

# Ösophaguskarzinom

## Medizinische Leitlinie

Leitlinie erstellt von:	Jürgen Huber (OKL); Clemens Venhoda (OKL); Bernhard Doleschal (OKL); Helwig Wundsam (OKL); Franz Romeder (OKL)
Leitlinie geprüft von:	Matthias Biebl (OKL); Alexandra Bergmayr (OKL); Hans Geinitz (OKL); Bernhard Aschacher (OKL); Gernot Böhm (OKL); Andrea Binder (SK); Beate Mayrbäurl (KWG); Andreas Pentsch (KUK); Holger Rumpold (OKL); Andreas Shamiyeh (KUK); Thomas Kühr (KUK); Gudrun Piringer (KUK)
Fachliche Freigabe:	Jürgen Huber Revision v. 17.04.2024

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

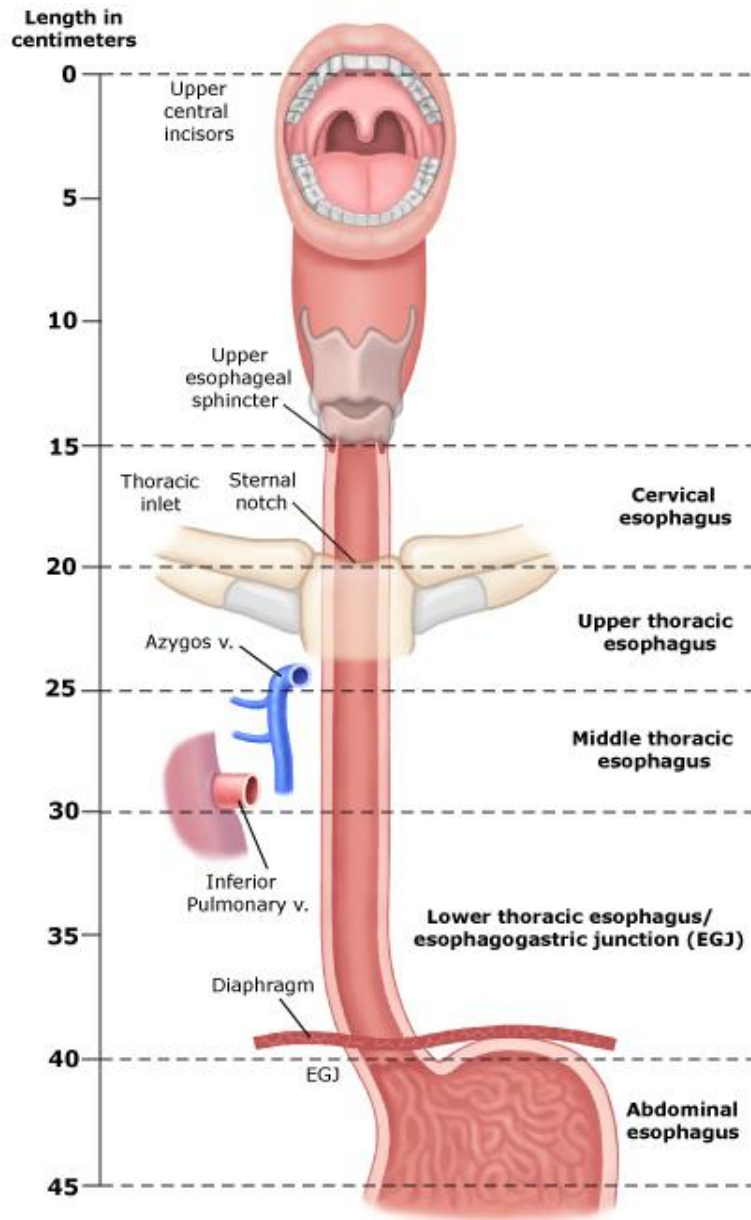
1	Allgemeines .....	3
2	<b>Diagnostik und Scoring</b> .....	3
2.1	Anatomie des Ösophagus .....	3
2.2	TNM Klassifizierung.....	4
2.3	Klinische Stadieneinteilung nach UICC.....	4
2.4	Einteilung der gastroösophagealen Übergangskarzinome nach Siewert .....	5
2.5	Pathologie .....	5
2.6	Checkliste Staging .....	7
3	<b>Behandlungsplan</b> .....	8
3.1	Lokoregionäres Plattenepithelkarzinom.....	8
3.2	Lokoregionäres Adenokarzinom, inkl. GEJ (AEG 1-2).....	9
3.3	Lokal fortgeschrittenes, primär nicht operables Ösophaguskarzinom T4b.....	10
3.4	Metastasiertes Plattenepithelkarzinom (exkl. Oligo-Metastasierung).....	10
3.5	Metastasiertes Adenokarzinom (exkl. Oligometastasierung).....	11
3.5.1	Metastasiertes Adenokarzinom, 1st line .....	11
3.5.2	Metastasiertes Adenokarzinom, 2nd line.....	11
3.5.3	Metastasiertes Adenokarzinom, 3rd line .....	12
3.6	Oligometastasierung.....	12
3.7	Konsensbasierte, chirurgische Empfehlungen der 2023 modifizierte S3-Leitlinie zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms .....	13
3.8	Erklärungen zu den Behandlungsalgorithmen.....	14
3.8.1	Tis oder T1a: Mukosaresektion vs. primäre Operation .....	14
3.8.2	T2N0-T4a N1-3 Plattenepithel- wie Adenokarzinome.....	14
4	<b>Besondere klinische Situationen</b> .....	14
5	<b>Verlaufskontrolle und Nachsorge</b> .....	14
5.1	Nachsorge Tis und T1a nach Mukosaresektion .....	14
5.2	Nachsorge nach definitiver Radio-Chemotherapie .....	15
5.3	Nachsorge nach Ösophagusresektion.....	15
5.4	Restaging im palliativen Setting.....	16
5.5	Chemotherapie-refraktärer maligner Aszites .....	16
6	Dokumentation und Qualitätsparameter .....	16
7	Literatur/Quellenangaben.....	16
	Anhang: Studienblatt .....	18
	Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional).....	18

