

Operable gastroösophageale Adenokarzinome

Multimodale Therapiekonzepte im fortgeschrittenen Stadium

Hintergrund

In den vergangenen Jahren gehörte das gastroösophageale Karzinom zu den malignen Erkrankungen mit dem stärksten relativen Inzidenzanstieg (weltweit 1,47 Mio. Diagnosen – das sind 11,6% aller Karzinomdiagnosen; **Abb. 1**). Obwohl die radikale Chirurgie nach wie vor die einzige Chance auf ein Langzeitüberleben darstellt, bleibt das Rezidivrisiko trotz tumorfreier Resektion und ausgiebiger Lymphknotendissektion hoch, und die 5-Jahres-Überlebensraten im fortgeschrittenen Tumorstadium liegen meist unter 40%.

Vor diesem Hintergrund wurden in den vergangenen Jahren zahlreiche multimodale Behandlungskonzepte für das gastroösophageale Adenokarzinom entwickelt, so dass heute die alleinige Chirurgie in fortgeschrittenen Tumorstadien (Ib, II–IV) nur noch geringen Stellenwert hat. Diese Entwicklung macht es umso notwendiger, Patienten mit gastroösophagealen Tumorerkrankungen interdisziplinär, spezialisiert und evidenzbasiert zu behandeln.

Lokalisationswandel und Vermischung der Entitäten

Der beschriebene Inzidenzanstieg der gastroösophagealen Karzinome ist charakterisiert durch einen deutlichen Rückgang der distalen Magenkarzino-

me (Eradikationstherapie), einer Stagnation der Korpus- und Funduskarzinome und einem dramatischen Anstieg der Karzinome des gastroösophagealen Übergangs („gastro-esophageal junction“, GEJ) sowie des distalen Ösophagus (Reflux).

Dieser Lokalisationswandel der Karzinome um den GEJ hat auch die Diskussion bezüglich der Zuordnung des Tumors zum Magen oder Ösophagus neu angeheizt. Wie oft gibt hier der Blickwinkel (Anatomie, Histologie, Endoskopie, Genetik), aus dem der GEJ gesehen wird, den Ausschlag, ob der Tumor als Magen- oder Ösophaguskarzinom beschrieben wird (**Abb. 2**). In der jüngsten Ausgabe (7th edn) der UICC/AJCC-TNM-Klassifikation werden alle Tumoren, die innerhalb von 5 cm des gastroösophagealen Übergangs liegen bzw. diesen überwachsen, als Ösophaguskarzinome bewertet. Eine Einteilung, die sich vor allem in der chirurgischen Strategiefindung in den vergangenen Jahren etabliert hat, ist die sog. Siewert-Einteilung, die Tumoren des gastroösophagealen Übergangs („adenocarcinomas of esophago-gastric junction“, AEG) wie folgt einteilt:

- AEG I: echtes distales Ösophaguskarzinom
- AEG II: Kardiakarzinom
- AEG III: subkardiales Magenkarzinom

Auch genetisch lassen sich diese Karzinome, die sich auf einem anatomischen Gebiet von etwa 10 cm befinden und entweder als distale Ösophaguskarzinome, Karzinome des GEJ oder als proximale Magenkarzinome bezeichnet werden, teilweise als unterschiedliche Entitäten differenzieren.

Chirurgie

Als Standard in der Chirurgie des fortgeschrittenen Magenkarzinoms wird die 4/5- bzw. totale Gastrektomie (je nach Lokalisation und Histologie) mit D2-Lymphadenektomie (meistens Milz- und Pankreaserhalt) gesehen. Bezüglich der Lymphknotendissektion muss betont werden, dass trotz des kürzlich beschriebenen signifikanten Überlebensvorteils für Patienten nach radiakaler Lymphadenektomie (D2) im Vergleich zu limitierten Dissektionen (D0 oder D1) die Evidenz für einen Vorteil einer radikaleren Lymphknotenentfernung nach wie vor nicht klar ist. Dennoch wird diese in den meisten spezialisierten Zentren in Europa als Standard empfohlen und durchgeführt.

Das Literaturverzeichnis kann beim Autor angefordert werden.

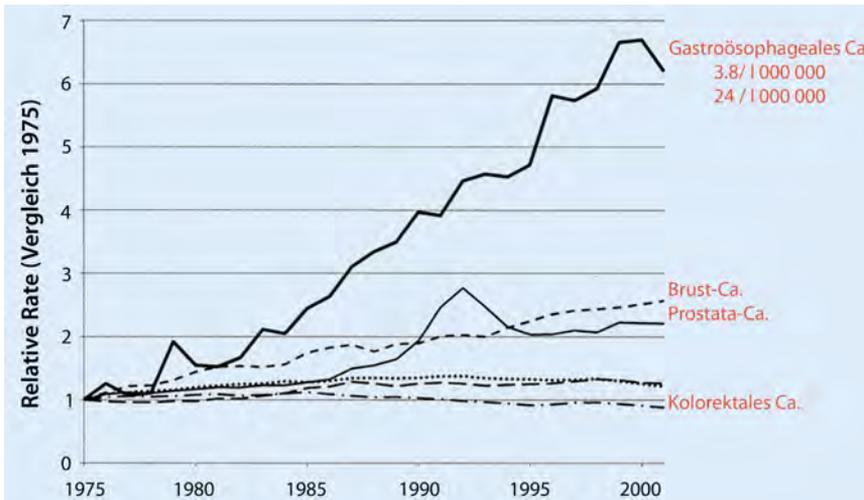


Abb. 1 ▲ Relativer Inzidenzratenanstieg der gastroösophagealen Karzinome in den letzten Jahrzehnten im Vergleich zu anderen häufigen Tumorentitäten. (Adaptiert nach Pohl et al., JNCI 2005)

» Als Standard gilt eine R0-Resektion mit adäquater Lymphadenektomie (D2)

Das meist distal gelegene Ösophaguskarzinom (Siewert-Klassifikation AEG I) wird durch eine abdominothorakale bzw. abdominothorakozervikale Ösophagusresektion mit 2-/3-Feld-Lymphadenektomie behandelt.

Karzinome des subkardialen Bereichs (Typ AEG III) können meist radikal mit einer (transhiatal erweiterten) Gastrektomie und D2-Lymphadenektomie mit eventueller Erweiterung der Lymphknotendissektion in den periösophagealen, retrokardialen und pulmonalligamentären Bereich reseziert werden. Weniger klar erscheint die Empfehlung bei Karzinomen mit dem Ursprung direkt am gastroösophagealen Übergang (Typ AEG II). Hier muss häufig intraoperativ entschieden werden, ob ein transhiatal erweiterter oder abdominothorakaler Zugang gewählt wird.

Auf jeden Fall ist selbstverständlich eine R0-Resektion (Empfehlung: oraler Resektionsrand 5 cm) mit adäquater Lymphadenektomie (s. oben) zu verlangen.

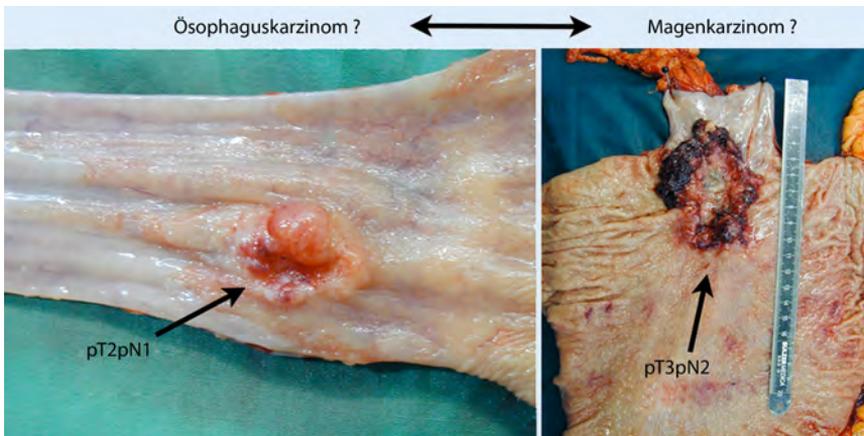


Abb. 2 ▲ Diese zwei OP-Präparate zeigen, wie eng die anatomischen Beziehungen im Bereich des gastroösophagealen Übergangs sind und wie problematisch die Differenzierung zwischen Ösophagus und Magenkarzinom sein kann

