onkopedia

onkopedia leitlinien

Ösophaguskarzinom

Leitlinie

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

DGHO DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE

OeGHO Österreichische Gesellschaft für Hämatologie & Medizinische Onkologie

SSMO SSOM SGMO

SGH+SSH

AIO

Herausgeber

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Andreas Hochhaus

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

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 ... 4

2 Grundlagen ... 4

2.1 Definition und Basisinformationen ... 4

2.2 Epidemiologie ... 5

2.3 Pathogenese ... 8

2.4 Risikofaktoren ... 9

3 Vorbeugung und Früherkennung ... 9

3.1 Vorbeugung ... 9

3.2 Früherkennung ... 10

4 Klinisches Bild ... 10

4.1 Symptome ... 10

5 Diagnose ... 10

5.2 Diagnostik ... 10

5.2.1 Erstdiagnose/Lokalbefund ... 10

5.2.2 Umfeldstaging ... 11

5.2.2.1 Sonographie ... 11

5.2.2.2 Röntgen-Breischluck ... 11

5.2.2.3 Computertomographie (CT)/ Multidetektorcomputertomographie (MDCT) ... 11

5.2.2.4 Magnetresonanztomographie (MRT) ... 11

5.2.2.5 Positronenemissionstomographie (PET/CT) ... 11

5.2.2.6 Evaluation der Operabilität ... 12

5.3 Klassifikation ... 14

5.3.1 Einteilung nach Lokalisation ... 14

5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung/TNM ... 14

5.3.3 Histologische Subtypen ... 16

5.3.4 The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Klassifikation ... 16

6 Therapie ... 16

6.1 Therapiestruktur ... 16

6.1.1 T1a N0 M0 (Frühkarzinome) ... 19

6.1.2 T1b-T2 M0 (Lokalisierte Tumoren) ... 20

6.1.3 T3-T4 M0 (Lokal fortgeschrittene Tumoren) ... 21

6.1.3.1 Lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom* ... 22

6.1.3.2 Lokal fortgeschrittenes Adenokarzinom des Ösophagus/AEG* ... 22

6.1.3.2.1 Perioperative Therapie ... 22

6.1.3.2.2 Stellenwert der anti-HER2 gerichteten perioperativen Therapie ... 24

6.1.3.2.3 Stellenwert der peri/prä-operativen I-O-Therapie bei dMMR/MSI-H AEG-Tumoren .. 24
6.1.3.2.4 Adjuvante Therapie nach fehlender präoperativer Therapie 25
6.1.3.2.5 Lokal inoperable Adenokarzinome des Ösophagus/AEG 25
6.1.4 Stadium IV (Metastasierte Tumoren) 26
6.1.4.1 Medikamentöse Tumortherapie 26
6.1.4.1.1 Chemotherapie des Plattenepithelkarzinoms 28
6.1.4.1.1.1 Erstlinientherapie 28
6.1.4.1.1.2 Zweitlinientherapie 29
6.1.4.1.1.3 Drittlinientherapie 30
6.1.4.1.2 Chemotherapie des Adenokarzinoms des Ösophagus/AEG 30
6.1.4.1.3 Erstlinien-Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Immuntherapie .. 30
6.1.4.1.3.1 Chemotherapie 30
6.1.4.1.3.2 HER2-positives Magenkarzinom/AEG 31
6.1.4.1.3.3 Immuntherapie 31
6.1.4.1.4 Zweit- und Drittlinientherapie 33
6.1.4.1.4.1 Chemotherapie und anti-angiogene Therapie beim Adenokarzinom des Ösophagus/AEG .. 33
6.1.4.1.4.2 Immuntherapie 33
6.1.4.1.4.3 Her2-gerichtete Therapie 33
6.1.4.1.4.4 Drittlinientherapie beim Adenokarzinom des Ösophagus 34
6.1.4.2 Supportive Therapie und Ernährung 34
6.2 Therapiemodalitäten 35
6.2.1 Resektion 35
6.2.1.1 Endoskopische Resektion 35
6.2.1.2 Ösophagektomie, Lymphadenektomie und Rekonstruktionsverfahren .. 35
6.2.1.3 Metastasenresektion 36
6.2.2 Strahlentherapie 37
6.2.2.1 Neo-/adjuvante Chemoradiotherapie 37
6.2.2.2 Definitive Chemoradiotherapie 38
6.2.3 Medikamentöse Tumortherapie 39
6.2.3.1 Palliative Chemotherapie 39
6.2.3.2 Medikamentöse Tumortherapie - Substanzen 39
6.2.3.2.1 5-Fluorouracil 39
6.2.3.2.2 Capecitabin und S1 39
6.2.3.2.3 Cisplatin 39
6.2.3.2.4 Docetaxel 40
6.2.3.2.5 Irinotecan 40
6.2.3.2.6 Nivolumab 40

6.2.3.2.7 Oxaliplatin 40
6.2.3.2.8 Paclitaxel 40
6.2.3.2.9 Pembrolizumab 41
6.2.3.2.10 Ramucirumab 41
6.2.3.2.11 Tislelizumab 41
6.2.3.2.12 Trastuzumab 42
6.2.3.2.13 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) 42
6.2.3.2.14 Trifluridin/Tipiracil (FTD/TPI) 42
6.2.4 Maßnahmen zur Ernährungssicherung 43
7 Rehabilitation 43
8 Verlaufskontrolle und Nachsorge 44
8.1 Verlaufskontrolle 44
8.2 Nachsorge 44
9 Literatur 44
11 Links 53
12 Therapieprotokolle 53
14 Zulassungsstatus 53
15 Anschriften der Verfasserinnen und Verfasser 54
16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten 56

Ösophaguskarzinom

ICD-10: C15.-
Stand: September 2024

Erstellung der Leitlinie:

- Regelwerk
- Interessenkonflikte
- Leitlinien-Report

Autoren: Sylvie Lorenzen, Salah-Eddin Al-Batran, Markus Borner, Ines Gockel, Thorsten Oliver Götze, Lars Grenacher, Holger Hass, Dieter Köberle, Markus Möhler, Rainer Porschen, Ron Pritzkuleit, Holger Rumpold, Marianne Sinn, Martin Stuschke, Peter Thuss-Patience
Vorherige Autoren: Michael Stahl

1 Zusammenfassung

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

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

Für metastasierte Plattenepithelkarzinome bleibt eine platinbasierte Chemotherapie trotz geringer Evidenz die Behandlung der Wahl. Checkpoint-Inhibitoren sind entweder in Kombination mit Chemotherapie (Pembrolizumab, PD-L1 CPS ≥ 10, Nivolumab PD-L1 TPS ≥ 1%) oder als so genannte doppelte Checkpointblockade (Nivolumab + Ipilimumab, PD-L1 TPS ≥ 1%) in der Erstlinie sowie als Monotherapie (Nivolumab, unabhängig vom PD-L1 Status) in der Zweitlinie zugelassen. Für die metastasierten Adenokarzinome des Ösophagus und des ösophago-gastralen Übergangs stehen in Analogie zum Magenkarzinom neben der kombinierten Chemotherapie auch personalisierte Therapieansätze (HER-2 positive Karzinome) und die Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie (PD-L1 CPS ≥ 5) zur Verfügung (siehe Kapitel 6.1.4.1.2).

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 und intrathorakale Tumoren sowie Tumoren des ösophago-gastralen Übergangs (AEG).

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

2.2 Epidemiologie

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

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

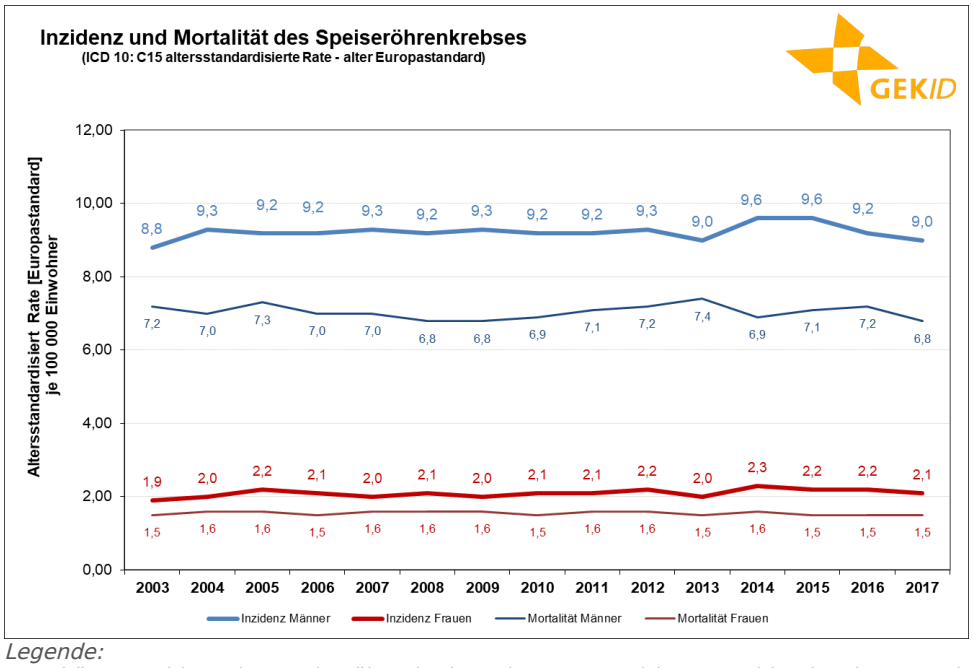
In Deutschland werden jährlich ungefähr 5.700 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 1.850 Neuerkrankungsfälle bei Frauen diagnostiziert. Das Ösophaguskarzinom steht bei Männern an 13. Stelle der bösartigen Krebserkrankungen (2,2% an allen Krebserkrankungen) und an 8. Stelle (3,4%) der krebsbedingen Todesursachen; bei Frauen an 22. Stelle (0,8%) bzw. 18. Stelle (1,3%). Das mittlere Erkrankungsalter liegt mit 67 Jahren bei Männern unter dem für Krebs insgesamt (70 Jahre) und bei Frauen mit 71 Jahren über dem von Krebs insgesamt (69 Jahre). Das mittlere Sterbealter liegt bei 70 Jahren (Männer) bzw. 74 Jahren (Frauen) (Krebs insgesamt: 75 bzw. 76 Jahre). Etwa 16.000 Pat. mit Ösophaguskarzinom leben in Deutschland, deren Diagnose nicht länger als fünf Jahre zurückliegt bzw. knapp 20.000 Pat. mit einer Diagnose in den letzten 10 Jahren [2].

Plattenepithelkarzinome machen etwa 43% aller Krebserkrankungen der Speiseröhre aus. Der Anteil der Adenokarzinome, die überwiegend am Übergang zum Magen auftreten, ist in den letzten Jahren auf über 45% angestiegen [2].

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

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

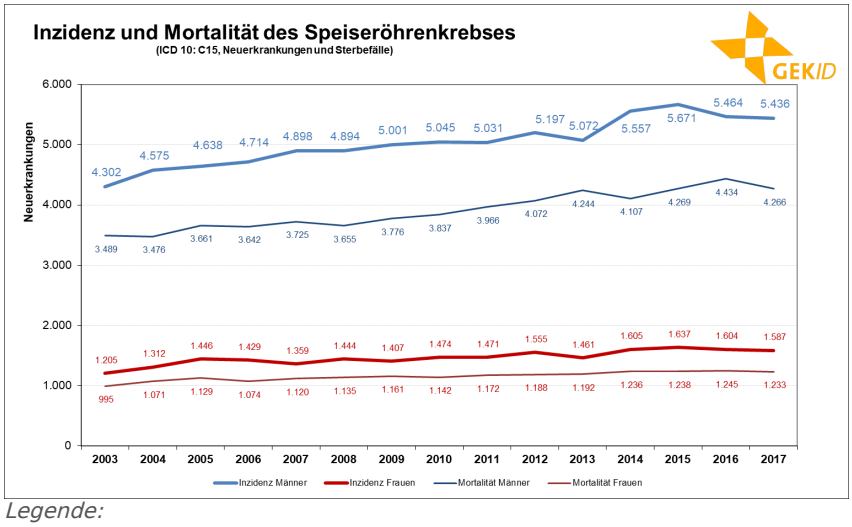
Abbildung 1: Geschätzte Inzidenz des Speiseröhrenkrebses (ICD 10: C15) in Deutschland



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

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

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

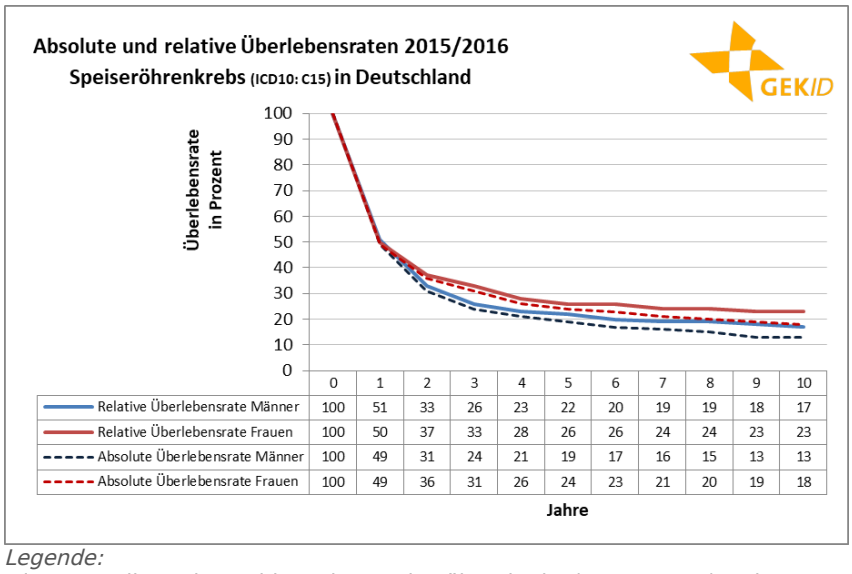


Legende:
Geschätzte Inzidenz des Speiseröhrenkrebses (ICD 10: C15) in Deutschland – Fallzahlen; Quelle: Zentrum für Krebsregisterdaten, Datenbankabfrage [2]

Die meisten Erkrankungsfälle treten bei Männern zwischen 70 und 79 Jahren auf, siehe Abbildung 3 (Balken). Ab dem 50. Lebensjahr steigt die Zahl der Neuerkrankungen stetig an. Die Fallzahlen bei den 65- 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 85. Lebensjahr und ist dann nahezu konstant. Das höchste Erkrankungsrisiko,

siehe Abbildung 3 (Linien), findet sich bei Männern zwischen 75 und 79 Jahren und bei Frauen stetig steigend bis zur höchsten Altersgruppe. Fallzahlen und Inzidenzraten der Männer liegen in allen Altersgruppen erheblich über denen der Frauen.

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

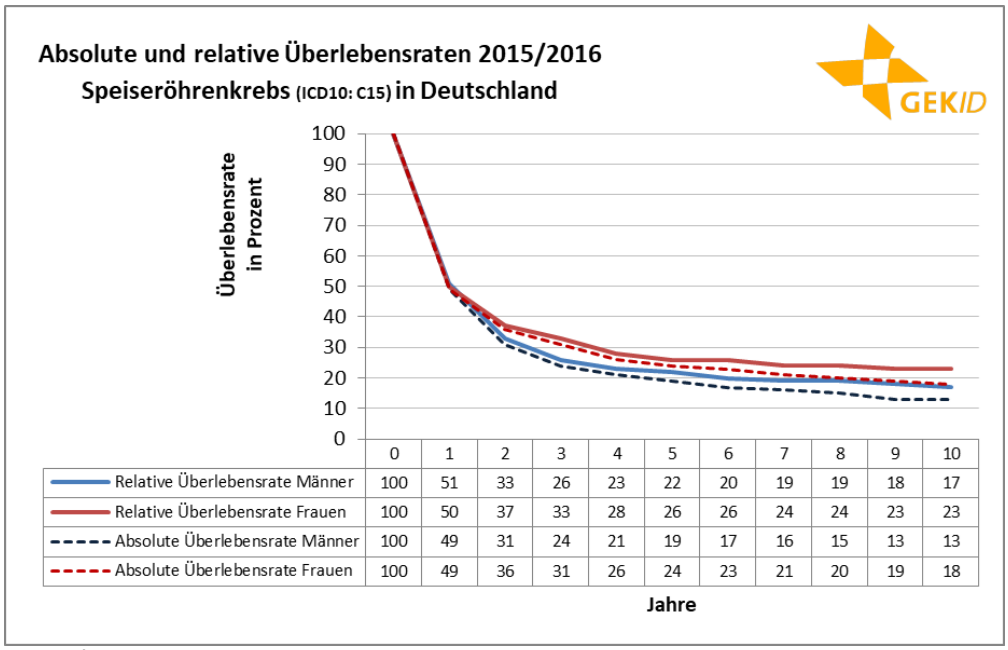


	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Relative Überlebensrate Männer	100	51	33	26	23	22	20	19	19	18	17
Relative Überlebensrate Frauen	100	50	37	33	28	26	26	24	24	23	23
Absolute Überlebensrate Männer	100	49	31	24	21	19	17	16	15	13	13
Absolute Überlebensrate Frauen	100	49	36	31	26	24	23	21	20	19	18

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

Die Prognose beim Speiseröhrenkrebs ist insbesondere im ersten Jahre nach Diagnose relativ ungünstig. Etwa 50% der Pat. versterben im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Der geringe Unterschied zwischen absoluter Überlebensrate (prozentualer Anteil an Pat., 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 des Speiseröhrenkrebses (ICD 10: C15)



	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Relative Überlebensrate Männer	100	51	33	26	23	22	20	19	19	18	17
Relative Überlebensrate Frauen	100	50	37	33	28	26	26	24	24	23	23
Absolute Überlebensrate Männer	100	49	31	24	21	19	17	16	15	13	13
Absolute Überlebensrate Frauen	100	49	36	31	26	24	23	21	20	19	18

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

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

2.3 Pathogenese

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

Für Karzinome im distalen Ösophagus ist der Zusammenhang mit einem chronischen Säurereflux eingehend untersucht und gilt als anerkannter Risikofaktor. Die Metaplasie des orthotopen Plattenepithels zu einem Zylinderepithel führt zur präneoplastischen Barrett-Mukosa. Das Risiko für die Entstehung eines Karzinoms wurde lange überschätzt. Die Progressionsrate von einer Barrett-Metaplasie zum Karzinom beträgt etwa 0,3% (3 von 1000 Pat.) 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 empfindlich auf die Einwirkung chemischer Karzinogene reagiert [10].

Die Karzinogenese der Adenokarzinome, die nicht aus einer Barrett-Schleimhaut 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 ösophago-gastralen Übergangs gelten. Umgekehrt zeigte sich mit vermehrtem Einsatz von H. pylori Eradikationstherapien eine Zunahme dieser Karzinome, was allerdings auch durch vermehrte Überwachungsstrategien erklärt sein könnte [11].

