

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2021-B-099 (Nivolumab)

Stand: Mai 2021

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Nivolumab

[adjuvante Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	„nicht angezeigt“
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012 Richtlinie Methoden Krankenhausbehandlung: Protonentherapie beim Ösophaguskarzinom: Beschluss vom 20. September 2018 (Beschlussfassung der Protonentherapie zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms wird ausgesetzt bis 31.12.2021)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.	Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nivolumab L01XC17 Opdivo	Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Nivolumab ist als Monotherapie indiziert zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie.
<i>Die Zulassungen der derzeit verfügbaren Arzneimittel zur Behandlung des Magen-/Ösophaguskarzinoms beziehen sich auf die fortgeschrittene Therapiesituation. Für das geplante Anwendungsgebiet von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung sind keine zugelassenen Arzneimittel vorhanden.</i>	
Capecitabin L01BC06 Capecitabin medac	in Kombination mit einem platin-haltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms
Carmustin L01AD01 Carmubris	Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben.
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac	<u>Intravenöse Anwendung</u> Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt: fortgeschrittenes Magenkarzinom fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Cisplatin L01XA01 Cisplatin-Lösung Ribosepharm	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxorubicin L01DB01 Ribodoxo	• fortgeschrittenes Magenkarzinom
Epirubicin L01DB03 Farmorubicin	• fortgeschrittenes Magenkarzinom
5-Fluorouracil L01BC02 Ribofluor	• fortgeschrittenes Magenkarzinom • fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Folinsäure V03AF03 Leucovorin	Calciumfolinat ist indiziert: • in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<u>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u> • OPDIVO ist als Monotherapie zur Behandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus bei Erwachsenen nach vorheriger fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie indiziert.
Ramucirumab L01XC21 Cyramza	<u>Magenkarzinom</u> • Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie. • Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind.
Tegafur/Gimeraci/ Oteracil L01BC53	• Taysuno ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Teysono	
---------	--

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2021-B-099 (Nivolumab)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 20. April 2021

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte.....	6
3.2 Cochrane Reviews.....	8
3.3 Systematische Reviews.....	8
3.4 Leitlinien.....	10
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	42
Referenzen	45

Abkürzungsverzeichnis

5-FU	fluorouracil
AC	adjuvant chemotherapy
AGC	advanced gastric cancer
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CF	cisplatin with fluorouracil
CR	complete response
CRT	chemoradiation therapy
CT	chemotherapy
DCR	disease control rate
DFS	Disease Free Survival
ECF/ECX	epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine
EGC	Esophago-gastric cancer
EGJA	esophageal-gastric junction adenocarcinoma
FLOT	5-FU, leucovorine, oxaliplatin and docetaxel
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gastric cancer
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IMRT	Intensity Modulated Radiation Therapy
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NACT	neoadjuvant chemotherapy
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NMA	network meta-analysis
OR	Odds Ratio
ORR	overall response ratio
OS	overall survival
PC	perioperative chemotherapy
pCR	pathological complete response
PD	progressive disease
PELF	cisplatin, epirubicin/epidoxorubicin, leucovorin, and fluorouracil
PFS	Progression Free Survival

PR	partial response
RCTs	randomized controlled trials
RR	Relatives Risiko
RT/CF	radiotherapy combined with CF
RT/PC	radiotherapy, paclitaxel, and carboplatin
SA	Surgery Alone
SCC	squamous cell carcinoma
SD	stable disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SR	survival rate
TNM	tumor-node-metastasis
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Magenkarzinom, Karzinoms des gastroösophagealen Übergangs und des Adenokarzinoms des Ösophagus* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 05.11.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 2641 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

G-BA, 2012 [2].

Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2012 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil.

Anwendungsgebiet

Teysono® ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist die Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin.

Fazit / Ausmaß des Zusatznutzens

gegenüber der Zweifachkombination von Cisplatin mit 5-Fluorouracil oder Capecitabin: Der Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie gilt als nicht belegt.

Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA), 2016 [3]

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Ramucirumab, vom 20. Oktober 2016

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 20. Oktober 2016 beschlossen, die Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Arzneimittel-Richtlinie) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Dezember 2016 (BANz AT 30.12.2016 B4), wie folgt zu ändern:

Anlage XII wird wie folgt geändert:

- Die Angaben zu Ramucirumab in der Fassung des Beschlusses vom 16. Juli 2015 (BANz AT 18.08.2015 B2) werden aufgehoben.
- In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Ramucirumab in der Fassung des Beschlusses vom 1. September 2016 zu dem Anwendungsgebiet „In Kombination mit FOLFIRI (Irinotecan, Folinsäure und 5-Fluorouracil) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem metastasierten Kolorektalkarzinom (mKRK) mit Tumorprogress während oder nach vorausgegangener Therapie mit Bevacizumab, Oxaliplatin und einem Fluoropyrimidin.“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Zugelassenes Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 19. Dezember 2014)

Cyramza ist in Kombination mit Paclitaxel indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- und Fluoropyrimidin-haltiger Chemotherapie.

Cyramza ist als Monotherapie indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit einem fortgeschrittenen Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs mit Tumorprogress nach vorausgegangener Platin- oder Fluorophyrimidin-haltiger Chemotherapie, wenn diese Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind [...].

Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

a) Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Therapie nach Maßgabe des Arztes unter Beachtung der jeweiligen Zulassung.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes:

Anhaltspunkt für einen geringen Zusatznutzen.

b) Ramucirumab als Monotherapie, wenn die Patienten für eine Kombinationstherapie mit Paclitaxel nicht geeignet sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Best-Supportive-Care

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens gegenüber einer Therapie nach Maßgabe des Arztes:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

3.2 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.3 Systematische Reviews

Wu DM et al., 2018 [7].

Survival Benefit of Three Different Therapies in Postoperative Patients with Advanced Gastric Cancer: A Network Meta-Analysis

Fragestellung

To examine the performance of radiotherapy, chemotherapy, and chemoradiotherapy after surgery in order to acquire the optimal adjuvant treatment.

Methodik

Population:

- patients were diagnosed with advanced gastric cancer [Anmerkung: unklar welcher Gewebetyp berücksichtigt wurde: Adeno- und/oder Plattenepithelkarzinom]

Intervention/Komparator:

- radiotherapy, chemotherapy, and chemoradiotherapy after surgery

Endpunkte:

- overall survival (OS) and progression-free survival (PFS)

Recherche/Suchzeitraum:

- Embase and PubMed. Zeitraum nicht angegeben.

Qualitätsbewertung der Studien:

- Jadad scale

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 35 randomized controlled studies (RCTs) with 8973 patients.
- 980 patients received CRT, 3,934 patients received CT, 471 patients received RT, and 3,588 patients received no adjunctive therapy after surgery.

Charakteristika der Population:

- There are 5,103 patients in stage III/IV, indicating that most patients are in an advanced stage. 4554 patients received D2 lymph node dissection, which also account for a major part of all patients

Qualität der Studien:

- The included trials demonstrated to be of high quality according to Jadad. There is no evidence of inconsistency among most comparisons. However, the comparison in 1-OS should be noticed due to its high possibility of inconsistency.

Studienergebnisse:

- OS:
 - CRT performed better than both surgery alone and CT in terms of 1-OS (S: HR = 0.64, 95%CrI: 0.47–0.88; CT: HR = 0.72, 95%CrI: 0.54–0.96).
 - With respect to 2-OS, CRT also yielded better outcome than all other treatments (S: HR = 0.66, 95%CrI: 0.53–0.82; CT: HR = 0.74, 95%CrI: 0.61–0.90; RT: HR = 0.74, 95%CrI: 0.61–0.91).
 - In terms of 3-OS, CRT and CT revealed better efficacy compared with surgery alone (CRT: HR = 0.78, 95%CrI: 0.67–0.91; CT: HR = 0.88, 95%CrI: 0.80–0.97). They also exhibited a longer survival time when compared with RT (CRT: HR = 0.75, 95%CrI: 0.66–0.87; CT: HR = 0.85, 95%CrI: 0.73–0.99).
 - The similar results existed when comparing 5-OS, with CRT and CT superior to both surgery alone (CRT: HR = 0.80, 95%CrI: 0.69–0.92; CT: HR = 0.87, 95%CrI: 0.80–0.95) and RT (CRT: HR = 0.74, 95%CrI: 0.65–0.84; CT: HR = 0.81, 95%CrI: 0.70–0.93).
- PFS:
 - According to the comparison of PFS CRT was significantly superior to surgery alone (1-PFS: HR = 0.55, 95%CrI: 0.39–0.80; 2-PFS: HR = 0.58, 95%CrI: 0.45–0.76; 3-PFS: HR = 0.69, 95%CrI: 0.56–0.86; 5-PFS: HR = 0.70, 95%CrI: 0.57–0.85).
 - Moreover, CT showed a significant advantage over surgery as well (1-PFS: HR = 0.64, and CT in terms of 2-PFS (HR = 0.73, 95%CrI: 0.59–0.90).
 - CRT also yielded better outcomes than RT with respect to PFS (2-PFS: HR = 0.76, 95%CrI: 0.59–0.97; 3-PFS: HR = 0.75, 95%CrI: 0.65–0.87; 5-PFS: HR = 0.76, 95%CrI: 0.66–0.88).
- Ranking of Treatments
 - CRT ranked first in all survival terms, which indicated it being the best regimen regarding efficacy of prolonging survival time and progression-free period of patients. RT ranked higher than CT in terms of 1-OS, 1-PFS, and 2-PFS, while the results reversed with respect to 2-OS, 3-OS, 5-OS, 3-PFS, and 5-PFS. Surgery without adjuvant therapies ranked last in all outcome measurements as expected except in 3-OS and 5-OS whereas RT ranked lowest with regard to 3-OS and 5-OS.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, CRT is the most recommended adjuvant therapy for people with advanced gastric cancer because of its advantage in prolonging long-term survival rate according to the NMA results. Whereas due to the absence of data concerning adverse events of this therapy, its safety assessment still remains unclear, which requires more studies recording adverse events for a more comprehensive analysis.

3.4 Leitlinien

AHS et al., 2020 [1].

Alberta Health Services (AHS)

Gastric cancer, Version 5.

Zielsetzung/Fragestellung

What are the treatment recommendations for adult patients with gastric cancer?

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: A formal review of the guideline will be conducted in 2021

Recherche/Suchzeitraum:

- Update: 2020 (This guideline was originally developed in 2010)

LoE/GoR

Levels of Evidence

I	Evidence from at least one large randomized, controlled trial of good methodological quality (low potential for bias) or meta-analyses of well-conducted randomized trials without heterogeneity
II	Small randomized trials or large randomized trials with a suspicion of bias (lower methodological quality) or meta-analyses of such trials or of trials with demonstrated heterogeneity
III	Prospective cohort studies
IV	Retrospective cohort studies or case-control studies
V	Studies without control group, case reports, expert opinion

Strength of Recommendations

A	Strong evidence for efficacy with a substantial clinical benefit; strongly recommended
B	Strong or moderate evidence for efficacy but with a limited clinical benefit; generally recommended
C	Insufficient evidence for efficacy or benefit does not outweigh the risk or the disadvantages (adverse events, costs, etc.); optional
D	Moderate evidence against efficacy or for adverse outcome; generally not recommended
E	Strong evidence against efficacy or for adverse outcome; never recommended

Recommendations

For patients not suitable for peri-operative chemotherapy:

In patients who have not had pre-operative chemotherapy, treatment options include adjuvant chemoradiation or chemotherapy. The decision between the two approaches benefits from multidisciplinary discussion. (see below).

Adjuvant Chemoradiation⁵

- i. Five four-week cycles where Leucovorin (20 mg/m² IV) followed by 5-Fluorouracil (425 mg/m² IV) is administered daily on the first five consecutive days of cycles one, four, and five. During cycles two and three, radiotherapy is administered on weekdays for twenty-five fractions (180 cGy per fraction). Leucovorin (20 mg/m² IV) followed by 5-Fluorouracil (400 mg/m² IV) is administered daily on the first four and last three days of radiotherapy (see grid below).⁶ [Level of evidence: I]
- ii. Improves five-year relapse-free survival from 22% to 40% (HR 1.51, CI_{95%} 1.25-1.83, $p < 0.001$) and five-year overall survival from 26% to 40% (HR 1.32, CI_{95%} 1.10-1.60, $p = 0.0046$) when compared with surgery alone.

Table 2. Adjuvant Chemoradiation Schedule.

