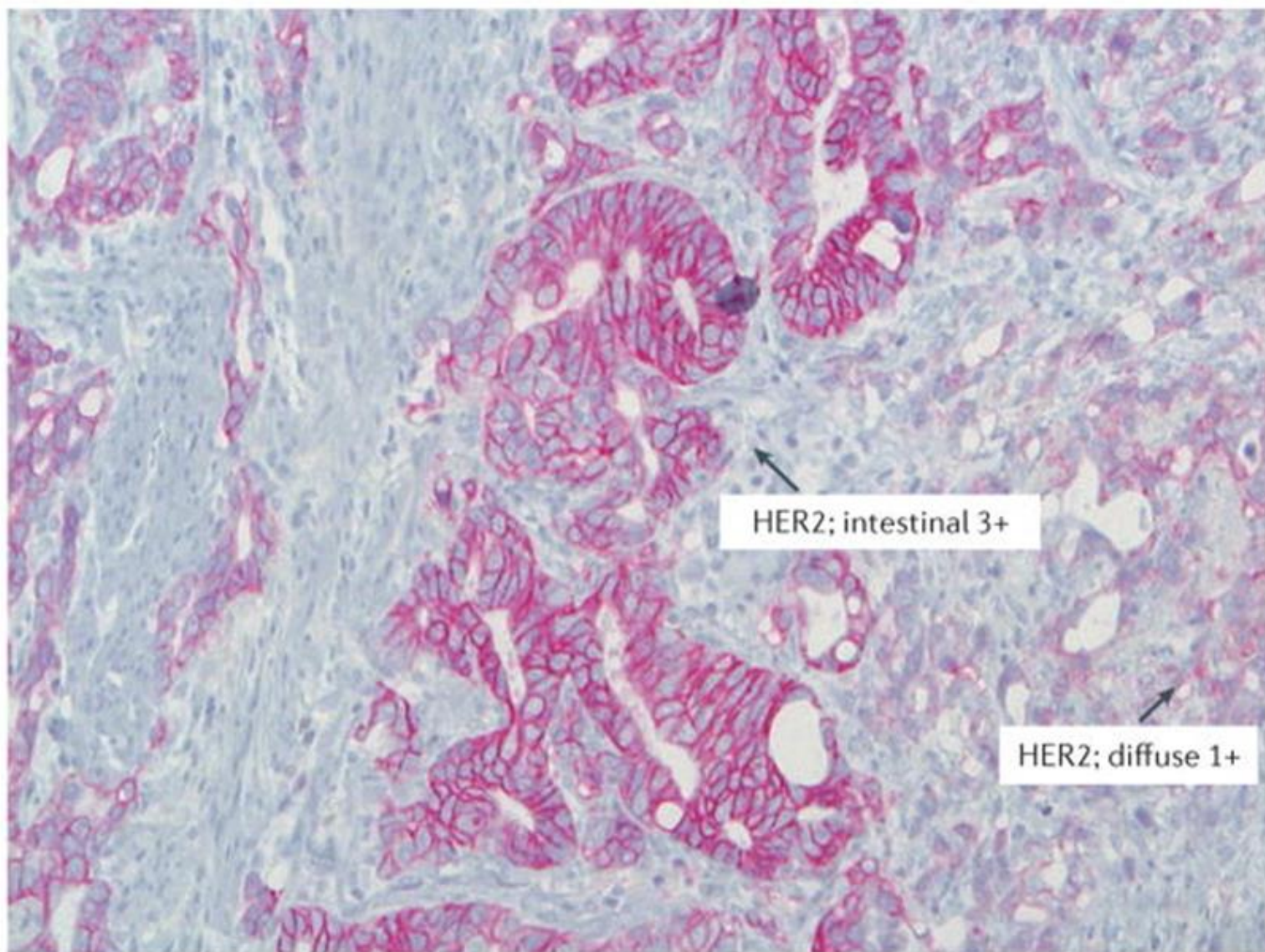
Adenocarcinoom van de maag of slokdarm: ziektespectrum



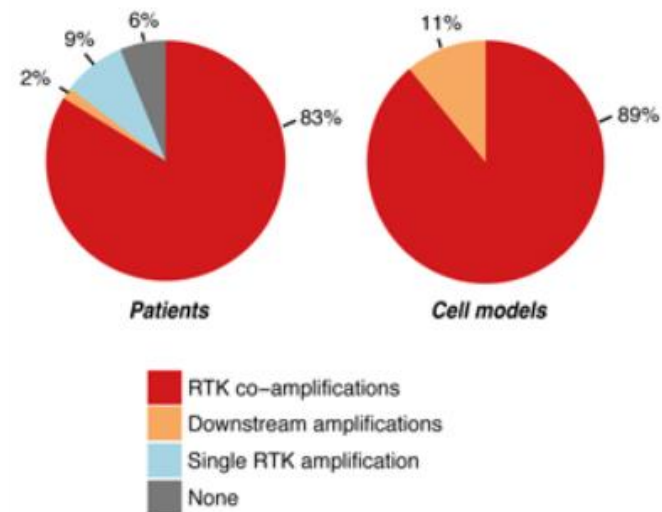
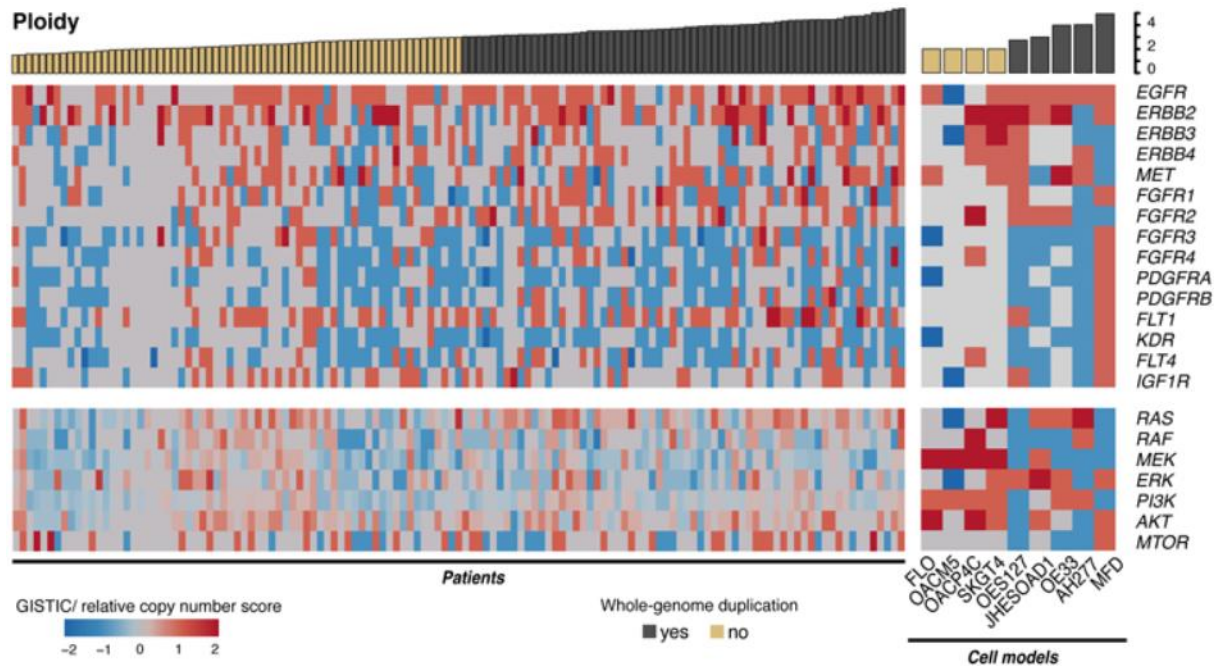
Heterogene ziekte



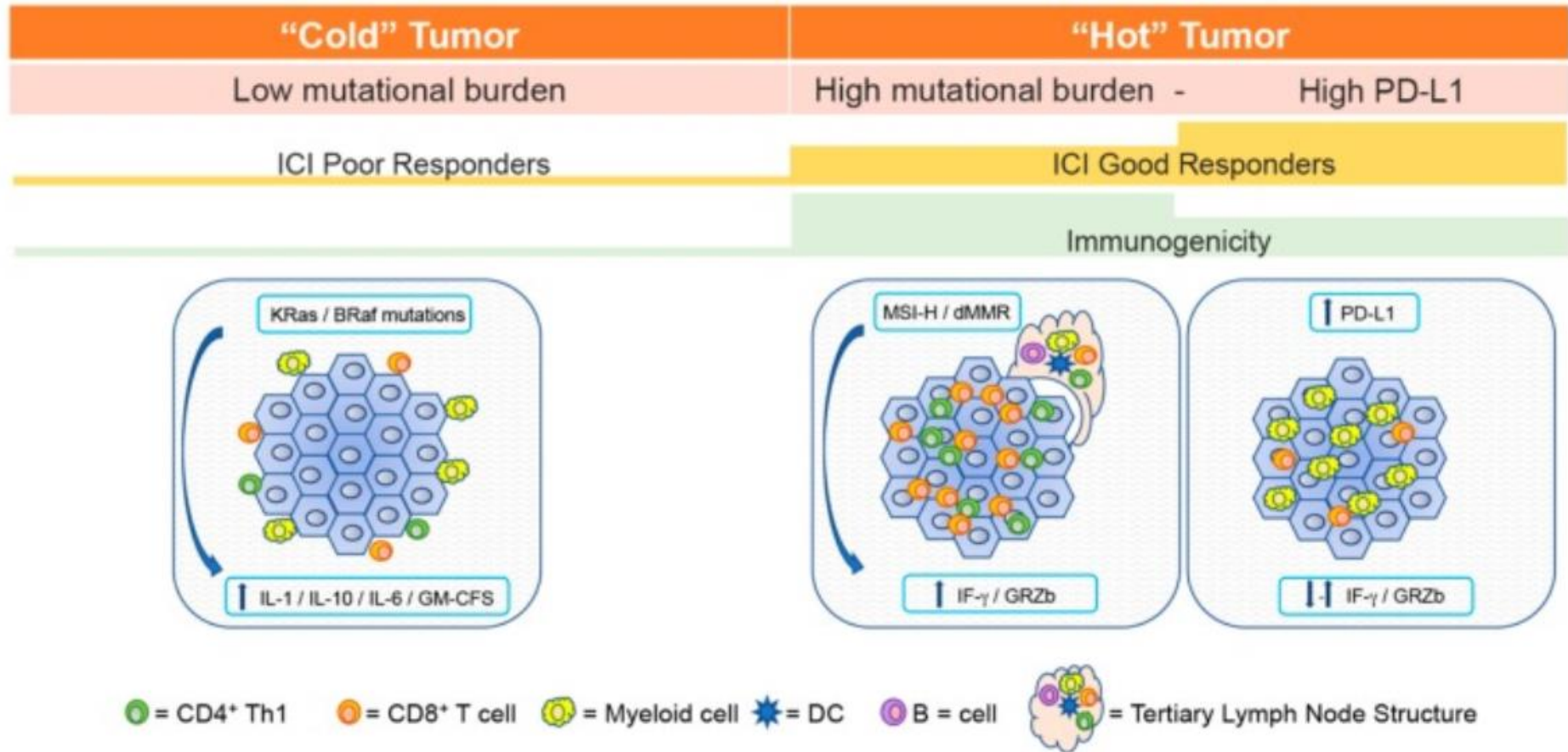
Intratumor variatie



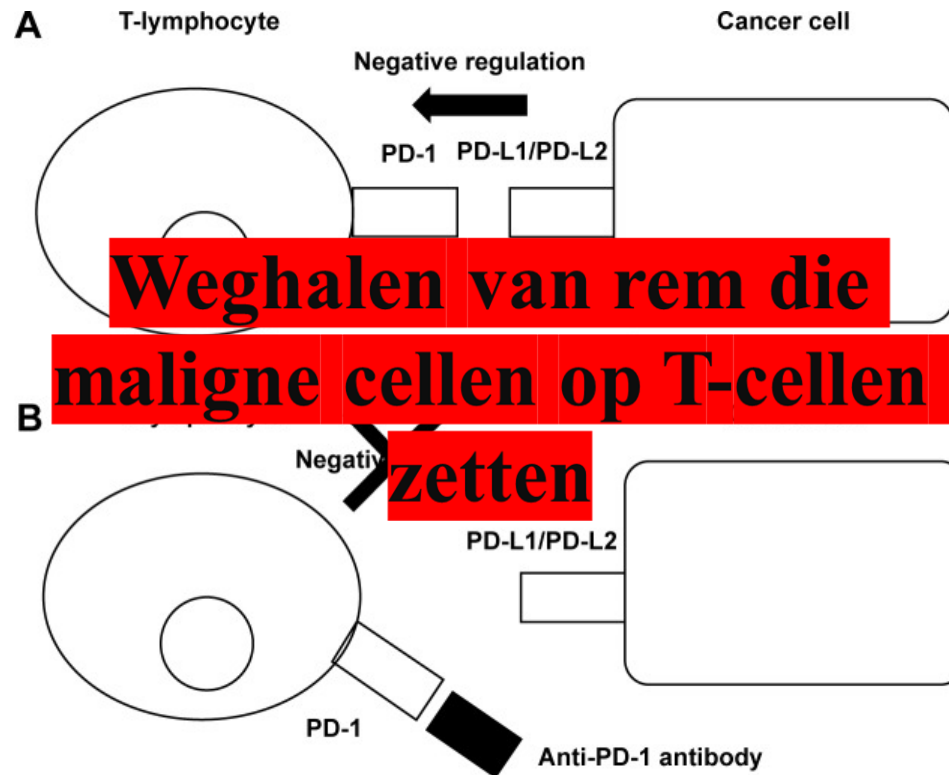
Multi-ipv monoclonaliteit



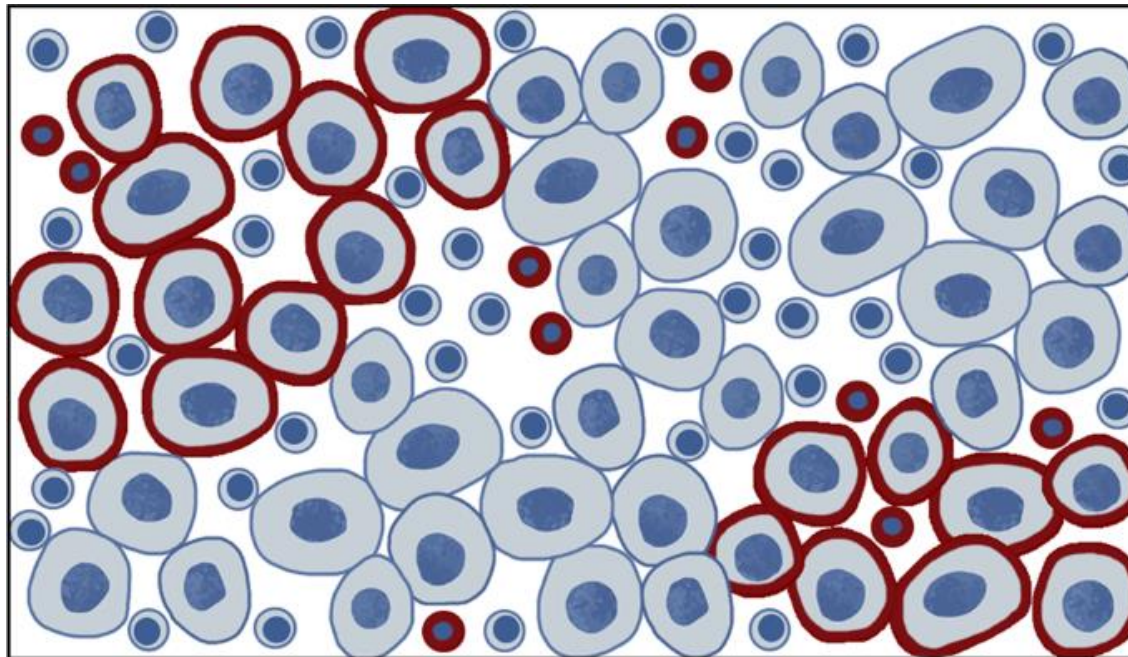
Immunogeniciteit wisselend



Blokkade van PD-1 en PD-L1



PD-L1 CPS (combined positive score)



- PD-L1 negative tumor cell PD-L1 negative immune cell
- PD-L1 positive tumor cell PD-L1 positive immune cell

$$\text{TPS} = \frac{\text{No. PD-L1 positive tumor cells}}{\text{Total No. of viable tumor cells}} \times 100$$

