

## Tumore des oberen Verdauungstrakts

zusammengestellt von Prim. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Renner und Univ.-Prof. Dr. Sebastian Schoppmann

**III Die Epidemiologie von Speiseröhren- und Magenkrebs**  
von Mag. Dr. Monika Hackl und Mag. Dr. Henrike Karim-Kos

**IV Barrett-Ösophagus: Wie weit soll der Endoskopiker gehen?**  
von Prim. Dr. Michael Häfner

**VI Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms**  
von Prim. Univ.-Prof. Dr. Geinitz und OA Dr. Clemens Venhoda

**IX Multimodale Therapie beim Ösophaguskarzinom**  
von Univ.-Prof. Wolfgang Eisterer

**XI Chirurgie des Karzinoms am ösophagogastralen Übergang**  
von Prim. Univ.-Doz. Dr. Johannes Zacherl

**XIV Das Magenkarzinom aus Sicht der chirurgischen Onkologie**  
von PD Dr. Charlotte Rabl und Prim. Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner-Velano, MAS, MSc, F.A.C.S

**XVII Chemotherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms**  
von OA PD Dr. Holger Rumpold

**XVIII Targeted Therapy beim Magenkarzinom**  
von Prim. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll

**XX Multimodale Therapie des Magenkarzinoms**  
von Univ.-Prof. Wolfgang Eisterer

## Sehr geehrte KollegInnen!

**Dramatische Inzidenzsteigerung.** Die Entität des gastroösophagealen Karzinoms macht etwa acht Prozent aller Krebserkrankungen und 35 Prozent der Tumorerkrankungen des Verdauungstraktes aus. In den letzten Jahren zeigte sich neben rückläufigen altersstandardisierten Inzidenzraten für das distale „typische“ Magenkarzinom und das Plattenepithelkarzinom des Ösophagus eine dramatisch ansteigende Inzidenz der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs. Abhängig von nationalen Gesundheitsstatistiken kann man hier von fünf bis 15 Prozent Inzidenzanstieg ausgehen. Nicht geklärt sind unterschiedliche epidemiologische Faktoren und der Einfluss von „Fehlklassifikationen“ – verursacht durch inhomogene Klassifikationen – auf nationale und internationale Magen-Ösophaguskrebs-Statistiken. Somit stellt das Karzinom des gastroösophagealen Überganges in Österreich ebenso wie in der übrigen westlichen Welt jene Tumorerkrankung mit der am stärksten steigenden Inzidenz dar. Als potenzielle Ursachen für diese dramatische Inzidenzsteigerung werden vor allem die „Volkskrankheiten“ Adipositas und die gastroösophageale Refluxkrankheit diskutiert, die seit den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts ebenfalls stark zugenommen haben.



Prim. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Renner



Univ.-Prof. Dr. Sebastian Schoppmann

**Multimodale Therapie.** In den letzten Jahren hat der Einzug multimodaler Therapiekonzepte wie neoadjuvante, adjuvante und perioperative (Radio-)Chemotherapie in der kurativen Situation zu einer deutlichen Prognoseverbesserung geführt. Auch im lokal fortgeschrittenen oder metastasierenden Krankheitsstadium konnten in jüngster Zeit durch den Einsatz zielgerichteter Therapieformen vielversprechende Erfolge erzielt werden.

Nach wie vor jedoch müssen wir, über alle Tumorstadien berechnet, Fünf-Jahres-Überlebensraten von meist unter 15 Prozent zur Kenntnis nehmen. Umso wichtiger ist es daher, auch prognostisch günstige Frühformen oder Vorstufen dieser Entitäten zu erkennen und zu behandeln, was gerade durch neue Entwicklungen in der interventio-

nellen Endoskopie möglich wurde.

Insgesamt hat sich also das gastroösophageale Karzinom in den letzten Jahren von einer ehemals mono- oder bimodal behandelten Erkrankung zu einem Paradebeispiel einer multimodal und interdisziplinär zu behandelten Tumorerkrankung entwickelt.

**Neue Erkenntnisse im Überblick.** In diesem Themenheft wird durch namhafte Experten von der endoskopisch limitierten Behandlung der immer häufiger diagnostizierten Karzinomfrüherkrankungen über die chirurgischen Standards der Magen- und Speiseröhrenchirurgie, perioperativer chemo- und strahlentherapeutischer Methoden bis zu neuen Erkenntnissen in der systemischen Behandlung fortgeschrittener und metastasierter Erkrankungen berichtet.

Wir hoffen, Ihnen so einen einprägsamen Überblick über dieses rasch expandierende Feld der gastrointestinalen Onkologie geben zu können.

*Prim. Univ.-Prof. Dr. Friedrich Renner  
Ärztlicher Direktor  
Krankenhaus der Barmherzigen  
Schwestern, Ried*

*Univ.-Prof. Dr. Sebastian Schoppmann  
Leiter der CCC-GET Unit und  
des Upper-GI-Service  
Universitätsklinik für Chirurgie, Wien*

# Die Epidemiologie von Speiseröhren- und Magenkrebs

VON MAG. DR. MONIKA HACKL UND MAG. DR. HENRIKE KARIM-KOS

Anatomisch gesehen folgt im oberen Verdauungstrakt der Magen auf die Speiseröhre. Zu welcher Entität der Übergangsbereich zwischen Speiseröhre und Magen – die „Kardia“ – zu zählen ist, wird allerdings diskutiert. In der klassischen Anatomie wird die Kardia als ein Teil des Magens betrachtet. In der klinischen Literatur findet man dafür auch den Begriff „unterer Ösophagusphinkter“, der die Kardia als Teil der Speiseröhre sieht. In der aktuellen Klassifikation der onkologischen Erkrankungen (ICD-O-3) wird die Kardia dem Magen zugeordnet. Angaben wie „Kardia“, „Ostium cardiacum“, „ösophagogastrischer Übergang“, „Speiseröhren-Magen-Übergang“ und „Ösophagus und Magen“ sind in der ICD-0-3 mit C16.0 zu kodieren. Daher ist Krebs der Kardia hier in der Gesamtsumme Magenkrebs enthalten. Mit diesem Wissen im Hinterkopf betrachten wir nun die Epidemiologie von Speiseröhren- und Magenkrebs:

In den vergangenen Jahren wurden etwa 1.300 Menschen pro Jahr mit der Diagnose Magenkrebs konfrontiert, etwa 400 davon mit Krebs im Übergangsbereich zwischen Speiseröhre und Magen. Von Krebs der Speiseröhre waren ebenfalls etwa 400 Personen pro Jahr betroffen.

Einen deutlichen Unterschied zwischen Kardia- und sonstigem Magenkrebs sieht man im Zeitverlauf. Während Magenkrebs insgesamt zwischen 1990 und 2011 um vier Prozent pro Jahr abnahm, zeigte Kardiakrebs lediglich einen Rückgang von 0,6 Prozent. Die Inzidenz des Speiseröhrenkarzinoms stieg zwischen

## → 1x1 der Statistik

Die Internationale Klassifikation der onkologischen Erkrankungen (ICD-O) ist eine duale Klassifikation. Lokalisation und Histologie der Tumorerkrankung können daher getrennt voneinander kodiert werden. Zur Kodierung der Lokalisation wird in der Regel derselbe drei- und vierstellige Code wie in der ICD-10 für die bösartigen Neubildungen benutzt. Die Basis für aussagekräftige Auswertungen bildet eine detaillierte Erfassung von Lokalisation und Histologie. Nur bei genauen Angaben auf den Krebsmeldeblättern können auch spezifische Codes vergeben werden. Die Angabe „Magenkrebs, Adenokarzinom“ erscheint zwar auf den ersten Blick ausreichend, beeinträchtigt aber massiv die Auswertung und Interpretation von Magen- bzw. Kardiakrebs-Inzidenzraten und weiterführende Analysen.

1990 und 2011 durchschnittlich um 1,4 Prozent pro Jahr (siehe Grafik). Änderungen bei der Diagnosestellung sowie Änderungen der Definition und textlichen Beschreibung der Lokalisation der Tumore im klinischen und pathologischen Alltag könnten eine Verschiebung der Diagnosen von Kardiakrebs zu Krebs der distalen Speiseröhre verursacht haben und damit teilweise den

Anstieg der ösophagealen Adenokarzinome erklären.

Weitere Information zur Häufigkeit von Speiseröhren- und Magenkrebs wie z. B. Statistiken nach Bundesländern oder nach Tumorstadium sowie Informationen zu entsprechenden Überlebensraten, zur Prävalenz und zur Mortalität finden Sie auf [www.statistik.at](http://www.statistik.at) bzw. auf Anfrage bei [info@statistik.gv.at](mailto:info@statistik.gv.at)



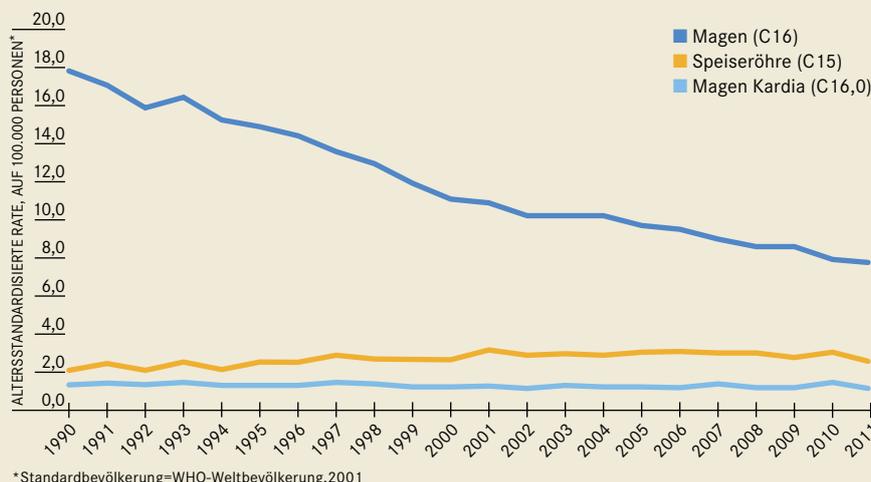
Mag. Dr. Henrike Karim-Kos



Mag. Dr. Monika Hackl  
Statistik Austria,  
Österreichisches Krebsregister

## → Bösartige Neubildungen Magen und Speiseröhre, Österreich

Quelle: Statistik Austria, Österreichisches Krebsregister (Stand: 17.10.2013)





# Barrett-Ösophagus: Wie weit soll der Endoskopiker gehen?

VON PRIM. DR. MICHAEL HÄFNER

Barrett-Ösophagus ist eine Komplikation der chronischen Refluxösophagitis und durch den Ersatz des normalen Plattenepithels der Speiseröhre durch metaplastisches Zylinderepithel charakterisiert. Auch wenn diese Veränderung keine Beschwerden mit sich bringen, liegt ihre Bedeutung darin, ein Adenokarzinom entwickeln zu können.

Das Risiko hierfür liegt bei Patienten mit nicht dysplastischem Barrett-Ösophagus zwischen 0,1 und 0,3 Prozent pro Jahr. Allerdings hängt das individuelle Risiko auch von Faktoren wie z.B. dem Geschlecht (Männer sind doppelt so häufig betroffen) und der Länge der Metaplasie ab. Risikofaktoren für die Entstehung der intestinalen Metaplasie und des Adenokarzinoms umfassen darüber hinaus höheres Lebensalter, das Vorhandensein einer Hiatushernie, Stammfettsucht sowie eine positive Familienanamnese für Refluxösophagitis, Barrett-Ösophagus oder ein Adenokarzinom der Speiseröhre.

Auch wenn das Karzinomrisiko gering ist, empfehlen die meisten Fachgesellschaften Surveillanceendoskopien in Intervallen von drei bis fünf Jahren im Falle eines Barrett-Ösophagus ohne Dysplasie. Diese Praxis ist allerdings nicht unumstritten, da die Evidenz für ein solches Vorgehen limitiert ist.

## Endoskopische Surveillance

Werden aber Patienten mit Barrett-Ösophagus einer endoskopischen Surveillance unterzogen, so ist es wichtig, besonderes Augenmerk auf dysplasiesuspekte Veränderungen zu richten: Diese Veränderungen sind meist flach oder leicht erhaben und durch eine Veränderung des Schleimhautmusters (Pit Pattern) bzw. der Gefäßstruktur charakterisiert. Um solche subtilen Läsionen zu entdecken, empfiehlt sich der Einsatz hochauflösender (HD) Endoskope sowie von elektronischer Bildmanipulationsverfahren (virtuelle Chromoendoskopie) oder von Farbstoffen wie der Essigsäure.

Im Falle einer auffälligen Veränderung stellt die endoskopische Mukosaresektion den nächsten Schritt dar. Damit wird das suspekte Areal idealerweise in einem Stück reseziert und adäquates histologisches Material gewonnen. Handelt es sich um eine Dysplasie oder ein mukosales Karzinom und wird die Läsion im Gesunden reseziert, so ist der Eingriff kurativ.

