



**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: 2025-B-081 Nivolumab

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

Nivolumab

[adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie]

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: <ul style="list-style-type: none">- Trastuzumab deruxtecan: Beschluss vom 20. Juli 2023- Pembrolizumab: Beschluss vom 19. Januar 2023- Nivolumab: Beschlüsse vom 1. Juli 2021 und 17. Februar 2022- Trifluridin-Tipiracil: Beschluss vom 02. April 2020- Ramucirumab: Beschluss vom 20. Oktober 2016- Tegafur / Gimeracil / Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012
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	Anwendungsgebiet laut Zulassung vom 28. Juli 2021: Opdivo ist als Monotherapie zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie indiziert.
<i>Die Zulassungen der derzeit verfügbaren Arzneimittel zur Behandlung des Magen-/Ösophaguskarzinoms beziehen sich auf die fortgeschrittene Therapiesituation. Für das Anwendungsgebiet von Nivolumab zur adjuvanten Behandlung sind neben Nivolumab keine weiteren zugelassenen Arzneimittel vorhanden.</i>	
Capecitabin L01BC06 Capecitabin medac	<ul style="list-style-type: none"> in Kombination mit einem platin-haltigen Anwendungsschema als First-line-Therapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms
Carmustin L01AD01 Carmubris	<ul style="list-style-type: none"> Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben.
Mitomycin L01DC03 Mitomycin medac	<p><u>Intravenöse Anwendung</u></p> <p>Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt.</p> <p>Die intravenöse Anwendung von Mitomycin ist in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei Erwachsenen mit folgenden Erkrankungen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> fortgeschrittenes Magenkarzinom fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Cisplatin L01XA01 Cisplatin-Lösung Ribosepharm	<p>Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Doxorubicin L01DB01 Ribodoxo	<ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenes Magenkarzinom
Epirubicin L01DB03 Farmorubicin	<ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenes Magenkarzinom
5-Fluorouracil L01BC02 Ribofluor	<ul style="list-style-type: none"> • fortgeschrittenes Magenkarzinom • fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Folinsäure V03AF03 Leucovorin	Calciumfolinat ist indiziert: <ul style="list-style-type: none"> • in Kombination mit 5-Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie.
Nivolumab L01XC17 Opdivo	<p><u>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	<p><u>Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-H) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR)</u></p> <p><i>Nicht-kolorektale Karzinome</i></p> <p>KEYTRUDA ist als Monotherapie zur Behandlung der folgenden Tumoren mit MSI-H oder mit einer dMMR bei Erwachsenen angezeigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • [...] • nicht resezierbares oder metastasierendes Magen-, Dünndarm- oder biliäres Karzinom mit einem Fortschreiten der Erkrankung während oder nach mindestens einer vorherigen Therapie <p><u>Ösophaguskarzinom</u></p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

	<p>KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 10) angezeigt.</p> <p><u>Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-oesophageal junction, GEJ)</u></p> <p>KEYTRUDA ist in Kombination mit Trastuzumab sowie einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-positiven Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt.</p> <p>KEYTRUDA ist in Kombination mit einer Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden HER2-negativen Adenokarzinoms des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS \geq 1) angezeigt.</p>
<p>Ramucirumab L01XC21 Cyramza</p>	<p><u>Magenkarzinom</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 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.
<p>Tegafur/Gimeraci/ Oteracil L01BC53 Teysuno</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Teysuno ist für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen indiziert bei Gabe in Kombination mit Cisplatin.
<p>Tislelizumab L01FF09 Tevimbra</p>	<p><u>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Oesophageal squamous cell carcinoma, OSCC)</u></p> <p>Tevimbra als Monotherapie wird angewendet zur Behandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC nach vorheriger platinbasierter Chemotherapie bei erwachsenen Patienten.</p>

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Trastuzumab deruxtecan L01FD04 Enhertu	<u>Magenkrebs</u> Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.
Trifluridin-Tipiracil L01BC59 Lonsurf	<u>Magenkarzinom</u> Lonsurf wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem Magenkarzinom einschließlich Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs , die bereits mit mindestens zwei systemischen Therapieregimen für die fortgeschrittene Erkrankung behandelt worden sind.

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-081 (Beratung nach § 35a SGB V)

Nivolumab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 22. April 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	7
3.3 Leitlinien.....	8
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	28
Referenzen.....	31

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 der Karzinome des Ösophagus oder des gastro-ösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Karzinome des Ösophagus oder des gastro-ösophagealen Übergangs* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.startpage.com>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 27.03.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 2477 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen 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 sechs Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es konnten keine CR im vorliegenden AWG eingeschlossen werden.

3.2 Systematische Reviews

Es konnten keine SR im vorliegenden AWG eingeschlossen werden.

3.3 Leitlinien

Information zur dt. S3 Leitlinie

Für die dt. S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ liegt eine Konsultationsfassung in der Version 3 vor.
03.02.2025: Konsultationsphase beendet, Finalfassung der Leitlinie in Erstellung.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2023 [3,4].

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus (Version 4)

Zielsetzung

In der Leitlinie "Ösophagzskarzinom" wird das gesamte Spektrum der Prävention, Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms behandelt.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: bis 04.03.2022

LoE

- Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2009

GoR

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

Tabelle 1: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

Empfehlungsgrad	Beschreibung	Ausdrucksweise
-----------------	--------------	----------------

A	Starke Empfehlung	soll / soll nicht
B	Empfehlung	sollte / sollte nicht
0	Empfehlung offen	kann / kann verzichtet werden

Empfehlungen

8.4.2 Präoperative Radiochemotherapie und perioperative Chemotherapie

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
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	[439] , [440] , [441] , [442] , [443] , [444] , [445] , [446]	
	Konsens	

Hintergrund

Hierbei handelt es sich um eine Leitlinienadaptation [445]. 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, [440], [439], oder, soweit aus der primär operierten Patientengruppe extrapolierbar, sehr klein (32 % Ychou 2011, 36,8 % Cunningham 2006, 9 % Law 1997, 12% van der Gaast 2012) [443], [441], [444], [447]. 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 [446], [442].

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 [446], [442], wird die postoperative Fortsetzung der Chemotherapie empfohlen.

Vor Einleitung einer postoperativen Chemotherapie im Rahmen eines perioperativen Therapiekonzeptes sollte mit einfachen Mitteln (Röntgen-Thorax, Sonographie Abdomen) eine Metastasierung ausgeschlossen werden. Im Falle des Nachweises einer Metastasierung ist es nicht sinnvoll, dass in kurativer Intention präoperativ begonnene Chemotherapie fortzusetzen. In den veröffentlichten Phase III Studien zur perioperativen Chemotherapie bei Adenokarzinomen wurde die Chemotherapie bei Metastasen nachweis beendet [446], [442].

Folgende Überlegungen sollten bei der Entscheidungsfindung bzgl. einer präoperativen Therapie von T2 Ösophaguskarzinomen berücksichtigt werden.

a) In den positiven Studien zur präoperativen Therapie waren jeweils auch T2 Tumore eingeschlossen und zeigten in Subgruppenanalysen ebenfalls einen positiven Effekt [446], [448], [449]

b) Aufgrund eines Stagingfehlers ist davon auszugehen, dass knapp 50% der präoperativ als T2N0 eingeschätzten Tumoren im Resektat tatsächlich ein höheres Stadium haben. Markar et al. [450], konnten zeigen, dass 34,7 % in der T-Kategorie und 48,1% in der N-Kategorie präoperativ einer zu niedrigen Kategorie zugerechnet wurden. Bei Speicher et al. [451], waren 41,6 % präoperativ in ein zu niedriges Stadium eingeteilt, bei Crabtree et al. [452], waren von 482 Patienten, die präoperativ als T2N0 eingeschätzt worden waren, 27,4% im Vergleich zum pathologischen Staging korrekt gestaged, 29,9% wurden in ein niedrigeres Stadium eingeteilt und 46,7% wurden höher gestaged, so dass sie eigentlich für eine präoperative Therapie sicher qualifiziert hätten.