2.4 Risikofaktoren

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

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

4 Klinisches Bild

4.1 Symptome

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

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

5 Diagnose

5.2 Diagnostik

5.2.1 Erstdiagnose/Lokalbefund

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

Da die Prognose der Pat. mit einem Ösophaguskarzinom eng mit der lokalen Tumorausbreitung und dem Lymphknotenbefall korreliert, ist ein möglichst genaues prätherapeutisches Staging zur Therapiesteuerung notwendig. Ziele der Diagnostik sind die Festlegung des Krankheitsstadi-

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

5.2.2 Umfeldstaging

5.2.2.1 Sonographie

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

5.2.2.2 Röntgen-Breischluck

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

5.2.2.3 Computertomographie (CT)/ Multidetektorcomputertomographie (MDCT)

Bei Pat. mit einem neu diagnostizierten Ösophaguskarzinom sollte zum primären Staging eine CT von Hals/Thorax und Abdomen mit multiplanaren Rekonstruktionen und zusätzlicher Wanddistension durch negatives Kontrastmittel und i.v. Kontrastmittel durchgeführt werden. Es wird empfohlen, den Hals bei den heute üblichen schnellen Scannertechnologien mit darzustellen, dies erübrigt dann den ergänzenden Ultraschall des Halses.

5.2.2.4 Magnetresonanztomographie (MRT)

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

5.2.2.5 Positronenemissionstomographie (PET/CT)

Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT2-4 und cN+) kann zusätzlich eine PET/CT zum M-Staging eingesetzt werden, wenn eine kurative Therapieintention vorliegt bzw. das Ergebnis klinische Konsequenzen hat. Die Bewertung der PET/CT beim Ösophaguskarzinom weist erhebliche Unterschiede in der internationalen Literatur auf. Zwei jüngere Metaanalysen beschäftigen sich mit der PET/CT im Rahmen des Primärstagings [18, 19]. Beide bestätigen die bekannte hohe diagnostische Spezifität, jedoch die geringe Sensitivität, insbesondere hinsichtlich lokoregionärer Lymphknotenmetastasen. Wenngleich die falsch-negative Rate nicht unerheblich

ist, bringt der Nachweis von lokoregionären Lymphknotenmetastasen im PET/CT doch die klinische Konsequenz der Ausweitung des Strahlenvolumens bzw. der Ausweitung der Lymphknotendissektion mit sich.

Hinweis zur Vergütungssituation: Im Rahmen der ambulanten spezialfachärztlichen Versorgung (ASV) von Pat. mit schweren Verläufen ist bei gastrointestinalen Tumoren und Tumoren der Bauchhöhle eine PET bzw. PET/CT zur Detektion von Fernmetastasen enthalten.

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

5.2.2.6 Evaluation der Operabilität

Bei potenziell resektablen Tumoren sollte zur Klärung der funktionellen Operabilität bei den häufig komorbiden Pat. eine erweiterte anästhesiologische Abklärung erfolgen, die Alter, Ernährungsstatus, Komorbiditäten, kardiopulmonale und hepatische Vorerkrankungen (Alkoholanamnese, Zirrhose?) bzw. „Reserve“ einschließt. Bei Pat. 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 z.B. der „Kölner Risikoscore“ und „O-Possum für Ösophagektomie“ zur Verfügung [20, 21].

Tabelle 1: Diagnostik und Staging

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	
Labor (Blut)	Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, TSH
Endoskopie oberer Gastrointestinaltrakt	Fakultativ ergänzt durch Chromo-Endoskopie
Histologie	Histopathologische Befundung mit Immunhistologie
Endoskopischer Ultraschall (EUS)	Bei Pat. 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-CT)	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	Pat. mit Risiko für Mangelernährung
Anästhesiologische Abklärung	Frühzeitige Anmeldung bei kurativer Situation empfohlen, da viele Pat. eine relevante Co-Morbidität aufweisen.

Legende:
[1]Die Laparoskopie hilft, bei AEG-I- und AEG-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 selten bei Tumoren der Kategorie T1/T2 gefunden.

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

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

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

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

5.3 Klassifikation

5.3.1 Einteilung nach Lokalisation

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

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

5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung/TNM

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

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

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

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

Tabelle 3: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus – klinische Stadieneinteilung nach UICC 2018

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

Tabelle 4: Adenokarzinom des 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 (okkulter 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.

5.3.4 The Cancer Genome Atlas (TCGA)-Klassifikation

Aktuelle Studien unterteilen das Ösophaguskarzinom in drei molekulare Subtypen [23]:

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

Diese Subtypen haben bisher 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].

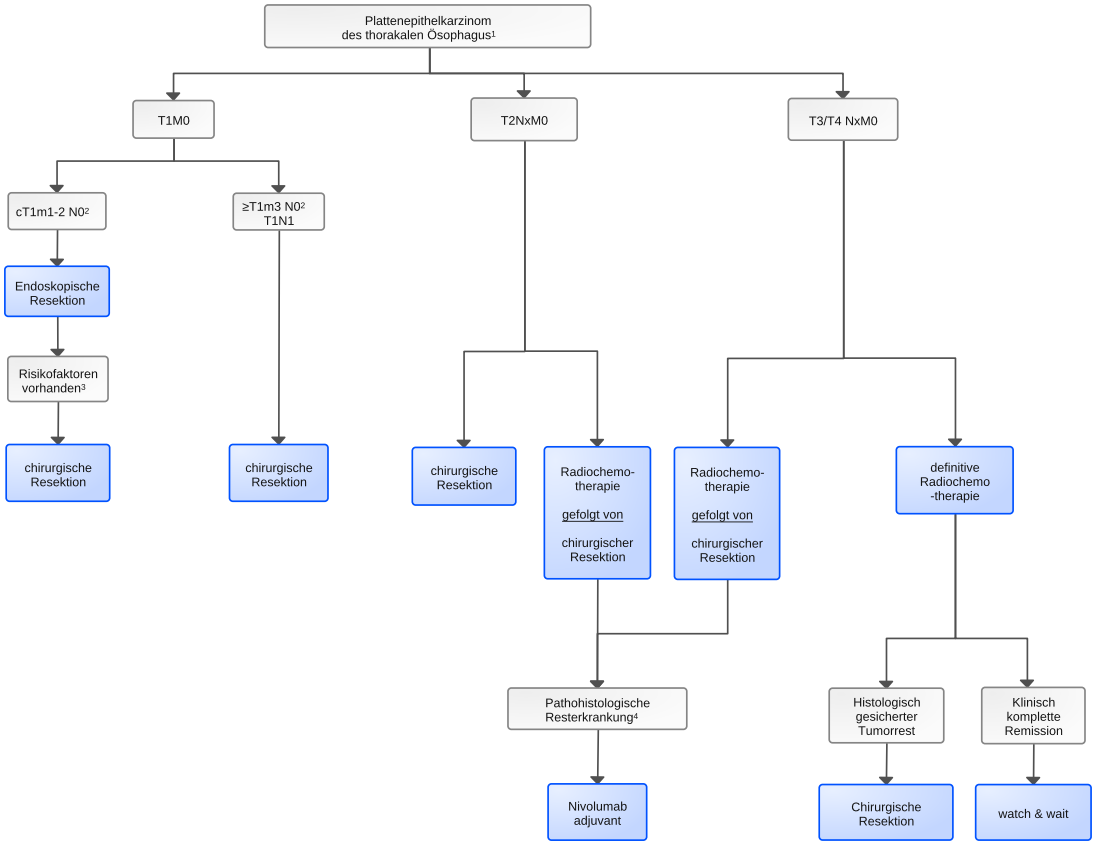
Viele Pat. sind bei Diagnosestellung in einem reduzierten Allgemeinzustand, schwere Mangelernährung ist besonders beim Plattenepithelkarzinom häufig. Aufgrund des hohen metabolischen Risikos sollten Pat. bereits vor der Operation ernährt werden, auch wenn die Operation deswegen verschoben werden muss.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

Mehr als 50% der Pat. mit einem Ösophaguskarzinom sind bei Diagnosestellung über 65 Jahre alt. Dennoch liegen weiterhin nur wenige Daten zur Therapie von Pat. über 70 Jahre vor. Aus älteren britischen Analysen ergibt sich der Hinweis, dass der Vorteil einer präoperativen Chemoradiotherapie gegenüber alleiniger Operation mit dem Alter abnimmt und für Pat. ab 65 Jahren nicht mehr signifikant ist. Eine randomisierte britische Studie (GO2-Studie) bei metastasierter Erkrankung belegt zumindest für ältere Pat. mit einem Adenokarzinom, dass eine primäre Dosisreduktion vs. Standarddosierung der Chemotherapie die Prognose nicht verschlechtert, dabei aber die Lebensqualität unter Therapie verbessert [60] (siehe Kapitel 6.1.4.1.2).

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 Plattenepithelkarzinome in Abbildung 5, für resektable Adenokarzinome in Abbildung 6, für metastasierte Tumoren in Abbildung 7 und Abbildung 8 bis 10 dargestellt.

Abbildung 5: Algorithmus für die Primärtherapie beim Plattenepithelkarzinom



Legende:

Therapie in kurativer Intention

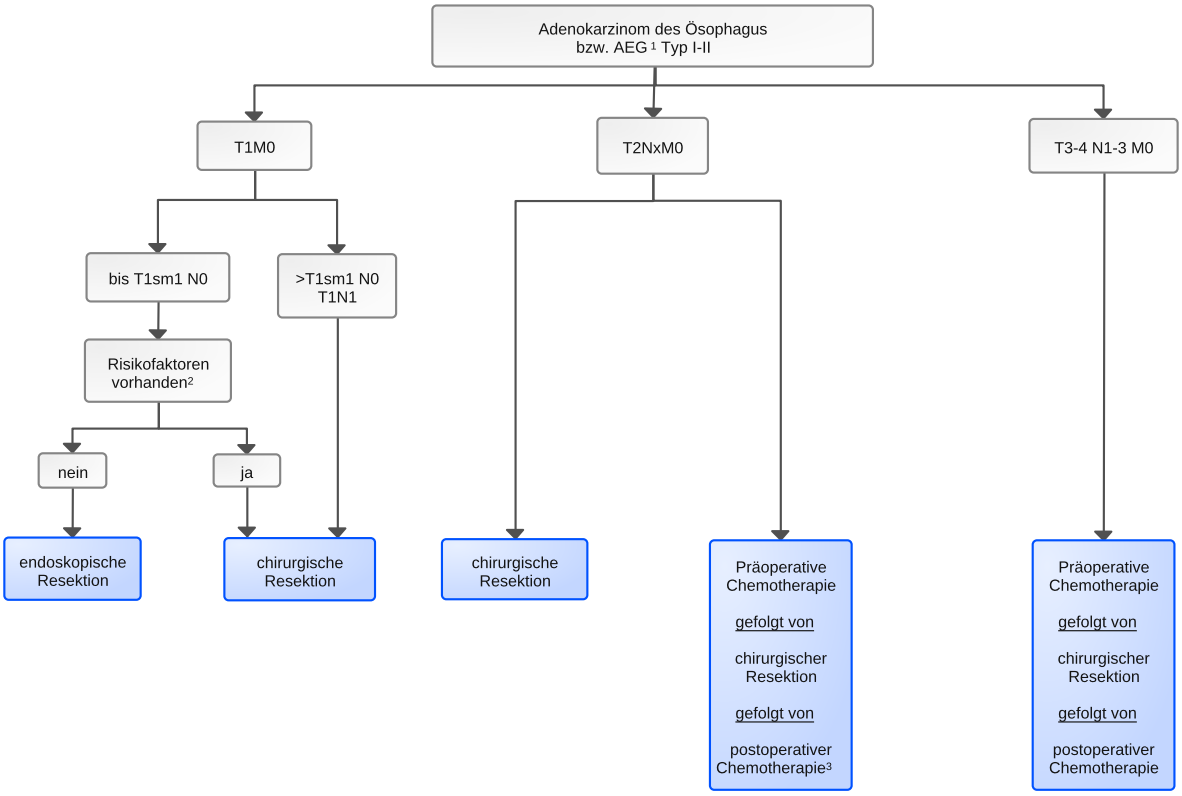
[1] Mehr als 16 cm hinter der Zahnreihe

[2] m=mukosal, sm=submukosal

[3] Risikofaktoren: Ulceration, L1, V1, G3, R1 basal, tiefe Submukosainfiltration

[4] R0-Resektion, wenn ypT ≥1 oder ypN ≥1

Abbildung 6: Algorithmus für die Primärtherapie beim Adenokarzinom des Ösophagus



Legende:
Therapie in kurativer Intention
[1] AEG: Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs
[2] Risikofaktoren: Ulceration, L1, V1, G3, R1 basal tiefe Submukosainfiltration, multifokale/nicht abtragbare Barrett-Läsionen
[3] Besonders kritische Indikationsstellung zur postoperativen Chemotherapie bei MSI-high-Adenokarzinomen

6.1.1 T1a N0 M0 (Frühkarzinome)

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 Adeno-Frühkarzinom für die Kategorie pT1 m1-sm1, 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) [24] 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 [25].

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 [25, 26].

Bei Pat. mit oberflächlicher Mukosainfiltration eines Plattenepithelkarzinom ohne Risikofaktoren (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 T1sm1-3 (Plattenepithelkarzinom) bzw. T1sm2-3 (Adenokarzinom) 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]. Bei Plattenepithelkarzinomen stellt auch die definitive Radiochemotherapie eine Alternative zur chirurgischen Resektion dar. Die Rate von Grad-III-Ösophagusstenosen nach ER und Radiochemotherapie beträgt um 6%. Einige Pat. benötigen wiederholte Dilatationen.

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 Barrett-Ösophagus 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 (Lokalisierte Tumoren)

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 ösophago-gastralen 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 Lymphknotendissektion 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 Pat. mit Karzinomen der Kategorie T1b unabhängig vom Lymphknotenbefall nicht belegt.

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

Bereits bei einem Tumor der Kategorie T2 kann, insbesondere bei hochgradigem V.a. oder Nachweis von Lymphknotenmetastasen, der Einsatz multimodaler Therapiekonzepte sinnvoll sein, wie sie im Folgenden für die T3/T4-Tumoren (siehe Kapitel 6.1.3) dargestellt werden. Die Empfehlung für ein solches Vorgehen sollte interdisziplinär diskutiert und Vor- und Nachteile mit den Pat. besprochen werden [27]. Jedenfalls wurden auch Pat. mit T2-Tumoren in die publizierten randomisierten Studien zur perioperativen Chemotherapie [28] und präoperativen Chemoradiotherapie [29] eingeschlossen. Ein signifikanter Überlebensvorteil war in dieser Untergruppe bisher nicht nachweisbar [30, 31].

Wenn eine präoperative Therapie durchgeführt wird, muss darauf geachtet werden, dass das Ziel der sekundären Tumorresektion nicht gefährdet wird. Eine Verschlechterung des Allgemeinzustandes muss frühzeitig erkannt und deren Ursache geklärt werden (Toxizität, Nicht-Ansprechen mit anhaltender oder zunehmender Symptomatik durch die Tumorerkrankung). Eine präoperative Chemotherapie sollte in diesen Fällen ggf. verkürzt, eine Mangelernährung präoperativ behandelt werden und – sofern Fernmetastasen ausgeschlossen wurden - die Operation vorgezogen werden.

6.1.3 T3-T4 M0 (Lokal fortgeschrittene Tumoren)

Sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinome des Ösophagus und AEG-Karzinome sollen ab einer Kategorie cT3 im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte behandelt werden. Für Plattenepithelkarzinome soll eine präoperative Chemoradiotherapie ergänzend zur kurativ intendierten Resektion durchgeführt werden. Pat. mit Adenokarzinom des Ösophagus oder ösophago-gastralen Übergangs (AEG) sollen eine perioperative Chemotherapie erhalten [111].

Eine präoperative Chemoradiotherapie zeigte in der CROSS Studie für beide histologischen Subgruppen einen Überlebensvorteil (medianes Gesamtüberleben 49 versus 24 Monate, HR 0,66, p=0.003), der allerdings nach Langzeitbeobachtung nur für die Gruppe der Plattenepithelkarzinome signifikant war [30]. In dieser randomisierten Studie wurden 368 Pat. (davon 75% mit einem Adenokarzinom) mittels präoperativer Chemoradiotherapie bis 41,4 Gy in Kombination mit wöchentlicher Gabe von Carboplatin und Paclitaxel plus nachfolgender Operation oder primärer Operation behandelt. Der positive Effekt der Chemoradiotherapie war für Pat. mit einem Plattenepithelkarzinom deutlicher (Überlebensrate nach 10 Jahren 46% vs. 23% HR 0,48, p=0,007), bestand aber auch für Pat. mit einem Adenokarzinom (Überlebensrate nach 10 Jahren 36% vs. 26%, HR 0,73; p=0,061). Die postoperativen Komplikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar [28]. In der Bewertung dieser Studie muss die hohe Pat.-selektion berücksichtigt werden. Es wurden nahezu ausschließlich Pat. mit Tumoren des distalen Ösophagus / AEG in bestem Allgemeinzustand (84% AZ Grad 0 nach WHO) aufgenommen und auch Pat. mit frühen Tumoren wurden eingeschlossen (17% Kategorie T1 oder T2). Weitere Studien haben gezeigt, dass auch bei Pat. mit sicher lokal fortgeschrittenen Karzinomen nach optimierter Strahlentherapie in Kombination mit Platin/Taxan-basierter Chemotherapie und Operation Überlebensraten nach 5 Jahren von über 40% möglich sind.

Nach präoperativer CRT und OP wird für Tumore, die R0 reseziert sind und bei denen keine pathologisch komplette Remission erzielt wurde, eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab über 12 Monate empfohlen. Diese Empfehlung basiert auf den Daten der internationalen Phase-III-Studie CheckMate 577. In dieser Studie wurden 794 Pat. nach Abschluss einer präoperativen Chemoradiotherapie und Erholung von der nachfolgenden Operation randomisiert in Placebo vs. Nivolumab über 1 Jahr [33]. Die Ergebnisse zeigen, dass die Immuntherapie gut durchführbar ist und die Lebensqualität der Pat. gegenüber Placebo nicht verschlechtert. Der primäre Endpunkt wurde mit einer signifikanten Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens erreicht (median von 11,0 auf 22,4 Monate, p=0,0003, HR 0,69 (CI 0,56-0,86)). Nivolumab reduzierte insbesondere die Rate an Fernrezidiven (29% vs. 39%). Pat. mit Karzinomen beider Histologien profitierten signifikant (HR 0,61 für Plattenepithelkarzinome, HR 0,75 für Adenokarzinome). Das Ergebnis unterschied sich nicht zwischen PD-L1-positiven (72% der Pat.) oder negativen Tumoren, wobei für die Beurteilung nur die Tumorzellen vor Chemoradiotherapie berücksichtigt wurden (PD-L1 TPS ≥ 1% oder <1%). Das DFS im Kontrollarm erscheint mit im Median 11 Monaten kurz.

