

**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: 2026-B-070-z Serplulimab

Stand: Mai 2026

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

Serplulimab

[nicht resezierbares, lokal fortgeschrittenes, rezidiertes oder metastasiertes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus; Erstlinie]

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.	Radio(chemo)therapie
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: - Tislelizumab: Beschluss vom 18.6.2025 - Nivolumab: Beschlüsse vom 20.10.2022 - Pembrolizumab: Beschluss vom 05.05.2022
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:	
Serplulimab Hetronify L01FF12	Anwendungsgebiet laut positive Opinion: Hetronify in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy is indicated for the first-line treatment of adult patients with unresectable, locally advanced, recurrent or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma whose tumours express PD-L1 with a CPS ≥ 5
Zytostatika	
5-Fluorouracil L01BC02 generisch	- fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Cisplatin ¹ L01XA01 Cisplatin-Lösung Ribosepharm	Cisplatin ist als Monosubstanz bzw. in Kombination mit anderen Zytostatika bei der Chemotherapie folgender Tumoren angezeigt: - zur Kombinationschemotherapie (auch in Verbindung mit Radiochemotherapie) bei fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen
Mitomycin L01DC03 Mitem	Mitomycin wird in der palliativen Tumorthherapie eingesetzt. Bei intravenöser Gabe ist es in der Monochemotherapie oder in kombinierter zytostatischer Chemotherapie bei folgenden metastasierenden Tumoren wirksam: - fortgeschrittenes Ösophaguskarzinom
Immun-Checkpoint-Inhibitoren	
Ipilimumab L01FX04 Yervoy	Yervoy ist in Kombination mit Nivolumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression ≥ 1 % bei Erwachsenen indiziert.

¹ Cisplatin Ribosepharm seit 12/2023 außer Vertrieb

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Nivolumab L01FF01 Opdivo	<u>Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (esophageal squamous cell carcinoma, ESCC)</u> Opdivo ist in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen indiziert. Opdivo ist in Kombination mit fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit Tumorzell-PD-L1-Expression $\geq 1\%$ bei Erwachsenen indiziert.
Pembrolizumab L01FF02 Keytruda	Keytruda ist in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie zur Erstlinienbehandlung des lokal fortgeschrittenen nicht resezierbaren oder metastasierenden Ösophaguskarzinoms bei Erwachsenen mit PD-L1-exprimierenden Tumoren (CPS ≥ 10) angezeigt.
Tislelizumab L01FF09 Tevimbra	Tevimbra in Kombination mit platinbasierter Chemotherapie wird angewendet zur Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren, lokal fortgeschrittenen oder metastasierten OSCC bei erwachsenen Patienten, deren Tumore eine PD-L1-Expression mit einem TAP-Score von $\geq 5\%$ aufweisen.
Toripalimab Loqtorzi L01FF13	LOQTORZI wird angewendet in Kombination mit Cisplatin und Paclitaxel indiziert für die Erstlinienbehandlung erwachsener Patienten mit inoperablem fortgeschrittenem, rezidivierendem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

Quellen: AMLce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

**Vorgang: 2026-B-070z (Beratung nach § 35a SGB V)
Serplulimab**

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 24. April 2026

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 Cochrane Reviews.....	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien.....	9
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	18
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erstlinientherapie von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem, lokal fortgeschrittenem, rezidiertem oder metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus.

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

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Adenokarzinom des Magens, gastroösophagealer Übergangs- und Ösophaguskarzinom* 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. Am 09.04.2026 erfolgte eine Überprüfung der iterativen Handsuche. 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 5836 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. Alle eingeschlossenen Referenzen wurden im Volltext beschafft. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen im Volltext gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 7 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Keine CR identifiziert

3.2 Systematische Reviews

Guo J-C et al., 2025 [3].

Does chemotherapy regimen matter for first-line immunochemotherapy in low PD-L1-expressing esophageal squamous cell carcinoma? A systemic review and meta-analysis

Siehe auch Beshr MS et al. (2025) [1]. Gleiche Studienbasis wie Guo J-C et al., 2025, keine neuen Evidenz und bestätigt Ergebnisse; aber Evidenz liegt bei Beshr MS et al. (2025) für PD-L1 Subgruppen vor (CPS-Cut-offs)

Fragestellung

This study not only addressed how PD-L1 expression levels influence the efficacy of adding anti-PD-1/PD-L1 therapy to first-line chemotherapy in patients with advanced ESCC, but also investigated whether different chemotherapy regimens affect the benefits conferred by the addition of anti-PD-1/PD-L1 therapy.

Methodik

Population:

- Patients with unresectable locally advanced or metastatic ESCC who had not received prior treatment for advanced disease

Intervention:

- Treatment with anti-PD-1/PD-L1 therapy in combination with chemotherapy

Komparator:

- Chemotherapy alone

Endpunkte:

- OS and PFS

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Library, PubMed, and Embase on 10 August 2024

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane Collaboration tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- N= 8 RCTs (n=4733) – alles First-Line Studien

Charakteristika der Population/Studien:

Study	N		PD-L1/PD-L1 inhibitor	Chemotherapy			mOS(m)[95%CI]		OS HR [95%CI]	mPFS(m)[95%CI]		PFS HR [95%CI]
	Exp	Control		5-fluorouracil	cisplatin	paclitaxel	Exp	Control		Exp	Control	
KEYNOTE-590-SCC	274	274	Pembrolizumab 200 mg on D1	800 mg/m ² on D1-5	80 mg/m ² on D1	NA	12.6 [10.2–14.3]	9.8 [8.6–11.1]	0.71 [0.60–0.85]	6.3 [6.2–6.9]	5.8 [5.0–6.1]	0.65 [0.54–0.78]
CheckMate 648	321	324	Nivolumab 240 mg on D1 & D15	800 mg/m ² on D1-5	80 mg/m ² on D1	NA	13.2 [11.1–15.7]	10.7 [9.4–12.1]	0.77 [0.65–0.92]	5.8 [5.5–7]	5.6 [4.3–5.9]	0.82 [0.68–1.00]
ASTRUM-007	368	183	Serplulimab at a dose of 3 mg/kg on D1	1200 mg/m ² on D1-2	50 mg/m ² on D1	NA	15.3 [14.0–18.6]	11.8 [9.7–14.0]	0.68 [0.53–0.87]	5.8 [5.7–6.9]	5.3 [4.3–5.6]	0.60 [0.48–0.75]
GEMSTONE-304	358	182	Sugemlimab 1200 mg on D1	800 mg/m ² on D1-4	80 mg/m ² on D1	NA	15.3 [13.3–17.1]	11.5 [9.9–13.4]	0.70 [0.55–0.90]	6.2 [5.7–6.9]	5.4 [4.9–5.8]	0.67 [0.54–0.82]
ESCORT-1st	298	298	Camrelizumab 200 mg on D1	NA	75 mg/m ² on D1	175 mg/m ² on D1	15.3 [12.8–17.3]	12.0 [11.0–13.3]	0.70 [0.58–0.84]	6.9 [5.8–7.4]	5.6 [5.5–5.7]	0.54 [0.45–0.65]
JUPITER-06	257	257	Toripalimab 240 mg on D1	NA	75 mg/m ² on D1	175 mg/m ² on D1	17 [14.0–NR]	11.0 [10.4–12.60]	0.58 [0.43–0.78]	5.7 [5.6–7]	5.5 [5.2–5.6]	0.58 [0.46–0.74]
ORIENT-15	341	349	Sintilimab 200 mg (≥ 60 kg) / 3 mg/kg (< 60 kg) on D1	800 mg/m ² on D1-5	75 mg/m ² on D1	175 mg/m ² on D1	17.4 [16.0–19.8]	12.8 [11.3–14.5]	0.66 [0.55–0.79]	7.2 [7–9.6]	5.7 [5.5–6.8]	0.56 [0.46–0.68]
ORIENT-15 (PF)	20	23					NC [8.9–NC]	NC [3.3–NC]	0.31 [0.08–1.20]	5.8 [4–NC]	4.0 [1.3–NC]	0.55 [0.23–1.32]
ORIENT-15 (TP)	307	309					16.7 [14.8–21.7]	12.5 [10.4–15.7]	0.65 [0.52–0.80]	8.2 [7–9.7]	5.9 [5.5–6.9]	0.55 [0.45–0.67]
RATIONALE-306	326	323	Tislelizumab 200 mg on D1	750–800 mg/m ² on D1-5 (or capecitabine 1000 mg/m ² orally twice daily on D1-14)	60–80 mg/m ² (or oxaliplatin 130 mg/m ²) on D1	175 mg/m ² on D1	17.2 [15.8–20.1]	10.6 [9.3–12.1]	0.66 [0.54–0.80]	7.3 [6.9–8.3]	5.6 [4.9–6.0]	0.62 [0.52–0.75]
RATIONALE-306 (PF)	147	146					20.4 [16.3–23.7]	10.6 [9–15.1]	0.66 [0.49–0.88]	7.0 [6.7–8.3]	5.5 [4.3–5.8]	0.66 [0.51–0.86]
RATIONALE-306 (TP)	179	177					15.8 [12.8–18.6]	10.6 [8.9–12.0]	0.69 [0.54–0.89]	8.2 [6.9–8.9]	5.6 [4.9–6.8]	0.57 [0.45–0.74]

PF fluoropyrimidine (5-fluorouracil or capecitabine)+platinum (cisplatin or oxaliplatin), TP paclitaxel+platinum (cisplatin or oxaliplatin), NA not appl reached

Qualität der Studien:

- Among the 8 relevant first-line studies, GEMSTONE-304 was rated as low risk. KEYNOTE-590, CheckMate 648, ASTRUM-007, ESCORT-1st, JUPITER-06, ORIENT-15, and RATIONALE-306 were rated as some concerns. No relevant first-line study was rated as high risk

Studienergebnisse:

- The full first-line pooled analysis across all 8 phase III RCTs showed significant PFS HR 0.63 (95% CI 0.57–0.69 and OS HR 0.69 (95% CI 0.64–0.74) for immunochemotherapy versus chemotherapy alone.
- Subgroup analyses (PD-L1 expression & chemotherapy regimens):
 - PD-L1 expression: Immunochemotherapy significantly improved outcomes vs. chemotherapy alone across subgroups.
 - High PD-L1:
 - PFS: HR 0.54 (95% CI 0.49–0.60)
 - OS: HR 0.60 (95% CI 0.53–0.67)
 - Low PD-L1:
 - PFS: HR 0.71 (95% CI 0.62–0.81)
 - OS: HR 0.78 (95% CI 0.70–0.87)
 - Interaction: Significant differences between high vs. low PD-L1 for both PFS and OS ($p < 0.01$).
 - Chemotherapy regimens (PF vs. TP): Immunochemotherapy improved outcomes with both backbones:
 - PF regimen:
 - PFS: HR 0.68 (95% CI 0.62–0.75)

- OS: HR 0.72 (95% CI 0.65–0.79)
- TP regimen:
 - PFS: HR 0.56 (95% CI 0.50–0.62)
 - OS: HR 0.66 (95% CI 0.59–0.74)
- Between-regimen comparison:
 - Significant difference for PFS ($p < 0.01$)
 - No significant difference for OS ($p = 0.32$)
- Combined analysis (PD-L1 $\times$ regimen):
 - High PD-L1:
 - PF: PFS HR 0.53 (95% CI 0.45–0.62), OS HR 0.59 (95% CI 0.50–0.69)
 - TP: PFS HR 0.56 (95% CI 0.45–0.69), OS HR 0.60 (95% CI 0.46–0.78)
 - No difference between regimens (PFS $p = 0.75$, OS $p = 0.90$)
 - Low PD-L1:
 - PF: PFS HR 0.82 (95% CI 0.72–0.94), OS HR 0.84 (95% CI 0.72–0.97)
 - TP: PFS HR 0.59 (95% CI 0.48–0.74), OS HR 0.72 (95% CI 0.55–0.93)
 - Greater PFS benefit with TP vs. PF ($p < 0.01$); OS trend favors TP ($p = 0.32$, not significant)
- Ergebnisse zu CPS-Cut-Offs (Beshr MS et al., 2025)
 - Die CPS-Subgruppenanalysen basieren auf einer variierenden Anzahl von Studien (zwischen 3 und 7), mit besonders eingeschränkter Evidenz für die intermediäre Gruppe (CPS 1–9).
 - Ergänzend zeigen die Subgruppenanalysen von Beshr et al., dass die Kombination aus PD-1/PD-L1-Inhibitor und Chemotherapie im Vergleich zur alleinigen Chemotherapie einen signifikanten Überlebensvorteil (OS) bei Patienten mit CPS ≥ 1 (5 Studien), CPS ≥ 5 (4 Studien) und CPS ≥ 10 (7 Studien) aufweist, während kein signifikanter Vorteil für CPS < 1 (6 Studien) sowie für die intermediäre Gruppe CPS 1–9 (3 Studien) nachweisbar ist; der Behandlungseffekt nimmt mit steigender PD-L1-Expression zu (Interaktion $p = 0,005$).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Our data suggest that the choice between TP and PF chemotherapy regimens may influence treatment outcomes, particularly in patients with low PD-L1 expression levels. Further RCTs are warranted to compare the efficacy, including the associated PFS and OS, of anti-PD-1/PD-L1 therapy combined with the TP regimen and anti-PD-1/PD-L1 therapy combined with the PF regimen in patients with advanced ESCC with low PD-L1 expression levels.

Kommentare zum Review

- Unterschiedliche PD-L1 Definition (CPS, TPS, TAP) sowie unterschiedliche ICIs und Chemotherapie-Regime (Heterogenität der Studien)
- Subgruppenanalysen haben explorativen Charakter

Chen X et al., 2025 [2].

Does chemotherapy regimen matter for first-line immunochemotherapy in low PD-L1-expressing esophageal squamous cell carcinoma? A systemic review and meta-analysis

Fragestellung

This study analyzes Phase III RCTs investigating first-line immunotherapy-chemotherapy combinations for ESCC, specifically comparing efficacy differences between paclitaxel- and fluorouracil-based immunotherapy regimens to inform clinical decision-making.

Methodik

Population:

- Patients with advanced ESCC

Intervention/ Komperator:

- chemotherapy and immunotherapy combined with chemotherapy.

Endpunkte:

- response rate, progression-free survival, and overall survival

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Web of Science, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, and WHO ICTRP
- end date of the search was not explicitly stated in the extracted main-text methods passage

Qualitätsbewertung der Studien:

- Study quality was assessed using the Jadad scale, where scores of 4 to 7 were considered high quality

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- A total of 7 randomized clinical trials were included. All 7 studies were first-line studies.

Charakteristika der Population/Studien:

Clinical trial	Year	Study design	No. of patients	Included patients	Combination group	Control group	Reference (PMID)
Astrum-007	2022	RCT, phase 3 trial	551	ESCC	Serplulimab+FC	Placebo+FC	36732627
CM-648	2022	RCT, phase 3 trial	645	ESCC	Nivolumab+FC	FC	35108470
KN-590	2021	RCT, phase 3 trial	749	ESCC&EAC	Pembrolizumab+FC	Placebo+FC	34454674
ORIENT-15	2022	RCT, phase 3 trial	659	ESCC	Sintilimab+FC/TC	Placebo+FC/TC	35440464
Rationale-306	2023	RCT, phase 3 trial	649	ESCC	Tislelizumab+FC/TC	Placebo+FC/TC	37080222
Escort-1	2020	RCT, phase 3 trial	448	ESCC	Camrelizumab +Docetaxel	Docetaxel	32416073
JUPITER-06	2022	RCT, phase 3 trial		ESCC	Toripalimab+TC	Placebo+TC	35245446

ESCC, Esophageal squamous cell carcinoma; EAC, Esophageal adenocarcinoma; RCT, Randomized controlled trial; FC, cisplatin/oxaliplatin plus 5-fluorouracil; TC, cisplatin plus paclitaxel.

- The included trials were ASTRUM-007, CM-648, KN-590, ORIENT-15, RATIONALE-306, ESCORT-1, and JUPITER-06. The serplulimab evidence comes from ASTRUM-007, a phase III RCT enrolling 551 patients and comparing serplulimab plus FC with placebo plus FC.

Qualität der Studien:

- All 7 relevant first-line studies were rated as high quality on the Jadad scale. The scores were: ASTRUM-007 = 7, CM-648 = 5, KN-590 = 6, ORIENT-15 = 6, RATIONALE-306 = 5,

ESCORT-1 = 6, and JUPITER-06 = 6. No relevant study was moderate quality or high risk in this review

Studienergebnisse:

- The review pooled first-line results by chemotherapy backbone rather than by individual drug. For the FC backbone, the full analysis pooled 5 regimen-specific first-line cohorts: ASTRUM-007, CM-648, KN-590, the ORIENT-15 FC cohort, and the RATIONALE-306 FC cohort. Against control, FC-based immunochemotherapy showed OS OR 0.53 (95% CI 0.44–0.64, $P < 0.00001$), PFS OR 0.66 (95% CI 0.53–0.83, $P = 0.0004$), and ORR OR 1.58 (95% CI 1.06–2.35, $P = 0.03$)
- For the TC backbone, the full analysis pooled 4 regimen-specific first-line cohorts: ESCORT-1, JUPITER-06, the ORIENT-15 TC cohort, and the RATIONALE-306 TC cohort. Against control, TC-based immunochemotherapy showed OS OR 0.53 (95% CI 0.42–0.67, $P < 0.0001$), PFS OR 0.64 (95% CI 0.51–0.79, $P < 0.0001$), and ORR OR 2.61 (95% CI 1.49–4.60, $P = 0.0008$).[2]

Anmerkung/Fazit der Autoren

Both paclitaxel- and fluorouracil-based immunotherapy combinations demonstrated clinical benefits in overall survival, progression-free survival, and objective response rates. Notably, paclitaxel-based immunotherapy significantly increased ORR compared to fluorouracil-based regimens (OR 2.61 vs 1.58). cdx

Kommentare zum Review

Die Qualitätsbewertung der Primärliteratur wurde anhand der Jadad-Skala vorgenommen. Diese Bewertung ermöglicht keine umfassende Einschätzung des Verzerrungspotenzials.

- OS und PFS (unklare Operationalisierung) in der Studie
- Effektschätzer OR für OS und PFS methodisch nicht adäquat → unklar welcher Zeitpunkt zugrunde liegt (OR ignoriert Zensierungen und Nachbeobachtungszeiten) → VZP hier hoch, Ergebnisse nicht vergleichbar mit Reviews die HR berichten
- Überwiegend asiatische Population → Übertragbarkeit fraglich

3.3 Leitlinien

Shah M et al., 2026 [7].

ASCO Guideline

Immunotherapy and Targeted Therapy for Advanced Gastroesophageal Cancer: ASCO Guideline Update

Zielsetzung/Fragestellung

To provide updated recommendations for immunotherapy and targeted therapy for patients with advanced gastroesophageal cancer.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

Update zur ASCO-LL (2023)

- Repräsentatives Gremium: Ja (multidisziplinär)

- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: Ja
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: Ja, aber nur Suche in einer Datenbank (PubMed)
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: Ja
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: Ja
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: Ja

Recherche/Suchzeitraum:

- Update der ASCO-LL von 2023 (verfügbare Evidenz vor 2022)
- Aktuelles Update: PubMed-Recherche von April 2022 bis Juni 2025

LoE

- Die Einstufung der Evidenzqualität erfolgt gemäß GRADE-Methodik und wird für jedes patientenrelevante Outcome unter Berücksichtigung von Bias-Risiko, Konsistenz, Direktheit, Präzision und Publikationsbias bewertet und anschließend zu einer Gesamtbewertung (High, Moderate, Low, Very low) zusammengeführt.

GoR

- Die Stärke der Empfehlungen wird ebenfalls nach GRADE als ‚stark‘ oder ‚bedingt‘ klassifiziert und basiert auf der Evidenzqualität sowie einer Nutzen-Risiko-Abwägung.“

Empfehlungen für erste Therapielinie

First-line therapy	
ESCC that is locally advanced unresectable and not amenable to definitive chemoradiation, advanced or metastatic	5.1. For patients with pMMR/MSS ESCC and PD-L1 expression ≥ 1 , first-line therapy with immunotherapy in combination with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy or nivolumab plus ipilimumab may be offered. (Evidence quality: Moderate; Strength of recommendation: Conditional)
	<i>Qualifying statement for Recommendation 5.1:</i> Immunotherapy benefit has shown a positive association with higher PD-L1 expression (ie, greater benefit with PD-L1 expression ≥ 10). Not all possible PD-L1 cutoff scores have been assessed; therefore, the optimal PD-L1 cutoff score balancing benefits and harms is unknown.
	5.2. For patients with pMMR/MSS ESCC with PD-L1 expression < 1 , first-line therapy with fluoropyrimidine- and platinum-based chemotherapy may be offered. (Evidence quality: Low; Strength of recommendation: Conditional)
<i>Qualifying statement for Recommendations 2.1 to 5.2:</i> Chemotherapy alone may be offered to patients who express predictive biomarkers but are not considered candidates for targeted therapy or immunotherapy.	

Literature Review and Clinical Interpretation

The rate of MSI-H ranged from 3% to 7% across studies included in this guideline. The KEYNOTE-158 study demonstrated a benefit of pembrolizumab in patients with previously treated, advanced noncolorectal cancer and dMMR/MSI-H tumors, including 24 of 233 patients with gastric cancer who had an ORR of 45.8% (95% CI, 25.6 to 67.2). 59 For the 44 patients (3%) with MSI-H tumors in CheckMate 649, there was a significant OS benefit with nivolumab 1 CAPOX or FOLFOX versus chemotherapy alone (HR, 0.38 [95% CI, 0.17 to 0.84]). In KEYNOTE-062, 6.6% of patients had MSI-H tumors, and for the 33 of these patients in the PD-L1 CPS ≥ 1 subgroup, there was a significant OS benefit with pembrolizumab alone or with chemotherapy compared with chemotherapy alone. In RATIONALE-305, there were 40 patients (4%) with MSI-H tumors, and the HR for OS in these patients was 0.66 (95% CI, 0.30 to 1.44), trending toward a benefit for the immunotherapy 1 chemotherapy group. Data for the dMMR/MSI-H population were also available for CheckMate 649 for the comparison of nivolumab 1 ipilimumab versus chemotherapy alone; the unstratified HR for OS was 0.28 (95% CI, 0.08 to 0.92). Thus, although there were limited patient numbers in the evidence base for this clinical question, given the potential for benefit, including a relatively high response rate, the Expert Panel recommends immunotherapy alone or with doublet chemotherapy for patients with dMMR/MSI-H gastroesophageal adenocarcinoma or ESCC.

Referenzen aus Leitlinien

59. Marabelle A, Le DT, Ascierto PA, et al: Efficacy of pembrolizumab in patients with noncolorectal high microsatellite instability/mismatch repair-deficient cancer: Results from the phase II KEYNOTE-158 study. J Clin Oncol 38:1-10, 2020

**Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF),
2023 [4, 5]**

Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus,
Langversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL

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.

MethodikGrundlage der Leitlinie

Update zur LL von 2022 → Die S3-Leitlinie in der Version 4 ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, maximal aber 5 Jahr (20.06.2028)

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

Recherche/Suchzeitraum:

Der Recherchezeitraum schließt an den der vorhergehenden Leitlinienversion an (Publikationen ab 09.2019). Die Suchen wurden zwischen dem 02.03.2022 und 04.03.2022 durchgeführt. Pubmed und Cochrane

LoE

- Oxford Centre for Evidence-Based Medicine (OCEBM)
- Level 1 (höchste Evidenz) bis Level 5 (Expertenmeinung)

GoR

- A: starke Empfehlung
- B: Empfehlung
- C: offene Empfehlung

Empfehlungen für erste Therapielinie

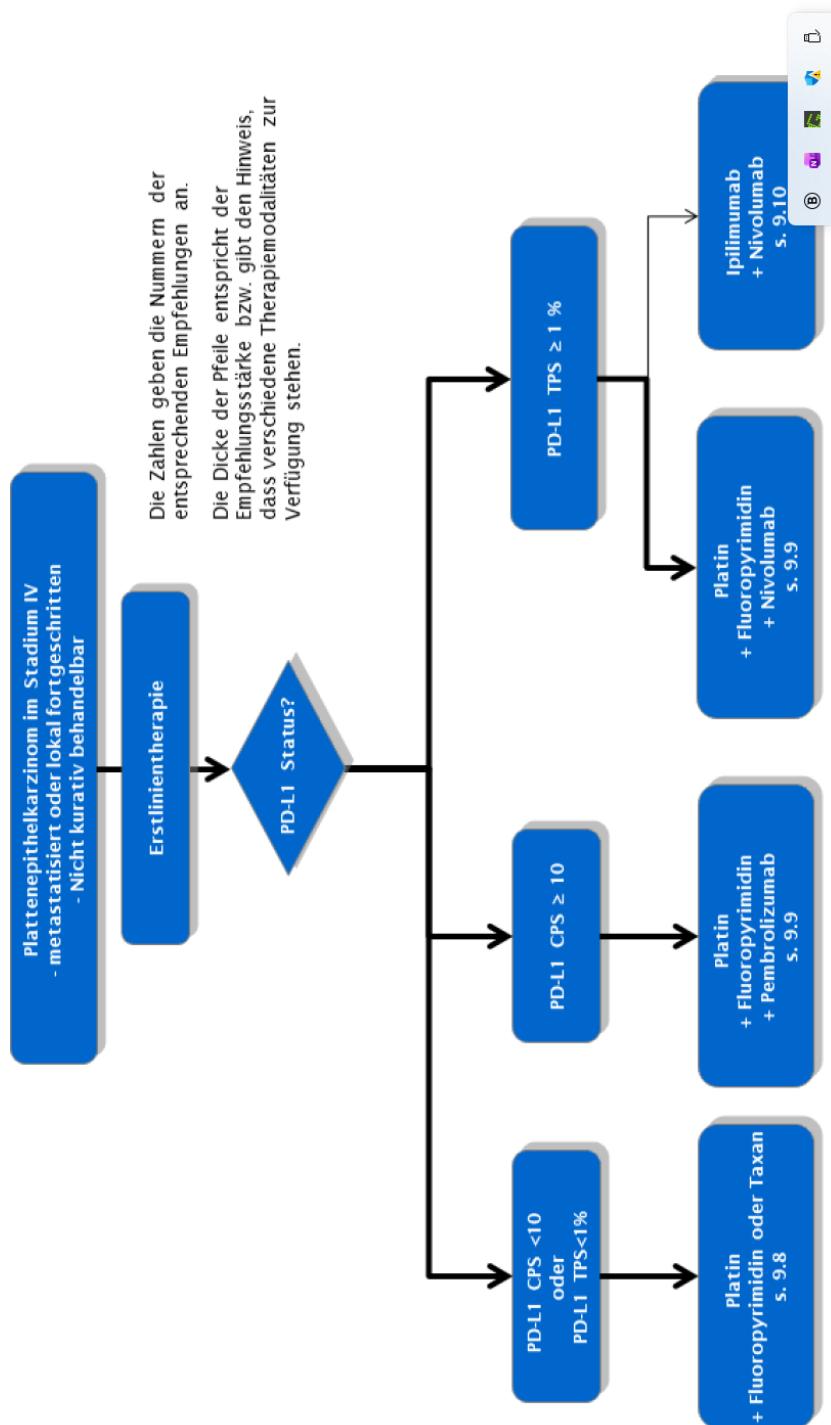


Abbildung 7: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus

9.3 Palliative Erstlinientherapie: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

9.7	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der PD-L1 CPS und der PD-L1 TPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.	
	Starker Konsens	

9.8	Konsensbasierte Empfehlung	modifiziert 2023
EK	Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS < 10 und einem PD-L1 TPS < 1 % sollte eine palliative systemische Chemotherapie angeboten werden. Therapieziel ist der Erhalt der Lebensqualität. Hierbei kann eine Kombinationstherapie aus einem Platin-Derivat mit einem Fluoropyrimidin oder einem Taxan eingesetzt werden.	
	Konsens	

9.9	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad A	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS ≥ 10 oder einem PD-L1 TPS $\geq 1\%$ soll eine Platin-/Fluoropyrimidin-Chemotherapie zusammen mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor eingesetzt werden (Pembrolizumab PD-L1 CPS ≥ 10 , Nivolumab PD-L1 TPS $\geq 1\%$).	
Level of Evidence 2	[619] , [631] , [632] 2: LoE nach Oxford 2011 - einzelnes RCT Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport 3.1)	
	Starker Konsens	

9.10	Evidenzbasierte Empfehlung	neu 2023
Empfehlungsgrad B	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 TPS $\geq 1\%$ kann alternativ die Kombination Nivolumab/Ipilimumab als alleinige Immuntherapie eingesetzt werden.	
Level of Evidence 2	[631] 2: LoE nach Oxford 2011- einzelnes RCT. Für Evidenzbewertung nach GRADE siehe Evidenztabelle (Leitlinienreport)	
	Starker Konsens	

Backgroundinfos aus Leitlinien: **Hintergrund**

Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenem (nicht kurativ behandelbarem) Plattenepithelkarzinom des Ösophagus), die nicht für eine Immuntherapie qualifizieren, sollte eine systemische palliative Chemotherapie mit dem Ziel einer Erhaltung der Lebensqualität angeboten werden. Die Datenlage ist hinsichtlich randomisierter klinischer Studien sehr begrenzt und bezieht sich oft nur auf eine Subpopulation von Patienten [57], [123], [143], [612], [633], [634].

In den publizierten klinischen Studien wurde häufig eine Kombinationstherapie von Cisplatin mit einem Fluoropyrimidin (infusionales 5-Fluorouracil oder Capecitabin) eingesetzt. In anderen Studien, insbesondere aus Asien, wurden Platin-basierte Kombinationen u. a. mit Taxanen untersucht.

In einer bislang nur als Abstract publizierten randomisierten Phase-3-Studie aus Indien wurde eine palliative Erstlinientherapie mit Paclitaxel (wöchentliches Regime) gegenüber BSC in 281 Patienten mit einem fortgeschrittenen Karzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs untersucht. 269 Patienten (95,7%) der Studienpopulation wiesen ein fortgeschrittenes Plattenepithelkarzinom des Ösophagus auf. In dieser randomisierten Studie zeigte sich ein 1-Jahresüberleben von 30,8% für Paclitaxel gegenüber 11,6% für BSC, das mediane Überleben betrug 8,6 Monate für Paclitaxel und 4,2 Monate für BSC (HR 0,52, $p < 0,001$).

Zwischenzeitlich wurden die Ergebnisse mehrerer Phase-III-Studien berichtet, die den Stellenwert der Immuntherapie auch in der Erstlinientherapie des fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinoms etabliert haben.

In der KEYNOTE-590 Studie konnte für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome (SCC) des Ösophagus und für HER-2-negative Adenokarzinome (AC) des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs (AEG Typ 1) ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Pembrolizumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie bei Tumoren mit einem CPS ≥ 10 gezeigt werden (Überleben SCC PD-L1 CPS ≥ 10 : HR 0,57; 13,9 vs 8,8 Monate, $p < 0,0001$ zugunsten der zusätzlichen Gabe von Pembrolizumab) [619].

Pembrolizumab wurde für das lokal fortgeschrittene, nicht kurativ behandelbare Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und für das HER2-negative Adenokarzinom des Ösophagus oder gastroösophagealen Übergangs mit einem CPS ≥ 10 in Kombination mit einer Platin- und Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie zugelassen. [635]

In der 3-armigen randomisierten globalen CheckMate-648 Studie konnte für die Erstlinientherapie fortgeschrittener Plattenepithelkarzinome des Ösophagus ein signifikanter Überlebensvorteil für die Kombination von Nivolumab mit Cisplatin und 5-Fluorouracil gegenüber der alleinigen Chemotherapie gezeigt werden. Der Studieneinschluss erfolgte unabhängig vom PD-L1 Status. Bei PD-L1 positiven (hier Definition PD-L1 TPS $\geq 1\%$) Karzinomen betrug die HR 0,54 und die mediane Überlebenszeit 15,4 gegenüber 9,1 Monate für die alleinige Chemotherapie. Der alleinige Immuntherapie-Arm mit Nivolumab und Ipilimumab führte gegenüber Cisplatin und 5-Fluorouracil ebenfalls zu einer signifikanten Verlängerung der Überlebenszeit bei PD-L1 positiven Tumoren (HR 0,64; 13,7 vs 9,1 Monate, $p = 0,0010$), bei sich allerdings in den ersten Monaten zu ungunsten der Immuntherapie kreuzenden Überlebenskurven [631].

Nivolumab wurde in Kombination mit einer fluoropyrimidin- und platinbasierter Kombinationschemotherapie für die Erstlinienbehandlung des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer PD-L1 TPS $\geq 1\%$ bei Erwachsenen zugelassen.

Zusätzlich wurde auch Nivolumab in Kombination mit Ipilimumab für die Erstlinientherapie des nicht resezierbaren fortgeschrittenen, rezidierten oder metastasierten Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus mit einer PD-L1 TPS $\geq 1\%$ von der EMA zugelassen.

In einer weiteren randomisierten chinesischen Phase-III-Studie (ESCORT-1 Studie führte der PD-1 Immun-Checkpoint-Inhibitor Camrelizumab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin und Paclitaxel) gegenüber der alleinigen Chemotherapie zu einer signifikanten Verbesserung des Überlebens in der Erstlinientherapie (medianes Überleben: 15,3 Monate [95% CI, 12,8-17,3] vs 12,0 Monate [95% CI, 11,0-13,3]; HR 0,70 [95% CI, 0,56-0,88], $P = 0,001$) [632].

In einer aktuell als Abstract publizierten großen globalen Phase-III-Studie mit 649 Patienten zeigte der PD-1 Immun-Checkpoint-Inhibitor Tislelizumab in Kombination mit einer platin-basierten Chemotherapie (Cisplatin oder Oxaliplatin) eine signifikante Verlängerung des Überlebens in der Erstlinientherapie (17,3 vs 10,6 Monate, HR 0,66, $p < 0,0001$). Für die Analyse der PD-L1 Score $> 10\%$ Population betrug das mediane Überleben für die Kombination Tislelizumab/Chemotherapie gegenüber der alleinigen Chemotherapie (16,8 vs 10,0 Monate, HR 0,6, $p = 0,0017$) [636].

In der aktuellen Literatur gibt es nur wenige Publikationen, die sich mit der chirurgischen Therapie des metastasierten bzw. lokal rezidierten Ösophaguskarzinoms beschäftigen. Während randomisierte Studien bzw. Kohortenstudien nicht vorliegen, liegen einige Fallserien bzw. Case-Reports vor, die die Wertigkeit einer chirurgischen Therapie in diesem onkologischen Setting evaluiert haben [57], [319], [550],

[637], [638], [639], [640], [641], [642], [643]. Im Rahmen der chirurgischen Therapie des metastasierten Ösophaguskarzinoms beschäftigen sich die bisher vorliegenden Publikationen vor allem mit der Versorgung von metachronen Lungen- bzw. Lebermetastasen. Dabei lassen die Studien vermuten, dass die operative Versorgung einer metachronen, solitären Lungenmetastase im Rahmen einer individuellen Therapieplanung durchgeführt werden kann, jedoch bei vorliegenden metachronen Lebermetastasen bzw. multilokolären Lungenmetastasen eine chirurgische Versorgung eher nicht durchgeführt werden sollte. So zeigten Ichida et al. [640] in 26 Patienten mit metachronen Leber- bzw. 27 Patienten mit Lungenmetastasen, die sich zuvor einer Ösophagektomie unterzogen, dass zwar Patienten mit solitären pulmonalen Metastasen einen Prognosevorteil haben können, aber vor allem für Patienten mit Lebermetastasen eher kein relevanter Benefit besteht.

Bei Patienten mit einem lokal rezidierten Ösophaguskarzinom haben die bisherigen Analysen fast ausschließlich Patienten nach definitiver Radiochemotherapie analysiert, die sich einer sogenannten Salvage-Ösophagektomie unterzogen [57], [319], [550], [641], [642], [643].

Dabei kann man zusammenfassen, dass die meisten Studien eine relevante Erhöhung der Morbidität bzw. Mortalität für diese Patientengruppe aufweist und somit nur im Rahmen einer individuellen Therapieplanung eine solche operative Versorgung durchgeführt werden sollte.

Die von der British Association of Surgical Oncology aus dem Jahre 2011 vorliegenden Leitlinien empfehlen ein individuelles therapeutisches Vorgehen bei Lokalrezidiv nach definitiver Radiochemotherapie, jedoch wird ein chirurgisches Vorgehen bei solitären Fernmetastasen von Lunge bzw. Leber nicht diskutiert [57].

Referenzen aus Leitlinien

57. Allum WH, Blazeby JM, Griffin SM, Cunningham D, Jankowski JA, Wong R. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. Gut. 2011;60:1449-1472. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21705456/>
123. Lerut T SS, Vlayen J BT. Clinical Practice Guidelines Upper Gastrointestinal Cancer - update. 2012; URL: <https://kce.fgov.be/publication/report/update-of-the-national-guideline-on-upper-gastrointestinal-cancer>
143. Network SIG. Scottish Intercollegiate Guidelines Network Management of oesophageal and gastric cancer A national clinical guideline. 2006; URL: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign87.pdf>
612. Cunningham D, Starling N, Rao S, Iveson T, Nicolson M, Coxon F, et al. Capecitabine and oxaliplatin for advanced esophagogastric cancer. N Engl J Med. 2008;358:36-46. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18172173/>
619. Sun J, Shen L, Shah M, Enzinger P, Adenis A, Doi T, et al. Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for first-line treatment of advanced oesophageal cancer (KEYNOTE-590): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. Lancet. 2021;398(10302):759-771. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34454674/>
633. Grunberger B, Raderer M, Schmidinger M, Hejna M. Palliative chemotherapy for recurrent and metastatic esophageal cancer. Anticancer Res. 2007;27:2705-2714. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17695436/>
634. NCCN practice guidelines for the management of psychosocial distress National Comprehensive Cancer Network. 1999
635. Noronha V, Patil VM, Menon NS, Singh A, Chopade SR, Janu A, et al. Phase III randomized controlled trial comparing chemotherapy to best supportive care in advanced esophageal and gastroesophageal junction cancer. Journal of Clinical Oncology. 2022;40:4065. URL: https://doi.org/10.1200/JCO.2022.40.16_suppl.4065
636. Yoon H, Kato K, Raymond E, Hubner R, Shu Y, Pan Y, et al. LBA-1 RATIONALE-306: Randomized, global, placebo-controlled, double-blind phase 3 study of tislelizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced or metastatic esophageal squamous cell carcinoma (ESCC). Annals of Oncology. 2022;33:S375. URL: <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.04.439>
637. Adam R, Chiche L, Aloia T, Elias D, Salmon R, Rivoire M, et al. Hepatic resection for noncolorectal nonendocrine liver metastases: analysis of 1,452 patients and development of a prognostic model. Ann Surg. 2006;244:524-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16998361/>
638. Shiono S, Kawamura M, Sato T, Nakagawa K, Nakajima J, Yoshino I, et al. Disease-free interval length correlates to prognosis of patients who underwent metastasectomy for esophageal lung metastases. J Thorac Oncol. 2008;3:1046-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18758309/>
639. Ichikawa H, Kosugi S, Nakagawa S, Kanda T, Tsuchida M, Koike T, et al. Operative treatment for metachronous pulmonary metastasis from esophageal carcinoma. Surgery. 2011;149:164-70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20817205/>
640. Ichida H, Imamura H, Yoshimoto J, Sugo H, Kajiyama Y, Tsurumaru M, et al. Pattern of postoperative recurrence and hepatic and/or pulmonary resection for liver and/or lung metastases from esophageal carcinoma. World J Surg. 2013;37:398-407. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23142988/>

641. Miyata H, Yamasaki M, Takiguchi S, Nakajima K, Fujiwara Y, Nishida T, et al. Salvage esophagectomy after definitive chemoradiotherapy for thoracic esophageal cancer. J Surg Oncol. 2009;100:442-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19653262/>
642. Morita M, Kumashiro R, Hisamatsu Y, Nakanishi R, Egashira A, Saeki H, et al. Clinical significance of salvage esophagectomy for remnant or recurrent cancer following definitive chemoradiotherapy. J Gastroenterol. 2011;46:1284-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21818602/>
643. Schieman C, Wigle DA, Deschamps C, Nichols FC, Cassivi SD, Shen KR, et al. Salvage resections for recurrent or persistent cancer of the proximal esophagus after chemoradiotherapy. Ann Thorac Surg. 2013;95:459-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23245442/>

National Institute for Health and Care Excellence, 2023 [6].

NICE Guideline NG83 Methods, evidence and recommendations

Oesophago-gastric cancer

Zielsetzung/Fragestellung

This guideline covers the following groups: Adults (18 years and over) with newly-diagnosed or recurrent oesophago-gastric cancer.

The following clinical issues are covered in this guideline:

- Information and support needs specific to people with oesophago-gastric cancer and their carers
- Organisation of specialist teams
- Assessment of oesophago-gastric cancer
- Staging before curative treatment
- HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) testing
- Management of oesophago-gastric cancer
- Curative treatment
- Palliative treatment
- Nutritional support
- Follow-up of people with oesophago-gastric cancer.

MethodikGrundlage der Leitlinie

Update von der NICE LL aus dem Jahr 2018 (Fokus 2023: palliative Therapie)

- Repräsentatives Gremium: Ja
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt: ja
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz: ja
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: ja
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: indirekt
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: keine eindeutige Update-Frequenz (Evidenzgetriggert)

Recherche/Suchzeitraum:

- Originalrecherche 2018; gezieltes Update 2023

LoE

- Elemente des GRADE Ansatzes; verwendet werden Evidence Reviews (Studiendesign, Bias, Konsistenz, Effektgrößen)

GoR

- Implizite Graduierung über Sprache
 - Offer = starke empfehlung
 - Consider = schwache Empfehlung

Sonstige methodische Hinweise

Die NICE-Leitlinie NG83 deckt das palliative Setting grundsätzlich ab, ist für die vorliegende Indikation jedoch nur eingeschränkt geeignet, da sie die systemische Erstlinientherapie histologieübergreifend formuliert und für das fortgeschrittene Ösophagus-Plattenepithelkarzinom keine spezifische, aktuelle immuntherapiebasierte Erstlinienempfehlung enthält. Empfohlen wird im Wesentlichen eine platin- und fluoropyrimidinbasierte Kombinationschemotherapie sowie symptomorientierte lokale palliative Maßnahmen.

Empfehlungen für erste Therapielinie

Offer first-line palliative combination chemotherapy to people with advanced oesophago-gastric cancer who have a performance status 0 to 2 and no significant comorbidities. Possible drug combinations include:

- doublet treatment: 5-fluorouracil or capecitabine² in combination with cisplatin¹ or oxaliplatin³
- triplet treatment: 5-fluorouracil or capecitabine in combination with cisplatin or oxaliplatin plus epirubicin⁴.

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 gastrointestinal* 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 20.03.2026

verwendeter Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 01.01.2026.

#	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 gastrointestinal*[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 ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])

#	Suchschritt
	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 metasyntes*[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 animals[MeSH:noexp]))) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien

#	Suchschritt
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, überprüft am 09.04.2026

- 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. **Beshr MS, Shembesh RH, Salama AH, Chenfouh I, Alfaqaih SM, Khashan A, et al.** PD-1/PD-L1 inhibitors in advanced, unresectable esophageal squamous-cell carcinoma: a meta-analysis of their effects across patient subgroups. *Crit Rev Oncol Hematol* 2025;215:104876. <https://dx.doi.org/10.1016/j.critrevonc.2025.104876>.
 2. **Chen X, Yan H, Zhao H, Zhu P.** Application of chemotherapy combined with immunotherapy in first-line treatment of advanced esophageal cancer: fluorouracil or paclitaxel? A meta-analysis. *Front Oncol* 2025;15:1607715. <https://dx.doi.org/10.3389/fonc.2025.1607715>.
 3. **Guo JC, Lin PS, Shau WY, Shao YY, Kuo HY, Chen CL, et al.** Does chemotherapy regimen matter for first-line immunochemotherapy in low PD-L1-expressing esophageal squamous cell carcinoma? A systemic review and meta-analysis. *Esophagus* 2025. <https://dx.doi.org/10.1007/s10388-025-01167-y>.
 4. **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: 09.04.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_4/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Leitlinienreport_4.0.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; S3-Leitlinie, Langversion 4.0 [online]. AWMF-Registernummer 021-023OL. Berlin (GER): Leitlinienprogramm Onkologie; 2023. [Zugriff: 09.04.2026]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/Oesophaguskarzinom/Version_4/LL_%C3%96sophaguskarzinom_Langversion_4.0.pdf.
 6. **National Institute for Health and Care Excellence (NICE).** Oesophago-gastric cancer: assessment and management in adults: full guideline [online]. Last updated: 07.2023. London (GBR): NICE; 2018. [Zugriff: 09.04.2026]. (NICE guideline; NG83). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng83/evidence/full-guideline-pdf-4723230493>.
 7. **Shah MA, Kennedy EB, Deighton D, Jhawer M, Kadakia KC, Mukherjee S, et al.** Immunotherapy and targeted therapy for advanced gastroesophageal cancer: ASCO guideline update. *J Clin Oncol* 2026;JCO2502958. <https://dx.doi.org/10.1200/JCO-25-02958>.
-
- [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>

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

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO