

Ösophaguskarzinom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

Herausgeber

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e.V.
Alexanderplatz 1
10178 Berlin

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Herbert Einsele

Telefon: +49 (0)30 27 87 60 89 - 0
Telefax: +49 (0)30 27 87 60 89 - 18

info@dgho.de
www.dgho.de

Ansprechpartner

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann
Medizinischer Leiter

Quelle

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

1 Zusammenfassung	3
2 Grundlagen	3
2.1 Definition und Basisinformationen	3
2.2 Epidemiologie	3
2.3 Pathogenese	6
2.4 Risikofaktoren	7
3 Vorbeugung und Früherkennung	8
3.1 Vorbeugung	8
3.2 Früherkennung	8
4 Klinisches Bild	8
4.1 Symptome	8
5 Diagnose	9
5.2 Diagnostik	9
5.2.1 Erstdiagnose	9
5.3 Klassifikation	11
5.3.1 Einteilung nach Lokalisation	11
5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung/TNM	11
5.3.3 Histologische Subtypen	13
5.3.4 The Cancer Genome Atlas (TCGA) Klassifikation	13
6 Therapie	13
6.1 Therapiestruktur	13
6.1.1 T1a M0 (Frühkarzinom)	15
6.1.2 T1b-T2 M0	16
6.1.3 T3-T4 M0	17
6.1.3.1 Plattenepithelkarzinom*	17
6.1.3.2 AEG*	18
6.1.3.3 Adenokarzinom des Ösophagus	19
6.1.4 Stadium IV (M1)	20
6.1.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie	20
6.1.4.1.1 Erstlinientherapie	20
6.1.4.1.1.1 Plattenepithelkarzinome (Erstlinie)	21
6.1.4.1.1.2 Adenokarzinome (Erstlinie)	21
6.1.4.1.2 Zweitlinientherapie*	22
6.1.4.1.2.1 Plattenepithelkarzinome (Zweitlinie)	22
6.1.4.1.2.2 Adenokarzinome (Zweitlinie)	23
6.1.4.1.3 Drittlinentherapie	23
6.1.4.1.3.1 Plattenepithelkarzinome (Drittlinie)	23

6.1.4.1.3.2 Adenokarzinome (Drittlinie)	23
6.2 Therapiemodalitäten.....	24
6.2.1 Resektion	24
6.2.1.1 Endoskopische Resektion.....	24
6.2.1.2 Ösophagektomie, Lymphadenektomie und Rekonstruktionsverfahren ..	25
6.2.1.3 Metastasenresektion.....	25
6.2.2 Strahlentherapie	26
6.2.2.1 Neo-/adjuvante Radiochemotherapie	26
6.2.2.2 Definitive Radiochemotherapie.....	26
6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie	27
6.2.3.1 Perioperative Chemotherapie	27
6.2.3.2 Palliative Chemotherapie	28
6.2.3.3 Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen	28
6.2.3.3.1 Capecitabin und S1.....	28
6.2.3.3.2 Cisplatin.....	28
6.2.3.3.3 Docetaxel.....	29
6.2.3.3.4 -Fluorouracil.....	29
6.2.3.3.5 Irinotecan.....	29
6.2.3.3.6 Nivolumab.....	29
6.2.3.3.7 Oxaliplatin	29
6.2.3.3.8 Paclitaxel.....	30
6.2.3.3.9 Ramucirumab	30
6.2.3.3.10 Trifluridin/Tipiracil (TAS102)	30
6.2.3.3.11 Trastuzumab	30
6.2.4 Maßnahmen zur Ernährungssicherung	30
7 Rehabilitation.....	31
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge.....	32
8.1 Verlaufskontrolle	32
8.2 Nachsorge.....	32
9 Literatur	32
11 Links.....	42
15 Anschriften der Verfasser	42
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....	43

Ösophaguskarzinom

Hinweise zu COVID-19 finden Sie in der [COVID-19-Leitlinie](#)

ICD-10: C15.-

Stand: April 2021

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, Martin Stuschke, Marianne Sinn

1 Zusammenfassung

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

Ca. 30-40% der Patienten befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium. Insbesondere bei Patienten 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.

Für metastasierte Plattenepithelkarzinome bleibt eine platinbasierte Chemotherapie trotz geringer Evidenz die Behandlung der Wahl. Für die Tumoren des ösophago-gastralen Übergangs stehen in Analogie zum Magenkarzinom neben der kombinierten Chemotherapie auch personalisierte Therapieansätze 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

sogenannte „asian esophageal cancer-belt“. Hier kann die Inzidenz auf bis zu 100/100.000 Einwohner ansteigen [1].

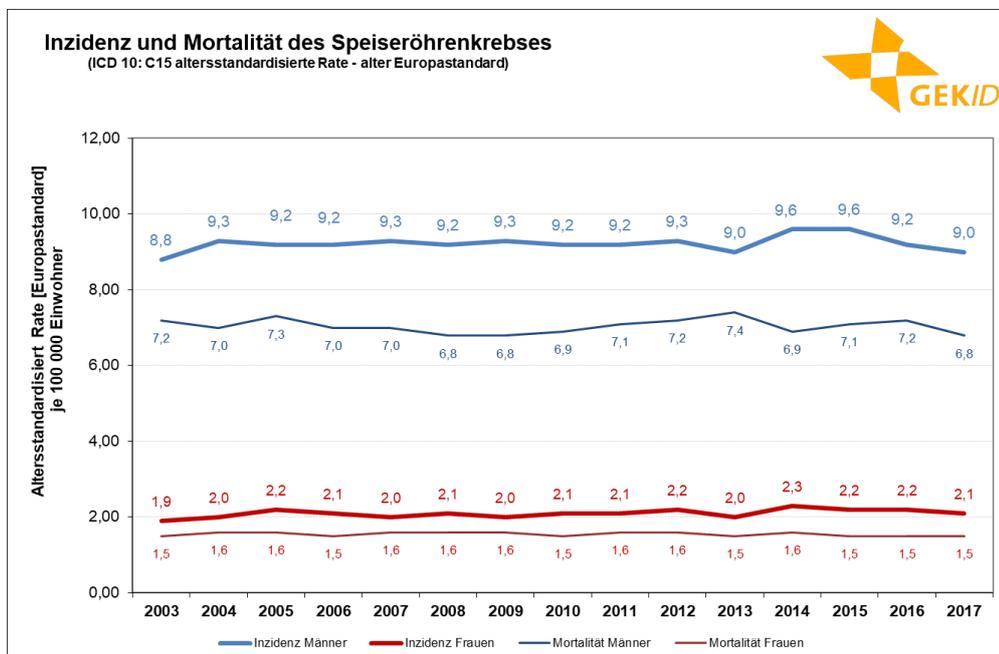
In Deutschland werden jährlich ungefähr 5.500 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 1.600 Neuerkrankungsfälle bei Frauen diagnostiziert. Das Ösophaguskarzinom steht bei Männern an 13. Stelle der bösartigen Krebserkrankungen (2,1% an allen Krebserkrankungen) und an 8. Stelle (3,6%) der krebsbedingten 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 Patienten mit Ösophaguskarzinom leben in Deutschland, deren Diagnose nicht länger als fünf Jahre zurückliegt bzw. knapp 20.000 Patienten 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.

