

Archiviert, nicht die  
aktuelle Version der Leitlinie



# Ösophaguskarzinom

## Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und  
Medizinische Onkologie e.V.  
Bauhofstr. 12  
10117 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)

[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

[www.onkopedia.com](http://www.onkopedia.com)

Die Empfehlungen der DGHO für die Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen entbinden die verantwortliche Ärztin / den verantwortlichen Arzt nicht davon, notwendige Diagnostik, Indikationen, Kontraindikationen und Dosierungen im Einzelfall zu überprüfen! Die DGHO übernimmt für Empfehlungen keine Gewähr.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung .....</b>	<b>4</b>
<b>2 Grundlagen .....</b>	<b>4</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	4
2.2 Epidemiologie .....	5
2.3 Pathogenese .....	8
2.4 Risikofaktoren .....	9
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung .....</b>	<b>9</b>
3.1 Vorbeugung .....	9
3.2 Früherkennung .....	10
<b>4 Klinisches Bild .....</b>	<b>10</b>
4.1 Symptome .....	10
<b>5 Diagnose .....</b>	<b>10</b>
5.2 Diagnostik .....	10
5.2.1 Erstdiagnose/Lokalbefund .....	10
5.2.2 Umfeldstaging .....	11
5.2.2.1 Sonographie .....	11
5.2.2.2 Röntgen-Breischluck .....	11
5.2.2.3 Computertomographie (CT)/ Multidetektorcomputertomographie (MDCT) ..	11
5.2.2.4 Magnetresonanztomographie (MRT) .....	11
5.2.2.5 Positronenemissionstomographie (PET/CT) .....	11
5.3 Klassifikation .....	14
5.3.1 Einteilung nach Lokalisation .....	14
5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung/TNM .....	14
5.3.3 Histologische Subtypen .....	16
5.3.4 The Cancer Genome Atlas (TCGA) Klassifikation .....	16
<b>6 Therapie .....</b>	<b>16</b>
6.1 Therapiestruktur .....	16
6.1.1 T1a M0 (Frühkarzinom) .....	18
6.1.2 T1b-T2 M0 .....	19
6.1.3 T3-T4 M0 .....	20
6.1.3.1 Plattenepithelkarzinom .....	21
6.1.3.2 AEG .....	22
6.1.3.3 Adenokarzinom des Ösophagus .....	23
6.1.4 Stadium IV (M1) .....	23
6.1.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie .....	23
6.1.4.1.1 Erstlinientherapie .....	25



<b>11 Links.....</b>	<b>48</b>
<b>12 Therapieprotokolle .....</b>	<b>48</b>
<b>14 Zulassungsstatus .....</b>	<b>48</b>
<b>15 Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>48</b>
<b>16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....</b>	<b>50</b>

# Ösophaguskarzinom

**ICD-10:** C15.-

**Stand:** April 2022

## Erstellung der Leitlinie:

- [Regelwerk](#)
- [Interessenkonflikte](#)

**Autoren:** Michael Stahl, Salah-Eddin Al-Batran, Markus Borner, Ines Gockel, Lars Grenacher, Holger Hass, Dieter Köberle, Markus Möhler, Rainer Porschen, Ron Pritzkeleit, Holger Rumpold, Marianne Sinn, Martin Stuschke

## 1 Zusammenfassung

Ösophaguskarzinome machen in Deutschland ca. 1% aller malignen Erkrankungen und ca. 2% aller krebisbedingten Todesfälle aus. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen.

Ca. 30-40% der Patient\*innen befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium. Insbesondere bei Patient\*innen mit einem Plattenepithelkarzinom sind häufig Komorbiditäten zu beachten mit einer daraus resultierenden eingeschränkten funktionellen Operabilität. Das 5-Jahres-Überleben mit alleiniger Resektion liegt um 20%. Multimodale Konzepte verbessern bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Prognose, sie können zudem einen Organerhalt ermöglichen. Nach präoperativer Chemoradiotherapie und kompletter Resektion besteht bei Patient\*innen mit histologischem Tumorrest (nicht-pCR) eines Plattenepithelkarzinoms oder Adenokarzinoms (einschl. AEG 1) eine Indikation zum Einsatz einer adjuvanten Immuntherapie (unabhängig vom *PD-L1* Status).

Für metastasierte Plattenepithelkarzinome bleibt eine platinbasierte Chemotherapie trotz geringer Evidenz die Behandlung der Wahl. Der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren ist in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinie (*PD-L1* CPS  $\geq$  10) und als Monotherapie (unabhängig vom *PD-L1* Status) in der Zweitlinie zugelassen. Für die metastasierten Adenokarzinome des Ösophagus und des ösophago-gastralen Übergangs stehen in Analogie zum Magenkarzinom neben der kombinierten Chemotherapie auch personalisierte Therapieansätze (HER-2 positive Karzinome) und die Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie (*PD-L1* CPS  $\geq$  5) zur Verfügung.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

Neben der histologischen Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen ist die Lokalisation des Tumors wesentliche Grundlage für die Planung von Diagnostik und Therapie. In Abhängigkeit von der Lokalisation sowie den Lagebeziehungen innerhalb des Brustkorbs wird das Ösophaguskarzinom unterteilt in zervikale, intrathorakale und Tumoren des ösophago-gastralen Übergangs.

Die hier vorgestellte Leitlinie bezieht sich auf Ösophaguskarzinome nach der aktuell gültigen 8. Edition der TNM/UICC-Klassifikation und beinhaltet auch die Adenokarzinome des ösophago-gastralen Übergangs Typ I und Typ II nach Siewert.

## 2.2 Epidemiologie

Es bestehen deutliche geographische Unterschiede in der allgemeinen Inzidenz von Ösophaguskarzinomen, aber auch für das Verhältnis von Plattenepithel- und Adenokarzinomen.

In den industrialisierten Ländern Europas, Nordamerikas und in Australien hat die Häufigkeit von Adenokarzinomen mit einem Anteil von mittlerweile 40-50% in den letzten Jahrzehnten zugenommen. Weltweit sind Plattenepithelkarzinome deutlich häufiger, vor allem innerhalb des sogenannten „asian esophageal cancer-belt“. Hier kann die Inzidenz auf bis zu 100/100.000 Einwohner ansteigen [1].

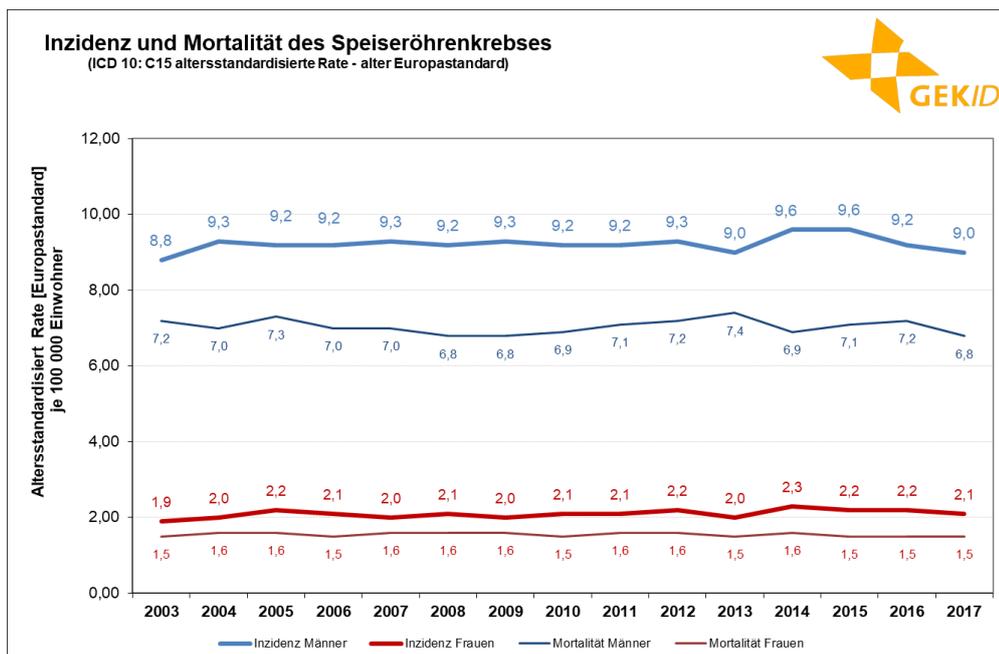
In Deutschland werden jährlich ungefähr 5.500 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 1.600 Neuerkrankungsfälle bei Frauen diagnostiziert. Das Ösophaguskarzinom steht bei Männern an 13. Stelle der bösartigen Krebserkrankungen (2,1% an allen Krebserkrankungen) und an 8. Stelle (3,6%) der krebsbedingten Todesursachen; bei Frauen an 22. Stelle (0,7%) bzw. 18. Stelle (1,2%). Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 67 Jahren bei Männern unter dem für Krebs gesamt (70 Jahre) und bei Frauen mit 71 Jahren über dem von Krebs gesamt (69 Jahre). Das mittlere Sterbealter liegt bei 70 Jahren (Männer) bzw. 74 Jahren (Frauen) (Krebs gesamt: 75 bzw. 76 Jahre). Etwa 16.000 Patient\*innen mit Ösophaguskarzinom leben in Deutschland, deren Diagnose nicht länger als fünf Jahre zurückliegt bzw. knapp 20.000 Patient\*innen mit einer Diagnose in den letzten 10 Jahren [2].

Plattenepithelkarzinome machen 50% aller Krebserkrankungen der Speiseröhre aus. Der Anteil der Adenokarzinome, die fast ausschließlich am Übergang zum Magen auftreten, ist in den letzten Jahren auf über 40% angestiegen [2].

Diese epidemiologischen Daten stimmen mit jenen in der Schweiz [3] und in Österreich [4] weitgehend überein.

Die altersstandardisierten Inzidenzraten ebenso wie die Sterberaten beider Geschlechter sind in den letzten 15 Jahren nahezu konstant. Dabei ist anzumerken, dass die Raten der Männer erheblich (Faktor 3,5) über denen der Frauen liegen, siehe [Abbildung 1](#).

**Abbildung 1: Geschätzte Inzidenz des Speiseröhrenkrebses (ICD 10: C15) in Deutschland**

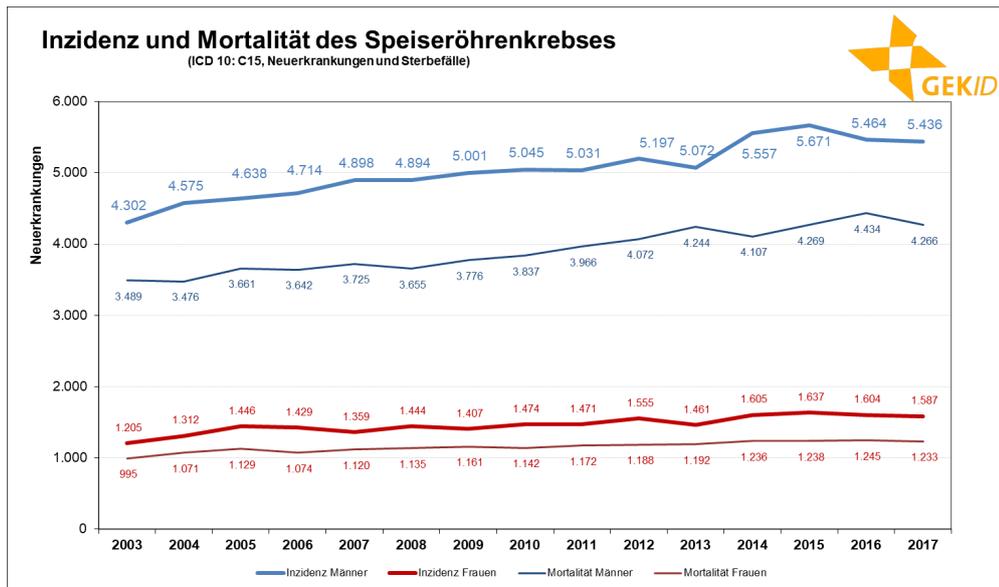


Legende:

Geschätzte Inzidenz des Speiseröhrenkrebses (ICD 10: C15) in Deutschland – Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard); Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage [2]

Aufgrund der Verschiebung der Altersstruktur zu einer älteren Gesellschaft und weil die geburtenstarken Jahrgänge das Alter der höchsten Erkrankungswahrscheinlichkeit erreicht haben, unterscheiden sich die Verläufe der Neuerkrankungs- und Sterbefälle von den Verläufen der Raten. Diese Verschiebung wirkt sich wegen der höheren Erkrankungswahrscheinlichkeit absolut bei Männern stärker aus, relativ ist der Anstieg bei beiden Geschlechtern gleich. Trotz konstanter altersstandardisierter Erkrankungsraten stiegen die Fallzahlen in den letzten 15 Jahren um durchschnittlich 1,7% pro Jahr. Ähnlich sieht es bei der Zahl der Sterbefälle aus. Hier stieg die Zahl bei Männern um durchschnittlich 1,7% pro Jahr, bei Frauen um 1,3% pro Jahr, siehe [Abbildung 2](#).

**Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität des Speiseröhrenkrebses (ICD 10: C15) in Deutschland**

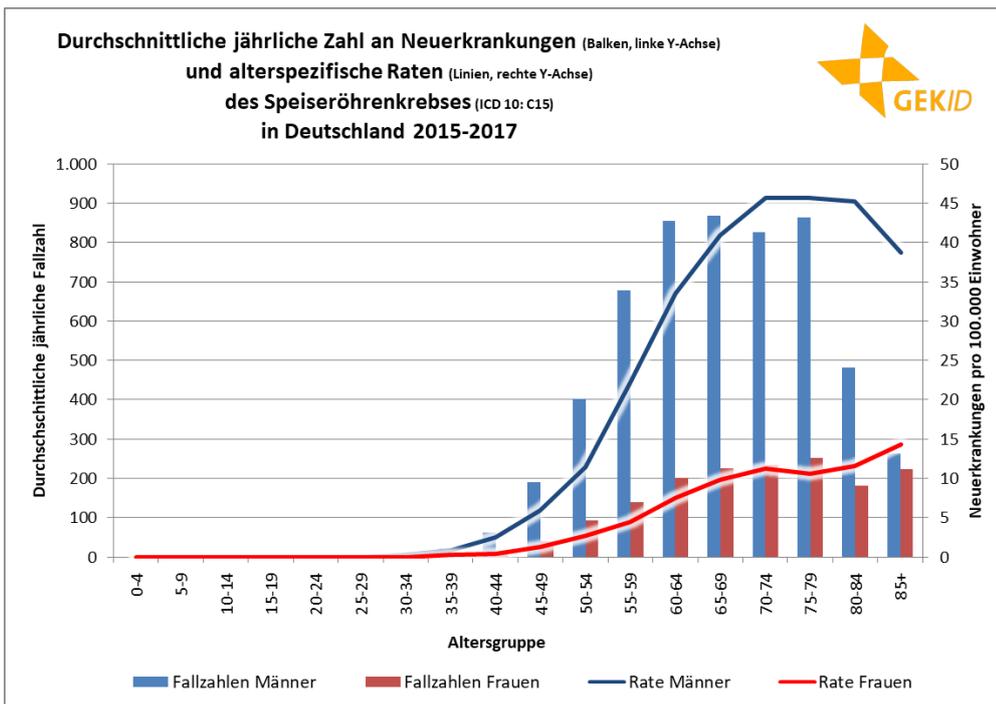


Legende:

Geschätzte Inzidenz des Speiseröhrenkrebses (ICD 10: C15) in Deutschland – Fallzahlen; Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage [2]

Die meisten Erkrankungsfälle treten bei Männern zwischen 60 bis 79 Jahren auf, siehe [Abbildung 3](#) (Balken). Ab dem 40. bis zum 60. Lebensjahr steigt die Zahl der Neuerkrankungen stetig an. Die Fallzahlen bei den 60- bis 79-jährigen sind nahezu gleich hoch, ab dem 80. Lebensjahr nimmt die Fallzahl deutlich ab. Bei Frauen steigt die Zahl – auf deutlich niedrigerem Niveau – kontinuierlich bis zum 80. Lebensjahr und ist dann nahezu konstant. Das höchste Erkrankungsrisiko, siehe [Abbildung 3](#) (Linien), findet sich bei Männern zwischen 70 und 85 Jahren und bei Frauen stetig steigend bis zur höchsten Altersgruppe. Fallzahlen und Inzidenzraten der Männer liegen in allen Altersgruppen erheblich über denen der Frauen.

**Abbildung 3: Neuerkrankungen und altersspezifische Raten des Speiseröhrenkrebses (ICD 10: C15) in Deutschland**

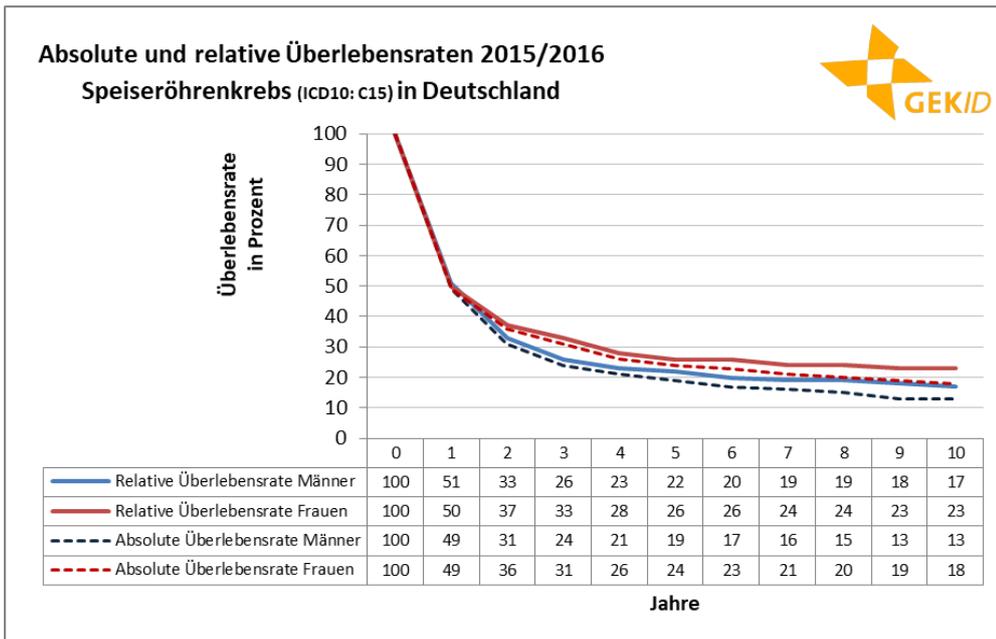


Legende:

Altersverteilung der Inzidenz des Speiseröhrenkrebs (ICD 10: C15) - altersspezifische Fallzahlen und Raten;  
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage [2]

Die Prognose beim Speiseröhrenkrebs ist insbesondere im ersten Jahre nach Diagnose relativ ungünstig. Etwa 50% der Patient\*innen versterben im ersten Jahre nach Diagnosestellung. Der geringe Unterschied zwischen absoluter Überlebensrate (prozentualer Anteil an Patient\*innen, die eine bestimmte Zeit überleben) und relativer Überlebensrate (Verhältnis aus absolutem Überleben und dem erwarteten Überleben in der Allgemeinbevölkerung) zeigt die Übersterblichkeit durch die Krebserkrankung. Ab dem fünften Jahre nach Diagnose vergrößert sich der Abstand zwischen absoluter und relativer Überlebensrate, außerdem sinken die relativen Überlebensraten nur noch wenig, damit treten nach etwa fünf Jahren deutlich weniger krebsbedingte Sterbefälle auf. Allerdings erreichen die relativen Überlebensraten nie einen komplett parallelen Verlauf zur x-Achse, was anzeigt, dass auch nach 8-10 Jahren noch krebsbedingte Sterbefälle auftreten. [Abbildung 4](#) zeigt die absoluten und die relativen Überlebensraten für die ersten 10 Jahre nach Diagnose mit nur geringen Unterschieden hinsichtlich des Überlebens zwischen den Geschlechtern.

**Abbildung 4: Absolute und relative Überlebensraten des Speiseröhrenkrebses (ICD 10: C15)**



Legende:

Absolute und relative Überlebensraten beim Speiseröhrenkrebs (ICD 10: C15); Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage [2]

Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 14. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes (G2L2W2, moderate Entwicklung) zugrunde, kann in den nächsten 30 Jahren allein aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen in der Bevölkerung mit einem Anwachsen der Fallzahlen um rund 21% auf rund 8.500 Neuerkrankungen (2050) gerechnet werden. Wegen des verhältnismäßig niedrigen Erkrankungsalters besonders bei Männern ist der demografisch bedingte, zu erwartende Anstieg der Fallzahlen geringer als bei den meisten anderen Krebserkrankungen.

### 2.3 Pathogenese

Plattenepithelkarzinome entstehen typischerweise durch eine initiale mechanische Schädigung wie z.B. bei Achalasie, nach Strahlentherapie oder nach Verätzungen mit Säuren bzw. Laugen und in Kombination mit toxischen karzinogenen Substanzen wie Alkohol und Nikotin. Diese Karzinogene führen auch zu Zweit- Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Halsbereich oder in der Lunge [5, 6].

Für Karzinome im distalen Ösophagus ist der Zusammenhang mit einem chronischen Säurereflux eingehend untersucht und gilt als anerkannter Risikofaktor. Die Metaplasie des orthotopen Plattenepithels zu einem Zylinderepithel führt zur präneoplastischen Barrett-Mukosa. Das Risiko für die Entstehung eines Karzinoms wurde lange überschätzt. Die Progressionsrate von einer Barrett-Metaplasie zum Karzinom beträgt etwa 0,3% (3 von 1000 Patient\*innen) pro Jahr [7]. Fallkontroll-Studien zeigen bei Rauchern auch ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines Adenokarzinoms. Die Einnahme von nicht-steroidalen Antirheumatika (NSAR), Protonenpumpen-inhibitoren (PPI) und Statinen scheint das Risiko eines Übergangs vom Barrettkarzinom in ein invasives Adenokarzinom zu reduzieren [8]. Aufgrund der nicht konsistenten Daten kann eine medikamentöse Prophylaxe jedoch nicht empfohlen werden [9].

Pathogenetisch erfolgt eine Transformation des Zylinderepithels zur Zylinderepitheldysplasie über eine Inaktivierung von p53, die in bis zu 50% aller Plattenepithelkarzinome des Ösophagus vorkommt. Weitere häufige Mutationen sind ein Allelverlust in p16 sowie die Amplifikation/Überexpression von Cyclin D1. Allelverluste im Fragile Histidine Triad- (FHIT-) Gen inaktivieren dieses

Tumorsuppressor-Gen, das besonders empfänglich auf die Einwirkung chemischer Karzinogene reagiert [10].

Die Karzinogenese der Adenokarzinome, die nicht aus einer Barretttschleimhaut hervorgehen, erfolgt in Analogie zu den Karzinomen des übrigen Verdauungstrakts sequentiell in mehrstufigen Prozessen über präkanzeröse Zwischenstufen. *Low-grade* Dysplasien entwickeln sich zur *high-grade* Dysplasie und zum invasiven Karzinom. Eine Infektion mit *Helicobacter (H.) Pylori* könnte als protektiv für das Entstehen eines Adenokarzinom des Magens und des gastro-ösophagealen Übergangs gelten. Umgekehrt zeigte sich mit vermehrtem Einsatz von *H. pylori* Eradikationstherapien eine Zunahme dieser Karzinome, was allerdings auch durch vermehrte Überwachungsstrategien erklärt sein könnte [11].

## 2.4 Risikofaktoren

Die Risikofaktoren unterscheiden sich in Abhängigkeit von der Histologie und Lokalisation. Plattenepithelkarzinome sind häufig assoziiert mit Alkohol und Nikotinabusus. Bei Karzinomen des ösophago-gastralen Übergangs finden sich hingegen häufiger Adipositas und gastro-ösophagealer Säurereflux.

Das Risiko, an einem Ösophaguskarzinom zu erkranken, wird durch folgende Faktoren erhöht [6]:

- Plattenepithelkarzinome:
  - Rauchen und Alkohol, dosisabhängig
  - Männliches Geschlecht
  - Tylosis (autosomal-dominante Dys/Hyperkeratose der Füße und Hände): bis zu 90% entwickeln ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus
  - Achalasie
  - Stenosen nach Verätzung mit Laugen oder Säuren
  - Vorbestrahlung im Hals-/Thoraxbereich (dosisabhängig)
  - Vordiagnose von Plattenepithelkarzinomen im Kopf-Hals Bereich oder der Lunge
- Adenokarzinome:
  - Gastro-ösophageale Refluxerkrankung (GERD): Barrett-Ösophagus
  - Rauchen
  - Adipositas
  - Achalasie
  - Stenosen nach Verätzung mit Säuren oder Laugen

## 3 Vorbeugung und Früherkennung

### 3.1 Vorbeugung

Die Empfehlungen zur Vorbeugung eines Ösophaguskarzinoms beziehen sich auf die bisher identifizierten erworbenen Risikofaktoren [9]:

- Verzicht auf exzessiven Alkoholkonsum
- Verzicht auf Tabakkonsum
- Ernährung mit reichlich Gemüse und Obst
- Behandlung einer gastro-ösophagealen Reflux-Krankheit

Für eine medikamentöse Prophylaxe (ASS, Antioxidantien) kann derzeit keine Empfehlung gegeben werden, obwohl aus Fallkontrollstudien Hinweise für eine Risikoreduktion durch ASS bestehen [12]). Allerdings wird selbst unter geringen Dosen das Risiko für gastrointestinale Blutungen signifikant (um 14%) erhöht [13].

## 3.2 Früherkennung

Für die Gesamtbevölkerung sind in Deutschland keine Früherkennungsmaßnahmen etabliert und ihr Einfluss auf die Entstehung eines Karzinoms im Ösophagus oder gar auf die Prognose wäre aufgrund der niedrigen Inzidenz auch schwer nachweisbar. In einigen asiatischen Ländern wird ein allgemeines Screening aufgrund der hohen Prävalenz diskutiert.

Bei Patient\*innen mit einem Barrett-Ösophagus sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen mittels Endoskopie und einer 4-Quadratentenbiopsie alle 2 cm gängige Praxis. Daten im Sinne einer effektiven Risikoreduktion mit Senkung der krebsspezifischen Mortalität liegen allerdings nicht vor [14].

## 4 Klinisches Bild

### 4.1 Symptome

Frühkarzinome sind in aller Regel symptomlos. Die folgenden Symptome treten häufig erst bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit Verlegung von ca. zwei Dritteln des Ösophaguslumens oder bei metastasierten Karzinomen auf:

- Dysphagie, Odynophagie
- Rezidivierendes Erbrechen, Übelkeit
- Inappetenz
- Frühes Sättigungsgefühl
- Gewichtsverlust, Asthenie
- Thorakale Schmerzen
- Gastrointestinale Blutung, Anämie

## 5 Diagnose

### 5.2 Diagnostik

#### 5.2.1 Erstdiagnose/Lokalbefund

Die Endoskopie ist die wichtigste und meist primäre Methode bei der Diagnosestellung eines Ösophaguskarzinoms. Ziel ist die Bestimmung der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors sowie die Erfassung metaplastischer Veränderungen des Epithels im unteren Ösophagus (Barrett-Ösophagus). Mittels hochauflösender Videoendoskopie ist es möglich, auch diskrete Änderungen in der Farbe, dem Relief und der Architektur der Mukosa zu erkennen. Die endoskopische Entdeckung von Dysplasien und Frühkarzinomen kann durch Chromo-Endoskopie (z.B. Lugol'sche Lösung) oder durch computergestützte digitale Verfahren (z.B. narrow-band-imaging) im Endoskop verbessert werden [15, 16].

Da die Prognose der Patient\*innen mit einem Ösophaguskarzinom eng mit der lokalen Tumorausbreitung und dem Lymphknotenbefall korreliert, ist ein möglichst genaues prätherapeutisches Staging zur Therapiesteuerung entscheidend. Ziele der Diagnostik sind die Festlegung

des Krankheitsstadiums und die Abklärung der Behandlungsfähigkeit der Patient\*innen. Hierbei spielt die Invasionstiefe des Tumors (T-Kategorie) und dessen Lage zu benachbarten Strukturen eine besondere Rolle, deren Vorhersage-Genauigkeit durch die Endosonographie verbessert werden kann, siehe [Tabelle 1](#). Die Endosonographie hat aufgrund ihrer hohen lokalen Ortsauflösung die höchste Treffsicherheit aller Verfahren. Eine neuere Arbeit (Evidenzgrad 1b) von Russell et al. [17] deutet darauf hin, dass ein konsequentes EUS-Tumorstaging bei Ösophagus-Karzinomen zu verbesserten Überlebensraten der mittels EUS untersuchten Patient\*innen führt (ca. 3 Monate gegenüber der Vergleichgruppe). Einschränkungen bestehen zum einen durch die Untersucherabhängigkeit und bei hochgradig stenosierenden Tumoren durch die nur bedingt mögliche technische Durchführbarkeit.

## **5.2.2 Umfeldstaging**

### **5.2.2.1 Sonographie**

Die b-Bild-Sonographie ist das initiale bildgebende Verfahren im Rahmen der Stagingdiagnostik und sollte als erstes Verfahren zum Ausschluss von Lebermetastasen durchgeführt werden. Durch den zusätzlichen Einsatz der kontrastverstärkten Sonographie werden Sensitivität und Spezifität noch einmal deutlich erhöht. Zudem kann die b-Bild-Sonographie des Halses ergänzend zum Ausschluss von zervikalen Lymphknotenmetastasen eingesetzt werden, die bei 10-28% der Patient\*innen vorliegt, vor allem bei zervikalem oder hoch intrathorakalem Sitz des Primärtumors.

### **5.2.2.2 Röntgen-Breischluck**

Der Röntgen Breischluck soll nicht zur Diagnosestellung des Ösophaguskarzinoms eingesetzt werden und ist obsolet.

### **5.2.2.3 Computertomographie (CT)/ Multidetektorcomputertomographie (MDCT)**

Bei Patient\*innen mit einem neu diagnostizierten Ösophaguskarzinom sollte zum primären Staging eine MDCT von Hals/Thorax und Abdomen mit multiplanaren Rekonstruktionen und zusätzlicher Wanddistension durch negatives Kontrastmittel und i.v. Kontrastmittel durchgeführt werden. Es bietet sich an, den Hals bei den heute üblichen schnellen Scannertechnologien mitzuführen, dies erübrigt dann den ergänzenden Ultraschall des Halses.

### **5.2.2.4 Magnetresonanztomographie (MRT)**

Die MRT kann als Ersatzverfahren durchgeführt werden, wenn keine CT durchgeführt werden kann (KM-Kontraindikationen) oder als ergänzendes Verfahren zu CT/EUS. Insbesondere im Bereich von Tumoren im ösophago-gastralen Übergang und in der Beurteilung von Lebermetastasen bei Anwendung von leberspezifischem Kontrastmittel ist die MRT sinnvoll. Für pulmonale Herdbefunde ist sie weniger exakt als die CT.

### **5.2.2.5 Positronenemissionstomographie (PET/CT)**

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT2-4 und cN+) kann zusätzlich eine PET/CT zum M-Staging eingesetzt werden, wenn eine kurative Therapieintention vorliegt bzw. das Ergebnis klinische Konsequenzen hat. Die Bewertung der PET/CT beim Ösophaguskarzinom weist erhebliche Unterschiede in der internationalen Literatur auf. Zwei aktuelle Metaanalysen beschäftigen sich mit der PET/CT im Rahmen des Primärstaging [18, 19]. Beide bestätigen die bekannte hohe

diagnostische Spezifität, jedoch die geringe Sensitivität, insbesondere hinsichtlich lokoregionärer Lymphknotenmetastasen. Wenngleich die falsch-negative Rate nicht unerheblich ist, bringt der Nachweis von lokoregionalen Lymphknotenmetastasen im PET/CT doch die klinische Konsequenz der Ausweitung des Strahlenvolumens bzw. der Ausweitung der Lymphknotendissektion mit sich.

Hinweis zur Vergütungssituation: Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat 2014 einen Beschluss zur ambulanten spezialärztlichen Versorgung von Patient\*innen mit schweren Verläufen bei gastrointestinalen Tumoren und Tumoren der Bauchhöhle herausgegeben: darin eingeschlossene Patient\*innen mit Ösophagus-Karzinom können eine PET bzw. PET/CT zur Detektion von Fernmetastasen erhalten, wenn die §116b-Anträge genehmigt werden.

In der Response Beurteilung einer (Radio-) Chemotherapie wird der Nutzen der PET/CT sehr kontrovers diskutiert. Zwar zeigen die meisten Studien eine starke Korrelation zwischen metabolischem Response im PET/CT und klinisch/histopathologischem Ansprechen, allerdings existieren keine Studien zur Überprüfung der Cut-Off Werte um daraus Entscheidungen für eine chirurgische Resektion ableiten zu können. Aus dieser Sachlage heraus kann die PET/CT zu dieser Fragestellung nicht routinemäßig empfohlen werden.

Bei potenziell resektablen Tumoren sollte zur Klärung der funktionellen Operabilität bei den häufig komorbiden Patient\*innen eine erweiterte anästhesiologische Abklärung erfolgen, die Alter, Ernährungsstatus, Komorbiditäten, kardiopulmonale und hepatische (Alkoholanamnese, Zirrhose?) Vorerkrankungen bzw. „Reserve“ einschließt. Bei Patient\*innen ab 70 Jahren wird zusätzlich ein geriatrisches Assessment empfohlen.

In verschiedenen Studien zeigte eine systematische Erfassung von Risikofaktoren eine gute Korrelation mit der postoperativen Morbidität und Mortalität. Für Operationen am Ösophagus stehen der „Kölner Risikoscore“ und „O-Possum für Ösophagektomie“ zur Verfügung [20, 21].

**Tabelle 1: Diagnostik und Staging**

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	
Labor (Blut)	Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, TSH
Endoskopie oberer Gastrointestinaltrakt	fakultativ ergänzt durch Chromo-Endoskopie
Histologie	histopathologische Befundung mit Immunhistologie
Endoskopische Ultraschall (EUS)	bei Patient*innen mit kurativer Therapieintention
Computertomographie Hals, Thorax, Abdomen mit Kontrastmittel	CT Hals bei zervikalen Tumoren, falls kein PET-CT durchgeführt wird
Sonographie Abdomen und Hals	Ggf. ergänzend zur Computertomographie
Laparoskopie mit Zytologie <sup>1</sup>	bei Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs, Kategorie cT3/T4, wenn eine präoperative Therapie geplant ist
Positronenemissionstomographie (PET)	Ausschluss von Fernmetasen, OP Planung, Planung der Strahlentherapie
Laryngoskopie; HNO; Panendoskopie	Bei Plattenepithelkarzinomen zur OP Planung und zum Ausschluss von Zweitkarzinomen
Bronchoskopie	Bei anatomischer Nachbarschaft zur Trachea und zum Bronchialsystem
Risikoanalyse wichtiger Organfunktionen	Frage der funktionellen Operabilität
Screening auf Mangelernährung	Patient*innen mit Risiko für Mangelernährung
Anästhesiologische Abklärung	Frühzeitige Anmeldung bei kurativer Situation empfohlen, da viele Patient*innen eine relevante Co-Morbidität aufweisen.

*Legende:*

<sup>1</sup>Die Laparoskopie mit zytologischer Untersuchung des Lavageats hilft, bei AEG I und II Karzinomen eine klinisch okkulte Metastasierung des Peritoneums bei lokal resektablen Tumoren zu detektieren. Der Nachweis einer makroskopischen Peritonealkarzinose hat unmittelbare Auswirkungen auf die Therapieplanung. Laparoskopisch auffällige Befunde werden häufiger bei T3/T4 klassifizierten Tumoren gefunden.

Histopathologische Befunde an lokalen Exzidaten (endoskopische Resektion; ER) sollten folgende Angaben enthalten:

- Größe der neoplastischen Läsion in 3 Dimensionen
- Ggf. Graduierung der Dysplasie bzw. intraepithelialen Neoplasie nach WHO
- Histologischer Typ nach WHO (insbesondere Unterscheidung Plattenepithel- versus Adenokarzinom, andere seltene Typen)
- Immunhistochemische Informationen zu den Biomarkern *PD-L1* (als kombinierter Score CPS und als Anteil der positiven Tumorzellen TPS), *HER-2* und Mikrosatellitenstatus (beide bei Adenokarzinomen)
- Bei invasiven Karzinomen:
  - Differenzierungsgrad (Grading) nach aktueller WHO-Klassifikation
  - Maximale Tiefe der Infiltration: pT1a (Mukosa m1, m2, m3, m4), pT1b (Submukosa sm1, sm2, sm3) plus Infiltrationstiefe in µm (oder höhere pT-Kategorie)
  - Lymphgefäß- und/oder Veneninvasion
- Zusammenfassende Einschätzung des LK-Metastasierungsrisikos:
  - Low risk vs. High risk

- Resektionsränder bzgl. der Neoplasie: bei ER in toto zirkulärer und basaler Resektionsrand; bei „piece-meal“-ER basaler Resektionsrand, da hier der zirkuläre Resektionsrand in der Regel histopathologisch als RX gewertet werden muss

Nach neoadjuvanter Therapie sollte ein Re-Staging zum Ausschluss von Metastasen erfolgen. Bei klinischem Anhalt für eine Tumorprogression unter neoadjuvanter Therapie wird eine symptombezogene Diagnostik unter laufender Therapie zur Planung der nächsten therapeutischen Schritte empfohlen [9].

## 5.3 Klassifikation

### 5.3.1 Einteilung nach Lokalisation

In Abhängigkeit von der Lokalisation (Abstand „ab Zahnreihe“, ZR) sowie den Lagebeziehungen innerhalb des Brustkorbs wird nach der aktuellen TNM-Klassifikation 8. Auflage [22] unterschieden in Karzinome des

- zervikalen Ösophagus (C15.0): ab Unterrand des Krikoidknorpels bis Eintritt des Ösophagus in den Thorax (Suprasternalgrube), etwa 18 cm ab ZR (distal der oberen Schneidezähne)
- intrathorakalen Ösophagus
  - oberer thorakaler Abschnitt (C15.3): vom Eintritt des Ösophagus in den Thorax bis zur Höhe der Trachealbifurkation, etwa 24 cm ab ZR (distal der oberen Schneidezähne)
  - mittlerer thorakaler Abschnitt (C15.4): obere Hälfte des Ösophagus zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang, untere Grenze etwa 32 cm ab ZR (distal der oberen Schneidezähne)
  - unterer thorakaler Abschnitt (C15.5): distale Hälfte des Ösophagus zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang, untere Grenze ist die Z-Linie etwa 40 cm ab ZR (distal der oberen Schneidezähne), etwa 8 cm Länge und einschließlich des abdominalen Ösophagus)
- ösophagogastraler Übergangs (C16.0): Tumoren, die den ösophagogastralen Übergang einbeziehen und deren Zentrum innerhalb von 2 cm oberhalb oder unterhalb der Z-Linie liegt und diese überschreitet (Siewert-Typen I und II), Synonym AEG (Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs)
  - Typ I: Haupttumor im distalen Ösophagus
  - Typ II: Haupttumor in der Kardia des Magens
  - (Typ III: Adenokarzinom des subkardialen Magens, gehören zu den Magenkarzinomen)

### 5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung/TNM

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der UICC/AJCC-TNM Kriterien. Seit dem 1. Januar 2017 wird in Europa die 8. Edition verwendet [22]. Die TNM-Kriterien sind in [Tabelle 2](#), die Stadieneinteilung für Plattenepithelkarzinome in [Tabelle 3](#) und für Adenokarzinome in [Tabelle 4](#) zusammengefasst.