Auch in einem neueren Review mit Metaanalyse, das die Literatur bis einschließlich 2019 berücksichtigt hat, blieben die Staging-Ergebnisse enttäuschend ungenau [453]. Der primäre Endpunkt war die diagnostische Genauigkeit der kombinierten T-NKategorie. Die Einschlusskriterien waren bei 20 Studien erfüllt, in denen 5.213 Patienten erfasst waren. Die Genauigkeit in der Festlegung der kombinierten T-NKategorie lag nur bei 19 % (95 %-CI: 15–24). Für die T-Kategorie allein lag diese bei 29 %. Der Anteil der Patienten, bei denen nach Vorliegen des histopathologischen Ergebnisses ein T-Downstaging erfolgte, lag bei 41 %, ein Upstaging war bei 34 % notwendig. Das bedeutet, dass für einen wesentlichen Anteil der Patienten (T1-Unterstadien waren nicht angegeben) eine endoskopische Therapie möglicherweise ausreichend gewesen wäre und ein Drittel der Patienten von einer neoadjuvanten Therapie profitiert hätte.

Aufgrund dieser Ungenauigkeit im präoperativen Staging, gibt es ein klinisches Dilemma, weil Patienten möglicherweise eine präoperative Chemotherapie vorenthalten wird, welche die Heilungsrate verbessert hätte.

Theoretisch bestehen 4 mögliche Vorgehensweisen [454]:

- Der fatalistische Ansatz hält sich an das präoperative Staging und akzeptiert, dass im Stadium cT2N0 auch aufgrund von "understaging" die Überlebensrate nach 5 Jahren nur 40 % beträgt.
- Der pragmatische Ansatz empfiehlt für die Patienten, die am Resektat ein höheres Stadium als initial vermutet diagnostiziert bekommen eine postoperative Therapie. Diese ist allerdings für Plattenepithelkarzinome nicht belegt und bei Adenokarzinomen in caucasischen Patienten nur bei weniger als der Hälfte durchführbar [442], [448]. Zudem verbessert die adjuvante Chemotherapie die Prognose in deutlich geringerem Ausmaß als die perioperative Chemotherapie (ca. 6 % vs. ca. 24 %) [454], [448]
- Der aggressive Ansatz behandelt auch T2 N0 Patienten mit einer präoperativen Therapie und baut darauf, dass bei den Patienten, die dadurch eventuell eine Überbehandlung bekommen, eine präoperative Therapie in Studien zumindest nicht schadet.
- Der wissenschaftliche Ansatz versucht mittels elaborierter Staginguntersuchungen (PET-CT, Feinnadelpunktion) und Biomarkern (MSI) die aktuell noch nicht validiert sind, Hinweise zu finden, welche Patienten von einer präoperativen Therapie profitieren.

8.4.8 Stellenwert der postoperativen adjuvanten Radiotherapie oder Radiochemotherapie

8.38	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Nach R0-Resektion eines Plattenepithelkarzinoms sollte eine adjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie nicht durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1a 4	[438], [463], [555], [556], [557], [558], [559], [463] 1a: RT 4: CRT	
	Konsens	

Hintergrund

Die oben ausgesprochene Empfehlung 8.38 betrifft eine kleine Gruppe von Patienten, die einerseits präoperativ zu niedrig stadiert wurden und andererseits postoperativ in der Lage sind, eine weitere Therapie zu erhalten. Für die Patienten, die schon beim initialen Staging ein lokal fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom aufweisen (cT3-4 oder cN1-3), gilt diese Empfehlung ausdrücklich nicht (siehe stattdessen Empfehlung 8.28).

Laut Experten-Leitlinie der ASCO sollte Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Karzinom des Ösophagus eine multi-modale Therapie angeboten werden (Recommendation 1) [560]. Dies gilt auch für Patienten mit lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Sollte ein Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach klinischem Staging primär als frühes Stadium (localized) eingestuft worden sein und sich erst postoperativ nach Aufarbeitung des Resektats ein lokal fortgeschrittenes Stadium (Kategorie cT3/cT4 oder Kategorie cN1-3) herausgestellt haben, dann ist die Prognose nach alleiniger Chirurgie ungünstig (Überlebensrate nach 3 Jahren für pT3 ca. 50%, für pT4 ca. 25%, ab pN2 <20%) [561]. Risikofaktoren können z.B. eine hohe Zahl befallener [562] oder eine geringe Zahl entfernter Lymphknoten sein [326] ebenso wie ein ungünstiges Verhältnis (>20%) aus dem Quotienten der Anzahl befallener zur Anzahl histopathologisch untersuchter Lymphknoten [563], [564]. Die randomisierten Studien zur Effektivität der adjuvanten (postoperativen) alleinigen Strahlentherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus nach kompletter Resektion fassten Malthaner et al. [565], 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. Die Studie von Thallinger mit 45 randomisierten Patienten [556], 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 einer jüngeren Metaanalyse haben Liu et al. [566], die Daten um einige neuere retrospektive Studien ergänzt. Insgesamt wurden für die Metaanalyse 8.198 Patienten aus 6 RCTs und 13 retrospektiven Studien zur adjuvanten Radiotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus berücksichtigt (OP 5.419, OP + Radiotherapie 2.779). Während sich

nur aus den retrospektiven Studien (mit hohem Risiko für Bias) ein Vorteil im Gesamtüberleben ergibt, zeigen alle dafür auswertbaren RCTs (414 Patienten) lediglich einen signifikanten Vorteil für das krankheitsfreie Überleben (HR 0,69; CI 0,54-0,88). Die Schwäche der Meta-Analyse besteht in der geringen Qualität der einbezogenen Studien und in der Tatsache, dass es unklar ist, wie viele Patienten zur Radiotherapie auch eine adjuvante Chemotherapie erhielten.

Zur postoperativen Strahlentherapie bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus ist mit der Studie von Lv et al. [480], bisher nur eine randomisierte Studie publiziert worden, die auch die Einschlusskriterien zur Aufnahme in die systematische ASCO Guideline erfüllte [560]. Insgesamt wurden in die unizentrische Studie aus Nanjing, China 238 Patienten in 3 Arme randomisiert, 80 in den Arm mit alleiniger Chirurgie, 80 in einen Arm mit präoperativer Radiochemotherapie und 78 Patienten in den Arm mit postoperativer Radiochemotherapie. Daher erfolgte die Randomisation präoperativ. Primärer Endpunkt der Studie war das progressionsfreie Überleben (PFS). Das PFS war sowohl mit präoperativer, als auch im Arm mit postoperativer Radiochemotherapie signifikant besser als nach alleiniger Chirurgie (log-rank $p = 0,009$ bzw. $0,02$). Ein Bias ergibt sich aus der Tatsache, dass das Follow-up per Telefon oder über einen „outpatient service“ erfolgt ist, also nicht im Rahmen strukturierter Verlaufskontrollen. Dies macht den primären Endpunkt angreifbar.

Auch das Gesamtüberleben (OS) war in der Kaplan-Meier Analyse mit multimodaler Therapie signifikant besser als mit alleiniger OP (log-rank $p = 0,005$ für präoperative CRT und $0,02$ für postoperative CRT), obwohl 20% der Patienten im Arm mit postoperativer Radiochemotherapie keine oder nur eine inkomplette Resektion erhalten hatten.

