

Ösophaguskarzinom

Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	OA Dr. Jürgen Huber (OKL); OA Dr. Clemens Venhoda (OKL); PD Dr. Holger Rumpold (OKL); FA Dr. Bernhard Doleschal (OKL)
Leitlinie geprüft von:	OA Dr. Sonja Pedevilla (SK); Dr. Ulrich Popper (OKL); Prim. Univ. Prof. Dr. Reinhold Függer (OKL); Prim. Dr. Peter Panholzer (SK); Prim. Dr. Dietmar Seewald (SK); OA Dr. Alexandra Bergmayr (OKL), OA Dr. Vedat Alibegovic (OKL); OA Dr. Maria Reichenbach (PEK); OA Dr. Bernhard Aschacher; Prim. Univ. Prof. Dr. Hans Geinitz (OKL); OA Dr. Gernot Böhm (OKL); OA Dr. Andrea Binder (SK); OA Dr. Sigrid Jordan (SK); OA Dr. Helwig Wundsam (OKL)
Fachliche Freigabe:	OA Dr. Jürgen Huber Leitliniengruppe Protokoll v. 09.12.2014 Revision v. 16.01.2021

Diese Leitlinie ist eine Grundlage für die Diagnostik und Therapie innerhalb des Tumorzentrums Oberösterreich und erhebt nicht den Anspruch auf Vollständigkeit.

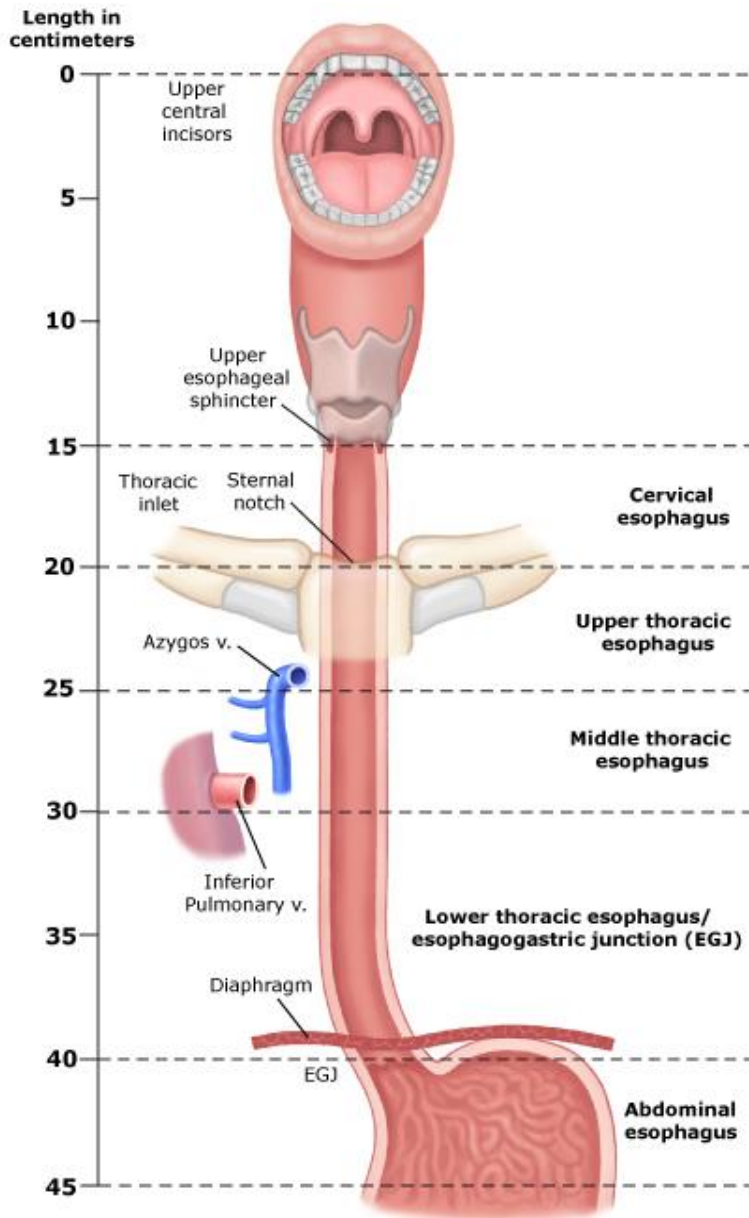
Darüberhinaus von den jeweiligen Fachgesellschaften festgelegte Qualitätsstandards sind dem Stand der Wissenschaft entsprechend einzubeziehen.

Inhaltsverzeichnis

1	Allgemeines	2
2	Diagnostik und Scoring	3
2.1	Anatomie des Ösophagus	3
2.2	TNM Klassifizierung	4
2.3	Klinische Stadieneinteilung nach UICC	4
2.4	Einteilung der gastroösophagealen Übergangskarzinome nach Siewert	5
2.5	Checkliste Staging	5
3	Behandlungsplan	6
3.1	Lokoregionäres Plattenepithelkarzinom	6
3.2	Lokoregionäres Adenokarzinom, inkl. GEJ (AEG 1-2)	7
3.3	Lokal fortgeschrittenes, primär nicht operables Ösophaguskarzinom T4b	8
3.4	Metastasiertes Plattenepithelkarzinom (exkl. Oligo-Metastasierung)	8
3.5	Metastasiertes Adenokarzinom (exkl. Oligometastasierung)	9
3.6	Oligometastasierung	9
3.7	Erklärungen zu den Behandlungsalgorithmen	10
3.7.1	Tis oder T1a: Mukosaresektion vs. primäre Operation	10
3.7.2	T2N0-T4a N1-3 Plattenepithel- wie Adenokarzinome	10
4	Besondere klinische Situationen	11
5	Verlaufskontrolle und Nachsorge	12
5.1	Nachsorge Tis und T1a nach Mukosaresektion	12
5.2	Nachsorge nach definitiver Radio-Chemotherapie	12
5.3	Nachsorge nach Ösophagusresektion	12
5.4	Restaging im palliativen Setting	13
5.5	Chemotherapie-refraktärer maligner Aszites	13
6	Dokumentation und Qualitätsparameter	13
7	Literatur/Quellenangaben	14
	Anhang: Studienblatt	15
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)	15

2 Diagnostik und Scoring

2.1 Anatomie des Ösophagus



2.2 TNM Klassifizierung

Die Klassifikation der Ausdehnung des Primärtumors und der Metastasierung erfolgt auf der Basis der UICC/AJCC-TNM Kriterien in der 8. Auflage.

Klassifikation	Tumor
T	Primärtumor
T1	Oberflächlich infiltrierender Tumor
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submucosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor perforiert infiltrierte Pleura, Perikard, Vena azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea

N	Regionäre Lymphknoten
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 regionärem Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in mehr als 7 regionären Lymphknoten

M	Fernmetastasen
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Als regionäre LK gelten die im lymphatischen Abflussgebiet des Ösophagus lokalisierten LK, die zöliakalen LK und die paraösophagealen LK des Halses, jedoch nicht die supraclaviculären LK !

2.3 Klinische Stadieneinteilung nach UICC

Plattenepithelkarzinom des Ösophagus - klinische Stadieneinteilung nach UICC

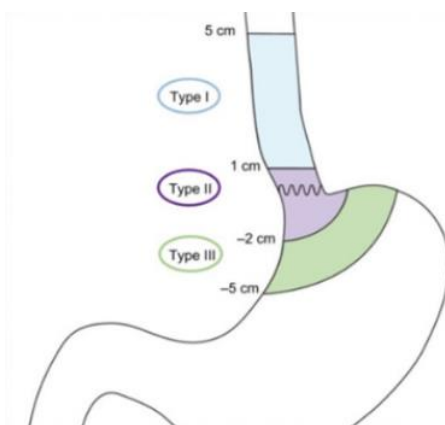
Stadium	T	N	M
I	T1	N0, N1	M0
II	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
III	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
IV a	T4a, T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
IV b	jedes T	jedes N	M1

Adenokarzinom des Ösophagus – klinische Stadieneinteilung nach UICC

Stadium	T	N	M
I	T1	N0	M0
II a	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
III	T1	N2	M0
	T2	N1, N2	M0
	T3, T4a	N0, N1, N2	M0
IV a	T4b	N0, N1, N2	M0
IV b	jedes T	N3	M0
	jedes T	jedes N	M1

2.4 Einteilung der gastroösophagealen Übergangskarzinome nach Siewert

Typ I	Tumorzentrum 5–1 cm oral der anatomischen Kardia, im Bereich des distalen Ösophagus, typischerweise Barrett-Karzinome (charakterisiert durch intestinalen Differenzierungsweg)
Typ II	Tumorzentrum zwischen 1 cm oral und 2 cm aboral der Ora serrata; beinhaltet in erster Linie „klassische“ Kardiakarzinome, aber auch Barrett-Karzinome
Typ III	Tumorzentrum 2–5 cm aboral der Ora serrata, entspricht einem Magenkarzinom. Infiltration der Übergangszone von aboral

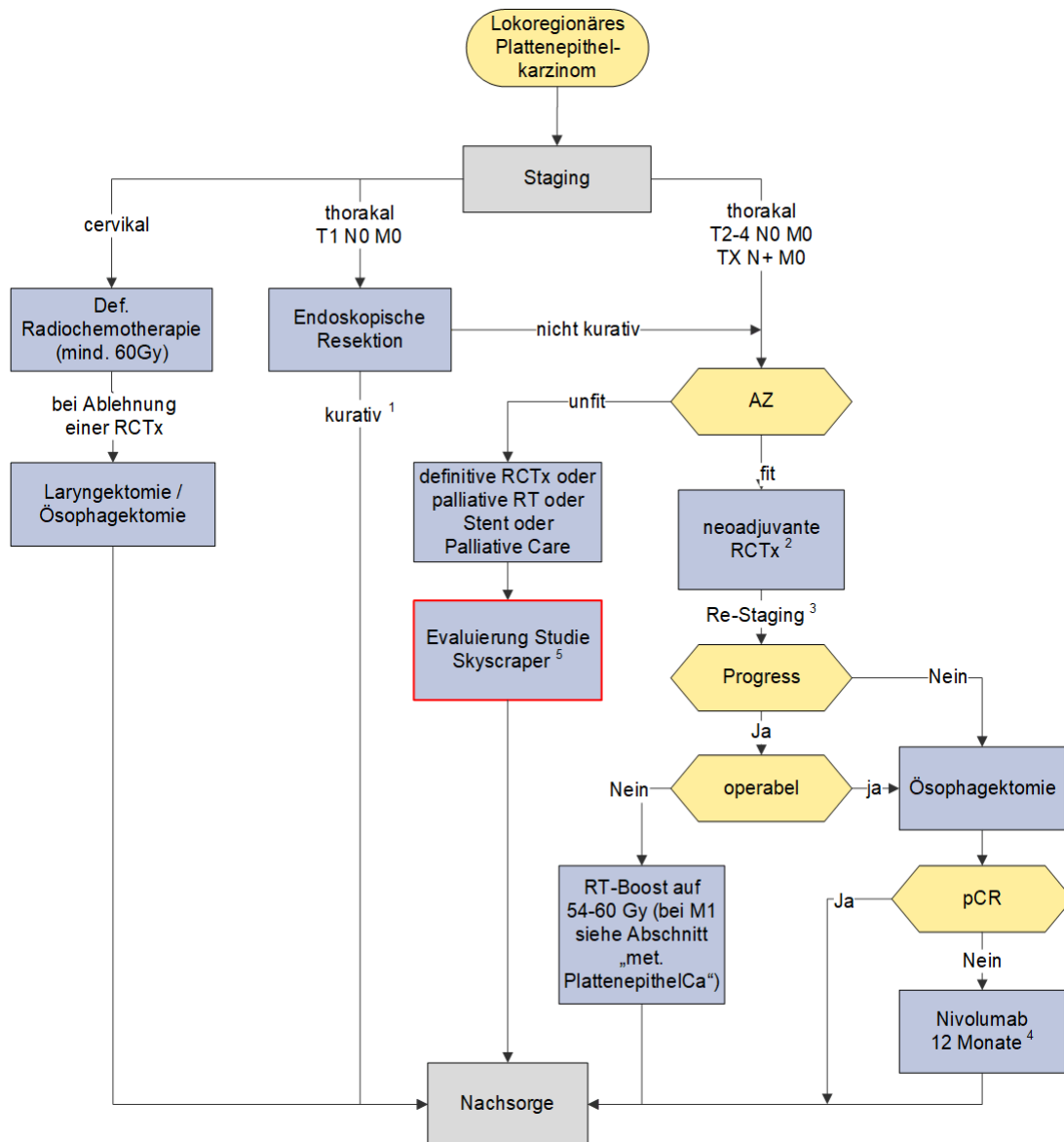


2.5 Checkliste Staging

	Kurativer Ansatz (OP, def. RCTx) inkl. OM-Setting	Palliativer Ansatz
Anamnese und Status	x	x
ECOG	x	x
Labor (inkl. CEA, CA 19-9, CA 72-4, SCC, Eisen, EBK, Ferritin, Serologie Hepatitis B, C)	x	x
Endoskopie mit Histologie	x	x
Endosonographie (für T- und N-Stadium)	x	
FDG - PET-CT low dose	x	
CT Thorax, Abdomen, Becken	x	x
Bronchoskopie bei TU an oder oberhalb der Carina u/o Tumorkontakt zu Trachea/Hauptbronchus, unklarer Husten u/o Hämoptysen	x	
HNO + Panendoskopie bei Plattenepithelkarzinom zum Ausschluss eines Zweitkarzinoms	x	x
Lungenfunktion	x	x
Histologische Sicherung der Metastase, bei Adenokarzinom HER 2	x	x
Klinisches TNM Staging: cT__cN__cM__	x	x
Psychoonkologisches Konsil	x	x
Geriatrische Vorstellung bei Alter > 70 Jahre (Assesment entsprechend der lokalen Vorgehensweise)	x	x
Tumorboardanforderung: Die Eingabe ins Tumorboard sollte nur erfolgen, wenn das Staging komplett ist.	x	x
Laparoskopie bei Siewert III und V.a. peritoneale Metastasierung	x	
Präoperative Untersuchungen:		
Coloskopie	x	
Ernährungsassessment, Diätberatung +/- PEG	x	

3 Behandlungsplan

3.1 Lokoregionäres Plattenepithelkarzinom



¹ kurativ bei: pT1a (m1-m2), G1-2, L0, V0

² Tumor distal + GJ: Cross (Carbo/Tax)(+ 41,4 Gy)

Tumor thorakal lokalisiert: Cis/FU (+ 45 Gy)

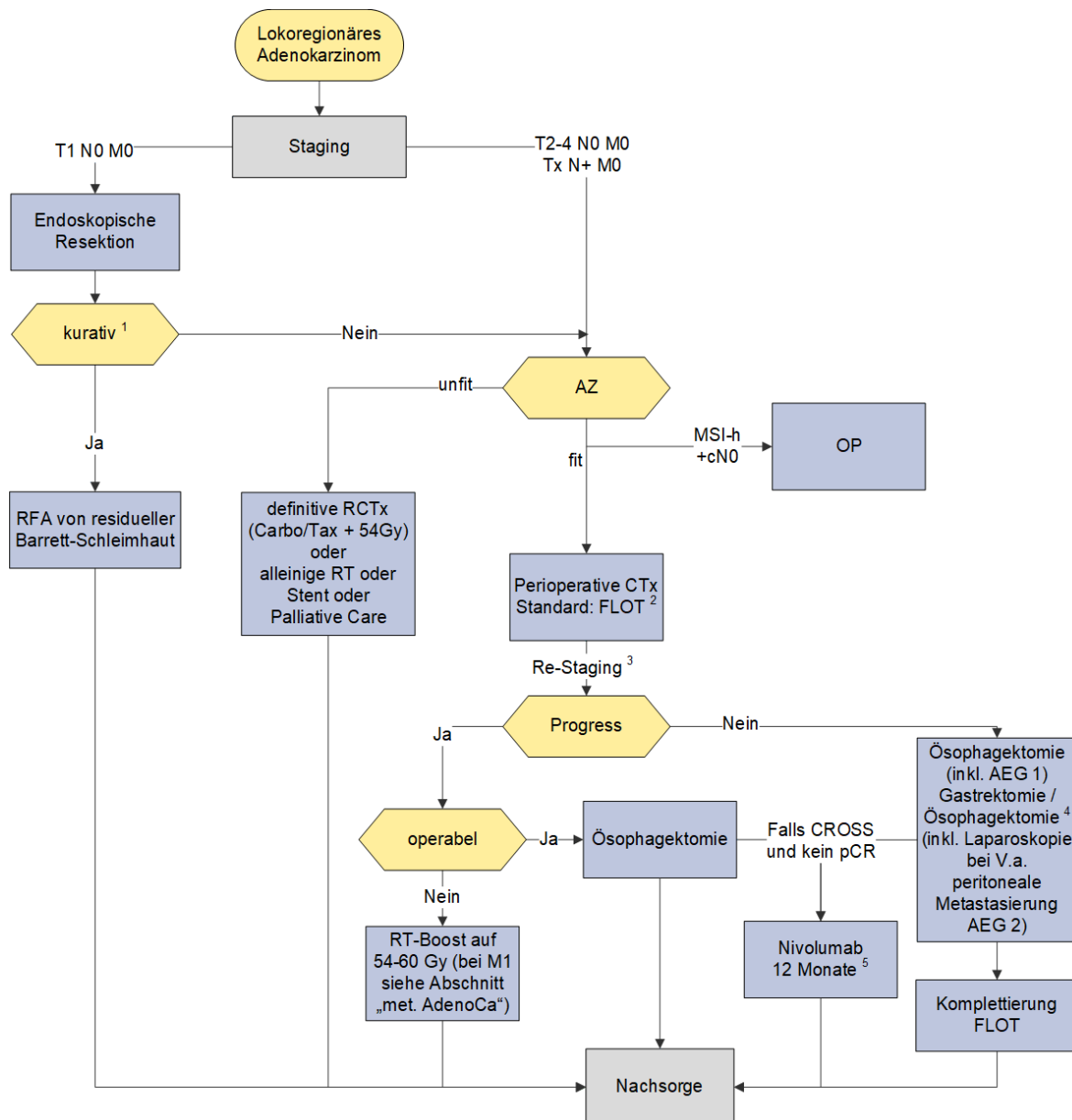
³ Re-Staging:

- CT Stamm in der 5. Woche der RCTx
- Chir. Konsil bzgl. Operabilität (UGI-Ambulanz !)
- Tumorboardvorstellung (von der Abteilung zu organisieren, an welcher die Chemotherapie erfolgt)

⁴ siehe Checkmate 577 – Studie

⁵ [Skyscraper – Studie](#): Patienten mit nicht resektablen lokal fortgeschrittenen Plattenepithel-CA des Ösophagus (oder auch nicht fit ad OP bzw. bei OP-Verweigerung) und abgeschlossener definitiver Radio-Chemotherapie. (Atezolizumab mit oder ohne Tiragolumab (Anti-Tigit AK) / Phase III, randomisiert, doppel-blind, placebo-kontrolliert). Studienzentrum OKL BHS, PI Doz. Dr. Rumpold.

3.2 Lokoregionäres Adenokarzinom, inkl. GEJ (AEG 1-2)



¹ kurativ bei pT1a (m1-m4), G1-2, L0 V0

Bei einer Submukosainvasion > 500 µm bei G1-G2, L0, V0 ist eine individuelle Entscheidung in Abwägung des Operationsrisikos vom Tumorboard festzulegen (aktualisierte S-3 Leitlinie Ösophaguskarzinom Version 2.0). Bei lateralem R1 ist prinzipiell eine endoskopische Nachresektion möglich; bei histologischem Rx sind folgende Kontrollendoskopien mit negativer Biopsie zu fordern, es ergibt sich noch keine unbedingte OP Indikation.

² Standard: **FLOT** (insbesondere bei hohem systemischen Metastasierungsrisiko)

Bei KI für FLOT: **CROSS** (nur bei cN0, AEG I oder thorakal)

Ergänzung von Trastuzumab/Pertuzumab (Her2neu pos.) oder Ramucirumab (AEG II/III) als Einzelfallentscheidung im Tumorboard.

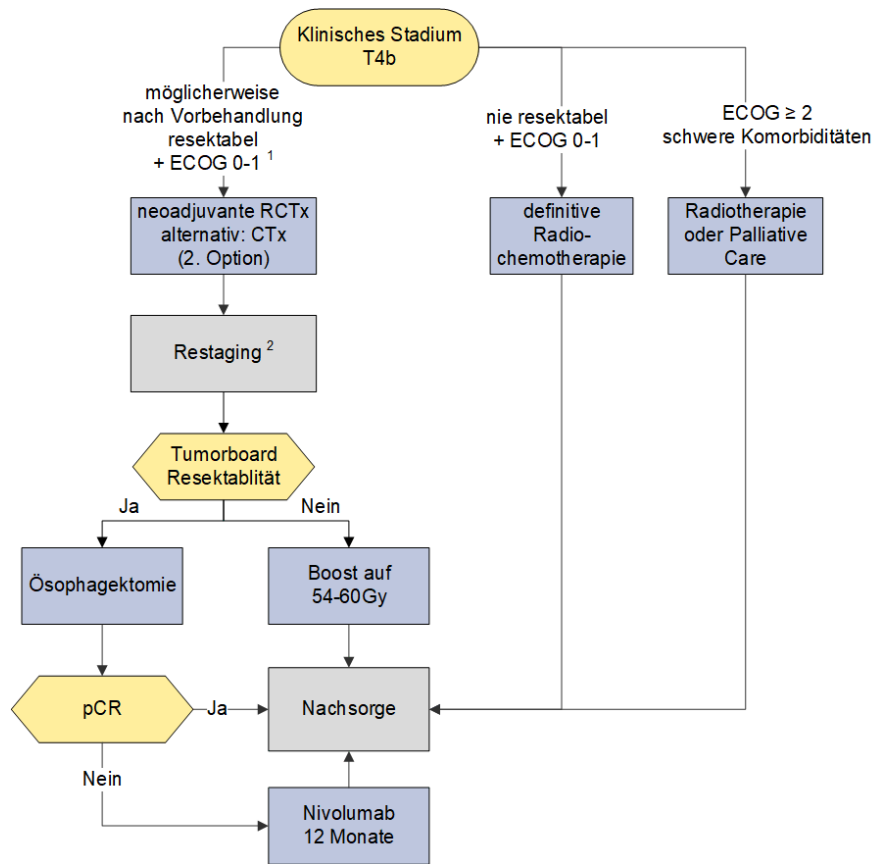
³ Re-Staging:

- CT Stamm in der 5. Woche der RCTx
- Chir. Konsil bzgl. Operabilität (UGI-Ambulanz !)
- Tumorboardvorstellung (von der Abteilung zu organisieren, an welcher die Chemotherapie erfolgt)

⁴ Beim Karzinom des gastroösophagealen Überganges Stadium AEG II ist als chirurgische Therapie neben der Ösophagektomie die Gastrektomie eine Alternative (Kai Lui et al. Ann Surg 2016;263:88–95).

⁵ siehe Checkmate 577 – Studie

3.3 Lokal fortgeschrittenes, primär nicht operables Ösophaguskarzinom T4b

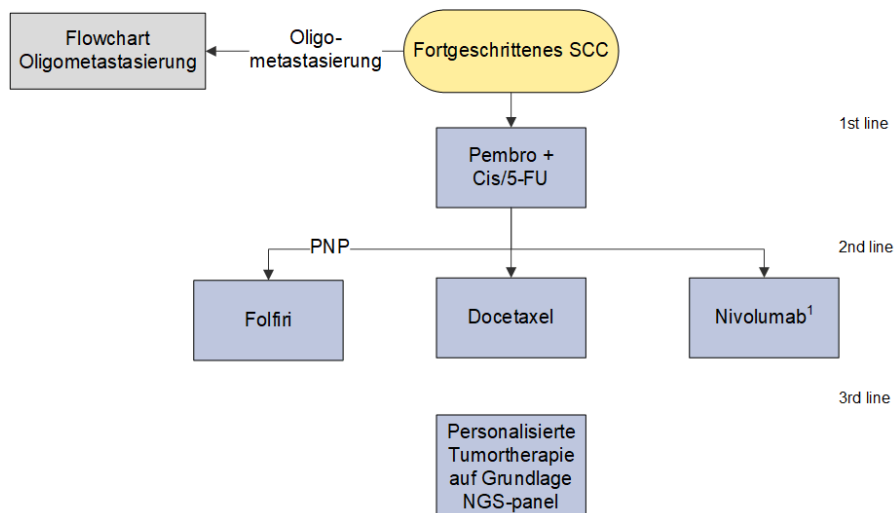


¹ Einschätzung soll chirurgisch im Zentrum erfolgen (UGI-Ambulanz !)

² Re-Staging:

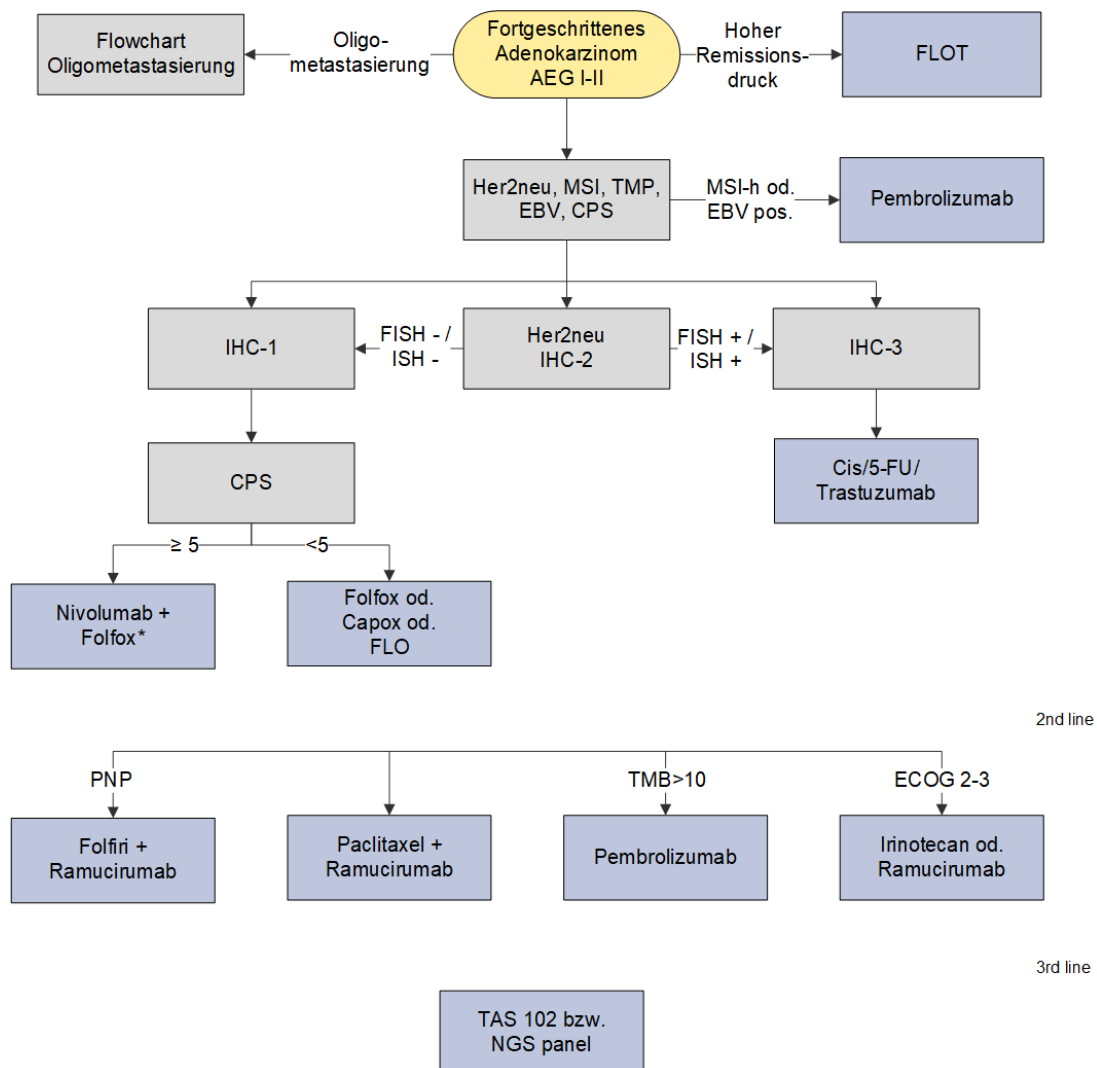
- CT Stamm in der 5. Woche der RCTx
- Chir. Konsil bzgl. Operabilität (UGI-Ambulanz !)
- Tumorboardvorstellung (von der Abteilung zu organisieren, an welcher die Chemotherapie erfolgt)

3.4 Metastasiertes Plattenepithelkarzinom (exkl. Oligo-Metastasierung)



¹ falls nicht CPI 1st line

3.5 Metastasiertes Adenokarzinom (exkl. Oligometastasierung)

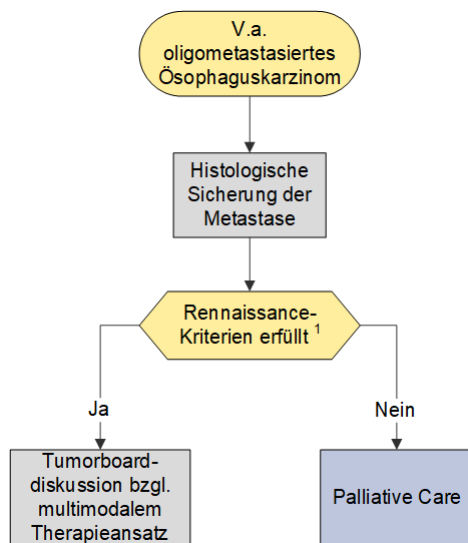


3.6 Oligometastasierung

Analog zu den Ergebnissen der FLOT3-Studie sollte der Stellenwert der chir. Therapie für oligometastasierte Karzinome des Ösophagus im Rahmen eines multimodalen Therapiekonzepts neu bewertet werden.

Dafür sind ausschließlich Patienten in einem guten AZ mit Oligometastasierung geeignet, die mit vertretbarem Risiko / Aufwand nach (Teil-)Remission des Tumors im Rahmen der perioperativen Therapie komplett reseziert (oder bei Fil. hep. ablatiert) werden können, möglichst im Rahmen einer klinischen Studie.

Voraussetzung ist eine Diskussion des Falles im interdisziplinären Tumorboard.



¹ Definition der Oligometastasierung nach dem RENAISSANCE-Protokoll

1. Retroperitoneale Lymphknotenmetastasen (para-aortal, intra-aorto-cava, parapankreatisch oder mesenterial)
- oder/und
2. Maximal einer der folgenden Punkte mit oder ohne retroperitoneale Lymphknotenmetastasierung nach folgendem Schema:
 - I. Lokalisierte potentiell operable Peritonealkarzinomatose (siehe Abb. 1)
 - II. Leber: maximal 5 Metastasen
 - III. Lunge: einseitiger Befall
 - IV. Uni-oder bilaterale Krukenberg-Tumoren (ovariale Metastasen)
 - V. Uni-oder bilaterale Nebennierenmetastase
 - VI. Extraabdominelle Lymphknotenmetastasen (z.B. supra-klavikuläre Lymphknoten)
 - VII. Lokalisierter Knochenbefall
 - VIII. Eine andere Metastasenlokalisation, die als limitiert beurteilt wird

3.7 Erklärungen zu den Behandlungsalgorithmen

(inkl. der Maßnahmen, die von den NCCN oder ESMO-Guidelines abweichen)

3.7.1 Tis oder T1a: Mukosaresektion vs. primäre Operation

- Etablierte Kriterien für eine endoskopische Mukosaresektion (En-bloc-Resektion) sind bei Plattenepithelkarzinomen mukosale Tumore m1-2 vom intestinalen Typ < 2cm ohne Lymphgefäßeinbruch, die gut oder mäßiggradig differenziert (G1 oder G2) sind, bei Adenokarzinomen kann bei T1a m4, SM 1 < 200 µm, sofern sie nicht ulzeriert sind und < 2/3 der Zirkumferenz ausmachen, eine Mukosaresektion vorgenommen werden (< 200 µm Standard, bis 500 µm mit Patienten zu diskutieren; vgl. *Oyama et al, Stomach and Intestine 2002*).
- Residuelle Barrett Schleimhaut sollte Radiofrequenz-ablatiert werden.
(Timing: Nach endoskopischer Mukosaresektion doppelte PPI-Dosis für 3 Monate. Anschließend stationäre Gastroskopie zur Kontrolle. Falls kein Ulcus mehr besteht, dann RFA in gleicher Sitzung.)
- Bei allen anderen Tumoren ist die primäre Operation auch als Therapieoption anzubieten.
- Die Nachsorge soll im ersten Jahr 3-monatlich mit Endoskopie und Biopsie erfolgen, danach einmal jährlich. Residuelle oder rekurrende Dysplasien können mit Radiofrequenzablation beseitigt werden. (siehe 5.1)

3.7.2 T2N0-T4a N1-3 Plattenepithel- wie Adenokarzinome

In Analogie zur CROSS-Studie bzw. mit geringerer Evidenz auch der POET-Studie (AEG I-III) sollten PLECA/AdenoCA ab cT2 cN0 einer neoadjuvanten (s.o.) Therapie unterzogen werden.

- **Adenokarzinom:**
Standard: FLOT (insbesondere bei hohem systemischen Metastasierungsrisiko)
 Bei KI für FLOT: CROSS (nur bei cN0, AEG I oder thorakal)
- **Plattenepithelkarzinom:**
 Tumorlokalisation distal inkl. GJ: **CROSS** (CarboTax) (+41,4 Gy)
 Tumor thorakal lokalisiert: 5-FU/Cis (+45 Gy)

Sollte bei Ösophaguskarzinomen T2 N0 - T4a N1-3 eine neoadjuvante Therapie unterblieben und primär eine Ösophagektomie durchgeführt worden sein, würden wir im Fall einer R0-Resektion eine Watchful Waiting-Strategie vorschlagen, und im Falle einer R1-2 Resektion zu einer Fluoropyrimidin-basierten Radiochemotherapie nach Macdonald raten. (siehe INT-0116)

4 Besondere klinische Situationen

5 Verlaufskontrolle und Nachsorge
5.1 Nachsorge Tis und T1a nach Mukosaresektion

Im ersten Jahr sollten 3-monatlich Endoskopien mit 4 Quadranten Biopsien durchgeführt werden, danach jährlich. Residuelle oder rekurrende Dysplasien sollten jeweils mit RFA ablatiert werden. Bei unzureichender endoskopischer Therapie ist aufgrund der fehlenden Alternativen ein chirurgisches Vorgehen zu wählen.

Zeitpunkt	Anamnese, Status	Surveillance Endoskopie
Monat 3	-	X
Monat 6	-	X
Monat 9	-	X
Monat 12	X	X
Ab 1. Jahr jährlich	X	X

Nachsorge für 5 Jahre !

5.2 Nachsorge nach definitiver Radio-Chemotherapie

Zeitpunkt	Gastroskopie	FDG Pet-CT
Jahr 1, Monat 6	x	x
Jahr 1, Monat 12	x	x
Jahr 2, Monat 18	x	x
Jahr 2, Monat 24	x	x
Ab Jahr 3 jährlich	x	x

Nachsorge für 5 Jahre, jedoch nur bei therapeutischer Konsequenz notwendig !
(d.h.: Salvage-Ösophagektomie wäre sowohl technisch als auch bzgl. ECOG-Status möglich)

5.3 Nachsorge nach Ösophagusresektion

Zeitpunkt	Anamnese, körperliche Untersuchung	Chirurgische Vorstellung	FDG PET CT	CT-Stamm + Gastroskopie *
Jahr 1, Monat 1	x	x		
Jahr 1, Monat 3	x			
Jahr 1, Monat 6	x			
Jahr 1, Monat 9	x			
Jahr 2	x		x	x
Jahr 2, Monat 3	x			
Jahr 2, Monat 6	x			
Jahr 2, Monat 9	x			
Jahr 3	x		x	x
Jahr 3 Monat 6	x			
Jahr 4	x		x	x
Jahr 4, Monat 6	x			
Jahr 5	x			x
Jahr 5, Monat 6	x			

* Gemäß Onkozert-Vorgaben ist für einen Zeitraum von insgesamt 5 Jahren eine jährliche Gastroskopie mit CT-Stamm zu planen.

5.4 Restaging im palliativen Setting

Das Restaging (Anamnese, Status, Labor, ggfs. Tumormarker, Ferritin, CT Thorax/Abdomen/Becken) unter laufender Therapie erfolgt routinemäßig alle 12 Wochen bzw. bei klinischem V.a. Progress. Eine PET-CT Kontrolle ist auch bei positivem Befund bei Erstdiagnose im Verlauf nicht sinnvoll. Eine Endoskopie ist nur bei Symptomen zwecks Evaluierung einer therapeutischen Intervention sinnvoll.

5.5 Chemotherapie-refraktärer maligner Aszites

Die Standardtherapie des symptomatischen, Chemotherapie-refraktären malignen Aszites ist die intermittierende Parazentese. Zur Verbesserung der Lebensqualität sollte auch an eine Anlage eines peritonealen Pleur-X-Katheters gedacht werden.

6 Dokumentation und Qualitätsparameter

Dokumentation in celsius37.

Inhaltliche Grundlage für die Bestimmung der Qualitätsparameter entspricht der Onkozert-Vorgabe.

7 Literatur/Quellenangaben

Early Barrett's carcinoma with "low-risk" submucosal invasion: long-term results of endoscopic resection with a curative intent. Manner H, May A, Pech O, Gossner L, Rabenstein T, Günter E, Vieth M, Stolte M, Ell C *Am J Gastroenterol.* 2008;103(10):2589.

Risk of lymph node metastasis associated with deeper invasion by early adenocarcinoma of the esophagus and cardia: study based on endoscopic resection specimens.

Alvarez Herrero L, Pouw RE, van Vilsteren FG, ten Kate FJ, Visser M, van Berge Henegouwen MI, Weusten BL, Bergman JJ. *Endoscopy.* 2010 Dec;42(12):1030-6. Epub 2010 Oct 19.

Long-term results and risk factor analysis for recurrence after curative endoscopic therapy in 349 patients with high-grade intraepithelial neoplasia and mucosal adenocarcinoma in Barrett's oesophagus. Pech O, Behrens A, May A, Nachbar L, Gossner L, Rabenstein T, Manner H, Guenter E, Huijsmans J, Vieth M, Stolte M, Ell C *Gut.* 2008;57(9):1200.

Endoscopic mucosal resection for squamous premalignant and early malignant lesions of the esophagus. Ciocirlan M, Lapalus MG, Hervieu V, Souquet JC, Napoléon B, Scoazec JY, Lefort C, Saurin JC, Ponchon T *Endoscopy.* 2007;39(1):24.

Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, Nachbar L, Huijsmans J, Vieth M, Stolte M

Gastrointest Endosc. 2007;65(1):3.

Shapiro J et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial, *Lancet Oncology* Volume 16, ISSUE 9, P1090-1098, September 01, 2015.

Mönig P et al. Oligometastasierung – soll operiert werden oder nicht? *Swiss Medical Forum – Schweizerisches Medizin-Forum* 2017; 17(4):74-76.

ESMO 2020, Abstract LBA6_PR: Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (chemo) versus chemo as first-line (1l) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer (GC/GEJC)/esophageal adenocarcinoma (EAC): First results of the CheckMate 649; *Annals of Oncology*, Volume 31 Supplement 4, September 2020.

ESMO 2020, Abstract LBA8_PR: Pembrolizumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line therapy in patients with advanced esophageal cancer: The phase 3 KEYNOTE-590 study; *Annals of Oncology*, Volume 31 Supplement 4, September 2020.

ESMO 2020, Abstr. LBA9_PR: Adjuvant nivolumab in resected esophageal or gastroesophageal junction cancer (EC/GEJC) following neoadjuvant chemoradiation therapy: First results of the CheckMate 577 study.

ASCO 2020, Abstr. 4023: FOLFIRI plus ramucirumab versus paclitaxel plus ramucirumab for patients with advanced or metastatic adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction as second-line therapy: Interim safety and efficacy results from the phase II RAMIRIS Study (AIO-STO-0415) of the German Gastric Group at AIO. *Journal of Clinical Oncology* 37, no. 15_suppl (May 20, 2019) 4023-4023.

Cho BC, Kato K, Takahashi M, et al. Nivolumab versus chemotherapy in advanced esophageal squamous cell carcinoma (ESCC): the phase III ATTRACTION-3 study. *Ann Oncol.* 2019;30(suppl 5):V873-V874. doi:10.1093/annonc/mdz394.028.

Al-Batran, et al. Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer, The AIO-FLOT3 Trial, *JAMA Oncol.* 2017 Sep; 3(9): 1237–1244.

Al-Batran, 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 May 11;393(10184):1948-1957.

Anhang: Studienblatt

[Skyscraper](#): A Study of Atezolizumab With or Without Tiragolumab in Participants With Unresectable Locally Advanced Esophageal Squamous Cell Carcinoma (SKYSCRAPER-07).

Ordensklinikum Linz

PI PD Dr. Holger Rumpold

Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)