Im Falle eines Barrett-Ösophagus ohne suspekte Veränderung sollten Biopsien nach dem sogenannten „Seattle-Protokoll“ entnommen werden. Darunter versteht man 4-Quadrantenbiopsien alle 1–2cm über die gesamte Länge des metaplastischen Segments.



Winziges mukosales Barrettkarzinom (virtuelle Chromoendoskopie, siehe Pfeil)



Barrettkarzinom bei 2/3 Uhr (virtuelle Chromoendoskopie)



Läsion aus der Abbildung oben nach erfolgter Mukosaresektion

### Endoskopische Resektion als kurative Therapie

Handelt es sich bei dem mittels Mukosaresektion entfernten Areal um eine niedrig- oder hochgradige Dysplasie und ist die Veränderung im Gesunden reseziert (R0), so war der Eingriff kurativ. Karzinome können dann endoskopisch suffizient reseziert werden, wenn es sich um hoch differenzierte Adenokarzinome ohne Risikofaktoren wie Lymph- oder Gefäßinvasion handelt (I0, v0), die darüber hinaus auf die Mukosa beschränkt sind. Hintergrund hierfür ist die Tatsache, dass bei Erfüllen dieser Kriterien keine Gefahr von Lymphknotenmetastasen besteht.

Technisch finden meist die Kappenresektion (EMR-C) oder das Ligaturverfahren (EMR-L) Anwendung. Beiden Verfahren ist gemeinsam, dass Veränderungen bis zu maximal 2cm Durchmesser en bloc reseziert werden können. Ebenso vergleichbar ist die Häufigkeit von Komplikationen wie Blutungen oder Perforationen, sodass die Auswahl der Technik der persönlichen Präferenz und Expertise des Endoskopikers überlassen bleibt.

### Ablative Verfahren bei Barrett-Ösophagus

Nach Entfernung fokaler Läsionen ist es Standard, den restlichen Barrettösophagus aufgrund des Risikos synchroner oder metachroner Veränderungen komplett zu eradizieren. Da es durch die zirkumferentielle Mukosaresektion relativ häufig zum Auftreten von Stenosen kommt, haben sich hier heute ablativ Verfahren wie die Radiofrequenzablation (RFA) durchgesetzt. Die früher verwendete photodynamische Therapie konnte sich aufgrund des hohen Aufwands nicht auf breiter Ebene durchsetzen.

Bei der Radiofrequenzablation werden entweder Ballonkatheter zur 360°-Behandlung oder fokale Katheter zur Behandlung von Barrett-Zungen eingesetzt. Durch Verwendung hochfrequenten Stroms kommt es zur thermischen Zerstörung der Barrett-Metaplasie und anschließender Re-Epithelialisierung mit gesundem Plattenepithel.

Die häufigste Komplikation des Eingriffes ist das Auftreten von Schmerzen. Schwerwiegende Ereignisse wie Blutungen, Perforationen oder das Auftreten von Stenosen sind selten. Ein weiteres Verfahren stellt die rezent vorgestellte Hybrid-Argonplasmako-

agulation dar. Größere Studien zu dieser Methode fehlen aber noch.

Umstritten ist der Einsatz der Radiofrequenzablation beim nicht dysplastischen Barrett. Die Befürworter der Methode führen an, dass die endoskopische Surveillance keine effektive Methode zur Verhinderung des Adenokarzinoms des Ösophagus und die Radiofrequenzablation eine sichere Intervention ist. Demgegenüber stehen die hohen Behandlungskosten und das Fehlen von Langzeitstudien, die Aufschluss über das Karzinomrisiko nach Radiofrequenzablation geben.

### Überwachung und Therapie nach erfolgreicher endoskopischer Therapie

Da es auch nach erfolgreicher Behandlung von (dysplastischem) Barrett zu Neuentstehung metaplastischen Gewebes kommen kann, sollte eine weitere endoskopische Überwachung erfolgen. An unserer Abteilung erfolgen die Kontrollen nach Resektion bzw. Ablation von Dysplasien und mukosalen Karzinomen nach zwei und sechs Monaten, danach in jährlichen Abständen. Ein weiterer Grund für dieses Vorgehen liegt darin, dass es in seltenen Fällen zum Auftreten von Barrett-Inseln und sogar Karzinomen unter dem Neo-Plattenepithel kommen kann.

Der Einsatz von Protonenpumpenhemmern als Dauertherapie

## → TUMORE DES OBEREN VERDAUUNGSTRAKTS

nach endoskopischer Therapie von dysplastischem Barrett-Ösophagus ist zwar nicht durch Studien untermauert, aber aufgrund der dahinter liegenden Rationale des durch Magensäure bedingten Mukosaschadens üblich.

### Zusammenfassung

Barrett-Ösophagus ist eine an Häufigkeit zunehmende Folge einer chronischen Speiseröhrentzündung. Obwohl das Risiko der Entstehung eines Adenokarzinoms im nicht dysplastischen Barrett mit 0,1 bis 0,3 Prozent pro Jahr gering ist, hat sich bei diesen Patienten die endoskopische Surveillance in Intervallen von drei (bis fünf) Jahren etabliert. Besonderes Augenmerk ist hierbei auf das Vorhandensein von flachen oder leicht erhabenen Veränderungen zu legen, die Dysplasien oder mukosalen Karzinomen entsprechen können. Neben entsprechender Expertise ist hierzu der Einsatz aktueller Technik wie der HD-En-

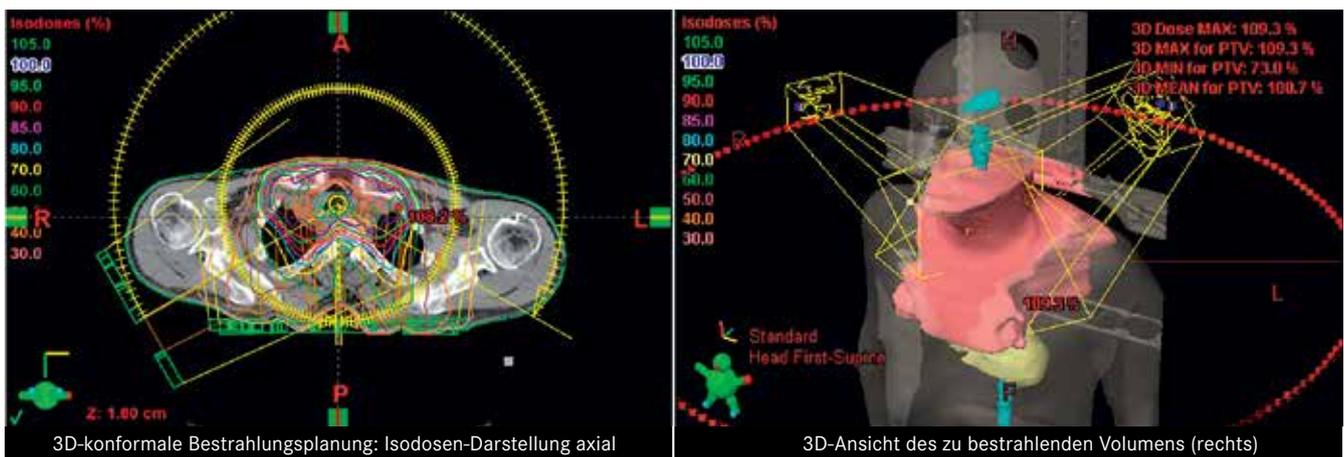
doskopie oder von Färbeverfahren notwendig.

Im Falle fokaler Läsionen stellt die endoskopische Mukosaresektion das derzeit beste Stagingverfahren und – im Falle von Dysplasien oder mukosalen Karzinomen ohne Vorliegen von Risikofaktoren – auch die therapeutische Methode der Wahl dar. In weiterer Folge sollte der restliche Barrettösophagus mittels thermischer Methoden wie der Radiofrequenzablation komplett eradiziert werden.



Prim. Dr. Michael Häfner

Interne Abteilung, Krankenhaus St. Elisabeth, Wien



# Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms

VON PRIM. UNIV.-PROF. DR. HANS GEINITZ UND OA DR. CLEMENS VENHODA

Ösophaguskarzinome sind relativ seltene, aber häufig sehr aggressive Tumore, die zum überwiegenden Teil in lokal fortgeschrittenen Stadien (T3 oder T4 bzw. N+) diagnostiziert werden. Sie haben dann eine schlechte Prognose mit Fünf-Jahres-Überlebensraten um die 10 bis 30 Prozent. Eine der Hauptsäulen der Therapie ist die Ösophagusresektion mit Lymphadenektomie.

Da die Ergebnisse dieser Behandlung bei den lokal fortgeschrittenen Tumoren unbefriedigend sind, wird die Operation heutzutage – in Abhängigkeit vom Allgemeinzustand und den Begleiterkrankungen des Patienten – mit einer neoadjuvanten präoperativen Therapie kombiniert. Hier kommt bei den Plattenepithel-

karzinomen die neoadjuvante kombinierte Radiochemotherapie zum Einsatz und bei den Adenokarzinomen entweder die alleinige neoadjuvante Chemotherapie oder ebenfalls die kombinierte Radiochemotherapie. Alternativ zum chirurgischen Vorgehen kann die Radiochemotherapie in höherer Dosierung auch als alleinige Therapie dem Patienten angeboten werden. Nach den bisherigen Daten sind die Überlebensraten nach dieser Behandlung der des chirurgischen Vorgehens gleichwertig.

**Neoadjuvante, präoperative Radiochemotherapie**  
Mittlerweile sind mindestens zwölf randomisierte Studien pu-

## → Randomisierte Studien zur neoadjuvanten Radiochemotherapie plus Operation versus alleinige Operation

Autor	Jahr	n	Histo	Dosis in Gy GD/ED	RT	CTx (mg/m2)	OS Mon	OS % 3 Jahre	OS % 5 Jahre	OP-Mort.	R0-Res. %	pCR
van Hagen	2012	178 RCT OP 188 OP	PE 23% AD 75%	41,4/ 1,8	3D	Carboplatin AUC2 + Paclitaxel 50 weekly	49,4 s 24,0	58 44	47 34	4% 4%	92 s 69	29% -
Cao	2009	118 RCT OP 118 OP	PE 100%	40/2 -	2D	Cis 20 d1-5 FU 500 d1-5 MMC 10 d1	n.a. n.a.	73,3 s 53,4	n.a. n.a.	0 Pat. 0 Pat.	98 s 73	22% -
Tepper	2008	30 RCT OP 26 OP	PE 25% AD 75%	50.4/ 1,8 -	n.a.	Cis 100 d1+29 + Fu 1000 d1-4/29-32	53,7 s 21,4	n.a. n.a.	39 16	0 Pat. 1 Pat.	n.a. n.a.	40% -
Natsugoe	2006	22 RCT OP 23 OP	PE 100%	40/2 -	n.a.	Cis 7 for 4 weeks FU 350 for 4 weeks	n.a. n.a.	n.a. n.a.	57 ns 41	1 Pat. 0 Pat.	n.a. n.a.	13% -
Burmeister	2005	128 RCT OP 128 OP	PE 38% AD 62%	35/2,3	2D	Cis 80 d1 FU 800 d 1-4	22,2 19,3	n.a. n.a.	n.a. n.a.	5 Pat. 6 Pat.	80 s 59	16% -
Lee	2004	51 RCT OP 50 OP	PE 100%	45,6/ 1,2 bid -	n.a.	Cis 60 d1+22 + FU 1000 2-5	28,2 27,3	n.a. n.a.	n.a. n.a.	n.a. n.a.	n.a. n.a.	43% -
Urba	2001	50 RCT OP 50 OP	PE 25% AD 75%	45/ 1,5 bid -	3D	Cis 20 d1-5, 17-21 + FU 300 d1-21 Vin 1 d1-4, 17-20	16,9 17,6	30 ns 16	n.a. n.a.	1 Pat. 2 Pat.	n.a. n.a.	28% -
Bosset	1997	143 RCT OP 139 OP	PE 100%	37/3,7 split c. -	3D	Cis 80 2x	18,6 18,6	n.a. n.a.	n.a. n.a.	n.a. n.a.	n.a. n.a.	26% -
Walsh	1996	58 RCT OP 55 OP	AD 100%	40/2,67 -	2D + 3D	Cis 75 2x FU 2x 5 days	16 s 11	32 s 6	n.a. n.a.	4 Pat. 1 Pat.	n.a. n.a.	25% -
Apinop	1994	35 RCT OP 34 OP	PE 100%	40/2 -	2D	Cis 100 d1+29 + FU 1000 d1-4/29-32	9,7 ns 7,4	n.a. n.a.	24 ns 10	n.a. n.a.	n.a. n.a.	20% -
Le Prise	1994	41 RCT OP 45 OP	PE 100%	20/2 (d8-19) -	2D	Cis 100 d1+21 + FU 600 d2-5, 22-25	n.a. n.a.	19,2 ns 13,8	n.a. n.a.	8,5% 7,0%	n.a. n.a.	n.a. -
Nygaard	1992	47 RCT OP 41 OP	PE 100%	35/ 1,75 -	2D	Cis 20 d1-5, 15-19 + Bleo 2x5, d wie Cis	n.a. n.a.	17 9	n.a. n.a.	8 Pat. 5 Pat.	55 ns 37	n.a. -

GD=Gesamtdosis; ED=Einzeldosis; Gy=Gray; OS=Gesamtüberleben; Mort.=Mortalität; Res.=Resektion; pCR=pathologisch komplette Remission; RCT=Radiochemotherapie; PE=Plattenepithelkarzinom; AD=Adenokarzinom; bid=zweimal tägliche Bestrahlung; split c.=split course, geplante Strahlentherapiepause; 3D=CT-geplante 3D-konformale Strahlentherapie; 2D=auf planaren Röntgenaufnahmen basierte Strahlentherapie; Cis=Cisplatin; FU=Fluorouracil; MMC=Mitomycin C; Bleo=Bleomycin; Vin=Vinblastine; n=Anzahl der Patienten; n.a.=nicht angegeben; ns nicht signifikant; s=signifikant

bliziert, die die alleinige Operation des Ösophaguskarzinoms (sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinom) mit einer Kombination aus neoadjuvanter Radiochemotherapie gefolgt von einer Ösophagusresektion vergleichen (siehe Tabelle). Fasst man die Daten dieser Studien zusammen, so zeigt sich, dass durch die neoadjuvante Behandlung die vollständige Resektionsrate (R0-Resektion) der Tumore erhöht wurde. In 13 bis 43 Prozent der Fälle führt die neoadjuvante Radiochemotherapie zu einer pathologisch kompletten Remission.

Neuere Metaanalysen, die die einzelnen Studien zusammenfassen, zeigen, dass die neoadjuvante Radiochemotherapie das Überleben der Patienten verbessert (HR 0,81). Werden moderne Strahlentherapietechniken und Fraktionierungsschemata angewandt (siehe weiter unten), dann wird durch die neoadjuvante Radiochemotherapie die postoperative Mortalität nicht erhöht. Diese Ergebnisse werden durch die kürzlich publizierte CROSS-Studie unterstrichen: Hier wurden 368 Patienten mit Plattenepithel- oder Adenokarzinom des Ösophagus in einen alleinigen OP-Arm und in einen Arm mit neoadjuvanter Radiochemotherapie (3D-konformale Strahlentherapie mit 41,4Gy plus Paclitaxel und Carboplatin) randomisiert. Die Fünf-Jahres-Überlebensraten lagen bei 34 Prozent im alleinigen OP-Arm und bei 47

Prozent nach neoadjuvanter Radiochemotherapie. Die Hospital-Letalität betrug vier Prozent in beiden Armen. Sowohl Patienten mit Plattenepithelkarzinom als auch solche mit Adenokarzinom profitierten signifikant von der neoadjuvanten Behandlung, wobei der Effekt bei den Adenokarzinomen geringer ausgeprägt war (HR 0,74 vs. 0,42).

Zwei kleine randomisierte Studien vergleichen die neoadjuvante Radiochemotherapie mit der alleinigen neoadjuvanten Chemotherapie bei Patienten mit Adenokarzinom. In einer Metaanalyse, die beide Studien zusammenfasst, zeigt sich ein nicht signifikanter Trend zu einem besseren Überleben mit neoadjuvanter Radiochemotherapie.

Da die kombinierte Behandlung für den Patienten eine stärkere Belastung mit einer höheren Morbidität darstellt als die alleinige Operation, sollte die Indikation zu diesem Vorgehen umsichtig in Abhängigkeit des Allgemeinzustandes und der Begleiterkrankungen gestellt werden. Die multimodale Therapie sollte in enger Abstimmung zwischen den beteiligten Disziplinen in erfahrenen Zentren erfolgen, und supportive Maßnahmen sollten frühzeitig und umfangreich eingesetzt werden. Da eine neoadjuvante Radiochemotherapie für eine Kuration als alleinige Behandlung zu niedrig dosiert ist, sollte sichergestellt werden, dass

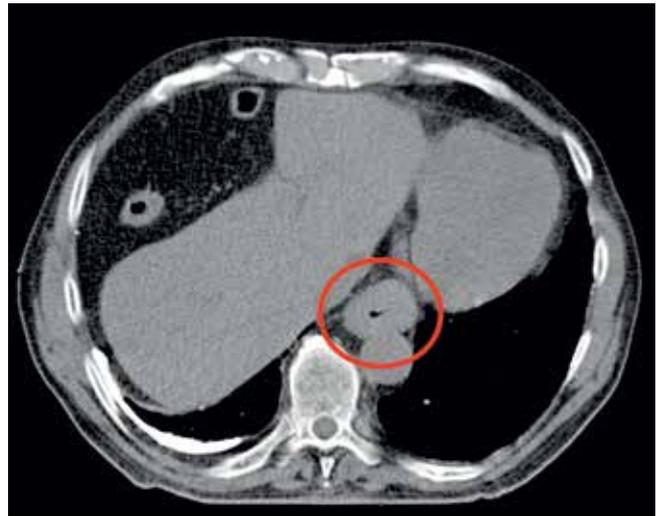
## → TUMORE DES OBEREN VERDAUUNGSTRAKTS

der Patient auch wirklich operiert wird. Es empfiehlt sich, den Patienten mit einer aktuellen Bildgebung gegen Ende der neoadjuvanten Radiochemotherapie noch einmal mit der Fragestellung, ob es bei dem kombinierten Vorgehen bleibt, vorzustellen. Falls nicht, sollte die Dosis der Strahlentherapie erhöht und diese als definitive Radiochemotherapie durchgeführt werden. Sollte erst bei der präoperativen Re-Evaluation ca. vier Wochen nach Ende der neoadjuvanten Therapie festgestellt werden, dass die Operation nicht durchführbar ist, so kann die Gesamtdosis der Strahlentherapie nicht mehr sinnvoll erhöht werden, und es besteht aufgrund der niedrigen applizierten Strahlendosis keine realistische Aussicht auf eine Kuration.

### Alleinige, definitive Radiochemotherapie

Bereits Anfang der 90er Jahre des letzten Jahrhunderts zeigten die Daten einer randomisierten gemeinsamen Studie der RTOG/SWOG/NCCTG (RTOG 85-01), dass mit der alleinigen kombinierten Radiochemotherapie Patienten mit Ösophaguskarzinom (sowohl Plattenepithel- als auch Adenokarzinom) geheilt werden können und Fünf-Jahres-Überlebensraten von 26 Prozent erreicht werden (siehe Abbildungen rechts). Nachfolgend wurden drei randomisierte Studien publiziert, die einen operativen Arm (alleinige OP oder neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation) mit einem konservativen Arm (alleinige Radiochemotherapie) vergleichen (siehe Tabelle unten). In keiner der Studien konnte ein signifikant besseres Überleben des operativen Arms gezeigt werden, allerdings war die lokale Kontrolle in den Behandlungsarmen höher, die eine neoadjuvante Radiochemotherapie mit einer nachfolgenden Operation beinhalteten.

Auch zusammenfassende Metaanalysen dieser Studien finden keinen signifikanten Überlebensvorteil für diejenigen Patienten, die eine Operation erhielten. Die Therapiemortalität in den ope-



Patient mit lokal fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom vor Radiatio...

rativen Armen war signifikant höher als in den rein konservativ behandelnden Patientengruppen. Aufgrund der besseren lokalen Kontrolle bietet sich bei Patienten in gutem Allgemeinzustand mit guter Organfunktion und geringen Ko-Morbiditäten die neoadjuvante Radiochemotherapie gefolgt von einer Operation als Therapie der Wahl an. Bei Patienten in reduziertem Allgemeinzustand oder mit einer mäßigen bis hohen Last an Begleiterkrankungen sollte der alleinigen Radiochemotherapie der Vorzug gegeben werden.

### Radiochemotherapie – Ablauf und Techniken

Standard in der Strahlentherapie des Ösophaguskarzinoms ist heutzutage die CT-geplante dreidimensional-konformale (3D) Strahlentherapie, bei der die Dosisverteilung vor der Applikation am virtuellen 3D-Datensatz des Patienten optimiert werden kann. Eine rein auf planaren Röntgenaufnahmen basierte Strah-

## → Randomisierte Studien zur definitiven Radiochemotherapie versus Operation (+/- neoadjuvante Radiochemotherapie)

Autor	Jahr	n Pat.	Histo	Dosis in Gy GD/ ED	RT Technik	CTx (mg/m <sup>2</sup> )	OS Mon med	OS % 3 a	OS % 5 a	Mort.	LC 2a %	FFLP %
Bedenne	2007	129 RCT OP	PE 88,8% AD 11,2%	30/ 3 split c. d1-5, 22-26 or 46/ 2 + Boost 15Gy d43-47 or + Boost 20Gy	3D	Cis 15 d1-5 2x FU 800 d1-5 2x  + Cis/FU 3x	17,7	33,6 (2a)	n.a.	9,3% s 3 Mon	66.4	-
		130 def. RCT					19,3	39,8 ns (2a)	n.a.	0,8% 3 Mon	57.0	-
Chiu	2005	44 OP	PE 100%	-	2D + 3D	Cis 60 d1+22 FU 200 d1-42	n.a.	54,4 (2a)	n.a.	6,8% 1 Mon	n.a.	-
		36 def. RCT					n.a.	58,3 (2a)	n.a.	0%	n.a.	-
Stahl	2005	86 Ind.CTx + RCT OP 86	PE 100%	40/ 2  40/ 2 + Boost (+/- Brachy)	2D  3D	Ind.CTx FLEP 3x + PE Ind.CTx FLEP 3x + PE	16,4	31,3	n.a.	11 Pat.	-	64,3
		Ind.CTx + def. RCT					14,9	24,4	n.a.	3 Pat.	-	40,7

GD=Gesamtdosis; ED=Einzeldosis; Gy=Gray; OS=Gesamtüberleben; Mort.=Mortalität; LC=lokale Kontrolle; FFLP=freedom from local progression; RCT=Radiochemotherapie; PE=Plattenepithelkarzinom; AD=Adenokarzinom; split c.=split course, geplante Strahlentherapiepause; Brachy=endoluminale Brachytherapie; 3D=CT-geplante 3D-konformale Strahlentherapie; 2D=auf planaren Röntgenaufnahmen basierte Strahlentherapie; Cis=Cisplatin; FU=Fluorouracil; Ind.CTx=Induktionstherapie; FLEP=d1-3: FU 500 mg/m<sup>2</sup>, Leucovorin 300 mg/m<sup>2</sup>, Etoposid 100 mg/m<sup>2</sup>, Cisplatin 30 mg/m<sup>2</sup>; PE=Cisplatin 50 mg/m<sup>2</sup> d2+8, Etoposid 80 mg/m<sup>2</sup> d3-5; n.a.=nicht angegeben; ns=nicht signifikant; s=signifikant;



... und vier Jahre nach alleiniger definitiver Strahlentherapie

Strahlentherapie (2D) ist nicht mehr Stand der Technik. Die kumulativen Gesamtdosen bei der alleinigen definitiven Radiochemotherapie liegen im Bereich von 50 bis 60Gy mit einer täglichen Einzeldosis von 1,8 bis 2,0Gy pro Tag und einer Gesamtbehandlungszeit von fünf bis sechs Wochen. Präoperativ werden im Allgemeinen 40 bis 45Gy in 1,8 bis 2,0Gy pro Fraktion in vier bis fünf Wochen verabreicht. Eine geplante Therapiepause zur Regeneration des nicht tumortragenden Gewebes (split course) wird heutzutage wegen des schlechteren Outcomes nicht mehr angewandt. Im Rahmen der kombinierten Radiochemotherapie

werden als Radiosensitizer häufig 5-FU gemeinsam mit Cisplatin verwandt, aber auch Carboplatin und Paclitaxel sind effektiv. Die Chemotherapie führt in dieser Situation vor allen Dingen zu einer Erhöhung der Effektivität der lokalen Wirkung der Strahlentherapie. Kann keine Chemotherapie verabreicht werden, so sollte eine Erhöhung der strahlentherapeutischen Gesamtdosis überprüft werden. Nach der neoadjuvanten Radiochemotherapie erfolgt die Resektion im Allgemeinen nach einem Intervall von einigen Wochen.

Die tägliche Patientenpositionierung am Linearbeschleuniger erfolgt Laser-gestützt und wird mehr und mehr durch direkt in den Beschleuniger integrierte bildgebende Verfahren ergänzt, die es ermöglichen, die exakte Lage des Tumors bzw. des zu bestrahlenden Areals direkt vor der Bestrahlungsfraction zu verifizieren, um so die Präzision der Behandlung zu erhöhen (bildgeführte Strahlentherapie, IGRT). Als weitere Hochpräzisionstechnik steht heutzutage die intensitätsmodulierte Strahlentherapie (IMRT) zur Verfügung, die es ermöglicht, den Hochdosisbereich noch besser an das zu bestrahlende Volumen anzupassen.