Cycle	Weeks	Therapy	Monday	Tuesday	Wednesday	Thursday	Friday	Saturday/ Sunday	
Cycle 1	1	CT	425 mg/m ²	425 mg/m ²	425 mg/m ²	425 mg/m ²	425 mg/m ²	—	—
	2-4	None	—	—	—	—	—	—	—
Cycle 2	1	CT RT	400 mg/m ² 180 cGy	400 mg/m ² 180 cGy	400 mg/m ² 180 cGy	400 mg/m ² 180 cGy	— 180 cGy	—	—
	2	RT	180 cGy	180 cGy	180 cGy	180 cGy	180 cGy	—	—
	3	RT	180 cGy	180 cGy	180 cGy	180 cGy	180 cGy	—	—
	4	RT	180 cGy	180 cGy	180 cGy	180 cGy	180 cGy	—	—
Cycle 3	1	CT RT	— 180 cGy	— 180 cGy	400 mg/m ² 180 cGy	400 mg/m ² 180 cGy	400 mg/m ² 180 cGy	—	—
	2-4	None	—	—	—	—	—	—	—
Cycle 4	1	CT	425 mg/m ²	425 mg/m ²	425 mg/m ²	425 mg/m ²	425 mg/m ²	—	—
	2-4	None	—	—	—	—	—	—	—
Cycle 5	1	CT	425 mg/m ²	425 mg/m ²	425 mg/m ²	425 mg/m ²	425 mg/m ²	—	—
	2-4	None	—	—	—	—	—	—	—

CT = Chemotherapy (Leucovorin 20 mg/m² IV followed by 5-Fluorouracil 425 or 400 mg/m² IV)

RT = Radiation (4,500 cGy over twenty-five fractions)

Adjuvant Chemotherapy

For patients who have had an adequate lymph node dissection, particularly a D2 resection, without pre-operative treatment, adjuvant chemotherapy alone can be considered. It may also be considered in patients ineligible for adjuvant radiation. Treatment options include:

- i. Leucovorin/5-Fluorouracil (according to the de Gramont regimen used in the ITACA-S trial: nine cycles of Leucovorin 100 mg/m² IV over 2 hours on days 1–2 and 5-Fluorouracil 400 mg/m² as bolus

followed by daily 22 hour infusion of 600 mg/m² every 14 days) Demonstrated a 5 year DFS of 44.6% and OS of 50.6%, which was not statically different from the more intensive FOLFIRI, Docetaxel/Cisplatin regimen.⁷ [Level of evidence: I]

ii. The ARTIST regimen: six cycles of the Capecitabine 1,000 mg/m² twice daily on days 1 to 14 and Cisplatin 60 mg/m² on day 1 every 3 weeks). The 3-year DFS was 74.2% in the chemotherapy arm.⁸ [Level of evidence: I]

iii. The CLASSIC regimen: eight cycles of Capecitabine 1,000 mg/m² twice daily on days 1 to 14 and Oxaliplatin 130 mg/m² on day 1 every 3 weeks demonstrated 5-year disease free survival rate of 68% compared to 53% with surgery alone (HR 0.58, CI_{95%} 0.47-0.72, $p < 0.001$).⁹ [Level of evidence: I]

Adjuvant chemoradiation versus Adjuvant chemotherapy

Consider adjuvant chemoradiation for patients with 15 or fewer lymph nodes resected or with an R1 resection (microscopically positive margins). The benefit of chemoradiation over chemotherapy has not been demonstrated after a D2 resection. A multidisciplinary discussion will help guide treatment selection. The ARTIST clinical trial randomized patients after a D2 lymph node resection, to receive chemoradiation (two cycles of Capecitabine/Cisplatin followed by 45-Gy chemoradiation with capecitabine 1,650 mg/m² per day for 5 weeks, followed by two more cycles of Capecitabine/Cisplatin) compared to chemotherapy alone (Capecitabine/Cisplatin for 6 cycles). It did not demonstrate a clear benefit of chemoradiation, with 3 year DFS 78.2% vs 74.2% $p=0.0862$. In a hypothesis generating post hoc subgroup analysis, patients with node positive disease appeared to have a benefit from chemoradiation (3 year DFS 77.5% vs 72.3%, adjusted HR 0.6865; 95% CI, 0.4735 to 0.9952; $P = .0471$). The ARTIST 2 clinical trial, randomized node positive, D2 resected gastric cancer patients to S-1, S-1 plus oxaliplatin, or radiation with S-1 /oxaliplatin was closed early due to futility. Preliminary data on the first 538 patients showed no significant benefit for the addition of radiation, and the S-1 arm had inferior outcomes to the oxaliplatin arm.

54% of patients in the Macdonald (Intergroup 0116) chemoradiation study received less than a D1 lymph node resection, with only 36% having had a D1 resection and 9.6% D2, suggesting that chemoradiation may be most beneficial in the context of an inadequate lymph node dissection.¹⁰ CALGB 80101 randomized patients with resected gastric or EGJ tumors to adjuvant bolus 5FU and leucovorin or ECF, both arms received concurrent 5FU chemoradiation. Intensification of adjuvant chemotherapy with ECF did not significantly improve overall survival compared to adjuvant 5FU. A retrospective comparison of the Dutch D1D2 trial suggested significant improvements in overall survival and reduced local recurrence rates with the use of chemoradiation after an R1 resection, which is supported by other retrospective series.^{38,39}

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), 2018 [5].

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus: Langversion 2.0.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Prävention, Diagnostik, Therapie, Palliation und Nachsorge des Ösophaguskarzinom

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern
- S3-Niveau: evidenz- und konsensbasiert
- Interessenkonflikterklärungen einsehbar, Col-Management beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

LoE/GoR

- Empfehlungsgraduierung in A-, B- und O-Empfehlungen (soll, sollte, kann)

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll/soll nicht
B	Empfehlung	sollte/sollte nicht
O	Empfehlung offen	kann/kann verzichtet werden

Empfehlungen

8.4. Multimodale Therapiekonzepte

8.21.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Wenn eine neoadjuvante Therapie vorgesehen ist, soll vor Beginn der Therapie bei den Patienten eine Risikoanalyse wichtiger Organfunktionen und ein Screening auf Mangelernährung durchgeführt werden.	
Konsensstärke	Konsens (91 %)	

Hintergrund

Vor jeder potentiell belastenden Therapie ist der zu erwartende Nutzen gegenüber dem möglichen Risiko abzuwägen, daher sollte das Risiko einer Therapie zuvor durch Untersuchung der Organfunktionen abgeschätzt werden. Ebenso ist eine Mangelernährung mit erhöhter OP-Morbidität assoziiert (vgl. Empfehlung 8.14.).

8.4.1. Präoperative Radiotherapie

8.22.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	Eine alleinige präoperative Strahlentherapie kann beim operablen Patienten mit einem resektablen Ösophaguskarzinom nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence 2a	Literatur: [386-388]	
Konsensstärke	Starker Konsens (95 %)	

Hintergrund

Malthaner et al. [386] analysierten für das Cancer Care Ontario's Program die randomisierten Studien zur präoperativen Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Operation beim Ösophaguskarzinom. In dieser Metaanalyse wurden die Überlebensraten nach einem Jahr von 5 randomisierten Studien für beide Therapiearme verglichen. [...] Insgesamt gingen in diese Analyse Daten von 716 Patienten ein. Eine identifizierte Studie wurde ausgeschlossen, da hier keine Überlebensdaten nach einem Jahr verfügbar waren. Das relative Risiko im ersten Jahr zu versterben betrug nach präoperativer Strahlentherapie 1,01 (95 % KI 0,88-1,16) im Vergleich zur alleinigen Operation. Somit wurde kein Vorteil für eine neoadjuvante Strahlentherapie im Vergleich zur alleinigen Operation bei Patienten mit operablem Ösophaguskarzinom gefunden. In einer zweiten Metaanalyse wurden individuelle Überlebensdaten von 1038 Patienten aus 5 randomisierten Studien mit bis zu 10 Jahre Nachbeobachtungszeit ausgewertet [387]. Die beiden Metaanalysen stimmten im Einschluss von 4 Studien überein, unterschieden sich aber bei der fünften Studie. Plattenepithelkarzinome waren die vorherrschende histologische Gruppe in den eingeschlossenen Studien und wurden bei 86 % diagnostiziert. Jedoch zeigte keine der Studien eine nach heutigen Standards adäquate Dosierung der Strahlentherapie. In drei der Studien wurden Strahlendosen von über 3,0 Gy pro Tag verwendet. In zwei Studien wurden sehr geringe Gesamtdosen von 20 Gy mit 2,0 Gy pro Fraktion oder von 35 Gy mit 1,75 Gy pro Fraktion appliziert.

In dieser Metaanalyse wurde eine Hazard-Ratio von 0,91 (95 % KI 0,80-1,04) zugunsten der präoperativen Strahlentherapie errechnet. Da das Konfidenzintervall die 1 schneidet, konnte auch hier ein Überlebensvorteil durch eine präoperative Radiotherapie nicht nachgewiesen werden.

Neben den randomisierten Studien wurde eine größere vergleichende retrospektive Analyse zur präoperativen Strahlentherapie beim Ösophaguskarzinom mit Daten der Surveillance, Epidemiology, and End Results (SEER) Datenbank des Nationalen Krebsregisters der USA durchgeführt [388]. In dieser Datenbank wurden 441 Patienten mit einem Ösophaguskarzinom der Kategorien cT2-cT4 ohne Fernmetastasen gefunden, die mit präoperativer Strahlentherapie behandelt wurden. Im gleichen Zeitraum wurden 592 Patienten mit alleiniger Operation identifiziert. Adenokarzinome waren der vorherrschende histologische Tumortyp (bei 67 % der Patienten). Patienten mit präoperativer Strahlentherapie zeigten hier in der multivariaten Analyse einen signifikanten Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio von 0,67 (0,57-0,75). Daten zur begleitenden Chemotherapie waren aber nicht in der SEER Datenbank verzeichnet, so dass eine simultane Chemotherapie bei einer Vielzahl der Patienten nicht ausgeschlossen werden konnte. Auch kann ein Selektionsbias innerhalb einer derartigen retrospektiven Studie nicht ausgeschlossen werden. Insgesamt ist die Evidenz für einen Überlebensvorteil mit einer präoperativen Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom deutlich besser als mit einer alleinigen präoperativen Strahlentherapie. Beim Adenokarzinom gilt dies für die perioperative Chemotherapie und die präoperative Radiochemotherapie.

In eine unizentrische Phase II-Studie eines Zentrums in China wurden zwischen 2002 und 2003 insgesamt 98 operable Patienten mit lokalisiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus randomisiert [382]. Offenbar war auch die Aufnahme von Patienten mit einem isolierten Rezidiv im Bereich der Anastomose erlaubt (n=24). Die Patienten erhielten eine dreidimensional geplante konformale Radiotherapie von 46-50 Gy mit anschließendem Boost bis 62-70 Gy. Da alle Patienten letztlich eine kurative Resektion erhielten, spricht vieles dafür, dass Patienten ausgeschlossen wurden, die nicht zur OP kamen oder bei denen keine R0-Resektion möglich war (nicht berichtet). Die Studie untersuchte, ob eine gleichzeitige wöchentliche Chemotherapie mit 30 mg/m² Cisplatin (Arm B, n=49) gegenüber einer alleinigen präoperativen Radiotherapie (Arm A, n=49) das Überleben der Patienten verbessert. [...] Die kombinierte Chemoradiotherapie verbesserte im Trend die mediane Überlebenszeit (19 vs. 35 Monate, p=0,051) und das Langzeitüberleben nach 5 Jahren (p=0,051). Die zusätzliche Chemotherapie mit Cisplatin erwies sich in einer multivariaten Analyse als unabhängiger Prognosefaktor. Die Studie weist erhebliche methodische Schwächen auf (unizentrisch, geringe Patientenzahl, Patienten mit Rezidiv zugelassen, unklare Stadienverteilung vor Therapie, unklare Dosisverteilung der präoperativen Bestrahlung zwischen den Behandlungsarmen) [382].

[382] Ma DY, Tan BX, Liu M, Li XF, Zhou YQ, Lu Y. Concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy for postoperative recurrence of mediastinal lymph node metastases in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase 2 single-institution study. *Radiat Oncol* 2014;9:28.

[386] Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L, Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Ontario's Program in Evidence-based Care. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med* 2004;2:35.

[387] Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;4:CD001799.

[388] Schwer AL, Ballonoff A, McCammon R, Rusthoven K, D'Agostino Jr RB, Schefter TE. Survival effect of neoadjuvant radiotherapy before esophagectomy for patients with esophageal cancer: a surveillance, epidemiology, and end-results study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;73:449-455.

8.4.2. Präoperative Radiochemotherapie und perioperative Chemotherapie

8.23.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie cT2 kann eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [18, 389-395]	
Konsensstärke	Konsens (91 %)	

Hintergrund

Hierbei handelt es sich um eine Leitlinienadaptation [18]. In den vorliegenden randomisierten Studien zur prä- oder perioperativen Chemotherapie bei Ösophaguskarzinomen ist der Anteil an Patienten mit einer initialen T1/2 Kategorie entweder nicht angegeben [391-394] oder, soweit aus der primär operierten Patientengruppe extrapolierbar, sehr klein (32 % Ychou 2011, 36,8 % Cunningham 2006, 9 % Law 1997) [395]. Es gibt keine separaten Daten über den Nutzen einer prä- oder perioperativen Therapie bei dieser kleinen Subgruppe der Patienten. Aufgrund einer geringeren Rate an Lymphknotenmetastasierung und occulten Fernmetastasen ist die T2 Kategorie prognostisch günstiger als T3/4 und ein zu erwartender Effekt einer neoadjuvanten Therapie wahrscheinlich geringer. Dennoch waren auch Patienten mit T2 Tumoren Teil der Studienpopulation, bei der durch eine perioperative Chemotherapie ein Überlebensgewinn erzielt werden konnte [389, 390].

