

# Ösophaguskarzinom

## Leitlinie

ICD-10 C15.

Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen

## **Herausgeber**

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

Geschäftsführender Vorsitzender: Prof. Dr. med. Michael Hallek

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

[info@dgho.de](mailto:info@dgho.de)  
[www.dgho.de](http://www.dgho.de)

## **Ansprechpartner**

Prof. Dr. med. Bernhard Wörmann  
Medizinischer Leiter

## **Quelle**

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

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

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b> .....	<b>3</b>
<b>2 Grundlagen</b> .....	<b>3</b>
2.1 Definition und Basisinformationen .....	3
2.2 Epidemiologie .....	3
2.3 Pathogenese .....	6
2.4 Risikofaktoren .....	6
<b>3 Vorbeugung und Früherkennung</b> .....	<b>7</b>
3.1 Vorbeugung .....	7
3.2 Früherkennung .....	7
<b>4 Klinisches Bild</b> .....	<b>7</b>
4.1 Symptome .....	7
<b>5 Diagnose</b> .....	<b>8</b>
5.2 Diagnostik .....	8
5.2.1 Erstdiagnose .....	8
5.3 Klassifikation .....	9
5.3.1 Einteilung nach Lokalisation .....	9
5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung/TNM .....	10
5.3.3 Histologische Subtypen .....	11
5.3.4 The Cancer Genome Atlas (TCGA) Klassifikation .....	11
<b>6 Therapie</b> .....	<b>12</b>
6.1 Therapiestruktur .....	12
6.1.1 T1a M0 (Frühkarzinom) .....	13
6.1.2 T1b-T2 M0 .....	14
6.1.3 T3-T4 M0 .....	15
6.1.4 Stadium IV (M1) .....	17
6.1.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie – Stadium IV (M1) .....	17
6.1.4.1.1 Erstlinientherapie .....	18
6.1.4.1.1.1 Plattenepithelkarzinome .....	18
6.1.4.1.1.2 Adenokarzinome .....	18
6.1.4.1.2 Zweitlinientherapie .....	19
6.1.4.1.2.1 Plattenepithelkarzinome - Zweitlinientherapie .....	19
6.1.4.1.2.2 Adenokarzinome - Zweitlinientherapie .....	19
6.1.4.1.3 Drittlinientherapie .....	20
6.1.4.1.3.1 Plattenepithelkarzinome - Drittlinientherapie .....	20
6.1.4.1.3.2 Adenokarzinome - Drittlinientherapie .....	20
6.2 Therapiemodalitäten .....	20
6.2.1 Resektion .....	20

6.2.1.1	Endoskopische Resektion.....	20
6.2.1.2	Ösophagektomie, Gastrektomie und Lymphadenektomie .....	21
6.2.1.3	Metastasenresektion.....	21
6.2.2	Strahlentherapie .....	22
6.2.2.1	Neo-/adjuvante Radiochemotherapie .....	22
6.2.2.2	Definitive Radiochemotherapie.....	22
6.2.3	Medikamentöse Tumorthherapie .....	23
6.2.3.1	Perioperative Chemotherapie .....	23
6.2.3.2	Palliative Chemotherapie .....	23
6.2.3.3	Medikamentöse Tumorthherapie - Substanzen .....	24
6.2.3.3.1	Capecitabin und S1.....	24
6.2.3.3.2	Cisplatin.....	24
6.2.3.3.3	Docetaxel.....	24
6.2.3.3.4	Epirubicin .....	24
6.2.3.3.5	-Fluorouracil.....	24
6.2.3.3.6	Irinotecan.....	25
6.2.3.3.7	Oxaliplatin .....	25
6.2.3.3.8	Paclitaxel.....	25
6.2.3.3.9	Ramucirumab .....	25
6.2.3.3.10	Trastuzumab .....	26
6.2.4	Maßnahmen zur Ernährungssicherung .....	26
<b>7</b>	<b>Rehabilitation.....</b>	<b>26</b>
<b>8</b>	<b>Verlaufskontrolle und Nachsorge.....</b>	<b>27</b>
8.1	Verlaufskontrolle .....	27
8.2	Nachsorge.....	27
<b>9</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>27</b>
<b>11</b>	<b>Links.....</b>	<b>34</b>
<b>15</b>	<b>Anschriften der Verfasser .....</b>	<b>35</b>
<b>16</b>	<b>Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten.....</b>	<b>37</b>

# Ösophaguskarzinom

ICD-10 C15.

Stand: Dezember 2018

Erstellung der Leitlinie:

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

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

In Kooperation mit der AIO

## 1 Zusammenfassung

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

Ca. 30-40% der Patienten befinden sich bei Erstdiagnose prinzipiell in einem resektablen Stadium, zu beachten sind die häufigen Komorbiditäten mit einer daraus resultierenden eingeschränkten funktionellen Operabilität. Das 5-Jahres-Überleben mit alleiniger Resektion liegt um 20%. Multimodale Konzepte verbessern bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Prognose, sie können zudem einen Organerhalt ermöglichen.

Für metastasierte Plattenepithelkarzinome bleibt eine platinbasierte Chemotherapie weiterhin die Behandlung mit der besten Evidenz. Für die Tumoren des ösophago-gastralen Übergangs stehen in Analogie zum Magenkarzinom neben der kombinierten Chemotherapie auch personalisierte Therapieansätze zur Verfügung.

## 2 Grundlagen

### 2.1 Definition und Basisinformationen

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

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

### 2.2 Epidemiologie

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

In den industrialisierten Ländern Europas, Nordamerikas und in Australien hat die Häufigkeit von Adenokarzinomen mit einem Anteil von mittlerweile 40-50% in den letzten Jahrzehnten zugenommen.

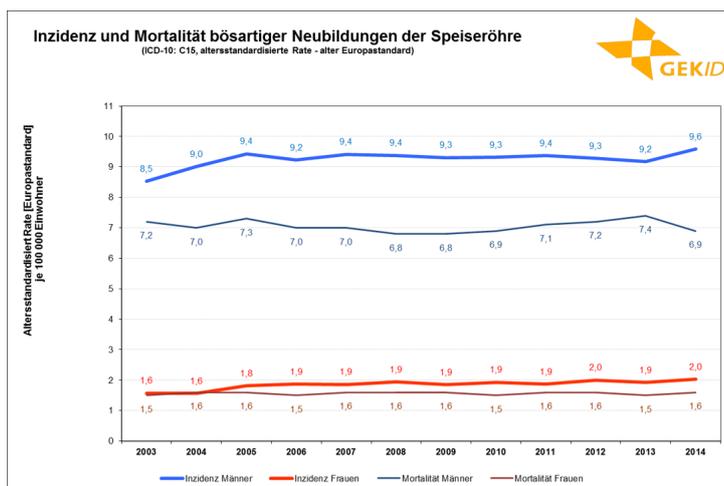
Weltweit sind Plattenepithelkarzinome deutlich häufiger, vor allem innerhalb des sogenannte „asian esophageal cancer-belt“. Hier kann die Inzidenz auf bis zu 100/100.000 Einwohner ansteigen [1].

In Deutschland werden jährlich derzeit ungefähr 5.500 Neuerkrankungsfälle bei Männern und ca. 1.500 bei Frauen diagnostiziert. Die absolute 5-Jahres-Überlebensrate wird bei beiden Geschlechtern mit 18% angegeben, die relative 5-Jahres-Überlebensrate, die die Sterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung berücksichtigt, liegt bei beiden Geschlechtern bei 21%. Die relative 10-Jahres-Überlebensrate liegt bei 16% (Männer) bzw. 17% (Frauen) [2].

Die altersstandardisierten Erkrankungsraten sind ebenso wie die altersstandardisierten Sterberaten seit Jahren nahezu unverändert, siehe [Abbildung 1](#). Die Veränderungen in den letzten 10 Jahren betragen sowohl bei Männern als auch bei Frauen und sowohl bei der Inzidenz als auch bei der Mortalität weniger als 1% pro Jahr. Diese epidemiologischen Daten stimmen mit jenen in der Schweiz [3] und in Österreich [4] weitgehend überein.

Charakteristisch für die bösartigen Neubildungen der Speiseröhre sind die sehr unterschiedlichen Erkrankungsrisiken für Männer und Frauen. Das altersstandardisierte Erkrankungsrisiko der Männer ist fast 5fach gegenüber dem der Frauen erhöht (2014: 4,7fach).

**Abbildung 1: Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Speiseröhre - Altersstandardisierte Raten (alter Europastandard)**

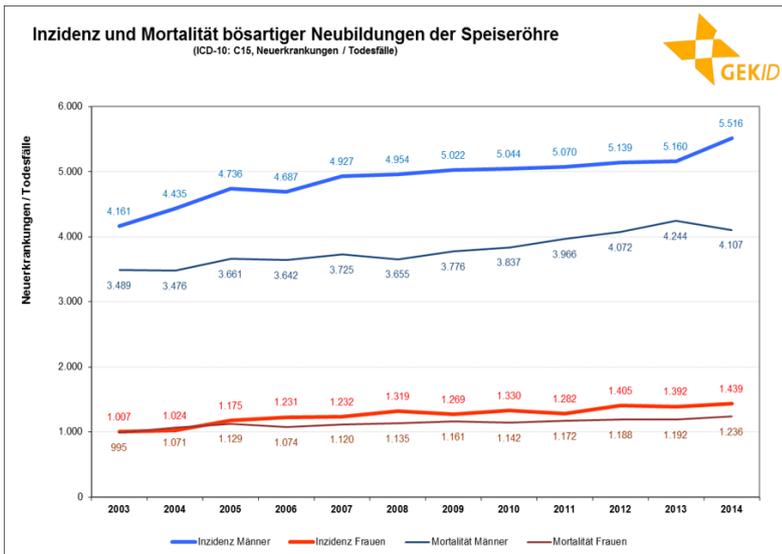


Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Trotz nahezu unveränderter Inzidenz- und Mortalitätsraten ist die Zahl der Neuerkrankungen und Todesfällen in den letzten 10 Jahren angestiegen, siehe [Abbildung 2](#). Jedes Jahr wurden durchschnittlich 1,4% mehr Neuerkrankungen bei Männern und 2% bei Frauen diagnostiziert. Entsprechend ist auch die Zahl der Sterbefälle angestiegen (durchschnittlich 1,7% pro Jahr bei Männern; 1,2% pro Jahr bei Frauen). Obwohl das Erkrankungs- bzw. Sterberisiko unverändert ist, werden mehr Erkrankungen und Sterbefälle gezählt. Diese Diskrepanz beruht auf der Veränderung des Bevölkerungsaufbaus mit einer Zunahme von Personen im höheren - und damit erkrankungsrelevanten - Alter.

**Abbildung 2: Inzidenz und Mortalität bösartiger Neubildungen der Speiseröhre - Fallzahlen**

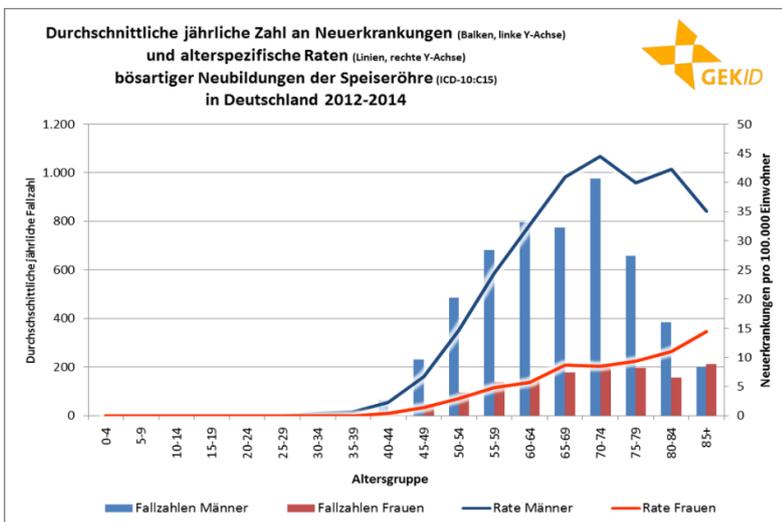


Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Das mittlere (mediane) Erkrankungsalter beträgt bei Diagnosestellung bei Männern 67 Jahre und bei Frauen 72 Jahre und liegt damit 3 Jahre unter (Männer) unter bzw. 3 Jahre über (Frauen) über dem mittleren Erkrankungsalter für Krebs insgesamt. Das mediane Sterbealter liegt bei 70 Jahren (Männer) bzw. 75 Jahren (Frauen). Die meisten Erkrankungsfälle treten bei beiden Geschlechtern in der Altersgruppe 70 bis unter 75 Jahren auf, siehe [Abbildung 3](#).