Obwohl in der CheckMate-577-Studie bisher keine Daten zum Gesamtüberleben berichtet wurden, hat die Europäische Kommission im September 2021 eine Zulassung für die adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab für beide histologische Typen unabhängig vom PD-L1 Status in Europa erteilt. Auch die ASCO hat in einem Update ihrer Stellungnahme zum Ösophagus-/AEG-

Karzinom eine starke Empfehlung für die adjuvante Therapie mit Nivolumab nach CRT und OP gegeben, wenn im Resektat noch maligne Zellen nachweisbar waren [34].

Sollten Pat. mit Adenokarzinom nicht perioperativ mit FLOT, sondern präoperativ nach dem CROSS-Protokoll mit Chemoradiotherapie behandelt worden sein, gilt auch hier die Empfehlung der adjuvanten Therapie mit Nivolumab.

6.1.3.1 Lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom*

**siehe* Abbildung 5

Bei zervikalen (fast immer Plattenepithel-) Karzinomen des Ösophagus gilt eine definitive Chemoradiotherapie als Standardtherapie [41]. Nur wenige Zentren in Europa führen bei Tumoren dieser Lokalisation eine operative Resektion (in der Regel mit Laryngektomie) durch. Zu berücksichtigen ist, dass Resektionen bis an den oberen Ösophagussphinkter mit einer hohen Komplikationsrate und hoher postoperativer Morbidität wie Anschluckstörung, Aspirationsneigung und Rekurrensparese einhergehen, so dass bei hochsitzenden Ösophaguskarzinomen keine Operation erfolgen sollte.

Eine alleinige definitive Radiatio ohne Chemotherapie, eine präoperative Radiatio ohne Chemotherapie oder eine präoperative Chemotherapie wird beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus bislang nicht empfohlen [35]. Erste Daten aus einer japanischen Multicenterstudie (NEXT-Studie) deuten auf eine Verbesserung der Prognose durch eine präoperative Chemotherapie hin [73]. In dieser 3-armigen Studie wurden 2 Kurse Standardchemotherapie (Cisplatin/5-FU) mit 3 Kursen intensivierter Chemotherapie (Docetaxel/Cisplatin/5-FU) oder einer kombinierten Chemoradiotherapie (41,4 Gy + 2 Kurse Cisplatin / 5-FU) verglichen. Von 200 Pat. je Therapiegruppe hatten über 98% ein Plattenepithelkarzinom, etwa 1/3 der Kategorie cT1 und cT2. Das Gesamtüberleben wurde gegenüber Cisplatin / 5-FU nur durch die intensivierte Chemotherapie signifikant verbessert (Überlebensrate nach 3 Jahren 72% vs. 63%, HR 0,68 (0,50-0,92)), nicht jedoch durch die kombinierte CRT (Überlebensrate nach 3 Jahren 68% vs. 63%, HR 0,84 (0,63-1,12)). Lediglich hinsichtlich des histologischen Tumoransprechens war die CRT überlegen (pathologisch komplette Remission 37% mit CRT vs. 19% mit DCF vs. 2% mit CF). Die Rate postoperativer Komplikationen war in den Behandlungsgruppen nicht unterschiedlich. Die Ergebnisse der NEXT-Studie zeigen auch, dass sich erhöhte pCR-Raten, wie sie durch die kombinierte CRT erreicht werden können, nicht zwangsläufig in ein verlängertes Überleben übersetzen. In Europa ist die alleinige präoperative Chemotherapie von Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus jedoch kein Standard.

Hinweise aus asiatischen Studien und Meta-Analysen [36, 37], dass eine adjuvante Radiotherapie die lokale Tumorkontrolle und möglicherweise das Gesamtüberleben verbessern kann, sollten in Phase III-Studie mit „westlichen“ Pat. überprüft werden. Die adjuvante Radiotherapie (oder Chemoradiotherapie) stellt keinen Therapiestandard dar.

6.1.3.2 Lokal fortgeschrittenes Adenokarzinom des Ösophagus/AEG*

**siehe* Abbildung 6

6.1.3.2.1 Perioperative Therapie

Bei Pat. mit Adenokarzinomen des Ösophagus oder ösophago-gastralen Übergangs (AEG) der Kategorie ≥T3 oder N+ ist die perioperative Chemotherapie eine evidenzbasierte und gut etablierte Therapieoption und der Therapiestandard. Eine perioperative Chemotherapie bestehend

aus Taxan, Platinderivat und einem Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Docetaxel, FLOT) gilt aufgrund der Daten der FLOT-4 Studie bei Pat. mit lokal fortgeschrittenen AEG (≥cT2 und/oder cN+) als Standardtherapie. 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 Typ oder Lokalisation. Die Rate an perioperativen Komplikationen war in beiden Armen vergleichbar [28].

Für lokal fortgeschrittene gastroösophageale Übergangstumore (≥T2 und/oder ≥N1) stellte bislang auch eine neoadjuvante Chemoradiotherapie (CRT) mit Carboplatin/ Paclitaxel nach dem CROSS-Protokoll eine Therapieoption nach Leitlinienempfehlungen dar. Vergleichende Daten zwischen präoperativer Chemoradiotherapie und perioperativer Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen AEG konnten bis vor kurzem keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil durch die zusätzliche Strahlentherapie nachweisen. Daten der Phase-III-Studie Neo-AEGIS zeigen keinen Unterschied im Gesamtüberleben (Überlebensrate nach 3 Jahren 55% vs. 57%, HR 1,03 (0,77-1,38) zwischen einer inzwischen veralteten perioperativen Chemotherapie (90% der Pat. erhielten Epirubicin / Platin / Fluoropyrimidin) und einer präoperativen Chemoradiotherapie analog zur CROSS-Studie [74]. Etwa 80% der Pat. hatten ein AEG der Kategorie cT3.

Die ESOPEC Studie vergleicht als erste *Head-to-Head* Studie beide Therapiekonzepte für ösophageale Adenokarzinome: perioperative Chemotherapie mit FLOT versus neoadjuvante CRT nach CROSS. Erste Ergebnisse wurden auf dem ASCO 2024 präsentiert [111]. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Eingeschlossen wurden Pat. mit cT1N+ oder cT2-4a, cN0/+, cM0. Mit einem medianen Follow-up von 55 Monaten zeigte die Studie einen signifikanten Vorteil im medianen Gesamtüberleben von 66 Monaten mit FLOT gegenüber 37 Monaten mit CROSS (HR 0.70) und einer 3-Jahres Überlebensrate von 57,4% gegenüber 50,7% in der ITT-Population. Somit hatten die Pat., die mit FLOT behandelt worden waren, nach 3 Jahren ein um 30% niedrigeres Sterberisiko als diejenigen, die eine Chemoradiotherapie nach dem CROSS Protokoll erhalten hatten. Dieser Vorteil war für alle Subgruppen vorhanden, allerdings mit besonderem Effekt bei T3-4 (HR 0.70) und N+ Tumoren (HR 0,68). Das progressionsfreie 3-Jahresüberleben war in der ITT-Population ebenfalls signifikant für FLOT verbessert (51,6% vs. 35%; HR 0,66, p=0.001). Auch die Rate kompletter pathologischer Remissionen, definiert als ypT0, ypN0, war mit 16,8% unter FLOT gegenüber 10% mit CROSS klar zu Gunsten der neoadjuvanten Chemotherapie verbessert. Kritiker merken an, dass in der CROSS Gruppe die neoadjuvante Therapie nur bei 67,7% vollständig appliziert wurde (auch wenn 98% die geplanten 41,4Gy erhalten hatten), im Vergleich zu 87,3% kompletter Applikation der neoadjuvanten Therapie in der FLOT-Gruppe. Aufgrund der in der ESOPEC-Studie gezeigten Überlegenheit der perioperativen Chemotherapie gegenüber der Chemoradiotherapie gilt FLOT als Standardtherapie beim lokal fortgeschrittenen AEG-Tumor. Ein Vergleich mit der neoadjuvanten Chemoradiotherapie nach CROSS, gefolgt von einer konsolidierenden Immuntherapie mit Nivolumab nach CheckMate 577 bei R0 Resektion ohne pCR, existiert nicht.

Ob eine Kombination beider Therapieformen einen zusätzlichen Nutzen bringt, ist die Fragestellung der AIO-RACE-Studie. Verglichen wird der aktuelle Standard einer perioperativen Chemotherapie mit FLOT mit einer Induktionschemotherapie mit 2 Zyklen FLOT gefolgt von Chemoradiotherapie (5-FU/Oxaliplatin). Primärer Endpunkt ist das krankheitsfreie Überleben (DFS). Die Rekrutierung wurde kürzlich abgeschlossen.

Die Vermutung, dass eine perioperative Chemotherapie bei Pat. mit Siegelringkarzinomen oder mikrosatelliten-instabilen (MSI-H) Adenokarzinomen nicht wirksam sein könnte, ist nach jüngeren Analysen nicht gerechtfertigt [32]. Auch für Pat. mit Siegelringkarzinomen oder MSI-H/ dMMR ist eine perioperative Therapie mit FLOT wirksam.

6.1.3.2.2 Stellenwert der anti-HER2 gerichteten perioperativen Therapie

Die am längsten etablierte molekulare Zielstruktur beim Magenkarzinom/AEG ist das HER2-Onkogen. Bis zu 30% der Adenokarzinome des Magens und der Speiseröhre weisen eine HER2-Positivität auf. Die Ergänzung der Chemotherapie durch die HER2-gerichtete Behandlung mit Trastuzumab verbessert das Gesamtüberleben bei Pat. mit fortgeschrittenen HER2-positivem Magenkrebs und AEG [82]. Die Therapie lokal fortgeschrittener Adenokarzinome ist weiterhin unabhängig vom HER2-Status. Die Rolle der HER2-gerichteten Therapie bei resektabler Erkrankung im perioperativen Setting ist noch nicht abschließend geklärt, jedoch zeigen aktuelle Studien eine Wirksamkeitssteigerung durch den zusätzlichen perioperativen Einsatz von anti-HER2 gerichteter Therapie.

In der Phase-II-Studie PETRARCA wurde die Wirksamkeit der zusätzlichen HER2-gerichteten Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab zu perioperativem FLOT untersucht [39] Die pCR-Raten waren bei denjenigen Pat., die eine HER2-gerichtete Therapie perioperativ erhielten, signifikant höher (35% vs. 12%, p=0,02), die R0-Resektionsraten in beiden Gruppen waren vergleichbar (93% vs. 90%). Das verbesserte lokale Ansprechen übersetzte sich in eine signifikant längere Krankheitsfreiheit und ein tendenziell besseres Gesamtüberleben mit anti-HER2 gerichteter Therapie. Allerdings wurde die Studie vorzeitig abgebrochen und die Fallzahl war gering.

Im Rahmen der dreiarmigen Phase-II-Studie INNOVATION erhielten Pat. mit resektablem HER2-positiven Magenkarzinom oder AEG entweder eine alleinige perioperative Chemotherapie, Chemotherapie plus Trastuzumab oder Chemotherapie mit dualer anti-HER2-gerichteter Therapie mit Trastuzumab und Pertuzumab. Der primäre Endpunkt, die pathologische Hauptansprechrate (definiert als < 10% vitaler Resttumorzellen) konnte für die Kombination aus Chemotherapie plus Trastuzumab und Pertuzumab nicht erreicht werden. Jedoch zeigte sich im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie ein signifikanter Vorteil für die Hinzunahme von Trastuzumab (pathologische Hauptansprechrate 37% vs. 23%, p=0,099) und nicht für die duale Inhibition mit Trastuzumab und Pertuzumab (26% vs. 23%, p=0,378). Dies könnte an der stärkeren Toxizität der dualen Inhibition liegen, die vermehrt zu Dosisreduktion der begleitenden Chemotherapie führte [114]. Die Follow-Up-Daten zum Überleben sind noch ausstehend.

Trotz der sich abzeichnenden Wirksamkeitssteigerung durch zusätzliche anti-HER2 gerichtete Therapien gibt es derzeit keine Empfehlung für eine anti-HER2 gerichtete Therapie im Rahmen der perioperativen Therapie bei Magenkarzinomen und AEG. Daher sollten HER2-gerichtete Therapien in der perioperativen Behandlung von AEG-Tumoren derzeit nur innerhalb klinischer Studien eingesetzt werden.

6.1.3.2.3 Stellenwert der peri/prä-operativen I-O-Therapie bei dMMR/MSI-H AEG-Tumoren

Bei Mikrosatelliten-instabilen lokalisierten AEG-Tumoren bestehen auf der Grundlage retrospektiver Datenanalysen Zweifel an der Wirksamkeit einer perioperativen Chemotherapie [120]. Aktuelle Daten aus der DANTE-Studie zeigen allerdings, dass mittels FLOT-Chemotherapie auch bei AEG-Tumoren vom MSI-Subtyp komplette und subtotale Tumorremissionen erreicht werden können [120, 72]. Somit bleibt nach aktuellem Stand auch für MSI-AEG Tumore eine perioperative Chemotherapie mit dem FLOT-Schema indiziert, wenn eine Tumorverkleinerung erreicht werden soll. Mehrere Studien zeigen aber, dass die Hinzunahme eines Immuncheckpoint-Inhibitors zur neoadjuvanten Therapie beim Status der defizienten DNA Mismatch Repair / Mikrosatelliteninstabilität zu deutlich besseren Remissionsraten führt [119, 122]. Daneben ist in explorativen Subgruppenanalysen auch das ereignisfreie und das Gesamtüberleben deutlich verbessert, wenn bei MSI-high AEG-Tumoren die perioperative Chemotherapie durch einen Immuncheck-

point-Inhibitor ergänzt wird [123]. Die FFCD-NEONIPIGA Phase-2 Studie zeigt eine hohe histopathologische Remissionsrate nach 12 Wochen Therapie mit Nivolumab + Ipilimumab ohne Chemotherapie bei resektablen MSI-Karzinomen [121] Die Daten bedürfen zwar der Validierung in größeren und unabhängigen Kohorten. Trotzdem sollte schon heute die präoperative Immuntherapie – Stand heute am ehesten in Kombination mit FLOT-Chemotherapie wie in den randomisierten und kontrollierten Studien Dante, Keynote-585 und Matterhorn hinsichtlich der Sicherheit und Effizienz geprüft - bei gesichertem MSI-high-Status unabhängig vom Zulassungsstatus der Medikamente erwogen werden. Noch besser sind Pat. in Studien einzuschließen, die eine prä-/perioperative Immuntherapie anwenden.

6.1.3.2.4 Adjuvante Therapie nach fehlender präoperativer Therapie

Pat. mit einem lokal fortgeschrittenen AEG-Karzinom, die eine Resektion ohne Vorbehandlung erhalten haben (z.B. durch fehlerhaft niedrig eingeschätztes Tumorstadium vor Chirurgie), kann eine adjuvante Therapie bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko wie z.B. bei ausgedehntem Lymphknotenbefall (pN2-3) durchgeführt werden. Es ist derzeit unklar, ob eine adjuvante Chemo- oder Chemoradiotherapie bevorzugt werden sollte. Nach Daten einer asiatischen Phase III-Studie führt die kombinierte Chemoradiotherapie (45 Gy + Cisplatin/Capecitabin) allerdings im Vergleich zu einer alleinigen Kombinations-Chemotherapie (Cisplatin/Capecitabin) nicht zu einer (weiteren) Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens (ARTIST2-Studie) [40].

Nach R1-Resektionen wird aufgrund des hohen Risikos für ein Lokalrezidiv eine adjuvante Chemoradiotherapie empfohlen [9, 36, 37]. Alternativ ist nach einer R+- Resektion und Z.n. neoadjuvanter Chemoradiotherapie auch die adjuvante Gabe von Nivolumab vom label erfasst (wenn auch nicht in der CM-577 eingeschlossen) und kann eine Alternative zur häufig nicht favorisierten Radiatio in dem vulnerablen Gebiet der Anastomose sein [116, 117, 118].

6.1.3.2.5 Lokal inoperable Adenokarzinome des Ösophagus/AEG

Bei Pat. mit einem Adenokarzinom des Ösophagus, die funktionell nicht operabel oder deren Tumoren technisch nicht resektabel sind, scheinen mit der definitiven Chemoradiotherapie vergleichbare Ergebnisse wie beim Plattenepithelkarzinom erzielen zu können.

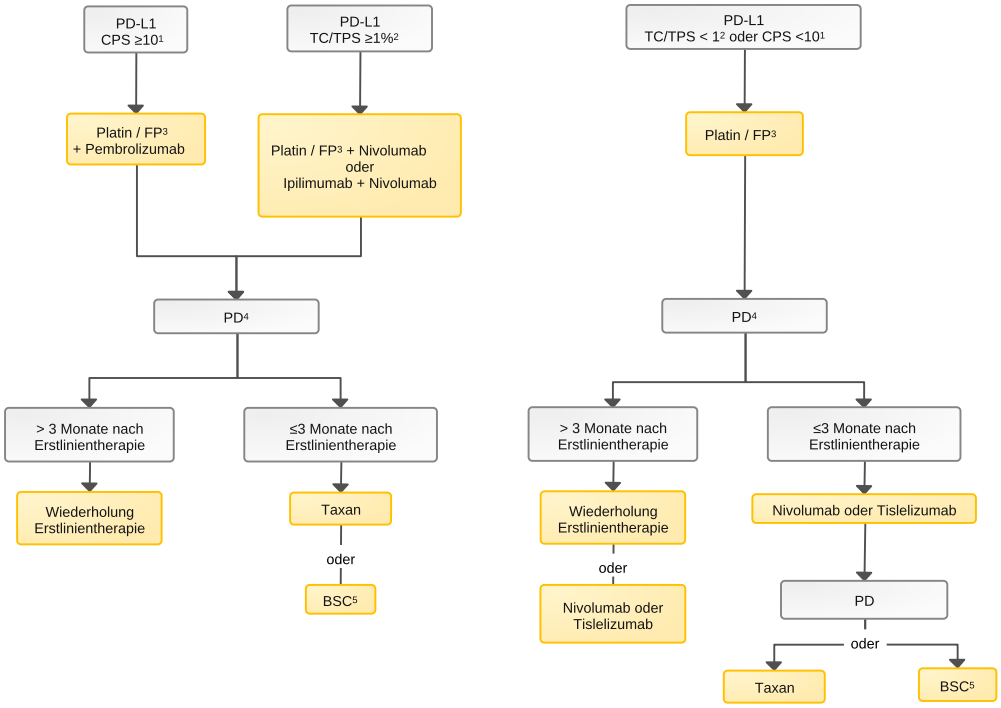
Für eine definitive Chemoradiotherapie ist eine Strahlendosis von 50,4 Gy anzustreben. Höhere Dosen verbessern nach reifen Daten einer niederländischen Phase III Studie (ARTDECO) weder beim Plattenepithel- noch beim Adenokarzinom die lokale Tumorkontrolle oder das Gesamtüberleben [42]. Hinsichtlich der Chemotherapie innerhalb der kombinierten Chemoradiotherapie spricht die Datenlage für eine Kombination aus Platin und Fluoropyrimidin oder Carboplatin und Paclitaxel [43]. 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 [44]. Die in der präoperativen Therapie gut belegte Kombination aus Radiotherapie plus Carboplatin und Paclitaxel ist offenbar auch für die definitive Chemoradiotherapie geeignet [43], ohne dass Daten vergleichender Studien vorliegen. Die Durchführbarkeit in Kombination mit 50,4 Gy scheint besser möglich als mit Cisplatin und FU. Die Hinzunahme von Cetuximab ergab in mehreren Studien keine Steigerung der Effektivität oder sogar negative Effekte [45, 46, 47].

6.1.4 Stadium IV (Metastasierte Tumoren)

6.1.4.1 Medikamentöse Tumortherapie

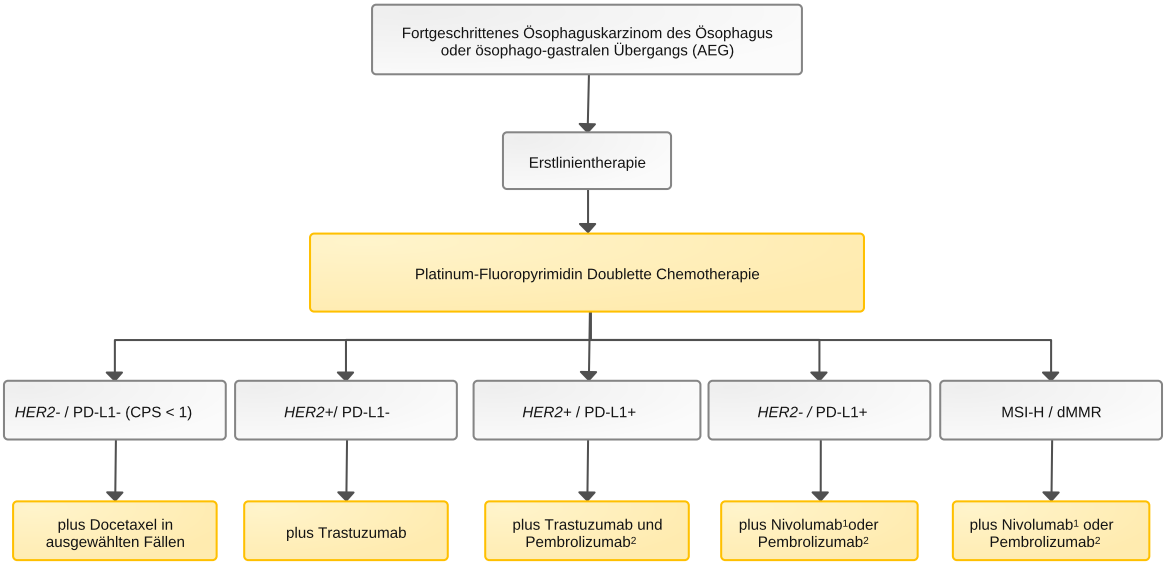
Die Therapie metastasierter Ösophagus-/AEG-Karzinome ist palliativ. An erster Stelle steht die systemische Therapie, ggf. ergänzt durch lokale Therapiemaßnahmen. Ein Algorithmus für das metastasierte Plattenepithelkarzinom ist in Abbildung 7 und für das metastasierte Adenokarzinom in Abbildungen 8 -10 dargestellt.

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



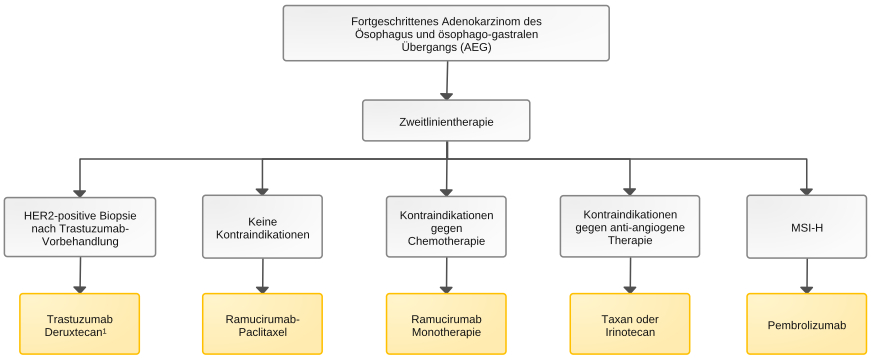
Legende:
Therapie in nicht-kurativer Intention
[1] *Kombinierter Score aus Tumorzellen und Immunzellinfiltrat*
[2] *Gibt das Verhältnis der PD-L1-positiv gefärbten Tumorzellen bezogen auf alle vitalen Tumorzellen (%) an*
[3] *Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil + Folinsäure oder Capecitabin)*
[4] *progrediente Erkrankung*
[5] *best supportive care*

Abbildung 8: Algorithmus für die Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Ösophagus/AEG



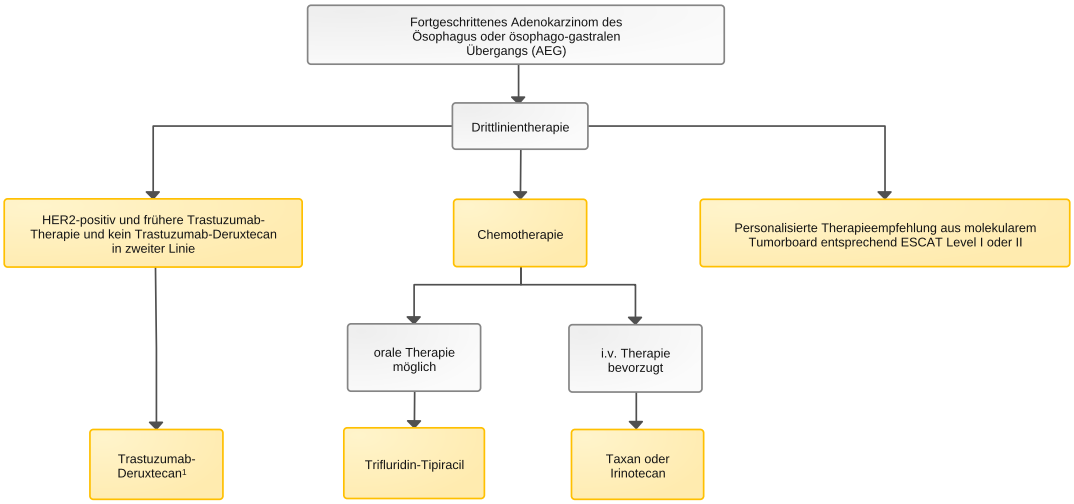
Legende:
: Therapie in nicht-kurativer Intention
[1] Nivolumab ist in Europa zugelassen bei PD-L1 CPS ≥ 5 entsprechend Checkmate-649-Studie;
[2] Pembrolizumab ist in Europa zugelassen bei Adenokarzinomen des Ösophagus bei PD-L1 CPS ≥ 10 entsprechend Keynote-590-Studie und bei HER2 negativen und HER2 positiven Adenokarzinomen des Magens und ösophago-gastralen Übergangs bei PD-L1 CPS ≥ 1 entsprechend Keynote-859-Studie und Keynote 811-Studie.

Abbildung 9: Algorithmus für die Zweitlinientherapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Ösophagus/AEG



Legende:
Therapie in nicht-kurativer Intention
[1] Da Tumoren ihre HER2-Überexpression nach Trastuzumab-Versagen verlieren können, ist eine erneute Überprüfung des aktuellen HER2-Status anhand einer frischen Biopsie vor T-DXd-Therapie in der Zweitlinie zu empfehlen

Abbildung 10: Algorithmus für die Drittlinientherapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Ösophagus/AEG



Legende:
Therapie in nicht-kurativer Intention
[1] Gemäß der Destiny Gastric01-Studie ist bei T-DXd-Therapie in der Drittlinie eine erneute Überprüfung des HER2-Status nicht zwingend notwendig

6.1.4.1.1 Chemotherapie des Plattenepithelkarzinoms

Für die Planung der Chemotherapie sind der Allgemeinzustand der Pat. und die vorliegenden Komorbiditäten, die Pat.-präferenz sowie die Toxizität der geplanten Therapie zu berücksichtigen. Eine Resektion des Primärtumors führt in der metastasierten Situation zu keiner Verbesserung der Prognose [41].

Bei einem TPS < 1 gilt eine Kombinations-Chemotherapie aus Cisplatin und 5-FU als Standard. Eine Hinzunahme von EGFR- Antikörpern (Panitumumab) verbessert das Ansprechen nicht [51]. Bei PD-L1 positiven Tumoren kann eine Kombination aus Chemotherapie und Checkpoint-Inhibitor oder eine alleinige Immuntherapie mit einer dualen Checkpoint-Inhibition erfolgen.

Wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, kann statt Cisplatin/FU die vermutlich gleich wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden. Wegen der häufig vorliegenden Dysphagie wird Capecitabin an Stelle von 5-FU beim Ösophaguskarzinom eher selten eingesetzt.

6.1.4.1.1.1 Erstlinientherapie

In der Phase III-Studie KEYNOTE-590 [48] konnte gezeigt werden, dass die Kombination aus Chemotherapie und Immuncheckpoint-Blockade die Ergebnisse der Erstlinientherapie verbessert. In dieser Studie wurden überwiegend (73%, n=548) Pat. mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus behandelt. Es ergab sich ein signifikanter Vorteil im Gesamtüberleben für die Gruppe der Pat. mit hoher PD-L1 Expression (CPS ≥ 10) des Tumors, die zu Cisplatin und 5-FU noch Pembrolizumab erhalten hatten (HR 0,57; CI 0,43-0,75). In Subgruppenanalysen profitierten insbesondere Pat. mit PD-L1-positiven Plattenepithelkarzinomen. Für die Gruppe der Pat. mit Adenokarzinomen (Ösophagus n=110, AEG n=91) fiel der Vorteil geringer aus (HR 0,74 (CI 0,54-1,02)). Dennoch wurde die kombinierte Chemo-Immuntherapie (Platin + Fluoropyrimidin + Pembrolizumab) für Pat. mit SCC oder AC des Ösophagus und hoher PD-L1-Expression (CPS ≥10) im September 2020 in Europa zugelassen.

Eine zweite Phase III-Studie (CheckMate 648) liegt für die Erstlinientherapie metastasierter Plattenepithelkarzinome vor [49]. In diese dreiarmige Studie wurden insgesamt fast 1000 Pat. randomisiert in die 3 Behandlungsgruppen Chemotherapie (Cisplatin + 5-FU), Chemotherapie + Nivolumab (240mg alle 2 Wochen) oder Nivolumab + Ipilimumab (1mg/kg alle 6 Wochen). Als gemeinsame primäre Endpunkte wurden OS und PFS für Pat. mit PD-L1 positiven Tumoren festgelegt. Abweichend von den anderen Studien des oberen GI-Traktes wurden in dieser Studie jedoch nur die Tumorzellen für den PD-L1-Status ausgewertet (TC ≥1%). Die primären Endpunkte wurden in beiden experimentellen Armen erreicht. Mit Chemotherapie + Nivolumab war das OS signifikant gegenüber alleiniger Chemotherapie verbessert (median 15,4 vs. 9,1 Mo, HR 0,54 (CI 0,37-0,80), p<0,001). Auch mit doppelter Checkpointblockade war das OS signifikant besser als mit Chemotherapie (median 13,7 vs. 9,1 Mo, HR 0,64 (CI 0,46-0,90), p=0,001). Allerdings kreuzten sich hier die Kaplan-Meier Kurven zu Beginn, was bedeutet, dass ein Teil der Pat. durch die alleinige Immuntherapie einen Nachteil hatte.

Eine dritte Phase III-Studie belegt die Wirksamkeit einer Immuntherapie in Kombination mit Chemotherapie in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms (RATIONALE-306). In dieser weltweit durchgeführten Studie wurden etwa 650 Pat. randomisiert in Chemotherapie + Placebo (Platin / 5-FU oder Platin / Paclitaxel) vs. Chemotherapie + dem PD-1 Inhibitor Tislelizumab. Tislelizumab ist ein humanisierter IgG4 mAb mit hoher Affinität und Bindungsspezifität gegen PD-1. Das Gesamtüberleben war in der Gruppe mit Tislelizumab signifikant verbessert (mOS 17,2 vs. 10,6 Monate, HR 0,66 (0,54-0,80), pˇ0,0001) [89]. Der Vorteil war für Pat. mit einem PD-L1 score ≥10% und für alle Pat. (primärer Endpunkt) signifikant. Anders als in den o.g. Studien wurde hier allerdings nicht die Anzahl der positiven Zellen, sondern die Fläche mit positiven Tumorzellen bewertet (TAP-Score). Die Studie bestätigt also die o.g. Daten zu Nivolumab und Pembrolizumab. Sie zeigt darüber hinaus, dass auch eine Chemotherapie aus Platin + Taxan durch die zusätzliche Immuntherapie verbessert wird. Ein Antrag auf Zulassungserweiterung für Tislelizumab in dieser Indikation ist bei der EMA eingereicht.

6.1.4.1.1.2 Zweitlinientherapie

Aufgrund der Daten der ATTRACTION -3 und der RATIONALE 302 Studie sind sowohl Nivolumab also auch Tislelizumab beim fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach Vorbehandlung mit einer Kombination aus einem Platinderivat und einem Fluoropyrimidin für die Zweitlinientherapie in Europa zugelassen, wenn zuvor kein Checkpointinhibitor eingesetzt worden ist.

In die Phase III-Studie (ATTRACTION-3) wurden Pat. mit fortgeschrittenem oder rezidiviertem Plattenepithelkarzinom nach Therapie mit Platin/Fluoropyrimidin in Chemotherapie (Paclitaxel oder Docetaxel) versus den PD-1 Inhibitor Nivolumab (240 mg fixe Dosis) randomisiert [56]. Etwa die Hälfte der Pat. 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 Pat. Nach 4 Monaten wiesen in beiden Armen nur 30% der Pat. keine Tumorprogression auf. Die Studie war prinzipiell auch für „westliche Pat.“ geöffnet. Tatsächlich wurden jedoch nahezu ausschließlich (96%) Pat. aus Asien eingeschlossen.

Eine zweite Phase III-Studie (RATIONALE 302) wurde mit dem PD-1 Inhibitor Tislelizumab durchgeführt [112]. Tislelizumab verlängerte das Gesamtüberleben (OS) bei Pat. mit Ösophaguskarzinom um 2,3 Monate im Vergleich zur Chemotherapie nach investigators choice (Doxcetaxel, Paclitaxel, Irinotecan) um im median 8,6 Monate versus 6,3 Monate (p=0,0001) und reduzierte das Sterberisiko um 30%. Bei PD-L1-positiven Pat. (TAP ≥ 5) verlängerte Tislelizumab das mediane OS um 3,5 Monate und reduzierte das Sterberisiko um 46%. Neben dem Ansprechen

(20,3% vs 9,8%) war auch die Ansprechdauer mit 3,1 Monaten länger unter Tislelizumab (7,1 Monate) im Vergleich zur Chemotherapie (4,0 Monate).

Die Abbruchrate aufgrund von behandlungsbedingten unerwünschten Ereignissen war mit 6,7% unter Tislelizumab niedriger als unter der Chemotherapie (13,8%). In der RATIONALE 302-Studie lag der Anteil nicht-asiatischer Pat. bei 21%. Tislelizumab ist seit 2023 in der Zweitlinientherapie nach Platin-Vorbehandlung unabhängig von der PD-L1 Expression in Europa zugelassen.

Eine Übersicht der Zulassung von Immun-Checkpoint-Inhibitoren beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus ist im Anhang dargestellt.

6.1.4.1.1.3 Drittlinientherapie

Ältere Phase-II-Studien weisen auf eine Wirksamkeit von Taxanen, Platinderivaten oder Irinotecan in der Drittlinientherapie hin [57]. Es gibt aber für diese Therapiesituation keine spezifischen Zulassungen. Therapieentscheidungen müssen daher individuell getroffen und supportive Maßnahmen unbedingt in die Behandlung einbezogen werden.

6.1.4.1.2 Chemotherapie des Adenokarzinoms des Ösophagus/AEG

Studien bei fortgeschrittenen Adenokarzinomen (AC) im oberen GI-Trakt haben in der Regel Pat. mit AC von Magen, ösophago-gastralem Übergang und Ösophagus eingeschlossen. In den meisten Studien überwiegen Pat. mit Magenkarzinom. Trotz der unterschiedlichen Biologie der AC in den genannten Lokalisationen unterscheidet sich die Systemtherapie bei metastasierter Erkrankung nicht. Für die fortgeschrittene Erkrankung wurde daher in der Folge der Text aus der Onkopedia-Leitlinie Magenkarzinom übernommen. Textpassagen, die sich ausschließlich auf AC des Magens beziehen, werden in dieser Leitlinie nicht zitiert.

6.1.4.1.3 Erstlinien-Chemotherapie, zielgerichtete Therapie und Immuntherapie

6.1.4.1.3.1 Chemotherapie

Abbildung 8 zeigt den Algorithmus für die Erstlinienchemotherapie. Standard beim fortgeschrittenen Magen-/AEG-Karzinom ist eine Platin–Fluoropyrimidin-Doublette. Oxaliplatin und Cisplatin sind vergleichbar wirksam, mit Vorteilen hinsichtlich des Nebenwirkungsprofils für Oxaliplatin. Dies kann gerade bei älteren Pat. (>65 Jahre) zu tendenziell besserer Wirksamkeit beitragen. Fluoropyrimidine können als Infusion (5-FU) oder oral (Capecitabine oder S-1) verabreicht werden. Orale Fluoropyrimidine sind vergleichbar wirksam wie infundiertes 5-FU. Capecitabin ist in Kombination mit einem Platinderivat zugelassen und wurde sowohl mit Cis- als auch mit Oxaliplatin bei Europäern geprüft. S-1 ist in Japan als Standard etabliert und in Europa für die palliative Ersttherapie in Kombination mit Cisplatin zugelassen [60]. Infundiertes 5-FU sollte bei Dysphagie oder anderen Ernährungsproblemen gegenüber oralen Medikamenten bevorzugt werden. Bei älteren oder gebrechlichen Pat. unterstützen Ergebnis der Phase III GO2-Studie die von Beginn an Dosis-reduzierte Anwendung von Oxaliplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie auf 80% oder 60% der Standarddosis, womit weniger Nebenwirkungen bei vergleichbarer Wirksamkeit erzielt werden konnten [53].

