

**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-328 Durvalumab

Stand: Januar 2026

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

Durvalumab

[Neoadjuvante und adjuvante Behandlung des resezierbaren Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs]

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.	Strahlentherapie Operation
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35 a SGB V: • Tegafur / Gimeracil / Oteracil: Beschluss vom 20. Dezember 2012 • Nivolumab: Beschluss vom 17. Februar 2022 • Nivolumab (Beschluss vom 18 Dezember 2025; Neubewertung nach Fristablauf)
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:	
Durvalumab L01FF03 Imfinzi	<u>Geplantes Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung:</u> Durvalumab ist angezeigt in Kombination mit FLOT zur neoadjuvanten und adjuvanten Behandlung bei Patienten mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs
Fluorouracil L01BC02 Ribofluor	- fortgeschrittenes Magenkarzinom - fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Doxorubicin L01DB01 Ribodoxo	fortgeschrittenes Magenkarzinom
Epirubicin L01DB03 Farmorubicin	Epirubicin wird zur Behandlung folgender neoplastischer Erkrankungen eingesetzt: Magenkarzinom
Carmustin L01AD01 Carmubris	- Zur unterstützenden Behandlung chirurgischer Operationen und Bestrahlungen, oder als Kombinationsbehandlung mit anderen Substanzen bei folgenden Gewebsneubildungen: - Maligne Tumoren im Gastrointestinalbereich: nur bei fortgeschrittener Erkrankung, wenn andere das Zellwachstum hemmende Mittel versagt haben.
Cisplatin L01XA01 Ribosepharm ¹	Zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen

¹ Cisplatin Ribosepharm seit 12/2023 außer Vertrieb

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Tegafur/Gimeracil/ Oteracil L01BC53 Taysuno	für die Behandlung von fortgeschrittenem Magenkrebs bei Erwachsenen bei Gabe in Kombination mit Cisplatin
Folinsäure B03BB01 Leucovorin	in Kombination mit Fluorouracil in der zytotoxischen Therapie
Nivolumab L01FF01 OPDIVO	<u>Adjuvante Behandlung der Karzinome des Ösophagus (esophageal cancer, EC) oder des gastroösophagealen Übergangs (gastro-esophageal junction cancer, GEJC)</u> 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

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-328 (Beratung nach § 35a SGB V)

Durvalumab

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 23. Dezember 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews	6
3.3 Leitlinien.....	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	43
Referenzen	46

Abkürzungsverzeichnis

AC	Adenokarzinom
AE(s)	Adverse Event(s)
ASCO	American Society of Clinical Oncology
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
BSC	Best Supportive Care
CapeOX	Capecitabin und Oxaliplatin
CF	Cisplatin + 5-Fluorouracil
CI	Confidence Interval (Konfidenzintervall)
CPS	Combined Positive Score
CR	Complete Response (Komplettes Ansprechen)
CT	Chemotherapie
DCF	Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil
DCR	Disease Control Rate
ECF	Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ECRI	Emergency Care Research Institute
ECX	Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin
EOF	Epirubicin, Oxaliplatin, 5-Fluorouracil
EOX	Epirubicin, Oxaliplatin, Capecitabin
ESMO	European Society of Medical Oncology
FLO	5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin
FLOT	5-Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel
FLP	5-Fluorouracil, Leucovorin, Cisplatin
FOLFIRI	Folinsäure (Leucovorin), Fluorouracil, Irinotecan
FOLFOX	Folinsäure (Leucovorin), Fluorouracil, Oxaliplatin
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Gastric Cancer
G-CSF	Granulocyte-Colony Stimulating Factor (Granulozyten-Wachstumsfaktor)
GEJ	Gastroösophagealer Übergang
GEJC	Gastroesophageal Junction Cancer
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendation (Empfehlungsgrad)
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
ICI	Immune Checkpoint Inhibitor (Immuncheckpoint-Inhibitor)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JCOG	Japan Clinical Oncology Group

KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence (Evidenzniveau)
MD	Mean Difference (Mittlere Differenz)
mDCF	modifiziertes DCF (modifiziertes Docetaxel, Cisplatin, 5-Fluorouracil)
mFLOT	modifiziertes FLOT (modifiziertes 5-FU, Leucovorin, Oxaliplatin, Docetaxel)
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
Nivo-SOX	Nivolumab plus Tegafur (S-1) plus Oxaliplatin
OR	Odds Ratio
ORR	Objective Response Rate / Objective Remission Rate (Objektive Ansprechrates)
OS	Overall Survival (Gesamtüberleben)
Pani-ECF	Panitumumab plus Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil
PD	Progressive Disease (Krankheitsprogression)
PD-1	Programmed Death 1
PD-L1	Programmed Death Ligand 1
Pemb	Pembrolizumab
Pemb-PF	Pembrolizumab plus Cisplatin plus 5-Fluorouracil
PFS	Progression-Free Survival (progressionsfreies Überleben)
PR	Partial Response (Teilansprechen)
RCT(s)	Randomized Controlled Trial(s) (randomisierte kontrollierte Studie(n))
RoB-2	Risk of Bias 2
RR	Relative Risk (Relatives Risiko)
S-1	Tegafur/Gimeracil/Oteracil (orales Fluoropyrimidin)
SCC	Squamous Cell Carcinoma (Plattenepithelkarzinom)
SD	Stable Disease
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
Sint-XELOX	Sintilimab plus Capecitabin plus Oxaliplatin
SOX	S-1 (Tegafur/Gimeracil/Oteracil) und Oxaliplatin
SUCRA	Surface Under the Cumulative Ranking Curve
TAP-Score	Tumor Area Positivity Score
TEX / T-PLF	Docetaxel, Cisplatin, Leucovorin, 5-Fluorouracil
Tisle-XELOX	Tislelizumab plus Capecitabin plus Oxaliplatin
TPS	Tumor Proportion Score
TrAEs	Treatment-Related Adverse Events
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
XELOX	Capecitabin plus Oxaliplatin
XP	Capecitabin plus Cisplatin

1 Indikation

Neoadjuvante und adjuvante Behandlung bei Patientinnen und Patienten mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.

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 zu den Indikation *Adenokarzinom des Magens, gastroösophagealer Übergangs- und Ösophaguskarziom* 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 01.12.2025 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 6318 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 wurden keine relevanten CR im vorliegenden AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Khan A et al., 2025 [2].

Efficacy and safety of chemoradiotherapy versus chemotherapy for resectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis

Fragestellung

[...] we performed an updated systematic review and meta-analysis to compare the efficacy (OS, disease-free survival) and safety (grade ≥ 3 toxicities, postoperative complications) of CRT versus CT alone in patients undergoing curative resection for gastric cancer, stratified by timing of radiotherapy (neoadjuvant vs. adjuvant) and extent of lymphadenectomy

Methodik

Population:

- patients with resectable gastric cancer

Intervention:

- chemoradiotherapy

Komparator:

- chemotherapy

Endpunkte:

- OS, RFS, distant metastasis, loco-regional metastasis, and treatment completion rate, incidence of any GI side effects, hematological side effects, nausea and vomiting, neutropenia

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library Database, Clinicaltrials.gov, Scopus and Embase up until December 24th, 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB 2.0 für RCT

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 29 Studien, davon 11 RCT

Charakteristika der Population/Studien:

Table 1

Baseline Characteristics of included studies and treatment regimens of gastric cancer patients

Study	Country, study type, year	Median follow-up (range, months)	Age (median or range)	Tumor stage	Surgery	Treatment group	Sample size (CRT vs CT)	Treatment regimens
Park SH <i>et al</i>	Korea, 2020	47	27–85	TNMI-III, N +	D2, R0	S + CRT vs S + CT	364 (183 vs 181)	CT: SOX; RT: 45 Gy
Park <i>et al</i>	USA, 2015	84	22–77	N0–3; M0; TNMIB-IV	D2, R0	S + CRT vs S + CT	453 (227 vs 226)	CT: XP RT: 45 Gy
Bamias <i>et al</i>	Greece, 2010	53.7 (0.1–77.8)	32–79	T1–4; N0–3; M0/1; TNM IB-IV	D0 or D1 + D2, R0	S + CRT vs S + CT	141 (71 vs 70)	CT: docetaxel + cisplatin RT: 45 Gy
Cats <i>et al</i>	Multicentered, 2018	61.4 (43.3–82.8)	54–69	T1–4; N0–3; M0/1; TNM IB-IV	D0, D1, D2 or D3, R0/R1	CT + S + CRT vs CT + S + CT	788 (395 vs 393)	CT: epirubicin + cisplatin; Or oxaliplatin + orally capecitabine RT: 45 Gy
Mansouri <i>et al</i>	Tunisia, 2021	38.48 (4–139)	59.21	T1–4; N0–3; M0/1; TNM IB-IV	D1, D1.5, and D2	S + CRT vs S + CT	80 (53 vs 27)	CT: LV5FU2; or ELF; or FOLFOX4 3D-RT: 45–50.4 Gy
Datta <i>et al</i>	USA, 2016	80.3	65	TNM IB-III	R0 (83.4%), R1	S + CRT vs S + CT	2538 (1869 vs 669)	-
Jabo <i>et al</i>	USA, 2018	76	-	T1–4, TNM IB-IV	-	S + CRT vs S + CT	1043 (1031 vs 462)	-
Yu <i>et al</i>	Korea, 2018	65.4 (3.9–141.7)	22–84	T1–4, N1–3b	D2, R0	S + CRT vs S + CT	1633 (909 vs 724)	CT: XP RT: 45 Gy
Zaidi <i>et al</i>	Canada, 2021	-	63 (56–71)	TNM I-III	-	S + CRT vs CT + S + CT	88 (67 vs 21)	CT: epirubicin + cisplatin; oroxaliplatin + FU; or capecitabine
Zhu <i>et al</i>	China, 2012	42.5	38–75	TNM IB-IV, M0	D2, R0	S + CRT vs S + CT	351 (186 vs 165)	CT: FU + LV RT: 45 Gy
Yu <i>et al</i>	China, 2012	-	18–70	T3/4, N +	D1, D2, R0	S + CRT vs S + CT	68 (34 vs 34)	CT: FU + LV RT: 45 Gy
Kwon <i>et al</i>	Korea, 2010	77.2 (24–92.8)	23–70	TNM IIIA, IIIB, IV (M0)	D2, R0	S + CRT vs S + CT	61 (31 vs 30)	CT: 5-FU + cisplatin RT: 45 Gy
Stumpf <i>et al</i>	USA, 2017	47 (1–128)	62 (19–90)	T1–4; N0–3; M0; TNM I-III	D0, D1, D2, R0/1	S + CRT vs CT + S + CT	3656 (1772 vs 1884)	-
Kim <i>et al</i>	Korea, 2012	86.7 (60.3–116.5)	-	T2–4, N0–3, TNM IIIA/ IIIB/IV	D2, R0	S + CRT vs S + CT	90 (46 vs 44)	CT: FU + LV RT: 45 Gy
Girardi <i>et al</i>	Brazil, 2018	0.2–61.3	30–80	TNM IB-IIIC	D1, D2, R0/1	S + CRT vs S + CT	309 (227 vs 82)	CT: fluoropyrimidine-platinum doublet; or XELOX; or XP RT: -
Peng <i>et al</i>	China, 2016	41.1 (14–111.1)	18–75	TNM IIA-IIIC	D2, R0	S + CRT vs S + CT	337 (124 vs 213)	CT: FOLFOX RT: 45 Gy
Wang <i>et al</i>	China, 2021	27.1 (2–116)	28–84	T2–4; N0–3; TNM IA-IIIC	D2, R0	S + CRT vs S + CT	188 (94 vs 94)	CT: capecitabine or S-1 RT: 45 Gy
Han <i>et al</i>	China, 2020	-	20–75	TNM IB-III	D2, R0	S + CRT vs S + CT	207 (73 vs 134)	CT: FOLFOX RT: 45 Gy
Ma <i>et al</i>	China, 2019	41.1 (7.0–104.2)	43–66	T2–4, N0–3, TNM IIIA-C	D2, R0	S + CRT vs S + CT	415 (135 vs 280)	CT: FU-based regimens RT: 45 Gy
Li <i>et al</i>	China, 2014	30 (2–63)	19–77	T1–4; N0–3; TNM IB-IIIC	D2, R0	S + CRT vs S + CT	186 (93 vs 93)	CT: 5-FU; or capecitabine; or tegafur gimeracil oteracil potassium capsule RT: -
Turanli <i>et al</i>	Ankara, 2014	30 (8–112)	60 (25–77)	T2–4, N1–3, TNM III	D2, R0	S + CRT vs S + CT	92 (71 vs 21)	CT: FU + LV; or ECF RT: 45 Gy
Stiekema <i>et al</i>	Netherlands, 2014	-	21–89	T1–4, N0–3	At least D1, R1	S + CRT vs S + CT	409 (40 vs 369)	CT: capecitabine + cisplatin RT: 45 Gy
Zhou <i>et al</i>	China, 2018	30/24	-	T3–4, N0–3	D1, D2, R1	S + CRT vs S + CT	114 (33 vs 81)	CT: 5-FU-based regimens RT: 45 Gy
Zhou <i>et al</i>	China, 2019	38/32.4	19–80	T1–4, N3, TNM IIB, IIIA-C	D2, R0	S + CRT vs S + CT	540 (175 vs 365)	CT: 5-FU + capecitabine; or S-1 RT: 45–50.4 Gy
Yekedüz <i>et al</i>	Turkey, 2021	38.6 (20.3–68.5)	47–65	T1–4, N0–3, TNM I-III	D2, R0	S + CRT vs S + CT	230 (166 vs 64)	CT: 5-FU-based regimens RT: 45 Gy
Ejaz <i>et al</i>	USA, 2014	28	62.3 (53.9–70.1)	T1–4; N +, TNM I-IV	D1, D2; R0/R1	S + CRT vs CT + S + CT	505 (294 vs 211)	CT: epirubicin + cisplatin + 5-FU RT: -
Fitzgerald <i>et al</i>	Australia, 2017	24/31	63	N0–3, TNM II,III	R0/1	S + CRT vs CT + S + CT	5058 (536 vs 4522)	-
Fan <i>et al</i>	China, 2016	36 (4–88)	19–82	T1–4, N1–3, TNM IB-IIIC	D2, R0	S + CRT vs S + CT	276 (138 vs 138)	CT: 5-FU; or capecitabine RT: 45 Gy
Leong <i>et al</i>	Multicentered, 2024	67	61 (50–72)	T1–4; N0–3; M0/1; TNM IB-IV	D1 + or D2, R0	S + CRT vs S + CT	574 (286 vs 288)	CT: ECF/ ECX; or FLOT RT: 45 Gy

CT chemotherapy, CRT chemoradiotherapy, S surgery, FU fluorouracil, LV leucovorin, SOX S-1 + oxaliplatin, XP capecitabine + cisplatin, LV5FU2 leucovorin + 5-FU, ELF folinic acid + etoposide + 5-FU, FOLFOX4 oxaliplatin + leucovorin + 5-FU, XELOX capecitabine + oxaliplatin, ECF epirubicin + cisplatin + FU, ECX Epirubicin + Cisplatin + Capecitabine, FLOT Fluorouracil + Leucovorin + Oxaliplatin + Docetaxel

Qualität der Studien:

Supplementary Figure 1: Risk of bias assessment of included randomized clinical trials

	Risk of bias domains					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Study	Kim 2012	-	+	+	-	X
	Zhu 2012	-	+	+	+	-
	Cats 2018	+	+	+	+	+
	Bamias 2010	-	+	X	-	X
	Park 2015	+	+	+	-	-
	Park SH 2020	+	+	+	-	-
	Leong 2024	+	+	+	+	+

Domains:
D1: Bias arising from the randomization process.
D2: Bias due to deviations from intended intervention.
D3: Bias due to missing outcome data.
D4: Bias in measurement of the outcome.
D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement
X High
- Some concerns
+ Low

Studienergebnisse:

- Es wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse anhand von Evidenz aus RCTs berichtet.

Anmerkung/Fazit der Autoren

The findings of meta-analysis suggests that preoperative CRT provides patients with improved OS, RFS, better locoregional control but with high toxicity thereby leading to lower treatment compliance. Whilst these findings are partially in line with the previous literature, they must be interpreted and evaluated in the context of clinical situation and trial heterogeneity. Further research is needed to clarify CRT's role in long term outcomes with the aim of enhancing the efficacy and minimizing adverse effects.

Kommentare zum Review

- Review poolt Evidenz aus RCT und nicht-RCT. Hier wurde nur Evidenz aus RCT dargestellt.
- Es wurden keine statistisch signifikanten Ergebnisse anhand von Evidenz aus RCTs berichtet. Anmerkung/Fazit der Autoren bezieht sich auf Evidenz aus RCT und nicht-RCT.

Csontos A et al., 2024 [1].

Effects of neoadjuvant chemotherapy vs chemoradiotherapy in the treatment of esophageal adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis

Fragestellung

To investigate the benefits and complications of neoadjuvant modalities.

MethodikPopulation:

- Patients with esophageal adenocarcinoma

Intervention:

- Neoadjuvant chemotherapy (nCT)

Komparator:

- Chemoradiotherapy (nCRT)

Endpunkte:

- Survival, remission rate, mortality, short- and long-term clinical and surgical complications, and quality of life

Recherche/Suchzeitraum:

- search on September 15, 2023, using PubMed, Embase, Cochrane, Web of Science, and Scopus databases.
- We used previously defined search terms, including “neoadjuvant,” “chemotherapy,” “chemoradiotherapy,” “esophageal cancer,” “esophagectomy,” and other random keywords, and their variants.

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB2 and GRADE

ErgebnisseAnzahl eingeschlossener Studien:

- Ten articles, including 1928 patients

Charakteristika der Population/Studien:

- The estimated mean age of the patients in both the groups was 60 years. The age range was 12-84 and 19-83 years.
- The nCT and nCRT groups included 829 (91%) and 857 (94%) male patients, respectively.
- Based on the available data, 84%, 16% and < 0.1% of the patients had American Society of Anesthesiologists scores of I-II, III, and IV, respectively.
- The patients had coronary morbidity (18%), diabetes mellitus (16%), pulmonary morbidity, chronic obstructive pulmonary disease (9%), history of malignancy (6%), and history of smoking (42%).

Qualität der Studien:

- The result of RoB2 was moderate, and that of the GRADE approach was low or very low in almost all cases.

Studienergebnisse:

- Overall survival
 - The KM curves and logHR analysis conducted for eight studies encompassing 1540 patients did not reveal significant differences between the two groups in terms of overall survival ($P = 0.82$) [36-42,44].
 - The OR was 0.98 (95%CI: 0.77-1.23) and between-study heterogeneity was 0.35 (95%CI: 0-0.71)
- Disease-free survival
 - The KM curves and logHR analysis conducted for two studies including 578 patients did not reveal significant differences in overall survival between the two groups ($P = 0.85$) [36,38,42].
 - The OR was 1.04 (95%CI: 0.5-2.16). The between-study heterogeneity was 0.49 (95%CI: 0-0.85)
- Progression-free survival
 - For the 12-month progression-free survival (PFS), three studies including 340 patients were selected for analysis [40,43, 44].
 - The OR was 0.73 (95%CI: 0.47-1.16). No statistically significant was observed difference between the two groups ($P = 0.101$). The between-study heterogeneity was 0 (95%CI: 0-0.9)
- Locoregional recurrence
 - Data from six studies including 1037 patients were analyzed, revealing locoregional recurrence in 12% of the patients [36, 37,41-44].
 - The OR was 0.98 (95%CI: 0.35-2.77). No significant difference was observed between the two groups ($P = 0.966$). The between-study heterogeneity was 0.76 (95%CI: 0.47-0.89)
- Distant metastasis recurrence
 - Data from five studies including 910 patients were analyzed, revealing distal metastasis recurrence in 39% of the patients [37,41-44].
 - The OR was 1.12 (95%CI: 0.76-1.64). No significant difference was observed between the two groups ($P = 0.462$). The between-study heterogeneity was 0 (95%CI: 0-0.79)
- Distant metastasis recurrence
 - Data from five studies including 910 patients were analyzed, revealing distal metastasis recurrence in 39% of the patients [37,41-44]. The OR was 1.12 (95%CI: 0.76-1.64). No significant difference was observed between the two groups ($P = 0.462$). The between-study heterogeneity was 0 (95%CI: 0-0.79).
- Thromboembolism events
 - Data from four studies including 818 patients were analyzed for the occurrence of thromboembolism events [35,40,42,43]. The OR was 1.93 (95%CI: 0.1-38.65).
 - No significant difference was observed between the two groups ($P = 0.535$). The between-study heterogeneity was 0.72 (95%CI: 0.22-0.90).
- Cardiac complications

- Data from seven studies including 1580 patients were analyzed for the occurrence of cardiac complications [35,36,38,40,43]. The OR was 0.8 (95%CI: 0.42-1.52).
- No significant difference between the two groups ($P = 0.425$). The between-study heterogeneity was 0.46 (95%CI: 0-0.77).
- Respiratory complications
 - Data from seven studies including 1580 patients were analyzed for the occurrence of respiratory complications [35,36,38, 40-43]. The OR was 1.04 (95%CI: 0.66-1.64).
 - No significant difference was observed between the two groups ($P = 0.835$). The between-study heterogeneity was 0.59 (95%CI: 0.04-0.82; Supplementary Figure 29).
- Renal failure
 - Data from three studies including 650 patients were analyzed for the occurrence of renal failure [35,42,43].
 - The OR was 2.43 (95%CI: 1.12-5.28). A statistically significant difference was observed, favoring nCT over nCRT ($P = 0.039$). The between-study heterogeneity was 0 (95%CI: 0-0.9).
- Neutropenia
 - Data from three studies including 560 patients were analyzed for the occurrence of neutropenia [35,40,43].
 - The OR was 0.97 (95%CI: 0.09-10.29). No significant difference was observed between the two groups ($P = 0.964$). The between-study heterogeneity was 0.47 (95%CI: 0-0.84; Supplementary Figure 31).
- Anastomotic leakage
 - Data from seven studies including 1580 patients were analyzed for the occurrence of anastomotic leakage [35,36,38,40-43].
 - The OR was 0.83 (95%CI: 0.41-1.68). No significant difference was observed between the two groups ($P = 0.539$). The between-study heterogeneity was 0.75 (95%CI: 0.48-0.88)
- Chyle leakage
 - Data from six studies including 1366 patients were analyzed for the occurrence of chyle leakage [35,36,40-43]. The OR was 0.99 (95%CI: 0.61-1.61).
 - No significant difference was observed between the two groups ($P = 0.961$). The between-study heterogeneity was 0 (95%CI: 0.48-0.75).
- Wound infection
 - Data from five studies including 1022 patients were analyzed for the occurrence of wound infection [35,38,40,42,43]. The OR was 1.04 (95%CI: 0.36-3.02).
 - No significant difference was observed between the two groups ($P = 0.930$). The betweenstudy heterogeneity was 0.37 (95%CI: 0-0.76).
- Bleeding
 - Data from four studies including 849 patients were analyzed for the occurrence of bleeding[35,36,40,42]. The OR was 1.4 (95%CI: 0.425-7.79).
 - No statistically significant difference was observed between the two groups ($P = 0.581$). The betweenstudy heterogeneity was 0 (95%CI: 0-0.85)
- Hospital stay
 - Two studies including 430 patients were selected for descriptive analyses [40,42]. The estimated mean hospital stay was 20 (range: 7-97) d in the nCT group and 18 (range: 7-75) d in the nCRT group.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Although nCRT may have a higher pCR rate, it does not translate to greater long-term survival. Moreover, nCRT is associated with higher 30-d mortality, although the specific cause for postoperative complications could not be identified. In the case of nCT, toxic side effects are suspected, which can reduce the quality of life. Given the quality of available studies, further randomized trials are required.

Kommentare zum Review

- Schließt konzeptionell als Ösophagus/EGJ-Krebs behandelte Adenokarzinome (Siewert I–II, Epizentrum ≤ 2 cm) ein.

3.3 Leitlinien

Leitlinienprogramm Onkologie, 2025 [3,4].

Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 3.1

Zielsetzung/Fragestellung

Die S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs“ befasst sich mit der Diagnostik und Therapie des Magenkarzinoms und der Karzinome des ösophagogastralen Übergangs und umfasst dabei die Themengebiete der Risikofaktoren, Ätiologie, Diagnostik, endoskopischer und chirurgischer Therapie sowie systemischer und Radiochemotherapie und auch Ernährung, Komplementärmedizin sowie Palliativmedizin und Psychoonkologie.

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:

- Hauptrecherchen bis August–September 2023/2024 (Evidenzberichte); Qualitätsindikatoren-Suche bis 08.07.2024. Ergebnisse flossen in Konsensuskonferenzen (Februar/März 2024) und Konsultation (Dezember 2024–Januar 2025) ein; Version 3.0 (Mai 2025).
- Für ältere Themen in der Leitlinie (Version 3.0/3.1) wurden bestehende Empfehlungen aus Version 2.0 geprüft und bei Bedarf überarbeitet, ohne neue systematische Recherche.
- Für neue Themen der Leitlinienaktualisierung (Version 3.0/3.1) erfolgten systematischen Recherchen zu folg. therapierelevanten Themen: Perioperative Chemotherapie (FLOT) und Immuntherapie (Empfehlungen 11.3, 12.14–12.15), HER2-

/PD-L1-/Claudin-18.2-spezifische Therapien (Empfehlungen 12.7, 12.12–12.20),
Limitierte Peritonealkarzinose (PCI <7) mit Zytoreduktion (Empfehlung 13.13).

- PubMed und Epistemonikos
- Suchzeitraum 2015-August/September 2023.

LoE

- Zur Klassifikation der Stärke der Evidenz (LOE, Level of Evidence) der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das in Tabelle 4 aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 bzw. – bei den modifizierten und neuen, evidenzbasierten Empfehlungen dieser Leitlinie – von 2011 verwendet (<https://www.cebm.net/2016/05/ocebml-levels-of-evidence/>). Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.
- Bei Empfehlungen, welche auf Leitlinien-Adaptationen basieren, wurde die Stärke der Evidenz aus diesen Leitlinien übernommen.