**1 Allgemeines**

---

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

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

M	Fernmetastasen
<b>M0</b>	Keine Fernmetastasen
<b>M1</b>	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

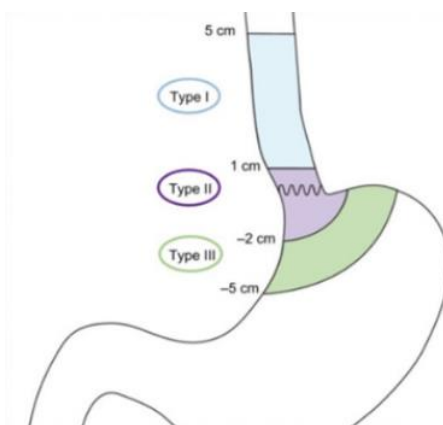
Stadium	T	N	M
<b>I</b>	T1	N0, N1	M0
<b>II</b>	T2	N0, N1	M0
	T3	N0	M0
<b>III</b>	T1, T2	N2	M0
	T3	N1, N2	M0
<b>IV a</b>	T4a, T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0
<b>IV b</b>	jedes T	jedes N	M1

### Adenokarzinom des Ösophagus – klinische Stadieneinteilung nach UICC

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

## 2.4 Einteilung der gastroösophagealen Übergangskarzinome nach Siewert

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



## 2.5 Pathologie

S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus

**Der histopathologische Befund am Biopsiematerial soll die folgenden Angaben enthalten:**

- Art der neoplastischen Läsion (LGD/LGIEN, HGD/HGIEN, Karzinom), insbesondere ob ein invasives Karzinom vorliegt
- Histologischer Typ nach WHO (insbesondere Unterscheidung Plattenepithel- versus Adenokarzinom)
- Bei invasiven Adenokarzinomen:  
Differenzierungsgrad (Grading) nach aktueller WHO-Klassifikation
- Bei Läsionen im distalen Ösophagus: Ist eine Becherzell-haltige Barrett-Mukosa vorhanden?

**Der histopathologische Befund an lokalen Exzidaten (endoskopische Resektion; ER) soll folgende Angaben enthalten:**

- Größe der neoplastischen Läsion (wenn möglich in 3 Dimensionen)
- Art der neoplastischen Läsion (LGD/LGIEN, HGD/HGIEN, Karzinom) – insbesondere, ob ein invasives Karzinom vorliegt (bei HGD/HGIEN: Klassifikation am Resektat als pTis nach UICC)
- Bei Karzinomnachweis: Histologischer Typ nach WHO (insbesondere Unterscheidung Plattenepithel- versus Adenokarzinom, andere seltene Typen)
- Bei invasiven Adenokarzinomen: Differenzierungsgrad (Grading) nach aktueller WHO-Klassifikation
- Maximale Tiefe der Infiltration: pT1a (m1, m2, m3, m4) / pT1b (sm1, sm2, sm3) plus Infiltrationstiefe in µm (oder höhere pT-Kategorie)
- Lymphgefäß- und/oder Veneninvasion (L0 vs. L1, V0 vs. V1)

- Zusammenfassende Einschätzung des LK-Metastasierungsrisikos:  
Low risk vs. High risk-Resektionsränder bzgl. der Neoplasie (bei ER in toto zirkulärer und basaler Resektionsrand, bei „piecemeal“-ER basaler Resektionsrand, da hier der zirkuläre Resektionsrand in der Regel histopathologisch als Rx gewertet werden muss)