**Abbildung 3: Altersverteilung der Inzidenz der bösartiger Neubildungen der Speiseröhre - altersspezifische Fallzahlen und Raten**



Legende:

Quelle: Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V., Sonderauswertung

Legt man die aktuelle Erkrankungshäufigkeit und die 13. koordinierte Bevölkerungsvorausbe-  
rechnung des Statistischen Bundesamtes (V1) zugrunde, kann in den nächsten 25 Jahren  
alleine aufgrund der Verschiebung der Altersstrukturen mit einem Anwachsen der Fallzahlen um  
mehr als 15% von heute mit rund 7.000 (2014) auf etwa 8.000 Neuerkrankungsfälle (2040)  
gerechnet werden. Der prozentuale Anstieg ist bei Frauen wegen des höheren Erkrankungs-  
alters etwas stärker zu erwarten als bei Männern.

## 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 Platten- zu einem Zylinderepithel führt zur präneoplastischen Barrett-Mukosa. Das Risiko für die Entstehung eines Karzinoms wurde lange überschätzt. Die Progressionsrate von einer Barrett-Metaplasie zum Karzinom beträgt etwa 0,3% (3 von 1000 Patienten) pro Jahr [7]. 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 Tumorsuppressorgen, das besonders empfänglich auf die Einwirkung chemischer Karzinogene reagiert [10].

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

## 2.4 Risikofaktoren

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

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

- Plattenepithelkarzinome:
  - Rauchen und Alkohol, dosisabhängig
  - Männliches Geschlecht
  - Tylosis: autosomal-dominante Dys/Hyperkeratose 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
  - Barrett-Metaplasie
  - 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

### 3.2 Früherkennung

Für die Gesamtbevölkerung sind in Deutschland keine Früherkennungsmaßnahmen etabliert und wären aufgrund der niedrigen Inzidenz auch nicht erfolgversprechend. In einigen asiatischen Ländern wird ein allgemeines Screening aufgrund der hohen Prävalenz diskutiert.

Bei Patienten mit einem Barrett-Ösophagus sind regelmäßige Kontrolluntersuchungen mittels Endoskopie und einer 4-Quadratentenbiopsie alle 2 cm gängige Praxis. Daten im Sinne einer effektiven Risikoreduktion mit Senkung der krebsspezifischen Mortalität liegen allerdings nicht vor [12].

## 4 Klinisches Bild

### 4.1 Symptome

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

- Dysphagie, Odynophagie
- rezidivierendes Erbrechen, Übelkeit
- Inappetenz
- frühes Sättigungsgefühl
- Gewichtsverlust, Asthenie
- thorakale Schmerzen
- gastrointestinale Blutung

# 5 Diagnose

## 5.2 Diagnostik

### 5.2.1 Erstdiagnose

Die Endoskopie ist die wichtigste und meist primäre Methode bei der Diagnosestellung eines Ösophaguskarzinoms. Ziel ist die Bestimmung der Lokalisation und Ausdehnung des Tumors sowie die Erfassung typischer Barrettveränderungen des Epithels. 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 [13, 14].

Ziele der weiteren Diagnostik sind die Festlegung des Krankheitsstadiums und die Abklärung der Behandlungsfähigkeit des Patienten. Hierbei spielt die Invasionsstiefe des Tumors und dessen Lage zu benachbarten Strukturen eine besondere Rolle, deren Darstellung durch die Endosonographie verbessert werden kann (siehe [Tabelle 1](#)).

Bei potenziell resektablen Tumoren sollte zur Klärung der funktionellen Operabilität bei den häufig komorbiden Patienten eine erweiterte anästhesiologische Abklärung erfolgen, die Alter, Komorbiditäten, kardiopulmonale und hepatologische (Alkoholanamnese, Zirrhose?) Vorerkrankungen bzw. „Reserve“, den Ernährungsstatus und bei Patienten ab 70 Jahren ein geriatrisches Assessment mit einbeziehen sollte.

In verschiedenen Studien zeigte eine systematische Erfassung von Risikofaktoren eine gute Korrelation mit der postoperativen Morbidität und Mortalität. Für Operationen am Ösophagus stehen der „Kölner Risikoscore“ und „O-PossuM für Ösophagektomie“ zur Verfügung [15, 16].

**Tabelle 1: Diagnostik und Staging**

Untersuchung	Anmerkung
Körperliche Untersuchung	
Labor (Blut)	Blutbild, Leber- und Nierenfunktionsparameter, Gerinnung, TSH
Endoskopie oberer Gastrointestinaltrakt	fakultativ ergänzt durch Chromo-Endoskopie
Histologie	histopathologische Befundung
Endoskopische Ultraschall (EUS)	bei Patienten mit kurativer Therapieintention
Computertomographie Hals, Thorax, Abdomen mit Kontrastmittel	CT Hals bei cervikalen Tumoren, falls kein PET-CT durchgeführt wird
Sonographie Abdomen	ergänzend zur Computertomographie
Sonographie Hals	bei zervikalen Karzinomen
Laparoskopie mit Zytologie <sup>1</sup>	fakultativ zur Therapieplanung bei Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs, Kategorie cT3/T4
Positronenemissionstomographie (PET) <sup>2</sup>	Ausschluss von Fernmetasen, OP Planung, Planung der Strahlentherapie
Laryngoskopie; HNO; Panendoskopie	Bei Plattenepithelkarzinomen zur OP Planung und zum Ausschluss von Zweitkarzinomen
Bronchoskopie	Bei anatomischer Nachbarschaft zur Trachea und zum Bronchialsystem

Risikoanalyse wichtiger Organfunktionen	Frage der funktionellen Operabilität
Screening auf Mangelernährung	Patienten mit schwerer Mangelernährung d.h. hohem metabolischen Risiko sollen vor einer invasiven Therapie Ernährungstherapie erhalten

Legende:

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

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

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

- Größe der neoplastischen Läsion in 3 Dimensionen
- Histologischer Typ nach WHO (insbesondere Unterscheidung Plattenepithel- versus Adenokarzinom, andere seltene Typen)
- Bei invasiven Karzinomen:
  - Differenzierungsgrad (Grading) nach aktueller WHO-Klassifikation
  - Maximale Tiefe der Infiltration: pT1a (Mukosa m1, m2, m3, m4), pT1b (Submukosa sm1, sm2, sm3) plus Infiltrationstiefe in µm (oder höhere pT-Kategorie)
  - Lymphgefäß- und/oder Veneninvasion
- Zusammenfassende Einschätzung des LK-Metastasierungsrisikos:
  - Low risk vs. High risk
  - Resektionsränder bzgl. der Neoplasie: bei ER in toto zirkulärer und basaler Resektionsrand; bei „piece-meal“-ER basaler Resektionsrand, da hier der zirkuläre Resektionsrand in der Regel histopathologisch als RX gewertet werden muss

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

## 5.3 Klassifikation

### 5.3.1 Einteilung nach Lokalisation

In Abhängigkeit von der Lokalisation (Abstand „ab Zahnreihe“, ZR) sowie den Lagebeziehungen innerhalb des Brustkorbs wird nach der aktuellen TNM-Klassifikation 8. Auflage [17] unterschieden in Karzinome des

- zervikalen Ösophagus (C15.0): ab Unterrand des Krikoidknorpels bis Eintritt des Ösophagus in den Thorax (Suprasternalgrube), etwa 18 cm ab Zahnreihe (distal der oberen Schneidezähne)
- intrathorakalen Ösophagus
  - oberer thorakaler Abschnitt (C15.3): vom Eintritt des Ösophagus in den Thorax bis zur Höhe der Trachealbifurkation, etwa 24 cm ab ZR (distal der oberen Schneidezähne)
  - mittlerer thorakaler Abschnitt (C15.4): obere Hälfte des Ösophagus zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang, untere Grenze etwa 32 cm ab ZR (distal der oberen Schneidezähne)

- unterer thorakaler Abschnitt (C15.5): distale Hälfte des Ösophagus zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang, untere Grenze etwa 40 cm ab ZR (distal der oberen Schneidezähne), etwa 8 cm Länge und einschließlich des abdominalen Ösophagus)
- ösophagogastraler Übergangs (C16.0): Tumore, die den ösophagogastralen Übergang einbeziehen und deren Zentrum innerhalb von 2 cm oberhalb oder unterhalb der Z-Linie liegt (Siewert-Typen I/II), Synonym AEG Tumore
  - Typ 1: Adenokarzinom des distalen Ösophagus
  - Typ 2: Adenokarzinom der Kardia
  - (Typ 3: Adenokarzinom des subkardialen Magens, gehören zu den Magenkarzinomen)

### 5.3.2 Stadien und Stadieneinteilung/TNM

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der UICC/AJCC-TNM Kriterien. Seit dem 1. Januar 2017 wird in Europa die 8. Edition verwendet [17]. 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 die zöliakalen LK und die paraösophagealen Lymphknoten des Halses, aber nicht die supraclaviculären Lymphknoten.

**Tabelle 2: UICC-TNM Klassifikation - Ösophaguskarzinom**

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

[Tabelle 3](#) und [4](#): Klassifikation der Tumorstadien

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

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

Stadium	T	N	M
IVb	jedes T	jedes N	M1

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

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

### 5.3.3 Histologische Subtypen

- Carcinoma in situ (CIS): makroskopisch erhabene oder flache Epithelverdickung oder eingesunkene Verdünnung des Schleimhautepithels, die weißlich (Leukoplakie), rötlich (Erythroplasie) oder unverändert (okkult 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 [18].

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

Aktuelle Studien unterteilen das Ösophaguskarzinom in drei molekulare Subtypen (Secrier 2016):

- BRCA- und BRCA ähnliche Mutationen (BRCAness) und Alteration von Genen der DNA Reparatur mittels homologer Rekombination
- Mutationsmuster mit überwiegendem Austausch der Basen T>G und einer Assoziation mit einer hohen Mutationslast und dem Entstehen von Neoantigenen
- Mutationsmuster mit überwiegendem Austausch der Basen C>A und einer Assoziation mit einer akzelerierten Zellalterung.
- Diese Subtypen haben bisher noch keinen Einfluss auf den klinischen Alltag und therapeutische Entscheidungen.

# 6 Therapie

## 6.1 Therapiestruktur

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

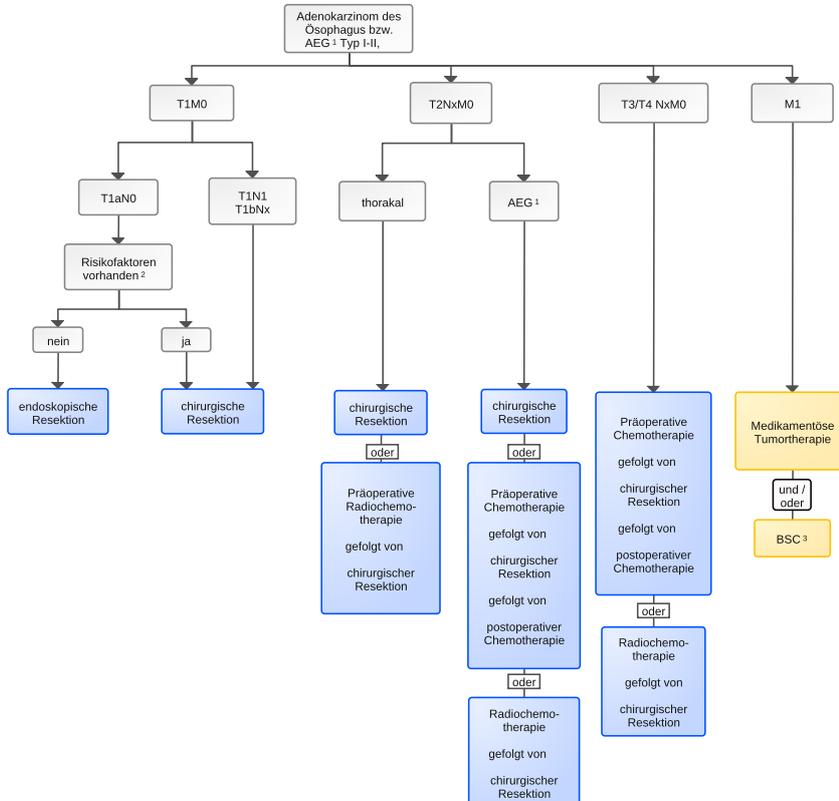
Neben den tumorspezifischen spielen die patientenspezifischen Faktoren eine besondere Rolle, da entitätstypisch häufig Komorbiditäten mit potentiellen kardiovaskulären, pulmonalen oder hepatischen Einschränkungen vorliegen, die eine Therapie deutlich erschweren und bei resektablen Tumoren zur sogenannten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

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

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

Ein Therapiealgorithmus ist für resektable Adenokarzinome in [Abbildung 4](#), für resektable Plattenepithelkarzinome in [Abbildung 5](#), für metastasierte Tumoren in [Abbildung 6](#) dargestellt.

**Abbildung 4: Algorithmus für die Primärtherapie Adenokarzinom**



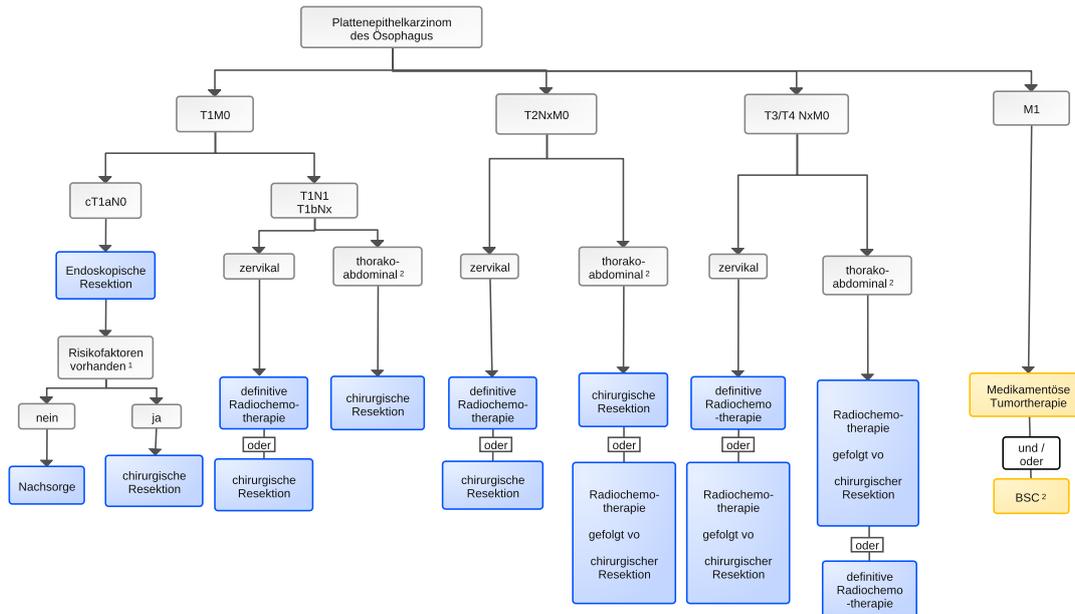
Legende:

— kurative Therapie; — palliative Therapie; <sup>1</sup>AEG: Adenokarzinom ösophago-gastraler Übergang

<sup>2</sup> Risikofaktoren: Ulzeration, L1, V1, G3, Tiefenausdehnung bis pT1sm1 bei Invasion <500 µm, R1

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

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



Legende:

<sup>1</sup> Risikofaktoren: Ulzeration, L1, V1, G3, Tiefenausdehnung >pT1m2, R1

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

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

### 6.1.1 T1a M0 (Frühkarzinom)

Da die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung beim mukosalen Ösophaguskarzinom (T1a) mit 1-2% sehr gering ist, gilt eine Mukosektomie mittels endoskopischer Resektion (ER) als Therapiestandard [19, 20], und zwar beim Adenofrühkarzinom für die Kategorie pT1m1-3, beim Plattenepithelfrühkarzinom für die Kategorie pT1m1-2. 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) [21] 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. „piece-meal“ Technik reseziert werden, was die Gefahr für inkomplette Resektionen erhöht. So treten bei Barrettneoplasien nach EMR in bis zu 30% Rezidive oder Zweitmanifestationen auf [22].

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 [23].

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

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

- Tumorrest am basalen Resektionsrand (R1 basal)

- Multifokale oder nicht abtragbare Barrett-Läsionen

Nach endoskopischer Resektion und histopathologischer Diagnose eines Tumors der Kategorie T1m3 (Plattenepithelkarzinom) bzw. T1b (Tumor reicht bis in die Submukosa) sollte eine chirurgische Resektion mit systematischer Lymphadenektomie erfolgen.

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

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

Lokalrezidive mit einem erneuten rein mukosalen Befall nach ER können erneut endoskopisch behandelt werden. Nur wenn dies vom erfahrenen Endoskopiker als nicht möglich angesehen wird, sollte eine chirurgische Resektion erfolgen.

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

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

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

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

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

Bei zervikalen (fast immer Plattenepithel-) Karzinomen des Ösophagus gilt eine definitive Radiochemotherapie als Standardtherapie [[24](#), [25](#), [26](#)]. Zu berücksichtigen ist, dass Resektionen bis an den oberen Ösophagussphinkter mit einer hohen Komplikationsrate und postoperativen Störungen wie Anschluckstörung, Aspirationsneigung und Rekurrens-parese einhergehen, so dass bei hochsitzenden Ösophaguskarzinomen keine Operation erfolgen sollte.

Auch bei Patienten mit tiefer sitzenden Ösophaguskarzinomen (Adeno- oder Plattenepithelkarzinom), die aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Operation geeignet sind, stellt eine definitive Radiochemotherapie eine Alternative dar mit dem Ziel der dauerhaften loko-regionären Tumorkontrolle.

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 Tumore (siehe Kapitel [6.1.3](#)) dargestellt werden. Die Empfehlung für ein solches Vorgehen sollte interdisziplinär diskutiert werden. Jedenfalls wurden auch Patienten mit T2 Tumoren in die vorliegenden randomisierten Studien zur perioperativen Chemotherapie [[27](#), [28](#)] und präoperativen Radiochemotherapie [[29](#)] eingeschlossen. Ein Überlebensvorteil war in dieser Untergruppe bisher nicht belastbar nachweisbar [[30](#)].

### 6.1.3 T3-T4 M0

Sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinome des Ösophagus sollen ab einer Kategorie T3 im Rahmen multimodaler Therapiekonzepte behandelt werden. Hierbei stehen ergänzend zur kurativ intendierten Resektion prinzipiell eine präoperative Radiochemotherapie oder eine perioperative Chemotherapie (bei Adenokarzinomen) zur Verfügung.

Eine präoperative Radiochemotherapie zeigte in der CROSS Studie für beide histologischen Subgruppen einen signifikanten Überlebensvorteil (medianes Gesamtüberleben 49 versus 24 Monate, HR, 0,66,  $p= 0.003$ ). In dieser randomisierten Studie wurden 368 Patienten (davon 75% mit einem Adenokarzinom) mittels präoperativer Radiochemotherapie bis 41,5 Gy und wöchentlicher Gabe von Carboplatin und Paclitaxel plus nachfolgender Operation oder Operation alleine behandelt. Der positive Effekt der Radiochemotherapie war für Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom deutlicher (medianes Gesamtüberleben 82 versus 21 Monate, HR 0,48,  $p= 0,008$ ), bestand aber auch für Patienten mit einem Adenokarzinom (medianes Gesamtüberleben 43 versus 27 Monate, HR 0,73;  $p=0,038$ ). Die postoperativen Komplikationen waren in beiden Gruppen vergleichbar [29].

Der Nutzen einer präoperativen Radiochemotherapie konnte auch in Metaanalysen bestätigt werden [31, 32], so dass diese bei Plattenepithel- und Adenokarzinomen mit einem Tumor  $\geq T3$  gleichermaßen als Therapie der 1. Wahl eingesetzt werden kann.

Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des oberen oder mittleren thorakalen Ösophagus mit einem guten Therapieansprechen auf die Radiochemotherapie sollte der Nutzen einer ergänzenden Operation kritisch hinterfragt werden. Durch die zusätzliche Operation kann zwar die Tumorkontrolle verbessert werden, zwei randomisierte Studien konnten aber keinen positiven Effekt auf das Gesamtüberleben nachweisen [33, 34, 35]. Insofern kann ein Vorgehen empfohlen werden, bei dem nach Chemoradiotherapie (Dosis der Radiatio bis 54 Gy) zunächst abgewartet wird, wenn bei einer Abschlusskontrolle ca. 12 Wochen nach Ende der Bestrahlung mittels CT und Endoskopie einschl. Biopsien in der ehemaligen Tumorregion eine klinisch komplette Remission gesichert ist. Danach müssen kurzfristige Kontrollen (alle 8 Wochen) erfolgen, um bei einer isoliert lokalen Tumorprogression durch eine Salvage-Operation die Möglichkeit für eine Kuration zu erhalten.

Nach der DRG Statistik betrug die Krankenhaussterblichkeit in Deutschland in den Jahren 2006 bis 2013 nach komplexen Eingriffen am Ösophagus 9,2% in high-volume Zentren und 12,1% in low-volume Zentren [36].

Eine alleinige definitive Radiatio ohne Chemotherapie, eine alleinige präoperative Radiatio ohne Chemotherapie oder eine alleinige präoperative Chemotherapie wird beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht empfohlen [37].

Bei Patienten mit Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs (AEG) der Kategorie  $\geq T3$  oder N+ ist die perioperative Chemotherapie eine weitere evidenzbasierte und gut etablierte Therapieoption. Eine perioperative Chemotherapie bestehend aus Anthrazyklin, Platinderivat und einem Fluoropyrimidin (Epirubicin, Cisplatin und 5-FU, ECF) galt aufgrund der Daten der MAGIC-Studie lange Zeit als perioperative Standardtherapie [27]. Aktuellere Daten belegen jedoch, dass eine Chemotherapie nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Docetaxel) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen AEG oder Magenkarzinomen ( $\geq T2$  und/oder cN+) einer Kombination aus ECF oder Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin (ECX) überlegen ist. FLOT führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien (Hazard Ratio 0,75) und des Gesamtüberlebens (HR 0,77 (0,63-0,94,  $p=0,012$ )). Dieser Effekt zeigte sich konsistent über alle relevanten Subgruppen wie Alter, histologischer Subtyp und Lokalisation. Die Rate an perioperativen Komplikationen war in beiden Armen vergleichbar [28].

Vergleichende Daten zwischen präoperativer Radiochemotherapie und perioperativer Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen AEG konnten keinen statistisch signifikanten Überlebensvorteil durch die Ergänzung der Strahlentherapie nachweisen. Die einzige Phase III-Studie [38] weist jedoch darauf hin, dass eine suboptimale präoperative Chemotherapie (PLF-Regime) durch eine zusätzliche Chemoradiotherapie verbessert werden kann (HR 0,65 (0,42-1,01,  $p=0,055$ )). Zudem belegen die Studien eine verbesserte lokale Tumorkontrolle sowie eine Zunahme der Rate an kompletten Remissionen und R0-Resektionendurch die Chemoradiotherapie [38, 39]. Der systemische Therapieeffekt scheint bei der präoperativen Radiochemotherapie aufgrund einer niedrigeren Chemotherapiedosis geringer zu sein [37].

Zusammenfassend gelten beim AEG beide Therapiekonzepte momentan als gleichwertig. Bei Patienten mit großen Tumoren und einem hohen Risiko für Lokalrezidive kann eine präoperative Radiochemotherapie, ansonsten eine perioperative Chemotherapie favorisiert werden [9] (S3 2015). Der direkte Vergleich zwischen beiden Therapiemodalitäten wird derzeit in mehreren Phase III-Studien untersucht. Jedoch hat keine dieser Studien den heute gültigen Standard einer perioperativen Therapie mit FLOT im Vergleichsarm, so dass auch durch diese Studien Fragen offenbleiben werden.

Unabhängig davon scheinen bei Patienten mit einem Adenokarzinom des Ösophagus, die funktionell nicht operabel oder deren Tumoren technisch nicht resektabel sind, mit der definitiven Radiochemotherapie vergleichbare Ergebnisse wie beim Plattenepithelkarzinom erzielt werden [40, 41].

Bei zervikalen (fast immer Plattenepithel-) Karzinomen des Ösophagus gilt eine definitive Radiochemotherapie als Standardtherapie [24, 25, 26]. Zu berücksichtigen ist, dass Resektionen bis an den oberen Ösophagussphinkter mit einer hohen Komplikationsrate und postoperativen Störungen wie Anschluckstörung, Aspirationsneigung und Rekurrensparese einhergehen, so dass bei hochsitzenden Ösophaguskarzinomen keine Operation erfolgen sollte.

Für eine definitive Radiochemotherapie ist eine Strahlendosis von 50-60 Gy anzustreben (keine sekundäre OP geplant). Moderne Konzepte verabreichen 50,4 Gy und mittels integriertem Boost im Tumorbett bis 70 Gy im Rahmen von Studien [42]. Für die Chemotherapie innerhalb der kombinierten Chemoradiotherapie spricht die Datenlage für eine Kombination aus Platin und Fluoropyrimidin oder für Carboplatin/Paclitaxel bei niedriger Toxizität [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]. Inwieweit die in der neoadjuvanten Therapie gut belegte Kombination aus Carboplatin und Paclitaxel auch für die definitive Radiochemotherapie geeignet ist, bleibt derzeit offen. Die Durchführbarkeit in Kombination mit 50,4 Gy ist allerdings besser als mit Cisplatin/FU [45]. Die Hinzunahme von Cetuximab ergab in mehreren Studien keine Steigerung der Effektivität oder sogar negative Effekte [46, 47]. In der präoperativen Chemoradiotherapie ist die Chemotherapie mit Carboplatin und Paclitaxel ein Standard (CROSS-Studie). Zusätzlich ist die Kombination aus Cisplatin und Docetaxel durch prospektive Phase II oder Phase III-Studie gut abgesichert. Auch in der präoperativen Situation verbessert die Hinzunahme eines EGFR-Inhibitors (hier Cetuximab) die Prognose der Patienten nicht. Allerdings zeigte sich in einer Europäischen Phase III-Studie eine signifikante Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle [48].

Auch bei Patienten mit tiefer sitzenden Ösophaguskarzinomen, die aufgrund von Komorbiditäten nicht für eine Operation in geeignet sind, soll eine Radiochemotherapie erfolgen. Bei Plattenepithelkarzinomen des intrathorakalen Ösophagus stellt die definitive Radiochemotherapie eine Alternative nach neoadjuvanter Therapie dar.

Bei Patienten mit einem Adenokarzinom des gastrointestinalen Übergangs  $\geq$  Stadium IB, die eine Resektion ohne Vorbehandlung erhalten haben (z.B. durch fehleingeschätztes Tumorsta-

dium vor Chirurgie) kann eine adjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko wie z.B. bei ausgedehntem Lymphknotenbefall (pN2-3) durchgeführt werden. So kann bei Tumoren des gastro-ösophagealen Übergangs mit einem erhöhtem Lokalrezidiv-Risiko (multiple LK, unzureichende Lymphadenektomie), die aufgrund einer präoperativ anderen Einschätzung keine präoperative Therapie erhalten haben, eine postoperative Radiochemotherapie analog der ARTIST Studie mit 45-50,4 Gy und Capecitabin diskutiert werden [49].

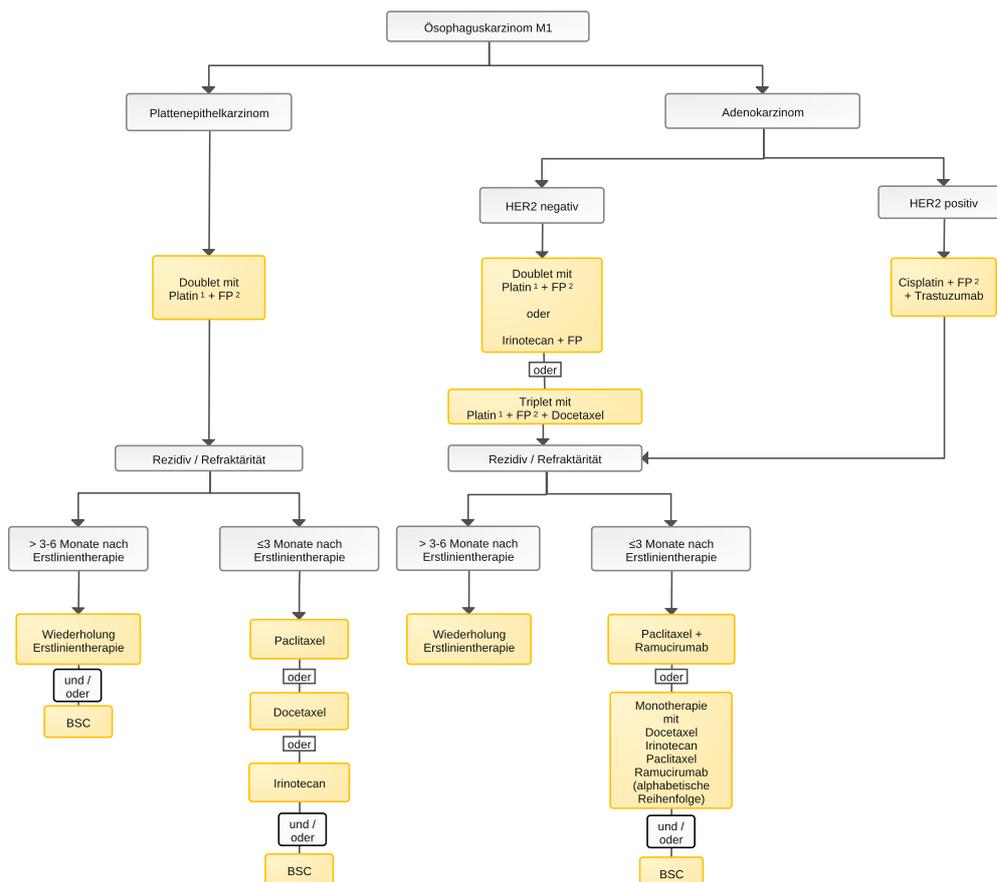
Nach R1 Resektionen wird aufgrund des hohen Risikos für ein Lokalrezidiv eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen [50, 51].

## 6.1.4 Stadium IV (M1)

### 6.1.4.1 Medikamentöse Tumorthherapie - Stadium IV (M1)

Die Therapie metastasierter Ösophaguskarzinome ist palliativ. An erster Stelle steht die systemische Therapie, ggf. ergänzt durch lokale Therapiemaßnahmen. Ein Algorithmus ist in [Abbildung 6](#) dargestellt.

**Abbildung 6: Algorithmus für die Therapie im Stadium IV**



Legende:

— palliative Therapie;

<sup>1</sup> Monotherapie - ein antineoplastisches Arzneimittel, Doublet - Kombination aus 2 antineoplastischen Arzneimitteln, Triplet - Kombination von 3 antineoplastischen Arzneimitteln; <sup>2</sup>FP - Fluoropyrimidin (5-Fluorouracil ± Folinsäure, Capecitabin, **S-1**); Platin - Platinderivat (Cisplatin, Oxaliplatin)

### 6.1.4.1.1 Erstlinientherapie

Eine systemische Therapie kann das Überleben bei Patienten mit Ösophaguskarzinom im Stadium IV verlängern und ist daher Therapie der Wahl.

Für die Planung der Chemotherapie sind der Allgemeinzustand des Patienten und die vorliegenden Komorbiditäten, die Patientenpräferenz sowie die Toxizität der geplanten Therapie zu berücksichtigen. Eine Resektion des Primärtumors führt in der metastasierten Situation zu keiner Verbesserung der Prognose [52].

#### 6.1.4.1.1.1 Plattenepithelkarzinome

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

Als Standard gilt eine Kombinations-Chemotherapie aus Cisplatin und 5-FU. Eine Hinzunahme von EGFR-Antikörpern (Panitumumab) verbessert das Ansprechen nicht [53]. Wenngleich keine vergleichenden Daten vorliegen, kann die vermutlich gleich wirksame Kombinationstherapie mit FOLFOX wegen der geringeren Toxizität ebenfalls empfohlen werden. Wegen der häufig vorliegenden Dysphagie wird Capecitabin beim Plattenepithelkarzinom eher selten eingesetzt.

#### 6.1.4.1.1.2 Adenokarzinome

Für die Interpretation der Datenlage ist zu berücksichtigen, dass in vielen Studien Patienten mit Adenokarzinomen des gastro-ösophagealen Übergangs -als häufig kleinere Subgruppe - gemeinsam mit denen des Magens gemeinsam eingeschlossen und behandelt wurden. Die Empfehlungen erfolgen deswegen für die Adenokarzinome des Ösophagus in Analogie zu denen der [Onkopedia Leitlinie Magenkarzinom](#).

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

#### 6.1.4.1.1.2.1 Karzinome ohne HER2-Expression

Doublet-Chemotherapien auf der Basis von Platin und einem Fluoropyrimidin sind der empfohlene Standard. Triplet-Kombinationen weisen eine bessere Wirksamkeit bei einer vermehrten Toxizität auf, dies gilt für die Kombination mit Docetaxel [54] oder Epirubicin [55]. Die Entscheidung zwischen Doublet- oder Triplettherapie muss unter Berücksichtigung von Allgemeinzustand, Alter, Komorbiditäten, Wunsch des Patienten sowie des individuellen Krankheitsverlaufs getroffen werden. Ist eine Docetaxel-haltige Dreifachkombination indiziert, erzielt das sogenannte FLOT Regime (Docetaxel, Oxaliplatin, 5-FU/Folinsäure) gegenüber DCF (Docetaxel, Cisplatin, 5-FU) eine mindestens vergleichbare Wirksamkeit bei besserer Verträglichkeit [56].

Sowohl in Doublet- als auch in Triplet-Therapien zeigten sich Cisplatin und Oxaliplatin als gleichwertige Therapieoptionen mit dem jeweiligen bekannten substanzspezifischen Nebenwirkungsprofil [56, 57], gleiches gilt für Capecitabin und intravenöses 5-FU [58]. Die Kombination von oralem S-1 und Cisplatin zeigt eine vergleichbare Wirksamkeit bei verbessertem Toxizitätsprofil [59], zudem ist S1 leichter schluckbar als Capecitabin. S1 ist aber in Europa wenig etabliert und nur in Kombination mit Cisplatin zugelassen [60].

Die Kombination aus Irinotecan plus 5-FU/Folinsäure (FOLFIRI) zeigte sich in randomisierten Studien als gleich wirksam wie eine Cisplatin-basierte Doublet- oder Triplet- Therapie [61, 62]. In Kombination mit Capecitabin ist Irinotecan offenbar ähnlich wirksam wie Cisplatin [63].

Eine gepoolte Analyse aus Phase-3-Studien verglich Patienten  $\geq 70$  Jahre mit jüngeren Patienten und zeigte keine Unterschiede der Responderaten und des Überlebens der älteren Altersgruppe im Vergleich zur jüngeren [64]. Allerdings gibt es für ältere Patienten  $\geq 65-70$  Jahre keine Indikation zu einer intensivierten Erstlinienchemotherapie mit einer Docetaxel-haltigen Triplet-Kombination. Generell ist in dieser Altersgruppe die Anwendung eines geriatrischen Assessment zur Detektion und besonderen Berücksichtigung von Komorbidität, kognitiven Einschränkungen und Mangelernährung zu empfehlen, siehe [Wissensdatenbank Geriatrische Onkologie](#).

#### 6.1.4.1.1.2 Karzinome mit HER2-Expression

Etwa 20% der AEG sind HER2-positiv und profitieren von der Hinzunahme von Trastuzumab zu einer Chemotherapie mit Cisplatin und einem Fluoropyrimidin. In der ToGA Studie, einer randomisierten Phase III Studie, zeigte sich dadurch eine signifikante Verbesserung der Response rate, des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens (medianes Gesamtüberleben 13,8 versus 11,1 Monate, HR 0,74;  $p = 0,0046$ ) [65]. Dieser Effekt war besonders ausgeprägt für Patienten, bei denen eine HER2 Überexpression (IHC 3+) oder eine Her2 Amplifikation (IHC 2+ sowie eine positive Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) vorlagen (medianes Gesamtüberleben 16,0 versus 11,8 Monate; HR 0,65). Diese Kombination stellt nun den empfohlenen Behandlungsstandard dar.

Mittlerweile stehen Daten aus prospektiven Phase 2 und retrospektiven Fallkontroll-Studien zur Verfügung, dass Trastuzumab auch in Kombination mit Oxaliplatin-Fluoropyrimidin-Chemotherapie wirksam ist, so dass diese bei entsprechender Kontraindikation gegen eine Cisplatin-basierte Chemotherapie ebenfalls empfohlen werden kann [66, 67, 68].

Andere HER2 gerichtete Therapeutika zeigten bisher in der Erstlinientherapie keinen Zusatznutzen und sollen deshalb außerhalb klinischer Studien nicht eingesetzt werden. Dies gilt für Lapatinib [69, 70, 71], Trastuzumab-Emtansin (TDM-1) und Pertuzumab [72].

### 6.1.4.1.2 Zweitlinientherapie

#### 6.1.4.1.2.1 Plattenepithelkarzinome - Zweitlinientherapie

Daten zum Nutzen einer Zweitlinientherapie stehen nur sehr begrenzt zur Verfügung und weisen im Rahmen kleinerer Phase II Studien auf eine prinzipielle Wirksamkeit von Taxanen, Platinderivaten, Irinotecan oder Mitomycin hin [73]. In dieser Behandlungssituation liegt der Schwerpunkt meist auf supportiven Maßnahmen

#### 6.1.4.1.2.2 Adenokarzinome - Zweitlinientherapie

Ungefähr 40% der Patienten sind nach einer Tumorprogression unter einer palliativen Erstlinientherapie in der Lage, eine Zweitlinientherapie zu erhalten [73]. Randomisierte Phase III Studien zeigen für Patienten mit einem guten Allgemeinzustand (ECOG 0-1) durch den Einsatz einer Second-line Therapie eine Verbesserung des Überlebens und der Lebensqualität. Dieser Effekt konnte auch in einer Metaanalyse belegt werden. Es stehen Daten für eine Monotherapie mit Irinotecan, Paclitaxel und Docetaxel sowie für Ramucirumab zur Verfügung [74]. Eine randomisierte Phase-3-Studie zeigte einen vergleichbaren Nutzen für Irinotecan und Paclitaxel [75].

Der gegen VEGFR-2 gerichtete monoklonale Antikörper Ramucirumab bewirkte als Monotherapie eine Verlängerung des Überlebens (medianes Überleben 5,2 Monate versus 3,8 Monate, HR 0,776;  $p=0,047$ ) [76], seine Wirksamkeit scheint vergleichbar mit einer Mono-Chemotherapie. In Kombination mit Paclitaxel war Ramucirumab in der Zweitlinie wirksamer als Paclitaxel alleine (medianes Überleben 9,6 Monate versus 7,4 Monate, HR 0,807;  $p=0,017$ ) [77].

Als Alternative zur Einleitung einer Zweitlinientherapie mit den o.g. Medikamenten kann bei Patienten, bei denen eine Progression mehr als 3 Monate nach Ende einer Erstlinientherapie auftritt, eine Reexposition mit der gleichen Medikamentenkombination durchgeführt werden [78].

### **6.1.4.1.3 Drittlinientherapie**

#### **6.1.4.1.3.1 Plattenepithelkarzinome - Drittlinientherapie**

Es stehen keine evidenzbasierten Daten zur Verfügung. Therapieentscheidungen müssen individuell getroffen werden.

#### **6.1.4.1.3.2 Adenokarzinome - Drittlinientherapie**

Eine neue Option zeichnet sich für die Karzinome des gastro-ösophagealen Übergangs durch eine Immuntherapie mit Checkpoint-PD(L)-1-Inhibitoren ab. In einer Phase-III-Studie aus dem asiatischen Raum führte Nivolumab bei Patienten mit Magenkarzinom oder AEG nach Versagen von mindestens 2 Vortherapien zu einer Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,60; Median 0,2 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,63; Median 1,2 Monate). Die Remissionsrate lag bei 11,2% [79].

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer Phase-II-Studie mit Pembrolizumab bei 259 kaukasischen Patienten erzielt. 11,2% der Patienten erreichten eine partielle oder komplette Remission [80]. Das mediane progressionsfreie Überleben lag bei 2 Monaten, die mediane Gesamtüberlebenszeit bei 5,6 Monaten. Die Ansprechrate war höher bei Patienten mit PD-L1+ Karzinomen und vor allem bei Patienten mit Nachweis einer Mikrosatelliten-Instabilität (MSI), bei allerdings sehr geringer Patientenzahl (n=7). MSI-H stellt derzeit dennoch den einzigen prädiktiven Faktor für den Einsatz einer Immuntherapie bei AEG dar.

In der Schweiz ist Nivolumab für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem oder rezidivierendem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach zwei oder mehr vorangegangenen systemischen Therapien zugelassen. In anderen europäischen Ländern liegt aktuell keine Zulassung vor.

## **6.2 Therapiemodalitäten**

### **6.2.1 Resektion**

#### **6.2.1.1 Endoskopische Resektion**

Die endoskopische Resektion (ER) ist ein minimal-invasives Verfahren zur Resektion von Frühkarzinomen. Techniken sind die endoskopische Mukosaresektion (EMR) und die endoskopische Submukosadisektion (ESD) [19]. Die EMR von Magenfrühkarzinomen 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, Gastrektomie und Lymphadenektomie

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

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

- Tumore des mittleren und distalen Ösophagus und AEG I: transthorakale subtotale Ösophagektomie (ggf. bei Erweiterung nach oral mit zervikaler Anastomose).
- AEG Typ II: klassische transthorakale Ösophagektomie mit Schlauchmagenhochzug oder transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusteilresektion, dann Rekonstruktion nach Roux-Y (derzeit Vergleich der Techniken in Deutscher Phase III-Studie, Cardia-Trial).

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

Für die TNM Klassifizierung ist beim Ösophaguskarzinom die Beurteilung von mindestens 7 Lymphknoten erforderlich, in der Regel werden mehr als 20 Lymphknoten entfernt. Retrospektive Untersuchungen gehen von einer Prognoseverbesserung ab einer Zahl von 23 resezierten Lymphknoten aus [81, 82].

Die Operation sollte an einem spezialisierten Zentrum (*high-volume* Zentrum) durchgeführt werden [83, 84], weil durch die höhere chirurgische und perioperative Expertise („failure to rescue“) die perioperative Letalität verringert und die Langzeitprognose der Patienten verbessert wird. Für die Zertifizierung als Ösophaguszentrum nach DKG werden mindestens 20 Resektionen von Ösophaguskarzinomen pro Jahr gefordert.

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

### 6.2.1.3 Metastasenresektion

Aktuell gibt es keinen evidenzbasierten Nutzen für die palliative Resektion von Primärtumor oder Metastasen eines Ösophaguskarzinoms bei Vorliegen eines Stadium IV. Eine Resektion soll daher nicht durchgeführt werden. Retrospektive Daten lassen bei Karzinomen des gastro-ösophagealen Übergangs ein verlängertes Überleben für Patienten vermuten, die auf eine initiale Chemotherapie gut angesprochen haben und sich einer sekundären Metastasenresektion in Leber, Lunge oder von Krukenbergtumoren unterziehen [85](Schmidt 2015). Wenn während der kurativ intendierten Operation Metastasen entdeckt werden, die (ohne Risiko) vollständig resektabel sind, können diese im Einzelfall reseziert werden [9] (Porschen2015).

Eine kürzlich in Deutschland initiierte prospektiv randomisierte Phase 3-Studie (FLOT-5, NCT02578368) evaluiert, ob eine Chemotherapie plus Metastasektomie im Vergleich zu alleiniger Chemotherapie die Prognose bei limitierter Metastasierung eines AEG (oder des Magens) verbessert [86].

## 6.2.2 Strahlentherapie

### 6.2.2.1 Neo-/adjuvante Radiochemotherapie

Eine neoadjuvante Radiochemotherapie ist Standard für lokal-fortgeschrittene ( $\geq T3$ ) Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus. Auf dem Boden zahlreicher randomisierter Studien wird eine Strahlendosis von 41,4 bis 50,4 Gy in 23 bis 28 Fraktionen angestrebt. Parallel zur Radiatio werden wöchentliche Gaben von Carboplatin (AUC 2) und Paclitaxel (50 mg/m<sup>2</sup>) [29, 87] oder Cisplatin (30 mg/m<sup>2</sup>) und Docetaxel (60 mg/m<sup>2</sup>) verabreicht [48].

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

Bei Patienten mit R1 Resektion legen retrospektive Studien nahe, dass eine adjuvante Radiochemotherapie eine Verbesserung des Überlebens bewirken kann [88, 89].

Hierbei sollte die Strahlenchemotherapie wie bei der definitiven Radiochemotherapie durchgeführt werden. [90]. Das klinische Targetvolumen umfasst Resttumor (wenn vorhanden), die Anastomosen und die befallenen Lymphknotenstationen [91, 92].

### 6.2.2.2 Definitive Radiochemotherapie

Bei hochsitzenden (zervikalen) Ösophaguskarzinomen zur Vermeidung der häufigen postoperativen Komplikationen wie Schluckstörungen und Aspirationsneigung und von mutilierenden Eingriffen ist eine definitive Radiochemotherapie die Methode der ersten Wahl. Sie führt zu Langzeitüberlebensraten von 17-55 % [93, 94] (Gkika 2014, Grass 2015). Sie zeigte sich in verschiedenen Untersuchungen einer alleinigen Strahlentherapie überlegen [24, 95] (Herskovic 1992, Wong 2001), die beim Ösophaguskarzinom deswegen nur in palliativer Intention eingesetzt wird.

Die definitive Radiochemotherapie ist eine Therapiealternative für alle Patienten mit funktioneller Inoperabilität.

Die Gesamtstrahlendosis sollte bei den cervikalen Ösophaguskarzinomen oberhalb von 50 Gray liegen und erreicht in der den makroskopischen Tumor umfassende Boostregion typischerweise 60-66 Gy in konventioneller Fraktionierung [93, 94].