Tabelle 4: Schema der Empfehlungsgraduierung

Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., < 80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up



2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies
3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population
Level	Therapy / Prevention, Aetiology / Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"



Oxford 2011					
Frage	Level 1*	Level 2*	Level 3*	Level 4*	Level 5
Wie verbreitet ist das Problem?	Lokale und aktuelle Zufallsstichprobe oder Zählung (Vollerhebung)	Systematische Übersichtsarbeit von Erhebungen, die auf die lokalen Umstände übertragen werden können**	Lokale Erhebung, die nicht auf einer Zufallsstichprobe basiert**	Fallserie**	Nicht anwendbar
Ist dieser diagnostische oder kontrollierende Test genau? (Diagnose)	Systematische Übersichtsarbeit von Querschnittstudien mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittstudie mit durchgehend angewandtem Referenzstandard und Verblindung	Nicht konsekutive*** Studie oder Studie ohne angewandten Referenzstandard**	Fall-Kontroll-Studie oder Studie mit ungeeignetem oder nicht unabhängigem Referenzstandard**	Expertenmeinung basierend auf patho-physiologischen Überlegungen
Was würde passieren, wenn wir keine Therapie anwenden würden? (Prognose)	Systematische Übersichtsarbeit von Kohortenstudien, die Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung beobachten (Inception cohort study)	Einzelne Kohortenstudie von Patienten im Anfangsstadium der Erkrankung (Inception cohort study)	Kohortenstudie oder Kontrollarm einer randomisierten Studie*	Fallserie oder Fall-Kontroll-Studie oder eine prognostische Kohortenstudie mit niedriger methodischer Qualität***	Nicht anwendbar



Level	Therapy / Prevention Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis / symptom prevalence study	
Hilft dieses Vorgehen? (Nutzen der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien oder N-von-1-Studien ¹	Randomisierte Studie oder Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie ^{***}	Fallserien oder Fall-Kontroll-Studien oder Studien mit historischen Kontrollen ^{**}	Expertenmeinung basierend auf patho-physiologischen Überlegungen
Was sind häufige Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematische Übersichtsarbeit von entweder randomisierten Studien oder eingebetteten Fall-Kontroll-Studien ¹ . Oder N-von-1-Studie mit zur Fragestellung passenden Patienten oder beobachtende Studie mit dramatischen Effekten	Randomisierte Studie oder (ausnahmsweise) Beobachtungsstudie mit dramatischen Effekten	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie (Post-Marketing-Überwachung), mit ausreichender Fallzahl, um eine häufige Nebenwirkung zu identifizieren. Sollen Langzeitnebenwirkungen erfasst werden, muss das Follow-up ausreichend sein ^{**}		
Was sind seltene Nebenwirkungen? (Schaden der Intervention)	Systematischer Überblick über randomisierte Studien oder N-von-1-Studien				
Ist dieser Früh-erkenntnis-Test sinnvoll? (Screening)	Systematische Übersichtsarbeit von randomisierten Studien	Randomisierte Studie	Kontrollierte Kohortenstudie/ Follow-up-Studie ^{**}		

* Level kann ggf. wegen der Studienqualität, wegen ausgedehnter Konfidenzintervalle (unpräzise Effektschätzer), Inkonsistenzen zwischen Studien, oder weil der absolute Effektwert sehr klein ist, sowie wegen mangelnder Übertragbarkeit (Fragestellung der Studie entspricht nicht der klinischen relevanten Frage) abgewertet werden. Eine Aufwertung des Evidenzlevels ist möglich bei großen oder sehr großen Effekten.

** Grundsätzlich gilt: Ein systematischer Überblick ist immer besser als eine Einzelstudie. ***Kontinuierlicher Einschluss = Patienten werden fortlaufend rekrutiert.

1 Zur Qualitätsbeurteilung kann u.a. das STROBE-Statement verwendet werden: <http://www.strobe-statement.org/index.php?id=strobe-aims>. 2 Einzelpatientenstudien, bei denen die Patienten abwechselnd Intervention und Kontrollintervention erhalten. 3 Nachbeobachtungsstudie einer Population aus einem abgeschlossenen RCT. 4 Studie, bei der aus einer laufenden Kohortenstudie Fälle und Kontrollen gezogen werden.

GOR

Bei der Graduierung der Empfehlungen werden neben den Ergebnissen der zugrundeliegenden Studien auch die klinische Relevanz der in den Studien untersuchten Effektivitätsmaßnahme, die beobachteten Effektstärken, die Konsistenz der Studienergebnisse, die Anwendbarkeit der Studienergebnisse auf die Patientenzielgruppe, die Umsetzbarkeit im ärztlichen Alltag und ethische Verpflichtungen sowie Patientenpräferenzen berücksichtigt. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen durchgeführt. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe "Autoren der Leitlinie") formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen

Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in der nachfolgenden Tabelle "Schema der Konsensstärke" den Empfehlungen zugeordnet.

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements (siehe Kapitel "State-ments") und Empfehlungen das Evidenzlevel (Level of Evidence) (siehe Kapitel "Schema der Evidenzgraduierung") der zugrundeliegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe nachfolgende Tabelle "Schema der Empfehlungsgraduierung"), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden in den Evidenzberichten zu dieser Leitlinie erläutert (siehe Supplement zur Leitlinie).

Empfehlungsgrad	Beschreibung
A	Starke Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = soll/soll nicht
B	Empfehlung für oder gegen eine Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = sollte/sollte nicht
O	offene Empfehlung (Option) bzgl. einer Maßnahme - verwendete Ausdrucksweise = kann

Konsensstärke	Beschreibung
Starker Konsens	> 95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Konsens	> 75-95% Zustimmung der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	> 50-75% Zustimmung der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	< 50% Zustimmung der Stimmberechtigten

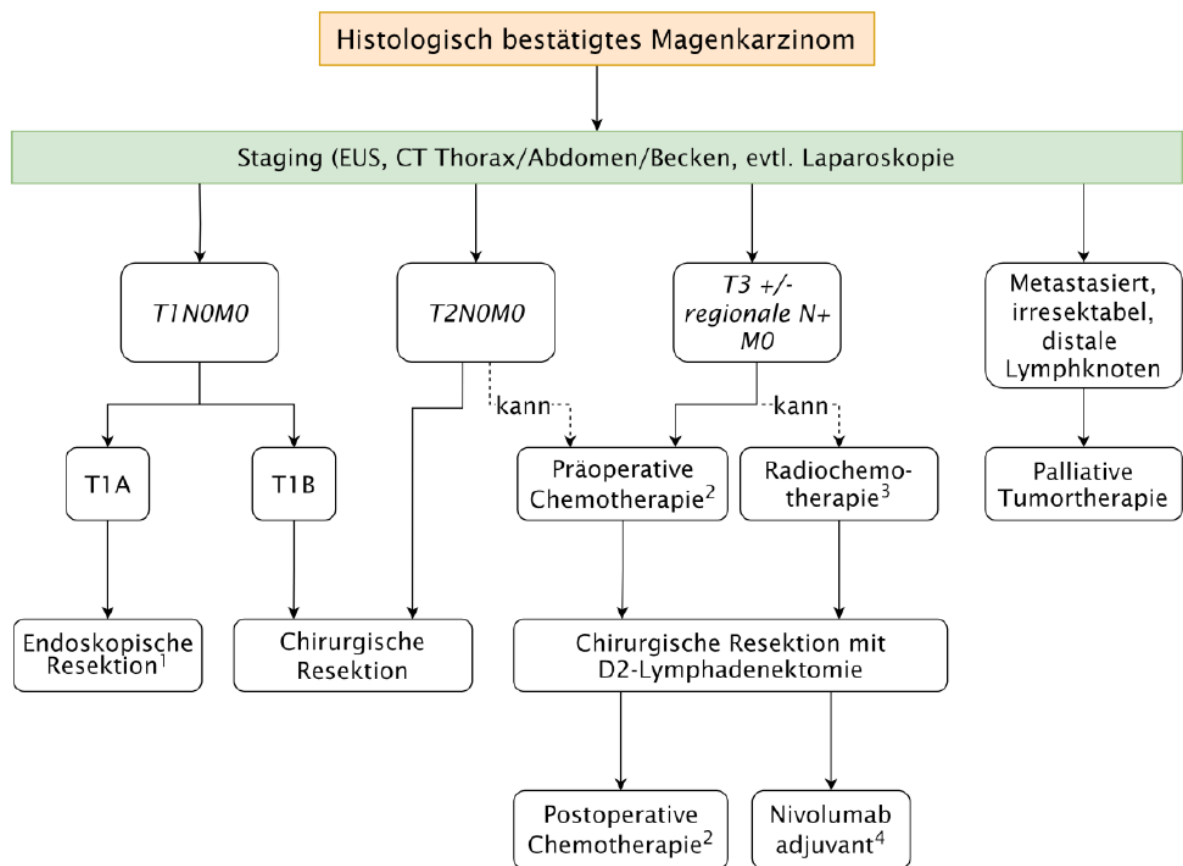
Sonstige methodische Hinweise

- Neben der Langversion wurden die folgenden ergänzenden Dokumente berücksichtigt:
 - Leitlinienreport 3.0
 - Sammlung der Evidenzberichte zur Erstellung der Version 3 der S3-Leitlinie zum Magenkarzinom
- Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG) werden nach Siewert-Klassifikation abgegrenzt: AEG Typ I/II (Epizentrum ≤ 2 cm distal Z-Linie) nach S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom (AWMF 021/023OL); AEG Typ III (>2 cm distal) nach S3-Leitlinie Magenkarzinom (AWMF 032-009OL).

Tabelle 10: TNM-Klassifikation Klassifikation des Magenkarzinoms (gilt auch für AEG-Tumore Typ III nach Siewert)

Erläuterung/ Quelle: [347]	
T-Kategorie	
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis Mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Subserosa
T4	Tumor perforiert Serosa (viszerales Peritoneum) oder infiltriert benachbarte Strukturen ^{1,2,3}
T4a	Tumor perforiert Subserosa (viszerales Peritoneum)
T4b	Tumor infiltriert benachbarte Strukturen ^{1,2,3}
N-Kategorie	
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1-2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3-6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
N3a	7-15 Lymphknoten
N3b	≥ 16 Lymphknoten
M-Kategorie	
M0	Keine Metastasen
M1	Fernmetastasen ⁴
¹ = Benachbarte Strukturen des Magens sind Milz, Colon transversum, Leber, Zwerchfell, Pankreas, Bauchwand, Nebennieren, Niere, Dünndarm und Retroperitoneum; ² = Intramurale Ausbreitung in Duodenum oder Ösophagus wird nach der tiefsten Infiltration in diesen Organen oder im Magen klassifiziert; ³ = Ein Tumor, der sich in das Ligamentum gastrocolicum oder gastrohepaticum ausbreitet – ohne Perforation des viszeralen Peritoneums – wird als T3 klassifiziert; ⁴ = Fernmetastasen schließen peritoneale Metastasen (Aussaat) und positive Peritonealzytologie sowie Tumoren im Netz mit ein, soweit diese nicht Teil einer kontinuierlichen Ausbreitung sind.	

Cave: AEG I und II-Tumoren werden nach dem Schema für Ösophaguskarzinome klassifiziert.



Chirurgische Therapie

Resektion

10.1	Konsensbasiertes Statement	geprüft 2025
EK	Die chirurgische Resektion stellt die einzige Möglichkeit zur kurativen Behandlung und damit die Standardtherapie für alle potentiell resektablen Magenkarzinome dar. Eine Ausnahme stellen die endoskopisch kurativ resezierbaren Frühkarzinome dar (siehe Empfehlung 9.2). Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 4 kurative Anwendung der LECS/NEWS	
	Konsens	

10.13	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
EK	Nach R1-Resektion beim Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs soll die Indikation für eine kurative Nachresektion überprüft werden. Falls dies nicht möglich ist, kann eine postoperative Radiochemotherapie nach Konsens in der interdisziplinären Tumorkonferenz durchgeführt werden.	
	Starker Konsens	

In der Literatur existieren nur wenige retrospektive Studien zu dieser Fragestellung [634], [635], [636]. Es ist wichtig, dass unterschieden wird, wo die R1-Situation vorliegt. Singulär orale oder aborale positive Schnittränder könnten theoretisch nachreseziert werden [600], [635]. Positive Schnittränder in der Tiefe in der 3. Dimension oder die Kombination von mehreren positiven Schnitträndern sollten chirurgisch nicht nachreseziert werden [636], da sie meist Ausdruck einer onkologisch weit fortgeschrittenen Tumorerkrankung und chirurgisch nicht verbesserbar sind.

Die operative Strategie sollte generell so gewählt werden, dass zu Operationsbeginn die kritischen Resektionsränder geklärt werden, um das definitive Operationsverfahren festzulegen. Positive Schnittränder oral und aboral sollten intraoperativ durch einen Schnellschnitt möglichst vermieden werden [636], [637]. Bei einem positiven intraoperativen Schnellschnitt sollte möglichst nachreseziert werden oder das OP-Verfahren gewechselt werden, wobei das Risiko der Eingriffserweiterung mit dem onkologischen Vorteil abgewogen werden sollte [600], [636], [638]. Die Literatur beschreibt zum Teil keinen Prognosevorteil bei intraoperativer Konversion von positivem zu negativem Schnittrand bei fortgeschrittenen Tumoren [593], weil andere Faktoren wie fortgeschrittene N- oder T-Kategorie, Tumorgroße oder Lymphangiome die Prognose des Patienten bestimmen [593], [634], [638].

Nachresektionen nach einer singulären oralen oder aboralen R1-Situation in der endgültigen Histologie sind oft technisch schwierig, erfordern große Eingriffe mit daraus resultierenden Komplikationen, die die Lebensqualität einschränken und die Lebensdauer verringern können. Daher sollten möglicher onkologischer Vorteil und chirurgisches Risiko durch ein interdisziplinäres Tumorboard besprochen und sorgfältig abgewogen werden. Patienten mit dieser Problematik sollten an Kliniken mit großer Fallzahl und Erfahrung mit dieser Thematik überwiesen werden. Nachresektionen sollten nur dann erfolgen, wenn eine Kurierung möglich ist [600] und kommen vor allem bei frühen Stadien in Frage [635], [638], da dann der positive Schnittrand noch prognostisch relevant zu sein scheint. So sollten Patienten mit mehr als 3 positiven Lymphknoten entsprechend eines systematischen Reviews nicht mehr nachreseziert werden [635].

Die R1-Situation ist oft Ausdruck eines weit fortgeschrittenen Tumorstadiums und einer ungünstigen Tumorbiologie [634], [637], [638]. Meist erleiden Patienten mit R1-Situation einen systemischen Progress mit Fernmetastasen und kein Lokalrezidiv [634], [637], was ebenfalls die genaue Indikationsstellung zur Nachresektion untermauert. Eine Reihe von retrospektiven Fallsammlungen weisen unabhängig voneinander darauf hin, dass für Patienten mit R1-Situation eine postoperative Radiochemotherapie nicht nur die lokale Rückfallrate senkt, sondern auch das Überleben verbessert [639], [634], [640], [641]. In einer Phase II-Studie untersuchten Henning et al. ein Kollektiv von 60 Patienten mit Adenokarzinom des Magens und des gastroösophagealen Übergangs mit primär nicht resezierbaren Tumoren, lokalen Rückfällen oder makroskopischen Resttumoren nach incompletter Resektion [642]. Die Patienten erhielten eine externe Strahlentherapie mit Dosen zwischen 36 und 50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung in Kombination mit einer 5-FU-Chemotherapie. Ein Teil der Patienten erhielt zusätzlich eine intraoperative Strahlentherapie mit Einzeit-Dosen zwischen 10 und 20 Gy. Das 4-Jahres-Überleben dieser Kollektive betrug 20 %. Die lokoregionale Tumorfreiheit nach 4 Jahren lag bei 36 % bei den nur extern bestrahlten Patienten und bei 70 % bei den extern und intraoperativ bestrahlten Patienten. Die Daten weisen darauf hin, dass auch bei makroskopischem Tumor(rest) durch die Kombination von Strahlen- und Chemotherapie für einen kleinen Teil der Patienten ein kurativer Therapieansatz mittels Radiochemotherapie (+/- intraoperativer Strahlentherapie) möglich ist. Sind weder Nachresektion noch Radiochemotherapie durchführbar, gelten die Empfehlungen für die palliative Therapie.

Referenzen

600.

Woo JW, Ryu KW, Park JY, Eom BW, Kim MJ, Yoon HM, et al. Prognostic impact of microscopic tumor involved resection margin in advanced gastric cancer patients after gastric resection. *World J Surg.* 2014;38: 439-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24132828>

634.

Gertler R, Richter J, Stecher L, Nitsche U, Feith M. What to do after R1-resection of adenocarcinomas of the esophagogastric junction?. J Surg Oncol. 2016;114: 428-33. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27333949>

635.

Aurello P, Magistri P, Nigri G, Petrucciani N, Novi L, Antolino L, et al. Surgical management of microscopic positive resection margin after gastrectomy for gastric cancer: a systematic review of gastric R1 management. Anticancer Res. 2014;34: 6283-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25368226>

636.

Lordick F, Ott K, Novotny A, Schuhmacher C, Siewert JR. [R1 resection in the surgery of upper gastrointestinal tumors: relevance and therapeutic consequences]. Chirurg. 2007;78: 792-801. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17676284>

637.

Bissolati M, Desio M, Rosa F, Rausei S, Marrelli D, Baiocchi GL, et al. Risk factor analysis for involvement of resection margins in gastric and esophagogastric junction cancer: an Italian multi-center study. Gastric Cancer. 2017;20: 70-82. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/26732876>

638.

Raziee HR, Cardoso R, Seevaratnam R, Mahar A, Helyer L, Law C, et al. Systematic review of the predictors of positive margins in gastric cancer surgery and the effect on survival. Gastric Cancer. 2012;15 Suppl 1: S116-24. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22138928>

639.

Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, Boot H, Cats A, Ponz OB, et al. The prognostic significance of an R1 resection in gastric cancer patients treated with adjuvant chemoradiotherapy. Ann Surg Oncol. 2014;21: 1107-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24306660>

640.

Stiekema J, Trip AK, Jansen EP, Aarts MJ, Boot H, Cats A, et al. Does adjuvant chemoradiotherapy improve the prognosis of gastric cancer after an r1 resection? Results from a dutch cohort study. Ann Surg Oncol. 2015;22: 581-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pub-med/25164039>

641.

Ho VKY, Jansen EPM, Wijnhoven BPL, Neelis KJ, van Sandick JW, Verhoeven RHA, et al. Adjuvant Chemoradiotherapy for Non-Pretreated Gastric Cancer. Ann Surg Oncol. 2017;24: 3647-3657. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28831737>

642.

Henning GT, Schild SE, Stafford SL, Donohue JH, Burch PA, Haddock MG, et al. Results of irradiation or chemoradiation for primary unresectable, locally recurrent, or grossly incomplete resection of gastric adenocarcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000;46: 109-18. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10656381>

Multimodale Therapie

Perioperative Chemotherapie

11.1	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad 0	Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Magens oder gastroösophagealen Übergangs mit Kategorie cT2 N0 kann eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden.	
Level of Evidence 1b	[657] , [658] , [659] , [660] , [661] , [662] , [663]	
	Starker Konsens	

Derzeit liegen zu dieser Thematik mehrere randomisierte Studien vor. Die erste Land-mark-Studie hierzu ist die MAGIC-Studie [657].

Diese britische Phase-III-Studie zeigte eine Verbesserung der 5-Jahres-Überlebensrate von 23 % auf 36 % [Hazard Ratio (HR) für Tod 0,75; 95 % Konfidenzintervall (KI) 0,60-0,93; P = 0,009] bei Patienten im resektablen Stadium II und III, die mit sechs Zyklen (drei prä- und drei postoperativ) Epirubicin-Cisplatin-5-FU (ECF) im Vergleich zur alleinigen Operation behandelt wurden.

Diese Daten wurden durch eine ähnlich konzipierte, aber kleinere französische Phase-III-Studie gestützt [658], in der ein Schema aus peri-operativem Cisplatin-5-FU untersucht wurde, was darauf hindeutet, dass für vergleichbare Ergebnisse keine Anthracycline erforderlich sind [658].

Die perioperative Chemotherapie wurde daher in Europa und vielen westlichen Ländern als Standardbehandlung übernommen. Beide Chemotherapie-Schemata sind heute nicht mehr die erste Wahl. Die Rolle der perioperativen Chemotherapie wurde beim lokalisierten Adenokarzinom des Magens und gastroösophagealen Übergangs mit der Dreierkombination FLOT (FLOT4-Studie) in einer randomisierten Phase II/III-Studie als Standardverfahren klar bestätigt. Die Ergebnisse des Phase-II-Teils (n=300) wurden 2016 publiziert [660]. Die Ergebnisse des Phase-III-Teils in 2019 [660] publiziert. In der FLOT4-Studie wurden 716 Patienten mit lokalisierten Kategorien (>cT2 und/oder cN+) eines Magenkarzinoms (46 %) oder Adenokarzinoms des ÖGÜ (54 %) eingeschlossen und mit perioperativer Therapie bestehend aus entweder 3+3 Zyklen ECF (oder alternativ ECX) oder 4+4 Zyklen FLOT behandelt. Der primäre Endpunkt war das Gesamtüberleben. Dieser wurde im Median von 35 Monaten mit ECF auf 50 Monate mit FLOT signifikant verbessert (HR 0,77 (0,63-0,94); p=0,012). FLOT verbesserte zudem signifikant die progressionsfreie Überlebenszeit von 18 Monaten mit ECF auf 30 Monate mit FLOT (HR 0,75 (0,62-0,91); p=0,004). Patienten, die FLOT erhielten, wiesen zudem eine signifikant höhere R0-Resektionsrate sowie im Vergleich zur ECF-Gruppe kleinere postoperative Stadien auf. Das Gesamtüberleben nach 2, 3 und (extrapoliert) 5 Jahren wurde durch FLOT jeweils um 9 % verbessert. Die perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsraten waren tendenziell geringer mit FLOT. Nur ca. 20 % der Patienten in der FLOT4-Studie hatten eine cT2-Kategorie. Diese Patientengruppe schien jedoch in der Subgruppenanalyse auch von FLOT zu profitieren. Damit ist FLOT seit 2016 Standard in der perioperativen Therapie für Patienten, die keine entsprechenden Kontraindikationen aufweisen. Die Studie untermauert aber auch generell den Stellenwert der perioperativen Therapie.

Zum unterschiedlich starken Empfehlungsgrad zwischen lokal fortgeschrittenen (cT3-4) und weniger ausgedehnten (cT2)-Tumoren kommt es aufgrund der Tatsache, dass die cT2-Kategorien in allen Studien nur eine relativ kleine Subgruppe darstellen. Für Patienten mit cT2 N0-klassifizierten Tumoren liegen keine alleinigen Studienergebnisse aus randomisierten Phase III-Studien vor. Die prätherapeutische Festlegung des Nodalstatus ist aus oben dargestellten Gründen (siehe Kapitel 7) methodisch mit großen Unsicherheiten behaftet und kann in der Regel nicht als verlässliche Entscheidungsgrundlage betrachtet werden. Insgesamt ist bei Vorliegen einer T2-Kategorie in etwa 40 % der Fälle mit einem nodalen Tumorbefall zu rechnen. Etwa 60 % der T2-klassifizierten Karzinome weisen keine nodale Beteiligung auf und entsprechen damit dem klinischen Stadium IB. Im Stadium IB wurde eine neoadjuvante oder perioperative Chemotherapie bislang nicht geprüft, der mögliche Benefit oder mögliche Nachteile sind deshalb unklar. Aus diesem Grund wird die Empfehlung zur neoadjuvanten Chemotherapie bei Vorliegen einer Tumorkategorie cT2 mit entsprechender Zurückhaltung als „kann-Empfehlung“ ausgesprochen.

Die o.g. Empfehlungen werden auch deshalb ausgesprochen, weil alle voll publizierten Studien belegen, dass durch die neoadjuvante Chemotherapie die Rate der postoperativen Morbidität [657] und Letalität nicht erhöht wird (Cunningham [657], 5,6 % vs. 5,9 %; Al-Batran, 51,2 % vs. 3 % [660]).

Referenzen

657.

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Peri-operative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006;355: 11-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822992>

658.

Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche 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: 1715-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444866>

659.

Boige V PJ. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus. *J Clin Oncol*. 2007;2007;25: No. 18S.: URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4510

660.

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. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776843>

661.

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: 5062-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770374>

662.

Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for esophageal cancer. J Clin Oncol. 2007;25: 3719-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704421>

663.

Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neo-adjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. J Clin Oncol. 2010;28: 5210-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060024>

11.2	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Bei lokalisierten Magenkarzinom der Kategorien $\geq$ cT3 Tumoren und/oder N+ soll eine perioperative Chemotherapie durchgeführt, d.h. präoperativ begonnen und postoperativ fortgesetzt werden.	
Level of Evidence 1a	[617] , [657] , [659] , [661] , [663] , [664] , [665] , [666] , [667] , [668] , [669]	
	Starker Konsens	
11.3	Evidenzbasierte Empfehlung	modifiziert 2025
Empfehlungsgrad A	Beim nicht-fermetastasierten Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs der Kategorien cT3 und resektablen cT4 und/oder N+ Tumoren soll eine neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von adjuvanter Immuntherapie bei Nachweis vitaler Tumorzellen im Resektat oder eine perioperative Chemotherapie durchgeführt werden. Siehe Supplement, Evidenzbericht AG 4_Neoadjuvante Radio- und Perioperative Chemotherapie bei GEJ-Patienten, Tabelle 5	
Level of Evidence 2	[617] , [647] , [648] , [650] , [657] , [659] , [661] , [662] , [663] , [670] , [671] , [672] , [673] , [674] , [675] , [676] , [677] , [678] , [679] , [680] , [681] , [682] , [683] , [684] , [685] , [686] , [687] , [688] , [689] , [690] , [691] , [692] , [693] , [694] 2: Neoadjuvante RCTX 2: Perioperative Chemo	
	Starker Konsens	

Die Experten würdigen mit der Empfehlung für die perioperative Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren die Tatsache, dass dieses Therapiekonzept in zahlreichen prospektiv randomisierten Studien und Meta-Analysen einen signifikanten Überlebensvorteil gezeigt hat.

In der Beurteilung bleibt aber, wie schon in der vorherigen Fassung der Leitlinie erwähnt, das Problem bestehen, dass in den Studien zumeist Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus, des gastroösophagealen Übergangs (ÖGÜ) oder des Magens eingeschlossen wurden, bei denen der Anteil der einzelnen Lokalisationen oft unklar bleibt und die Ergebnisse für die einzelnen Lokalisationen oft nicht getrennt berichtet werden.

Zur neoadjuvanten Therapie liegen neben den Daten aus zahlreichen randomisierten Studien, die auch oder überwiegend Patienten mit Adenokarzinomen des ÖGÜ und unteren Ösophagus einschlossen hatten, [\[657\]](#), [\[659\]](#), [\[661\]](#), [\[662\]](#), [\[663\]](#), [\[671\]](#) auch mehrere z.T. aktuelle Meta-Analysen vor [\[648\]](#), [\[670\]](#), [\[695\]](#).

Teilweise wurde die Chemotherapie in den Studien zur neoadjuvanten Chemotherapie auch postoperativ fortgesetzt, was aber nur bei etwa 50 % der Patienten im multimodalen Therapiearm möglich war.

Die aktuellen Meta-Analysen zeigen hierbei recht konsistent einen statistisch signifikanten Überlebensvorteil. Für die neoadjuvante Chemotherapie bzw. Radiochemotherapie zeigt die Meta-Analyse von Ronellenfitch [684] (14 Studien, 2.422 Patienten), die zu einem größeren Teil auch auf individuellen Patientendaten basiert, eine Hazard Ratio für das Gesamtüberleben von 0,81 ($p < 0,0001$; 95% KI: 0,73-0,89) entsprechend 19 % relativem bzw. 9 % absolutem Überlebensvorteil nach 5 Jahren.