$$\text{CPS} = \frac{\text{No. PD-L1 positive cells (tumor cells, lymphocytes, macrophages)}}{\text{Total No. of viable tumor cells}} \times 100$$

Biomarkers

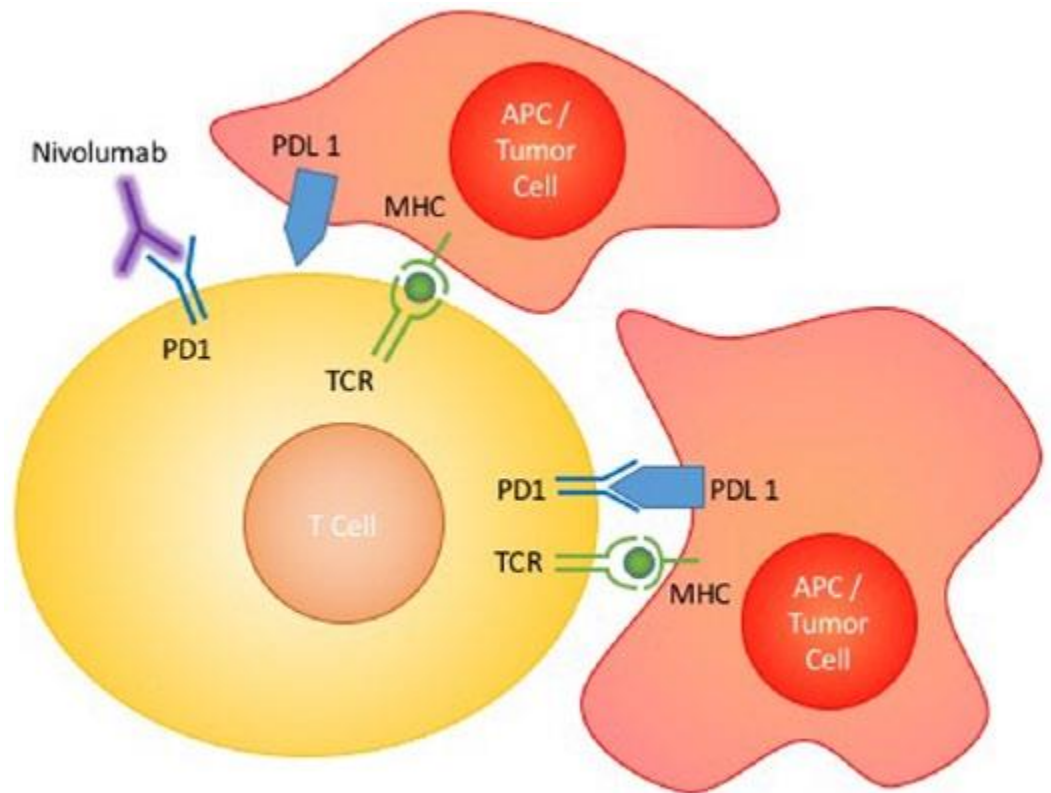
Hogere CPS score = hogere waarschijnlijkheid van respons op PD-1/PD-L1-remmers

PD-L1-expressie, MSI-H-fenotype en TMB:

- Prognostische factoren
- Voorspellende biomarkers voor effect van immuuntherapie

Checkmate-577

Adjuvant nivolumab bij het oesofaguscarcinoom of carcinoom van de gastro-oesofageale overgang na neoadjuvante chemoradiatie en resectie