**Der histopathologische Befund an Operationsresektaten soll folgende Angaben enthalten:**

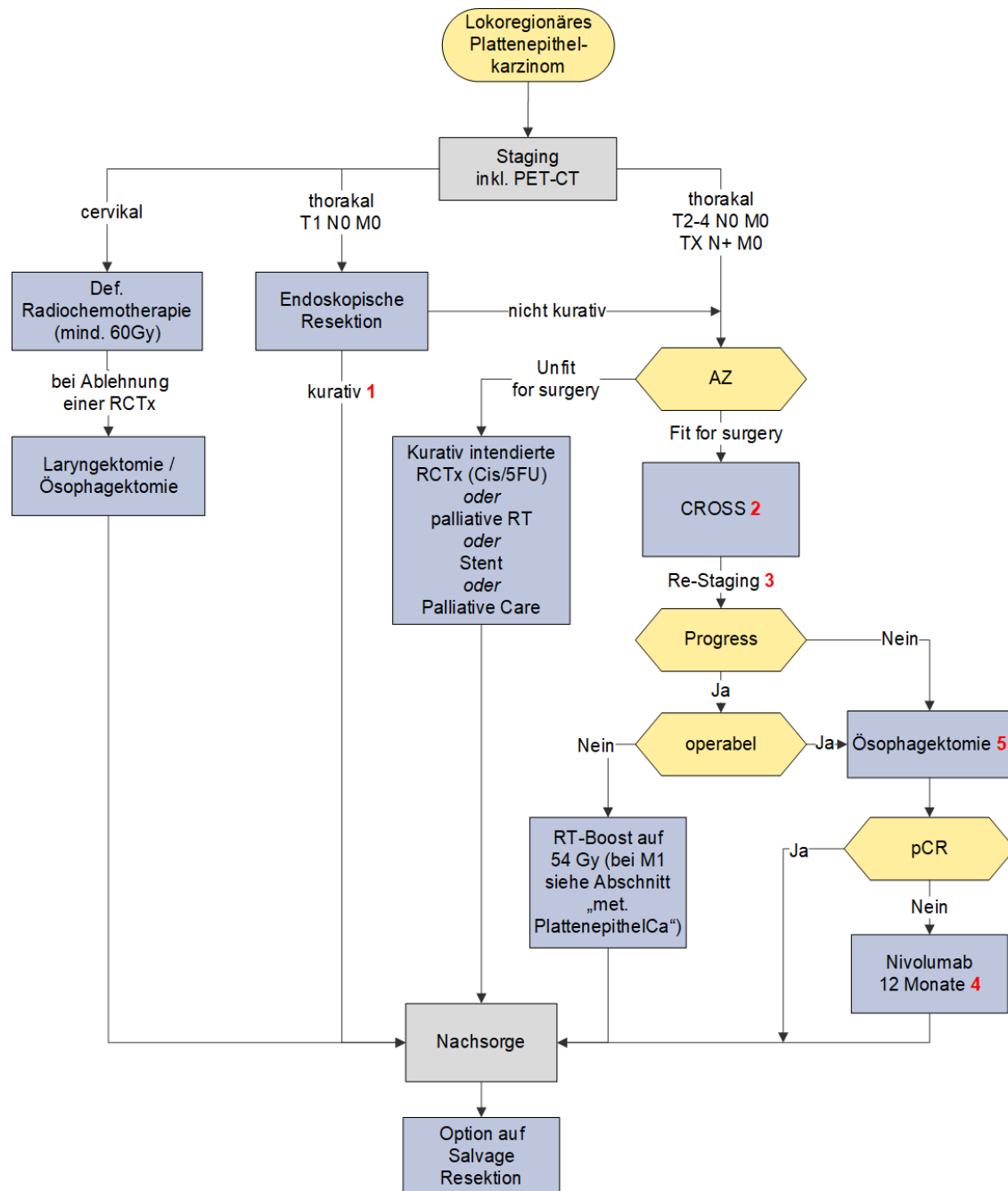
- Größe der neoplastischen Läsion (wenn möglich in 3 Dimensionen)
- Lokalisation des Tumorzentrums in Beziehung zum ösophagogastralen Übergang (ÖGÜ) und Angabe, ob der Tumor den ÖGÜ kreuzt (wenn möglich)
- Art der neoplastischen Läsion (LGD/LGIEN, HGD/HGIEN, Karzinom) – insbesondere, ob ein Karzinom vorliegt (bei HGD/HGIEN: Klassifikation als pTis nach UICC)
- Bei Karzinomnachweis: Histologischer Typ nach aktueller WHO-Klassifikation (insbesondere Unterscheidung Plattenepithel- versus Adenokarzinom, andere seltene Typen)
- Differenzierungsgrad (Grading)
- Maximale Tiefe der Infiltration (pT)
- Lymphgefäß- und/oder Veneninvasion (L0 vs. L1, V0 vs. V1)
- Resektionsränder: oral, aboral und zirkumferenziell: R0 vs. R1
- Status der regionären Lymphknoten nach aktueller UICC-Klassifikation (pN) und Angabe Zahl der befallenen und untersuchten Lymphknoten (.../...)Lymphknoten

## 2.6 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 mit obligatorischen Angaben im GS-Befund: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Höhe oberer Ösophagusphinkter in cm ab Zahnreihe</li> <li>○ Höhe oberer Tumorrand in cm ab Zahnreihe</li> <li>○ Höhe unterer Tumorrand in cm ab Zahnreihe</li> <li>○ AEG Klassifikation</li> <li>○ Adäquate Bilddokumentation</li> </ul>	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 (Assessment entsprechend der lokalen Vorgehensweise)	X	X
Tumorboardanforderung nur mit komplettem Staging	X	X
Diagnostische prätherapeutische Laparoskopie bei AEG II-III (cT3, cT4) zum Ausschluss einer Peritonealkarzinose	X	
<b>Präoperative Untersuchungen:</b>		
Coloskopie	X	
Ernährungsassessment, Diätberatung +/- PEG, <a href="#">SOP Supportivtherapie</a> bei Magen- und Ösophaguskarzinom beachten!	X	X

**3 Behandlungsplan**

**3.1 Lokoregionäres Plattenepithelkarzinom**



**1** kurativ bei: pT1a (m1-m2, NICHT: m3-m4), G1-2, L0, V0, R0

**2** Cross (Carbo/Tax + 41,4 Gy)

**3** Re-Staging:

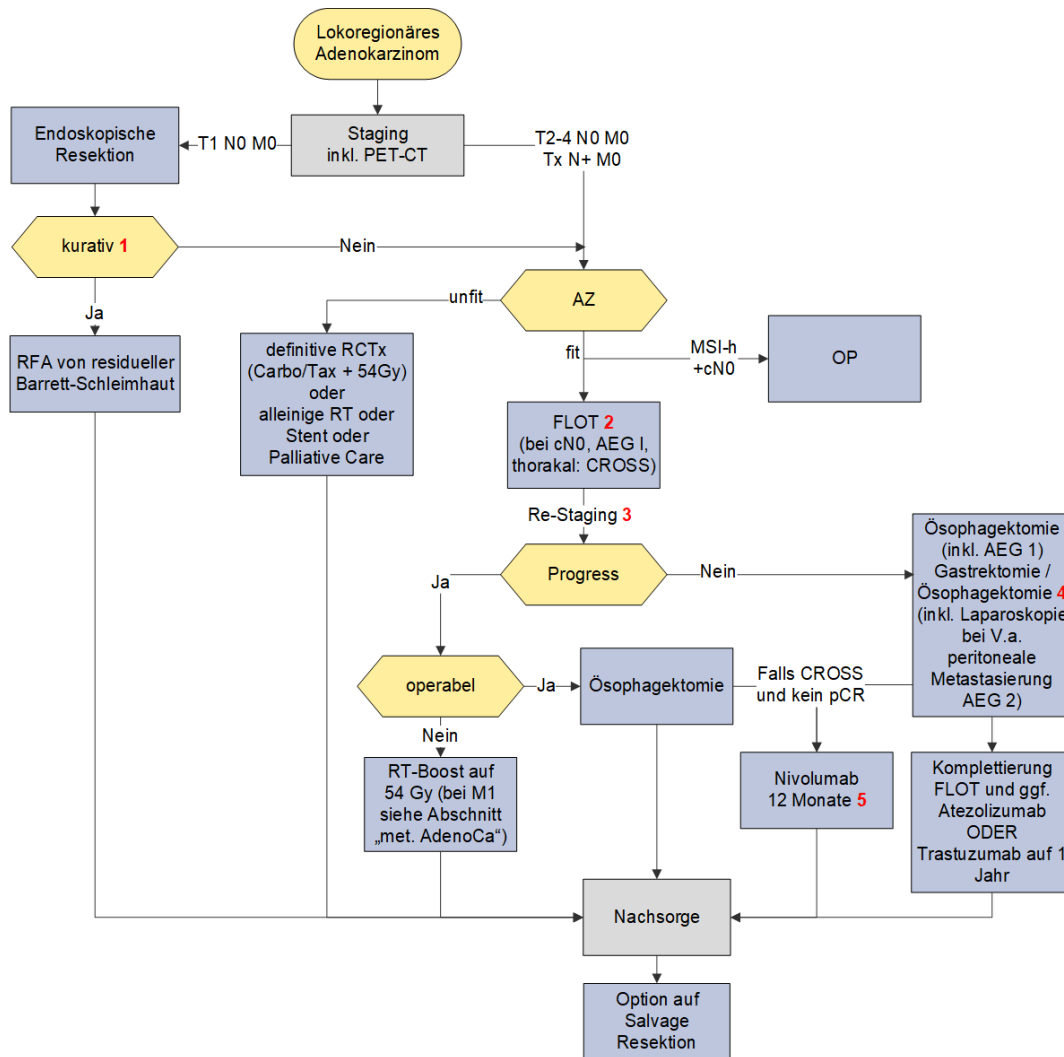
- CT Stamm in der 5. Woche der RCTx
- Chir. Konsil bzgl. Operabilität (UGI-Ambulanz !)
- Tumorboardvorstellung (von der Abteilung zu organisieren, an welcher die Chemotherapie erfolgt)

**4** siehe Checkmate 577 – Studie

**5** Ösophagektomie: wenn möglich total minimal-invasiv, im Idealfall robotisch.



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



#### 1 kurativ bei pT1a (m1-m4), G1-2, L0, V0, R0

Bei einer Submukosainvasion > 500 µm bei G1-G2, L0, V0 ist eine individuelle Entscheidung in Abwägung des Operationsrisikos vom Tumorboard festzulegen (siehe aktualisierte S-3 Leitlinie Ösophaguskarzinom Version 2.0 / europäische LL).

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)

Außer bei cN0, AEG I oder thorakaler Tumorlokalisation: dann CROSS

Diskussion im Tumorboard - FLOT+X: Her2neu: Trastuzumab + FLOT

CPS ≥ 10: Atezolizumab + FLOT

#### 3 Re-Staging:

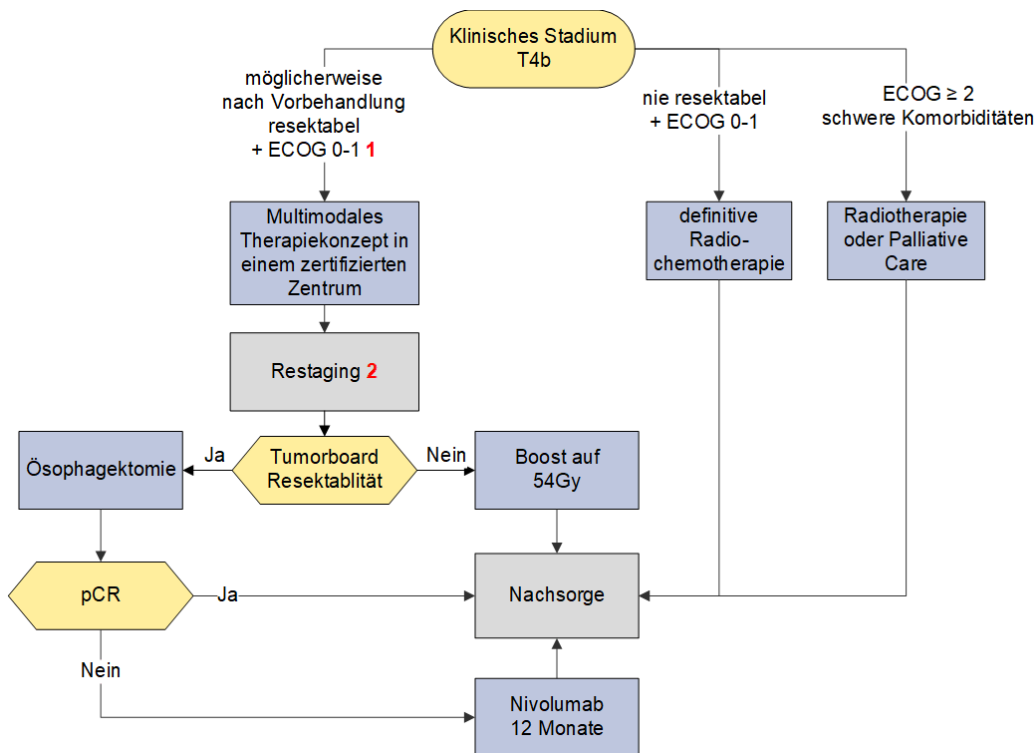
- CT Stamm in der 5. Woche der RCTx
- Chir. Konsil bzgl. Operabilität (UGI-Ambulanz !)
- Tumorboardvorstellung (von der Abteilung zu organisieren, an welcher die Chemotherapie erfolgt)

4 Beim Karzinom des gastroösophagealen Überganges Stadium AEG II ist als chirurgische Therapie neben der Ösophagektomie die transhiatal erweiterte Gastrektomie (wenn möglich minimal-invasiv) eine Alternative (Kai Lui et al. Ann Surg 2016;263:88–95), vor allem bei eingeschränkter Fitness bzw. eingeschränkter respiratorischer Leistung und wenn die Haupttumormasse Richtung Magen zieht.

Ösophagektomie: wenn möglich total minimal-invasiv, im Idealfall robotisch.

5 siehe Checkmate 577 – Studie.

