

Evidenzbericht zur S3-Leitlinie Magenkarzinom

*Neoadjuvante Radiochemotherapie und
Perioperative Chemotherapie bei
GEJ-Patienten*

Justus Götz
Oktober 2023

Abstract

In diesem Bericht wird Evidenz aus vier systematischen Übersichtsarbeiten und Metaanalysen bewertet, um die Frage zu beantworten, ob bei Patienten mit nicht fernmetastasierten Adenokarzinomen des Ösophagogastralen Übergangs der Kategorie cT3 und resektablen cT4 Tumoren eine neoadjuvante Radiochemotherapie (ggf. mit Immuntherapie) oder eine perioperative Chemotherapie eher zu einer Remission führt als andere Therapieverfahren und wie sich die Auswirkungen auf Gesamt- und progressionsfreies Überleben hierbei darstellen.

Zwei Übersichtsarbeiten mit 23 bzw. 14 eingeschlossenen Studien vergleichen diverse Therapieverfahren miteinander. Eine davon, die 23 Studien mit 18.319 Patienten einschließt, berichtet die Endpunkte Gesamtüberleben, lokoregionäre Rezidiv, sowie R0-Resektion und ist von hoher Aktualität (2023). Sie vergleicht sechs Verfahren auf den Endpunkt des Gesamtüberlebens und ebenso sechs bezüglich der lokoregionären Rezidiv, sowie der Fernmetastasenrate; bezüglich R0-Resektion werden drei Therapien verglichen. Diese Arbeit musste wegen Indirektheit und Inkonsistenz im Evidenzgrad auf 3 abgewertet werden. Die andere SR, die auf der Basis von 14 RCT-Studien durchgeführt wurde und 6.026 Patienten einschließt, betrachtet ebenso Gesamtüberleben als primären Endpunkt, zudem krankheitsfreies Überleben als sekundären und führt eine Network-Analyse durch, die auch verschiedenen Therapieverfahren vergleichend gegenüberstellt. Hier kommt es ebenfalls zu einer Abwertung im Evidenzgrad aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz auf 3. Eine dritte Arbeit vergleicht neoadjuvante Radiochemotherapie mit neoadjuvanter Chemotherapie ohne Bestrahlung und schließt 18.260 Patienten aus 22 Studien ein. Diese SR wurde bezüglich ihrer Studienlimitationen und Indirektheit auf 2- abgewertet. Hier werden Gesamt-, krankheitsfreies und 5-Jahresüberleben betrachtet, sowie nach lokoregionäre Rezidiv, pathologische Komplettremission und Fernmetastasenrate geschaut.

In einer vierten Arbeit werden 52 Referenzen, RCTs und Metaanalysen betrachtet. Untersucht werden hier die Antwort auf die Therapie, die Lebensqualität und das onkologischen Outcome, wobei Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben und andere Endpunkte eingeschlossener Studien teilweise in Texten beschrieben werden. Diese Arbeit weist nach AMSTAR jedoch hohe Einschränkungen auf und wurde auch im Evidenzgrad nach OCEBM auf 3 abgewertet, da Indirektheit, Studienlimitationen und Inkonsistenz vorliegen, weil Charakteristika der eingeschlossenen Patienten, sowie andere Details fehlen.

Alle Arbeiten, die hier extrahiert wurden, liefern keine Ergebnisse zu allen Aspekten der PICO-Frage, sondern behandeln lediglich Teilmengen jener.

Fragestellung

Dieser Bericht beschreibt die systematische Recherche, Auswahl und Bewertung der vorliegenden wissenschaftlichen Belege für die folgende klinisch relevante Fragestellung:

Führt bei Patienten mit nicht-fermetastasierten Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs (GEJ) der Kategorie cT3 und solchen mit resektablen cT4 Tumoren eine neoadjuvante Radiochemotherapie ggf. in Kombination mit einer Immuntherapie oder eine perioperative Chemotherapie im Vergleich zu anderen Therapieansätzen eher zu einer Remission und hat jene Einfluss auf das Gesamtüberleben, sowie das progressionsfreie Überleben der Patienten?

Tabelle 1: Einschlusskriterien nach PICO

Patient	Intervention	Control	Outcome
Patienten mit nicht-fermetastasierten Adenokarzinomen des GEJ der Kategorie cT3 und solchen mit resektablen cT4 Tumoren	(1)neoadjuvante Radiochemotherapie ggf. in Kombination mit einer Immuntherapie (2)perioperative Chemotherapie	Andere Therapieansätze zur Behandlung des Karzinoms	Remission, Gesamtüberleben, progressionsfreies Überleben der Patienten
GEJ: Gastroösophagealer Übergang Design: systematische Übersicht/Metaanalyse			

Methodik

Systematische Suche

Es erfolgte eine systematische Suche zu aggregierter Evidenz in zwei elektronischen Datenbanken:

- PubMed
- Epistemonikos

Die Finale Suche wurde in PubMed am 31.08.2023, in Epistemonikos am 05.09.2023 durchgeführt. Suchstrategien für beide Datenbanken befinden sich im Anhang.

Screenen

Alle identifizierten Referenzen aus der systematischen Suche wurden anhand ihrer Titel, Abstracts und Schlüsselwörter gesichtet. Die Kriterien für die Auswahl der Studienpopulation, das Studiendesign, die Vergleichsgruppen und die Endpunkte wurden in Abstimmung mit der Leitliniengruppe festgelegt und sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Es war beabsichtigt, nur Studien einzuschließen, die nach dem Jahr 2015 veröffentlicht wurden und entweder in englischer oder deutscher Sprache im Volltext verfügbar waren.

Im Anhang werden alle eingeschlossenen Übersichten zusammen mit den zugrunde liegenden Arbeiten aufgeführt, auf denen sie basieren.

Bewertung der methodischen Qualität

Systematische Übersichten

Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung der methodischen Einschränkungen aller systematischen Übersichten in die Kategorien gering, moderat und hoch unter Nutzung des AMSTAR-II-Instruments.

In diesem Evidenzbericht wurden die fett markierten Kriterien bewertet:

- 1. Beinhalten die Forschungsfragen und Einschlusskriterien für den Review die PICO-Komponenten?**
- 2. Ist in dem Review-Bericht explizit angegeben, dass die Review-Methoden vor der Durchführung des Reviews festgelegt wurden, und werden in dem Bericht jegliche Abweichungen vom Protokoll begründet?**
3. Erläutern die Review-Autor*innen ihre Auswahl der Studientypen für den Einschluss in den Review?
- 4. Haben die Review-Autor*innen für ihre Literatursuche eine umfassende Suchstrategie angewandt?**
- 5. Haben die Review-Autor*innen die Studienselektion doppelt durchgeführt?**
- 6. Haben die Review-Autor*innen die Datenextraktion doppelt durchgeführt?**
- 7. Haben die Review-Autor*innen eine Liste der ausgeschlossenen Studien bereitgestellt und die Ausschlüsse begründet?**
- 8. Haben die Review-Autor*innen die eingeschlossenen Studien angemessen detailliert beschrieben?**
- 9. Haben die Review-Autor*innen eine angemessene Technik für die Bewertung des Risikos für Bias (RoB) in den einzelnen, in den Review eingeschlossenen Studien angewandt?**
10. Haben die Review-Autor*innen die Finanzierungsquellen der in den Review eingeschlossenen Studien angegeben?
- 11. Sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen angemessene Methoden für die statistische Zusammenfassung der Ergebnisse angewandt?**
12. Sofern eine Meta-Analyse durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen den potenziellen Einfluss des RoB der einzelnen Studien auf die Ergebnisse der Meta-Analyse bzw. andere Formen der Evidenzsynthese bewertet?
- 13. Haben die Review-Autor*innen dem RoB der einzelnen Studien im Rahmen der Interpretation/Diskussion der Ergebnisse des Reviews Rechnung getragen?**
- 14. Haben die Review-Autor*innen für jegliche in den Ergebnissen des Reviews beobachtete Heterogenität zufriedenstellende Erklärungen bereitgestellt und die Heterogenität diskutiert?**
- 15. Sofern eine quantitative Synthese durchgeführt wurde: Haben die Review-Autor*innen eine angemessene Untersuchung von Publikations-Bias („Small Study Bias“) durchgeführt und ihren wahrscheinlichen Einfluss auf die Ergebnisse des Reviews diskutiert?**
16. Haben die Review-Autor*innen jegliche potenzielle Quellen für Interessenkonflikte, einschließlich jeglicher Finanzierung, die sie für die Durchführung des Reviews erhalten haben, angegeben?

Evidenztabellen

Es wurden Evidenztabellen gemäß den Richtlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt, um die Merkmale und Ergebnisse von Studien zusammenzufassen. Dabei wurden Informationen zu allen identifizierten randomisierten Studien, systematischen Übersichten und evidenzbasierten Leitlinien extrahiert. Alle Evidenztabellen sind in englischer Sprache verfügbar.

Die extrahierten Informationen umfassten den Typ und das Ziel der systematischen Übersichten und Studien, die Merkmale der Studienteilnehmer, die Interventionen und Vergleichsgruppen, die Hauptergebnisse und den Grad der Evidenz. Zusätzlich wurden die Schlussfolgerungen der Autoren extrahiert und darauf überprüft, ob sie aus den Ergebnissen abgeleitet werden können.

Anschließend wurde eine Gesamtbewertung durchgeführt, um den Evidenzgrad jeder einzelnen systematischen Übersicht anhand der Oxford-Kriterien zu bestimmen.

Der **Evidenzgrad** basiert auf dem Design der Studien und wurde bei moderaten Einschränkungen der Studienqualität, geringer Präzision der Effektschätzer, Inkonsistenzen und Indirektheit um eine halbe Kategorie (z.B. von 1 auf 1-) und bei schwerwiegenden Einschränkungen oder mehreren Einschränkungen um eine Kategorie (z.B. von 1 auf 2) abgewertet. Systematische Übersichten auf der Grundlage nicht-randomisierter Studien wurden um einen Evidenzgrad (z.B. von 1 auf 2) abgewertet. Es erfolgte eine zusammenfassende Bewertung jeder extrahierten Studie, welche die Schlussfolgerungen der Studie und des Begutachters zur methodischen Qualität der Studien umfasst.

Die Beurteilung der Konsistenz der Effekte basiert auf der Heterogenität der Ergebnisse der Einzelstudien, welche auf der Basis des I^2 -Wertes als gering ($I^2 < 30\%$), moderat (I^2 zwischen 30 und 60%) oder bedeutsam ($I^2 > 60\%$) eingestuft wurde.

Tabelle 2: Evidenzgrad für Wirksamkeitsstudien für den Nutzen einer Therapie auf der Basis von aggregierter Evidenz

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
Systematische Übersicht von RCT	1
Systematische Übersicht von nicht-randomisierte Kohortenstudien	2
Systematische Übersicht von Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	3
Systematische Übersicht mit Einschränkungen	2-5
CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Tabelle 3: Evidenzgrad für Wirksamkeitsstudien für den Nutzen einer Therapie auf der Basis von Primärstudien (in diesem Bericht keine Primärstudien bewertet)

Studientyp	Evidenzgrad (CebM 2011)
RCT oder Beobachtungsstudie mit dramatischem Effekt	2
Nicht-randomisierte repräsentative methodisch hochwertige Kohortenstudie	3
Fallserien, Fall-Kontroll-Studie oder Studien mit historischer Kontrolle	4
Fallstudien, Anekdoten und persönliche Meinungen	5
CebM: Centre of evidence-based Medicine; RCT: Randomisierte kontrollierte Studie	

Ergebnisse

Ergebnis der systematischen Suche nach aggregierter Evidenz

Auf Grundlage der im Anhang beschriebenen Strategien in zwei Datenbanken konnten nach Ausschluss von Duplikaten 39 potenziell relevante Referenzen identifiziert werden. Diese Arbeiten wurden nach Titel und Abstract gescreent und 31 wurden ausgeschlossen. Die verbleibenden 9 Arbeiten wurden betrachtet und nach Volltextscreening 5 ausgeschlossen, da zwei von ihnen in ihrer Aktualität weniger geeignet waren, als eingeschlossene Arbeiten mit vergleichbarem Thema, eine nur Bezug auf das Strahlendosiskonzept der neoadjuvanten CRT nimmt und keinen Vergleich zu anderen Therapieverfahren anstellt, eine weitere lediglich perioperative und adjuvante Chemotherapie gegenüberstellt, wobei andere eingeschlossene Arbeiten hier in Bezug auf die PICO-Frage umfassendere Ergebnisse und Vergleiche präsentieren und eine letzte nur acht Studien einschließt, was verglichen mit den eingeschlossenen Arbeiten gering ist und außerdem mit 2019 keine allzu hohe Aktualität besitzt.

Aggregierte Evidenz aus systematischen Übersichten

Zur PICO-Frage passend konnten 4 Systematische Übersichtsarbeiten identifiziert werden.

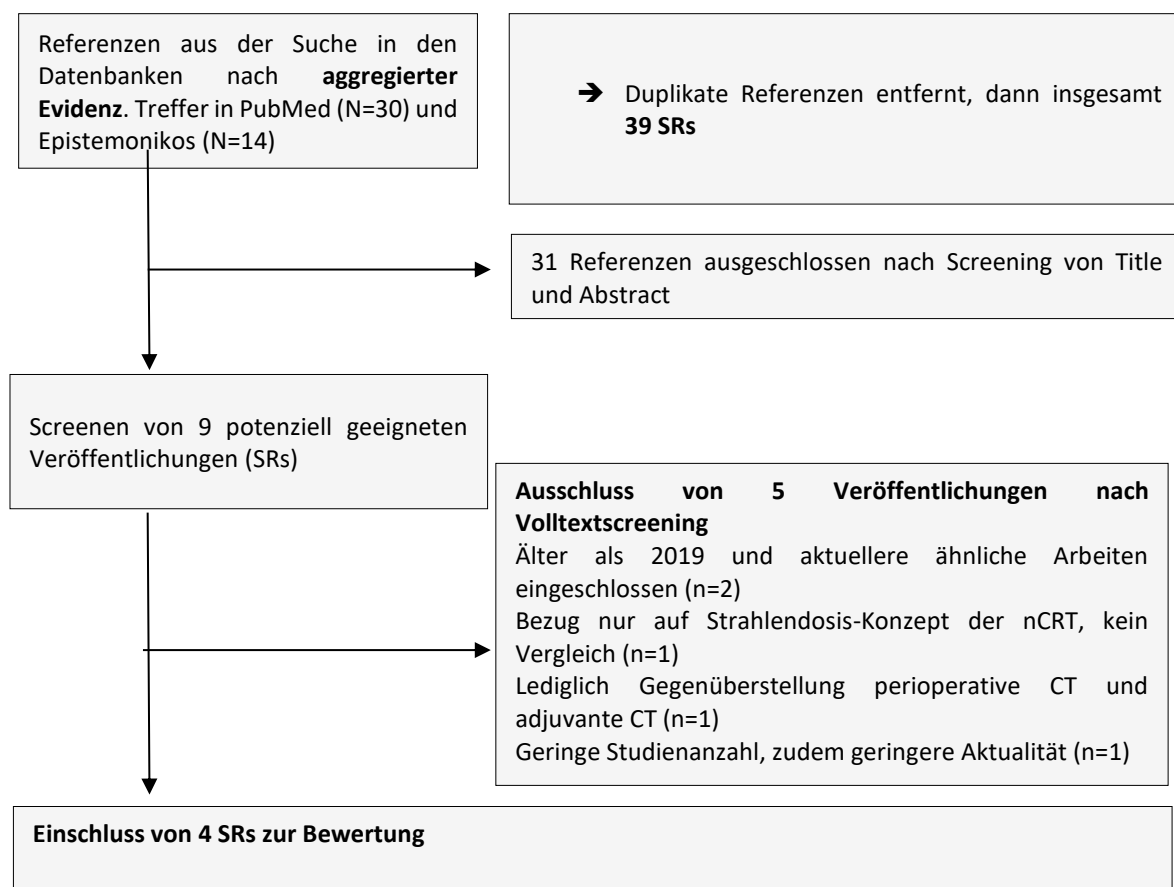


Abbildung 1: Flowchart zur Beschreibung der systematischen Suche

Bewertung der Qualität

Im Rahmen der methodischen Bewertung der Qualität der eingeschlossenen systematischen Übersichten wurden moderate bis hohe Einschränkungen in der Durchführung identifiziert (siehe Tabelle 4).

Ein zuvor festgelegtes Protokoll wurde in keinem Fall beschrieben. Bei Grizzi et al. wird erklärt nach PRISMA vorgegangen zu sein. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien mit dazu angegebenen Gründen wurde nie bereitgestellt. Bei Anker et al. wurden jene auch in keinem Flussdiagramm dargestellt. Anker et al. weist generell hohe Einschränkungen auf. Hier wurden signifikante Charakteristika zu den eingeschlossenen Studien nicht berichtet und Verzerrungspotential und Publikationsbias nicht oder nicht zur Genüge dargestellt. Grizzi et al. stellt ebenfalls relevante Informationen aus eingeschlossenen Studien nicht dar. Hier kommt hinzu, dass Studien, welche eingeschlossen und in der Charakteristika-Tabelle gelistet sind, teilweise nicht unter Referenzen genannt wurden (siehe Anhang).

Tabelle 4: Methodische Bewertung der systematischen Übersichten

Übersicht	PICO	Protokoll	Suche	Doppelte Auswahl	Doppelte Extraktion	Liste Ausschluss	Studiencharakteristika	Bewertung VZP	Metaanalysen	Einfluss VZP	Heterogenität	Publikationsbias	Einschränkungen
Shao 2023	😊 ^a	😞 ^b	😊	😊	😊	😊 ^c	😊	😊	😊	😊	😊	😊 ^d	moderat
Petrelli 2019	😊 ^a	😞 ^b	😊 ^f	😞 ^b	😊	😊 ^c	😊 ^g	😊	😊	😊	😊	😊	moderat
Grizzi 2022	😊 ^a	😊 ^e	😊 ^f	😞 ^h	😞 ^h	😊 ^c	😞 ⁿ	😊	😊	😊 ⁱ	😊	😊	hoch
Anker 2020	😊	😞 ^b	😊	😊	😞 ^b	😞 ^c	😞 ^j	😞 ^j	😊	😊 ^k	😊 ^l	😞 ^m	hoch
😊: niedriges Verzerrungsrisiko, 😞: Kriterien sind teilweise erfüllt, 😞: hohes Verzerrungsrisiko a: initiale Fragestellung nicht offen PICO zugeordnet, jedoch aus Fließtext entnehmbar b: nicht vermerkt c: nur in Flow-Chart beschrieben d: nur im Fließtext, nicht ausführlich angesprochen e: kein Protokoll angegeben, nur lt. Fließtext nach PRISMA durchgeführt f: Schlagworte im Fließtext angegeben, keine ausführliche Strategie g: genaue Aufschlüsselung Charakteristika der Patienten nach bspw. Geschlecht, Alter fehlt h: nicht angegeben, 2 Autoren bewerteten lediglich die Qualität der Studien mittels Cochrane risk-of-bias tool i: über RoB berichtet, aber dessen Einfluss in der Diskussion nicht benannt j: keine studienspezifischen Ergebnisse berichtet k: beim Formulieren der Empfehlungen nicht explizit erwähnt, zuvor jedoch Qualität der Studien beschrieben l: Chi ² oder I ² Tests nicht beschrieben, allerdings unter Limitationen kurz behandelt m: nicht in funnel plots o.ä. dargestellt, nicht direkt beschrieben n: Charakteristika unzureichend dargestellt, zudem lt. Tabelle eingeschlossene Studien nicht in den Referenzen gelistet VZP: Verzerrungspotential													

Charakteristika der systematischen Übersichten - Evidenztabelle

Es wurden vier systematische Übersichtsarbeiten mit einer systematischen Suche identifiziert (siehe Tabelle 5).

Es werden durch die eingeschlossenen Arbeiten die Thematiken der PICO-Frage in möglichst weiten Teilen abgedeckt; die Anzahl der europäischen Studien ist möglichst hoch. Anker et al. gibt mit 52 eingeschlossenen RCTs und Meta-Analysen ein umfangreiches Bild und leitet selbst bereits Empfehlungen/Guidelines ab, allerdings fehlen viele Details zu den beschriebenen Studien und Ergebnissen. Petrelli et al., welches auch in Anker et al. einfließt, ist mit seinem hohen Anteil an europäischen/westlichen Studien (11/22 Europa, mit Vereinigten Staaten und Australien sogar 21/22) gut geeignet, um auf kaukasische Bevölkerung zurückzuschließen und wird hier daher gesondert betrachtet. Shao et al. vergleicht mit hoher Aktualität (2023) in einer Network-Analyse verschiedene Behandlungsansätze. Grizzi et al., welches mit 2022 ebenfalls aktuell ist, basiert auf 14 RCTs und betrachtet auch verschiedene Therapieformen, welche ebenso vergleichend gegenübergestellt werden.

Ergebnisse

Alle extrahierten systematischen Übersichtsarbeiten tragen zur PICO-Frage bei, wenn auch immer nur Teilaspekte jener betrachtet werden.

Gesamtüberleben (OS)

Shao et al. kommt zu dem Ergebnis, dass sich die sechs verglichenen Therapieformen (nCRT, aCRT, nCT, Surgery, pCT, pCRT) in Bezug auf OS nicht signifikant unterscheiden. Wobei pCRT wahrscheinlich das beste Outcome bezüglich OS hat. Petrelli et al., welches CTRT und CT (beides als neoadjuvante Therapie) vergleicht, kommt zum Ergebnis, dass das Todesrisiko in beiden Armen ähnlich ausfällt: CTRT vs. CT 0.95 (95% CI 0.84–1.07; $P=0.41$). Im medianen OS präsentiert die Arbeit bei CTRT längere 34.4 Monate (95% CI 31.7–37.2) vs. 32.1 Monate (95% CI 27.8–36.8) bei CT. 5-Jahres-Überleben war wie folgt: 38.7% (95% CI 36.5–41%) und 39% (95% CI 34.5–43.7). Bei Anker et al. wird nicht primär auf OS eingegangen. Generell bewerten die Autoren bei Anker et al. in den dort tabellarisch dargestellten Varianten von Ösophagus/GEJ-Karzinomen nCRT am höchsten und empfehlen es als Therapie (usually appropriate). Grizzi et al. kommt zu dem Schluss, dass perioperative triplet-based CT im Vergleich zu anderen untersuchten, präoperativen Therapien, sowie alleiniger Operation, das OS verbessert (siehe Tabelle 5).

Krankheitsfreies Überleben (DFS)

Bei Petrelli et al. wird berichtet, dass bzgl. DSF bei CTRT ein besseres Outcome beobachtet wurde als bei CT (HR 0.85, 95% CI 0.75–0.97; $P=0.01$). Grizzi et al. kommt im Bayesian Vergleich dazu, dass perioperative FLOT CT besseres DSF liefert, als verglichene Chemotherapien (SUCRA score $P=0.62$). Die einzelnen Vergleiche werden in Tabelle 5 berichtet.

Rekurrenz

Shao et al. erläutert, dass bei allen verglichenen Therapieformen pCRT wahrscheinlich (68.86% probability) die geringste Inzidenz von lokoregionärer Rekurrenz aufweist. Ebenso bei Fernrezidiven, wo pCRT ebenfalls am wahrscheinlichsten (46.65% probability) die geringste Inzidenz aufweist. Petrelli et al., welches nCT mit nCTRT vergleicht, zeigt das letztere die lokoregionäre Rekurrenz vermindert (OR 0.6, 95% CI 0.39–0.91; $P=0.01$), nicht jedoch die Fernrezidivrate (OR 0.81, 95% CI 0.59–1.11; $P=0.19$).

R0-Resektion

Shao et al. vergleicht hierzu nCRT, nCT, und Operation. Hierbei kommt man zu dem Ergebnis, dass nCRT die wahrscheinlich (probability 97.68%) beste Therapie bezüglich R0-Resektion darstellt.

Pathologische Komplettremission (pCR)

In Petrelli et al. wurde als weiterer Endpunkt die pathologische Komplettremission, definiert als ypT0N0 nach neoadjuvanter Therapie und Operation, betrachtet. Die beiden gegenübergestellten Verfahren stehen wie folgt zueinander: CTRT vs. CT: OR 2,8 (95% CI 2.27–3.47) und demnach eine höhere pCR-Rate bei neoadjuvanter Radiochemotherapie.

Evidenz

Ergebnisse können allen systematischen Übersichten entnommen werden. Anker et al. und Grizzi et al. wurden nach AMSTAR mit „hohen Einschränkungen“ bewertet, was zu berücksichtigen ist. Zusammenfassend wurde der Evidenzgrad nach OCEBM mit 2- (Petrelli et al. 2019) oder 3 (Grizzi et al. 2022, Shao et al. 2023, Anker et al. 2020) bewertet.

Abwertungen basieren auf

- Dem Einschluss relativ weniger randomisierter Studien (Shao et al., Petrelli et al.) bzw. fehlender berichteter Informationen (Anker et al.)
- Indirektheit aufgrund von Abweichungen von der PICO-Frage (Shao et al., Anker et al.)
- Inkonsistenz bei substanzieller Heterogenität der Ergebnisse (Shao et al.) bzw. fehlender Information (Grizzi et al., Anker et al.)

Außerdem trifft keine der Arbeiten vollkommen die sehr präzise gestellte PICO-Frage; es werden jeweils nur verschiedene Teilaspekte jener behandelt.

Tabelle 5: Evidenztabelle zu aggregierter Evidenz aus systematischen Übersichten und Metaanalysen

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Shao 2023 {Shao, 2023 #353} Systematic Review, Bayesian network meta- analysis Search until 03.2022	<u>Inclusion criteria</u> - studies on patients with resectable EGJ cancer - studies with the following 7 treatments: surgery alone (S), neoadjuvant chemotherapy (nCT), neoadjuvant chemoradiotherap y (nCRT), perioperative chemotherapy (pCT), perioperative chemoradiotherap y (pCRT), adjuvant chemotherapy (aCT), and adjuvant chemoradiotherap y (aCRT) - studies with the following outcomes: OS, locoregional and distant recurrence, and R0 resection	N= 23 (2 RCT, 20 retrospective cohort studies, 1 prospective cohort studies; 11 European, 4 German) n = 18,319 GEJ participants, Pat. 13-4229, male>>female, mean age: if reported: 58-67 years	different network comparison of therapies according to reported comparisons between: surgery alone (S) neoadjuvant chemotherapy (nCT) neoadjuvant chemoradiotherap y (nCRT) perioperative chemotherapy (pCT) perioperative chemoradiotherap y (pCRT) adjuvant chemotherapy (aCT) adjuvant chemoradiotherap y (aCRT)	overall survival (OS), N=20/23* locoregional and distant recurrence, N=10/23* R0 resection N=5/23 *according to supplementary table	OS (N=13, n=10.477) 6 treatments were compared (nCRT, aCRT, nCT, S, pCT, pCRT) with direct comparisons between nCRT and the other 5 treatments, S also had a direct comparison with aCRT, and nCT also had a direct comparison with pCT. Most studies were performed for the direct comparison of nCRT and pCT. nCRT and aCRT, S and aCRT, nCT and nCRT, pCRT and nCRT, pCT and nCRT, S and nCRT, and pCT and nCT exhibited similar effects on OS. The league table demonstrated no significant differences in OS between any two of the 6 treatments. The rank probability exhibited that pCRT had the highest probability (36.03%) to be the optimal treatment as regards OS. nCRT vs. aCRT: RR 0,98 (CI 0,38 to 2,5) with substantial heterogeneity (I ² =68%) S vs. aCRT: RR 0,76 (CI 0,28 to 2,0) with low heterogeneity (I ² =0%)	3 Aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	- RCTs and cohort studies. pCRT was defined as nCRT plus aCT <u>Exclusion criteria</u> - non-English studies - animal experiments - conference reports, case reports, meta-analyses, reviews, editorial materials, letters, protocols, and errata - studies from which valid data could not be extracted - studies without available full texts		Follow-Up time (if reported N=20/23): 12-126 months		nCT vs. nCRT: RR 1,1 (CI 0,62 to 2,2) with substantial heterogeneity ($I^2=72,3\%$) pCRT vs. nCRT: RR 1,1 (CI 0,35 to 3,7) pCT vs. nCRT: RR 1,0 (CI 0,55 to 1,8) with low heterogeneity ($I^2=0\%$) S vs. nCRT: RR 0,77 (CI 0,34 to 1,7) with substantial heterogeneity ($I^2=78,4\%$) pCT vs. nCT: RR 0,88 (CI 0,4 to 1,8) with substantial heterogeneity ($I^2=98,7\%$) Locoregional recurrence (N=10, n=1.965) explored with 6 treatments used: nCRT, nCT, pCRT, pCT, S, and aCT. There were direct comparisons between S and the other 3 treatments except nCT and pCRT, nCRT was also directly compared with pCT and nCT, and aCT was also directly compared with pCRT. The direct comparison of nCRT and pCT was assessed in most studies. <u>locoregional recurrence:</u> - pCRT vs. aCT (RR=0.37, 95%CrI: 0.16, 0.77) - S vs. aCT (RR=1,1, 95%CrI: 0.7, 1.6)	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					- nCT vs. nCRT (RR=2.9, 95%CrI: 1.7–5.7); with moderate heterogeneity between studies ($I^2=37,4\%$) - pCT vs. nCRT (RR=2.1, 95%CrI: 1.4–3.0) with low heterogeneity between studies ($I^2=3,7\%$). - lower with nCRT vs. aCT (RR=0.48, 95%CrI: 0.24–0.96) - nCT vs. nCRT (RR=2.93, 95%CrI: 1.67–5.65) - pCRT vs. aCT (RR=0.37, 95%CrI: 0.16–0.77) - S vs. nCRT (RR=2.2, 95%CrI: 1.3–3.8) with low heterogeneity between studies ($I^2=0\%$) - S vs. pCT (RR=1.1, 95%CrI: 0.69–1.6) with low heterogeneity between studies ($I^2=0\%$) The rank probability indicated that patients with pCRT had the greatest likelihood (68.86% probability) to have the lowest incidence of locoregional recurrence. Distant recurrence (N=10, n=1.965) 6 treatments were assessed: nCRT, nCT, pCRT, pCT, S, and aCT. Direct comparisons between S and the other 3 treatments except nCT and pCRT. nCRT was also directly compared with pCT and nCT. aCT was also directly compared with pCRT. Most studies assessed the direct comparison of nCRT and pCT.	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					- distant recurrence after S was significantly higher than that after nCRT (pooled pair-wise: RR=3.80, 95%CrI: 1.20, 26.0) pooled network (Fig. 3 with RR and 95% CI): pCRT vs aCT: RR 1,0 (CI 0,64 to 1,5) S vs aCT: RR 1,1 (CI 0,97 to 1,4) nCT vs. nCRT: RR 1,4 (CI 0,93 to 2,1) with low heterogeneity ($I^2=0\%$) pCT vs. nCRT: RR 1,0 (CI 0,84 to 1,2) with moderate heterogeneity ($I^2=49,1\%$) S vs. nCRT: RR 0,97 (CI 0,7 to 1,3) with substantial heterogeneity ($I^2=71,5\%$) S vs. pCT: RR 0,96 (CI 0,72 to 1,3) with moderate heterogeneity ($I^2=58,9\%$) pCRT was most likely (46.65% probability) to be the optimal treatment with respect to distant recurrence. R0 resection (evaluated N=5, n=8.835) involving 3 treatments: nCRT, nCT, and S.	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					There were direct comparisons between any two of the 3 treatments, and the direct comparison of nCRT and nCT was performed in most studies. - nCT significantly lower incidence of R0 resection vs. nCRT (RR = 0.95, 95%CrI: 0.93, 0.97) - nCT significantly reduced incidence of R0 resection vs. nCRT (RR = 0.95, 95%CrI: 0.93–0.97) - S significantly lower incidence of R0 resection vs. nCRT (RR = 0.91, 95%CrI: 0.85, 0.998) All with low heterogeneity ($I^2=0\%$) nCRT had the highest probability (97.68%) to be the best therapy regarding R0 resection.	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: For patients with resectable EGJ cancer, pCRT may be the optimal multimodal treatment regarding survival and recurrence, which may facilitate clinical decision-making in the treatment of EGJ cancer. Well-designed large studies are warranted to verify these findings. Schlussfolgerung des Begutachters: Methodisch gute, groß angelegte (18.319 Pat. aus 23 Studien) Network Analyse, die verschiedene Therapieformen vergleichend gegenüberstellt. Ausführliche Beschreibung selbiger mit graphischer Darstellung. Limitationen, wie die hohe Anzahl von Kohortenstudien, die verschiedenen Siewert-types der eingeschlossenen GEJ-CAs und die unterschiedliche multimodale Therapie in den Studien wurden aufgezeigt. 18/23 Studien aus Europa oder den Vereinigten Staaten verbessert die Übertragbarkeit auf die hiesige Bevölkerung. Die Populationen der Studien sind zu großen Teilen männlich. Für die PICO-Schlüsselfrage eignet sich der Vergleich der nCRT und der pCT mit anderen Therapieformen. nCRT wird auf den Endpunkt der R0-Resektion als wahrscheinlich beste Therapie beschrieben. Bei OS und Recurrence zeigt sich pCRT am wahrscheinlich effektivsten. Abwertung der Evidenz basiert auf Studienlimitationen (v.a. Einschluss von 2/23 RCTs), Indirektheit zur PICO-Frage und substanzieller Heterogenität der Ergebnisse.						
Petrelli 2019 {Petrelli, 2019 #243} Systematic review und	<u>Inclusion criteria</u> • investigating patients who had a diagnosis of esophageal or GEJ	N=22 (18 retrospective, 4 RCT Ph. II-III; 21 Western countries (United States,	combined chemotherapy and radiotherapy (CTRT) n=14.709 Pat.	Primary: overall survival (OS)	OS (N=18, n=17.079): CTRT vs. CT alone: comparable risk of deaths:	2- Abwertung aufgrund von Indirektheit und

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Meta-Analyse Search until 06.2018	adenocarcinoma in >80% of included subjects - including both patients who underwent neoadjuvant CT and patients who underwent neoadjuvant CTRT <u>Exclusion criteria</u> - included patients whose main histology was squamous cell carcinoma in >20% of patients - did not provide sufficient data to acquire hazard ratio (HR) and its 95% confidence interval (CI) of combined CTRT for OS or did not provide data about other endpoints of interest	Australia, Europe), 5 German) n= 18.260 (29- 7.338 Pat.; German: n=453; Western countries: n=18.137; GEJ cancer: 0%-100%, mean 42%, other distal oesophagus cancer)	Vs. chemotherapy (CT) alone n=3.551 Pat. → Neoadj./ before surgery (chemotherapy mostly cisplatin + 5-Fluorouracil (5- FU) based; conversely, in CTRT arm the main regimens were cisplatin and 5-FU or platinum- taxanes based; radiotherapy doses: 40-50 Gy in most studies) Follow-Up if reported: 20-280 months, Ø=47 months	Secondary: median OS, 5-year OS, disease-free-survival (DFS), complete pathologic response (pCR), locoregional and distant failure rates	HR 0.95 (95% CI 0.84–1.07; P=0.41) with moderate heterogeneity (I ² =48%) median: 34.4 months (95% CI 31.7–37.2) vs. 32.1 months (95% CI 27.8–36.8) in CTRT vs. CT 5-years OS (N=15, n=9.498): 38.7% (95% CI 36.5–41%) vs. 39% (95% CI 34.5–43.7%) in CTRT an CT DFS (N=12, n=1.854): better with CTRT vs. CT (HR 0.85, 95% CI 0.75–0.97; P=0.01) pCR (N=17, n=16.962; defined as ypT0N0 stage after neoadjuvant therapy and surgery) better with CTRT vs. CT: OR 2,8 (95% CI 2.27–3.47; P<0.001). neoadjuvant CTRT vs. CT: improved locoregional recurrences rate (OR 0.6, 95% CI 0.39–0.91; P=0.01) but not distant metastases rate (OR 0.81, 95% CI 0.59– 1.11; P=0.19).	Studienlimitationen

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: In this systematic review and meta-analysis comparing neoadjuvant CTRT with CT for adenocarcinoma of GEJ, we found no difference in terms of median OS, despite a higher pCR rate and a reduced risk of locoregional recurrences for the combined approach. Further studies, preferably large randomized clinical trials, are needed to confirm these results. Schlussfolgerung des Begutachters: Methodisch gute Systematische Übersichtsarbeit mit Metaanalyse, welche 22 Studien (18 retrospektive, 4 RCTs) mit insgesamt 18.260 Patienten mit u.a. lokalem GEJ-Adeno-CA (im Mittel der Studien 42%, welche diese Analyse betrachtet) einschließt und alleinige Chemotherapie mit Radiochemotherapie (neoadjuvant/vor OP) vergleicht. Für das Gesamtüberleben wurde kein wirklicher Vorteil zwischen den beiden Verfahren ermittelt. Für die lokoregionäre Rezidivrate wurde ein Vorteil bei nCTRT beobachtet. Moderate bis hohe Qualität der Studien (NOS ≥5, im Mittel 6,2) liegt vor. Die vorliegende Heterogenität führt zu Inkonsistenz. Keine Aufschlüsselung nach Geschlecht oder Alter der Patienten wurde zudem abgebildet. Die Studien kommen fast alle (21/22) aus der westlichen Welt, wobei sogar 5 Studien aus Deutschland eingeschlossen sind; dies macht das Ergebnis übertragbarer für die hiesige Bevölkerung. Abwertung erfolgte aufgrund von Studienlimitationen (Einschluss weniger RCTs) und Indirektheit (nicht vollkommener Beantwortung der PICO-Frage).						
Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Grizzi 2022 {Grizzi, 2022 #200} Systematic review und Meta-Analyse Search until February 2022	<u>Inclusion criteria</u> - Randomized phase 2-3 trials - At least 100 patients with localized or locally advanced HER-2 negative GEJ or gastric adenocarcinoma included - Trials that compared neoadjuvant or perioperative CT plus or minus RT	N= 14 RCT (8 Phase 3, bias risk mostly low-moderate) n= 6.026 (Pat. 144-1.094, GEJ/distal esophagus: 7-100%, other gastric, Adeno-CA: 29-100%) In Bayesian comparisons, FLOT-based CT (perioperative	Comparison of different therapies: Neoadj CTRTS vs Surgery (S) Periop CTS vs S Neoadj CT CTRTS vs Neoadj CTS Neoadj CTRTS vs Neoadj CTS	primary: Overall survival (OS) secondary: Disease free survival (DFS) Follow-Up: 38,6-147 months	These studies (N=14) compared neoadjuvant CT with surgery (N=5), perioperative CT with surgery (N=4), neoadjuvant CT+CTRT vs. neoadjuvant CT (N=1), neoadjuvant CTRT with surgery alone (N=3), and neoadjuvant CT with CTRT (N=1). OS (N=13; n=4.932): Regarding the strategies in indirect comparison with perioperative FLOT, neoadjuvant CDDP/5FU, perioperative ECF as well as CTRT, were significantly associated with worst OS. (On the other hand, induction with CDDP/5-FU followed by CTRT and FLOT-based perioperative CT were associated with similar OS and	3 Aufgrund von Indirektheit und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	either each other or with surgery alone - Trials that reported OS and/or DSF and their respective HR with 95% CI of the intention-to-treat population with adenocarcinoma only - Articles published in English <u>Exclusion criteria</u> - trials that included only squamocellular carcinoma - studies that included targeted therapies or experimental agents - a former version of the same trials - studies with full-text unavailable	chemotherapy) ranked as one of the better regimens with a probability of 41%, both with induction CT followed by CTRT (concomitant chemoradiotherapy) (P=0.45). For DFS analysis, the FLOT regimen was the preferred option (P=0.62). For DFS analysis, the FLOT regimen was the preferred option (P=0.62).	Periop CTS vs S adj CT vs Sadj CT Neoadj CTSadj CT vs Sadj CT + comparison of different neoadj. therapies		are the regimens associated with best OS (SUCRA score P=0.45 and 0.41) compared to all others preoperative regimens. Comparisons: CDDDP-based CTRT vs. FLOT periop CT (HR 1.6; 95 %CI 1.1 to 2.4) CF neoadj. CT vs. FLOT periop CT (HR 1.5; 95 %CI 1.1 to 2.1) CF neoadj. CT → CDDP-based CTRT vs. FLOT periop CT (HR 1.0; 95 %CI 0.58 to 1.7) CF periop. CT vs. FLOT periop CT (HR 1.2; 95 %CI 0.77 to 1.8) CROSS-based CTRT vs. FLOT periop CT (HR 1.3; 95 %CI 0.88 to 2.0) DOS neoadj. CT vs. FLOT periop CT (HR 1.4; 95 %CI 0.92 to 2.2) ECF periop. CT vs. FLOT periop CT (HR 1.3; 95 %CI 1.1 to 1.6) ECX neoadj. CT vs. FLOT periop CT (HR 1.4; 95 %CI 0.97 to 2.0)	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					Surgery vs. FLOT periop CT (HR 1.7; 95 %CI 1.3 to 2.3) DFS (according to text: N=12; listed in table 1: N=10, n=4.957): perioperative FLOT is largely the regimen that led to better DFS (SUCRA score P=0.62). Neoadjuvant CDDP/5-FU, perioperative ECF, neoadjuvant ECX, neoadjuvant CDDP+5FU, and CDDP+RT were all associated with worst outcomes vs. perioperative FLOT FLOT-based CT and other regimens perform better, despite not significantly, than CROSS-based chemoradiation, in term of DFS and OS. Table 4* for DFS: FLOT periop. CT vs. CDDP-based CT: HR 0.51 (95 %CI 0.32 to 0.79) FLOT periop. CT vs. CF neoadj. CT: HR 0.54 (95 %CI 0.38 to 0.77) FLOT periop. CT vs. ECF periop. CT: HR 0.75 (95 %CI 0.62 to 0.91) FLOT periop. CT vs. ECX neoadj. CT: HR 0.63 (95 %CI 0.43 to 0.92)	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					ECX neoadj. CT vs. CF neoadj. CT: HR 0.86 (95 %CI 0.74 to 0.996) ECF periop. CT vs. CF neoadj. CT: HR 0.72 (95 %CI 0.54 to 0.97)	
Zusammenfassende Beurteilung Schlussfolgerungen der Autoren der Studie: In conclusion, this NMA adds further evidence to the optimization of treatment strategies for gastric and GEJ adenocarcinomas and confirms that incorporation of perioperative triplet-based CT improved both OS and DFS compared to surgery alone and other preoperative strategies. Schlussfolgerung des Begutachters: Methodisch zufriedenstellende Systematische Übersichtsarbeit, die 14 RCTs mit 6.026 Patienten einschließt, welche an GEJ- oder Magen-CA erkrankt sind. Über die Herkunft der Patienten und Studien (Länder) wird nicht berichtet, was Übertragbarkeit auf hiesige europäische Bevölkerung infrage stellt. Darüber hinaus wurden die eingeschlossenen Studien zu Teilen zwar in der Tabelle zu den Charakteristika aufgeführt, jedoch nicht unter Referenzen gelistet. Das Risk of Bias ist moderat – low (wenn berichtet). Es werden Gesamtüberleben als primärer, sowie DSF als sekundärer Endpunkt berichtet. Perioperative (triplet-based) Chemotherapie verbessert beides, wenn man es mit anderen Therapieverfahren in den eingeschlossenen Studien vergleicht. Heterogenität wird zwar als Kriterium genannt, jedoch weder in den Resultaten noch der Diskussion angegeben, was keine Schlüsse auf Konsistenz zulässt und damit zur Abwertung führt. Darüber hinaus wird nicht angegeben, welches Geschlecht oder Alter die Patienten haben, was Übertragbarkeit mindert. Es werden nicht nur GEJ-CA Patienten betrachtet, sondern je nach Studie ebenfalls solche mit Magen-CA in unterschiedlichem Prozentsatz. Abwertung des Evidenzgrades folgte aufgrund von Indirektheit (nicht vollständiger Beantwortung der PICO-Frage) und Inkonsistenz.						
Anker 2020 {Anker, 2021 #367} Systematic review/Meta-Analyse Search until 05/2019	<u>Inclusion Criteria:</u> - RCT and Meta-Analyses - >50 patients für phase 2R and 3 RCTs and >100 patients for meta-analyses (min. 20/100 patients with Adeno-CA) <u>Exclusion Criteria:</u>	N= 52 (20 Meta-Analyses, 32 RCT Phase 2 und 3) n= N/A	Compared: - Neoadjuvant treatment - Adjuvant treatment - Surgery alone - Definitive chemoradiation	Response to therapy Quality of life Oncologic outcome • (OS, DSF and other endpoints of included studies reported in comparison texts)	Treatment and group rating 1-9 (lowest to highest) by a well-established consensus methodology (modified Delphi), no ratios or 95% CI reported: Operable esophageal adenocarcinoma (IIB, cT2 cN0 M0) of the lower thoracic esophagus, extending 32-36 cm from the incisors: nCRT: 8 (usually appropriate) nCT: 5 (may be appropriate) Surgery alone: 5 (may be appropriate) S -> aCRT: 5 (may be appropriate) S -> aCT: 5 (may be appropriate) dCRT: 5 (may be appropriate) S -> aRT: 3 (usually not appropriate)	3 Abwertung aufgrund von Studienlimitationen, Indirektheit und Inkonsistenz

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
	- Language other than English - Publication date before 2009				Operable adenocarcinoma (IVA, T3 N2 M0): moderately differentiated adeno-CA of the GEJ (Siewert II) located 38-42 cm from the incisors: nCRT: 9 (usually appropriate) iCT -> nCRT -> S: 7 (usually appropriate) nCT: 5 (may be appropriate) poCT: 5 (may be appropriate) dCRT: 5 (may be appropriate) nCT and aCRT: 4 (may be appropriate) S -> aCRT: 3 (usually not appropriate) S-> aCT: 2 (usually not appropriate) S -> aRT: 2 (usually not appropriate) Surgery alone: 1 (usually not appropriate) Operable adenocarcinoma (III, T3 N1 M0) of the middle thoracic esophagus extending from 25-30 cm from the incisors: nCRT: 9 (usually appropriate) iCT -> nCRT -> S: 7 (usually appropriate) nCT and aCRT: 5 (may be appropriate) dCRT: 5 (may be appropriate) nCT: 4 (may be appropriate) poCT: 4 (may be appropriate) S -> aCRT: 3 (usually not appropriate) S -> aCT: 3 (usually not appropriate) S -> aRT: 3 (usually not appropriate) Surgery alone: 1 (usually not appropriate) Adenocarcinoma: after surgery for stage II, T2 N0 M0, moderately differentiated, lower thoracic esophagus located 30-35 cm from the incisors, final pathology	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					revealed 2 positive nodes indicating stage: IIIA, pT2 pN1 M0: aCRT: 8 (usually appropriate) aCT: 5 (may be appropriate) aRT: 5 (may be appropriate) Observation: 3 (usually not appropriate) (If the treatments involve RT, different doses are also reported with a rating.) Results for PICO from comparison texts: nCRT followed by surgery appears to provide an OS benefit compared to surgery alone for locoregionally advanced (i.e., T3 and/or N+) patients. nCRT vs. nCT (esophageal/GEJ-Adeno-CA): nCRT provides a benefit in local control, PFS and pCR at the risk of a slight increase in postoperative complications compared with nCT. dCRT vs. nCRT (N=32 RCT): 2-, 3- and 5-year OS significantly lower for dCRT dCRT and nCRT remain options, but surgery should be strongly considered. Chemotherapy-alone regimens: poCT including FLOT <u>may</u> carry promise in the setting of esophageal or I/II GEJ cancers. Conclusion for Targeted therapy:	

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
					As for now, there is no clear indication for targeted therapy in esophageal cancer. (based on several studies that have investigated the addition of targeted therapy in the treatment of esophageal/GEJ cancer including bevacizumab, panitumumab and cetuximab) Future Directions: N=1, n=792, RCT phase 3 study: PD-1 inhibitor Nivolumab given adjuvantly for esophageal/GEJ patients who had residual disease following nCRT and surgery improved the primary endpoint of DFS.	

Zusammenfassende Beurteilung

Schlussfolgerungen der Autoren der Studie:

Chemotherapy and/or radiation regimens for esophageal cancer are still evolving with many areas of active investigation. These guidelines are intended for the use of practitioners and patients who desire information about the management of operable esophageal adenocarcinoma.

Recommendations:

For a medically operable nonmetastatic patient with cT3 and/or cN+ adenocarcinoma of esophagus or GEJ (Siewert I-II) the panel:

1. Recommends strongly that nCRT is usually appropriate
2. Recommends that induction chemotherapy followed by nCRT may be appropriate
3. Recommends with reservations nCT alone or poCT may be appropriate
4. Does not recommend definitive chemoradiation without surgery unless surgery is declined

In the setting of nCRT for adenocarcinoma of the esophagus or GEJ (Siewert I-II) the panel strongly recommends that a radiation dose between 40 and 50.4 Gy in daily fractions sizes between 1.8 and 2.0 Gy to involved disease, the anastomosis, and elective nodal area is usually appropriate

Weitere Empfehlungen gegeben abseits der PICO-Schlüsselfrage/Empfehlung der Leitlinie zu:

- Medically operable patients with cT2N0M0 Adeno-CA of esophagus or GEJ
- Patients with Adeno-CA (esoph. or GEJ) found to have pathologically involved nodes (pN+)
- Dosisempfehlungen für adjuvante Radiochemotherapie

Studie Referenz Zeitraum	Studienpopulation		Intervention (IG) vs. Kontrolle (CG)	Zielgröße(n)	Hauptergebnisse (IG vs. CG); Effekt (95% KI)	Evidenzgrad (OCEBM)
	Ein- und Ausschlusskriterien	Charakteristika				
Chemotherapy and/or radiation regimes for esophageal cancer are still evolving with many areas of active investigation. These guidelines are intended for the use of practitioners and patients who desire information about the management of operable esophageal adenocarcinoma.						
Schlussfolgerung des Begutachters: Groß angelegtes SR mit Meta-Analyse, welche 52 Referenzen einschließt (Meta-Analysen und RCTs), die Patienten mit GEJ-CA, aber auch Ösophagus-CA betrachten. Gesamtzahl der Patienten und deren Charakteristika und Herkunft wurden nicht beschrieben, was in Indirektheit mündet. Es wurden nur Arbeiten zwischen 2009 und 2019 eingeschlossen, jedoch behandeln die Meta-Analysen auch Studien von vor 2009, was die Heterogenität erhöht, gerade im Punkt der Staging-Praktiken, welche sich teilweise veränderten. Insgesamt ist die hohe Anzahl von RCTs der Phasen 2 und 3 aber eine Stärke der Arbeit. Es werden Empfehlungen abgeleitet (s.o.), welche als Konklusion des Papers zu verstehen und für die Schlüsselfrage interessant sind und besonders die nCRT empfehlen, wenn es um nicht-metastasierte, operable cT3 und/oder cN+ GEJ/Ösophagus-Adeno-CA-Patienten geht. Auch hier, da nicht nur GEJ-Patienten betrachtet werden, liegt ebenfalls Indirektheit für die Schlüsselfrage vor. In <i>Future Directions</i> wird auch kurz Bezug auf vielversprechende neuere Therapieoptionen genommen, wie den PD1-Inhibitor Nivolumab, der in einer eingeschlossenen Studie mit positivem Outcome bzgl. DSF gegeben wurde. Abwertung erfolgte aufgrund von Studienlimitationen, Indirektheit (nicht vollkommener Beantwortung der PICO-Frage) und Inkonsistenz.						
CA: Carcinoma; CG: Control group; CI: Confidence interval; DFS: krankheitsfreies Überleben; GEJ/EGJ: Gastroösophagealer Übergang; MD: Mean difference; N: number of studies; n: number of patients; OR: Odds Ratio; OS: Gesamtüberleben; pCR: pathologische Komplettremission; RCT: randomized controlled trial; RR: Relative risk; SR: Systematic review <i>Therapies:</i> adjuvant radiotherapy (aRT), adjuvant chemoradiotherapy (aCRT), adjuvant chemotherapy (aCT), chemotherapy (CT), chemoradiotherapy (CTRT/CRT), definitive chemoradiation therapy (dCRT), induction CT given before CRT (iCT), neoadjuvant CRT (nCRT), neoadjuvant chemotherapy (nCT), perioperative chemoradiotherapy (pCRT), perioperative chemotherapy (pCT/poCT), surgery alone (S) *According to supplementary table						

Anhang

Suchstrategien zur aggregierten Evidenz

PubMed

11 #8 and #9 and #10

systematic[filter] OR "meta-analysis"[pt] OR "meta-analysis as topic"[mh] OR "meta analy*"[tw] OR metanaly*[tw] OR metaanaly*[tw] OR "met analy*"[tw] OR "integrative research"[tiab] OR "integrative review*"[tiab] OR "integrative overview*"[tiab] OR "research integration*"[tiab] OR "research overview*"[tiab] OR "collaborative review*"[tiab] OR "collaborative overview*"[tiab] OR "systematic review"[pt] OR "systematic reviews as topic"[mh] OR "systematic review*"[tiab] OR "technology assessment*"[tiab] OR "technology overview*"[tiab] OR "technology appraisal*"[tiab] OR "Technology Assessment, Biomedical"[mh] OR HTA[tiab] OR HTAs[tiab] OR "comparative efficacy"[tiab] OR "comparative effectiveness"[tiab] OR "outcomes research"[tiab] OR "indirect comparison*"[tiab] OR "Bayesian comparison"[tiab] OR (("indirect treatment"[tiab] OR "mixed-treatment"[tiab]) AND comparison*[tiab]) OR Embase*[tiab] OR Cinahl*[tiab] OR "systematic overview*"[tiab] OR "methodological overview*"[tiab] OR "methodologic overview*"[tiab] OR "methodological review*"[tiab] OR "methodologic review*"[tiab] OR "quantitative review*"[tiab] OR "quantitative overview*"[tiab] OR "quantitative syntheses*"[tiab] OR "pooled analy*"[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Medline[tiab] OR Pubmed[tiab] OR Medlars[tiab] OR handsearch*[tiab] OR "hand search*"[tiab] OR "meta-regression*"[tiab] OR metaregression*[tiab] OR "data syntheses*"[tiab] OR "data extraction"[tiab] OR "data abstraction*"[tiab] OR "mantel haenszel"[tiab] OR peto[tiab] OR "der-simonian"[tiab] OR dersimonian[tiab] OR "fixed effect*"[tiab] OR "multiple treatment comparison"[tiab] OR "mixed treatment meta-analys*"[tiab] OR "umbrella review*"[tiab] OR (("multiple paramet*"[tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR (("multi-paramet*"[tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR ((multiparameter*[tiab]) AND ("evidence synthesis"[tiab])) OR "Cochrane Database Syst Rev"[Journal] OR "health technology assessment winchester, england"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Full Rep)"[Journal] OR "Evid Rep Technol Assess (Summ)"[Journal] OR "Int J Technol Assess Health Care"[Journal] OR "GMS Health Technol Assess"[Journal] OR "Health Technol Assess (Rockv)"[Journal] OR "Health Technol Assess Rep"[Journal]

9 ("2015"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication])

8 #6 and #7

7 #3 or #4 or #5

6 #1 and #2

5 "immunotherap*"[All Fields]

perioperative chemotherapy[MeSH Terms] OR "perioperative treatment"[Title/Abstract] OR "peri-operative chemotherapy"[Title/Abstract] OR "perioperative chemotherapy"[Title/Abstract]

4 chemoradiotherapies[MeSH Terms] OR "radiochemotherap*"[Title/Abstract] OR

3 "chemoradiotherap*"[Title/Abstract] OR "crt"[Title/Abstract] OR "ncrt"[Title/Abstract]

esophagogastric junction[MeSH Terms] OR "esophago-gastric junction*"[Title/Abstract] OR "oesophago-gastric junction*"[Title/Abstract] OR "oesophagogastric junction*"[Title/Abstract] OR "esophagogastric junction*"[Title/Abstract]

2 stomach neoplasms[MeSH Terms] OR "stomach neoplasm*"[Title/Abstract] OR "stomach carcin*"[Title/Abstract] OR "stomach tumor*"[Title/Abstract] OR "stomach metastas*"[Title/Abstract] OR "stomach cancer*"[Title/Abstract] OR "stomach adenocarcin*"[Title/Abstract] OR "cancer of stomach"[Title/Abstract] OR "cancer of the stomach"[Title/Abstract] OR "gastric neoplasm*"[Title/Abstract] OR "gastric carcin*"[Title/Abstract] OR "gastric tumor*"[Title/Abstract] OR "gastric metastas*"[Title/Abstract] OR "gastric cancer"[Title/Abstract] OR "gastric adenocarcin*"[Title/Abstract] OR "Esophageal

1 Neoplasms"[Mesh]

➔ Suche am 31.08.2023, 10 Uhr: **30 Ergebnisse**

Epistemonikos

Suche am 05.09.2023, 21 Uhr

"radiochemotherapy" OR "chemoradiotherapy" OR "crt" OR "ncrt" OR "perioperative chemotherapy" OR "perioperative treatment" OR "peri-operative chemotherapy" OR "perioperative chemotherapy" OR "immunotherapy"

AND

"esophagogastric junction" OR "esophago-gastric junction" OR "oesophago-gastric junction" OR "oesophagogastric junction" OR "oesophagogastric tumour" OR "esophagogastric tumor" OR "esophagogastric carcinoma" OR "esophagogastric cancer" OR "oesophagogastric tumour" OR "oesophagogastric carcinoma" OR "oesophagogastric cancer" OR "esophago-gastric cancer" OR "esophago-gastric tumor" OR "esophago-gastric carcinoma" OR "oesophago-gastric cancer" OR "oesophago-gastric tumour" OR "oesophago-gastric carcinoma"

➔ **14 Ergebnisse**

Referenzen

1. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *Bmj*. 2017;358:j4008.
2. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine. "The Oxford 2011 Levels of Evidence". <https://www.cebm.net/wp-content/uploads/2014/06/CEBM-Levels-of-Evidence-2.1.pdf>; 2011 [

Eingeschlossene systematische Übersichten (mit je eingeschlossenen Studien)

Anker, C. J., et al. (2021). "Executive Summary of the American Radium Society Appropriate Use Criteria for Operable Esophageal and Gastroesophageal Junction Adenocarcinoma: Systematic Review and Guidelines." *Int J Radiat Oncol Biol Phys* **109(1): 186-200.**

Coccolini F, Nardi M, Montori G, Ceresoli M, Celotti A, Cascinu S, Fugazzola P, Tomasoni M, Glehen O, Catena F, Yonemura Y, Ansaloni L. Neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric and esophago-gastric cancer. Meta-analysis of randomized trials. <i>Int J Surg</i> . 2018 Mar;51:120-127. doi:10.1016/j.ijsu.2018.01.008. Epub 2018 Feb 20. Review. PubMed PMID: 29413875.
Ychou M, Boige V, Pignon JP, Conroy T, Bouché O, Lebreton G, Ducourtieux M, Bedenne L, Fabre JM, Saint-Aubert B, Genève J, Lasser P, Rougier P. Perioperative chemotherapy compared with surgery alone for resectable gastroesophageal adenocarcinoma: an FNCLCC and FFCD multicenter phase III trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2011 May 1;29(13):1715-21. doi: 10.1200/JCO.2010.33.0597. Epub 2011 Mar 28. PubMed PMID: 21444866.
Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, Thompson JN, Van de Velde CJ, Nicolson M, Scarffe JH, Lofts FJ, Falk SJ, Iveson TJ, Smith DB, Langley RE, Verma M, Weeden S, Chua YJ, MAGIC Trial Participants. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. <i>N Engl J Med</i> . 2006 Jul 6;355(1):11-20. doi: 10.1056/NEJMoa055531. PMID: 16822992.
Schuhmacher C, Gretscher S, Lordick F, Reichardt P, Hohenberger W, Eisenberger CF, Haag C, Mauer ME, Hasan B, Welch J, Ott K, Hoelscher A, Schneider PM, Bechstein W, Wilke H, Lutz MP, Nordlinger B, Van Cutsem E, Siewert JR, Schlag PM. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. <i>J Clin Oncol</i> . 2010 Dec 10;28(35):5210-8. doi: 10.1200/JCO.2009.26.6114. Epub 2010 Nov 8. PubMed PMID: 21060024; PubMed Central PMCID: PMC3020693.
Kidane B, Coughlin S, Vogt K, Malthaner R. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2015 May 19;(5):CD001556. doi: 10.1002/14651858.CD001556.pub3. Review. PubMed PMID: 25988291.
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. <i>J Clin Oncol</i> . 2009 Oct 20;27(30):5062-7. doi: 10.1200/JCO.2009.22.2083. Epub 2009 Sep 21. PubMed PMID: 19770374.
Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, et al. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. <i>N Engl J Med</i> . 1998;339(27):1979-1984. doi:10.1056/NEJM199812313392704
Feng H, Zhao Y, Jing T, Ma J, Zhao Y, Zhang J, Wang C, Li B. Traditional and cumulative meta-analysis: Chemoradiotherapy followed by surgery versus surgery alone for resectable esophageal carcinoma. <i>Mol Clin Oncol</i> . 2018 Feb;8(2):342-351. doi: 10.3892/mco.2017.1534. Epub 2017 Dec 12. PubMed PMID: 29435301; PubMed Central PMCID: PMC5776428.
Shapiro J, van Lanschot JJB, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hossers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch ORC, Ten Kate FJW, Creemers GM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Bilgen EJS, van Dekken H, van der Sangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A; CROSS study group. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. <i>Lancet Oncol</i> . 2015 Sep;16(9):1090-1098. doi: 10.1016/S1470-2045(15)00040-6. Epub 2015 Aug 5. PubMed PMID: 26254683.
Noordman BJ, Verdam MGE, Lagarde SM, Hulshof MCCM, van Hagen P, van Berge Henegouwen MI, Wijnhoven BPL, van Laarhoven HWM, Nieuwenhuijzen GAP, Hossers GAP, Bonenkamp JJ, Cuesta MA, Blaisse RJB, Busch OR, Ten Kate FJW, Creemers GM, Punt CJA, Plukker JTM, Verheul HMW, Spillenaar Bilgen EJ, van Dekken H, van der Sangen MJC, Rozema T, Biermann K, Beukema JC, Piet AHM, van Rij CM, Reinders JG, Tilanus HW, Steyerberg EW, van der Gaast A, Sprangers MAG, van Lanschot JJB. Effect of Neoadjuvant Chemoradiotherapy on Health-Related Quality of Life in Esophageal or Junctional Cancer: Results From the Randomized CROSS Trial. <i>J Clin Oncol</i> . 2018 Jan 20;36(3):268-275. doi: 10.1200/JCO.2017.73.7718. Epub 2017 Nov 21. PubMed PMID: 29161204.
Liu B, Bo Y, Wang K, Liu Y, Tang X, Zhao Y, Zhao E, Yuan L. Concurrent neoadjuvant chemoradiotherapy could improve survival outcomes for patients with esophageal cancer: a meta-analysis based on random clinical trials. <i>Oncotarget</i> . 2017 Mar 21;8(12):20410-20417. doi: 10.18632/oncotarget.14669. Review. PubMed PMID: 28099899; PubMed Central PMCID: PMC5386772.

Mariette C, Dahan L, Mornex F, Maillard E, Thomas PA, Meunier B, Boige V, Pezet D, Robb WB, Le Brun-Ly V, Bosset JF, Mabrut JY, Triboulet JP, Bedenne L, Seitz JF. Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for stage I and II esophageal cancer: final analysis of randomized controlled phase III trial FFCD 9901. *J Clin Oncol*. 2014 Aug 10;32(23):2416-22. doi:10.1200/JCO.2013.53.6532. Epub 2014 Jun 30. PubMed PMID: 24982463.

Kidane B, Korst RJ, Weksler B, Farrell A, Darling GE, Martin LW, Reddy R, Sarkaria IS. Neoadjuvant therapy versus upfront surgery for clinical T2N0 esophageal cancer: A systematic review. *Ann Thorac Surg*. 2019 May 8. pii:S0003-4975(19)30631-9. doi: 10.1016/j.athoracsur.2019.04.008. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 31077657.

Lv HW, Xing WQ, Shen SN, Cheng JW. Induction therapy for clinical stage T2N0M0 esophageal cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Oct;97(40):e12651. doi: 10.1097/MD.00000000000012651. Review. PubMed PMID:30290643; PubMed Central PMCID: PMC6200548.

Mota FC, Ceconello I, Takeda FR, Tustumi F, Sallum RAA, Bernardo WM. Neoadjuvant therapy or upfront surgery? A systematic review and meta-analysis of T2N0 esophageal cancer treatment options. *Int J Surg*. 2018 Jun;54(Pt A):176-181. doi: 10.1016/j.ijsu.2018.04.053. Epub 2018 May 3. Review. PubMed PMID: 29730075.

Ajani JA, Xiao L, Roth JA, Hofstetter WL, Walsh G, Komaki R, Liao Z, Rice DC, Vaporciyan AA, Maru DM, Lee JH, Bhutani MS, Eid A, Yao JC, Phan AP, Halpin A, Suzuki A, Taketa T, Thall PF, Swisher SG. A phase II randomized trial of induction chemotherapy versus no induction chemotherapy followed by preoperative chemoradiation in patients with esophageal cancer. *Ann Oncol*. 2013 Nov;24(11):2844-9. doi: 10.1093/annonc/mdt339. Epub 2013 Aug 23. PubMed PMID: 23975663; PubMed Central PMCID: PMC3937600.

Shimodaira Y, Slack RS, Harada K, Chen HC, Sagebiel T, Bhutani MS, Lee JH, Weston B, Elimova E, Lin Q, Amlashi FG, Mizrak Kaya D, Blum MA, Roth JA, Swisher SG, Skinner HD, Hofstetter WL, Rogers JE, Mares J, Thomas I, Maru DM, Komaki R, Walsh G, Ajani JA. Influence of induction chemotherapy in trimodality therapy-eligible oesophageal cancer patients: secondary analysis of a randomised trial. *Br J Cancer*. 2018 Feb 6;118(3):331-337. doi: 10.1038/bjc.2017.423. Epub 2017 Dec 12. PubMed PMID: 29235564; PubMed Central PMCID: PMC5808035.

Mukherjee S, Hurt CN, Gwynne S, Sebag-Montefiore D, Radhakrishna G, Gollins S, Hawkins M, Grabsch H, Jones G, Falk S, Sharma R, Bateman A, Roy R, Ray R, Canham J, Griffiths G, Maughan T, Crosby T. NEOSCOPE: A randomised phase II study of induction chemotherapy followed by oxaliplatin/capecitabine or carboplatin/paclitaxel based pre-operative chemoradiation for resectable oesophageal adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2017 Mar;74:38-46. doi: 10.1016/j.ejca.2016.11.031. Epub 2017 Feb 8. PubMed PMID: 28335886; PubMed Central PMCID: PMC5341738.

Petrelli F, Ghidini M, Barni S, Sgroi G, Passalacqua R, Tomasello G. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer*. 2019 Mar;22(2):245-254. doi: 10.1007/s10120-018-0901-3. Epub 2018 Nov 27. Review. PubMed PMID: 30483986.

Deng HY, Wang WP, Wang YC, Hu WP, Ni PZ, Lin YD, Chen LQ. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy? A comprehensive systematic review and meta-analysis of the options for neoadjuvant therapy for treating oesophageal cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2017 Mar 1;51(3):421-431. doi:10.1093/ejcts/ezw315. Review. PubMed PMID: 27694253.

Liu J, Xue L, Zhen F, Luo J. Efficacy and safety of chemoradiation therapy compared with chemotherapy for esophageal carcinoma: An updated meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Nov;96(47):e8929. doi:10.1097/MD.00000000000008929. PubMed PMID: 29382033; PubMed Central PMCID:PMC5709032.

Cai Z, Yin Y, Zhao Z, Xin C, Cai Z, Yin Y, Shen C, Yin X, Wang J, Chen Z, Zhou Y, Zhang B. Comparative Effectiveness of Neoadjuvant Treatments for Resectable Gastroesophageal Cancer: A Network Meta-Analysis. *Front Pharmacol*. 2018 Aug 6;9:872. doi: 10.3389/fphar.2018.00872. eCollection 2018. PubMed PMID: 30127746; PubMed Central PMCID: PMC6087755.

Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, Goetze TO, Meller J, Kasper S, Kopp HG, Mayer F, Haag GM, Luley K, Lindig U, Schmiegeler W, Pohl M, Stoeckelmacher J, Folprecht G, Probst S, Prasnikar N, Fischbach W, Mahlberg R, Trojan J, Koenigsmann M, Martens UM, Thuss-Patience P, Egger M, Block A, Heinemann V, Illerhaus G, Moehler M, Schenk M, Kullmann F, Behringer DM, Heike M, Pink D, Teschendorf C, Lohr C, Bernhard H, Schuch G, Rethwisch V, von Weikersthal LF, Hartmann JT, Kneba M, Daum S, Schulmann K, Weniger J, Belle S, Gaiser T, Oduncu FS, Güntner M, Hozaee W, Reichart A, Jäger E, Kraus T, Mönig S, Bechstein WO, Schuler M, Schmalenberg H, Hofheinz RD; FLOT4-AIO

Investigators. 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. <i>Lancet</i> . 2019 May 11;393(10184):1948-1957. doi:10.1016/S0140-6736(18)32557-1. Epub 2019 Apr 11. PubMed PMID: 30982686.
von Döbeln GA, Klevebro F, Jacobsen AB, Johannessen HO, Nielsen NH, Johnsen G, Hatlevoll I, Glenjen NI, Friesland S, Lundell L, Yu J, Nilsson M. Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or gastroesophageal junction: long-term results of a randomized clinical trial. <i>Dis Esophagus</i> . 2019 Feb 1;32(2). doi: 10.1093/dote/doy078. PubMed PMID: 30137281.
Klevebro F, Johnsen G, Johnson E, Viste A, Myrnes T, Szabo E, Jacobsen AB, Friesland S, Tsai JA, Persson S, Lindblad M, Lundell L, Nilsson M. Morbidity and mortality after surgery for cancer of the esophagus and gastro-oesophageal junction: A randomized clinical trial of neoadjuvant chemotherapy vs. neoadjuvant chemoradiation. <i>Eur J Surg Oncol</i> . 2015 Jul;41(7):920-6. doi:10.1016/j.ejso.2015.03.226. Epub 2015 Apr 8. PubMed PMID: 25908010. EMBASE 610176984
Sunde B, Johnsen G, Jacobsen AB, Glenjen NI, Friesland S, Lindblad M, Rouvelas I, Wang N, Lundell L, Lagergren P, Nilsson M. Effects of neoadjuvant chemoradiotherapy vs chemotherapy alone on the relief of dysphagia in esophageal cancer patients: secondary endpoint analysis in a randomized trial. <i>Dis Esophagus</i> . 2019 Feb 1;32(2). doi: 10.1093/dote/doy069. PubMed PMID: 30084992.
Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, Barbour AP, Gotley DC, Smithers BM. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the esophagus? A randomised phase II trial. <i>Eur J Cancer</i> . 2011 Feb;47(3):354-60. doi: 10.1016/j.ejca.2010.09.009. PubMed PMID: 21084184.
Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, Wilke H, Budach W. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): Long-term results of a controlled randomised trial. <i>Eur J Cancer</i> . 2017 Aug;81:183-190. doi:10.1016/j.ejca.2017.04.027. PubMed PMID: 28628843.
Chan KKW, Saluja R, Delos Santos K, Lien K, Shah K, Cramarossa G, Zhu X, Wong RKS. Neoadjuvant treatments for locally advanced, resectable esophageal cancer: A network meta-analysis. <i>Int J Cancer</i> . 2018 Jul 15;143(2):430-437. doi: 10.1002/ijc.31312. Epub 2018 Mar 8. PubMed PMID: 29441562.
Cheng J, Cai M, Shuai X, Gao J, Wang G, Tao K. Multimodal treatments for resectable esophagogastric junction cancer: a systematic review and network meta-analysis. <i>Ther Adv Med Oncol</i> . 2019 Apr 2;11:1758835919838963. doi:10.1177/1758835919838963. eCollection 2019. PubMed PMID: 31044021; PubMed Central PMCID: PMC6446435.
Luo H, Cui YY, Zhang JG, Sun YN, Zheng XL, Yang CL, Ye K, Ge H. Meta-analysis of survival benefit with postoperative chemoradiotherapy in patients of lymph node positive esophageal carcinoma. <i>Clin Transl Oncol</i> . 2018 Jul;20(7):889-898. doi: 10.1007/s12094-017-1803-2. Epub 2017 Nov 15. PubMed PMID: 29143229.
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. <i>J Cancer</i> . 2018 Jan 1;9(3):584-593. doi: 10.7150/jca.20940. eCollection 2018. PubMed PMID: 29483964; PubMed Central PMCID: PMC5820926.
Pasquali S, Yim G, Vohra RS, Mocellin S, Nyanhongo D, Marriott P, Geh JI, Griffiths EA. Survival After Neoadjuvant and Adjuvant Treatments Compared to Surgery Alone for Resectable Esophageal Carcinoma: A Network Meta-analysis. <i>Ann Surg</i> . 2017 Mar;265(3):481-491. doi: 10.1097/SLA.0000000000001905. Review. PubMed PMID: 27429017. (need full text)
Zhao Q, Li Y, Wang J, Zhang J, Qiao X, Tan B, Tian Y, Shi G, Xu Q, Li R, Liu Y, Yang P. Concurrent Neoadjuvant Chemoradiotherapy for Siewert II and III Adenocarcinoma at Gastroesophageal Junction. <i>Am J Med Sci</i> . 2015 Jun;349(6):472-6. PubMed PMID: 25996101; PubMed Central PMCID: PMC4450970.
Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG, Hundahl SA, Estes NC, Ajani JA, Gunderson LL, Goldman B, Martenson JA, Jessup JM, Stemmermann GN, Blanke CD, Macdonald JS. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. <i>J Clin Oncol</i> . 2012 Jul 1;30(19):2327-33. doi: 10.1200/JCO.2011.36.7136. Epub 2012 May 14. PubMed PMID: 22585691
Cats A, Jansen EPM, van Grieken NCT, Sikorska K, Lind P, Nordmark M, Meershoek-Klein Kranenbarg E, Boot H, Trip AK, Swellengrebel HAM, van Laarhoven HWM, Putter H, van Sandick JW, van Berge Henegouwen MI, Hartgrink HH, van Tinteren H, van de Velde

CJH, Verheij M; CRITICS investigators. Chemotherapy versus chemoradiotherapy after surgery and preoperative chemotherapy for resectable gastric cancer (CRITICS): an international, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018 May;19(5):616-628. doi: 10.1016/S1470-2045(18)30132-3. Epub 2018 Apr 9. PubMed PMID: 29650363.

Fuchs CS, Niedzwiecki D, Mamon HJ, Tepper JE, Ye X, Swanson RS, Enzinger PC, Haller DG, Dragovich T, Alberts SR, Bjarnason GA, Willett CG, Gunderson LL, Goldberg RM, Venook AP, Ilson D, O'Reilly E, Ciombor K, Berg DJ, Meyerhardt J, Mayer RJ. Adjuvant Chemoradiotherapy With Epirubicin, Cisplatin, and Fluorouracil Compared With Adjuvant Chemoradiotherapy With Fluorouracil and Leucovorin After Curative Resection of Gastric Cancer: Results From CALGB 80101 (Alliance). *J Clin Oncol.* 2017 Nov 10;35(32):3671-3677. doi: 10.1200/JCO.2017.74.2130. Epub 2017 Oct 4. PubMed PMID: 28976791; PubMed Central PMCID: PMC5678342.

Ma MW, Gao XS, Gu XB, Xie M, Cui M, Zhang M, Liu L, Yin H, Chen LQ. The role of definitive chemoradiotherapy versus surgery as initial treatments for potentially resectable esophageal carcinoma. *World J Surg Oncol.* 2018 Aug 17;16(1):172. doi: 10.1186/s12957-018-1470-y. PubMed PMID: 30119684; PubMed Central PMCID: PMC6097217.

Voeten DM, den Bakker CM, Heineman DJ, Ket JCF, Daams F, van der Peet DL. Definitive Chemoradiotherapy Versus Trimodality Therapy for Resectable Oesophageal Carcinoma: Meta-analyses and Systematic Review of Literature. *World J Surg.* 2019 May;43(Kappel-Latif, #2141):1271-1285. doi: 10.1007/s00268-018-04901-z. Review. PubMed PMID: 30607604.

Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85-01). Radiation Therapy Oncology Group. *JAMA.* 1999;281(17):1623-1627. doi:10.1001/jama.281.17.1623

Kachnic LA, Winter K, Wasserman T, et al. Longitudinal Quality-of-Life Analysis of RTOG 94-05 (Int 0123): A Phase III Trial of Definitive Chemoradiotherapy for Esophageal Cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2011;4(2):45-52.

Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, 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(5):1167-1174. doi:10.1200/JCO.2002.20.5.1167

Suntharalingam M, Winter K, Ilson D, et al. Effect of the Addition of Cetuximab to Paclitaxel, Cisplatin, and Radiation Therapy for Patients With Esophageal Cancer: The NRG Oncology RTOG 0436 Phase 3 Randomized Clinical Trial [published correction appears in *JAMA Oncol.* 2017 Nov 1;3(11):1589]. *JAMA Oncol.* 2017;3(11):1520-1528. doi:10.1001/jamaoncol.2017.1598

Alderson D, Cunningham D, Nankivell M, Blazeby JM, Griffin SM, Crellin A, Grabsch HI, Langer R, Pritchard S, Okines A, Krysztopik R, Coxon F, Thompson J, Falk S, Robb C, Stenning S, Langle RE. Neoadjuvant cisplatin and fluorouracil versus epirubicin, cisplatin, and capecitabine followed by resection in patients with oesophageal adenocarcinoma (UK MRC OE05): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2017 Sep;18(9):1249-1260. doi:10.1016/S1470-2045(17)30447-3. Epub 2017 Aug 4. PubMed PMID: 28784312; PubMed Central PMCID: PMC5585417.

Kleinberg LR, Catalano PJ, Forastiere AA, Keller SM, Mitchel EP, Anne PR, Benson AB 3rd. Eastern Cooperative Oncology Group and American College of Radiology Imaging Network Randomized Phase 2 Trial of Neoadjuvant Preoperative Paclitaxel/Cisplatin/Radiation Therapy (RT) or Irinotecan/Cisplatin/RT in Esophageal Adenocarcinoma: Long-Term Outcome and Implications for Trial Design. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2016 Mar 15;94(4):738-46. doi: 10.1016/j.ijrobp.2015.12.009. Epub 2015 Dec 18. PubMed PMID: 26972646; PubMed Central PMCID: PMC4891943.

Huang TC, Hsu CH, Lin CC, Tu YK. Systematic review and network meta-analysis: neoadjuvant chemoradiotherapy for locoregional esophageal cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2015 Nov;45(11):1023-8. doi: 10.1093/jjco/hyv119. Epub 2015 Aug 5. Review. PubMed PMID: 26246479.

Wang T, Yu J, Liu M, Chen Y, Zhu C, Lu L, Wang M, Min L, Liu X, Zhang X, Gubat JA, Chen Y. The benefit of taxane-based therapies over fluoropyrimidine plus platinum (FP) in the treatment of esophageal cancer: a meta-analysis of clinical studies. *Drug Des Devel Ther.* 2019 Feb 5;13:539-553. doi: 10.2147/DDDT.S189514. eCollection 2019. PubMed PMID: 30787595; PubMed Central PMCID: PMC6368118.

Cunningham D, Stenning SP, Smyth EC, Okines AF, Allum WH, Rowley S, Stevenson L, Grabsch HI, Alderson D, Crosby T, Griffin SM, Mansoor W, Coxon FY, Falk SJ, Darby S, Sumpter KA, Blazeby JM, Langle RE. Peri-operative chemotherapy with or without bevacizumab in operable oesophagogastric adenocarcinoma (UK Medical Research Council ST03): primary analysis results of a multicentre, open-label, randomised phase 2-3

trial. <i>Lancet Oncol.</i> 2017 Mar;18(3):357-370. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30043-8. Epub 2017 Feb 3. PubMed PMID: 28163000; PubMed Central PMCID: PMC5337626.
Stahl M, Maderer A, Lordick F, Mihaljevic AL, Kanzler S, Hoehler T, Thuss-Patience P, Mönig S, Kunzmann V, Schroll S, Sandermann A, Tannapfel A, Meyer HJ, Schuhmacher C, Wilke H, Moehler M; Arbeitsgemeinschaft Internistische Onkologie (AIO) Oesophageal and Gastric Cancer Working Group and the Chirurgische Arbeitsgemeinschaft Onkologie (CAOGI/DGAV) of the German Cancer Society. Perioperative chemotherapy with or without epidermal growth factor receptor blockade in unselected patients with locally advanced oesophagogastric adenocarcinoma: Randomized phase II study with advanced biomarker program of the German Cancer Society (AIO/CAO STO-0801). <i>Eur J Cancer.</i> 2018 Apr;93:119-126. doi: 10.1016/j.ejca.2018.01.079. Epub 2018 Mar 20. PubMed PMID: 29501977.
Ruhstaller T, Thuss-Patience P, Hayoz S, Schacher S, Knorrenschild JR, Schnider A, Plasswilm L, Budach W, Eisterer W, Hawle H, Mariette C, Hess V, Mingrone W, Montemurro M, Girschikofsky M, Schmidt SC, Bitzer M, Bedenne L, Brauchli P, Stahl M; Swiss Group for Clinical Cancer Research (SAKK), the German Esophageal Cancer Study Group, the Austrian 'Arbeitsgemeinschaft Medikamentöse Tumortherapie' (AGMT), and the Fédération Francophone de Cancérologie Digestive (FFCD)/Fédération de Recherche en Ch. Neoadjuvant chemotherapy followed by chemoradiation and surgery with and without cetuximab in patients with resectable esophageal cancer: a randomized, open-label, phase III trial (SAKK 75/08). <i>Ann Oncol.</i> 2018 Jun 1;29(6):1386-1393. doi: 10.1093/annonc/mdy105. PubMed PMID: 29635438. EMBASE 623320354
Crosby T, Hurt CN, Falk S, Gollins S, Staffurth J, Ray R, Bridgewater JA, Geh JI, Cunningham D, Blazeby J, Roy R, Maughan T, Griffiths G, Mukherjee S. Long-term results and recurrence patterns from SCOPE-1: a phase II/III randomised trial of definitive chemoradiotherapy +/- cetuximab in oesophageal cancer. <i>Br J Cancer.</i> 2017 Mar 14;116(6):709-716. doi: 10.1038/bjc.2017.21. Epub 2017 Feb 14. PMID: 28196063; PMCID: PMC5355926.
Oppedijk V, van der Gaast A, van Lanschot JJ, <i>et al.</i> Patterns of recurrence after surgery alone versus preoperative chemoradiotherapy and surgery in the CROSS trials. <i>J. Clin. Oncol.</i> 2014;32:385-391.

Grizzi, G., et al. (2022). "Preferred neoadjuvant therapy for gastric and gastroesophageal junction adenocarcinoma: a systematic review and network meta-analysis." *Gastric Cancer* **25(5): 982-987.**

Schuhmacher C, Gretschel S, Lordick F, et al. Neoadjuvant chemotherapy compared with surgery alone for locally advanced cancer of the stomach and cardia: European Organisation for Research and Treatment of Cancer randomized trial 40954. *J Clin Oncol.* 2010;28(35):5210–8. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.6114>

Ychou M, Boige V, Pignon JP, 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(13):1715–21. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.0597>.

Al-Batran S-E, Homann N, Pauligk C, 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 gastroesophageal junction adenocarcinoma (FLOT4): a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet* 2019;393:1948–57. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)32557-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)32557-1)

Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer* 2017;81:183–90 <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.027>.

- Weitere Studien, auf die sich die Übersicht Grizzi et al. bezieht, welche jedoch nur in Tabelle 1 angegeben, nicht aber unter Referenzen gelistet sind:

- Burmeister 2005
- Cunningham 2006
- Allum 2009
- Mariette 2014
- Alderson 2017
- Von Döbeln 2019
- Eyck 2021
- Zhang 2021
- Kang 2021

Petrelli, F., et al. (2019). "Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy for gastroesophageal junction adenocarcinoma: A systematic review and meta-analysis." *Gastric Cancer* 22(2): 245-254.

Al-Sukhni E, Gabriel E, Attwood K, Kukar M, Nurkin SJ, Hochwald SN. No survival difference with neoadjuvant chemoradiotherapy compared with chemotherapy in resectable esophageal and gastroesophageal junction adenocarcinoma: results from the National Cancer Data Base. *J Am Coll Surg*.

Andereg MCJ, van der Sluis PC, Ruurda JP, Gisbertz SS, Hulshof MCM, van Vulpen M, et al. Preoperative chemoradiotherapy versus perioperative chemotherapy for patients with resectable esophageal or gastroesophageal junction adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(8):2282–90. <http://link.springer.com/10.1245/s10434-017-5827-1>

Burmeister BH, Thomas JM, Burmeister EA, Walpole ET, Harvey JA, Thomson DB, et al. Is concurrent radiation therapy required in patients receiving preoperative chemotherapy for adenocarcinoma of the oesophagus? A randomised phase II trial. *Eur J Cancer*. 2011;47(3):354–60. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.09.009>

DeFoe SG, Pennathur A, Flickinger JC, Heron DE, Gibson MK, Luketich JD, et al. Retrospective review of patients with locally advanced esophageal cancer treated at the University of Pittsburgh. *Am J Clin Oncol*. 2011;34(6):587–92. <http://content.wkhea.lth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00000421-201112000-00006>

Favi F, Bollschweiler E, Berth F, Plum P, Hecheler D, Alakus H, et al. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation for patients with advanced adenocarcinoma of the oesophagus? A propensity score-matched study. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(8):1572–80

Ge X, Zhao Q, Song Y, Li J, Liu M, Bai W, et al. Comparison of preoperative concurrent with chemotherapy alone in patients with locally advanced siewert II and III adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *Eur J Surg Oncol*. 2018;44(4):502–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.11.026>

Goense L, van der Sluis PC, van Rossum PSN, van der Horst S, Meijer GJ, Haj Mohammad N, et al. Perioperative chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for esophageal or GEJ : a propensity score-matched analysis comparing toxicity, pathologic outcome, and survival. *J Surg Oncol*. 2017;115(7):812–20

Hoepfner J, Zirlik K, Brunner T, Bronsert P, Kulemann B, Sick O, et al. Multimodal treatment of locally advanced esophageal adenocarcinoma: which regimen should we choose? Outcome of perioperative chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiation in 105 patients. *J Surg Oncol*. 2014;109(3):287–93

Hong JC, Murphy JD, Wang SJ, Koong AC, Chang DT. Chemoradiotherapy before and after surgery for locally advanced esophageal cancer: a SEER-medicare analysis. *Ann Surg Oncol*. 2013;20(12):3999–4007

Kleebro F, Alexandersson von Döbeln G, Wang N, Johnsen G, Jacobsen A-B, Friesland S, et al. A randomised clinical trial of neoadjuvant chemotherapy vs. neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction. *Ann Oncol*. 2016;27(4):660–7

Kleebro F, Lindblad M, Johansson J, Lundell L, Nilsson M. Outcome of neoadjuvant therapies for cancer of the oesophagus or gastro-oesophageal junction based on a national data registry. *Br J Surg*. 2016;103(13):1864–73

J Surg. 2016;103(13):1864–73. 18. Lagarde SM, Navidi M, Gisbertz SS, van Laarhoven HWM, Sumpter K, Meijer SL, et al. Prognostic impact of extracapsular lymph node involvement after neoadjuvant therapy and oesophagectomy. *Br J Surg*. 2016;103(12):1658–64

oesophagectomy. *Br J Surg*. 2016;103(12):1658–64. 19. Luc G, Vendrely V, Terrebbonne E, Chiche L, Collet D. Neoadjuvant Chemoradiotherapy improves histological results compared with perioperative chemotherapy in locally advanced esophageal adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2014;22(2):604–9

Luu TD, Gaur P, Force SD, Staley CA, Mansour KA, Miller JJ, et al. Neoadjuvant chemoradiation versus chemotherapy for patients undergoing esophagectomy for esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008;85(4):1217–24

Münch S, Habermehl D, Agha A, Belka C, Combs SE, Eckel R, et al. Perioperative chemotherapy vs. neoadjuvant chemoradiation in gastroesophageal junction adenocarcinoma: a populationbased evaluation of the Munich Cancer Registry. *Strahlentherapie Onkol*. 2018;194(2):125–35

Samson P, Robinson C, Bradley J, Lockhart AC, Puri V, Broderick S, et al. Neoadjuvant chemotherapy versus chemoradiation prior to esophagectomy: impact on rate of complete pathologic response and survival in esophageal cancer patients. *J Thorac Oncol*. 2016;11(12):2227–37

Schulze B, Bergis D, Balermipas P, Trojan J, Woeste G, Bechstein WO, et al. Neoadjuvant chemoradiation versus perioperative chemotherapy followed by surgery in resectable adenocarcinomas of the esophagogastric junction: a retrospective single center analysis. *Oncol Lett.* 2014;7(2):534–40.

Spicer JD, Stiles BM, Sudarshan M, Correa AM, Ferri LE, Altorki NK, et al. Preoperative chemoradiation therapy versus chemotherapy in patients undergoing modified en bloc esophagectomy for locally advanced esophageal adenocarcinoma: Is radiotherapy beneficial? *Ann Thorac Surg.* 2016;101(4):1262–9. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.11.070> (Internet).

Stahl M, Walz MK, Riera-Knorrenschild J, Stuschke M, Sandermann A, Bitzer M, et al. Preoperative chemotherapy versus chemoradiotherapy in locally advanced adenocarcinomas of the oesophagogastric junction (POET): long-term results of a controlled randomised trial. *Eur J Cancer.* 2017;81(2017):183–90. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2017.04.027> (Internet).

Swisher SG, Hofstetter W, Komaki R, Correa AM, Erasmus J, Lee JH, et al. Improved long-term outcome with chemoradiotherapy strategies in esophageal cancer. *Ann Thorac Surg.* 2010;90(3):892–8. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.04.061> (Internet).

Tiesi G, Park W, Gunder M, Rubio G, Berger M, Ardalán B, et al. Long-term survival based on pathologic response to neoadjuvant therapy in esophageal cancer. *J Surg Res.* 2017;216(973):65–72. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2017.03.022> (Internet).

Visser E, Edholm D, Smithers BM, Thomson IG, Burmeister BH, Walpole ET, et al. Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for adenocarcinoma of the esophagus. *J Surg Oncol.* 2018;117:1687–1696

Shao, P., et al. (2023). "Multimodal treatments for resectable esophagogastric junction cancer: A Bayesian network meta-analysis." *Langenbecks Arch Surg* 408(1): 123.

Rahman S, Thomas B, Maynard N, Park MH, Wahedally M, Trudgill N, Crosby T, Cromwell DA, Underwood TJ (2022) Impact of postoperative chemotherapy on survival for oesophagogastric adenocarcinoma after preoperative chemotherapy and surgery. *Br J Surg* 109(2):227–236. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab427>

Zhang F, Feng X, Li Y, Yan J, Zhang Z, Song X (2022) Survival outcomes of neoadjuvant and adjuvant chemoradiotherapy for locally advanced adenocarcinoma of the oesophagogastric junction: a retrospective cohort study using the SEER database. *J Gastrointest Oncol* 13(1):26–39. <https://doi.org/10.21037/jgo-21-815>

Feng Q, Long D, Du MS, Wang XS, Li ZS, Zhao YL, Qian F, Wen Y, Yu PW, Shi Y (2021) Short-Term Clinical Efficacy of Neoadjuvant Chemotherapy Combined With Laparoscopic Gastrectomy for Locally Advanced Siewert Type II and III Adenocarcinoma of the Esophagogastric Junction: A Retrospective, Propensity Score-Matched Study. *Front Oncol* 11:690662 <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.690662>

Li J, Zhao Q, Ge X, Song Y, Tian Y, Wang S, Liu M, Qiao X (2021) Neoadjuvant chemoradiotherapy improves survival in locally advanced adenocarcinoma of esophagogastric junction compared with neoadjuvant chemotherapy: a propensity score matching analysis. *BMC Surg* 21(1):137. <https://doi.org/10.1186/s12893-021-01136-z>

Tian S, Jiang R, Madden NA, Ferris MJ, Buchwald ZS, Xu KM, Cardona K, Maithele SK, McDonald MW, Lin JY, Curran WJ, El-Rayes BF, Behera M, Patel PR (2020) Survival outcomes in patients with gastric and gastroesophageal junction adenocarcinomas treated with perioperative chemotherapy with or without preoperative radiotherapy. *Cancer* 126(1):37–45. <https://doi.org/10.1002/cncr.32516>

Vos EL, Carr RA, Hsu M, Nakauchi M, Nobel T, Russo A, Barbetta A, Tan KS, Tang L, Ilson D, Ku GY, Wu AJ, Janjigian YY, Yoon SS, Bains MS, Jones DR, Coit D, Molena D, Strong VE (2021) Prognosis after neoadjuvant chemoradiation or chemotherapy for locally advanced gastro-oesophageal junctional adenocarcinoma. *Br J Surg* 108(11):1332–1340. <https://doi.org/10.1093/bjs/znab228>

Tian Y, Wang J, Qiao X, Zhang J, Li Y, Fan L, Zhang Z, Zhao X, Tan B, Wang D, Yang P, Zhao Q (2021) Long-Term Efficacy of Neoadjuvant Concurrent Chemoradiotherapy for Potentially Resectable Advanced Siewert Type II and III Adenocarcinomas of the Esophagogastric Junction. *Front Oncol* 11:756440 <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.756440>

- Xu H, Zhang L, Miao J, Liu S, Liu H, Jia T, Zhang Q (2020) Patterns of recurrence in adenocarcinoma of the esophagogastric junction: a retrospective study. *World J Surg Oncol* 18(1):144. <https://doi.org/10.1186/s12957-020-01917-5>
- Marica CD, Birlă R, Marica R, Panaitescu E, Constantinoiu S (2018) Neoadjuvant Radiochemotherapy for Patients with Locally Advanced Esophagogastric Junction Adenocarcinoma. *Chirurgia (Bucur)* 113(2):192–201. <https://doi.org/10.21614/chirurgia.113.2.192>
- Mokdad AA, Yopp AC, Polanco PM, Mansour JC, Reznik SI, Heitjan DF, Choti MA, Minter RR, Wang SC, Porembka MR (2018) Adjuvant Chemotherapy vs Postoperative Observation Following Preoperative Chemoradiotherapy and Resection in Gastroesophageal Cancer: A Propensity Score-Matched Analysis. *JAMA Oncol* 4(1):31–38. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2805>
- Münch S, Habermehl D, Agha A, Belka C, Combs SE, Eckel R, Friess H, Gerbes A, Nüssler NC, Schepp W, Schmid RM, Schmitt W, Schubert-Fritschle G, Weber B, Werner J, Engel J (2018) Perioperative chemotherapy vs. neoadjuvant chemoradiation in gastroesophageal junction adenocarcinoma : A population-based evaluation of the Munich Cancer Registry. *Strahlenther Onkol* 194 (2):125–135 <https://doi.org/10.1007/s00066-017-1225-7>
- Favi F, Bollschweiler E, Berlth F, Plum P, Hescheler DA, Alakus H, Semrau R, Celik E, Mönig SP, Drebber U, Hölscher AH (2017) Neoadjuvant chemotherapy or chemoradiation for patients with advanced adenocarcinoma of the oesophagus? A propensity score-matched study. *Eur J Surg Oncol* 43(8):1572– 1580. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2017.06.003>
- Hosoda K, Yamashita K, Moriya H, Mieno H, Watanabe M (2017) Optimal treatment for Siewert type II and III adenocarcinoma of the esophagogastric junction: A retrospective cohort study with long-term follow-up. *World J Gastroenterol* 23(15):2723–2730. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i15.2723>
- Parry K, van Rossum PS, Haj Mohammad N, Ruurda JP, van Hillegersberg R (2017) The efect of perioperative chemotherapy for patients with an adenocarcinoma of the gastroesophageal junction: A propensity score matched analysis. *Eur J Surg Oncol* 43(1):226–233. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2016.06.393>
- Stahl M, Walz MK, Stuschke M, Lehmann N, Meyer HJ, RieraKnorrenschild J, Langer P, Engenhart-Cabillic R, Bitzer M, Königsrainer A, Budach W, Wilke H (2009) Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol* 27(6):851–856. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.17.0506>
- Achiam MP, Jensen LB, Larsson H, Jensen LS, Larsen AC, Holm J, Svendsen LB (2016) Comparative Investigation of Postoperative Complications in Patients With Gastroesophageal Junction Cancer Treated With Preoperative Chemotherapy or Surgery Alone. *Scand J Surg* 105(1):22–28. <https://doi.org/10.1177/1457496915577021>
- Schulze B, Bergis D, Balermipas P, Trojan J, Woeste G, Bechstein WO, Rödel C, Weiss C (2014) Neoadjuvant chemoradiation versus perioperative chemotherapy followed by surgery in resectable adenocarcinomas of the esophagogastric junction: A retrospective single center analysis. *Oncol Lett* 7(2):534–540. <https://doi.org/10.3892/ol.2013.1709>
- Bekkar S, Gronnier C, Messenger M, Robb WB, Piessen G, Mariette C (2014) The impact of preoperative radiochemotherapy on survival in advanced esophagogastric junction signet ring cell adenocarcinoma. *Ann Thorac Surg* 97(1):303–310. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.010>
- Kofoed SC, Muhic A, Baeksgaard L, Jendresen M, Gustafsen J, Holm J, Bardram L, Brandt B, Brenø J, Svendsen LB (2012) Survival after adjuvant chemoradiotherapy or surgery alone in resectable adenocarcinoma at the gastro-esophageal junction. *Scand J Surg* 101(1):26–31. <https://doi.org/10.1177/145749691210100106>
- Ito H, Clancy TE, Osteen RT, Swanson RS, Bueno R, Sugarbaker DJ, Ashley SW, Zinner MJ, Whang EE (2004) Adenocarcinoma of the gastric cardia: what is the optimal surgical approach? *J Am Coll Surg* 199(6):880–886. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2004.08.015>

Ausgeschlossene Veröffentlichungen

Andere vergleichbare Studien mit höherer Aktualität

1. Zhao, X., et al. (2018). "Neoadjuvant chemotherapy versus neoadjuvant chemoradiotherapy for cancer of the esophagus or the gastroesophageal junction: A meta-analysis based on clinical trials." PLoS One **13**(8): e0202185.
2. Klevebro, F., et al. (2017). "Current trends in multimodality treatment of esophageal and gastroesophageal junction cancer - Review article." Surg Oncol **26**(3): 290-295.

Nur Dosis der Radiotherapie, kein Vergleich von Therapien

3. Li, Y., et al. (2021). "Comparison of Clinical Efficacy of Neoadjuvant Chemoradiation Therapy Between Lower and Higher Radiation Doses for Carcinoma of the Esophagus and Gastroesophageal Junction: A Systematic Review." Int J Radiat Oncol Biol Phys **111**(2): 405-416.

Nur Vergleich pCT vs. aCT

4. Choi, M., et al. (2022). "Perioperative chemotherapy versus adjuvant chemotherapy strategies in resectable gastric and gastroesophageal cancer: A Markov decision analysis." Eur J Surg Oncol **48**(2): 403-410.

Geringere Studienanzahl als eingeschlossene Arbeiten, zudem geringere Aktualität

5. Cheng, J., et al. (2019). "Multimodal treatments for resectable esophagogastric junction cancer: a systematic review and network meta-analysis." Therapeutic advances in medical oncology **11**: 1758835919838963.