Auch in einer Netzwerk Meta-Analyse aus 25 prospektiv randomisierten und retrospektiv vergleichenden Studien [463], wurde eine Tendenz für eine Verbesserung der Prognose durch eine postoperative Strahlenchemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation gesehen, allerdings bei weiten Vertrauensbereichen (postoperative Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation: Hazard Ratio 0,73 (95% CI: 0,47 – 1,12). Die Effektstärke der neoadjuvanten Radiochemotherapie + Operation versus alleinige Operation war in dieser Metaanalyse gleich, allerdings mit signifikantem Vorteil für die multimodale Therapie (HR 0,73 (95% CI: 0,62 – 0,86)). Wie sehr der Einschluss unterschiedlicher retrospektiver Daten die Ergebnisse derartiger Metaanalysen verzerren kann, zeigt der Vergleich mit anderen Metaanalysen. In der Meta-Analyse von Luo [557], wurde kein Vorteil für die postoperative Strahlenchemotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus hinsichtlich des Gesamtüberlebens gefunden (HR 0,94 (95% CI: 0,85–1,04). Die Metaanalyse von Kang [558], hat dahingegen einen Vorteil für die postoperative Chemoradiotherapie hinsichtlich Gesamtüberleben und Rezidivwahrscheinlichkeit ermittelt. In die Analyse wurden ausschließlich Studien von niedriger Evidenz (keine prospektiv randomisierten Studien) bzw. von geringer Qualität eingeschlossen. Zu berücksichtigen ist auch, dass die meisten Studien aus Asien stammen (11/13 Studien).

Insgesamt ist die Evidenz für die postoperative Strahlenchemotherapie als schwach einzuschätzen. Bei der ungünstigen Prognose nach alleiniger Operation von Patienten mit thorakalem Plattenepithelkarzinom im postoperativen Stadium III mit den angegebenen Risikofaktoren kann aber im Einzelfall bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko die Indikation zu einer postoperativen Radiochemotherapie gestellt werden (zur adjuvanten Immuntherapie siehe Kapitel 8.4.8). Diese kann z.B. in Anlehnung an das Schema der CROSS Studie [472], [477], bis zu einer Gesamtdosis von 50,4 Gy durchgeführt werden. Auf eine sorgfältige Minimierung der Toxizität durch Wahl individualisierter Zielvolumina auf die Hochrisikoregionen soll dabei geachtet werden. Befallene Lymphknotenstationen sollten in das Zielvolumen eingeschlossen werden, wobei die Anastomosenregion und das Primärtumorbett nicht obligat eingeschlossen werden brauchen, wenn keine befallenen Lymphknoten in unmittelbarer Nachbarschaft nachgewiesen wurden [567].

Bezüglich der Toxizitäten durch die postoperative Strahlentherapie zeigten kleine randomisierte Studien aus den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts ausgeprägtere Toxizitäten. Diese Studien wurden entweder mit hohen Einzeldosen von 3,5 Gy pro Fraktion durchgeführt [568], die heute zugunsten einer Fraktionierung mit 1,8 Gy pro Fraktion aufgegeben wurden, oder mit sehr großen Zielvolumina [569]. Derartige Toxizitäten wurden in neueren Studien zur postoperativen Radiotherapie mit aktueller strahlentherapeutischer Technik nicht oder in deutlich geringerem Ausmaß gesehen [570], [571].

Wegen der insbesondere in der präoperativen Therapie nachgewiesenen höheren Effektivität der Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie erscheint es sinnvoll, die Radiotherapie mit einer simultanen Chemotherapie zu kombinieren, wenn im Einzelfall die Indikation zu einer postoperativen Therapie gestellt wird. Diese Empfehlung wird durch eine kleine randomisierte Studie aus China unterstützt [572]. Dort verbesserte eine adjuvante Radio- oder Radiochemotherapie das krankheitsfreie Überleben bei Plattenepithelkarzinomen im pathologischen Stadium IIb und III gegenüber Beobachtung signifikant (DFS nach 3 Jahren 53,8% vs. 36,7%, $p=0,020$). Der Vorteil war für 64 Patienten mit adjuvanter Radiochemotherapie größer bei 54 Patienten mit adjuvanter Radiotherapie. Allerdings ist ein Vergleich der adjuvanten Therapiestrategien wegen der kleinen Vergleichsgruppen formal nur explorativ möglich.

8.39	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
Empfehlungsgrad 0	Nach primärer R0-Resektion eines nicht vorbehandelten Adenokarzinoms im ösophagogastralen Übergang kann bei erhöhtem Rezidivrisiko (pN1-3) eine adjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b	[60], [573], [574], [575]	
	Starker Konsens	

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 (Kapitel 8.4.2). Falls aufgrund einer präoperativ unterschätzten Tumorausdehnung ("understaging") keine präoperative Therapie erfolgt ist, kann eine postoperative Radiochemotherapie oder eine postoperative Chemotherapie durchgeführt werden. Die alleinige postoperative Therapie stellt jedoch keine gleichwertige Alternative zur präoperativen Therapie dar, so dass, wenn immer möglich und indiziert, eine neoadjuvante Therapie stattfinden soll.

Vor Beginn einer adjuvanten Radiochemotherapie oder Chemotherapie ist das Fortbestehen der kurativen Therapieintention zu überprüfen und Fernmetastasen sind auszuschließen. Im Falle von Fernmetastasen ist ein Konzept mit kombinierter Radiochemotherapie nicht mehr sinnvoll. Stattdessen ist die Umstellung auf eine palliative Therapie indiziert (siehe Kapitel 9).

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 [573]. 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) [573], 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 % [574], [576], [577], [578]. Daher kann, wie beim Magenkarzinom, auch für Adenokarzinome des ösophago-gastralen 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 [576], [577]. 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. Bezüglich des originalen Schemas der Intergroup 0116-Studie wurden von den Verfassern der NCCN-Leitlinie zum Ösophaguskarzinom Sicherheitsbedenken geäußert. Die simultane Chemotherapie kann eher mit Capecitabin, wie in der ARTIST1-Studie [575], durchgeführt werden. Dies umso mehr als die Phase III-Studie ALLIANCE [579], keinen Vorteil ergab, wenn statt der Chemotherapie mit 5FU/Folinsäure vor und nach der adjuvanten Chemoradiotherapie eine intensivierte Therapie mit Epirubicin/Cisplatin/5-FU (ECF) eingesetzt wurde.

In der ARTIST 1 Studie (576) schien der Nutzen einer Radiochemotherapie insbesondere bei Lymphknoten-positiven Patienten zu bestehen. In der Phase III Studie Artist 2 [580] wurden daher nur Patienten mit Magenkarzinom und positiven Lymphknoten eingeschlossen und postoperativ mit alleiniger Chemotherapie oder Radiochemotherapie behandelt. Die Hinzunahme der Radiatio zu einer effektiven Chemotherapie mit S1 und Oxaliplatin konnte die Rate an Rezidiven und das krankheitsfreie Überleben im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie mit S1 und Oxaliplatin nicht verbessern. Der Anteil der Adenokarzinome im ösophago-gastralen Übergang war jedoch auch in dieser Studie gering (10 %). Dennoch unterstützt diese Studie die Rationale, dass auch eine alleinige effektive postoperative Chemotherapie aus Platin/Fluoropyrimidin ohne Radiatio nach primärer R0 Resektion eines fälschlicherweise nicht vorbehandelten Adenokarzinoms im ösophagogastralen Übergang verabreicht werden kann.

Die Empfehlungen bezüglich einer alleinigen adjuvanten Chemotherapie bei Adenokarzinomen des gastro-ösophagealen Übergangs orientieren sich an der S3Leitlinie zum Magenkarzinom [60]. Die beim Magenkarzinom durchgeführten Metaanalysen unterscheiden nicht zwischen dem eigentlichen Magenkarzinom und dem Adenokarzinom des gastro-ösophagealen Übergangs. Eine primäre R0-Resektion (ohne präoperative Chemotherapie) mit anschließender adjuvanter Chemotherapie ist kein adäquater Ersatz für eine präoperativ begonnene Therapie und sollte als geplantes Therapiekonzept vermieden werden.

Diese relative Negativempfehlung beruht auf der Überzeugung der Leitliniengruppe, dass bei Adenokarzinomen des ösophago-gastralen Übergangs eine Präferenz für die perioperative Chemotherapie bzw. präoperative Radiochemotherapie als primäre Behandlungsstrategie etabliert werden sollte. 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 [442] zudem 2) der Nutzen eines perioperativen Therapiekonzeptes durch positive Einzelstudien besser belegt ist (Kapitel 8.4.2) und 3) die Überlebensverbesserung durch eine perioperative Therapie größer ist, als durch eine alleinige adjuvante Therapie (13,8 % vs. 5,8 %; [581]. 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, basierend auf Oxaliplatin und einem Fluorpyrimidin nach der vorliegenden Evidenz erwogen und angeboten werden [60], [580], [582].

8.4.9 Stellenwert der adjuvanten Immuntherapie

8.40	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad B	Wenn nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und R0 Resektion eines Plattenepithelkarzinoms im Ösophagus oder eines Adenokarzinoms im Ösophagus bzw. im gastroösophagealen Übergang im Resektat histologisch noch ein Resttumorbefund nachgewiesen werden kann (\geq ypT1 oder \geq ypN1), sollte eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab über 1 Jahr durchgeführt werden.	
Level of Evidence 2	[583] 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

Adjuvante Therapiemaßnahmen, zumal nach multimodaler Therapie, wurden bei Patienten mit Ösophaguskarzinom bisher kaum durchgeführt. Dies hat sich durch die Einführung der Immuntherapie geändert. Die internationale Phase III-Studie CheckMate 577 hat untersucht, ob eine einfache Checkpoint-Blockade mit Nivolumab das Rezidivrisiko nach präoperativer Radiochemotherapie und R0-Resektion für solche Patienten verbessert, bei denen keine pathologisch komplette Remission erzielt wurde [583]. In diese Studie wurden Patienten mit einem Stadium-II/III-Ösophaguskarzinom oder Karzinom des gastroösophagealen Übergangs (71 % Adenokarzinome, 29% Plattenepithelkarzinome) aufgenommen. Wenn nach neoadjuvanter RCT und OP im Resektat noch ein Tumorbefund \geq ypT1 oder \geq ypN1 vorhanden war, wurden die Patienten randomisiert in den Nivolumab-Arm (n = 532; 240 mg alle 2 Wochen x 8, dann 480 mg alle 4 Wochen, Gesamttherapiedauer 1 Jahr) oder den Placebo-Arm (n = 262). Die Studie zeigt, dass eine adjuvante Immuntherapie über 12 Monate durchführbar ist (mediane Therapiedauer 10,1 Monate) und dass die Lebensqualität der Patienten gegenüber Placebo nicht negativ beeinflusst wird. Der primäre Endpunkt wurde im Verlauf der Studie (vor Auswertung) von der Kombination aus krankheitsfreiem und Gesamtüberleben auf das krankheitsfreie Überleben verändert (DFS: Ereignisse Rezidiv oder Tod). Die Auswertung ergab eine signifikante Verlängerung des DFS von median 11,0 Monate mit Placebo auf 22,4 Monate mit Nivolumab ($p < 0,001$, HR=0,69; CI 0,56-0,86). Nivolumab reduzierte vor allem den Anteil an Fernrezidiven (29% vs. 39%). Patienten mit Karzinomen beider Histologien profitieren signifikant (Plattenepithelkarzinome: DFS 11,0 vs. 29,7 Mo., HR=0,61 (95% CI, 0,42–0,88); Adenokarzinome: DFS 11,1 vs. 19,4 Mo., HR=0,75 (96,4% CI, 0,56– 0,86)). Das Ergebnis unterschied sich nicht zwischen PD-L1 positiven (72% der Patienten) oder negativen Tumoren, wobei für die Studie abweichend von anderen Studien beim oberen GI-Trakt nur die Tumorzellen berücksichtigt wurden (TPS score \geq 1% oder $<$ 1%).

Daten zum Gesamtüberleben liegen noch nicht vor. Fernmetastasen traten unter Nivolumab seltener auf als unter Placebo (29% vs. 39%). Das galt auch für lokoregionale Rezidive (12% vs. 17%). Das mediane Fernmetastasen-freie Überleben war im Nivolumab-Arm und Placebo-Arm signifikant unterschiedlich (28,3 Mo. (95% CI:21,3–nicht erreicht) vs. 17,6 Mo. (95% CI:12,5–25,4), HR 0,74; 95% CI: 0,60 – 0,92).

Das DFS im Kontrollarm erscheint mit median 11 Monaten ungewöhnlich kurz. In einer ebenfalls 2021 (vorläufig) publizierten Registerstudie aus den Niederlanden beträgt das DFS für Patienten ohne pCR nach Radiochemotherapie und OP median immerhin 19,2 Monate [584]. Das ungünstige DFS in der CheckMate-577-Studie könnte am hohen Anteil von Hochrisikopatienten mit fehlendem Downsizing (ypT3-4) oder anhaltend positiven Lymphknoten (ypN+) liegen, der bei nahezu 60% lag. Diese Angaben fehlen in der vorläufigen Publikation der niederländischen Studie, was eine Vergleichbarkeit erschwert.

Auf dem Boden der CheckMate 577-Studie wurde Nivolumab in Europa zugelassen zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathohistologisch gesicherter Resttumor Erkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Radiochemotherapie und durchgeführter R0 Resektion.

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF), 2023 [5].

Perioperatives Management bei gastrointestinalen Tumoren (POMGAT); S3-Leitlinie, Langversion

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: bis 09.2020
- Update-Recherche März 2021
- Die S3-Leitlinie ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, die Gültigkeitsdauer wird auf maximal 5 Jahre (November 2028) festgelegt.

LoE

- Für die Einschätzung der Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wurde der GRADE-Ansatz verwendet.

Tabelle 4: Evidenzgraduierung nach GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org>)

Sicherheit in die Evidenz	Beschreibung	Symbol
Hohe Sicherheit	Wir sind sehr sicher, dass der wahre Effekt nahe bei dem Effektschätzer liegt.	⊕⊕⊕⊕
Moderate Sicherheit	Wir haben mäßig viel Vertrauen in den Effektschätzer: der wahre Effekt ist wahrscheinlich nahe bei dem Effektschätzer, aber es besteht die Möglichkeit, dass er relevant verschieden ist.	⊕⊕⊕⊖
Geringe Sicherheit	Unser Vertrauen in den Effektschätzer ist begrenzt: Der wahre Effekt kann durchaus relevant verschieden vom Effektschätzer sein.	⊕⊕⊖⊖
Sehr geringe Sicherheit	Wir haben nur sehr wenig Vertrauen in den Effektschätzer: Der wahre Effekt ist wahrscheinlich relevant verschieden vom Effektschätzer.	⊕⊖⊖⊖

GoR

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor.

Tabelle 1: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95 % der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75 % der Stimmberechtigten
Dissens	< 50 % der Stimmberechtigten

Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden, die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Empfehlungen

Multimodales perioperatives Managementkonzept (mPOM) als Gesamtmaßnahme

8.1 Betreuung im Rahmen eines multimodalen perioperativen Managementkonzepts (mPOM)

8.1.1 Ösophagusresektionen

8.1	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Eine onkologische Ösophagusresektion sollte in dem Kontext eines multimodalen perioperativen Managementkonzepts stattfinden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	[349] ⊕⊕⊕⊕: Mortalität: Kein Effekt (OR 1,33; 95% KI 0,48 bis 3,70) ⊕⊕⊕⊕: Gesamtmorbidität: Senkung durch mPOM (OR 0,68; 95% KI 0,49 bis 0,96) ⊕⊕⊕⊕: Anastomoseninsuffizienz: Senkung durch mPOM (OR 0,60; 95% KI 0,37 bis 0,99) ⊕⊕⊕⊕: Postoperative Krankenhausverweildauer: Verkürzung durch mPOM (SMD -1,92; 95% KI -2,78 bis -1,06) ⊕⊕⊕⊕: Kosten: Senkung durch mPOM (SMD -1,62; 95% KI -2,24 bis -1,01) ⊕⊕⊕⊕: Zeitraum bis zum ersten Stuhlgang: Verkürzung durch mPOM (SMD -1,36; 95% KI -1,78 bis -0,94) ⊕⊕⊕⊕: Pulmonale Komplikationen: Durch mPOM gesenkt (OR 0,45; 95% KI 0,31 bis 0,65)	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Metaanalyse von Triantafyllou et al. [349] poolt die Daten aus insgesamt 8 Studien mit 1133 Patienten. Unter den eingeschlossenen Studien fanden sich 4 chinesische RCTs aus den Jahren 2014-2017. Die restlichen 4 Studien waren prospektive Beobachtungsstudien aus Kanada, China, den USA und der Niederlande. Die Ergebnisse der quantitativen Synthese zeigen eine Senkung folgender Endpunkte durch mPOM: Gesamtmorbidität, Anastomoseninsuffizienzrate, pulmonale Komplikationen, Kosten.

Nach Erscheinen der Metaanalyse von Triantafyllou wurden 2020 noch zwei chinesische RCTs mit kleiner Fallzahl publiziert, welche den Effekt einer intensivierten enteralen Ernährungsunterstützung in Kombination mit einem mPOM-Konzept untersuchten.

Liu et al. [73] randomisierten 50 Patienten in einen experimentellen Arm mit intensiviertem prä- und postoperativen enteralen Ernährungssupport in Kombination mit mPOM und einen Kontroll-Arm mit konventionellem Ernährungsregime ebenfalls in Kombination mit mPOM. Im Arm mit intensiviertem Ernährungssupport und mPOM ergab sich ein geringerer Verlust an Gewicht, BMI und Muskulatur (quantifiziert durch den ASMI, appendicular skeletal muscle mass index). Zudem fanden sich bessere Scores im EORTC QoL C30 Fragebogen hinsichtlich „physical function“ und Fatigue. Bezüglich Morbidität, Verweildauer, Intensivstations-Aufenthalt, Wiederaufnahme und Mortalität gab es keine Unterschiede.

Die von partiell den gleichen Autoren publizierte RCT von Ding [350] untersuchte den Zusatzeffekt von mPOM in Kombination mit einem enteralen Ernährungsprogramm versus enterales Ernährungsregime ohne mPOM bei 100 Patienten mit Ivor-Lewis-Ösophagektomie. Es ergab sich ein positiver Effekt durch die Kombination von mPOM mit enteralen Ernährungssupport hinsichtlich eines besseren Ernährungsstatus (höheres Albumin und Präalbumin). In Übereinstimmung mit der vorhandenen Evidenz zu mPOM ergab sich zudem eine Reduktion pulmonaler Infekte, eine raschere Wiederaufnahme der Darmtätigkeit und eine kürzere Verweildauer.

Die Aussagekraft der beiden RCTs bleibt aufgrund der kleinen Fallzahlen und bei Liu aufgrund des Designs als Pilot-RCT und somit mit rein explorativem Charakter limitiert.

Forschungsfrage

Die vorhandene Evidenz lässt einen relevanten Mangel an Daten zum Effekt eines von mPOM hinsichtlich onkologischer Endpunkte erkennen. Auch hinsichtlich des Effekts von mPOM auf die Lebensqualität fehlt es an Evidenz.

8.1.2 Magenresektionen

8.2	Evidenzbasierte Empfehlung	2023
Empfehlungsgrad B	Eine onkologische Magenresektion sollte eingebettet in ein multimodales perioperatives Managementkonzept stattfinden.	
Level of Evidence ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕⊕	<p>[351]</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Wundinfekt: Kein Effekt (RR 0,83; 95% KI 0,42 bis 1,62)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Postoperativer Ileus: Kein Effekt (RR 1,73; 95% KI 0,84 bis 3,56)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Anastomoseninsuffizienz: Kein Effekt (RR 0,87; 95% KI 0,35 bis 2,15)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Pulmonale Infekte: mPOM zeigt eine Senkung (RR 0,51; 95% KI 0,29 bis 0,91)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Harnwegsinfekte: Kein Effekt (RR 1,73; 95% KI 0,84 bis 3,56)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Postoperative Krankenhausverweildauer: mPOM zeigt eine Verkürzung (MD -1,85 Tage; 95% KI -2,27 bis -1,43)</p> <p>⊕⊕⊕⊕: Kosten: Reduktion mit mPOM (MD -548\$; 95% KI -761 bis -335)</p>	
	Starker Konsens	

Hintergrund

Die Metaanalyse von Changsheng et al. [351] poolt die Daten aus 15 RCTs mit insgesamt 1216 Patienten, welche vor Februar 2019 publiziert wurden. Die Aussagekraft der Ergebnisse der Metaanalyse werden durch folgende Faktoren limitiert: nur 2 der 15 RCTs waren qualitativ hochwertig, alle eingeschlossenen Studien stammen aus dem ostasiatischen Raum (ggf. eingeschränkte Übertragbarkeit auf europäische Patientenpopulationen) und es lag eine relevante Heterogenität bezüglich der Ergebnisse zur Wiederaufnahme der Darmtätigkeit ($\text{Chi}^2= 55.85$, $\text{df}= 11$ ($p < 0.00001$); $I^2= 80\%$) sowie der Kosten ($\text{Chi}^2= 60.16$, $\text{df}= 8$ ($p < 0.00001$); $I^2= 87\%$) vor. Trotz der genannten Limitationen stellt diese Metaanalyse die bestverfügbare Evidenz dar. Die Ergebnisse der Metaanalyse legen nahe, dass mit mPOM eine Reduktion pulmonaler Infekte, ein kürzerer stationärer Aufenthalt, eine raschere Wiederaufnahme der Darmtätigkeit und geringere Kosten erzielt werden. Im Vergleich zum konventionellen perioperativen Management treten allerdings im Rahmen eines mPOM häufiger Übelkeit/Erbrechen und Magenentleerungsstörungen auf. Zudem ist die Wiederaufnahmerate höher.

Nach Erscheinen der Metaanalyse von Changsheng wurden noch drei weitere relevante RCTs in den Jahren 2020 und 2021 publiziert, die sämtlich in den Effekten konkordant zur Metaanalyse sind:

Cao et al. [352] randomisierte 171 ältere (65-85 Jahre) Patienten mit laparoskopischer onkologischer Gastrektomie. Die postoperative Krankenhausverweildauer war kürzer im mPOM-Arm (11 (7-11) vs 13 (8-20) Tage, $p < 0,001$). Zudem ergaben sich weniger Major-Morbidität, ein schnellerer Kostenaufbau und ein geringerer CRP-Wert nach mPOM.

Swaminathan et al. [353] schlossen 58 Patienten mit elektiver offener Gastrektomie bei Magenkarzinom ein. Auch hier war die postoperative Krankenhausverweildauer (primärer Endpunkt) kürzer in der mPOM Gruppe (11 vs 13 Tage, $p=0,003$). Zudem ergaben sich Hinweise auf eine bessere respiratorische Funktion im mPOM-Arm am zweiten postoperativen Tag.

Die hochwertigste der aktuellen Studien ist die Multicenter- RCT von Tian et al. [354], die 400 Patienten mit Magenkarzinom und geplanter laparoskopischer distaler Gastrektomie rekrutieren konnte. Im mPOM-Arm ergab sich ein kürzerer stationärer Aufenthalt (7,27 vs 8,85 Tage), eine kürzere Zeit bis zur ersten Flatulenz (2,52 vs 3,37 Tage), bis zum Trinken von Flüssigkeiten (1,13 vs 3,09 Tage), bis zur Mobilisation (1,38 vs 2,85 Tage) sowie niedrigere Kosten (6328\$ vs 6826\$). Zudem begannen mPOM-Patienten früher ihre adjuvante Chemotherapie: 29 vs 32 Tage. Keine Unterschiede fanden sich in Bezug auf Komplikationen, Wiederaufnahmerate und Mortalität. Limitierend war die Selektion durch Ausschluss von Patienten mit neoadjuvanter Therapie und/oder relevanten Komorbiditäten.

Auch wenn Tian et al. den Beginn der adjuvanten Chemotherapie untersuchten, so fehlen in dieser ansonsten qualitativ hochwertigen RCT dennoch Endpunkte, die das onkologische Langzeit-Ergebnis abbilden. Hierzu liegen lediglich zwei retrospektive Kohortenstudien aus China von Yang et al. [355] und Tian et al [356] aus dem Jahr 2020 vor. Yang et al. analysierten die Langzeitdaten von 1042 Patienten, die eine onkologische Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie zwischen 2007 und 2012 an ihrer Institution erhalten hatten. Die mPOM-Kohorte hatte ein besseres 5-Jahres-Gesamtüberleben als die Kontrollen (73

vs 66%). Die Subgruppenanalyse nach UICCStadien zeigte, dass dieser Vorteil für die Stadien II und III ebenfalls war, nicht jedoch im Stadium I. Konkordante Ergebnisse brachte auch die Studie von Tian et al. Forschungsfrage

Die vorhandene Evidenz lässt einen relevanten Mangel an Daten zum Effekt eines von mPOM hinsichtlich onkologischer Endpunkte erkennen. Die Multicenter-RCT von Tian et al. [354] untersucht lediglich den Endpunkt „Beginn der adjuvanten Chemotherapie“, was allenfalls als Surrogat-Parameter für das onkologische Ergebnis gelten kann. Ansonsten gibt es keine Evidenz aus randomisiert-kontrollierten Studien, welche den Effekt von mPOM auf das onkologische Ergebnis untersucht. Auch hinsichtlich des Effekts von mPOM auf die Lebensqualität fehlt es an Evidenz.

Alberta Health Services, 2021 [1].

Esophageal cancer, Version 6.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft teilweise zu** (Patientenvertretung unklar);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Suchzeitraum: 01.01.2016 – 01.07.2019

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

Der Empfehlungsgrad ist in der vorliegenden Leitlinie nicht berichtet.

Recommendations

Table 3. Curative therapy recommendations for patients with esophageal cancer.

Stage	Recommendations
T _{1b} N ₀ or T _{1a} N ₀ Disease	<p data-bbox="432 371 459 461" style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Preferred</p> <p data-bbox="480 344 1007 371">Endoscopic Therapy for Superficial Cancers:</p> <ul data-bbox="480 376 1406 629" style="list-style-type: none"> • Endoscopic mucosal resection (EMR)²², submucosal dissection (ESD) and various ablation techniques (e.g.: photo-dynamic therapy²³, argon plasma coagulation, radiofrequency ablation²⁴, cryotherapy) can preserve the integrity of the esophagus and provide a potentially curative option for superficial cancers. • Provided careful endoscopic surveillance can be performed, consider for patients with favorable mucosal tumours* who are interested in an esophagus-sparing approach or who are elderly, with multiple comorbidities, or otherwise high surgical risk. <p data-bbox="480 633 1398 692">*Note: Favorable mucosal tumours include non-invasive (<i>in situ</i>) lesions or disease that invades into the mucosa (but <i>not</i> submucosa).</p>

		Stage	Description	Chance of Lymph Node Involvement
		T _{is} (m1)	Presence in the epithelial layer of the mucosa	0%
		T _{1a} (m2)	Invasion into lamina propria mucosal	0%
		T _{1a} (m3)	Invasion into (not through) muscularis mucosae	7%
		T _{1b} (sm1)	Invasion into superficial third of submucosa	15%
		T _{1b} (sm2)	Invasion into middle third of submucosa	27%
		T _{1b} (sm3)	Invasion into deepest third of submucosa	49%
	Alternate	Esophagectomy: <ul style="list-style-type: none"> Resect disease if both technically and medically feasible. Aim to achieve an "R₀" resection (no gross or microscopic residual tumour). Post-operative morbidity and survival are significantly better when surgery is completed in an experienced centre²⁵. 		
T _{1b} N ₀ Disease	Preferred	Esophagectomy: <ul style="list-style-type: none"> Esophagectomy is the preferred treatment choice for fit patients with superficial esophageal cancers invading the submucosa. 		
	Alternate	Endoscopic therapy: <ul style="list-style-type: none"> For most patients with favorable intramucosal tumors, who are interested in an esophagus-sparing approach or are older with multiple comorbidities or are otherwise high surgical risk are candidates for endoscopic resection rather than surgical resection. If a patient is not medically operable, declines surgery, or is not a candidate for EMR/ESD, refer to Table 3 		
T ₂ , T ₃ , N ₊ , M ₀ Disease*	Preferred	Pre-Operative Chemoradiotherapy followed by Esophagectomy (if possible): <ul style="list-style-type: none"> CROSS pre-operative chemoradiation (Level 1 evidence): Deliver 4,140 cGy in twenty-three fractions over five weeks plus Paclitaxel 50 mg/m² IV and Carboplatin AUC 2 IV on days 1, 8, 15, 22, and 29¹⁷. This protocol improves the R₀ resection rate (92% versus 69%) and overall survival (HR 0.657, CI_{95%} 0.495-0.871, p = 0.003) when compared to surgery alone. It prolongs median survival from 24.0 months to 49.4 months and increases the one-, two-, three-, and five-year survival rates from 70% to 82%, 50% to 67%, 44% to 58%, and 34% to 47% respectively. It offers a pCR rate of 23%. 75% of the patients enrolled had adenocarcinoma. About 25% of patients had disease at the esophagogastric junction. Aim to achieve an "R₀" resection (no gross or microscopic residual tumour). Post-operative morbidity and survival are significantly better when surgery is completed in an experienced centre²⁵. Post-operative Adjuvant Therapy: <p><i>The Checkmate 577 trial randomized patients who received preoperative CROSS chemoradiotherapy followed by surgery with residual pathological disease (> ypT1 and/or >ypN1) to nivolumab (240 mg/m² IV q 2 weekly for up to 1 year) or placebo.</i></p>		



	<p><i>Disease free survival (DFS) was significantly improved in the nivolumab group compared to the placebo (median 22.4 months versus 11.0 months, HR 0.69, 95% CI 0.56-0.86, p=0.003).⁴⁸ Nivolumab is not currently funded for this indication in Alberta.</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • No randomized trial (and at least two meta-analyses^{26,27} has demonstrated a survival advantage for preoperative chemoradiotherapy over chemotherapy alone • One network meta-analysis concluded that there is a survival benefit for neoadjuvant chemoradiotherapy over neoadjuvant chemotherapy²⁸. <ul style="list-style-type: none"> ○ 31 randomized controlled trials involving 5496 patients were included in the quantitative analysis ○ Neoadjuvant chemoradiotherapy improved overall survival when compared to all other treatments including: <ul style="list-style-type: none"> ○ Surgery alone (HR 0.75, 95% CI 0.67-0.85) ○ Neoadjuvant chemotherapy (HR 0.83, 95% CI 0.70-0.96) and ○ Neoadjuvant radiotherapy (HR 0.82, 95% CI 0.67-0.99) • In the neoadjuvant setting, treatment with chemoradiotherapy yields higher rates of pCRs and R0 resections compared to chemotherapy. Chemoradiation is also of shorter duration and there is no need for a central line. Decisions regarding the optimal neoadjuvant therapeutic modality warrants a multidisciplinary discussion incorporating the planned surgery, tumor anatomy, patient wishes and comorbidities.
<p>T₂, T₃, or T_{4a} N₊, M₀ Disease</p>	<p style="writing-mode: vertical-rl; transform: rotate(180deg);">Chemotherapy</p> <p>Peri-Operative Chemotherapy: Preferred: FLOT (fluorouracil, leucovorin, oxaliplatin, docetaxel, (Level 1 evidence) was superior to epirubicin, cisplatin and fluorouracil /capecitabine for resectable cT2 or cN1+ gastric and gastroesophageal adenocarcinomas. Patients with Siewart type 1 to 3 gastroesophageal adenocarcinoma comprised 56% of patients in the trial. Median survival with FLOT was 50 months versus 35 months with ECF/ECX HR 0.77(, CI_{95%} 0.63-0.94, p =0.012)¹⁸.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Perioperative chemotherapy with FLOT consists of 4 cycles of chemotherapy prior to surgery with a further 4 cycles of chemotherapy post-surgery. Each cycle lasts 14 days and consists of 5-FU 2600 mg/m² (24 h) day 1 and leucovorin 200 mg/m² (2h), day 1 and oxaliplatin 85 mg/m² (2 h) day 1 and docetaxel 50 mg/m² (1 h), every 2 weeks. Prophylactic GCSF should be considered for patients undergoing FLOT, as grade 3/4 neutropenia occurs at a higher rate than ECF/ECX. <p>Note: The FLOT trial did not include esophageal cancers.</p> <p>Alternatives for patients not candidates for FLOT</p> <ul style="list-style-type: none"> • MAGIC: When compared to surgery alone in patients with good performance status (ECOG ≤1) and T₂₋₄N₀₋₃M₀ adenocarcinoma of the distal third of the esophagus, gastro-esophageal junction, or stomach, peri-operative chemotherapy improves the five-year progression-free (HR 0.66, CI_{95%} 0.53-0.81, p < 0.001) and overall survival (from 23.0% to 36.3%, HR 0.74, CI_{95%} 0.59-0.93, p = 0.008¹⁹). • <i>Pre-Operative Phase:</i> Three three-week cycles of Epirubicin 50 mg/m² and Cisplatin 60 mg/m² IV on day one plus a continuous intravenous infusion of 5-Fluorouracil 200 mg/m²/day over twenty-one days.

	<ul style="list-style-type: none"> · <i>Operative Phase:</i> Perform surgical resection with oncologic principles. · <i>Post-Operative Phase:</i> As described in the pre-operative phase (above). <p>Alternative for patients not candidates for epirubicin (MAGIC): cisplatin 5FU has been evaluated in patients with operable adenocarcinoma of the esophagus and gastroesophageal junction</p> <ul style="list-style-type: none"> • The FFCD trial six peri-operative cycles of Cisplatin and infusional fluorouracil improves the five-year disease-free survival (34% versus 19%, HR 0.65, CI_{95%} 0.48-0.89, $p = 0.003$), overall survival (38% versus 24%, HR 0.69, CI_{95%} 0.50-0.95, $p = 0.02$), and rate of curative resection (84% versus 73%, $p = 0.04$) compared to surgery alone. Chemotherapy was given every 4 weeks and was comprised of cisplatin 100 mg/m² IV on day one plus 5-Fluorouracil 800 mg/m²/day over days one through five days, every 28 days²⁹. • The OE5 trial randomized patients to 4 cycles of ECX or 2 cycles of cisplatin and infusional fluorouracil prior to surgery. The pathological complete response rate was higher in the ECX arm compared to cisplatin/fluoruracil (11% vs 3%). However, there was no significant difference in overall survival (23.4 months vs 26.1 months, HR 0.90 0.77-1.05, $p = 0.19$)²¹ • These regimens require placement of a central venous catheter (CVC), peripherally inserted central catheter (PICC line), or port. • For patients in whom it is not possible to resect disease due to medical or technical issues, refer to Table 3
--	---

Recommendations for Incurable Situations

Provide palliative maneuvers to maintain and/or improve quality of life:

1. Relieve pain, bleeding, and/or dysphagia with radiotherapy (30 Gy in 10 fractions is preferred, alternatively 40 Gy in 15 fractions or 50 Gy in 20 fractions).
2. Consider placement of an endoluminal stent^{32,33} or photodynamic therapy³⁴ to relieve dysphagia.
3. Patients with advanced esophageal cancer who have a self expanding metal stent inserted for the primary management of dysphagia do not gain additional benefit from concurrent palliative radiotherapy (Level 1 evidence). Palliative radiotherapy may be indicated for bleeding.⁴⁹
4. Consider palliative chemotherapy to control disease and prolong survival in patients with a satisfactory performance status (ECOG ≤ 2)³⁵⁻⁴¹
5. Consider treatment on a clinical trial if available.
6. Consider early referral to palliative care. (Symptom management guidelines can be found here).
7. Refer to dieticians and consider psychosocial referral. Early interdisciplinary care with the addition of psychologists and dieticians improved survival compared to standard oncology care in phase III trial of untreated patients with metastatic upper GI cancers (median overall survival 14.8 months vs 11.9 months, HR 0.68; 95% CI 0.51-0.9; $p = 0.021$).⁵⁸

Alberta Health Services, 2021 [2].

Gastric cancer, Version 6.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft teilweise zu** (Patientenvertretung unklar);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- The pubmed database was used with the following search criteria ("stomach neoplasms"[MeSH Terms] OR ("stomach"[All Fields] AND "neoplasms"[All Fields]) OR "stomach neoplasms"[All Fields] OR ("gastric"[All Fields] AND "cancer"[All Fields]) OR "gastric cancer"[All Fields]) AND (Clinical Trial, Phase III[ptyp] AND ("2018/01/01"[PDAT] : "2020/12/31"[PDAT])).
- A formal review of the guideline will be conducted in 2021. If critical new evidence is brought forward before that time, however, the guideline working group members will revise and update the document accordingly.
- Keine weiteren Angaben zum Zeitpunkt der Suche

Empfehlungen

- 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 Chemoradiation:5 i. Leucovorin followed by 5-Fluorouracil combined with radiotherapy.6 [Level of evidence: I] Improves five-year relapse-free survival from 22% to 40% (HR 1.51, CI95% 1.25-1.83, p < 0.001) and five-year overall survival from 26% to 40% (HR 1.32, CI95% 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	—				
	2-4	None	—	—	—	—	—	—
Cycle 2	1	CT RT	400 mg/m ² 180 cGy	— 180 cGy	—			
	2	RT	180 cGy	—				
	3	RT	180 cGy	—				
	4	RT	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	—				
	2-4	None	—	—	—	—	—	—
Cycle 5	1	CT	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 (de Gramont regimen used in the ITACA-S trial) 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: Capecitabine+ Cisplatin. The 3-year DFS was 74.2% in the chemotherapy arm.⁸ [Level of evidence: I]
 - iii. The CLASSIC regimen: Capecitabine + Oxaliplatin demonstrated 5-year disease free survival rate of 68% compared to 53% with surgery alone (HR 0.58, CI95% 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 (Capecitabine + Cisplatin + radiation) compared to chemotherapy alone (Capecitabine + Cisplatin). 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}

i. TAS-102 a. TAS-102 (Trifluridine/tipiracil) [Level of evidence: I]

b. In patients with an ECOG 0-1 who had received 2 or more lines of systemic therapy, TAS-102 demonstrated an improvement in median overall survival to 5.7 months from 3.6 months, compared to placebo (HR 0.69, CI95% 0.56-0.85, $p = 0.00029$, two-sided $p=0.00058$).³⁷ c. Higher rates of grade 3 or higher were observed with TAS-102 in terms of neutropenia ($n=114$, 35=4%) and anemia ($n=64$, 19%), while with placebo abdominal pain ($n=15$, 9%) and general deterioration of physical health ($n=15$, 9%) were more common. No differences were seen in quality of life between patients treated with TAS-102 and placebo.[‡]

ii. Nivolumab§ a. The ATTRACTION-244 study randomized patients with advanced gastric or GEJ cancer who were refractory or intolerant to two or more previous lines of

chemotherapy and naive to PD-1 therapy or other pharmacotherapies for the regulation of T-cells to randomly receive nivolumab or placebo. Median overall survival was improved in the nivolumab group as compared to the placebo group (5.26 months versus 4.14 months, HR 0.63, 95%CI: 0.51-0.78, $p < 0.001$). b. Nivolumab is not currently available on the Alberta CancerCare Drug Benefit List for this indication c. At this time, the Alberta GI Tumour Group does not support the routine use of nivolumab in this setting. At this point the clinical benefit may not outweigh the associated toxicities.

§ Nivolumab is not funded in Alberta for this indication.

Shah M et al., 2020 [6].

ASCO Guideline

Treatment of Locally Advanced Esophageal Carcinoma

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium – **trifft zu**;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt – **trifft zu**;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz – **trifft zu**;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt – **trifft zu**;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt – **trifft zu**;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert – **trifft teilweise zu**

Recherche/Suchzeitraum:

- Articles were selected for inclusion if the patient population was accrued, at least in part, after 1999, regardless of publication date.
- Keine weiteren Angaben zum Zeitpunkt der Suche

LoE und GoR

- Certainty of the evidence (ie, evidence quality) for each outcome was assessed using the Cochrane Risk of Bias tool³³ and elements of the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) quality assessment and recommendations development process.³⁴ To facilitate the quality assessment ratings, MAGICApp guideline development software was used^{32a}; within this framework, outcomes from RCTs are rated high quality and can subsequently be downgraded as factors that affect quality (ie, certainty) are identified.³⁴ GRADE quality assessment labels (ie, high, moderate, low, very low) were assigned for each outcome by the project methodologist in collaboration with the Expert Panel co-chairs and reviewed by the full Expert Panel.

Empfehlungen

Recommendation 2. Preoperative chemoradiotherapy (CRT) or perioperative chemotherapy (CT) should be offered to patients with locally advanced esophageal adenocarcinoma (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Subgroup considerations:

- For the subgroup of patients for whom surgery is not feasible, CRT without surgery is recommended.

Recommendation 3. Preoperative CRT or CRT without surgery (definitive CRT) should be offered to patients with locally advanced esophageal squamous cell carcinoma (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: moderate; Strength of recommendation: strong).

Subgroup considerations:

- Historical studies suggested that in patients who respond completely to CRT, the addition of surgery may offer minimal benefit.^{24,25} In patients with squamous cell carcinoma who appear to have a complete response to CRT, the option of surveillance and salvage surgery upon progression may be considered where salvage esophagectomy is practiced.²⁶ At this time, a randomized controlled trial is exploring the question of surveillance and salvage surgery after CRT compared with planned surgery after CRT²⁷ using the clinical assessment criteria established in the pre-SANO trial²⁸; a similar study is under way in France.²⁹
- Definitive CRT is recommended for patients with tumors located in the cervical esophagus; surgery should be considered in the event of persistent or recurrent disease.
- While CRT and surgery are preferred, definitive CRT is an option for patients who cannot tolerate or choose not to undergo surgery.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2025)
am 26.03.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Esophageal Neoplasms"] OR [mh "Stomach Neoplasms"] OR [mh "Esophagogastric Junction"]
2	(esophag* OR oesophag* OR gastroesophag* OR gastrooesophag* OR stomach):ti,ab,kw
3	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Mar 2020 to Feb 2023
5	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Mar 2023 to present

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 26.03.2025

verwendeter Suchfilter für Leitlinien ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews ohne Änderung:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	Esophageal Neoplasms[mh] OR Stomach Neoplasms[mh] OR Esophagogastric Junction[mh]
2	Adenocarcinoma[mh] AND (esophageal[ti] OR oesophageal*[ti] OR esophagogastric[ti] OR oesophagogastric[ti] OR stomach[ti] OR gastric[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti] OR gastro-esophag*[ti] OR gastro-oesophag*[ti])
3	#1 OR #2
4	esophageal[ti] OR oesophageal[ti] OR esophagogastric[ti] OR oesophagogastric[ti] OR stomach[ti] OR gastric[ti] OR gastroesophag*[ti] OR gastrooesophag*[ti] OR gastro-esophag*[ti] OR gastro-oesophag*[ti]
5	(#4) AND (cancer[ti] OR tumo*r[ti] OR tumo*rs[ti] OR tumour*[ti] OR carcinoma*[ti] OR neoplas*[ti] OR adenocarcinoma*[ti] OR lesion*[ti] OR malignan*[ti])
6	(#3 OR #5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
7	((((#6) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]))) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MeSH] AND animals[MeSH:noexp]))) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp]))) NOT

#	Suchschritt
	("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
8	Esophageal Neoplasms/TH OR Stomach Neoplasms/TH OR Esophagogastric Junction/TH
9	Adenocarcinoma/TH AND (esophageal[tiab] OR oesophageal[tiab] OR esophagogastric[tiab] OR oesophagogastric[tiab] OR stomach[tiab] OR gastric[tiab] OR gastroesophag*[tiab] OR gastrooesophag*[tiab] OR gastro-esophag*[tiab] OR gastro-oesophag*[tiab])
10	#8 OR #9
11	(#4) AND (cancer*[tiab] OR tumo*r[tiab] OR tumo*rs[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
12	(#11) AND (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])
13	(#10 OR #12) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
14	((#13) AND ("2020/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])

#	Suchschritt
	systematische Reviews ohne Leitlinien
15	(#14) NOT (#7)
16	(#15) AND ("2023/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
17	#15 NOT #16

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 26.03.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Alberta Health Services (AHS)**. Esophageal cancer; vers. 6 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2021. [Zugriff: 27.03.2025]. (Clinical Practice Guideline; Band GI-009). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi009-esophageal.pdf>.
2. **Alberta Health Services (AHS)**. Gastric cancer; vers. 6 [online]. Edmonton (CAN): AHS; 2021. [Zugriff: 27.03.2025]. (Clinical Practice Guideline; Band GI-008). URL: <https://www.albertahealthservices.ca/assets/info/hp/cancer/if-hp-cancer-guide-gi008-gastric.pdf>.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))**. Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; Leitlinienreport der S3-Leitlinie, Version 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2023. [Zugriff: 27.03.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version 4/LL %C3%96sophaguskarzinom Leitlinienreport 4.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))**. Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus; S3-Leitlinie, Langversion 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2023. [Zugriff: 27.03.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version 4/LL %C3%96sophaguskarzinom Langversion 4.0.pdf.
5. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF))**. Perioperatives Management bei gastrointestinalen Tumoren (POMGAT); S3-Leitlinie, Langversion [online]. AWMF-Registernummer 088-010OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2023. [Zugriff: 27.03.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/POMGAT/Version 1/LL PO MGAT Langversion 1.0.pdf.
6. **Shah MA, Kennedy EB, Catenacci DV, Deighton DC, Goodman KA, Malhotra NK, et al.** Treatment of locally advanced esophageal carcinoma: ASCO guideline. *J Clin Oncol* 2020;38(23):2677-2694.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

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

Verfahrens-Nr.: 2025-B-081

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)
Sachverständige	
Datum	23. Mai 2025

Indikation
zur adjuvanten Behandlung der Karzinome des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs bei Erwachsenen mit pathologischer Resterkrankung nach vorheriger neoadjuvanter Chemoradiotherapie
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Fragestellung
In der Fragestellung fehlt die Differenzierung nach der Histologie. In den aktuellen Empfehlungen wird die neoadjuvante Chemoradiotherapie nur bei Pat. mit plattenepithelialer Histologie empfohlen. Diese Karzinome sind vor allem im oberen Ösophagus lokalisiert. In der Fragestellung sind auch Karzinome des gastroösophagealen Übergangs aufgeführt, hier handelt es sich in aller Regel um Adenokarzinome. Hier ist aufgrund der neueren Daten eine perioperative Chemotherapie indiziert. Wir halten eine Präzisierung der Fragestellung in Bezug auf die Histologie für unverzichtbar.
Wir verweisen hier auch auf unsere gutachterliche Expertise 2024-B-342.
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o.g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen?
-

Referenzliste:

1. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Dezember 2023. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/021-023OL.html>
2. Lorenzen S. et al.: Ösophaguskarzinom, Onkopedia, September 2024. [Ösophaguskarzinom — Onkopedia](#)