Abbildung 1: Geschätzte Inzidenz des Speiseröhrenkrebses (ICD 10: C15) in Deutschland - Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard)
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage [2]

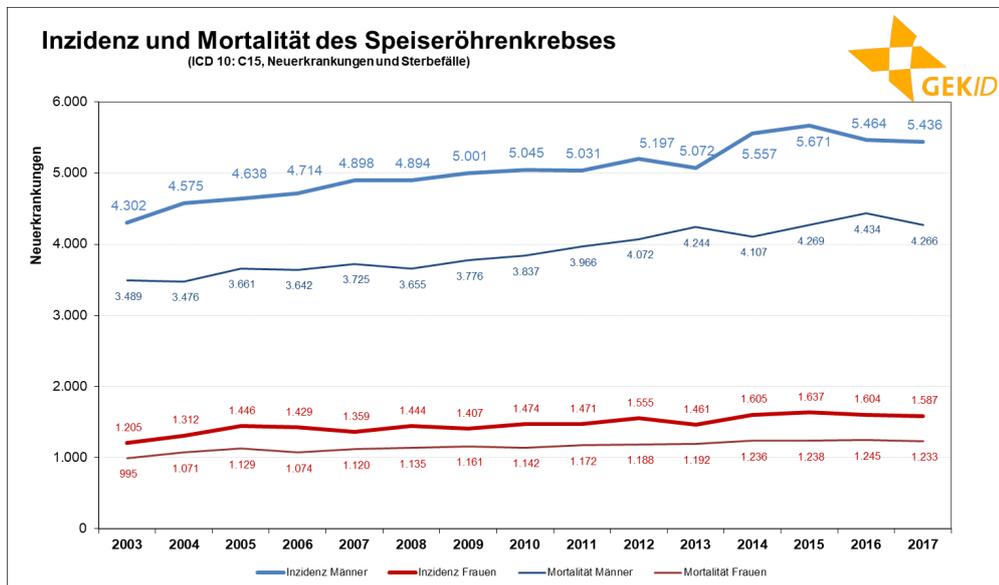


Aufgrund der Verschiebung der Altersstruktur zu einer älteren Gesellschaft und weil die geburtenstarken Jahrgänge das Alter der höchsten Erkrankungswahrscheinlichkeit erreicht haben, unterscheiden sich die Verläufe der Neuerkrankungs- und Sterbefälle von den Verläufen der Raten. Diese Verschiebung wirkt sich wegen der höheren Erkrankungswahrscheinlichkeit absolut bei Männern stärker aus, relativ ist der Anstieg bei beiden Geschlechtern gleich. Trotz konstanter altersstandardisierter Erkrankungsrate 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 (Abbildung 2).

Abbildung 2: Geschätzte Inzidenz des Speiseröhrenkrebses (ICD 10: C15) in Deutschland - Fallzahlen

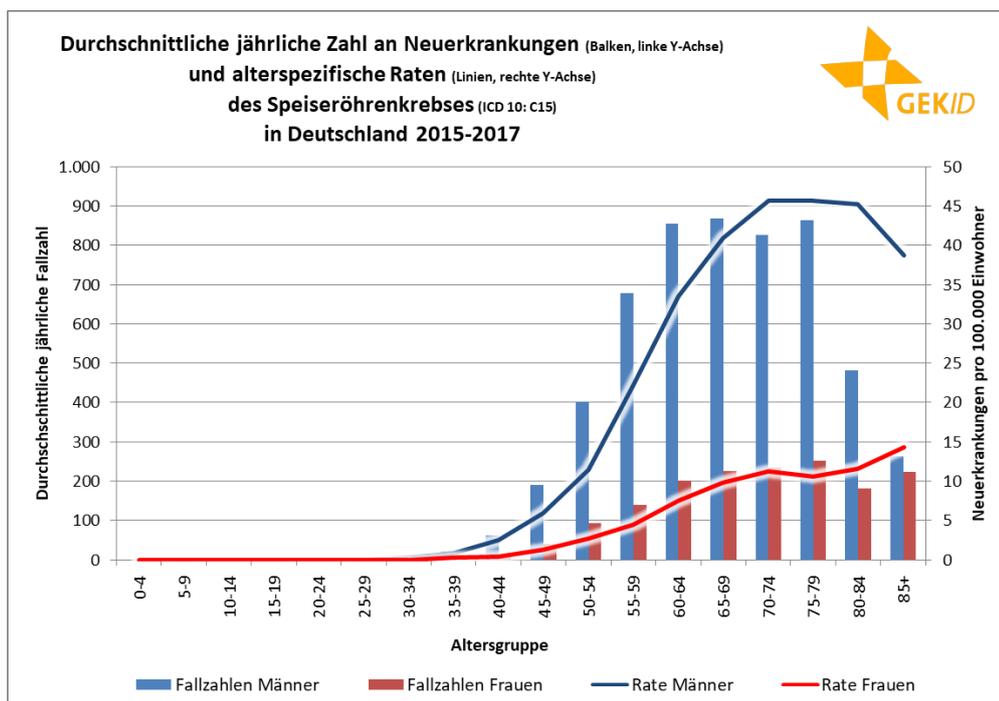
Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage [2]



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.

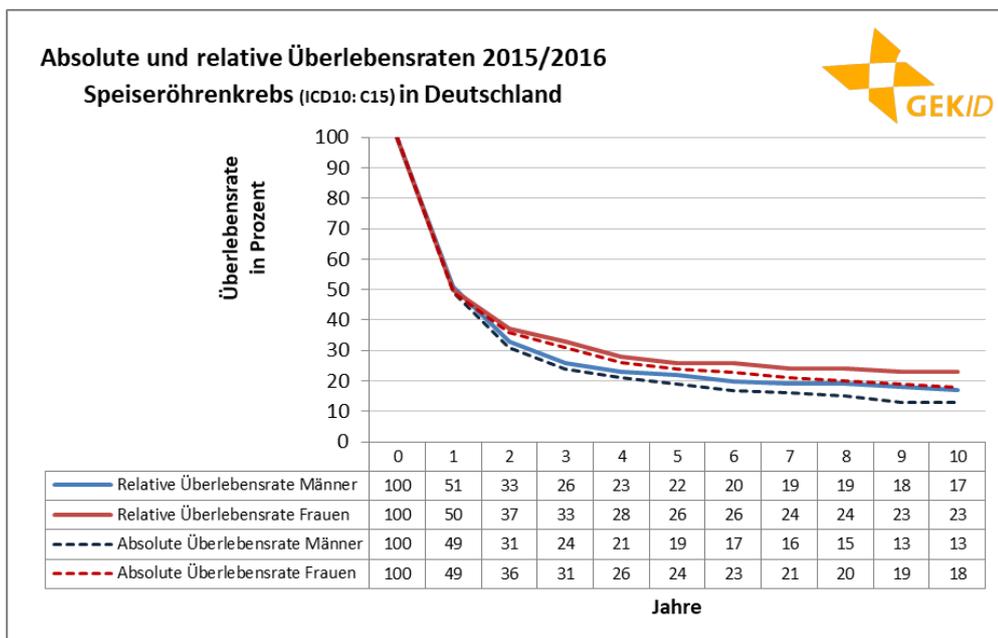
Abbildung 3: Altersverteilung der Inzidenz des Speiseröhrenkrebses (ICD 10: C15) - altersspezifische Fallzahlen und Raten

Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage [2]



Die Prognose beim Speiseröhrenkrebs ist insbesondere im ersten Jahr nach Diagnose relativ ungünstig. Etwa 50% der Patienten versterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Der geringe Unterschied zwischen absoluter Überlebensrate (prozentualer Anteil an Patienten, 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 Jahr 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 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 Patienten) 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 Barrettschleimhaut 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 Sauerreflux.

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 Patienten 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 Ösophaguslumen 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

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].

Ziele der weiteren Diagnostik sind die Festlegung des Krankheitsstadiums und die Abklärung der Behandlungsfähigkeit des Patienten. Hierbei spielt die Invasionsstiefe 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](#)).

Bei potenziell resektablen Tumoren sollte zur Klärung der funktionellen Operabilität bei den häufig komorbiden Patienten eine erweiterte anästhesiologische Abklärung erfolgen, die Alter, Ernährungsstatus, Komorbiditäten, kardiopulmonale und hepatische (Alkoholanamnese, Zirrhose?) Vorerkrankungen bzw. „Reserve“ einschließt. Bei Patienten 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 [17, 18].

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
Endoskopische Ultraschall (EUS)	bei Patienten 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 ¹	bei Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs, Kategorie cT3/T4, wenn eine präoperative Therapie geplant ist
Positronenemissionstomographie (PET) ²	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	Patienten mit Risiko für Mangelernährung
Anästhesiologische Abklärung	Frühzeitige Anmeldung bei kurativer Situation empfohlen, da viele Patienten eine relevante Co-Morbidität aufweisen.

Legende:

¹Die 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.

²Die Positronenemissionstomographie (PET) kann anderweitig unentdeckte Fernmetastasen detektieren und damit das therapeutische Vorgehen bei ansonsten resektabel erscheinendem Primärtumor modifizieren. In Deutschland wird die PET in dieser Situation aufgrund eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschuss nicht regelhaft vergütet. In der Deutschen S3 Leitlinie wird die PET nur empfohlen, wenn der Patient potenziell kurativ behandelbar ist bzw. das Ergebnis klinische Konsequenzen hat.

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)
- 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 [19] 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 (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 [19]. 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-TNM Klassifikation - Ösophaguskarzinom

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor perforiert infiltrierte Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N	Regionale Lymphknoten
N0	Keine regionalen Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 regionärem Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 7 regionären Lymphknoten
M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

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 DNA Reparatur mittels homologer Rekombination
- 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).

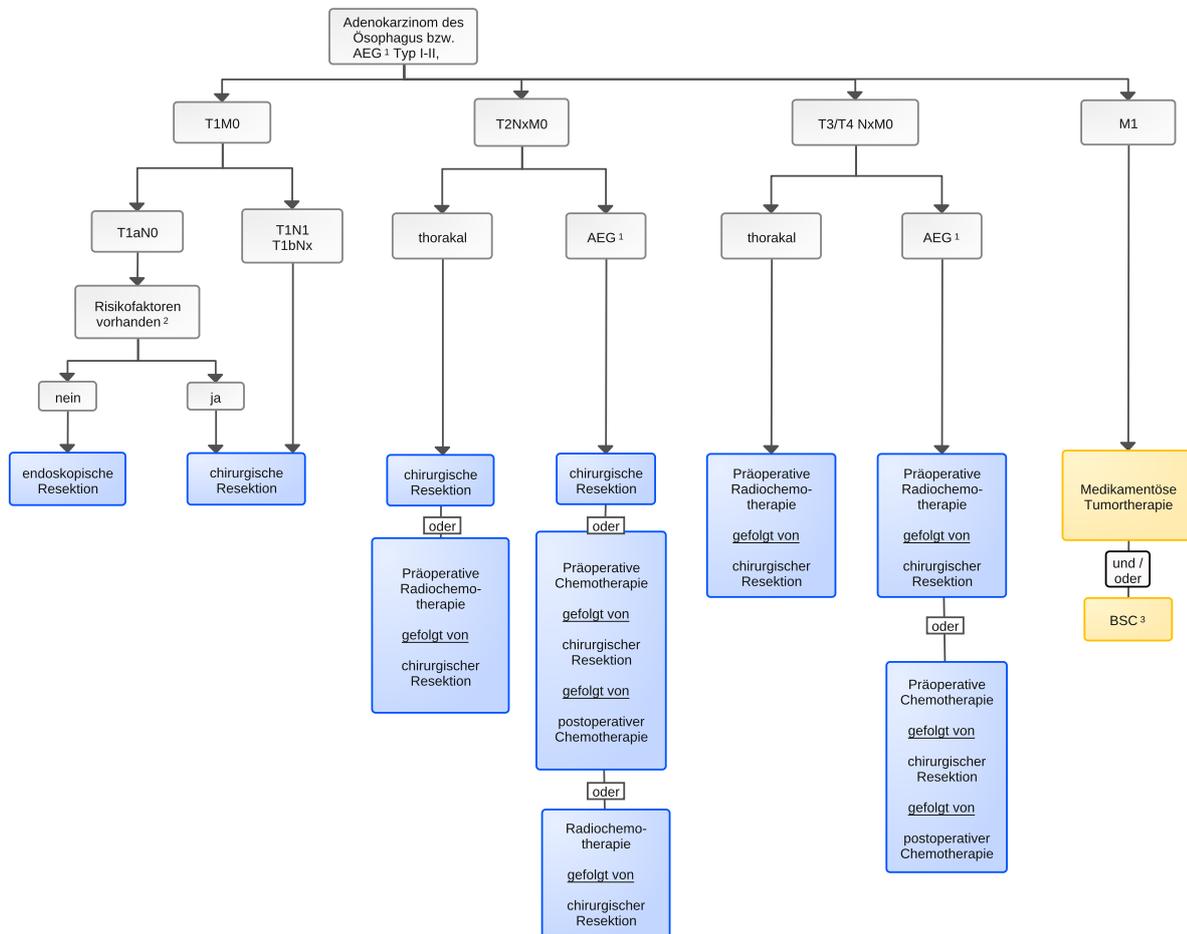
Neben den tumorspezifischen spielen die patientenspezifischen Faktoren eine besondere Rolle, da entitätstypisch häufig Komorbiditäten mit potentiellen kardiovaskulären, pulmonalen oder hepatischen Einschränkungen vorliegen, die eine Therapie deutlich erschweren und bei resektablen Tumoren zur sogenannten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

Viele Patienten sind bei Diagnosestellung in einem reduzierten Allgemeinzustand, schwere Mangelernährung ist besonders beim Plattenepithelkarzinom häufig. Aufgrund des hohen metabolischen Risikos sollten Patienten 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.

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 5](#), für resektable Plattenepithelkarzinome in [Abbildung 6](#), für metastasierte Tumoren in [Abbildung 7](#) dargestellt

Abbildung 5: Algorithmus für die Primärtherapie beim Adenokarzinom



Legende:

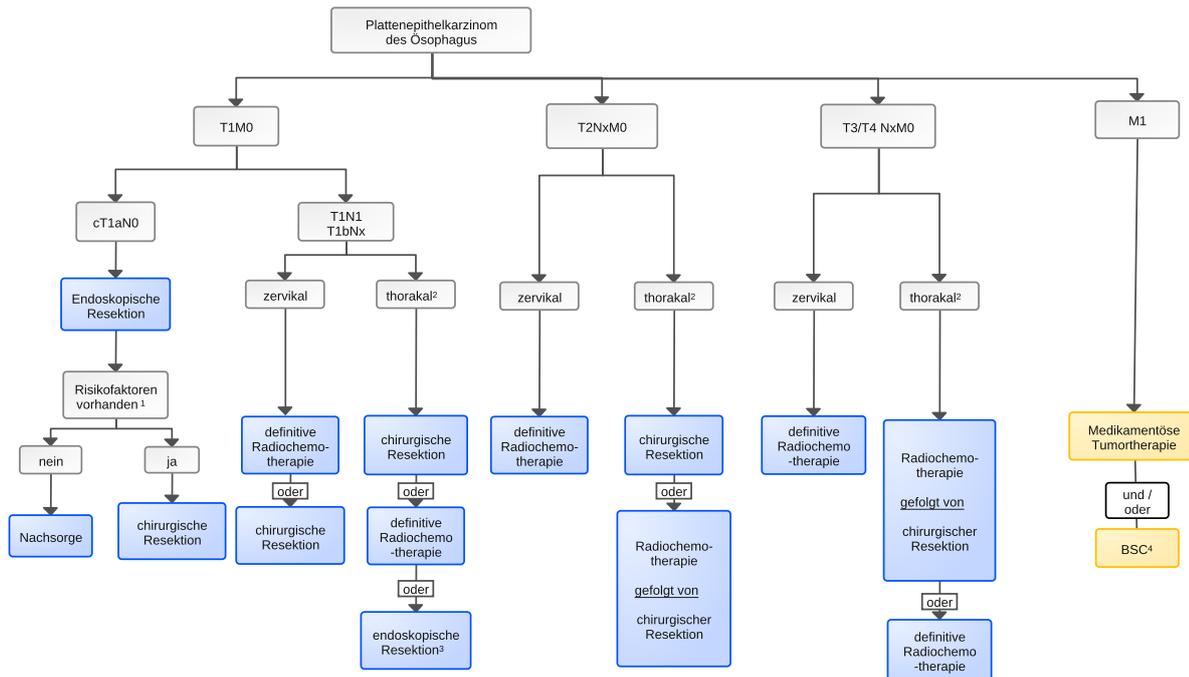
— kurative Therapie; — palliative Therapie;

¹AEG: Adenokarzinom ösophago-gastraler Übergang;

²Risikofaktoren: L1, V1, G3/G4, R1 basal, tiefe Submukosainfiltration, multifokale/ nicht abtragbare Barrett-Läsionen;

³BSC: best supportive care

Abbildung 6: Algorithmus für die Primärtherapie beim Plattenepithelkarzinom



Legende:

— kurative Therapie; — palliative Therapie;

¹Risikofaktoren: L1, V1, G3/G4, R1 basal, tiefe Submukosainfiltration

²Thorakal: 16 bis 40 cm hinter der Zahnreihe;

³wenn medizinisch nicht operabel;

⁴BSC: best supportive care

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) [22] 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 [23].

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 [24, 25, 26].

Bei Patienten 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 Patienten mit Karzinomen der Kategorie T1b unabhängig vom Lymphknotenbefall nicht belegt.

Unabhängig von der Tumorlokalisierung im Ösophagus (Adeno- oder Plattenepithelkarzinom), stellt eine definitive Radiochemotherapie für Patienten, die aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Operation geeignet sind, eine Alternative dar mit dem Ziel der dauerhaften loko-regionären Tumorkontrolle. Für diese Patienten kann bei einem Tumor der Kategorie T1b eine ER 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 Patienten besprochen werden [27]. Jedenfalls wurden auch Patienten mit T2 Tumoren in die publizierten randomisierten Studien zur perioperativen Chemotherapie [28, 29] und präoperativen Radiochemotherapie [30] eingeschlossen. Ein Überlebensvorteil war in dieser Untergruppe bisher nicht nachweisbar [31].

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 signifikanten Überlebensvorteil (medianes Gesamtüberleben 49 versus 24 Monate, HR, 0,66, $p=0,003$). In dieser randomisierten Studie wurden 368 Patienten (davon 75% mit einem Adenokarzinom) mittels präoperativer Radiochemotherapie bis 41,4 Gy und wöchentlicher Gabe von Carboplatin und Paclitaxel plus nachfolgender Operation oder Operation alleine behandelt. Der positive Effekt der Radiochemotherapie war für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom deutlicher (medianes Gesamtüberleben 82 versus 21 Monate, HR 0,48, $p=0,008$), bestand aber auch für Patienten mit einem Adenokarzinom (medianes Gesamtüberleben 43 versus 27 Monate, HR 0,73; $p=0,038$). Die postoperativen Komplikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar [32]. In der Bewertung dieser Studie muss die hohe Patientenselektion berücksichtigt werden. Es wurden nahezu ausschließlich Patienten mit Tumoren des distalen Ösophagus / AEG in bestem Allgemeinzustand (84% AZ Grad 0 nach WHO) aufgenommen und auch Patienten mit frühen Tumoren wurden eingeschlossen (17% Kategorie T1 oder T2). Allerdings sind heute auch bei Patienten 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 [33], so dass diese bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen mit einem Tumor $\geq T3$ gleichermaßen als Therapie der 1. Wahl eingesetzt werden kann.

Die internationale Phase III-Studie CheckMate 577 hat untersucht, ob eine Immuntherapie mit Nivolumab die Überlebenszeiten nach Chemoradiotherapie und R0-Resektion verbessert, sofern keine pathologisch komplette Remission erzielt wurde. Die bisher nur als Kongressabstract vorliegenden Ergebnisse zeigen, dass die Immuntherapie gut durchführbar ist und die Lebensqualität der Patienten 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) [34]. Offenbar profitieren vor allem Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Aussagen zu Adenokarzinomen können erst nach der vollständigen Publikation der Studie getroffen werden. Eine Zulassung der adjuvanten Immuntherapie liegt bisher noch nicht vor, wird aber erwartet.

6.1.3.1 Plattenepithelkarzinom*

*siehe [Abbildung 5](#)

Bei Patienten 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 [35, 36, 37]. 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 [38].

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 [39, 40, 41]. Zu berücksichtigen ist, dass Resektionen bis an den oberen Ösophagusphinkter 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 [42]. Hinweise aus asiatischen Studien und Meta-Analysen [43, 44], dass eine adjuvante Radiotherapie die lokale Tumorkontrolle und möglicherweise das Gesamtüberleben verbessern kann, sollten in Phase III-Studie mit „Westlichen“ Patienten überprüft werden. Die adjuvante Radiotherapie (oder Chemoradiotherapie) stellt keinen Therapiestandard dar.

6.1.3.2 AEG*

*siehe [Abbildung 6](#)

Bei Patienten 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 [28]. Aktuellere Daten belegen jedoch, dass eine Chemotherapie nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Docetaxel) bei Patienten 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 [29].

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 [45] 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 [46].

Zusammenfassend gelten beim AEG beide Therapiekonzepte momentan als gleichwertig. Bei Patienten 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 Ver-

gleichsarm, so dass auch durch diese Studien Fragen offenbleiben werden. Die Vermutung, dass eine perioperative Chemotherapie bei Patienten mit Siegelringkarzinomen oder mikrosatelliten-instabilen (MSI-H) Adenokarzinomen nicht wirksam sein könnte, ist derzeit nicht belegt.

Die Therapie lokal fortgeschrittener Adenokarzinome ist derzeit unabhängig vom HER2-Status. Bei der perioperativen Chemotherapie sprechen Phase II-Daten zwar für eine höhere Rate an komplettem histologischen Ansprechen durch die Kombination aus Chemotherapie (FLOT) und HER2-Antikörpern [47]. 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 [48].

Bei Patienten 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 scheint die kombinierte Radiochemotherapie allerdings im Vergleich zu einer alleinigen Kombinations-Chemotherapie nicht zu einer Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens zu führen (ARTIST2-Studie) [49].

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 Patienten 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 [52, 53].

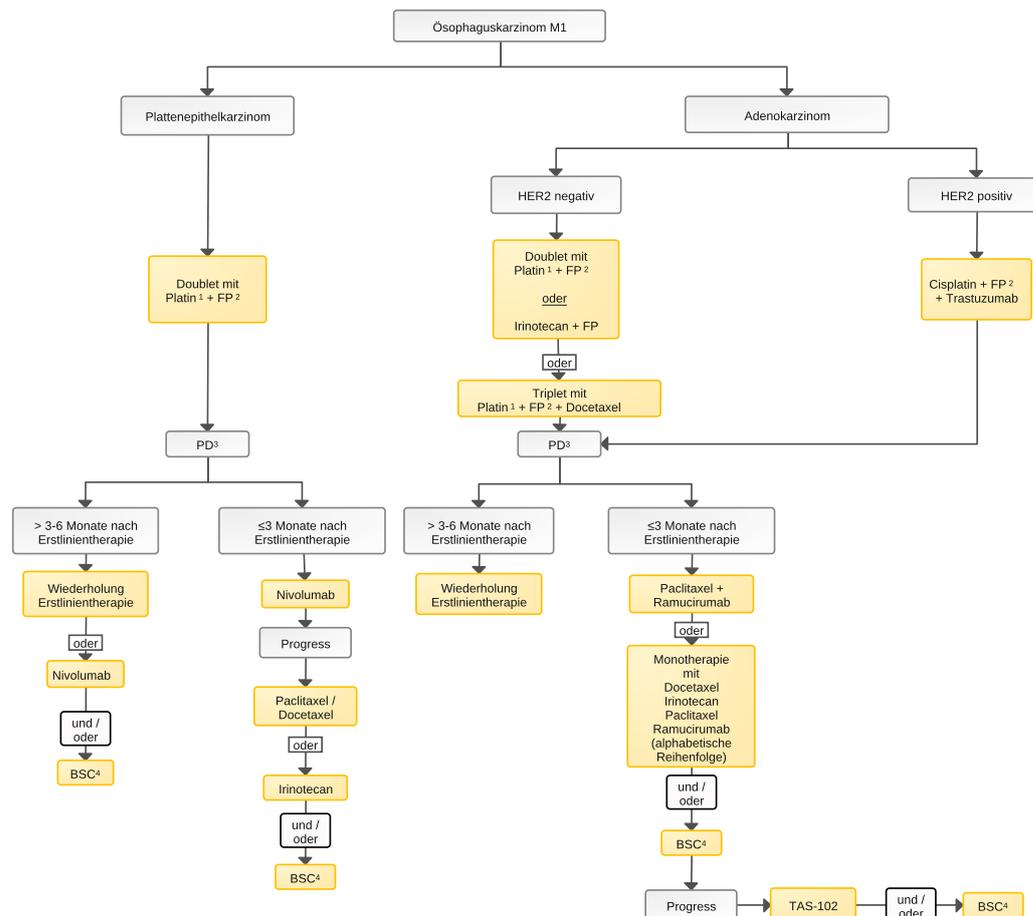
Für eine definitive Radiochemotherapie ist eine Strahlendosis von 50,4 Gy anzustreben. Höhere Dosen verbessern nach jüngsten Daten einer niederländischen Phase III Studie (ARTDECO) weder beim Plattenepithel- noch beim Adenokarzinom die lokale Tumorkontrolle oder das Gesamtüberleben [54]. Hinsichtlich der Chemotherapie innerhalb der kombinierten Chemoradiotherapie spricht die Datenlage für eine Kombination aus Platin und Fluoropyrimidin oder für Carboplatin/Paclitaxel bei niedriger Toxizität [55]. 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 [56]. Inwieweit die in der neoadjuvanten Therapie gut belegte Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel auch für die definitive Radiochemotherapie geeignet ist, bleibt derzeit offen. Die Durchführbarkeit in Kombination mit 50,4 Gy ist allerdings besser als mit Cisplatin/FU. Die Hinzunahme von Cetuximab ergab in mehreren Studien keine Steigerung der Effektivität oder sogar negative Effekte [57, 58, 59]. In der präoperativen Chemoradiotherapie ist die Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel ein Standard (CROSS-Studie). Zusätzlich ist die Kombination aus Cisplatin und Docetaxel durch prospektive Phase II oder Phase III-Studie gut abgesichert. Auch in der präoperativen Situation verbessert die Hinzunahme eines EGFR-Inhibitors (hier Cetuximab) die Prognose der Patienten nicht. Allerdings zeigte sich in einer Europäischen Phase III-Studie eine signifikante Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle [60].

6.1.4 Stadium IV (M1)

6.1.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie

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

Abbildung 7: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV



Legende:

— palliative Therapie;

¹Risikofaktoren: L1, V1, G3/G4, R1 basal, tiefe Submukosainfiltration;

²Thorakal: 16 bis 40 cm hinter der Zahnreihe;

³wenn medizinisch nicht operabel;

⁴BSC: best supportive care

6.1.4.1.1 Erstlinientherapie

Eine systemische Therapie kann das Überleben bei Patienten 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 des Patienten 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].

Kongressberichte aus dem Jahr 2020 weisen darauf hin, dass die Kombination aus Chemotherapie und Immuncheckpoint-Blockade die Ergebnisse der Erstlinientherapie verbessern kann. In der Phase III-Studie KEYNOTE-590 [62] wurden überwiegend Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus behandelt. Es ergab sich ein Vorteil im Gesamtüberleben für die Gruppe der Patienten, die zu Cisplatin und 5-FU noch Pembrolizumab erhalten hatten (HR 0,73; CI 0,62-0,86). In Subgruppenanalysen profitierten insbesondere Patienten mit Plattenepithelkarzinomen und einem hohen PD-L1 Status (kombinierter Score ≥ 10). Als zweite Phase III-Studie schloss die CheckMate 649 Adenokarzinome von Magen und AEG ein. Primärer Endpunkt war das Gesamtüberleben von Patienten, deren Tumor einen positiven PD-L1 Status (kombinierter Score ≥ 5) aufwies. Die bisher nur als Kongressabstract publizierten Ergebnisse zeigten ein signifikant verbessertes OS durch die Zugabe von Nivolumab zu FOLFOX oder XELOX (median 14,4 vs. 11,1 Monate; $p < 0,0001$, HR 0,71) [63]. Hierbei bleibt offen, inwieweit Patienten mit AEG von der Immuntherapie profitieren und die Aussagen zu Siegelringkarzinomen sind begrenzt (n=114). Nach Publikation der kompletten Daten wird die EMA darüber entscheiden, ob und bei welchen Patienten mit ösophago-gastralen Karzinomen eine Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinie eingesetzt werden soll.

6.1.4.1.1.1 Plattenepithelkarzinome (Erstlinie)

Das mediane Gesamtüberleben bei Patienten 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 [64]. Wengleich keine vergleichenden Daten vorliegen, kann die vermutlich gleich wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden. Wegen der häufig vorliegenden Dysphagie wird Capecitabin beim Ösophaguskarzinom eher selten eingesetzt.

6.1.4.1.1.2 Adenokarzinome (Erstlinie)

Für die Interpretation der Datenlage ist zu berücksichtigen, dass in vielen Studien zum Magenkarzinom auch Patienten 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.

6.1.4.1.1.2.1 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 [65] oder Epirubicin [66]. Die Entscheidung zwischen Doublet- oder Triplettherapie muss unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Alter, Komorbiditäten, Wunsch des Patienten sowie des individuellen Krankheitsverlaufs getroffen werden. Ist eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination indiziert, erzielt das sogenannte FLOT Regime (Docetaxel, Oxaliplatin, 5-FU/Folinsäure) gegenüber DCF (Docetaxel, Cisplatin, 5-FU) eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit [67].

Sowohl in Doublet- als auch in Triplet-Therapien zeigten sich Cisplatin und Oxaliplatin als gleichwertige Therapieoptionen mit dem jeweiligen bekannten substanzspezifischen Nebenwirkungsprofil [68]. Gleiches gilt für Capecitabin und intravenöses 5-FU [69]. Die Kombination von ora-

lem S-1 und Cisplatin zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit bei verbessertem Toxizitätsprofil [70], zudem ist S1 leichter schluckbar als Capecitabin. S1 ist aber in Europa wenig etabliert und nur in Kombination mit Cisplatin zugelassen [71].

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 [72, 73]. Auch in Kombination mit Capecitabin ist Irinotecan offenbar ähnlich wirksam wie Cisplatin [74].

Eine gepoolte Analyse aus Phase-3-Studien verglich Patienten ≥ 70 Jahre mit jüngeren Patienten und zeigte keine Unterschiede der Responderaten und des Überlebens der älteren Altersgruppe im Vergleich zur jüngeren [75]. Allerdings gibt es für ältere Patienten $\geq 65-70$ Jahre keine Indikation zu einer intensivierten Erstlinienchemotherapie mit einer Docetaxel-haltigen Triplet-Kombination. 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.

6.1.4.1.1.2.2 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 Patienten, 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 [77, 78, 79].

Andere HER2 gerichtete Therapeutika zeigten bisher in der Erstlinientherapie keinen Zusatznutzen und sollen deshalb außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden. Dies gilt für Lapatinib [80, 81, 82], Trastuzumab-Emtansin (TDM-1) und Pertuzumab [83].

6.1.4.1.2 Zweitlinientherapie*

*siehe [84]

6.1.4.1.2.1 Plattenepithelkarzinome (Zweitlinie)

Eine Phase III-Studie (ATTRACTION-3) randomisierte Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidiertem Plattenepithelkarzinom nach Therapie mit Platin/Fluoropyrimidin in Chemotherapie (Paclitaxel oder Docetaxel) oder den PD-1 Inhibitor Nivolumab (240 mg fixe Dosis) [85]. Etwa die Hälfte der Patienten 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 Patienten, nach 4 Monaten wiesen in beiden Armen nur 30% der Patienten keine Tumorprogression auf. Die Studie war prinzipiell auch für „westliche Patienten“ geöffnet. Tatsächlich wurden jedoch nahezu ausschließlich (96%) Patienten aus Asien ein-

geschlossen. Dennoch wurde auf dem Boden dieser Studiendaten von der EMA im Oktober 2020 ein positives Votum erstellt. Nivolumab ist seitdem beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus 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 [86]. In dieser Studie kamen über 60% der eingeschlossenen Patienten nicht aus Asien. Patienten 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 Patienten hatten hoch PD-L1 positive Tumoren (kombinierter Score $\geq 10\%$). Die intent-to-treat Analyse ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich bei Patienten 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 Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom wiesen im Trend ein längeres Überleben auf (median 8,2 vs. 7,1 Monate). In einer Subgruppen-Analyse zeigt sich, dass in 1. Linie asiatische Patienten mit PD-L1 positiven Plattenepithelkarzinomen profitieren. Die Studie ist auch wegen mehrerer Co-primärer Endpunkte schwer zu interpretieren. In den USA wurde Pembrolizumab bereits im Juli 2019 auf dem Boden dieser Daten zugelassen.

Ältere Phase II Studien weisen auf eine prinzipielle Wirksamkeit von Taxanen, Platinderivaten oder Irinotecan in der Zweit- und Drittlinientherapie hin [87, 88].

Wichtiger Fokus in dieser Behandlungssituation sind supportive Maßnahmen.

6.1.4.1.2.2 Adenokarzinome (Zweitlinie)

Ungefähr 40% der Patienten sind nach einer Tumorprogression unter einer palliativen Erstlinientherapie in der Lage, eine Zweitlinientherapie zu erhalten [84]. Randomisierte Phase III Studien zeigen für Patienten 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 [88].

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; $p=0,047$) [89], seine Wirksamkeit scheint vergleichbar mit einer Mono-Chemotherapie. In Kombination mit Paclitaxel war Ramucirumab in der Zweitlinie wirksamer als Paclitaxel alleine (medianes Überleben 9,6 Monate versus 7,4 Monate, HR 0,807; $p=0,017$) [90].

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

6.1.4.1.3 Drittlinientherapie

6.1.4.1.3.1 Plattenepithelkarzinome (Drittlinie)

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

6.1.4.1.3.2 Adenokarzinome (Drittlinie)

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 Patienten (davon 80% aus Europa) randomisiert werden (TAS-102 vs. Placebo), davon 145 mit AEG [92]. 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 Patienten 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 Patienten auf, diese führten aber nicht häufiger zum Therapieabbruch als unter Placebo (13% vs. 17%). Hierbei handelte sich hier 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 Patienten 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% [93].