Als regionäre Lymphknoten (LK) gelten die im lymphatischen Abflussgebiet des Ösophagus lokalisierten LK. Eingeschlossen sind die zöliakalen LK und die paraösophagealen Lymphknoten des Halses, aber nicht die supraclaviculären Lymphknoten.

**Tabelle 2: UICC (2018) TNM Klassifikation - Ösophaguskarzinom**

Klassifikation	Tumor
<b>T</b>	<b>Primärtumor</b>
<b>TX</b>	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
<b>T0</b>	Kein Anhalt für Primärtumor
<b>Tis</b>	Hochgradige Dysplasie (maligne Zellen begrenzt durch die Basalmembran)
<b>T1</b>	Tumor infiltriert die Lamina propria oder Muscularis mucosae oder Submucosa
<b>T1a</b>	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
<b>T1b</b>	Tumor infiltriert Submucosa
<b>T2</b>	Tumor eingewachsen infiltriert die Muscularis propria
<b>T3</b>	Tumor infiltriert Adventitia
<b>T4</b>	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
<b>T4a</b>	Tumor infiltriert die Pleura, das Pericard, die Vena azygos, das Zwerchfell oder das Peritoneum
<b>T4b</b>	Tumor eingewachsen (infiltriert die Aorta), einen Wirbelkörper oder die Trachea
<b>N</b>	<b>Regionäre Lymphknoten</b>
<b>NX</b>	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
<b>N0</b>	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
<b>N1</b>	Metastasen in 1 - 2 regionären Lymphknoten
<b>N2</b>	Metastasen in 3 - 6 regionären Lymphknoten
<b>N3</b>	Metastasen in mehr als 7 regionären Lymphknoten
<b>M</b>	<b>Fernmetastasen</b>
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen nachgewiesen
<b>M1</b>	Fernmetastasen nachgewiesen

**Tabelle 3: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus -klinische Stadieneinteilung nach UICC 2018**

Stadium	T	N	M
I	T1	N0, N1	M0
II	T2 T3	N0, N1 N0	M0
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IVa	T4a, T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
IVb	jedes T	jedes N	M1

**Tabelle 4: Adenokarzinome de Ösophagus -klinische Stadieneinteilung nach UICC**

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
IIa	T1	N1	M0
IIb	T2	N0	M0
III	T1	N2	M0
	T2	N1, N2	M0
	T3, T4a	N0, N1, N2	M0
IVa	T4b	N0, N1, N2	M0
	jedes T	N3	M0
IVb	Jedes T	Jedes N	M1

### 5.3.3 Histologische Subtypen

- Carcinoma in situ (CIS): makroskopisch erhabene oder flache Epithelverdickung oder eingesunkene Verdünnung des Schleimhautepithels, die weißlich (Leukoplakie), rötlich (Erythroplasie) oder farblich unverändert (okkulten Typ) erscheinen. In 10-20% solitär und in 80-90% multipel.
- Polypöses Karzinom: mit ca. 60% am häufigsten.
- Diffus infiltrierendes Karzinom: ca. 15% der Fälle.
- Ulzeröses Karzinom: in etwa 25% der Fälle imponiert der Tumor als unregelmäßig begrenztes hämorrhagisches Ulkus mit wallartig erhabenen Rändern.
- Variköses Karzinom: Unter dieser Bezeichnung sind Tumoren beschrieben, die in ihrem endoskopischen und röntgenologischen Bild Ösophagusvarizen ähneln [20].

### 5.3.4 The Cancer Genome Atlas (TCGA) Klassifikation

Aktuelle Studien unterteilen das Ösophaguskarzinom in drei molekulare Subtypen [21]:

- BRCA- und BRCA ähnliche Mutationen (BRCAness) und Alteration von Genen der DNS Reparatur mittels homologer Rekombination (HRD)
- Mutationsmuster mit überwiegendem Austausch der Basen T>G und einer Assoziation mit einer hohen Mutationslast und dem Entstehen von Neoantigenen
- Mutationsmuster mit überwiegendem Austausch der Basen C>A und einer Assoziation mit einer akzelerierten Zellalterung.

Diese Subtypen haben bisher noch keinen Einfluss auf den klinischen Alltag und therapeutische Entscheidungen.

## 6 Therapie

### 6.1 Therapiestruktur

Aufgrund der komplexen Therapiemöglichkeiten sollten Empfehlungen immer multidisziplinär diskutiert und entschieden werden (interdisziplinäre Tumorkonferenz).

Neben den tumorspezifischen spielen die patientenspezifischen Faktoren eine besondere Rolle, da entitätstypisch häufig Komorbiditäten mit potentiellen kardiovaskulären, pulmonalen oder hepatischen Einschränkungen vorliegen, die eine Therapie deutlich erschweren und bei resektablen Tumoren zur sogenannten funktionellen Inoperabilität führen können [11].

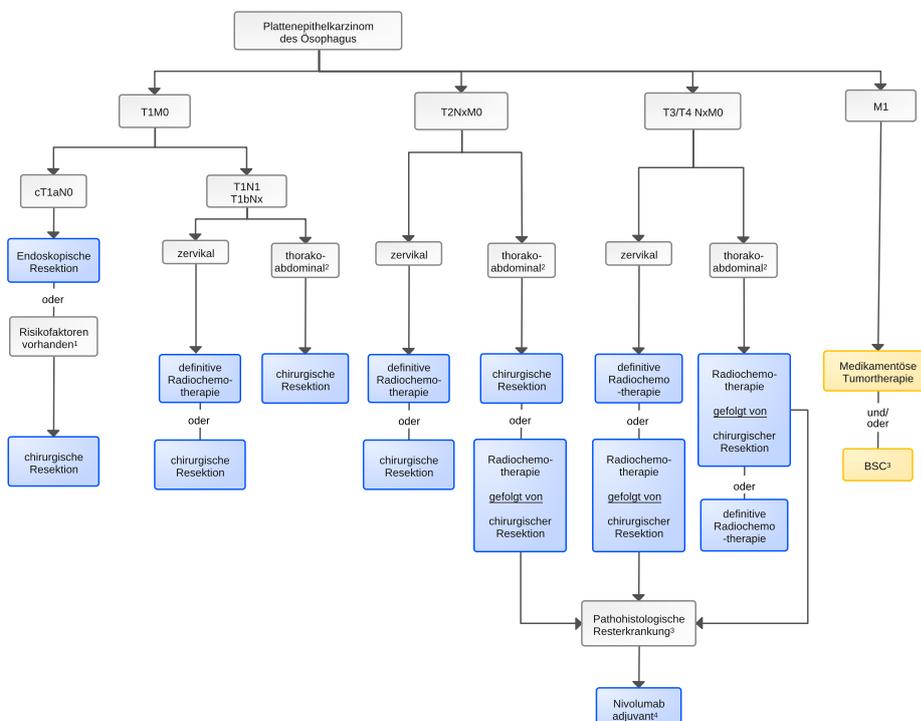
Viele Patient\*innen sind bei Diagnosestellung in einem reduzierten Allgemeinzustand, schwere Mangelernährung ist besonders beim Plattenepithelkarzinom häufig. Aufgrund des hohen metabolischen Risikos sollten Patient\*innen bereits vor der Operation ernährt werden, auch wenn die Operation deswegen verschoben werden muss. Nach einer Operation sollte frühzeitig (innerhalb von 24 Stunden) mit einer (parenteralen) Ernährung begonnen werden.

Mehr als 50% der Patient\*innen mit einem Ösophaguskarzinom sind bei Diagnosestellung über 65 Jahre alt. Dennoch liegen weiterhin nur wenige Daten zur Therapie von Patient\*innen über 70 Jahre vor. Aus älteren britischen Analysen ergibt sich der Hinweis, dass der Vorteil einer präoperativen Chemoradiotherapie gegenüber alleiniger Operation mit dem Alter abnimmt und für Patient\*innen ab 65 Jahren nicht mehr signifikant ist [119]. Eine randomisierte britische Studie bei metastasierter Erkrankung belegt zumindest für Patient\*innen mit einem Adenokarzinom, dass eine primäre Dosisreduktion vs. Standarddosierung der Chemotherapie die Prognose nicht verschlechtert, dabei aber die Lebensqualität unter Therapie verbessert.

Die Therapieentscheidung richtet sich primär nach der T-Kategorie sowie nach dem Vorliegen einer Fernmetastasierung. Ein Lymphknotenbefall geht erst sekundär in die Therapiealgorithmen ein.

Ein Therapiealgorithmus ist für resektable Adenokarzinome in [Abbildung 6](#), für resektable Plattenepithelkarzinome in [Abbildung 5](#) für metastasierte Tumoren in [Abbildung 8](#) und [Abbildung 7](#) dargestellt.

**Abbildung 5: Algorithmus für die Primärtherapie beim Plattenepithelkarzinom**



Legende:

— Therapie in kurativer Intention; — Therapie in nicht-kurativer Intention;

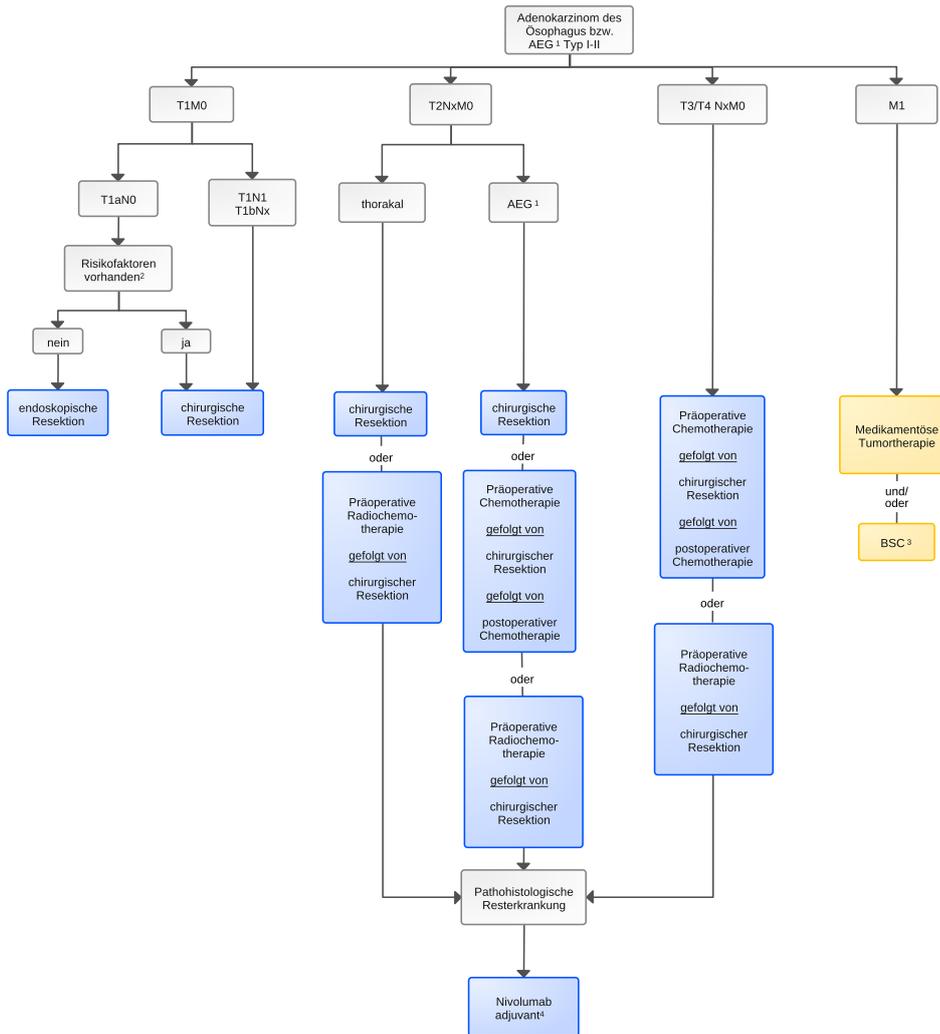
<sup>1</sup>Risikofaktoren: Ulceration, L1, V1, G3, R1, tiefe Submukosainfiltration,

<sup>2</sup>Thorako-abdominal: mehr als 16 cm hinter der Zahnreihe

<sup>3</sup>BSC: best supportive care

<sup>4</sup> bei pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie

**Abbildung 6: Algorithmus für die Primärtherapie beim Adenokarzinom**



Legende:

— Therapie in kurativer Intention; — Therapie in nicht-kurativer Intention;

<sup>1</sup> AEG: Adenokarzinom ösophago-gastraler Übergang

<sup>2</sup> Risikofaktoren: Ulceration, L1, V1, G3, R1, tiefe Submukosainfiltration, multifokale/ nicht abtragbare Barrett-Läsionen

<sup>3</sup> BSC: best supportive care

<sup>4</sup> bei pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie

### 6.1.1 T1a M0 (Frühkarzinom)

Da die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung beim mukosalen Ösophaguskarzinom (T1a) mit 1-2% sehr gering ist, gilt eine Mukosektomie mittels endoskopischer Resektion (ER) als Therapiestandard, und zwar beim Adenofrühkarzinom für die Kategorie pT1 m1-m3, beim Plattenepithelfrühkarzinom für die Kategorie pT1 m1-m2. Hierbei sollte eine En-bloc-Resektion angestrebt werden, die eine vollständige histologische Beurteilung der lateralen und basalen Ränder erlaubt.

Ziel des Eingriffs muss eine R0 Resektion sein. Technisch stehen die endoskopische Mukosaresektion (EMR / ER) und die endoskopische Submukosa-Dissektion (ESD) [25] zur Verfügung.

In Europa ist die EMR gut etabliert. Allerdings können damit nur Läsionen bis max. 15 mm en-bloc vollständig reseziert werden. Bei größeren Tumoren muss in sog. „piecemeal“ Technik reseziert werden, was die Gefahr für inkomplette Resektionen erhöht. So treten bei Barrettneoplasien nach EMR in bis zu 30% Rezidive oder Zweitmanifestationen auf [26].

Daten für die ESD liegen bisher vor allem aus asiatischen Ländern für das Plattenepithelkarzinom vor. Hier zeigte sich eine Überlegenheit hinsichtlich en-bloc-Resektionsrate, kurativer Resektionsrate und Lokalrezidivrate. Daten aus Japan belegen, dass auch beim Barrettkarzinom prinzipiell eine ESD möglich ist und in 85% eine R0 Resektion erzielt werden kann. Allerdings ist der Stellenwert der ESD beim Adeno/Barrettkarzinom nicht abschließend geklärt [27, 28, 29].

Bei Patient\*innen mit oberflächlicher Submukosainfiltration eines Adenokarzinoms und ohne Risikokriterien (pT1sm1; <500 µm Tiefeninvasion, beim Plattenepithelkarzinom ab T1m3, L0, V0, G1/2, < 20 mm, keine Ulzeration) kann nach interdisziplinärer Diskussion die endoskopische Resektion eine ausreichende Alternative zur Operation sein.

Bei folgenden Risikofaktoren sollte statt der endoskopischen die chirurgische Resektion des Tumors durchgeführt werden [9]:

- Tumorrest am basalen Resektionsrand (R1 basal)
- Multifokale oder nicht abtragbare Barrett-Läsionen

Nach endoskopischer Resektion und histopathologischer Diagnose eines Tumors der Kategorie T1m3 (Plattenepithelkarzinom) bzw. T1b (Tumor reicht bis in die Submukosa) sollte eine chirurgische Resektion mit systematischer Lymphadenektomie erfolgen. Eine chirurgische Resektion sollte immer auch dann in Erwägung gezogen werden, wenn nach ER eine Lymph- oder Veneninvasion (L1, V1), ein Differenzierungsgrad G3 oder eine tiefe Submukosainfiltration (> 500 µm) vorliegt [9].

Da ein auf die Mukosa begrenztes Lokalrezidiv nach ER oder ein frühes Zweitkarzinom erneut in kurativer Absicht endoskopisch behandelt werden kann, sind regelmäßige endoskopische Verlaufskontrollen indiziert. Die empfohlenen Kontrollintervalle liegen bei 3 Monaten im ersten und bei 6 Monaten im zweiten Jahr. Danach sollten Kontrollen jährlich stattfinden.

Beim Barrettösophagus sollte nach erfolgreicher endoskopischer Resektion die nicht-neoplastische Barrett-Mukosa thermoabladiert werden, da so die Rate an Zweitneoplasien gesenkt werden kann.

### **6.1.2 T1b-T2 M0**

Bei Ösophaguskarzinomen der Kategorie pT1b (Infiltration der Submukosa) liegt das Risiko von Lymphknotenmetastasen zwischen 7% und 35%, bei Plattenepithelkarzinomen höher als bei Adenokarzinomen.

Therapie der Wahl bei den thorakalen Karzinomen und den Karzinomen des gastro-ösophagealen Übergangs ist die primäre chirurgische Resektion mit einer kompletten Entfernung des Tumors oral, aboral und in der Zirkumferenz sowie der regionären Lymphknoten.

Die Art und das Ausmaß der Operation sowie der zugehörigen Lymphknotendisektion richtet sich nach der jeweiligen Lokalisation des Tumors und eventuell befallener Lymphknoten, siehe hierzu Kapitel 6.2.1. Therapiemodalitäten – Resektion.

Der Wert einer perioperativen oder einer adjuvanten Chemotherapie ist für Patient\*innen mit Karzinomen der Kategorie T1b unabhängig vom Lymphknotenbefall nicht belegt.

Unabhängig von der Tumorlokalisierung im Ösophagus (Adeno- oder Plattenepithelkarzinom), stellt eine definitive Radiochemotherapie für Patient\*innen, die aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Operation geeignet sind, eine Alternative dar mit dem Ziel der dauerhaften loko-regionären Tumorkontrolle. Für diese Patient\*innen kann bei einem Tumor der Kategorie T1b eine endoskopische Resektion trotz erhöhtem Rezidivrisiko Therapie der Wahl sein [9].

Bereits bei einem Tumor der Kategorie T2 kann, insbesondere bei hochgradigem V.a. oder Nachweis von Lymphknotenmetastasen, der Einsatz multimodaler Therapiekonzepte sinnvoll sein, wie sie im Folgenden für die T3/T4 Tumoren (siehe Kapitel 6.1.3) dargestellt werden. Die Empfehlung für ein solches Vorgehen sollte interdisziplinär diskutiert und Vor- und Nachteile mit den Patient\*innen besprochen werden (30). Jedenfalls wurden auch Patient\*innen mit T2 Tumoren in die publizierten randomisierten Studien zur perioperativen Chemotherapie (31,32) und präoperativen Radiochemotherapie [30] eingeschlossen. Ein signifikanter Überlebensvorteil war in dieser Untergruppe bisher nicht nachweisbar [33, 34].

Wenn eine präoperative Therapie durchgeführt wird, muss darauf geachtet werden, dass das Ziel der sekundären Tumoresektion nicht gefährdet wird. Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes muss frühzeitig erkannt und deren Ursache geklärt werden [Toxizität, Nicht-Ansprechen mit anhaltender oder zunehmender Symptomatik durch die Tumorerkrankung). Eine präoperative Chemotherapie sollte in diesen Fällen ggf. verkürzt und - sofern Fernmetastasen ausgeschlossen wurden - die Operation vorgezogen werden. Bei einer präoperativen Chemostrahlentherapie sollte diskutiert werden, ob die Chemotherapie pausiert wird. Die kontinuierliche Fortsetzung der Radiotherapie bis zu einer wirksamen Dosis (über 40 Gy) ist allerdings dringend anzustreben.

### 6.1.3 T3-T4 M0

Sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinome des Ösophagus sollen ab einer Kategorie cT3 im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte behandelt werden. Hierbei stehen ergänzend zur kurativ intendierten Resektion prinzipiell eine präoperative Radiochemotherapie oder bei Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs (AEG) auch mit guter Evidenz eine perioperative Chemotherapie zur Verfügung [9].

Eine präoperative Radiochemotherapie zeigte in der CROSS Studie für beide histologischen Subgruppen einen Überlebensvorteil (medianes Gesamtüberleben 49 versus 24 Monate, HR 0,66,  $p=0,003$ ), der allerdings nach Langzeitbeobachtung nur für die Gruppe der Plattenepithelkarzinome signifikant war [34]. In dieser randomisierten Studie wurden 368 Patient\*innen (davon 75% mit einem Adenokarzinom) mittels präoperativer Radiochemotherapie bis 41,4 Gy und wöchentlicher Gabe von Carboplatin und Paclitaxel plus nachfolgender Operation oder Operation allein behandelt. Der positive Effekt der Radiochemotherapie war für Patient\*innen mit einem Plattenepithelkarzinom deutlicher (medianes Gesamtüberleben 82 versus 21 Monate, HR 0,48,  $p=0,007$ ), bestand aber auch für Patient\*innen mit einem Adenokarzinom (medianes Gesamtüberleben 43 versus 27 Monate, HR 0,73;  $p=0,061$ ). Die postoperativen Komplikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar [32]. In der Bewertung dieser Studie muss die hohe Patientenselektion berücksichtigt werden. Es wurden nahezu ausschließlich Patient\*innen mit Tumoren des distalen Ösophagus / AEG in bestem Allgemeinzustand (84% AZ Grad 0 nach WHO) aufgenommen und auch Patient\*innen mit frühen Tumoren wurden eingeschlossen (17% Kategorie T1 oder T2). Allerdings sind heute auch bei Patient\*innen mit sicher lokal fortgeschrittenen Karzinomen in multizentrischen Studien nach optimierter Strahlentherapie in Kombination mit Platin/Taxan-basierter Chemotherapie und OP Überlebensraten nach 5 Jahren von über 40% möglich.

Der Nutzen einer präoperativen Radiochemotherapie konnte auch in Metaanalysen bestätigt werden [37, 38], so dass diese bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen mit einem Tumor  $\geq T3$  gleichermaßen als Therapie der 1. Wahl eingesetzt werden kann.

Nach präoperativer RCT und OP bestand bisher keine Indikation zur adjuvanten Therapie. Dies hat sich durch die internationale Phase III-Studie CheckMate 577 geändert. Die Studie hat untersucht, ob eine Immuntherapie mit Nivolumab die Überlebenszeiten nach Chemoradiotherapie und R0-Resektion verbessert, sofern keine pathologisch komplette Remission erzielt

wurde. In dieser Studie wurden 794 Patient\*innen nach Abschluss einer präoperativen Chemoradiotherapie und Erholung von der nachfolgenden Operation randomisiert in Placebo vs. Nivolumab über 1 Jahr [39]. Die Ergebnisse zeigen, dass die Immuntherapie gut durchführbar ist und die Lebensqualität der Patient\*innen gegenüber Placebo nicht verschlechtert. Der primäre Endpunkt wurde mit einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens erreicht (median von 11,0 auf 22,4 Monate,  $p=0,0003$ ,  $HR=0,69$  (CI 0,56-0,86)). Nivolumab reduzierte insbesondere die Rate an Fernrezidiven (29% vs. 39%). Patient\*innen mit Karzinomen beider Histologien profitierten signifikant ( $HR=0,61$  für Plattenepithelkarzinome,  $HR=0,75$  für Adenokarzinome). Das Ergebnis unterschied sich nicht zwischen *PD-L1* positiven (72% der Patient\*innen) oder negativen Tumoren, wobei für die Beurteilung nur die Tumorzellen vor Chemoradiotherapie berücksichtigt wurden (TPS score  $\geq 1\%$  oder  $<1\%$ ). Das DFS im Kontrollarm erscheint mit median 11 Monaten kurz. In einer bisher nur als Kongressbeitrag publizierten Registerstudie aus den Niederlanden betrug das OS für Patient\*innen mit Tumorrest nach CRT ohne Nachbehandlung im Median 19,2 Monate. Das ungünstige DFS in der CheckMate 577 Studie könnte am hohen Anteil von Hochrisikopatient\*innen mit fehlendem Downsizing (ypT3-4) oder anhaltend positiven Lymphknoten (ypN+) liegen, der bei nahezu 60% lag. Diese Daten liegen aus der niederländischen Studie bisher nicht vor.

Obwohl in der CheckMate 577 Studie bisher keine Daten zum Gesamtüberleben berichtet wurden, hat die Europäische Kommission im September 2021 eine Zulassung für die adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab für beide histologische Typen in Europa erteilt. Auch die ASCO hat in einem Update ihrer Stellungnahme zum Ösophaguskarzinom eine starke Empfehlung für die adjuvante Therapie mit Nivolumab nach CRT und OP gegeben, wenn im Resektat noch maligne Zellen nachweisbar waren [40].

### 6.1.3.1 Plattenepithelkarzinom

Bei Patient\*innen mit einem Plattenepithelkarzinom des oberen oder mittleren thorakalen Ösophagus mit einem guten Therapieansprechen auf die Radiochemotherapie sollte der Nutzen einer ergänzenden Operation kritisch hinterfragt werden. Durch die zusätzliche Operation kann zwar die Tumorkontrolle verbessert werden, zwei randomisierte Studien konnten aber keinen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben nachweisen und die therapiebedingte Letalität ist mit Operation signifikant höher [42, 43, 44]. Nach der DRG Statistik betrug die Krankenhaussterblichkeit in Deutschland in den Jahren 2006 bis 2013 nach komplexen Eingriffen am Ösophagus 9,2% in high-volume Zentren und 12,1% in low-volume Zentren [45].

Insofern kann ein Vorgehen empfohlen werden, bei dem nach Chemoradiotherapie (Dosis der Radiatio 50,4 Gy) zunächst abgewartet wird, wenn bei einer Abschlusskontrolle ca. 12 Wochen nach Ende der Bestrahlung mittels CT und Endoskopie einschl. Biopsien in der ehemaligen Tumorregion eine klinisch komplette Remission gesichert ist. Danach müssen kurzfristige Kontrollen (alle 8 Wochen) erfolgen, um bei einer isoliert lokalen Tumorprogression durch eine Salvage-Operation die Möglichkeit für eine Kuration zu erhalten.

Bei zervikalen (fast immer Plattenepithel-) Karzinomen des Ösophagus gilt eine definitive Radiochemotherapie als Standardtherapie [46, 47, 48]. Zu berücksichtigen ist, dass Resektionen bis an den oberen Ösophagussphinkter mit einer hohen Komplikationsrate und postoperativen Störungen wie Anschluckstörung, Aspirationsneigung und Rekurrensparese einhergehen, so dass bei hochsitzenden Ösophaguskarzinomen keine Operation erfolgen sollte.

Eine alleinige definitive Radiatio ohne Chemotherapie, eine alleinige präoperative Radiatio ohne Chemotherapie oder eine alleinige präoperative Chemotherapie wird beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht empfohlen [49]. Hinweise aus asiatischen Studien und Meta-Analysen [50, 51], dass eine adjuvante Radiotherapie die lokale Tumorkontrolle und möglicherweise das Gesamtüberleben verbessern kann, sollten in Phase III-Studie mit „Westlichen“

Patient\*innen überprüft werden. Die adjuvante Radiotherapie (oder Chemoradiotherapie) stellt keinen Therapiestandard dar.

### 6.1.3.2 AEG

Bei Patient\*innen mit Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs (AEG) der Kategorie  $\geq T3$  oder N+ ist die perioperative Chemotherapie eine weitere evidenzbasierte und gut etablierte Therapieoption. Eine perioperative Chemotherapie bestehend aus Anthrazyklin, Platinderivat und einem Fluoropyrimidin (Epirubicin, Cisplatin und 5-FU, ECF) galt aufgrund der Daten der MAGIC-Studie lange Zeit als perioperative Standardtherapie [31]. Aktuellere Daten belegen jedoch, dass eine Chemotherapie nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Docetaxel) bei Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenen AEG ( $\geq cT2$  und/oder  $cN+$ ) einer Kombination aus ECF oder Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin (ECX) überlegen ist. FLOT führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien (Hazard Ratio 0,75) und des Gesamtüberlebens (HR 0,77 (0,63-0,94),  $p=0,012$ ). Dieser Effekt zeigte sich konsistent über alle relevanten Subgruppen wie Alter, histologischer Subtyp und Lokalisation. Die Rate an perioperativen Komplikationen war in beiden Armen vergleichbar [32].

Vergleichende Daten zwischen präoperativer Radiochemotherapie und perioperativer Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen AEG konnten keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil durch die Ergänzung der Strahlentherapie nachweisen. Die einzige Phase III-Studie [52] weist jedoch darauf hin, dass eine suboptimale präoperative Chemotherapie (PLF-Regime) durch eine zusätzliche Chemoradiotherapie verbessert werden kann (HR 0,65 (0,42-1,01,  $p=0,055$ ). Zudem belegen die Studien eine verbesserte lokale Tumorkontrolle sowie eine Zunahme der Rate an histologisch kompletten Remissionen und R0-Resektionen durch die Chemoradiotherapie. Der systemische Therapieeffekt scheint bei der präoperativen Radiochemotherapie aufgrund einer niedrigeren Chemotherapiedosis geringer zu sein [49].

Zusammenfassend gelten beim AEG beide Therapiekonzepte momentan als gleichwertig. Bei Patient\*innen mit lokal ausgedehnten Tumoren kann wegen des hohen Risikos einer inkompletten Resektion und eines Lokalrezidivs eine präoperative Radiochemotherapie, ansonsten eine perioperative Chemotherapie favorisiert werden [9]. Der direkte Vergleich zwischen beiden Therapiemodalitäten wird derzeit in mehreren Phase III-Studien untersucht. Jedoch hat nur eine dieser Studien den heute gültigen Standard einer perioperativen Therapie mit FLOT im Vergleichsarm, so dass auch durch diese Studien Fragen offenbleiben werden. Die Vermutung, dass eine perioperative Chemotherapie bei Patient\*innen mit Siegelringkarzinomen oder mikrosatelliten-instabilen (MSI-H) Adenokarzinomen nicht wirksam sein könnte, ist nach jüngeren Analysen nicht gerechtfertigt [32].

Die Therapie lokal fortgeschrittener Adenokarzinome ist derzeit unabhängig vom *HER2*-Status. Bei der perioperativen Chemotherapie sprechen Phase II-Daten zwar für eine höhere Rate von Patient\*innen mit komplettem histologischem Ansprechen durch die Kombination aus Chemotherapie (FLOT) und *HER2*-Antikörpern [54]. Ergebnisse von Phase III-Studien sind aber kurzfristig nicht zu erwarten. Im Hinblick auf die kombinierte präoperative Chemoradiotherapie (CROSS-Regime) verbessert die Zugabe von Trastuzumab die Ergebnisse nicht [55].

Bei Patient\*innen mit einem Adenokarzinom des gastrointestinalen Übergangs  $\geq$  Stadium IB, die eine Resektion ohne Vorbehandlung erhalten haben (z.B. durch fehleingeschätztes Tumorstadium vor Chirurgie) kann eine adjuvante Therapie bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko wie z.B. bei ausgedehntem Lymphknotenbefall ( $pN2-3$ ) durchgeführt werden. Nach Daten einer asiatischen Phase III-Studie führt die kombinierte Radiochemotherapie allerdings im Vergleich zu einer alleinigen Kombinations-Chemotherapie nicht zu einer (weiteren) Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (ARTIST2-Studie) [56].

Nach R1 Resektionen wird aufgrund des hohen Risikos für ein Lokalrezidiv eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen [50, 51, 9].

### **6.1.3.3 Adenokarzinom des Ösophagus**

Unabhängig davon scheinen bei Patient\*innen mit einem Adenokarzinom des Ösophagus, die funktionell nicht operabel oder deren Tumoren technisch nicht resektabel sind, mit der definitiven Radiochemotherapie vergleichbare Ergebnisse wie beim Plattenepithelkarzinom erzielt werden zu können.

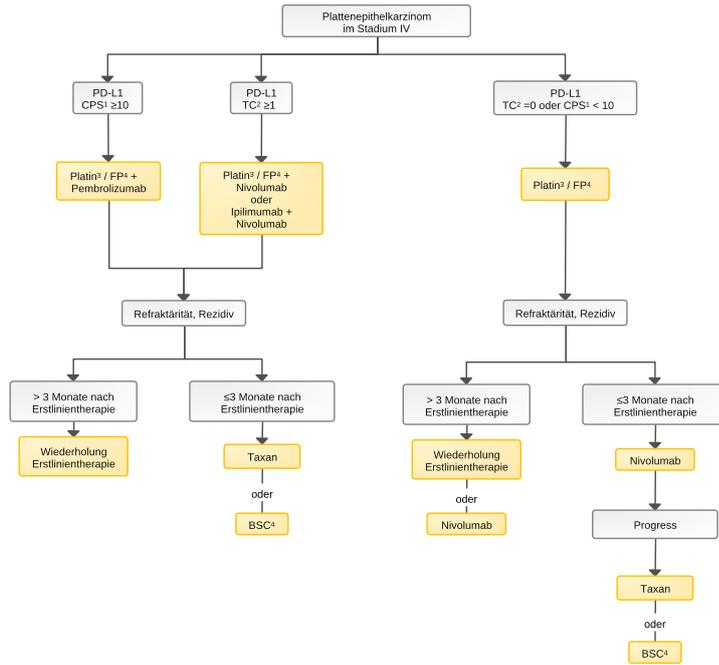
Für eine definitive Radiochemotherapie ist eine Strahlendosis von 50,4 Gy anzustreben. Höhere Dosen verbessern nach jüngsten Daten einer niederländischen Phase III Studie (ARTDECO) weder beim Plattenepithel- noch beim Adenokarzinom die lokale Tumorkontrolle oder das Gesamtüberleben [54]. Hinsichtlich der Chemotherapie innerhalb der kombinierten Chemoradiotherapie spricht die Datenlage für eine Kombination aus Platin und Fluoropyrimidin oder für Carboplatin/Paclitaxel bei niedriger Toxizität [61]. In einer französischen Phase III-Studie zeigte sich eine vergleichbare Wirksamkeit für eine Kombination aus Oxaliplatin und 5-FU (FOLFOX Schema) gegenüber der Standardkombination Cisplatin und 5-FU in Verbindung mit einer definitiven Radiotherapie [63]. Die in der präoperativen Therapie gut belegte Kombination aus Radiotherapie plus Carboplatin und Paclitaxel ist offenbar auch für die definitive Chemoradiotherapie geeignet [62], ohne dass Daten vergleichender Studien vorliegen. Die Durchführbarkeit in Kombination mit 50,4 Gy ist offenbar besser als mit Cisplatin/FU. Die Hinzunahme von Cetuximab ergab in mehreren Studien keine Steigerung der Effektivität oder sogar negative Effekte [64, 65, 66]. In der präoperativen Chemoradiotherapie ist die Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel ein Standard (CROSS-Studie). Es muss dabei bedacht werden, dass der Vorteil für Adenokarzinome geringer ist und dass aufgrund der limitierten Dauer der Chemotherapie kein Einfluss auf die Rate an Fernrezidiven nachweisbar ist. Zusätzlich ist die Kombination aus Cisplatin und Docetaxel durch prospektive Phase II oder Phase III-Studien gut abgesichert. Auch in der präoperativen Situation verbessert die Hinzunahme eines *EGFR*-Inhibitors (hier Cetuximab) die Prognose der Patient\*innen nicht. Allerdings zeigte sich in einer Europäischen Phase III-Studie eine signifikante Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle [67].

### **6.1.4 Stadium IV (M1)**

#### **6.1.4.1 Medikamentöse Tumortherapie**

Die Therapie metastasierter Ösophaguskarzinome ist palliativ. An erster Stelle steht die systemische Therapie, ggf. ergänzt durch lokale Therapiemaßnahmen. Ein Algorithmus für das metastasierte Plattenepithelkarzinom ist in [Abbildung 7](#) und für das metastasierte Adenokarzinom in [Abbildung 8](#) dargestellt.

**Abbildung 7: Algorithmus für die Therapie des Plattenepithelkarzinoms im Stadium IV**



**Legende:**

— Therapie in nicht -kurativer Intention;

<sup>1</sup>CPS - Combined Positive Score von PD-L1 positiven Tumorzellen und Immunzellinfiltrat

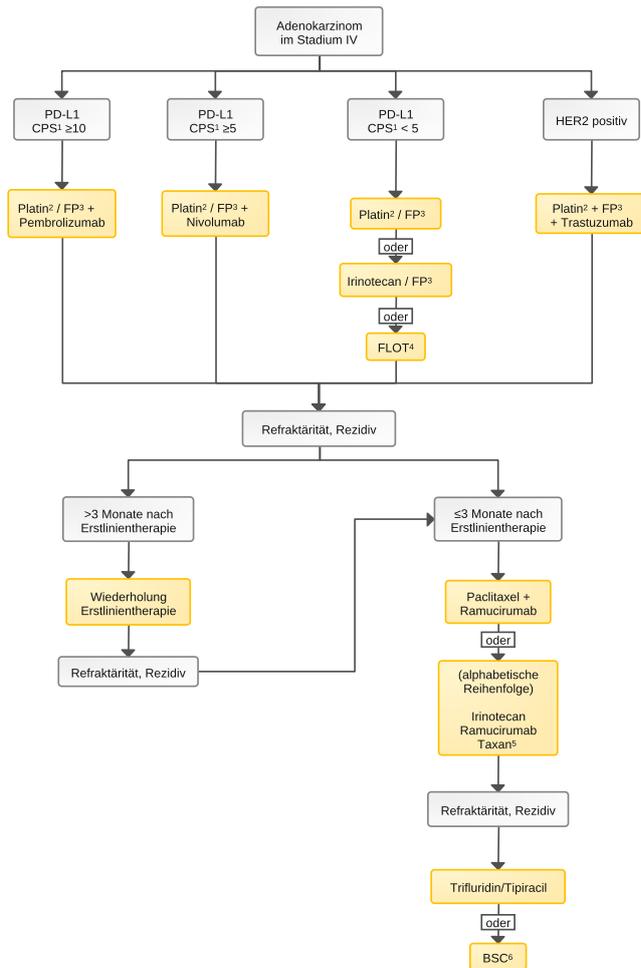
<sup>2</sup>TC - Anzahl der PD-L1 positiven Tumorzellen in Prozent aller Tumorzellen

<sup>3</sup>Platin: Cisplatin oder Oxaliplatin

<sup>4</sup>FP: Fluoropyrimidin

<sup>5</sup>BSC: best supportive care

**Abbildung 8: Algorithmus für die Therapie des Adenokarzinoms im Stadium IV**



Legende:

— Therapie in nicht-kurativer Intention;

<sup>1</sup>CPS - Combined Positive Score von PD-L1 positiven Tumorzellen und Immunzellinfiltrat

<sup>2</sup>Platin: Cisplatin oder Oxaliplatin

<sup>3</sup>FP: Fluoropyrimidin

<sup>4</sup>FLOT - 5-FU, Folinsäure, Oxaliplatin, Docetaxel

<sup>5</sup>Taxan - Docetaxel oder Paclitaxel

<sup>6</sup>BSC: best supportive care

### 6.1.4.1.1 Erstlinientherapie

Eine systemische Therapie kann das Überleben bei Patient\*innen mit Ösophaguskarzinom im Stadium IV verlängern und ist daher Therapie der Wahl. Beim Plattenepithelkarzinom ist dies nicht durch Phase III-Studien belegt. Dennoch wird die palliative Chemotherapie in internationalen Leitlinien als Standard empfohlen [9].

Für die Planung der Chemotherapie sind der Allgemeinzustand der Patient\*innen und die vorliegenden Komorbiditäten, die Patientenpräferenz sowie die Toxizität der geplanten Therapie zu berücksichtigen. Eine Resektion des Primärtumors führt in der metastasierten Situation zu keiner Verbesserung der Prognose [61].

#### 6.1.4.1.1.1 Immuntherapie - Erstlinientherapie

In der Phase III-Studie KEYNOTE-590 [69] konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Chemotherapie und Immuncheckpoint-Blockade die Ergebnisse der Erstlinientherapie verbessert. In dieser Studie wurden überwiegend (73%, n=548) Patient\*innen mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus behandelt. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für

die Gruppe der Patient\*innen mit hoher *PD-L1* Expression des Tumors, die zu Cisplatin und 5-FU noch Pembrolizumab erhalten hatten (HR 0,57; CI 0,43-0,75). In Subgruppenanalysen profitierten insbesondere Patient\*innen mit *PD-L1* positiven Plattenepithelkarzinomen. Für die Gruppe der Patient\*innen mit Adenokarzinomen (Ösophagus n=110, AEG n=91) fiel der Vorteil geringer aus (HR 0,74 (CI 0,54-1,02)). Dennoch wurde die kombinierte Chemo-Immuntherapie (Platin + Fluoropyrimidin + Pembrolizumab) für Patient\*innen mit SCC oder AC des Ösophagus und hoher *PD-L1* Expression (CPS  $\geq$ 10) im September 2020 in Europa zugelassen.

Eine zweite Phase III-Studie (CheckMate 648) liegt für die Erstlinientherapie metastasierter Plattenepithelkarzinome vor [70]. In diese dreiarmlige Studie wurden insgesamt fast 1000 Patient\*innen randomisiert in die 3 Behandlungsgruppen Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU), Chemotherapie + Nivolumab (240mg alle 2 Wochen) oder Nivolumab + Ipilimumab (1mg/kg alle 6 Wochen). Als gemeinsame primäre Endpunkte wurden OS und PFS für Patient\*innen mit *PD-L1* positiven Tumoren festgelegt. Abweichend zu den anderen Studien des oberen GI-Traktes wurden in dieser Studie jedoch nur die Tumorzellen für den *PD-L1* Status ausgewertet (TPS  $\geq$ 1%). Die primären Endpunkte wurden in beiden experimentellen Armen erreicht. Mit Chemotherapie + Nivolumab war das OS signifikant gegenüber alleiniger Chemotherapie verbessert (median 15,4 vs. 9,1 Mo, HR 0,54 (CI 0,37-0,80),  $p < 0,001$ ). Auch mit doppelter Checkpointblockade war das OS signifikant besser als mit Chemotherapie (median 13,7 vs. 9,1 Mo, HR 0,64 (CI 0,46-0,90),  $p = 0,001$ ). Die Bewertung der Daten fällt schwer wegen der speziellen Definition der Studienpopulation (Patient\*innen, deren Tumoren nach TPS positiv sind). Es ist derzeit nicht klar, welche Schnittmengen zwischen Tumoren mit CPS  $\geq$ 10 und TPS  $\geq$ 1% bestehen.

Als weitere Phase III-Studie schloss die dreiarmlige Studie CheckMate 649 [71] Adenokarzinome von Magen, AEG und Ösophagus ein (gesamt n=2031; Magen 70%, AEG 16%, Ösophagus 14%). Für den primären Endpunkt, das Gesamtüberleben, waren nur die Patient\*innen zur Auswertung vorgesehen, deren Tumor einen positiven *PD-L1* Status (CPS  $\geq$  5) aufwies (n=955). Für den Vergleich von Chemo- und Chemo-Immuntherapie zeigten die Ergebnisse ein signifikant verbessertes OS durch die Zugabe von Nivolumab zu FOLFOX oder XELOX (median 14,4 vs. 11,1 Monate, HR 0,71,  $p < 0,0001$ ). Auf dem Boden dieser Studiendaten wurde im Oktober 2021 eine Zulassung in Europa für ösophago-gastrale AC mit positivem *PD-L1* Status (CPS  $\geq$  5) und Negativität für *HER2* erteilt. Aus Subgruppenanalysen stellt sich die Frage, inwieweit Patient\*innen mit AEG von der Immuntherapie profitieren. Wegen der geringen Patientenzahl (n=114) sind zudem Aussagen zum Siegelringkarzinom nur begrenzt möglich.

Der Vergleich zwischen Chemotherapie und doppelter Checkpointblockade (Ipilimumab 3mg/kg + Nivolumab 1 mg/kg) war wegen hoher Toxizität vorzeitig beendet worden [71]. Hier zeigte sich auch für Patient\*innen mit *PD-L1* positiven Tumoren kein Unterschied im OS (HR 0,89;  $p = 0,23$ ) und in den ersten 12 Monaten der Therapie eine erhöhte Sterblichkeit in der Immuntherapiegruppe. Zudem war die Rate schwerer Toxizitäten mit dieser Therapie höher als unter Chemotherapie. Eine Chemotherapie-freie, kombinierte Immuntherapie ist daher bei metastasierten ösophago-gastralen AC nicht indiziert.

#### 6.1.4.1.1.2 Plattenepithelkarzinom - Erstlinientherapie

Das mediane Gesamtüberleben bei Patient\*innen im Stadium IV in einem guten Allgemeinzustand liegt unter einem Jahr [11]. Zur Beurteilung des Nutzens einer systemischen Therapie liegen keine Daten aus randomisierten Phase III Studien vor, die eine Verlängerung des Überlebens belegen können. Viele Empfehlungen erfolgen aufgrund der fehlenden Evidenz im Analogieschluss zu den Plattenepithelkarzinomen aus dem HNO-Bereich.

Als Standard gilt eine Kombinations-Chemotherapie aus Cisplatin und 5-FU. Eine Hinzunahme von *EGFR*- Antikörpern (Panitumumab) verbessert das Ansprechen nicht [72]. Wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, kann die vermutlich gleich wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden. Wegen der häufig vor-

liegenden Dysphagie wird Capecitabin an Stelle von 5-FU beim Ösophaguskarzinom eher selten eingesetzt.

#### 6.1.4.1.1.3 Adenokarzinom - Erstlinientherapie

Für die Interpretation der Datenlage ist zu berücksichtigen, dass in vielen Studien zum Magenkarzinom auch Patient\*innen mit AEG -als häufig kleinere Subgruppe - eingeschlossen und behandelt wurden. Die Empfehlungen erfolgen deswegen für die Adenokarzinome des Ösophagus in Analogie zu denen der [Onkopedia Leitlinie Magenkarzinom](#).

Vor Einleitung einer Therapie ist der *HER2* Status zu überprüfen, da dieser Auswirkungen auf die Therapiemöglichkeiten hat.

##### 6.1.4.1.1.3.1 Karzinome ohne HER2-Expression

Doublet-Chemotherapien auf der Basis von Platin und einem Fluoropyrimidin sind der empfohlene Standard. Triplet-Kombinationen erzielen wahrscheinlich eine höhere Remissionsrate, sie führen aber häufiger zu einer höhergradigen Toxizität: Dies gilt für die Kombination mit Docetaxel [73] oder Epirubicin [74]. Die Entscheidung zwischen Doublet- oder Triplettherapie muss unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Alter, Komorbiditäten, Wunsch des Patient\*innen sowie des individuellen Krankheitsverlaufs getroffen werden. Ist eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination indiziert (Patient unter 65 Jahren, guter AZ, hoher Remissionsdruck), erzielt das sogenannte FLOT Regime (Docetaxel, Oxaliplatin, 5-FU/Folinsäure) gegenüber DCF (Docetaxel, Cisplatin, 5-FU) eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit [75].

Sowohl in Doublet- als auch in Triplet-Therapien zeigten sich Cisplatin und Oxaliplatin als gleichwertige Therapieoptionen mit dem jeweiligen bekannten substanzspezifischen Nebenwirkungsprofil [76]. Gleiches gilt für Capecitabin und intravenöses 5-FU [77]. Die Kombination von oralem S-1 und Cisplatin zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit bei verbessertem Toxizitätsprofil [78], zudem ist S1 leichter schluckbar als Capecitabin. S1 ist aber in Europa wenig etabliert und nur in Kombination mit Cisplatin zugelassen [79].

Die Kombination aus Irinotecan und 5-FU/Folinsäure (FOLFIRI) zeigte sich in randomisierten Studien als gleich wirksam wie eine Cisplatin-basierte Doublet- oder Triplet-Therapie [80]. Auch in Kombination mit Capecitabin ist Irinotecan offenbar ähnlich wirksam wie Cisplatin [81].

#### Patient\*innen in hohem Lebensalter

Eine gepoolte Analyse aus Phase-3-Studien verglich Patient\*innen  $\geq 70$  Jahre mit jüngeren Patient\*innen und zeigte keine Unterschiede der Responderaten und des Überlebens der älteren Altersgruppe im Vergleich zur jüngeren. Allerdings gibt es für ältere Patient\*innen  $\geq 65$ -70 Jahre keine Indikation zu einer intensivierten Erstlinienchemotherapie mit einer Docetaxel-haltigen Triplet-Kombination. Vielmehr belegt eine randomisierte Phase III-Studie aus Großbritannien, dass bei älteren oder „unfiten“ Patient\*innen eine primäre Dosisreduktion der Chemotherapie mit Capecitabin und Oxaliplatin auf 60% der Standarddosis erfolgen kann. Dies führte zwar seltener zu einem objektiven Ansprechen. Hinsichtlich der Überlebenszeiten war die dosisreduzierte Therapie aber nicht unterlegen und die globale Lebensqualität verbesserte sich [82]. Generell ist in dieser Altersgruppe die Anwendung eines geriatrischen Assessment zur Detektion und besonderen Berücksichtigung von Komorbiditäten, kognitiven Einschränkungen und Mangelernährung zu empfehlen, siehe Wissensdatenbank Geriatrische Onkologie.

##### 6.1.4.1.1.3.2 Karzinome mit HER2-Expression

Etwa 20% der AEG sind *HER2*-positiv und profitieren von der Hinzunahme von Trastuzumab zu einer Chemotherapie mit Cisplatin und einem Fluoropyrimidin. In der ToGA Studie, einer randomisierten Phase III Studie, zeigte sich dadurch eine signifikante Verbesserung der Response-

rate, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens (medianes Gesamtüberleben 13,8 versus 11,1 Monate, HR 0,74;  $p = 0,0046$ ) [76]. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt für Patient\*innen, bei denen eine *HER2* Überexpression (IHC 3+) oder eine *HER2* Amplifikation (IHC 2+ sowie eine positive Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) vorlagen (medianes Gesamtüberleben 16,0 versus 11,8 Monate; HR 0,65). Diese Kombination stellt heute den empfohlenen Behandlungsstandard dar.

Mittlerweile stehen Daten aus prospektiven Phase 2 und retrospektiven Fallkontroll-Studien zur Verfügung, die darauf hinweisen, dass eine Erstlinientherapie mit Trastuzumab auch in Kombination mit Oxaliplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie (FOLFOX) wirksam ist, so dass diese Triplet-Therapie bei entsprechender Kontraindikation gegen eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ebenfalls empfohlen werden kann [83, 84, 85].

Andere *HER2* gerichtete Therapeutika zeigten bisher in der Erstlinientherapie keinen Zusatznutzen und sollen deshalb außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden. Dies gilt für Lapatinib [86, 87], Trastuzumab-Emtansin (TDM-1) [88] und Pertuzumab.

Erste Ergebnisse weisen darauf hin, dass die zusätzliche Gabe eines Checkpoint-Inhibitors zur Chemotherapie + Trastuzumab die Ergebnisse bei *HER2*-positiven Karzinomen weiter verbessern kann. In der Phase III-Studie KEYNOTE-811 [89] wurde Pembrolizumab (200mg alle 3 Wochen) eingesetzt. Dadurch konnte das objektive Therapieansprechen unabhängig vom *PD-L1* Status von 52% auf 74% gesteigert werden, die Tumorkontrollrate betrug gar 96%. In der randomisierten Phase II-Studie INTEGA (AIO-STO-0217) wurde mit FOLFOX/Trastuzumab + Nivolumab ebenfalls ein hohes Tumorsprechen beobachtet (56% in der Gesamtgruppe, 67% bei Patient\*innen mit *PD-L1* positiven Tumoren (CPS  $\geq 5$ )). Die mediane Überlebenszeit erreichte 21,8 Monate [90]. In der Vergleichsgruppe ohne Chemotherapie (Ipilimumab + Trastuzumab + Nivolumab) waren die Ergebnisse weniger positiv (Tumorkontrolle für *PD-L1* CPS  $\geq 5$  nur 33%, medianes OS für die Gesamtgruppe 16,4 Monate).

### 6.1.4.1.2 Zweitlinientherapie

#### 6.1.4.1.2.1 Plattenepithelkarzinom - Zweitlinientherapie

Eine Phase III-Studie (ATTRACTION-3) randomisierte Patient\*innen mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Plattenepithelkarzinom nach Therapie mit Platin/Fluoropyrimidin in Chemotherapie (Paclitaxel oder Docetaxel) oder den PD-1 Inhibitor Nivolumab (240 mg fixe Dosis) [91]. Etwa die Hälfte der Patient\*innen hatte *PD-L1* positive Karzinome. Unabhängig vom *PD-L1* Status war das Gesamtüberleben mit Immuntherapie signifikant besser (median 10,9 vs. 8,4 Monate, HR 0,77 (0,62-0,96),  $p=0,019$ ). Zudem war die Rate an Nebenwirkungen insgesamt und im Schweregrad 3-4 unter Chemotherapie signifikant höher. Ein vorzeitiger Therapieabbruch erfolgte in beiden Studienarmen bei 9% der Patient\*innen, nach 4 Monaten wiesen in beiden Armen nur 30% der Patient\*innen keine Tumorprogression auf. Die Studie war prinzipiell auch für „westliche Patient\*innen“ geöffnet. Tatsächlich wurden jedoch nahezu ausschließlich (96%) Patient\*innen aus Asien eingeschlossen. Dennoch wurde auf dem Boden dieser Studiendaten Nivolumab im Oktober 2020 beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus in Europa zugelassen und steht damit nach Vorbehandlung mit einer Kombination aus einem Platin und Fluoropyrimidin für die Zweitlinientherapie zur Verfügung.

Eine zweite Phase III-Studie (KEYNOTE-181) wurde mit dem PD-1 Inhibitor Pembrolizumab durchgeführt [92]. In dieser Studie kamen über 60% der eingeschlossenen Patient\*innen nicht aus Asien. Patient\*innen mit Plattenepithelkarzinom (64%) oder Adenokarzinom (einschl. AEG) des Ösophagus nach Progression trotz Erstlinien-Chemotherapie wurden randomisiert in Chemotherapie (Paclitaxel, Docetaxel oder Irinotecan) oder Pembrolizumab (200 mg fixe Dosis). Etwa 35% der Patient\*innen hatten hoch *PD-L1* positive Tumoren (kombinierter Score  $\geq 10\%$ ).

Die intent-to-treat Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich bei Patient\*innen mit hoch *PD-L1* positiven Tumoren führte die Immuntherapie zu einem signifikant besseren Gesamtüberleben (median 9,3 vs. 6,7 Monate,  $p=0,0074$ ). Auch Patient\*innen mit einem Plattenepithelkarzinom wiesen im Trend ein längeres Überleben auf (median 8,2 vs. 7,1 Monate). In einer Subgruppen-Analyse zeigt sich, dass hauptsächlich asiatische Patient\*innen mit *PD-L1* positiven Plattenepithelkarzinomen profitieren. Die Studie ist auch wegen mehrerer Co-primärer Endpunkte schwer zu interpretieren. In den USA wurde Pembrolizumab im Juli 2019 auf dem Boden dieser Daten zugelassen. In Europa besteht keine Zulassung in dieser Indikation.

Ältere Phase II Studien weisen auf eine prinzipielle Wirksamkeit von Taxanen, Platinderivaten oder Irinotecan in der Zweit- und Drittlinientherapie hin [93].

Wichtiger Fokus in dieser Behandlungssituation sind supportive Maßnahmen.

#### 6.1.4.1.2.2 Adenokarzinom - Zweitlinientherapie

Ungefähr 40% der Patient\*innen sind nach einer Tumorprogression unter einer palliativen Erstlinientherapie in der Lage, eine Zweitlinientherapie zu erhalten [84]. Randomisierte Phase III Studien zeigen für Patient\*innen mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) durch den Einsatz einer Second-line Therapie eine Verbesserung der Überlebenszeit und der Lebensqualität. Dieser Effekt konnte auch in einer Metaanalyse belegt werden. Es stehen Daten für eine Monotherapie mit Irinotecan, Paclitaxel und Docetaxel sowie für Ramucirumab zur Verfügung. Eine randomisierte Phase-3-Studie zeigte einen vergleichbaren Nutzen für Irinotecan und Paclitaxel.

Der gegen *VEGFR-2* gerichtete monoklonale Antikörper Ramucirumab bewirkte als Monotherapie eine Verlängerung des Überlebens (medianes Überleben 5,2 Monate versus 3,8 Monate, HR 0,776;  $p=0,047$ ) [94], seine Wirksamkeit scheint vergleichbar mit einer Mono-Chemotherapie. In Kombination mit Paclitaxel war Ramucirumab in der Zweitlinie wirksamer als Paclitaxel allein (medianes Überleben 9,6 Monate versus 7,4 Monate, HR 0,807;  $p=0,017$ ) [95].

Als Alternative zur Einleitung einer Zweitlinientherapie mit den o.g. Medikamenten kann bei Patient\*innen, bei denen eine Progression mehr als 3 Monate nach Ende einer Erstlinientherapie auftritt, eine Reexposition mit der gleichen Medikamentenkombination durchgeführt werden [91].

Für *HER2*-positive Karzinome gibt es bisher nach einer Erstlinientherapie aus Chemotherapie + Trastuzumab keine Indikation für eine Fortsetzung der *HER2*-Blockade. Alle Studien zu diesem Thema fielen negativ aus. In einer nicht-randomisierten Phase II Studie konnten beim ESMO-Kongress 2021 mit Trastuzumab-Deruxtecan in der 2. Linie noch objektive Remissionen bei 38% der Patient\*innen gezeigt werden, wenn nach Erstlinientherapie bioptisch gesichert war, dass die Tumoren weiterhin *HER2*-positiv waren [96].

### 6.1.4.1.3 Drittlinientherapie

#### 6.1.4.1.3.1 Plattenepithelkarzinome - Drittlinientherapie

Jenseits der Zweitlinientherapie stehen keine zugelassenen Medikamente zur Verfügung. Therapieentscheidungen müssen individuell getroffen werden.

#### 6.1.4.1.3.2 Adenokarzinome - Drittlinientherapie

Derzeit gibt es in Europa in dieser Situation (mindestens 2 Vorbehandlungen) nur eine Zulassung für das orale Fluoropyrimidin Trifluridin in fixer Kombination mit Tipiracil (TAS-102). In eine weltweit durchgeführten Phase III-Studie konnten 507 Patient\*innen (davon 80% aus Europa)

randomisiert werden (TAS-102 vs. Placebo), davon 145 mit AEG (97]. TAS-102 verlängerte signifikant das PFS (0,2 Monate, HR 0,57 (0,47-0,70),  $p < 0,0001$ ) und das OS (2,1 Monate, HR 0,69 (0,56-0,85),  $p < 0,001$ ). In einer geplanten Subgruppenanalyse zeigt sich das Ergebnis für die Patient\*innen mit AEG weniger positiv (HR für OS 0,75) als beim Magenkarzinom (HR 0,67). Schwere unerwünschte Ereignisse traten unter TAS-102 bei 78% der Patient\*innen auf, diese führten aber nicht häufiger zum Therapieabbruch als unter Placebo (13% vs. 17%). Hierbei handelte es sich vorwiegend um hämatologische Toxizität, Verschlechterung des AZ, Lungenembolie und gastrointestinale Nebenwirkungen (Appetitlosigkeit, Übelkeit, Dysphagie, Erbrechen). Die Zeit bis zur Verschlechterung des Allgemeinzustandes wurde durch TAS-102 signifikant verlängert.

Auch bei AEG zeichnen sich Behandlungsoptionen durch eine Immuntherapie mit Checkpoint-Inhibitoren ab. In einer Phase-III-Studie aus dem asiatischen Raum führte Nivolumab bei Patient\*innen mit Magenkarzinom oder AEG nach Versagen von mindestens 2 Vortherapien zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,60; Median 0,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,63; Median 1,2 Monate). Die Remissionsrate lag bei 11,2% [98].

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Phase-II-Studie mit Pembrolizumab bei 259 kaukasischen Patient\*innen erzielt. 11,2% der Patient\*innen erreichten eine partielle oder komplette Remission [99]. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 2 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 5,6 Monaten. Die Ansprechrate war höher bei Patient\*innen mit *PD-L1* positiven Karzinomen und vor allem bei Patient\*innen mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI), bei allerdings sehr geringer Patientenzahl ( $n=7$ ). MSI-H stellt derzeit dennoch den einzigen prädiktiven Faktor für den Einsatz einer Immuntherapie bei AEG dar.

In der Schweiz und in Japan ist Nivolumab für die Behandlung von erwachsenen Patient\*innen mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Adenokarzinom des Magens oder AEG nach zwei oder mehr vorangegangenen systemischen Therapien zugelassen. In anderen europäischen Ländern liegt aktuell keine Zulassung vor.

## **6.2 Therapiemodalitäten**

### **6.2.1 Resektion**

#### **6.2.1.1 Endoskopische Resektion**

Die endoskopische Resektion (ER) ist ein minimal-invasives Verfahren zur Resektion von Frühkarzinomen. Techniken sind die endoskopische Mukosaresektion (EMR) und die endoskopische Submukosadisektion (ESD) [22]. Die ER erfolgt als En-bloc-Resektion. Sie erlaubt eine vollständige histologische Beurteilung der lateralen und basalen Ränder.

Die empfohlenen endoskopischen Kontrollintervalle liegen bei 3 Monaten im ersten und 6 Monaten im zweiten Jahr. Danach sollten Kontrollen jährlich stattfinden.

Lokalrezidive nach ER eines Frühkarzinoms können endoskopisch behandelt werden, wenn erneut ein rein mukosaler Befall (rT1aN0M0) vorliegt. Ein (begrenztes) chirurgisches Vorgehen stellt eine Alternative dar.

#### **6.2.1.2 Ösophagektomie, Lymphadenektomie und Rekonstruktionsverfahren**

Die Resektion des Primärtumors einschließlich der regionalen Lymphknoten ist zentrales Element der kurativen Therapie. Ziel der Operation ist das Erreichen einer R0 Situation.

Bei den Standard-Operationstechniken wird ein Sicherheitsabstand von 2-4 cm angestrebt. In Abhängigkeit von der Lage sollten die folgenden Operationstechniken gewählt werden:

- Tumoren des mittleren und distalen Ösophagus und AEG I: transthorakale subtotale Ösophagektomie mit Schlauchmagenhochzug und hoch-intrathorakaler Anastomose (ggf. bei Erweiterung nach oral mit totaler Ösophagektomie und zervikaler Anastomose).
- AEG Typ II: transthorakale Ösophagektomie mit Schlauchmagenhochzug oder transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusteilresektion, dann Rekonstruktion nach Roux-Y (derzeit Vergleich der Techniken in Deutscher Phase III-Studie, Cardia-Trial).
- Bei langstreckigem Befall sowohl des distalen Ösophagus als auch des proximalen Magens kann eine totale Ösophago-Gastrektomie erforderlich sein. Diese erfordert in aller Regel eine Rekonstruktion mittels Koloninterponat.
- Die Ösophagektomie und die Rekonstruktion sollten minimal-invasiv oder in Kombination mit offenen Techniken (Hybrid-Technik) ausgeführt werden, wenn keine Kontraindikationen hierfür vorliegen [9]

Das Ausmaß der Lymphadenektomie orientiert sich an der Tumorlokalisation. ES werden cervikale, thorakale und abdominale Felder unterschieden. Die Zweifeld-Lymphadenektomie ist die Methode der Wahl. In Abhängigkeit von der Lage des Primärtumors erfolgt eine zervikale + thorakale oder eine thorakale + abdominale peritumorale Lymphknotendissektion, die das entsprechende Lymphabflussgebiet umfassen muss.

Für die TNM Klassifizierung ist beim Ösophaguskarzinom die Beurteilung von mindestens 7 Lymphknoten erforderlich, in der Regel werden mehr als 20 Lymphknoten entfernt. Retrospektive Untersuchungen gehen von einer Prognoseverbesserung ab einer Zahl von 23 resezierten Lymphknoten aus [100, 101].

Die Operation sollte an einem spezialisierten Zentrum (*high-volume* Zentrum) durchgeführt werden [102, 103], weil durch die höhere chirurgische und perioperative Expertise („failure to rescue“) die perioperative Letalität verringert und die Langzeitprognose der Patient\*innen verbessert wird. Für die Zertifizierung als Ösophaguszentrum nach DKG werden mindestens 20 Resektionen von Ösophaguskarzinomen pro Jahr gefordert.

Stellt sich, anders als beim obligaten intraoperativen Schnellschnitt diagnostiziert, postoperativ in der histologischen Aufarbeitung eine R1-Resektion heraus, so sind die Voraussetzungen für eine zweite, erweiterte Resektion in der Regel ungünstig. Aufgrund des hohen Lokalrezidivrisikos sollte daher eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen werden [50, 51].

### **6.2.1.3 Metastasenresektion**

Aktuell gibt es keinen evidenzbasierten Nutzen für die palliative Resektion von Primärtumor oder Metastasen eines Ösophaguskarzinoms bei Vorliegen eines Stadium IV. Eine Resektion soll daher nicht durchgeführt werden. Wenn während der kurativ intendierten Operation Metastasen entdeckt werden, die (ohne Risiko) vollständig resektabel sind, können diese im Einzelfall reseziert werden. Gemäß der deutschen perioperativen AIO FLOT-3 Studie hatten Patient\*innen mit gutem Ansprechen auf 6-8 Zyklen intensiver Chemotherapie (wie FLOT) nach Resektion der Restmetastasen ein deutlich besseres 5 Jahres-Überleben. Patient\*innen mit einer synchronen limitierten Metastasierung bzw. Peritonealkarzinose sollte die Vorstellung an ein High-Volume-Zentrum angeboten werden, um eine sekundäre Resektabilität zu überprüfen. Eine kürzlich in Deutschland initiierte prospektiv randomisierte Phase 3-Studie (FLOT-5, NCT02578368) evaluiert, ob eine Induktionschemotherapie plus Metastasektomie im Vergleich zur Fortführung der palliativen Chemotherapie die Prognose bei limitierter Metastasierung eines AEG (oder Adenokarzinom des Magens) verbessert [104].

## 6.2.2 Strahlentherapie

### 6.2.2.1 Neo-/adjuvante Radiochemotherapie

Eine neoadjuvante Radiochemotherapie ist Standard für lokal-fortgeschrittene (Kategorie cT3/T4) Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. In randomisierten Studien wurden präoperativ Dosen von 41,4 bis 54 Gy in 22 bis 28 Fraktionen verabreicht. Als Partner für die kombinierte Chemoradiotherapie haben sich wöchentliche Gaben von Carboplatin (AUC 2) und Paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup>) [105] oder Cisplatin (30mg/m<sup>2</sup>) und Docetaxel (60mg/m<sup>2</sup>) etabliert, neben dem ursprünglichen Standard Cisplatin und 5-Fluorouracil alle 3 bis 4 Wochen.

Bei Patient\*innen mit einem Tumor der Kategorie T2 ist, insbesondere bei V.a. oder Nachweis von Lymphknotenmetastasen, eine neoadjuvante Radiochemotherapie eine Therapieoption. Ihr Einsatz statt primärer Resektion sollte interdisziplinär diskutiert und im Einzelfall empfohlen werden.

Bei Patient\*innen mit R1 Resektion legen retrospektive Studien nahe, dass eine adjuvante Radiochemotherapie eine Verbesserung des Überlebens bewirken kann [106].

Hierbei sollte die Strahlenchemotherapie wie bei der definitiven Radiochemotherapie durchgeführt werden. Das klinische Targetvolumen umfasst Resttumor (wenn vorhanden), die Anastomosen und die befallenen Lymphknotenstationen. Zur Optimierung der Schonung umgebender Normalgewebe, insbesondere von Herz und Lunge, sollte eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie verwendet werden [107, 108].

### 6.2.2.2 Definitive Radiochemotherapie

Bei hochsitzenden (zervikalen] Ösophaguskarzinomen zur Vermeidung der häufigen postoperativen Komplikationen wie Schluckstörungen und Aspirationsneigung und von mutilierenden Eingriffen (Laryngektomie] ist eine definitive Radiochemotherapie die Methode der ersten Wahl. Sie führt zu Langzeitüberlebensraten von 17-55 % [109, 110]. Sie zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen einer alleinigen Strahlentherapie überlegen [111], die beim Ösophaguskarzinom deswegen nur in palliativer Intention eingesetzt wird.

Die definitive Radiochemotherapie ist zudem eine Therapiealternative bei Tumoren, die nach interdisziplinärer Diskussion als nicht resektabel angesehen werden und für Patient\*innen mit funktioneller Inoperabilität oder Patient\*innen, die eine operative Therapie ablehnen.

Jüngste Daten aus den Niederlanden (ARTDECO-Studie) zeigten mit einer Gesamtstrahlendosis oberhalb von 50,4 Gray bei Patient\*innen mit intrathorakalen Ösophaguskarzinomen keinen Vorteil hinsichtlich der lokalen Tumorkontrolle bei simultaner Chemotherapie mit Carboplatin / Paclitaxel. Diese Studie hatte das Ziel, eine Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle von 50% auf  $\geq 65\%$  durch Steigerung der Gesamtdosis am Primärtumor von 50,4 Gy auf 61,6 Gy in jeweils 28 Fraktionen nachzuweisen. Die lokalen Tumorkontrollraten als primärer Endpunkt waren mit 71% und 73% nach 3 Jahren im Standard- und Dosisescalationsarm jeweils deutlich besser als erwartet. In dieser Studie hatten 62% der Patient\*innen ein Plattenepithel- und 38% ein Adenokarzinom [61]. Die Vollpublikation der Studie belegt die hohe Qualität der Studiedurchführung und -auswertung. Entsprechend sollte eine Gesamtdosis von 50,4 Gy als Standard für die definitive Chemostrahlentherapie intrathorakaler Ösophaguskarzinome bei simultaner Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel angesehen werden. Bei einer Tumorlokalisierung im cervikalen Ösophagus werden in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der aktuellen NCCN-Guideline zum Ösophaguskarzinom in der Version 4.2020 höhere Gesamtdosen bis 66 Gy in konventioneller Fraktionierung mit 1,8 Gy pro Fraktion nach monoinstitutionellen Behandlungsserien empfohlen. Die größeren randomisierten Studien zum Vergleich der neoadjuvanten

Radiochemotherapie und Operation mit einer definitiven Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus verwendeten Gesamtstrahlendosen von 60-66 Gy in konventioneller Fraktionierung bei simultaner Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU oder anderen Cisplatin-haltigen Kombinationen [40, 42], ohne Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch zeigte die exploratorische Analyse der FFCO 9102 Studie eine Dosis-Effekt-Beziehung beim Vergleich der konventionell bis 66 Gy mit den hypofraktioniert bis 45 Gy behandelten Patient\*innen. Insgesamt werden bei simultaner Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU Gesamtstrahlendosen von 50-60 Gy als therapeutischer Korridor bei der definitiven Radiochemotherapie empfohlen. Falls eine Salvage-Operation in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und der Tumorausbreitung als Option für den Patient\*innen möglich erscheint, sollte jedoch die Gesamtdosis bei der Strahlentherapie nach den Daten der FREGAT-Gruppe auf 50 Gy - 55 Gy in konventioneller Fraktionierung mit 1,8 - 2,0 Gy pro Fraktion begrenzt werden, da bei höheren Gesamtdosen ein Ansteigen der postoperativen Komplikationen beobachtet wurde.

Die früher am häufigsten in Kombination mit Radiotherapie eingesetzte Chemotherapie war die Kombination aus Cisplatin und 5-FU [11], mittlerweile gilt eine kombinierte Radiochemotherapie mit FOLFOX als gleichwertig [63]. Die definitive Chemoradiotherapie unter Einsatz von Carboplatin/Paclitaxel oder Cisplatin/Paclitaxel ist bei niedriger Toxizität und vergleichbaren Langzeitergebnissen ebenfalls eine Option erster Wahl und wird zunehmend eingesetzt. Randomisierte Studien zum Vergleich von Effektivität und Toxizität der Kombination von Cisplatin/5-FU mit Carboplatin/Paclitaxel sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt aktiv.

## **6.2.3 Medikamentöse Tumortherapie**

### **6.2.3.1 Perioperative Chemotherapie**

Eine perioperative Chemotherapie ist bei Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs eine gut etablierte Standardtherapie für Tumoren ab einer Kategorie T3 (siehe auch Onkopedia Magenkarzinom, S3- Leitlinie der Adenokarzinome des Magens und der AEG-Tumoren 2019 [9]). Ein direkter Vergleich zwischen perioperativer Chemotherapie und neoadjuvanter Radiochemotherapie steht nur für AEG zur Verfügung. Die Ergebnisse sind nicht eindeutig (siehe Kapitel 6.1.3)

Auf dem Boden der UK MRC MAGIC Studie galt eine Kombination aus Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (ECF 3 Zyklen à jeweils 3 Wochen präoperativ und 3 Zyklen postoperativ) lange Zeit als Therapiestandard, weil sie im Vergleich zur alleinigen Chirurgie eine Verbesserung des 5-Jahresüberlebens von 23% auf 36% erzielen konnte [28]. Vergleichbare Ergebnisse liegen für die Kombination aus Cisplatin und 5-FU vor (2 Zyklen entsprechend 8 Wochen präoperative Behandlungsdauer) vor. Das FLOT Regime (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) zeigte in einer randomisierten Phase III Studie im Vergleich zu ECF/ECX eine signifikant höhere histopathologische Ansprechrates (15,6% vs. 5,8%), eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,75; Median 12 Monate) und eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,77; p=0,012) [29]. Bei zudem geringerer Toxizität ist FLOT daher die neue Standardtherapie im perioperativen Konzept.

Das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie bestimmt nach aktueller Datenlage nicht die Wahl der postoperativen Chemotherapie, weder in Bezug auf ihre Durchführung noch auf eine Intensivierung oder einen Medikamentenwechsel. Einzig bei einer Tumorprogression unter der präoperativen Therapie sollte diese postoperativ nicht fortgesetzt werden. Ob eine frühe Response-Evaluation mittels PET-CT nach 1 Kurs präoperativer Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU diese Situation verändern kann, ist nicht geklärt. Interessant sind die Ergebnisse einer randomisierten Phase II-Studie (DOCTOR) [112], in der die Behandlung für Patient\*innen ohne metabolisches Tumorsprechen eskaliert wurde entweder auf Docetaxel, Cisplatin, 5-FU (DCF) oder auf DCF + Radiotherapie. Über 90% der Patient\*innen mit AC des Ösophagus oder AEG

erhielten danach eine Operation. Durch die zusätzliche Radiotherapie scheint sowohl das progression-freie Überleben (nach 3 Jahren 46% vs. 29%) als auch das Gesamtüberleben (nach 5 Jahren 46% vs. 31%) verbessert werden zu können.

In Einzelfällen (understaging) kann eine alleinige adjuvante Chemotherapie gerechtfertigt sein [112], wenn präoperativ keine Therapie durchgeführt wurde bzw. durchgeführt werden konnte. Dies gilt insbesondere bei einer ausgedehnten Lymphknotenmetastasierung (pN2-3). In diesen begründeten Ausnahmesituationen kann eine adjuvante Chemotherapie mit Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin für eine Gesamtdauer von 6 Monaten entsprechend der koreanischen CLASSIC Studie empfohlen werden [114, 115].

Die Alternative mit einem oralen Fluoropyrimidin über 12 Monate wird auf dem Boden der ARTIST2-Studie auch in Asien nicht mehr als Standard angesehen [116].

### **6.2.3.2 Palliative Chemotherapie**

Diese ist Therapie der Wahl bei metastasierten Tumoren oder in Ausnahmefällen eine Option zur symptomatischen Behandlung bei Patient\*innen mit lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen, bei denen weder einer Resektion noch eine Strahlentherapie durchgeführt werden kann [117, 118].

Eine Übersicht über die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten findet sich unter Kapitel 6.1.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie sowie zu den einzelnen Substanzen im nächsten Abschnitt 6.2.3.3.

### **6.2.3.3 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen**

#### **6.2.3.3.1 Capecitabin und S1**

Capecitabin und S1 sind orale Fluoropyrimidine, die im Körper zu 5-FU metabolisiert werden. In klinischen Vergleichsstudien sind sie ebenso effektiv wie 5-FU. Sie können in der palliativen Therapie anstelle von 5-Fluorouracil eingesetzt werden, wenn ausreichende Schluckfähigkeit besteht. In Kombination mit Platinderivaten werden Remissionsraten bis zu 45% erreicht. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 5 % der Patient\*innen in den Zulassungsstudien auftreten, sind Diarrhoe und Hand - Fuß - Syndrom (sehr selten für S1). Patient\*innen mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschl. Neutropenie und neutropenischem Fieber.

#### **6.2.3.3.2 Cisplatin**

Platinderivate gehören zu den wirksamsten Einzelsubstanzen. In Kombination mit anderen Zytostatika ist Cisplatin Bestandteil des medikamentösen Standards. In der palliativen Therapie erreicht Cisplatin in Kombination mit Fluoropyrimidinen Remissionsraten von bis zu 30%. Spezifische schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Übelkeit und Erbrechen, Nephrotoxizität, Polyneuropathie, Ototoxizität, Hämatotoxizität, Elektrolytverschiebungen und Diarrhoe.