Multimodale Therapiekonzepte

Wie oben ausgeführt, bestehen teilweise noch Schwierigkeiten bei der Lokalisationsbenennung der gastroösophagealen Karzinome (bei fraglicher klinischer Signifikanz). Darüber hinaus muss auf die Tatsache hingewiesen werden, dass neben unterschiedlichen Histologien (Plattenepithelkarzinom und Adenokarzinom des Ösophagus) meistens sowohl Patienten mit distalen Magenkarzinomen als auch mit AEG-II- und -III-Karzinomen sowie teilweise distalen Ösophaguskarzinomen (AEG I) in die Studien eingeschlossen wurden (weshalb eine klare Differenzierung zwischen den multimodalen Therapiekonzepten bei Magen-, GEJ- und Ösophaguskarzinomen mit Vorsicht geschehen muss). Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen soll im Folgenden versucht werden, die genannten Entitäten

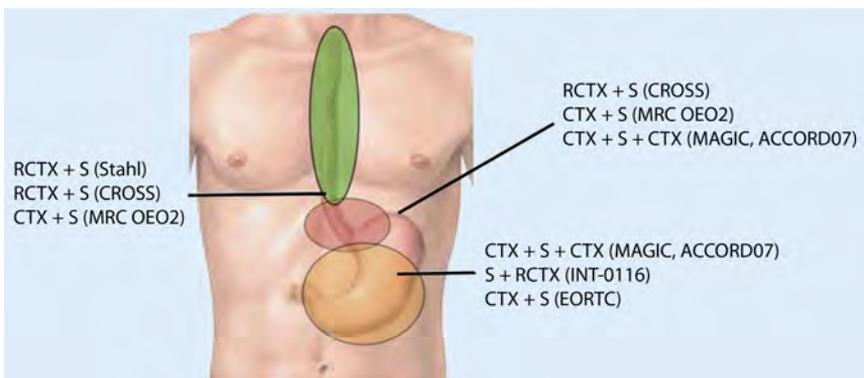


Abb. 3 ▲ Auswahl der in Europa gültigen Studiensituation für die multimodale Behandlung von Adenokarzinomen des Ösophagus, des gastroösophagealen Übergangs und des Magens (RCTX Radiochemotherapie, CTX Chemotherapie, S Chirurgie)

Tab. 1 Multimodale Studien beim Magenkarzinom und beim Karzinom des gastrointestinalen Übergangs

Studie	Patienten	Therapie	OS (%)	
MAGIC	503	Chirurgie	23	(5 Jahre)
		3×ECF – Chirurgie – 3×ECF	36 ^a	
ACCORD07	224	Chirurgie	24	(5 Jahre)
		2/3×CF – Chirurgie – 3/4×CF	38 ^a	
EORTC	138	Chirurgie	69	(2 Jahre)
		3×CF – Chirurgie	72 ^a	
ACTS-GC	1059	Chirurgie	61,1	(5 Jahre)
		Chirurgie – S-1	70,1 ^a	
CLASSIC	1035	Chirurgie	78	(3 Jahre)
		Chirurgie – CaOx	83	
Zhu 2012	380	Chirurgie – CTX	41,8	(5 Jahre)
		Chirurgie – RCTX	48,4	
INT-0116	556	Chirurgie	41	(3 Jahre)
		Chirurgie – RCTX	50 ^a	

CaOx ■■, CF Cisplatin plus 5-FU, CTX Chemotherapie, ECF Epirubicin, OS Overall Survival, RCTX Radiochemotherapie, S-1 orales Fluoropyrimidin.^aStatistisch signifikanter Unterschied.

Tab. 2 Radiochemotherapiestudien bei Karzinomen des gastrointestinalen Übergangs und bei Ösophaguskarzinomen

Studie	Patienten	Stadien	Therapie	Überlebensrate
Cross	368	IB–IV	Chir. vs. RCTX (41 Gy)/Chir.	34% vs. 47% (5-JÜR; p=0,003)
Stahl 2009	126	IB–IV	Chir. vs. RCTX (30 Gy)/Chir.	27% vs. 47% (3-JÜR; p=0,07)

GEJ gastroösophagealer Übergang, RCTX Radiochemotherapie.

Tab. 3 Therapiestrategien beim Magenkarzinom (GEJ-Karzinom)

Studie/Region	Patienten	Stadien	Therapie	Überlebensraten
„Magic“ (Cunningham et al., Europa)	553 vs. 529	II–IV	Chir. vs. CTX/Chir./CTX	23% vs. 36% ^a (5-JÜR)
„Macdonald“ (Macdonald et al., USA)	253 vs. 250	IB–IV	Chir. vs. Chir./RCTX	41% vs. 50% ^a (3-JÜR)
„Die Japanische“ (Sakuramoto et al., Asien)	275 vs. 281	II–IV	Chir. vs. Chir./CTX	70% vs. 80% ^a (3-JÜR)

CTX Chemotherapie, GEJ gastroösophagealer Übergang, RCTX Radiochemotherapie.^aStatistisch signifikanter Unterschied.

separat zu beleuchten (■ **Abb. 3** sowie ■ **Tab. 1, 2, 3**).

Magenkarzinom

Die meist durch die untypische Symptomatik bedingte Diagnose in fortgeschrittenen Tumorstadien wie auch die selbst in operablen Stadien hohen Rezidivraten sowie die 5-Jahres-Überlebensraten meist unter 40% geben die Rationale für multimodale Konzepte bei dieser Entität vor.

Heute finden drei multimodale Behandlungskonzepte beim fortgeschrittenen lokalisierten Magenkarzinom Anwendung:

- adjuvante Chemotherapie
- adjuvante Radiochemotherapie
- perioperative Chemotherapie

Adjuvante Chemotherapie. Während im asiatischen Raum die adjuvante Chemotherapie mit dem oralen Fluoropyrimidin S-1 als Standard gesehen wird,

spielt die alleinige adjuvante Chemotherapie nach Resektion in Europa und den USA keine Rolle. Grundlage für diesen Standard im asiatischen Raum stellt eine große randomisierte Phase-III-Studie mit über 1000 Patienten dar, bei denen alleinige Chirurgie vs. Chirurgie plus anschließende postoperative Chemotherapie mit S-1 verglichen wurde. Neben dem sehr guten chirurgischen Qualitätsstandard in dieser Studie (fast 100% D2-Lymphadenektomie in beiden Gruppen) konnte ein signifikanter Überlebensvorteil für die adjuvant behandelte Patientengruppe beschrieben werden (3-Jahres-Überlebensraten 70% vs. 80% – das sind in beiden Gruppen Überlebensraten, die in Europa und den USA nicht annähernd erreicht werden). Einige kleinere Studien – darunter auch drei europäische – konnten die Ergebnisse für die adjuvante Behandlung nach Gastrektomie nicht reproduzieren, so dass für den „westlichen Patienten“ die adjuvante alleinige Chemotherapie außerhalb von Studien in Europa und den USA keine Standardtherapie ist.

Adjuvante Radiochemotherapie. In den USA wird die adjuvante Radiochemotherapie beim fortgeschrittenen Magenkarzinom seit Veröffentlichung der SWOG/Int-0116-Studie, bei der 503 Magenkarzinompatienten entweder mit alleiniger Chirurgie oder mit Chirurgie und folgender adjuvanter Radiochemotherapie (45 Gy/5-FU/Leucovorin) behandelt wurden, als Goldstandard gesehen. In der sog. Macdonald-Studie hatten die Patienten in der multimodalen Gruppe, also mit Chirurgie und adjuvanter Radiochemotherapie, einen signifikanten, 9%igen Überlebensvorteil nach 3 Jahren. Die Studie wird allerdings häufig wegen ihrer schlechten, in Europa nicht als Standard gesehenen chirurgischen Qualität kritisiert (nur 10% der Patienten mit D2-Lymphadenektomie).

In Europa wird der Vorteil der adjuvanten Radiochemotherapie als ein Ausgleich für inadäquate Lymphadenektomie interpretiert und trotz der Bestätigung dieser Ergebnisse durch eine asiatische nichtrandomisierte Studie bei D2-lymphadenektomierten Patienten nicht als Standard gesehen. In vielen

Zentren wird die adjuvante Radiochemotherapie bei Patienten mit präoperativ unterschätztem Tumorstadium (und deshalb ohne perioperative Behandlung) oder bei Patienten mit hohem Rezidivrisiko (ausgeprägte Lymphknotenmetastasierung, insuffiziente Lymphadenektomie, Pankreasinfiltration) individuell, nach interdisziplinärer Diskussion angewendet.

Perioperative Chemotherapie. In Europa stehen zwei große randomisierte Phase-III-Studien mit validen Ergebnissen bezüglich der perioperativen Chemotherapie bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem Magenkarzinom zur evidenzbasierten Behandlung zur Verfügung. Beide, die bereits 2006 veröffentlichte MAGIC-Studie und die inzwischen voll publizierte französische Studie der FFCO (ACCORD07), haben einen signifikanten Überlebensvorteil (HR 0,75%; 95%-KI 0,6–0,93; $p=0,009$ bzw. HR 0,69; 95%-KI 0,5–0,95; $p=0,02$) für Patienten mit perioperativer Chemotherapie gezeigt, verglichen mit Chirurgie allein.

Die Analyse ergab eine 5-Jahres-Überlebensverbesserung um 12,5% (36% vs. 23%) bzw. 14% (38% vs. 24%) für die Patienten mit multimodaler Behandlung. Beide Chemotherapieschemata basierten auf Cisplatin mit infusionalem 5-FU (ECF bzw. CF). Einschränkungen in der Beurteilung beider Studien waren die fehlenden klaren Ein- bzw. Ausschlusskriterien als auch die fehlenden chirurgischen und pathologischen Qualitätskontrollen. Außerdem hat in beiden Studien nur die Hälfte der Patienten das komplette postoperative Chemotherapieschema erhalten, weshalb die Wertigkeit des perioperativen Therapieschemas im Vergleich zu einem ausschließlich neoadjuvanten diskutiert werden muss.

Eine Studie, die diese Frage hätte evtl. beantworten können, ist die EORTC-Studie 40954, die einen randomisierten Vergleich Chirurgie allein vs. neoadjuvante Chemotherapie (2-mal Cisplatin, Folsäure, 5-FU) mit folgender Chirurgie bei Patienten mit Magenkarzinomen anstellen wollte. Diese Studie musste auf Grund schlechter Rekrutierung frühzeitig (70 Patienten pro Arm) geschlossen werden.

Veröffentlicht sind ein positiver Trend in Richtung progressionsfreies Überleben und Gesamtüberleben wie auch eine signifikant verbesserte R0-Resektionsrate für den neoadjuvanten Therapiearm.

Bezüglich der Wahl des Chemotherapieschemas ist noch zu erwähnen, dass in der Praxis bei fortgeschrittenen Karzinomen häufig eine Substanzkombination aus Studien angewendet wird, die eine Gleichwertigkeit von infusionalem 5-FU und dem oralen Fluoropyrimidin Capecitabin in der neoadjuvanten Therapie (Cisplatin/Capecitabin oder Epirubicin, Cisplatin, Capecitabin bzw. Ersatz des Cisplatin durch Oxaliplatin) zeigen konnten.

Adenokarzinome des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs

In der multimodalen Behandlung des Adenokarzinoms des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs konnte man in den vergangenen Jahren auf wenig direkte Evidenz zurückgreifen. Neben dem sog. MRC-Trial, einer randomisierten Phase-III-Studie, bei der Patienten mit Ösophaguskarzinomen (Plattenepithelkarzinome und Adenokarzinome) entweder mit neoadjuvanter Chemotherapie (2-mal Cisplatin und 5-FU) plus Chirurgie oder Chirurgie alleine behandelt wurden (diese Studie ergab einen 11%igen Überlebensvorteil für die multimodal behandelten Patienten), wurden hauptsächlich Daten aus den „großen Magenstudien“ zur evidenzbasierten Behandlung dieser Entitäten extrapoliert. So wurden in den USA die meisten Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs adjuvant radiochemotherapiert (nach dem Macdonald-Protokoll, hier waren 20% GEJ-Karzinome eingeschlossen) und in Europa (außerhalb von Studien) entweder nach dem oben erwähnten MRC-Protokoll neoadjuvant oder nach den Ergebnissen der MAGIC-Studie (26% Ösophagus- und GEJ-Karzinome) und der ACCORD07-Studie (89% Ösophagus- und GEJ-Karzinome) perioperativ chemotherapiert.

Die englische Walsh-Studie hatte bereits 1996 einen signifikanten Überlebensvorteil für die neoadjuvante Radio-

chemotherapie (Cisplatin, 5-FU plus 40 Gy) bei Patienten mit Adenokarzinomen des Ösophagus und des gastroösophagealen Übergangs gezeigt (6% vs. 32% 3-Jahres-Überlebensrate). Die Studie wurde aber wegen der sehr schlechten Ergebnisse im Arm alleinige Chirurgie kritisiert und findet außerhalb Großbritanniens keine Anwendung.

Wiederum zu bedenken ist die Tatsache, dass viele Studien zur multimodalen Behandlung des Ösophaguskarzinoms den Nachteil aufweisen, dass sowohl Adeno- als auch Plattenepithelkarzinome eingeschlossen wurden. Die Metaanalyse von Gebsky et al., die alle bedeutenden Studien bei Patienten mit Ösophagus- und GEJ-Karzinomen umfasst und auch eine Subgruppenanalyse der Adenokarzinome enthält, zeigt einen signifikanten Überlebensvorteil für Patienten mit Adenokarzinomen von Ösophagus und GEJ sowohl mit neoadjuvanter Chemotherapie als auch mit neoadjuvanter Radiochemotherapie.

Aktuell liefert die CROSS-Studie, die Patienten mit Ösophagus- und GEJ-Karzinomen (75% Adenokarzinome) zwischen neoadjuvanter Radiochemotherapie (Carboplatin, Paclitaxel, Bestrahlung mit 41,8 Gy) plus Chirurgie und alleiniger Chirurgie randomisiert, zusätzliche Daten zur Unterstützung der neoadjuvanten Radiochemotherapie bei diesen Patienten. Der signifikante 5-Jahres-Überlebensvorteil (47% vs. 34%) für die multimodal behandelten Patienten konnte für beide histologischen Subtypen beschrieben werden.

Eine deutsche Studie, die bei Adenokarzinomen von Ösophagus und GEJ eine neoadjuvante Chemotherapie mit neoadjuvanter Radiochemotherapie beantworten sollte, wurde trotz vielversprechender Ansprechraten (komplette pathologische Remissionsraten bei RCXT 16% vs. 3% bei CTX alleine) aufgrund einer negativen Zwischenanalyse abgebrochen.

Einfluss der präoperativen Therapie auf die Chirurgie

Als möglicher Nachteil eines multimodalen Therapiekonzepts (vor allem eines mit präoperativer Komponente), wird

eine potenzielle Erhöhung der perioperativen Morbidität und Mortalität diskutiert. Gerade hinsichtlich einer so invasiven und für den Patienten belastenden onkologischen Chirurgie (Gesamtkomplikationsraten in spezialisierten Zentren nach wie vor über 20%) wurde befürchtet, dass der Überlebensvorteil durch eine multimodale Therapie auf Kosten höherer operativer Komplikationen gehen könnte.

» Nach multimodaler Therapie ist keine Erhöhung der postoperativen Komplikationsraten zu erwarten

Trotz einiger Hinweise aus Fallberichten und kleineren nichtrandomisierten Studien auf eine perioperative Morbiditäts- und Mortalitätssteigerung bei multimodal behandelten Patienten (Chemotherapie und Radiochemotherapie), konnte in allen größeren multimodalen Studien – bis auf eine Ausnahme (hier stieg die postoperative Letalität von 1,5% auf 4,3%) – jedoch keine Erhöhung der postoperativen Komplikations- und Mortalitätsraten beobachtet werden.

Resümee

Die Behandlung des lokal fortgeschrittenen, operablen gastroösophagealen Karzinoms hat sich in den vergangenen Jahren von einer primär chirurgischen zu einer interdisziplinären, multimodalen Strategie gewandelt. Eine alleinige chirurgische Therapie spielt ausschließlich bei Frühkarzinomen eine Rolle.

- Die multimodale Therapie des lokal fortgeschrittenen Magenkarzinoms sollte aus einer perioperativen Chemotherapie vor und nach (sub-)totaler Gastrektomie und D2-Lymphadenektomie bestehen. In Fällen eines präoperativ unterschätzten Tumorstadiums („Understaging“) sollte über die adjuvante Therapie individuell und interdisziplinär entschieden werden.
- Für die multimodale Therapie des fortgeschrittenen Adenokarzinoms des Ösophagus und des gastroöso-

phagealen Übergangs stehen 2 Strategien zur Verfügung: Sie kann entweder aus einer perioperativen Chemotherapie oder einer präoperativen Radiochemotherapie bestehen (vor bzw. vor *und* nach einer transhiatal erweiterten Gastrektomie und D2-Lymphadenektomie oder einer abdominothorakozervikalen Ösophagusresektion mit 2-Feld-Lymphadenektomie).

Ein evidenzbasierter Vorteil einer dieser beiden Modalitäten steht derzeit nicht zur Verfügung.

Bei der Betrachtung der zur Verfügung stehenden Evidenz zu diesen multimodalen Behandlungskonzepten bleiben einige Fragen offen:

Offene Fragen

Ungeklärt ist die Definition des fortgeschrittenen Stadiums. Der Großteil der Patienten in den beschriebenen Studien war im Stadium II–IV. Einige Patienten (insgesamt etwa 20%) wurden allerdings auch als T2N0 (also Stadium Ib) eingeschlossen und multimodal therapiert. Der Stellenwert der multimodalen Behandlung bei diesen Patienten kann aus diesen Studien nicht herausgelesen werden, weshalb diese Frage derzeit nur individuell und im interdisziplinären Konsens beantwortet werden kann. Zu Bedenken sind allerdings einerseits die teilweise unspezifische prätherapeutische Diagnostik, besonders was den Lymphknotenbefall angeht (bei etwa 40% der Patienten mit T2 Stadium muss mit einem nodalen Befall gerechnet werden), und andererseits die fehlenden Nachteile der präoperativen Behandlung bezüglich der operativen Komplikationsraten.

Weiter ungelöst bleibt natürlich das Dilemma, dass in den Studien sowohl Magen- und GEJ-Karzinome also auch solche des distalen Ösophagus eingeschlossen wurden und eine Differenzierung bezüglich der Wertigkeit der multimodalen Konzepte nicht möglich ist. Und nicht zuletzt ist daran zu denken, dass ausschließlich Patienten, die ein Ansprechen auf die Therapie vorweisen

(zwischen 40 und 50%), von einem multimodalen Konzept profitieren.

Fazit für die Praxis

Die alleinige Chirurgie hat in den fortgeschrittenen Tumorstadien des gastroösophagealen Karzinoms nur noch geringen Stellenwert. Sie wird ergänzt durch spezialisierte, evidenzbasierte multimodale Therapiekonzepte, deren wesentliche Zielsetzung in den kommenden Jahren u. a. folgende Aspekte umfasst:

- weitere Reduktion der operativen Morbidität
- Einzug zielgerichteter Therapieformen
- verbesserte Selektion (Prädiktion) derjenigen Patienten, die von multimodalen Konzepten profitieren (individualisierte Therapie)

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. Sebastian F. Schoppmann
Comprehensive Cancer Center Vienna -
Gastroesophageal Tumor Unit (CCC-GET),
Universitätsklinik für Chirurgie,
Medizinische Universität Wien
Spitalgasse 23, 1090 Wien Österreich
sebastian.schoppmann@meduniwien.ac.at

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.