Die Hinzunahme von Docetaxel zur einer Platin-Fluoropyrimidin Kombination (dreiwöchentliches DCF-Schema) verbesserte die radiologische Ansprechraterate und verlängerte die Gesamtüberlebensdauer in einer älteren Phase III-Studie, führte aber gleichzeitig zu signifikant verstärkten Nebenwirkungen [59]. Weitere Phase II-Studien untersuchten modifizierte Docetaxel/Platin/Fluoropyrimidin-Tripletten. Eine jüngst präsentierte aber noch nicht voll publizierte französische Investigator-initiierte Phase-III-Studie zeigte für eine Platin-Fluoropyrimidin-Docetaxel-Triplette

(modifiziertes FLOT, genannt TFOX) gegenüber der Doublette FOLFOX ein signifikant verlängertes progressionsfreies Überleben und ein signifikant verlängertes Gesamtüberleben. Das mediane Gesamtüberleben wurde von 12 auf 15 Monate verbessert (HR 0,76 95% KI 0,62-0,93; p=0,008) [115]. Zu beachten ist, dass alle Pat. Docetaxel-unvorbehandelt waren und dass diese Effekte bei Pat. jenseits des 65. Lebensjahres, bei Pat. mit einem ECOG-Performancestatus schlechter als 0 sowie bei Karzinomen vom intestinalen Typ nach Lauren nicht beobachtbar waren. Die Toxizitätsrate fand sich in zahlreichen Kategorien (hämatologisch, gastrointestinal, neurologisch) erhöht mit mFLOT/TFOX. Dennoch war die Zeit bis zur Verschlechterung der Lebensqualität in der mFLOT/T-FOX Gruppe signifikant verlängert. Bei erhöhter Toxizität und unsicheren Effekten auf das Gesamtüberleben lässt sich daher keine generelle Empfehlung für eine Erstlinientherapie mit Docetaxel-Platin-Fluoropyrimidin aussprechen. mFLOT/TFOX Triplet Chemotherapie ist ein individuell nutzbares Schema für Pat. mit hohem Remissionsdruck, Docetaxel-unvorbehandelt und ohne Option auf Biomarker-gestützte zielgerichtete oder Immun-Therapie. Standard bleibt eine Platin-Fluoropyrimidin-Doublette.

Irinotecan–5-FU wurde mit Cisplatin–5-FU und mit Epirubicin-Cisplatin-Capecitabin in randomisierten Phase III Studien verglichen und zeigte vergleichbare Überlebenszeiten bei kontrollierbaren Nebenwirkungen [52]. Irinotecan–5-FU kann deshalb entsprechend der wissenschaftlichen Evidenz als eine Behandlungsalternative zu Platin-Fluoropyrimidin-Doubletten angesehen werden, auch wenn Irinotecan beim Magen- und Ösophaguskarzinom keine Zulassung in Europa hat.

6.1.4.1.3.2 HER2-positives Magenkarzinom/AEG

HER2-Positivität wird beim Magenkarzinom definiert als Vorliegen einer Proteinexpression mit Immunhistochemie-Score [IHC] 3+ oder IHC 2+ und gleichzeitig Genamplifikation bei in-situ-Hybridisierung [ISH] HER2/CEP17 Ratio ≥2.0. Die HER2-Diagnostik soll qualitätskontrolliert erfolgen [71, 77]. Trastuzumab soll zu Chemotherapie bei Pat. mit HER2-positivem fortgeschrittenem Magenkarzinom hinzugefügt werden [72]. Die Empfehlung basiert auf den Daten der Phase-III ToGA-Studie, welche eine höhere Ansprechrate und ein verlängertes Überleben für Trastuzumab-Cisplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie versus Chemotherapie alleine bei oben genannten Selektionskriterien zeigte; die zusätzlichen Trastuzumab-Nebenwirkungen sind gering und kontrollierbar [82]. Kombinationen von Trastuzumab und Oxaliplatin plus Fluoropyrimidin führen zu vergleichbaren Ergebnissen wie das historische Cisplatin-haltige ToGA-Regime [54, 83].

Auf der Basis der randomisierten Phase-III-Studie Keynote-811 [124] hat die EMA im September 2023 die Kombination von Pembrolizumab plus Trastuzumab und Chemotherapie als Erstlinientherapie für HER2-positive fortgeschrittene Magen- oder ösophago-gastrale (GEJ) Adenokarzinome mit einer PD-L1-Expression von CPS ≥ 1 zugelassen (Abbildung 6). 698 Pat. mit HER-2 positiven fortgeschrittenen Karzinomen des Magens oder ösophago-gastralen Übergangs wurden zwischen Platin, Fluoropyrimidin, Trastuzumab mit Pembrolizumab oder Placebo randomisiert. Bei den 85% der Pat., deren Tumoren eine PD-L1 Überexpression zeigte (PD-L1 CPS ≥1) war das progressionsfreie Überleben im Pembrolizumab-Arm signifikant verlängert (HR 0,70; 95% CI 0,58-0,85). Auch der ko-primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde erreicht. Das Finale OS-Ergebnis wird zum ESMO 2024 erwartet. Pat. mit PD-L1 negativen Tumoren hatten keinen Vorteil durch die Hinzunahme vom Pembrolizumab. Bei HER2 und PD-L1-positiven Tumoren sollte Pembrolizumab daher nun zur Chemo-Trastuzumab-Kombination hinzugefügt werden

6.1.4.1.3.3 Immuntherapie

Die Phase III CheckMate 649 Studie untersuchte die Hinzunahme von Nivolumab zu Chemotherapie (Capecitabin–Oxaliplatin oder 5-FU/Folinsäure–Oxaliplatin) bei Pat. mit nicht vorbehandeltem Magen-, ösophago-gastralem Übergangs- oder ösophagealem Adenokarzinom [50]. Die Studie umfasste Pat. unabhängig vom Tumor-PD-L1-Status; die dualen primären Endpunkte

waren das Gesamtüberleben und das Progressions-freie Überleben. Ca. 60% der Studienpopulation hatten Tumoren mit einem PD-L1 CPS ≥ 5. Nivolumab plus Chemotherapie erbrachte eine signifikante Verbesserung gegenüber alleiniger Chemotherapie im Gesamtüberleben (14,4 vs 11,1 Monate, HR 0,71 [98,4% KI 0,59–0,86]; p<0,0001) und im Progressions-freien Überleben (7,7 vs. 6,0 Monate, HR 0,68 [98% KI 0,56–0,81]; p<0,0001) bei Pat. mit einem PD-L1 CPS ≥ 5.

Auch in der asiatischen Phase II/III-Studie ATTRACTION-4 wurde mit Nivolumab und Erstlinien-Chemotherapie eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien Überlebens gezeigt, bei allerdings nicht nachweisbarer Verbesserung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu alleiniger Chemo-Erstlinientherapie. Der Grund für den fehlenden Überlebensvorteils (>17 Monate in beiden Armen) ist wahrscheinlich, dass viele Pat. Post-Progressions-Therapien einschließlich Immuntherapie jenseits der ersten Therapielinie erhielten [84].

Die multinationale randomisierte Phase-III-Studie KEYNOTE-859 schloss 1589 Pat. mit fortgeschrittenem inkurablem Magen-/AEG-Karzinom ein [76]. Die Pat. erhielten entweder Platin-Fluoropyrimidin und Pembrolizumab oder dieselbe Chemotherapie und Placebo alle 3 Wochen i.v. Das Gesamtüberleben war zu Gunsten der Pembrolizumab-Gruppe verlängert (HR 0,78 [95% KI 0,70-0,87], p<0,0001). Der Effekt war vor allem in der Subgruppe mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 ausgeprägt (HR 0,64), während die Wirksamkeit bei CPS < 10 geringer war (HR 0,86) [76]. Die Ergebnisse ergänzen damit die positiven Studiendaten der Phase-III-Studie KEYNOTE-590, die zu einer EU-Zulassung von Pembrolizumab in Kombination mit Platin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie bei Adenokarzinomen des Ösophagus und ösophagogastralen Übergangs führte [48].

Auch zu zwei in Europa beim AEG derzeit noch nicht zugelassenen Immuncheckpoint PD1-Inhibitoren wurden positive Phase-III-Studiendaten präsentiert: Sintilimab in Kombination mit Oxaliplatin und Capecitabin verbesserte das Gesamtüberleben in der Phase-III ORIENT-16-Studie [78].

Tislelizumab verlängerte in der Phase-III-Rationale-305-Studie das Gesamtüberleben in Kombination mit Platin-Fluoropyrimidin oder Platin-Investigator-Choice-Chemotherapie bei Pat. mit einem positiven PD-L1-Score. Dieser wurde nach einem bisher international nicht etablierten Scoring-System (sog. Tumor Area Proportion, TAP) evaluiert [79].

6.1.4.1.3.3.1 Mikrosatelliten-instabile Tumore

Aufgrund der überzeugenden Effektivität von PD-1/PD-L1-Inhibitoren bei Karzinomen mit DNA-Mismatch-Repair-Defizienz (Mikrosatelliten-instabiler Typ), soll allen Pat. mit MSI-high diagnostizierten Magenkarzinomen oder Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs bereits first-line einer der zugelassenen PD-1-Immuncheckpointinhibitoren verabreicht werden. Die Subgruppenanalysen sind in allen Zulassungs-relevanten Studien (CheckMate-649, Keynote-859) und auch in den Studien, die nicht zur Zulassung herangezogen werden konnten (u.a. Keynote-062) überzeugend positiv für die Verabreichung eines Immuncheckpointinhibitors plus Chemotherapie. Ob in dieser Situation generell auf die zusätzliche Gabe von Chemotherapie verzichtet werden kann, ist nach aktueller Datenlage unsicher und sollte in Studien geprüft werden.

6.1.4.1.3.3.2 Claudin 18.2

Daten aus der multinationalen Phase-III Spotlight-Studie zeigen, dass bei Pat. mit fortgeschrittenem irresektablem Magenkarzinom/AEG und einer Tumor-Claudin18.2-Expression in ≥ 75% der Tumorzellen (bis 38% der Tumore), Zolbetuximab, ein chimärer monoklonaler, gegen Claudin18.2-gerichteter IgG1-Antikörper in Kombination mit FOLFOX-Chemotherapie das Gesamtüberleben verlängert (median 18,23 vs. 15,54 Monate, HR 0,750, p=0,0053) [113]. Die Hauptnebenwirkungen von Zolbetuximab sind akute Übelkeit und Erbrechen, vor allem im Zuge der ersten Anwendungen [99]. Eine antiemetische Dreifachprophylaxe, bestehend aus 5-HT3 Rezeptorantagonist (RA), NK1-RA und Dexamethason, sollte daher vor der Verabreichung ange-

wendet werden. Eine Infusionsdauer von 2-4 Stunden kann ebenfalls die Inzidenz von Nausea und Emesis senken.

Die Ergebnisse der Spotlight-Studie werden in weiten Teilen durch die multinationale Phase-III-GLOW-Studie bestätigt, in welcher die Chemotherapie-Doublette als Kontrolltherapie bzw. Kombinationspartner für Zolbetuximab zur Anwendung kam [86].

Die Zulassung von Zolbetuximab bei Pat. mit Claudin 18.2-positiven metastasierten und bislang nicht behandelten Karzinomen des Magens/AEG durch die europäische Zulassungsbehörde wird in Kürze erwartet. Ein positives CHMP-Votum durch die EMA wurde am 26.7.2024 erteilt.

6.1.4.1.4 Zweit- und Drittlinientherapie

6.1.4.1.4.1 Chemotherapie und anti-angiogene Therapie beim Adenokarzinom des Ösophagus/AEG

Abbildungen 9 und 10 zeigen den Algorithmus für Zweit- und Drittlinientherapie für Pat. mit fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus/AEG, entsprechend der Vorgehensweise beim Magenkarzinom. Die Evidenz-basierten Chemotherapie-Optionen in dieser Situation sind Paclitaxel, Docetaxel und Irinotecan, die vergleichbare Wirksamkeit bei unterschiedlichen substanztypischen Toxizitäten aufweisen. Irinotecan kann bevorzugt bei vorbestehender Neuropathie eingesetzt werden, auch wenn weiterhin keine EU-Zulassung besteht. 5-FU/Folinsäure–Irinotecan (FOLFIRI) wird ebenfalls gelegentlich verwendet, die wissenschaftliche Evidenz dafür ist aber begrenzt. Ramucirumab plus Paclitaxel ist die empfohlene Standardtherapie in der zweiten Therapielinie und ist in der EU zugelassen. Die Hinzunahme des anti-vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor-Rezeptor-2 (VEGFR-2) Antikörpers Ramucirumab zu Paclitaxel erhöht die Tumoransprechrate und verlängert das progressionsfreie und das Gesamtüberleben entsprechend der Ergebnisse der Phase III-RAINBOW-Studie [87]. Bereits in der Phase III REGARD-Studie zeigte Ramucirumab-Monotherapie bei allerdings niedriger radiologischer Ansprechrate eine verlängerte Überlebenszeit gegenüber Placebo [88].

6.1.4.1.4.2 Immuntherapie

In der Phase-III-Studie KEYNOTE-061 zeigte eine Pembrolizumab-Monotherapie kein verlängertes Gesamtüberleben im Vergleich zu Chemotherapie [89]. Eine explorative Subgruppenanalyse erkannte allerdings einen sehr deutlichen Benefit für die anti-PD-1-Immuntherapie bei Pat. mit MSI-H Magenkarzinomen und AEG [90]. Deshalb ist die PD-1-Inhibition bei fortgeschrittenen MSI-Karzinomen spätestens in der zweiten Behandlungslinie zu empfehlen. Pembrolizumab hat auf der Grundlage der Keynote-061- und der Keynote-158-Studie [91] eine europäische Zulassung in dieser Indikation. Auch andere Biomarker, insbesondere EBV und Tumormutationslast, werden als prädiktive Faktoren für eine Wirksamkeit von PD-1-Immuncheckpointinhibitoren diskutiert [92- 94].

Die Evidenz reicht aber bislang für eine positive Empfehlung zur Immuntherapie bei Vorliegen dieser Biomarker nicht aus.

6.1.4.1.4.3 Her2-gerichtete Therapie

Studien, welche in der zweiten Behandlungslinie Trastuzumab, Lapatinib und Trastuzumab-Emtansin bei Pat. mit HER2-positiven Karzinomen untersuchten, fielen negativ aus [55,95-98].

Diese Medikamente sollen daher beim Adenokarzinom des Ösophagus/AEG, entsprechend dem Magenkarzinom, außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden. Eine randomisierte Phase II-Studie zeigte für das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Trastuzumab-Deruxtecan (T-DXd) im Vergleich zu einer Standard-Chemotherapie bei Pat. mit vorbehandeltem HER2-positivem fort-

geschrittenem Magenkarzinom eine Verbesserung der Tumoransprechrate und des Gesamtüberlebens [85].

Voraussetzung für den Einschluss in die Destiny-Gastric01-Studie waren mindestens zwei vorherige Therapielinien, vorherige Behandlung mit einem Platin-Derivat, einem Fluoropyrimidin und Trastuzumab sowie vormals bestätigte HER2-Positivität. Die Studie wurde ausschließlich in Ostasien rekrutiert. Die Ergebnisse der Destiny-GC-01 wurden in weiten Teilen in der nicht-randomisierten Phase-II-Destiny-Gastric02-Studie bestätigt, die nicht-asiatische Pat. in der zweiten Therapielinie einschloss. Obligat war eine Platin-Fluoropyrimidin-Trastuzumab-Vorbehandlung und eine bestätigte HER2-Positivität des Tumors in einer aktuellen Re-Biopsie, bevor die T-DXd Therapie initiiert wurde [80]. Die EU-Zulassung sieht folgendes Einsatzgebiet von T-DXd vor: Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Pat. mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des ösophago-gastralen Übergangs, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

Wir empfehlen, entsprechend der klassisch etablierten HER2-Diagnostik-Kriterien den Her2-Status vor Therapie mit T-DXd zu überprüfen, insbesondere wenn ein Einsatz in der zweiten Therapielinie vorgesehen ist, wo eine valide Alternative mit Paclitaxel-Ramucirumab zur Verfügung steht. Grundlage dieser Empfehlung sind die Einschlusskriterien der Destiny-Gastric02-Studie und die Kenntnis, dass bei ca. 30% der Magenkarzinome/AEG ein Verlust des HER2-Status während Erstlinientherapie mit Trastuzumab eintritt [97].

Es gibt erste Hinweise zur Wirksamkeit von T-DXd bei niedriger HER2-Expression [81]. Diese sind bislang aber nicht ausreichend, um einen Einsatz zu empfehlen.

6.1.4.1.4.4 Drittlinientherapie beim Adenokarzinom des Ösophagus

In der Behandlung von Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom/AEG in der dritten Linie und darüber hinaus besteht die beste Evidenz für Trifluridin–Tipiracil (FTD/TPI) basierend auf der Phase III TAGS-Studie. Das mediane Gesamtüberleben mit FTD/TPI versus Placebo war in der Gesamtgruppe, in der Drittlinien- und in der Viertlinienkohorte signifikant verbessert [58].

Bei Durchführbarkeit einer oralen Therapie sollte daher Trifluridin–Tipiracil (FTD/TPI) zur Anwendung kommen, alternativ bei Präferenz für eine i.v. Therapie kann Irinotecan oder ein Taxan gegeben werden, wenn nicht bereits in einer früheren Therapielinie verwendet. Wie oben dargestellt, ist T-DXd eine sehr wirksame Drittlinientherapie bei HER2-positiven Karzinomen nach Trastuzumab-Vorbehandlung. Nivolumab erwies sich ebenfalls als wirksam; die Daten der ATTRACTION-3 Studie wurden aber ausschließlich bei asiatischen Pat. gewonnen [56], so dass Nivolumab in der dritten Behandlungslinie bei Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom/AEG keine Zulassung der EMA hat und daher nicht empfohlen werden kann.

Nach Empfehlung eines molekularen Tumorboards kann in begründeten Fällen auch eine nicht zugelassene Therapieoption zu bevorzugen sein, insbesondere dann, wenn der Empfehlung ein Evidenzgrad entsprechend ESMO Scale for Clinical Actionability of Molecular Targets (ESCAT) Level I oder II zugrunde gelegt werden kann [99].

6.1.4.2 Supportive Therapie und Ernährung

Es wird empfohlen, bei allen Pat. mit fortgeschrittenem Ösophagus-/AEG-Karzinom ein Ernährungs- und Symptomscreening mit geeigneten Instrumenten regelmäßig durchzuführen und entsprechende unterstützende Therapien daraus abzuleiten. Eine Studie aus China zeigte, dass die frühe Integration einer supportiv-palliativen Unterstützung effektiv ist und legt einen Überlebensvorteil bei Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom nahe [101].

Gewichtsverlust ist ein multifaktorielles Phänomen und kann auf eine Obstruktion der Verdauungswege, Malabsorption oder Hypermetabolismus zurückzuführen sein. In klinischen Datensätzen zeigt sich, dass Gewichtsverlust von ≥10% vor Chemotherapie oder ≥3% während des ersten Zyklus einer Chemotherapie mit reduzierten Überlebenszeiten verbunden ist [102]. Auch eine Veränderung der Körperzusammensetzung mit Reduktion der Muskelqualität erwies sich bei Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom/AEG als prognostisch ungünstig [103]. Mit dem modifizierten Glasgow Prognostic Score (Serum CRP und Albumin) lässt sich das Ausmaß der Sarkopenie und die Prognose der Pat. mit fortgeschrittenem Magenkarzinom/AEG einschätzen [104]. Daraus lässt sich ableiten, dass bei allen Pat. mit fortgeschrittenem Ösophagus-/AEG-Karzinom ein Screening zum Ernährungszustand durchgeführt werden sollte (zum Beispiel mittels Nutritional Risk Screening, NRS) [105] und bei Hinweisen auf Ernährungsmangel eine fachgerechte ernährungsmedizinische Beratung und Mitbetreuung angeboten werden sollte.

Dysphagie bei AC des Ösophagus oder des ösophago-gastralen Übergangs kann mittels Strahlentherapie oder Insertion eines Stents gebessert werden [106]. Einzeldosis-Brachytherapie ist an einigen Zentren die bevorzugte Option und führt zu einer länger anhaltenden Symptomkontrolle und weniger Komplikationen als eine Stent-Einlage. Stenting wird bei schwerer Dysphagie benötigt und insbesondere bei Pat. mit limitierter Lebenserwartung, da die Effekte des Stents unmittelbar eintreten, während sich die dysphagischen Beschwerden bei Strahlentherapie erst nach ca. 4-6 Wochen verbessern [107]. Wenn Strahlentherapie oder ein Stent nicht in Betracht kommen, kann eine enterale Ernährung mittels naso-gastrischer, naso-jejunaler oder perkutan gelegter Ernährungssonde Erleichterung verschaffen [108]. Die Indikation zur parenteralen Ernährung folgt den allgemein anerkannten Leitlinien.

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 Submukosadissektion (ESD) [26]. 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 (oral, aboral und zirkumferentiell).

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: abdomino-thorakale subtotale Ösophagektomie mit Schlauchmagenhochzug und hoch-intrathorakaler Anastomose (ggf. bei Erweiterung nach oral bei totaler Ösophagektomie mit zervikaler Anastomose).
- AEG Typ II: abdomino-thorakale Ösophagektomie mit Schlauchmagenhochzug vs. transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusteilresektion, dann Rekonstruktion nach Roux-Y (derzeit Vergleich der Techniken in der deutsch-niederländischen Phase III-Studie, CARDIA-Studie).
- 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 sowie die Rekonstruktion sollten minimal-invasiv oder in Kombination mit offenen Techniken (Hybrid-Technik) ausgeführt werden, wenn keine Kontraindikationen hierfür vorliegen [9]

Das Ausmaß der Lymphadenektomie orientiert sich an der Tumorlokalisation. Es werden cervikale, thorakale und abdominale Lymphknoten-Felder unterschieden. Die Zweifeld-Lymphadenektomie (= abdominell und thorakal) 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 [61, 62].

Die Operation sollte an einem spezialisierten Zentrum (*high-volume* Zentrum) durchgeführt werden [63, 64], weil durch die höhere chirurgische und perioperative Expertise *(„failure to rescue“)* die perioperative Letalität verringert und die Langzeitprognose der Pat. verbessert wird. Für die Zertifizierung als Ösophaguszentrum nach DKG werden mindestens 20 Resektionen von Ösophaguskarzinomen pro Jahr gefordert. Eine Vorgabe des gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) definiert seit Anfang 2022 als Mindestmenge für ein Zentrum, das künftig Ösophaguskarzinome operieren darf, eine Zahl von mindestens 26 onkologischen Ösophagektomien pro Jahr.

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 Chemoradiotherapie empfohlen werden [36, 37].

6.2.1.3 Metastasenresektion

Aktuell gibt es keinen evidenzbasierten Nutzen für die palliative Resektion von Primärtumor oder Metastasen eines Ösophagus-/AEG-Karzinoms bei Vorliegen eines Stadium IV. Eine Resektion soll daher nicht durchgeführt werden. Wenn während der kurativ intendierten Operation Metastasen entdeckt werden, die (ohne Risiko) vollständig resektabel sind, können diese im Einzelfall reseziert werden. Gemäß der deutschen perioperativen AIO FLOT-3 Studie hatten Pat. mit gutem Ansprechen auf 6-8 Zyklen intensiver Chemotherapie (wie FLOT) nach Resektion der Restmetastasen ein besseres 5 Jahres-Überleben als Pat. mit ausgedehnterer Metastasierung [100]. Pat. mit einer synchronen limitierten Metastasierung bzw. Peritonealkarzinose sollten daher an einem *high-volume-Zentrum* vorgestellt werden, um eine sekundäre Resektabilität zu überprüfen. Erste Ergebnisse der prospektiv randomisierten Phase-III-Studie RENAISSANCE / FLOT-5 wurden auf dem ASCO 2024 vorgestellt [65]. Diese Studie evaluierte, ob eine Induktionschemotherapie plus Metastasektomie im Vergleich zur Fortführung der palliativen Chemo-

therapie ohne Operation die Prognose bei limitierter Metastasierung eines AEG oder Adenokarzinom des Magens verbessert. Verglichen wurde eine Erstlinientherapie nach allgemeinem Therapiestandard (SOC) vs. 4 Zyklen neoadjuvante Chemotherapie mit FLOT gefolgt von chirurgischer Resektion von Primärtumor und Metastasen. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben (OS) in der ITT-Population. Nach der Rekrutierung von 183 Pat. (141 Pat. wurden randomisiert) aufgrund der langsamen Rekrutierungsrate gestoppt. 20% der eingeschlossenen Pat. hatten nur retroperitoneale Lymphknotenmetastasen (RPLN), 58% nur Organmetastasen und 22% hatten beides. Im OP-Arm (=Arm A) (ITT) wurde bei 91% der Pat. ein chirurgischer Eingriff durchgeführt, und die R0-Resektionsrate (primär) betrug 82%. Die 30-Tage- und 90-Tage-Sterblichkeit in der chirurgischen Population betrug 3% bzw. 8%. Mindestens 4 zusätzliche Zyklen einer Chemotherapie nach der Operation oder nach der Randomisierung wurden bei 42% der Pat. in Arm A gegenüber 71% der Pat. in Arm B (Arm mit alleiniger Chemotherapie) durchgeführt. Der primäre Endpunkt Gesamtüberleben wurde aufgrund der erhöhten Frühsterblichkeit im Operationsarm nicht erreicht, was zu sich kreuzenden Überlebenskurven bei ca. 24 Monaten führte. Subgruppenanalysen zeigen, dass Pat. mit ausschließlich retroperitonealen Lymphknotenmetastasen am meisten vom chirurgischen Ansatz zu profitieren scheinen (medianes OS 30 vs. 17 Monate; 3-Jahres-Überlebensrate 45% vs. 19%). Pat., die nicht auf die Chemotherapie ansprachen (medianes OS 13 vs. 22 Monate), oder Pat. mit Peritonealkarzinose (medianes OS 12 vs. 19 Monate) hingegen hatten einen nachteiligen Effekt. Die RENAISSANCE/FLOT-5-Studie zeigt als erste prospektive Studie zu dieser Fragestellung, dass Pat. mit limitiert metastasierter Erkrankung ein günstiges Überleben haben, das jedoch unabhängig von der chirurgischen Therapie ist. Die Ergebnisse dieser Studie legen nahe, dass mit Ausnahme von Pat. mit retroperitonealer Lymphknotenmetastasierung von einem multimodalen Vorgehen mit Resektion abgesehen werden sollten. Pat. mit rein lymphogener Metastasierung kann, nach Ansprechen auf eine Systemtherapie, eine Resektion von Primarius und Lymphknotenmetastasen im Individualkonzept angeboten werden. Die S3-Leitlinien [9] geben folgende konsensbasierte Empfehlung: Bei einer limitierten Metastasierung kann in ausgewählten Fällen, mit Konsens im Tumorboard nach erfolgter medikamentöser Therapie mit Remission, eine Resektion des Primarius mit Resektion oder Ablation von Metastasen erfolgen, sofern alle Tumormanifestationen komplett entfernt werden können.

6.2.2 Strahlentherapie

6.2.2.1 Neo-/adjuvante Chemoradiotherapie

Eine neoadjuvante Chemoradiotherapie ist Standard für lokal-fortgeschrittene (Kategorie cT3/T4) Plattenepithelkarzinome 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) [66] oder Cisplatin (30mg/m^2) und Docetaxel (60mg/m^2) etabliert, neben dem ursprünglichen Standard Cisplatin und 5-Fluorouracil alle 3 bis 4 Wochen.

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

Bei Pat. mit R1-Resektion legen retrospektive Studien nahe, dass eine adjuvante Chemoradiotherapie eine Verbesserung des Überlebens bewirken kann [67]. Nach durchgeführter neoadjuvanter Chemoradiotherapie sollte im Falle eines inkompletten Ansprechens die Komplettierung der Therapie mit adjuvantem Nivolumab analog Checkmate-577 erfolgen. Es besteht gemäß Label auch bei R+ resezierten Tumoren nach neoadjuvanter Radiochemotherapie die Option der

adjuvanten Nivolumab Gabe, was als Alternative zu einer Radiatio der Anastomose berücksichtigt werden sollte.

Hierbei sollte die Strahlenchemotherapie wie bei der definitiven Chemoradiotherapie durchgeführt werden. Das klinische Zielvolumen umfasst Resttumor (wenn vorhanden), die Anastomosen und die befallenen Lymphknotenstationen. Zur Optimierung der Schonung umgebender Normalgewebe, insbesondere von Herz und Lunge, sollte eine intensitätsmodulierte Strahlentherapie verwendet werden [68].

6.2.2.2 Definitive Chemoradiotherapie

Bei hochsitzenden (zervikalen) Ösophaguskarzinomen ist zur Vermeidung der häufigen postoperativen Komplikationen wie Schluckstörungen und Aspirationsneigung und von mutilierenden Eingriffen (Laryngektomie] eine definitive Chemoradiotherapie die Methode der ersten Wahl. Sie führt zu Langzeitüberlebensraten von 17-55 % [69, 70]. Sie zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen einer alleinigen Strahlentherapie überlegen, die beim Ösophaguskarzinom deswegen nur in palliativer Intention eingesetzt wird.

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

Ergebnisse einer randomisierten Phase III-Studie aus den Niederlanden (ARTDECO-Studie) zeigten mit einer Gesamtstrahlendosis oberhalb von 50,4 Gray bei Pat. 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 ≥ 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 Dosiseskalationsarm jeweils deutlich besser als erwartet. In dieser Studie hatten 62% der Pat. ein Plattenepithel- und 38% ein Adenokarzinom [42]. Die Vollpublikation der Studie belegt die hohe Qualität der Studiendurchführung und –auswertung. Entsprechend sollte eine Gesamtdosis von 50,4 Gy als Standard für die definitive Chemostrahlentherapie intrathorakler Ösophaguskarzinome bei simultaner Chemotherapie mit Carboplatin/Paclitaxel angesehen werden. Bei einer Tumorlokalisation im zervikalen Ösophagus werden in Übereinstimmung mit den Empfehlungen der aktuellen NCCN-Guideline zum Ösophaguskarzinom in der Version 4.2024 höhere Gesamtdosen bis 66 Gy in konventioneller Fraktionierung mit 1,8 Gy pro Fraktion nach monoinstitutionellen Behandlungsserien empfohlen. Die größeren randomisierten Studien verwendeten zum Vergleich der neoadjuvanten Chemoradiotherapie + nachfolgende Operation mit einer definitiven Chemoradiotherapie ohne Operation beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus Gesamtstrahlendosen von 60-66 Gy in konventioneller Fraktionierung bei simultaner Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU oder anderen Cisplatin-haltigen Kombinationen [38]. Signifikante Unterschiede im Gesamtüberleben wurden zwischen den Behandlungsarmen nicht beobachtet. Die exploratorische Analyse der FFCD 9102-Studie zeigte beim Vergleich der konventionell bis 66 Gy mit den hypofraktioniert bis 45 Gy behandelten Pat. eine Dosis-Effekt-Beziehung [109]. Daher werden bei simultaner Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU Gesamtstrahlendosen von 50-60 Gy als therapeutischer Korridor bei der definitiven Chemoradiotherapie empfohlen. Falls eine Salvage-Operation in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und der Tumorausbreitung als Option für Pat. möglich erscheint, sollte jedoch die Gesamtdosis bei der Strahlentherapie nach den Daten der FREGAT-Gruppe [110] auf 50-55 Gy in konventioneller Fraktionierung mit 1,8–2,0 Gy pro Fraktion begrenzt werden, da bei höheren Gesamtdosen der präoperativen Bestrahlung ein Ansteigen der postoperativen Komplikationen beobachtet wurde.

Die früher am häufigsten in Kombination mit Radiotherapie eingesetzte Chemotherapie war Cisplatin und 5-FU [11], mittlerweile gilt eine kombinierte Chemoradiotherapie mit FOLFOX als gleichwertig [44]. Die definitive Chemoradiotherapie unter Einsatz von Carboplatin/Paclitaxel oder Cisplatin/Paclitaxel ist bei niedriger Toxizität und vergleichbaren Langzeittherapieergebnissen ebenfalls eine Option erster Wahl. Randomisierte Studien zum Vergleich von Effektivität und Toxizität der Kombination von Cisplatin/5-FU mit Carboplatin/Paclitaxel sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht publiziert.

6.2.3 Medikamentöse Tumortherapie

6.2.3.1 Palliative Chemotherapie

Diese ist Therapie der Wahl bei metastasierten Tumoren oder in Ausnahmefällen eine Option zur symptomatischen Behandlung bei Pat. mit lokal fortgeschrittenen Ösophagus-/AEG-Karzinomen, bei denen weder einer Resektion noch eine Strahlentherapie durchgeführt werden kann [72].

6.2.3.2 Medikamentöse Tumortherapie - Substanzen

6.2.3.2.1 5-Fluorouracil

5-Fluorouracil kommt in fast in allen Formen der medikamentösen Tumortherapie von Pat. mit Ösophaguskarzinomen vor. Die Wirksamkeit wird durch Kombination mit Folinsäure gesteigert. Eine Alternative ist die orale Therapie mit Capecitabin, siehe Kapitel 6.2.3.2.2. Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. Pat. mit funktionell relevanten Polymorphismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschl. Neutropenie und neutropenischem Fieber. Vor einer 5-FU haltigen Chemotherapie muss eine Mutation in den vier wichtigsten Gen-Loci der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ausgeschlossen werden.

6.2.3.2.2 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 Pat. in den Zulassungsstudien auftreten, sind Diarrhoe und Hand-Fuß-Syndrom (sehr selten für S1). Vor einer Capecitabin- oder S1-haltigen Chemotherapie muss eine Mutation in den vier wichtigsten Gen-Loci der Dihydropyrimidin-Dehydrogenase (DPD) ausgeschlossen werden.

6.2.3.2.3 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.

6.2.3.2.4 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.

6.2.3.2.5 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 Pat. in den Zulassungsstudien auftraten, sind Diarrhoe, Übelkeit/ Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber. Die Substanz kann als Monotherapie wöchentlich, zwei- oder dreiwöchentlich appliziert werden.

6.2.3.2.6 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%).

6.2.3.2.7 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 Pat. 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.

6.2.3.2.8 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.

6.2.3.2.9 Pembrolizumab

Pembrolizumab ist ein monoklonaler anti-PD-1 Antikörper und gehört zur Substanzklasse der Immuncheckpoint-Inhibitoren. In der Phase III-Studie KEYNOTE-590 [48] zur Erstlinientherapie des metastasierten Ösophaguskarzinoms führte Pembrolizumab + Chemotherapie gegenüber Chemotherapie zu einer signifikanten Steigerung der Ansprechrate, zur Verlängerung der progressionsfreien und der Gesamtüberlebenszeit sowie zur Steigerung der Überlebensrate nach 2 Jahren. Pembrolizumab ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des ösophago-gastralen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) sowie als Monotherapie zur Behandlung von Magenkarzinomen mit MSI-H oder mit einer dMMR nach mindestens einer Vortherapie angezeigt. Charakteristische Nebenwirkungen unter Pembrolizumab sind immunvermittelt, insbesondere Autoimmunphänomene. Häufigere Nebenwirkungen sind Hypothyreose/Hyperthyreose, Appetitlosigkeit, Fatigue, Diarrhoe, Übelkeit, Hautausschlag und Asthenie.

6.2.3.2.10 Ramucirumab

Ramucirumab ist ein VEGF-Rezeptor2-Antikörper, der die Neoangiogenese hemmt. In Kombination mit Paclitaxel führt Ramucirumab gegenüber einer Paclitaxel-Monotherapie zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate. Bei Pat., 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 Pat. in der Monotherapie mit Ramucirumab auftrat, war eine arterielle Hypertonie. Häufigere Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie waren Fatigue (12%), Neuropathie (8%) und abdominelle Schmerzen (6%).

6.2.3.2.11 Tislelizumab

Tislelizumab ist ein humanisierter IgG4 mAb mit hoher Affinität und Bindungsspezifität gegen PD-1 der spezifisch entwickelt wurde, um die Bindung an FcγR auf Makrophagen zu minimieren. Die Bindungsfläche von Tislelizumab an PD-1 überschneidet sich weitgehend mit der von PD-L1, was zu einer vollständigen Blockade der PD-1/PD-L1-Interaktion (>99%) führt.

Tislelizumab verlängerte in der Phase-III-Rationale-305-Studie (Adenokarzinome) und in der Phase III-Rationale-306 Studie (Plattenepithelkarzinome) das Gesamtüberleben in Kombination mit Platin-Fluoropyrimidin oder Platin-Investigator-Choice-Chemotherapie [75]. Der Effekt war bei Pat. mit Adenokarzinom (RATIONALE 305) abhängig von einem positiven PD-L1 Score, während er bei Pat. mit Plattenepithelkarzinom (RATIONALE 306) unabhängig von der PD-L1 Expression war. Diese Expression wurde nach einem bisher international nicht etablierten Scoring-System (sog. Tumor Area Proportion, TAP Score) evaluiert. Rationale-305 [79] und 306 [75] unterstützen die Gesamtbewertung, dass PD-1-Immuncheckpoint inhibitoren die Wirksamkeit von Chemotherapie (abhängig von der PD-L1 Expression) verbessern können.

6.2.3.2.12 Trastuzumab

Trastuzumab ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch mit dem HER2/neu-Rezeptor interferiert und für die Behandlung von Pat. 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.

6.2.3.2.13 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd)

Trastuzumab-Deruxtecan ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat, das einen humanisierten monoklonalen Anti-HER2-IgG1-Antikörper (mAb) mit der gleichen Aminosäuresequenz wie Trastuzumab enthält, welcher über einen Tetrapeptid-basierten spaltbaren Linker kovalent an DXd, ein Exatecan-Derivat und Topoisomerase-I-Inhibitor, gebunden ist. An jedes Antikörpermolekül sind ungefähr 8 DXd-Moleküle gebunden. T-DXd wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Pat. mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des ösophago-gastralen Übergangs, die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben. Pat., die mit T-DXd behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert entweder immunhistochemisch (IHC) durch einen Score von 3+ oder durch ein Genkopienzahlverhältnis in Relation zu CEP17 von ≥ 2 gemessen mittels In-situ-Hybridisierung (ISH).

Die empfohlene Dosis T-DXd beim Magenkarzinom (abweichend vom Mammakarzinom) beträgt 6,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet. Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, kann nachfolgend T-DXd als 30-minütige Infusion gegeben werden. Wenn der Pat. infusionsbedingte Symptome zeigt, muss die Infusionsgeschwindigkeit von T-DXd gesenkt oder die Infusion unterbrochen werden. Bei schweren Reaktionen auf die Infusion ist T-DXd dauerhaft abzusetzen. In besonderer Weise ist das mögliche Auftreten von Lungentoxizität in Form einer interstitiellen Lungenerkrankung oder Pneumonitis zu beachten. Außerdem ist zu beachten, dass Trastuzumab-Deruxtecan ein moderat bis hohes akutes und verzögertes emetogenes Potenzial hat. Wir empfehlen deshalb den Einsatz einer Prophylaxe mit 3 Antiemetika (Dexamethason, 5-HT3-Antagonist, NK-1-Antagonist).