Die Empfehlungsstärke zur perioperativen Chemotherapie ist jedoch aufgrund der geringen Patientenzahl schwächer („kann“-Empfehlung). Da die beste Evidenz für den Nutzen einer Chemotherapie aus Studien mit perioperativer Applikation der Chemotherapie herrührt [389, 390], wird die postoperative Fortsetzung der Chemotherapie empfohlen.

8.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Beim operablen Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des ösophago-gastralen Übergangs der Kategorie cT3 und bei resektablen cT4 Tumoren soll eine perioperative Chemotherapie oder eine präoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	[388, 389, 391-393, 402-404]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

8.25.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad B	Die Durchführung einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie ohne simultane Radiotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus kann nicht empfohlen werden.	
Level of Evidence 1a	[397, 405]	
Konsensstärke	Starker Konsens (95 %)	

8.26.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Bei operablen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus der Kategorie cT2 kann eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

8.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Bei operablen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus der Kategorie cT3 und bei resektablen cT4 Tumoren soll eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [406-409]	
Konsensstärke	Starker Konsens (96 %)	

Hintergrund

Zur prognostischen Bedeutung der präoperativen Therapie wurde vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) ein Evidenzbericht erstellt, der Publikationen bis Februar 2013 einschloss. Hinsichtlich einer präoperativen Radiochemotherapie konnten 17

systematische Reviews/Metaanalysen und 13 randomisierte klinische Studien (RCT) beurteilt werden. 7 RCTs wurde eine hohe Qualität bescheinigt (3 RCTs Evidenzlevel 1b mit engem Konfidenzintervall: [406-408] und 4 RCTs Evidenzlevel 1b(-) mit weitem Konfidenzintervall [409-412]. Zur präoperativen Chemotherapie lagen Vollpublikationen aus 15 systematischen Reviews/Metaanalysen und 6 RCTs vor (davon 3 von hoher Qualität mit engem Konfidenzintervall, Evidenzlevel 1b: [389, 391, 392]).

Präoperative Radiochemotherapie

Insgesamt ergeben sich statistisch signifikante Vorteile mit kombinierter präoperativer Radiochemotherapie aus Cisplatin/5-FU teilweise plus dritter Substanz oder Carboplatin/Paclitaxel und Radiotherapie mit einer Dosis bei 40-50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung mit 1,8 Gy bis 2,0 Gy pro Fraktion gegenüber alleiniger Operation. Analog zur Chemotherapie bei ösophagogastralen Adenokarzinomen kann offenbar auch in der kombinierten Radiochemotherapie Cisplatin durch Oxaliplatin ersetzt werden. Jedenfalls konnte eine randomisierte Phase II/III Studie unter Einschluss von Adenokarzinomen (14 %) und Plattenepithelkarzinomen (86 %) die Gleichwertigkeit von FOLFOX gegenüber Cisplatin/5-FU im Rahmen einer definitiven Radiochemotherapie (ohne OP) belegen. Die Toxizität war ebenfalls nicht unterschiedlich [413].

Im Einzelnen konnten statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten der neoadjuvanten Radiochemotherapie in 6/13 RCTs erreicht werden [406, 409, 411, 412, 414, 416-418]

Bezogen auf den priorisierten Endpunkt „Überleben“ (Überlebensrate nach 3 oder 5 Jahren bzw. medianes Überleben) wiesen 5 Studien einen signifikanten Vorteil für die präoperative Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Operation nach [409, 414, 416, 419]

Die „negativen“ Studien verglichen die präoperative Radiochemotherapie entweder nicht mit alleiniger Operation [410] und/oder die Zahl der eingeschlossenen Patienten war (zu) gering, um einen Vorteil statistisch nachzuweisen [407, 408, 410, 412, 420, 421]. Wo dies angegeben wurde, führte die präoperative Radiochemotherapie zu einer Reduktion der Lokalrezidivrate; in 2 Studien [408, 412] war dies statistisch signifikant. Schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen traten durch die Radiochemotherapie bei 13 % bis 57 % der Patienten auf. Todesfälle waren jedoch sehr selten (in der Regel unter 1 %, bei Tepper 2008 [409] (4 %)). Die perioperative Letalität war in einer randomisierten Studie nach Radiochemotherapie + OP signifikant höher als nach primärer Resektion [408]. Dies betrifft aber ausschließlich Patienten mit Plattenepithelkarzinomen (entsprechend der Lokalisation im oberen und mittleren Thoraxdrittel) und ist insbesondere auf heute nicht mehr verwendete hypofraktionierte Schemata der Strahlentherapie zurückzuführen. Nur wenn man Studien mit solch veralteten Fraktionierungsschemata berücksichtigt, ergibt sich nach einer jüngsten Metaanalyse [422] eine signifikant erhöhte postoperative Letalität nach präoperativer Radiochemotherapie für Plattenepithelkarzinome (HR 1,95, 95 %KI 1,06-3,60), nicht aber für Studien mit Adenokarzinomen (HR 0,79, 95 %KI 0,39-1,61). Insbesondere wird auch die Rate an Anastomoseninsuffizienzen durch die präoperative Radiochemotherapie nicht erhöht (HR 1,00).

In Metaanalysen scheint der Effekt einer präoperativen Radiochemotherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus im Vergleich zu Adenokarzinomen des Ösophagus ähnlich zu sein (Plattenepithelkarzinom HR 0,80, 95 % KI 0,68-0,93; Adenokarzinom HR 0,75, 95 % KI 0,59-0,95, [397]. In dieser Metaanalyse ist allerdings die Studie von van Hagen 2012 [414] für den Subgruppenvergleich von Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom nicht berücksichtigt, bei der der Effekt für Plattenepithelkarzinome deutlich höher war.

[...] Eine Cochrane-Analyse bezüglich des Effektes einer Chemo- oder Radiochemotherapie bei Adenokarzinomen [423], die erst nach Erstellung des Evidenzberichts publiziert wurde, weist die Überlebensvorteile für die präoperative Therapie von Adenokarzinomen vor allem bei einer Lokalisation im ösophagogastralen Übergang nach (HR 0,69 gegenüber Adenokarzinomen des Ösophagus HR 0,78 und des Magens HR 0,94). Ferner scheint der prognostische Vorteil durch eine präoperative Radiochemotherapie höher (HR 0,70, 95 %KI 0,50-0,99, basierend auf 389 Patienten) als nach präoperativer Chemotherapie (HR 0,83, 95 %KI 0,75-0,91, basierend auf 2033 Patienten). Die Qualität dieser Evidenz wurde von den Autoren aufgrund der unterschiedlichen Patientenzahlen für die Radiochemotherapie bei Adenokarzinomen allerdings als moderat, für die Chemotherapie als hoch eingeschätzt.

Präoperative Chemotherapie

Insgesamt weisen 5 Studien mit einer präoperativen Chemotherapie aus Cisplatin und 5-FU einen signifikanten Vorteil gegenüber alleiniger Operation aus [18, 389, 392] [393-395, 424]. Bezüglich des priorisierten Endpunkts „Überleben“ belegen die britische Studie (Allum 2009 [393]: 0,84; 95 % KI 0,72-0,98, $p = 0,03$), die holländische Studie (Boonstra 2011 [392]: HR=0,71, 95 % KI 0,51-0,98, $p=0,03$) und die französische Studie [389]: HR 0,69, 95 % KI 0,50-0,95, $p=0,02$) einen signifikanten Vorteil durch die präoperative Chemotherapie (+ postoperativ bei Ychou 2011[389]). Der Anteil an Patienten mit einem Adenokarzinom lag in diesen positiven Studien bei 66,5 % [393], 100 % [389] und 0 % [392]. Die Rate an R0-Resektionen war in 4 Studien signifikant erhöht [389, 394, 395, 424]. Schwere oder lebensbedrohliche Nebenwirkungen traten durch die präoperative Chemotherapie bei 29 % bis 40 % der Patienten auf. Therapiebedingte Todesfälle waren sehr selten, lediglich in der MRC Studie waren präoperative Todesfälle im Chemotherapiearm signifikant erhöht (MRC 2002). Die postoperative Letalität wurde durch die präoperative Therapie nicht erhöht. Ebenso gibt es keinen Unterschied in der therapiebedingten Letalität (prä- und postoperativ) wenn eine Chemotherapie der Operation vorausgegangen ist [422](HR 1,20, 95 %KI 0,71-2,03). In den Evidenzbericht ist die Magic-Studie [390] nicht eingeflossen, da vornehmlich Magenkarzinome eingeschlossen waren. In dieser Studie wiesen jedoch von den 501 eingeschlossenen Patienten 131 Patienten Tumoren des Ösophagus und ösophagogastralen Übergangs auf, bei denen sich ein ähnlich positiver Effekt zeigte wie in der Gesamtpopulation der Studie.

In eine unizentrische Phase III-Studie eines universitären Zentrums in China wurden zwischen 2005 und 2007 insgesamt 346 operable Patienten mit resektablem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus randomisiert [425]. Die Studie untersuchte, ob eine zusätzliche postoperative Chemotherapie (Arm A, $n = 173$) gegenüber einer alleinigen präoperativen Chemotherapie (Arm B, $n = 170$) das Langzeitüberleben verbessert. Ziel war es, die Überlebensrate nach 5 Jahren von 20 % auf 35 % zu erhöhen. [...] Die Chemotherapie bestand aus einer Dreifachkombination aus Cisplatin, 5-FU und Paclitaxel. [...] In beiden Armen kamen über 90 % der Patienten zur Operation (92 % vs. 93 %). Bei 83 % der Patienten gelang eine kurative Resektion nach präoperativer Chemotherapie, mit einer Rate an komplettem histologischem Ansprechen von 24 % aller operierten Patienten. Das Gesamtüberleben war nach perioperativer Chemotherapie (Arm A) signifikant höher (nach 5 Jahren 38 % vs. 22 %: HR = 0,79, 95 % KI 0,59-0,95, $p < 0,001$). Die Überlegenheit wurde auch für das Rezidiv-freie Überleben nachgewiesen (HR 0,62) [425].

Die FLOT4-Studie der AIO untersuchte an 716 Patienten mit resektablem Magenkarzinom oder Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, ob die Hinzunahme von Docetaxel (FLOT, 5-FU/Oxaliplatin/Docetaxel) in die perioperative Therapie zu einer Verbesserung gegenüber ECF führt [396, 426]. Die 2016 [...] publizierte Zwischenanalyse der Phase II zeigte bereits deutlich bessere histopathologisch komplette Remissionsraten

im FLOT-Arm mit 16 % im Vergleich zum ECF (ECX)-Arm mit 6 % ($p = 0,015$) [...] [426]. Die Überlebensdaten des Phase-III-Teils wurden 2017 vorgestellt. Das mediane Gesamtüberleben fiel mit 50 gegenüber 35 Monaten und einer Hazard Ratio von 0,77 ($p = 0,012$) ebenso deutlich zugunsten des neuen Regimes aus wie das progressionsfreie Überleben (30 vs. 18 Monate, $HR = 0,75$, $p = 0,004$) [396]. Der Nutzen des FLOT-Regimes war in allen untersuchten Subgruppen gleichermaßen zu sehen [...]. Die Rate an operativer Morbidität und Mortalität waren ebenfalls nicht erhöht [396]. [...] Diese Studie hat auch für Ösophaguskarzinome Relevanz, da 393 der Patienten Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs hatten, davon 160 AEG I. Im Forest Plot war die Hazard Ratio für AEG 1 Tumoren 0,60 mit einem signifikanten Konfidenzintervall. Daher stellt FLOT auch für Adenokarzinome des distalen Ösophagus bei Entscheid für eine perioperative Chemotherapie den Therapiestandard dar.

Die Evidenz für den Effekt einer präoperativen/perioperativen Chemotherapie ist bei Plattenepithelkarzinomen unterschiedlich zu Adenokarzinomen. Während in Metaanalysen bei Adenokarzinomen ein signifikanter Überlebensgewinn durch präoperative Chemotherapie erreicht werden kann ($HR = 0,83$, 95 % KI 0,71-0,95 [427]), ist dieser für Plattenepithelkarzinome nicht signifikant nachzuweisen ($HR = 0,92$, 95 % KI 0,81-1,04 [397]; $HR = 0,93$, 95 % KI 0,81-1,08 [428]). Bei Adenokarzinomen ist der Effekt einer präoperativen Chemotherapie unstrittig. Bei Plattenepithelkarzinomen lässt sich ein konsistenter Überlebenszugewinn trotz der positiven Studie von Boonstra [392] in Metaanalysen nicht belegen. In den Metaanalysen nicht enthalten war eine japanische Multicenterstudie mit 330 Patienten, welche die Chemotherapie prä- versus postoperativ bei resektablen Plattenepithelkarzinomen vergleicht [429] und einen signifikanten Überlebensvorteil für die präoperative Therapie ($HR = 0,73$, $p = 0,04$) bei geringerer Toxizität aufweist.

[382] Ma DY, Tan BX, Liu M, Li XF, Zhou YQ, Lu Y. Concurrent three-dimensional conformal radiotherapy and chemotherapy for postoperative recurrence of mediastinal lymph node metastases in patients with esophageal squamous cell carcinoma: a phase 2 single-institution study. *Radiat Oncol* 2014;9:28.

[18] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL). *Z Gastroenterol* 2011;49:461-531.

[389] Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin Oncol* 2011;29:1715-1721.

[390] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006;355:11-20.

[391] Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-1984.

[392] Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BPL, van Heijl M, van Berge Henegouwen MI, ten Kate FJW, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2011;11:181.

[393] Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:5062-5067.

[394] Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-1733.

[395] Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;114:210-217.

[396] Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with docetaxel, oxaliplatin, and fluorouracil/leucovorin (FLOT) versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil

- or capecitabine (ECF/ECX) for resectable gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FLOT4-AIO): A multicenter, randomized phase 3 trial. *Journal of Clinical Oncology* 2017;35(no. 15_suppl):4004.
- [397] Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol* 2011;12:681-692.
- [406] Burmeister BH, Smithers BM, GebSKI V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol* 2005;6:659-668.
- [407] Lee JL, Park SI, Kim SB, Jung HY, Lee GH, Kim JH, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Oncol* 2004;15:947-954.
- [408] Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Manton G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-167.
- [409] Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol* 2008;26:1086-1092.
- [410] Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, Riera-Knorrenschild J, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 2009;27:851-856.
- [411] van Hagen P, Hulshof MCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
- [412] Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M. Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:305-313.
- [413] Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomized, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:305-314.
- [414] van Hagen P, Hulshof MCM, van Lanschot JJB, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012;366:2074-2084.
- [416] Cao XF, He XT, Ji L, Xiao J, Lv J. Effects of neoadjuvant radiochemotherapy on pathological staging and prognosis for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* 2009;22:477-481.
- [417] Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TPJ. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:462-467.
- [418] Walsh TN, Grannell M, Mansoor S. Predictive factors for success of neo-adjuvant therapy in upper gastrointestinal cancer. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl:S172-S175.
- [419] Walsh TN, Grannell M, Mansoor S, Kelly A. Neoadjuvant treatment of advanced stage esophageal adenocarcinoma increases survival. *Dis Esophagus* 2002;15:121-124.
- [420] Apinop C, Puttisak P, Peecha N. A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 1994;41:391-393.
- [421] Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Hassel MB, Gedouin D, et al. A randomized study of chemotherapy, radiation therapy and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994;73:1779-1784.
- [422] Kumagai K, Rouvelas I, Tsai JA, Mariosa D, Klevebro F, Lindblad M, et al. Meta-analysis of postoperative morbidity and perioperative mortality in patients receiving neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers. *Br J Surg* 2014;101:321-338.
- [423] Ronellenfitsch U, Schwarzbach M, Hofheinz R, Kienle P, Kieser M, Slinger TE, et al. Perioperative chemo(radio)therapy versus primary surgery for resectable adenocarcinoma of the stomach, gastroesophageal junction, and lower esophagus. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;5:CD008107.

- [424] Lone GN, Sheikh AA, Sheikh ZA, Baba KM, Qurieshi MA, Mufti GN, et al. Role of preoperative chemotherapy in squamous cell carcinoma of esophagus in kashmir, a cancer belt – a pilot study. Asian Pac J Cancer Prev 2011;12:465-470.
- [425] Zhao Y, Dai Z, Min W, Sui X, Kang HF, Zhang YF, et al. Perioperative versus preoperative chemotherapy with surgery in patients with resectable squamous cell carcinoma of esophagus: a phase III randomized trial. J Thorac Oncol 2015;10:1349-1356.
- [426] Al-Batran SE, Hofheinz RD, Pauligk C, Kopp HG, Haag GM, Luley KB, et al. Histopathological regression after neoadjuvant docetaxel, oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin versus epirubicin, cisplatin, and fluorouracil or capecitabine in patients with resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4-AIO): results from the phase 2 part of a multicentre, open-label, randomised phase 2/3 trial. Lancet Oncol 2016;17:1697-1708.
- [427] Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. Lancet Oncol 2011;12:681-692.
- [428] Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Büchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. Br J Surg 2011;98:768-783.
- [429] Ando N, Kato H, Igaki H, Shinoda M, Ozawa S, Shimizu H, et al. A randomized trial comparing postoperative adjuvant chemotherapy with cisplatin and 5-fluorouracil versus preoperative chemotherapy for localized advanced squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus (JCOG9907). Ann Surg Oncol 2012;19:68-74.

8.4.8. Stellenwert der postoperativen adjuvanten Radiotherapie oder Radiochemotherapie

8.36.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Nach R0-Resektion eines Plattenepithelkarzinoms soll eine adjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 4 (CRT) 1a (RT)	Literatur: [478, 479]	
Konsensstärke	Starker Konsens (96 %)	

Hintergrund

Die randomisierten Studien zur Effektivität der adjuvanten postoperativen alleinigen Strahlentherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach kompletter Resektion fassten Malthaner et al. [386] in ihrer Metaanalyse zusammen. Die postoperative Strahlentherapie war mit keinem signifikanten Überlebensvorteil verknüpft und es bestand auch kein Trend zu einem besseren Überleben mit postoperativer Strahlentherapie. Alle Studien wurden vor mehr als 15 Jahren abgeschlossen. Aus diesen Studien gibt es Hinweise, dass durch die Strahlentherapie das loko-regionäre Rezidivrisiko gesenkt wird, dass die Strahlentherapie zumindest mit den damaligen Methoden aber auch mit einer zusätzlichen Morbidität verknüpft sein kann [379]. In neueren Übersichten wurden keine weiteren randomisierten Studien zur adjuvanten Strahlentherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus identifiziert [479, 480].

Zur Effektivität der adjuvanten Radiochemotherapie beim Plattenepithelkarzinom gibt es zwei randomisierte Studien. Die Studie von Thallinger mit 45 randomisierten Patienten

[479] verglich eine postoperative Radiotherapie mit 50 Gy in konventioneller Fraktionierung und simultanem Cisplatin/5-FU mit einer alleinigen postoperativen Chemotherapie. Ein Trend zu einem Überlebensvorteil mit der postoperativen Radiochemotherapie wurde nicht gefunden. In der dreiarmligen Studie aus Nanjing wurden insgesamt 238 Patienten mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus randomisiert in die Arme neoadjuvante Radiochemotherapie und Operation, alleinige Operation und Operation mit postoperativer Radiochemotherapie [481, 482]. Da die Patienten präoperativ randomisiert wurden, handelt es sich hier nicht um eine reine Überprüfung der adjuvanten Therapie nach kompletter Resektion. Die Arme mit prä- oder postoperativer Radiochemotherapie zeigten vergleichbare Überlebensdaten, die signifikant besser war als im Arm mit alleiniger Chirurgie [481]. Zheng [478] analysierten in ihrer Metaanalyse noch 5 weitere vergleichende Studien zur postoperativen Radiochemotherapie, die aber alle nicht randomisiert waren. Diese wiesen ebenfalls auf eine Aktivität der postoperativen Radiochemotherapie hin. Insgesamt wird die Evidenzlage für eine Empfehlung einer adjuvanten postoperativen Radiochemotherapie als Standardoption nicht als ausreichend erachtet. Die größere Evidenz spricht für den Einsatz der präoperativen Radiochemotherapie bei T2-T4 Tumoren ohne Fernmetastasen.

8.37.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad 0	Nach R0-Resektion eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs kann bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko eine adjuvante Radiochemotherapie bei nicht neo-adjuvant behandelten Patienten durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b	Literatur: [18, 483-485]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Hintergrund

Die Evidenz für einen Nutzen einer präoperativen Radiochemotherapie oder perioperativen Chemotherapie ist höher als der für eine postoperative Radiochemotherapie, so dass eine präoperative Behandlung eindeutig präferiert werden soll (siehe 8.4.2.). Falls aufgrund eines präoperativen Unterstaging keine präoperative Therapie erfolgt ist, kann eine postoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden. Vor Beginn einer adjuvanten Radiochemotherapie ist das Fortbestehen der kurativen Therapieintention zu überprüfen und Fernmetastasen auszuschließen. Im Falle von Fernmetastasen ist ein Radiochemotherapiekonzept nicht mehr sinnvoll. Im Falle der Fernmetastasierung ist die Umstellung auf eine palliative Therapie sinnvoll.

Der Effekt einer postoperativen Radiochemotherapie wurde beim Adenokarzinom des Magens in 8 randomisierten Studien im Vergleich zur alleinigen Operation oder Operation mit postoperativer Chemotherapie untersucht [483]. Die Metaanalyse dieser Studien zeigt ein verbessertes progressionsfreies Überleben (HR = 0,66, 95 % KI 0,55-0,78) und Gesamtüberleben (HR = 0,75, 95 % KI 0,63-0,89) [483] mit postoperativer Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation und ein verbessertes progressionsfreies Überleben (HR = 0,77, 95 % KI 0,65-0,91) im Vergleich zur Operation mit postoperativer Chemotherapie. Der Anteil von Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs und der Kardia lag in den Studien bei 6-23 % [484-487]. Daher kann, wie beim Magenkarzinom, auch für Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs eine postoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden, wenn ein erhöhtes

Lokalrezidivrisiko angenommen wird. Dies kann bei multiplen befallenen Lymphknoten oder bei eingeschränkter Lymphadenektomie der Fall sein [485, 486]. Bei der adjuvanten postoperativen Radiochemotherapie wird eine Gesamtdosis von 45-50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung mit 1,8-2,0 Gy pro Fraktion, 5 Fraktionen pro Woche, appliziert. Die simultane Chemotherapie kann z. B. mit Capecitabin wie in der Artist Studie [485] durchgeführt werden [...].

Die Empfehlungen bezüglich einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie bei Adenokarzinomen des gastroösophagealen Übergangs orientieren sich an der S3-Leitlinie zum Magenkarzinom [18]. Die beim Magenkarzinom durchgeführten Metaanalysen unterscheiden nicht zwischen dem eigentlichen Magenkarzinom und dem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs. Nach primärer R0-Resektion (ohne präoperative Chemotherapie) sollte keine adjuvante Chemotherapie durchgeführt werden.

Diese relative Negativempfehlung beruht auf dem Wunsch, bei Adenokarzinomen des Ösophagogastralen Übergangs eine positive Präferenz der perioperativen Chemotherapie bzw. präoperativen Radiochemotherapie als primäre Behandlungsstrategie zu etablieren. Eine alleinige adjuvante Chemotherapie wird nicht als primäres Therapiekonzept empfohlen, da 1) eine alleinige adjuvante Therapie aufgrund des postoperativen Allgemeinzustandes bei viel weniger Patienten durchführbar ist [390] und 2) der Nutzen eines perioperativen Therapiekonzeptes durch positive Einzelstudien besser belegt ist (siehe 8.4.2.) und 3) die Überlebensverbesserung durch eine perioperative Therapie größer zu sein scheint als durch eine alleinige adjuvante Therapie (13,8 % vs. 5,8 %) [488].

Sollte jedoch bei Patienten durch ein unzureichendes Staging oder Notoperation kein präoperatives Therapieverfahren eingeleitet worden sein, kann bei Patienten mit primär lokal fortgeschrittenem Tumorstadium, v. a. mit positiven Lymphknoten, die adjuvante Chemotherapie nach der vorliegenden Evidenz erwogen und angeboten werden [18]. Im Jahr 2010 veröffentlichte die GASTRIC Group [488] eine Metaanalyse auf dem Boden individueller Patientendaten aus insgesamt 3838 Patienten aus 17 Studien. Diese Studie weist einen Vorteil für die adjuvante Chemotherapie gegenüber der alleinigen Operation auf. Die Hazard Ratio für das Gesamtüberleben beträgt 0,82 (95 % KI 0,76-0,90, $p < 0,001$, absolut 5,8 % nach 5 Jahren). In dieser Analyse zeigt sich auch bei europäischen Patienten ein Vorteil durch eine adjuvante Therapie [404].

[18] Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ – Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und des Ösophagogastralen Übergangs (AWMF-Regist.-Nr. 032-009-OL). Z Gastroenterol 2011;49:461-531.

[379] 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 1991;173:123-130.

[386] Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L, Members of the Gastrointestinal Cancer Disease Site Group of Cancer Ontario's Program in Evidence-based Care. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. BMC Med 2004;2:35.

[390] Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355:11-20.

[404] Moehler M, Baltin CTH, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. Gastric Cancer 2015;18:550-563.

[478] Zheng B, Zheng W, Zhu Y, Lin XY, Xu BH, Chen C. Role of adjuvant chemoradiotherapy in treatment of resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. Chin Med J 2013;126:1178-1182.

- [479] Thallinger CM, Kiesewetter B, Raderer M, Hejna M. Pre- and postoperative treatment modalities for esophageal squamous cell carcinoma. *Anticancer Res* 2012;32:4609-4627.
- [480] Xu Y, Yu X, Chen Q, Mao W. Neoadjuvant versus adjuvant treatment: which one is better for resectable esophageal squamous cell carcinoma? *World J Surg Oncol* 2012;10:173.
- [481] Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Tao L, Wang DD. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. *World J Gastroenterol* 2010;16:1649-1654.
- [482] Cao XF, Lü J, Zhu B, An HY, Wang S, Wu BC, et al. A prospective comparison between surgery alone and postoperative chemoradiotherapy for locally advanced esophageal squamous cell carcinoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi* 2010;32:452-455.
- [483] Ohri N, Garg MK, Aparo S, Kaubisch A, Tome W, Kennedy TJ, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2013;86:330-335.
- [484] Bamias A, Karina M, Papakostas P, Kostopoulos I, Bobos M, Vourli G, et al. A randomized phase III study of adjuvant platinum/docetaxel chemotherapy with or without radiation therapy in patients with gastric cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 2010;65:1009-1021.
- [485] Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. 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* 2012;30:268-273.
- [486] Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001;345:725-730.
- [487] Kwon HC, Kim MC, Kim KH, Jang SK, Oh SY, Kim SH, et al. Adjuvant chemoradiation versus chemotherapy in completely resected advanced gastric cancer with D2 nodal dissection. *Asia Pac J Clin Oncol* 2010;6:278-285.
- [488] Paoletti X, Oba K, Burzykowski T, Michiels S, Ohashi Y, Pignon JP, et al. Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2010;303:1729-1737.

Leitlinienprogramm Onkologie, Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), 2019 [4].

S3-Leitlinie Magenkarzinom: Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Langversion 2.0.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms und der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs und umspannt dabei die Themengebiete der Risikofaktoren, Ätiologie, Diagnostik, endoskopischer und chirurgischer Therapie sowie systemischer und Radiochemotherapie und auch Ernährung, Komplementärmedizin sowie Psychoonkologie

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Multidisziplinäre Leitliniengruppe unter direkter Beteiligung von Patientenvertretern
- S3-Niveau: evidenz- und konsensbasiert
- Interessenkonflikterklärungen einsehbar, Col-Management beschrieben

Recherche/Suchzeitraum:

- Evidenzgraduierung nach Oxford (Version 2009)

LoE/GoR

- Empfehlungsgraduierung in A-, B- und O-Empfehlungen (soll, sollte, kann)

Tabelle 8: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
A	Starke Empfehlung	soll
B	Empfehlung	sollte
O	Empfehlung offen	kann

Empfehlungen

11. Multimodale Therapie

11.5 Postoperative und adjuvante Therapie

11.12.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Nach präoperativer Chemotherapie und anschließender Operation soll über die postoperative Chemotherapie interdisziplinär entschieden werden. In diese Entscheidung sollen Regressionsgrad, klinisches Ansprechen, Verträglichkeit der Chemotherapie und Allgemeinzustand einfließen.	
	Starker Konsens (100%)	

In den vorliegenden Phase III-Studien wurde der Vorteil der perioperativen Therapie gegenüber einer alleinigen Operation belegt. Da in den Studien lediglich etwa 50% der Patienten eine postoperative Chemotherapie erhalten konnten, ist allerdings derzeit unklar, welche Rolle die postoperative Therapie in der Verbesserung der Prognose spielt bzw. welche Patienten von der postoperativen Therapie profitieren [531]. In allen durchgeführten Phase III-Studien mit perioperativer Therapie war vorgesehen, bei allen Patienten, die nicht unter der Therapie progredient waren, die Chemotherapie postoperativ fortzusetzen. Somit erhielten in den Studien sowohl Patienten mit stabiler Erkrankung als auch Patienten mit pathologisch kompletter Tumorremission eine postoperative Chemotherapiefortsetzung. Trotz der vorliegenden Unklarheit bezüglich der prognostischen Relevanz der postoperativen Therapie (siehe oben) wird daher empfohlen, analog der erhobenen Studiendaten bei allen Patienten, die keinen Progress unter Chemotherapie aufgewiesen haben, eine postoperative Chemotherapiefortsetzung anzustreben.

Fazit für die Praxis:

Die postoperative Therapie sollte insbesondere dann durchgeführt werden, wenn die Patienten auf die präoperative Therapie klinisch und/oder histopathologisch angesprochen haben und diese gut vertragen haben. Patienten mit Progression unter der präoperativen Therapie und/oder Patienten mit Unverträglichkeit bzw. chirurgischen Komplikationen sollten nicht weiter behandelt werden. Daten für einen Regimewechsel aus Gründen der Effektivität in der postoperativen Therapie liegen nicht vor, wenngleich sowohl in den Studien als auch in der klinischen Routine häufig eine Deeskalation (z.B. von FLOT auf FLO) zum Einsatz kommt.

11.13.	Konsensbasierte Empfehlung	Neu 2019
EK	Bei Progress soll die präoperative Therapie postoperativ nicht fortgesetzt werden.	
	Starker Konsens (100%)	

In allen Referenzstudien (MAGIC, FFCD, FLOT4) wurde im Falle der Progression unter der präoperativen Therapie die postoperative Komponente nicht fortgesetzt. Daher ist eine Fortsetzung der Therapie bei Progress nicht begründet. Daten für einen Regimewechsel in der postoperativen Therapie liegen nicht vor.

11.14.	Konsensbasierte Empfehlung	Modifiziert 2019
EK	Für nicht neoadjuvant behandelte Patienten mit R0-Resektion und adäquater D2-Lymphadenektomie sind postoperative Radiochemotherapie und Chemotherapie kein Standard. Für Patienten mit R0-Resektion und adäquater D2-Lymphadenektomie ohne präoperative Chemotherapie kann bei Vorliegen von Risikofaktoren eine postoperative Radiochemotherapie oder Chemotherapie angeboten werden.	
	Konsens (89%)	

In einer Meta-Analyse von insgesamt 9 Studien mit zusammen 2.025 Patienten [623] konnte insgesamt ein signifikanter Überlebensvorteil für den Einsatz einer peri- oder intraoperativen Radiotherapie nachgewiesen werden. In 4 dieser 9 Studien wurde der Stellenwert der postoperativen Radiotherapie untersucht, wobei in 2 Studien eine parallele Chemotherapie mit 5-FU eingesetzt wurde. Die beiden älteren Studien, die die alleinige Strahlentherapie nach kurativ intendierter Resektion [624, 625] getestet haben, zeigten keinen Vorteil im Gesamtüberleben, allerdings eine Reduktion der lokoregionären Rückfallrate. Bei Allum [624] lag bei der Hälfte der Patienten eine R1-Resektion vor. Die Qualität des chirurgischen Eingriffs ist in beiden Studien unklar.

[...]

Zusammenfassend sprechen die Daten dafür, dass durch eine adjuvante Radiochemotherapie nach D1- oder <D1-Lymphknotendisektion ein Überlebensvorteil erreicht wird. Bei limitierter Lymphknotendisektion und nicht erfolgter präoperativer Chemotherapie sollte daher eine adjuvante Radiochemotherapie erfolgen. Bei erfolgter präoperativer Chemotherapie und adäquater Lymphknotenresektion gibt es keinen Hinweis, dass eine postoperative Radiochemotherapie das Überleben verbessert, daher kann diese nur nach gründlicher interdisziplinärer Diskussion erwogen werden.

Ob eine adjuvante Radiochemotherapie auch nach D2-Lymphknotendisektion (ohne präoperative Chemotherapie) das Überleben verbessert, bleibt ungeklärt, wobei allerdings eine größere Beobachtungsstudie auch für dieses Kollektiv einen Vorteil nahelegt [516, 629]. Nach D2-Resektion und nicht erfolgter präoperativer Chemotherapie kann daher die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie interdisziplinär gestellt werden. Dabei wurde diskutiert, dass insbesondere Patienten mit befallenen Lymphknoten und Patienten mit intestinalem Tumortyp hiervon profitieren. Wenn die Indikation zur adjuvanten Radiochemotherapie gestellt wird, sollten moderne Bestrahlungstechniken (3D oder IMRT) unter Berücksichtigung des EORTC-ROG Zielvolumenkonzeptes [634] mit 45 Gy (5x 1,8 Gy pro Woche) zum Einsatz kommen. Aus einer kleinen (n=65) Beobachtungsstudie [635]

ergeben sich Hinweise, dass durch den Einsatz der IMRT nicht nur die Toxizität gesenkt werden kann, sondern sich auch bessere onkologische Ergebnisse erreichen lassen.

Als Chemotherapie wird anstelle der Bolus-Injektion von 5-FU heute das infusionale 5-FU-Schema von den meisten Experten als vorteilhaft angesehen [630, 636, 637]. Während der Strahlentherapie können 225mg/m²/24h Dauerinfusion empfohlen werden. In einer kleineren Serie [635] zeigte auch der Einsatz von 2x täglich 825 mg/m² Capecitabin eine gute Verträglichkeit. Kombinationen von Capecitabin mit Cisplatin und Oxalipatin in Kombination mit Strahlentherapie sind von Seiten der Toxizität ebenfalls ohne Reduktion der Strahlendosis oder des Bestrahlungsvolumens möglich [633]. Ob die Kombinationsschemata in Kombination mit Strahlentherapie zu besseren onkologischen Ergebnissen führen, ist allerdings noch nicht gezeigt worden.

Vor und nach Radiotherapie können jeweils 2 Zyklen 5-FU 2000mg/m²/24h CI+Leucovorin 500mg/m² über 2h an den Tagen 1, 8, und 15, Wiederholung Tag 29 empfohlen werden. Diese Therapie lässt sich auch mit Cisplatin (und ggf. Paclitaxel) oder Irinotecan kombinieren [630]. Wenn Cisplatin vor oder nach der Strahlentherapie appliziert wird, sollten besondere Dosisrestriktionen bezüglich der Nieren bei der Bestrahlungsplanung eingehalten werden [638].

11.16.	Konsensbasierte Empfehlung	Geprüft 2019
EK	Eine adjuvante Therapie mit zielgerichteten Substanzen alleine oder in Kombination mit Chemotherapie soll außerhalb von Studien nicht durchgeführt werden.	
	Konsens (94%)	

Es existieren 9 randomisierte Studien, die eine adjuvante Chemotherapie versus eine adjuvante Immuno-Chemotherapie untersucht haben. Alle wurden mit asiatischen Patientenkollektiven durchgeführt. Es wurden ausschließlich passiv-unspezifische Immuntherapieverfahren angewendet, in 8 Studien Polysaccharid K (PSK), in 1 Studie (poly A:U). Eine Meta-Analyse der PSK-Studien mit 8.009 eingeschlossenen Patienten belegt einen Überlebensvorteil für die adjuvante Immuno-Chemotherapie mit einer HR von 0,88 (95% KI, 0,79-0,98; p=0,018). Auch die Phase III-Studie (n=280) mit (poly A:U) zeigt einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil zugunsten der Immuno-Chemotherapie. Diese Ergebnisse sind aber nicht auf die europäischen Populationen übertragbar, da bei Europäern möglicherweise eine andere Immunantwort vorliegt. Daher kann für eine adjuvante Immuno-Chemotherapie keine klare Empfehlung außerhalb von Studien abgegeben werden. Studien mit Integration perioperativer oder adjuvanter Therapie mit Immuncheckpoint-Inhibitoren laufen [618]. Auch Daten prospektiver Studien für zielgerichtete Substanzen müssen zunächst abgewartet werden.

NICE, 2018 [6].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults.

Leitlinienorganisation/Fragestellung

Recommendations for adults (18 years and over) with newly-diagnosed or recurrent oesophago-gastric cancer

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- The 20 review questions developed for this guideline were based on the key areas identified in the guideline scope. They were drafted by the NGA and refined and validated by the Committee.

Recherche/Suchzeitraum:

- Systematic literature searches were undertaken to identify all published clinical evidence relevant to the review questions.
- Databases were searched using relevant medical subject headings, free-text terms and study type filters where appropriate. Studies published in languages other than English were not reviewed and where possible, searches were restricted to retrieve only articles published in English. All searches were conducted in MEDLINE, Embase and The Cochrane Library. All searches were updated in May 2017. Any studies added to the databases after this date (even those published prior to this date) were not included unless specifically stated in the text.
- Search strategies were quality assured by cross-checking reference lists of highly relevant papers, analysing search strategies in other systematic reviews and asking the group members to highlight any additional studies.

LoE/GoR

- GRADE

Table 3: Description of quality elements in GRADE

Quality element	Description
Risk of bias (study limitations)	Limitations in the study design and implementation may bias the estimates of the treatment effect. High risk of bias for the majority of the evidence decreases confidence in the estimate of the effect.
Inconsistency	Inconsistency refers to an unexplained heterogeneity of results or findings.
Indirectness	Indirectness refers to differences in study population, intervention, comparator and outcomes between the available evidence and the review question, or recommendation made, such that the effect estimate is changed. This is also related to applicability or generalisability of findings.
Imprecision	Results are imprecise when studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals around the estimate of the effect. Imprecision results if the confidence interval includes the clinically important threshold. For qualitative research this can relate to the sufficiency of data within each theme.

Quality element	Description
Publication bias	Publication bias is a systematic underestimate or an overestimate of the underlying beneficial or harmful effect due to the selective publication of studies.

Table 4: Level of quality elements in GRADE level

Levels of quality elements in GRADE level	Description
None	There are no serious issues with the evidence.
Serious	The issues are serious enough to downgrade the outcome evidence by 1 level.
Very serious	The issues are serious enough to downgrade the outcome evidence by 2 levels.

Table 5: Overall quality of outcome evidence in GRADE level

Overall quality of outcome evidence in GRADE level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect.
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate.
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate.
Very low	Any estimate of effect is very uncertain.

- Risk of bias: Cochrane risks of bias tools (RCTs) / QUADAS-2 (diagnostic studies) / Critical Appraisal Skills Programme (CASP) checklist for qualitative studies / For prognostic studies, quality was assessed using the checklist for prognostic studies - Hayden 2006 checklist

Recommendations

8.4 Localised oesophageal and gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma

Review question: What is the optimal choice of chemotherapy or chemoradiotherapy in relation to surgical treatment for people with localised oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer?

28. For people with localised oesophageal and gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma (excluding T1N0 tumours) who are going to have surgical resection, offer a choice of:

- chemotherapy, before or before and after surgery or
- chemoradiotherapy, before surgery.

Make the choice after discussing the benefits, risks and treatment consequences of each option with the person and those important to them (as appropriate).

Encourage people to join relevant clinical trials, if available.

8.4.5 Evidence statements

8.4.5.1 Preoperative chemotherapy versus postoperative chemotherapy

8.4.5.1.1 Overall survival

Low quality evidence from 1 RCT with 330 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was a clinically significant beneficial effect of preoperative chemotherapy compared with postoperative chemotherapy for overall survival.

8.4.5.1.2 Progression-free survival

Low quality evidence from 1 RCT with 330 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy and postoperative chemotherapy for progression free survival.

8.4.5.1.3 Treatment related morbidity: anastomotic leakage, wound infection, pulmonary complication and cardiovascular complication

Very low quality evidence from 1 RCT with 315 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment provided the evidence that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy and postoperative chemotherapy for anastomotic leakage, wound infections, pulmonary complications and cardiovascular complications.

8.4.5.1.4 Treatment related mortality

Very low quality evidence from 1 RCT with 315 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy and postoperative chemotherapy for treatment-related mortality.

8.4.5.1.5 R0 tumour resection rate

Moderate quality evidence from 1 RCT with 330 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy and postoperative chemotherapy for R0 tumour resection rate.

8.4.5.2 Preoperative chemotherapy versus surgery alone

8.4.5.2.1 Overall survival

Low quality evidence from 5 RCTs with 1182 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was a clinically significant beneficial effect of preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for overall survival.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

SCC: Low quality evidence from 4 RCTs with 378 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment provided the evidence that there may be a clinically significant beneficial effect of preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for overall survival, however, there is an uncertainty around the estimate.

Mixed: Low quality evidence from 1 RCT with 804 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there was a clinically significant beneficial effect of preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for overall survival.

8.4.5.2.2 Treatment-related morbidity: anastomotic leakage, cardiac complications, pulmonary complications and infectious complications

Very low to low quality evidence from 5 RCTs with 1193 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for anastomotic leakage and pulmonary complications.

Very low to low quality evidence from 3 RCTs with 1045 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers suitable for surgical treatment showed that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for cardiac complications and infectious complications.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Very low to low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for anastomotic leakage, pulmonary complications, cardiac complications and infectious complications.

8.4.5.2.3 Postoperative mortality

Very low quality evidence from 4 RCTs with 1151 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was no clinically significant difference between preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for postoperative mortality.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Very low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for postoperative mortality.

8.4.5.2.4 R0 tumour resection rate

Low quality evidence from 5 RCTs with 1197 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancers suitable for surgical treatment showed that there may be a clinically significant beneficial effect of preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for R0 tumour resection rate, however, there is an uncertainty around the estimate.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Low to moderate quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for R0 tumour resection rate.

8.4.5.3 Postoperative chemotherapy versus surgery alone

8.4.5.3.1 Disease free survival

Low quality evidence from 1 RCT with 242 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there was no clinically significant difference between postoperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for disease free survival.

8.4.5.4 Perioperative chemotherapy versus preoperative chemotherapy

8.4.5.4.1 Overall survival

Low quality evidence from 1 RCT with 343 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there may be a clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil, PCF) compared with preoperative chemotherapy (PCF) alone for overall survival, however there is uncertainty around the estimate.

8.4.5.4.2 Relapse free survival

Low quality evidence from 1 RCT with 343 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (paclitaxel, cisplatin and 5-fluorouracil, PCF) compared with preoperative chemotherapy (PCF) alone for relapse free survival.

8.4.5.5 Perioperative chemotherapy versus surgery alone

8.4.5.5.1 Overall survival

Moderate quality evidence from 2 RCTs with 691 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there may be clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for overall survival, however there is uncertainty around the estimate.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

AC: Low quality evidence from 1 RCT with 224 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for overall survival.

Mixed: Low quality evidence from 1 RCT with 467 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for overall survival.

8.4.5.5.2 Disease free survival

Very low quality evidence from 2 RCTs with 664 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment provided the evidence that there may be a clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for disease free survival, however there is uncertainty around the estimate.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

AC: Low quality evidence from 1 RCT with 224 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment provided the evidence that there may be a clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) compared with surgery alone for disease free survival.

Mixed: Low quality evidence from 1 RCT with 440 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment provided the evidence that there is no clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for disease free survival.

8.4.5.5.3 Any complications

Low quality evidence from 1 RCT with 224 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment provided the evidence that there is no clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for any complications.

8.4.5.5.4 Postoperative mortality

Very low quality evidence from 2 RCTs with 691 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there is no clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for postoperative mortality.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Very low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for postoperative mortality.

8.4.5.5.5 R0 tumour resection rate

Very low quality evidence from 2 RCTs with 691 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there is no clinically significant difference between perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for R0 tumour resection rate.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

AC: Low quality evidence from 1 RCT with 224 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there may be a clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for R0 tumour resection rate.

Mixed: Moderate quality evidence from 1 RCT with 467 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there is no clinically significant beneficial effect of perioperative chemotherapy (cisplatin plus 5-fluorouracil) and surgery alone for R0 tumour resection rate.

8.4.5.6 Preoperative chemotherapy versus preoperative chemotherapy

8.4.5.6.1 Overall survival

Very low quality evidence from 1 RCT with 181 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for overall survival.

8.4.5.6.2 Treatment-related morbidity

Low quality evidence from 1 RCT with 181 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for any treatment-related morbidity.

Very [low] quality evidence from 2 RCTs with 256 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for anastomotic leakage and cardiac complications.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Very low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for anastomotic leakage and cardiac complications.

8.4.5.6.3 Treatment-related mortality

Very low quality evidence from 2 RCTs with 256 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for treatment-related mortality.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Low to very low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for treatment-related mortality.

8.4.5.6.4 R0 tumour resection rate

Low quality evidence from 2 RCTs with 125 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for R0 tumour resection rate.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for R0 tumour resection rate.

8.4.5.6.5 Tumour regression grade (TRG): Poor TRG (TRG >2 or <50% cells response to adjuvant therapy)

Very low quality evidence from 2 RCTs with 256 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with preoperative chemotherapy for poor tumour regression grade.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

AC: Low quality evidence from 2 RCTs with 75 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with preoperative chemotherapy for poor tumour regression grade.

Mixed: Low quality evidence from 1 RCT with 181 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with preoperative chemotherapy for TRG 1.

8.4.5.7 Preoperative chemotherapy versus surgery alone

8.4.5.7.1 Overall survival

Very low quality evidence from 9 RCTs with 1688 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

SCC: Low quality evidence from 7 RCTs with 988 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

AC: Low quality evidence from 2 RCTs with 388 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

Mixed: Very low quality evidence from 2 RCTs with 312 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

Subgroup analysis according to type of chemotherapy:

Single drug: Very low quality evidence from 1 RCT with 282 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for overall survival.

Double drug: Low quality evidence from 8 RCTs with 1413 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

Subgroup analysis according to type of radiotherapy:

≤ 40 Gy radiotherapy: Low quality evidence from 5 RCTs with 978 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

> 40 Gy radiotherapy: Very low quality evidence from 4 RCTs with 717 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for overall survival.

8.4.5.7.2 Disease-free survival in SCC

Low quality evidence from 3 RCTs with 577 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (SCC subtype) suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for disease free survival.

Subgroup analysis according to type of chemotherapy:

Single drug: Low quality evidence from 1 RCT with 282 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for disease free survival.

Double drug: Very low quality evidence from 2 RCTs with 295 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for disease free survival.

Subgroup analysis according to type of radiotherapy:

≤ 40 Gy radiotherapy: Low quality evidence from 1 RCT with 282 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for disease free survival.

> 40 Gy radiotherapy: Very low quality evidence from 2 RCTs with 295 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for disease free survival.

8.4.5.7.3 Treatment-related morbidity in SCC

Any complication

Low quality evidence from 4 RCTs with 605 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for any complication.

Subgroup analysis according to type of chemotherapy or type of radiotherapy:

Very low to low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for any complication.

Anastomotic leak

Very low quality evidence from 6 RCTs with 492 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for anastomotic leak.

Subgroup analysis according to type of histology or type of radiotherapy of oesophageal cancer:

Very low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for anastomotic leak.

Haemorrhage (> 300 mL)

Low quality evidence from 1 RCT with 160 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (SCC subtype) suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy (double drug chemotherapy, ≤ 40 Gy radiotherapy) and surgery alone for intraoperative haemorrhage of more than 300 ml.

Stenosis

Very low quality evidence from 1 RCT with 160 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (SCC subtype) suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy (double drug chemotherapy, ≤ 40 Gy radiotherapy) and surgery alone for stenosis complication.

8.4.5.7.4 Treatment-related mortality

Low quality evidence from 8 RCTs with 827 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant harmful effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for treatment related mortality.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

Low quality evidence suggested that there was no subgroup difference between preoperative chemoradiotherapy and preoperative chemotherapy for R0 tumour resection rate.

SCC: Low quality evidence from 6 RCTs with 733 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (SCC subtype) suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant harmful effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for treatment related mortality.

Mixed: Very low quality evidence from 1 RCT with 54 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (mixed subtype) suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for treatment related mortality.

Unknown: Very low quality evidence from 1 RCT with 40 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (unknown subtype) suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for treatment related mortality.

Subgroup analysis according to type of chemotherapy:

Single drug: Moderate quality evidence from 1 RCT with 279 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant harmful effect of preoperative chemoradiotherapy (single drug chemotherapy) compared with surgery alone for treatment related mortality.

Double drug: Low quality evidence from 7 RCTs with 548 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative

chemoradiotherapy (double drug chemotherapy) and surgery alone for treatment related mortality.

Subgroup analysis according to type of radiotherapy:

≤ 40 Gy radiotherapy: Low quality evidence from 6 RCTs with 674 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant harmful effect of preoperative chemoradiotherapy (≤ 40 Gy radiotherapy) compared with surgery alone for treatment related mortality.

> 40 Gy radiotherapy: Low quality evidence from 2 RCTs with 153 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy (> 40 Gy radiotherapy) and surgery alone for treatment related mortality.

8.4.5.7.5 R0/T0 tumour resection rate

Very low quality evidence from 8 RCTs with 1359 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for R0 tumour resection rate.

Subgroup analysis according to type of histology of oesophageal cancer:

SCC: Low quality evidence from 5 RCTs with 705 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (SCC subtype) suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between preoperative chemoradiotherapy and surgery alone for R0 tumour resection rate.

AC: Low quality evidence from 1 RCT with 76 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (AC subtype) suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for R0 tumour resection rate.

Mixed: Low quality evidence from 2 RCTs with 578 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer (mixed subtype) suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy compared with surgery alone for R0 tumour resection rate.

Subgroup analysis according to type of chemotherapy:

Single drug: Moderate quality evidence from 1 RCT with 206 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy (single drug chemotherapy) compared with surgery alone for R0 tumour resection rate.

Double drug: Very low quality evidence from 7 RCTs with 1153 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative

Subgroup analysis according to type of radiotherapy:

≤ 40 Gy radiotherapy: Very low quality evidence from 4 RCTs with 708 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for

surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy (≤ 40 Gy radiotherapy) compared with surgery alone for R0 tumour resection rate.

> 40 Gy radiotherapy: Very low quality evidence from 4 RCTs with 651 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of preoperative chemoradiotherapy (> 40 Gy radiotherapy) compared with surgery alone for R0 tumour resection rate.

8.4.5.8 Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy

8.4.5.8.1 Overall survival

Very low quality evidence from 1 RCT with 45 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no clinically significant difference between postoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy for overall survival.

8.4.5.9 Postoperative chemoradiotherapy versus postoperative chemotherapy

8.4.5.9.1 Overall survival

Low quality evidence from 1 RCT with 158 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is a clinically significant beneficial effect of postoperative chemoradiotherapy versus surgery alone for overall survival.

8.4.5.9.2 Treatment-related mortality

Low quality evidence from 1 RCT with 158 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment showed that there is no event of treatment-related death in either postoperative chemoradiotherapy arm or surgery alone arm.

8.4.5.9.3 Radical resection rate

Moderate quality evidence from 1 RCT with 158 people with oesophageal and gastro-oesophageal junctional cancer suitable for surgical treatment reported that there is no clinically significant difference between postoperative chemoradiotherapy and surgery alone for radical resection rate.

8.4.7.2 Quality of evidence

The evidence for this review was taken from 29 randomised controlled trials and the quality was assessed using GRADE. The evidence ranged from very low to moderate in quality. In addition, the Committee noted that some of the earlier trials included in the analysis were poorly powered, were likely to have poorer surgical techniques, and were likely to have less rigorous quality assurance of radiotherapy. They also used chemotherapy and chemoradiotherapy schedules which were no longer considered current standard of practice. In reviewing the evidence the Committee therefore gave more weight to more recent studies. The Committee also recognised the heterogenous nature of the trials in respect of tumour locations and pathological sub-types which further made interpretation of the evidence difficult.

8.4.7.3 Consideration of clinical benefits and harms

The Committee discussed the evidence available for chemotherapy and chemoradiotherapy used before, after or before and after surgery to assess the relative benefits and harms of using these treatments in addition to surgery to prevent recurrence.

Compared to surgery alone, there was evidence for preoperative chemotherapy, postoperative chemotherapy, perioperative chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy:

Preoperative chemotherapy led to improved overall survival compared to surgery alone, with no difference in treatment-related morbidity or postoperative mortality. For postoperative chemotherapy compared to surgery alone, there was no difference in disease-free survival. For the comparison of perioperative chemotherapy compared to surgery alone there was no difference in overall survival rates. However, perioperative chemotherapy was more effective compared to preoperative chemotherapy in terms of relapse-free survival. Based on this evidence the Committee considered that it may be beneficial to use preoperative chemotherapy, or perioperative chemotherapy to improve outcomes in this group of patients.

The comparison of preoperative chemoradiotherapy with surgery alone, showed improved overall survival, disease-free survival, and no difference in complications such as anastomotic leak or stenosis, but worse rates of treatment-related mortality. However, the Committee discussed that the benefit of preoperative chemoradiotherapy, and the increase seen in overall survival and disease-free survival seen in the total population and in the adenocarcinoma and squamous cell carcinoma sub-groups, may outweigh the possible harms.

The choice of which treatment offered the greatest benefits was also evaluated by comparing different regimens with each other:

Preoperative chemoradiotherapy showed no difference in overall survival, treatment-related morbidity or treatment-related mortality compared to preoperative chemotherapy.

Postoperative chemoradiotherapy showed similar survival rates to postoperative chemotherapy and compared to surgery alone, with similar rates of treatment-related mortality compared to surgery alone.

The Committee discussed these treatment options available and identified that, compared to surgery alone, preoperative chemotherapy, perioperative chemotherapy and preoperative chemoradiotherapy could be expected to improve outcomes, although there may be some increases in morbidity or mortality and that the choice should therefore be discussed with the patient.

The Committee agreed that the recommendations to use any of these options was likely to lead to improved disease-free outcomes and overall survival and to reduce variation of practice. The use of chemotherapy or chemoradiotherapy was associated with some treatment-related morbidity and mortality. However, the Committee decided that the increase in survival and disease-free survival outweighed the potential increase in side-effects seen with therapy.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 11 of 12, November 2020) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	[mh "Esophageal Neoplasms"] OR [mh "Stomach Neoplasms"]
2	[mh Adenocarcinoma]
3	[mh Esophagogastric Junction]
4	#1 OR (#2 AND #3)
5	(gastric OR stomach OR esophag* OR oesophag* OR gastroesophag* OR gastrooesophag*):ti,ab,kw
6	(tumor* OR tumour* OR carcinoma* OR adenocarcinoma* OR neoplas* OR cancer*):ti,ab,kw
7	{AND #5-#6}
8	(siewert*):ti,ab,kw
9	{OR #4, #7-#8}
10	#9 with Cochrane Library publication date from Nov 2015 to present

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	"Esophageal Neoplasms/therapy"[mh] OR "Stomach Neoplasms/therapy"[mh]
2	adenocarcinoma[mh] AND esophagogastric junction[mh]
3	"Adenocarcinoma Of Esophagus"[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	gastric[tiab] OR stomach[tiab] OR esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab]
6	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
7	treatment*[tiab] OR treating[tiab] OR treated[tiab] OR treat[tiab] OR treats[tiab] OR treatab*[tiab] OR therapy[tiab] OR therapies[tiab] OR therapeutic*[tiab] OR monotherap*[tiab] OR polytherap*[tiab] OR pharmacotherap*[tiab] OR effect*[tiab] OR efficacy[tiab] OR management[tiab] OR drug*[tiab]
8	#5 AND #6 AND #7
9	siewert*[tiab]
10	#4 OR #8 OR #9
11	(#10) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt])) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR

	integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw]) OR (predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp] OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])))) OR (((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))
12	((#11) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp]))
13	(#12) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 04.11.2020

#	Suchfrage
1	"Esophageal Neoplasms"[mh] OR "Stomach Neoplasms"[mh]
2	adenocarcinoma[mh] AND esophagogastric junction[mh]
3	"Adenocarcinoma Of Esophagus"[nm]
4	#1 OR #2 OR #3
5	gastric[tiab] OR stomach[tiab] OR esophag*[tiab] OR oesophag*[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab]
6	tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR cancer*[tiab]
7	#5 AND #6

8	siewert*[tiab]
9	#4 OR #7 OR #8
10	(#9) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
11	(#10) AND ("2015/11/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
12	(#11) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Referenzen

1. **Alberta Health Services.** Gastric cancer, Version 5 [online]. Edmonton (CAN): Alberta Health Services; 2020. [Zugriff: 09.11.2018]. (Band GI-008). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf>.
2. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Dezember 2012 - Tegafur / Gimeracil / Oteracil [online]. Berlin (GER): G-BA; 2012. [Zugriff: 06.11.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-35/2012-12-20_Geltende-Fassung_Tegafur_Gimeracil_Oteracil_D-033.pdf.
3. **Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA).** Richtlinie über die Verordnung von Arzneimitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (AM-RL); Anlage XII: (Frühe) Nutzenbewertung nach § 35a SGB V; Geltende Fassung zum Beschluss vom 20. Oktober 2016 - Ramucirumab [online]. Berlin (GER): GBA; 2016. [Zugriff: 06.07.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-229/2016-10-20_Geltende-Fassung_Ramucirumab_D-224.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. 08.2019. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/032-009I_S3_Magenkarzinom_Diagnostik_Therapie_Adenokarzinome_oesophagogastraler_Uebergang_2019-12.pdf.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften).** Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 2.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_2/LL_Oesophagus_Langversion_2.0.pdf.
6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults [online]. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 05.11.2020]. (NICE Guideline; Band 83). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493>.
7. **Wu DM, Wang S, Wen X, Han XR, Wang YJ, Shen M, et al.** Survival benefit of three different therapies in postoperative patients with advanced gastric cancer: a network meta-analysis. Front Pharmacol 2018;9:929.

Beteiligung von AkdÄ und Fachgesellschaften nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6

2021-B-099

Kontaktdaten

Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS), vertreten durch die S3-Leitliniengruppe

Arbeitsgemeinschaft für Internistische Onkologie (AIO) der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG)

Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)

Indikation gemäß Beratungsantrag

Zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie.

Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?

Zusammenfassung

Eine adjuvante Therapie gehört bei Patienten mit reseziertem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs nach vorangegangener neoadjuvanter Chemoradiotherapie nicht zum Behandlungsstandard. Diese Empfehlung ist unabhängig von histopathologischen Nachweis einer Resterkrankung.

In der Fragestellung fehlt der Standard der perioperativen Chemotherapie beim Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs.

Im Folgenden stellen wir den Standard von Chemoradiotherapie mit Operation (=neoadjuvante, präoperative Chemoradiotherapie) und ohne Operation bei Patienten mit Plattenepithel- bzw. Adenokarzinom von Ösophagus und gastroösophagealem Übergang sowie von perioperativer Chemotherapie bei Patienten mit Adenokarzinom von Ösophagus und gastroösophagealem Übergang dar.

Fragestellung

Gefragt wird nach dem Standard zur adjuvanten Behandlung von erwachsenen Patienten mit reseziertem Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs nach vorangegangener neoadjuvanter Chemoradiotherapie. Die Fragestellung umfasst nicht alle, derzeit evidenzbasiert eingesetzten und empfohlenen Therapieformen: es fehlt die Gruppe der Patienten mit Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs, bei denen die perioperative Chemotherapie (Gabe der Chemotherapie prä- und postoperativ) einen weiteren Standard darstellt.

Stand des Wissens

Ösophaguskarzinome machen ca. 1% aller malignen Erkrankungen aus [1]. Klinisch relevant ist die Unterscheidung zwischen Plattenepithel- und Adenokarzinomen, Tumorstadium und Lokalisation des Tumors (thorakal versus cervical) [2, 3].

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

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Bei intrathorakaler Lokalisation des Tumors empfiehlt die S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom [2]

8.26.	Konsensbasierte Empfehlung	geprüft 2018
EK	Bei operablen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus der Kategorie cT2 kann eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden.	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

8.27.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Bei operablen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus der Kategorie cT3 und bei resektablen cT4 Tumoren soll eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	Literatur: [406-409]	
Konsensstärke	Starker Konsens (96 %)	

Als Therapiealternative führt die S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom aus: „Eine definitive Chemoradiotherapie soll unabhängig von der histologischen Entität des Ösophaguskarzinoms erfolgen, wenn der Tumor im

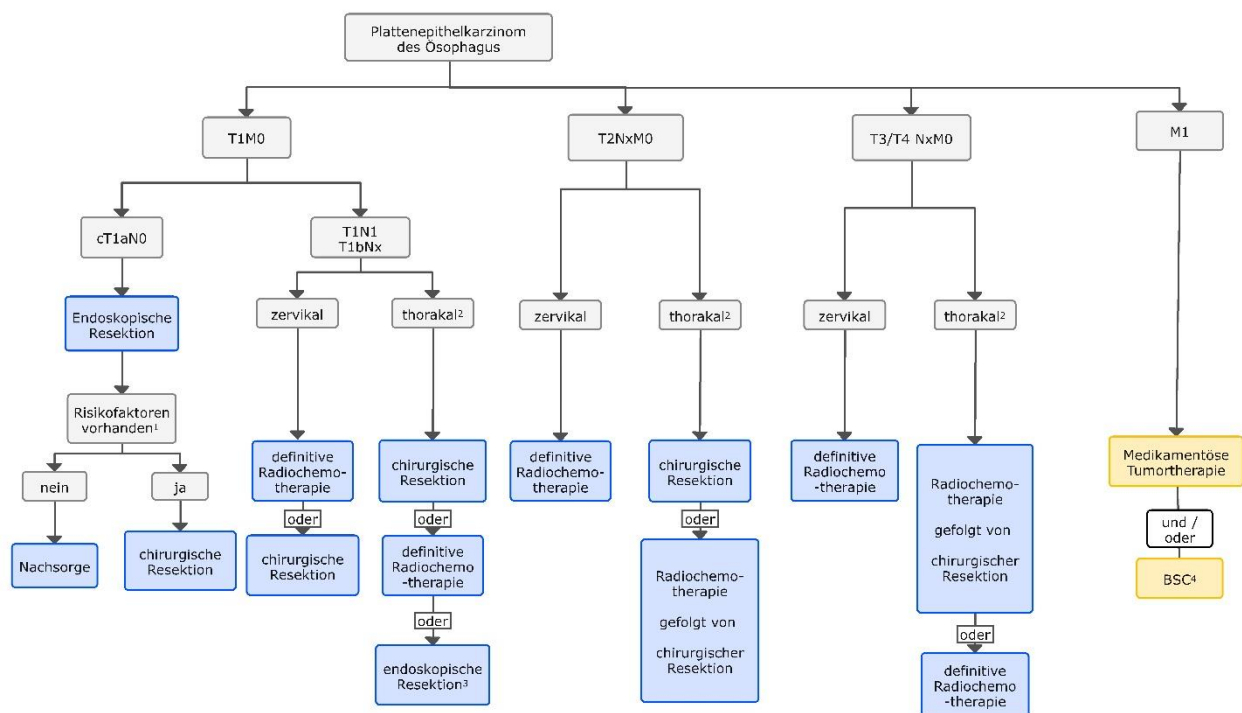
Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz als chirurgisch/endoskopisch nicht resektabel erachtet wird oder wenn ein Patient funktionell nicht operabel ist bzw. die Operation nach ausführlicher Aufklärung ablehnt.“ [3]. Somit sollte in der Tumorkonferenz über eine definitive Chemoradiotherapie als Alternative zur chirurgischen Resektion nach präoperativer Chemoradiotherapie auf dem Boden aller klinischen Faktoren und des Patientenwunsches diskutiert werden.

Bei zervikalen (fast immer Plattenepithel-) Karzinomen des Ösophagus gilt eine definitive Chemoradiotherapie als Standardtherapie [4, 5, 6]. 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.

Bei Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des oberen oder mittleren thorakalen Ösophagus mit einem guten Therapieansprechen auf die Chemoradiotherapie sollte der Nutzen einer ergänzenden Operation kritisch hinterfragt werden [7, 8, 9]. 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 [10]. Hier verweisen wir darauf, dass sich die Definition von Low-volume Zentren aktuell verändert hat.

Graphisch ist das Vorgehen in Abbildung 1 dargestellt [3].

Abbildung 1: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus [3]



Im Anschluss an die definitive Chemoradiotherapie und im Anschluss an eine präoperative Chemotherapie, gefolgt von Operation wird keine weitere Therapie empfohlen. Der Wert einer adjuvanten systemischen Chemotherapie ist nicht belegt. Sie wird beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nicht empfohlen.

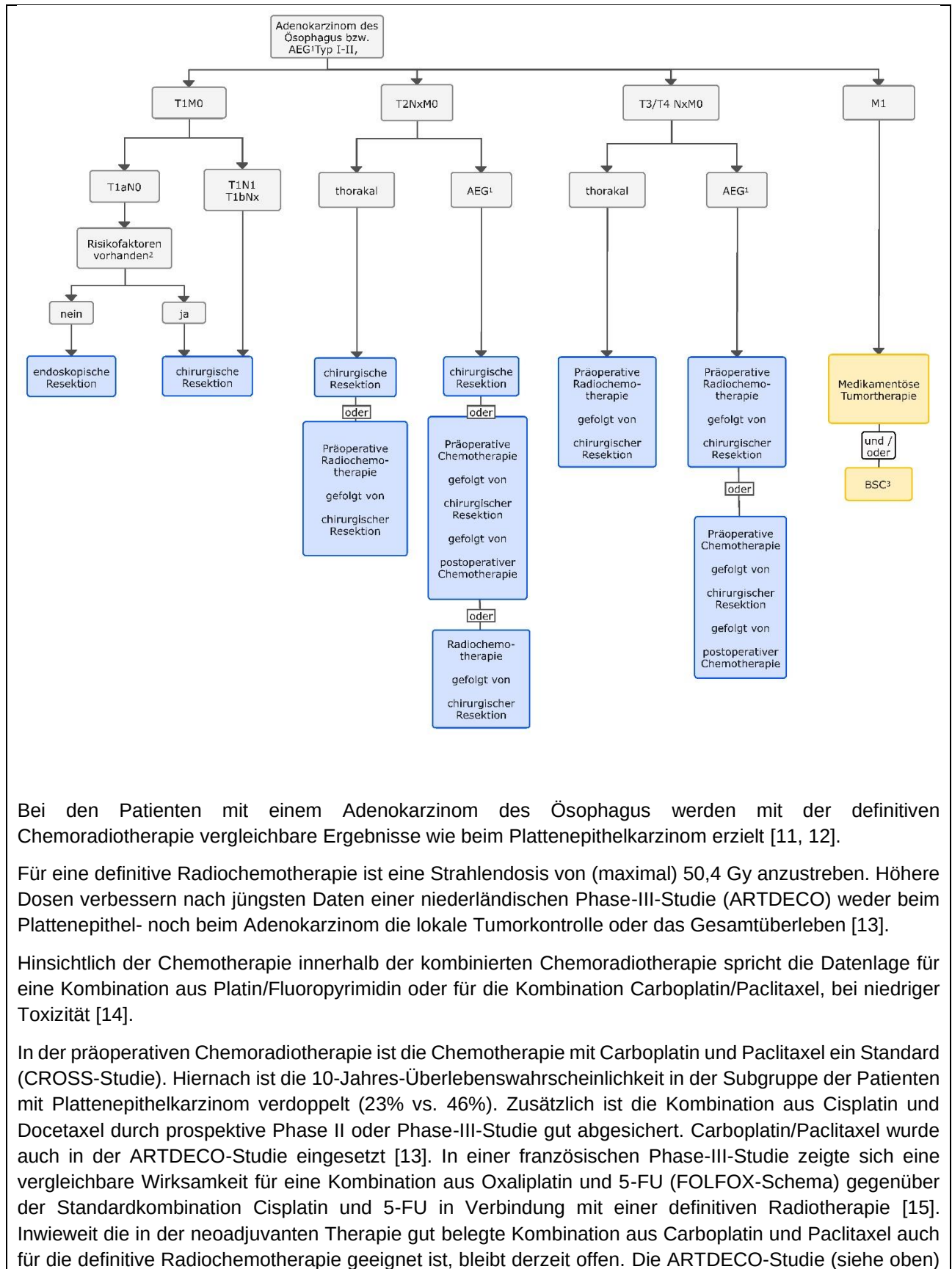
Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs (AEG)

Die S3 Leitlinie Ösophaguskarzinom empfiehlt [2].

8.24.	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2018
Empfehlungsgrad A	Beim operablen Patienten mit Adenokarzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie cT3 und bei resektablen cT4 Tumoren soll eine perioperative Chemotherapie oder eine präoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a	[388, 389, 391-393, 402-404]	
Konsensstärke	Starker Konsens (100 %)	

Graphisch ist das Vorgehen in Abbildung 1 dargestellt [3].

Abbildung 2: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs [3]



[13] ist ein Argument für den Einsatz von Carboplatin/Paclitaxel. Die Durchführbarkeit in Kombination mit 50,4 Gy erschien allerdings besser als mit Cisplatin/5-FU [13].

Bei Patienten mit einem **Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs (AEG) $\geq$ Stadium IB**, die eine Resektion ohne Vorbehandlung erhalten haben (z.B. durch fehlergeschätztes Tumorstadium vor Chirurgie) kann eine adjuvante Therapie bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko wie z.B. bei ausgedehntem Lymphknotenbefall (pN2-3) durchgeführt werden. Nach R1-Resektionen wird aufgrund des hohen Risikos für ein Lokalrezidiv eine adjuvante Radiochemotherapie empfohlen [2, 3].

Bei Patienten mit Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie $\geq T3$ oder N+ ist mit der perioperativen Polychemotherapie eine weitere evidenzbasierte Therapieoption etabliert. Eine Kombination aus Anthrazyklin, Platinderivat und einem Fluoropyrimidin (Epirubicin, Cisplatin und 5-FU, ECF) galt aufgrund der Daten der MAGIC-Studie lange Zeit als perioperative Standardtherapie [16]. Aktuellere Daten belegen jedoch, dass eine Chemotherapie nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Docetaxel) bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen AEG oder Magenkarzinomen ($\geq cT2$ und/oder cN+) einer Kombination aus ECF oder Epirubicin, Cisplatin und Capecitabin (ECX) überlegen ist. FLOT führte zu einer signifikanten Verlängerung des progressionsfreien (Hazard Ratio 0,75) und des Gesamtüberlebens (HR 0,77 (0,63-0,94), $p=0,012$). Dieser Effekt zeigte sich konsistent über alle relevanten Subgruppen wie Alter, histologischer Subtyp und Lokalisation. Die Rate an perioperativen Komplikationen war in beiden Armen vergleichbar [17].

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 [18] weist jedoch darauf hin, dass eine suboptimale präoperative Chemotherapie (PLF-Regime) durch eine zusätzliche Radiochemotherapie verbessert werden kann (HR 0,65 (0,42-1,01, $p=0,055$). Zudem belegen die Studien eine verbesserte lokale Tumorkontrolle sowie eine Zunahme der Rate an histologisch kompletten Remissionen und R0-Resektionen [19].

Zusammenfassend gelten beim **Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs (AEG)** beide Therapiekonzepte momentan als gleichwertig. Bei Patienten mit lokal ausgedehnten Tumoren kann wegen des hohen Risikos einer inkompletten Resektion und eines Lokalrezidivs eher eine präoperative Radiochemotherapie, ansonsten eher eine perioperative Chemotherapie favorisiert werden.

Nach einer kurativ intendierten Therapie des Ösophaguskarzinoms mit präoperativer Radiochemotherapie gefolgt von OP schließt sich nach einer R0-Resektion die Nachsorge an. Die Nachsorge erfolgt in der Regel symptomorientiert. In Nachfolgeuntersuchungen sollen Funktionsstörungen entdeckt, der Ernährungszustand überprüft und die Notwendigkeit einer psychosozialen Unterstützung evaluiert werden. Große Zentren führen eine strukturierte Nachsorge durch, um Rezidive frühzeitig zu erkennen.

Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen bei der Behandlung von „erwachsenen Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs und pathologischer Resterkrankung nach vorangegangener neoadjuvanter Radiochemotherapie“ die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?

Die Histologie (Adeno-, Plattenepithelkarzinom) ist beim fortgeschrittenen, primär nicht operablen Ösophaguskarzinom ein prädiktiver Faktor für die empfohlene Therapie. In der adjuvanten Therapiesituation nach präoperativer oder definitiver Chemoradiotherapie sind die Empfehlungen allerdings derzeit nicht unterschiedlich.

Referenzen

1. Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland / Robert - Koch Institut: Krebs in Deutschland 2015 - 2016, Häufigkeiten und Trends: Ösophagus, 12. Ausgabe 2020; 28 – 30.
2. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2018. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
3. Stahl M et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, Dezember 2018. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/oesophaguskarzinom/@@guideline/html/index.html>
4. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. N Engl J Med 326:1593–1598, 1992. DOI: [10.1056/NEJM199206113262403](https://doi.org/10.1056/NEJM199206113262403)
5. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A et al.: Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA 281:1623–1627, 1999. DOI: [10.1001/jama.281.17.1623](https://doi.org/10.1001/jama.281.17.1623)
6. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A et al.: Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. J Clin Oncol 15:277–284, 1997. DOI: [10.1200/JCO.1997.15.1.277](https://doi.org/10.1200/JCO.1997.15.1.277)
7. Stahl M, Stuschke M, Lehmann N et al.: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol 23:2310–2317, 2005. DOI: [10.1200/JCO.2005.00.034](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.00.034)
8. Stahl M, Wilke H, Stuschke M et al.: Clinical response to induction chemotherapy predicts local control and long-term survival in multimodal treatment of patients with locally advanced esophageal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 131:67–72, 2005. DOI: [10.1007/s00432-004-0604-5](https://doi.org/10.1007/s00432-004-0604-5)
9. Bedenne L, Michel P, Bouché O et al.: Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol 25:1160–1168, 2007. DOI: [10.1200/JCO.2005.04.7118](https://doi.org/10.1200/JCO.2005.04.7118)
10. Nimptsch U, Mansky T: Hospital volume and mortality for 25 types of inpatient treatment in German hospitals: observational study using complete national data from 2009 to 2014. BMJ Open 7:e016184, 2017. DOI: [10.1136/bmjopen-2017-016184](https://doi.org/10.1136/bmjopen-2017-016184)
11. Karan A, Blake P, Chan D, Reid TD, Davies IL, Kelly M et al.: Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. Br J Surg. 101:502–510, 2014. DOI: [10.1002/bjs.9437](https://doi.org/10.1002/bjs.9437)
12. Chang DT, Chapman C, Shen J, Su Z, Koong AC: Treatment of esophageal cancer based on histology: a surveillance epidemiology and end results analysis. Am J Clin Oncol 32:405–410, 2009. DOI: [10.1097/COC.0b013e3181917158](https://doi.org/10.1097/COC.0b013e3181917158)
13. Hulshoff M, Geijsen D, Rozema T, Opendijk V, Buijsen J, Jost N et al.: A randomized controlled phase III multicenter study on dose escalation in definitive chemoradiation for patients with locally advanced esophageal cancer: ARTDECO study. J Clin Oncol 2020;38(suppl 4): Abstract 281, 2020. https://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2020.38.4_suppl.281
14. Honing J, Smit JK, Muijs CT, Burgerhof JGM, de Groot JW, Paardekooper G et al.: A comparison of carboplatin and paclitaxel with cisplatin and 5-fluorouracil in definitive chemoradiation in esophageal cancer patients. Ann Oncol 25:638–643, 2014. DOI: [10.1093/annonc/mdt589](https://doi.org/10.1093/annonc/mdt589)
15. Conroy T, Galais M-P, Raoul J-L, Bouché O, Gourgou-Bourgade S, Douillard J-Y et al.: Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer

- (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 15:305–314, 2014. DOI: [10.1016/S1470-2045\(14\)70028-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70028-2)
16. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJH, Nicolson M et al.: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 355:11–20, 2006. DOI: [10.1056/NEJMoa055531](https://doi.org/10.1056/NEJMoa055531)
 17. Al-Batran S, Homann N, Pauligk C, Goetze T, Meiler J, Kasper S et al.: Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 393:1948–1957, 2019. DOI: [10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)
 18. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer H-J, Riera-Knorrenschild J et al.: Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 27:851–856, 2009. DOI: [10.1200/JCO.2008.17.0506](https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.0506)
 19. Klevebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen A-B, Friesland S et al.: A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol* 27:660–667, 2016. DOI: [10.1093/annonc/mdw010](https://doi.org/10.1093/annonc/mdw010)