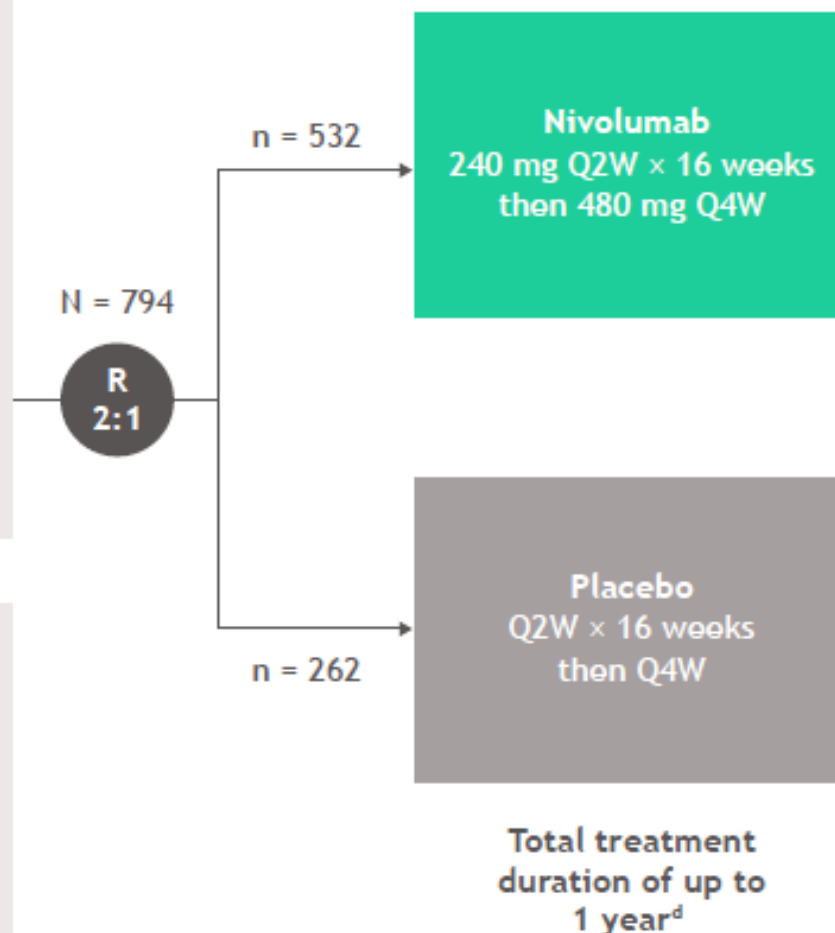


Key eligibility criteria

- Stage II/III EC/GEJC
- Adenocarcinoma or squamous cell carcinoma
- Neoadjuvant CRT + surgical resection (R0,^b performed within 4-16 weeks prior to randomization)
- Residual pathologic disease – $\geq$ ypT1 or $\geq$ ypN1
- ECOG PS 0-1

Stratification factors

- Histology (squamous vs adenocarcinoma)
- Pathologic lymph node status ($\geq$ ypN1 vs ypN0)
- Tumor cell PD-L1 expression ($\geq$ 1% vs < 1%^c)



Primary endpoint:

- DFS^e

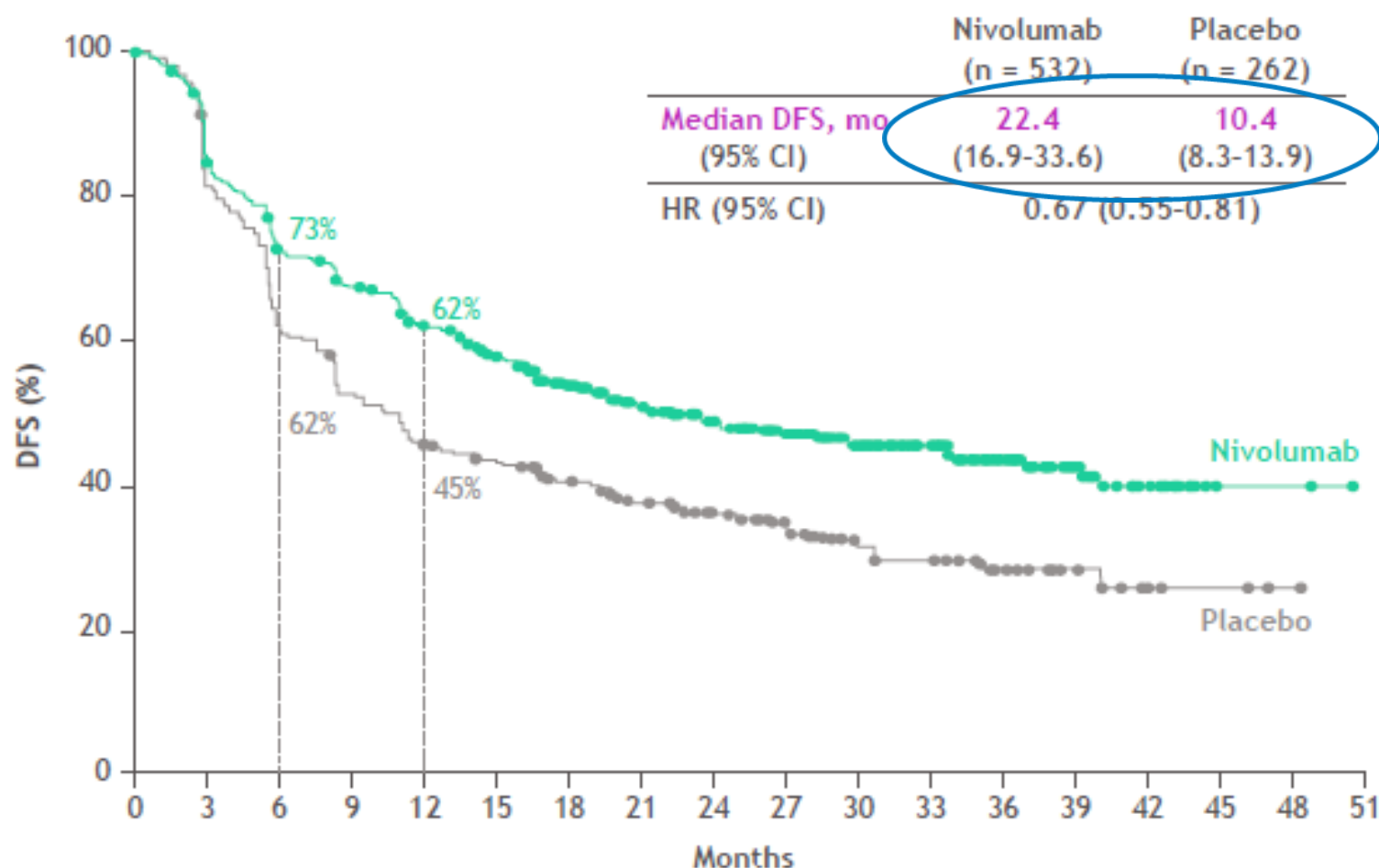
Secondary endpoints:

- OS^f
- OS rate at 1, 2, and 3 years

Exploratory endpoints included:

- DMFS^g
- Safety

Ziektevrije overleving



No. at risk

Nivolumab	532	433	371	342	307	272	228	194	160	137	106	84	57	34	19	4	4	0
Placebo	262	211	158	134	114	107	88	73	62	50	33	30	18	11	5	3	1	0

*Per investigator assessment.
mo, months.

Veiligheid

Patients, n (%)	Nivolumab ^a (n = 532)		Placebo ^a (n = 260)	
	Any grade	Grade 3-4	Any grade	Grade 3-4
Any AEs^{b,c}	513 (96)	186 (35)	243 (93)	84 (32)
Serious AEs ^c	160 (30)	109 (20)	80 (31)	53 (20)
AEs leading to discontinuation ^d	71 (13)	39 (7)	21 (8)	16 (6)
Any TRAEs^b	379 (71)	74 (14)	122 (47)	16 (6)
Serious TRAEs	41 (8)	31 (6)	7 (3)	3 (1)
TRAEs leading to discontinuation	49 (9)	26 (5)	8 (3)	7 (3)
TRAEs in ≥10% of treated patients in either arm^b				
Fatigue	92 (17)	6 (1)	29 (11)	1 (< 1)
Diarrhea	89 (17)	2 (< 1)	39 (15)	2 (< 1)
Pruritus	53 (10)	2 (< 1)	9 (3)	0
Rash	51 (10)	4 (< 1)	10 (4)	1 (< 1)
Hypothyroidism	51 (10)	0	4 (2)	0

Goedkeuring cie BOM

NVMO

Cie BOM: beoordeelt het klinische belang van nieuw geregistreerde oncologische geneesmiddelen

Registratie betekent nog geen indicatie

PASKWIL-criteria (**P**alliatief, **A**djuvant, **S**pecifieke bijwerkingen, **KW**aliteit van leven, **I**mpact van de behandeling en **L**evel of evidence)



CheckMate 577

Adjuvant, el

- primair eir
- winst tota
- (> 12 weke
- winst ziek
- (> 12 weke

ESMO-MCB

Bijwerkinge

- lethaal < 5
- acuut, ern
- chronisch

Kwaliteit va

- QoL-analy

Impact van

- behandell

Bewijskrach

Medicijnkos

- kosten per
- totale beh

Voorlopige re



-

+

A

+

+

?

+

+

+

En dan....

Met een positieve cieBOM advies kan het Zorginstituut Nederland de aanspraakstatus voor een middel voor een bepaalde indicatie op “JA” zetten waardoor er een add-on ofwel bekostigingscode beschikbaar komt zodat patiënten behandeld kunnen gaan worden



Nieuwe PASKWIL criteria

PASKWIL-criteria 2023: adjuvante behandeling

Primaire eindpunt	• het primaire eindpunt van de studie is van belang • in de adjuvante setting is totale overleving (OS) het meest relevante eindpunt	
Ziektevrije overleving (DFS)	• beoordeling op basis van DFS is mogelijk; dit leidt tot een voorlopig advies met een herbeoordeling zodra gegevens over totale overleving (OS) beschikbaar zijn, maar na een maximale mediane follow-up van 10 jaar van de studie. Als er dan nog geen OS-verschil (bekend) is, wordt het voorlopig positieve advies omgezet in een negatief advies • een eerder op basis van DFS-gegevens uitgebracht (voorlopig) advies kan worden ingetrokken	
Winst totale overleving (OS)	minstens 3 jaar mediane follow-up > 5% > 3% en HR < 0,70	+ +
Ziektevrije overleving (DFS)	HR < 0,60	+
	Reeds gegeven voorlopig positieve adviezen kunnen aan de hand van de nieuwe vastgestelde PASKWIL-criteria (2023) herbeoordeeld worden.	

CheckMate 577

Adjuvant
• prima
• media
• voorlo
(HR <
• definiti
(≥ 3 j)
ESMO-I
Numbe
Bijwerk
• lethaa
• acuut
• chron
• dosis
• stake
Kwalite
• kwalil
Impact
• behar
Bewijsk
Medicij
• koste
• totale
Resultat



-
A
6
+
+
+
+/-

CheckMate 577

Bij herbeoordeling voldoet deze studie **niet** aan de nieuwe PASKWIL2023-criteria voor adjuvante studies

Per 1-1-2024 **geen** vergoeding meer

Patiënten waarbij de behandeling voor 31-12-23 gestart is gaan door

Checkmate-649 – Study Design

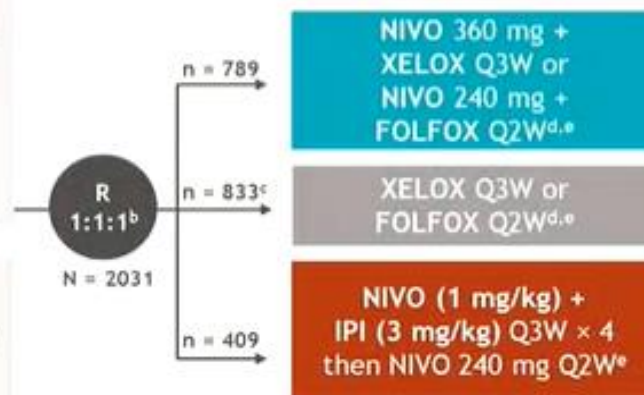
CheckMate 649 is a randomized, open-label, global phase 3 study (NCT02872116)¹

Key eligibility criteria

- Previously untreated, unresectable, advanced or metastatic gastric/GEJ/ esophageal adenocarcinoma
- No known HER2-positive status
- ECOG PS 0-1

Stratification factors

- Tumor cell PD-L1 expression ($\geq 1\%$ vs $< 1\%$ ^a)
- Region (Asia vs United States/Canada vs ROW)
- ECOG PS (0 vs 1)
- Chemo (XELOX vs FOLFOX)



Dual primary endpoints

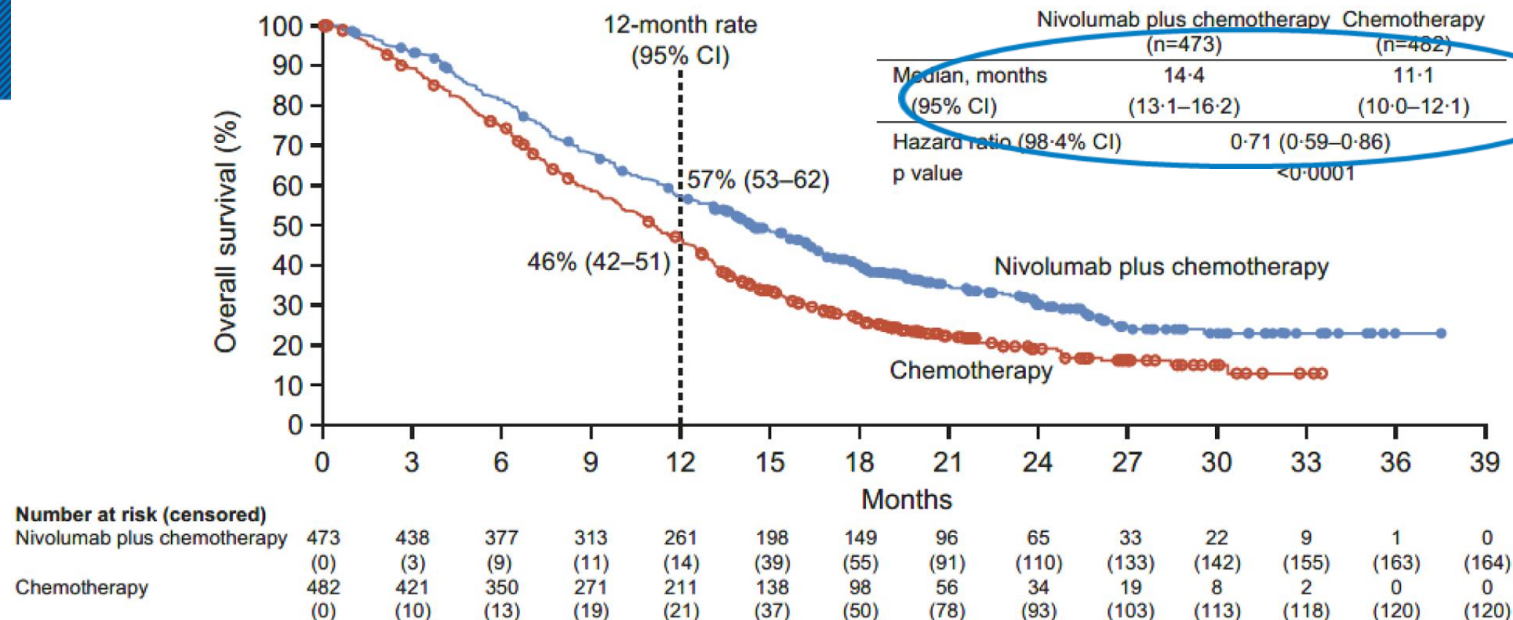
- NIVO + chemo vs chemo*
- OS and PFS per BICR (PD-L1 CPS ≥ 5)

Hierarchically tested secondary efficacy endpoints

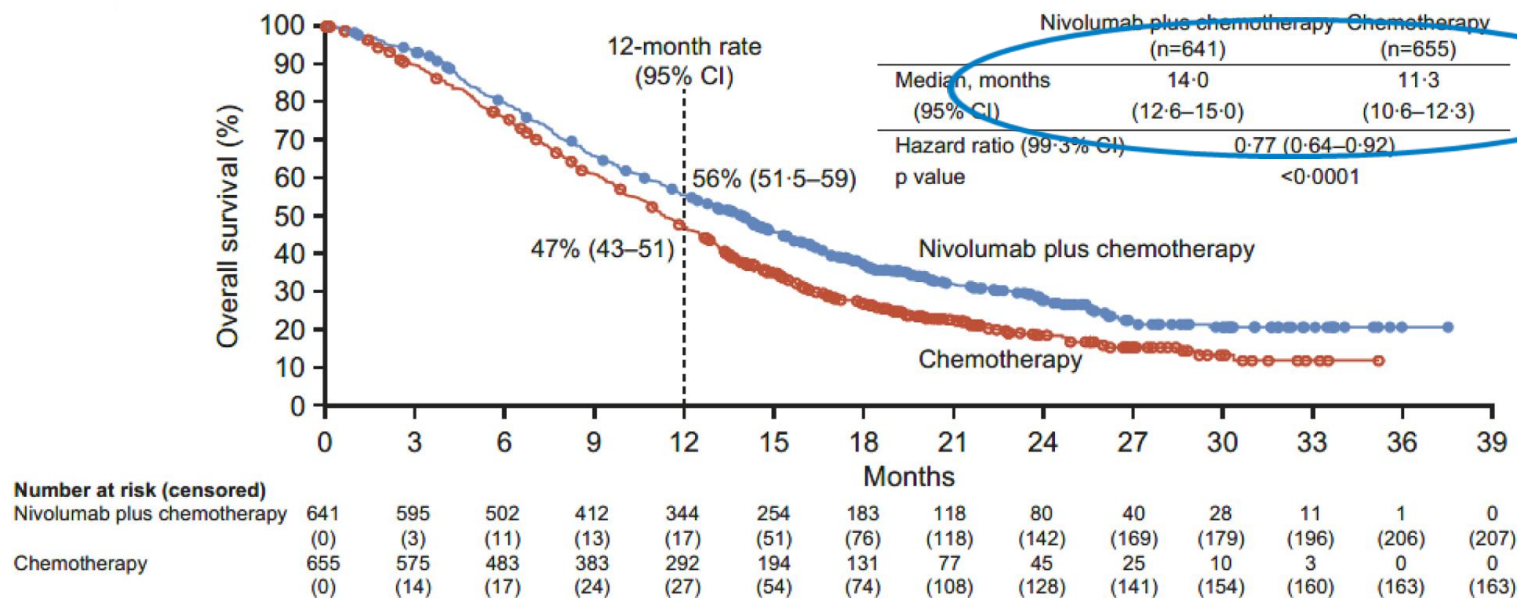
- | | |
|--|--|
| <i>NIVO + chemo vs chemo</i> | <i>NIVO + IPI vs chemo</i> |
| • OS (PD-L1 CPS ≥ 1 , all randomized) | • OS (PD-L1 CPS ≥ 5 , all randomized) |

^a< 1% includes indeterminate tumor cell PD-L1 expression. ^bAfter NIVO + chemo arm was added and before new patient enrollment in the NIVO + IPI arm was stopped early (5 June 2018) based on DMC recommendation, patients already enrolled in the NIVO + IPI arm were allowed to remain on study. ^cIncludes patients concurrently randomized to chemo vs NIVO + IPI (October 2016–June 2018), and to NIVO + chemo (Apr 2017–Apr 2019). ^dXELOX: oxaliplatin 130 mg/m² IV (day 1) and capecitabine 1000 mg/m² orally twice daily (days 1–14). FOLFOX: oxaliplatin 85 mg/m², leucovorin 400 mg/m², and FU 400 mg/m² IV (day 1) and FU 1200 mg/m² IV daily (days 1–2). ^eUntil documented disease progression (unless consented to treatment beyond progression for NIVO + chemo or NIVO + IPI), discontinuation due to toxicity, withdrawal of consent, or study end. NIVO is given for a maximum of 2 years. ^fTime from concurrent randomization of the last patient to data cutoff. 1. Jangjjan YY, et al. *Lancet* 2021;398:27–40.

A PD-L1 CPS ≥ 5



B PD-L1 CPS ≥ 1



Table

	NIVO + chemo	Chemo	NIVO + IPI	Chemo
PD-L1 CPS ≥ 5	N = 473	N = 482	N = 234	N = 239
mOS, mo (95% CI)	14.4 (13.1–16.2)	11.1 (10.0–12.1)	11.2 (9.2–13.4)	11.6 (10.1–12.7)
HR	0.70 (95% CI 0.61–0.81)	0.89 (96.5% CI 0.71–1.10; P = 0.2302)		
ORR ^a	N = 378	N = 390	N = 196	N = 183
% (95% CI)	60 (55-65)	45 (40-50)	27 (20-33)	47 (40-54)
All randomized	N = 789	N = 792	N = 409	N = 404
mOS, mo (95% CI)	13.8 (12.4–14.5)	11.6 (10.9–12.5)	11.7 (9.6–13.5)	11.8 (11.0–12.7)
HR	0.79 (95% CI 0.71–0.88)	0.91 (96.5% CI 0.77–1.07; P not tested)		
TRAEs, %	N = 782	N = 767	N = 403	N = 389
Any	95	89	80	92
Grade 3–4	60	45	38	46
Led to discontinuation	38	25	22	26

^aPer BICR m, median; ORR, objective response rate; TRAE, treatment-related adverse event

Take Home Message from Checkmate-649

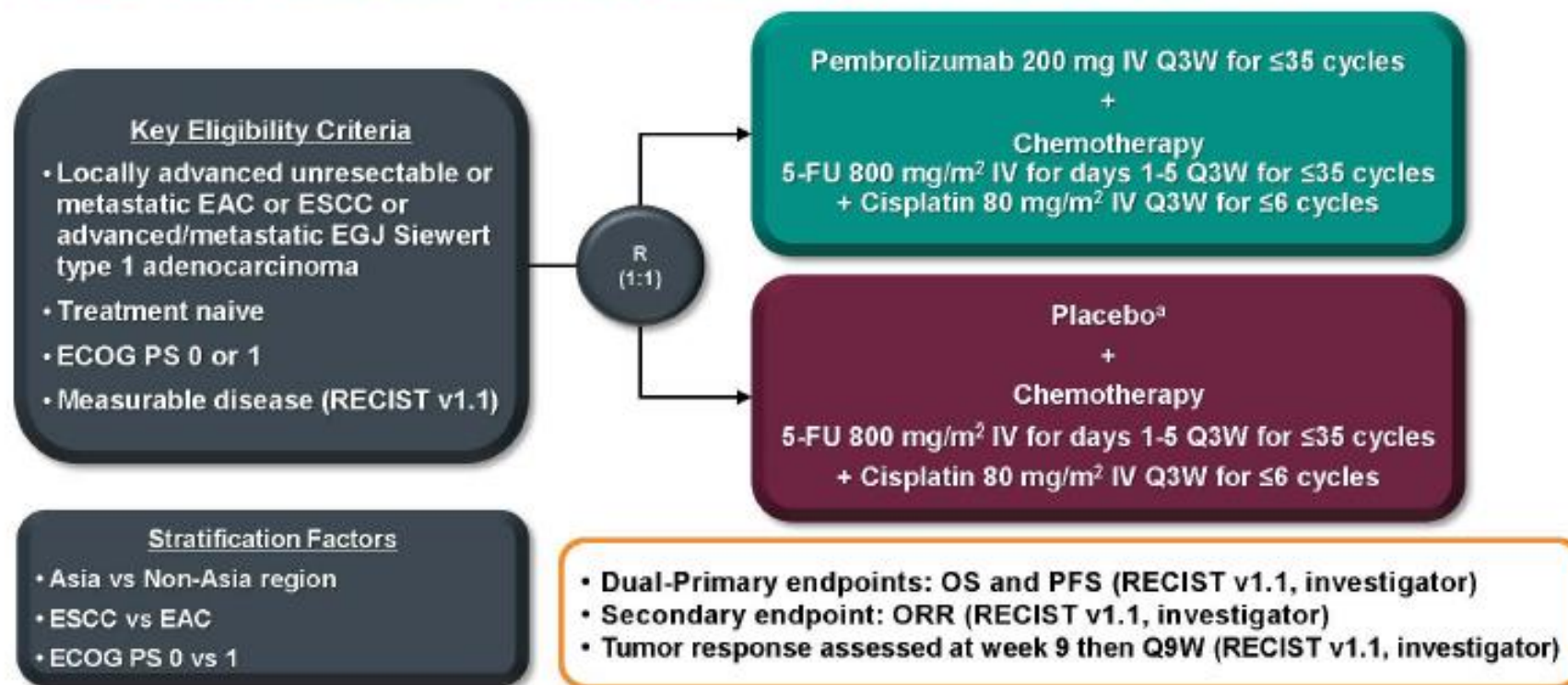
Nivolumab in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based combination chemotherapy should be new standard of care for the first-line treatment of patients with HER2-negative advanced or metastatic gastric, gastro-esophageal junction or esophageal adenocarcinoma whose tumors express PD-L1 with a combined positive score (CPS) ≥ 5

CheckMate 649

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken óf HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken óf HR < 0,7)	progressievrije overleving en overleving 14,4 versus 11,2 maanden HR: 0,71 (98,4%-BI: 0,59-0,86); P < 0,001 7,7 versus 6,0 maanden HR: 0,68 (98,4%-BI: 0,56-0,81); P < 0,001		+ - - +
ESMO-MCBS-gradering			2
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling	<i>Chemotherapie + nivolumab</i> 2% 46% ? geen (nivolumab) 36%	<i>Chemotherapie</i> 1% 37% ? 24%	+ +
Kwaliteit van leven • QOL-analyse	geen verschil		+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast	geen forse toename van toxiciteit ten opzichte van chemotherapie alleen		+
Level of evidence	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per 21 dagen • totale behandelkosten	€ 3.973 medicatiekosten voor alleen nivolumab € 39.730 medicatiekosten voor alleen nivolumab		

Resultaten CheckMate 649-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling.

KEYNOTE-590 Study Design (NCT03189719)



^aSaline IV Q3W for ≤35 cycles. All treatments were continued for the specified number of cycles or until disease progression, intolerable toxicity, withdrawal of consent, or physician decision; EAC, esophageal adenocarcinoma; EGJ, esophagogastric junction; ESCC, esophageal squamous cell carcinoma.

KEYNOTE-590

Palliatief, effectiviteit • primair eindpunt • winst totale overleving (> 12 weken of HR < 0,7) • winst progressievrije overleving (> 12 weken of HR < 0,7)	OS en PFS bij patiënten met een PD-L1-positief oesofaguscarcinoom met CPS ≥ 10 9,4 versus 13,5 maanden HR: 0,62 (95%-BI: 0,49-0,78); P < 0,0001 7,5 versus 5,5 maanden HR: 0,51 (95%-BI: 0,41-0,65); P < 0,0001		+ + - +
ESMO-MCBS-gradering			2
Bijwerkingen • lethaal < 5% • acuut, ernstig < 25% • chronisch beperkend • dosisreductie • staken behandeling vanwege bijwerkingen	<i>Pembrolizumab</i> 9 (2%) 72% ? n.v.t. 90 (24%)	<i>CAPOX of mFOLFOX6</i> 5 (1%) 68% ? n.v.t. 74 (20%)	+ +
Kwaliteit van leven • QOL-analyse	geen verschil		+
Impact van behandeling • acceptabele behandellast	ja		+
Level of evidence	1 fase III-studie		
Medicijnkosten • kosten per cyclus • totale behandelkosten	<i>Pembrolizumab</i> € 5.721 (3 weken) € 63.789 (mediane behandelduur 7,7 maanden)		

Resultaten KEYNOTE-590-studie afgezet tegen PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling.

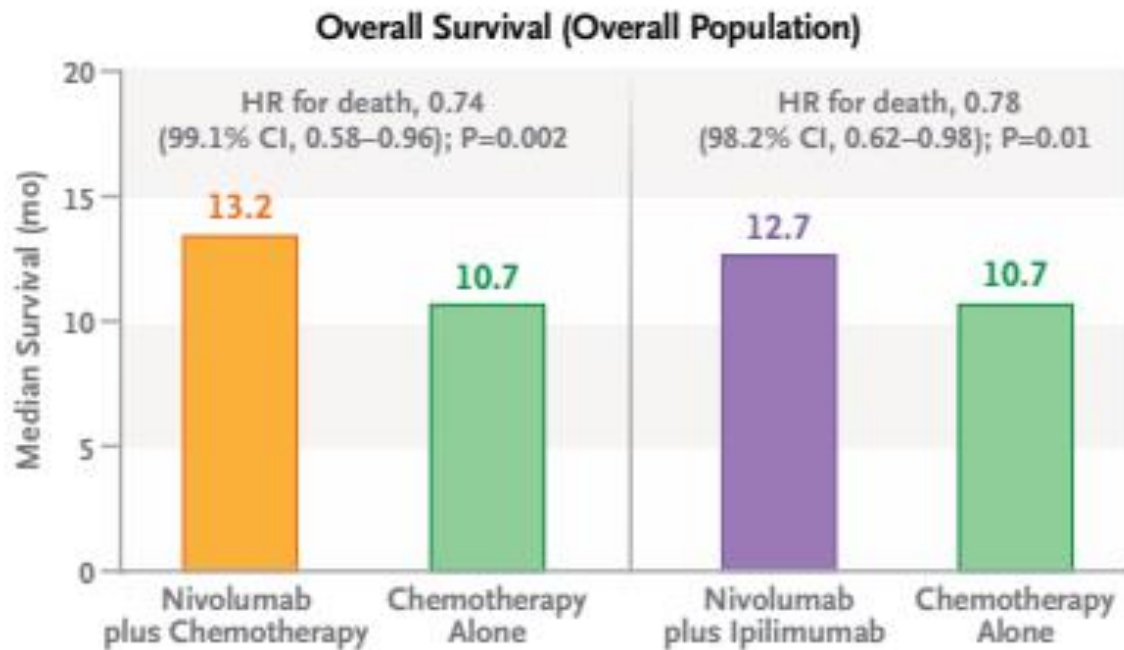
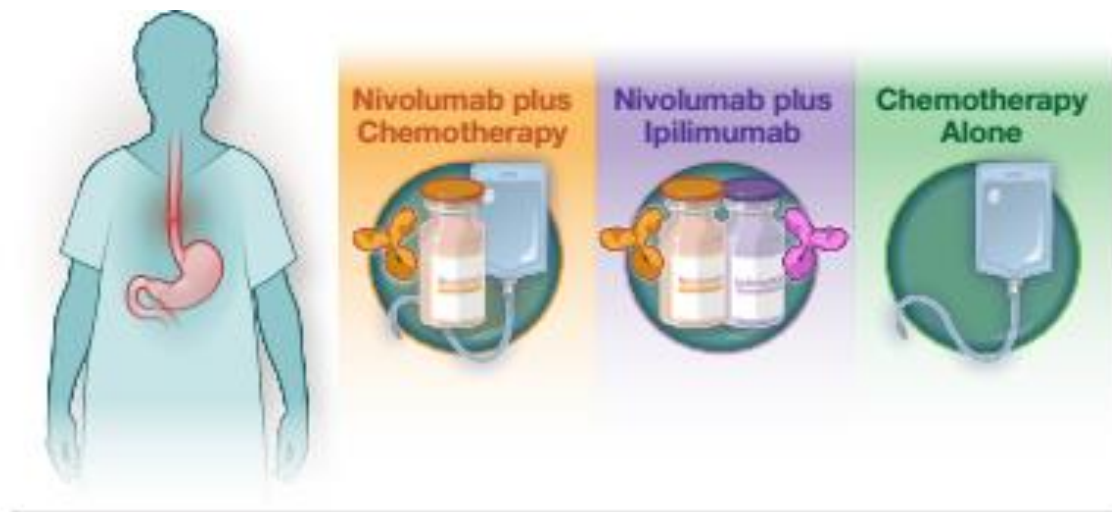
Echter....

Met dit positieve cieBOM advies kan het Zorginstituut Nederland de aanspraakstatus voor pembrolizumab voor deze indicatie op “JA” zetten waardoor er een add-on ofwel bekostigingscode beschikbaar zal komen zodat patiënten behandeld kunnen gaan worden

Echter ZN-aanspraakstatus initieel op NEE, inmiddels op JA



CheckMate 648



Conclusie

In de hier besproken CheckMate 648-studie wordt bij patiënten met een irresectabel, gerecidiveerd of gemetastaseerd plaveiselcelcarcinoom van de oesofagus en een tumor-PD-L1-expressie van ten minste 1 procent een statistisch significant betere overleving gezien bij behandeling met nivolumab en chemotherapie vergeleken met chemotherapie (HR: 0,54 [99,5% BI: 0,37-0,80, $P < 0,001$]) en bij behandeling met nivolumab en ipilimumab vergeleken met chemotherapie (HR: 0,64 [98,6% BI: 0,46-0,90, $P = 0,001$]). Beide resultaten voldoen aan de criteria voor een positief advies volgens de PASKWIL-criteria voor palliatieve behandeling. ←

Conclusies/ take home messages

- Chemo(radiatie) plaats in curatieve setting
- Trastuzumab is onderdeel van de eerstelijnsbehandeling van het HER2-positief adenocarcinoom van de maag en distale slokdarm
- Sinds “kort”: immunotherapie (in combinatie met chemotherapie) onderdeel van behandeling in eerstelijns palliatieve setting
- Ramucirumab met paclitaxel is de 2e lijns behandeling van adenocarcinoom van de maag- en slokdarm;
- Trifluridine/tipiracil (TAS-102) is de 3e lijns behandelingen van maagcarcinoom resp GEJ carcinoom
- Toekomst uitdagend