Anhand von retrospektiven Daten aus Taiwan konnte an mehr als 600 Patienten gezeigt werden, dass mittels modernen Bestrahlungstechniken eine Dosisescalation  $> 60$  Gy komplikationslos möglich ist, was möglicherweise zu einer Verbesserung des Überlebens führt [42, 37]. Nach der aktuellen S3 Leitlinie der DKG bleibt aber eine Gesamtdosis von 50-60 Gy in konventioneller Technik der gegenwärtige Standard [9, 25]. Dabei ist zu beachten, dass eine spätere Salvage-OP mit einer signifikant höheren perioperativen Letalität verbunden ist, wenn eine Vorbelastung mit mehr als 54 Gy besteht. Eine höher dosierte Bestrahlung sollte also nur dann erfolgen, wenn sicher auch zu einem späteren Zeitpunkt keine Resektion geplant bzw. möglich ist.

Die früher am häufigsten eingesetzte Chemotherapie war die Kombination aus Cisplatin und 5-FU [11], mittlerweile gilt eine kombinierte Radiochemotherapie 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 und wird zunehmend eingesetzt [43, 45]. Randomisierte Studien zum

Vergleich von Effektivität und Toxizität der Kombination von Cisplatin/5-FU mit Carboplatin/Paclitaxel sind zum gegenwärtigen Zeitpunkt aktiv.

### **6.2.3 Medikamentöse Tumorthherapie**

#### **6.2.3.1 Perioperative Chemotherapie**

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

Aus der UK MRC MAGIC Studie stehen Daten für eine Kombination aus Epirubicin, Cisplatin und 5-FU (ECF 3 Zyklen à jeweils 3 Wochen präoperativ und 3 Zyklen postoperativ) zur Verfügung, die im Vergleich zur alleinigen Chirurgie eine Verbesserung des 5-Jahresüberlebens von 23% auf 36% erzielen konnten [\[27\]](#). Vergleichbare Ergebnisse liegen für die Kombination aus Cisplatin und 5-FU vor (2 Zyklen entsprechend 8 Wochen präoperative Behandlungsdauer) vor. Das FLOT Regime (5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel) zeigte in einer randomisierten Phase III Studie im Vergleich zu ECF/ECX eine signifikant höhere histopathologische Ansprechrates (15,6% vs. 5,8%), eine Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio 0,75; Median 12 Monate) und eine signifikante Verbesserung des Gesamtüberlebens (HR 0,77; p=0,012) [\[97, 28\]](#). Bei zudem geringerer Toxizität ist FLOT daher die neue Standardtherapie im perioperativen Konzept.

Das Ansprechen auf die präoperative Chemotherapie bestimmt nach aktueller Datenlage nicht die Wahl der postoperativen Chemotherapie, weder in Bezug auf ihre Durchführung noch auf eine Intensivierung oder einen Medikamentenwechsel. Einzig bei einer Tumorprogression unter der präoperativen Therapie sollte diese postoperativ nicht fortgesetzt werden.

In Einzelfällen (understaging) kann eine alleinige adjuvante Chemotherapie gerechtfertigt sein [\[98\]](#), wenn präoperativ keine Therapie durchgeführt wurde bzw. durchgeführt werden konnte. Dies gilt insbesondere bei einer ausgedehnten Lymphknotenmetastasierung (pN2-3). In diesen begründeten Ausnahmesituationen kann eine adjuvante Chemotherapie mit Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin für eine Gesamtdauer von 6 Monaten entsprechend der koreanischen CLASSIC Studie empfohlen werden [\[99, 100\]](#). Alternativ kann auf der Basis asiatischer Studien eine Behandlung mit einem oralen Fluoropyrimidin über 12 Monate durchgeführt werden [\[101, 102\]](#).

#### **6.2.3.2 Palliative Chemotherapie**

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

Eine Übersicht über die verschiedenen therapeutischen Möglichkeiten findet sich unter Kapitel [6.1.4.1](#) Medikamentöse Tumorthherapie sowie zu den einzelnen Substanzen im nächsten Kapitel [6.2.3.3](#)

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

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

Capecitabin und S1 sind orale Fluoropyrimidine, die im Körper zu 5-FU metabolisiert werden. In klinischen Vergleichsstudien sind sie ebenso effektiv wie 5-FU. Sie können in der palliativen Therapie anstelle von 5-Fluorouracil eingesetzt werden, wenn ausreichende Schluckfähigkeit besteht. In Kombination mit Platinderivaten werden Remissionsraten bis zu 45% erreicht. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3 / 4), die bei mehr als 5 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftreten, sind Diarrhoe und Hand - Fuß - Syndrom (sehr selten für S1).

#### **6.2.3.3.2 Cisplatin**

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

#### **6.2.3.3.3 Docetaxel**

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

#### **6.2.3.3.4 Epirubicin**

Epirubicin gehört zu den Anthrazyklinen. In der Dreifachkombination mit Cisplatin und 5-FU führte es gegenüber Mitomycin zu einer Verlängerung der Überlebenszeit. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4) sind Mukositis und hämatologische Toxizität (Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie). Zu den belastenden Nebenwirkungen gehört die Alopezie. Eine seltene, aber kritische Komplikation von Anthrazyklinen ist die linksventrikuläre Dekompensation auf dem Boden einer Kardiomyopathie oder bei malignen Rhythmusstörungen. Die Kardiomyopathie ist nicht reversibel. Das Risiko kardialer Komplikationen ist geringer bei Epirubicin als bei Doxorubicin. Übelkeit und Erbrechen können durch adäquate supportive Therapie verhindert werden, siehe [Onkopedia Antiemese](#).

#### **6.2.3.3.5 -Fluorouracil**

5-Fluorouracil kommt in fast in allen Formen der medikamentösen Tumorthherapie von Patienten mit Ösophaguskarzinomen vor. Die Wirksamkeit wird durch Kombination mit Folsäure gesteigert. Eine Alternative ist die orale Therapie mit Capecitabin, siehe Kapitel [6.2.3.3.1](#) Schwere Nebenwirkungen sind Diarrhoe und Stomatitis. Patienten mit funktionell relevanten Polymor-

phismen der Gene des 5-FU Abbaus haben ein erhöhtes Risiko für schwere Nebenwirkungen einschl. Neutropenie und neutropenischem Fieber.

#### **6.2.3.3.6 Irinotecan**

Irinotecan ist ein Topoisomerase I Inhibitor. In Kombination mit Fluoropyrimidinen betragen die Remissionsraten bis zu 40%. FOLFIRI ist bezüglich des progressionsfreien Überlebens und der Gesamtüberlebenszeit vergleichbar wirksam wie Cisplatin-basierte Therapien. Schwere Nebenwirkungen (Grad 3/4), die bei mehr als 5 % der Patienten in den Zulassungsstudien auftraten, sind Diarrhoe, Übelkeit/ Erbrechen, Neutropenie und neutropenisches Fieber. Die Substanz kann als Monotherapie wöchentlich, zwei- oder dreiwöchentlich appliziert werden [103].

#### **6.2.3.3.7 Oxaliplatin**

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

#### **6.2.3.3.8 Paclitaxel**

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

#### **6.2.3.3.9 Ramucirumab**

Ramucirumab ist ein VEGF-Rezeptor2-Antikörper, der die Neoangiogenese hemmt. In Kombination mit Paclitaxel führt Ramucirumab gegenüber einer Paclitaxel-Monotherapie zur signifikanten Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit, zur Verlängerung der Gesamtüberlebenszeit sowie zu einer Steigerung der Remissionsrate. Bei Patienten, die für eine Paclitaxel-Therapie nicht geeignet sind, führt die Monotherapie mit Ramucirumab gegenüber Placebo ebenfalls zur Verlängerung der progressionsfreien Überlebenszeit (Hazard Ratio 0,48; Median 0,8 Monate) und der Gesamtüberlebenszeit (Hazard Ratio 0,78; Median 1,4 Monate). Die einzige schwere Nebenwirkung Grad 3/4, die bei mehr als 5% der Patienten in der Monotherapie mit Ramucirumab auftrat, war eine arterielle Hypertonie. Häufigere Nebenwirkungen in der Kombinationstherapie waren Fatigue (12%), Neuropathie (8%) und abdominelle Schmerzen (6%).

### **6.2.3.3.10 Trastuzumab**

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

### **6.2.4 Maßnahmen zur Ernährungssicherung**

Die Mehrzahl der Patienten haben zum Zeitpunkt der Diagnose bereits fortgeschrittene Tumore und somit häufig symptomatische Tumorstenosen. Durch eine Kombinations-Chemotherapie kann diese Symptomatik bei zwei Drittel der Patienten rasch verbessert werden. Andere Patienten brauchen aufgrund der Dysphagie lokale palliative Maßnahmen. Der Einsatz selbstexpandierender Metallstents (SEMS) zur schnellen Linderung der Dysphagie hat sich als 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.

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

## **7 Rehabilitation**

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

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

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

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

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

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

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

Jedem Patienten sollte eine psychoonkologische Betreuung angeboten werden.

## **8 Verlaufskontrolle und Nachsorge**

### **8.1 Verlaufskontrolle**

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

### **8.2 Nachsorge**

Empfehlungen zu einer standardisierten Nachsorge existieren nicht, da durch diese bisher keine Verlängerung des Überlebens gezeigt werden konnte. Die Nachsorge erfolgt daher in der Regel symptom-orientiert.

In Nachfolgeuntersuchungen sollen Funktionsstörungen entdeckt, der Ernährungszustand überprüft und die Notwendigkeit einer psychosozialen Unterstützung evaluiert werden [9].

Bei Frühkarzinomen liegen die empfohlenen endoskopischen Kontrollintervalle bei 3 Monaten im ersten und 6 Monaten im zweiten Jahr, danach sollten Kontrollen jährlich stattfinden.

## **9 Literatur**

1. Pakzad R, Mohammadian-Hafshejani A, Khosravi B, Soltani S, Pakzad I, Mohammadian M, u. a. The incidence and mortality of esophageal cancer and their relationship to development in Asia. *Ann Transl Med.* Januar 2016;4(2):29.
2. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2013 -2014, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 11. Auflage 2017; 28 - 31, 2017.
3. <http://www.nicer.org/NicerReportFiles2017/DE/report/atlas.html?&geog=0>.
4. [http://www.statistik.at/web\\_de/statistiken/menschen\\_und\\_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/speiserohre/index.html](http://www.statistik.at/web_de/statistiken/menschen_und_gesellschaft/gesundheit/krebskrankungen/speiserohre/index.html).
5. Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* Oktober 2017;31(5):509-17.
6. Domper Arnal MJ, Ferrández Arenas Á, Lanás Arbeloa Á. Esophageal cancer: Risk factors, screening and endoscopic treatment in Western and Eastern countries. *World J Gastroenterol.* 14. Juli 2015;21(26):7933-43.
7. Nguyen T, Thrift AP, Yu X, Duan Z, El-Serag HB. The Annual Risk of Esophageal Adenocarcinoma Does Not Decrease Over Time in Patients With Barrett's Esophagus. *Am J Gastroenterol.* Juli 2017;112(7):1049-55.
8. Quante M, Graham TA, Jansen M. Insights Into the Pathophysiology of Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterology.* 2018;154(2):406-20.