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Phase-II-Studie mit Pembrolizumab bei 259 kaukasischen Patienten erzielt. 11,2% der Patienten erreichten eine partielle oder komplette Remission [94]. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 2 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 5,6 Monaten. Die Ansprechrate war höher bei Patienten mit PD-L1 positiven Karzinomen und vor allem bei Patienten 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 Patienten 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 Tumorlokalisierung. 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 [95, 96].

Die Operation sollte an einem spezialisierten Zentrum (*high-volume* Zentrum) durchgeführt werden [97, 98], weil durch die höhere chirurgische und perioperative Expertise („failure to rescue“) die perioperative Letalität verringert und die Langzeitprognose der Patienten 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 [99]. Gemäß der deutschen perioperativen AIO FLOT-3 Studie hatten Patienten mit gutem Ansprechen auf 6-8 Zyklen intensiver Chemotherapie (wie FLOT) nach Resektion der Restmetastasen ein deutlich besseres 5 Jahres-Überleben. Patienten mit einer synchronen limitierten Metastasierung bzw. Peritonealkarzinose sollte die Vorstellung an ein High-Volume-Zen-

trum 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 [100].

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/m²) oder Cisplatin (30mg/m²) und Docetaxel (60mg/m²) etabliert, neben dem ursprünglichen Standard Cisplatin und 5-Fluorouracil alle 3 bis 4 Wochen.

Bei Patienten 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 Patienten mit R1 Resektion legen retrospektive Studien nahe, dass eine adjuvante Radiochemotherapie eine Verbesserung des Überlebens bewirken kann [102, 103].

Hierbei sollte die Strahlenchemotherapie wie bei der definitiven Radiochemotherapie durchgeführt werden. [90]. Das klinische Targetvolumen umfasst Resttumor (wenn vorhanden), die Anastomosen und die befallenen Lymphknotenstationen [104, 105]. Zur Optimierung der Schonung umgebender Normalgewebe, insbesondere von Herz und Lunge, sollte eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie verwendet werden.

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 % [106, 107, 108]. Sie zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen einer alleinigen Strahlentherapie überlegen [109], 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 Patienten mit funktioneller Inoperabilität oder Patienten, die eine operative Therapie ablehnen.

Jüngste Daten aus den Niederlanden (ARTDECO-Studie) zeigten mit einer Gesamtstrahlendosis oberhalb von 50,4 Gray bei Patienten 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 Patienten ein Plattenepithel- und 38% ein Adenokarzinom [54]. Auch wenn die Studie bisher nicht voll publiziert ist, 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 Tumorlokalisation 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 [33, 36], ohne Nachweis signifikanter Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Auch zeigte die exploratorische Analyse der FFCD 9102 Studie eine Dosis-Effekt-Beziehung beim Vergleich der konventionell bis 66 Gy mit den hypofraktioniert bis 45 Gy behandelten Patienten. 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 Patienten 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 [56]. 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 [54, 101]. 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 Tumorthherapie

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) [110], in der die Behandlung für Patienten ohne metabolisches Tumoransprechen eskaliert wurde entweder auf Docetaxel, Cisplatin, 5-FU (DCF) oder auf DCF + Radiotherapie. Über 90% der Patienten mit AC des Ösophagus oder AEG erhielten danach eine Operation. Durch die zusätzliche Radiotherapie scheint sowohl das progressionfreie 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 [111, 112, 113, 114, 115, 116].

Die Alternative mit einem oralen Fluoropyrimidin über 12 Monate wird auf dem Boden der ARTIST2-Studie auch in Asien nicht mehr als Standard angesehen [49].

6.2.3.2 Palliative Chemotherapie

Diese ist Therapie der Wahl bei metastasierten Tumoren oder in Ausnahmefällen eine Option zur symptomatischen Behandlung bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen, bei denen weder einer Resektion noch eine Strahlentherapie durchgeführt werden kann [116, 117].

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 Patienten in den Zulassungsstudien auftreten, sind Diarrhoe und Hand - Fuß - Syndrom (sehr selten für S1).

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 -Fluorouracil

5-Fluorouracil kommt in fast in allen Formen der medikamentösen Tumorthherapie von Patienten 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. Patienten 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 Patienten 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 Patienten 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 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 Patienten, 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 Patienten in der Monotherapie mit Ramucirumab auftrat, war eine arterielle Hypertonie. Häufigere Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie waren Fatigue (12%), Neuropathie (8%) und abdominelle Schmerzen (6%).

6.2.3.3.10 Trifluridin/Tipiracil (TAS102)

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

6.2.3.3.11 Trastuzumab

Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch mit dem HER2/neu-Rezeptor interferiert und für die Behandlung von Patienten 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 Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits fortgeschrittene Tumoren und somit häufig symptomatische Tumorstenosen. Durch eine Kombinations-Chemotherapie kann diese Symptomatik bei zwei Drittel der Patienten rasch verbessert werden. Andere Patienten brauchen aufgrund der Dysphagie lokale palliative Maßnahmen. Der Einsatz selbstexpandierender Metallstents (SEMS) zur schnellen Linderung der Dysphagie hat sich als Standard-

therapie 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 Patienten 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-Patienten durch die Kostenträger (Rentenversicherung, Krankenversicherung) zwingende Voraussetzung, zusätzlich sollte dem Wunsch- und Wahlrecht des Patienten gemäß §9 SGB IX Rechnung getragen werden.

Während der Rehabilitation sollte neben den allgemeinen Therapieangeboten (Sport-/Physio-/Ergotherapie) eine umfassende Ernährungsberatung erfolgen, Patienten 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 Tumortherapien fortzusetzen.

Patienten, 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 der Patienten sollten während der Rehabilitation geklärt werden.

Jedem Patienten sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Während laufender Chemotherapie sollten das allgemeine Befinden des Patienten und vitale Körperfunktionen in der Regel einmal wöchentlich geprüft werden. Bildmorphologische Verlaufskontrolluntersuchungen, bevorzugt mittels Computertomographie, sind ebenfalls regelmäßig indiziert, um negative Entwicklungen der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und Patienten 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, u. a. The incidence and mortality of esophageal cancer and their relationship to development in Asia. *Ann Transl Med.* Januar 2016;4(2):29. [DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2016.01.11](https://doi.org/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 ([DOI:10.18444/5.03.01.0005.0014.0001](https://doi.org/10.18444/5.03.01.0005.0014.0001)). Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. <https://www.krebsdaten.de/abfrage>, Letzte Aktualisierung: 16.03.2021.
3. <http://www.nicer.org/NicerReportFiles2017/DE/report/atlas.html?&geog=0>. tum: (17.03.2021).
4. http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/speiseroehre/index.html.

5. Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Oktober 2017;31(5):509–17. 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.* 14. Juli 2015;21(26):7933–43. 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.* Juli 2017;112(7):1049–55. DOI:10.1038/ajg.2017.18
8. Quante M, Graham TA, Jansen M. Insights Into the Pathophysiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2018;154(2):406–20. DOI:10.1053/j.gastro.2017.09.046
9. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/> /Langversion 2.0/Dezember 2018.
10. Yamamoto S, Yashima K, Kawata S, Hosoda K, Tamoto A, Ikebuchi Y, u. a. Frequent aberrant p53 and Fhit expression in endoscopically resected superficial hypopharyngeal cancer and esophageal cancer. *Oncol Lett.* Juli 2017;14(1):587–92. DOI:10.3892/ol.2017.6271
11. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet.* 25. November 2017;390(10110):2383–96. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31462-9
12. Algra A, und 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.* 2012; 13(5):518-52. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70112-2
13. Cook N, u.a. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med,* 2013;159(2)77-85. 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.* 27. März 2015;112(13):224–233; quiz 234. DOI:10.3238/arztebl.2015.0224
15. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, Uzomba RN, Parasa S, White DL, u. a. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett’s esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Dezember 2013;11(12):1562-1570.e1-2. 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, u. a. Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett’s esophagus. *Gastroenterology.* Oktober 2010;139(4):1106–14. DOI:10.1053/j.gastro.2010.06.045
17. Schröder W, Bollschweiler E, Kossow C, Hölscher AH. Preoperative risk analysis--a reliable predictor of postoperative outcome after transthoracic esophagectomy? *Langenbecks Arch Surg.* September 2006;391(5):455–60. DOI:10.1007/s00423-006-0067-z
18. 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.* Dezember 2007;94(12):1521–6. DOI:10.1002/bjs.5850
19. 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