### 3.3 Lokal fortgeschrittenes, primär nicht operables Ösophaguskarzinom T4b

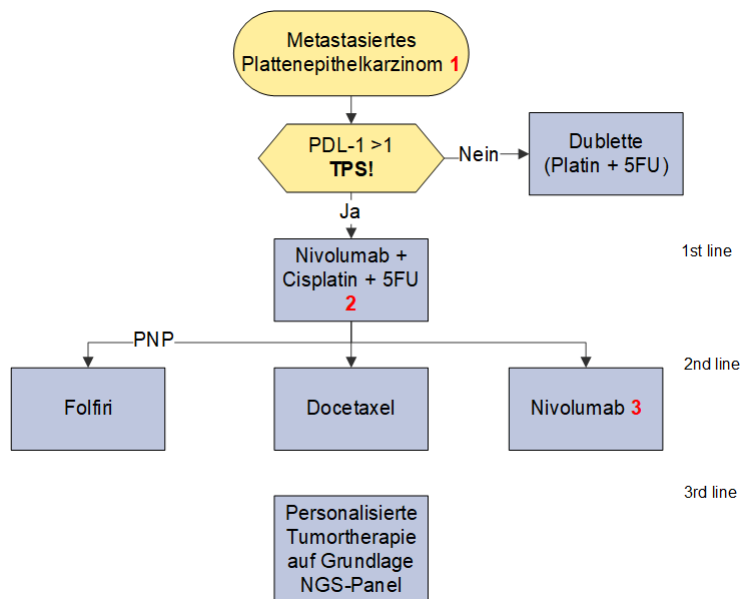


**1** Einschätzung soll interdisziplinär im Zentrum erfolgen (UGI-Ambulanz !)

**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** Siehe Checkmate 648

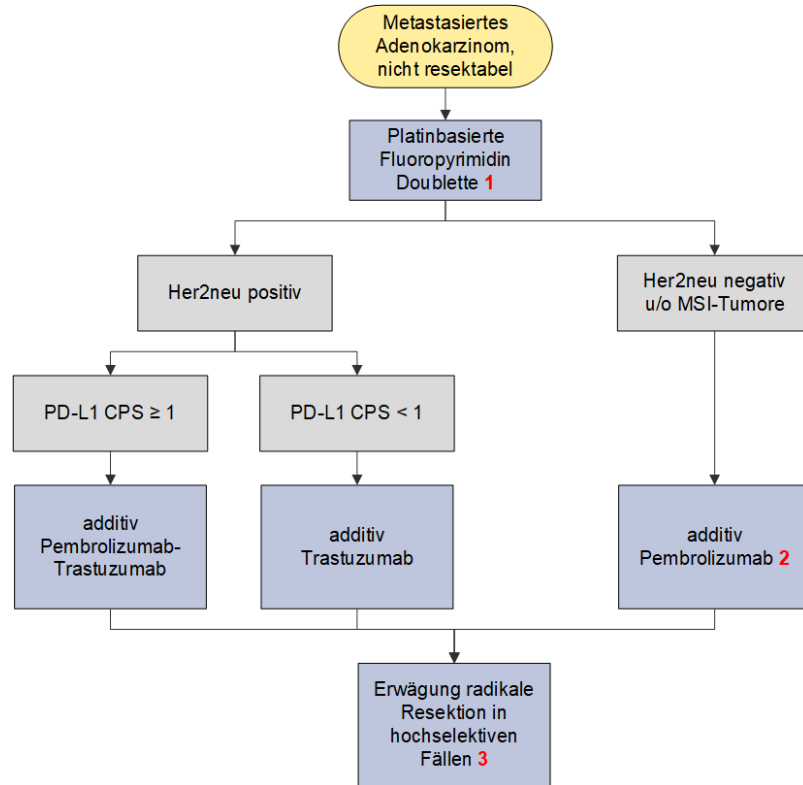
**2** Nivolumab/Ipilimumab (Nivo 3mg/kg Q2W, Ipi 1mg/Kg Q6W) wenn nicht chemoth. tauglich (z.B.: Niereninsuffizienz) oder comorbid oder kein schneller Response erforderlich

**3** Falls nicht CPI 1<sup>st</sup> line.

### 3.5 Metastasiertes Adenokarzinom (exkl. Oligometastasierung)

Adaptiert nach ESMO Gastric Cancer Living Guideline, v1.2 October 2023.

#### 3.5.1 Metastasiertes Adenokarzinom, 1st line

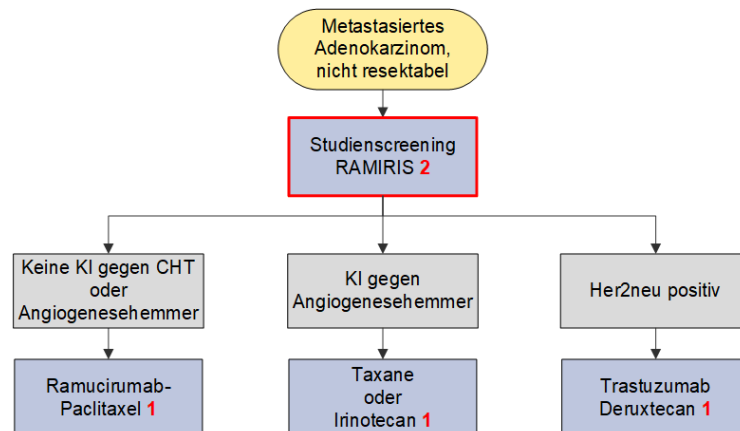


**1** Empfohlene platinbasierte Wirkstoffe sind Oxaliplatin und Cisplatin. Oxaliplatin ist bevorzugt, speziell bei älteren Patienten. Empfohlene Fluoropyrimidine sind 5-FU, Capecitabine oder orale S-1. Irinotecan-5-FU kann als Alternative für Patienten mit Platin-KI erwogen werden.

**2** Bei PD-L1 CPS  $\geq 5$  alternativ Nivolumab.

**3** Keine Empfehlung zur generellen Metastasenresektion; Erwägung bei Oligometastasierung und CHT-Response.

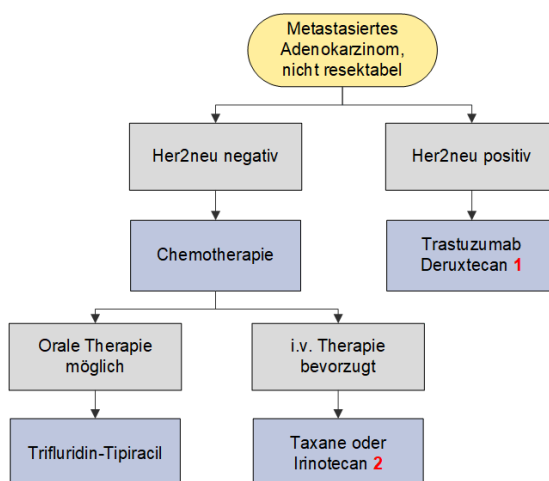
#### 3.5.2 Metastasiertes Adenokarzinom, 2nd line



**1** Wenn klinisch vertretbar erneute Re-Biopsie anstreben.

**2** Studie [RAMIRIS](#) (FOLFIRI vs. Ramucirumab plus Paclitaxel).

### 3.5.3 Metastasiertes Adenokarzinom, 3rd line



**1** Wenn nicht in 2nd line gegeben. Wenn klinisch vertretbar erneute Re-Biopsie anstreben.

**2** Wenn nicht in der vorangegangenen Therapie der metastasierten Erkrankung gegeben.

### 3.6 Oligometastasierung

In einer 2023 publizierten Arbeit von Kroese et al. im European Journal of Cancer wird das komplexe Thema der Oligometastasierung beim Ösophaguskarzinom detailliert betrachtet.

Nach Durchsicht der aktuellen Literatur entspricht dies derzeit wohl der besten verfügbaren medizinischen Evidenz, aus diesem Grund wird die Definition der OMD in der aktuellen Version der Leitlinie des Tumorzentrums OÖ adaptiert.

In der genannten Publikation wurden 65 Experten für Ösophaguskarzinome und Karzinome des gastroösophagealen Übergangs aus 16 europäischen Ländern eingeladen, an einer Erstellung eines Konsenses mitzuwirken. Eigens für diesen Zweck wurde das OMEC Projekt (OligoMetastatic Oesophago-gastric Cancer) geschaffen. Die Empfehlungen gelten prinzipiell sowohl für das Adeno- als auch für das Plattenepithelkarzinom.

Folgende Ergebnisse sind aus der Arbeit abzuleiten:

#### **Allgemeine Definition der OMD:**

**„consensus“ mit >75% Agreement der Experten:**

Metastasierung auf ein Organ beschränkt und maximal drei Metastasen vorliegend oder Metastasierung in einer extraregionalen Lymphknotenregion

#### **Organspezifische OMD:**

**„consensus“ mit >75% Agreement der Experten:**

- Leber:  
bilobär maximal zwei Lebermetastasen, unilobär maximal drei Lebermetastasen
- Lunge:  
unilateral maximal drei Lungenmetastasen
- Nebenniere:  
nur einseitige Metastasierung in die Nebenniere oder
- Weichteilgewebe/Knochen:  
maximal eine Metastase im Weichteilgewebe oder im Knochen

#### **Diagnostik**

Eine FDG PET/CT Untersuchung soll sowohl vor als auch nach einer systemischen Therapie, also vor einer etwaigen lokalen Behandlung, durchgeführt werden.

## Therapie

Bei synchroner OMD oder metachroner Oligometastasierung mit kurzem DFS (in der Arbeit von Kroese mit weniger als 2 Jahre angegeben) sollte die Behandlung mit einer Systemtherapie begonnen werden. Erst nach einem Restaging ist je nach Ansprechen eine Lokalthherapie im interdisziplinären TB zu evaluieren.

### **3.7 Konsensbasierte, chirurgische Empfehlungen der 2023 modifizierten S3-Leitlinie zur Behandlung des Ösophaguskarzinoms**

1. Die operative Therapie von Ösophagustumoren sollte in Kliniken mit mindestens 20 komplexen Ösophagusoperationen pro Jahr und Zentrum von in dieser Operation erfahrenen Chirurgen durchgeführt werden.
2. Vor geplanter Ösophagektomie soll eine Risikoanalyse wichtiger Organfunktionen des Patienten erfolgen. Bei funktioneller Inoperabilität trotz onkologischer Resektabilität sollen andere Therapieverfahren eingesetzt werden.
3. Das Ziel der chirurgischen Resektion beim Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom ist die vollständige Entfernung des Tumors (oral, aboral und in der Zirkumferenz) und der regionären Lymphknoten.
4. Bei Lokalisation des Tumors
  - im ösophagogastralen Übergang (AEG Typ III) sollte eine transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion ausgeführt werden.
  - im ösophagogastralen Übergang (AEG Typ II) kann eine transhiatal erweiterte Gastrektomie mit distaler Ösophagusresektion, eine rechts transthorakale subtotale Ösophagektomie und alternativ eine transhiatale abdomino-cervicale subtotale Ösophagektomie erfolgen. Eine ausgedehnte Infiltration der unteren Speiseröhre favorisiert dabei mehr die Ösophagektomie, eine ausgedehnte Infiltration des subcardialen Magens mehr die Gastrektomie. Bei langstreckigem Befall beider Organe kann eine totale Ösophagogastrektomie erforderlich sein.
  - im distalen (incl. AEG Typ I) und mittleren thorakalen Ösophagus sollte eine rechts transthorakale subtotale Ösophagektomie durchgeführt werden.
  - im oberen thorakalen Ösophagus sollte das Resektionsausmaß zur Wahrung des Sicherheitsabstandes nach oral evtl. bis nach cervical ausgedehnt werden.
  - im zervikalen Ösophagus soll die Indikation zum chirurgischen Vorgehen im Vergleich zur definitiven Radiochemotherapie unter eingehender Nutzen-/Risikoabwägung diskutiert werden (siehe hierzu auch Empfehlung 8.34). Als chirurgisches Verfahren kann entweder eine totale Ösophagektomie oder in geeigneten Fällen eine zervikale Ösophagusresektion über einen zervikalen Zugang mit oberer Sternotomie erfolgen.
5. Das Ausmaß der Lymphadenektomie richtet sich nach der Lokalisation des Primärtumors, wobei drei Felder (abdominal, thorakal und cervical) unterschieden werden. Die Zweifeld-Lymphadenektomie (abdominal, thorakal) stellt den Standard dar.
6. Nach transhiatal erweiterter Gastrektomie und distaler Ösophagusresektion sollte mit einer End-zu-Seit Ösophagojejunostomie Roux-Y rekonstruiert werden.  
Nach subtotaler Ösophagektomie sollte ein Magenhochzug mit hoch intrathorakaler Ösophagogastrostomie erfolgen, bei totaler Ösophagektomie mit cervical Anastomose. Bei nicht geeignetem Mageninterponat oder nach totaler Ösophagogastrektomie sollte eine Coloninterposition erfolgen.
7. Die Ösophagektomie und die Rekonstruktion des Ösophagus sollten minimal invasiv oder in Kombination mit offenen Verfahren (Hybrid-Technik) ausgeführt werden, wenn keine Kontraindikationen gegen diesen Zugang bestehen.

### 3.8 Erklärungen zu den Behandlungsalgorithmen

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

#### 3.8.1 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)

#### 3.8.2 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)  
Außer bei cN0, AEG I oder thorakaler Tumorlokalisation: dann CROSS
- **Plattenepithelkarzinom:**  
Standard: **CROSS** (CarboTax + 41,4 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

siehe [3.6 Oligometastasierungskonzept](#)

## 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, TM	Gastroskopie
Monat 3	X	X
Monat 6	X	X
Monat 9	X	X
Monat 12	X	X
Ab 1. Jahr jährlich	X	X

Nachsorge für 5 Jahre !

Tumormarker (nur wenn primär exprimiert):

- Plattenepithelkarzinom: SCC
- Adenokarzinom: CEA, CA72-4

## 5.2 Nachsorge nach definitiver Radio-Chemotherapie

Zeitpunkt	Anamnese, Status, TM	CT-Stamm + Gastroskopie
Monat 6	x	x
Monat 12	x	x
Monat 18	x	x
Monat 24	x	x
Monat 36	x	x
Monat 48	X	x
Monat 60	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)

Tumormarker (nur wenn primär exprimiert):

- Plattenepithelkarzinom: SCC
- Adenokarzinom: CEA, CA72-4

## 5.3 Nachsorge nach Ösophagusresektion

Zeitpunkt	Anamnese, Status, TM	CT-Stamm + Gastroskopie *
Monat 1	x	
Monat 3	x	
Monat 6	x	
Monat 9	x	
Monat 12	x	x
Monat 15	x	
Monat 18	x	
Monat 21	x	
Monat 24	x	x
Monat 30	x	
Monat 36	x	x
Monat 42	x	
Monat 48	x	x
Monat 54	x	
Monat 60	x	x

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

Tumormarker (nur wenn primär exprimiert):

- Plattenepithelkarzinom: SCC
- Adenokarzinom: CEA, CA72-4

#### 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

ESMO Gastric Cancer Living [Guideline](#), v1.2 October 2023. Ann Oncol 2022;33(10):1005-1020.

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.

Sun JM 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* Volume 398, ISSUE 10302, P759-771, August 28, 2021.

Kelly RJ, Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer; *N Engl J Med* 2021; 384:1191-1203.

Janjigian YY et al., First-line nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy alone for advanced gastric, gastro-oesophageal junction, and oesophageal adenocarcinoma (CheckMate 649): a randomised, open-label, phase 3 trial; *Lancet*. 2021 Jul 3;398(10294):27-40. doi: 10.1016/S0140-6736(21)00797-2.

Janjigian YY et al., The KEYNOTE-811 trial of dual PD-1 and HER2 blockade in HER2-positive gastric cancer; *Nature* volume 600, pages 727–730 (2021)

Shitara k et al., Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Gastric Cancer; *N Engl J Med* 2020; 382:2419-2430.

Hall PS et al., Efficacy of Reduced-Intensity Chemotherapy With Oxaliplatin and Capecitabine on Quality of Life and Cancer Control Among Older and Frail Patients With Advanced Gastroesophageal Cancer: The GO2 Phase 3 Randomized Clinical Trial; *JAMA Oncol*. 2021;7(6):869-877.

Chau I, Doki Y, Ajani JA, et al: Nivolumab plus ipilimumab or nivolumab plus chemotherapy versus chemotherapy as first-line treatment for advanced esophageal squamous cell carcinoma: First results of the CheckMate 648 study. 2021 ASCO Annual Meeting. Abstract 4001. Presented June 5, 2021.

Janjigian YY et al., Nivolumab (NIVO) plus chemotherapy (Chemo) or ipilimumab (IPI) vs chemo as first-line (1L) treatment for advanced gastric cancer/gastroesophageal junction cancer/esophageal

adenocarcinoma (GC/GEJC/EAC): CheckMate 649 study; Annals of Oncology (2021) 32 (suppl\_5): S1283-S1346. 10.1016/annonc/annonc741.

Al-Batran et al., Final results and subgroup analysis of the PETRARCA randomized phase II AIO trial: Perioperative trastuzumab and pertuzumab in combination with FLOT versus FLOT alone for HER2 positive resectable esophagogastric adenocarcinoma, ASCO/ESMO 2020.

Al-Batran et al., Perioperative FLOT plus ramucirumab versus FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma. Updated results and subgroup analyses of the randomized phase II/III trial RAMSES/FLOT7 of the German AIO and Italian GOIM, ASCO/ESMO 2020.

Al-Batran et al., 1429P - Pathological regression in patients with microsatellite instability (MSI) receiving perioperative atezolizumab in combination with FLOT vs. FLOT alone for resectable esophagogastric adenocarcinoma: Results from the DANTE trial of the German Gastric Group at the AIO and SAKK, 1429P ESMO 2021.

Shitara et al., Nivolumab plus chemotherapy or ipilimumab in gastro-oesophageal cancer, Nature 2022; <https://doi.org/10.1038/s41586-022-04508-4>.

Kroese TE et al., Definition, diagnosis and treatment of oligometastatic oesophagogastric cancer: A Delphi consensus study in Europe, European Journal of Cancer 185 (2023) 28-39.

#### Anhang: Studienblatt

RAMIRIS: Wirksamkeit von Ramucirumab plus FOLFIRI vs. Ramucirumab plus Paclitaxel bei Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs, welche auf eine Erstlinientherapie progredient sind – eine randomisierte Phase II-Studie der AIO.

Studienzentrum OKL BHS, PD Dr. Holger Rumpold

#### Anhang: Wirtschaftliche Analyse (optional)