### **6.2.3.3.3 Docetaxel**

Docetaxel gehört zu den Taxanen. Docetaxel ist ein wirksamer Kombinationspartner von Fluoropyrimidinen und Platinderivaten in der perioperativen und der palliativen Therapie und Bestandteil des FLOT-Schemas. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Infektionen, Nagelveränderungen, Geschmackstörungen, Stomatitis und Diarrhoe. Zu den belastenden Nebenwirkungen (Grad 2) gehört die Alopezie. Besonders belastend ist eine z. T. irreversible Polyneuropathie. Häufige Nebenwirkungen wie Übelkeit/Erbrechen und allergische Reaktionen können durch adäquate supportive Therapie verhindert werden, siehe Onkopedia Antiemese.

### **6.2.3.3.4 5-Fluorouracil**

5-Fluorouracil kommt in fast in allen Formen der medikamentösen Tumorthherapie von Patient\*innen mit Ösophaguskarzinomen vor. Die Wirksamkeit wird durch Kombination mit Folinsäure gesteigert. Eine Alternative ist die orale Therapie mit Capecitabin, siehe Kapitel [6.2.3.3.1](#). Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. Patient\*innen mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschl. Neutropenie und neutropenischem Fieber.

### **6.2.3.3.5 Irinotecan**

Irinotecan ist ein Topoisomerase I Inhibitor. In Kombination mit Fluoropyrimidinen betragen die Remissionsraten bis zu 40%. FOLFIRI ist bezüglich des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit vergleichbar wirksam wie Cisplatin-basierte Therapien. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patient\*innen in den Zulassungsstudien auftraten, sind Diarrhoe, Übelkeit/ Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber. Die Substanz kann als Monotherapie wöchentlich, zwei- oder dreiwöchentlich appliziert werden.

### **6.2.3.3.6 Nivolumab**

Nivolumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1-Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. Es ist als Monotherapie für die Zweitlinientherapie beim Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie unabhängig vom *PD-L1* Status zugelassen. Typische milde (Grad 1-2) Nebenwirkungen in der Zulassungsstudie waren Hautausschlag (11%), Diarrhoe (10%) und Appetitverlust (7%), schwerwiegend (Grad 3-4) waren Pyrexie (2%) und interstitielle Lungenerkrankung (2%).

### **6.2.3.3.7 Oxaliplatin**

Dieses Platinderivat ist wirksam in Kombination mit Fluoropyrimidinen (5-FU/Folinsäure, Capecitabin). In der Erstlinientherapie im Stadium IV steigert es die Remissionsraten auf 45%. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 5 % der Patient\*innen in den Zulassungsstudien auftraten, sind Übelkeit/Erbrechen, Diarrhoe, Mukositis und Polyneuropathie. Oxaliplatin ist Teil des perioperativ empfohlenen FLOT Regimes und des Standards der palliativen Erstlinientherapie FOLFOX bzw. FLO.

### **6.2.3.3.8 Paclitaxel**

Paclitaxel gehört zu den Taxanen. Paclitaxel ist wirksam als Monotherapie in der palliativen Zweitlinientherapie oder in Kombination mit Cisplatin/5-FU/Folinsäure (Gastro-Tax) in der palliativen Erstlinientherapie. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Infektionen, Stomatitis und Diarrhoe und allergische Reaktionen auf das enthaltene Lösungsmittel Cremophor. Zu den belastenden Nebenwirkungen gehört die Alopezie. Besonders belastend ist eine z. T. irreversible Polyneuropathie. Häufige Nebenwirkungen wie allergische Reaktionen können zum Teil durch adäquate supportive Therapie verhindert werden.

### **6.2.3.3.9 Pembrolizumab**

Pembrolizumab ist ein monoklonaler Anti-PD-1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. In der Phase III-Studie KEYNOTE-590 [69] zur Erstlinientherapie des metastasierten Ösophaguskarzinoms führte Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zur Steigerung der Überlebensrate nach 2 Jahren. Charakteristische Nebenwirkungen unter Pembrolizumab sind immunvermittelt, insbesondere Autoimmunphänomene. Häufigere Nebenwirkungen sind Hypothyreose/Hyperthyreose, Appetitlosigkeit, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit, Hautausschlag und Asthenie.

### **6.2.3.3.10 Ramucirumab**

Ramucirumab ist ein VEGF-Rezeptor2-Antikörper, der die Neoangiogenese hemmt. In Kombination mit Paclitaxel führt Ramucirumab gegenüber einer Paclitaxel-Monotherapie zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate. Bei Patient\*innen, die für eine Paclitaxel-Therapie nicht geeignet sind, führt die Monotherapie mit Ramucirumab gegenüber Placebo ebenfalls zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit und der Gesamtüberlebenszeit. Die einzige schwere Nebenwirkung Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patient\*innen in der Monotherapie mit Ramucirumab auftrat, war eine arterielle Hypertonie. Häufigere Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie waren Fatigue (12%), Neuropathie (8%) und abdominelle Schmerzen (6%).

### **6.2.3.3.11 Trifluridin/Tipiracil (TAS102)**

Seit Anfang September 2019 ist das orale Zytostatikum Trifluridin/Tipiracil (TAS102) als Monotherapie für metastasierte Magen- und Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs zugelassen, sofern Patient\*innen bereits mindestens zwei systemische Therapielinien erhalten hatten. Die Zulassung basiert auf der internationalen TAGS Phase3-Studie. Grad  $\geq 3$  unerwünschte Ereignisse traten bei 267 (80%) Patient\*innen in der Trifluridin/Tipiracil Gruppe und bei 97 (58%) in der Placebo Gruppe auf. Klinisch relevant sind Grad  $\geq 3$  Neutropenien (34%) und Anämien (19%).

### 6.2.3.3.12 Trastuzumab

Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch mit dem *HER2/neu*-Rezeptor interferiert und für die Behandlung von Patient\*innen mit *HER2*-Überexpression oder -Genamplifikation zugelassen wurde. Er ist wirksam in der palliativen Situation. Bei *HER2*-positivem Magenkarzinom führt Trastuzumab in Kombination mit einem Fluoropyrimidin und Cisplatin gegenüber alleiniger Chemotherapie zu einer Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind selten.

### 6.2.4 Maßnahmen zur Ernährungssicherung

Die Mehrzahl der Patient\*innen haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits fortgeschrittene Tumoren und somit häufig symptomatische Tumorstenosen. Durch eine Kombinations-Chemotherapie kann diese Symptomatik bei zwei Drittel der Patient\*innen rasch verbessert werden. Andere Patient\*innen brauchen aufgrund der Dysphagie lokale palliative Maßnahmen. Der Einsatz selbstexpandierender Metallstents (SEMS) zur schnellen Linderung der Dysphagie hat sich als Standardtherapie etabliert. Bei symptomatischen Tumorstenosen können in Abhängigkeit von der Prognose neben SEMS eine hochdosierte intraluminale Brachytherapie oder eine perkutane Radiotherapie angeboten werden. Die Wahl des palliativen Therapieverfahrens hängt von der Lokalisation und der Ausdehnung des Primarius, der Schwere der Symptomatik und von der Vortherapie ab. Daten zur präoperativen Therapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus und AEG zeigen zudem, dass eine Chemotherapie bei 2/3 der Patient\*innen mit hochgradiger Dysphagie zu einer Verbesserung oder Normalisierung der Schluckfähigkeit führt (Dysphagie Grad 0 oder 1).

Falls bei Tumorblutungen endoskopisch keine Blutstillung möglich ist, kann eine palliative Radiotherapie angeboten werden (hypofraktioniert, z.B. 5 x 3 Gy). Sie ist insbesondere bei chronischer Sickerblutung Therapie der Wahl. Bei Verfügbarkeit kann eine angiographische Embolisation sinnvoll sein. Eine palliative Resektion kann nur als ultima ratio erwogen werden.

## 7 Rehabilitation

Das Ösophaguskarzinom selbst, aber auch seine Behandlung mittels Operation, Chemotherapie und/oder Strahlentherapie führt häufig zu erheblichen somatischen Folgestörungen wie z.B. Gewichtsabnahme bis zur Tumorkachexie, postoperative Maldigestion, Chemotherapie-induzierte Polyneuropathie und allgemeine Schwäche bis hin zu einem (chronischem) Fatigue-Syndrom.

Infolge dieser Nebenwirkungen und der onkologischen Diagnose selbst besteht zudem häufig eine hohe psychische Belastung und entsprechend Bedarf nach psychoonkologischer Mitbehandlung.

Daher sind gezielte rehabilitative Maßnahmen erforderlich. Diese sollten möglichst zügig nach Abschluss der Primärtherapie im Rahmen einer Anschlussrehabilitation erfolgen.

Bei der Auswahl der Rehabilitationseinrichtung ist die Zulassung der Klinik für Ösophaguskarzinom-Patient\*innen durch die Kostenträger (Rentenversicherung, Krankenversicherung) zwingende Voraussetzung, zusätzlich sollte dem Wunsch- und Wahlrecht des Patient\*innen gemäß §9 SGB IX Rechnung getragen werden.

Während der Rehabilitation sollte neben den allgemeinen Therapieangeboten (Sport-/Physio-/Ergotherapie) eine umfassende Ernährungsberatung erfolgen, Patient\*innen in eine Lehrküche

einbezogen werden sowie die Möglichkeit bestehen, alle wissenschaftlich anerkannten Kostformen - von der normalen Vollkost bis zur kompletten parenteralen Ernährung - zu verabreichen.

Rehabilitationseinrichtungen sollen in der Lage sein, ggf. medikamentöse Tumorthérapien fortzusetzen.

Patient\*innen, die das gesetzliche Rentenalter noch nicht erreicht haben, sollten im Rahmen der Medizinisch-Beruflich Orientierten Rehabilitation (MBOR) über Leistungen zur Teilhabe am Arbeitsleben informiert werden. Weitere sozialmedizinische Fragen sowie die eventuell erforderliche Betreuung für Patient\*innen sollten während der Rehabilitation geklärt werden.

Allen Patient\*innen sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

## 8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

### 8.1 Verlaufskontrolle

Während laufender Chemotherapie sollten das allgemeine Befinden der Patient\*innen und vitale Körperfunktionen in der Regel einmal wöchentlich geprüft werden. Bildmorphologische Verlaufsuntersuchungen, bevorzugt mittels Computertomographie, sind ebenfalls regelmäßig indiziert, um negative Entwicklungen der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und Patient\*innen unwirksamen Therapien nicht unnötig lange auszusetzen bzw. die Chance auf wirksamere Therapien zu eröffnen.

### 8.2 Nachsorge

Es gibt keine prospektiven Daten, auf deren Grundlage ein bestimmtes Nachsorgeschema empfohlen kann. Im Vordergrund soll die klinische Kontrolle und die Behandlung Therapie-bedingter Beschwerden stehen; regelmäßige endoskopische und bildgebende Untersuchungen können erwogen werden. In vergangenen und laufenden Studien hat sich das Schema aus [Tabelle 5](#) etabliert.

**Tabelle 5: Strukturierte Verlaufskontrolle und Nachsorge bei kurativer Therapie**

Untersuchung	nach Therapieabschluss (Monate)													
	(3)	6	(9)	12	(15)	18	(21)	24	(30)	36	(42)	48	54	60
Körperliche Untersuchung	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Labor Blutbild und Serum-routine	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Bildgebung: Ultraschall oder ggf. CT Thorax/ Abdomen/ Becken	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X

## 9 Literatur

1. Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Khosravi B, Soltani S, Pakzad I, Mohammadian M et al.: The incidence and mortality of esophageal cancer and their relationship to development in Asia. Ann Transl Med 4:29, 2016. DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2016.01.11

2. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland für 2015/2016. 12. Ausgabe. Berlin, 2019; Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. <http://www.krebsdaten.de/abfrage>, Letzte Aktualisierung: 16.03.2021, Abrufdatum: (17.03.2021).
3. <https://www.nicer.org/NicerReportFiles2017/DE/report/atlas.html>
4. <https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/krebskrankungen>
5. Dong J, Thrift AP: Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 31:509–517, 2017. DOI:10.1016/j.bpg.2017.09.002
6. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á: Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol* 21:7933–7943, 2015. DOI:10.3748/wjg.v21.i26.7933
7. Nguyen T, Thrift AP, Yu X, Duan Z, El-Serag HB: The Annual Risk of Esophageal Adenocarcinoma Does Not Decrease Over Time in Patients With Barrett’s Esophagus. *Am J Gastroenterol* 112:1049–1055, 2017. DOI:10.1038/ajg.2017.18
8. Quante M, Graham TA, Jansen M: Insights Into the Pathophysiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology* 154:406–420, 2018. DOI:10.1053/j.gastro.2017.09.046
9. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/021-023oll\\_s3\\_plattenepithel\\_adenokarzinom\\_oesophagus\\_2021-11](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-023oll_s3_plattenepithel_adenokarzinom_oesophagus_2021-11).
10. Yamamoto S, Yashima K, Kawata S, Hosoda K, Tamoto A, Ikebuchi Y et al.: Frequent aberrant p53 and Fhit expression in endoscopically resected superficial hypopharyngeal cancer and esophageal cancer. *Oncol Lett* 14:587–592, 2017. DOI:10.3892/ol.2017.6271
11. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P: Oesophageal cancer. *Lancet* 390:2383–2396, 2017. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31462-9
12. Algra A, Rothwell P: Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. *Lancet Oncol* 13:518-552, 2012. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70112-2
13. Cook N et al.: Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med* 159:77-85, 2013. DOI:10.7326/0003-4819-159-2-201307160-00002
14. Labenz J, Koop H, Tannapfel A, Kiesslich R, Hölscher AH: The epidemiology, diagnosis, and treatment of Barrett’s carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 112:224–233, 2015; quiz 234. DOI:10.3238/arztebl.2015.0224
15. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, Uzomba RN, Parasa S, White DL et al.: Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett’s esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 11:1562-1570.e1-2, 2013. DOI:10.1016/j.cgh.2013.06.017
16. Curvers WL, Alvarez Herrero L, Wallace MB, Wong Kee Song L-M, Ragnath K, Wolfsen HC et al.: Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett’s esophagus. *Gastroenterology* 139:1106–1114, 2010. DOI:10.1053/j.gastro.2010.06.045
17. Russell I, Edwards R, Gliddon A, Ingledew D, Russell D, Whitaker R et al.: Cancer of oesophagus or gastricus - New assessment of technology of endosonography (COGNATE):

- report of pragmatic randomised trial. *Health Technol Assess* 17:1-170, 2013. DOI:10.3310/hta17390
18. De Gouw D, Klarenbeek B, Driessen M, Bouwense S, Workum F, Fütterer J et al.: Detecting pathological complete response in esophageal cancer after neoadjuvant therapy based on imaging techniques: a diagnostic systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol* 14:1156-1171, 2019. DOI:10.1016/j.jtho.2019.04.004
  19. Jiang C, Chen Y, Zhu Y, Xu Y: Systematic review and meta-analysis of the accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of regional lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis* 10:6066-6076, 2018. DOI:10.21037/jtd.2018.10.57
  20. Schröder W, Bollschweiler E, Kossow C, Hölscher AH: Preoperative risk analysis--a reliable predictor of postoperative outcome after transthoracic esophagectomy? *Langenbecks Arch Surg* 391:455-460, 2006. DOI:10.1007/s00423-006-0067-z
  21. Lagarde SM, Maris AKD, de Castro SMM, Busch ORC, Obertop H, van Lanschot JJB: Evaluation of O-POSSUM in predicting in-hospital mortality after resection for oesophageal cancer. *Br J Surg* 94:1521-1526, 2007. DOI:10.1002/bjs.5850
  22. Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II - Peter J. Neuhaus, Christian F. Wittekind - Google Books [Internet]. [zitiert 20. September 2018]. Verfügbar unter: [https://books.google.de/books?id=n51ZqSgyaYkC&pg=PA195&lpg=PA195&dq=neuhaus+wittekind+ampullenkarzinome&source=bl&ots=VzsAtA4kCP&sig=uKTRU7D8YD1IFtTVOmXigiLYnzQ&hl=de&sa=X&ved=2ahUKewi\\_jvqn5sndAhXJMAKHRS0CZ8Q6AEWAHoECAQAQ#v=onepage&q=neuhaus%20wittekind%20ampullenkarzinome&f=false](https://books.google.de/books?id=n51ZqSgyaYkC&pg=PA195&lpg=PA195&dq=neuhaus+wittekind+ampullenkarzinome&source=bl&ots=VzsAtA4kCP&sig=uKTRU7D8YD1IFtTVOmXigiLYnzQ&hl=de&sa=X&ved=2ahUKewi_jvqn5sndAhXJMAKHRS0CZ8Q6AEWAHoECAQAQ#v=onepage&q=neuhaus%20wittekind%20ampullenkarzinome&f=false)
  23. Sarbia M, Becker KF, Höfler H: Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol* 31:465-475, 2004. DOI:10.1053/j.seminoncol.2004.04.020
  24. Secrier M, Li X, de Silva N, et al. Oesophageal Cancer Clinical and Molecular Stratification (OCCAMS) Consortium. Mutational signatures in esophageal adenocarcinoma define etiologically distinct subgroups with therapeutic relevance. *Nat Genet* 48:1131-1141, 2016. DOI:10.1038/ng.3659
  25. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölscher AH: Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg* 254:67-72, 2011. DOI:10.1097/SLA.0b013e31821d4bf6
  26. Prasad GA, Wu TT, Wigle DA, Buttar NS, Wongkeesong L-M, Dunagan KT et al.: Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 137:815-823, 2009. DOI:10.1053/j.gastro.2009.05.059
  27. Sun F, Yuan P, Chen T, Hu J. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg*. 7. Mai 2014;9:78. DOI:10.1186/1749-8090-9-78
  28. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T et al.: Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut* 57:1200-1206, 2008. DOI:10.1136/gut.2007.142539
  29. Guo H-M, Zhang X-Q, Chen M, Huang S-L, Zou X-P: Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol* 20:5540-5547, 2014. DOI:10.3748/wjg.v20.i18.5540
  30. Thuss-Patience P, Vecchione L, Keilholz U. Should cT2 esophageal cancer get neoadjuvant treatment before surgery? *I Thorac Dis* 9:2819-2823, 2017. DOI:10.21037/jtd.2017.08.143

31. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M et al.: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11-20, 2006. [DOI:10.1056/NEJMoa055531](https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531)
32. Al-Batran S, Homann N, Pauligk C, Goetze T, Meiler J, Kasper S et al.: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 393:1948-1957, 2019. [DOI:10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
33. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL et al.: Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 366:2074-2084, 2012. [DOI:10.1056/NEJMoa1112088](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1112088)
34. Eyck B, van Lanschot J, Maarten M, Hulshof M, van der Wilke B, Shapiro J et al.: Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial. *J Clin Oncol* 39:1995-2004, 2021. [DOI:10.1200/JCO.20.03614](https://doi.org/10.1200/JCO.20.03614)
35. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326:1593-1598, 1992. [DOI:10.1056/NEJM199206113262403](https://doi.org/10.1056/NEJM199206113262403)
36. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas P-A, Meunier B et al.: Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol* 32:2416-2221, 2014. [DOI:10.1200/JCO.2013.53.6532](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.53.6532)
37. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE et al.: Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 31. CD008107, 2013. [DOI:10.1002/14651858.CD008107.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008107.pub2)
38. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcborg JR, Simes RJ, Barbour A et al.: Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 12:681-692, 2011. [DOI:10.1016/S1470-2045\(11\)70142-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(11)70142-5)
39. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, Zander T, van Cutsem E et al.: Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. *N Engl J Med* 384:1191-1203, 2021. [DOI:10.1056/NEJMoa2032125](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2032125)
40. Shah B, Hofstetter W, Kennedy E: Immunotherapy in patients with locally advanced esophageal carcinoma: ASCO treatment of locally advanced esophageal carcinoma guideline rapid recommendation update. *J Clin Oncol* 39:3182-3184, 2021. [DOI:10.1200/JCO.21.01831](https://doi.org/10.1200/JCO.21.01831)
41. Pape M, Vissers A, Beerenpoot L et al.: Disease-free and overall survival in nonmetastatic esophageal or gastroesophageal junction cancer after treatment with curative intent: a nationwide population-based study. *J Clin Oncol* 2021;39 (suppl.3): abstract 246. [DOI:10.1200/JCO.2021.39.3\\_suppl.246](https://doi.org/10.1200/JCO.2021.39.3_suppl.246)
42. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Walz MK, Seeber S et al.: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 23:2310-2317, 2005. [DOI:10.1200/JCO.2005.00.034](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.034)
43. Stahl M, Wilke H, Stuschke M, Walz MK, Fink U, Molls M et al.: Clinical response to induction chemotherapy predicts local control and long-term survival in multimodal treatment of patients with locally advanced esophageal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 131:67-72, 2005. [DOI:10.1007/s00432-004-0604-5](https://doi.org/10.1007/s00432-004-0604-5)

44. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T et al.: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. *J Clin Oncol* 25:1160-1168, 2007. DOI:10.1200/JCO.2005.04.7118
45. Nimptsch U, Mansky T: Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: observational study using complete national data from 2009 to 2014. *BMJ Open* 7:e016184, 2017. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016184
46. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 326:1593-1598, 1992. DOI:10.1056/NEJM199206113262403
47. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M et al.: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA* 281:1623-1627, 1999. DOI:10.1001/jama.281.17.1623
48. Al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK et al.: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol* 15:277-284, 1997. DOI:10.1200/JCO.1997.15.1.277
49. Thuss-Patience P, Biebl M, Stromberger C. Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms. *Onkologe*. 23:771-788, 2017. DOI:10.1007/s00761-017-0238-2
50. Deng W, Yang J, Ni W, Li C, Chang X, Han W et al.: Postoperative radiotherapy in pathological T2-T3N0M0 thoracic esophageal squamous cell carcinoma: interim report of a prospective, phase III, randomized controlled study. *Oncologist* 25:1-8, 2020. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0276
51. Liu T, Liu W, Zhang H, Ren C, Chen J, Dang J: The role of postoperative radiotherapy for radically resected esophageal squamous cell carcinoma: a systemic review and meta-analysis. *J Thorac Dis* 10:4403-4412, 2018. DOI:10.21037/jtd.2018.06.65
52. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J et al.: Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 27:851-856, 2009. DOI:10.1200/JCO.2008.17.0506
53. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen A-B, Friesland S et al.: A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol* 27:660-667, 2016. DOI:10.1093/annonc/mdw010
54. Hofheinz RD, Haag GM, Ettrich TJ, et al., Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: Final results of the PETRARCA multicenter randomized phase II trial of the AIO; *J Clin Oncol* 38:15\_suppl, 4502, 2020. DOI:10.1200/JCO.2020.38.15\_suppl.4502
55. Safran H, Winter KA, Wigle DA, et al.: Trastuzumab with trimodality treatment for oesophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression (NRG Oncology/RTOG 1010): a multicentre, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 23:259-269, 2022. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00718-X
56. Park S, Lim DH, Sohn TS et al.: A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial. *Ann Oncol* 32:368-374, 2021. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.017

57. Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J: Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery* 113:138-147, 1993. [PMID:8430362](#)
58. Ténrière P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. French University Association for Surgical Research. *Surg Gynecol Obstet* 173:123-130, 1991. [PMID:1925862](#)
59. Chang DT, Chapman C, Shen J, Su Z, Koong AC. Treatment of esophageal cancer based on histology: a surveillance epidemiology and end results analysis. *Am J Clin Oncol* 32:405-410, 2009. [DOI:10.1097/COC.0b013e3181917158](#)
60. Karran A, Blake P, Chan D, Reid TD, Davies IL, Kelly M et al.: Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. *Br J Surg* 101:502-510, 2014. [DOI:10.1002/bjs.9437](#)
61. Hulshoff M, Geijsen D, Rozema T, Opendijk V, Buijsen J, Neelis K et al.: Randomized study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer (ARTDECO study). *J Clin Oncol* 39:2816-2824, 2021. [DOI:10.1200/JCO.20.03697](#)
62. Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G et al.: Comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol* 25:638-643, 2014. [DOI:10.1093/annonc/mdt589](#)
63. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y et al.: Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 15:305-314, 2014. [DOI:10.1016/S1470-2045\(14\)70028-2](#)
64. Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, Dicker AP, Kachnic L, Konski A et al.: Effect of the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy for Patients With Esophageal Cancer: The NRG Oncology RTOG 0436 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 3:1520-1528, 2017. [DOI:10.1001/jamaoncol.2017.1598](#)
65. Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Mukherjee S, Staffurth J et al.: Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol* 14:627-637, 2013. [DOI:10.1016/S1470-2045\(13\)70136-0](#)
66. Lledo G, Huguet F, Chibaudel B, Di Fiore F, Mineur L, Galais M-P et al.: Chemoradiotherapy with FOLFOX plus cetuximab in locally advanced oesophageal cancer: The GERCOR phase II trial ERaFOX. *Eur J Cancer* 56:115-121, 2016. [DOI:10.1016/j.ejca.2015.12.020](#)
67. Ruhstaller T, Thuss-Patience P, Hayoz S, Schacher S, Knorrenschild JR, Schnider A et al.: Neo-adjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: a randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). *Ann Oncol* 29:1386-1393, 2018; [DOI:10.1093/annonc/mdy105](#)
68. Fujitani K, Yang H-K, Mizusawa J, Kim Y-W, Terashima M, Han S-U et al.: Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curable factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 17:309-318, 2016. [DOI:10.1016/S1470-2045\(15\)00553-7](#)
69. Kato K, Sun J, Shah MA, Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study; *Ann Oncol* 31 (suppl\_4): S1142-S1215, 2020. [DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2298](#)

70. Doki Y, Ajani J, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S et al.: Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell cancer. *New Engl J Med* 368:449-462, 2022. DOI:[10.1056/NEJMoa2111380](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2111380)
71. Janjigian Y, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P et al.: First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet* 398:27-40, 2021. DOI:[10.1016/S0140-6736\(21\)00797-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)00797-2)
72. Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience P, Brenner B, Meiler J, Ettrich T et al.: Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). *Ann Oncol* 31:228-235, 2020. DOI:[10.1016/j.annonc.2019.10.018](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.018)
73. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C et al.: Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol* 24:4991-4997, 2006. DOI:[10.1200/JCO.2006.06.8429](https://doi.org/10.1200/JCO.2006.06.8429)
74. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P et al.: Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 15. April 2002;20:1996-2004, 2002. DOI:[10.1200/JCO.2002.08.105](https://doi.org/10.1200/JCO.2002.08.105)
75. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R et al.: Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol* 26:1435-1442, 2008. DOI:[10.1200/JCO.2007.13.9378](https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.9378)
76. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F et al.: Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med* 358:36-46, 2008. DOI:[10.1056/NEJMoa073149](https://doi.org/10.1056/NEJMoa073149)
77. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang Y-K, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol* 20:1529-1534, 2009. DOI:[10.1093/annonc/mdp047](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp047)
78. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V et al.: Multi-center phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol* 28:1547-1553, 2010. DOI:[10.1200/JCO.2009.25.4706](https://doi.org/10.1200/JCO.2009.25.4706)
79. Mahlberg R, Lorenzen S, Thuss-Patience P, Heinemann V, Pfeiffer P, Möhler M. New Perspectives in the Treatment of Advanced Gastric Cancer: S-1 as a Novel Oral 5-FU Therapy in Combination with Cisplatin. *Chemotherapy* 62:62-70, 2017. DOI:[10.1159/000443984](https://doi.org/10.1159/000443984)
80. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T et al.: Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol* 32:3520-3526, 2014. DOI:[10.1200/JCO.2013.54.1011](https://doi.org/10.1200/JCO.2013.54.1011)
81. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, Raedle J, Ebert MP, Daum S et al.: A randomized multi-center phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol* 21:71-77, 2010. DOI:[10.1093/annonc/mdp269](https://doi.org/10.1093/annonc/mdp269)

82. Hall PS, Swinson D, Cairns DA, Waters JS, Petty R, Allmark C et al.: Efficacy of reduced-intensity chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine on quality of life and cancer control among older and frail patients with advanced gastroesophageal cancer. The GO2 phase 3 randomized clinical trial. *JAMA Oncol* 7:869-877, 2021. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.0848
83. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A et al.: Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 376:687-697, 2010. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
84. Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S et al.: Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/ capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer* 16:68. DOI:10.1186/s12885-016-2092-9
85. Ryu M-H, Yoo C, Kim JG, Ryoo B-Y, Park YS, Park SR et al.: Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer* 51:482-488, 2015. DOI:10.1016/j.ejca.2014.12.015
86. Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO et al.: Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol* 34:443-451, 2016. DOI:10.1200/JCO.2015.62.6598
87. Lorenzen S, Riera Knorrenschild J, Haag G-M, Pohl M, Thuss-Patience P, Bassermann F et al.: Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Eur J Cancer* 51:569-576, 2015. DOI:10.1016/j.ejca.2015.01.059
88. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H et al.: Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol* 18:640-653, 2017. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30111-0
89. Janjigian Y et al.: Initial data from the phase 3 Keynote 811 study of trastuzumab and chemotherapy with and without pembrolizumab for Her2 positive metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer. *Ann Oncol* 32(suppl):abstract LBA4, 2021. DOI:10.1016/j.annonc.2021.06.011
90. Stein A et al.: Ipilimumab or FOLFOX in combination with nivolumab and trastuzumab in previously untreated Her2 positive locally advanced or metastatic esophagogastric adenocarcinoma - results from the randomized phase II INTEGA trial (AIO STO 0217). *Ann Oncol* 32(suppl):abstract LBA54, 2021.
91. Kato K, Cho B, Takahashi M, Okada M, Lin C, Chin K 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 III trial. *Lancet Oncol* 20:1506-1517, 2019. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30626-6
92. Kojima T, Shah MA, Muro K et al., KEYNOTE-181 Investigators. Randomized Phase III KEYNOTE-181 Study of Pembrolizumab Versus Chemotherapy in Advanced Esophageal Cancer. *J Clin Oncol* 38:4138-4148, 2020. DOI:10.1200/JCO.20.01888
93. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, Kang JH, Connell C, Cook N et al.: Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and

- oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer* 114:381–387, 2016. DOI:10.1038/bjc.2015.452
94. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C et al.: Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 383:31–39, 2014. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61719-5
  95. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y et al.: 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. *Lancet Oncol* 15:1224–1235. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70420-6
  96. van Cutsem E et al.: Primary analysis of a phase II single-arm trial of trastuzumab-deruxtecan in Western patients with HER2-positive unresectable or metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer who progressed on or after a trastuzumab-containing regimen. *Ann Oncol* 32(suppl):abstract LBA55, 2021.
  97. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau H, Prokharau A et al.: Trifluridin/Tipiracil versus placebo in heavily pretreated gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:1437-1448, 2018. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30739-3
  98. Kang Y-K, Boku N, Satoh T, Ryu M-H, Chao Y, Kato K et al.: Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 390:2461–2471, 2017. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31827-5
  99. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M et al.: Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol* 4:e180013, 2018. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0013
  100. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM et al.: The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg* 248:549–556, 2008. DOI:10.1097/SLA.0b013e318188c474
  101. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Van Lanschot JJB, Hölscher A, Law S et al.: Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. *Ann Surg* 248:979–985, 2008. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181904f3c
  102. Coupland VH, Lagergren J, Lüchtenborg M, Jack RH, Allum W, Holmberg L et al.: Hospital volume, proportion resected and mortality from oesophageal and gastric cancer: a population-based study in England, 2004-2008. *Gut* 62:961–966, 2013. DOI:10.1136/gutjnl-2012-303008
  103. Schmidt T, Alldinger I, Blank S, Klose J, Springfield C, Dreikhausen L et al.: Surgery in oesophago-gastric cancer with metastatic disease: Treatment, prognosis and preoperative patient selection. *Eur J Surg Oncol* 41:1340–1347, 2015. DOI:10.1016/j.ejso.2015.05.005
  104. Al-Batran S-E, Goetze TO, Mueller DW, Vogel A, Winkler M, Lorenzen S et al.: The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer* 17:893, 2017. DOI:10.1186/s12885-017-3918-9

105. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL 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* 16:1090–1098, 2015. DOI:[10.1016/S1470-2045\(15\)00040-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00040-6)
106. Stiekema J, Trip AK, Jansen EPM, Boot H, Cats A, Ponz OB et al.: The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol* 21:1107–1114, 2014. DOI:[10.1245/s10434-013-3397-4](https://doi.org/10.1245/s10434-013-3397-4)
107. Trip AK, Nijkamp J, van Tinteren H, Cats A, Boot H, Jansen EPM et al.: IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol* 112:289–294, 2014. DOI:[10.1016/j.radonc.2014.08.039](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2014.08.039)
108. Zhu W, Xua D, Pu J, Zong C, Li T, Tao G et al.: A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol* 104:361–366, 2012. DOI:[10.1016/j.radonc.2012.08.024](https://doi.org/10.1016/j.radonc.2012.08.024)
109. Gkika E, Gauler T, Eberhardt W, Stahl M, Stuschke M, Pöttgen C. Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus. *Dis Esophagus* 27:678–684. DOI:[10.1111/dote.12146](https://doi.org/10.1111/dote.12146)
110. Grass GD, Cooper SL, Armeson K, Garrett-Mayer E, Sharma A. Cervical esophageal cancer: a population-based study. *Head Neck* 37:808–814, 2015. DOI:[10.1002/hed.23678](https://doi.org/10.1002/hed.23678)
111. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD002092.97. DOI:[10.1002/14651858.CD002092](https://doi.org/10.1002/14651858.CD002092)
112. Barbour A, Walpole E, Mai G, Bernes E, Watson D, Ackland S et al.: Preoperative cisplatin, fluorouracil, and docetaxel with or without radiotherapy after poor early response to cisplatin and fluorouracil for resectable oesophageal adenocarcinoma (AGIT DOCTOR): results from a multicentre, randomised controlled phase II trial. *Ann Oncol* 31:236-245, 2020. DOI:[10.1016/j.annonc.2019.10.019](https://doi.org/10.1016/j.annonc.2019.10.019)
113. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M et al.: Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 19:616–628, 2018. DOI:[10.1016/S1470-2045\(18\)30132-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30132-3)
114. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, Chung HC, Park Y-K, Lee KH et al.: Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 379:315–321. DOI:[10.1016/S0140-6736\(11\)61873-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61873-4)
115. Noh SH, Park SR, Yang H-K, Chung HC, Chung I-J, Kim S-W et al.: Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 15:1389–1396. DOI:[10.1016/S1470-2045\(14\)70473-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70473-5)
116. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim K-M et al.: Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol* 33:3130–3136. DOI:[10.1200/JCO.2014.58.3930](https://doi.org/10.1200/JCO.2014.58.3930)
117. Al-Batran S-E, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S et al.: The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer* 49:835–842. DOI:[10.1016/j.ejca.2012.09.025](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2012.09.025)

118. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai B-C et al.: Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev. 29 2017;8:CD004064. DOI:10.1002/14651858.CD004064.pub4
119. Geh JI, Bond SJ, Bentzen SM, Glynne-Jones R. Systematic overview of preoperative (neoadjuvant) chemoradiotherapy trials in oesophageal cancer: evidence of a radiation and chemotherapy dose response. Radiother Oncol. 2006 Mar;78(3):236-44. DOI:10.1016/j.radonc.2006.01.009

## 11 Links

Selbsthilfegruppen

## 12 Therapieprotokolle

- [Ösophaguskarzinom - Medikamentöse Tumorthherapie](#)

## 14 Zulassungsstatus

- [Ösophaguskarzinom - Zulassungsstatus in Deutschland](#)

## 15 Anschriften der Verfasser

### **Prof. Dr. med. Michael Stahl**

Evang. Huysens-Stiftung  
Kliniken Essen-Mitte  
Klinik für Intern. Onkologie und Hämatologie  
Henricistr. 92  
45136 Essen  
[M.Stahl@kem-med.com](mailto:M.Stahl@kem-med.com)

### **Prof. Dr. med. Salah-Eddin Al-Batran**

UCT- Universitäres Centrum für  
Tumorerkrankungen Frankfurt  
Institut für klinisch-Onkologische Forschung (IKF)  
Steinbacher Hohl 2-26  
60488 Frankfurt  
[albatran.salah@khnw.de](mailto:albatran.salah@khnw.de)

### **Prof. Dr. med. Markus Borner**

ONCOCARE am Engeriedspital  
Riedweg 15  
CH-3012 Bern  
[markus.borner@hin.ch](mailto:markus.borner@hin.ch)

### **Prof. Dr. med. Ines Gockel**

Universitätsklinikum Leipzig  
Klinik und Poliklinik für Viszeral-,  
Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
Liebigstr. 20  
04103 Leipzig  
[Ines.Gockel@medizin.uni-leipzig.de](mailto:Ines.Gockel@medizin.uni-leipzig.de)

**Prof. Dr. med. Lars Grenacher**

Diagnostik München  
Augustenstraße/München GmbH  
Augustenstr. 115  
80798 München  
[l.grenacher@diagnostik-muenchen.de](mailto:l.grenacher@diagnostik-muenchen.de)

**PD Dr. med. Holger Hass**

Klinik Gais  
Onkologische Rehabilitation  
Gäbrisstr. 1172  
9056 Gais

**Prof. Dr. med. Dieter Köberle**

St. Claraspital  
Medizinische Klinik, Onkologie  
Kleinriehenstr. 30  
CH-4016 Basel  
[dieter.koeberle@claraspital.ch](mailto:dieter.koeberle@claraspital.ch)

**Prof. Dr. med. Markus Möhler**

Universitätsklinik Mainz  
I. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
[markus.moehler@unimedizin-mainz.de](mailto:markus.moehler@unimedizin-mainz.de)

**Prof. Dr. med. Rainer Porschen**

Kreiskrankenhaus Osterholz  
Gastroenterologische Praxis  
Am Krankenhaus 4  
27711 Osterholz-Scharmbeck  
[r.porschen@kkhohz.de](mailto:r.porschen@kkhohz.de)

**Dr. Ron Pritzkeleit**

Institut für Krebsepidemiologie  
Krebsregister Schleswig-Holstein  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
[ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de](mailto:ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de)

**PD Dr. med. Holger Rumpold**

Ordensklinikum Linz  
Viszeralonkologisches Zentrum  
Fadingerstr.1  
4020 Linz  
[holger.rumpold@ordensklinikum.at](mailto:holger.rumpold@ordensklinikum.at)

**PD Dr. med. Marianne Sinn**

Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf  
II. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Onkologie, Hämatologie, KMT mit Sektion Pneumologie  
Martinistr. 52  
20246 Hamburg  
[ma.sinn@uke.de](mailto:ma.sinn@uke.de)

**Prof. Dr. med. Martin Stuschke**

Universitätsklinikum Essen (AÖR)

Klinik für Strahlentherapie

Hufelandstr. 55

45147 Essen

[Martin.Stuschke@uk-essen.de](mailto:Martin.Stuschke@uk-essen.de)

## **16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten**

nach den [Regeln der tragenden Fachgesellschaften](#).