20. Sarbia M, Becker KF, Höfler H. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* August 2004;31(4):465–75. DOI:10.1053/j.seminoncol.2004.04.020
21. 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.* 2016 Oct;48(10):1131-41. doi: 10.1038/ng.3659. Epub 2016 Sep 5. Erratum in: *Nat Genet.* 2017 Jan 31;49(2):317. PMID:27595477; PMCID:PMC5957269.
22. 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.* Juli 2011;254(1):67–72. DOI:10.1097/SLA.0b013e31821d4bf6
23. Prasad GA, Wu TT, Wigle DA, Buttar NS, Wongkeesong L-M, Dunagan KT, u. a. Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* September 2009;137(3):815–23. DOI:10.1053/j.gastro.2009.05.059
24. 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
25. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, u. a. 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.* September 2008;57(9):1200–6. DOI:10.1136/gut.2007.142539
26. 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.* 14. Mai 2014;20(18):5540–7. DOI:10.3748/wjg.v20.i18.5540
27. Thuss-Patience P, Vecchione L, Keilholz U. Should cT2 esophageal cancer get neoadjuvant treatment before surgery? *J Thorac Dis.* September 2017;9:2819-23. DOI:10.21037/jtd.2017.08.143
28. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, u. a. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 6. Juli 2006;355(1):11–20. DOI:10.1056/NEJMoa055531
29. Al-Batran S, Homann N, Pauligk C, Goetze T, Meiler J, Kasper S, u.a. 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* April 2019;393:1948-57. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32557-1
30. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, u. a. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 31. Mai 2012;366(22):2074–84. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, u. a. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 11. Juni 1992;326(24):1593–8. DOI:10.1056/NEJMoa1112088
31. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas P-A, Meunier B, u. a. 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.* 10. August 2014;32(23):2416–22.31. DOI:10.1200/JCO.2013.53.6532
32. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, u. a. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of

- the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 31. Mai. PMID:23728671
33. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, u. a. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* Juli 2011;12(7):681-92.2013; (5):CD008107. DOI:10.1016/S1470-2045(11)70142-5
 34. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J, et al., Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy (CRT): First results of the CheckMate 577 study *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. DOI:10.1056/NEJMoa2032125
 35. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Walz MK, Seeber S, u. a. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol.* 1. April 2005;23(10):2310-7. DOI:10.1200/JCO.2005.00.034
 36. Stahl M, Wilke H, Stuschke M, Walz MK, Fink U, Molls M, u. a. 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.* Januar 2005;131(1):67-72. DOI:10.1007/s00432-004-0604-5
 37. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, u. a. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCO 9102. *J Clin Oncol.* 1. April 2007;25(10):1160-8. DOI:10.1200/JCO.2005.04.7118
 38. 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.* 6. September 2017;7(9):e016184. DOI:10.1136/bmjopen-2017-016184
 39. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, u. a. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 11. Juni 1992;326(24):1593-8. DOI:10.1056/NEJM199206113262403
 40. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, u. a. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA.* 5. Mai 1999;281(17):1623-7. DOI:10.1001/jama.281.17.1623
 41. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, u. a. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol.* Januar 1997;15(1):277-84. DOI:10.1200/JCO.1997.15.1.277
 42. Thuss-Patience P, Biebl M, Stromberger C. Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms. *Onkologe.* 1. September 2017;23(9):771-88. DOI:10.1007/s00761-017-0238-2
 43. Deng W, Yang J, Ni W, Li C, Chang X, Han W, u.a. Postoperative radiotherapy in pathological T2-T3N0M0 thoracic esophageal squamous cell carcinoma: interim report of a prospective, phase III, randomized controlled study. *Oncologist.* Januar 2020;25:1-8. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0276
 44. 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.* Juli 2018;10:4403-12. DOI:10.21037/jtd.2018.06.65
 45. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, u. a. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol.* 20. Februar 2009;27(6):851-6. DOI:10.1200/JCO.2008.17.0506

46. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen A-B, Friesland S, u. a. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol.* April 2016;27(4):660-7. DOI:10.1093/annonc/mdw010
47. 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; *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 4502-4502 DOI:10.1200/JOC.2020.38.15_suppl.4502
48. Safran H, Winter KA, Wigle DA, et al., Trastuzumab with trimodality treatment for esophageal adenocarcinoma with HER2 overexpression: NRG Oncology/RTOG 1010; *Journal of Clinical Oncology* 2020 38:15_suppl, 4500-4500. DOI:10.1200/JOC.2020.38.15_suppl.4500
49. Park S, Zhang D, Han B, Ji J, Kim T, Oh S, u.a. ARTIST 2: Interim results of a phase III trial involving chemotherapy and/or chemoradiotherapy after D2-gastrectomy in stage II/III gastric cancer. *J Clin Oncol.* Januar 2019;37(suppl):abstract 4001). DOI:10.1200/JCO.2019.37.15_suppl.4001
50. Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery.* Februar 1993;113(2):138-47. PMID:8430362
51. 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.* August 1991;173(2):123-30. PMID:1925862
52. 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.* August 2009;32(4):405-10. DOI:10.1097/COC.0b013e3181917158
53. Karran A, Blake P, Chan D, Reid TD, Davies IL, Kelly M, u. a. Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. *Br J Surg.* April 2014;101(5):502-10. DOI:10.1002/bjs.9437
54. Hulshoff M, Geijsen D, Rozema T, Opendijk V, Buijsen J, Jost N, u.a. A randomized controlled phase III multicenter study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer: ARTDECO study. *J Clin Oncol.* Januar 2020;38(suppl 4): abstract 281. DOI:10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.281
55. Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G, u. a. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol.* März 2014;25(3):638-43. DOI:10.1093/annonc/mdt589
56. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, u. a. 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.* März 2014;15(3):305-14. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70028-2
57. Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, Dicker AP, Kachnic L, Konski A, u. a. 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.* 1. November 2017;3(11):1520-8. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.1598
58. Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Mukherjee S, Staffurth J, u. a. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre,

- phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* Juni 2013;14(7):627–37. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70136-0
59. Lledo G, Huguet F, Chibaudel B, Di Fiore F, Mineur L, Galais M-P, u. a. Chemoradiotherapy with FOLFOX plus cetuximab in locally advanced oesophageal cancer: The GERCOR phase II trial ERaFOX. *Eur J Cancer.* März 2016;56:115–21. DOI:10.1016/j.ejca.2015.12.020
 60. Ruhstaller T, Thuss-Patience P, Hayoz S, Schacher S, Knorrenschild JR, Schnider A, u. a. 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.* 4. April 2018; DOI:10.1093/annonc/mdy105
 61. Fujitani K, Yang H-K, Mizusawa J, Kim Y-W, Terashima M, Han S-U, u. a. 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.* 2016;17(3):309–18. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00553-7
 62. 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; *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215.
 63. Kato M, Shitara K, Garrido M, Nivolumab (nivo) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649 study, *Annals of Oncology* (2020) 31 (suppl_4): S1142-S1215. DOI:10.1016/j.annonc.2020.08.2296
 64. Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience P, Brenner B, Meiler J, Ettrich T, u.a. 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.* February 2020;31:228.35. DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.018
 65. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, u. a. 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.* 1. November 2006;24(31):4991–7. DOI:10.1200/JCO.2006.06.8429
 66. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, u. a. 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(8):1996–2004. DOI:10.1200/JCO.2002.08.105
 67. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, u. a. 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.* 20. März 2008;26(9):1435–42. DOI:10.1200/JCO.2007.13.9378
 68. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, u. a. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 3. Januar 2008;358(1):36–46. DOI:10.1056/NEJMoa073149
 69. 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.* September 2009;20(9):1529–34. DOI:10.1093/annonc/mdp047
 70. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, u. a. 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.* 20. März 2010;28(9):1547–53. DOI:10.1200/JCO.2009.25.4706
71. 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.* 2017;62(1):62–70. DOI:10.1159/000443984
 72. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, u. a. 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.* 1. November 2014;32(31):3520–6. DOI:10.1200/JCO.2013.54.1011
 73. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, u. a. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* August 2008;19(8):1450–7. DOI:10.1093/annonc/mdn166
 74. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, Raedle J, Ebert MP, Daum S, u. a. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* Januar 2010;21(1):71–7. DOI:10.1093/annonc/mdp269
 75. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, Norman AR, Hawkins R, Seymour M, u. a. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer.* Mai 2006;42(7):827–34. DOI:10.1016/j.ejca.2005.08.044
 76. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, u. a. 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.* 28. August 2010;376(9742):687–97. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61121-X
 77. Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, u. a. 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.* 8. Februar 2016;16:68. DOI:10.1186/s12885-016-2092-9
 78. Ryu M-H, Yoo C, Kim JG, Ryoo B-Y, Park YS, Park SR, u. a. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer.* März 2015;51(4):482–8. DOI:10.1016/j.ejca.2014.12.015
 79. Soularue É, Cohen R, Tournigand C, Zaanani A, Louvet C, Bachet J-B, u. a. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. *Bull Cancer.* April 2015;102(4):324–31. DOI:10.1016/j.bulcan.2014.08.001
 80. Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, u. a. 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.* 10. Februar 2016;34(5):443–51. DOI:10.1200/JCO.2015.62.6598
 81. Lorenzen S, Riera Knorrenschild J, Haag G-M, Pohl M, Thuss-Patience P, Bassermann F, u. a. Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a ran-

- domised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Eur J Cancer*. März 2015;51(5):569–76. DOI:10.1016/j.ejca.2015.01.059
82. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, u. a. 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*. Mai 2017;18(5):640–53. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30111-0
 83. Kang Y-K, Rha SY, Tassone P, Barriuso J, Yu R, Szado T, u. a. A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 12. August 2014;111(4):660–6. DOI:10.1038/bjc.2014.356
 84. Thallinger CMR, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *J Clin Oncol*. 10. Dezember 2011;29(35):4709–14. DOI:10.1200/JCO.2011.36.7599
 85. Kato K, Cho B, Takahashi M, Okada M, Lin C, Chin K, u.a. 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*. November 2019;20:1506-17. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30626-6
 86. 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*. 2020 Dec 10;38(35):4138-4148. doi: 10.1200/JCO.20.01888. Epub 2020 Oct 7. DOI:10.1200/JCO.20.01888
 87. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, Kang JH, Connell C, Cook N, u. a. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer*. 16. Februar 2016;114(4):381–7. DOI:10.1038/bjc.2015.452
 88. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, u. a. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 10. Dezember 2013;31(35):4438–44. DOI:10.1200/JCO.2012.48.5805
 89. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, u. a. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 4. Januar 2014;383(9911):31–9. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61719-5
 90. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, u. a. 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*. Oktober 2014;15(11):1224–35. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70420-6
 91. Okines AFC, Asghar U, Cunningham D, Ashley S, Ashton J, Jackson K, u. a. Rechallenge with platinum plus fluoropyrimidine +/- epirubicin in patients with oesophagogastric cancer. *Oncology*. 2010;79(1–2):150–8. DOI:10.1159/000322114
 92. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau H, Prokharau A, u.a. Trifluridin/Tipiracil versus placebo in heavily pretreated gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. November 2018;19:1437-48. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30739-3

93. Kang Y-K, Boku N, Satoh T, Ryu M-H, Chao Y, Kato K, u. a. 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*. 2. Dezember 2017;390(10111):2461-71. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31827-5
94. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, u. a. 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*. 10. Mai 2018;4(5):e180013. DOI:10.1001/jamaoncol.2018.0013
95. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, u. a. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg*. Oktober 2008;248(4):549-56. DOI:10.1097/SLA.0b013e318188c474
96. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Van Lanschot JJB, Hölscher A, Law S, u. a. 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*. Dezember 2008;248(6):979-85. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181904f3c
97. Metzger R, Bollschweiler E, Vallböhmer D, Maish M, DeMeester TR, Hölscher AH. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Dis Esophagus*. 2004;17(4):310-4. DOI:10.1111/j.1442-2050.2004.00431.x
98. Coupland VH, Lagergren J, Lüchtenborg M, Jack RH, Allum W, Holmberg L, u. a. Hospital volume, proportion resected and mortality from oesophageal and gastric cancer: a population-based study in England, 2004-2008. *Gut*. Juli 2013;62(7):961-6. DOI:10.1136/gutjnl-2012-303008
99. Schmidt T, Alldinger I, Blank S, Klose J, Springfield C, Dreikhausen L, u. a. Surgery in oesophago-gastric cancer with metastatic disease: Treatment, prognosis and preoperative patient selection. *Eur J Surg Oncol*. Oktober 2015;41(10):1340-7. DOI:10.1016/j.ejso.2015.05.005
100. Al-Batran S-E, Goetze TO, Mueller DW, Vogel A, Winkler M, Lorenzen S, u. a. 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*. 28 2017;17(1):893. DOI:10.1186/s12885-017-3918-9
101. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, u. a. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. September 2015;16(9):1090-8. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00040-6
102. Dikken JL, Jansen EPM, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM-K, u. a. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 10. Mai 2010;28(14):2430-6. DOI:10.1200/JCO.2009.26.9654
103. Stiekema J, Trip AK, Jansen EPM, Boot H, Cats A, Ponz OB, u. a. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. April 2014;21(4):1107-14. DOI:10.1245/s10434-013-3397-4
104. Trip AK, Nijkamp J, van Tinteren H, Cats A, Boot H, Jansen EPM, u. a. IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol*. August 2014;112(2):289-94. DOI:10.1016/j.radonc.2014.08.039
105. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim K-M, u. a. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiother-

- apy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol*. 1. Oktober 2015;33(28):3130–6. DOI:10.1200/JCO.2014.58.3930
106. Zhu W, Xua D, Pu J, Zong C, Li T, Tao G, u. a. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol*. September 2012;104(3):361–6. DOI:10.1016/j.radonc.2012.08.024
 107. 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*. Oktober 2014;27(7):678–84. DOI:10.1111/dote.12146
 108. Grass GD, Cooper SL, Armeson K, Garrett-Mayer E, Sharma A. Cervical esophageal cancer: a population-based study. *Head Neck*. Juni 2015;37(6):808–14. DOI:10.1002/hed.23678
 109. 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. PMID:16437440
 110. Barbour A, Walpole E, Mai G, Bernes E, Watson D, Ackland S, u.a. 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* Februar 2020;31:236-45. DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.019
 111. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, u. a. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Mai 2018;19(5):616–28. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30132-3
 112. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, Chung HC, Park Y-K, Lee KH, u. a. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 28. Januar 2012;379(9813):315–21. DOI:10.1016/S0140-6736(11)61873-4
 113. Noh SH, Park SR, Yang H-K, Chung HC, Chung I-J, Kim S-W, u. a. 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*. November 2014;15(12):1389–96. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70473-5
 114. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, u. a. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med*. 1. November 2007;357(18):1810–20. DOI:10.1056/NEJMoa072252
 115. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, u. a. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol*. 20. November 2011;29(33):4387–93. DOI:10.1200/JCO.2011.36.5908
 116. Al-Batran S-E, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, u. a. 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*. März 2013;49(4):835–42. DOI:10.1016/j.ejca.2012.09.025
 117. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai B-C, u. a. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 29 2017;8:CD004064. PMID:6483552

11 Links

Selbsthilfegruppen

15 Anschriften der Verfasser

Prof. Dr. med. Michael Stahl

Evang. HuysSENS-Stiftung
Kliniken Essen-Mitte
Klinik für Intern. Onkologie und Hämatologie
Henricistr. 92
45136 Essen
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

Prof. Dr. med. Markus Borner

ONCOCARE am Engeriedspital
Riedweg 15
CH-3012 Bern
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

Prof. Dr. med. Lars Grenacher

Diagnostik München
Augustenstraße/München GmbH
Augustenstr. 115
80798 München
l.grenacher@diagnostik-muenchen.de

PD Dr. med. Holger Hass

Paracelsus-Klinik Scheidegg
Kurstr. 5
88175 Scheidegg
holger.hass@pkd.de

Prof. Dr. med. Dieter Köberle

St. Claraspital
Medizinische Klinik, Onkologie
Kleinriehenstr. 30
CH-4016 Basel
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

Prof. Dr. med. Rainer Porschen

Kreiskrankenhaus Osterholz
Gastroenterologische Praxis
Am Krankenhaus 4
27711 Osterholz-Scharmbeck
r.porschen@khhohz.de

Dr. Ron Pritzkeleit

Institut für Krebsepidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de

PD Dr. med. Holger Rumpold

Ordensklinikum Linz
Viszeralonkologisches Zentrum
Fadingerstr.1
4020 Linz
holger.rumpold@ordensklinikum.at

Prof. Dr. med. Martin Stuschke

Universitätsklinikum Essen (AÖR)
Klinik für Strahlentherapie
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Martin.Stuschke@uk-essen.de

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

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

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