6.2.3.2.14 Trifluridin/Tipiracil (FTD/TPI)

Das Kombinationspräparat FTD/TPI besteht aus dem nukleosidischen Thymidinanalogon Trifluridin (FTD) und dem Thymidinphosphorylaseinhibitor Tipiracil (TPI). Das molare Mengenverhältnis Trifluridin/Tipiracil ist 1 : 0,5 (exaktes Massenverhältnis: 1 : 0,471). TF wird intrazellulär durch das Enzym Thymidinkinase zum Monophosphat (TF-MP) und durch das Enzym Thymidylatkinase nachfolgend zum Di- (TF-DP) und Triphosphat (TF-TP) phosphoryliert. TF-TP wird als falscher Baustein in die DNS eingebaut. Aus diesem falschen Einbau resultieren lang andauernde DNS-Schäden und DNS-Strangbrüche. TF-MP wiederum bindet kovalent an Thyrosin-146 im aktiven Zentrum des Enzyms Thymidilatsynthetase (TS, auch Thymidilat-Synthase) und inhibiert dessen Aktivität. TS ist für die Konversion von Uracil-Nukleotiden in die Thymidin-Nukleotide zuständig und ist somit durch die Aufrechterhaltung ausreichender Menge an Thymidin für die DNS-Synthese von vitaler Bedeutung. Trifluridin/Tipiracil erwies sich in der dritten Behandlungslinie des metastasierten Magenkarzinoms gegenüber Placebo überlegen, verlängerte das Gesamtüberleben (HR 0,69; p<0,001) und wurde zufriedenstellend toleriert: Grad ≥3 uner-

wünschte Ereignisse traten bei 267 (80%) Pat. in der Trifluridin/Tipiracil-Gruppe und bei 97 (58%) in der Placebo-Gruppe auf.

6.2.4 Maßnahmen zur Ernährungssicherung

Die Mehrzahl der Pat. haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits fortgeschrittene Tumoren und somit häufig symptomatische Tumorstenosen. Durch eine Kombinations-Chemotherapie kann diese Symptomatik bei zwei Drittel der Pat. rasch verbessert werden. Andere Pat. brauchen aufgrund der Dysphagie lokale palliative Maßnahmen. Der Einsatz selbstexpandierender Metallstents (SEMS) zur schnellen Linderung der Dysphagie hat sich als Standardtherapie etabliert. Bei symptomatischen Tumorstenosen können in Abhängigkeit von der Prognose neben SEMS eine hochdosierte intraluminale Brachytherapie oder eine perkutane Radiotherapie angeboten werden. Die Wahl des palliativen Therapieverfahrens hängt von der Lokalisation und der Ausdehnung des Primarius, der Schwere der Symptomatik und von der Vortherapie ab. Daten zur präoperativen Therapie beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des Ösophagus und AEG zeigen zudem, dass eine Chemotherapie bei 2/3 der Pat. 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 Ösophagus-/AEG-Karzinom 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-Pat. durch die Kostenträger (Rentenversicherung, Krankenversicherung) zwingende Voraussetzung. Zusätzlich sollte dem Wunsch- und Wahlrecht des Pat. gemäß §9 SGB IX Rechnung getragen werden.

Während der Rehabilitation sollte neben den allgemeinen Therapieangeboten (Sport-/Physio-/Ergotherapie) eine umfassende Ernährungsberatung erfolgen, Pat. in eine Lehrküche einbezogen werden sowie die Möglichkeit bestehen, alle wissenschaftlich anerkannten Kostformen - von der normalen Vollkost bis zur kompletten parenteralen Ernährung - zu verabreichen.

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

Allen Pat. sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

8 Verlaufskontrolle und Nachsorge

8.1 Verlaufskontrolle

Während laufender Chemotherapie sollten das allgemeine Befinden der Pat. und vitale Körperfunktionen in der Regel einmal wöchentlich geprüft werden. Bildmorphologische Verlaufsuntersuchungen, bevorzugt mittels Computertomographie, sind ebenfalls regelmäßig indiziert, um negative Entwicklungen der Erkrankung rechtzeitig zu erkennen und Pat. 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 sollte 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 Serumroutine	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 et al. The incidence and mortality of esophageal cancer and their relationship to development in Asia. Ann Transl Med 2016;4:29. DOI:10.3978/j.issn.2305-5839.2016.01.11
2. Robert Koch-Institut [Hrsg.] und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. [Hrsg.] Krebs in Deutschland für 2017/2018. 13. Ausgabe. Berlin, 2021; Zentrum für Krebsregisterdaten im Robert Koch-Institut: Datenbankabfrage mit Schätzung der Inzidenz, Prävalenz und des Überlebens von Krebs in Deutschland auf Basis der epidemiologischen Landeskrebsregisterdaten. Mortalitätsdaten bereitgestellt vom Statistischen Bundesamt. http://www.krebsdaten.de/abfrage, Letzte Aktualisierung: 16.03.2022, Abrufdatum: 02.02.2023.
3. https://www.nicer.org/NicerReportFiles2017/DE/report/atlas.html
4. https://www.statistik.at/statistiken/bevoelkerung-und-soziales/gesundheit/krebserkrankungen
5. Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2017;31:509–517. DOI:10.1016/j.bpg.2017.09.002

6. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanas Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. World J Gastroenterol 2015;21:7933–7943. 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 2017;112:1049–1055. DOI:10.1038/ajg.2017.18
8. Quante M, Graham TA, Jansen M. Insights into the pathophysiology of esophageal adenocarcinoma. Gastroenterology 2018;154:406–420. DOI:10.1053/j.gastro.2017.09.046
9. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021/023OL. https://register.awmf.org/assets/guidelines/021-023oll_s3_diagnostik-therapie-plattenepithelkarzinome-adenokarzinome-oesophagus_2024-06. Zugriff am 20.07.2024.
10. Yamamoto S, Yashima K, Kawata S et al. Frequent aberrant p53 and Fhit expression in endoscopically resected superficial hypopharyngeal cancer and esophageal cancer. Oncol Lett 2017;14:587–592. DOI:10.3892/ol.2017.6271
11. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. Lancet 2017;390:2383–2396. DOI:10.1016/S0140-6736(17)31462-9
12. Algra A, Rothwell P. Effects of regular aspirin on long-term cancer incidence and metastasis: a systematic comparison of evidence from observational studies versus randomised trials. Lancet Oncol 2012;13:518-552. DOI:10.1016/S1470-2045(12)70112-2
13. Cook NR, Lee IM, Zhang SM, Moorthy MV, Buring JE. Alternate-day, low-dose aspirin and cancer risk: long-term observational follow-up of a randomized trial. Ann Intern Med 2013;159:77-85. 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 2015;112:224–233. DOI:10.3238/arztebl.2015.0224
15. Qumseya BJ, Wang H, Badie N et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol 2013;11:1562-1570.e1-2. DOI:10.1016/j.cgh.2013.06.017
16. Curvers WL, Alvarez Herrero L, Wallace MB et al. Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus. Gastroenterology 2010;139:1106–1114. DOI:10.1053/j.gastro.2010.06.045
17. Russell I, Edwards R, Gliddon A et al. Cancer of oesophagus or gastricus - new assessment of technology of endosonography (COGNATE): report of pragmatic randomised trial. Health Technol Assess 2013;17:1-170. DOI:10.3310/hta17390
18. De Gouw D, Klarenbeek B, Driessen M et al. Detecting pathological complete response in esophageal cancer after neoadjuvant therapy based on imaging techniques: a diagnostic systematic review and meta-analysis. J Thorac Oncol 2019;14:1156-1171. DOI:10.1016/j.jtho.2019.04.004
19. Jiang C, Chen Y, Zhu Y, Xu Y. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of regional lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. J Thorac Dis 2018;10:6066-6076. DOI:10.21037/jtd.2018.10.57
20. Schröder W, Bollschweiler E, Kossow C, Hölscher AH. Preoperative risk analysis--a reliable predictor of postoperative outcome after transthoracic esophagectomy? Langenbecks Arch Surg 2006;391:455–460. DOI:10.1007/s00423-006-0067-z

21. Lagarde SM, Maris AKD, de Castro SMM, Busch ORC, Obertop H, van Lanschot JJB. Evaluation of O-POSSUM in predicting in-hospital mortality after resection for oesophageal cancer. Br J Surg 2007;94:1521–1526. DOI:10.1002/bjs.5850

22. Neuhaus PJ, Wittekind CF. Klassifikation maligner Tumoren des Gastrointestinaltrakts II. Springer Verlag Berlin Heidelberg 2007. ISBN/EAN: 9783540498216

23. 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;48:1131-1141. DOI:10.1038/ng.3659

24. 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 2011;254:67–72. DOI:10.1097/SLA.0b013e31821d4bf6

25. 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 2014;9:78. DOI:10.1186/1749-8090-9-78

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 2014;20:5540–5547. 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 2017;9:2819-2823. DOI:10.21037/jtd.2017.08.143

28. Al-Batran S, Homann N, Pauligk C et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. Lancet 2019;393:1948-1957. DOI:10.1016/S0140-6736(18)32557-1

29. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med 2012;366:2074–2084. DOI:10.1056/NEJMoa1112088

30. Eyck B, van Lanschot J, Maarten M et al. Ten-year outcome of neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery for esophageal cancer: the randomized controlled CROSS trial. J Clin Oncol 2021;39:1995-2004. DOI:10.1200/JCO.20.03614

31. Mariette C, Dahan L, Mornex F et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. J Clin Oncol 2014;32:2416–2221. DOI:10.1200/JCO.2013.53.6532

32. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. Cochrane Database Syst Rev 2013;31:CD008107. DOI:10.1002/14651858.CD008107.pub2

33. Kelly RJ, Ajani JA, Kuzdzal J et al. Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer. N Engl J Med 2021;384:1191-1203. DOI:10.1056/NEJMoa2032125

34. Shah MA, Kennedy EB, Alarcon-Rozas AE et al. Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO Guideline. J Clin Oncol 2023;41:1470-1491. DOI:10.1200/JCO.22.02331

35. Thuss-Patience P, Biebl M, Stromberger C. Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms. Onkologe. 2017;23:771–788. DOI:10.1007/s00761-017-0238-2

36. Deng W, Yang J, Ni W et al. Postoperative radiotherapy in pathological T2-T3N0M0 thoracic esophageal squamous cell carcinoma: interim report of a prospective, phase III, randomized controlle study. Oncologist 2020;25:e701-e708. DOI:10.1634/theoncologist.2019-0276

37. 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 2018;10:4403-4412. DOI:10.21037/jtd.2018.06.65

38. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G et al. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. Ann Oncol 2016;27:660–667. DOI:10.1093/annonc/mdw010

39. Hofheinz R, Merx K, Haag GM et al. FLOT versus FLOT/trastuzumab/pertuzumab perioperative therapy of human epidermal growth factor receptor 2-positive resectable esophagogastric adenocarcinoma: a randomized phase II trial of the AIO EGA study group. J Clin Oncol 2022;40:3750-3761. DOI:10.1200/JCO.22.00380

40. Park S, Lim DH, Sohn TS et al. A randomized phase III trial comparing adjuvant single-agent S1, S-1 with oxaliplatin, and postoperative chemoradiation with S-1 and oxaliplatin in patients with node-positive gastric cancer after D2 resection: the ARTIST 2 trial. Ann Oncol 2021;32:368-374. DOI:10.1016/j.annonc.2020.11.017

41. Karran A, Blake P, Chan D et al. Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. Br J Surg 2014;101:502–510. DOI:10.1002/bjs.9437

42. Hulshoff M, Geijsen D, Rozema T et al. Randomized study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer (ARTDECO study). J Clin Oncol 2021;39:2816-2824. DOI:10.1200/JCO.20.03697

43. Honing J, Smit JK, Muijs CT et al. Comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatinum and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. Ann Oncol 2014;25:638–643. DOI:10.1093/annonc/mdt589

44. Conroy T, Galais MP, Raoul JL et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. Lancet Oncol 2014;15:305–314. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70028-2

45. Suntharalingam M, Winter K, Ilson D et al. Effect of the addition of cetuximab to paclitaxel, cisplatin, and radiation therapy for patients with esophageal cancer: the NRG Oncology RTOG 0436 phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2017;3:1520–1528. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.1598

46. Crosby T, Hurt CN, Falk S et al. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. Lancet Oncol 2013;14:627–637. DOI:10.1016/S1470-2045(13)70136-0

47. Lledo G, Huguet F, Chibaudel B et al. Chemoradiotherapy with FOLFOX plus cetuximab in locally advanced oesophageal cancer: The GERCOR phase II trial ERaFOX. Eur J Cancer 2016;56:115–121. DOI:10.1016/j.ejca.2015.12.020

48. Sun JM, Shen L, Shah MA et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet 2021;398:759-771. DOI:10.1016/S0140-6736(21)01234-4

49. Doki Y, Ajani J, Kato K et al. Nivolumab combination therapy in advanced esophageal squamous-cell cancer. N Engl J Med 2022;368:449-462. DOI:10.1056/NEJMoa2111380

50. Janjigian Y, Shitara K, Moehler M et al. First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal

adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet 2021;398:27-40. DOI:10.1016/S0140-6736(21)00797-2

51. Moehler M, Maderer A, Thuss-Patience P et al. Cisplatin and 5-fluorouracil with or without epidermal growth factor receptor inhibition panitumumab for patients with non-resectable, advanced or metastatic oesophageal squamous cell cancer: a prospective, open-label, randomised phase III AIO/EORTC trial (POWER). Ann Oncol 2020;31:228-235. DOI:10.1016/j.annonc.2019.10.018

52. Guimbaud R, Louvet C, Ries P et al. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. J Clin Oncol 2014;32:3520–3526. DOI:10.1200/JCO.2013.54.1011

53. Hall PS, Swinson D, Cairns DA et al. Efficacy of reduced-intensity chemotherapy with oxaliplatin and capecitabine on quality of life and cancer control among older and frail patients with advanced gastroesophageal cancer. The GO2 phase 3 randomized clinical trial. JAMA Oncol 2021;7:869-877. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.0848

54. Ryu M-H, Yoo C, Kim JG et al. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. Eur J Cancer 2015;51:482–488. DOI:10.1016/j.ejca.2014.12.015

55. Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK et al. Lapatinib in combination with capecitabine plus oxaliplatin in human epidermal growth factor receptor 2-positive advanced or metastatic gastric, esophageal, or gastroesophageal adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC—a randomized phase III trial. J Clin Oncol 2016;34:443–451. DOI:10.1200/JCO.2015.62.6598

56. Kato K, Cho B, Takahashi M et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase III trial. Lancet Oncol 2019;20:1506-1517. DOI:10.1016/S1470-2045(19)30626-6

57. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A et al. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. Br J Cancer 2016;114:381–387. DOI:10.1038/bjc.2015.452

58. Shitara K, Doi T, Dvorkin M et al. Trifluridin/Tipiracil versus placebo in heavily pretreated gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2018;19:1437-1448. DOI:10.1016/S1470-2045(18)30739-3

59. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. J Clin Oncol 2006;24:4991–4997. DOI:10.1200/JCO.2006.06.8429

60. Yamada Y, Boku N, Mizusawa J et al. Docetaxel plus cisplatin and S-1 versus cisplatin and S-1 in patients with advanced gastric cancer (JCOG1013): an open-label, phase 3, randomised controlled trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 4:501-510, 2019. DOI:10.1016/S2468-1253(19)30083-4

61. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR et al. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. Ann Surg 2008;248:549–556. DOI:10.1097/SLA.0b013e318188c474

62. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR et al. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. Ann Surg 2008;248:979–985. DOI:10.1097/SLA.0b013e3181904f3c

63. Coupland VH, Lagergren J, Lüchtenborg M et al. Hospital volume, proportion resected and mortality from oesophageal and gastric cancer: a population-based study in England, 2004-2008. Gut 2013;62:961–966. DOI:10.1136/gutjnl-2012-303008

64. Schmidt T, Alldinger I, Blank S et al. Surgery in oesophago-gastric cancer with metastatic disease: Treatment, prognosis and preoperative patient selection. Eur J Surg Oncol 2015;41:1340–1347. DOI:10.1016/j.ejso.2015.05.005

65. Al-Batran SE, Lorenzen S, Jorge Riera J et al. Effect of chemotherapy/targeted therapy alone vs. chemotherapy/targeted therapy followed by radical surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction: The IKF-575/RENAISSANCE phase III trial. J Clin Oncol 2024;42, 17_suppl: LBA4001 DOI:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA4001

66. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. Lancet Oncol 2015;16:1090–1098. DOI:10.1016/S1470-2045(15)00040-6

67. Stiekema J, Trip AK, Jansen EPM et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. Ann Surg Oncol 2014;21:1107–1114. DOI:10.1245/s10434-013-3397-4

68. Trip AK, Nijkamp J, van Tinteren H et al. IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. Radiother Oncol 2014;112:289–294. DOI:10.1016/j.radonc.2014.08.039

69. 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 2014;27:678–684. DOI:10.1111/dote.12146

70. Grass GD, Cooper SL, Armeson K, Garrett-Mayer E, Sharma A. Cervical esophageal cancer: a population-based study. Head Neck 2015;37:808–814. DOI:10.1002/hed.23678

71. Lordick F, Al-Batran SE, Dietel M et al. HER2 testing in gastric cancer: results of a German expert meeting. J Cancer Res Clin Oncol 2017;143:835-841. DOI:10.1007/s00432-017-2374-x

72. Wagner AD, Syn NL, Moehler M et al. Chemotherapy for advanced gastric cancer. Cochrane Database Syst Rev 2017;29;8:CD004064. DOI:10.1002/14651858.CD004064.pub4

73. Kato K, Machida R, Ito Y et al. Doublet chemotherapy, triplet chemotherapy, or doublet chemotherapy combined with radiotherapy as neoadjuvant treatment for locally advanced oesophageal cancer (JCOG1109 NExT): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. Lancet 2024;404:55-66. DOI:10.1016/S0140-6736(24)00745-1

74. Reynolds JV, Preston SR, O'Neill B et al. Trimodality therapy versus perioperative chemotherapy in the management of locally advanced adenocarcinoma of the oesophagus and oesophagogastric junction (Neo-AEGIS): an open-label, randomised, phase 3 trial. Lancet Gastroenterol Hepatol 2023;8:1015-1027. DOI:10.1016/S2468-1253(23)00243-1

75. Xu J, Kato K, Raymond E et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-306): a global, randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet Oncol 2023;24:483-495. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00108-0

76. Rha SY, Oh DY, Yañez P et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy for HER2-negative advanced gastric cancer (KEYNOTE-859): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet Oncol 2023;24:1181-1195. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00515-6

77. Haffner I, Schierle K, Raimúndez E et al. HER2 expression, test deviations, and their impact on survival in metastatic gastric cancer: results from the prospective multicenter VARIANZ study. J Clin Oncol 2021;39:1468-1478. DOI:10.1200/JCO.20.02761

78. Xu J, Jiang H, Pan Y et al. Sintilimab plus chemotherapy for unresectable gastric or gastroesophageal junction cancer: the ORIENT-16 randomized clinical trial. JAMA 2023;330:2064-2074. DOI:10.1001/jama.2023.19918

79. Qiu MZ, Oh DY, Kato K et al. Tislelizumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy as first line treatment for advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: RATIONALE-305 randomised, double blind, phase 3 trial. BMJ 2024;385:e078876. DOI:10.1136/bmj-2023-078876

80. Van Cutsem E, di Bartolomeo M, Smyth E et al. Trastuzumab deruxtecan in patients in the USA and Europe with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer with disease progression on or after a trastuzumab-containing regimen (DESTINY-Gastric02): primary and updated analyses from a single-arm, phase 2 study. Lancet Oncol 2023;24:744-756. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00215-2

81. Yamaguchi K, Bang YJ, Iwasa S et al. Trastuzumab deruxtecan in anti-human epidermal growth factor receptor 2 treatment-naive patients with human epidermal growth factor receptor 2-low gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: exploratory cohort results in a phase II trial. J Clin Oncol 2023;41:816-825. DOI:10.1200/JCO.22.00575

82. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. Lancet 2010;376:687-697. DOI:10.1016/S0140-6736(10)61121-X

83. Takahari D, Chin K, Ishizuka N et al. Multicenter phase II study of trastuzumab with S-1 plus oxaliplatin for chemotherapy-naïve, HER2-positive advanced gastric cancer. Gastric Cancer 2019;22:1238-1246. DOI:10.1007/s10120-019-00973-5

84. Kang YK, Chen LT, Ryu MH et al. Nivolumab plus chemotherapy versus placebo plus chemotherapy in patients with HER2-negative, untreated, unresectable advanced or recurrent gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ATTRACTION-4): a randomised, multicentre, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol 2022;23:234-247. DOI:10.1016/S1470-2045(21)00692-6

85. Shitara K, Bang YJ, Iwasa S et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive gastric cancer. N Engl J Med 2020;382:2419-2430. DOI:10.1056/NEJMoa2004413

86. Shah MA, Shitara K, Ajani JA et al. Zolbetuximab plus CAPOX in CLDN18.2-positive gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma: the randomized, phase 3 GLOW trial. Nat Med 2023;29:2133-2141. DOI:10.1038/s41591-023-02465-7

87. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. Lancet Oncol 15:1224-1235, 2014. DOI:10.1016/S1470-2045(14)70420-6

88. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 2014;383:31-39. DOI:10.1016/S0140-6736(13)61719-5

89. Shitara K, Özgüroğlu M, Bang YJ et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. Lancet 2018;392:123-133. DOI:10.1016/S0140-6736(18)31257-1

90. Chao J, Fuchs CS, Shitara K et al. Assessment of pembrolizumab therapy for the treatment of microsatellite instability-high gastric or gastroesophageal junction cancer among patients in the KEYNOTE-059, KEYNOTE-061, and KEYNOTE-062 clinical trials. JAMA Oncol 2021;7:895-902. DOI:10.1001/jamaoncol.2021.0275

91. Marabelle A, Fakih M, Lopez J et al. Association of tumour mutational burden with outcomes in patients with advanced solid tumours treated with pembrolizumab: prospective biomarker analysis of the multicohort, open-label, phase 2 KEYNOTE-158 study. Lancet Oncol 2020;21:1353-1365. DOI:10.1016/S1470-2045(20)30445-9

92. Kim ST, Cristescu R, Bass AJ et al. Comprehensive molecular characterization of clinical responses to PD-1 inhibition in metastatic gastric cancer. Nat Med 2018;24:1449-1458. DOI:10.1038/s41591-018-0101-z

93. Gu L, Chen M, Guo D et al. PD-L1 and gastric cancer prognosis: A systematic review and meta-analysis. PLoS One 2017;12:e0182692. DOI:10.1371/journal.pone.0182692

94. Massetti M, Lindinger M, Lorenzen S. PD-1 blockade elicits ongoing remission in two cases of refractory Epstein-Barr Virus associated metastatic gastric carcinoma. Oncol Res Treat 2022;45:375-379. DOI:10.1159/000523754

95. Makiyama A, Sukawa Y, Kashiwada T et al. Randomized, phase II study of trastuzumab beyond progression in patients with HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer: WJOG7112G (T-ACT study). J Clin Oncol 2020;38:1919-1927. DOI:10.1200/JCO.19.03077

96. Satoh T, Xu RH, Chung HC et al. Lapatinib plus paclitaxel versus paclitaxel alone in the second-line treatment of HER2-amplified advanced gastric cancer in Asian populations: TyTAN-a randomized, phase III study. J Clin Oncol 2014;32:2039-2049. DOI:10.1200/JCO.2013.53.6136

97. Lorenzen S, Riera Knorrenschild J, Haag GM et al. Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. Eur J Cancer 2015;51:569-576. DOI:10.1016/j.ejca.2015.01.059

98. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A et al. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. Lancet Oncol 2017;18:640-653. DOI:10.1016/S1470-2045(17)30111-0

99. Mateo J, Chakravarty D, Dienstmann R et al. A framework to rank genomic alterations as targets for cancer precision medicine: the ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets (ESCAT). Ann Oncol 2018;29:1895-1902. DOI:10.1093/annonc/mdy263

100. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al. Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: The AIO-FLOT3 Trial. JAMA Oncol 2017;3:1237-1244. DOI:10.1001/jamaoncol.2017.0515

101. Lu Z, Fang Y, Liu C et al. Early interdisciplinary supportive care in patients with previously untreated metastatic esophagogastric cancer: a phase III randomized controlled trial. J Clin Oncol 2021;39:748-756. DOI:10.1200/JCO.20.01254

102. Mansoor W, Roeland EJ, Chaudhry A et al. Early weight loss as a prognostic factor in patients with advanced gastric cancer: analyses from REGARD, RAINBOW, and RAINFALL phase III studies. Oncologist 2021;26:e1538-e1547. DOI:10.1002/onco.13836

103. Hacker UT, Hasenclever D, Linder N et al. Prognostic role of body composition parameters in gastric/gastroesophageal junction cancer patients from the EXPAND trial. J Cachexia Sarcopenia Muscle 2020;11:135-144. DOI:10.1002/jcsm.12484

104. Hacker UT, Hasenclever D, Baber R et al. Modified Glasgow prognostic score (mGPS) is correlated with sarcopenia and dominates the prognostic role of baseline body composition parameters in advanced gastric and esophagogastric junction cancer patients undergoing first-line treatment from the phase III EXPAND trial. Ann Oncol 2022;33:685-692. DOI:10.1016/j.annonc.2022.03.274

105. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M; Educational and Clinical Practice Committee, European Society of Parenteral and Enteral Nutrition (ESPEN). ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. Clin Nutr 2003;22:415-421. DOI:10.1016/s0261-5614(03)00098-0

106. Dai Y, Li C, Xie Y et al. Interventions for dysphagia in oesophageal cancer. Cochrane Database Syst Rev 2014(10):Cd005048. DOI:10.1002/14651858.CD005048.pub4

107. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E et al. Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. Dis Esophagus 2005;18:131-139. DOI:10.1111/j.1442-2050.2005.00467.x

108. Mulazzani GEG, Corti F, Della Valle S, Di Bartolomeo M. Nutritional support indications in gastroesophageal cancer patients: from perioperative to palliative systemic therapy. A comprehensive review of the last decade. Nutrients 2021;13:2766. DOI:10.3390/nu13082766

109. Bedenne L, Michel P, Bouché O et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 2007;25:1160–1168. DOI:10.1200/JCO.2005.04.7118

110. Robb WB, Messager M, Gronnier C et al. High-grade toxicity to neoadjuvant treatment for upper gastrointestinal carcinomas: what is the impact on perioperative and oncologic outcomes? Ann Surg Oncol 2025;22:3632-3639. DOI:10.1245/s10434-015-4423-5

111. Hoeppner J, Brunner TB, Lordick F et al. Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial). J Clin Oncol 2024;42 17_suppl: LBA1). DOI:10.1200/JCO.2024.42.17_suppl.LBA1

112. Shen L, Kato K, Kim SB et al. Tislelizumab versus chemotherapy as second-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (RATIONALE-302): a randomized phase III study. J Clin Oncol 2022;40:3065-3076. DOI:10.1200/JCO.21.01926

113. Shitara K, Lordick F, Bang YJ et al. Zolbetuximab plus mFOLFOX6 in patients with CLDN18.2-positive, HER2-negative, untreated, locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (SPOTLIGHT): a multicentre, randomised, double-blind, phase 3 trial. Lancet 2023;401:1655-1668. DOI:10.1016/S0140-6736(23)00620-7

114. Wagner AD, Grabsch HI, Mauer M et al. Integration of trastuzumab (T), with or without pertuzumab (P), into perioperative chemotherapy (CT) of HER-2 positive gastric (GC) and esophagogastric junction cancer (EGJC): First results of the EORTC 1203 INNOVATION study, in collaboration with the Korean Cancer Study Group, and the Dutch Upper GI Cancer group. J Clin Oncol 2023;41,16_suppl:4057. DOI:10.1200/JCO.2023.41.16_suppl.4057

115. Zaanan A, Bouche O, de la Fouchardiere C et al. 5-fluorouracil and oxaliplatin with or without docetaxel in the first-line treatment of HER2 negative locally advanced unresectable or metastatic gastric or gastro-esophageal junction adenocarcinoma (GASTFOX-

PRODIGE 51): a randomized phase III trial sponsored by the FFCD. Ann Oncol 2023;34:S1254-S1335. DOI:10.1016/S0923-7534(23)X0011-8

116. Goense L, van Rossum PSN, Ruurda JP et al. Radiation to the gastric fundus increases the risk of anastomotic leakage after esophagectomy. Ann Thorac Surg 2016;102:1798-1804. DOI:10.1016/j.athoracsur.2016.08.027

117. Vande Walle C, Ceelen WP, Boterberg T et al. Anastomotic complications after Ivor Lewis esophagectomy in patients treated with neoadjuvant chemoradiation are related to radiation dose to the gastric fundus. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2012;82:e513-519. DOI:10.1016/j.ijrobp.2011.05.071

118. Juloori A, Tucker SL, Komaki R et al. Influence of preoperative radiation field on postoperative leak rates in esophageal cancer patients after trimodality therapy. J Thorac Oncol 2014;9:534-540. DOI:10.1097/JTO.0000000000000100

119. Lorenzen S, Götze TO, Thuss-Patience P et al. Perioperative atezolizumab plus fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel for resectable esophagogastric cancer: interim results from the randomized, multicenter, phase II/III DANTE/IKF-s633 trial. J Clin Oncol 2024;42:410-420. DOI:10.1200/JCO.23.00975

120. Smyth EC, Nilsson M, Grabsch HI, van Grieken NC, Lordick F. Gastric cancer. Lancet 2020;396:635-648. DOI:10.1016/S0140-6736(20)31288-5

121. André T, Tougeron D, Piessen G et al. Neoadjuvant nivolumab plus ipilimumab and adjuvant nivolumab in localized deficient mismatch repair/microsatellite instability-high gastric or esophagogastric junction adenocarcinoma: the GERCOR NEONIPIGA phase II study. J Clin Oncol 2023;41:255-265. DOI:10.1200/JCO.22.00686

122. Janjigian YY, Al-Batran S, Wainberg ZA et al. Pathological complete response to durvalumab plus 5-fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin and docetaxel in resectable gastric and gastroesophageal junction cancer: Interim results of the global, phase III MATTERHORN study, Ann Oncol 2023;34 (suppl 2):S1315-S1316. DOI:10.1016/S0923-7534(23)X0011-8

123. Shitara K, Rha SY, Wyrwicz LS et al. Neoadjuvant and adjuvant pembrolizumab plus chemotherapy in locally advanced gastric or gastro-oesophageal cancer (KEYNOTE-585): an interim analysis of the multicentre, double-blind, randomised phase 3 study. Lancet Oncol 2024;25:212-224. DOI:10.1016/S1470-2045(23)00541-7

124. Janjigian YY, Kawazoe A, Bai Y et al. Pembrolizumab plus trastuzumab and chemotherapy for HER2-positive gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma: interim analyses from the phase 3 KEYNOTE-811 randomised placebo-controlled trial. Lancet Oncol 2023;402:2197-2208. DOI:10.1016/S0140-6736(23)02033-0

11 Links

Selbsthilfegruppen

12 Therapieprotokolle

- Ösophaguskarzinom - Medikamentöse Tumortherapie

14 Zulassungsstatus

- Ösophaguskarzinom - Zulassungstatus in Deutschland

15 Anschriften der Verfasserinnen und Verfasser

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. Dr. Thorsten Oliver Götze
Krankenhaus Nordwest
Institut für Klinisch-Onkologische Forschung
Steinbacher Hohl 2-26
60488 Frankfurt
goetze.thorsten@khnw.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. Sylvie Lorenzen
Technische Universität München
Klinikum Rechts der Isar
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Ismaninger Straße 22
81675 München
sylvie.lorenzen@mri.tum.de

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@kkhohz.de

Dr. Ron Pritzkuleit
Institut für Krebsepidemiologie
Krebsregister Schleswig-Holstein
Ratzeburger Allee 160
23538 Lübeck
ron.pritzkuleit@krebsregister-sh.de

PD Dr. med. Holger Rumpold
Ordensklinikum Linz
Viszeralonkologisches Zentrum
Fadingerstr.1
A-4020 Linz
holger.rumpold@ordensklinikum.at

PD Dr. med. Marianne Sinn
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
II. Medizinische Klinik und Poliklinik
Onkologie, Hämatologie, KMT mit Sektion Pneumologie
Martinistr. 52
20246 Hamburg
ma.sinn@uke.de

Prof. Dr. med. Martin Stuschke
Universitätsklinikum Essen (AöR)
Klinik für Strahlentherapie
Hufelandstr. 55
45147 Essen
Martin.Stuschke@uk-essen.de

PD Dr. med. Peter Thuss-Patience
Vivantes Klinikum im Friedrichshain
Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
Landsberger Allee 49
10249 Berlin
peter.thuss@vivantes.de

16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

nach den Regeln der tragenden Fachgesellschaften

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
Al-Batran, Salah-Eddin	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Borner, Markus	ONCOCARE am Engeriedspital (Firmeninhaber)	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Gockel, Ines	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Grenacher, Lars	Conradia Radiologie München	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Götze, Thorsten Oliver	Krankenhaus Nordwest gGmbH; IKF- Frankfurter Institut für Klinische Krebsforschung GmbH	**Ja** Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Daiichi Sankyo, FoundationMedicine, Lilly, MCI, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Roche, Sanofi Aventis, Servier, Deciphera, Boehringer-Ingelheim	**Nein**	**Nein**	**Ja** Amgen, AstraZeneca, Bayer, BMS, Daiichi Sankyo, FoundationMedicine, Lilly, MCI, MSD Sharp & Dohme, Novartis, Roche, Sanofi Aventis, Servier, Deciphera, Boehringer-Ingelheim	**Ja** Lilly, AstraZeneca, Incyte, German Research Foundation (DFG), Gemeinsamer Bundesausschuss, German Cancer Aid (Deutsche Krebshilfe), Servier	**Nein**	**Nein**
Hass, Holger	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Köberle, Dieter	Claraspital Basel Basel Schweiz	**Nein**	**Ja** Roche 10.000 CHF	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Lorenzen, Sylvie	Klinikum rechts der Isar, technische Universität München	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Ja** Astellas, MSD, Lilly, BeiGene, Astra Zeneca, Servier, Daiichi Sankyo, BMS	**Ja** Lilly- Unterstützung Phase III Ramiris Studie	**Nein**	**Nein**
Möhler, Markus	Universitätsmedizin Mainz	**Ja** MSD, BMS, Beigene, Taiho, AstraZeneca, Astellas, Amgen,	**Nein**	**Nein**	**Ja** Lilly, MSD, BMS, MCI, Beigene, EORTC, Falk-Foundation, Taiho, AstraZeneca, Astellas, ASCO,Amgen,	**Nein**	**Ja** Lilly, MSD, BMS, MCI, Beigene, EORTC, Falk-Foundation, Amgen, Taiho, AstraZeneca, Astellas, ASCO	**Nein**
Porschen, Rainer	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							

Autor*in	Anstellung[1]	Beratung / Gutachten[2]	Aktien / Fonds[3]	Patent / Urheberrecht / Lizenz[4]	Honorare[5]	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen[6]	Andere finanzielle Beziehungen[7]	Persönliche Beziehung zu Vertretungsberechtigten[8]
Pritzkuleit, Ron	Institut für Krebsepidemiologie an der Universität Lübeck Registerstelle des Krebsregisters Schleswig-Holstein Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Rumpold, Holger	Ordensklinikum Linz, Seilerstätte 4 4010 Linz Österreich	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Nein**
Sinn, Marianne	Eine Erklärung liegt noch nicht vor							
Stuschke, Martin	Universitätsklinikum Essen, Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie, Hufelandstraße 55, 45147 Essen	**Ja** - Bristol-Myers Squibb "Vortrag bei IO-Academy" 12.11.2022	**Nein**	**Nein**	**Nein**	**Ja** institutionelle Förderung durch AstraZeneca bei Forschungsvorhaben "Durvalumab bei neoadjuvanter Therapie des Lungenkarzinoms"	**Nein**	**Nein**
Thuss-Patience, Peter	Charité Vivantes	**Ja** AstraZeneca, Astellas, Daiichi, Roche, Merck, MSD, BMS, Lilly Novartis, Servier, BeiGene Advisory Boards	**Nein**	**Nein**	**Ja** AstraZeneca, Astellas, Daiichi, Roche, Merck, MSD, BMS, Lilly Novartis, Servier, BeiGene Advisory Boards	**Ja** Merck Serono,	**Ja** Reisekosten Merck Serono, AstraZeneca, Daiichi	**Nein**

Legende:

[1] - Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante frühere Arbeitgeber der letzten 3 Jahre (Institution/Ort)

*[2] - Tätigkeit als Berater*in bzw. Gutachter*in oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat / Advisory Board eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z. B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

[3] - Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft

[4] - Betrifft Arzneimittel und Medizinprodukte

*[5] - Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autor*innen oder Koautor*innenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

*[6] - Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeiter*innen der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung*

[7] *- Andere finanzielle Beziehungen, z. B. Geschenke, Reisekostenerstattungen, oder andere Zahlungen über 100 Euro außerhalb von Forschungsprojekten, wenn sie von einer Körperschaft gezahlt wurden, die eine Investition im Gegenstand der Untersuchung, eine Lizenz oder ein sonstiges kommerzielles Interesse am Gegenstand der Untersuchung hat*

[8] *- Persönliche Beziehung zu einem/einer Vertretungsberechtigten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft*