



Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart

Leitlinie des OSP Stuttgart
zur Diagnostik und Therapie des
Ösophaguskarzinoms

erstellt von der
Arbeitsgruppe „Gastrointestinale Tumoren“
und verabschiedet im OSP-Kolloquium am
18.09.2007
Addendum 19.09.2014
Aktualisierung verabschiedet im Umlaufverfahren 2015



OSP

Onkologischer Schwerpunkt Stuttgart



AGAPLESION
BETHESDA KRANKENHAUS

Agaplesion
Bethesda Krankenhaus
Hohenheimer Str. 21
70184 Stuttgart



Diakonie-Klinikum
Stuttgart

Diakonie-Klinikum
Rosenbergstr. 38
70176 Stuttgart



Karl-Olga
Krankenhaus

Karl-Olga-Krankenhaus
Hackstr. 61
70190 Stuttgart



Krankenhaus
vom Roten Kreuz

Krankenhaus vom Roten Kreuz
Badstr. 35-37
70372 Stuttgart



Klinikum Stuttgart

Bürgerhospital
Tunzhofer Str. 14-16
70191 Stuttgart

Katharinenhospital
Kriegsbergstr. 60
70174 Stuttgart

Krankenhaus Bad Cannstatt
Prießnitzweg 24
70374 Stuttgart

Olgahospital
Bismarckstr. 8
70176 Stuttgart



Marienhospital
Böheimstr. 37
70199 Stuttgart



St.-Anna-Klinik
Obere Waiblinger Str. 101
70374 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus

Robert-Bosch-Krankenhaus
Auerbachstr. 110
70376 Stuttgart



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Schillerhöhe

Klinik Schillerhöhe
Solitudestr. 18
70839 Gerlingen



Robert-Bosch-Krankenhaus
Klinik Charlottenhaus

Klinik Charlottenhaus
Gerokstr. 31
70184 Stuttgart

OSP-Geschäftsstelle

Rosenbergstraße 38
70176 Stuttgart
Telefon 0711/64558-80
Telefax 0711/64558-90
www.osp-stuttgart.de
info@osp-stuttgart.de

Diese und weitere Leitlinien finden Sie auf unserer Homepage unter „Ärzte-Infos - Therapieleitlinien und Sitzungsprotokolle“
Wenn Sie Interesse haben, sich in einer Arbeitsgruppe zu engagieren, wenden Sie sich bitte ebenfalls an o. g. Adresse.

Ösophaguskarzinom - Therapie-Leitlinie des OSP-Stuttgart 2007

Ösophaguskarzinom - Therapie-Leitlinie des OSP-Stuttgart 2007	3
A Einführung	5
B Pathologie, TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung	5
B 1 Histologische Tumorklassifikation	5
B 2 Histopathologisches Grading (WHO 2000, Hamilton u. Aaltonen)	6
B 3 Tumorlokalisation und Tumorausbreitung	7
a) Tumorlokalisation.....	7
b) Tumorausbreitung.....	8
c) TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung.....	10
C Diagnostik.....	12
C 1 Einleitung	12
C 2 Klinische Untersuchung	12
a) Anamnese	12
b) Körperliche Untersuchung	12
C 3 Laboruntersuchungen und internistische Basisdiagnostik	12
C 4 Spezielle Untersuchungen	13
a) Endoskopie mit Biopsie	13
b) Endosonographie.....	13
c) Laryngo- Tracheo-Bronchoskopie.....	14
C 5 Röntgenuntersuchungen.....	14
a) Ösophagusbreischluck	14
b) Spiral-Computertomographie.....	15
C 6 Weitere Untersuchungsmethoden	15
a) Positronen-Emissions-Tomographie (PET)	15
b) Skelettszintigraphie, Kernspintomographie.....	15
C 7 Zusammenfassung: Diagnostisches Vorgehen bei der Primärdiagnose eines Ösophaguskarzinoms.....	16
a) Diagnostisches Vorgehen zum Nachweis bzw. Ausschluss von Fernmetastasen:	16
b) Diagnostisches Vorgehen nach dem Ausschluss von Fernmetastasen:.....	16
c) Diagnostisches Vorgehen zur Beurteilung der anatomischen Lokalsituation des Ösophaguskarzinoms (Abb. 3):.....	17
d) Ausschluss eines synchronen Zweitkarzinoms im HNO-Bereich bzw. der Luftwege	18
e) Responseevaluation bei neoadjuvanten Therapiekonzepten	18
D Kurative Therapie	18
D 1 Endoskopische Mukosaresektion (EMR)	18
a) Allgemeines zur endoskopischen Mukosaresektion	18
b) Endoskopische Therapie von Barrett-Frühkarzinom / Hochgradig intraepitheliale Neoplasien (HIN) und Plattenepithelfrühkarzinom	19
D 2 Operative Therapie	21
a) Kontraindikationen	21
b) Ösophagusresektion.....	22
c) Technisches Vorgehen und Ösophagusersatz	23
d) Chirurgische Therapie der Karzinome des gastro-ösophagealen Übergangs ..	25
e) Ergebnisse der chirurgischen Therapie	26
D 3 Radio-(Chemotherapie)	26
a) Die primäre (definitive) Radio-Chemotherapie.....	26
b) Die präoperative (neoadjuvante) Radio-Chemotherapie.....	28

Leitlinie „Ösophaguskarzinom“

c) Die alleinige perkutane Strahlentherapie	28
d) Die postoperative perkutane Strahlentherapie.....	29
e) Die endoluminale Kontaktbestrahlung (Brachytherapie).....	29
D 4 Präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie	29
D 5 Postoperative adjuvante Chemotherapie	31
D 6 Die postoperative Strahlentherapie:.....	34
E Palliative Therapie	35
E 1 Ziele der Palliativtherapie	35
E 2 Chemotherapie	35
a) Therapie mit Einzelsubstanzen.....	36
b) Polychemotherapie	36
E 3 Palliative Strahlentherapie	38
E 4 Palliative endoskopische Therapie.....	38
a) Methoden der endoskopischen Palliativtherapie	38
b) Problemstenosen.....	39
c) Strategie und Taktik	39
F Barrett-Ösophagus	40
F 1 Definition	40
F 2 Häufigkeit	40
F 3 Bedeutung	40
F 4 Diagnostik und Therapie	40
G Nachsorge.....	41

A Einführung

In Deutschland erkranken jährlich etwa 3.700 Männer und 1.050 Frauen an einem Ösophaguskarzinom. Dies entspricht einem Anteil von weniger als 2 % an allen bösartigen Neubildungen bei den Männern und einem halben Prozent bei den Frauen (Robert Koch Institut 2006).

Zu den wichtigsten Risikofaktoren für die Entwicklung eines Plattenepithelkarzinoms in der Speiseröhre zählen Alkohol- und Tabakkonsum – die Kombination beider Faktoren wirkt synergistisch. Adenokarzinome entstehen eher auf der Basis einer Refluxerkrankung. Der Barrett-Ösophagus gilt als Präkanzerose. Zumindest indirekt spielen somit ernährungsbedingte Risikofaktoren und Übergewicht eine Rolle. Eine familiäre Häufung von Erkrankungsfällen ist ebenfalls bekannt.

B Pathologie, TNM-Klassifikation, Stadieneinteilung

B 1 Histologische Tumorklassifikation

Unter den malignen epithelialen Tumoren überwiegen eindeutig die Plattenepithelkarzinome mit Häufigkeitsangaben von 80 - 95 %. Dabei werden verhornende und nicht verhornende Plattenepithelkarzinome unterschieden. Seltene Sonderformen des Plattenepithelkarzinoms sind zudem das verruköse Karzinom (gut differenziert) und das Spindelzellkarzinom (schlecht differenziert).

Adenokarzinome kommen in einer Häufigkeit von ca. 6 % vor. Ihr wichtigster Ausgangspunkt ist die Barrett-Mukosa, die bei 80 % der Patienten mit Adenokarzinomen des distalen Ösophagus nachgewiesen werden kann. Die Abgrenzung gegenüber einem in den distalen Ösophagus einwachsenden Adenokarzinom des Magens (insbesondere Kardiakarzinom) kann dabei sehr schwierig sein.

Zur Barret-Mukosa gehört eine intestinale Metaplasie mit Nachweis von Zylinderzellen und Becherzellen (sog. spezialisiertes Epithel).

Seltenere Ausgangspunkte für ösophageale Adenokarzinome sind dystope Magenschleimhautinseln, persistierende embryonale Zylinderepithelinseln (mögliches Vorkommen im gesamten Ösophagus im Sinne einer Hemmungsmisbildung), oder ortständige Schleimdrüsen der Ösophaguswand.

Als Adenokarzinom des Ösophagus werden nur solche Tumore klassifiziert, die zur Gänze im Ösophagus liegen, bzw. deren Zentrum mehr als 5 cm vom ösophagogastralen Übergang entfernt ist. Dies gilt auch für adenosquamöse Karzinome.

Dagegen werden Adenokarzinome im distalen Ösophagus und im oralen Magen, deren Zentrum nicht mehr als 5 cm von ösophagogastralen Übergang entfernt ist, in die relativ neue Gruppe von Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs (ÖGU) gezählt (WHO-Klassifikation aus dem Jahr 2000).

Andere Tumortypen, insbesondere Plattenepithelkarzinome, kleinzellige Karzinome und undifferenzierte Karzinom werden nur nach Magen- oder Ösophaguskarzinom unterschieden. Wenn 50 % oder mehr der longitudinalen Ausdehnung im Ösophagus

liegen, wird der Tumor als Ösophaguskarzinom klassifiziert, anderenfalls als Magenkarzinom.

Beim Adenokarzinom des gastrooesophagealen Übergangs empfiehlt sich zur Sicherung eines Barrettkarzinoms die Anfertigung einer Skizze bzw. einer Fotografie des fixierten Präparates und eine möglichst genaue topographische Aufarbeitung unter Berücksichtigung des tubulären Ösophagus bzw. des Magens. Dabei ist auf stehengebliebene Inseln der Barrett-Mukosa zu achten.

Seltenere maligne Tumoren des Ösophagus sind in Tabelle 1 aufgeführt.

Dabei kommt dem kleinzelligen neuroendokrinen Karzinom aufgrund seiner biologischen Ähnlichkeit zu kleinzelligen Bronchialkarzinomen besondere Bedeutung zu, da es auf Chemotherapie anspricht. Eine Abgrenzung dieser Karzinome gegenüber schlecht differenzierten kleinzelligen Plattenepithelkarzinomen muss daher durchgeführt werden.

Dies kann durch ergänzende immunhistochemische Untersuchungen (z.B. anti-Chromogranin A) erfolgen.

Der endgültige pathohistologische Befund sollte Tumortyp und das Grading nach WHO, Angaben zur R-Klassifikation und die pTNM-Klassifikation nach UICC einschließen.

Bisweilen kommt es nach multimodaler Therapie (besonders von Plattenepithelkarzinomen) zu einer weitgehenden Tumorregression. Die dann feststellbare Tumorausbreitung ist nach der UICC als ypTNM-Stadium zu klassifizieren.

Tabelle 1: Histologische Klassifikation maligner Ösophagustumoren (WHO 2000)

Epitheliale Tumore	Karzinome	Plattenepithelkarzinom Verruköses Karzinom Basaloides Plattenepithelkarzinom Spindelzellkarzinom Adenokarzinom Mukoepidermoidkarzinom Adenoidzystisches Karzinom Kleinzelliges Karzinom undifferenziertes Karzinom
	Karzinoidtumor	
Nichtepitheliale Tumore	Maligner Gastrointestinaler Stromatumor (GIST) Leiomyosarkom Rhabdomyosarkom Kaposi-Sarkom Malignes Melanom	
Sekundäre Tumore		

B 2 Histopathologisches Grading (WHO 2000, Hamilton u. Aaltonen)

Nach WHO-Klassifikation werden folgende Differenzierungsgrade der Tumoren des Ösophagus abgegrenzt: G1: gut differenziert, G2: mäßig differenziert, G3: schlecht differenziert, G4: undifferenziert

Das Grading richtet sich nach dem Ausmaß der Verhornung, dem Grad der Schichtung und der Ausbildung von Interzellularbrücken im Falle des Plattenepithelkarzinoms und nach der Ausbildung histologischer und zytologischer Kriterien der Drüsenformation im Falle des Adenokarzinoms.

Undifferenzierte Karzinome sind durch das komplette Fehlen glandulärer oder plattenepithelialer Strukturen oder sonstiger Zeichen einer besonderen Differenzierung definiert

Es gibt Tumoren, deren Grading sich aus dem Tumortyp ergibt: Karzinoidtumor G1, Verruköses Karzinom G1, Basaloides Plattenepithelkarzinom G3, Spindelzellkarzinom G3, Kleinzelliges und undifferenziertes Karzinom G4.

B 3 Tumorlokalisierung und Tumorausbreitung

a) Tumorlokalisierung

Die topographisch-anatomische Klassifikation der Lokalisation des Ösophaguskarzinoms ist für die lokale Tumorausbreitung und die Art der Metastasierung und somit insbesondere für die Prognose und Therapieplanung bedeutungsvoll.

Folgende anatomische Unterbezirke werden daher für den Ösophagus (ICD-O C 15) eingeteilt (siehe Abb. 1):

Zervikaler Ösophagus (C15.0): Dieser Teil beginnt am unteren Rand des Krikoidknorpels und endet beim Eintritt des Ösophagus in den Thorax (Suprasternalgrube), etwa 18cm distal der oberen Schneidezähne.

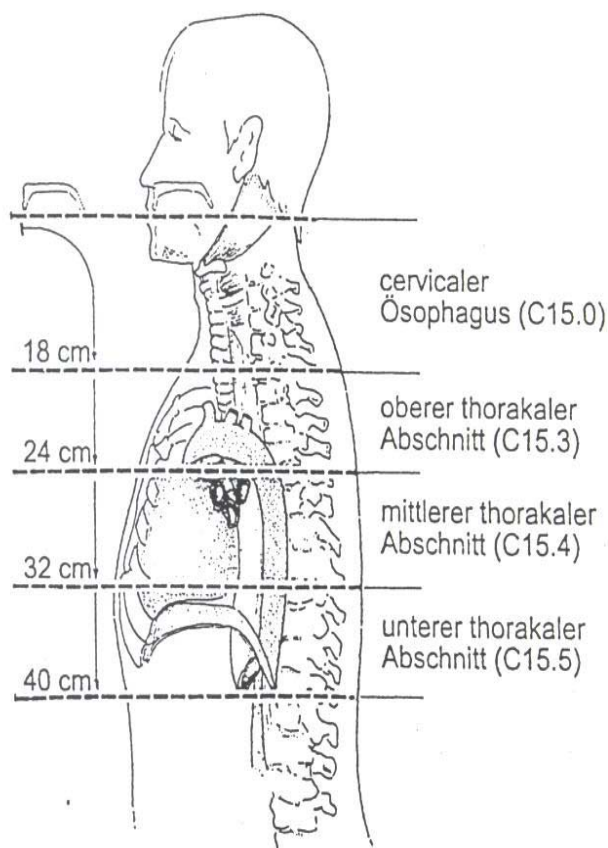
Intrathorakaler Ösophagus:

a) Der obere thorakale Abschnitt (C 15.3) reicht vom Eintritt des Ösophagus in den Thorax bis zur Höhe der Trachealbifurkation, etwa 24 cm distal der oberen Schneidezähne.

b) Der mittlere thorakale Abschnitt (C15.4) entspricht der oberen Hälfte des Ösophagus zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang. Die untere Grenze liegt 32cm distal der oberen Schneidezähne.

c) Der untere thorakale Abschnitt (C15.5), etwa 8 cm in der Länge (einschließlich des abdominalen Ösophagus) entspricht der distalen Hälfte des Ösophagus zwischen Trachealbifurkation und ösophagogastralem Übergang. Die untere Grenze liegt etwa 40 cm distal der oberen Schneidezähne.

Abbildung 1: Anatomische Unterbezirke des Ösophagus .



b) Tumorausbreitung

Infolge des Fehlens einer Serosa kann das Ösophaguskarzinom leicht per continuitatem in die Umgebung infiltrieren.

Am häufigsten infiltriert der Tumor das Mediastinum, die Trachea und Bronchien. Im Mediastinum können Nerven (z.B. Ggl. cervicale des Grenzstranges -> Horner-Syndrom) und seltener Gefäße (z.B. Aorta, A. pulmonalis, A. thyroidea inferior -> ev. tödliche Blutungen) ergriffen werden. Tumoren, die sich im zervikalen Ösophagus und im oberen thorakalen Abschnitt befinden, sind aufgrund ihrer direkten Nachbarschaft zu Trachea und großen Gefäßen früh inoperabel.

Tumoren im mittleren und unteren thorakalen Abschnitt sind therapeutisch und prognostisch günstiger einzuschätzen.

Hinsichtlich der intramuralen Tumorausbreitung findet sich häufig eine Ausdehnung des Karzinoms in der Submucosa (makroskopisch nicht sichtbar) und zwar mehr in proximaler als in distaler Richtung, teilweise mehr als 5 cm. Daher empfiehlt sich eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung der Resektionsränder.

Lymphogene Metastasen finden sich häufiger (60-75%) als hämatogene Metastasen (10-50%), wobei Adenokarzinome früher und häufiger zu Lymphknotenmetastasen neigen als Plattenepithelkarzinome.

Aufgrund der embryologischen Entwicklung des Ösophagus aus einem cranialen Anteil (Schlundtasche) und einem abdominalen Anteil (Nabelschleife) besteht in erster Linie

ein longitudinal gerichteter Metastasierungsweg inklusive submucöser lymphangischer Ausbreitung mit lymphogenen Schleimhautmetastasen.

Der Lymphabfluss verläuft oberhalb der Carina primär nach cranial, unterhalb nach caudal. Durch tumorbedingte Obliteration kann sich allerdings eine Flussumkehr mit unerwarteter Metastasierung ergeben. Die regionären Lymphknotenstationen sind unten tabellarisch aufgeführt. (vgl. Abb. 2).

Hämatogene Metastasen treten bei Tumoren des oberen Ösophagus häufiger in den Lungen und bei Tumoren des unteren Ösophagus häufiger in der Leber auf. Seltener hämatogene Metastasierungen betreffen bevorzugt das Skelettsystem, die Nieren und Nebennieren.

Als regionäre Lymphknoten des Ösophaguskarzinoms sind definiert (siehe Abb. 2):

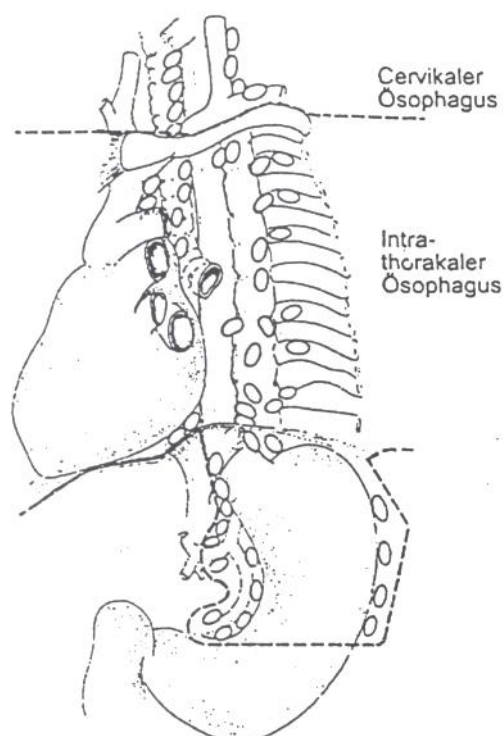
Zervikaler Ösophagus:

- Skalenuslymphknoten
- Lymphknoten an der V. jugularis interna
- Obere und untere zervikale Lymphknoten
- Periösophageale Lymphknoten
- Supraklavikuläre Lymphknoten

Intrathorakaler Ösophagus:

- Obere periösophageale Lymphknoten (oberhalb V. azygos)
- Subkarinale Lymphknoten
- Untere periösophageale Lymphknoten (unterhalb V. azygos)
- Mediastinale Lymphknoten
- Perigastrische Lymphknoten

Abbildung 2: Regionäre Lymphknoten des Ösophagus



c) TNM-Klassifikation und Stadieneinteilung

Die TNM-Klassifikation (UICC, TNM-Klassifikation, 7. Auflage, 2010, 4. korrigierter Nachdruck 2012) des Ösophaguskarzinoms ist in Tabelle 2 zusammenfassend wiedergegeben.

Die aus dieser Klassifikation abgeleitete Stadiengruppierung ist in Tabelle 3 dargestellt. Diese Klassifikation gilt nur für Karzinome. Die histologische Diagnosesicherung ist daher erforderlich. Die Kategorien pT, pN und pM entsprechen den Kategorien T, N und M.

Fakultative Deskriptoren:

L-Lymphgefäßinvasion

LX -Lymphgefäßinvasion kann nicht beurteilt werden

L0 - Keine Lymphgefäßinvasion

L1 - Lymphgefäßinvasion

V-Veneninvasion:

VX - Veneninvasion kann nicht beurteilt werden

V0 - keine Veneninvasion

V1 - mikroskopische Veneninvasion

V2 - makroskopische Veneninvasion

Zusätzliche Kennzeichen:

Das Suffix (m) wird benutzt, um multiple Primärtumoren in einem anatomischen Bezirk anzuzeigen. Das Präfix r wird benutzt, um Rezidivtumoren nach krankheitsfreiem Intervall zu kennzeichnen. Wenn die Klassifikation während oder nach initialer multimodaler Therapie erfolgt, werden die TNM oder pTNM-Kategorien durch das Präfix y gekennzeichnet, wobei die dann tatsächlich gegebenen Tumorausdehnung erfasst wird.

Die Kategorien M1 und pM1 können wie folgt spezifiziert werden:

Lunge PUL

Knochen OSS

Leber HEP

Hirn BRA

Lymphknoten LYM

Knochenmark MAR

Pleura PLE

Peritoneum PER

Nebenniere ADR

Haut SKI

andere Organe OTH

Das Fehlen oder Vorhandensein von Residualtumor nach Behandlung wird durch die R-Klassifikation beschrieben:

RX-Vorhandensein von Residualtumor kann nicht beurteilt werden

R0-Kein Residualtumor

R1-Mikroskopischer Residualtumor

R2-Makroskopischer Residualtumor

Tabelle 2: TNM- und pTNM-Klassifikation des Ösophaguskarzinoms (UICC 2002)

T - Primärtumor	
TX	Primärtumor kann nicht beurteilt werden
T0	Kein Anhalt für Primärtumor
Tis	Carcinoma in situ
T1	Tumor infiltrierte Lamina propria, Muscularis mucosae oder Submucosa
T1a	Tumor infiltrierte Lamina propria oder Muscularis mucosae
T1b	Tumor infiltrierte Submucosa
T2	Tumor infiltrierte Muscularis propria
T3	Tumor infiltrierte Adventitia
T4	Tumor infiltrierte Nachbarstrukturen
T4a	Tumor infiltrierte Pleura, Pericard oder Zwerchfell
T4b	Tumor infiltrierte andere Nachbarstrukturen wie Aorta, Wirbelkörper oder Trachea
N - Regionäre Lymphknoten	
NX	Regionäre Lymphknoten nicht beurteilbar
N0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
N1	Metastasen in 1 bis 2 regionären Lymphknoten
N2	Metastasen in 3 bis 6 regionären Lymphknoten
N3	Metastasen in 7 oder mehr regionären Lymphknoten
<p>Regionäre Lymphadenektomie und histologische Untersuchung von üblicherweise 6 oder mehr Lymphknoten. Wenn die untersuchten Lymphknoten tumorfrei sind, aber die Zahl der üblicherweise untersuchten Lymphknoten nicht erreicht wird, soll pN0 klassifiziert werden. Direkte Ausbreitung des Primärtumors in Lymphknoten wird als Lymphknotenmetastase klassifiziert; Metastasen in anderen Lymphknoten als den regionären Lymphknoten werden als Fernmetastasen klassifiziert.</p>	
M- Fernmetastasen	
M0	Keine Fernmetastasen
M1	Fernmetastasen

Es wird darauf hingewiesen, dass auch eine zöliakale M1a-Lymphknotenmetastasierung kurativ angegangen werden kann.

Tabelle 3: Stadiengruppierung des Ösophaguskarzinoms (UICC 2010, 4. korrigierte Auflage 2012)

Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium IA	T1	N0	M0
Stadium IB	T2	N0	M0
Stadium IIA	T2/T3	N0	M0
Stadium IIB	T1/T2	N1	M0
Stadium IIIA	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
	T1, T2	N2	M0
Stadium IIIB	T3	N2	M0
Stadium IIIC	T4a	N1,N2	M0
	T4b	jedes N	M0
	jedes T	N3	M0

C Diagnostik

C 1 Einleitung

Ziel der Diagnostik ist es zunächst, die Diagnose des malignen Tumorleidens zu verifizieren und gutartige Veränderungen abzugrenzen. Nach histologischer Sicherung des malignen Tumorleidens muss die Diagnostik den Weg in eine situationsgerechte Therapie weisen. So sind Angaben zur Lokalisation des Primärtumors, zur lokoregionären und systemischen Ausdehnung sowie zu einer Beteiligung von Nachbarorganen erforderlich.

C 2 Klinische Untersuchung

a) Anamnese

Frühsymptome sind beim Ösophaguskarzinom selten. Beschwerden (Tab. 4) treten in der Regel erst bei einem fortgeschrittenen Tumorwachstum auf.

Tabelle 4: Leitsymptome
Dysphagie
Regurgitation
Postprandiales Erbrechen
Retrosternale Schmerzen
Zeichen der oberen gastrointestinalen Blutung

Bei der Anamnese sollte gezielt nach Risikosituationen (Tab. 5) für Präkanzerosen geachtet werden.

Tabelle 5: Risikofaktoren
Alkohol und Tabak-Konsum
Chron. gastro-ösophagealer Reflux
Verätzungen
Achalasie
Plummer-Vinson-Syndrom
Tylosis palmarum et plantarum

b) Körperliche Untersuchung

Bei der körperlichen Untersuchung ist besonderes Augenmerk auf die Lymphknotenstationen insbesondere supraclaviculär und auf die Untersuchung von Leber, Lunge und Knochen zu richten.

In bis zu 10 % der Fälle finden sich beim Ösophaguskarzinom Zweittumore vor allem im oropharyngealen Bereich. Hiernach ist im Rahmen einer HNO-ärztlichen Spiegeluntersuchung zu suchen. Wichtig für die Erstellung des Therapieplans ist die Erfassung allgemein internistischer Begleiterkrankungen.

C 3 Laboruntersuchungen und internistische Basisdiagnostik

Zur Erfassung therapeutisch relevanter Begleiterkrankungen sind als internistische Routineuntersuchungen EKG, Röntgen-Thorax in 2 Ebenen, Abdomensonographie sowie laborchemische Untersuchungen erforderlich (Tab. 6).

Tab. 6: Internistische Diagnostik zur Erfassung von Begleiterkrankungen

EKG
Röntgen-Thorax
Abdomen-Sonographie
Lungenfunktion
Echokardiographie
Labor: Diff.-BB, INR, Kreatinin, Harnstoff, Kalium, alkalische Phosphatase, GPT, Gesamtbilirubin, Calcium, Blutgase, Nüchternnglucose, Urinstatus

C 4 Spezielle Untersuchungen

a) Endoskopie mit Biopsie

Die Ösophagogastroduodenoskopie (ÖGD) steht am Anfang der bildgebenden Diagnostik. Die Aufgabe der Endoskopie umfasst den Nachweis eines tumorösen Prozesses, die histologische Sicherung des Malignoms, und die möglichst exakte Beschreibung von Lokalisation (Abstand vom unteren und oberen Ösophagus-Sphinkter und Größe (Längenausdehnung und Beteiligung der Zirkumferenz (1/3,2/3, ganze Zirkumferenz)). Häufig besteht ein intramurales Wachstum, so dass der Tumor ausgedehnter ist, als die Endoskopie ohne Färbung vermuten lässt. Weiter ist auf das Vorliegen einer Blutung, auf Nekrosen und auf Fisteln, zumeist zum Tracheobronchialsystem hin, zu achten.

Endoskopische Färbetechniken und Kontrastverstärkungsverfahren:

Färbetechniken mit Aufsprühen von Lugol'scher-Lösung (Plattenepithelkarzinome) oder Methylenblau und Kontrastverstärkungsverfahren wie „narrow band imaging (NBI) erleichtern das Auffinden neoplastischer Areale, und kommen insbesondere zum Nachweis von intraepithelialen Neoplasien oder Frühkarzinomen beim Barrett-Ösophagus oder auch der Achalasie zum Einsatz.

Histologiegewinnung:

Eine histologische Untersuchung makroskopisch auffälliger Schleimhautareale ist erforderlich. Hierbei sollten mindestens fünf Biopsien entnommen werden. Bei hochgradigen Stenosen kann auch eine aus der Tiefe der stenosierte Abschnitte entnommene Bürstenzytologie hilfreich sein.

b) Endosonographie

Die Endosonographie gilt als unverzichtbarer Bestandteil der Basisdiagnostik zur Beurteilung der lokalen Ausbreitung des Ösophaguskarzinoms, da sie die beste Ortsauflösung bietet (Pech 2006). Anhand der Zerstörung der typischen sonographisch darstellbaren Wandschichtung mit fünf voneinander abgrenzbaren Schichten lässt sich die Eindringtiefe und damit das T -Stadium genauer als mit allen anderen derzeit verfügbaren bildgebenden Verfahren bestimmen. Auch paraösophageale und mediastinale Lymphome sind endosonographisch gut als vergrößerte, zumeist echoarme Gebiete darstellbar. Eine sichere Unterscheidung zwischen benignen und malignen Lymphknotenvergrößerungen ist anhand endosonographischer Befunde jedoch nicht möglich.

Die Treffsicherheit der Endosonographie in der Bestimmung des T -Stadiums liegt bei über 80 %, die korrekte Bestimmung lokaler mediastinaler Lymphknotenmetastasen gelang in 75 bis 94 %.

Endosonographisch oftmals nicht ausreichend einsehbar sind die Lymphknotenmetastasen am Truncus coeliacus, hier weist die Endosonographie nur eine Sensitivität von 72 Prozent auf.

Die Endosonographie wird auch zur Verlaufsbeurteilung nach neoadjuvanter (Radio-) Chemotherapie herangezogen. Für die Beurteilung des Therapieerfolges ist die Endosonographie aber nur eingeschränkt geeignet, nicht selten sind bei der histologischen Aufarbeitung des Operationspräparates im Resektat trotz endosonographisch darstellbarer pathologischer Wandverdickung keine vitalen Tumorzellen mehr nachweisbar.

Endosonographisch gesteuerte Feinnadelpunktion

Eine weitere Einsatzmöglichkeit der Endosonographie besteht in der endosonographisch gesteuerten Feinnadelpunktion von Primärtumor (insbesondere bei submukösem Wachstum) oder von suspekten paraösophagealen und zöliakalen Lymphknoten. Die Komplikationsrate dieser Methode ist sehr gering (sie umfasste in einer größeren Serie nur 2%).

c) Laryngo- Tracheo-Bronchoskopie

Tumore des oberen und zervikalen Ösophagus können den Tracheobronchialbaum infiltrieren. Weiter proximal gelegene Tumoren infiltrieren vornehmlich in die Trachea, die des mittleren thorakalen Abschnitts hauptsächlich in den linken Hauptbronchus. Bei unklaren Ergebnissen der Bildgebung sollte bei proximal gelegenen fortgeschrittenen Tumoren einer Tracheo-Bronchoskopie durchgeführt werden.

Zum Ausschluss eines synchronen Zweittumors im HNO-Bereich und bei V.a. Rekurrensparese ist eine HNO-ärztliche Panendoskopie erforderlich.

Literatur spezielle Untersuchungen:

1. Pech O, May A, Gunter E, Gossner L, Ell C. The impact of endoscopic ultrasound and computed tomography on the TNM staging of early cancer in Barrett's esophagus. Am J Gastroenterol. 2006 Oct;101(10):2223-9.
2. Mortensen MB, Edwin B, Hunerbein M, Liedman B, Nielsen HO, Hovendal C. Impact of endoscopic ultrasonography (EUS) on surgical decision-making in upper gastrointestinal tract cancer: an international multicenter study. Surg Endosc. 2007 Mar;21(3):431-8.
3. Pfau PR, Perlman SB, Stanko P, Frick TJ, Gopal DV, Said A, Zhang Z, Weigel T. The role and clinical value of EUS in a multimodality esophageal carcinoma staging program with CT and positron emission tomography. Gastrointest Endosc. 2007 Mar;65(3):377-84.
4. Clemens P, Bohle W, Tran D, Merkle P, Bosse A, Zoller WG. Analyse der Endosonographie im präoperativen Staging bei Patienten mit Ösophaguskarzinomen am Katharinenhospital Stuttgart. Abstract, 18. Kongress der Südwestdeutschen Gesellschaft für Gastroenterologie.

C 5 Röntgenuntersuchungen

a) Ösophagusbreischluck

Der Ösophagusbreischluck mit Barium oder wasserlöslichem Kontrastmittel kommt nur noch bei speziellen Fragestellungen zum Einsatz, wie zum Nachweis von Fisteln, bei endoskopisch nicht passierbarer Stenose zur Abschätzung der Länge oder präinterventionell vor Einlage eines Führungsdrahtes oder zum Ausschluss von Perforationen nach endoskopischer Intervention.

b) Spiral-Computertomographie

Die Spiral-Computertomographie (CT) gehört sowohl thorakal als auch abdominell zum Standardrepertoire bei der Fernmetastasensuche. Bei unklarem oder mit der Sonographie divergierendem Befund kann eine Magnetresonanztomographie (MRT) weiter helfen. Ebenfalls ist die CT zum Nachweis von Lymphknotenmetastasen oder einer Infiltration von Nachbarorganen einsetzbar. Die Darstellbarkeit des Primärtumors selber hängt entscheidend von seiner Ausdehnung ab und liegt im Bereich von 80 - 90 %.

Der Einsatz von oralen Kontrastmitteln mit Negativ-Kontrast bei der Spiral-CT-Untersuchung verbessert die diagnostische Aussage. Eine genaue Bestimmung der Wandinfiltrationstiefe, also eine Differenzierung gemäß der Stadien T1 bis T3, ist mittels CT oder MRT nicht möglich.

Erste Untersuchungen zeigen, dass die Computertomographie genauso wie die EUS in der Verlaufskontrolle nach kombinierter Radiochemotherapie mit einer Sensitivität von 37 % und einer Spezifität von 43 % zur Beurteilung des Therapieerfolges nur eingeschränkt geeignet ist. Sie unterliegt hier denselben methodischen Beschränkungen wie der EUS. Lediglich das Tumorgesamtvolumen nach neoadjuvanter Therapie lässt sich mittels CT recht genau erfassen.

Literatur Röntgenuntersuchungen:

1. Feussner H, Feith M. Oesophageal tumours - what does the surgeon need from the radiologist? Radiologe. 2007 Feb 3; [Epub ahead of print] German.

C 6 Weitere Untersuchungsmethoden

a) Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Die Positronen-Emissions-Tomographie mit 2-(1 8-Fluor)-fluoro-2-DeOxy-D-Glucose (FOG-PET) nutzt den gesteigerten Stoffwechsel in Tumorzellen zum Nachweis einer malignen Geschwulst aus. Sie ist ein teures aber sehr sensitives Untersuchungsverfahren, um maligne Tumoren bzw. deren metastatische Absiedelungen zu entdecken.

Mit Hilfe der PET lässt sich in 95 bis 100 % der Ösophaguskarzinome der Primärtumor darstellen. Eine Klassifizierung gemäß dem T -Stadium ist mittels PET aber nicht möglich.

Die Angaben über die korrekte Darstellung des N-Stadiums schwanken zwischen den einzelnen Studien: Die Sensitivität wird mit 45 – 90 %. die Spezifität mit 87 - 100 % angegeben. Beim Nachweis von Fernmetastasen erreicht die PET eine Sensitivität von 88 % bei einer Spezifität von 93 % sowie eine allgemeine Diagnosekorrektheit von 91 %. Sowohl beim Nachweis eines Lymphknotenbefalls wie auch beim Nachweis von Fernmetastasen scheint sich eine Überlegenheit der PET gegenüber der CT zu zeigen. Aufgrund der hohen Kosten, der begrenzten Verfügbarkeit und dem fehlenden Nachweis der Kosteneffektivität kann die PET aber derzeit noch nicht als gesicherte diagnostische Modalität beim Staging des Ösophaguskarzinoms gewertet werden. Der Stellenwert der PET zur Verlaufskontrolle nach neoadjuvanter Therapie ist noch nicht gesichert.

b) Skelettszintigraphie, Kernspintomographie

Diese Untersuchungen kommen zum Einsatz, wenn durch o.g.

Untersuchungsmethoden ein ausreichender Informationsgewinn nicht möglich ist, wie bei Verdacht auf Knochenmetastasen, oder bei Kontrastmittelunverträglichkeit aufgrund von Allergie oder Niereninsuffizienz.

Literatur weitere Untersuchungsmethoden:

1. Malik V, Keogan M, Gilham C, Duffy G, Ravi N, Reynolds JV. FDG-PET scanning in the management of cancer of the oesophagus and oesophagogastric junction: early experience with 100 consecutive cases. *Ir J Med Sci.* 2006 Oct-Dec;175(4):48-54.
2. Little SG, Rice TW, Bybel B, Mason DP, Murthy SC, Falk GW, Rybicki LA, Blackstone EH. Is FDG-PET indicated for superficial esophageal cancer? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2007 May;31(5):792-7.
3. Wieder HA, Herrmann K, Krause BJ.[18F]-FDG-PET in therapy response of esophageal cancer. *Radiologe.* 2007 Jan 16; [Epub ahead of print] German.
4. Erasmus JJ, Munden RF. The role of integrated computed tomography positron-emission tomography in esophageal cancer: staging and assessment of therapeutic response. *Semin Radiat Oncol.* 2007 Jan;17(1):29-37.
5. Bruzzi JF, Swisher SG, Truong MT, Munden RF, Hofstetter WL, Macapinlac HA, Correa AM, Mawlawi O, Ajani JA, Komaki RR, Fukami N, Erasmus JJ. Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT-PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy. *Cancer.* 2007 Jan 1;109(1):125-34.

C 7 Zusammenfassung: Diagnostisches Vorgehen bei der Primärdiagnose eines Ösophaguskarzinoms.

Die Diagnosesicherung erfolgt in der Regel durch eine Ösophagoskopie mit Biopsiegewinnung. Der nächste Schritt wird meist die Klärung der Frage von Fernmetastasen sein.

a) Diagnostisches Vorgehen zum Nachweis bzw. Ausschluss von Fernmetastasen:

Beim Plattenepithelkarzinom geht es in erster Linie um den Ausschluss von Leber- und Lungenmetastasen, während bei dem Adenokarzinom des distalen Ösophagus auch eine eventuelle peritoneale Metastasierung in Betracht gezogen werden muss. Das Multislice-CT ist hier die entscheidende Modalität. Allerdings kommt heute dem Positronenemissionstomographie-CT (PET-CT) eine zunehmende Rolle beim Ausschluss von Fernmetastasen zu, insbesondere wenn der morphologische Befund hinsichtlich der Dignität nicht eindeutig ist. Falls die PET für die Responseevaluation im Rahmeneiner neoadjuvanten Vorbehandlung angewandt wird, wird die Ausgangs-PET-Untersuchung bei fortgeschritteneren Tumoren ohnehin benötigt (Feußner & Feith Radiologe 2007).

b) Diagnostisches Vorgehen nach dem Ausschluss von Fernmetastasen:

Wenn Fernmetastasen ausgeschlossen werden können, ist es aus chirurgischer Sicht ein vorrangiges Ziel, die R0-resektablen – d. h. tumorfrei zu resezierenden – Patienten zu identifizieren und diese der primären chirurgischen Therapie zuzuführen. Dabei orientiert sich die weitere Therapieentscheidung beim Ösophaguskarzinom vorwiegend an der T-Kategorie. Die N-Kategorie ist ohnehin nur relativ unzuverlässig zu erfassen, da als Beurteilungsparameter in den bildgebenden Verfahren nur die Größe herangezogen werden kann und eine histologische Sicherung meist schwierig ist. Eine Ausnahme bilden nur intraabdominale Lymphknoten (Feußner & Feith Radiologe 2007).

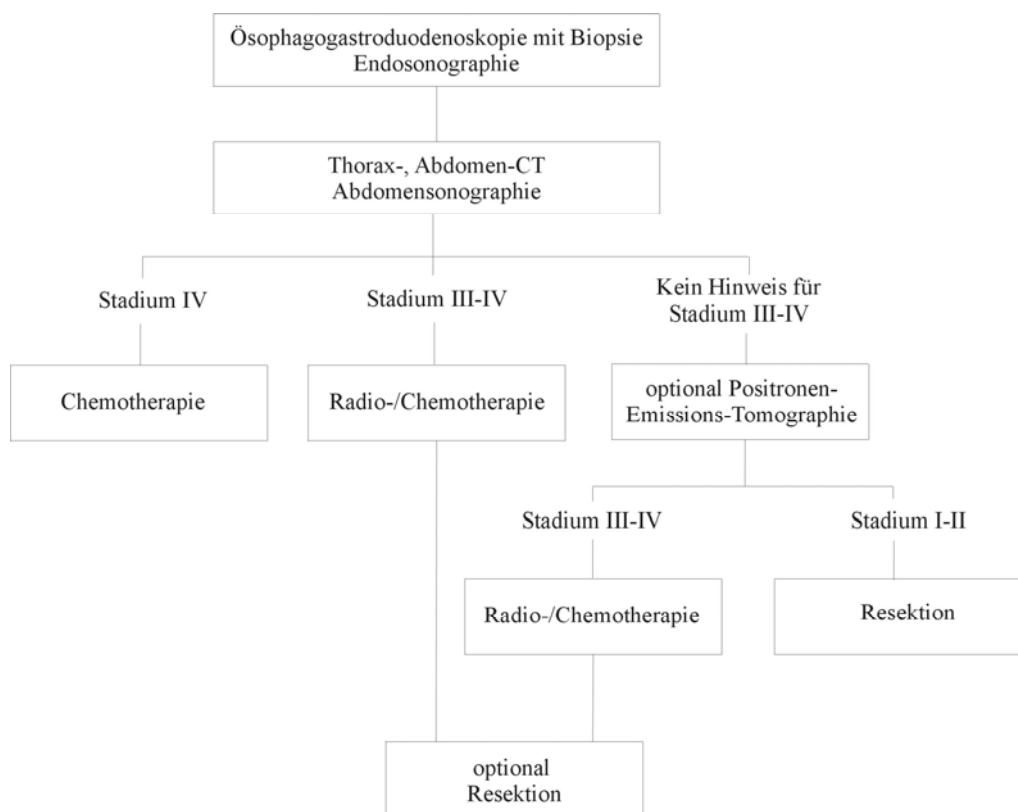
c) Diagnostisches Vorgehen zur Beurteilung der anatomischen Lokalsituation des Ösophaguskarzinoms (Abb. 3):

Zur Evaluation des T-Stadiums wird in erster Linie der endoskopische Ultraschall (EUS) herangezogen, dessen Vorhersagewert bezogen auf alle T-Stadien bei über 80% liegt [3]. Mittels EUS kann auch recht zuverlässig auf die N-Kategorie und die R0-Resektabilität geschlossen werden. Für höhere Tumorstadien ist die Treffsicherheit der EUS allerdings deutlich geringer [6].

Kann eine höhergradige Stenosierung nicht mit EUS-Sonden (z.B. „mini-probes“) nicht passiert werden, ist die MS-CT zur Beurteilung des T-Stadiums heranzuziehen.

Eine wichtige Aufgabe der bildgebenden Diagnostik ist die Beurteilung des Primärtumors hinsichtlich eines Kontakts zum Tracheobronchialsystem bzw. der Nachweis einer Fistel. Die beste Methode zur Abklärung der Lagebeziehung zwischen einem Ösophaguskarzinom und dem Tracheobronchialsystem ist eine hochauflösende Computertomographie des Mediastinums. Ein Röntgenbreischluck unter Darstellung des gesamten Thorax ermöglicht eine indirekte Zuordnung von Primärtumor und Trachealbifurkation. Mit diesem Verfahren können auch bereits bestehende Fisteln ins Tracheobronchialsystem oder Mediastinum zuverlässig nachgewiesen werden. Da heute aber meist hochauflösende CTs zur Verfügung stehen, die in planaren Rekonstruktionen ähnliche oder gar noch bessere Darstellung der Lagebeziehungen ermöglichen, wird der Röntgenbreischluck meist überflüssig (Feußner & Feith Radiologe 2007).

Abb. 3: Diagnose-/Therapie-Algorithmus beim Ösophagus-Karzinom



d) Ausschluss eines synchronen Zweitkarzinoms im HNO-Bereich bzw. der Luftwege

Zweitkarzinome in den oberen Luftwegen finden sich bei bis zu 10% der Patienten mit einem Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. Hier kann die Computertomographie des Halses/Thorax erste Hinweise liefern. Eine HNO-ärztliche Untersuchung und eine Bronchioskopie ergänzen die diesbezügliche Diagnostik.

e) Responseevaluation bei neoadjuvanten Therapiekonzepten

Alle bisher vorliegenden Studien zeigen, dass ein Überlebensvorteil durch eine neoadjuvante Vorbehandlung beim Ösophaguskarzinom nur bei objektivem, d. h. histopathologisch nachweisbarem Ansprechen gegeben ist. Dieses ist heute realistischlicherweise nur in 20–70% der Fälle zu erwarten, sodass eine möglichst frühzeitige Responseevaluation eine hohe Bedeutung hat (Feußner & Feith Radiologe 2007). Leider gelingt es bisher auch mit der FDG-PET nicht immer (Sensitivität 57%-71%100%, Spezifität 46%-55%-81%) bereits zu einem frühen Zeitpunkt während einer neoadjuvanten Therapie Patienten zu erfassen, deren Tumoren nicht auf die Therapie ansprechen (Wieder et al. Radiologe 2007; Bruzzi et al. Cancer 2007). Allerdings können so entfernte Intervallmetastasen entdeckt werden.

Literatur - Diagnostisches Vorgehen:

1. Wang KK, Wongkeesong M, Buttar NS. American Gastroenterological Association technical review on the role of the gastroenterologist in the management of esophageal carcinoma. Gastroenterology. 2005 May;128(5):1471-505.
2. Malik V, Keogan M, Gilham C, Duffy G, Ravi N, Reynolds JV. FDG-PET scanning in the management of cancer of the oesophagus and oesophagogastric junction: early experience with 100 consecutive cases. Ir J Med Sci. 2006 Oct-Dec;175(4):48-54.
3. Wieder HA, Herrmann K, Krause BJ.[18F]-FDG-PET in therapy response of esophageal cancer. Radiologe. 2007 Jan 16; [Epub ahead of print] German.
4. Erasmus JJ, Munden RF. The role of integrated computed tomography positron-emission tomography in esophageal cancer: staging and assessment of therapeutic response. Semin Radiat Oncol. 2007 Jan;17(1):29-37.
5. Bruzzi JF, Swisher SG, Truong MT, Munden RF, Hofstetter WL, Macapinlac HA, Correa AM, Mawlawi O, Ajani JA, Komaki RR, Fukami N, Erasmus JJ. Detection of interval distant metastases: clinical utility of integrated CT-PET imaging in patients with esophageal carcinoma after neoadjuvant therapy. Cancer. 2007 Jan 1; 109(1):125-34.
6. Little SG, Rice TW, Bybel B, Mason DP, Murthy SC, Falk GW, Rybicki LA, Blackstone EH. Is FDG-PET indicated for superficial esophageal cancer? Eur J Cardiothorac Surg. 2007 May;31(5):792-7. Feussner H, Feith M. Oesophageal tumours - what does the surgeon need from the radiologist? Radiologe. 2007 Feb 3; [Epub ahead of print] German.
7. Wieder HA, Herrmann K, Krause BJ. [18F]-FDG-PET in therapy response of esophageal cancer. Radiologe. 2007;47:110-114

D Kurative Therapie

D 1 Endoskopische Mukosaresektion (EMR)

a) Allgemeines zur endoskopischen Mukosaresektion

Die EMR ist eine relativ neue endoskopische Alternative zur chirurgischen Resektion mukosaler neoplastischer Läsionen (1,2).

Läsionen, die auf die Mukosa (und das obere Drittel der Submukosa) beschränkt sind, können endoskopisch mit gleicher Sicherheit und deutlich weniger Komplikationen, als

bei der bislang als Standard geltenden chirurgischen Resektion, therapiert werden. Die Penetrationstiefe des Tumors muss aber vor dem Eingriff sorgfältig evaluiert werden. Mittels hochauflösendem endoskopischem Ultraschall (Ultraschallendoskope $\geq 7,5$ MHz bzw. Minisonden ≥ 20 MHz) wird die Eindringtiefe des Tumors exakt erfasst, um die Indikation für eine kurative Resektion der Läsionen korrekt stellen zu können (3,4).

Eingesenkte Läsionen zeigen meist eine Infiltration der Submukosa. Der Verdacht auf eine tiefe Submukosainfiltration besteht bei Läsionen > 15 mm, bei glatten Rändern ohne Riffelung oder Auszackung; bei erhabenen und eingesenkten Läsionen (Pariser Klassifikation IIa und IIc) und wenn die Läsion sich nicht durch Unterspritzen von Kochsalzlösung von der Submukosa abheben lässt (negatives lift-off-sign).

Die Komplikationsrate bei der EMR ist gering und betrifft hauptsächlich Perforation ($< 1\%$) und Blutung ($< 3\%$) (10,11). Ein Teil der Perforationen und die allermeisten lokalen Blutungen sind endoskopisch beherrschbar (12). Erste Erfahrungen liegen auch in Deutschland vor (13). Aufgrund der notwendigen speziellen Expertise bleiben solche Methoden derzeit noch Zentren vorbehalten.

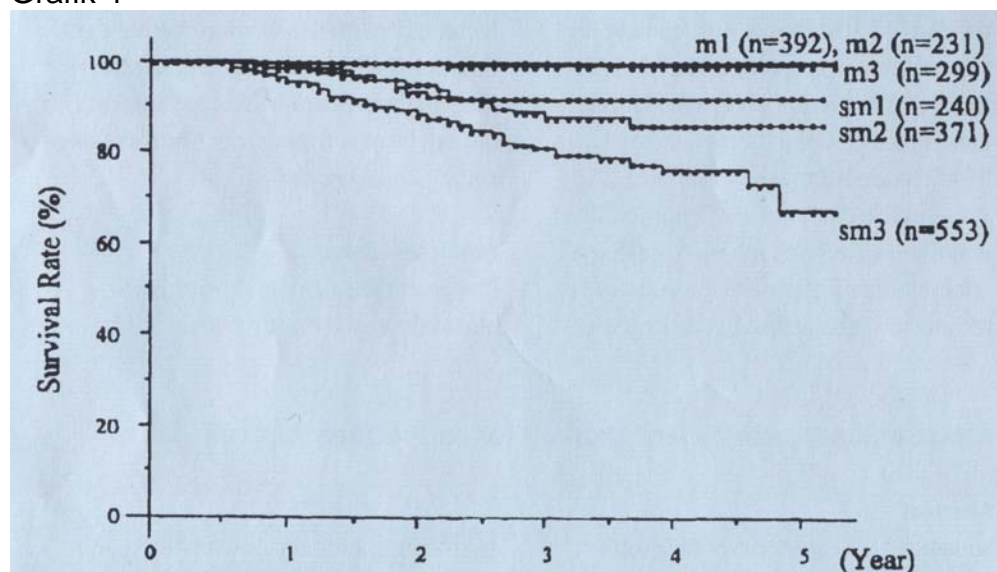
b) Endoskopische Therapie von Barrett-Frühkarzinom / Hochgradig intraepitheliale Neoplasien (HIN) und Plattenepithelfrühkarzinom

Folgende Kriterien der JSGE für die endoskopische Therapie des frühen Ösophaguskarzinoms müssen erfüllt sein (10,14):

1. Karzinome ≤ 2 cm
2. Weniger als ein Drittel der Zirkumferenz der Ösophaguswand
3. Limitation auf die Mukosa des Ösophagus (Barrett: m1-3, allenfalls noch sm1 bei Patienten mit sehr hohem Op-Risiko; Plattenepithel: m1-2)

Die Arbeit von Tajima (15) zeigt, dass bei Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus ein Tumorwachstum in der obersten Schleimhautschicht (m1-m3) sehr selten (seltener als OP-Mortalität) mit einer Lymphknotenmetastasierung einher geht (m1-2: 0% u. m3: 5%) Hierbei ist die 5-J-Überlebenszeit 100%. Bei Infiltration in sm1 steigt jedoch die Wahrscheinlichkeit der Lymphknotenmetastasierung auf 8-19% an. Bei sm2 und sm3 treten in bis zu 40% Lymphknotenmetastasen auf. Bei Infiltration der muscularis propria sogar auf $> 50\%$.

Grafik 4



Die 5-Jahres-Überlebenszeiten von Patienten mit endoskopisch operierten Mukosakarzinomen (m1-m3) unterscheiden sich nicht von denen der Normalbevölkerung (EII 2007 (26), Pech 2007 (27)). Die Prognose sinkt erst mit der Tumordinfiltration in die Submukosa (T1b).

Bei m3 und sm1 (<200µm Schichttiefe) ohne Lymphgefäß- oder Gefäßeinbruch mit G 1,2 besteht ebenfalls noch kein erhöhtes Risiko für Lymphknotenmetastasen. Daten hierzu liefert auch Shimizu (16), der zeigt, dass die EMR versus radikale Chirurgie bei Stadium T 1 m3/sm1 bzgl. der 5-J-Überlebenszeit keinen Unterschied erbringt.

Die Entscheidung für eine EMR oder eine operative Therapie orientiert sich einerseits am Risiko der Lymphknotenmetastasierung, andererseits am individuellen OP-Risiko des Patienten (wobei nicht nur die Letalität, sondern auch die Komplikationsrate zu berücksichtigen ist).

Das Lokalrezidivrisiko ist bei initial multifokalen Plattenepithelfrühneoplasien deutlich höher als bei einem initialem Solitärherd (23). Die kumulative Rezidivrate und/oder Rate an metachronen Tumoren 3 Jahre nach Ersttherapie liegt bei den Patienten mit initial multiplen Läsionen bei 39%, die denen mit einer singulären Läsion lediglich bei 14%. In einer ersten westlichen Serie von 39 Patienten, die mittels EMR behandelt wurden, zeigte sich in ca. 80% ein sehr gutes 5-Jahres-Überleben für Patienten mit mukosalen Karzinomen bzw. HIN (24).

Möglicherweise kann bei inoperablen Patienten oder Patienten mit sehr hoch sitzenden Tumoren die endoskopische Therapie bei Submukosainfiltration oder tiefer Mukosainfiltration bei Plattenepithelfrühkarzinomen durch eine Kombination mit Radiochemotherapie günstig ergänzt werden (25).

Literatur – EMR

EII C. (2002) Barrett-Ösophagus. Internist 43:1510 - 1517

Lightdale CJ. (2004) Endoscopic Mucosal Resection: This is our Turf. Endoscopy 36 (9):808 - 810

Waxman I, Saitoh Y. (2000) Clinical outcome of endoscopic mucosal resection for superficial GI lesions and the role of high-frequency US probe sonography in an American population. Gastrointest Endosc 52 (3):322 – 327

May A, Günter E, Roth F et al. (2004) Accuracy of staging in early esophageal cancer using high resolution endoscopy and high resolution ultrasonography: a comparative, prospective, and blinded trial. Gut: 53 (5):634 – 640

The general rules for the gastric cancer study in surgery. (1973) Jpn J Surg 3 (1):61 – 71

Paris endoscopic classification of superficial neoplastic lesions: esophagus, stomach and colon. (2003) Gastrointest Endosc 58 (Suppl 6)

Lambert R, Rey JF, Diebold MD et al. (2002) Lésions néoplasiques de l'œsophage et de l'estomac. Classification à l'usage de l'endoscopie. ALN Éditions Nancy

May A, Gossner L, Behrens A et al. (2003) A prospective randomised trial of two different endoscopic resection techniques for early stage cancer of the esophagus. Gastrointest Endosc 58:167 – 175

Grund K.E. (2005) Endoskopische Mukosaresektion und Endoskopische Mukosadisektion im oberen GIT, Österr. Ges. f. Chir. Onkol. (Vortrag in St. Wolfgang)

EII C, May A, Gossner L et al. (2000) Endoscopic Mucosal Resection of Early Cancer and High-Grade Dysplasia in Barrett's Esophagus. Gastroenterol 118:670 – 677

Jung M. (2005) Frühkarzinome des Ösophagus. Chirurg 76:1018 - 1024

Oda I, Gotoda T, Hamanaka H et al. (2005) Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: Technical feasibility, operation time and complications from a large consecutive series. Digestive Endosc 17:54 – 58

- Rösch T, Sarbia M, Schumacher B et al. (2004) Attempted Endoscopic En Bloc Resection of Mucosal and Submucosal Tumors Using Insulated-Tip Knives: A Pilot Series. *Endoscopy* 36 (9):788 - 801
- Takehita K, Tani M, Inoue H et al. (1997) Endoscopic treatment of early oesophageal or gastric cancer. *Gut* 40:123 –127
- Tajima Y, Nakanishi Y, Ochiai A et al. (2000) Histopathologic findings predicting lymph node metastasis and prognosis of patients with superficial esophageal carcinoma: analysis of 240 surgically resected tumors. *Cancer* 15:1285 – 1293
- Shimizu Y, Tsukagoshi H, Fujita M et al. (2002) Longterm outcome after endoscopic mucosal resection in patients with esophageal squamous cell carcinoma invading the muscularis mucosae or deeper. *Gastrointest Endosc* 56 (3):387 – 390
- Wehrmann T, Martchenko K, Nakamura et al. (2004) Endoscopic Resection of Submucosal Esophageal Tumors: A Prospective Case Series. *Endoscopy* 36 (9):802 – 807
- Giovannini M, Bories E, Pesenti C et al. (2004) Circumferential Endoscopic Mucosal Resection in Barrett's Esophagus with High-Grade Intraepithelial Neoplasia or Mucosal Cancer. Preliminary Results in 21 Patients. *Endoscopy* 36 (9):782 – 787
- Spechler SJ. (2005) Dysplasia in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterol* 100:927 - 935
- Shaheen NJ. (2005) Advances in Barrett's Esophagus and Esophageal Adenocarcinoma. *Gastroenterol* 128:1554 - 1566
- Hopt UT. (2002) Endoskopische Mukosektomie von Frühkarzinomen: Die Chirurgie wird überflüssig! (Pro u. Contra) DGVS Symposium in Bonn
- Laghi A, Lightdale CJ, Memeo L et al. (2005) EUS followed by EMR for staging of highgrade dysplasia and early cancer in Barrett's esophagus. *Gastrointest Endosc* 61:506 - 14
- Katada C, Muto M, Manabe T et al. (2005) Local recurrence of squamous-cell carcinoma of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 61:219 – 225
- Pech O, Gossner L, May A et al. (2004) Endoscopic resection of superficial esophageal squamous-cell carcinomas: Western experience. *Am J Gastroenterol* 99:1226 – 1231
- Shimizu Y, Kato M, Yamamoto J et al. (2004) EMR combined with chemoradiotherapy: a novel treatment for superficial esophageal squamous-cell carcinoma. *Gastrointest Endosc* 59:199 - 204
- Ell C, May A, Pech O, Gossner L, Guenter E, Behrens A, Nachbar L, Huijsmans J, Vieth M, Stolte M. Curative endoscopic resection of early esophageal adenocarcinomas (Barrett's cancer). *Gastrointest Endosc.* 2007 Jan;65(1):3-10.
- Pech O, May A, Gossner L, Rabenstein T, Manner H, Huijsmans J, Vieth M, Stolte M, Berres M, Ell C. Curative endoscopic therapy in patients with early esophageal squamous-cell carcinoma or high-grade intraepithelial neoplasia. *Endoscopy.* 2007 Jan;39(1):30-5.

D 2 Operative Therapie

Trotz der Fortschritte der nicht operativen Möglichkeiten (Radio-, Chemo- oder kombinierte Radio-Chemotherapie) bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms, hat die chirurgische Therapie inzwischen ihren definierten Stellenwert und steht im Vordergrund aller zur Verfügung stehenden Maßnahmen.

Nachfolgend sind die absoluten und relativen Kontraindikationen zur Resektion eines Ösophaguskarzinoms aufgeführt.

a) Kontraindikationen

Absolute Kontraindikationen

- Fernmetastasen
- Tumoreinbruch in Trachea oder Bronchien
- Fistel zu Trachea oder Bronchien
- Rekurrensparese
- signifikante kardiale Risikofaktoren
- signifikante pulmonale Risikofaktoren
- dekompensierte Leberzirrhose oder Ösophagusvarizen
- dekompensierte Niereninsuffizienz

Relative Kontraindikationen

- kompensierte respiratorische und/oder kardiale Insuffizienz
- kompensierte Leberzirrhose
- grenzwertige Niereninsuffizienz
- periphere arterielle Verschlusskrankheit
- Diabetes, Mangelernährung, Adipositas
- hohes Alter

Aus den aufgeführten Kriterien ergibt sich, dass zunächst ein exaktes präoperatives Staging erforderlich ist, um abzuklären, inwieweit eine RO-Resektion, also eine kurative Resektion potentiell möglich ist. Auch die Indikation zu einer neoadjuvanten Therapie ist vom Ergebnis der Staging-Untersuchungen abhängig. Zum anderen müssen die individuellen Risikofaktoren im Einzelnen untersucht und erfasst werden, um das jeweilige "Risikoprofil" des Patienten zu analysieren. Es ist in vielen Studien gezeigt worden, dass das individuelle Risikoprofil klar mit der postoperativen Mortalität korreliert. (Siewert et al. 1990)

Die Patienten sollten präoperativ Atemgymnastik unter entsprechender Anleitung erhalten, sie sollten das Rauchen einstellen und sie müssen alkoholabstinent sein.

Die Therapieentscheidung zur Operation ist somit abhängig vom:

- * Risiko des Patienten
- * primären Tumorstaging
- * der Tumorlokalisierung im Ösophagus

Trotz der umfangreichen Diagnostik zum Staging besteht vor allem bezüglich des regionären Lymphknotenbefalls hauptsächlich bei den T3-Stadien der unteren Ösophagushälfte nach wie vor große diagnostische Unsicherheit. 50% der Lymphknotenmetastasen sind kleiner als 1 cm und vergrößerte Lymphknoten des distalen Ösophagus sind häufig nicht metastatisch durchsetzt (2).

b) Ösophagusresektion

Im Hinblick auf die chirurgische Therapie bleibt die Lokalisation ausschlaggebend.

Lokalisation des Plattenepithelkarzinoms:

14% der Karzinome liegen im zervikalen Drittel

50% der Karzinome liegen im mittleren Drittel

36% liegen im unteren Drittel des Ösophagus

Lokalisation des Adenokarzinom ist naturgemäß im unteren Drittel.

Die histologische Unterscheidung ist im Hinblick auf Patientenselektion belegt und im Hinblick auf Neoadjuvante Therapiestrategien unter Zuhilfenahme des PET CT zur Klassifizierung in Responder und Nonresponder Bestand der gegenwärtigen Forschung (4,5).

Obwohl die Plattenepithelkarzinome des Ösophagus nach ihrer Lokalisation in 3 Gruppen eingeteilt werden, hat es sich in den letzten Jahren als sinnvoll erwiesen, vom chirurgischen Konzept her die Carcinome nur in 2 Gruppen (obere und untere Hälfte des Ösophagus) einzuteilen (1). Carcinome mit Tumorlokalisierung in der oberen Ösophagushälfte weisen auch in frühen Stadien bereits in über 40% einen Tumorbezug zum tracheobronchialen System, hauptsächlich zum linken Hauptbronchus auf. Ösophago-, tracheo- oder bronchiale Fisteln auf. Dies stellt einen negativen

unabhängigen Prognosefaktor dar. Pulmonale Komplikationen und auch die Letalität sind bei Karzinomsitz in der oberen Hälfte um den Faktor 4 erhöht. Diese Patienten sollten eher nicht operiert werden.

T1-/T2-Tumoren der oberen Hälfte des Ösophagus ohne nachweisbare Lymphknotenmetastasierung und ohne Befall des tracheo-bronchialen Systems sollten deshalb heute primär neoadjuvante Radio-Chemotherapie erhalten und es sollte danach die subtotale Ösophagektomie mit hoher zervikaler Anastomose durchgeführt werden.

Fortgeschrittene T3-/T4-Carcinome der oberen Ösophagushälfte und Carcinome mit Verdacht auf Lymphknotenmetastasierung oder mit Befall des tracheo-bronchialen Systems werden der alleinigen Radiochemotherapie zugeführt.

Carcinome der distalen Hälfte des Ösophagus metastasieren aus embryonalen Gründen nach aboral zum Truncus coeliacus. Eine Beteiligung des tracheo-bronchialen Systems liegt bei diesen Tumoren im Normalfall nicht vor.

T1-/T2-Tumoren werden weitgehend unabhängig vom präoperativ erhobenen Lymphknotenstatus durch primäre rechts-abdomino-thorakale subtotale Ösophagektomie mit hoher intrathorakaler Anastomose reseziert.

T3-/T4-Tumoren mit Verdacht auf Lymphknotenbeteiligung erhalten zunächst eine neoadjuvante Radiochemotherapie. Danach erfolgt dann, falls R0-Resektion möglich erscheint, ebenfalls die rechts-abdomino-thorakale subtotale Ösophagektomie mit hoher intrathorakaler Anastomose.

Quintessenz aus 2 randomisierten Studien erbrachte, dass Radio-Chemotherapie vor Operation eine verbesserte lokale Tumorkontrolle ermöglicht, die OP-Mortalität aber diesen Vorteil nahezu aufbraucht. Die Schlussfolgerung lautet deshalb: Bei Patienten in gutem AZ kann ein operatives Vorgehen sinnvoll sein. Patienten in schlechtem oder reduzierten AZ sollten nur radio-chemotherapiert werden. Das Nichtansprechen auf Chemotherapie kann als Marker für die Entscheidung zur frühen Operation oder zur Einleitung einer rein palliativen Therapie herangezogen werden.

Fakultativ kann im Einzelfall zum Ausschluss einer generalisierten Lymphknotenmetastasierung im Abdomen, einer Peritonealkarzinose, zum Ausschluss von lokaler Irresektabilität (Einbruch in die Zwerchfellschenkel o.ä..) oder zum Ausschluss einer Lebermetastasierung die laparoskopische Abklärung unmittelbar vor dem geplanten Eingriff erfolgen. Bei allen Ösophagusresektionen erfolgt routinemäßig eine 2-Feld-, eventuell sogar eine 3-Feld-Lymphadenektomie.

Die im zervikalen Abschnitt der Speiseröhre lokalisierten Karzinome können im Falle einer Resektion durch ein mikrovaskulär anastomosiertes Dünndarm- Transplantat als Alternative zum Magenhochzug überbrückt werden.

c) Technisches Vorgehen und Ösophagusersatz

Ziel der chirurgischen Therapie ist die R0-Resektion mit vollständiger Entfernung des Primärtumors, Sicherheitsabständen und möglichst kompletter Lymphadenektomie. Auch heute noch gilt die transthorakale en bloc-Ösophagektomie (subtotale Ösophagektomie) als Regeleingriff beim Plattenepithelkarzinom. Durchgesetzt hat sich der rechtsseitige Thoraxzugang über den sich die subtotale Ösophagektomie einschließlich der Entfernung des mediastinalen Lymphabflussgebietes (incl. des

Ductus thoracicus, ggf. der Vena azygos) übersichtlich und standardisiert durchführen lässt. Hilfreich ist, wenn während des thorakalen Akts nur die linke Lunge beatmet wird.

Über eine mediane Laparotomie werden dann die perigastrischen Lymphknoten, die Lymphknoten i.B. des Truncus coeliacus sowie entlang der Arteria hepatica und auch die Lymphknoten entlang der Arteria lienalis aufgesucht und ausgeräumt. Im Gegensatz zu dieser in Europa und in den USA üblichen Zweifeldlymphadenektomie plädieren japanische Autoren für eine generelle Dreifeld-Lymphadenektomie, d.h. die mediastinale und abdominelle Lymphadenektomie wird durch eine zervikale Lymphknotendissektion (neck dissection) erweitert. In Europa hat sich die generelle Dreifeld-Lymphadenektomie nicht als Standardverfahren durchgesetzt, da deren Effizienz bisher durch randomisierte Studien nicht belegt werden konnte und auch die Morbidität mit diesem erweiterten Eingriff deutlich ansteigt.

Rekonstruktionsmöglichkeiten:

Bei der Magenmobilisierung werden die Randarkaden des Magens an der großen Krümmung erhalten. Die kleine Krümmung wird bis auf eine Magenbreite von 3-4 cm reseziert und der Magenfundus wird mit dem Ösophagus abgesetzt (Schlauchmagenbildung). Die Schlauchmagenbildung mit anschließender hoher intrathorakaler Anastomose (Handnaht oder Maschinennaht) stellt die gängigste Rekonstruktionsform dar.

Für die zervikale Lage der Anastomose spricht die geringere Morbidität bei einer Anastomoseninsuffizienz. Funktionell scheint die intrathorakale Anastomose jedoch die besseren Ergebnisse zu haben. Besonders bei Risikopatienten, bzw. nach neoadjuvanter Therapie kann die Re-Anastomosierung auch verzögert, d.h. in zweiter Sitzung durchgeführt werden.

Die Notwendigkeit einer Pyloroplastik zur Verbesserung der Magenentleerung nach Denervierung ist nicht bewiesen.

Steht kein Magen für eine Interposition aufgrund von Voroperationen zur Verfügung oder reicht die Länge des Schlauchmagens zur spannungsfreien Anastomosierung mit dem Restösophagus nicht aus, so muss eine Interposition mit Dickdarm (meist wird das rechte Hemicolon verwandt) oder mit einer gestielten Jejunalschlinge (nach Merendino) erfolgen.

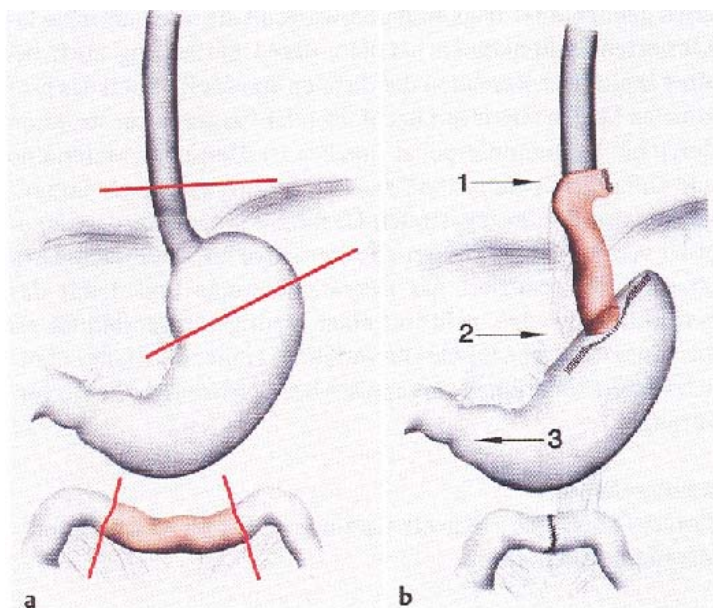


Abb. 2 Limitierte Resektion nach Merendino und Dillard (mod. n. [1, 7]). (a) Resektionsausmaß im Bereich des ösophagogastralen Übergangs und am oberen Jejunum. (b) Passagerekonstruktion mit gestieltem ~15 cm langen Jejunuminterponat. 1 = termino-laterale Ösophago-jejunosomie mit kurzem Interponatüberstand, 2 = termino-laterale Jejunogastrostomie im Bereich der Klammernahreihe, 3 = Pyloromyotomie/Pyloroplastik.

Die Adenocarcinome des gastro-ösophagealen Übergangs einschließlich des Barrett Carcinoms, werden wie folgt eingeteilt.

Carcinome des ösophago-gastralen Übergangs:

AEG-Typ I: Tumorlokalisierung ausschließlich im distalen Ösophagus

AEG-Typ II: Haupttumormasse liegt im distalen Ösophagus

AEG-Typ III: Haupttumormasse liegt in der Cardia

d) Chirurgische Therapie der Karzinome des gastro-ösophagealen Übergangs

AEG-Typ I (das eigentliche Barrettkarzinom)

Rechts-abdomino-thorakale Ösophagusresektion mit hoher intrathorakaler Anastomosierung durch Schlauchmagenbildung. Bei Frühkarzinomen ist auch eine limitierte Resektion möglich.

AEG-Typ II

Cardiaresektion mit transhiataler Ösophagusresektion

Cardiaresektion mit rechts-abdomino-thorakaler Ösophagusresektion

AEG-Typ III

Gastrektomie mit transhiataler Ösophagusresektion

Beim AEG I und II ist die Rekonstruktion nach Merendino (gestieltes Jejunuminterponat) mit guten funktionellen Ergebnissen zu erreichen. Bei allen Resektionen erfolgt eine D2-Lymphadenektomie. Bei Verdacht auf ausgedehnte intraabdominelle Lymphknotenmetastasierung oder bei Verdacht auf Tumorf infiltration in Nachbarorgane kann eine laparoskopische Abklärung sinnvoll sein.

e) Ergebnisse der chirurgischen Therapie

Die Prognose und somit die Therapieergebnisse sind, wie bei allen Tumoren, abhängig vom Tumorstadium zu Beginn der Therapie. Heilungen können in der Regel nur erreicht werden, wenn eine RO-Resektion möglich war. Unter Miteinbeziehung der postoperativen Letalität liegt die 5-Jahres-Überlebensrate der resezierten Patienten, unter Einschluss aller Stadien, bei etwa 20 % - 30 %. Die 5-Jahres-Überlebensrate für Tumor der Stadien T1 und T2 beträgt über 40-50 %.

Die postoperative Mortalität nach Ösophagektomie konnte in den letzten Jahren deutlich gesenkt werden. Insbesondere in Zentren mit großen Erfahrungen in der Ösophaguschirurgie werden Mortalitätsraten von 5% und weniger berichtet. Neben der zunehmenden Erfahrung hat auch die präoperative Erfassung des individuellen Risikos bei der Entscheidung zur Operation dazu beigetragen, die postoperative Mortalität weiter zu senken. Zur weiteren Reduktion der Morbidität vor allem pulmonaler Komplikationen sollte eine Periduralanästhesie Standard sein beim transthorakalen Vorgehen. Das laparoskopisch/thorakoskopische Vorgehen kann im Ausnahmefall zur Morbiditätsreduktion beitragen (3).

Literaturverzeichnis

- 1) Siewert J.R., Feith M., Stein H.J., Chirurg 2005-76: 1033-1043
- 2) Schneider P.M., Vallböhrer D., Brabender J., Hölscher A.H., Chirurg 2005-76: 1011-1017
- 3) Böttger Th. , Terzic A. Müller M Zentralbl. Chir. 2006 –131: 466-473
- 4) NCCN, Clinical Practice Guidelines in Oncology 5/2007
- 5) Burmeister B. Oncology, 2005 – 6: 659-668
- 6) Thon, K.P. Viszeralchirurgie 2002;37:393-397

D 3 Radio-(Chemotherapie)

a) Die primäre (definitive) Radio-Chemotherapie

Einführung: Die synchrone Behandlung mit fraktionierter perkutaner Bestrahlung mit etwa 60 Gy und Applikation von 2 Zyklen 5-FU plus Cisplatin oder Mitomycin-C hat sich bei absoluten und relativen Kontraindikationen gegen die Resektion als Alternative auch für die Routinebehandlung außerhalb von Studien durchgesetzt. Neben deutlich verbesserten Remissionsraten und -dauern sind so langjährige Vollremissionen möglich geworden. Konsekutiv kann ein eindeutiger Vorteil der operativen Behandlung nicht mehr ohne weiteres postuliert werden.

Da allerdings weiter hohe lokale Rezidivquoten beobachtet werden, ist bei kurativer Zielsetzung die präoperative Radio-Chemotherapie mit reduzierter Strahlendosis (ungefähr 45 Gy) zur Begrenzung der perioperativen Morbidität und anschließender Resektionsoperation eine attraktive interdisziplinäre Option.

Ergebnisse: Mit einer synchronen definitiven Radiochemotherapie (RCT) können, je nach Tumorstadium und Behandlungsschema mittlere Überlebensraten von 12-19 Monaten, tumorfreies 2-Jahres-Überleben um 40-60 %, 3-Jahres-Gesamt-Überlebensraten von 29-73 %, 5-Jahres Gesamt-Überlebensraten von 15-25 % erzielt werden. Lokalrezidive müssen bei 25-50 %, Fernmetastasen bei 8-37 % erwartet werden. Die Rate gravierender kombinierter Toxizitäten liegt bei adäquater Technik um 2-10 %, kann aber bei zu großen Bestrahlungsvolumina und undifferenzierter Applikationstechnik auf über 40 % ansteigen. Im Vergleich mit der alleinigen Strahlentherapie, mit der sequentiellen RCT und mit der alleinigen Chemotherapie ergibt die synchrone RCT signifikant bessere Ansprechquoten und Überlebenszeiten. Ungeachtet ihrer höheren kumulativen Toxizität hat sie sich deshalb als Standardverfahren bei Kontraindikationen gegen die primäre Resektionsoperation (OP)

etabliert. Aber auch bei allgemein operablen Patienten mit potentiell resezierbarem Tumor gewinnt die definitive RCT an Bedeutung, da die bislang vorliegenden Vergleichsstudien keine signifikanten Vorteile der OP gegenüber der RCT hinsichtlich des Gesamtüberlebens belegen konnten. Risiken und Aufwand der Operation werden so vermieden, allerdings um den Preis einer um 10-20 % geringeren lokalen Tumorkontrolle.

Indikation: Die primäre definitive RCT sollte als Option bewertet werden, die grundsätzlich interdisziplinär abzustimmen ist. Bei unzureichender Wirkung der RCT stellt die Rettungs-OP die einzige Möglichkeit zur längerfristigen Tumorkontrolle dar. Problematisch ist dabei, dass nur komplikationsarm operiert werden kann, wenn die Strahlendosis vor der OP begrenzt wurde. Die Entscheidung, ob man sich auf eine definitive RCT in voller Dosierung (ohne OP) einlassen darf oder nach einer Teildosis abbrechen und doch operieren muss, ist daher schon bei einer Strahlendosis von etwa 40 Gy anhand der Tumorregression und der Verträglichkeit zu treffen. Dabei muss die Möglichkeit einer Unterbewertung der RCT durch zu frühe Evaluierung akzeptiert werden mit der Konsequenz einer evtl. unnötigen OP. Andererseits können klinisch festgestellte Vollremissionen nach RCT nur bei 50-60 % auch pathoanatomisch am Resektat bestätigt werden. Dies gilt als Argument für eine OP auch bei Vollremission unter RCT, obwohl eine Lebensverlängerung nicht belegt ist. Bei der hier gegebenen Komplexität der Argumente erscheint eine apodiktische Haltung nicht vertretbar.

Pragmatisch wird man bei etwa 40 Gy ein endoskopisches und radiologisches Zwischenstaging durchführen. Bei unbefriedigender Tumorregression aber gutem AZ und hoher Motivation des Patienten ist die Umwandlung einer als definitiv intendierten RCT in einen neoadjuvanten Ansatz mit OP zu favorisieren. Bei gutem Ansprechen des Tumors aber hohem OP-Risiko (Komorbiditäten, anhaltende toxische Belastung, reduzierter AZ) ist die Komplettierung der RCT unter Verzicht auf eine OP zu empfehlen. Bei klinischer Vollremission unter RCT, gutem AZ und hoher Motivation des Patienten ist die zusätzliche OP im Interesse einer optimalen lokalen Tumorkontrolle anzuraten. Eine Differenzierung des Vorgehens je nach Histologie, Sitz und Stadium des Tumors ist anzustreben. So spricht das höhere operative Risiko bei zervikalem Tumorsitz eher für die definitive RCT, während die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle durch OP nach erfolgreicher RCT besonders für plattenepitheliale Karzinome im unteren Drittel bzw. an der Kardia belegt ist.

Technik: Die Strahlentherapie wird konventionell fraktioniert appliziert mit Einzeldosen (ED) zu 1,8 Gy 5 mal/Woche (arbeitstäglich). Zur Anwendung kommt Photonenstrahlung eines Linearbeschleunigers, meistens in isozentrischer Mehrfeldertechnik gemäss computertomographisch gestützter dreidimensional berechneter Dosisverteilung. Dabei sind die Toleranzdosen der Risikoorgane (Lunge, Rückenmark) zu respektieren. Entscheidend für die Vermeidung schwerer kombinierter Toxizitäten an Ösophagus, Lunge, Herz und Knochenmark ist die individuelle Ausformung der Planungszielvolumina mit moderaten Volumina. Synchron mit der Bestrahlung wird die Chemotherapie (CT) begonnen. Eingeführt sind 5-FU, Cisplatin und Mitomycin C. Typischerweise werden 2 Zyklen (z.B. 5-FU 1000 mg/m² plus Cisplatin 20 mg/m² an je 4 Tagen kontinuierlich) oder 5-FU analog plus Mitomycin-C (10 mg/m² einmalig) intravenös appliziert. Andere Chemo-Regime sind je nach Referenz möglich. So werden zunächst 39,6-45 Gy in 22-25 Bestrahlungstagen gegeben. Dann wird die Tumorregression endoskopisch und radiologisch ermittelt und dokumentiert. Kommt es zur OP, wird die RCT beendet. Wird nicht operiert, wird die RCT ohne

Zeitverzug fortgesetzt bis zu einer Strahlen-Gesamtdosis von 50,4-59,4 Gy. Der 2. Zyklus CT wird bei ausreichender lokaler und hämatologischer Toleranz in der 5. Behandlungswoche gegeben. Dann erfolgt ein 2. Restaging. Bei Nachweis eines Tumorrests und Sicherstellung einer ausreichenden lokalen Toleranz, kann eine kleinvolumige Boost-Bestrahlung des Resttumors erfolgen. Dazu stehen perkutane und endoösophageale Bestrahlungstechniken zur Verfügung. Die Boost-Dosis wird individuell festgelegt nach Lokalbefund und Allgemeinzustand, wobei 10 Gy (5 mal 2 Gy bzw. 2 mal 5 Gy) nicht überschritten werden sollten. Die lokale Tumorkontrolle lässt sich so um bis zu 10 % verbessern allerdings um den Preis einer erhöhten Rate an Fisteln, Stenosen und Strikturen.

b) Die präoperative (neoadjuvante) Radio-Chemotherapie

Die Indikation zur neoadjuvanten Radio-Chemotherapie besteht immer dann, wenn eine primäre R0-Resektion unsicher oder unmöglich erscheint, dem Patienten aber in Würdigung der Gesamtsituation (Alter, Begleitkrankheiten, Motivation) die bessere lokale Tumorkontrolle nach OP im Vergleich zur definitiven RCT vermittelt werden soll. Dies trifft insbesondere zu bei Tumoren der Stadien T3 und T4 oberhalb der Trachealbifurkation, da diese aufgrund der anatomischen Situation nur fraglich kurativ resezierbar sind. Individuell muss bei Tumoren unterhalb der Trachealbifurkation entschieden werden, ob aufgrund einer Infiltration in Nachbarorgane eine neoadjuvante Radio-Chemotherapie sinnvoll ist, um je nach Ansprechen auf die Therapie sekundär mit kurativer Zielsetzung zu resezieren. Das technische Vorgehen entspricht dem bei der definitiven Radiochemotherapie, wobei die konventionell fraktioniert applizierte Strahlendosis auf maximal 45 Gy zu begrenzen ist. Gut praktikabel ist das Schema der CROSS-Studie (van Hagen et al.) mit 41,4 Gy und Carboplatin/Paclitaxel wöchentlich. Höhere Dosen sind mit gehäuften Anastomoseninsuffizienzen und schweren pulmonalen Komplikationen belastet. Der Wert einer postoperativen Aufsättigungsbestrahlung nach neoadjuvanter RCT und pR1-Resektion ist nicht gesichert. Die nach der operativ bedingten Bestrahlungspause perkutan noch einstrahlbare niedrige Restdosis (bis zur Toleranzgrenze der Risikoorgane) verstärkt möglicherweise die Gesamtmorbidität, ohne die Prognose zu verbessern. Evtl. kann hier im Sinne einer Individualentscheidung auf eine gezielte kleinvolumige endoluminale Brachytherapie zur Konsolidierung ausgewichen werden.

c) Die alleinige perkutane Strahlentherapie

Die alleinige perkutane Strahlentherapie wird nur noch selten angewandt als palliative Methode für Patienten, denen eine zusätzliche zytostatische Behandlung im Sinne der primären RCT nicht mehr zumutbar ist. Mit 50-60 Gy in konventioneller Fraktionierung (5-6 Wochen) oder akzeleriert hypofraktioniert mit 30-39 Gy in 2-3 Wochen) kann - etwa mit gleich bescheidenen Erfolgsquoten von etwa 50 % - eine Besserung der Dysphagie für einige Monate erreicht werden. Die Überlebenswahrscheinlichkeit wird mit 5-20 % nach 2 Jahren und mit 0-9 % nach 5 Jahren angegeben. Hier ist immer die Differentialindikation zur endoluminalen Tumorabtragung bzw. zur Versorgung mit einem Stent interdisziplinär zu prüfen.

Früh erkannte Tumoren im Stadium I können allerdings durch alleinige Bestrahlung in bis zu 35 % 5 Jahre lang kontrolliert werden. Diese Option kann für Patienten Bedeutung gewinnen, bei denen als Zufallsbefund ein asymptomatisches Ösophaguskarzinom diagnostiziert wird, die allgemein inoperabel und nicht chemotherapiefähig sind und nicht interventionell endoskopisch saniert werden können.

d) Die postoperative perkutane Strahlentherapie

Die alleinige perkutane Bestrahlung nach einer primären Resektionsoperation kommt nur bei R1-Situation mit dem Ziel einer Senkung des Lokalrezidivrisikos in Betracht. Dabei werden 50-60 Gy konventionell fraktioniert unter möglichst schonender individueller Ausformung des PZV appliziert. Eine Verbesserung des Überlebens ist nicht gesichert. Da aber eine positive Korrelation zwischen Lokalrezidiv und Fernmetastasierung angenommen werden kann, erscheint diese Indikation plausibel. Nach R0-Resektion gibt es keine gesicherte Indikation zur Bestrahlung oder zur RCT. Nach R2-Resektion ist in der Regel eine palliative Situation festzustellen, die eine Individualentscheidung erfordert. Hier ist, falls keine Kontraindikationen erkennbar sind, nach abgeschlossener Wundheilung an eine RCT zu denken.

e) Die endoluminale Kontaktbestrahlung (Brachytherapie)

Mit Hilfe der endoösophagealen Kontaktbestrahlung (Brachytherapie) kann ohne Strahlenrisiko für die oft vorgeschädigte Lunge und das Herz eine lokal palliativ wirksame Dosis relativ schonend appliziert werden, wenn dem Patienten weder eine Chemotherapie, noch eine Perkutanbestrahlung zumutbar sind. Allerdings müssen die wiederholten Endoskopien und endoösophagealen Einlagen der Bestrahlungskatheter (Bougies) hingenommen werden. Technisch kommt heute ausschliesslich die Brachytherapie mit hoher Dosisleistung in Nachladetechnik (HDR-Afterloading mit 192-Iridium) in Betracht. Meistens werden 3 bis 5 Applikationen zu je 5 Gy in 5 mm Gewebetiefe, endoskopisch gezielt lokalisiert, einmal pro Woche appliziert. Damit kann bei der Mehrzahl der Patienten ein über Monate anhaltender lokaler Tumorrückgang, oft verbunden mit Besserung der Dysphagie erzielt werden. Eine Längsausdehnung des brachytherapeutischen Zielgebietes von 10 cm sollte nicht überschritten werden, sonst steigen die Komplikationsraten deutlich an. Von einer zeitnahen Kombination aus Laserresektion und Brachytherapie ist wegen hohen Nekroserisikos abzuraten. Der Einsatz der endoluminalen Brachytherapie als Boost im Zusammenwirken mit einer perkutanen Strahlentherapie bzw. RCT ist möglich. Durch lokale Dosisanhebung unmittelbar am Tumor kann die lokale Wirkung verstärkt werden. Dieser Effekt ist aber durch relativ hohe akute (Perforationen, Fisteln) und späte (bougieierungspflichtige Strikturen) Risiken belastet.

Literatur:

Suntharalingam M., Definitive Chemoradiation in the Management of Locally Advanced Esophageal Cancer
Semin Radiat Oncol 17:22-28; 2006 Elsevier

Schneider B.J., Urba S.G., Preoperative Chemoradiation for the Treatment of Locoregional Esophageal Cancer: The Standard of care?
Semin Radiat Oncol 17:45-52;2006 Elsevier

Schmidt B.F., Perkutane Strahlentherapie und Radiochemotherapie
In: ZollerW.G., Köppen U. (Hrsg): Ösophaguskarzinom. Interdisziplinäre Diagnostik und Therapie: S.88-115 , Schattauer Stuttgart, New York 2002

Van Hagen P et al. Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. New Engl J Med 2012; 366 (22): 2072-2084

D 4 Präoperative (neoadjuvante) Chemotherapie

Trotz zunehmender Fortschritte der operativen Therapie (postoperative Letalität) sind die 5-JÜR bzw. Langzeitüberlebensraten v.a. bei Patienten mit lokal-fortgeschrittenem (T3/T4) und nodal-positiven Ösophaguskarzinom immer noch sehr unbefriedigend (s. Tabelle), was die Notwendigkeit einer multimodalen Therapie unterstreicht.

Auch wenn einzelne Studien eine Verbesserung der Überlebensraten nach neoadjuvanter Chemotherapie nachweisen konnten (MRC Trial 2002, Malthaner 2003, Kalkamanos 2003) zeigt die aktuelle Datenlage (v.a. wegen dem Mangel an Phase III-Studien) sehr widersprüchliche Ergebnisse. Daher ist eine alleinige neoadjuvante CTX beim Plattenepithelkarzinom noch nicht als Standard anzusehen. Um eine Verbesserung der unverändert unbefriedigenden Überlebensraten zu erzielen, sollte dennoch bei jedem Patienten mit lokal-fortgeschrittenem Tumor bzw. Nachweis von lokalen LK-Metastasen (nach Abschätzung der NW und KI) eine systemische neoadjuvante Therapie individuell erwogen werden.

Abhängig von der Histologie ist folgendes Vorgehen zu empfehlen/diskutieren:

1) Plattenepithelkarzinom

In mehreren Studien / Meta-Analysen zeigte sich ein teils signifikanter Überlebensvorteil (bei teilweise erhöhten Nebenwirkungen) nach neoadjuvanter Therapie gegenüber alleiniger Chirurgie. Dabei zeigte sich die Kombination aus Radiatio + Chemotherapie einer alleinigen Chemotherapie überlegen. Daher sollte eine kombinierte Radiochemotherapie bei diesen Patienten durchgeführt werden (s. Kapitel primäre Strahlentherapie)

2) Adenokarzinom

Für die neoadjuvante Therapie des Adenokarzinoms liegen weniger Studiendaten vor. Sowohl für die systemische, neoadjuvante Chemotherapie als auch für die kombinierte Radiochemotherapie sind in einzelnen Studien (bei erhöhter Letalität) verbesserte Überlebensraten dokumentiert. Gegenüber dem Plattenepithelkarzinom ist der Stellenwert einer zusätzlichen Radiatio jedoch noch nicht gesichert.

Für das Adenokarzinom des distalen Ösophagus / des ösophagogastralen Übergangs konnte die Arbeitsgruppe um Cunningham eine Verbesserung der 5-JÜR von 23% auf 36% durch eine perioperative CTx (neoadjuvante + adjuvante Therapie mit ECF) gegenüber dem Kontrollarm (alleinige OP) erzielen. Daher sollte bei Patienten mit primär operablen distalen Ösophaguskarzinom oder Karzinom des ösophagogastralen Übergangs dieses Vorgehen diskutiert werden.

Literatur – Neoadjuvante Chemotherapie:

MRC Oesophageal Cancer Working Party. Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomized controlled trial. Lancet 2002; 359: 1727-33

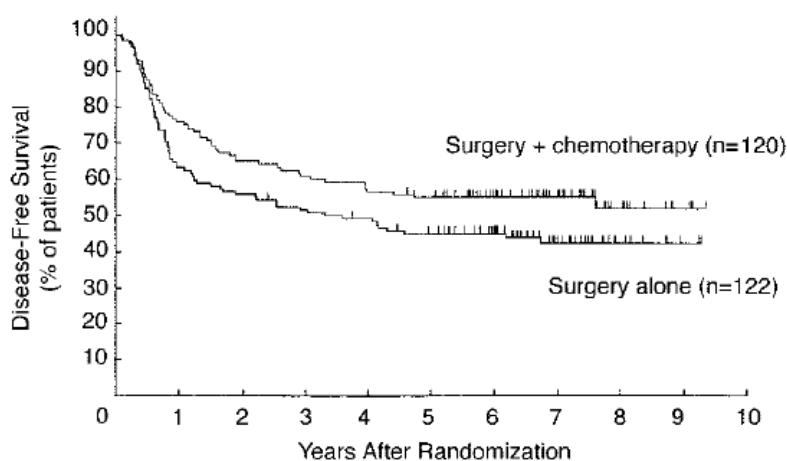
Malthaner R, Fenlon D. Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer . Cochrane Database Syst Rev 2003; 4: CD001556.

Kalkamanos IG, et al. Neoadjuvant treatment for resectable cancer of the esophagus and the gastroesophageal junction: A meta-analysis of randomized clinical trials. Am Surg Oncol 2003; 10: 754-61.

Cunningham D, et. al. (MAGIC Trial Participants). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006; 355: 11-20.

D 5 Postoperative adjuvante Chemotherapie

Eine adjuvante Chemotherapie mit 5-FU/Cis führte in einer randomisierten Multicenter-Studie zu einer geringen signifikanten ($p=0,037$) Verbesserung des krankheitsfreien Überlebens von 55% versus 45 % nach 5 Jahren (Ando et al. JCO 2003).



No. at Risk											$P = .037$
Surgery + chemotherapy	120	91	78	73	68	64	48	30	10		
Surgery alone	122	77	68	62	58	51	39	22	8		

Fig 1. Disease-free survival curves of all registered patients. The 5-year disease-free survival was 45% in patients with surgery alone and 55% in patients with surgery plus chemotherapy ($P = .037$).

Der Effekt trat insbesondere bei Patienten mit positivem Lymphknotenbefall auf. Das Gesamtüberleben war in den beiden Gruppen nicht signifikant verschieden.

Ähnliche Ergebnisse wurden in einer zweiten Studie mit historischer Kontrollgruppe erzielt. Auch die Kombination Paclitaxel plus Cisplatin schnitt im Vergleich zu einer historischen Kontrollgruppe günstig ab (Armanios et al. JCO 2004). Auch 2 Meta-Analysen bestätigten bei spärlicher Datenlage einen positiven Effekt einer adjuvanten Chemotherapie (Picone et al. Rays 2006, Huang et al. Ai Zheng 2006). Wegen dieser geringen, teils widersprüchlichen Datenlage ist, ähnlich wie die neoadjuvante Therapie, die postoperative Chemotherapie generell noch nicht als Standard etabliert. Das NCCN empfiehlt in seinen aktuellen Guidelines (2007) daher folgendes Vorgehen:

ADENOKARZINOM

R0 reseziert, nodal negativ, T2 + Risikofaktoren (G3, Lymphangiosis, junger Patient)

→ adjuvante CTx (5-FU-haltiges Regime) +/- RTx

oder

alleinige Nachsorge

R0 reserziert, nodal negativ, lokal fortgeschritten (T3/4)

→ adjuvante CTx (5-FU-haltiges Regime) +/- RTx

R0 reserziert, nodal positiv

→ adjuvante CTx (5-FU-haltiges Regime) +/- RTx
nach R1/R2-Resektion

→ RTx + CTx (5-FU-haltiges Regime, s. postoperative Strahlentherapie)

Für das R0-reserzierte PLATTENEPIHELKARZINOM ist eine adjuvante CTx auch anhand der aktuellen Studienergebnisse nicht zu empfehlen.

Literatur – Adjuvante Chemotherapie:

Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, Takiyama W, Watanabe H, Isono K, Aoyama N, Makuuchi H, Tanaka O, Yamana H, Ikeuchi S, Kabuto T, Nagai K, Shimada Y, Kinjo Y, Fukuda H; Japan Clinical Oncology Group. Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: a Japan Clinical Oncology Group Study-- JCOG9204. *J Clin Oncol*. 2003 Dec 15; 21(24):4592-6.

Lee J, Lee KE, Im YH, Kang WK, Park K, Kim K, Shim YM. Adjuvant chemotherapy with 5-fluorouracil and cisplatin in lymph node-positive thoracic esophageal squamous cell carcinoma. *Ann Thorac Surg*. 2005 Oct;80(4):1170-5.

Armanios M, Xu R, Forastiere AA, Haller DG, Kugler JW, Benson AB 3rd; Eastern Cooperative Oncology Group. Adjuvant chemotherapy for resected adenocarcinoma of the esophagus, gastro-esophageal junction, and cardia: phase II trial (E8296) of the Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol*. 2004 Nov 15;22(22):4495-9.

Picone V, D'Auria G, Ferraldeschi R, Grande R, Passeri V, Ranuncoli A, Di Bartolomeo C, Evangelista ML, Cortesi E. Adjuvant chemotherapy in esophageal cancer. *Rays*. 2006 Jan-Mar;31(1):31-5.

Huang WZ, Fu JH, Hu Y, Zhang X, Yang H. Meta-analysis of postoperative adjuvant chemotherapy for localized esophageal carcinoma. *Ai Zheng*. 2006 Oct;25(10):1303-6.

National Comprehensive Cancer Network (NCCN). Esophageal Cancer. In: *Practise Guidelines in Oncology* – v.1.2007

Perioperative Chemotherapie

Zugrunde liegen Studienergebnisse bei potentiell resektablen Tumoren (Stadium T1 bis T3 Nx MO), Bislang 5 Phase-III-Studien bei potentiell resektablen

Plattenepithelkarzinomen veröffentlicht, Lediglich die niederländische Arbeitsgruppe konnte einen Überlebensvorteil für die präoperativ (Cisplatin, Etoposid) behandelten Patienten gegenüber alleiniger OP nachweisen (Kok et al., 1997). In nahezu allen Studien zeigt sich jedoch, dass die Gruppe der Chemotherapie Responder von der präoperativen Therapie profitieren. Die präoperative Chemotherapie erhöht die perioperative Mortalität nicht.

Beim distalen Adenokarzinom konnte im sog. „Magic trial“ eine deutliche Verbesserung der 5-JÜR durch die neoadjuvante und postoperative CTX gegenüber der alleinigen Operation nachgewiesen werden. Da jedoch postoperativ nur bei einem geringen Teil der eingeschlossenen Patienten planmäßig sämtliche Therapiezyklen appliziert werden konnten, müssen weitere Studien die Frage klären, ob die verbesserten Anspruchs- und Überlebensraten durch eine alleinige, neoadjuvante Chemotherapie zu erzielen sind. Eine perioperative Chemotherapie ist daher zum jetzigen Zeitpunkt außerhalb von Studien nur individuell bei erhöhten Risikofaktoren und nicht als Standard zu empfehlen.

Kurzfassung Beschluss OSP-Kolloquium „Differenzierte interdisziplinäre Therapie des Ösophaguskarzinoms“ vom 16.09.2014 :

1-Adenokarzinom:

- Risikofaktor: Reflux
- ca. 1/3 der Ösophaguskarzinome
- 5-JÜLR nach RO-Resektion: ca. 20-40 %
- enge Korrelation zwischen Tumor- und Lymphknotenstatus
- Siewert -Klassifikation AEG I-III (relevant für OP-Verfahren)
- OP-Modus bei Typ I: subtotale Ösophagus- und proximale Magenresektion
- OP-Modus bei Typ II-III: Gastrektomie und dist. Ösophaguskarzinom
- adäquate Lymphadenektomie (d.h. Abdominothorakale Resektion mit mediastinaler Lymphadenektomie)

2-Plattenepithelkarzinom:

- polymorbide Patienten (COPD und Leberzirrhose, siehe RF)
- Risikofaktoren: Alkohol und Nikotin
- 5-JÜLR ca. 10-22 %
- unzureichende Früherkennung, oftmals fortgeschrittene Tumore bei Diagnosestellung
- proximal gelegen
- höhere perioperative Letalität

3-Neoadjuvante Therapie:

- Radiochemotherapie mit etwas besserem Outcome als Chemotherapie alleine
- Plattenepithelkarzinome profitieren mehr von neoadjuvanter Therapie als Adenokarzinome
- Indikation zur neoadjuvanten Therapie: \geq T3 oder N+
- Ansprechen auf Induktionstherapie als Prognosemarker zu werten, bei Nichtansprechen auf Radio-Chemotherapie: Salvage-OP (aber hohe Letalität)

4-Faktoren zur Beurteilung definitive RCT oder RCT + OP:

- OS äquivalent, mehr Lokalrezidive bei def.RCT, höher therapieassoziierte Letalität bei RCT + OP, lokale Kontrolle bei RCT + OP besser
- Bei erhöhtem OP-Risiko, Plattenepithelkarzinom (eher schlechterer AZ und polymorbide Patienten) oder proximalem Tumor def.RCT erwägen
- Für RCT + OP sprechen: Adenokarzinom, Tumore im oberen und mittleren Drittel (hier OS nach RCT + OP besser, mehr Metastasen nach def.RCT und Lokalrezidivrate erhöht)
- frühe Stadien: (pT1bN0M0). OP!
- Problem: heterogene Studien, unterschiedliche Tumorentitäten
- Entscheidend für Therapiestrategie: Histologie, Lokalisation (proximal. vs. distal), Allgemeinzustand

5-Ergänzend zur bisherigen Leitlinie

- distales Adenokarzinom: Therapie analog Magenkarzinom (perioperative Chemotherapie)
- Neoadjuvante RCT: Carboplatin/Taxol
- Perioperative Therapie des dist. Ösophaguskarzinoms: FLOT (Studie noch nicht publiziert)
- „Erhaltungstherapie“ bei guter Verträglichkeit der RCT (2 zusätzliche Zyklen Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU)

Behandlungsalgorithmus

(modifiziert nach Mayo Clinic Cancer Center, Scottsdale (2003); NCCN (2007))

	Plattenepithelkarzinom	Adenokarzinom
lokales Stadium (St. I / IIA)	primäre Resektion Sonderfall: - hochsitzende / zervikale TU - erhöhtem OP-Risiko --> definitive Radiochemotherapie	primäre Resektion Sonderfall: - bei erhöhten Risikofaktoren (G3, Lymphangiosis) --> neoadjuvante/perioperative CTx (analog Magic-trial)
lokal fortgeschrittene Stadien (St. IIB / III)	neoadjuvante, kombinierte RTX/CTX Sonderfall: - hochsitzende / zervikale TU - erhöhtem OP-Risiko --> definitive Radiochemotherapie MEMO: eine adjuvante CTX ist beim PEC nicht etabliert!	neoadjuvante CTX (evtl. kombiniert mit RTX) Sonderfall: - falls primär keine neoadjuvante CTx durchgeführt wurde --> adjuvante CTX (+/- RTX) - bei R1/R2-Resektion --> komb. adjuvante CTX/RTX
metastasiertes Stadium (St. IV)	palliative CTX (abhängig von Alter / Komorbidität) - Kombinationstherapie (Cis-/ Oxaliplatin + 5-FU +/- 3. Substanz) - Monotherapie (z.B. Taxane)	palliative CTX (abhängig von Alter / Komorbidität) - Kombinationstherapie (Cis-/ Oxaliplatin + 5-FU +/- 3. Substanz) - Monotherapie (z.B. Taxane)

D 6 Die postoperative Strahlentherapie:

Für die postoperative Strahlentherapie von RO-resezierten Tumoren liegen nur wenige randomisierte Ergebnisse an meist kleinen Patientenzahlen vor; eine signifikante Verbesserung der Behandlungsergebnisse lässt sich daraus nicht ableiten. Die postoperative Strahlentherapie V führt aber zu einer signifikanten Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle bei

1. kurativ intentionierter RO-Resektion, aber histologisch positivem Lymphknotenbefall im Mediastinum;
2. mikroskopisch oder makroskopisch verbliebenem Tumorrest (R1/R2-Situation).

E Palliative Therapie

Ziel aller palliativen Maßnahmen ist die Verbesserung der Lebensqualität. Beim Ösophaguskarzinom steht die lokale Tumorkontrolle mit Erhalt der natürlichen Speisepassage ganz im Vordergrund. Bei lokal fortgeschrittenen nicht metastasierten Ösophaguskarzinomen steht die interventionelle Endoskopie und kombinierte Radiochemotherapie im Vordergrund. Bei Kontraindikationen für eine Strahlentherapie oder metastasierter Tumorsituation kommt eine palliative Chemotherapie in Frage.

E 1 Ziele der Palliativtherapie

Als grundlegendes Zielkriterium der palliativen Therapie gilt die **bestmögliche Lebensqualität** des Patienten, wobei die das Verhältnis von Überlebenszeit zu Therapiezeit im Vordergrund steht.

Sofortige Behebung der Dysphagie; sie sollte in der ersten Sitzung soweit beseitigt werden, dass zumindest flüssige / breiige Kost geschluckt werden kann. Die Behandlung soll außerdem keine zusätzlichen Beschwerden verursachen. In vielen Fällen ist eine Zusatzernährung (Sonden kost oral oder über PEG) sinnvoll, eine dezidierte Ernährungsberatung durch eine Fachkraft (z. B. PEG- Schwester) dringend zu empfehlen.

Erstrebt wird ein **langfristiger Effekt** ohne häufige Wiederholungssitzungen und ohne längeren stationären Aufenthalt. Ein ambulantes Vorgehen wird stets angestrebt. Außerdem sollte Strategie und Logistik so geplant werden, dass die Möglichkeit zum Wechsel der Therapieschiene erhalten bleibt (z. B. Probleme bei PEG-Anlage nach Stentimplantation, oder APC bei blutendem Tumor nach Prothesenimplantation). Die Festlegung des Palliativverfahrens wird individuell für jeden Patienten, seinen Tumor und das jeweilige soziale Umfeld maßgeschneidert. Kriterien sind neben dem Primärbefund und dem Primärbefinden das Ansprechen auf die Therapie, die Erfüllung der Zielvorstellungen, die Nebenwirkungen und die Tumordynamik. In diesem Zusammenhang ist ein rechtzeitiger Wechsel der Therapieschiene bzw. eine schon primäre Kombinationsbehandlung immer in Erwähnung zu ziehen. Eine solche maßgeschneiderte Palliativtherapie kann sinnvoll nur in einem Zentrum mit allen therapeutischen Möglichkeiten eingeleitet werden.

E 2 Chemotherapie

Ziel aller palliativen Maßnahmen ist die Verbesserung der Lebensqualität. Beim Ösophaguskarzinom steht folglich die lokale Tumorkontrolle mit Erhalt der natürlichen Speisepassage im Vordergrund. Folglich wird die zytostatische Therapie oft mit Rahmen einer kombinierten Radio/ Chemotherapie appliziert. Eine alleinige Chemotherapie sollte insbesondere bei inoperablen und bei synchroner Fernmetastasierung erwogen werden.

Sie sollte speziell in Erwägung gezogen werden bei Patienten in:

1 .) gutem Allgemeinzustand

- 2.) einem Karnofsky-Index > 70
- 3.) rascher Tumorprogredienz
- 4.) jüngerem Alter

Es lässt sich eine Zunahme von überwiegend Adenokarzinomen im unteren Drittel und oesophagogastralen Übergang feststellen was sich in neueren Studien darstellt. Ältere Daten beziehen sich dahingegen überwiegend auf Plattenepithelkarzinome. Die unterschiedlichen histologischen Subtypen scheinen aber keinen relevanten Einfluss auf das therapeutische Ergebnis zu haben (1), trotz der Tatsache, daß Plattenepithelkarzinome des Ösophagus nur eine mäßige Chemotherapiesensibilität aufweisen.

a) Therapie mit Einzelsubstanzen

Unter Einsatz von Einzelsubstanzen werden Ansprechraten um 20 % (15-30 %) erzielt, die mit einer kurzfristigen Besserung der Symptomatik (v.a. Dysphagie) einhergehen. Die Ansprechdauer beträgt meist nur wenige Wochen. Ein Überlebensvorteil wird nicht erreicht. Lokal fortgeschrittene Tumoren zeigen im Vergleich zu Tumoren mit Fernmetastasen höhere Ansprechraten (30-60 % bzw. 20-40 %). Generell sollte die Therapie ambulant durchführbar sein. Die wichtigsten Substanzen sind Cisplatin und 5-FU (2). Neuere Substanzen wie Vinorelbine (3), Paclitaxel (4) und Docetaxel (5) sowie Irinotecan (6) haben ebenfalls eine Wirkung gezeigt, letztere Substanz speziell beim Adenokarzinom. Carboplatin kann Cisplatin nicht ersetzen. Substanzen, die bei Therapiewunsch verabreicht werden können sind:

Substanz:	Pat./ Studien	Response
Mitomycin 20 mg/m ² alle 4-6 Wochen	31/ 2	11/35 %
5-FU 500 mg/m ² T1-5	119/ 4	26/22 %
Cisplatin 100 mg/m ² alle 3 Wochen	75/ 2	14/19 %
(Carboplatin)	60/ 1	3/5 %)
Bleomycin: 10-20mg/m ² 2x/Woche	80/ 7	12/15%
Paclitaxel 250 mg/m ² über 24 Std.	92/ 2	23/25 %
Docetaxel 75-100 mg/m ² alle 3 Wochen	96/ 3	20/21 %
Vinorelbine 25 mg/m ² wöchentlich	30/ 1	6/20 %
Irinotecan 125 mg/m ² T1/8/15/21 Whd. T36	55/ 2	8/15 %

Schemata: Palliative Monotherapie:

Vindesinmonotherapie (Bezwoda 1984)

Vindesin 3 mg/m² i.v. Bolus Tag 1, 8, 15, danach jede 2. Woche bis Progression.

Vinorelbinmonotherapie (Conroy 1996)

Vinorelbin 25 mg/m² i.v. 20-min-Infusion Tag 1, 8, 15 fortlaufend wöchentlich.

Paclitaxelmonotherapie (Ajani 1995)

Taxol 250 mg/m² i.v. 24-h-Infusion Tag 1, Wiederholung Tag 22.

b) Polychemotherapie

Kombinationstherapien haben eine höhere Ansprechrate (zwischen 20-40 %) als Monotherapien und sind daher zu bevorzugen. Die Remissionsdauer beträgt 3-6 Monate. Ein signifikanter Überlebensvorteil kann aber auch mit der Kombinationstherapie bisher nicht nachgewiesen werden. Medianes Überleben 6-7

Monate. Sie ist besonders bei jüngeren Patienten in gutem Performancestatus zu bevorzugen.

Cisplatin/ 5-FU ist die am besten untersuchte und häufigsten angewandte Kombination und kann als Standard angesehen werden. Von den neuen Substanzen scheinen die Kombinationen Cisplatin / Irinotecan (7), Cisplatin/ Paclitaxel (8) und beim Adenokarzinom ECF bzw. EOX (Magic-Trial, (9)) verbesserte Ergebnisse bei mäßiger Toxizität zu liefern.

In Studien wird derzeit der Stellenwert von „small molecules“ geprüft.

Substanz:	Patienten	Ansprechen (%)	medianes ÜL (Monate)
Cis/Bleo	99	24	4-7
Cis/FU	34	35	7,6
Cis/FU/FA	30	27	6
Cis/Paclitaxel	167	47	7
Cis/Paclitax/FU	118	55	7-13
Cis/CPT 11	35	57	14
Epi/Cis/5-FU	126	45	9
Cis/Epi/Ralitrex	24	38	9,9
Cis/Epi/UFT	22	41	8
Cis/Vinorelbine	71	34	6,8

Therapieprotokolle:

Cis/5FU: Hellersen

Cisplatin: 100 mg/m² (2 h) Tag 1
 5-FU: 1000 mg/m² (24 h) Tag 1-5 Wdh: T. 29

Cis/5FU/Paclitaxel: Ilson, JCO1998,16,182 (10)

Cisplatin: 20 mg/m² (1 h) Tag 1-5
 5-FU: 750-1000 mg/m² (24 h) Tag 1-5
 Paclitaxel: 175 mg/m² (3 h) Tag 1 Whd: T. 29

Cis/ Irino: Ilson, JCO1999,17,3270 (11)

Cisplatin: 30 mg/m² (30 Min) Tag 1,2,3,4
 Irinotecan: 65 mg/m² (30 Min) Tag 1,2,3,4 Whd: Wo 6

Cis/ Vinorelbine: Conroy 2002 (12)

Cisplatin: 80 mg/m² (30 Min.) Tag 1
 Vinorelbine: 25 mg/m² (30 Min) Tag 1,8 Whd: T. 22

Literatur Palliative Chemotherapie:

1. Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA. Chemotherapy followed by surgery compared with surgery alone for localized esophageal cancer. N Engl J Med. 1998 Dec 31;339(27):1979-84.
2. Bleiberg H, Conroy T, Paillot B, Lacave AJ, Blijham G, Jacob JH, Bedenne L, Namer M, De Besi P, Gay F, Collette L, Sahmoud T. Randomised phase II study of cisplatin and 5-fluorouracil (5-FU) versus cisplatin alone in advanced squamous cell oesophageal cancer. Eur J Cancer. 1997 Jul;33(8):1216-20.
3. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, Wagener DJ, Paillot B, Francois E, Bedenne L, Jacob JH, Seitz JF, Bleiberg H, Van Pottelsberghe C, Van Glabbeke M, Delgado FM, Merle S, Wils J. Phase II trial of vinorelbine in metastatic squamous cell esophageal carcinoma. European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Treat Cancer Cooperative Group. J Clin Oncol. 1996 Jan;14(1):164-70. Einzig, Invest New Drug 1995,13,223
4. Einzig AI, Lipsitz S, Wiernik PH, Benson AB 3rd. Phase II trial of taxol in patients with adenocarcinoma

- of the upper gastrointestinal tract (UGIT). The Eastern Cooperative Oncology group (ECOG) results. Invest New Drugs. 1995;13(3):223-7.
5. Muro K, Hamaguchi T, Ohtsu A, Boku N, Chin K, Hyodo I, Fujita H, Takiyama W, Ohtsu T. A phase II study of single-agent docetaxel in patients with metastatic esophageal cancer. Ann Oncol. 2004 Jun;15(6):955-9.
 6. Enzinger PC, Kulke MH, Clark JW, Ryan DP, Kim H, Earle CC, Vincitore MM, Michelini AL, Mayer RJ, Fuchs CS. A phase II trial of irinotecan in patients with previously untreated advanced esophageal and gastric adenocarcinoma. Dig Dis Sci. 2005 Dec;50(12):2218-23.
 7. Ilson DH. Phase II trial of weekly irinotecan/cisplatin in advanced esophageal cancer. Oncology (Williston Park). 2004 Dec;18(14 Suppl 14):22-5.
 8. Poley MB, Eskens FA, van der Burg ME, Splinter TA, Siersema PD, Tilanus HW, Verweij J, Stoter G, van der Gaast A. Phase II study of bi-weekly administration of paclitaxel and cisplatin in patients with advanced oesophageal cancer. Br J Cancer. 2002 Mar 4;86(5):669-73.
 9. Cunningham D, et. al. (MAGIC Trial Participants). Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med. 2006; 355: 11-20.
 10. Ilson DH, Ajani J, Bhalla K, Forastiere A, Huang Y, Patel P, Martin L, Donegan J, Pazdur R, Reed C, Kelsen DP. Phase II trial of paclitaxel, fluorouracil, and cisplatin in patients with advanced carcinoma of the esophagus. J Clin Oncol. 1998 May;16(5):1826-34.
Ilson DH, Saltz L, Enzinger P, Huang Y, Kornblith A, Gollub M, O'Reilly E, Schwartz G, DeGroff J, Gonzalez G, Kelsen DP. Phase II trial of weekly irinotecan plus cisplatin in advanced esophageal cancer. J Clin Oncol. 1999 Oct;17(10):3270-5.
 11. Conroy T, Etienne PL, Adenis A, Ducreux M, Paillet B, Oliveira J, Seitz JF, Francois E, Van Cutsem E, Wagener DJ, Kohser F, Daamen S, Praet M, Gorlia T, Baron B, Wils J; European Organisation for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. Vinorelbine and cisplatin in metastatic squamous cell carcinoma of the oesophagus: response, toxicity, quality of life and survival. Ann Oncol. 2002 May;13(5):721-9.

E 3 Palliative Strahlentherapie

Beim fortgeschrittenen Ösophagus-Karzinom ist die Strahlentherapie eine hochwirksame palliative Maßnahme, die den Patienten wenig belastet. Intraluminale Afterloadingverfahren können dabei die lokalen Passageverhältnisse rasch verbessern. Eine ergänzende perkutane Strahlentherapie und/oder endoskopische Stentimplantationen kann den palliativen Behandlungserfolg stabilisieren. Bestehen bereits mediastinale oder tracheale Fistelbildungen, ist eine Strahlentherapie kontraindiziert.

E 4 Palliative endoskopische Therapie

a) Methoden der endoskopischen Palliativtherapie

Unter den derzeit verfügbaren Palliativverfahren für das Ösophaguskarzinom besitzen folgende endoskopischen Verfahren einen Stellenwert:

1. Lumenerweiterung
 - a) Bougierung (Kunststoffbougies)
 - b) Dilatation (Ballon)
 - c) Laser-Vaporisation und -koagulation (Nd-YAG-Therapielaser), eventuell über Führungsdraht
 - d) Argonplasmacoagulation (APC)
2. Ernährungssonden
 - a) PEG oder PEJ
 - b) Magensonde, Duodenalsonde (nur kurzfristig)
3. Implantation von Metall- oder Kunststoffstents (gecoated oder nicht gecoaed)

- a) starre oder halbstarre Ausführungen (Palmaz, Gianturco, Wall, Song, Flamingo)
 - b) flexible oder hochflexible Metallgitterstents (Ultraflex)
 - c) neuere Plastikstents (Rüsch)
4. Kombinationen
- a) 1. + 2 oder 1. + 3
 - b) 1 + 2, kombiniert mit Radio/Chemotherapie

Mit den angeführten Methoden ist bei fast allen Patienten eine initiale Gewichtszunahme, Gewichtskonstanz über Wochen und eine entscheidende Verbesserung der Lebensqualität erreichbar.

Da die orale Nahrungsaufnahme ein sehr wichtiger Faktor für die Lebensqualität der Patienten ist, sollte die Wiederherstellung derselben immer angestrebt werden.

b) Problemstenosen

Besonders problematisch sind hochsitzende oder sehr hoch sitzende (d. h. hinter dem Larynx oder schon im Pharynx beginnende) zervikale Tumoren, Geschwülste mit extremer Länge oder Enge, mit Achsenknick (kinking) von mehr als 20 Grad, oder mit begleitenden Varizen. Durch die Auswahl eines für den Einzelfall optimalen Stents kann hier jedoch oft doch noch geholfen werden.

Besonders schwierig sind auch vorbestrahlte Tumoren oder Rezidivstenosen / Anastomosenstenosen nach chirurgischer Therapie. Hier muss besonders vorsichtig vorgegangen werden, um Insuffizienzen zu vermeiden.

Schwierigkeiten bieten auch blutende Tumoren, wobei auch geringe Sickerblutungen sich aufsummieren und in relativ kurzer Zeit zur chronischen Anämie führen können. Hier ist die Behandlung mit einem Argon-Beamer oft hilfreich.

Probleme bietet auch die Trachealinfiltration oder die drohende oder schon manifeste Fistel ins Tracheobronchialsystem oder ins Mediastinum. Dies ist die Domäne der gecoateten Stents.

c) Strategie und Taktik

- a) Explorative Endoskopie mit Inspektion des gesamten oberen Gastrointestinaltraktes und möglichst Wiederherstellung des Lumens in der ersten Sitzung. Bei hochgradigen Stenosen muss durch Kombination von Bougierung oder Dilatation und ablativen Verfahren (Laser, Argonplasmacoagulation (APG) zunächst die Passage hergestellt und die komplette Diagnostik ermöglicht werden (sofern sinnvoll und notwendig in der Palliativsituation).
- b) Nach der ersten Sitzung sollte flüssig/breiige Ernährung möglich sein. Es wird jetzt gegebenenfalls die Diagnostik vervollständigt und dann festgelegt, ob eine kurative chirurgische Therapie möglich ist. Ist das nicht der Fall, wird individuell das bestgeeignete Palliativverfahren gewählt. Bei ausgeprägter Kachexie oder rapid progressivem Tumorwachstum kann auch eine primäre Kombination mit einer PEG überlegenswert sein.

Zur Schaffung eines für eine normale Ernährung ausreichenden Lumens ist in vielen Fällen ein ablatives Verfahren, d. h. Laservaporisation oder Argonplasmacoagulation

(APG), einzusetzen, wobei die APG eine geringere Komplikationsrate und eine geringere Letalität aufweist. Bougierung/Dilatation allein ist keine adäquate Lösung. Für viele Patienten ist primär oder sekundär die Einlage einer Prothese sinnvoll, die langfristig das Lumen offenhält. Metallgitterstents, deren hochelastische Formen auch in Problemstenosen einsetzbar sind, ein großes Lumen gewährleisten, und von den Patienten sehr gut toleriert werden, sind das Mittel der Wahl. Das Problem der Tumordurchwachsung kann mit der Argonplasmacoagulation (APC) und/oder gecoateten Stents gelöst werden.

Bei progredientem Längenwachstum des Tumors mit Überwuchern der Stent-Enden ist ein overstenting, d. h. das Einsetzen weiterer Prothesen in teleskopartiger Form möglich und sinnvoll.

Bei einer primären oder sekundären Fistel kann mit einem gecoateten Stent in den meisten Fällen eine orale Ernährung wieder ermöglicht werden.

Falls keine dauerhafte Passage erzielt werden kann, ist die Indikation zur Anlage einer PEG oder EPJ zu stellen. Das Risiko einer PEG ist gering (Letalität in Tübingen (n=250) <0,5 %, Komplikationen <5 %).

F Barrett-Ösophagus

F 1 Definition

Histologischer Nachweis von spezialisiertem intestinalisiertem Zylinderepithel im Ösophagus.

1. Long-Segment Barrett-Ösophagus: ≥ 3 cm Längsausdehnung
2. Short-Segment Barrett-Ösophagus: < 3 cm Längsausdehnung
3. Ultra-short-Segment Barrett-Ösophagus = mikroskopischer Barrett-Ösophagus: Makroskopisch - endoskopisch nicht erkennbar.

F 2 Häufigkeit

Ca. 1-3% der Bevölkerung

F 3 Bedeutung

Risikofaktor für die Entstehung von intestinalen Dysplasien und einem Adenokarzinom des Ösophagus.

Risiko bei Long-Segment Barrett-Ösophagus ca. 0,5 % pro Patientenjahr.

Risiko bei Short-Segment Barrett-Ösophagus niedriger aber nicht gut untersucht.

Risiko beim Vorhandensein von intraepithelialen Neoplasien: ca. 20-50% (Low-grade – high-grade)

F 4 Diagnostik und Therapie

Diagnostik bei V.a. Barrett-Ösophagus:
ÖGD + Biopsien.

Der Stellenwert von ergänzenden Verfahren wie der Färbung mit Methylenblau oder Essigsäure, Vergrößerungsendoskopie, narrow-band imaging (NBI), Fluoreszenzendoskopie (5-ALA) und –Spektroskopie (LIFE) sowie der optischen Kohärenztomographie ist zum Teil vielversprechend und wird derzeit untersucht.

Die Endosonographie bringt beim Barrett-Ösophagus keine zusätzliche klinische bedeutsame Information.

Nachweis eines Barrett-Ösophagus ohne intraepitheliale Neoplasien:

Quadrantenbiopsien alle 1-2 cm erstmals nach 6 Monaten und danach alle 3 Jahre, solange keine Dysplasien vorhanden sind.

Vorliegen leichtgradiger intraepithelialer Neoplasien:

Quadrantenbiopsien alle 1-2 cm erstmals nach 6 Monaten und 12 Monaten danach jährlich.

Dauertherapie mit Protonenpumpenblocker.

Vorliegen schwergradiger intraepithelialer Neoplasien:

1. Bestätigung durch Referenzpathologen.
2. Dauertherapie mit Protonenpumpenblocker.
3. Mukosektomie (oder photodynamische Therapie oder Argon-Beamer) plus intensive Überwachung alle 3 Monate.

G Nachsorge

Da zu dem Einfluss einer regelmäßigen Nachsorgeuntersuchung auf die Prognose des Patienten auch beim Ösophaguskarzinom keine befriedigenden Daten existieren, wird vorgeschlagen, bei der Nachsorge das Schwergewicht auf die psychosoziale Betreuung der Patienten zu legen.

Nach kurativer Operation 2 Jahre vierteljährlich und dann halbjährlich:

Anamnese

klinische Untersuchung, Beratung zur Ernährung und Lebensweise

Bei Verdacht auf Tumorprogression symptomorientierte Untersuchung:

Basislabor

Abdomensonographie

Röntgen-Thorax / CT - Thorax

Endoskopie, Gastrografinschluck, CT-Abdomen

Skelettszintigramm

PET/CT

MRT

Nach Radiochemotherapie und nach palliativer Operation wird vorgeschlagen, dass die Patienten engmaschig vom Therapeuten / Operateur und seiner Abteilung betreut werden unter Inanspruchnahme der im Einzelfall erforderlichen Maßnahmen.

AG Gastrointestinale Tumoren (Stand Mai 2015)

Prof. Dr. med. Tilo Andus
Prof. Dr. Walter Aulitzky
Prof. Dr. Stefan Bielack
Dr. med. Wolfram Bohle
Prof. Dr. med. Alexander Bosse
Dr. med. Stanco Cirovic
Dr. med. Alberta-May Daraban
Dr. med. Marion Daun
Prof. Dr. med. Claudio Denzlinger
Dr. med. Robert Eckert
Dr. med. Heinz-Georg Emunds
Dr. med. Markus Escher
Dr. med. Matthias Fabian
Dr. med. Heinrich Fiechtner
Dr. med. Ringfried Gäckle
Dr. med. Hartmut Gölkel
Dr. med. Ute Groß-Wieltsch
Dr. med. Werner Haas
Prof. Dr. med. Thomas Hehr
Prof. Dr. med. Else Heidemann
Dr. med. Wolfgang Heinz
Dr. med. Ewald Hommel
Dr. med. Emil Höring
Dr. med. Martin Kaufmann
Dr. med. Hans Klingel
Prof. Dr. med. Klump
Prof. Dr. med. Jörg Königer
Dr. med. Barbara Kraft
Dr. med. Heinz-Peter Kreichgauer
Dr. med. Lothar Leimer
Dr. Eberhard Maaß
Dr. med. Albrecht Maier
Dr. med. Sonja Martin
Prof. Dr. med. Hans-Günther Mergenthaler
Priv. Doz. Dr. med. Roland Moll
Dr. med. Rudolf Mück
Dr. med. Andreas Mühlhöfer
PD Dr. Michael W. Müller
Dr. med. Oliver Müller
Prof. Dr. med. Marc Münter
Dr. med. Martin Pfisterer
Dr. med. Matthias Respondek
Dr. med. Katja Rothfuß
Christoph Schaal
Dr. med. Christian Schäfer
Prof. Dr. med. Michael Schäffer
Dr. med. Jan Schleicher
Dr. med. Birgit Schmid
Dr. med. Till Schöllhammer
Dr. med. Michael Scholz

Leitlinie „Ösophaguskarzinom“

Dr. med. Ulrike Schwinger
Dr. med. Jürgen Sigloch
Dr. med. Ursula Sohnus
Dr. med. Gregor Springer
Prof. Dr. Eduard Stange
Dr. med. Annette Steckkönig
Prof. Dr. med. Wolfgang Steurer
Dr. med. Karl Teubner
Dr. med. Martin Teuscher
Dr. med. Dietmar Vogler
Dr. med. Markus von Ehr
Dr. med. Joachim Wagner
Dr. med. Thilo Wanner
Dr. med. Antje Wist
Dr. med. Erich W. Zeh
Prof. Dr. Dr. h.c. Wolfram G. Zoller