9. Porschen R, Buck A, Fischbach W, Gockel I, Görling U, Grenacher L, u. a. [Not Available]. *Z Gastroenterol.* November 2015;53(11):1288–347.
10. Yamamoto S, Yashima K, Kawata S, Hosoda K, Tamoto A, Ikebuchi Y, u. a. Frequent aberrant p53 and Fhit expression in endoscopically resected superficial hypopharyngeal cancer and esophageal cancer. *Oncol Lett.* Juli 2017;14(1):587–92.
11. Lagergren J, Smyth E, Cunningham D, Lagergren P. Oesophageal cancer. *Lancet.* 25. November 2017;390(10110):2383–96.
12. Labenz J, Koop H, Tannapfel A, Kiesslich R, Hölscher AH. The epidemiology, diagnosis, and treatment of Barrett's carcinoma. *Dtsch Arztebl Int.* 27. März 2015;112(13):224–233; quiz 234.
13. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, Uzomba RN, Parasa S, White DL, u. a. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol.* Dezember 2013;11(12):1562-1570.e1-2.
14. Curvers WL, Alvarez Herrero L, Wallace MB, Wong Kee Song L-M, Ragunath K, Wolfsen HC, u. a. Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* Oktober 2010;139(4):1106–14.
15. Schröder W, Bollschweiler E, Kossow C, Hölscher AH. Preoperative risk analysis--a reliable predictor of postoperative outcome after transthoracic esophagectomy? *Langenbecks Arch Surg.* September 2006;391(5):455–60.
16. Lagarde SM, Maris AKD, de Castro SMM, Busch ORC, Obertop H, van Lanschot JJB. Evaluation of O-POSSUM in predicting in-hospital mortality after resection for oesophageal cancer. *Br J Surg.* Dezember 2007;94(12):1521–6.
17. TNM: Klassifikation maligner Tumoren, 8. Auflage [Internet]. Wiley.com. [zitiert 26. März 2018]. Verfügbar unter: <https://www.wiley.com/en-us/TNM%3A+Klassifikation+maligner+Tumoren%2C+8+Auflage-p-9783527342808>
18. Sarbia M, Becker KF, Höfler H. Pathology of upper gastrointestinal malignancies. *Semin Oncol.* August 2004;31(4):465–75.
19. Pech O, Bollschweiler E, Manner H, Leers J, Ell C, Hölscher AH. Comparison between endoscopic and surgical resection of mucosal esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus at two high-volume centers. *Ann Surg.* Juli 2011;254(1):67–72.
20. Prasad GA, Wu TT, Wigle DA, Buttar NS, Wongkeesong L-M, Dunagan KT, u. a. Endoscopic and surgical treatment of mucosal (T1a) esophageal adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Gastroenterology.* September 2009;137(3):815–23.
21. Sun F, Yuan P, Chen T, Hu J. Efficacy and complication of endoscopic submucosal dissection for superficial esophageal carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *J Cardiothorac Surg.* 7. Mai 2014;9:78.
22. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, u. a. Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. *Gut.* September 2008;57(9):1200–6.
23. Guo H-M, Zhang X-Q, Chen M, Huang S-L, Zou X-P. Endoscopic submucosal dissection vs endoscopic mucosal resection for superficial esophageal cancer. *World J Gastroenterol.* 14. Mai 2014;20(18):5540–7.
24. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, u. a. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 11. Juni 1992;326(24):1593–8.

25. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, Macdonald JS, Martenson JA, Al-Sarraf M, u. a. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA. 5. Mai 1999;281(17):1623-7.
26. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, u. a. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. J Clin Oncol. Januar 1997;15(1):277-84.
27. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, u. a. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 6. Juli 2006;355(1):11-20.
28. Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, Illerhaus G, Martens UM, Stoehlmacher J, u. a. 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. 1. September 2017;3(9):1237-44.
29. van Hagen P, Hulshof MCCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, u. a. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. N Engl J Med. 31. Mai 2012;366(22):2074-84.
30. Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas P-A, Meunier B, u. a. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. J Clin Oncol. 10. August 2014;32(23):2416-22.
31. Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, u. a. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. Cochrane Database Syst Rev. 31. Mai 2013;(5):CD008107.
32. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, u. a. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol. Juli 2011;12(7):681-92.
33. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Walz MK, Seeber S, u. a. Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol. 1. April 2005;23(10):2310-7.
34. Stahl M, Wilke H, Stuschke M, Walz MK, Fink U, Molls M, u. a. Clinical response to induction chemotherapy predicts local control and long-term survival in multimodal treatment of patients with locally advanced esophageal cancer. J Cancer Res Clin Oncol. Januar 2005;131(1):67-72.
35. Bedenne L, Michel P, Bouché O, Milan C, Mariette C, Conroy T, u. a. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol. 1. April 2007;25(10):1160-8.
36. Nimptsch U, Mansky T. Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: observational study using complete national data from 2009 to 2014. BMJ Open. 6. September 2017;7(9):e016184.
37. Thuss-Patience P, Biebl M, Stromberger C. Multimodale Therapie des Ösophaguskarzinoms. Onkologe. 1. September 2017;23(9):771-88.
38. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J, u. a. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. J Clin Oncol. 20. Februar 2009;27(6):851-6.
39. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen A-B, Friesland S, u. a. A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant

- chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol.* April 2016;27(4):660-7.
40. Karran A, Blake P, Chan D, Reid TD, Davies IL, Kelly M, u. a. Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. *Br J Surg.* April 2014;101(5):502-10.
  41. Chang DT, Chapman C, Shen J, Su Z, Koong AC. Treatment of esophageal cancer based on histology: a surveillance epidemiology and end results analysis. *Am J Clin Oncol.* August 2009;32(4):405-10.
  42. Chen C-Y, Li C-C, Chien C-R. Does higher radiation dose lead to better outcome for non-operated localized esophageal squamous cell carcinoma patients who received concurrent chemoradiotherapy? A population based propensity-score matched analysis. *Radiother Oncol.* 2016;120(1):136-9.
  43. Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, Dicker AP, Kachnic L, Konski A, u. a. Effect of the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy for Patients With Esophageal Cancer: The NRG Oncology RTOG 0436 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 1. November 2017;3(11):1520-8.
  44. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y, u. a. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* März 2014;15(3):305-14.
  45. Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G, u. a. A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. *Ann Oncol.* März 2014;25(3):638-43.
  46. Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Mukherjee S, Staffurth J, u. a. Chemoradiotherapy with or without cetuximab in patients with oesophageal cancer (SCOPE1): a multicentre, phase 2/3 randomised trial. *Lancet Oncol.* Juni 2013;14(7):627-37.
  47. Lledo G, Huguet F, Chibaudel B, Di Fiore F, Mineur L, Galais M-P, u. a. Chemoradiotherapy with FOLFOX plus cetuximab in locally advanced oesophageal cancer: The GERCOR phase II trial ERaFOX. *Eur J Cancer.* März 2016;56:115-21.
  48. Ruhstaller T, Thuss-Patience P, Hayoz S, Schacher S, Knorrenschild JR, Schnider A, u. a. Neo-adjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: a randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). *Ann Oncol.* 4. April 2018;
  49. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, u. a. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol.* 20. Januar 2012;30(3):268-73.
  50. Fok M, Sham JS, Choy D, Cheng SW, Wong J. Postoperative radiotherapy for carcinoma of the esophagus: a prospective, randomized controlled study. *Surgery.* Februar 1993;113(2):138-47.
  51. Ténrière P, Hay JM, Fingerhut A, Fagniez PL. Postoperative radiation therapy does not increase survival after curative resection for squamous cell carcinoma of the middle and lower esophagus as shown by a multicenter controlled trial. *French University Association for Surgical Research. Surg Gynecol Obstet.* August 1991;173(2):123-30.
  52. Fujitani K, Yang H-K, Mizusawa J, Kim Y-W, Terashima M, Han S-U, u. a. Gastrectomy plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric cancer with a single non-curative factor (REGATTA): a phase 3, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2016;17(3):309-18.
  53. Moehler M. Moehler et al, ESMO, WCGIC Barcelona 2018).

54. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, u. a. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol.* 1. November 2006;24(31):4991-7.
55. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, u. a. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 15. April 2002;20(8):1996-2004.
56. Al-Batran S-E, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, u. a. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin Oncol.* 20. März 2008;26(9):1435-42.
57. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, u. a. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. *N Engl J Med.* 3. Januar 2008;358(1):36-46.
58. Okines AFC, Norman AR, McCloud P, Kang Y-K, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann Oncol.* September 2009;20(9):1529-34.
59. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, u. a. Multi-center phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin Oncol.* 20. März 2010;28(9):1547-53.
60. Mahlberg R, Lorenzen S, Thuss-Patience P, Heinemann V, Pfeiffer P, Möhler M. New Perspectives in the Treatment of Advanced Gastric Cancer: S-1 as a Novel Oral 5-FU Therapy in Combination with Cisplatin. *Chemotherapy.* 2017;62(1):62-70.
61. Guimbaud R, Louvet C, Ries P, Ychou M, Maillard E, André T, u. a. Prospective, randomized, multicenter, phase III study of fluorouracil, leucovorin, and irinotecan versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine in advanced gastric adenocarcinoma: a French intergroup (Fédération Francophone de Cancérologie Digestive, Fédération Nationale des Centres de Lutte Contre le Cancer, and Groupe Coopérateur Multidisciplinaire en Oncologie) study. *J Clin Oncol.* 1. November 2014;32(31):3520-6.
62. Dank M, Zaluski J, Barone C, Valvere V, Yalcin S, Peschel C, u. a. Randomized phase III study comparing irinotecan combined with 5-fluorouracil and folinic acid to cisplatin combined with 5-fluorouracil in chemotherapy naive patients with advanced adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* August 2008;19(8):1450-7.
63. Moehler M, Kanzler S, Geissler M, Raedle J, Ebert MP, Daum S, u. a. A randomized multicenter phase II study comparing capecitabine with irinotecan or cisplatin in metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction. *Ann Oncol.* Januar 2010;21(1):71-7.
64. Trumper M, Ross PJ, Cunningham D, Norman AR, Hawkins R, Seymour M, u. a. Efficacy and tolerability of chemotherapy in elderly patients with advanced oesophago-gastric cancer: A pooled analysis of three clinical trials. *Eur J Cancer.* Mai 2006;42(7):827-34.
65. Bang Y-J, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, u. a. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 28. August 2010;376(9742):687-97.
66. Gong J, Liu T, Fan Q, Bai L, Bi F, Qin S, u. a. Optimal regimen of trastuzumab in combination with oxaliplatin/ capecitabine in first-line treatment of HER2-positive advanced

- gastric cancer (CGOG1001): a multicenter, phase II trial. *BMC Cancer*. 8. Februar 2016;16:68.
67. Ryu M-H, Yoo C, Kim JG, Ryoo B-Y, Park YS, Park SR, u. a. Multicenter phase II study of trastuzumab in combination with capecitabine and oxaliplatin for advanced gastric cancer. *Eur J Cancer*. März 2015;51(4):482-8.
  68. Soularue É, Cohen R, Tournigand C, Zaanan A, Louvet C, Bachet J-B, u. a. Efficacy and safety of trastuzumab in combination with oxaliplatin and fluorouracil-based chemotherapy for patients with HER2-positive metastatic gastric and gastro-oesophageal junction adenocarcinoma patients: a retrospective study. *Bull Cancer*. April 2015;102(4):324-31.
  69. Hecht JR, Bang Y-J, Qin SK, Chung HC, Xu JM, Park JO, u. a. Lapatinib in Combination With Capecitabine Plus Oxaliplatin in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Advanced or Metastatic Gastric, Esophageal, or Gastroesophageal Adenocarcinoma: TRIO-013/LOGiC--A Randomized Phase III Trial. *J Clin Oncol*. 10. Februar 2016;34(5):443-51.
  70. Lorenzen S, Riera Knorrenschild J, Haag G-M, Pohl M, Thuss-Patience P, Bassermann F, u. a. Lapatinib versus lapatinib plus capecitabine as second-line treatment in human epidermal growth factor receptor 2-amplified metastatic gastro-oesophageal cancer: a randomised phase II trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *Eur J Cancer*. März 2015;51(5):569-76.
  71. Thuss-Patience PC, Shah MA, Ohtsu A, Van Cutsem E, Ajani JA, Castro H, u. a. Trastuzumab emtansine versus taxane use for previously treated HER2-positive locally advanced or metastatic gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (GATSBY): an international randomised, open-label, adaptive, phase 2/3 study. *Lancet Oncol*. Mai 2017;18(5):640-53.
  72. Kang Y-K, Rha SY, Tassone P, Barriuso J, Yu R, Szado T, u. a. A phase IIa dose-finding and safety study of first-line pertuzumab in combination with trastuzumab, capecitabine and cisplatin in patients with HER2-positive advanced gastric cancer. *Br J Cancer*. 12. August 2014;111(4):660-6.
  73. Thallinger CMR, Raderer M, Hejna M. Esophageal cancer: a critical evaluation of systemic second-line therapy. *J Clin Oncol*. 10. Dezember 2011;29(35):4709-14.
  74. Janowitz T, Thuss-Patience P, Marshall A, Kang JH, Connell C, Cook N, u. a. Chemotherapy vs supportive care alone for relapsed gastric, gastroesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma: a meta-analysis of patient-level data. *Br J Cancer*. 16. Februar 2016;114(4):381-7.
  75. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, u. a. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol*. 10. Dezember 2013;31(35):4438-44.
  76. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, u. a. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 4. Januar 2014;383(9911):31-9.
  77. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh S-C, Bodoky G, Shimada Y, u. a. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. Oktober 2014;15(11):1224-35.

78. Okines AFC, Asghar U, Cunningham D, Ashley S, Ashton J, Jackson K, u. a. Rechallenge with platinum plus fluoropyrimidine +/- epirubicin in patients with oesophagogastric cancer. *Oncology*. 2010;79(1-2):150-8.
79. Kang Y-K, Boku N, Satoh T, Ryu M-H, Chao Y, Kato K, u. a. Nivolumab in patients with advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer refractory to, or intolerant of, at least two previous chemotherapy regimens (ONO-4538-12, ATTRACTION-2): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2. Dezember 2017;390(10111):2461-71.
80. Fuchs CS, Doi T, Jang RW, Muro K, Satoh T, Machado M, u. a. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol*. 10. Mai 2018;4(5):e180013.
81. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Altorki NK, Ancona E, Griffin SM, u. a. The number of lymph nodes removed predicts survival in esophageal cancer: an international study on the impact of extent of surgical resection. *Ann Surg*. Oktober 2008;248(4):549-56.
82. Peyre CG, Hagen JA, DeMeester SR, Van Lanschot JJB, Hölscher A, Law S, u. a. Predicting systemic disease in patients with esophageal cancer after esophagectomy: a multinational study on the significance of the number of involved lymph nodes. *Ann Surg*. Dezember 2008;248(6):979-85.
83. Metzger R, Bollschweiler E, Vallböhmer D, Maish M, DeMeester TR, Hölscher AH. High volume centers for esophagectomy: what is the number needed to achieve low postoperative mortality? *Dis Esophagus*. 2004;17(4):310-4.
84. Coupland VH, Lagergren J, Lüchtenborg M, Jack RH, Allum W, Holmberg L, u. a. Hospital volume, proportion resected and mortality from oesophageal and gastric cancer: a population-based study in England, 2004-2008. *Gut*. Juli 2013;62(7):961-6.
85. Schmidt T, Alldinger I, Blank S, Klose J, Springfield C, Dreikhausen L, u. a. Surgery in oesophago-gastric cancer with metastatic disease: Treatment, prognosis and preoperative patient selection. *Eur J Surg Oncol*. Oktober 2015;41(10):1340-7.
86. Al-Batran S-E, Goetze TO, Mueller DW, Vogel A, Winkler M, Lorenzen S, u. a. The RENAISSANCE (AIO-FLOT5) trial: effect of chemotherapy alone vs. chemotherapy followed by surgical resection on survival and quality of life in patients with limited-metastatic adenocarcinoma of the stomach or esophagogastric junction - a phase III trial of the German AIO/CAO-V/CAOGI. *BMC Cancer*. 28 2017;17(1):893.
87. Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, u. a. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol*. September 2015;16(9):1090-8.
88. Dikken JL, Jansen EPM, Cats A, Bakker B, Hartgrink HH, Kranenbarg EM-K, u. a. Impact of the extent of surgery and postoperative chemoradiotherapy on recurrence patterns in gastric cancer. *J Clin Oncol*. 10. Mai 2010;28(14):2430-6.
89. Stiekema J, Trip AK, Jansen EPM, Boot H, Cats A, Ponz OB, u. a. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. April 2014;21(4):1107-14.
90. Trip AK, Nijkamp J, van Tinteren H, Cats A, Boot H, Jansen EPM, u. a. IMRT limits nephrotoxicity after chemoradiotherapy for gastric cancer. *Radiother Oncol*. August 2014;112(2):289-94.
91. Park SH, Sohn TS, Lee J, Lim DH, Hong ME, Kim K-M, u. a. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant Chemoradiotherapy in Stomach

- Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol.* 1. Oktober 2015;33(28):3130-6.
92. Zhu W, Xua D, Pu J, Zong C, Li T, Tao G, u. a. A randomized, controlled, multicenter study comparing intensity-modulated radiotherapy plus concurrent chemotherapy with chemotherapy alone in gastric cancer patients with D2 resection. *Radiother Oncol.* September 2012;104(3):361-6.
  93. Gkika E, Gauler T, Eberhardt W, Stahl M, Stuschke M, Pöttgen C. Long-term results of definitive radiochemotherapy in locally advanced cancers of the cervical esophagus. *Dis Esophagus.* Oktober 2014;27(7):678-84.
  94. Grass GD, Cooper SL, Armeson K, Garrett-Mayer E, Sharma A. Cervical esophageal cancer: a population-based study. *Head Neck.* Juni 2015;37(6):808-14.
  95. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001;(2):CD002092.
  96. Xia Y, Li Y-H, Chen Y, Liu Q, Zhang J-H, Deng J-Y, u. a. A phase II trial of concurrent chemoradiotherapy with weekly paclitaxel and carboplatin in advanced oesophageal carcinoma. *Int J Clin Oncol.* Juni 2018;23(3):458-65.
  97. Al-Batran S-E, Pauligk C, Homann N, Hartmann JT, Moehler M, Probst S, u. a. The feasibility of triple-drug chemotherapy combination in older adult patients with oesophagogastric cancer: a randomised trial of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (FLOT65+). *Eur J Cancer.* März 2013;49(4):835-42.
  98. Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, u. a. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* Mai 2018;19(5):616-28.
  99. Bang Y-J, Kim Y-W, Yang H-K, Chung HC, Park Y-K, Lee KH, u. a. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 28. Januar 2012;379(9813):315-21.
  100. Noh SH, Park SR, Yang H-K, Chung HC, Chung I-J, Kim S-W, u. a. Adjuvant capecitabine plus oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): 5-year follow-up of an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* November 2014;15(12):1389-96.
  101. Sakuramoto S, Sasako M, Yamaguchi T, Kinoshita T, Fujii M, Nashimoto A, u. a. Adjuvant chemotherapy for gastric cancer with S-1, an oral fluoropyrimidine. *N Engl J Med.* 1. November 2007;357(18):1810-20.
  102. Sasako M, Sakuramoto S, Katai H, Kinoshita T, Furukawa H, Yamaguchi T, u. a. Five-year outcomes of a randomized phase III trial comparing adjuvant chemotherapy with S-1 versus surgery alone in stage II or III gastric cancer. *J Clin Oncol.* 20. November 2011;29(33):4387-93.
  103. Wagner AD, Syn NL, Moehler M, Grothe W, Yong WP, Tai B-C, u. a. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 29 2017;8:CD004064.

## 11 Links

Selbsthilfegruppen

## 15 Anschriften der Verfasser

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

Evang. HuysSENS-Stiftung  
Kliniken Essen-Mitte  
Klinik für Intern. Onkologie und Hämatologie  
Henricistr. 92  
45136 Essen  
Tel: 0201 174-24001  
Fax: 0201 174-24000  
[m.stahl@kliniken-essen-mitte.de](mailto:m.stahl@kliniken-essen-mitte.de)

### **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  
Tel: 069 76-014420  
Fax: 069 76-013655  
[albatran.salah@khnw.de](mailto:albatran.salah@khnw.de)

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

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

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

Universitätsklinikum Leipzig  
Klinik und Poliklinik für Viszeral-,  
Transplantations-, Thorax- und Gefäßchirurgie  
Liebigstr. 20  
04103 Leipzig  
Tel: 0341 9717200  
Fax: 0341 9717209  
[Ines.Gockel@medizin.uni-leipzig.de](mailto:Ines.Gockel@medizin.uni-leipzig.de)

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

Diagnostik München  
Augustenstraße/München GmbH  
Augustenstr. 115  
80798 München  
Tel: 089 52055-0  
Fax: 089 52055-203  
[l.grenacher@diagnostik-muenchen.de](mailto:l.grenacher@diagnostik-muenchen.de)

### **Dr. med. Holger Hass**

Paracelsus-Klinik Scheidegg  
Kurstr. 5  
88175 Scheidegg  
Tel: 08381 501-225  
Fax: 08381 501-290  
[dr.holger.hass@paracelsus-kliniken.de](mailto:dr.holger.hass@paracelsus-kliniken.de)

**Prof. Dr. med. Dieter Köberle**

St. Claraspital  
Medizinische Klinik, Onkologie  
Kleinriehenstr. 30  
CH-4016 Basel  
Tel: 0041 61 685-8470  
Fax: 0041 61 685-8347  
[dieter.koeberle@claraspital.ch](mailto:dieter.koeberle@claraspital.ch)

**Prof. Dr. med. Markus Möhler**

Universitätsklinik Mainz  
I. Medizinische Klinik und Poliklinik  
Langenbeckstr. 1  
55131 Mainz  
Tel: 06131 176076  
Fax: 06131 176472  
[markus.moehler@unimedizin-mainz.de](mailto:markus.moehler@unimedizin-mainz.de)

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

Klinikum Bremen-Ost  
Klinik für Innere Medizin mit den Schwerpunkten  
Gastroenterologie, Diabetologie und Onkologie  
Züricher Str. 40  
28325 Bremen  
Tel: 0421 408-1221  
Fax: 0421 408-2235  
[Rainer.Porschen@klinikum-bremen-ost.de](mailto:Rainer.Porschen@klinikum-bremen-ost.de)

**Dr. Ron Pritzkeleit**

Institut für Krebsepidemiologie  
Krebsregister Schleswig-Holstein  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck  
Tel: 0451 500-5446  
[ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de](mailto:ron.pritzkeleit@krebsregister-sh.de)

**Prim. Dr. med. Holger Rumpold**

Akademisches Lehrkrankenhaus Feldkirch  
Innere Medizin II: Onkologie,  
Hämatologie, Gastroenterologie  
Carinagasse 47  
A-6807 Feldkirch  
Tel: 0043 5522 303-2600  
Fax: 0043 5522 303-7510  
[Holger.Rumpold@vlkh.net](mailto:Holger.Rumpold@vlkh.net)

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

Universitätsklinikum Essen (AÖR)  
Klinik für Strahlentherapie  
Hufelandstr. 55  
45147 Essen  
Tel: 0201 723-2320  
Fax: 0201 723-5960  
[Martin.Stuschke@uk-essen.de](mailto:Martin.Stuschke@uk-essen.de)

**PD Dr. med. Marianne Sinn**

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

## 16 Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten

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

Name	Anstellung	Beratung / Gutachten	Aktien/Fonds	Patent / Urheberrecht/Lizenz	Honorare	Finanzierung wissenschaftlicher Untersuchungen	Reisekosten-erstattung	Andere mögliche COI <sup>1</sup>
Stahl	Kliniken Essen-Mitte	_2	-	-	Amgen, Celgene, Lilly, MSD, Pfizer, Roche, Sanofi, Servier, Shire	-	Amgen, Celgene, Merck	-

Legende:

<sup>1</sup> COI: Conflict of Interest, Interessenkonflikt

<sup>2</sup> - kein Interessenkonflikt