

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

Version 4.0 – Dezember 2023
AWMF-Registernummer: 021-023OL

Leitlinie (Kurzversion)

**Das ist neu!
Das hat sich geändert!**

Wesentliche Neuerungen

Wesentliche Neuerungen durch die Aktualisierung der Leitlinie (Version 4)

Im Rahmen der Aktualisierung wurden alle Empfehlungen auf Aktualität geprüft. Hierzu erfolgte eine systematische Recherche für priorisierte Themen sowie eine Befragung der beteiligten Fachexperten. Folgende wesentliche Änderungen ergeben sich beim Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom des Ösophagus zur S3-Leitlinie von 2022:

Operative Therapie ([Kapitel 8.3](#)):

Die Empfehlung zur Resektion von Fernmetastasen (Empfehlung 8.14) wurde präzisiert. Demnach soll bei präoperativem Nachweis von Fernmetastasen keine Operation mehr erfolgen.

Nachsorge ([Kapitel 8.4.10](#)):

Die Empfehlung 8.41 zur Nachsorge von Patient:innen nach potentiell kurativer Behandlung wurde von einer rein symptomorientierten Nachsorge zu einer strukturierten Nachsorge geändert, sofern sich bei diesen Patient:innen daraus weitere Therapieentscheidungen ableiten lassen.

Systemtherapie ([Kapitel 9](#)):

Neu aufgenommen wurde Empfehlung 9.5 zur Erstlinientherapie des fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinoms: Bei negativen Her-2 Status und Nachweis von PD-L1 soll nun eine platinbasierte Chemotherapie zusammen mit einem Checkpoint-Inhibitor durchgeführt werden (siehe [Kapitel 9.2](#)).

Analog wurde in Empfehlung 9.9 für Patient:innen mit fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom und PD-L1 Nachweis eine platinbasierte Chemotherapie zusammen mit einem Checkpoint-Inhibitor empfohlen. Alternativ kann in diesen Fällen auch eine Kombination von 2 Checkpoint-Inhibitoren (Nivolumab/Ipilimumab) eingesetzt werden (Empfehlung 9.10), [Kapitel 9.3](#).

Aufgrund der generell hohen Wirksamkeit von Checkpoint-Inhibitoren bei Tumoren mit MSI-high und/oder dMMR-Status wurden nun auch mit der Empfehlung 9.12 eine Testung von MSI/MMR-Status und ggf. Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren nach Versagen der Erstlinie formuliert. Eine Zulassung für den Einsatz dieser Therapeutika in dieser Indikation war jedoch zum Zeitpunkt der Leitlinienerstellung noch nicht erfolgt ([Kapitel 9.4](#)).

Eine detaillierte Übersicht der Änderungen befindet sich [Kapitel 14.3](#).

Inhalt

Wesentliche Neuerungen	2
1 Informationen zu dieser Leitlinie.....	7
1.1 Herausgeber	7
1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)	7
1.3 Finanzierung der Leitlinie	7
1.4 Kontakt.....	7
1.5 Zitierweise	7
1.6 Besonderer Hinweis	8
1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie	8
1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie	9
1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe	10
1.9.1 Koordination.....	10
1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	10
1.10 Abkürzungsverzeichnis	11
2 Einführung	16
2.1 Geltungsbereich und Zweck.....	16
2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung	16
2.1.2 Adressaten	17
2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren	17
2.2 Grundlagen der Methodik.....	17
2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte.....	17
3 Patienteninformation und Aufklärung.....	20
3.1 Informationsmaterial	20
3.2 Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation	20
3.3 Therapieaufklärungsgespräch.....	21
4 Risikofaktoren	22

4.1	Rauchen.....	22
4.2	Alkohol	22
4.3	Übergewicht.....	22
4.4	Weitere Risikofaktoren.....	23
5	Prävention	24
6	Primärdiagnostik und Staging inklusive Pathologie	25
6.1	Primärdiagnostik	25
6.2	Erweiterte Diagnostik	25
6.3	Staging des Ösophaguskarzinoms	26
6.4	Diagnostische Laparoskopie und Thorakoskopie (Staging)	30
6.5	Pathologie.....	30
7	Ernährungsmedizinische Versorgung	39
8	Kurativ intendierte Therapie	40
8.1	Allgemeine Therapieentscheidung	40
8.2	Endoskopische Therapie.....	40
8.2.1	Endoskopische Resektion (ER) und lokal ablativ Verfahren	41
8.2.2	Vorgehen bei Lokalrezidiven nach endoskopischer Therapie	41
8.2.3	Nachsorge nach endoskopischer Therapie.....	42
8.3	Chirurgische Therapie	42
8.3.1	Hospitalvolumen.....	42
8.3.2	Präoperative Risikoanalyse	42
8.3.3	Chirurgische Technik	42
8.3.4	Vorgehen bei Oligometastasierung.....	46
8.3.5	Perioperative Ernährung	46
8.3.6	Vorgehen bei R1 /R2 Resektion.....	47
8.3.7	Vorgehen bei Lokalrezidiv nach Operation.....	49
8.4	Multimodale Therapiekonzepte.....	50
8.4.1	Präoperative Radiotherapie	50
8.4.2	Präoperative Radiochemotherapie und perioperative Chemotherapie	50
8.4.3	Restaging nach präoperativer multimodaler Therapie	52

8.4.4	Responseprädiktion	52
8.4.5	Indikation zur definitiven Radiochemotherapie.	52
8.4.6	Vorgehen bei Tumorpersistenz/Lokalrezidiv nach Radiochemotherapie	54
8.4.7	Stellenwert von gezielten Therapien (targeted therapy) im präoperativen Konzept.....	54
8.4.8	Stellenwert der postoperativen adjuvanten Radiotherapie oder Radiochemotherapie	54
8.4.9	Stellenwert der adjuvanten Immuntherapie.....	55
8.4.10	Nachsorge und Rehabilitation	55
9	Palliativtherapie	57
9.1	Palliative Systemtherapie: Allgemein	57
9.2	Palliative Erstlinientherapie: Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs	57
9.3	Palliative Erstlinientherapie: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus	59
9.4	Palliative Systemtherapie: Zweit- und Drittlinientherapie	60
9.5	Palliative Radio(chemo)therapie	61
9.6	Palliative Brachytherapie	61
9.7	Endoskopische Stentapplikation	62
9.8	Stellenwert der intraluminalen lokalen Therapie	62
10	Psychoonkologie.....	63
11	Palliativversorgung	65
12	Qualitätsindikatoren	66
13	Forschungsfragen	77
14	Anhang	81
14.1	Zusammensetzung der Leitliniengruppe	81
14.1.1	Koordination.....	81
14.1.2	Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen.....	81
14.1.3	Arbeitsgruppen.....	83
14.1.4	Patientenbeteiligung	84
14.2	Grundlagen der Methodik	84
14.2.1	Schema der Evidenzgraduierung	84

14.2.2	Schema der Empfehlungsgraduierung	88
14.2.3	Statements	89
14.2.4	Expertenkonsens (EK)	90
14.3	Übersicht der Änderungen in Version 4.....	91
15	Abbildungsverzeichnis	96
16	Tabellenverzeichnis	97
17	Literaturverzeichnis	98

1 Informationen zu dieser Leitlinie

1.1 Herausgeber

Leitlinienprogramm Onkologie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V. (AWMF), Deutschen Krebsgesellschaft e. V. (DKG) und der Stiftung Deutsche Krebshilfe (DKH).

1.2 Federführende Fachgesellschaft(en)



1.3 Finanzierung der Leitlinie

Diese Leitlinie wurde von der Deutschen Krebshilfe im Rahmen des Leitlinienprogramms Onkologie gefördert.

1.4 Kontakt

Office Leitlinienprogramm Onkologie
c/o Deutsche Krebsgesellschaft e. V.
Kuno-Fischer-Straße 8
14057 Berlin

leitlinienprogramm@krebsgesellschaft.de
www.leitlinienprogramm-onkologie.de

1.5 Zitierweise

Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft, Deutsche Krebshilfe, AWMF): Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus, Kurzversion 4.0, 2023, AWMF-Registernummer: 021-023OL
<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>;
Zugriff am [tt.mm.jjjj]

1.6 Besonderer Hinweis

Die Medizin unterliegt einem fortwährenden Entwicklungsprozess, sodass alle Angaben, insbesondere zu diagnostischen und therapeutischen Verfahren, immer nur dem Wissensstand zur Zeit der Drucklegung der Leitlinie entsprechen können. Hinsichtlich der angegebenen Empfehlungen zur Therapie und der Auswahl sowie Dosierung von Medikamenten wurde die größtmögliche Sorgfalt beachtet. Gleichwohl werden die Benutzer aufgefordert, die Beipackzettel und Fachinformationen der Hersteller zur Kontrolle heranzuziehen und im Zweifelsfall einen Spezialisten zu konsultieren. Fragliche Unstimmigkeiten sollen bitte im allgemeinen Interesse der OL-Redaktion mitgeteilt werden.

Der Benutzer selbst bleibt verantwortlich für jede diagnostische und therapeutische Applikation, Medikation und Dosierung.

In dieser Leitlinie sind eingetragene Warenzeichen (geschützte Warennamen) nicht besonders kenntlich gemacht. Es kann also aus dem Fehlen eines entsprechenden Hinweises nicht geschlossen werden, dass es sich um einen freien Warennamen handelt.

Das Werk ist in allen seinen Teilen urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der Bestimmung des Urhebergesetzes ist ohne schriftliche Zustimmung der OL-Redaktion unzulässig und strafbar. Kein Teil des Werkes darf in irgendeiner Form ohne schriftliche Genehmigung der OL-Redaktion reproduziert werden. Dies gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung, Nutzung und Verwertung in elektronischen Systemen, Intranets und dem Internet.

Gender-Disclaimer

Ausschließlich zum Zweck der besseren Lesbarkeit wird auf die geschlechtsspezifische Schreibweise verzichtet. Alle personenbezogenen Bezeichnungen in diesem Dokument sind somit geschlechtsneutral zu verstehen.

1.7 Ziele des Leitlinienprogramms Onkologie

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., die Deutsche Krebsgesellschaft e. V. und die Stiftung Deutsche Krebshilfe haben sich mit dem Leitlinienprogramm Onkologie (OL) das Ziel gesetzt, gemeinsam die Entwicklung und Fortschreibung und den Einsatz wissenschaftlich begründeter und praktikabler Leitlinien in der Onkologie zu fördern und zu unterstützen. Die Basis dieses Programms beruht auf den medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnissen der Fachgesellschaften und der DKG, dem Konsens der medizinischen Fachexperten, Anwender und Patienten sowie auf dem Regelwerk für die Leitlinienerstellung der AWMF und der fachlichen Unterstützung und Finanzierung durch die Deutsche Krebshilfe. Um den aktuellen Stand des medizinischen Wissens abzubilden und den medizinischen Fortschritt zu berücksichtigen, müssen Leitlinien regelmäßig überprüft und fortgeschrieben werden. Die Anwendung des AWMF-Regelwerks soll hierbei Grundlage zur Entwicklung qualitativ hochwertiger onkologischer Leitlinien sein. Da Leitlinien ein wichtiges Instrument der Qualitätssicherung und des Qualitätsmanagements in der Onkologie darstellen, sollten sie gezielt und nachhaltig in den Versorgungsalltag eingebracht werden. So sind aktive Implementierungsmaßnahmen und auch Evaluationsprogramme ein wichtiger

Bestandteil der Förderung des Leitlinienprogramms Onkologie. Ziel des Programms ist es, in Deutschland professionelle und mittelfristig finanziell gesicherte Voraussetzungen für die Entwicklung und Bereitstellung hochwertiger Leitlinien zu schaffen. Denn diese hochwertigen Leitlinien dienen nicht nur dem strukturierten Wissenstransfer, sondern können auch in der Gestaltung der Strukturen des Gesundheitssystems ihren Platz finden. Zu erwähnen sind hier evidenzbasierte Leitlinien als Grundlage zum Erstellen und Aktualisieren von Disease-Management-Programmen oder die Verwendung von aus Leitlinien extrahierten Qualitätsindikatoren im Rahmen der Zertifizierung von Organumorzentren.

1.8 Weitere Dokumente zu dieser Leitlinie

Bei diesem Dokument handelt es sich um die Kurzversion der S3-Leitlinie „Diagnostik und Therapie der Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome des Ösophagus“. Neben der Kurzversion gibt es folgende ergänzende Dokumente zu dieser Leitlinie:

- Langversion der Leitlinie
- Laienversion (Patientenleitlinie)
- Leitlinienreport zur Aktualisierung der Leitlinie
- Evidenzbericht zu den Aktualisierungsrecherchen

Diese Leitlinie und alle Zusatzdokumente sind über die folgenden Seiten zugänglich.

- Leitlinienprogramm Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>)
- AWMF (<https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/021-023OL>)
- Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) (<https://www.dgvs.de>)
- Guidelines International Network (www.g-i-n.net)

Dokumente zu den Vorgängerversionen der Leitlinie sind im Leitlinienarchiv unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/> abrufbar.

Die Leitlinie ist außerdem in der App des Leitlinienprogramms Onkologie enthalten. Weitere Informationen unter: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/app/>



iOS App



Android App



1.9 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

1.9.1 Koordination

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. med. Matthias P. A. Ebert
II. Medizinische Klinik (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie,
Ernährungsmedizin)
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Prof. Dr. med. Rainer Porschen
Gastroenterologische Praxis am
Kreiskrankenhaus Osterholz
Am Krankenhaus 4
27711 Osterholz-Scharmbeck

Leitlinienmanagement

Dipl.-Troph. Lars Klug Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

1.9.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

In [Tabelle 13](#) sind die an der Leitlinienerstellung beteiligten medizinischen
Fachgesellschaften und sonstigen Organisationen, deren mandatierte Vertreter /innen
sowie beteiligte Patientenvertreterinnen und methodische Berater/innen aufgeführt.

Weiterführende Informationen zu den Funktionen der einzelnen Personen und der
Zusammensetzung der Arbeitsgruppen können der Langversion der Leitlinie
entnommen werden.

1.10 Abkürzungsverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
4-QPE's	4-Quadranten Probeexzisionen
Abd.	Abdominal
AC	Adenokarzinom
AEG-Tumoren	Karzinome des gastroösophagealen Übergangs
AG	Arbeitsgruppe
AI	Autofluorescence Imaging
APC	Argon Plasma Coagulation
ASS	Acetylsalicylsäure
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AWMF-IMWi	AWMF-Institut für Medizinisches Wissensmanagement
BMI	Körpermasseindex
BÖ	Barret Ösophagus
Cerv.	cervical
CEUS	Kontrastverstärkte Sonographie
CGS	Clinical Guideline Services
CI	Konfidenzintervall
CPS	kombinierter positiver Score
CR	Komplette Remission
CRT	Chemoradiotherapie
CT	Computertomographie
CTV	klinische Zielvolumen
DELBI	Deutsches Leitlinienbewertungsinstrument
DKG	Deutsche Krebsgesellschaft e.V.

Abkürzung	Erläuterung
DN	de novo
EBUS	Endobronchialer Ultraschall
EK	Expertenkonsens
EMA	European Medicine Agency
EMR	Endoskopische Mukosaresektion
ER	endoskopische Resektion
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery
ESD	Endoskopische Submukosa-Dissektion
EUS	Endoskopischer Ultraschall
FDG-PET	18F-Fluordeoxyglukose-Positronenemissionstomographie
FICE	Fujinon intelligent chromoendoscopy
FISH	Floureszenz-in-situ Hybridisierung
FKJ	Feinnadelkatheter-Jejunostomie
FNP	Feinnadel-Biopsie
GCP	Good Clinical Practice
GIN	Guidelines International Network
GIST	Gastrointestinaler Stromatutmor
Gy	Gray
HDTV	high-resolution endoscopy
HER2	Human Epidermal Growth Factor Receptor Typ 2
HGD	Hochgradige Dysplasie
HGIEN	Hochgradige intraepitheliale Neoplasie
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
HR	Hazard ratio

Abkürzung	Erläuterung
HTA	Health Technology Assessment
IEN	Intraepitheliale Neoplasie
IHC	Immunhistochemie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
LA	Leitlinienadaption
LGD	Niedriggradige Dysplasie
LGIE	Niedriggradige intraepitheliale Neoplasie
LITT	Laser-induzierte Thermotherapie
LoE	Level of Evidence
MDCT	Multi-detector Computed Tomography
MDK	Medizinischer Dienst der Krankenversicherung
MIC	Minimal invasive Chirurgie
MRT	Magnetresonanztomographie
NBI	Narrow-Band Imaging
NCCN	National Comprehensive Cancer Network
NGC	National Guideline Clearinghouse (USA)
NHMRC	National Health and Medical Research Council
NHS	National Health Service
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRS	Nutritional Risiko Score
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
NZGG	New Zealand Guidelines Group
ÖGD	Ösophagogastrroduodenoskopie
ÖGJ	Ösophagogastrale Junktion

Abkürzung	Erläuterung
ÖGÜ	Ösophagogastralers Übergang
OL	Leitlinienprogramm Onkologie
OP	Operation
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
OR	Quotenverhältnis (Odds-Ratio)
PDT	Photodynamische Therapie
PEG	Perkutane Endoskopische Gastrostomie
PET/CT	Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie
PICO	Population, Intervention, Comparison, Outcome
QoL	Lebensqualität (Quality of Life)
RCT	Randomisierte klinische Studien
RFA	Radiofrequenzablation
RÖ	Röntgen
ROC	Receiver Operating Characteristic
RR	Relatives Risiko
RT	radiotherapy = Radiotherapie
SCC	squamous cell carcinoma
SEMS	Selbstexpandierende Metallgitterstents
SGB	Sozialgesetzbuch
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
SIR	Standardisierte Inzidenzrate
SIR	standardized incidence ratio (dt.: standardisiertes Inzidenzverhältnis)
SIRT	selektive interne Radiotherapie
SOP	Standard operating procedure

Abkürzung	Erläuterung
SR	Systematischer Review
TACE	Transarterielle Chemoembolisation
TNM	TNM-Klassifikation
TRG	Tumorregressionsgrad
UICC	UICC (Union internationale contre le cancer)-Klassifikation
US	Ultraschall
WHO	World Health Organization (Welt-Gesundheitsorganisation)
WLE	Weißlicht Endoskopie

2 Einführung

2.1 Geltungsbereich und Zweck

2.1.1 Zielsetzung und Fragestellung

Beim Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom) werden zwei verschiedene Gewebetypen, das Adenokarzinom und das Plattenepithelkarzinom unterschieden. 2020 sollen nach der Prognose des Robert-Koch-Instituts in Deutschland 6.100 Männer und 1.800 Frauen neu an Speiseröhrenkrebs erkranken – also eine steigende Tendenz. Dies entspricht einem Anteil von 3,5 % bei Männern und 1,2 % bei Frauen an allen bösartigen Neubildungen. Das Ösophaguskarzinom zählt zu den Tumorarten mit einer sehr schlechten Prognose: die relative 5-Jahres Überlebensrate liegt bei 22-24% [\[1\]](#).

Die Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms stellt mehr noch als bei anderen Tumorentitäten hohe Anforderungen an die beteiligten Fachdisziplinen. Dies ist auf der einen Seite durch die enge Nachbarschaft der Speiseröhre zum Bronchialsystem und zur Lunge bedingt – eine Tatsache, die erhebliche technische Anforderungen an das operative und therapeutische Vorgehen stellt. Deshalb ist ein hoher Grad an Interdisziplinarität erforderlich, um die Patienten nach subtiler Diagnostik einer stadiengerechten Therapie zuzuführen. Dies beinhaltet besonders die Entscheidung, welche Patienten alleine durch eine Operation, welche Patienten durch eine Kombination einer neoadjuvanten präoperativen Radiochemotherapie plus Operation oder welche sogar durch eine alleinige Radiochemotherapie behandelt werden sollen. Zudem sind neue diagnostische Verfahren (z. B. PET-CT) in die Stufendiagnostik des Ösophaguskarzinoms eingeführt worden, deren Stellenwert noch nicht eindeutig definiert und festgelegt worden ist.

Auf der anderen Seite ist die Therapie des Ösophaguskarzinoms – besonders bei den Plattenepithelkarzinomen – durch die Tatsache erschwert, dass durch den häufig begleitenden Alkohol- und Tabakkonsum Begleiterkrankungen vorliegen, die die Möglichkeiten einer einzuschlagenden Therapie erheblich beeinflussen.

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

2.1.2 Adressaten

In der Leitlinie „Ösophaguskarzinom“ wird das gesamte Spektrum der Prävention, Diagnostik und Therapie des Ösophaguskarzinoms behandelt. Sie richtet sich an Ärzte für Innere Medizin, Gastroenterologie, Hämatologie und Onkologie, Chirurgie, Radiologie, Strahlentherapie, Pathologie, Nuklearmedizin, und Palliativmedizin.

Die Leitlinie soll darüber hinaus Ärzten der Allgemeinmedizin sowie onkologisch tätigen Fachkräften und Berufsgruppen, die an der Versorgung von Patienten mit Ösophaguskarzinom beteiligt sind, sowie Organisationen der Patientenberatung, Selbsthilfegruppen sowie Entscheidungs- und Kostenträger im Gesundheitswesen zur Information dienen.

Der Ansatz der Leitlinie ist interdisziplinär und sektorenübergreifend, da sowohl stationäre/teilstationäre als auch ambulante Versorgungsstrukturen eingeschlossen werden.

2.1.3 Gültigkeitsdauer und Aktualisierungsverfahren

Die S3-Leitlinie in der Version 4 ist bis zur nächsten Aktualisierung gültig, maximal aber 5 Jahre. Es ist vorgesehen, die Inhalte der Leitlinie regelhaft auf Basis aktueller Studiendaten und neuer Publikationen sowie Rückmeldungen aus der Leitliniengruppe zu prüfen und gegebenenfalls zu aktualisieren. Hierzu wird regelmäßig eine systematische Literaturrecherche und Evidenzbeurteilung durchgeführt.

Kommentare und Hinweise für den Aktualisierungsprozess sind ausdrücklich erwünscht und können an: oesophaguskarzinom@leitlinienprogramm-onkologie.de adressiert werden.

2.2 Grundlagen der Methodik

Die detaillierte methodische Vorgehensweise bei der Erstellung der Leitlinie ist im Leitlinienreport und im Evidenzbericht dargelegt. Diese Dokumente sind im Internet z. B. auf den Seiten des Leitlinienprogramms Onkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/analkarzinom/>) und den Seiten der AWMF (<http://www.awmf.org/>) frei verfügbar.

Die in den Empfehlungskästen aufgeführten Angaben zur Empfehlungsgraduierung (Empfehlungsgrad) sowie weitere methodische Erläuterungen sind in dargelegt.

2.2.1 Unabhängigkeit und Darlegung möglicher Interessenkonflikte

Die Deutsche Krebshilfe stellte über das Leitlinienprogramm Onkologie (OL) finanzielle Mittel für die Erstellung und die anschließenden Aktualisierungen zur Verfügung. Für die Erstellung der Version 4 wurden die Mittel eingesetzt für Büromaterial, Literaturbeschaffung/Evidenzbeurteilungen, Treffen der Steuergruppe und Leitliniengruppe inklusive unabhängige Moderation, das Leitlinienssekretariat sowie für externe Auftragnehmer für die Unterstützung bei der Aktualisierung der Qualitätsindikatoren und der Patientenleitlinie.

Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Die Leitliniengruppenteilnehmer arbeiteten ehrenamtlich.

Die Erarbeitung der Leitlinie erfolgte in redaktioneller Unabhängigkeit von der finanzierenden Organisation. Die Leitliniengruppenteilnehmer arbeiteten ehrenamtlich.

Die Leitliniengruppenmitglieder legten während des Leitlinienprozesses vor den formalen Abstimmungen der Empfehlungen eine schriftliche Erklärung zu Interessen anhand des digitalen AWMF-Formblattes Stand 23.05.2018 (siehe Leitlinienreport) vor. Sowohl die medizinisch als auch die methodisch an der Leitlinienerstellung Expert*innen waren aufgefordert, Ihre Interessenerklärung im CGS-Leitlinienportal zu hinterlegen. Die offengelegten Interessen sind im Leitlinienreport aufgeführt.

Für die Organisation der Aktualisierung war zusammen mit dem Koordinator eine interdisziplinär zusammengesetzte Steuergruppe aus Klinikern und Methodikern verantwortlich. In dieser wurden alle Schritte der Aktualisierung besprochen. Die Bewertung der Interessenkonflikte wurde in gleicher Weise vorgenommen, wie für die Version 3.0. Folgendes Procedere zur Bewertung von und zum Umgang mit den offengelegten Interessen wurde vereinbart:

1. Bei positiven Angaben in den Rubriken: Berater- bzw. Gutachtertätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung oder Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft oder Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsberechtigten eines Unternehmens erfolgte eine Bewertung in gering, moderat und hoch.
2. Angaben der Rubriken Vortrags- und Schulungstätigkeit bzw. Wissenschaftlicher Schwerpunkt/Studien wurden in dieser Gruppe grundsätzlich als gering bewertet.
3. Bei Vorliegen eines geringen Interessenkonflikts wurden aufgrund der vorhandenen protektiven Faktoren (unabhängige Evidenzsuche- und Bewertung, formales Konsensverfahren, Einbeziehen aller relevanten Stakeholder) keine weitere Maßnahme als erforderlich erachtet.
4. Bei Vorliegen eines moderaten Interessenkonflikts - angenommen bei Berater-/Gutachtertätigkeit oder Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat/advisory board) erfolgte eine Doppelabstimmung, um sicherzustellen, dass die Abstimmungen nicht durch Personen mit moderaten Interessenkonflikten verzerrt sind.
5. Wenn aufgrund der offengelegten Sachverhalte ein Interessenkonflikt von hoher Relevanz (angenommen bei Eigentümerinteressen durch Patente oder Aktienbesitz) angenommen werden musste, sollte diese Personen nicht an der Abstimmung und der Diskussion der entsprechenden Empfehlungen teilnehmen.

Die Bewertung wurde vor der Konsensuskonferenz am 11. November 2022 durch die Leitlinienkoordinierenden, Professor Ebert und Professor Porschen und Frau Dr. Nothacker (AWMF) vorgenommen,

Nach Sichtung der eingegangenen Rückmeldungen der Fachexperten wurde lediglich für die Empfehlung 9.12 zur Systemtherapie bei Autoren aufgrund von Tätigkeit in Advisory Boards von Herstellern entsprechender Produkte für dieses Thema ein moderater Interessenkonflikt gesehen und eine verblindete Doppelabstimmung im

Rahmen des Online-Votings umgesetzt. In beiden Gruppen (Personen mit moderaten Interessenkonflikten und ohne Interessenkonflikte) wurde ein Zustimmungswert von 100% gemessen. Somit ergaben sich keine Änderungen beim Konsens.

An dieser Stelle möchten wir allen Experten und Mitarbeitern für ihre ausschließlich ehrenamtliche Mitarbeit an dem Projekt danken.

3 Patienteninformation und Aufklärung

3.1 Informationsmaterial

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.1	Informationsmaterialien (Print- und Internetmedien) sollen nach definierten Qualitätskriterien für Gesundheitsinformationen erstellt und den Patienten zur Verfügung gestellt werden, um sie durch eine verständliche Risikokommunikation (z.B. Angabe von absoluten Risikoreduktionen) in ihrer selbstbestimmten Entscheidung für oder gegen die medizinischen Maßnahmen zu unterstützen.			EK

3.2 Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.2	<p>Die Art der Vermittlung von Informationen und der Aufklärung der Patientin soll nach den folgenden Grundprinzipien einer patientenzentrierten Kommunikation, die eine partizipative Entscheidungsfindung ermöglicht, erfolgen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausdruck von Empathie und aktives Zuhören, • direktes und einfühlsames Ansprechen schwieriger Themen, • wenn möglich, Vermeidung von medizinischem Fachvokabular, ggf. Erklärung von Fachbegriffen, • Strategien, um das Verständnis zu verbessern (Wiederholung, Zusammenfassung wichtiger Informationen, Nutzung von Graphiken u.a.) • Ermutigung, Fragen zu stellen • Erlaubnis und Ermutigung, Gefühle auszudrücken • weiterführende Hilfe anbieten (siehe Abschnitt Psychoonkologie) 	A	1b	[2]

3.3 Therapieaufklärungsgespräch

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
3.3	<p>Als Inhalte eines Therapieaufklärungsgesprächs sollten je nach Therapieansatz folgende Punkte angesprochen werden:</p> <p>Kurative Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Endoskopische Therapie bei Frühkarzinomen • Neoadjuvante Strategie - Prinzipien, Ziele • Radiochemotherapie: Dauer und Durchführung, Nebenwirkungen, Spätfolgen • Operative Therapie: Zweihöhleneingriff, Technik und Rekonstruktionsverfahren: Thorakale/kollare Anastomose • Risiken • Ernährungstherapie und -sonde, Feinnadelkatheter-jejunostomie (FKJ) • Funktionelle Auswirkungen • Rehabilitation <p>Palliative Therapie</p> <ul style="list-style-type: none"> • Radio(chemo)therapie • Chemotherapie • Endoskopische Therapie (u.a. Stentimplantation) • Perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG) • Palliativmedizin inkl. Schmerztherapie <p>Betont werden sollten auch Notwendigkeit und Möglichkeiten der Patientenkooperation</p> <ul style="list-style-type: none"> • Compliance bzw. Adhärenz • Konditionierung • Mobilisierung/körperlicher Aktivität • Ernährung • Rehabilitation • Nachsorge • Teilnahme an klinischen Studien <p>Angeboten werden sollte in jedem Fall eine psychoonkologische Unterstützung.</p>			EK

4 Risikofaktoren

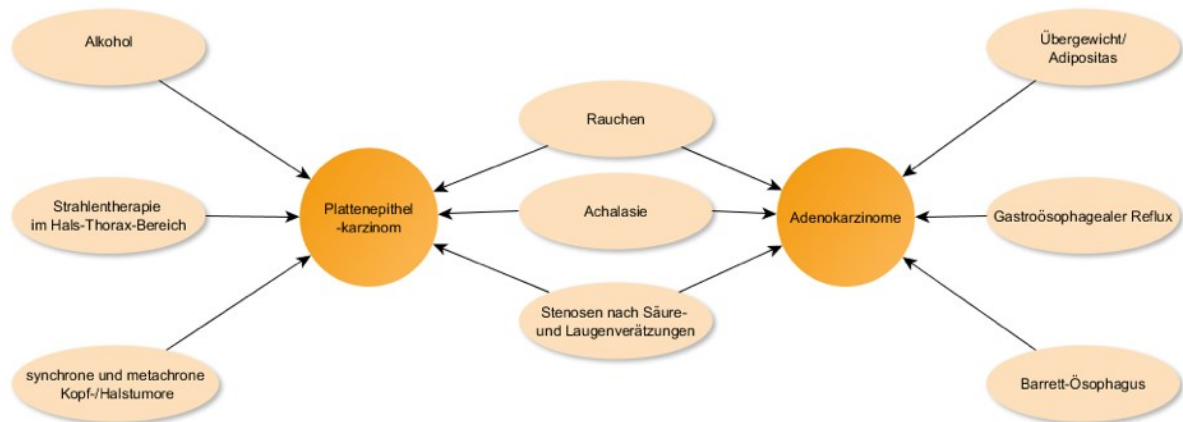


Abbildung 1: Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms

4.1 Rauchen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.1	Rauchen erhöht das Risiko für Ösophaguskarzinome. Dies gilt für Plattenepithelkarzinome und für Adenokarzinome des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs.			EK

4.2 Alkohol

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.2	Alkohol erhöht das Risiko für Plattenepithelkarzinome des Ösophagus.			EK

4.3 Übergewicht

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.3	Übergewicht/Adipositas erhöht das Risiko für Adenokarzinome des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs. Eine an Obst, Gemüse und Ballaststoffen reiche Ernährung hat einen gewissen protektiven Effekt.			EK

4.4 Weitere Risikofaktoren

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
4.4	Eine Achalasie erhöht das Risiko für Plattenepithel- und Adenokarzinome des Ösophagus.			EK
4.5	Eine frühere Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich kann dosisabhängig das Risiko für ein späteres Plattenepithelkarzinom des Ösophagus erhöhen.			EK
4.6	Stenosen nach Säure- und Laugenverätzungen erhöhen das Risiko für das Ösophaguskarzinom.			EK
4.7	Gastroösophagealer Reflux erhöht das Risiko für Adenokarzinome des Ösophagus.			EK
4.8	Der Barrett-Ösophagus erhöht das Risiko für Adenokarzinome des Ösophagus.			EK
4.9	Patienten mit Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus besitzen ein erhöhtes Risiko für synchrone und metachrone Kopf-/Halstumoren und umgekehrt.			EK

5 Prävention

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
5.1	Eine Empfehlung zur medikamentösen Prävention der Entwicklung eines Ösophaguskarzinoms kann nicht gegeben werden.			EK
5.2	Eine hohe Aufnahme von Obst und Gemüse kann zu einer Risikosenkung des Ösophaguskarzinoms beitragen.			EK

Körperliche Aktivität kann unter allgemeinen Gesundheitsaspekten und der Prävention empfohlen werden. Eine bevölkerungsbasierte Fall-Kontroll-Studie ließ einen mäßigen protektiven Effekt von körperlicher Aktivität auf das Adenokarzinom des Ösophagus erkennen [\[3\]](#).

6 Primärdiagnostik und Staging inklusive Pathologie

6.1 Primärdiagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.1	Alle Patienten mit neu aufgetretener Dysphagie, gastrointestinaler Blutung, rezidivierender Aspiration, rezidivierendem Erbrechen, Dyspepsie, Gewichtsverlust und/oder Inappetenz sollen einer frühzeitigen Endoskopie (ÖGD) zugeführt werden.			EK
6.2	Bei der ÖGD sollen Biopsien aus allen suspekten Läsionen genommen werden. Beim Barrett-Ösophagus sollen zusätzlich 4-Quadranten-Biopsien entnommen werden. Suspekte Areale sollen getrennt asserviert und histopathologisch untersucht werden.			EK
6.3	Die ÖGD mittels hochauflösender Videoendoskopie besitzt die höchste Sensitivität und Spezifität für den Nachweis von Neoplasien des oberen Gastrointestinaltraktes und soll daher als Standardverfahren zur Diagnosestellung eingesetzt werden.			EK

6.2 Erweiterte Diagnostik

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.4	Die Chromoendoskopie (Lugol´sche Lösung) oder die computergestützten digitalen (Filter-) Verfahren sollten bei Risiko-Patienten für ein Ösophaguskarzinom (= anamnestisch Plattenepithelkarzinom des Mundes/Nase/ Rachens/ Bronchial-Systems, Ösophagus) eingesetzt werden.	B	2a	[4]; [5]; [6]; [7]
6.5	Die Chromoendoskopie sowie neue computergestützte digitale (Filter-, Kontrast- und AI) Verfahren sollten zur Verbesserung der Detektion von Dysplasien/ Frühkarzinomen der Speiseröhre eingesetzt werden.	B	1b	[8]; [6]; [9]; [10]; [11]; [12]; [13]; [14]; [15]

6.3 Staging des Ösophaguskarzinoms

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.6	Der endoskopische Ultraschall (EUS) sollte Bestandteil des Stagings bei Patienten mit kurativer Therapieintention sein.	B	1b	[16] ; [17] ; [18] ; [19] ; [20] ; [21]
6.7	Die Beurteilung einer „Vollremission“ nach neoadjuvanter Tumorbehandlung ist mit den gegenwärtigen Untersuchungsverfahren (Endoskopie/Biopsie, EUS-FNP, CT/MRT und PET-CT) nicht mit ausreichender Sensitivität und Spezifität möglich.	ST	2a	[22] ; [23] ; [24]
6.8	Die B-Bild-Sonographie sollte als erstes bildgebendes Verfahren zum Ausschluss von Lebermetastasen eingesetzt werden.	EK		
6.9	Die B-Bild-Sonographie des Halses kann ergänzend zum Ausschluss von zervikalen Lymphknotenmetastasen zum Staging eingesetzt werden.	EK		
6.10	Die Bestimmung zirkulierender Tumormarker zur Diagnose oder zur Therapieüberwachung des Ösophaguskarzinoms soll nicht erfolgen.	EK		
6.11	Der Röntgen-Breischluck soll nicht zur Diagnosestellung des Ösophaguskarzinoms eingesetzt werden.	EK		
6.12	Zur Diagnostik von lokalen Tumorkomplikationen (Fisteln) kann eine Röntgen-Untersuchung mit oralem, wasserlöslichem Kontrastmittel durchgeführt werden.	EK		
6.13	Bei Patienten mit einem neu diagnostizierten Ösophaguskarzinom sollte zum primären Staging eine Multidetektor-CT (MDCT) von Hals/ Thorax und Abdomen (mit multiplanaren Rekonstruktionen und Wanddistension mit oralem negativem Kontrastmittel) und zusätzlich i.v. Kontrastmittel durchgeführt werden.	B	4	[25] ; [26] ; [27] ; [28] ; [29] ; [30] ; [31] ; [32]
6.14	Bei lokal fortgeschrittenen Tumoren (cT 2-4 und cN+) kann zusätzlich eine PET/CT-Untersuchung zum M-Staging eingesetzt werden, falls der Patient potenziell	0	1b	[33] ; [34] ; [35] ; [36] ; [37] ; [38] ; [39] ; [40] ; [41] ; [42] ; [43] ; [44] ; [18] ; [19] ; [45]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	kurativ behandelbar ist bzw. das Ergebnis klinische Konsequenzen hat.			[26] ; [46] ; [47] ; [48] ; [49]
6.15	Eine flexible Bronchoskopie sollte bei lokal fortgeschrittenen Tumoren mit Kontakt zum Tracheo-Bronchialsystem auf Höhe - oder oberhalb - der Karina durchgeführt werden.	B	4	[50] ; [51] ; [52] ; [53] ; [54]
6.16	Zum Staging des Ösophaguskarzinoms sollte keine starre Endoskopie der oberen Luft- und Speisewege durchgeführt werden.	EK		

Hintergrund

Da die Prognose des Ösophaguskarzinoms deutlich mit dem TNM-Stadium korreliert, ist ein möglichst exaktes, prätherapeutisches Schnittbild-Staging prognoserelevant und für die Entscheidung der individuellen Therapiestrategie obligat [\[55\]](#), [\[56\]](#), [\[57\]](#), [\[58\]](#).

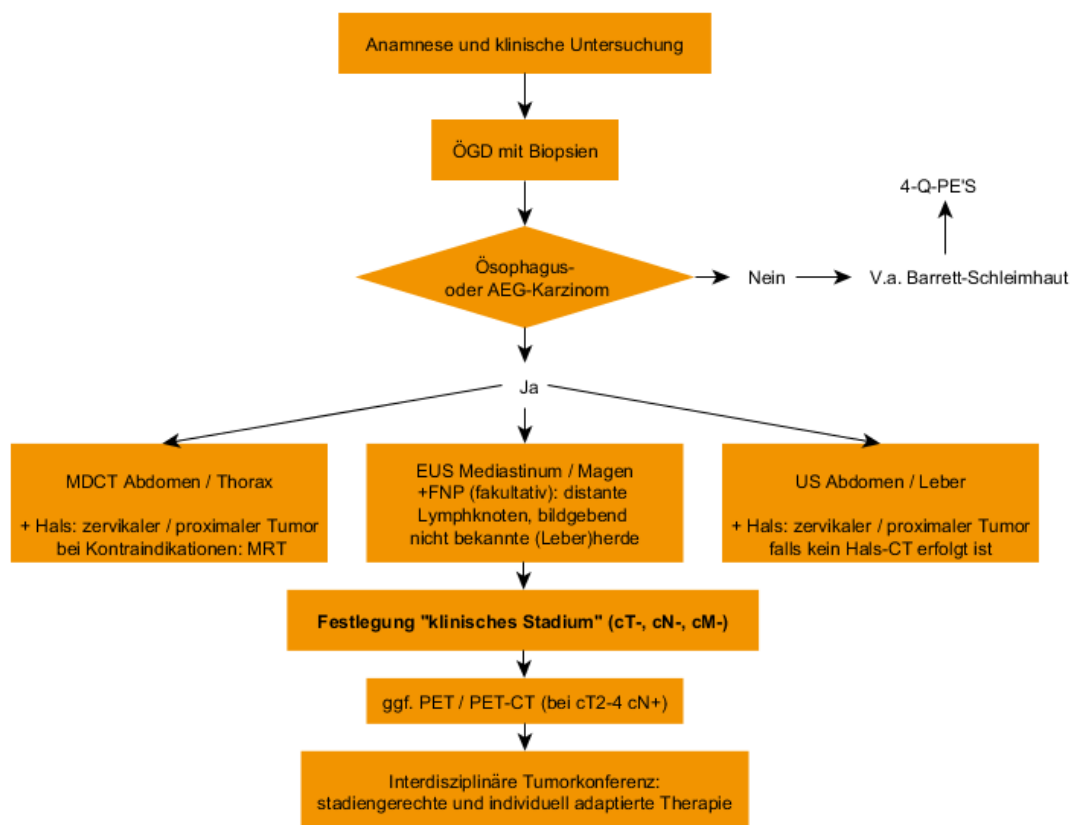
Tabelle 2: Übersicht über die Staging-Ergebnisse des endoskopischen Ultraschalls (EUS) für die T- und N-Kategorien von Ösophaguskarzinomen (Sensitivität/Spezifität durch EUS/EUS-FNP).

Metaanalysen zum EUS	Anzahl Patienten/Studien	Sensitivität/Spezifität T-Kategorie	Sensitivität/Spezifität N-Kategorie
Thosani et al., 2012 [17]	1019/19	Frühe Karzinome*(T1a/T1b): T1a: 85%/87% T1b: 86%/86%	n.a.
Puli et al., 2008 [16]	2585/49	T1: 82%/96% T2: 81%/94% T3: 91%/94% T4: 92%/97%	EUS: 85%/85% EUS-FNP: 97%/96%
Van Vliet, 2008 [19]	1841/31**		EUS: 80%/70% Zöliakale Lymphknoten (früher "M1a"): 85%/96%
Tranchemontagne, 2009 [18]	na/na	T4: -/99 %	76%/67% Zöliakale Lymphknoten (früher "M1a"): 75%/94%
Luo et al. 2016 [18] , [21]		T1a: 84 % / 91% T1b: 81% / 89 % T4: 84% / 96%	n.a.
Qumseya et al. 2018 [59]	Metaanalyse 11 Studien nur Barrett- HGD und Früh-Ca. (pT1)	Overstaging in 9,1 % (6,5-12,5%) Falsch Negativ: 9,2 % Accuracy 75%	n.a.
* = in dieser Literaturarbeit ist die Treffsicherheit für frühe Karzinome angegeben. ** = 5 Studien zu zöliakalen Lymphknoten n.a. = nicht angegeben			

Tabelle 3: Direkter Vergleich der eingesetzten Stagingverfahren bei der Aufdeckung von Lymphknoten-Metastasen.

[17], [16], [18]

Methode	Gepoolte Sensitivität (95% KI)	Gepoolte Spezifität (95% KI)	Gepoolte Treffsicherheit (95% KI)
EUS-FNP	81% (0,76-0,85)	73% (0,63-0,80)	77% (0,72-0,81)
MDCT	54% (0,48-0,61)	87% (0,79-0,92)	65% (0,60-0,70)
FDG-PET	52% (0,44-0,60)	82% (0,65-0,92)	69% (0,60-0,77)



Abkürzungen:

AEG = Karzinome des gastro-ösophagealen Übergangs (adenocarcinoma of esophagogastric junction);
 CT = Computertomographie; EUS = endoskopischer Ultraschall; FNP = Feinnadel Biopsie; MDCT = Multi-detector Computed Tomography;
 MRT = Magnetresonanztomographie; ÖGD = Ösophagogastrroduodenoskopie; PET = Positronen-Emissions-Tomographie;
 US = Ultraschall; 4-Q-PE'S = 4- Quadranten Probeexzisionen

Abbildung 2: Algorithmus zum Staging des Ösophaguskarzinoms

6.4 Diagnostische Laparoskopie und Thorakoskopie (Staging)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.17	Eine diagnostische Laparoskopie kann bei Adenokarzinomen des distalen Ösophagus und des ösophagogastralen Überganges zum Ausschluss von Metastasen der Leber und/oder des Peritoneums in fortgeschrittenen Stadien durchgeführt werden (insbesondere im Falle einer cT3-, cT4-Kategorie).	0	1b	[47]

6.5 Pathologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.18	Dysplasien/intraepitheliale Neoplasien sollen nach der gültigen WHO-Klassifikation graduiert werden in negativ, unklar/fraglich, niedriggradige (low grade/LGD) oder hochgradige (high grade/HGD) Dysplasie.			EK
6.19	Bei histologischer Diagnose einer IEN/Dysplasie im Barrett-Ösophagus soll der Prozess einer kompetenten (dokumentierten) pathologischen Zweitmeinung im Sinne eines Vier-Augen-Prinzips durchgeführt werden. Bei Dissens oder Unsicherheit bezüglich der Dysplasiediagnose soll eine externe Begutachtung erfolgen.			EK
6.20	Der histopathologische Befund am Biopsiematerial soll die folgenden Angaben enthalten: <ul style="list-style-type: none"> • Art der neoplastischen Läsion (LGD/LGIEN, HGD/HGIEN, Karzinom), insbesondere ob ein invasives Karzinom vorliegt (bei HGD/HGIEN: Klassifikation am Biopsat als Tis nach UICC) • 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? 			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
6.21	Die histologische Klassifikation und Stadieneinteilung der Ösophaguskarzinome soll nach der jeweils aktuellen WHO- und der TNM-Klassifikation der UICC erfolgen. Die pathologisch-anatomische Begutachtung soll stets vollständig und in standardisierter Form durchgeführt werden.			EK
6.22	<p>Der histopathologische Befund an lokalen Exzidaten (endoskopische Resektion; ER) soll folgende Angaben enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) 			EK
6.23	<p>Der histopathologische Befund an Operationsresektaten soll folgende Angaben enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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) 			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	<ul style="list-style-type: none"> • 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 Ratio aus Zahl der befallenen und untersuchten Lymphknoten (.../...Lymphknoten) 			
6.24	Der histopathologische Befund an Resektaten sollte nach präoperativer Therapie (neoadjuvanter Therapie) zusätzlich Aussagen zum Regressions-Score enthalten.	B	2b	[60]
6.25	Vor dem Einsatz einer palliativen medikamentösen Tumorthherapie beim Adenokarzinom soll der HER2-Status als positiver prädiktiver Faktor für eine potenzielle Therapie mit Trastuzumab bestimmt werden. Die histopathologische Bestimmung am Tumorgewebe soll qualitätsgesichert durchgeführt werden.			EK

Hintergrund

Die aktuell gültige TNM-Klassifikation [\[61\]](#), definiert, dass ein Tumor, dessen Zentrum in einem Abstand von 2 cm vom ösophagogastralen Übergang liegt und in den Ösophagus hineinreicht, nach der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome klassifiziert wird. Tumoren, die den ösophagogastralen Übergang einbeziehen und deren Zentrum innerhalb der proximalen 2 cm der Cardia liegt (Siewert-Typen I/II) werden ebenfalls nach dem Schema für Ösophaguskarzinome klassifiziert. Tumoren deren Zentren mehr als 2 cm vom ösophagogastralen Übergang entfernt sind (Siewert Typ III) werden als Magenkarzinome klassifiziert (auch dann wenn der ösophagogastrale Übergang einbezogen ist).

Anatomische Unterbezirke

Die Unterteilung der einzelnen Abschnitte des Ösophagus und des Magens erfolgt nach der Einteilung der ICD-O, topographischer Teil [\[62\]](#), [\[63\]](#).

C15.0 Zervikaler Ösophagus

C15.3 Oberer thorakaler Abschnitt des intrathorakalen Ösophagus

C15.4 Mittlerer thorakaler Abschnitt des intrathorakalen Ösophagus

C15.5 Unterer thorakaler Abschnitt des intrathorakalen Ösophagus

C16.0 Ösophagogastraler Übergang

Regionäre Lymphknoten

Unabhängig vom Sitz des Primärtumors sind die regionären Lymphknoten diejenigen, die in dem lymphatischen Abflussgebiet des Ösophagus lokalisiert sind, eingeschlossen die zoeliakalen Lymphknoten und paraösophagealen Lymphknoten des Halses, aber nicht die supraklavikulären Lymphknoten.

Dabei ist zu beachten, dass bei Ösophaguskarzinomen – und besonders bei Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs, die in den Magen einwachsen – auch die Lymphknoten des Magens zu den regionären Lymphknoten gerechnet werden [\[61\]](#).

Tabelle 4: Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach der TNM-Klassifikation

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submukosa
T1a	Tumor infiltriert Lamina propria, Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltriert Submukosa
T2	Tumor infiltriert Muscularis propria
T3	Tumor infiltriert Adventitia
T4	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltriert Pleura, Perikard, V. azygos, Zwerchfell oder Peritoneum
T4b	Tumor infiltriert andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N- Regionäre Lymphknoten	

T - Primärtumor	
NX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 – 2 Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 – 6 Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
M - Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen
pTNM: Pathologische Klassifikation (Die pT- und pN-Kategorien entsprechen den T- und N-Kategorien.)	
pM1	Fernmetastasen mikroskopisch bestätigt
pN0	Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung üblicherweise von 7 oder mehr Lymphknoten.
Quelle: [61] Anmerkung: pM0 und pMX sind keine anwendbaren Kategorien.	

Tabelle 5: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs – Plattenepithelkarzinome

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

	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium IVA	pT4a	pN2	M0
	pT4b	Jedes pN	M0
	Jedes pT	pN3	M0
Stadium IVB	Jedes pT	Jedes pN	M1
Quelle: [61]			

Tabelle 6: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs – Adenokarzinome

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

Stadium	T-Kategorie	N-Kategorie	M-Kategorie
Stadium IVA	pT4a	pN2	M0
	pT4b	Jedes pN	M0
	Jedes pT	pN3	M0
Stadium IVB	Jedes pT	Jedes pN	M1
Quelle: [61]			

Tabelle 7: Tumorregressions-Score für Adenokarzinome nach Becker et al.

Regressionsgrad	Definition
1a	komplette Regression
1b	subtotale Regression (1-<10 % Residualtumor/Tumorbett)
2	partielle Regression (10-50 % Residualtumor/ Tumorbett)
3	geringe/keine Regression (> 50 % Residualtumor/ Tumorbett)
Quelle: [64], [65], [66], [67]	

7 Ernährungsmedizinische Versorgung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
7.1	Die ernährungsmedizinische Versorgung von Patienten/innen mit Ösophaguskarzinom sollte ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge sein und eine interdisziplinäre Aufgabe sein.			EK

8 Kurativ intendierte Therapie

8.1 Allgemeine Therapieentscheidung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.1	Therapieempfehlungen sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz getroffen werden. Als Grundlage für die Therapieempfehlung sollen Staging-Informationen, die Patienten-Komorbiditäten, der Ernährungsstatus und die Patientenpräferenz berücksichtigt werden.			EK

8.2 Endoskopische Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.2	<p>a.</p> <p>Bei Nachweis einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie oder eines mukosalen Karzinoms (L0, V0, keine Ulzerationen, Grading G1/G2) im Barrett-Ösophagus soll eine endoskopische Resektion durchgeführt werden, da hierdurch neben der Therapie auch ein Staging der Läsion mit der Frage der Tiefeninfiltration erfolgt.</p> <p>b.</p> <p>Daher ist eine endoskopisch komplette Resektion mit kurativer Intention anzustreben.</p> <p>c.</p> <p>Bei Patienten mit oberflächlicher Submukosainfiltration eines Adenokarzinoms und ohne Risikokriterien (pT1sm1; <500 µm Tiefeninvasion, L0, V0, G1/2, < 20 mm, keine Ulceration) kann die endoskopische Resektion eine ausreichende Alternative zur Operation sein.</p> <p>d.</p> <p>Nach erfolgreicher Resektion von Neoplasien im Barrett-Ösophagus soll die nicht neoplastische Barrett-Mukosa thermisch abladiert werden, um die Rate an metachronen Neoplasien zu senken.</p>			EK
8.3	a.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	<p>Bei Nachweis einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie oder eines mukosalen Karzinoms (L0, V0, keine Ulzerationen, Grading G1/G2, Infiltrationstiefe m1/m2) im Plattenepithel sollte eine endoskopische en-bloc-Resektion angestrebt werden, da hierdurch neben der Therapie auch ein Staging der Läsion mit der Frage der Tiefeninfiltration erfolgt.</p> <p>b.</p> <p>Daher ist eine Resektion mit kurativer Intention und R0-Resektion anzustreben.</p>			
8.4	<p>a.</p> <p>Bei Nachweis einer endoskopisch nicht lokalisierbaren, niedriggradigen intraepithelialen Neoplasie im Barrett-Ösophagus, die durch einen Referenzpathologen bestätigt wurde, sollen Verlaufskontrollen nach 6 Monaten und dann jährlich erfolgen.</p> <p>b.</p> <p>Eine Radiofrequenzablation des gesamten Barrett Segments zur Verhinderung einer Progression der niedriggradigen intraepitheliale Neoplasie kann erfolgen.</p> <p>c.</p> <p>Beim Nachweis einer endoskopisch nicht lokalisierbaren hochgradigen intraepithelialen Neoplasie sollte ein ablatives Verfahren zum Einsatz kommen.</p>		EK	

8.2.1 Endoskopische Resektion (ER) und lokal ablative Verfahren

8.2.2 Vorgehen bei Lokalrezidiven nach endoskopischer Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.5	<p>Ein auf die Mukosa beschränktes Lokalrezidiv (crT1a cN0 cM0) nach früherer endoskopischer Resektion eines mukosalen Karzinoms im Barrett-Ösophagus kann erneut endoskopisch behandelt werden.</p> <p>Wenn damit keine R0-Resektion möglich ist, sollte ein chirurgisches Verfahren gewählt werden.</p>		EK	

8.2.3 Nachsorge nach endoskopischer Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.6	Nach erfolgreicher endoskopischer Therapie einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie oder eines Frühkarzinoms sollen regelmäßige Kontroll-Endoskopien (nach 3 Monaten, dann für 2 Jahre halbjährlich und danach jährlich) erfolgen.			EK

8.3 Chirurgische Therapie

8.3.1 Hospitalvolumen

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.7	Die operative Therapie von Ösophagustumoren sollte in Kliniken mit mindestens 20 komplexen Ösophagusoperationen pro Jahr und Zentrum von in dieser Operation erfahrenen Chirurgen/-innen durchgeführt werden.			EK

8.3.2 Präoperative Risikoanalyse

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.8	Vor geplanter Ösophagektomie soll eine Risikoanalyse wichtiger Organfunktionen des Patienten erfolgen. Bei funktioneller Inoperabilität trotz onkologischer Resektabilität sollen andere Therapieverfahren eingesetzt werden.			EK

8.3.3 Chirurgische Technik

8.3.3.1 Ziel der Resektion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.9	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.			EK

8.3.3.2 Resektionsausmaß

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.10	<p>Bei Lokalisation des Tumors</p> <ul style="list-style-type: none"> 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. 			EK

8.3.3.3 Ausmaß der Lymphadenektomie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.11	Das Ausmaß der Lymphadenektomie richtet sich nach der Lokalisation des Primärtumors, wobei drei Felder (abdominal, thorakal und cervikal) unterschieden werden. Die Zweifeld-Lymphadenektomie (abdominal, thorakal) stellt den Standard dar.		EK	

Lymphadenektomie

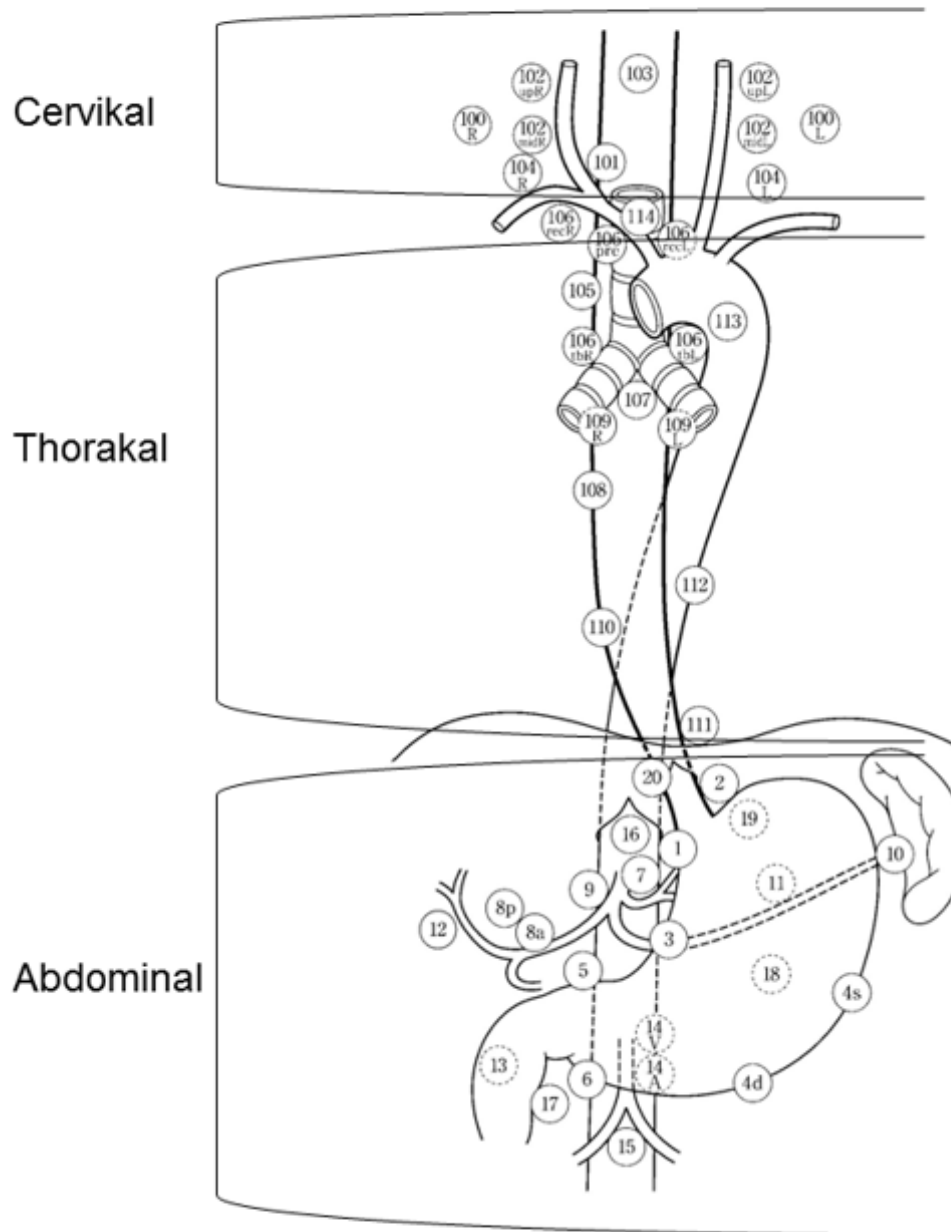


Abbildung 3: Darstellung der verschiedenen Felder der Lymphadenektomie und der Lokalisation von Lymphknoten bei der Ösophagektomie (aus: Guidelines for Clinical and Pathologic Studies of Carcinoma of the Esophagus. Jap. Soc. for Esophageal Diseases, Tokyo 2001)

8.3.3.4 Rekonstruktion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.12	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 cervikaler Anastomose. Bei nicht geeignetem Mageninterponat oder nach totaler Ösophagogastrrektomie sollte eine Coloninterposition erfolgen.		EK	

8.3.3.5 Minimal invasive Verfahren (MIC)

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.13	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.		EK	

8.3.4 Vorgehen bei Oligometastasierung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.14	Bei präoperativem Nachweis von Fernmetastasen soll keine Operation erfolgen. Bei intraoperativem Befund vorher nicht bekannter, sehr limitierter Fernmetastasen können diese zusammen mit dem Primärtumor entfernt werden.		EK	

8.3.5 Perioperative Ernährung

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.15	Im Rahmen der präoperativen Risikostratifizierung soll ein Screening auf Mangelernährung erfolgen.		EK	

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.16	Unabhängig vom Ernährungsstatus sollte während einer neoadjuvanten Therapie begleitend eine Ernährungsberatung angeboten werden.	EK		
8.17	Patienten mit schwerer Mangelernährung d.h. hohem metabolischen Risiko sollen vor der Operation eine Ernährungstherapie erhalten, selbst wenn die Operation verschoben werden muss.	A	1a	[68]; [69]; [70]; [71]; [72]; [73]; [74]; [75]
8.18	Nach Ösophagusresektion sollte aufgrund des metabolischen Risikos innerhalb von 24h mit einer enteralen Ernährung begonnen werden, wenn der klinische Zustand des Patienten dies erlaubt. Eine parenterale Supplementierung kann empfohlen werden, wenn weniger als 50 % der Energiemenge auf enteralem Weg zugeführt werden können.	EK		

8.3.6 Vorgehen bei R1/R2 Resektion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.19	Im Falle einer intraoperativ nachgewiesenen R1-Resektion sollte unabhängig von einer präoperativen Therapie zunächst die Möglichkeit einer kurativen Nachresektion geprüft werden. Wenn diese nicht möglich ist, sollte nach Diskussion in der interdisziplinären Tumorkonferenz eine postoperative Radiochemotherapie erfolgen. Bei einer postoperativ erkannten R1-Resektion sollte eine Radiochemotherapie erfolgen, da die Bedingungen für eine Nachresektion ungünstig sind. In Einzelfällen kann eine „wait and see“ Strategie empfohlen werden.	EK		
8.20	Im Falle einer lokoregionären R2-Resektion kann nach Diskussion in der interdisziplinären Tumorkonferenz eine postoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden.	EK		

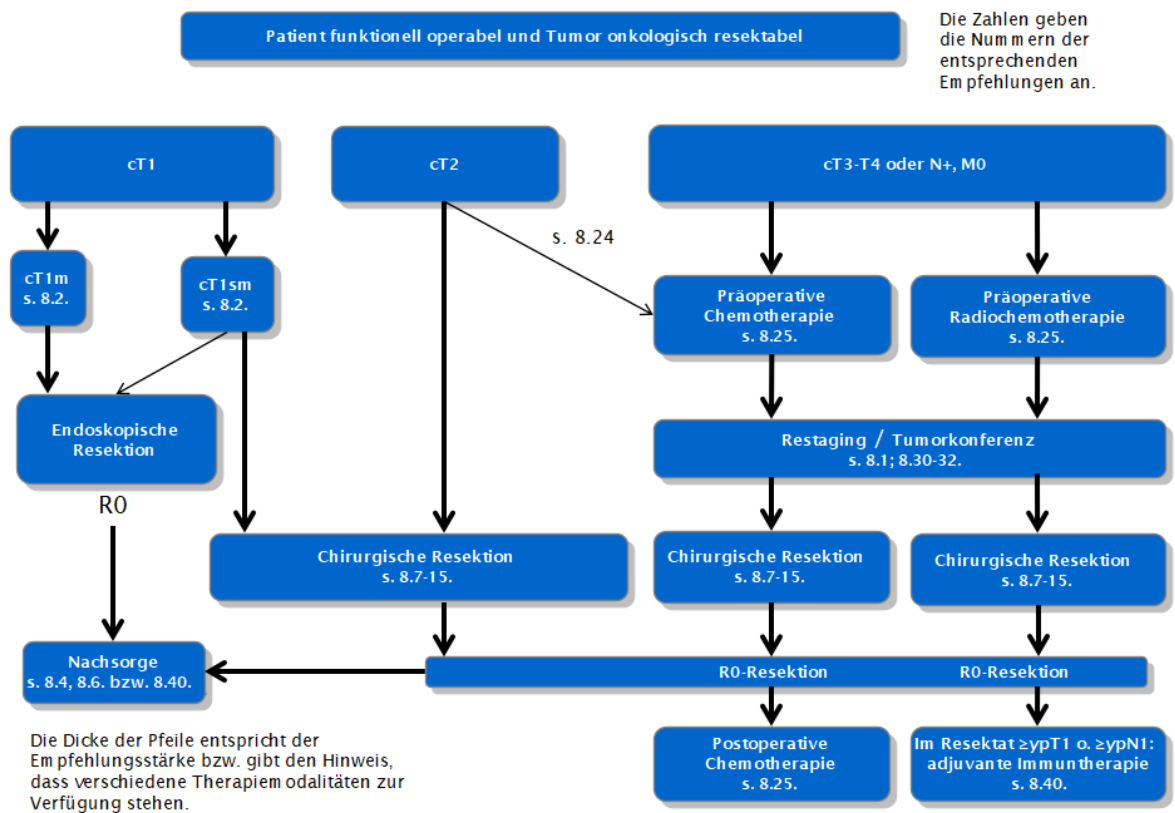


Abbildung 4: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs

8.4 Multimodale Therapiekonzepte

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.22	Wenn eine neoadjuvante Therapie vorgesehen ist, soll vor Beginn der Therapie bei den Patienten eine Risikoanalyse wichtiger Organfunktionen und ein Screening auf Mangelernährung durchgeführt werden.			EK

8.4.1 Präoperative Radiotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.23	Eine alleinige präoperative Strahlentherapie kann beim operablen Patienten mit einem resektablen Ösophaguskarzinom nicht empfohlen werden.	0	2a	[76]; [77]; [78]

8.4.2 Präoperative Radiochemotherapie und perioperative Chemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.24	Bei lokalisierten Adenokarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs der Kategorie cT2 kann eine präoperative Chemotherapie durchgeführt und postoperativ fortgesetzt werden.	0	1b	[79]; [80]; [81]; [82]; [83]; [84]; [85]; [86]
8.25	Beim operablen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs (Kategorie cT3/T4 resektabel oder Kategorie cN1-3) soll eine perioperative Chemotherapie oder eine präoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden.	A	1a	[77]; [86]; [83]; [81]; [80]; [87]; [88]; [89]; [90]
8.26	Die Durchführung einer alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie ohne simultane Radiotherapie beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus kann nicht empfohlen werden.	B	1a	[91]; [92]
8.27	Bei operablen Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus der Kategorie cT2 kann eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.28	Beim operablen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Kategorie cT3/T4 resektabel oder Kategorie cN1-3) soll eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden. Vgl. auch Empfehlung 8.33 „Indikation zur definitiven Radiochemotherapie“	A	1a	[93] ; [94] ; [95] ; [96] ; [97]
8.29	Selbstexpandierende Metallstents (SEMS) sollten aufgrund einer erhöhten Komplikationsrate bei geplanter neoadjuvanter Radiochemotherapie oder als „Bridge to Surgery“ nicht eingesetzt werden.	B	4	[98] ; [99] ; [100] ; [101] ; [102] ; [103] ; [104] ; [105]

Tabelle 8: Mögliche Chemotherapieregime bei neoadjuvanter präoperativer Radiochemotherapie

Substanzen	Dosierung	Applikation	Tage
1. 5-Fluorouracil (5-FU)/ Cisplatin			
5 - FU	1000 mg/m ²	24h-Infusion	d1-4, 29-32
Cisplatin	75 mg/m ²	i.v. (60 min)	d1, 29
2. Carboplatin/Paclitaxel			
Carboplatin	AUC 2	i.v. (60 min)	d 1, 8,15, 22, 29
Paclitaxel	50 mg/m ²	i.v. (60 min)	d 1, 8,15, 22, 29
3. FOLFOX			
Oxaliplatin	85 mg/m ²	i.v. 2h	Tag 1
Folinsäure	200 mg/m ²	i.v. 2h	Tag 1
5-FU	400 mg/m ²	i.v. 10 min	Tag 1
5-FU	1600 mg/m ²	i.v. 46 h	Tag 1-2
Wiederholung alle 2 Wo., 3 Zyklen während der neoadjuvanten Radiochemotherapie			
Quelle: [106] , [107] , [108]			

8.4.3 Restaging nach präoperativer multimodaler Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.30	Nach Abschluss einer präoperativen Therapie soll ein erneuter Ausschluss von Fernmetastasen erfolgen. Ein Restaging des Lokalbefundes kann zur Planung der OP erfolgen.			EK
8.31	Falls es unter einer präoperativen Therapie zu klinischen Zeichen der Tumorprogression kommt, soll eine symptombezogene Diagnostik erfolgen. Wenn endoskopisch oder bildgebend eine lokale Tumorprogression nachgewiesen ist, sollte frühzeitig eine OP durchgeführt werden.			EK

8.4.4 Responseprädiktion

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.32	Der klinische Nutzen der FDG-PET zur Response-Beurteilung einer Chemotherapie oder Radiochemotherapie vor Operation wird kontrovers beurteilt, weshalb die FDG-PET/CT bei dieser Fragestellung nicht routinemäßig durchgeführt werden soll.			EK

8.4.5 Indikation zur definitiven Radiochemotherapie.

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.33	Eine definitive Radiochemotherapie soll unabhängig von der histologischen Entität des Ösophaguskarzinoms erfolgen, wenn der Tumor im Rahmen einer interdisziplinären Tumorkonferenz als chirurgisch/endoskopisch nicht resektabel erachtet wird oder wenn ein Patient funktionell nicht operabel ist bzw. die Operation nach ausführlicher Aufklärung ablehnt.	A	1b	[109] ; [110] ; [111] ; [112] ; [113] ; [114] ; [115] ; [116] ; [107] ; [117]
8.34	Bei Patienten mit lokalisiertem Plattenepithelkarzinom des zervikalen Ösophagus sollte die definitive Radiochemotherapie gegenüber der primären chirurgischen Resektion bevorzugt durchgeführt werden.			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.35	Bei Patienten mit resektablen Plattenepithelkarzinomen des intrathorakalen Ösophagus der Kategorie cT3/cT4 kann alternativ zur chirurgischen Resektion eine definitive Radiochemotherapie durchgeführt werden. vgl. auch Empfehlung 8.28 „Präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion“	B	1a	[43] ; [118] ; [96] ; [119] ; [111] ; [110] ; [114] ; [120] ; [121] ; [122] ; [123]

Tabelle 9: Onkologische Ergebnisse in der ARTDECO Studie zur definitiven Radiochemotherapie mit Vergleich der 50,4 Gy Standarddosis mit 61,6 Gy in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel

	SD 50,4 Gy			HD 61,6 Gy			P Wert
	Gesamt	SCC	AC	Gesamt	SCC	AC	
3 J. LPFS	71%			73%			0,62
		75%	61%		79%	61%	0,59
3 J. LRPFS	53%			59%			0,24
		58%	42%		64%	49%	0,26
3 J. PFS	33,1%			25,4%			0,31
3 J. OS	42%			39%			0,22
Grad 4/5 Toxizität	13%/3%			14%/8%			NS
LPFS = lokale progressionsfreie Überleben, LRPFS = lokoregionale progressionsfreie Überleben, PFS = Progressionsfreies Überleben, OS = Gesamtüberleben, SCC= Plattenepithelkarzinomen, AC= Adenokarzinom Quelle: [124]							

8.4.6 Vorgehen bei Tumorpersistenz/Lokalrezidiv nach Radiochemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.36	Bei Tumorpersistenz oder einem Lokalrezidiv ohne Fernmetastasen nach Radiochemotherapie kann der Versuch einer Salvage-Operation in kurativer Intention unternommen werden. Die sorgfältige Evaluation der Operabilität und der Resektabilität sollte durch ein in der Ösophaguschirurgie erfahrenes Behandlungsteam vorgenommen werden.			EK

8.4.7 Stellenwert von gezielten Therapien (targeted therapy) im präoperativen Konzept

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.37	Antikörper und „small molecules“ sollen in der präoperativen Therapie nicht eingesetzt werden.			EK

8.4.8 Stellenwert der postoperativen adjuvanten Radiotherapie oder Radiochemotherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.38	Nach R0-Resektion eines Plattenepithelkarzinoms sollte eine adjuvante Radiotherapie oder Radiochemotherapie nicht durchgeführt werden.	B	1a,4	[78]; [125]; [126]; [127]; [128]; [129]; [130]; [96]
8.39	Nach primärer R0-Resektion eines nicht vorbehandelten Adenokarzinoms im ösophagogastralen Übergang kann bei erhöhtem Rezidivrisiko (pN1-3) eine adjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie durchgeführt werden.	0	1b	[75]; [131]; [132]; [133]

8.4.9 Stellenwert der adjuvanten Immuntherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.40	Wenn nach neoadjuvanter Radiochemotherapie und R0 Resektion eines Plattenepithelkarzinoms im Ösophagus oder eines Adenokarzinoms im Ösophagus bzw. im gastroösophagealen Übergang im Resektat histologisch noch ein Resttumorbefund nachgewiesen werden kann (\geq ypT1 oder \geq ypN1), sollte eine adjuvante Immuntherapie mit Nivolumab über 1 Jahr durchgeführt werden.	B	2	[134]

8.4.10 Nachsorge und Rehabilitation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
8.41	Bei potenziell kurativ behandelten Patienten mit Ösophaguskarzinom sollte eine strukturierte Nachsorge angeboten werden, sofern sich daraus Therapieentscheidungen ableiten lassen. In anderen Fällen soll eine symptomorientierte Nachsorge erfolgen.			EK
8.42	In den ersten 6 Monaten sollten regelmäßige Verlaufskontrollen des Ernährungsstatus einschließlich Diätberatung erfolgen. Die Supplementierung der oralen Energiezufuhr mit Trinklösung oder sogar Sondenernährung über eine zunächst belassene Feinnadelkatheterjejunostomie kann empfohlen werden.			EK
8.43	<p>Patienten mit Ösophaguskarzinom sollten – im Rahmen ihrer Möglichkeiten – zu körperlicher Aktivität motiviert werden.</p> <p>Nach Abschluss der Primärtherapie sollte allen rehabilitationsfähigen Patienten eine Anschlussheilbehandlung angeboten werden. Die rehabilitative Therapie soll medizinische, pflegerische, edukative, trainierende und psychosoziale Maßnahmen umfassen, die dem individuellen Rehabilitationsbedarf angepasst werden.</p> <p>Zur Reduzierung des durch die Tumorerkrankung oder die Tumorthherapie bedingten Fatigue-Syndroms sollte</p>			EK

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	ein sich an der individuellen Belastungsfähigkeit orientierendes Ausdauertraining durchgeführt werden.			

9 Palliativtherapie

9.1 Palliative Systemtherapie: Allgemein

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.1	Allen Patienten soll nach der Diagnose einer nicht-heilbaren Krebserkrankung eine Palliativversorgung angeboten werden, unabhängig davon, ob eine tumorspezifische Therapie durchgeführt wird.	A	1-	[135]; [136]; [137]; [138]; [139]; [140]; [141]; [142]; [143]

9.2 Palliative Erstlinientherapie: Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.2	Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs soll eine Systemtherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verlängerung der Überlebenszeit und der Erhalt der Lebensqualität.	A	1a	[43]; [144]; [145]; [146]; [147]; [75]
9.3	Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der HER2-Status als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab und der PD-L1 CPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.	EK		
9.4	Bei negativem HER2-Status und einem PD-L1 CPS<5 soll eine Platin (Oxaliplatin oder Cisplatin)/Fluoropyrimidin-haltige Zwei- oder Dreifachkombination eingesetzt werden.	A	1a	[148]; [149]; [150]; [151]; [144]; [145]; [146]; [147]; [75]
9.5	Bei negativem HER2-Status und einem erhöhten PD-L1 CPS Cut-off Wert (für Nivolumab PD-L1 CPS≥5, für Pembrolizumab PD-L1 CPS≥10) soll eine Platin (Oxaliplatin oder Cisplatin)/Fluoropyrimidin-Kombination zusammen mit einem der genannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt werden.	A	1b	[152]; [153]
9.6	Bei HER2-überexprimierenden Tumoren (IHC3+ oder IHC2+ und FISH+) soll eine Cisplatin/Fluoropyrimidinbasierte Erstlinienchemotherapie um Trastuzumab ergänzt werden.	A	2	[154]; [75]

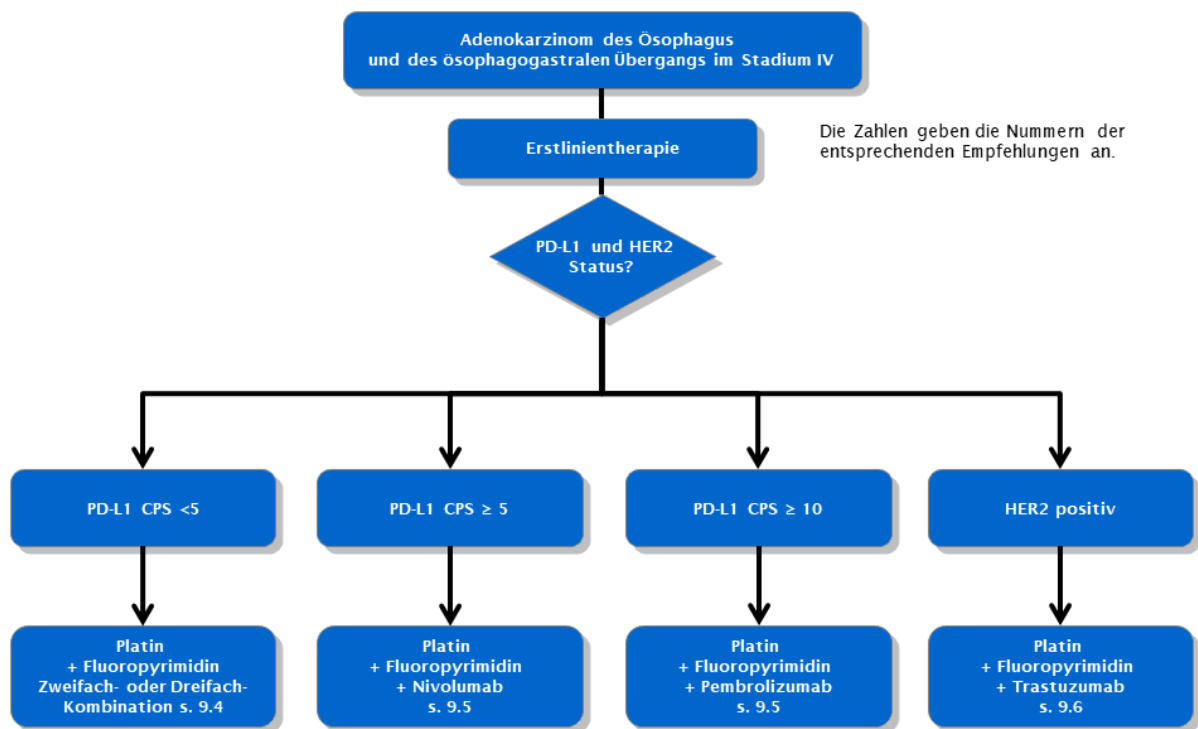


Abbildung 6: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinoms des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs

9.3 Palliative Erstlinientherapie: Plattenepithelkarzinom des Ösophagus

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.7	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.	EK		
9.8	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.	EK		
9.9	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 ≥ 1 % soll eine Platin-/Fluoropyrimidin-Chemotherapie zusammen mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor eingesetzt werden (Pembrolizumab PD-L1 CPS ≥ 10, Nivolumab PD-L1 TPS ≥ 1 %).	A	2	[153] ; [155] ; [156]
9.10	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 TPS ≥ 1 % kann alternativ die Kombination Nivolumab/Ipilimumab als alleinige Immuntherapie eingesetzt werden.	B	2	[155]

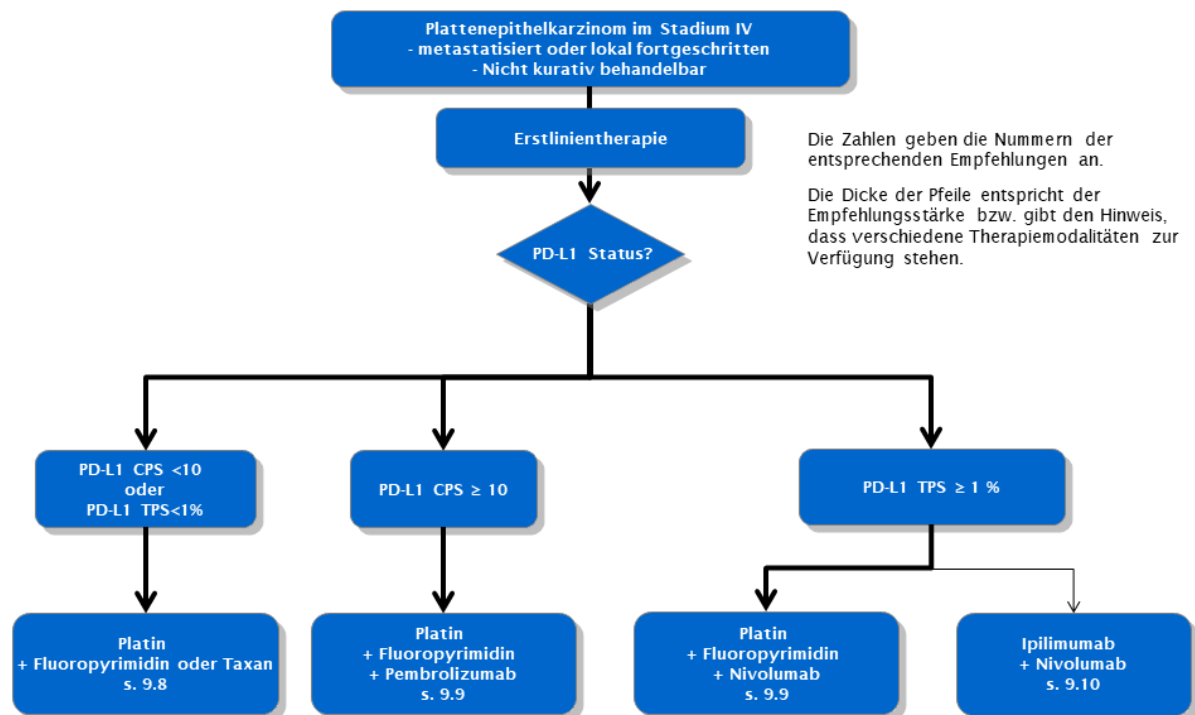


Abbildung 7: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus

9.4 Palliative Systemtherapie: Zweit- und Drittlinientherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.11	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und ausreichendem Allgemeinzustand sollte eine systemische Zweit- und Drittlinientherapie durchgeführt werden.	B	1b	[157]; [158]; [159]; [160]; [161]; [162]
9.12	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und ausreichendem Allgemeinzustand sollte bei einer Tumorprogression unter oder einem Rezidiv nach einer Erstlinientherapie der MSI-high und/oder dMMR-Status bestimmt werden. Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-high) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), sollte diesen Patienten nach dem Versagen einer	B	2	[163]; [164]; [165]; [166]

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
	Erstlinientherapie eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor angeboten werden, sofern zuvor keine Immuntherapie eingesetzt wurde*. Cave: Off-Label-Use beachten			
9.13	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ausreichendem Allgemeinzustand sollte nach einer vorangegangenen Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie eine Zweitlinientherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor durchgeführt werden, sofern zuvor keine Immuntherapie durchgeführt wurde.	B	2	[167]; [168]; [169]

9.5 Palliative Radio(chemo)therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.14	Die perkutane Radiotherapie des Ösophaguskarzinoms – ggfs. in Kombination mit einer simultanen Chemotherapie – kann bei lokalen Symptomen (z. B. Blutung, Stenose, Kompression) im Rahmen der multidisziplinären Betreuung eingesetzt werden.		EK	

9.6 Palliative Brachytherapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.15	Die palliative Brachytherapie sollte im Rahmen der multidisziplinären Betreuung von Patienten mit Ösophaguskarzinom zur Linderung der Dysphagie gegebenenfalls in Kombination einer perkutanen Radiochemotherapie oder einer Stentimplantation angeboten werden.	B	1a	[170]; [171]; [172]; [173]

9.7 Endoskopische Stentapplikation

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.16	Zur raschen Linderung einer Dysphagie bei Patienten mit Ösophaguskarzinom sollte ein selbstexpandierender Metallstent eingesetzt werden.	B	1a	[174]
9.17	Bei einliegendem selbstexpandierendem Metallstent (SEMS) sollte eine simultane perkutane Radiotherapie vermieden werden, da dies mit einer erhöhten Komplikationsrate einhergeht.	B	4	[175] ; [176] ; [101] ; [105]

9.8 Stellenwert der intraluminalen lokalen Therapie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
9.18	<p>Eine intraluminale thermoablative Therapie bei Patienten mit exophytischem Ösophaguskarzinom in der palliativen Situation kann erwogen werden.</p> <p>Eine additive Brachytherapie oder Radiatio nach lokaler Tumorablation kann das dysphagiefreie Intervall verlängern.</p>			EK

10 Psychoonkologie

Nr.	Empfehlungen/Statements	GoR	LoE	Quellen
10.1	Die psychoonkologische Versorgung von Patienten/innen mit Ösophaguskarzinom sollte ein integraler Bestandteil der onkologischen Diagnostik, Therapie und Nachsorge sein und eine interdisziplinäre Aufgabe aller in der Onkologie beteiligten Berufsgruppen darstellen (vgl. S3-Leitlinie Psychoonkologie).			EK

Hintergrund

Patienten/innen mit einem Ösophaguskarzinom weisen eine Reihe von psychosozialen Belastungen auf [177]. Neben Beeinträchtigungen der psychischen Befindlichkeit, konnten Beeinträchtigungen der globalen Lebensqualität nachgewiesen werden, welche als Prädiktoren für eine erhöhte Mortalität angesehen werden können [178]. Insbesondere Beeinträchtigungen der sozialen Funktionsfähigkeit, Schmerz und ein vermindertes Aktivitätslevel postoperativ sind mit der Überlebenswahrscheinlichkeit verbunden [179]. Die soziale Funktionsfähigkeit und die Rollenfunktion zeigen auch bei Langzeitüberlebenden Beeinträchtigungen [180].

Für die Durchführung der psychoonkologischen Diagnostik, Beratung und Behandlung soll eine entsprechend qualifizierte Fachkraft zur Verfügung stehen. Die Feststellung des individuellen Bedarfs soll entsprechend der S3-Leitlinie Psychoonkologie (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/psychoonkologie/>) über ein gestuftes Verfahren (standardisiertes Screeningverfahren plus ggf. diagnostisches Gespräch bei im Screening auffälligen Patienten) erfolgen [181], [182], [183], [184]. Der Einsatz eines psychoonkologischen Screeninginstrumentes sollte frühestmöglich erfolgen und in angemessenen Abständen, wenn klinisch indiziert oder bei Veränderung des Erkrankungsstatus der Patientin/des Patienten (z. B. bei Wiederauftreten oder Fortschreiten der Erkrankung) wiederholt durchgeführt werden. In der S3-Leitlinie Psychoonkologie wird vor allem die Verwendung des Distress Thermometers oder der Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) empfohlen [185], [186], [187]. Im Falle eines positiven Ergebnisses eines Screenings soll ein diagnostisches Gespräch zur weiteren diagnostischen Abklärung erfolgen.

Je nach Ausmaß der durch das Screening festgestellten psychosozialen Belastungen sollten gestuft psychosoziale Hilfen entsprechend der S3-Leitlinie Psychoonkologie in allen Krankheitsphasen den Patienten/innen und ihren Angehörigen angeboten werden. Dies beinhaltet, dass die/der Patient/in frühzeitig nach Diagnosestellung oder im Behandlungsverlauf über die Möglichkeiten psychoonkologischer Hilfestellungen informiert werden sollte. Hierbei sollte eine enge Absprache mit allen in die Versorgung des/r Patienten/in involvierten Personen (z. B. Hausarzt, ambulanter Pflegedienst) angestrebt und ein kontinuierlicher Informationsfluss sichergestellt werden.

Psychosoziale Hilfen beinhalten Maßnahmen zur Unterstützung der Krankheitsverarbeitung, des Umganges mit fortbestehenden Funktionsstörungen und

weiteren krankheits- oder behandlungsassoziierten Einschränkungen wie wirtschaftlichen Schwierigkeiten und Fragen zur Rückkehr ins Erwerbsleben. Somit betreffen diese Hilfen die gesamte Krankheitsphase von Diagnose, Aufklärung, Therapie, supportiver Behandlung, Rehabilitation, Nachsorge und ggf. palliativmedizinischer Versorgung.

Die Psychoonkologische Versorgung wird auf der Basis eines interdisziplinären Ansatzes zwischen allen an der Behandlung beteiligten Berufsgruppen realisiert [188]. Die psychoonkologischen Maßnahmen sollen in das Gesamtkonzept der onkologischen Behandlung integriert werden und durch regelhafte Rückmeldung mit den an der onkologischen Behandlung beteiligten Berufsgruppen optimiert werden. Hierfür sollte der behandelnde Arzt über psychoonkologische Basiskompetenzen verfügen. Darüber hinaus ist eine psychoonkologische Fachkraft in das Behandlungsteam integriert sein, um die psychoonkologische Beratung und Behandlung durchführen zu können.

Die psychoonkologische Betreuung umfasst eine patientengerechte Information und Beratung, eine qualifizierte psychosoziale Diagnostik, sowie eine gezielte psychoonkologische Unterstützung bei der Bewältigung der Erkrankung, der Behandlung und der auftretenden Nebenwirkungen und Folgeprobleme.

Psychoonkologische Interventionen sind sowohl bei schweren psychischen Belastungen, Paarkonflikten sowie bei psychischen Störungen (insbesondere depressiven, Anpassungs- und Angststörungen) indiziert. Neben psychoedukativen und supportiven Interventionen wie Entspannungsverfahren etc. werden insbesondere die Einzelpsychotherapie sowie die Paartherapie eingesetzt [189]. Die psychoonkologischen Interventionen sollten am individuellen Bedarf des/r Patienten/in ausgerichtet werden. Ebenso sollte der Wunsch des/r Patienten/in berücksichtigt sowie der/die Partner/in und die Angehörigen in die psychosoziale Beratung und Behandlung des/r Patienten/in eingebunden werden.

11 Palliativversorgung

Patienten mit einem fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinom oder Adenokarzinome des Ösophagus leiden zumeist an erheblichen körperlichen Einschränkungen. Hier spielen vor allem Probleme der Nahrungsaufnahme, Erhalt des Ernährungszustandes und abdominelle/thorakale Schmerzen eine große Rolle. Bei der Planung einer palliativen Chemo-/Radio-/Immuntherapie, operativen oder endoskopischen Therapie sollte die Prognose eines jeden Patienten im Tumorboard multiprofessionell diskutiert werden.

Dabei kann die Surprise-Question als mögliche Screening-Frage für die Integration palliativer/supportiver Versorgung beispielhaft genutzt werden: „Würde ich mich wundern, wenn der Patient in den nächsten 12 Monaten verstirbt“. Beantwortet man diese Frage mit „Nein“, sollte man über eine palliativmedizinische Erstvorstellung nachdenken [190], [191], [192], [193].

Die Beantwortung dieser Frage und die Einschätzung der Prognose sind natürlich bei der großen Auswahl neuer Therapiemöglichkeiten nicht immer einfach. Umso wichtiger ist es im Sinne einer Double Awareness-Strategie palliative Unterstützungskonzepte frühzeitig mitzudenken [194], [195].

Palliativversorgung ist definiert als ein Ansatz zur Verbesserung der Lebensqualität von Patienten und ihren Familien, die mit Problemen konfrontiert sind, welche mit einer lebensbedrohlichen Erkrankung einhergehen. Dies geschieht durch Vorbeugen und Lindern von Leiden durch frühzeitige Erkennung, sorgfältige Einschätzung und Behandlung von Schmerzen sowie anderen Problemen körperlicher, psychosozialer und spiritueller Art. Die Palliativversorgung von Patienten mit einem Ösophaguskarzinom umfasst beispielsweise eine Reihe von Maßnahmen zur Linderung von Dysphagie, Übelkeit, Dyspnoe und/oder Schmerzen. An dieser Stelle sei auf die allgemeinen Empfehlungen hingewiesen, wie sie in der "Erweiterten S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht heilbaren Krebserkrankung" (AWMF-Registernummer: 128/001OL) ausführlich beschrieben werden und im August 2019 veröffentlicht wurden (<https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>).

Dort finden sich auch wichtige Empfehlungen zu Versorgungsstrukturen in der Palliativmedizin, inklusive eines Behandlungspfades für Patienten und Angehörige, da den Angehörigen bei der Betreuung dieser Patientengruppe eine wichtige Rolle zukommt.

12 Qualitätsindikatoren

Details zu diesem Kapitel können der Langversion der Leitlinie entnommen werden.

Qualitätsindikatoren sind Messgrößen, deren Erhebung der Beurteilung der Qualität der zugrunde liegenden Strukturen, Prozesse bzw. Ergebnisse dient.

Qualitätsindikatoren sind ein wichtiges Instrument des Qualitätsmanagements [196]. Ziel ihres Einsatzes ist die stetige Verbesserung der Versorgung, indem die Ergebnisse der Versorgung dargestellt, kritisch reflektiert und wenn nötig verbessert werden. Die vorliegende Auswahl von Qualitätsindikatoren wurde gemäß der Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie erstellt [197]. Für den Ableitungsprozess konstituierte sich eine „Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren“ (AG QI). Diese erstellte das finale Set der Qualitätsindikatoren auf Grundlage der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren der Leitlinie Ösophaguskarzinom 2015, der neuen starken Empfehlungen („soll“) der aktualisierten Leitlinie Ösophaguskarzinom sowie der Ergebnisse der Recherche nach bestehenden nationalen und internationalen Qualitätsindikatoren. Ergebnisse der bereits bestehenden Qualitätsindikatoren aus den zertifizierten Krebszentren lagen vor und wurden der AG QI präsentiert. Die genaue Vorgehensweise und die Zusammensetzung der AG QI sind im Leitlinienreport dargelegt.

Nach zwei Online-Sitzungen dieser AG wurden zwei neue Qualitätsindikatoren (QI) definiert.

Das finale Set besteht somit aus 13 QI.

Der Zähler ist stets eine Teilmenge des Nenners.

Sechs der Qualitätsindikatoren (QI 4, 6, 7, 8, 9, 11) sind mit dem onkologischen Basisdatensatz der Krebsregister zu dokumentieren. (Stand: 05/2023).

Tabelle 10: Qualitätsindikatoren

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
--------------------	---------------------	--

QI 1: Angaben im Befundbericht bei Biopsien (modifiziert 2023)

Zähler Pat. des Nenners mit Befundberichten mit Angaben zu: Art der neoplastischen Läsion (Low Grade Dysplasie/Low Grade Intraepitheliale Neoplasie, High Grade Dysplasie/High Grade Intraepitheliale Neoplasie, invasives Karzinom; bei HGD/HGIEN: Tis Klassifikation nach UICC), histologischer Typ nach WHO, bei invasiven Adenokarzinomen: Grading nach aktueller WHO-Klassifikation, Bei Biopsie aus dem distalen Ösophagus (C 15.5) Angabe, ob mit becherzellhaltiger Barrettmukosa Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose Neoplasie des Ösophagus (D00.1, C15, C16.0) und Biopsie	Der histopathologische Befund am Biopsiematerial soll die folgenden Angaben enthalten: <ul style="list-style-type: none"> • Art der neoplastischen Läsion (LGD/LGIEN, HGD/HGIEN, Karzinom), insbesondere ob ein invasives Karzinom vorliegt (bei HGD/HGIEN: Klassifikation am Biopsat als Tis nach UICC) • 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 Becherzellhaltige Barrett-Mukosa vorhanden? 	Expertenkonsens Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständige Pathologieberichte bei Biopsien (Vorschlag der Erfassung für 1 Jahr in DKG-zertifizierten viszeralonkologischen Zentren, danach Prüfung der weiteren Erfordernis) Anmerkung: „becherzellhaltige Barrettmukosa“ wird im ADT-Datensatz nicht erfasst.
--	--	--

QI 2: Angaben im Befundbericht bei lokalen Exzidaten (modifiziert 2023)

Zähler Pat. des Nenners mit Befundberichten mit Angaben zu Art der neoplastischen Läsion, histologischer Typ nach WHO, Grading,	Der histopathologische Befund an lokalen Exzidaten (endoskopische Resektion; ER) soll folgende Angaben enthalten:	Expertenkonsens Qualitätsziel: Möglichst häufig vollständige Pathologieberichte bei Exzidaten
---	---	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<p>Lymphgefäß- und/oder Veneninvasion, Invasionstiefe, Angabe von zirkulärem und basalem Resektionsrand</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose einer Neoplasie des Ösophagus (D00.1, C15, C16.0) und endoskopischer Resektion</p>	<ul style="list-style-type: none"> 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) 	<p>Für die Erhebung dieses Indikators sollen Datenfelder für die Angabe des zirkulären und basalen Resektionsrandes und der Invasionstiefe in das spezifische Modul des allgemeinen Basisdatensatzes der ADT aufgenommen werden. Die Größe in drei Dimensionen und die zusammenfassende Einschätzung des LK-Metastasierungsrisikos sind nicht dokumentierbar.</p>

QI 3: Angaben im Befundbericht nach chirurgischer Resektion (modifiziert 2023)

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit Befundberichten mit</p>		<p>Expertenkonsens</p> <p>Qualitätsziel:</p>
--	--	---

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<p>Angaben zu Größe der neoplastischen Läsion, Art der Läsion, histologischer Typ nach WHO, Grading, pT, pN, Ratio LK, L, V, R-Status (TNM)</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose einer Neoplasie des Ösophagus (D00.1, C15, C16.0) und chirurgischer Resektion</p>	<p>Der histopathologische Befund an Operationsresektaten soll folgende Angaben enthalten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 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 Ratio aus Zahl der befallenen und untersuchten Lymphknoten (.../...Lymphknoten) 	<p>Möglichst häufig vollständige Pathologieberichte bei Resektaten</p> <p>Die Lokalisation des Tumorzentrums in Beziehung zur ÖGJ (Ösophagogastraler Junktion) und Angabe, ob der Tumor die ÖGJ kreuzt, ist nicht dokumentierbar.</p>

QI 4: Therapieempfehlung aus interdisziplinärer Tumorkonferenz (modifiziert 2023)

Zähler		Qualitätsziel:
Pat. des Nenners mit Therapieempfehlung aus	Therapieempfehlungen sollen in einer interdisziplinären Tumorkonferenz	

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<p>interdisziplinärer Tumorkonferenz (bei Nennergruppe 1 und 3: vor Therapie)</p> <p>Nenner</p> <p>1\ Alle Pat. mit Erstdiagnose einer Neoplasie des Ösophagus (D.00.1, C.15, C16.0) und abgeschlossenem Staging 2\ Alle Pat. mit Erstdiagnose einer Neoplasie des Ösophagus (D00.1, C15, C16.0) und abgeschlossener Operation (endoskopisch oder chirurgisch) 3\ Alle Pat. mit einer Neoplasie des Ösophagus (D00.1, C15, C16.0) und Rezidiv und/oder sek. Fernmetastasierung</p>	<p>getroffen werden. Als Grundlage für die Therapieempfehlung sollen Staging-Informationen, die Patienten-Komorbiditäten, der Ernährungsstatus und die Patientenpräferenz berücksichtigt werden.</p>	<p>Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung aller Primärfälle Ösophaguskarzinom</p> <p>Möglichst häufig postoperative Vorstellung aller Primärfälle</p> <p>Möglichst häufig prätherapeutische Vorstellung aller Pat. mit Rezidiv / metachroner Metastasierung</p> <p>Es wurde nur der erste Teil der Empfehlung für operationalisierbar eingeschätzt. Die Leitlinienautoren sprachen sich für eine Festlegung der Teilnehmer der Tumorkonferenz durch die Zertifizierungskommission der DKG für viszeralonkologische Zentren aus. Erfasst werden soll der Primärfall.</p>

QI 5: Vollständige endoskopische Resektion einer intraepithelialen Neoplasie oder eines mukosalen Frühkarzinoms im Barrett-Ösophagus (modifiziert 2023)

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit R0</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose einer HGIEN/HGD oder eines mukosalen Karzinoms (pT1sm1; <500 µm Tiefeninvasion, L0, V0, G1/2, < 20 mm, keine Ulceration) und endoskopischer Resektion</p>	<p>a.</p> <p>Bei Nachweis einer hochgradigen intraepithelialen Neoplasie oder eines mukosalen Karzinoms (L0, V0, keine Ulzerationen, Grading G1/G2) im Barrett-Ösophagus soll eine endoskopische Resektion durchgeführt werden, da hierdurch neben der Therapie auch ein Staging der Läsion mit der Frage der Tiefeninfiltration erfolgt.</p> <p>b.</p>	<p>Expertenkonsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst hohe Rate an endoskopischen R0-Resektionen</p> <p>Nur die Teile a+b der Empfehlung wurden umgesetzt. „keine Ulzerationen“ nicht in Dokumentationssystemen abgebildet.</p>
--	---	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
	<p>Daher ist eine endoskopisch komplette Resektion mit kurativer Intention anzustreben.</p> <p>c.</p> <p>Bei Patienten mit oberflächlicher Submukosainfiltration eines Adenokarzinoms und ohne Risikokriterien (pT1sm1; <500 µm Tiefeninvasion, L0, V0, G1/2, < 20 mm, keine Ulceration) kann die endoskopische Resektion eine ausreichende Alternative zur Operation sein.</p> <p>d.</p> <p>Nach erfolgreicher Resektion von Neoplasien im Barrett-Ösophagus soll die nicht neoplastische Barrett-Mukosa thermisch abladiert werden, um die Rate an metachronen Neoplasien zu senken.</p>	

QI 6: Vollständige chirurgische Resektion (modifiziert 2023)

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit R0</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose einer Neoplasie des Ösophagus (D.00.1, C.15, C16.0) und chirurgischer Resektion</p>	<p>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.</p>	<p>Expertenkonsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst hohe Rate an chirurgischen R0-Resektionen</p>
--	---	--

QI 7: Präoperative Radiochemotherapie bei operablen Pat. mit Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (modifiziert 2023)

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit präoperativer Radiochemotherapie</p> <p>Nenner</p>	<p>Beim operablen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (Kategorie cT3/T4 resektabel oder Kategorie cN1-3) soll</p>	<p>Expertenkonsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst hohe Rate an präoperativer Radiochemotherapie bei Primärfällen mit cT3/cT4</p>
--	---	---

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Alle Pat. mit Erstdiagnose Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (C15) cT3/cT4 oder cN1-3 und chirurgischer Resektion	eine präoperative Radiochemotherapie mit anschließender kompletter Resektion durchgeführt werden. Vgl. auch Empfehlung 8.33 „Indikation zur definitiven Radiochemotherapie“	oder cN1-3 Plattenepithelkarzinom des Ösophagus Nur der erste Teil der Empfehlung wurde umgesetzt. Cave: Da die Referenzempfehlung für den QI geändert wurde, ist der QI bis zur Aktualisierung der Qualitätsindikatoren ausgesetzt.

QI 8: Perioperative Chemotherapie oder präoperative Radiochemotherapie bei operablen Pat. mit Adenokarzinom des Ösophagus (modifiziert 2023)

Zähler Pat. des Nenners mit perioperativer Chemotherapie oder präoperativer Radiochemotherapie Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Adenokarzinoms des Ösophagus (C15, C.16.0) und cT3/cT4 oder cN1-3 und chirurgischer Resektion	Beim operablen Patienten mit einem lokal fortgeschrittenen Adenokarzinom des Ösophagus oder des ösophagogastralen Übergangs (Kategorie cT3/T4 resektabel oder Kategorie cN1-3) soll eine perioperative Chemotherapie oder eine präoperative Radiochemotherapie durchgeführt werden.	Evidenzgrad 1a Qualitätsziel: Möglichst hohe Rate an perioperativer Chemotherapie oder präoperativer Radiochemotherapie bei Primärfällen mit cT3/cT4 oder cN1-3 Adenokarzinom des Ösophagus Cave: Da die Referenzempfehlung für den QI geändert wurde, ist der QI bis zur Aktualisierung der Qualitätsindikatoren ausgesetzt.
---	--	---

QI 9: Systemtherapie des metastasierten Adenokarzinoms des Ösophagus (modifiziert 2023)

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Zähler Pat. des Nenners mit Systemtherapie (Erstlinie) Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose eines metastasierten Adenokarzinoms des Ösophagus (C15, C16.0, M1)	Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs soll eine Systemtherapie angeboten werden. Therapieziel ist die Verlängerung der Überlebenszeit und der Erhalt der Lebensqualität.	Evidenzgrad 1a Qualitätsziel: Adäquate Rate systemischer First-Line Chemotherapie-Gabe bei metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus

QI 10: Anastomoseninsuffizienz nach chirurgischer Resektion (modifiziert 2023)

Zähler Pat. des Nenners mit Anastomoseninsuffizienz, die endoskopisch, interventionell oder operativ behandelt wurden Nenner Alle Pat. mit Erstdiagnose einer Neoplasie des Ösophagus (D.00.1, C.15, C16.0) und elektiver chirurgischer Resektion		Ergebnisindikator basierend auf einem entsprechenden QI aus Belgien: „OC9: Proportion of patients experiencing anastomotic leakage after oesophagectomy“ Einteilung der Anastomoseninsuffizienz in I-III. I=locally defect, no change in therapy, only medicaments or diet modification II: Localized defect requiring intervention, but no surgery, e.g. IR drain, stent or bedside opening III: Localized defect requiring surgical therapy -soll erfasst werden Definition as in Low et al, International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy
--	--	---

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
		<p>Complications Consensus Group (ECCG)., 2015</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst niedrige Rate an Re-Interventionen aufgrund einer Anastomoseninsuffizienz nach elektiven Eingriffen am Ösophagus</p> <p>Ergebnisindikator basierend auf einem entsprechenden QI aus Belgien:</p> <p>„OC9: Proportion of patients experiencing anastomotic leakage after oesophagectomy”</p> <p>Vorschlag Prof. Hölscher :</p> <p>Einteilung der Anastomoseninsuffizienz in I-III.</p> <p>I= locally defect, no change in therapy, only medicaments or diet modification</p> <p>II: Localized defect requiring intervention, but no surgery, e.g. IR drain, stent or bedside opening</p> <p>III: Localized defect requiring surgical therapy –Soll erfasst werden</p> <p>[198]</p>

QI 11: 11.1 und 11.2: Mortalität nach Operation

<p>Zähler</p> <p>Zähler 11.1: Anzahl postoperativ verstorbene Patienten nach 30 Tagen Zähler 11.2 Anzahl</p>		<p>Geht als Vorschlag auf folgende Publikationen zurück: Mortality Rate: 90 days better than 30 days to measure (Walters, D.M., et</p>
---	--	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
<p>postoperativ verstorbene Patienten nach 90 Tagen</p> <p>Nenner</p> <p>Nenner 11. 1+11.2: Alle Patienten mit Neoplasie des Ösophagus (D.00.1, C.15x, C16x) und Operation (chirurgische Resektion OPS 5.422.0, alle 5.423, 5.424, 5.425, 5.426)</p>		<p>al. 2014; Talsma, A.K., et al. 2014)</p> <p>Ergebnisindikator basierend auf einem entsprechenden QI aus Belgien:</p> <p>OC6: Oesophageal resection mortality rate within 30 days (Vlayen Joan, et al. 2013)</p> <p>[199], [200], [201]</p>

QI 12: HER2-/PD-L1-Bestimmung bei metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus (neu 2023)

<p>Zähler</p> <p>Pat. des Nenners mit Testung HER2 und PD-L1 CPS vor Einleitung der Systemtherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose eines Adenokarzinoms des Ösophagus (C15, C16.0) und M1 und palliativer Systemtherapie</p>	<p>Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der HER2-Status als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit Trastuzumab und der PD-L1 CPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.</p>	<p>Expertenkonsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Testung HER2 und PD-L1 CPS bei metastasiertem Adenokarzinom des Ösophagus und palliativer Systemtherapie</p>
--	---	--

QI 13: PD-L1-Bestimmung bei metastasiertem Plattenepithelkarzinom (neu 2023)

<p>Zähler</p> <p>Pat des Nenners mit Testung PD-L1 CPS und PD-L1 TPS vor Einleitung der Systemtherapie</p> <p>Nenner</p> <p>Alle Pat. mit Erstdiagnose</p>	<p>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.</p>	<p>Expertenkonsens</p> <p>Qualitätsziel:</p> <p>Möglichst häufig Testung PD-L1 CPS und PD-L1 TPS bei metastasiertem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und palliativer Systemtherapie</p>
--	--	--

Qualitätsindikator	Referenz-Empfehlung	Evidenzgrundlage / weitere Informationen
Plattenepithelkarzinom des Ösophagus (C15) und M1 und palliativer Systemtherapie		

13 Forschungsfragen

Tabelle 11: Forschungsfragen

Nr.	Forschungsfrage	Kurze Erläuterung	Vorgeschlagene Studienkonzeption / Interventionsstudie / RCT / Register / etc. (PICO: Population / Intervention / Kontrollgruppe / Endpunkt)
AG 1			
1	Inwieweit haben körperliche Bewegung/ Sport einen präventiven Effekt auf die Entstehung von Ösophaguskarzinomen?	Bislang gibt es keine prospektiv erhobenen Daten, die den Effekt von Bewegung/Sport (ähnlich wie beim kolorektalen oder Mammakarzinom) beim Ösophaguskarzinom belegen.	Evtl. müsste man die Studie auf Risikopatienten, z.B. Patienten mit Barrett-Ösophagus ohne Dysplasien, eingrenzen.
2	Wieweit können körperliche Bewegung/ Sport die Prognose von Patienten mit Ösophaguskarzinom beeinflussen?	Bislang gibt es keine prospektiv erhobenen Daten, die den Effekt von Bewegung/Sport (ähnlich wie beim kolorektalen oder Mammakarzinom) beim Ösophaguskarzinom belegen	Zu erfassen wären neben Gesamtüberleben und tumorbezogenen Überleben auch die Lebensqualität mit entsprechenden Scores.
AG 2			
1	Gibt es Möglichkeiten, das Ansprechen auf eine neoadjuvante Therapie vorherzusagen?	Die Prognose von Patient:innen, die nicht auf eine neoadjuvante Therapie ansprechen, ist deutlich schlechter. Basierend auf einer zuverlässigen Prädiktion könnten Therapiekonzepte angepasst werden.	Molekulare / Morphologische Studie an prätherapeutischem Biopsiematerial (ggf. retrospektiv aus multizentert Studien)
2	Identifizierung molekularer Alterationen, die als potentielle therapeutische Targets infrage kämen	Verbesserung der therapeutischen Optionen. Anwendungsorientiert (Analyse von Gewebeproben)	Umfassende molekulare Analysen von Tumorgewebe (Screening Ansatz); In vivo Studien zur Überprüfung der

Nr.	Forschungsfrage	Kurze Erläuterung	Vorgeschlagene Studienkonzeption / Interventionsstudie / RCT / Register / etc. (PICO: Population / Intervention / Kontrollgruppe / Endpunkt)
			biologischen Relevanz identifizierter Targets
3	Verbessert eine strukturierte Nachsorge das Gesamtüberleben im Vergleich zu einer allein sympt. orientierten Nachsorge?	Bislang gibt es keine prospektiv erhobenen Daten, die die Überlegenheit einer strukturierten Nachsorge beim Ösophaguskarzinom belegen	RCT, Arm A: strukturierte Nachsorge vs. Arm B: sympt. orientierte Nachsorge nach kurativer Therapie lokal fortgeschrittener Tumore, primärer Endpunkt: Gesamtüberleben
4	Verbessern neue endoskopische Hochauflösungsverfahren (TXI, EDOF) die Früh-Diagnostik beim Ösophagus - Karzinom?	Neue Weißlicht-Konturverbesserung (TXI) und die räumliche Bild - Vergrößerung (EDOF) ermöglichen eine viel bessere Detailbetrachtung	RCT: Testgruppe mit TXI/EDOF-Endoskopie vs. Kontrolle mit Standardverfahren / alternativ Registerstudie Endpunkt: Aufdeckung Dysplasien / Frühkarzinome
AG 3			
1	Klinisch komplette Remission (cCR) nach Chemoradiotherapie beim lokal fortgeschrittenen SCC des intrathorakalen Ösophagus: Definition der cCR, Durchführung einer geplanten OP vs. einer watch & wait Strategie und Prognose der Patienten beider Behandlungsoptionen	In der S3-Leitlinie der AWMF zum Ösophaguskarzinom werden beim lokal fortgeschrittenen SCC die präoperative CRT mit geplanter OP und im Falle einer cCR der Verzicht auf OP mit Einleitung einer w&w Strategie als Behandlungsoptionen genannt. Er ist derzeit unklar, welche Optionen in der Standardversorgung nach Diagnose einer cCR empfohlen werden und ob die Prognose der Patienten vergleichbar ist.	Prospektive Kohortenstudie mit Patienten die in der Regelversorgung eine kombinierte Chemoradiotherapie erhalten, nach der eine cCR diagnostiziert wird. Datenerhebung der Untersuchungstechniken mit der die cCR definiert wird. Vergleich der Überlebenszeiten (DFS und OS) dieser Patienten, die im Anschluss an die CRT eine geplante OP erhalten mit Patienten, die keine OP erhalten, sondern in ein w&w Programm aufgenommen werden.

Nr.	Forschungsfrage	Kurze Erläuterung	Vorgeschlagene Studienkonzeption / Interventionsstudie / RCT / Register / etc. (PICO: Population / Intervention / Kontrollgruppe / Endpunkt)
AG 4			
1	Welche molekularen Mechanismen liegen einer klinischen Resistenz gegenüber Checkpoint-Inhibitoren zugrunde?	Obwohl der Einsatz von Checkpoint-Inhibitoren die Effektivität der palliativen Systemtherapie von Patient*innen mit Adeno- oder Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus deutlich verbessert hat, erleiden die meisten Patient*innen im Verlauf der Therapie eine Tumorprogression. Die Identifizierung der tumoralen Resistenz-Mechanismen gegenüber Checkpoint-Inhibitoren könnte zu einer Verbesserung der Behandlungsergebnisse führen.	Molekulare Untersuchungen an Tumorgewebe (ggfs Liquid Biopsy) von Patient*innen, die eine Therapie mit Checkpoint-Inhibitoren erhalten.
2	Versorgungsforschung: Wie viele Patient*innen mit einem fortgeschrittenen oder metastasierten Ösophaguskarzinom werden in den verschiedenen Therapielinien leitliniengerecht behandelt?	Verbesserung der medizinischen Behandlung von Patient*innen mit fortgeschrittenen Adeno- oder Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus, Erfassung der onkologischen Versorgungssituation	Multizentrische Registerstudie
3	Kann eine Kombination aus SEMS und palliativer Radiatio eine Verbesserung der Dysphagie ohne Zunahme der Komplikationen erzielen?	Die Daten aus den bisherigen Studien sind widersprüchlich bezüglich der Dysphagieverbesserung und Komplikationen bei SEMS und Radiatio	Prospektiv-randomisierte Multicenter-Studie mit einer Gruppe SEMS und einer Gruppe SEMS plus Radiatio

Nr.	Forschungsfrage	Kurze Erläuterung	Vorgeschlagene Studienkonzeption / Interventionsstudie / RCT / Register / etc. (PICO: Population / Intervention / Kontrollgruppe / Endpunkt)
4	Kann in der palliativen Therapie mit der Kryospray-Therapie eine Verbesserung der Dysphagie erreicht werden?	Erste Kohortenstudien legen nahe, dass mit der Kryospray-Therapie eine Verbesserung der Dysphagie ähnlich wie bei SEMS-Anlage erreicht werden kann.	Prospektive multizentrische Kohortenstudie

14 Anhang

14.1 Zusammensetzung der Leitliniengruppe

14.1.1 Koordination

Leitlinienkoordination

Prof. Dr. med. Matthias P. A. Ebert
II. Medizinische Klinik (Gastroenterologie, Hepatologie, Infektiologie,
Ernährungsmedizin)
Universitätsklinikum Mannheim
Theodor-Kutzer-Ufer 1-3
68167 Mannheim

Prof. Dr. med. Rainer Porschen
Gastroenterologische Praxis am
Kreiskrankenhaus Osterholz
Am Krankenhaus 4
27711 Osterholz-Scharmbeck

Leitlinienmanagement

Dipl.-Troph. Lars Klug Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und
Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

14.1.2 Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen

Autoren der Leitlinie

Ebert M., Fischbach W., Hollerbach S., Höppner J., Lorenz D., Stahl M., Stuschke M.,
Pech O., Vanhoefer U., Porschen R., und die Mitarbeiter der Leitlinienkommission*

*Die Liste der Mitglieder der Leitlinienkommission sind in Tabelle 1 aufgeführt

Tabelle 12: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Deutscher Tumorzentren e.V. (ADT)	PD Dr. Richard Hummel
Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie in der DKG (AIO)	Prof. Dr. Florian Lordick Prof. Dr. Sylvie Lorenzen PD Dr. Peter Thuss-Patience
Arbeitsgemeinschaft Psychoonkologie der Deutschen Krebsgesellschaft (PSO)	PD Dr. Ute Goerling
Arbeitsgemeinschaft Radiologische Onkologie der DKG e.V. (ARO)	Prof. Dr. Nils Nicolay Prof. Dr. Heinz Schmidberger

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Arbeitsgemeinschaft Supportive Maßnahmen in der Onkologie in der DKG (AGSMO)	Dr. Maria Steingraber
Arbeitsgemeinschaft für onkologische Rehabilitation und Sozialmedizin (AGORS)	Dr. Jürgen Körber
Assoziation Chirurgische Onkologie (ACO)	Prof. Dr. Wolfram Trudo Knoefel
Deutsche Gesellschaft für Allgemein- und Viszeralchirurgie (DGAV)	Prof. Dr. Christiane Bruns Prof. Dr. Jens Höppner Prof. Dr. Dietmar Lorenz
Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH)	Prof. Dr. Arnulf Hölscher Prof. Dr. Hans-Joachim Meyer
Deutsche Gesellschaft für Endoskopie und bildgebende Verfahren (DGE-BV)	Prof. Dr. Alexander Meining
Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE)	Julia Haardt Prof. Dr. Ute Nöthlings
Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM)	Prof. Dr. Arved Weimann
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	Prof. Dr. Matthias Ebert Prof. Dr. Christian Ell Prof. Dr. Stephan Hollerbach Prof. Dr. Rainer Porschen Prof. Dr. Thomas Seufferlein Prof. Dr. Jörg Trojan
Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO)	Prof. Dr. Michael Stahl Prof. Dr. Udo Vanhoefer
Deutsche Gesellschaft für Innere Medizin e.V. (DGIM)	PD Dr. Oliver Pech
Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin (DGKL)	Prof. Dr. Christoph Wagener
Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e.V. (DGN)	Prof. Dr. Matthias Schmidt
Deutsche Gesellschaft für Palliativmedizin e.V. (DGP)	Prof. Dr. Philipp Lenz

Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	Personen
Deutsche Gesellschaft für Pathologie/Bundesverband Deutscher Pathologen (DGP/BDP)	Prof. Dr. Gustavo Baretton Prof. Dr. Rupert Langer
Deutsche Gesellschaft für Radioonkologie e.V. (DEGRO)	Dr. Tilman Bostel Prof. Dr. Martin Stuschke
Deutsche Gesellschaft für Ultraschall in der Medizin e.V. (DEGUM)	Prof. Dr. Josef Menzel
Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Krankheiten von Magen, Darm und Leber sowie von Störungen des Stoffwechsels und der Ernährung (Gastro-Liga) e. V.	Prof. Dr. Wolfgang Fischbach
Deutsche Röntgengesellschaft e.V. (DRG)	Prof. Dr. Lars Grenacher
Deutscher Verband für Physiotherapie (ZVK) e.V.	Reina Tholent†
Selbsthilfegruppe Speiseröhrenerkrankungen	Barbara Kade

An der Erarbeitung dieser S3-Leitlinie waren zu einzelnen Aspekten mit sozialmedizinischer Relevanz Ärztinnen und Ärzte des Kompetenz Centrums Onkologie des GKV-Spitzenverbandes und der MDK-Gemeinschaft beratend beteiligt.

Sie haben an den Abstimmungen zu den einzelnen Empfehlungen nicht teilgenommen und sind für den Inhalt dieser Leitlinie nicht verantwortlich.

Die Schweizerische Gesellschaft für Gastroenterologie und die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V. (DEGAM) wurden ebenfalls angefragt, haben jedoch keine Vertretung benannt.

14.1.3 Arbeitsgruppen

Tabelle 13: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Arbeitsgruppe 1: Risikogruppen, Prävention, Screening	Prof. Dr. Wolfgang Fischbach Julia Haardt, Prof. Dr. Ute Nöthlings
Arbeitsgruppe 2: Primärdiagnostik, Diff. Diagnostik inkl. Pathologie	Prof. Dr. Stephan Hollerbach, Prof. Dr. Jens Höppner Prof. Dr. Gustavo Baretton, Prof. Dr. Lars Grenacher, Prof. Dr. Alexander Meining, Prof. Dr. Josef Menzel, Prof. Dr. Jörg Trojan, Prof. Dr. Christoph Wagener

Arbeitsgruppe	Mitglieder der Arbeitsgruppe
Arbeitsgruppe 3: Kurativ intendierte Therapie	Prof. Dr. Dietmar Lorenz, Prof. Dr. Michael Stahl, Prof. Dr. Martin Stuschke Dr. Tilman Bostel, Prof. Dr. Christiane Bruns, Prof. Dr. Christian Ell, Prof. Dr. Arnulf Hölscher, Prof. Dr. Rupert Langer, Prof. Dr. Florian Lordick, Prof. Dr. Hans-Joachim Meyer, Prof. Dr. Matthias Schmidt, Reina Tholen, PD Dr. Peter Thuss-Patience, Prof. Dr. Arved Weimann
Arbeitsgruppe 4: Palliation	PD Dr. Oliver Pech, Prof. Dr. Udo Vanhoefer PD Dr. Ute Goerling, Barbara Kade, Prof. Dr. Wolfram Trudo Knoefel, Dr. Jürgen Körber, Prof. Dr. Philipp Lenz, Prof. Dr. Sylvie Lorenzen, Prof. Dr. Nils Nicolay, Prof. Dr. Thomas Seufferlein, Dr. Maria Steingräber, Dr. Thomas Weihkopf
Arbeitsgruppe Patientenleitlinie	Prof. Dr. Rainer Porschen PD Dr. Ute Goerling, Prof. Dr. Lars Grenacher, Prof. Dr. Arnulf Hölscher, Barbara Kade, Dr. Jürgen Körber, PD Dr. Oliver Pech, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, Prof. Dr. Udo Vanhoefer
Arbeitsgruppe Qualitätsindikatoren	Prof. Dr. Matthias Ebert G. Barreton, Dr. Markus Follmann, PD Dr. Richard Hummel, Barbara Kade, Prof. Dr. Alexander Meining, Prof. Dr. Hans-Joachim Meyer, Dr. Monika Nothacker, PD Dr. Oliver Pech, Prof. Dr. Heinz Schmidberger, PD Dr. Peter Thuss-Patience, PD Dr. Simone Wesselmann
Steuergruppe	Prof. Dr. Matthias Ebert, Prof. Dr. Wolfgang Fischbach, Prof. Dr. Stephan Hollerbach, Prof. Dr. Jens Höppner, PD Dr. Oliver Pech, Prof. Dr. Rainer Porschen, Prof. Dr. Michael Stahl, Prof. Dr. Martin Stuschke, Prof. Dr. Udo Vanhoefer
Arbeitsgruppenleiter sind fett markiert.	

14.1.4 Patientenbeteiligung

Die Leitlinie wurde unter direkter Beteiligung von einer Patientenvertreterin erstellt. Frau Barbara Kade war von Beginn in die Erstellung der Leitlinie eingebunden und nahm mit eigenem Stimmrecht an den Konsensuskonferenzen teil.

14.2 Grundlagen der Methodik

14.2.1 Schema der Evidenzgraduierung

Zur Klassifikation des Verzerrungsrisikos der identifizierten Studien wurde in dieser Leitlinie das seit der Version in der nachfolgenden Tabelle aufgeführte System des

Oxford Centre for Evidence-based Medicine in der Version von 2009 verwendet. Dieses System sieht die Klassifikation der Studien für verschiedene klinische Fragestellungen (Nutzen von Therapie, prognostische Aussagekraft, diagnostische Wertigkeit) vor.

Die Literaturbewertung erfolgte für die Version 4 nach der Evidenzklassifizierung des Oxford Centre for Evidence-based Medicine 2011 (siehe nachfolgende Tabelle "Evidenzklassifizierung nach Oxford 2011"). Alle eingeschlossenen Studien wurden darüber hinaus in Evidenztabelle extrahiert. Die methodische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde mit Hilfe von Checklisten überprüft und die gefundenen Mängel im „Notes“ Bereich der Evidenztabelle festgehalten.

Die Evidenztabelle inklusive der Studienbewertungen können dem Methodenreport der UserGroup entnommen werden (verfügbar unter <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/oesophaguskarzinom/>)

Tabelle 14: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009)

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

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

Tabelle 15: Evidenzklassifizierung nach Oxford 2011

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

Fragestellung	Schritt 1 (Level 1*)	Schritt 2 (Level 2*)	Schritt 3 (Level 3*)	Schritt 4 (Level 4*)	Schritt 5 (Level 5*)
Behandlungsnachteile	Studien, n=1 Studien, oder Observationsstudien mit dramatischem Effekt	dramatischem Effekt	(Beobachtung nach Marktzulassung), ausreichende Fallzahl vorausgesetzt	kontrollierte Studien	
Was sind die seltenen Nachteile/Schäden durch die Intervention? Behandlungsnachteile	Systematische Reviews von randomisierten Studien oder n=1 Studien	Randomisierte Studien oder herausragende Observationsstudien mit dramatischem Effekt	, um häufige Schäden auszuschließen. (Für Langzeit Schäden muss die Nachfolgezeit ausreichend sein)	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische kontrollierte Studien	Mechanismus-basierte Argumentation
Ist der (frühe Detektion) Test lohnenswert? (Screening)	Systematische Reviews von randomisierten Studien	Randomisierte Studien	Nicht-randomisierte kontrollierte Kohorten / Follow-up Studien**	Fall Serien oder Fall-Kontroll Studien, oder historische kontrollierte Studien	Mechanismus-basierte Argumentation

* Das Evidenzlevel kann herabgestuft werden auf Grund der Studienqualität, Ungenauigkeit, Indirektheit (Studien PICO passt nicht genau zur Frage PICO), Inkonsistenz zwischen Studien, oder weil die absolute Effektgröße sehr klein ist. Das Evidenzlevel kann hochgestuft werden, wenn der beobachtete Effekt groß oder sehr groß ist.

** Wie immer ist ein Systematisches Review generell besser als eine einzelne Studie

1 Entwickelt von OCEBM Table of Evidence Working Group = Jeremy Howick, Iain Chalmers (James Lind Library), Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard and Mary Hodgkinson 2011. Übersetzt und angepasst von CGS Usergroup 2020.

14.2.2 Schema der Empfehlungsgraduierung

Die Methodik des Leitlinienprogramms Onkologie sieht eine Vergabe von Empfehlungsgraden durch die Leitlinienautoren im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens vor. Dementsprechend wurden durch die AWMF moderierte, nominale Gruppenprozesse bzw. strukturierte Konsensuskonferenzen oder DELPHI-Abstimmungen durchgeführt. Im Rahmen dieser Prozesse wurden die Empfehlungen von den stimmberechtigten Mandatsträgern (siehe Kapitel 1.9.3.) formal abgestimmt. Die Ergebnisse der jeweiligen Abstimmungen (Konsensstärke) sind entsprechend den Kategorien in der nachfolgenden Tabelle den Empfehlungen zugeordnet.

Tabelle 16: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

In der Leitlinie werden zu allen evidenzbasierten Statements und Empfehlungen das Evidenzlevel der zugrunde liegenden Studien sowie bei Empfehlungen zusätzlich die Stärke der Empfehlung (Empfehlungsgrad) ausgewiesen. Hinsichtlich der Stärke der Empfehlung werden in dieser Leitlinie drei Empfehlungsgrade unterschieden (siehe vorherige Tabelle), die sich auch in der Formulierung der Empfehlungen jeweils widerspiegeln.

Tabelle 17: Schema der Empfehlungsgraduierung

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

Die Entscheidungskriterien für die Festlegung der Empfehlungsgrade werden im Leitlinienreport zu dieser Leitlinie erläutert.

Klug Entscheiden

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

14.2.3 Statements

Als Statements werden Darlegungen oder Erläuterungen von spezifischen Sachverhalten oder Fragestellungen ohne unmittelbare Handlungsaufforderung bezeichnet. Sie werden entsprechend der Vorgehensweise bei den Empfehlungen im Rahmen eines formalen Konsensusverfahrens verabschiedet und können entweder auf Studienergebnissen oder auf Expertenmeinungen (Expertenkonsens) beruhen.

14.2.4 Expertenkonsens (EK)

Statements/Empfehlungen, für die eine Bearbeitung auf der Grundlage von Expertenkonsens der Leitliniengruppe beschlossen wurde, sind als „Expertenkonsens“ ausgewiesen. Für die Graduierung des Expertenkonsens wurden keine Symbole bzw. Buchstaben verwendet, die Empfehlungsstärke bei (Experten)konsensbasierten Empfehlungen ergibt sich aus der verwendeten Formulierung (soll/sollte/kann) entsprechend der Abstufung in der Tabelle in Abschnitt 2.2.2.

14.3 Übersicht der Änderungen in Version 4

Tabelle 18: Änderungen in der Version 4.0

Version 3.1	Version 4.0	Änderung
4.3	4.3	modifiziert 2023
Übergewicht erhöht das Risiko für Adenokarzinome des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs.	Übergewicht/Adipositas erhöht das Risiko für Adenokarzinome des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs. Eine an Obst, Gemüse und Ballaststoffen reiche Ernährung hat einen gewissen protektiven Effekt.	
4.5	4.5	modifiziert 2023
Eine frühere Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich kann dosisabhängig das Risiko für ein späteres Ösophaguskarzinom erhöhen.	Eine frühere Strahlentherapie im Hals-Thorax-Bereich kann dosisabhängig das Risiko für ein späteres Plattenepithelkarzinom des Ösophagus erhöhen.	
6.5	6.5	modifiziert 2023
Die Chromoendoskopie oder die computergestützten digitalen (Filter-) Verfahren sollten zur Verbesserung der Detektion von Dysplasien/ Frühkarzinomen eingesetzt werden.	Die Chromoendoskopie sowie neue computergestützte digitale (Filter-, Kontrast- und AI) Verfahren sollten zur Verbesserung der Detektion von Dysplasien/ Frühkarzinomen der Speiseröhre eingesetzt werden.	
8.7	8.7	modifiziert 2023
Die operative Therapie von Ösophagustumoren sollte in Kliniken mit hoher Fallzahl (mindestens 20 komplexe Ösophagusoperationen pro Jahr und Zentrum) durchgeführt werden.	Die operative Therapie von Ösophagustumoren sollte in Kliniken mit mindestens 20 komplexen Ösophagusoperationen pro Jahr und Zentrum von in dieser Operation erfahrenen Chirurgen/-innen durchgeführt werden.	
8.14	8.14	modifiziert 2023
Bei präoperativem Nachweis multipler Fernmetastasen soll keine Operation erfolgen. Bei singulären Metastasen kann im Rahmen eines multimodalen Konzeptes eine Resektion erwogen	Bei präoperativem Nachweis von Fernmetastasen soll keine Operation erfolgen.	

Version 3.1	Version 4.0	Änderung
werden. / Bei intraoperativem Befund vorher nicht bekannter, sehr limitierter Fernmetastasen können diese zusammen mit dem Primärtumor entfernt werden. Bei präoperativem Nachweis einer Fernmetastasierung soll keine Operation erfolgen. Bei intraoperativem Befund vorher nicht bekannter, sehr limitierter Fernmetastasen können diese zusammen mit dem Primärtumor entfernt werden.	Bei intraoperativem Befund vorher nicht bekannter, sehr limitierter Fernmetastasen können diese zusammen mit dem Primärtumor entfernt werden.	
8.18	8.18	modifiziert 2023
Nach Ösophagusresektion sollte aufgrund des metabolischen Risikos innerhalb von 24h mit einer enteralen Ernährung begonnen werden. Eine parenterale Supplementierung kann empfohlen werden, wenn weniger als 50 % der Energiemenge auf enteralem Weg zugeführt werden können.	Nach Ösophagusresektion sollte aufgrund des metabolischen Risikos innerhalb von 24h mit einer enteralen Ernährung begonnen werden, wenn der klinische Zustand des Patienten dies erlaubt. Eine parenterale Supplementierung kann empfohlen werden, wenn weniger als 50 % der Energiemenge auf enteralem Weg zugeführt werden können.	
8.39	8.39	modifiziert 2023
Nach R0-Resektion eines Adenokarzinoms des ösophagogastralen Übergangs kann bei erhöhtem Lokalrezidivrisiko eine adjuvante Radiochemotherapie bei nicht neoadjuvant behandelten Patienten durchgeführt werden.	Nach primärer R0-Resektion eines nicht vorbehandelten Adenokarzinoms im ösophagogastralen Übergang kann bei erhöhtem Rezidivrisiko (pN1-3) eine adjuvante Radiochemotherapie oder Chemotherapie durchgeführt werden.	
8.41	8.41	modifiziert 2023
Die Nachsorge bei operativ oder radiochemotherapeutisch behandelten Patienten mit Ösophaguskarzinom erfolgt symptomorientiert, um die Lebensqualität beeinflussende Funktionsstörungen zu erfassen. Eine symptomorientierte Anamneseerhebung und körperliche Untersuchung sind	Bei potenziell kurativ behandelten Patienten mit Ösophaguskarzinom sollte eine strukturierte Nachsorge angeboten werden, sofern sich daraus Therapieentscheidungen ableiten lassen. In anderen Fällen soll eine symptomorientierte Nachsorge erfolgen.	

Version 3.1	Version 4.0	Änderung
grundsätzlicher Bestandteil der Nachsorge.		
	9.5	neu 2023
	Bei negativem HER2-Status und einem erhöhten PD-L1 CPS Cut-off Wert (für Nivolumab PD-L1 CPS \geq 5, für Pembrolizumab PD-L1 CPS \geq 10) soll eine Platin (Oxaliplatin oder Cisplatin)/Fluoropyrimidin-Kombination zusammen mit einem der genannten Immun-Checkpoint-Inhibitoren eingesetzt werden.	
9.3	9.7	modifiziert 2023
Vor Einleitung einer palliativen Systemtherapie soll der PD-L1 CPS als prädiktiver Faktor für eine Therapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor bestimmt werden.	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.	
9.8	9.8	modifiziert 2023
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. Ein lebensverlängernder Effekt der alleinigen systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus durch randomisierte Studien nicht gesichert. / Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1	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.	

Version 3.1	Version 4.0	Änderung
CPS<10 kann 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. Ein lebensverlängernder Effekt der alleinigen systemischen palliativen Chemotherapie ist für das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus durch randomisierte Studien nicht gesichert.		
	9.9	neu 2023
	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus mit einem PD-L1 CPS \geq 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 \geq 10, Nivolumab PD-L1 TPS \geq 1%).	
	9.10	neu 2023
	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.	
	9.12	neu 2023
	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinom des Ösophagus und ausreichendem Allgemeinzustand sollte bei einer Tumorprogression unter oder einem Rezidiv nach einer Erstlinientherapie der	

Version 3.1	Version 4.0	Änderung
	<p>MSI-high und/oder dMMR-Status bestimmt werden.</p> <p>Aufgrund der hohen Wirksamkeit von Immun-Checkpoint-Inhibitoren bei Tumoren mit hochfrequenter Mikrosatelliten-Instabilität (MSI-high) oder mit einer Mismatch-Reparatur-Defizienz (dMMR), sollte diesen Patienten nach dem Versagen einer Erstlinientherapie eine Therapie mit einem Checkpoint-Inhibitor angeboten werden, sofern zuvor keine Immuntherapie eingesetzt wurde*.</p> <p>Zulassung nicht vorhanden!</p>	
9.11	9.13	modifiziert 2023
Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus sollte nach einer vorangegangenen Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie eine Zweitlinientherapie mit Nivolumab durchgeführt werden.	Bei Patienten mit einem metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinom des Ösophagus und ausreichendem Allgemeinzustand sollte nach einer vorangegangenen Fluoropyrimidin- und Platin-basierten Chemotherapie eine Zweitlinientherapie mit einem Immun-Checkpoint-Inhibitor durchgeführt werden, sofern zuvor keine Immuntherapie durchgeführt wurde.	

15 **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: Bekannte Risikofaktoren für die Entstehung eines Ösophaguskarzinoms	22
Abbildung 2: Algorithmus zum Staging des Ösophaguskarzinoms	29
Abbildung 3: Darstellung der verschiedenen Felder der Lymphadenektomie und der Lokalisation von Lymphknoten bei der Ösophagektomie (aus: Guidelines for Clinical and Pathologic Studies of Carcinoma of the Esophagus. Jap. Soc. for Esophageal Diseases, Tokyo 2001)	45
Abbildung 4: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs	48
Abbildung 5: Therapiealgorithmus bei funktionell operablen und onkologisch resektablen Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus. Zur Therapie mittels definitiver Radiochemotherapie bei lokalisierten Plattenepithelkarzinomen des zervikalen Ösophagus siehe Empfehlung 8.34.	49
Abbildung 6: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Adenokarzinoms des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs	58
Abbildung 7: Therapiealgorithmus für die Erstlinientherapie des metastasierten oder lokal fortgeschrittenen, nicht kurativ behandelbaren Plattenepithelkarzinoms des Ösophagus	60

16 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Abkürzungsverzeichnis.....	11
Tabelle 2: Übersicht über die Staging-Ergebnisse des endoskopischen Ultraschalls (EUS) für die T- und N-Kategorien von Ösophaguskarzinomen (Sensitivität/Spezifität durch EUS/EUS-FNP).	28
Tabelle 3: Direkter Vergleich der eingesetzten Stagingverfahren bei der Aufdeckung von Lymphknoten-Metastasen.....	29
Tabelle 4: Klinische Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs nach der TNM-Klassifikation.....	33
Tabelle 5: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs – Plattenepithelkarzinome	35
Tabelle 6: Stadiengruppierung der TNM-Klassifikation der Ösophaguskarzinome, eingeschlossen Karzinome des ösophagogastralen Übergangs – Adenokarzinome	37
Tabelle 7: Tumorregressions-Score für Adenokarzinome nach Becker et al.	38
Tabelle 8: Mögliche Chemotherapieregime bei neoadjuvanter präoperativer Radiochemotherapie	51
Tabelle 9: Onkologische Ergebnisse in der ARTDECO Studie zur definitiven Radiochemotherapie mit Vergleich der 50,4 Gy Standarddosis mit 61,6 Gy in Kombination mit Carboplatin und Paclitaxel.....	53
Tabelle 10: Qualitätsindikatoren	67
Tabelle 11: Forschungsfragen	77
Tabelle 12: Beteiligte Fachgesellschaften und Organisationen (alphabetisch)	81
Tabelle 13: Arbeitsgruppen und deren Mitglieder.....	83
Tabelle 14: Schema der Evidenzgraduierung nach Oxford (Version März 2009).....	85
Tabelle 15: Evidenzklassifizierung nach Oxford 2011	87
Tabelle 16: Schema der Empfehlungsgraduierung	89
Tabelle 17: Schema der Empfehlungsgraduierung	89
Tabelle 18: Änderungen in der Version 4.0	91

17 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e V. Krebs in Deutschland für 2015/2016. 2019;12. Auflage: URL: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Krebsregisterdaten/krebs_node.html
2. Kreienberg, R et al Interdisziplinäre S3-Leitlinie für die Diagnostik, Therapie und Nachsorge des Mammakarzinoms AWMF-Register-Nummer: 032 - 045OL 2012
3. Vigen C, Bernstein L, Wu AH. Occupational physical activity and risk of adenocarcinomas of the esophagus and stomach. Int J Cancer. 2006;118:1004-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16152595/>
4. Curvers WL, Alvarez Herrero L, Wallace MB, Wong Kee Song LM, Ragunath K, Wolfsen HC, et al. Endoscopic tri-modal imaging is more effective than standard endoscopy in identifying early-stage neoplasia in Barrett's esophagus. Gastroenterology. 2010;139:1106-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20600033/>
5. Hori K, Okada H, Kawahara Y, Takenaka R, Shimizu S, Ohno Y, et al. Lugol-voiding lesions are an important risk factor for a second primary squamous cell carcinoma in patients with esophageal cancer or head and neck cancer. Am J Gastroenterol. 2011;106:858-66. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21468010/>
6. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, Uzomba RN, Parasa S, White DL, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. Clin Gastroenterol Hepatol. 2013;11:1562-70.e1-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23851020/>
7. Chung CS, Lo WC, Lee YC, Wu MS, Wang HP, Liao LJ. Image-enhanced endoscopy for detection of second primary neoplasm in patients with esophageal and head and neck cancer: A systematic review and meta-analysis. Head Neck. 2016;38 Suppl 1:E2343-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26595056/>
8. Curvers WL, ten Kate FJ, Krishnadath KK, Visser M, Elzer B, Baak LC, et al. Low-grade dysplasia in Barrett's esophagus: overdiagnosed and underestimated. Am J Gastroenterol. 2010;105:1523-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20461069/>
9. Uedo N, Fujishiro M, Goda K, Hirasawa D, Kawahara Y, Lee JH, et al. Role of narrow band imaging for diagnosis of early-stage esophagogastric cancer: current consensus of experienced endoscopists in Asia-Pacific region. Dig Endosc. 2011;23 Suppl 1:58-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21535204/>
10. Sharma P, Hawes RH, Bansal A, Gupta N, Curvers W, Rastogi A, et al. Standard endoscopy with random biopsies versus narrow band imaging targeted biopsies in Barrett's oesophagus: a prospective, international, randomised controlled trial. Gut. 2013;62:15-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22315471/>
11. Canto MI, Anandasabapathy S, Brugge W, Falk GW, Dunbar KB, Zhang Z, et al. In vivo endomicroscopy improves detection of Barrett's esophagus-related neoplasia: a multicenter international randomized controlled trial (with video). Gastrointest Endosc. 2014;79:211-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24219822/>
12. Fugazza A, Gaiani F, Carra MC, Brunetti F, Levy M, Sobhani I, et al. Confocal Laser Endomicroscopy in Gastrointestinal and Pancreatobiliary Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis. Biomed Res Int. 2016;2016:4638683. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26989684/>

13. Gupta A, Attar BM, Koduru P, Murali AR, Go BT, Agarwal R. Utility of confocal laser endomicroscopy in identifying high-grade dysplasia and adenocarcinoma in Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2014;26:369-77. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24535597/>
14. Coletta M, Sami SS, Nachiappan A, Fraquelli M, Casazza G, Ragunath K. Acetic acid chromoendoscopy for the diagnosis of early neoplasia and specialized intestinal metaplasia in Barrett's esophagus: a meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2016;83:57-67.e1. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26371851/>
15. Qumseya BJ, Wang H, Badie N, Uzomba RN, Parasa S, White DL, et al. Advanced imaging technologies increase detection of dysplasia and neoplasia in patients with Barrett's esophagus: a meta-analysis and systematic review. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11:1562-70.e1-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23851020/>
16. Puli SR, Reddy JB, Bechtold ML, Antillon D, Ibdah JA, Antillon MR. Staging accuracy of esophageal cancer by endoscopic ultrasound: a meta-analysis and systematic review. *World J Gastroenterol*. 2008;14:1479-1490. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18330935/>
17. Thosani N, Singh H, Kapadia A, Ochi N, Lee JH, Ajani J, et al. Diagnostic accuracy of EUS in differentiating mucosal versus submucosal invasion of superficial esophageal cancers: a systematic review and meta-analysis. *Gastrointest Endosc*. 2012;75:242-253. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22115605/>
18. Tranchemontagne J. Stadification initiale du cancer de l'oesophage: revue systematique sur la performance des methodes diagnostiques Initial staging of oesophageal cancer: systematic review of the performance of diagnostic methods. Agence d'evaluation des technologies et des modes d'intervention en sante (AETMIS). ETMIS 5(6). Montreal 2009
19. van Vliet EP, Heijenbrok-Kal MH, Hunink MG, Kuipers EJ, Siersema PD. Staging investigations for oesophageal cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer*. 2008;98:547-557. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18212745/>
20. Russell I, Edwards R, Gliddon A, Ingledew D, Russell D, Whitaker R, et al. Cancer of oesophagus or gastric: New assessment of technology of endosonography (COGNATE): Report of pragmatic randomised trial. *Health technology assessment*. 2013;17:1-13. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24034150/>
21. Luo LN, He LJ, Gao XY, Huang XX, Shan HB, Luo GY, et al. Endoscopic Ultrasound for Preoperative Esophageal Squamous Cell Carcinoma: a Meta-Analysis. *PLoS One*. 2016;11:e0158373. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27387830/>
22. de Gouw D, Klarenbeek BR, Driessen M, Bouwense SAW, van Workum F, Futterer JJ, et al. Detecting Pathological Complete Response in Esophageal Cancer after Neoadjuvant Therapy Based on Imaging Techniques: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis. *J Thorac Oncol*. 2019;14:1156-1171. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30999111>
23. Eyck BM, Onstenk BD, Noordman BJ, Nieboer D, Spaander MCW, Valkema R, et al. Accuracy of Detecting Residual Disease After Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Ann Surg*. 2020;271:245-256. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31188203>
24. Noordman BJ, Spaander MCW, Valkema R, Wijnhoven BPL, van Berge Henegouwen MI, Shapiro J, et al. Detection of residual disease after neoadjuvant chemoradiotherapy for oesophageal cancer (preSANO): a prospective multicentre, diagnostic cohort study. *Lancet Oncol*. 2018;19:965-974. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29861116>

25. Ba-Ssalamah A, Matzek W, Baroud S, Bastati N, Zacherl J, Schoppmann SF, et al. Accuracy of hydro-multidetector row CT in the local T staging of oesophageal cancer compared to postoperative histopathological results. *Eur Radiol.* 2011;21:2326-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21710266/>
26. Choi J, Kim SG, Kim JS, Jung HC, Song IS. Comparison of endoscopic ultrasonography (EUS), positron emission tomography (PET), and computed tomography (CT) in the preoperative locoregional staging of resectable esophageal cancer. *Surg Endosc.* 2010;24:1380-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20033712/>
27. Gollub MJ, Lefkowitz R, Moskowitz CS, Ilson D, Kelsen D, Felderman H. Pelvic CT in patients with esophageal cancer. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;184:487-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15671368/>
28. Kamel IR, Fishman EK. Recent advances in CT imaging of liver metastases. *Cancer J.* 2004;10:104-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15130270/>
29. Lowe VJ, Booya F, Fletcher JG, Nathan M, Jensen E, Mullan B, et al. Comparison of positron emission tomography, computed tomography, and endoscopic ultrasound in the initial staging of patients with esophageal cancer. *Mol Imaging Biol.* 2005;7:422-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16270235/>
30. Makarawo TP, Negussie E, Malde S, Tilak J, Gayagoy J, Watson J, et al. Water as a contrast medium: a re-evaluation using the multidetector-row computed tomography. *Am Surg.* 2013;79:728-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23816008/>
31. 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>
32. Takizawa K, Matsuda T, Kozu T, Eguchi T, Kato H, Nakanishi Y, et al. Lymph node staging in esophageal squamous cell carcinoma: a comparative study of endoscopic ultrasonography versus computed tomography. *J Gastroenterol Hepatol.* 2009;24:1687-91. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19788609/>
33. 1591-223X D2I. Servizio Santario Regionale ER Dossier 209-2011 ISSN 1591-223X. 2011
34. 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/>
35. Barber TW, Duong CP, Leong T, Bressel M, Drummond EG, Hicks RJ. 18F-FDG PET/CT has a high impact on patient management and provides powerful prognostic stratification in the primary staging of esophageal cancer: a prospective study with mature survival data. *J Nucl Med.* 2012;53:864-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22582047/>
36. Cervino AR, Evangelista L, Alfieri R, Castoro C, Sileni VC, Pomerri F, et al. Positron emission tomography/computed tomography and esophageal cancer in the clinical practice: How does it affect the prognosis?. *J Cancer Res Ther.* 2012;8:619-25. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23361284/>
37. Choi JY, Lee KH, Shim YM, Lee KS, Kim JJ, Kim SE, et al. Improved detection of individual nodal involvement in squamous cell carcinoma of the esophagus by FDG PET. *J Nucl Med.* 2000;41:808-15. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10809196/>
38. Downey RJ, Akhurst T, Ilson D, Ginsberg R, Bains MS, Gonen M, et al. Whole body 18FDG-PET and the response of esophageal cancer to induction therapy: results of a prospective trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:428-32. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12560430/>

39. Flamen P, Lerut A, Van Cutsem E, De Wever W, Peeters M, Stroobants S, et al. Utility of positron emission tomography for the staging of patients with potentially operable esophageal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2000;18:3202-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10986052/>
40. Heeren PA, Jager PL, Bongaerts F, van Dullemen H, Sluiter W, Plukker JT. Detection of distant metastases in esophageal cancer with (18)F-FDG PET. *J Nucl Med*. 2004;45:980-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15181133/>
41. Hsu WH, Hsu PK, Wang SJ, Lin KH, Huang CS, Hsieh CC, et al. Positron emission tomography-computed tomography in predicting locoregional invasion in esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2009;87:1564-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19379906/>
42. Kato H, Nakajima M. The efficacy of FDG-PET for the management of esophageal cancer: review article. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;18:412-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22785452/>
43. 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>
44. Noble F, Bailey D, Tung K, Byrne JP. Impact of integrated PET/CT in the staging of oesophageal cancer: a UK population-based cohort study. *Clin Radiol*. 2009;64:699-705. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19520214/>
45. Varghese TK, Hofstetter WL, Rizk NP, Low DE, Darling GE, Watson TJ, et al. The society of thoracic surgeons guidelines on the diagnosis and staging of patients with esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2013;96:346-56. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23752201/>
46. Medical Services Advisory Committee 2. Positron emission tomography for oesophageal and gastric cancer : assessment report / prepared by the Medical Services Advisory Committee with the assistance of Silke Walleiser et al Australia. 2008
47. Findlay JM, Bradley KM, Maile EJ, Braden B, Maw J, Phillips-Hughes J, et al. Pragmatic staging of oesophageal cancer using decision theory involving selective endoscopic ultrasonography, PET and laparoscopy. *Br J Surg*. 2015;102:1488-99. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26458070/>
48. Hu J, Zhu D, Yang Y. Diagnostic value of 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography for preoperative lymph node metastasis of esophageal cancer: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97:e13722. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30558091>
49. Jiang C, Chen Y, Zhu Y, Xu Y. Systematic review and meta-analysis of the accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of regional lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *J Thorac Dis*. 2018;10:6066-6076. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30622778>
50. Baisi A, Bonavina L, Peracchia A. Bronchoscopic staging of squamous cell carcinoma of the upper thoracic esophagus. *Arch Surg*. 1999;134:140-3. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10025451/>
51. Omloo JM, van Heijl M, Bergman JJ, Koolen MG, van Berge Henegouwen MI, van Lanschot JJ. Value of bronchoscopy after EUS in the preoperative assessment of patients with esophageal cancer at or above the carina. *J Gastrointest Surg*. 2008;12:1874-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18528732/>

52. Riedel M, Hauck RW, Stein HJ, Mounyam L, Schulz C, Schomig A, et al. Preoperative bronchoscopic assessment of airway invasion by esophageal cancer: a prospective study. *Chest*. 1998;113:687-95. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9515844/>
53. Wakamatsu T, Tsushima K, Yasuo M, Yamazaki Y, Yoshikawa S, Koide N, et al. Usefulness of preoperative endobronchial ultrasound for airway invasion around the trachea: esophageal cancer and thyroid cancer. *Respiration*. 2006;73:651-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16675895/>
54. Osugi H, Nishimura Y, Takemura M, Higashino M, Takada N, Kishida T, et al. Bronchoscopic ultrasonography for staging supracarinal esophageal squamous cell carcinoma: impact on outcome. *World J Surg*. 2003;27:590-4. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12715229/>
55. Heger U, Blank S, Wiecha C, Langer R, Weichert W, Lordick F, et al. Is preoperative chemotherapy followed by surgery the appropriate treatment for signet ring cell containing adenocarcinomas of the esophagogastric junction and stomach?. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1739-48. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24419755/>
56. Blank S, Lordick F, Dobritz M, Grenacher L, Burian M, Langer R, et al. A reliable risk score for stage IV esophagogastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2013;39:823-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23375470/>
57. Blank S, Stange A, Sisic L, Roth W, Grenacher L, Sterzing F, et al. Preoperative therapy of esophagogastric cancer: the problem of nonresponding patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2013;398:211-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23224565/>
58. Blank S, Blaker H, Schaible A, Lordick F, Grenacher L, Buechler M, et al. Impact of pretherapeutic routine clinical staging for the individualization of treatment in gastric cancer patients. *Langenbecks Arch Surg*. 2012;397:45-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21598045/>
59. Qumseya BJ, Bartel MJ, Gendy S, Bain P, Qumseya A, Wolfsen H. High rate of over-staging of Barrett's neoplasia with endoscopic ultrasound: Systemic review and meta-analysis. *Dig Liver Dis*. 2018;50:438-445. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29573963>
60. Davies AR, Gossage JA, Zylstra J, Mattsson F, Lagergren J, Maisey N, et al. Tumor stage after neoadjuvant chemotherapy determines survival after surgery for adenocarcinoma of the esophagus and esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2014;32:2983-90. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25071104/>
61. Wittekind C. TNM Klassifikation maligner Tumoren, 8 Auflage. 2020
62. Fritz A, Percy C, Jack A, al. e. International Classification of Diseases for oncology (ICD-O), 3rd ed Geneva: WHO. WHO. 2000; URL: <https://www.who.int/standards/classifications/other-classifications/international-classification-of-diseases-for-oncology>
63. Wittekind C, Asamura H, LH S. TNM Atlas Illustrated guide to the TNM Classification of Malignant Tumours 6th edition Oxford: Wiley Blackwell. 2014
64. Becker K, Mueller JD, Schulmacher C, Ott K, Fink U, Busch R, et al. Histomorphology and grading of regression in gastric carcinoma treated with neoadjuvant chemotherapy. *Cancer*. 2003;98:1521-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14508841/>
65. Langer R, Ott K, Feith M, Lordick F, Siewert JR, Becker K. Prognostic significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in esophageal adenocarcinomas. *Mod Pathol*. 2009;22:1555-63. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19801967/>
66. Becker K, Langer R, Reim D, Novotny A, Meyer zum Buschenfelde C, Engel J, et al. Significance of histopathological tumor regression after neoadjuvant chemotherapy in gastric

- adenocarcinomas: a summary of 480 cases. *Ann Surg.* 2011;253:934-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21490451/>
67. Langer R, Becker K, Zlobec I, Gertler R, Sisic L, Buchler M, et al. A multifactorial histopathologic score for the prediction of prognosis of resected esophageal adenocarcinomas after neoadjuvant chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2014;21:915-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24281419/>
68. Bozzetti F, Gavazzi C, Miceli R, Rossi N, Mariani L, Cozzaglio L, et al. Perioperative total parenteral nutrition in malnourished, gastrointestinal cancer patients: a randomized, clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2000;24:7-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10638466/>
69. Burden S, Todd C, Hill J, Lal S. Pre-operative nutrition support in patients undergoing gastrointestinal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11:CD008879. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23152265/>
70. Hill GL. Impact of nutritional support on the clinical outcome of the surgical patient. *Clin Nutr.* 1994;13:331-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16843410/>
71. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition.* 2012;28:1022-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22673593/>
72. Osland E, Hossain MB, Khan S, Memon MA. Effect of timing of pharmaconutrition (immunonutrition) administration on outcomes of elective surgery for gastrointestinal malignancies: a systematic review and meta-analysis. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2014;38:53-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23411423/>
73. Weimann A, Breitenstein S, Breuer JP, Gabor SE, Holland-Cunz S, Kemen M, et al. Clinical nutrition in surgery Guidelines of the German Society for Nutritional Medicine. *Chirurg.* 2014;85:320-6. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24718444/>
74. Mabvuure NT, Roman A, Khan OA. Enteral immunonutrition versus standard enteral nutrition for patients undergoing oesophagogastric resection for cancer. *Int J Surg.* 2013;11:122-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23274278/>
75. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF DKeVuDK. S3-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und ösophagogastralen Übergangs. Langversion 2.0, AWMF-Registernummer: 032/009OL. 2019; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/magenkarzinom/>
76. Arnott SJ, Duncan W, Gignoux M, Hansen HS, Launois B, Nygaard K, et al. Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;CD001799. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16235286/>
77. Schwer AL, Ballonoff A, McCammon R, Rusthoven K, D'Agostino RB, Schefter TE. Survival effect of neoadjuvant radiotherapy before esophagectomy for patients with esophageal cancer: a surveillance, epidemiology, and end-results study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2009;73:449-55. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18538500/>
78. Malthaner RA, Wong RK, Rumble RB, Zuraw L. Neoadjuvant or adjuvant therapy for resectable esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.* 2004;2:35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15447788/>
79. Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Group. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2002;359:1727-33

80. Allum WH, Stenning SP, Bancewicz J, Clark PI, Langley RE. Long-term results of a randomized trial of surgery with or without preoperative chemotherapy in esophageal cancer. *J Clin.Oncol.* 2009;27:5062-5067. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19770374/>
81. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, van HM, van Berge Henegouwen MI, ten Kate FJ, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC.Cancer.* 2011;11:181. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21595951/>
82. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, van de Velde CJ, Nicolson M, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N.Engl.J Med.* 2006;355:11-20. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16822992/>
83. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. *N.Engl.J Med.* 1998;339:1979-1984. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9869669/>
84. Law S, Fok M, Chow S, Chu KM, Wong J. Preoperative chemotherapy versus surgical therapy alone for squamous cell carcinoma of the esophagus: a prospective randomized trial. *J Thorac.Cardiovasc.Surg.* 1997;114:210-217. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9270638/>
85. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T, Anthuber M, Arends J, Arnold D, et al. S3-Leitlinie „Magenkarzinom“ -. *Z Gastroenterol.* 2011;49:461-531
86. Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouche O, Lebreton G, et al. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. *J Clin.Oncol.* 2011;29:1715-1721. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21444866/>
87. Cunningham D, Allum W, Weeden S. Perioperative chemotherapy in operable gastric and lower oesophageal cancer: a randomised, controlled trial of the UK NCRI Upper GI Clinical Studies Group (the MAGIC trial, ISRCTN 93793971) [abstract]. *European.journal of cancer.* 2003;1:S18
88. Clark PI. Medical Research Council (MRC) randomised phase III trial of surgery with or without pre-operative chemotherapy in resectable cancer of the oesophagus. *British.journal of cancer.* 2000;83:1. URL: <http://www.nature.com/bjc/journal/v83/n1/pdf/6691309a.pdf>
89. Moehler M, Baltin CT, Ebert M, Fischbach W, Gockel I, Grenacher L, et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer.* 2014; URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25192931/>
90. Al-Batran S, Homann N, Pauligk C, Goetze T, Meiler J, Kasper S, et al. Perioperative chemotherapy with fluorouracil plus leucovorin, oxaliplatin, and docetaxel versus fluorouracil or capecitabine plus cisplatin and epirubicin for locally advanced, resectable gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet.* 2019;393(10184):1948-1957. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30982686/>
91. Sjoquist KM, Burmeister BH, Smithers BM, Zalcberg JR, Simes RJ, Barbour A, et al. Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated meta-analysis. *Lancet Oncol.* 2011;12:681-692. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21684205/>
92. Fiorica F, Di Bona D, Schepis F, Licata A, Shahied L, Venturi A, et al. Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Gut.* 2004;53:925-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15194636/>

93. Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiet E, Mantion G, Elias D, et al. Chemoradiotherapy followed by surgery compared with surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N.Engl.J Med.* 1997;337:161-167. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9219702/>
94. Lee JL, Park SI, Kim SB, Jung HY, Lee GH, Kim JH, et al. A single institutional phase III trial of preoperative chemotherapy with hyperfractionation radiotherapy plus surgery versus surgery alone for resectable esophageal squamous cell carcinoma. *Ann.Oncol.* 2004;15:947-954. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15151953/>
95. Tepper J, Krasna MJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Reed CE, Goldberg R, et al. Phase III trial of trimodality therapy with cisplatin, fluorouracil, radiotherapy, and surgery compared with surgery alone for esophageal cancer: CALGB 9781. *J Clin Oncol.* 2008;26:1086-92. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18309943/>
96. Montagnani F, Fornaro L, Frumento P, Vivaldi C, Falcone A, Fioretto L. Multimodality treatment of locally advanced squamous cell carcinoma of the oesophagus: A comprehensive review and network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2017;114:24-32. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28477744>
97. Burmeister BH, Smithers BM, Gebski V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, et al. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the oesophagus: a randomised controlled phase III trial. *Lancet Oncol.* 2005;6:659-68. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16129366>
98. Nagaraja V, Cox MR, Eslick GD. Safety and efficacy of esophageal stents preceding or during neoadjuvant chemotherapy for esophageal cancer: a systematic review and meta-analysis. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5:119-26. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24772340>
99. Ahmed O, Bolger JC, O'Neill B, Robb WB. Use of esophageal stents to relieve dysphagia during neoadjuvant therapy prior to esophageal resection: a systematic review. *Dis Esophagus.* 2020;33: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31828290>
100. Helminen O, Kauppila JH, Kytö V, Gunn J, Lagergren J, Sihvo E. Preoperative esophageal stenting and short-term outcomes of surgery for esophageal cancer in a population-based study from Finland and Sweden. *Dis Esophagus.* 2019;32: URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30855081>
101. Reijm AN, Didden P, Schelling SJC, Siersema PD, Bruno MJ, Spaander MCW. Self-expandable metal stent placement for malignant esophageal strictures - changes in clinical outcomes over time. *Endoscopy.* 2019;51:18-29. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29991071>
102. Xuan F, Li W, Guo X, Liu C. Dietary carbohydrate intake and the risk of esophageal cancer: a meta-analysis. *Biosci Rep.* 2020;40(2): URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32027364/>
103. Mariette C, Gronnier C, Duhamel A, Mabrut JY, Bail JP, Carrere N, et al. Self-expanding covered metallic stent as a bridge to surgery in esophageal cancer: impact on oncologic outcomes. *J Am Coll Surg.* 2015;220:287-96. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25617915/>
104. Tham JE, Tharian B, Allen PB, Spence G, Tham TC. Oesophageal Stents for Potentially Curable Oesophageal Cancer - A Bridge to Surgery?. *Ulster Med J.* 2019;88:10-14. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30675071>
105. Spaander MC, Baron TH, Siersema PD, Fuccio L, Schumacher B, Escorsell A, et al. Esophageal stenting for benign and malignant disease: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline. *Endoscopy.* 2016;48:939-48. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27626318>
106. Conroy T, Galais MP, Raoul JL, Bouche O, Gourgou-Bourgade S, Douillard JY, et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal

- cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:305-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24556041/>
107. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med.* 1992;326:1593-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1584260/>
108. van Hagen P, Hulshof MC, van Lanschot JJ, Steyerberg EW, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BP, et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med.* 2012;366:2074-84. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22646630>
109. al-Sarraf M, Martz K, Herskovic A, Leichman L, Brindle JS, Vaitkevicius VK, et al. Progress report of combined chemoradiotherapy versus radiotherapy alone in patients with esophageal cancer: an intergroup study. *J Clin Oncol.* 1997;15:277-84. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996153/>
110. Crehange G, Maingon P, Peignaux K, N'Guyen T D, Mirabel X, Marchal C, et al. Phase III trial of protracted compared with split-course chemoradiation for esophageal carcinoma: Federation Francophone de Cancerologie Digestive 9102. *J Clin Oncol.* 2007;25:4895-901. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17971585/>
111. Karran A, Blake P, Chan D, Reid TD, Davies IL, Kelly M, et al. Propensity score analysis of oesophageal cancer treatment with surgery or definitive chemoradiotherapy. *Br J Surg.* 2014;101:502-10. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24615406/>
112. Kato H, Sato A, Fukuda H, Kagami Y, Udagawa H, Togo A, et al. A phase II trial of chemoradiotherapy for stage I esophageal squamous cell carcinoma: Japan Clinical Oncology Group Study (JCOG9708). *Jpn J Clin Oncol.* 2009;39:638-43. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19549720/>
113. Kawaguchi Y, Nishiyama K, Miyagi K, Suzuki O, Ito Y, Nakamura S. Patterns of failure associated with involved field radiotherapy in patients with clinical stage I thoracic esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2011;41:1007-12. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21665908/>
114. Kuwano H, Nishimura Y, Ohtsu A, Kato H, Kitagawa Y, Tamai S, et al. Guidelines for diagnosis and treatment of carcinoma of the esophagus. *Esophagus.* 2008;5:117-132. URL: <http://dx.doi.org/10.1007/s10388-008-0158-8>
115. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;Cd002092. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16437440/>
116. Yamada K, Murakami M, Okamoto Y, Okuno Y, Nakajima T, Kusumi F, et al. Treatment results of chemoradiotherapy for clinical stage I (T1N0M0) esophageal carcinoma. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2006;64:1106-11. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16504758/>
117. Chang DT, Chapman C, Shen J, Su Z, Koong AC. Treatment of esophageal cancer based on histology: a surveillance epidemiology and end results analysis. *Am J Clin Oncol.* 2009;32:405-410. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19415029/>
118. Pottgen C, Stuschke M. Radiotherapy versus surgery within multimodality protocols for esophageal cancer--a meta-analysis of the randomized trials. *Cancer Treat Rev.* 2012;38:599-604. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22116018/>
119. Kranzfelder M, Schuster T, Geinitz H, Friess H, Buchler P. Meta-analysis of neoadjuvant treatment modalities and definitive non-surgical therapy for oesophageal squamous cell cancer. *Br J Surg.* 2011;98:768-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21462364/>

120. Gao X. Treatment guideline of radiotherapy for Chinese esophageal carcinoma (draft). Chin J Cancer. 2010;29:855-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20868554/>
121. Bedenne L, Michel P, Bouche O, Milan C, Mariette C, Conroy T, et al. Chemoradiation followed by surgery compared with chemoradiation alone in squamous cancer of the esophagus: FFCD 9102. J Clin Oncol. 2007;25:1160-8. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17401004/>
122. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, Pisansky TM, Martenson J, Komaki R, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94-05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol. 2002;20:1167-74. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11870157/>
123. Ajani JA, Barthel JS, Bentrem DJ, D'Amico TA, Das P, Denlinger CS, et al. Esophageal and esophagogastric junction cancers. J Natl. Compr. Canc. Netw. 2011;9:830-887. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21900218/>
124. Hulshof M, Geijssen E, Rozema T, Oppedijk V, Buijsen J, Neelis K, et al. Randomized Study on Dose Escalation in Definitive Chemoradiation for Patients With Locally Advanced Esophageal Cancer (ARTDECO Study). J Clin Oncol. 2021;39(25):2816-2824. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34101496/>
125. Lv J, Cao XF, Zhu B, Ji L, Tao L, Wang DD. Long-term efficacy of perioperative chemoradiotherapy on esophageal squamous cell carcinoma. World J Gastroenterol. 2010;16:1649-1654. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20355244/>
126. Zheng B, Zheng W, Zhu Y, Lin XY, Xu BH, Chen C. Role of adjuvant chemoradiotherapy in treatment of resectable esophageal carcinoma: a meta-analysis. Chin Med J (Engl.). 2013;126:1178-1182. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23506601/>
127. Thallinger CM, Kiesewetter B, Raderer M, Hejna M. Pre- and postoperative treatment modalities for esophageal squamous cell carcinoma. Anticancer Res. 2012;32:4609-4627. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23155224/>
128. Luo H, Cui YY, Zhang JG, Sun YN, Zheng XL, Yang CL, et al. Meta-analysis of survival benefit with postoperative chemoradiotherapy in patients of lymph node positive esophageal carcinoma. Clin Transl Oncol. 2018;20:889-898. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29143229>
129. Kang J, Chang JY, Sun X, Men Y, Zeng H, Hui Z. Role of Postoperative Concurrent Chemoradiotherapy for Esophageal Carcinoma: A meta-analysis of 2165 Patients. J Cancer. 2018;9:584-593. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29483964>
130. Liu T, Liu W, Zhang H, Ren C, Chen J, Dang J. The role of postoperative radiotherapy for radically resected esophageal squamous cell carcinoma: a systemic review and meta-analysis. J Thorac Dis. 2018;10:4403-4412. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30174889>
131. Ohri N, Garg MK, Aparo S, Kaubisch A, Tome W, Kennedy TJ, et al. Who benefits from adjuvant radiation therapy for gastric cancer? A meta-analysis. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2013;86:330-5. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23523184/>
132. Bamias A, Karina M, Papakostas P, Kostopoulos I, Bobos M, Vourli G, et al. A randomized phase III study of adjuvant platinum/docetaxel chemotherapy with or without radiation therapy in patients with gastric cancer. Cancer Chemother Pharmacol. 2010;65:1009-21. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20130877/>
133. Lee J, Lim DH, Kim S, Park SH, Park JO, Park YS, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. J Clin Oncol. 2012;30:268-73. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22184384>

134. Kelly R, Ajani J, Kuzdzal J, Zander T, Van Cutsem E, Piessen G, et al. Adjuvant Nivolumab in Resected Esophageal or Gastroesophageal Junction Cancer. *N Engl J Med*. 2021;384(13):1191-1203. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33789008/>
135. Haun M, Estel S, Rücker G, Friederich H, Villalobos M, Thomas M, et al. Early palliative care for adults with advanced cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;6:CD011129. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28603881/>
136. Adler K, Schlieper D, Kindgen-Milles D, Meier S, Schwartz J, van Caster P, et al. [Integration of palliative care into intensive care : Systematic review]. *Anaesthesist*. 2017;66(9):660-666. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28589374/>
137. Dalgaard K, Bergenholtz H, Nielsen M, Timm H. Early integration of palliative care in hospitals: A systematic review on methods, barriers, and outcome. *Palliat Support Care*. 2014;12(6):495-513. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24621947/>
138. Davis M, Temel J, Balboni T, Glare P. A review of the trials which examine early integration of outpatient and home palliative care for patients with serious illnesses. *Ann Palliat Med*. 2015;4(3):99-121. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26231807/>
139. Gaertner J, Siemens W, Meerpohl J, Antes G, Meffert C, Xander C, et al. Effect of specialist palliative care services on quality of life in adults with advanced incurable illness in hospital, hospice, or community settings: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;357:j2925. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28676557/>
140. Hui D, Kim Y, Park J, Zhang Y, Strasser F, Cherny N, et al. Integration of oncology and palliative care: a systematic review. *Oncologist*. 2015;20(1):77-83. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25480826/>
141. Tassinari D, Drudi F, Monterubbianesi M, Stocchi L, Ferioli I, Marzaloni A, et al. Early Palliative Care in Advanced Oncologic and Non-Oncologic Chronic Diseases: A Systematic Review of Literature. *Rev Recent Clin Trials*. 2016;11(1):63-71. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26464077/>
142. Leitlinienprogramm Onkologie der AWMF DKeVuDK. Erweiterte S3-Leitlinie Palliativmedizin für Patienten mit einer nicht-heilbaren Krebserkrankung. Langversion 2.2, 2020, AWMF-Registernummer: 128/001OL. 2020; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/leitlinien/palliativmedizin/>
143. Hui D, Meng Y, Bruera S, Geng Y, Hutchins R, Mori M, et al. Referral Criteria for Outpatient Palliative Cancer Care: A Systematic Review. *Oncologist*. 2016;21(7):895-901. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27185614/>
144. Ross P, Nicolson M, Cunningham D, Valle J, Seymour M, Harper P, et al. Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol*. 2002;20:1996-2004. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11956258/>
145. Van Cutsem E, Moiseyenko VM, Tjulandin S, Majlis A, Constenla M, Boni C, et al. Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin and fluorouracil as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 Study Group. *J Clin Oncol*. 2006;24:4991-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17075117/>
146. 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/>
147. Webb A, Cunningham D, Scarffe JH, Harper P, Norman A, Joffe JK, et al. Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and

- methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol.* 1997;15:261-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/8996151/>
148. Ajani JA, Rodriguez W, Bodoky G, Moiseyenko V, Lichinitser M, Gorbunova V, et al. Multicenter phase III comparison of cisplatin/S-1 with cisplatin/infusional fluorouracil in advanced gastric or gastroesophageal adenocarcinoma study: the FLAGS trial. *J Clin.Oncol.* 2010;28:1547-1553. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20159816/>
149. Al-Batran SE, Hartmann JT, Probst S, Schmalenberg H, Hollerbach S, Hofheinz R, et al. Phase III trial in metastatic gastroesophageal adenocarcinoma with fluorouracil, leucovorin plus either oxaliplatin or cisplatin: a study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie. *J Clin.Oncol.* 2008;26:1435-1442. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18349393/>
150. Kang YK, Kang WK, Shin DB, Chen J, Xiong J, Wang J, et al. Capecitabine/cisplatin versus 5-fluorouracil/cisplatin as first-line therapy in patients with advanced gastric cancer: a randomised phase III noninferiority trial. *Ann Oncol.* 2009;20:666-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19153121/>
151. Okines AF, Norman AR, McCloud P, Kang YK, Cunningham D. Meta-analysis of the REAL-2 and ML17032 trials: evaluating capecitabine-based combination chemotherapy and infused 5-fluorouracil-based combination chemotherapy for the treatment of advanced oesophago-gastric cancer. *Ann.Oncol.* 2009;20:1529-1534. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19474114/>
152. Janjigian Y, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, 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;398(10294):27-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102137/>
153. 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/>
154. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010;376:687-97. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20728210/>
155. Doki Y, Ajani J, Kato K, Xu J, Wyrwicz L, Motoyama S, et al. Nivolumab Combination Therapy in Advanced Esophageal Squamous-Cell Carcinoma. *N Engl J Med.* 2022;386(5):449-462. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35108470/>
156. Luo H, Lu J, Bai Y, Mao T, Wang J, Fan Q, et al. Effect of Camrelizumab vs Placebo Added to Chemotherapy on Survival and Progression-Free Survival in Patients With Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma: The ESCORT-1st Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2021;326(10):916-925. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34519801/>
157. Thuss-Patience PC, Kretzschmar A, Bichev D, Deist T, Hinke A, Breithaupt K, et al. Survival advantage for irinotecan versus best supportive care as second-line chemotherapy in gastric cancer--a randomised phase III study of the Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO). *Eur J Cancer.* 2011;47:2306-14. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21742485/>
158. Hironaka S, Ueda S, Yasui H, Nishina T, Tsuda M, Tsumura T, et al. Randomized, open-label, phase III study comparing irinotecan with paclitaxel in patients with advanced gastric cancer without severe peritoneal metastasis after failure of prior combination chemotherapy using fluoropyrimidine plus platinum: WJOG 4007 trial. *J Clin Oncol.* 2013;31:4438-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24190112/>

159. Ford HE, Marshall A, Bridgewater JA, Janowitz T, Coxon FY, Wadsley J, et al. Docetaxel versus active symptom control for refractory oesophagogastric adenocarcinoma (COUGAR-02): an open-label, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:78-86. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24332238/>
160. Fuchs CS, Tomasek J, Yong CJ, Dumitru F, Passalacqua R, Goswami C, et al. Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2014;383:31-9. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24094768/>
161. Wilke H, Muro K, Van Cutsem E, Oh SC, Bodoky G, Shimada Y, et al. Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2014;15:1224-35. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25240821/>
162. Shitara K, Doi T, Dvorkin M, Mansoor W, Arkenau H, Prokharau A, et al. Trifluridine/tipiracil versus placebo in patients with heavily pretreated metastatic gastric cancer (TAGS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(11):1437-1448. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30355453/>
163. Fuchs C, Doi T, Jang R, Muro K, Satoh T, Machado M, et al. Safety and Efficacy of Pembrolizumab Monotherapy in Patients With Previously Treated Advanced Gastric and Gastroesophageal Junction Cancer: Phase 2 Clinical KEYNOTE-059 Trial. *JAMA Oncol.* 2018;4(5):e180013. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29543932/>
164. Shitara K, Van Cutsem E, Bang Y, Fuchs C, Wyrwicz L, Lee K, et al. Efficacy and Safety of Pembrolizumab or Pembrolizumab Plus Chemotherapy vs Chemotherapy Alone for Patients With First-line, Advanced Gastric Cancer: The KEYNOTE-062 Phase 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol.* 2020;6(10):1571-1580. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32880601/>
165. Janjigian Y, Shitara K, Moehler M, Garrido M, Salman P, Shen L, 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;398(10294):27-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34102137/>
166. Shitara K, Ozguroglu M, Bang YJ, Di Bartolomeo M, Mandala M, Ryu MH, et al. Pembrolizumab versus paclitaxel for previously treated, advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (KEYNOTE-061): a randomised, open-label, controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2018;392:123-133. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29880231>
167. Kato K, Cho BC, Takahashi M, Okada M, Lin CY, Chin K, et al. Nivolumab versus chemotherapy in patients with advanced oesophageal squamous cell carcinoma refractory or intolerant to previous chemotherapy (ATTRACTION-3): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2019;20:1506-1517. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31582355>
168. Huang J, Xu J, Chen Y, Zhuang W, Zhang Y, Chen Z, et al. Camrelizumab versus investigator's choice of chemotherapy as second-line therapy for advanced or metastatic oesophageal squamous cell carcinoma (ESCORT): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020;21(6):832-842. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32416073/>
169. Shen L, Kato K, Kim S, Ajani J, Zhao K, He Z, et al. Tislelizumab Versus Chemotherapy as Second-Line Treatment for Advanced or Metastatic Esophageal Squamous Cell Carcinoma (RATIONALE-302): A Randomized Phase III Study. *J Clin Oncol.* 2022;40(26):3065-3076. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35442766/>
170. Amdal CD, Jacobsen AB, Sandstad B, Warloe T, Bjordal K. Palliative brachytherapy with or without primary stent placement in patients with oesophageal cancer, a randomised phase III trial. *Radiother Oncol.* 2013;107:428-33. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23647761/>

171. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM, Tilanus HW, Stalpers LJ, Bartelsman JF, et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2004;364:1497-1504. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15500894/>
172. Javed A, Pal S, Dash NR, Ahuja V, Mohanti BK, Vishnubhatla S, et al. Palliative stenting with or without radiotherapy for inoperable esophageal carcinoma: a randomized trial. *J Gastrointest.Cancer*. 2012;43:63-69. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20835926/>
173. Sgourakis G, Gockel I, Karaliotas C, Moehler M, Schimanski CC, Schmidberger H, et al. Survival after chemotherapy and/or radiotherapy versus self-expanding metal stent insertion in the setting of inoperable esophageal cancer: a case-control study. *BMC.Cancer*. 2012;12:70. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22336151/>
174. Sgourakis G, Gockel I, Radtke A, Dedemadi G, Goumas K, Mylona S, et al. The use of self-expanding stents in esophageal and gastroesophageal junction cancer palliation: a meta-analysis and meta-regression analysis of outcomes. *Dig.Dis.Sci*. 2010;55:3018-3030. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20440646/>
175. Lu YF, Chung CS, Liu CY, Shueng PW, Wu LJ, Hsu CX, et al. Esophageal Metal Stents with Concurrent Chemoradiation Therapy for Locally Advanced Esophageal Cancer: Safe or Not?. *Oncologist*. 2018;23:1426-1435. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29728468>
176. Ribeiro MSI, da Costa Martins B, Simas de Lima M, Franco MC, Safatle-Ribeiro AV, de Sousa Medeiros V, et al. Self-expandable metal stent for malignant esophagorespiratory fistula: predictive factors associated with clinical failure. *Gastrointest Endosc*. 2018;87:390-396. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28964748>
177. Dempster M, McCorry NK, Brennan E, Donnelly M, Murray L, Johnston BT. Psychological distress among survivors of esophageal cancer: the role of illness cognitions and coping. *Dis Esophagus*. 2012;25:222-7. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21819485/>
178. Djärv T, Lagergren P. Six-month postoperative quality of life predicts long-term survival after oesophageal cancer surgery. *European journal of cancer*. 2011;47:530-535. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21074989/>
179. Heijl M, Sprangers MG, Boer AEM, Lagarde S, Reitsma H, Busch OC, et al. Preoperative and Early Postoperative Quality of Life Predict Survival in Potentially Curable Patients with Esophageal Cancer. *Annals of Surgical Oncology*. 2010;17:23-30. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19830496/>
180. Gockel I, Gönner U, Domeyer M, Lang H, Junginger T. Long-term survivors of esophageal cancer: Disease-specific quality of life, general health and complications. *Journal of Surgical Oncology*. 2010;102:516-522. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19877161/>
181. NCCN practice guidelines for the management of psychosocial distress National Comprehensive Cancer Network. 1999
182. National Comprehensive Cancer Network Distress Management NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology 2011
183. Herschbach P WJ. Screeningverfahren in der Psychoonkologie Testinstrumente zur Identifikation betreuungsbedürftiger Krebspatienten. Dt. Krebsgesellschaft. 2010; http://www.krebsgesellschaft.de/download/psb_broschuere.pdf. URL: https://www.dapo-ev.de/wp-content/uploads/2017/04/psb_broschuere2.pdf
184. Mehnert A, Lehmann C, Cao P, Koch U. [Assessment of psychosocial distress and resources in oncology--a literature review about screening measures and current developments]. *Psychother Psychosom Med Psychol*. 2006;56:462-79. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17160791/>

185. Mitchell AJ. Short screening tools for cancer-related distress: a review and diagnostic validity meta-analysis. J Natl Compr Canc Netw. 2010;8:487-94. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20410338/>
186. Vodermaier A, Linden W, Siu C. Screening for emotional distress in cancer patients: a systematic review of assessment instruments. J Natl Cancer Inst. 2009;101:1464-88. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19826136/>
187. Vodermaier A, Millman RD. Accuracy of the Hospital Anxiety and Depression Scale as a screening tool in cancer patients: a systematic review and meta-analysis. Support Care Cancer. 2011;19:1899-908. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21898134/>
188. Weis J, Schumacher A, Blettner G. Psychoonkologie: Konzepte und Aufgaben einer jungen Fachdisziplin. Der Onkologe. 2007;13:185-194. URL: https://www.researchgate.net/publication/262829754_Psychoonkologie_Konzepte_und_Aufgaben_einer_jungen_Fachdisziplin
189. Faller H, Schuler M, Richard M, Heckl U, Weis J, Kuffner R. Effects of psycho-oncologic interventions on emotional distress and quality of life in adult patients with cancer: systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol. 2013;31:782-93. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23319686/>
190. Hamano J, Morita T, Inoue S, Ikenaga M, Matsumoto Y, Sekine R, et al. Surprise Questions for Survival Prediction in Patients With Advanced Cancer: A Multicenter Prospective Cohort Study. Oncologist. 2015;20(7):839-44. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26054631/>
191. Moroni M, Zocchi D, Bolognesi D, Abernethy A, Rondelli R, Savorani G, et al. The 'surprise' question in advanced cancer patients: A prospective study among general practitioners. Palliat Med. 2014;28(7):959-964. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24662237/>
192. Murray S, Boyd K. Using the 'surprise question' can identify people with advanced heart failure and COPD who would benefit from a palliative care approach. Palliat Med. 2011;25(4):382. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21610113/>
193. Moss A, Lunney J, Culp S, Auber M, Kurian S, Rogers J, et al. Prognostic significance of the "surprise" question in cancer patients. J Palliat Med. 2010;13(7):837-40. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20636154/>
194. Schuler US, Hornemann B. Hoffnung und „double awareness“ in der palliativen Onkologie. 2020;35:219. URL: <https://doi.org/10.1007/s12312-020-00782-3>
195. Chen C, Kuo S, Tang S. Current status of accurate prognostic awareness in advanced/terminally ill cancer patients: Systematic review and meta-regression analysis. Palliat Med. 2017;31(5):406-418. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27492160/>
196. Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ). Manual Qualitätsindikatoren. 2009;36: URL: <http://www.aezq.de/aezq/publikationen/schriftenreihe>
197. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft D. Entwicklung von leitlinienbasierten Qualitätsindikatoren Methodenpapier für das Leitlinienprogramm Onkologie, Version 30. 2021; URL: <https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/methodik/grundlegende-informationen-zur-methodik/>
198. Low DE, Alderson D, Ceconello I, Chang AC, Darling GE, D'Journo XB, et al. International Consensus on Standardization of Data Collection for Complications Associated With Esophagectomy: Esophagectomy Complications Consensus Group (ECCG). Ann Surg. 2015;262:286-94. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25607756>

199. Vlayen Joan, De Gendt Cindy, Stordeur Sabine, Schillemans Viki, Camberlin Cécile, Vrijens France, et al. Quality indicators for the management of upper gastrointestinal cancer. 2013; URL: <https://kce.fgov.be/publication/report/quality-indicators-for-the-management-of-upper-gastrointestinal-cancer#.VRpuXeHbw20>
200. Walters DM, McMurry TL, Isbell JM, Stukenborg GJ, Kozower BD. Understanding mortality as a quality indicator after esophagectomy. Ann Thorac Surg. 2014;98:506-11; discussion 511-2. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24841544/>
201. Talsma AK, Lingsma HF, Steyerberg EW, Wijnhoven BP, Van Lanschot JJ. The 30-day versus in-hospital and 90-day mortality after esophagectomy as indicators for quality of care. Ann Surg. 2014;260:267-73. URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25350650/>