Die Meta-Analyse von Sjoquist [647] über die neoadjuvante Therapie bei Ösophaguskarzinomen (insges. 24 Studien mit 4.188 Pat.) gibt in der Subgruppe der Adenokarzinome des Ösophagus (3 Studien, 470 Patienten) für eine neoadjuvante Chemo-therapie eine HR von 0,83 ($p = 0,01$; 95% KI: 0,71–0,95) für die Gesamtmortalität an.

Die Meta-Analyse von Fu [685] kommt bei insgesamt 1.085 ausgewerteten Patienten aus 7 randomisierten Studien (davon 869 mit Adenokarzinomen) zur Radiochemotherapie von Karzinomen des Ösophagus, ÖGÜ und Magens zu einer Hazard Ratio von 0,74 (95% KI: 0,63-0,88) für das Gesamtüberleben.

Entsprechend den Ergebnissen der o.g. Untersuchungen beschreibt auch die Meta-Analyse von Pasquali [686] (6.072 Patienten in 33 Studien zur adjuvanten und neoadjuvanten Chemotherapie, Radiotherapie und kombinierten Radiochemotherapie vs. alleiniger OP bei Ösophagus-Karzinomen) einen signifikanten Überlebensvorteil für eine neoadjuvante Therapie (Chemotherapie oder Radiochemotherapie) mit einer HR von 0,83 (95% KI: 0,76-0,90), der allerdings in der Subgruppen-Analyse lediglich für die neoadjuvante Radiochemotherapie noch einen statistisch signifikanten Effekt auf das Gesamtüberleben mit einer Hazard ratio von 0,77 (95% KI: 0,68-0,87) zeigte.

Ähnlich wie bei den randomisierten Studien selbst sind auch in den Meta-Analysen die Ein- und Ausschlusskriterien für die ausgewählten Studien zwar nicht immer sehr gut nachzuvollziehen, die hohe Ergebnis-Konsistenz der einzelnen Analysen lässt jedoch insgesamt keinen Zweifel an der Validität der Ergebnisse zu.

Post hoc-Analysen aus den Studien des Medical Research Council zeigen, dass die Wirksamkeit der Chemotherapie bei Adenokarzinomen des Ösophagus, des Über-gangs und Magens nicht unterschiedlich ist [667].

Im Gegensatz hierzu war der Effekt der neoadjuvanten Therapie in der Meta-Analyse von Ronellenfitch [684] je nach Lage des Tumors deutlich unterschiedlich ausgeprägt. Die HR betrug bei Tumoren im Ösophagus 0,87 (95% KI: 0,73-1,05), für Tumoren des ÖGÜ 0,69 (95% KI: 0,73-0,89) und im Magen 0,94 (95% KI: 0,82-1,06).

Die Empfehlung für die präoperative Chemotherapie wird von onkologischer bzw. gastroenterologischer Seite auch deshalb ausgesprochen, weil die neoadjuvante Chemotherapie nicht die perioperative Morbidität und Letalität erhöht. Die Experten kommen zur starken Empfehlung für die präoperative Chemotherapie bei lokal fortgeschrittenen Tumoren, da dieses Therapiekonzept beim Magenkarzinom zu einem sta-tistisch signifikanten Überlebensvorteil geführt hat, allerdings die chirurgischen und pathologischen Qualitätskriterien im MAGIC-Trial [657] nicht klar definiert waren und in der französischen Studie [659] eine Inhomogenität des Patientenkollektivs mit Ein-schluss von Ösophaguskarzinomen vorlag. Im rein chirurgischen Arm gab es einen relevanten Unterschied zu den (besseren) Ergebnissen deutscher Schwerpunkt-kliniken [617]. Daher ist nicht klar, inwieweit das Ergebnis nach optimalem chirurgischem Standard durch neoadjuvante Therapie weiter verbessert werden kann. Die FLOT 4-Studie allerdings fand unter relevanter Beteiligung vieler deutscher Schwerpunkt-kliniken statt und zeigte trotz optimaler Chirurgie eine Verbesserung des Überlebens durch Taxan-haltige Chemotherapie.

Neoadjuvante Radiochemotherapie: Eine alleinige präoperative Radiotherapie stellt keinen etablierten Therapiestandard dar. In der definitiven Therapiesituation (ohne Resektion) ist die alleinige Radiotherapie einer Radiochemotherapie eindeutig hinsichtlich lokaler Tumorkontrolle und Ge-samtüberleben unterlegen (Cochrane Meta-Analyse [687]). Dementsprechend konnte eine weitere Cochrane Meta-Analyse zur alleinigen präoperativen Radiotherapie [688] bei 1.147 ausgewerteten Patienten auch nur eine statistisch nicht signifikante Verbes-erung des Gesamtüberlebens nachweisen (Hazard Ratio 0,89; 95% KI: 0,78-1,01).

Zur neoadjuvanten Radiochemotherapie (RCT) vs. alleiniger Resektion beim Ösophaguskarzinom liegen inzwischen jedoch zahlreiche prospektiv randomisierte Studien vor, aus denen sich Daten für Adenokarzinome extrahieren lassen und die in entsprechenden Meta-Analysen aufgearbeitet wurden, so dass für diese Fragestellung ein ho-her Evidenzlevel (LoE 2) erreicht wird [673], [675], [676], [677], [678], [679], [680], [694].

Frühere Studien, die überwiegend noch deutlich vor der Jahrtausendwende und daher mit heute obsoleten strahlentherapeutischen Behandlungsmethoden durchgeführt worden waren, hatten zwar teilweise Hinweise auf eine erhöhte perioperative Mortalität gezeigt, die sich jedoch in Meta-Analysen auf Patienten mit Plattenepithelkarzinomen beschränkte. Dennoch hatte es bereits damals deutliche Hinweise auf eine sehr hohe Rate von kompletten Remissionen und einen Überlebensvorteil durch eine neo-adjuvante Radiochemotherapie im Vergleich zur alleinigen Operation gegeben [650], [672], [681], [682].

Die Meta-Analyse von Fu [685] gibt für den sekundären Endpunkt R0-Resektionsrate eine Odds Ratio von 2,35 zu Gunsten einer neoadjuvanten Therapie an (95% KI: 1,29-4,3), die bei den Studien, die eine Radiochemotherapie mit alleiniger OP vergleichen, noch deutlicher ausfällt (Odds ratio 3,55; 95% KI: 2,34-5,39). Für die Radiochemotherapie fand sich in dieser Meta-Analyse kein Unterschied in der perioperativen Mortalität im Vergleich zu einer alleinigen Resektion.

Die 2012 erstmals publizierte CROSS-Studie [689] war aus radioonkologischer Sicht ein Meilenstein für die neoadjuvante Radiochemotherapie. Von der Studie liegen in-zwischen Langzeitdaten mit einem minimalen Follow-up von 60 Monaten [690] und detaillierte Analysen zu lokaler Kontrolle bzw. Rezidivmustern vor [691]. Von den 368 Patienten hatten 75 % ein Adenokarzinom und mehr als 80% der Tumoren lagen im distalen Ösophagus und gastroösophagealen Übergang, so dass sich die Ergebnisse der Studie sehr gut auf den Kontext der Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs übertragen lassen. In der Subgruppenanalyse zeigte sich für Adenokarzinome eine signifikante Verbesserung des medianen Überlebens von 27,1 auf 43,2 Monate mit einer Hazard ratio von 0,73 (95% KI: 0,55-0,98, $p=0,038$). Der Effekt war im Gesamtkollektiv und der Subgruppe der Plattenepithelkarzinome noch ausgeprägter. Signifikante Unterschiede in der peri- und postoperativen Mortalität fanden sich nicht. 23 % der Patienten mit Adenokarzinomen hatten eine pathologisch komplette Remission. Die Therapie war mit 7 % Grad 3-4 Toxizität (überwiegend Hämatotoxizität) gut durchführbar. 99 % der Patienten der Kontrollgruppe und 94 % der Radiochemotherapie-Patienten wurden operiert. Die Rate lokoregionärer Rezidive wurde bei Adenokarzinomen durch die neoadjuvante Radiochemotherapie halbiert (30 % vs. 14 %).

Der optimale kombinierte kurative Ansatz bei lokal fortgeschrittenem Adenokarzinom des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs (AEG) ist bislang offen. Eine Schlüsselfrage ist, ob die neoadjuvante multimodale Therapie, insbesondere CROSS (Carboplatin/Paclitaxel, 41,4Gy Strahlentherapie), den optimalen perioperativen Chemotherapieschemata einschließlich modifiziertem MAGIC (Epirubicin, Cisplatin (O-xaliplatin), 5-FU (Capecitabin)) und neuerdings FLOT (Docetaxel, 5-FU, Leucovorin, O-xaliplatin) überlegen ist. Neo-AEGIS wurde als erste randomisierte kontrollierte Studie konzipiert, um diese Frage zu untersuchen. Ziel war es eine 10 % Verbesserung im Gesamtüberleben mit dem CROSS Regime zu zeigen. Die NeoAegis Studie ist auch die derzeit einzige vollpublizierte Studie zu dieser Fragestellung [696]. 85 % der Patienten erhielten das MAGIC Regime, 15% FLOT nach Amendmend. Alle Patienten wurden initial mittels PET-CT gestaged. Die Rekrutierung wurde auf Grund einer Futilitätsanalyse vorzeitig im Dezember 2020 nach Einschluss von 362 Patienten geschlossen. Nach einem medianen Follow-up von 38.8 Monaten lag die 3-Jahres Überlebenswahrscheinlichkeit mit perioperativer Chemotherapie bei 55 % und mit CROSS bei 57 % (HR 1,02 (95 % KI: 0,74-1,42). Die sekundären Endpunkte waren alle signifikant zu Gunsten der Radiochemotherapie verbessert (pCR: 16 % vs. 5 %; major pathologic remission TRG 1+2: 32 % vs. 12 %; R0 Resektion: 95 % vs. 82 %; nodales Downstaging: 60 % vs. 45 %). Die postoperative Morbidität und Mortalität waren in beiden Armen vergleichbar. Damit definiert die Neo-AEGIS Studie keinen neuen Behandlungsstandard- beide Therapieoptionen, perioperative Chemotherapie und neoadjuvante Radiochemotherapie behalten weiterhin ihre Gültigkeit. Die sehr guten 3- Jahres Überlebenswahrscheinlichkeiten sprechen für ein selektioniertes Patientenkollektiv. Die Ergebnisse dreier weiterer Phase III Studien zu dieser Fragestellung (TOP-GEAR, ESOPEC und RACE) bleiben abzuwarten.

Abschließend sind neoadjuvante Chemotherapie und neoadjuvante Radiochemotherapie als zwei nachgewiesenen effektive Verfahren mit dokumentierter Verbesserung des Gesamtüberlebens anzusehen. Die Reihenfolge Ihrer Nennung stellt ausdrücklich keine Wertung dar. Die Wahl des neoadjuvanten Therapieverfahrens sollte daher in interdisziplinärer Abstimmung unter Würdigung der onkologischen Situation, des Alters und der Komorbiditäten erfolgen.

Parallel vergeht die als ASCO 2024 Vortrag und im NEJM vorliegende ESOPEC Studie als erste Head-to-Head Studie beide Standardtherapien für ösophageale und AEG-Adenokarzinome: perioperativer Chemotherapie mit FLOT versus neoadjuvanten RCT nach CROSS [697], [698]. Primärer Endpunkt der Studie war das Gesamtüberleben. Eingeschlossen wurden Patienten mit cT1N+ oder cT2-4a, cN0/+, cM0. Mit einem medianen Follow-up von 55 Monaten zeigte die Studie einen signifikanten Vorteil im med. Gesamtüberleben von 66 Monaten mit FLOT gegenüber 37 Monaten mit CROSS (HR 0.70) und einer 3-Jahres OS Rate von 57,4 % vs. 50,7 % in der ITT Population. Dieser Vorteil war für alle Subgruppen vorhanden, allerdings mit besonderem Effekt bei T3-4 (HR 0.70) und N+ Tumoren (HR 0.68). Die 3- Jahres PFS Rate der ITT Population war ebenso signifikant für FLOT verbessert (51.6 % vs. 35 %; HR 0.66, $p=0.001$) Auch die Rate kompletter pathologischer Remissionen, definiert als ypT0, ypN0, war mit 16.8 % unter FLOT vs. 10 % mit CROSS verbessert. Ob eine Kombination beider Therapieformen einen zusätzlichen Nutzen bringt, ist die Fragestellung der AIO-RACE Studie. Verglichen wird hier der aktuelle Standard einer perioperativen Chemotherapie mit FLOT mit einer Induktionschemotherapie mit 2 Zyklen FLOT gefolgt von Radiochemotherapie (5-FU/Oxaliplatin). Die Rekrutierung wurde kürzlich abgeschlossen. Anzumerken ist, allerdings dass weder die ESOPEC noch die RACE Studie den derzeitigen Therapiestandard einer adjuvanten Immuntherapie mit Nivolumab analog der Daten der CM 577 Studie für Patienten mit postoperativ residueller Tumorerkrankung im Studiendesign berücksichtigt haben [699]. Die Checkmate 577-Studie schloss 532 Patienten mit Karzinom des Ösophagus oder des gastroösophagealen Übergangs

(71 % Adenokarzinome) im Stadium II oder III ein, die nach neoadjuvanter Chemoradiotherapie und Resektion mit Nachweis vitaler Tumorzellen im Resektat nach Randomisation Nivolumab oder Placebo für maximal 1 Jahr erhielten. Nach einer medianen Nachbeobachtung von 24,4 Monaten war die Studie für ihren primären Endpunkt DFS positiv (Nivolumab vs. Placebo: DFS Median 22,4 vs. 11,0 Monate, HR 0,69, 96,4%, KI 0,65 - 0,86, $p < 0,001$). Grad 3/4-Toxizität wurde beobachtet bei 13 % im Nivolumab- und bei 6 % im Kontrollarm. Nivolumab wurde für diese Indikation von der EMA zugelassen [699].

Hinweise für die Praxis: Die Chemotherapie während der kombinierten Radiochemotherapie ist platinbasiert und sollte aus einer Zweifach-Chemotherapie bestehen. Etablierte Kombinationspartner sind Cisplatin und 5-FU, Carboplatin und Paclitaxel oder Oxaliplatin und 5FU [700]. Bei der Bestrahlungsplanung ist ein besonderes Augenmerk auf eine geringe Lungenbelastung zu legen, weil dadurch wahrscheinlich das postoperative Risiko reduziert werden kann [683]. Patienten mit erhöhtem pulmonalem oder kardialen OP-Risiko erfordern die Behandlung in einem erfahrenen Team (Zentrum), um die postoperative Letalität niedrig zu halten.

Referenzen

617.

Siewert JR, Bottcher K, Stein HJ, Roder JD. Relevant prognostic factors in gastric cancer: ten-year results of the German Gastric Cancer Study. *Ann Surg.* 1998;228: 449-61. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9790335>

647.

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: 681-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21684205>

648.

Gebbski V, Burmeister B, Smithers BM, Foo K, Zalcberg J, Simes J, et al. Survival benefits from neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy in oesophageal carcinoma: a meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2007;8: 226-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17329193>

649.

Kim MM, Mansfield PF, Das P, Janjan NA, Badgwell BD, Phan AT, et al. Chemoradiation therapy for potentially resectable gastric cancer: clinical outcomes among patients who do not undergo planned surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2008;71: 167-72. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18406886>

650.

Zhang ZX, Gu XZ, Yin WB, Huang GJ, Zhang DW, Zhang RG. Randomized clinical trial on the combination of preoperative irradiation and surgery in the treatment of adenocarcinoma of gastric cardia (AGC)--report on 370 patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1998;42: 929-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869212>

657.

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Peri-operative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med.* 2006;355: 11-20. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16822992>

658.

Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche 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: 1715-21. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21444866>

659.

Boige V PJ. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus. *J Clin Oncol.* 2007;2007;25: No. 18S.: URL: https://ascopubs.org/doi/10.1200/jco.2007.25.18_suppl.4510

660.

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. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27776843>

661.

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: 5062-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19770374>

662.

Kelsen DP, Winter KA, Gunderson LL, Mortimer J, Estes NC, Haller DG, et al. Long-term results of RTOG trial 8911 (USA Intergroup 113): a random assignment trial comparison of chemotherapy followed by surgery

- compared with surgery alone for esophageal cancer. J Clin Oncol. 2007;25: 3719-25. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17704421>
- 663.
- Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, et al. Neo-adjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. J Clin Oncol. 2010;28: 5210-8. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21060024>
- 664.
- 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: 1979-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9869669>
- 665.
- Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. Ann Oncol. 2009;20: 666-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19153121>
- 666.
- Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxali-platin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358: 36-46. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18172173>
- 667.
- Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. Ann Oncol. 2009;20: 1529-34. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19474114>
- 668.
- Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. J Clin Oncol. 2008;26: 1435-42. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18349393>
- 669.
- Schurr PG, Yekebas EF, Kaifi JT, Lasch S, Strate T, Kutup A, et al. Lymphatic spread and microinvolvement in adenocarcinoma of the esophago-gastric junction. J Surg Oncol. 2006;94: 307-15. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16917878>

Leitlinienprogramm Onkologie 2023 [5,6].

Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Langversion 4.0

Zielsetzung/Fragestellung

Mit der Publikation 2015 wurde erstmal eine aktuelle, alle Themen abdeckende Leitlinie zum Thema „Speiseröhrenkrebs“ erstellt, die eine Standardisierung in der Prävention, Diagnostik, Therapie, Palliation und Nachsorge ermöglichte und somit das Ziel verfolgte, die Behandlungsergebnisse zu verbessern. Die vorliegende Aktualisierung der Leitlinie beabsichtigt, diese Aktualität zu erhalten und gleichzeitig ein schnelles Reagieren auf wesentliche Änderungen zu ermöglichen. Somit wird eine kontinuierliche, standardisierte Aktualisierung vorgenommen. Die Inhalte der Leitlinie werden dabei auf Basis aktueller Studiendaten und neuer Publikationen, Umfragen zu Qualität und Inhalten der Leitlinie und Rückmeldungen aus der Leitliniengruppe geprüft und gegebenenfalls aktualisiert. Für die hier vorliegende Version 4 der Leitlinie wurde eine erneute systematische Literaturrecherche (Suchzeitraum 09/2019 – 03/2022) mit anschließender Evidenzbeurteilung durch die UserGroup - Med. Leitlinienentwicklung e.V./CGS Clinical Guideline Services durchgeführt (siehe Leitlinienreport).

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:

- Die systematische Recherche umfasste 12 priorisierte Fragestellungen mit Literaturrecherchen (Medline/PubMed, Cochrane Library) ab September 2019 bis 04.03.2022.

LoE:

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das seit der Version in der nachfolgenden Tabelle aufgeführte System des Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Die Literaturbewertung erfolgte für die Version 4 nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 (siehe nachfolgende Tabelle "Evidenzklassifizierung nach Oxford 2011").

Tabelle 4: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

Level	Therapy/ Prevention, Aetiology/Harm	Prognosis	Diagnosis	Differential diagnosis/symptom prevalence study
1a	SR (with homogeneity) of RCTs	SR (with homogeneity) inception cohort studies; CDR validated in different populations	SR (with homogeneity) of Level 1 diagnostic studies; CDR with 1b studies from different clinical centers	SR (with homogeneity) of prospective cohort studies
1b	Individual RCT (with narrow Confidence Interval)	Individual inception cohort study with > 80 % follow-up; CDR validated in a single population	Validating cohort study with good reference standards; or CDR tested within one clinical centre	Prospective cohort study with good follow-up
2a	SR (with homogeneity) of cohort studies	SR (with homogeneity) of either retrospective cohort studies or untreated control groups in RCTs	SR (with homogeneity) of Level >2 diagnostic studies	SR (with homogeneity) of Level 2b and better studies
2b	Individual cohort study (including low quality RCT; e.g., <80 % follow-up)	Retrospective cohort study or follow-up of untreated control patients in an RCT; Derivation of CDR or validated on split-sample only	Exploratory cohort study with good reference standards; CDR after derivation, or validated only on split-sample or databases	Retrospective cohort study, or poor follow-up
2c	"Outcomes" Research; Ecological studies	"Outcomes" Research		Ecological studies

3a	SR (with homogeneity) of case-control studies		SR (with homogeneity) of 3b and better studies	SR (with homogeneity) of 3b and better studies
3b	Individual Case-Control Study		Non-consecutive study; or without consistently applied reference standards	Non-consecutive cohort study; or very limited population
4	Case-series (and poor quality cohort and case-control studies)	Case-series (and poor quality prognostic cohort studies)	Case-control study, poor or non-independent reference standard	Case-series or superseded reference standards
5	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"	Expert opinion without explicit critical appraisal, or based on physiology, bench research or "first principles"

Tabelle 5: Evidenzklassifizierung nach Oxford 2011

Fragestellung	Schritt 1 (Level 1*)	Schritt 2 (Level 2*)	Schritt 3 (Level 3*)	Schritt 4 (Level 4*)	Schritt 5 (Level 5*)
Wie häufig ist das Problem	Lokale und aktuelle randomisierte Proben aus Umfragen (oder Volkszählungen)	Systematische Reviews von Umfragen die eine Anpassung an die örtlichen Gegebenheiten ermöglichen**	Lokale nicht-Zufalls Probe	Fall-Serie**	Nicht verfügbar
Ist der diagnostische oder Monitoring Test akkurat? (Diagnose)	Systematische Review von Querschnittsstudien mit konsistent applizierten Referenzstandard und Verblindung	Einzelne Querschnittsstudien mit konsistent applizierten Referenzstandard und Verblindung	Nicht konsekutive Studien oder Studien ohne konsistent applizierten Referenzstandard**	Fall-Kontroll Studien, oder minderwertiger, nicht unabhängiger Referenzstandard**	Mechanismus-basierte Argumentation
Was wird ohne Therapie passieren? (Prognose)	Systematische Reviews von Inzptions Kohorten Studien	Inzptions Kohorten Studien	Kohortenstudien oder Kontrollarme von randomisierten Studien*	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder minderwertiger prognostische Kohortenstudien	Nicht verfügbar
Hilft die Intervention? Behandlungsvorteil	Systematische Reviews von randomisierten Studien oder n=1 Studien	Randomisierte Studien oder Observationsstudien mit dramatischem Effekt	Nicht-randomisierte kontrolliert Kohorten/Follow-up Studien**	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische kontrollierte Studien	Mechanismus-basierte Argumentation
Was sind die häufigen Nachteile/ Schäden durch die Intervention?	Systematische Reviews von randomisierten Studien oder Nested Fall Kontroll	Randomisierte Studien oder (herausragende) Observationsstudien mit	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten / Follow-up Studien	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische	Mechanismus-basierte Argumentation



Behandlungsnachteile	Studien, n=1 Studien, oder Observationsstudien mit dramatischem Effekt	dramatischem Effekt	(Beobachtung nach Marktzulassung), ausreichende Fallzahl vorausgesetzt	kontrollierte Studien	
Was sind die seltenen Nachteile/Schäden durch die Intervention? Behandlungsnachteile	Systematische Reviews von randomisierten Studien oder n=1 Studien	Randomisierte Studien oder herausragende Observationsstudien mit dramatischem Effekt	, um häufige Schäden auszuschließen. (Für Langzeit Schäden muss die Nachfolgezeit ausreichend sein)	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische kontrollierte Studien	Mechanismus-basierte Argumentation
Ist der (frühe Detektion) Test lohnenswert? (Screening)	Systematische Reviews von randomisierten Studien	Randomisierte Studien	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten / Follow-up Studien**	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische kontrollierte Studien	Mechanismus-basierte Argumentation
* Das Evidenzlevel kann herabgestuft werden auf Grund der Studienqualität, Ungenauigkeit, Indirektheit (Studien PICO passt nicht genau zur Frage PICO), Inkonsistenz zwischen Studien, oder weil die absolute Effektgröße sehr klein ist. Das Evidenzlevel kann hochgestuft werden, wenn der beobachtete Effekt groß oder sehr groß ist. ** Wie immer ist ein Systematisches Review generell besser als eine einzelne Studie 1 Entwickelt von OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson 2011. Übersetzt und angepasst von CGS Usergroup 2020.					

GoR:

Tabelle 2: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Tabelle 3: Festlegungen hinsichtlich der Konsensstärke

Konsensstärke	Prozentuale Zustimmung
Starker Konsens	> 95% der Stimmberechtigten
Konsens	>75 – 95% der Stimmberechtigten
Mehrheitliche Zustimmung	>50 – 75% der Stimmberechtigten
Keine mehrheitliche Zustimmung	<50% der Stimmberechtigten

- Empfehlungen, die mit „Klug entscheiden“ gekennzeichnet sind, wurden für die „Klug entscheiden“-Initiative der Deutschen Gesellschaft für Innere Medizin ausgewählt. Diese Empfehlungen sollen als konkrete Hilfestellung bei der Indikationsstellung zu diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen dienen, um eine Unter- bzw. Überversorgung zu vermeiden. Weitere Informationen finden Sie unter <https://www.klug-entscheiden.com/>.

Sonstige methodische Hinweise

- Neben der Langversion wurden die folgenden ergänzenden Dokumente berücksichtigt:
 - Leitlinienreport 4.0
 - Evidenzbericht 4.0
- Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs (AEG) werden nach Siewert-Klassifikation abgegrenzt: AEG Typ I/II (Epizentrum ≤ 2 cm distal Z-Linie) nach S3-Leitlinie Ösophaguskarzinom (AWMF 021/023OL); AEG Typ III (>2 cm distal) nach S3-Leitlinie Magenkarzinom (AWMF 032-009OL).

Tabelle 10: Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach der TNM-Klassifikation

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, V. azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N- Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
pTNM: Pathologische Klassifikation (Die pT- und pN-Kategorien entsprechen den T- und N-Kategorien.)	
pM1	Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 7 oder mehr Lymphknoten.
Quelle: [209]	
Anmerkung: pM0 und pMX sind keine anwendbaren Kategorien.	

Tabelle 12: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs – Adenokarzinome

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Klinisches Stadium- Adenokarzinome			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium IIA	T1	N1	M0
Stadium IIB	T2	N0	M0
Stadium III	T2	N1	M0
	T3, T4a	N0, N1	M0
Stadium IVA	T1-T4a	N2	M0
	T4b	N0, N1, N2	M0
	Jedes T	N3	M0
Stadium IVB	Jedes T	Jedes N	M1
Pathologisches Stadium - Adenokarzinome			
Stadium 0	pTis	pN0	M0
Stadium IA	pT1a	pN0	M0
Stadium IB	pT1b	pN0	M0
Stadium IIA	pT2	pN0	M0
Stadium IIB	pT1a, pT1b	pN1	M0
Stadium IIIA	pT1	pN2	M0
	pT2	pN1, pN2	M0
	pT3, pT4a	pN0	

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium IIIB	pT2	pN2	M0
	pT3	pN1, pN2	M0
	pT4a	pN1	M0
Stadium IVA	pT4a	pN2	M0
	pT4b	Jedes pN	M0
	Jedes pT	pN3	M0
Stadium IVB	Jedes pT	Jedes pN	M1

Quelle: [209]

Empfehlungen

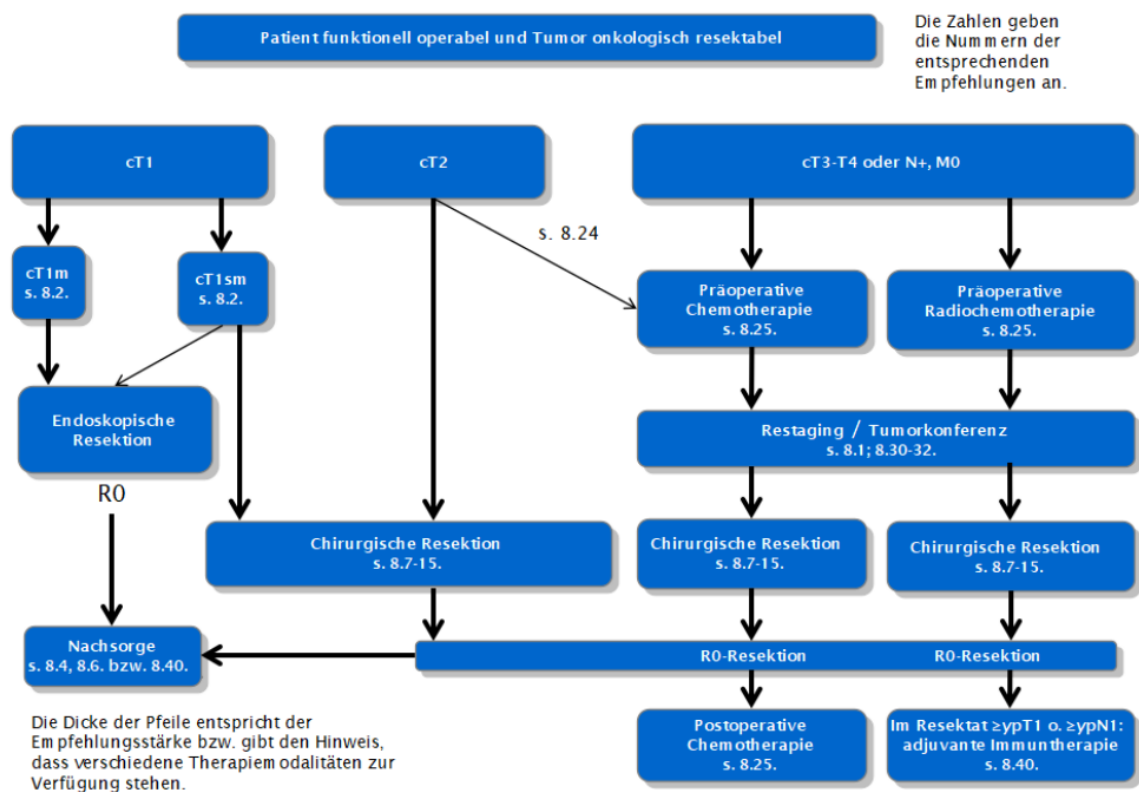


Abbildung 4: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs

Multimodale Therapiekonzepte

8.4.2 Präoperative Radiochemotherapie und perioperative Chemotherapie

8.24	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad 0 Level of Evidence 1b	Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie cT2 kann eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden. [439] , [440] , [441] , [442] , [443] , [444] , [445] , [446] Konsens	

Hintergrundinformationen

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 occulter 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 Chemotherapiekonzept fortzusetzen. In den veröffentlichten Phase III-Studien zur perioperativen Chemotherapie bei Adenokarzinomen wurde die Chemotherapie bei Metastasenachweis 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-N-Kategorie. Die Einschlusskriterien waren bei 20 Studien erfüllt, in denen 5.213 Patienten erfasst waren. Die Genauigkeit in der Festlegung der kombinierten T-N-Kategorie 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 [\[454\]](#):

1. 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.
2. 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]
3. 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.
4. 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.

Referenzen

439.

Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. Lancet. 2002;359:1727-33

440.

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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19770374/>

441.

Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, van HM, van Berge Henegouwen MI, ten Kate FJ, 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21595951/>

442.

Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N.Engl.J Med. 2006;355:11-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822992/>

443.

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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9869669/>

444.

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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9270638/>

445.

Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ -. Z Gastroenterol. 2011;49:461-531

446.

Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444866/>

8.25	Evidenzbasierte Empfehlung	geprüft 2023
Empfehlungsgrad A	Beim operablen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs (Kategorie cT3/T4 resektabel oder Kategorie cN1-3) soll eine perioperative Chemotherapie oder eine präoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden.	

Level of Evidence

1a

[437], [446], [443], [441], [440], [455], [456], [457], [458]

Konsens

Hintergrundinformationen:

Zur prognostischen Bedeutung der präoperativen Therapie wurde vom Ärztlichen Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ) für die Version 1.0 der Leitlinie ein Evidenzbericht erstellt, der Publikationen bis Februar 2013 einschloss. Für die Version 2.0 (Suchzeitraum Januar 2013 bis Juli 2017) und für die Version 3.0 der Leitlinie (Suchzeitraum Juni 2017 bis September 2019) wurde jeweils eine erneute systematische Literaturrecherche durchgeführt (siehe Leitlinienreport).

Präoperative Radiochemotherapie

Aus großen Meta-Analysen ergeben sich global statistisch signifikante Überlebensvorteile für eine kombinierte präoperative Radiochemotherapie gegenüber alleiniger Operation [449], [465], [466], [463], [467], [468], [469]. Wie unten ausgeführt, sind viele der zugrunde gelegten Arbeiten von geringer Qualität. Damit leidet auch die Aussagekraft der Meta-Analysen. Die einzelnen randomisierten Studien haben Cisplatin/5-FU, teilweise plus dritter Substanz oder Carboplatin/Paclitaxel eingesetzt simultan zur Radiotherapie mit einer Dosis von 40 bis 50,4 Gy in konventioneller Fraktionierung, entsprechend 1,8 Gy bis 2,0 Gy pro Fraktion. Dies gilt für lokal fortgeschrittene Tumoren sowohl beim Plattenepithel- als auch beim Adenokarzinom. Die Vorteile dieser Therapie sind allerdings in beiden Tumorentitäten unterschiedlich ausgeprägt, sodass eine differenzierte Betrachtung angezeigt ist. Oft bleibt unklar, welche Patientengruppen profitieren.

Analog zur Chemotherapie bei fortgeschrittenen 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 [470].

Referenzen

437.

Schwer AL, Ballonoff A, McCammon R, Rusthoven K, D'Agostino 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;73:449-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18538500/>

440.

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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19770374/>

441.

Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, van HM, van Berge Henegouwen MI, ten Kate FJ, 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21595951/>

443.

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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9869669/>

444.

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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9270638/>

445.

Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ - Z Gastroenterol. 2011;49:461-531

446.

Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444866/>

447.

P. vH, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N.Engl.J Med.* 2012;366:2074-2084. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22646630/>

448.

Al-Batran S, Homann N, Schmalenberg H, Kopp H, Haag GM, Luley KB, 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;35:4004-4004. URL: http://ascopubs.org/doi/abs/10.1200/JCO.2017.35.15_suppl.4004

449.

Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalberg 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684205/>

450.

Markar SR, Gronnier C, Pasquer A, Duhamel A, Beal H, Thereaux J, et al. Role of neoadjuvant treatment in clinical T2N0M0 oesophageal cancer: results from a retrospective multi-center European study. *Eur J Cancer.* 2016;56:59-68. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26808298/>

451.

Speicher PJ, Ganapathi AM, Englum BR, Hartwig MG, Onaitis MW, D'Amico TA, et al. Induction therapy does not improve survival for clinical stage T2N0 esophageal cancer. *J Thorac Oncol.* 2014;9:1195-201. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25157773/>

452.

Crabtree TD, Kosinski AS, Puri V, Burfeind W, Bharat A, Patterson GA, et al. Evaluation of the reliability of clinical staging of T2 N0 esophageal cancer: a review of the Society of Thoracic Surgeons database. *Ann Thorac Surg.* 2013;96:382-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23731608/>

453.

Wolfson P, Ho K, Bassett P, Haidry R, Olivo A, Lovat L, et al. Accuracy of clinical staging for T2N0 oesophageal cancer: systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 2021;34(8): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33618359/>

454.

Thuss-Patience P, Vecchione L, Keilholz U. Should cT2 esophageal cancer get neoadjuvant treatment before surgery?. *J Thorac Dis.* 2017;9:2819-2823. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29221247/>

455.

Cunningham D, Allum W, Weeden S. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: a randomised, controlled trial of the UK NCRI Upper GI Clinical Studies Group (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) [abstract]. *European journal of cancer.* 2003;1:S18

456.

Clark PI. Medical Research Council (MRC) randomised phase III trial of surgery with or without pre-operative chemotherapy in resectable cancer of the oesophagus. *British journal of cancer.* 2000;83:1. URL: <http://www.nature.com/bjc/journal/v83/n1/pdf/6691309a.pdf>

457.

Moehler M, Baltin CT, 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.* 2014; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25192931/>

458.

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.* 2019;393(10184):1948-1957. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982686/>

459.

Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2004;53:925-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15194636/>

460.

Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiet E, Mantion 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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9219702/>

461.

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. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15151953/> 462.

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;26:1086-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18309943/> 463.

Montagnani F, Fornaro L, Frumento P, Vivaldi C, Falcone A, Fioretto L. Multimodality treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the oesophagus: A comprehensive review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;114:24-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477744> 464.

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;6:659-68. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129366>

Tabelle 14: Mögliche Chemotherapieregime bei neoadjuvanter präoperativer Radiochemotherapie

Substanzen	Dosierung	Applikation	Tage
1. 5-Fluorouracil (5-FU)/ Cisplatin			
5 - FU	1000 mg/m ²	24h-Infusion	d1-4, 29-32
Cisplatin	75 mg/m ²	i.v. (60 min)	d1, 29
2. Carboplatin/Paclitaxel			
Carboplatin	AUC 2	i.v. (60 min)	d 1, 8,15, 22, 29
Paclitaxel	50 mg/m ²	i.v. (60 min)	d 1, 8,15, 22, 29
3. FOLFOX			
Oxaliplatin	85 mg/m ²	i.v. 2h	Tag 1
Folinsäure	200 mg/m ²	i.v. 2h	Tag 1
5-FU	400 mg/m ²	i.v. 10 min	Tag 1
5-FU	1600 mg/m ²	i.v. 46 h	Tag 1-2
			Wiederholung alle 2 Wo., 3 Zyklen während der neoadjuvanten Radiochemotherapie
Quelle: [470], [471], [472]			

Adenokarzinom: Beim lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Ösophagus (Kategorie cT3/cT4 oder cN+) können 6 randomisierte Phase III-Studien betrachtet werden [464], [473], [472], [474], [475], [476]. Zwei dieser Studien wurden in der aktuellen ASCO Guideline ausgeschlossen [474], [475], da die therapeutischen Strategien veraltet waren. Von den vier übrigen Studien sind folgende Parameter von Relevanz für die Entscheidung für oder gegen eine neoadjuvante Radiochemotherapie:

Gesamtüberleben: das Gesamtüberleben war in 2 Studien signifikant verlängert: einerseits in der US amerikanischen Studie, die wegen schlechter Rekrutierung vorzeitig abgebrochen wurde (n=23 vs. 19) und

in der allerdings auch Plattenepithelkarzinome und alle Tumorstadien gemeinsam analysiert wurden [473]; andererseits in der sog. CROSS-Studie [472], [477], wo der Vorteil für Adenokarzinome geringer war als für Plattenepithelkarzinome (median 43,2 vs. 27,1 Monate; HR 0,73 (0,55-0,98) ($p=0,038$) und eine transhiatale Resektion in der Regel angewandt wurde, die heute beim Ösophaguskarzinom nicht mehr als onkologisch adäquat gilt. Eine Studie zeigte keinen signifikanten Vorteil der neoadjuvanten Therapie gegenüber der alleinigen Chirurgie [465], ($n=80$ vs 78), wobei hier sowohl die Chemotherapie (nur 1 Kurs Cisplatin / 5-FU) als auch die Radiotherapie (35 Gy) unter den üblicherweise eingesetzten Dosierungen lag. Eine Studie berichtet keine Überlebensdaten [476].

Rezidivfreies Überleben: In zwei Studien wurde das rezidivfreie Überleben durch die trimodale Therapie verlängert [462], [447], [477]. Das rezidivfreie Überleben war in der abgebrochenen Studie nach trimodaler Therapie besser für das gemischte Kollektiv aus Plattenepithel- und Adenokarzinomen mit 1,01 vs. 3,47 Jahre [462]. Auch in der CROSS Studie war das rezidivfreie Überleben nach trimodaler Therapie verlängert (Median 17,7 vs. 29,9 Monate) [472], [477]. Eine Studie zeigte für Adenokarzinome keinen Vorteil im progression-freien Überleben durch die trimodale Therapie [464]. Eine Studie berichtete nicht die rezidivfreie Überlebensrate [476].

R0 Resektionsrate: Die R0 Resektionsrate wurde in drei Studien verbessert und zwar von 59 auf 80% (Plattenepithel- und Adenocarcinome) [464], bzw. von 69 auf 92 % (Plattenepithel- und Adenocarcinome) [472], [477]. In der dritten Studie, die nur Adenokarzinome des gaströsophagealen Übergangs untersuchte, wurde die R0 Resektionsrate von 80 auf 100% verbessert [476]. In einer Studie wurde die R0 Resektionsrate nicht berichtet [473].

Referenzen

464.

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;6:659-68. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129366>

470.

Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouche 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 randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:305-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556041/>

471.

Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1992;326:1593-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1584260/>

472.

van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2074-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646630>

473.

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;26:1086-92. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18309943>

474.

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;19:305-13. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208820>

475.

Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TP. A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med.* 1996;335:462-7. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8672151>

476.

Zhao Q, Li Y, Wang J, Zhang J, Qiao X, Tan B, et al. Concurrent Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Siewert II and III Adenocarcinoma at Gastroesophageal Junction. *American journal of the medical sciences.* 2015;349:472-476. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25996101/>

477.

Shapiro J, Lanschot J, Hulshof M, Hagen P, Berge HM, Wijnhoven B, et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *The Lancet. Oncology.* 2015;16:1090-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26254683/>

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 12 of 12, December 2025) am 01.12.2025

#	Suchschritt
1	[mh "Esophageal Neoplasms"] OR [mh "Stomach Neoplasms"] OR ([mh "Esophagogastric Junction"] AND [mh neoplasm])
2	(esophag* OR oesophag* OR gastroesophag* OR gastrooesophag* OR stomach OR gastric* OR gastrointestin* OR gastro NEXT intestin* OR GI OR digestive OR aerodigestive):ti,ab,kw
3	#2 AND (cancer* OR tum*r* OR carcinoma* OR neoplas* OR adenocarcinoma* OR sarcoma* OR lesion* OR malignan*):ti,ab,kw
4	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Dec 2020 to present
5	{OR #1, #3} with Cochrane Library publication date from Dec 2023 to present
6	#4 NOT #5

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 01.12.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

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

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

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] AND neoplasm[mh])
2	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] OR gastrointestin*[ti] OR gastro-intestin*[ti] OR GI[ti] OR digestive[ti] OR aerodigestive[ti]
3	(#2) 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])
4	(#1 OR #3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	((((#4) AND ("2020/12/01"[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
6	Esophageal Neoplasms/TH OR Stomach Neoplasms/TH OR (Esophagogastric Junction/TH AND neoplasm/TH)
7	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] OR gastrointestinal*[tiab] OR gastro-intestin*[tiab] OR GI[tiab] OR digestive[tiab] OR aerodigestive[tiab]
8	(#7) AND (tumor[tiab] OR tumors[tiab] OR tumour*[tiab] OR carcinoma*[tiab] OR adenocarcinoma*[tiab] OR neoplas*[tiab] OR sarcoma*[tiab] OR cancer*[tiab] OR lesion*[tiab] OR malignan*[tiab])
9	(#8) 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])
10	(#6 OR #9) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] 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"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
11	((#10) AND ("2020/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND

#	Suchschritt
	animals[MeSH:noexp])))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
12	(#11) NOT (#5)
13	(#12) AND ("2023/12/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
14	#12 NOT #13

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 01.12.2025

- 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)
- American Society of Clinical Oncology (ASCO)
- Alberta Health Service (AHS)
- European Society for Medical Oncology (ESMO)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Csontos A, Fazekas A, Szako L, Farkas N, Papp C, Ferenczi S, et al.** Effects of neoadjuvant chemotherapy vs chemoradiotherapy in the treatment of esophageal adenocarcinoma: a systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2024;30(11):1621-1635.
2. **Khan A, Rath S, Fatima M, Javed MN, Akhter HAR, Naseer F, et al.** Efficacy and safety of chemoradiotherapy versus chemotherapy for resectable gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med Surg (Lond)* 2025;87(9):5973-5989.
3. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; Leitlinienreport, Version 3.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-009OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_3/LL_Magenkarzinom_Leitlinienreport_3.0.pdf.
4. **Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft (DKG), Deutsche Krebshilfe (DKH), Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)).** Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs; S3-Leitlinie, Langversion 3.1 [online]. AWMF-Registernummer 021-009OL. 10.2025. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2025. [Zugriff: 01.12.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Magenkarzinom/Version_3/LL_Magenkarzinom_Langversion_3.1.pdf.
5. **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: 01.12.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_4/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Leitlinienreport_4.0.pdf.
6. **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: 01.12.2025]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_4/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Langversion_4.0.pdf.

-
- [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-328

Verfasser	
Institution	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)
Sachverständige	
Datum	2. Januar 2026

Indikation
Neoadjuvante und adjuvante Behandlung bei Patienten mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs.
Fragen zur Vergleichstherapie
Was ist der Behandlungsstandard in o.g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus?
Zusammenfassung
Die Empfehlungen zu Therapie von Patientinnen und Patienten (Pat.) mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs ändern sich aktuell. Sie orientieren sich am klinischen Tumorstadium.
<u>Adenokarzinom des Magens und</u>
$\geq$ T2 und/oder cN+:
bisher: perioperative Chemotherapie mit FLOT
seit Sommer 2025: perioperative Chemotherapie mit FLOT + Durvalumab (D-FLOT)
<u>Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs</u>
>cT2 und/oder cN+:
bisher: perioperative Chemotherapie mit FLOT
seit Sommer 2025: perioperative Chemotherapie mit FLOT + Durvalumab (D-FLOT)

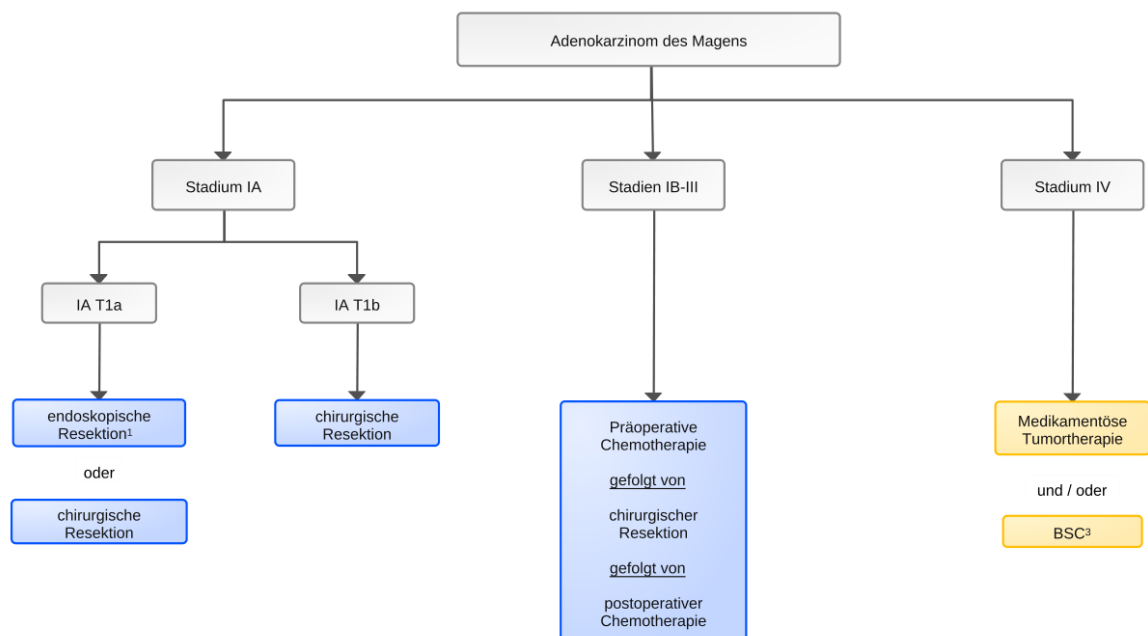
Fragestellung

Wenn es bei der Fragestellung um die Vorbereitung einer frühen Nutzenbewertung mit aktualisierter Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie geht, ist der ‚bisher‘-Status zu berücksichtigen. Wenn es um eine Beratung für zukünftige Studien geht, ist ‚seit Sommer 2025‘ zu berücksichtigen.

Stand des Wissens

Der Therapiestandard hat sich in den letzten Jahren zweimal verändert [1-3]. Ein aktueller Algorithmus für die Primärtherapie von Pat. mit resezierbarem Adenokarzinom des Magens ist in der Abbildung dargestellt [2]:

Algorithmus für die Primärtherapie



Legende:

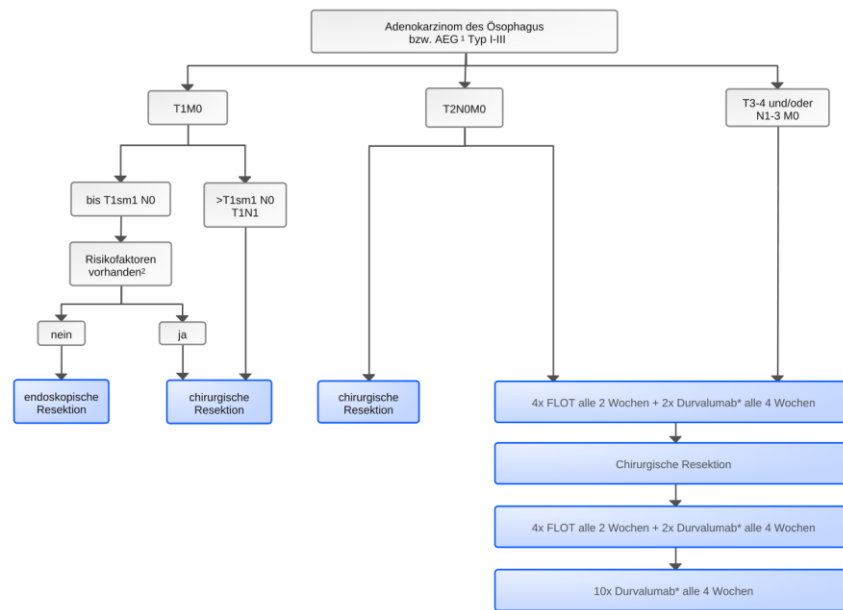
■ kurativ intendierte Therapie; ■ nicht-kurativ intendierte Therapie;

¹ siehe [Tabelle 4](#)

² Best Supportive Care

Ein aktueller Algorithmus für die Primärtherapie von Pat. mit resezierbarem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs ist in der Abbildung dargestellt [3]:

Algorithmus für die Primärtherapie beim Adenokarzinom des Ösophagus



Legende:

■ Therapie in kurativer Intention

¹ AEG: Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs

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

³ Besonders kritische Indikationsstellung zur postoperativen Chemotherapie bei MSI-high-Adenokarzinomen

*aktuell (Oktober 2025) off-label, aber signifikanter Vorteil im Ereignis-freien Überleben und im Gesamtüberleben in randomisierter Placebo-kontrollierter Phase-III-Studie Matterhorn belegt.

Basis der bisherigen Empfehlungen waren die Ergebnisse der ESOPEC-Studie. Die Behandlung nach dem FLOT-Schema (5-Fluorouracil/Folinsäure/Oxaliplatin/Docetaxel) führte bei Pat. mit Adenokarzinom des Magens im Stadium $\geq T2$ und/oder $cN+$ zu einer Verbesserung des progressionsfreien Überlebens (Hazard Ratio [HR] 0,75) und des Gesamtüberlebens (HR 0,77) [1]. Die höhere Wirksamkeit von FLOT zeigte sich konsistent über relevante Subgruppenanalysen wie Alter, Histologie und Tumorlokalisation. Die Rate an perioperativen Komplikationen war vergleichbar [4].

Basis der aktuell geänderten Empfehlung sind die Ergebnisse der MATTERHORN-Studie [5]. Hier konnte eine Verbesserung des ereignisfreien Überlebens nachgewiesen werden, wenn der PD-L1-Inhibitor Durvalumab zur perioperativen FLOT-Chemotherapie hinzugefügt wird und im Anschluss an die kombinierte Chemo-Immuntherapie bis zu einer Gesamtdauer von einem Jahr weiter verabreicht wird. Die zweijährige ereignisfreie Überlebensrate (Kaplan-Meier-Schätzung) betrug 67,4% bei den Teilnehmern in der Durvalumab-Gruppe und 58,5% bei den Teilnehmern in der Placebo-Gruppe (Hazard Ratio für Ereignis oder Tod: 0,71; 95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,58-0,86; $p < 0,001$). Nach einer Nachbeobachtungszeit von 43 Monaten ergab sich eine signifikante Verlängerung des Gesamtüberlebens zu Gunsten der Therapie mit D-FLOT (HR 0,78, $p=0,021$). Der Vorteil war dabei unabhängig von der PD-L1-Expression. Diese Ergebnisse bestätigen den Therapienutzen von D-FLOT als Standard. Derzeit erfolgt die Anwendung von Durvalumab im Off-Label-Use. Diesbezügliche Anträge zur Kostenübernahme durch die Krankenkassen werden in der Regel positiv beschieden.

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?

Die Daten sind oben dargestellt.

Referenzliste:

1. Leitlinienprogramm-Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs, Langversion 3.0, 2025. https://register.awmf.org/assets/guidelines/032-009oll_s3_magenkarzinom_diagnostik_therapie_adenokarzinome_oesophagogastraler_uebergang_2025-05
2. Lordick F et al.: Magenkarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status August 2025. [Magenkarzinom — Onkopedia](#)
3. Lorenzen S et al.: Ösophaguskarzinom. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2025. [Ösophaguskarzinom — Onkopedia](#)
4. Hoenig J, Brunner TB, Schmoor C et al.: Perioperative Chemotherapy or Preoperative Chemoradiotherapy in Esophageal Cancer. Prospective randomized multicenter phase III trial comparing perioperative chemotherapy (FLOT protocol) to neoadjuvant chemoradiation (CROSS protocol) in patients with adenocarcinoma of the esophagus (ESOPEC trial). N Engl J Med 392:323-335, 2025. DOI: [10.1056/NEJMoa2409408](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2409408)
5. Janjigian YY, Al-Batran SE, Wainberg ZA et al; MATTERHORN Investigators. Perioperative durvalumab in gastric and gastroesophageal junction cancer. N Engl J Med 393:217-230, 2025. DOI:[10.1056/NEJMoa2503701](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2503701)