Prim. Univ.-Prof. Dr. Hans Geinitz



OA Dr. Clemens Venhoda  
Abteilung für Strahlentherapie, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz

# Multimodale Therapie beim Ösophaguskarzinom

VON UNIV.-PROF. DR. WOLFGANG EISTERER

Traditionell galt die Chirurgie beim Ösophaguskarzinom als die einzige Behandlungsmethode mit kurativem Potenzial. Die Ergebnisse für die alleinige chirurgische Resektion waren aber in Bezug auf das Überleben (Fünf-Jahres-Überleben 30 bis 40 Prozent im Stadium uT2-3N0 bzw. 10 bis 30 Prozent im Stadium uT1-3N+) enttäuschend. Sowohl rezente randomisierte Studien als auch Metaanalysen haben gezeigt, dass die zusätzliche Gabe einer Chemotherapie oder Radiochemotherapie die Prognose von Patienten mit einem lokalisierten Ösophaguskarzinom signifikant verbessern kann.

Die optimale Form der multimodalen Therapie muss unter Berücksichtigung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses, der individuellen Situation (Tumorstadium, Begleiterkrankungen) und gemäß des Wunsches des Patienten erfolgen. Das Ziel der Therapie ist

letztlich die Heilung der Erkrankung. Wichtig ist die enge interdisziplinäre Zusammenarbeit und Ausnutzung aller therapeutischen Optionen ab dem Zeitpunkt der Verdachtsdiagnosestellung. Im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom liegen beim Adenokarzinom keine Daten vor, die einen Verzicht auf die Resektion belegen.

## Vor- und Nachteile der neoadjuvanten Therapie

Vorteile einer neoadjuvanten Therapie liegen im raschen symptomatischen Benefit für den Patienten. Sie kann zu einer raschen Verbesserung der Nahrungspassage, Stoppen des häufig manifesten Gewichtsverlustes, Senken des Risikos für eine Ernährungssonde und einer Verbesserung der Compliance führen. Weitere positive Effekte können eine Verkleinerung des Tumors,

## → TUMORE DES OBEREN VERDAUUNGSTRAKTS

die Verhinderung der systemischen Aussaat und die Verbesserung der chirurgischen Resektabilität sein.

Die möglichen Nachteile eines präoperativen Konzeptes sind die Selektion resistenter Tumorklone, die zeitliche Verzögerung bis zur Operation und die Tatsache, dass nicht alle Patienten auf die Vorbehandlung ansprechen.

### **Neoadjuvante Chemotherapie**

Eine kürzlich veröffentlichte Metaanalyse der publizierten randomisierten Studien mit insgesamt 1.981 Patienten belegt einen Überlebensvorteil für den kombinierten Therapiearm mit einer Hazard Ratio von 0,87; das bedeutet, dass durch eine solche Vorbehandlung 13 Prozent weniger Todesfälle auftreten. In der Metaanalyse konnte keine erhöhte postoperative Mortalität durch die Vorbehandlung beobachtet werden. Besonders für jene Patienten, die auf die Chemotherapie ansprechen, lässt sich ein signifikanter Überlebensgewinn nachweisen. Komplette Remissionen werden mit alleiniger Chemotherapie aber nur in knapp zehn Prozent der Fälle erreicht.

Für die adjuvante (postoperative) Chemotherapie nach R0-Resektion besteht in drei randomisierten Studien kein Überlebensvorteil, sodass diese Therapieform außerhalb von klinischen Studien nicht indiziert ist.

### **Neoadjuvante Radiochemotherapie (RCT)**

Mit Cisplatin- oder Mitomycin-basierter neoadjuvanter Radiochemotherapie kann bei bis zu 30 Prozent der Patienten eine pCR erreicht werden, die mit einer ausgezeichneten Langzeitprognose korreliert.

In der bereits erwähnten Metaanalyse randomisierter Studien mit insgesamt 1.854 Patienten fand sich ein signifikant verbessertes Überleben (HR 0,78;  $p < 0,0001$ ). Die neoadjuvante RCT führte in der Metaanalyse zu keiner Erhöhung der postoperativen Mortalität im Vergleich zu alleiniger Chirurgie. Es ist aber anzumerken, dass viele Studien nicht multizentrisch angelegt waren und nur die 30-Tage-Mortalität gemessen wurde. Insgesamt betrachtet sind die Daten zur neoadjuvanter Radiochemotherapie in der Metaanalyse besser als mit neoadjuvanter Chemotherapie, aber die Studienkollektive sind klein und heterogen, die Ergebnisse werden oft nicht nach Histologie separat berichtet, und teilweise ist die Dauer der Vorbehandlung auch sehr kurz.

### **Definitive RCT versus RCT plus Resektion**

Zwei große Phase-III-Studien (größtenteils Patienten mit Plattenepithelkarzinomen) untersuchten, inwiefern ein multimodales Vorgehen unter Einschluss der Chirurgie mit der definitiven Radiochemotherapie ohne Resektion verglichen werden kann. Beide Studien belegen, dass die lokale Kontrollrate durch die Resektion verbessert wird, das Gesamtüberleben durch die postoperative Mortalität allerdings beeinträchtigt wird. Vor allem für Patienten mit Ansprechen auf die initiale Behandlung stellt die definitive Radiochemotherapie eine gleichwertige Alternative zur Resektion dar.

### **Palliative Chemotherapie**

Das Ösophaguskarzinom ist ein mäßig chemosensitiver Tumor. Durch eine zytostatische Therapie ist ein lebensverlängernder Effekt beim metastasierten Ösophaguskarzinom nicht gesichert. In einem Cochrane-Review ergab sich kein Überlebensvorteil für die Chemotherapie gegenüber besten unterstützenden Maßnahmen.

Als Indikation für eine Chemotherapie werden die Symptomkontrolle und die Vermeidung von Komplikationen erachtet. Als Chemotherapie mit gutem Ansprechen gelten die Kombination aus 5-FU und Cisplatin, Taxane und Anthrazykline. Taxane können in der Zweitlinientherapie zum Einsatz kommen. Bei Adenokarzinomen orientiert sich die Therapie an der palliativen Chemotherapie des Magenkarzinoms.

### **Die zielgerichtete Therapie** steckt noch in den Kinderschuhen.

In mehreren Phase-II-Studien ergab sich unter der Kombination 5-FU, Cisplatin und Panitumumab ein gutes Ansprechen, sodass dieses Konzept nun im Rahmen einer Phase-III-Studie beim metastasierten Plattenepithelkarzinom untersucht wird (5-FU/Cisplatin versus 5-FU/Cisplatin plus Panitumumab).

Bereits jetzt können Adenokarzinome des gastroösophagealen Übergangs mit einer HER2-Überexpression in Anlehnung an die TOGA-Studie mit 5-FU/Cisplatin und Trastuzumab behandelt werden (siehe Kapitel Magenkarzinom, Seite XX).



*Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer*

*Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck*

# Chirurgie des Karzinoms am ösophagogastralen Übergang

VON PRIM. UNIV.-DOZ. DR. JOHANNES ZACHERL

In den letzten zwei bis drei Jahrzehnten hat sich in den meisten westlichen Ländern eine auffällige Häufigkeitskonzentration der Karzinome des Ösophagus und des Magens im Bereich des ösophagogastralen Übergangs herauskristallisiert: Beim Ösophaguskarzinom hat das Plattenepithelkarzinom, das in allen Bereichen der Speiseröhre auftreten kann, in dieser Periode Rückläufigkeit gezeigt, während das refluxassoziierte Adenokarzinom, das im distalen Ösophagusdrittel lokalisiert ist, in einigen industrialisierten Ländern deutlich an Häufigkeit zugenommen hat. Invers dazu zeigt das Magenkarzinom insgesamt sinkende Tendenz, wobei allerdings der Anteil kardiaher Tumore zugenommen hat.

Diese epidemiologischen Entwicklungen machen deutlich, warum das Adenokarzinom des ösophagogastralen Übergangs auch im klinischen Alltag zu einer bedeutenden Gruppe der gastrointestinalen Malignome geworden ist.

Aufgrund der Lokalisation in einer anatomisch und funktionell komplexen Region sind von einzelnen Zentren divergierende Konzepte aufgegriffen worden, die die Vergleichbarkeit von Ergebnissen nahezu unmöglich machte.

Der Notwendigkeit einer einheitlichen anatomischen Klassifikation ist in den 90er Jahren die Münchner Arbeitsgruppe um

Siewert nachgekommen: Demzufolge werden lokalisationsabhängig drei Gruppen von Adenokarzinomen des ösophagogastralen Übergangs (ÖGÜ) international unterschieden (siehe Abbildung): AEG Typ I (distales Ösophaguskarzinom), Typ II („echtes“ Kardiakarzinom) und Typ III (subkardiales Magenkarzinom).

## Stadiengerechte Therapie

Eingangspunkt ist festzuhalten, dass die Therapieentscheidung auf Basis der Empfehlung eines interdisziplinären Tumorboards erfolgen sollte. Die Arbeit im Tumorboard ist integrativer Bestandteil der interdisziplinären Kooperation und Kommunikation, schafft Struktur und Transparenz der Entscheidungen und Therapieempfehlungen. Außerdem hat das Tumorboard auch edukative Funktionen.

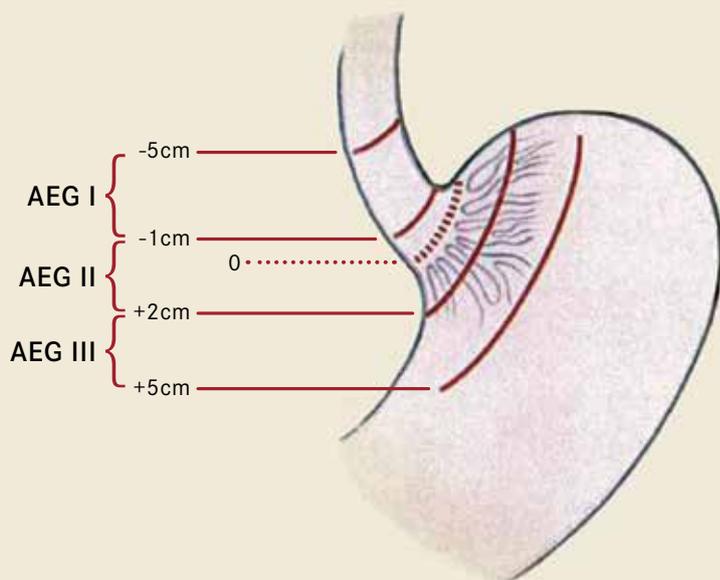
**Hochgradige Dysplasie und mukosales Frühkarzinom (<3cm)** sind in der Regel mittels endoskopischer Abtragungstechniken unter bestimmten Voraussetzungen (siehe Beitrag von Dr. Michael Häfner) ausreichend radikal behandelbar. Selten kann dies auch auf frühe Formen des Submukosakarzinoms zutreffen. In der Regel müssen Tumore, die die Submukosa oder tiefere Schichten infiltrieren, einer Ösophagus-/Magenresektion

mit Lymphadenektomie zugeführt werden, sofern es das individuelle OP-Risiko (Komorbiditäten) erlaubt.

**M0 (keine Fernmetastasen):** Liegt ein klinisches T2-Stadium (CT und/oder Endosonographie zeigen eine Infiltration der L. muscularis propria) vor, kann eine perioperative Chemotherapie erwogen werden; bei klinischem T3- oder T4-Stadium (Tumor infiltriert alle Wandschichten, ev. mit Infiltration benachbarter Strukturen) oder suspektiertem Befall regionaler Lymphknoten (N1–3) soll eine perioperative Chemotherapie oder neoadjuvante Radiochemotherapie erfolgen.

**M1 (Fernmetastasierung):** International gültigen Empfehlungen zufolge sollte die radikale Resektion (kurative Intention) im fernmetastasierten Stadium vermieden werden. Die chirurgische Resektion sollte nur erfolgen, wenn durch nicht resektive Maßnahmen keine Pallia-

## → Klassifikation der Adenokarzinome des ösophagogastralen Übergangs nach Siewert und Stein



AEG=Adenocarcinoma of the EsophagoGastric junction

Die Lokalisierung des Tumorzentrums bestimmt die Zuordnung.

## → TUMORE DES OBEREN VERDAUUNGSTRAKTS

tion (z.B. rezidivierende Blutung, Perforation) erreichbar ist. Bei lokal fortgeschrittenen Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs mit Kontakt zum Peritoneum ist zum Ausschluss einer peritonealen Aussaat (Carcinosis peritonei) in der Regel vor neoadjuvanter Therapie eine diagnostische Laparoskopie erforderlich, um festzustellen, ob eine Kuration möglich ist. Bei eingeschränkter Karzinose (niedriger Peritonealkarzinose-Index) kann im Rahmen von Studien die Gastrektomie inklusive Peritonektomie im Sinn der zytoreduktiven Chirurgie mit hyperthermer intraperitonealer Chemotherapie (HIPEC) kombiniert werden.

### Chirurgische Strategie

Primäres Therapieziel bei kurativer Intention ist die histologisch komplette Resektion (oral, aboral und zirkumferentiell) und En-bloc-Lymphadenektomie der regionären Lymphknoten. Beim Adenokarzinom des ÖGÜ sind bei der Operationsplanung die anatomisch ungünstige Zugänglichkeit, das Organresektionsausmaß, die Lymphabflusswege und die Rekonstruktionsmöglichkeiten zu berücksichtigen.

**Beim Typ I, dem distalen Ösophaguskarzinom (Barrettkarzinom),** wird in der Regel eine abdominothorakale Ösophagusresektion nach Ivor Lewis durchgeführt. Dabei werden die mediastinalen Lymphknoten und die Lymphknotenstationen des Oberbauches (Kompartiment I und II) mit den distalen zwei Drittel des Ösophagus, die Kardia und die proximalen zwei Drittel der kleinen Magenkurvatur reseziert. Die Rekonstruktion erfolgt mit dem zu einem Schlauch umgeformten Magen, sofern dieser dazu geeignet und der Magen nicht zu weit durch den Tumor infiltriert ist. Der Magenschlauch wird in den Thorax hinaufgezogen und mit dem Ösophagusstumpf im oberen Mediastinum (oberhalb der Kreuzungsstelle der V. azygos mit der Trachea) anastomosiert.

Alternativ dazu steht die abdominozervikale Ösophagusresektion nach Orringer ohne Thorakotomie – also transmediastinal – zur Verfügung. Dabei erfolgt die Ösophagogastrostomie im Hals. Allerdings ist die onkologisch zu fordernde thorakale Lymphadenektomie damit nicht möglich; die Methode kommt daher nur in Ausnahmefällen infrage.

**Beim sogenannten echten Kardiakarzinom (Typ II)** ist beim Großteil der Patienten eine transhiatal erweiterte Gastrektomie (Magen und distales Ösophagussegment) ausreichend; dabei erfolgt eine Lymphadenektomie im Oberbauch (Kompartiment I und II; entspricht der sogenannten D2-Lymphadenektomie) und im hinteren unteren Mediastinum; die Rekonstruktion erfolgt mit einer Jejunum-Schlinge (Y-Roux

Ösophagojejunostomie). Kann damit am Ösophagus keine Resektion im Gesunden erreicht werden (intraoperativer Schnellschnitt!), ist in manchen Fällen die Ösophagogastrektomie indiziert. In diesem Fall wird der Ösophagus mit einem gestielten Koloninterponat ersetzt und in eine Y-Roux-Schlinge eingeleitet.

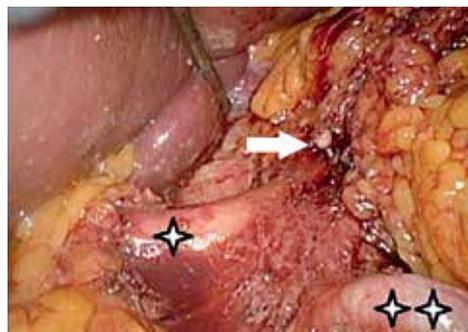
**Das subkardiale Magenkarzinom (Typ III)** ist im resektablen Stadium fast immer durch Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie gegebenenfalls mit transhiataler Erweiterung chirurgisch radikal behandelbar.

### Umfassendes perioperatives Konzept

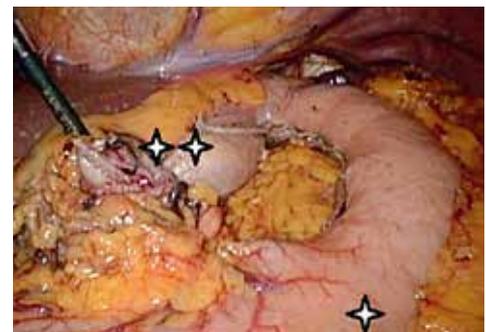
Obwohl sich das Risiko dieser Operation in den vergangenen Dekaden in Zentren deutlich verringert hat, zählen Resektionen des Ösophagus und des ösophagogastralen Übergangs weiterhin zu den komplikationsträchtigen Eingriffen. Dies ist einerseits durch die anatomischen Gegebenheiten und des daher vergleichsweise aufwändigen operativen Zuganges und andererseits durch die Tatsache bedingt, dass Patienten mit Ösophaguskarzinom zumeist unter beträchtlichen Begleiterkrankungen leiden (v.a. pulmonale, kardiovaskuläre, hepatale und metabolische Komorbidität, Gewichtsverlust, schlechter Ernährungszustand). Die häufigsten Komplikationen betreffen die Atmungsorgane (Pneumonie, ARDS, respiratorische Insuffizienz). Bei den sogenannten chirurgischen Komplikationen steht die Anastomoseninsuffizienz im Vordergrund.

Aus diesen Gründen sollten Tumore des ösophagogastralen Übergangs nur an spezialisierten Zentren reseziert werden, die solche Operationen regelmäßig durchführen. In Österreich wurde erstmals in Form der Leistungsmatrix des Österr. Strukturgesundheitsplans 2012 festgehalten, dass Ösophagusresektionen nur in Abteilungen abgerechnet werden können, die eine jährliche Mindestmenge an derartigen Operationen aufweisen.

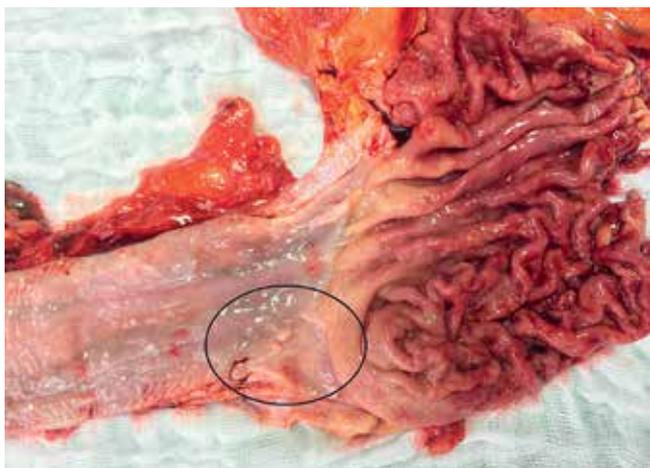
Das perioperative Komplikationsmanagement hat bei derartigen Eingriffen eine sehr hohe Bedeutung. Erfahrene Zentren sind dadurch gekennzeichnet, nicht etwa weniger schwere Komplikationen aufzuweisen, als viel eher dadurch, die auftretenden Komplikationen rascher in den Griff zu bekommen.



Laparoskopische Lymphadenektomie. Dargestellt sind die A. hep. communis und die A. lienalis. Das Lymphfettgewebe ist nach rechts (bildseitig) geklappt, die A. gastrica sinistra soeben mit Clips versorgt und durchtrennt.



Intrathorakale Anastomosierung. Der orthotop hochgezogenen Magenschlauch (Sternchen) ist mit dem Ösophagusstumpf hochintrathorakal anastomosiert; der thorakale Restösophagus und die Anastomose sind mit einem Omentumflap zirkulär gedeckt.



OP-Präparat eines Adenokarzinoms (AEG I) nach subtotaler Resektion auf neoadjuvante Chemotherapie. Minimaler Tumorrest am distalen Ösophagus (Kreis)

**ERAS** bedeutet „**enhanced recovery after surgery**“ und beinhaltet eine Reihe von Maßnahmen, die den Verlauf der Operation günstig beeinflussen. Dazu zählen die Identifikation und Optimierung bestehender Begleiterkrankungen inklusive eines perioperativen Ernährungskonzeptes, ein abgestimmtes perioperatives Flüssigkeitsmanagement, eine effektive Schmerztherapie unter Einsatz regionaler Anästhesieverfahren, eine spezielle Narkoseführung, die sofortige postoperative Extubation, blutsparende Präparationstechnik, möglichstes Vermeiden bzw. Reduzieren von Drainagen, Sonden und Kathetern, die Frühmobilisierung und Atemgymnastik, ein physiotherapeutisches Programm und die Reduktion des Zugangstraumas mittels minimalinvasiver, sprich: endoskopischer OP-Technik. Die Zeit, die durch präoperative Therapien zu gewinnen ist, wird zur Vorbereitung des Patienten genutzt.

### Vorteile der minimalinvasiven Ösophagusresektion

Ähnlich wie bei anderen endoskopischen Eingriffen (diverse laparoskopische und thorakoskopische Operationen) konnte auch für die Ösophagusresektion gezeigt werden, dass die Erholungs- und Rehabilitationsphasen nach der Operation verkürzt werden können. Hinzu kommt, dass nach endoskopischer Ösophagusresektion insbesondere pulmonale Komplikationen seltener auftreten. Dies wurde rezent eindrucksvoll anhand der Ergebnisse einer randomisierten Ösophagusresektionsstudie nachgewiesen: In den ersten zwei postoperativen Wochen nach minimalinvasiven Resektionen waren pulmonale Infektionen nur bei neun Prozent der Patienten zu beobachten, nach offener OP-Technik hingegen bei 29 Prozent. Eine ähnliche Reduktion ist auch in der eigenen Serie von über 115 minimalinvasiv operierten Patienten festzustellen. Ein weiterer wichtiger Vorteil ist der geringere Blutverlust im Vergleich mit der offenen Operationstechnik. Dies ist umso mehr von Bedeutung, als mittlerweile bekannt ist, dass die Prognose maligner Erkrankungen nach kurativer Operation unter anderem auch vom Auftreten schwerer Komplikationen und im

Speziellen von der Notwendigkeit der Fremdblutgabe negativ beeinflusst wird. In der eigenen Serie war perioperativ nahezu ausschließlich nur in solchen Fällen Fremdblutgabe notwendig, in denen bereits präoperativ eine relevante Anämie bestand.

Die onkologische Qualität (gemessen an der Anzahl entfernter Lymphknoten, an der Rate an radikalen – also R0-Resektionen sowie am Langzeitüberleben) ist bei der minimalinvasiven OP-Technik gewährleistet.

Im Sinne der Limitierung des Zugangstraumas ist mit der Laparoskopie auch seltener mit Langzeitfolgen zu rechnen als nach einer Laparotomie. Während Narbenbrüche, Asymmetrien der Bauchdecke und adhäsionsbedingte abdominelle Beschwerden bis hin zum Bridenileus insgesamt nach offenen Bauchoperationen gehäuft auftreten, ist diese Langzeitmorbidität nach laparoskopischen Operationen nur selten zu beobachten.

Diese Operationsmethode ist bei Koloninterposition oder bei transhiatal erweiterter Gastrektomie technisch zu aufwändig und nicht sinnvoll anwendbar.

### Prognose

Die Heilungschancen sind von mehreren Parametern wie Komplexität der Operation, Anzahl entfernter und befallener Lymphknoten, Tumorstadium, Ansprechen auf die präoperative Therapie und vom perioperativen Verlauf abhängig. In Frühstadien ist die Lebenserwartung nahezu altersentsprechend. Bei nodalnegativen fortgeschrittenen Stadien ist nach perioperativer Therapie und Radikaloperation in etwa 60 bis 65 Prozent, bei nodalpositiven Tumoren in 20 bis 35 Prozent ein Langzeitüberleben zu erwarten.

### Zusammenfassung

Beim potenziell kurativ resektablen Adenokarzinom des ösophago-gastralen Übergangs ist die radikale Resektion mit En-bloc-Lymphadenektomie die Hauptsäule der Therapie. Die chirurgische OP-Strategie richtet sich primär nach der Lokalisation des Tumorzentrums und nach der Tumorausdehnung. Stadienabhängig wird in der Regel eine prä- oder perioperative Therapie in Form einer Polychemotherapie oder Radiochemotherapie durchgeführt. Die Therapieempfehlung sollte interdisziplinär im Tumorboard erarbeitet und das Ergebnis anschließend nach der Therapie auch im Tumorboard reflektiert und diskutiert werden. Die Resektion ist ein hochkomplexer Prozess und muss daher in ein interdisziplinäres und interprofessionelles perioperatives Konzept eingebettet sein. Die Empfehlung der Therapie in einem spezialisierten Zentrum wird durch die Ergebnisse internationaler Untersuchungen verdeutlicht; in Österreich ist die Ösophagusresektion im ÖSG geregelt und setzt eine Jahresmindestmenge fest.



Prim. Univ.-Doz. Dr. Johannes Zacherl  
Zentrum für Speiseröhren- und Magen Chirurgie der  
Vinzenz Gruppe Wien, Herz-Jesu-Krankenhaus (noch bis  
Ende 2014) und St. Josef Krankenhaus Wien

# Das Magenkarzinom aus Sicht der chirurgischen Onkologie

VON PRIV.-DOZ. DR. CHARLOTTE RABL UND PRIM. UNIV.-PROF. DR. DIETMAR ÖFNER-VELANO, MAS, MSC, F.A.C.S

Das Magenkarzinom ist bei Männern die fünfhäufigste und bei Frauen die sechsthäufigste bösartige Erkrankung weltweit. In Österreich hat die Inzidenz des distalen Magenkarzinoms über die letzten Jahre dramatisch abgenommen, mit aktuell 7,8 Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner pro Jahr, das entspricht 1.296 Neuerkrankungen pro Jahr (Statistik Austria, siehe auch Seite III). Zusammen mit dem Karzinom des ösophago-gastralen Übergangs gehört das Magenkarzinom weltweit zu den häufigsten tumorbedingten Todesursachen. In Österreich starben im Jahr 2011 906 Patienten an einem Magenkarzinom.

Die Prognose des Magenkarzinoms (aller Stadien) ist auch heutzutage mit einer Fünf-Jahres-Überlebensrate um die 28 Prozent immer noch ungünstig. Eine Ursache dafür ist die häufig sehr späte Diagnosestellung, da die Mehrzahl der Patienten mit einem Magenkarzinom lange Zeit asymptomatisch sind. Zudem besteht trotz radikaler kurativer Resektion bereits in frühen Tumorstadien ein hohes Risiko für ein Lokalrezidiv, eine lymphogene oder Fernmetastasierung. Zur Verbesserung der Prognose haben sich über die letzten Jahre zunehmend interdisziplinäre Therapiekonzepte mit Einbeziehung aller versorgenden Disziplinen über ein Tumorboard in einem Tumorzentrum entwickelt, um die bestmögliche individualisierte Therapie zu ermöglichen. So hat sich die Sterblichkeit von 81 Prozent in den 80er Jahren des letzten Jahrhunderts auf rezente 70 Prozent im Jahr 2011 senken lassen.

## Präoperatives Tumor-Staging (TNM-Klassifikation)

Der erste Schritt für die Therapieplanung ist das korrekte Tumorstaging. Die **Ösophagogastrroduodenoskopie** ist häufig die erste Untersuchung, die in vielen Fällen bereits im niedergelassenen Bereich durchgeführt wurde. Ein suspekter Schleimhautbefund sollte in jedem Fall biopsiert werden. Dasselbe gilt übrigens für das perforierte Magenulkus, das im Rahmen einer Übernähung exzidiert werden sollte. Eine **Computertomographie (CT)** des Thorax, Abdomens und Beckens erfolgt hauptsächlich zum Ausschluss einer Fernme-

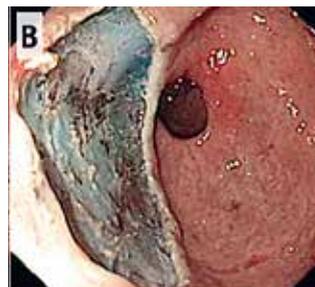
tastasierung (M-Stadium). Für die Beurteilung der Eindringtiefe des Tumors in die Magenwand (T-Stadium) und die verlässliche Bestimmung des Lymphknotenstatus (N-Stadium) ist diese Untersuchung nur bedingt brauchbar. Der klinische Wert der **Endosonographie** im Rahmen des Tumorstagings beim Magenkarzinom wird derzeit zwar noch kontroversiell diskutiert, eindeutig ist aber, dass die Vorhersage des klinischen T-Stadiums stark vom Untersucher abhängig ist. Bei Vorliegen dieser Expertise ist allerdings die Endosonographie unerlässlich in der Auswahl jener Patienten, die von einer multimodalen Therapie profitieren. Eine **18F-Fluorodesoxyglukose-PET/CT** wird nicht generell empfohlen, da mehr als die Hälfte der diffusen Magenkarzinome für den Tracer FDG nicht empfänglich sind. Eine Staging-Laparoskopie kann zum Ausschluss einer suspeziierten Peritonealkarzinose hilfreich sein. Solange sich beim Vorliegen einer Peritonealkarzinose die Art der palliativen nicht von einer neoadjuvanten Chemotherapie unterscheidet, ist es sinnvoll, die Laparoskopie erst zum geplanten Operationszeitpunkt einer potenziellen Resektion durchzuführen.

## Therapieplanung/Therapie

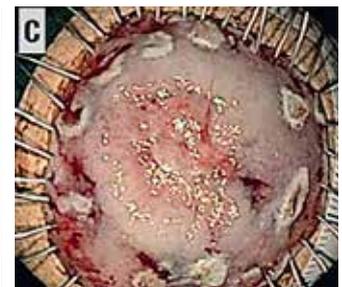
**Mukosales Magenfrühkarzinom (u/cT1a).** Magenfrühkarzinome vom Mukosatyp mit guter (G1) oder mittlerer (G2) Differenzierung können mittels endoskopischer Mukosaresektion (EMR), respektive bei breitflächigeren Läsionen zur Vermeidung der fraktionierten Abtragung (Piecemeal-Technik) auch mit der technisch anspruchsvolleren Submukosadisektion (ESD) abgetragen werden. Bei diesem sehr frühen Tumorstadium liegt die Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung unter fünf Prozent. Neben der Expertise in der endoskopischen Ultraschalluntersuchung und der endoskopischen Technik der



Auf die Mukosa beschränktes Magenfrühkarzinom, das mittels Unterspritzung angehoben ist (positives lifting-sign).



Situs nach endoskopischer Submukosadisektion (ESD). Die Muscularis propria ist sichtbar. Keine Perforation.



Die bei der ESD gesetzten Markierungszeichen sind am orientiert aufgespannten Präparat noch gut zu erkennen.



**A** Intraoperativer Situs bei Gastrektomie mit D2-Lymphadenektomie (LA) und Durchtrennung des Duodenum postpylorisch



**B** Situs nach Gastrektomie und D2-LA. Platzierte und eingenähte Andruckplatte für die Stapleranastomose



**C** Anlage der Ösophagojejunostomie mit einer ausgeschalteten Jejunumschlinge nach Roux-Y mittels Zirkular-Stapler

Abtragung – eine En-bloc-Resektion zur histologischen Beurteilung der lateralen und basalen Ränder wird gefordert (siehe Abbildung) – sind Kenntnisse in der Indikationsstellung, die am besten gemeinsam mit onkologischen ChirurgInnen gestellt werden, von immenser Bedeutung. In Japan wird in der Zwischenzeit eine Ausweitung der Kriterien zur endoskopischen Abtragung diskutiert, die bei uns nur bei Hochrisikopatienten in Bezug auf die postoperative Morbidität und Mortalität umgesetzt werden.

**Lokal fortgeschrittenes Magenkarzinom ( $\geq$  u/cT1b).** Ein Magenkarzinom ab einem Tumorstadium uT1b (Infiltration der Submukosa) wird mit einer chirurgischen Resektion und adäquater Lymphadenektomie behandelt, da ab diesem Stadium das Risiko einer Lymphknotenmetastasierung stark ansteigt ( $\geq$ 20 Prozent).

Lokal fortgeschrittene Tumorstadien profitieren von einer multimodalen Therapie. Die Strategien einer multimodalen Behandlung variieren weltweit stark. In den USA ist eine adjuvante Radiochemotherapie Standard (SWOG-Protokoll: 45 Gray/5-Fluorouracil/Leucovorin). In Europa wird seit der MAGIC-Studie (ECF: Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil – häufiger wird in Österreich das äquivalente EOX-Schema [Oxaliplatin statt Cisplatin] eingesetzt) eine perioperative Chemotherapie durchgeführt und in Japan eine adjuvante Chemotherapie (Fluoropyrimidin S-1).

In Europa ist die perioperative Chemotherapie als Therapiestandard für lokal fortgeschrittene Magenkarzinome (u/cT3/T4) oder bei bildgebenden Zeichen einer Lymphknotenmetastasierung (u/cN+) mit einem Evidenzlevel 1 eingeführt worden. Kontroversiell diskutiert wird derzeit das Stadium u/cT2 ohne Hinweis auf einen Lymphknotenbefall. In diesem Fall gibt es laut den derzeit gültigen Leitlinien nur eine „Kann-Empfehlung“, da ein möglicher positiver Einfluss derzeit nicht eindeutig beurteilt werden kann. Wichtig ist es daher, dass diese Patienten in einer interdisziplinären Tumorboard-Besprechung diskutiert werden. An unserer Klinik haben wir uns im Konsens für eine perioperative Chemotherapie auch bei dieser Patientengruppe entschieden. Patienten mit einer Fernmetastasierung sollten nur bei Vorliegen einer klinisch relevanten Symptomatik (Stenose oder Blutung) einer chirurgischen Resektion bei laufender palliativer Chemotherapie unterzogen werden. Ein innovatives, aber noch experimentelles Vorgehen stellt die chirurgische Resektion nach

langem klinischem Verlauf und deutlichem Response auf eine primär palliativ ausgerichtete Chemotherapie dar, wenn Ausichten auf eine komplette Resektion (R0) bestehen.

### Chirurgische Resektion

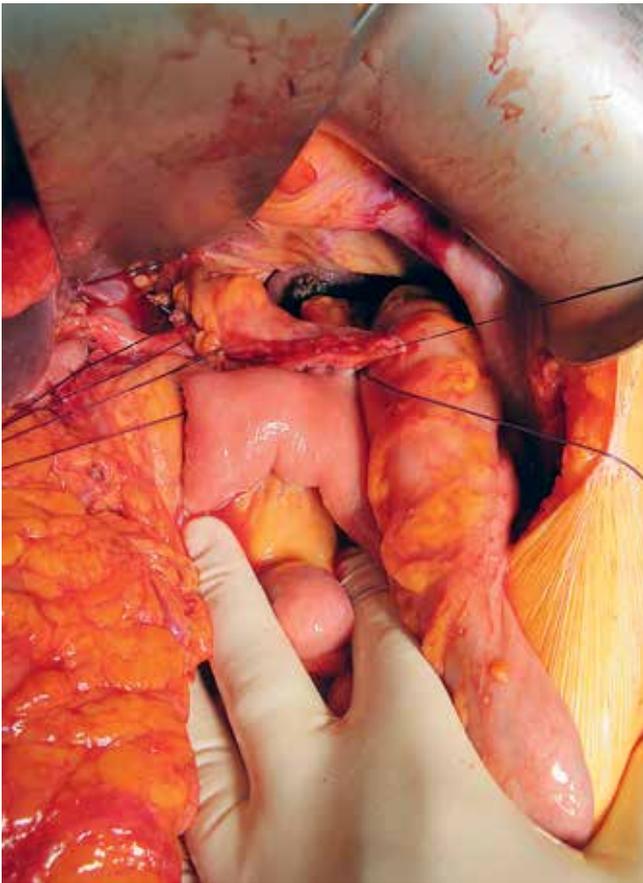
Die chirurgische Resektion ist die einzige Möglichkeit der kurativen Behandlung des Magenkarzinoms. Das Tumorstadium, Tumorwachstum und die Tumorlokalisation sind Hauptfaktoren, die das Ausmaß der chirurgischen Resektion und Lymphadenektomie beim Magenkarzinom bestimmen. Die T-Kategorie ist stark mit der Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung assoziiert (siehe Tabelle). Das Ausmaß der Resektion hängt hauptsächlich von der Tumorlokalisation ab. Gefordert ist eine makro- und mikroskopisch vollständige Entfernung des Primärtumors (R0-Resektion) in allen Resektionsebenen (oral, aboral, in der Zirkumferenz) sowie eine adäquate, systematische Lymphknotendisektion (D2-Lymphadenektomie). Die R0-Resektion ist ein wesentlicher, unabhängiger prognostischer Faktor beim Magenkarzinom.

**Gastrektomie.** Tumore, die im mittleren Drittel des Magens lokalisiert sind, werden generell mittels Gastrektomie (komplette Magenentfernung) behandelt (siehe Abbildung). Bei Tumoren des proximalen Magendrittels ist eine transhiatal erweiterte Gastrektomie Standard, um den geforderten Sicherheitsabstand einzuhalten. Kontroversiell diskutiert wird das Resektionsausmaß bei den Tumoren des ösophagogastralen Übergangs (AEG II und III), die seit der letzten TNM-Klassifikation (7. Auflage, 2009) jedoch als Ösophaguskarzinome klassifiziert werden. Demzufolge wird eine rechts abdomino-thorakale Ösophagusresektion (Ivor-Lewis) beim AEG II und III diskutiert, um einen

### → T-Kategorie und Wahrscheinlichkeit einer Lymphknotenmetastasierung

pT-Kategorie	Lymphknotenmetastasierung
pT1a	<5 Prozent
pT1b	20 Prozent
pT2	40 Prozent
pT3	70 Prozent
pT4	90 Prozent

Quelle: Ott K. et al., Langenbecks Arch Surg 2011; 396: 743-758



Subtotale Magenteilresektion, D2-Lymphadenektomie und Rekonstruktion mittels ausgeschalteter Jejunumschlinge nach Roux-Y, händisch genähte Gastrojejunostomie

ausreichenden Sicherheitsabstand und eine verbesserte radikale mediastinale Lymphknotendisektion zu gewährleisten. Randomisierte Studien, die eine transhiatal erweiterte Gastrektomie mit einer rechts abdomino-thorakalen Ösophagusresektion beim AEG II oder III vergleichen, existieren derzeit jedoch nicht. Ebenso besteht kein empfohlener Standard bezüglich der Rekonstruktion nach Gastrektomie. Weltweit am häufigsten erfolgt die Rekonstruktion mittels ausgeschalteter Jejunumschlinge nach Roux-Y mit oder ohne Pouch-Bildung. Die Bildung eines Pouches hat allerdings nicht zu den erwarteten länger anhaltenden Verbesserungen in der Lebensqualität geführt.

**Subtotale Magenteilresektion.** Beim Karzinom im unteren Drittel des Magens ist die Therapie der Wahl eine subtotale Magenteilresektion. Die Rekonstruktion erfolgt in der Regel durch eine ausgeschaltete Jejunumschlinge nach Roux-Y (siehe Abbildung). In den S3-Leitlinien wird immer noch zwischen diffusum und intestinales Karzinom nach Laurén unterschieden, wobei damit nur beim intestinalen Typ eine subtotale Resektion bei Sitz im mittleren Drittel mit einem freien Resektionsrand von 4 bis 5cm (entsprechend 2 bis 3cm am frischen Präparat ohne Zug und Spannung) möglich ist. Der subtotalen Magenteilresektion wird ein geringerer Gewichtsverlust mit besserer Lebensqualität vor allem in der frühen postoperativen Phase zugeschrieben.

**Lymphadenektomie.** Das Ausmaß der Lymphadenektomie wurde über die letzten Jahrzehnte ausgiebig und kontrovers diskutiert. Derzeit ist im Rahmen einer Gastrektomie/subtotalen Magenteilresektion aufgrund eines Magenkarzinoms die D2-Lymphadenektomie in Europa nach anfänglichen gegenteiligen Meinungen, die revidiert wurden, und in Japan als Standard akzeptiert und gefordert. Bei einer D2-Lymphadenektomie werden die den Magen drainierenden regionären Lymphknoten entfernt, wobei die Wahrscheinlichkeit des Befalls einer Lymphknotengruppe neben dem T-Stadium auch von der Lokalisation des Tumors im Magen abhängt. Diesbezüglich kann das Maruyama-Computerprogramm die Lokalisation von Lymphknotenmetastasen mit einer hohen Genauigkeit vorhersagen. Studien haben einen Prognosevorteil für die systematische D2-Lymphadenektomie bei niedriger Morbidität und Letalität ergeben.

Eine Erweiterung der D2-Lymphadenektomie auf weiter entfernte, paraaortale Lymphknoten (sogenannte D3-Lymphadenektomie) gilt nach einer Studie aus Japan als obsolet. Eine gleichzeitige, routinemäßig durchgeführte Splenektomie und/oder Pankreaslinksresektion (außer bei Sitz des Tumors an der großen Kurvatur) sollte vermieden werden, da sich dadurch Morbidität und Letalität erhöhen. Studien haben die kombinierte Splenektomie und Pankreaslinksresektion sogar als negativen Prognosefaktor objektiviert.

**Minimalinvasive Operationsverfahren.** Der Stellenwert der onkologischen, laparoskopischen Gastrektomie/subtotalen Magenteilresektion mit D2-Lymphadenektomie ist derzeit noch Gegenstand von Untersuchungen. Vor allem die onkologische Sicherheit ist noch nicht gänzlich geklärt. Erste Studien, vor allem aus dem asiatischen Raum, zeigen, dass minimalinvasive Operationsverfahren bei entsprechender Expertise den onkologischen Anforderungen gerecht werden können. In den aktuellen Leitlinien wird die laparoskopische Resektion derzeit jedoch nicht generell empfohlen.

#### Literatur

1. Ott K et al., *Langenbecks Arch Surg* 2011; 396:743-758
2. S3-Leitlinie ‚Magenkarzinom‘-Diagnostik und Therapie; *Z Gastroenterol* 2011; 49: 461-531
3. Cunningham D et al., *N Engl J Med* 2006; 355(1): 11-20
4. Macdonald JS et al., *N Engl J Med* 2001; 345(10): 725-30
5. Sakuramoto S et al., *N Engl J Med* 2007; 357(18): 1810-20



Priv.-Doz. Dr. Charlotte Rabl



Prim. Univ.-Prof. Dr. Dietmar Öfner-Velano, MAS, MSc, F.A.C.S.

Universitätsklinik für Chirurgie der Paracelsus Medizinischen Privatuniversität Salzburg

# Chemotherapie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms

VON OA PD DR. HOLGER RUMPOLD

Der Großteil der Patienten mit einem Magenkarzinom präsentiert sich zum Zeitpunkt der Diagnose mit einer disseminierten oder nicht operablen Erkrankung, was den Stellenwert der medikamentösen Tumortherapie, gestützt durch symptomorientierte Interventionen, definiert. Ziel ist die Überlebensverlängerung und die Erhaltung von Lebensqualität. Vor allem Letzterer kommt eine wesentliche Bedeutung zu, nachdem die Überlebensrate bei Nichtbehandlung lediglich bei etwa drei Monaten liegt (Murad et al., *Cancer* 1993; Pyrhonen et al., *Br J Cancer* 1995), was der Aggressivität der Erkrankung Ausdruck verleiht. Durch entsprechende Systemtherapien kann das Überleben verlängert werden, wobei Kombinationstherapien effektiver sind als Monotherapien (Wagner et al., *Cochrane Database Syst Rev* 2010).

## Erstlinientherapie

Ein generell akzeptiertes internationales Standardvorgehen ist für die Erstlinientherapie nicht dokumentiert. Allerdings sind **Platin/Fluoropyrimidin-Doubletten** (Kang et al., *JCO* 2010) **mit oder ohne Epirubicin** (Cunningham et al., *NEJM* 2008) **oder in Kombination mit Docetaxel** (Tebutt et al, *Brit J Cancer* 2010 und Van Cutsem et al., *JCO* 2006) gebräuchlich.

Vor allem der ältere Patient ist aufgrund von möglichen Komorbiditäten, eingeschränkten organischen und/oder psychischen Reserven eine Herausforderung. Daten für diese, für die Praxis wohl relevanteste Gruppe, sind allerdings nur spärlich zu finden. Gute Hinweise für ein sinnvolles Vorgehen in dieser Patientengruppe sind Ergebnissen einer deutschen Studiengruppe zu entnehmen. So zeigte sich die Kombination mit 5-Fluorouracil und Oxaliplatin (FLO) in Hinblick auf Überlebensverlängerung einer Kombination mit Cisplatin (FLP) überlegen (Al-Batran et al., *JCO* 2008).

Die darauf folgende untersuchte Kombination mit Docetaxel (FLOT) hingegen zeigte ein besseres Ansprechen und progressionsfreies Überleben in Patienten von 65 bis 70 Jahren bei allerdings erhöhter Toxizität und Einschränkung der Lebensqualität (Al-Batran et al., *Eur J Cancer* 2013).

Aber auch trotz optimaler Kombination dieser klassischen Substanzen und entsprechender Patientenselektion geht das Überleben in den entsprechenden Studien nicht über zwölf Monate hinaus. Ein längeres Überleben zeigt sich in Studien mit asiatischer – meist japanischer – Population. Dies ist wohl auf eine andere Biologie der Erkrankung zurückzuführen, auch in Hinblick auf die Möglichkeit der Beeinflussung durch Therapie.

Dies zeigt sich in mehreren Studien und muss bei Überlegungen zur Systemtherapie beim Magenkarzinom berücksichtigt werden.

## Zweitlinientherapie

Bis vor wenigen Jahren gab es zudem für eine effektive Zweitlinientherapie wenig überzeugende Evidenz. Rezente Studien hingegen zeigen, dass Patienten, die mit einer Platin-Fluoropyrimidin-Kombination vorbehandelt wurden, in der Zweitlinie von einer **Monotherapie mit Irinotecan oder Docetaxel** profitieren können (Kang et al., *JCO* 2012; Thuss-Patience et al., *Br J Cancer* 2011) und aktuell sicherlich als Standardtherapie in dieser Krankheitssituation bezeichnet werden kann.

## Drittlinientherapie

Die Drittlinientherapie ist meist aufgrund der klinischen Verschlechterung nicht mehr durchführbar und deshalb individualisiert durchzuführen.

## Fazit

Aus dem Gesagten ist die Festlegung eines Standards für palliative Systemtherapien für manche Indikationen durchaus möglich. Voraussetzung ist immer das Fehlen von Kontraindikationen und die Miteinbeziehung der persönlichen Situation des Patienten im Sinne eines biopsychosozialen Modelles von Erkrankung. Unter dieser Berücksichtigung ist für HER2-neu-positive Patienten die Kombination von Platin/5FU und Trastuzumab mit Trastuzumab-Erhaltung als Standard zu betrachten (siehe Flussdiagramm beim nächsten Artikel).

Für HER2-neu-negative Patienten stehen die Kombinationen aus Platin/5-FU mit oder ohne Epirubicin oder Docetaxel zur Verfügung. Für ältere Patienten stehen mit der Kombination von Oxaliplatin und 5-FU (FLO) oder mit Docetaxel (FLOT) für fitte ältere Patienten zur Verfügung. In der Zweitlinie steht zukünftig wohl Paclitaxel in Kombination mit Ramucirumab an erster Stelle. Bei Kontraindikationen für Ramucirumab ist die Monotherapie mit Irinotecan oder Docetaxel, abhängig von der Vortherapie, Standard.



OA PD Dr. Holger Rumpold

Zentrum für Tumorerkrankungen, Krankenhaus der Barmherzigen Schwestern Linz

# Targeted Therapy beim Magenkarzinom

VON PRIM. UNIV.-PROF. DR. EWALD WÖLL

Das Magenkarzinom stellt weltweit nach wie vor die Erkrankung des oberen Gastrointestinaltraktes mit der höchsten Inzidenz und Mortalität dar. In den westlichen Ländern ist die Inzidenz in den letzten Jahrzehnten jedoch stark rückläufig. Sie beträgt bei Männern derzeit zehn Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner, bei Frauen etwa fünf Neuerkrankungen pro 100.000 Einwohner und Jahr. Trotz dieser rückläufigen Tendenz ist, aufgrund des Fehlens von validen Vorsorgeprogrammen und der typischerweise späten Entdeckung des Magenkarzinoms, ein Großteil der Patienten (bis zu 70 Prozent) in einem lokal fortgeschrittenen oder inoperabel metastasiertem Stadium.

In dieser Situation stellt die palliative Chemotherapie die Therapie der Wahl dar, wobei in der Erstlinientherapie in der Regel zwei oder drei Zytostatika kombiniert werden. In der Zweitlinientherapie wird häufig eine Monotherapie eingesetzt. Palliative Chemotherapie verlängert dabei das Überleben und verbessert die Lebensqualität. Eine Intensivierung der Therapie mittels klassischer Zytostatika ist jedoch aufgrund der zu erwartenden Toxizität nicht praktikabel. Daher rückt wie auch bei anderen Tumorentitäten die zielgerichtete Therapie (Targeted Therapy) in den Mittelpunkt des Interesses. Dies besonders auch aufgrund der Tatsache, dass bei Magenkarzinom multiple genetisch unterschiedliche Tumorerkrankungen klassifiziert werden. Das bedeutet, dass das Magenkarzinom eine sehr heterogene Erkrankung ist und molekulare Typisierung in Zukunft einen wichtigeren Stellenwert einnimmt.

## Anti-EGFR1- und -EGFR2(HER2)-gerichtete Therapie

**Trastuzumab.** Am längsten etabliert ist die gegen den Wachstumsfaktor EGFR2 oder HER2 gerichtete Therapie mit Trastuzumab. Dieser bereits beim Brustkrebs etablierte monoklonale Antikörper richtet sich gegen den Wachstumsfaktorrezeptor HER2 und wird beim Magenkarzinom in Kombination mit einer Cisplatin und 5-FU basierten Chemotherapie eingesetzt. In der bahnbrechenden TOGA-Studie konnte gezeigt werden, dass der zusätzliche Einsatz von Trastuzumab zu klassischer Chemotherapie das mediane Gesamtüberleben von 11,8 auf 16 Monate verlängern kann. Dieser Lebenszeitgewinn von über vier Monaten ist nicht nur statistisch signifikant, sondern klinisch höchst relevant. Der Zusatz von Trastuzumab zur klassischen Chemotherapie verstärkt dabei die Nebenwirkungsrate nicht wesentlich. Entscheidend ist jedoch, dass diese Therapie nur bei HER2-überexprimierenden Magenkarzinomen wirksam ist. Die Überexpres-

sion wird in etwa 17 Prozent der Magenkarzinompatienten nachgewiesen. Für diese Patienten stellt die palliative Erstlinientherapie in Kombination mit Trastuzumab den Standard dar (siehe Flussdiagramm). Diese etablierte Therapie sollte bis zum Progress fortgesetzt werden, wobei die Chemotherapie in der Regel auf sechs Zyklen beschränkt ist und im Anschluss eine Trastuzumab-Monotherapie durchgeführt wird. Ob Trastuzumab über den Progress hinaus effektiv ist oder auch in einer perioperativen kurativen Situation einen Erfolg bringt, ist derzeit Gegenstand laufender Untersuchungen.

Diese Ergebnisse können auch durch unser österreichisches Gastric-5-Register bestätigt werden. Maßgeblich für die Wirksamkeit dieses Antikörpers ist jedoch eine qualitätsgesicherte histologische Aufarbeitung des pathologischen Präparates. Neue Ansätze verfolgen den Einsatz des bereits beim Mammakarzinom zugelassenen Chemotherapie-Antikörperkonjugats **T-DM1**. Es handelt sich dabei um eine an den Antikörper Trastuzumab verlinkte lokal wirksame Chemotherapie, die intravenös verabreicht wird. Ergebnisse einer großen laufenden Phase-III-Studie werden 2016 erwartet. Ebenfalls erfolversprechend ist die kombinierte Anwendung von Trastuzumab mit einem zweiten gegen EGFR-2 gerichteten Antikörper:

**Pertuzumab.** Diese Therapie ist ebenfalls beim HER2-positiven Mammakarzinom bereits etabliert. Eine große, auch in Österreich laufende Phase-III-Studie rekrutiert derzeit noch.

Im Gegensatz zu diesen Anti-HER2-gerichteten monoklonalen Antikörpern sind zwei Studien mit dem Tyrosinkinaseinhibitor Lapatinib, der, oral eingenommen, den HER2-Rezeptor an der intrazellulären Domäne inhibiert, bis dato nicht erfolgreich gewesen (TyTAN-, LOGiC-Studie). Auch die in anderen Tumorentitäten bestens untersuchten und wirksamen Strategien gegen EGFR-1 (Panitumumab und Cetuximab) sind beim Magenkarzinom nicht wirksam. Zwei große Phase-III-Studien zeigen hier negative Ergebnisse (REAL-3 und EXPAND).

## Anti-Neoangiogenese

Mehrere Strategien zur Inhibition des VEGF Rezeptors sind derzeit bei anderen Tumorentitäten etabliert. Der gegen den VEGFR gerichtete monoklonale Antikörper Bevacizumab wurde auch beim Magenkarzinom in Phase III untersucht. Auch wenn hier sekundäre Endpunkte positiv waren, zeigt der primäre Endpunkt keinen Vorteil für Bevacizumab, sodass dieser Ansatz derzeit nicht weiter verfolgt wird.

**Ramucirumab.** Zwei positive Studien stehen jedoch für die VEGFR-Inhibition durch den monoklonalen Antikörper Ramucirumab zur Verfügung. In der REGARD-Studie wurde in einer Zweitliniensituation der monoklonale Antikörper in der Monotherapie eingesetzt. Es zeigt sich eine signifikante Verbesserung des progressionsfreien und des Gesamtüberlebens. Die Nebenwirkungsraten dieses monoklonalen Antikörpers sind erfreulich gering, Hauptnebenwirkungen sind arterielle Hypertonie, Proteinurie und Wundheilungsstörungen. Mit Spannung erwartet wurden die heuer vorgestellten Ergebnisse der RAINBOW-Studie. In dieser Zweitlinienstudie wurde das Zytostatikum Paclitaxel plus/minus Ramucirumab untersucht. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen in allen Endpunkten einen Vorteil für die Kombination mit dem monoklonalen Antikörper. Das Gesamtüberleben konnte in der Zweitlinie im Median um 2,3 Monate verlängert werden. Auch im Ansprechen und im progressionsfreien Überleben zeigt sich eine Verbesserung. In den Lebensqualitätsdaten führt diese Therapie zu einer Verbesserung der meisten Symptomscores.

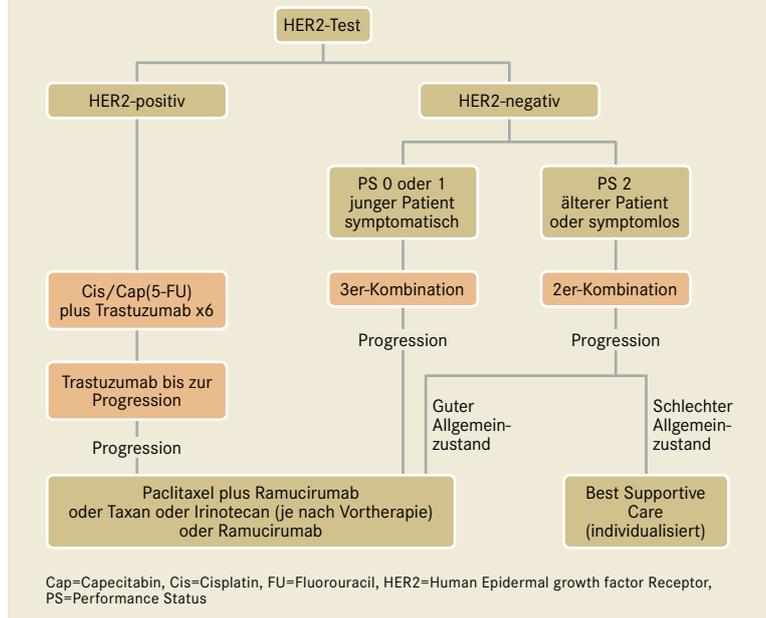
Der monoklonale Antikörper erhielt am 25. September 2014 eine positive Stellungnahme des Committee for Medicinal Products for Human Use, sodass mit einer Zulassung in Kürze gerechnet werden kann. Die Empfehlung wurde ausgesprochen für den Einsatz bei fortgeschrittenem Magenkarzinom bzw. bei einem Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs nach Platin- oder Fluorpyrimidin-hältiger Chemotherapie in Kombination mit Paclitaxel bzw. auch als Monotherapie bei Kontraindikationen für den Kombinationspartner (das abgebildete Flussdiagramm berücksichtigt diese bevorstehende Zulassung bereits).

**Apatinib.** Gegen VEGF gerichtete Tyrosinkinaseinhibitoren sind beim Magenkarzinom bisher nur marginal erfolgreich. Erste positive Daten in einer Letztliniensituation sind durch den Inhibitor der VEGFR-2-Tyrosinkinase Apatinib im asiatischen Kollektiv untersucht. In dieser Letztlinienstudie bleiben jedoch noch einige Fragen offen. Im Besonderen ist eine Wiederholung in einem kaukasischen Kollektiv zu fordern.

### MET-Inhibition

Der MET-Rezeptor wird durch den Wachstumsfaktor HGF (hepatocyte growth factor) aktiviert und stellt einen wesentlichen Treiber für die Proliferation, aber auch Metastasierung des Magenkarzinoms dar. Mehrere Strategien sind derzeit in Untersuchung zur direkten Inhibition des Rezeptors durch gegen den Rezeptor gerichtete Antikörper und durch monoklonale Antikörper gegen den Liganden des Rezeptors. Darüber hinaus sind auch Tyrosinkinaseinhibitoransätze in Untersuchung. Letztlich zeigen alle diese Daten noch keine Therapiereife. Von besonderem Interesse sind jedoch Studien, die zeigen, dass auch hier die Überexpression des MET-Rezeptors als positiver Prädiktor für diese zielgerichtete

### → Vorgehen bei inoperablem Magenkarzinom



Therapie fungieren könnte. Erste Ergebnisse aus Phase-III-Studien sind hier für die nächsten Jahre zu erwarten.

### Zusammenfassung

Auch beim Magenkarzinom ist die zielgerichtete Therapie derzeit Teil des Standardtherapieverfahrens. Entscheidend ist die frühere und qualitätsgesicherte Austestung auf HER2-Überexpression, da mit Trastuzumab ein hoch effektiver monoklonaler Antikörper zur Verfügung steht, der für HER2-überexprimierende Patienten mit lokal fortgeschrittener inoperabler oder metastasierter Erkrankung derzeit den Standard in der Erstlinientherapie setzt. Weitere Therapieverfahren der Targeted Therapies sind in der EU derzeit noch nicht zugelassen.

Mit großem Interesse werden jedoch die zwei Phase-III-Studien reflektiert, die in der Zweitliniensituation Ramucirumab in Kombination mit Paclitaxel untersuchen. Diese von der FDA bereits zugelassene Therapie steht in Europa derzeit lediglich als „named patient program“ zur Verfügung, mit einer Zulassung kann jedoch in Kürze gerechnet werden. Weitere gegen HER2 gerichtete Strategien sowie Tyrosinkinaseinhibitoransätze bei VEGF- und EGF-Rezeptoren aber auch gegen MET und mTOR gerichtete Ansätze sowie Immun-Checkpoint-Inhibitoren sind derzeit Gegenstand von laufenden Phase-III-Studien. Aufgrund der großen Heterogenität des Magenkarzinoms ist – ähnlich wie beim Mammakarzinom – eine Therapiestratifizierung abhängig von molekularbiologischen oder genetischen Parametern zu erwarten.



Prim. Univ.-Prof. Dr. Ewald Wöll  
Abteilung für Innere Medizin,  
St. Vinzenz Krankenhaus, Zams

# Multimodale Therapie des Magenkarzinoms

VON UNIV.-PROF. DR. WOLFGANG EISTERER

Aufgrund der derzeit vorhandenen therapeutischen Optionen ist eine interdisziplinäre Besprechung vor Beginn jeglicher therapeutischen Maßnahme zwingend notwendig. In den Stadien  $\geq c/uT2$  muss eine perioperative Chemotherapie geprüft werden. Es liegen derzeit die Ergebnisse von drei randomisierten Studien zur Behandlung des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms vor, die jeweils eine perioperative Chemotherapie gegenüber der alleinigen Resektion untersucht haben. Die untersuchten Chemotherapieschemata waren ECF (Epirubicin, Cisplatin, 5-Fluorouracil) und CF (Cisplatin und 5-Fluorouracil). Patienten unter Chemotherapie erzielten ein deutlich besseres Outcome gegenüber den nur chirurgisch behandelten Patienten. Das Fünf-Jahres-Überleben betrug in der britischen MAGIC-Studie 36 versus 23 Prozent. Eine zweite französische Studie bestätigte diese Ergebnisse: Hier lebten nach fünf Jahren noch 38 Prozent der Patienten mit einer Chemotherapie gegenüber 24 Prozent mit alleiniger Operation. Auch die dritte Studie (Medical Research Council) zeigte einen Vorteil ähnlichen Ausmaßes für die neoadjuvante Chemotherapie.

Die erstgenannten Studien zeigten, dass nach der Operation nur bei ca. der Hälfte der Patienten die geplante postoperative Chemotherapie auch tatsächlich durchgeführt werden kann. Im klinischen Alltag wird die postoperative Chemotherapie nur dann appliziert, wenn vier bis sechs Wochen nach der Operation ein guter Performance-Status (PS 0-1), kein aktueller Gewichtsverlust und eine abgeschlossene Wundheilung bestehen.

## Postoperative Chemotherapie

Grundsätzlich sind aufgrund der bisherigen Datenlage postoperative adjuvante Chemotherapiekonzepte bei Kaukasiern nicht als Standard anzusehen. Auch die Tatsache, dass eine postoperative Therapie bei weniger als 50 Prozent aller Patienten durchführbar ist, unterstreicht die Notwendigkeit des perioperativen Therapiekonzeptes.

## Adjuvante Radiochemotherapie

Zu dieser Fragestellung liegt eine randomisierte Studie aus Amerika vor. Eingeschlossen waren Patienten mit einem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs nach vollständiger Resektion des Primärtumors. Eine systematische Lymphknotenentfernung, wie sie aufgrund der besseren Behandlungsergebnisse in Europa und Japan Standard geworden ist, war nicht Bedingung für eine Studienteilnahme.

Die über 500 eingeschlossenen Patienten wurden nach der Tu-

moroperation entweder lediglich nachbeobachtet oder aber mit einer adjuvanten Radiochemotherapie behandelt. Die Chemotherapie wurde mit 5-Fluorouracil und Leukovorin durchgeführt, die perkutane Bestrahlung des Tumorbettes, der Resektionsränder sowie der regionären Lymphknoten wurde in 25 Fraktionen zu 1,8Gy (insgesamt 45Gy) appliziert. Der Unterschied zwischen beiden Patientengruppen bezüglich des Gesamt- und rezidivfreien Überlebens war erst nach etwa einem Jahr nachweisbar, dann aber deutlich und statistisch hochsignifikant. So waren nach drei Jahren 48 Prozent der Patienten nach Radiochemotherapie am Leben und ohne Krankheitsrezidiv, während dies nur bei 31 Prozent der ausschließlich operierten Patienten der Fall war.

Im Anschluss an die Publikation dieser klinischen Studie wurde diskutiert, ob möglicherweise nur diejenigen Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom einen Nutzen von einer adjuvanten Radiochemotherapie haben, die keine systematische Lymphadenektomie erhalten hatten – mit anderen Worten, ob die Radiochemotherapie lediglich eine suboptimale chirurgische Qualität kompensiert. Während die adjuvante Radiochemotherapie nach Publikation der Macdonald-Studie in den USA klinischer Standard geworden ist, konnte sich diese Behandlungsmodalität in Europa wegen der Infragestellung ihres Nutzens nach adäquat durchgeführter Operation und der nicht unerheblichen Toxizität nicht durchsetzen.

## Palliative Therapie

Patienten mit metastasierter Erkrankung in einem guten Allgemeinzustand sollten einer palliativen Chemotherapie zugeführt werden. Mehr dazu und zur gezielten Therapie siehe die Artikel auf den vorhergehenden Seiten.



Univ.-Prof. Dr. Wolfgang Eisterer

Universitätsklinik für Innere Medizin Innsbruck