

Ösophaguskarzinom: Chirurgische und multimodale Therapie

H.J. Stein F. Lordick J.R. Siewert

Chirurgische Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München, Deutschland

Schlüsselwörter

Ösophaguskarzinom · Ösophagektomie ·
Adjuvante Therapie · Neoadjuvante Therapie

Zusammenfassung

Die Langzeitprognose der Patienten mit chirurgisch reseziertem Ösophaguskarzinom hat sich in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert. Neben einer kritischeren Patientenselektion, Weiterentwicklungen der chirurgischen Technik und Fortschritten im perioperativen Management ist dies vor allem auf den Einsatz individualisierter Therapiekonzepte und multimodaler Therapieverfahren zurückzuführen. Diese Übersicht stellt anhand von Literaturdaten und der eigenen Erfahrung die derzeitigen Indikationen zur primären Resektion, die Verfahrenswahl und den zielgerichteten Einsatz multimodaler Strategien beim Ösophaguskarzinom dar.

Key Words

Esophageal Cancer · Esophagectomy · Adjuvant therapy ·
Neoadjuvant therapy

Summary

Esophageal Carcinoma: Surgical and Multimodal Therapy
The prognosis of surgically resected esophageal cancer has markedly improved during the past decades. In addition to a more critical patient selection, advances in surgical technique and a progress in perioperative management, the use of multimodal treatment strategies has been associated with this development. This review aims to clarify the current indications for primary resection and the targeted use of multimodal treatment in esophageal cancer.

Einleitung

Die Therapie des Ösophaguskarzinoms hat sich in den letzten Jahren dramatisch gewandelt. Noch vor 20 Jahren galt die chirurgische Resektion als einzige effektive Behandlungsform. Wesentliches Ziel war die Palliation der malignen Dysphagie. Ein Langzeitüberleben nach chirurgischer Resektion galt als Ausnahme [1, 2]. Die postoperative Mortalität lag deutlich über 10%, wurde aber aufgrund fehlender therapeutischer Alternativen akzeptiert [1, 2]. Nach Etablierung endoluminaler Behandlungsformen und der kombinierten Radiochemotherapie zur Kontrolle der malignen Dysphagie hat sich der Fokus der chirurgischen Therapie des Ösophaguskarzi-

noms von einem palliativen auf einen kurativen Ansatz verschoben [3, 4].

Auch wenn die Gesamtprognose des Ösophaguskarzinoms nach wie vor als schlecht zu betrachten ist, zeigt eine Reihe neuerer Arbeiten eine deutliche Verbesserung der postoperativen Mortalität und des Langzeitüberlebens nach chirurgischer Resektion im Verlauf der letzten Dekaden [5–8]. In einer Arbeit aus Hongkong berichten Law et al. [5] bei Patienten mit reseziertem Ösophaguskarzinom über eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit von 15,8 (zwischen 1990 und 1995 operiert) auf 25,6 Monate (nach 1995 operiert). Die postoperative Mortalität liegt hier seit 1995 bei unter 1% [5]. Eine amerikanische Arbeit zeigt im Verlauf der letzten 30

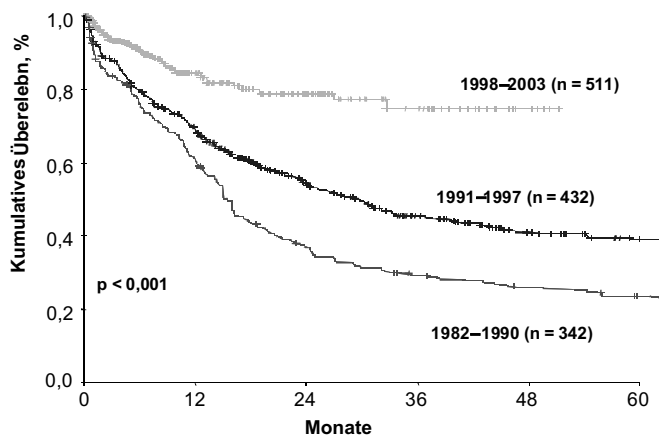


Abb. 1. Verbesserung der Langzeitprognose von Patienten mit reseziertem Ösophaguskarzinom über drei konsekutiven Zeitperioden. (Daten der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München).

Jahre eine Verbesserung der medianen Überlebenszeit nach Ösophagektomie von 17 auf 34 Monate und eine Reduktion der postoperativen Mortalität von 12 auf unter 6% [6]. In einer konsekutiven japanischen Serie von resezierten, lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen konnte die 5-Jahres-Überlebensrate von 17,7 (vor 1995) auf 37,6% (nach 1995) verbessert werden; die Krankenhaussterblichkeit sank im gleichen Zeitraum von 11,7 auf 5,4% [7]. Dies entspricht auch der eigenen Erfahrung mit mehr als 1300 Ösophagektomien beim Ösophaguskarzinom im Verlauf der letzten beiden Dekaden [8]. Wie in Abbildung 1 dargestellt hat sich die Langzeitprognose nach Ösophagektomie in drei konsekutiven Zeitperioden seit 1982 deutlich verbessert. Die postoperative 30-Tage-Letalität fiel im gleichen Zeitraum von über 10% vor 1990 auf unter 2% seit 1995 (Abb. 2).

Aufgrund der Vielzahl möglicher interferierender Faktoren bei derartigen Langzeitanalysen ist eine eindeutige Ursache der Prognoseverbesserung des resezierten Ösophaguskarzinoms schwer zu benennen. In den publizierten Daten zeichnet sich jedoch eine Reihe von Faktoren ab, welche zur Prognoseverbesserung zumindest beigetragen haben. Diese sind

- Veränderungen in der Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms mit einer Zunahme von Adenokarzinomen und früheren Tumorstadien,
- verbessertes präoperatives «Staging»,
- Weiterentwicklungen der chirurgischen Technik und Fortschritte im perioperativen Management, und
- der zunehmende Einsatz multimodaler Therapieverfahren.

Veränderungen in der Epidemiologie des Ösophaguskarzinoms

In der westlichen Welt nimmt die Prävalenz des Adenokarzinoms im Ösophagus während der letzten Jahrzehnte drama-

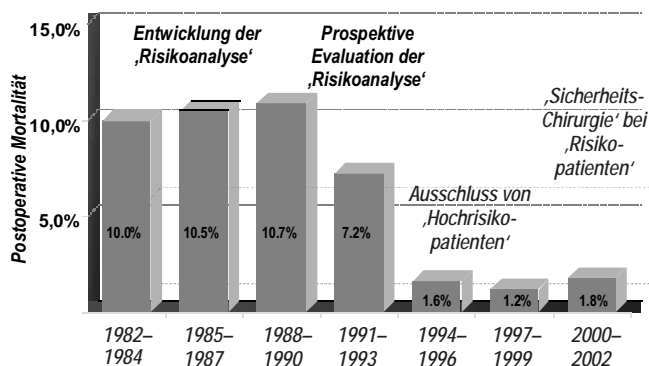


Abb. 2. Abnahme der postoperativen Letalität nach Ösophagektomie. (Daten der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München).

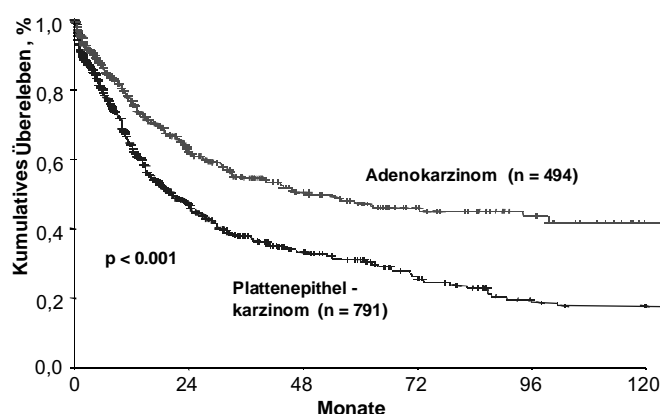
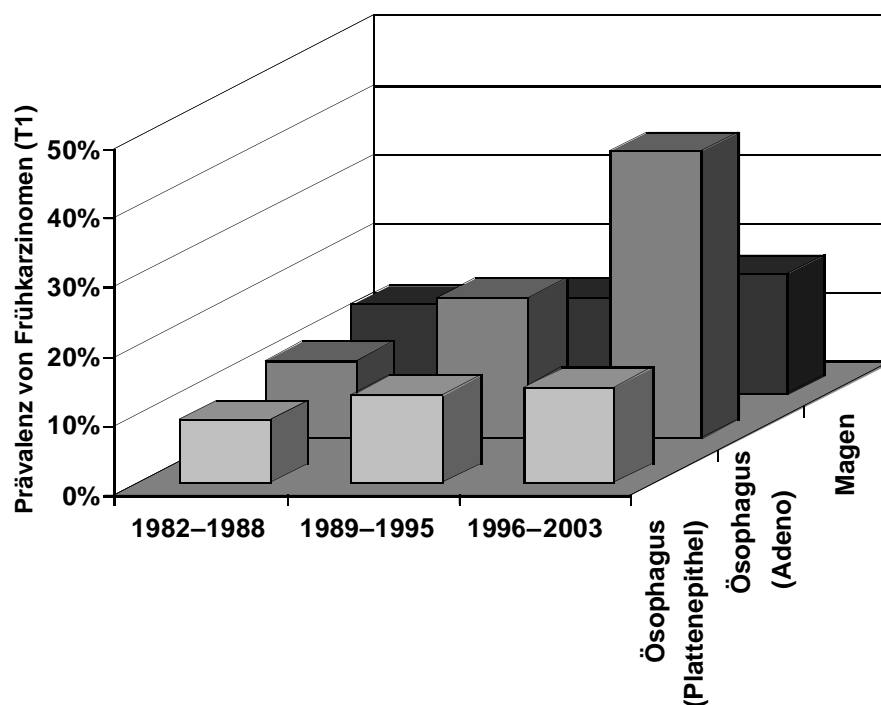


Abb. 3. Vergleich der Langzeitprognose von Patienten mit reseziertem Adenokarzinom und Plattenepithelkarzinom des Ösophagus. (Daten der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München).

tisch zu. In neueren amerikanischen Statistiken resezierter Ösophaguskarzinome hat das Adenokarzinom des Ösophagus das früher vorherrschende Plattenepithelkarzinom bereits nahezu vollständig verdrängt [9]. Auch nach unserer eigenen Erfahrung werden seit dem Jahr 2002 mehr Adenokarzinome als Plattenepithelkarzinome des Ösophagus reseziert. Neben einer für die chirurgische Resektion günstigeren Lokalisation im distalen Ösophagus stellt die Tumorhistologie «Adenokarzinom» auch einen in der multivariaten Analyse unabhängigen günstigen Prognosefaktor dar (Abb. 3).

Die Gründe für die unterschiedliche Prognose von resezierten Adeno- und Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus sind derzeit unklar. Diskutiert werden ein unterschiedliches biologisches Verhalten auf dem Boden der unterschiedlichen Pathogenese, ein späteres Auftreten und unterschiedliches Muster der Lymphknotenmetastasierung [10], Unterschiede in der Prävalenz und prognostischen Bedeutung der Lymphangiome [11] und Unterschiede im physiologischen Risikoprofil der betroffenen Patienten für ausgedehnte chirurgische Eingriffe [4].

Abb. 4. Anteil von Frühkarzinomen (T1-Kategorie) unter den resezierten Tumoren des oberen Gastrointestinaltrakts. (Daten der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München).



Darüber hinaus werden Adenokarzinome, im Gegensatz zu Plattenepithelkarzinomen, in der westlichen Welt zunehmend in früheren Stadien diagnostiziert. Der wichtigste Risikofaktor (chronischer und langjähriger Reflux) und die wesentliche Präkanzerose (der Barrett-Ösophagus) des Adenokarzinoms sind gut charakterisiert [12]. Betroffene Patienten werden häufig in endoskopische Überwachungsprogramme aufgenommen. Auch wenn die Kosten-Nutzen-Aspekte von derartigen Überwachungsstrategien noch kontrovers diskutiert werden, ist unstrittig, dass hierdurch Frühbefunde entdeckt werden können und diese eine deutlich bessere Prognose haben als die in der Regel fortgeschrittenen Tumoren bei symptomatischen Patienten [13]. Nach unseren Erfahrungen hat der Anteil der Frühkarzinome im Gesamtkrankengut der resezierten Adenokarzinome des Ösophagus von weniger als 10% vor 1990 auf mehr als 35% seit dem Jahr 2000 zugenommen [14] (Abb. 4).

Sowohl die absolute Zunahme der Anzahl operierter Adenokarzinome als auch die relative Zunahme früher Tumorbefunde hat damit zumindest einen Anteil an der insgesamt verbesserten Prognose der Patienten mit reseziertem Ösophaguskarzinom.

Präoperatives «Staging» und Patientenselektion zur chirurgischen Resektion

Die wesentlichen Ziele des präoperativen «Staging» sind der Ausschluss von Fernmetastasen, die Identifizierung von komplett (R0) resezierbaren Tumoren, und die Selektion von Patienten, denen ein großer chirurgischer Eingriff zugemutet

werden kann [15]. Die hierfür verfügbaren Techniken und Methoden haben im Verlauf der letzten Jahre deutlich an prädiktivem Wert gewonnen.

In der Vergangenheit erfolgte der Ausschluss von Fernmetastasen durch Computertomographie, perkutanen Ultraschall und Röntgenübersichtsaufnahmen. Diese werden zunehmend durch die Positronenemissionstomographie (PET) und, beim lokal fortgeschrittenen distalen Adenokarzinom, durch die diagnostische Laparoskopie ersetzt. Durch den Einsatz dieser neuen Technologien kann bei zirka 20% der Patienten zusätzliche therapierelevante Information erhoben werden. In der Regel handelt es sich dabei um den Nachweis bisher nicht bekannter Fernmetastasen oder einer Peritonealkarzinose, welcher zum Ausschluss von primär kurativen chirurgischen Ansätzen führt [15].

Die T-Kategorie und die Nachbarschaftsbeziehungen zu den umgebenden Organen sind die wesentlichen Determinanten der R0-Resektabilität. Die Einführung des endoskopischen Ultraschalls sowie die hoch auflösende «Multi-Slice»-Computertomographie haben hier in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gebracht [15].

Eine systematische Risikoanalyse mittels eingriffsspezifischem Risiko-Scoring-System ist in der Erfahrung der Autoren wesentlich für die Evaluation des physiologischen Status des Patienten und die Vorhersage des postoperativen Letalitätsrisikos nach Ösophagektomie. Im Gegensatz zu anderen Global-Scores konnte die postoperative Mortalität nach Ösophagektomie durch konsequenten Einsatz dieses Risiko-Scoring-Systems, durch eine entsprechende präoperative Verbesserung eingeschränkter Organsysteme, durch «safety surgery» bei Risikosituationen und durch den konsequentem

Ausschluss von nicht verbesserbaren Hochrisikopatienten von der Resektion reproduzierbar auf unter 2% gesenkt werden [16, 17] (Abb. 2). Dies korreliert mit den Ergebnissen anderer Zentren, welche durch eine bessere präoperative Konditionierung und striktere Patientenselektion die postoperative Mortalität nach Ösophagektomie deutlich reduzieren konnten.

Chirurgische Technik, perioperatives Management, Lymphadenektomie, limitierte und minimal invasive Chirurgie, «hospital volume»

Simultan zu den angeführten Entwicklungen gab es im Verlauf der letzten Jahre auch Fortschritte in der chirurgischen Technik und im perioperativen Management. Die Standardisierung von Resektions- und Rekonstruktionstechniken, die peridurale Anästhesie, die frühe postoperative Extubation, und die aggressive prä- und postoperative physikalische Therapie sind nur einige der Faktoren, welche an Zentren als vorteilhaft identifiziert und als Routine adoptiert wurden [4]. Die individuellen oder kombinierten Effekte dieser Maßnahmen auf die postoperative Sterblichkeit und das Langzeitüberleben sind vermutlich substantiell aber schwer quantifizierbar. Als Surrogatmarker können hier jedoch die Anzahl der perioperativen Bluttransfusionen und die postoperative Komplikationsrate gelten, welche als unabhängige Prognosefaktoren nach Ösophagektomie identifiziert wurden [18, 19].

Von allen unabhängigen Prognosefaktoren nach kompletter chirurgischer Resektion eines Ösophaguskarzinoms kommt dem Lymphknotenstatus die größte prognostische Bedeutung zu [20]. Obwohl dies zumindest theoretisch für die Durchführung einer ausgedehnten Lymphadenektomie spricht, konnte ein Prognosegewinn durch Lymphadenektomie bislang in randomisierten Studien nicht überzeugend bewiesen werden. Nur eine Subgruppe von Patienten mit gerade beginnender Lymphknotenmetastasierung oder Lymphknotenmikrobeteiligung scheint von einer ausgedehnten Lymphadenektomie zu profitieren [21]. Die so genannte Lymphknotenratio, d.h. der Quotient aus der Anzahl positiver und entfernter Lymphknoten, stellt hier einen prognostisch relevanten Parameter zur Quantifizierung des Ausmaßes der Lymphadenektomie dar. Ando et al. [7] konnten zeigen, dass die Prognoseverbesserung des resezierten Ösophaguskarzinoms im Verlauf der letzten Jahre signifikant mit einer höheren Anzahl entfernter Lymphknoten und damit einer geringen Lymphknotenratio assoziiert war.

Das Konzept der Prognoseverbesserung des resezierten Ösophaguskarzinoms durch ausgedehnte Lymphadenektomie hat in der westlichen Welt jedoch bislang keine breite Akzeptanz. Ursache ist die mit der Lymphadenektomie einhergehende Zunahme der postoperativen Morbidität, vor allem wenn die Lymphadenektomie auf das obere Mediastinum und den Hals ausgedehnt wird (so genannte Drei-Felder-Lymphadenekto-

Tab. 1. Prävalenz von Lymphknotenmetastasen und Lymphknotenmikrometastasen beim Ösophagusfrühkarzinom (Plattenepithelkarzinom versus Adenokarzinom)^a

	Plattenepithelkarzinom		Adenokarzinom	
	n	%	n	%
HGN	0/6	0	0/10	0
pT1a	4/38	10,5	0/43	0
pT1b	35/87	40,2	17/76	22,4
Gesamt	39/131	29,8	17/129	13,1

HGN: Hochgradige intraepitheliale Neoplasie.

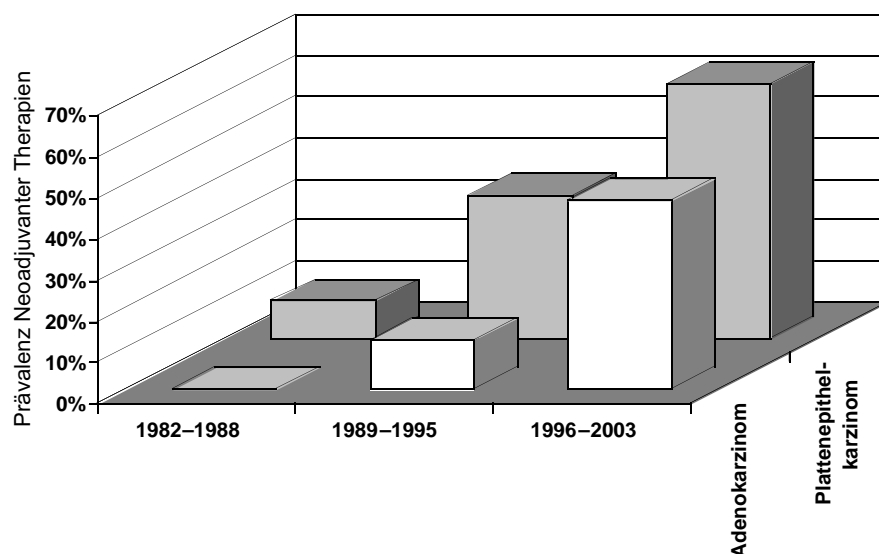
^aDaten der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München.

mie) [21]. In der westlichen Welt gilt nach wie vor die so genannte Zwei-Felder-Lymphadenektomie (beschränkt auf das Mediastinum und das obere abdominelle Kompartiment) als Standard. Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren oder Tumoren oberhalb der Trachealbifurkation, welche theoretisch von der Drei-Felder-Lymphadenektomie profitieren könnten, werden hier in der Regel einer neoadjuvanten Therapie unterzogen.

Da beim Frühkarzinom im Barrett-Ösophagus (im Gegensatz zum Plattenepithelkarzinom des Ösophagus) praktisch nie Lymphknotenmetastasen vorhanden sind (Tab. 1), werden hier in den letzten Jahren auch zunehmend limitierte chirurgische und endoskopische Therapieverfahren eingesetzt [14]. Wir evaluierten eine limitierte transabdominale Resektion des distalen Ösophagus und gastroösophagealen Übergangs mit Vaguserhaltung und Rekonstruktion durch Jejunuminterposition [22]. Im Vergleich zur Ösophagektomie konnte die postoperative Morbidität durch die Limitierung des Eingriffs deutlich gesenkt werden. Eine komplette Tumorsektion war bei allen Patienten möglich, Rezidive traten bei einer medianen Nachverfolgung von 43 Monaten bislang nicht auf.

Ein weiterer möglicher Weg zur Verringerung der Morbidität des chirurgischen Eingriffs ist die Verringerung des Zugangs-traumas durch laparoskopische oder thorakoskopische Chirurgie. Größere Serien zur minimal invasiven Ösophagusresektion wurden kürzlich berichtet [23, 24]. Die möglichen Vorteile dieses Zugangs werden jedoch noch kontrovers diskutiert. Als definitiv belegt kann jedoch mittlerweile gelten, dass nur Kliniken mit ausreichendem Patientenvolumen («hospital volume»), einer entsprechenden Infrastruktur und einem wissenschaftlichen Interesse an der Behandlung des Ösophaguskarzinoms («centers of excellence») die entsprechende Expertise für die adäquate Patientenevaluation, die Selektion für die chirurgische Therapie, die sicheren Resektions- und Rekonstruktionstechniken und das Management postoperativer Probleme aufweisen. Das «hospital volume» stellt damit nicht nur einen kritischen Faktor für die postoperative Letalität dar, sondern muss auch als Prognosefaktor für das Langzeitüberle-

Abb. 5. Anteil der Patienten mit neoadjuvanter Therapie unter den resezierten Ösophaguskarzinomen (Daten der Chirurgischen Klinik und Poliklinik, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München).



ben angesehen werden [25, 26]. Dies gilt insbesondere, wenn multimodale Therapien eingesetzt werden.

Multimodale Therapie

Trotz der angeführten Fortschritte bleibt das Langzeitüberleben von Patienten mit fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom nach alleiniger chirurgischer Resektion unbefriedigend. In einer Vielzahl von Studien wurden deshalb adjuvante (postoperativ nach kompletter Resektion), neoadjuvante (präoperative) und additive (postoperativ nach R1/2-Resektion) Therapiestrategien evaluiert [27, 28]. In der Mehrzahl der Analysen, welche über eine Prognoseverbesserung des resezierten Ösophaguskarzinoms im Verlauf der letzten Jahre berichteten, war diese Entwicklung signifikant mit dem zunehmendem Einsatz multimodaler Therapiestrategien assoziiert. Im eigenen Patientengut mit resezierten Ösophaguskarzinomen stieg der Anteil der Resektionen nach vorangegangener neoadjuvanter Therapie von weniger als 10% vor 1985 auf über 40% seit 1997 an (Abb. 5).

Dennoch ist der Stellenwert der multimodalen Therapie bei der Behandlung des Ösophaguskarzinoms bislang nicht gesichert. Wesentlicher Grund hierfür ist, dass die Mehrzahl der Studien deutliche Probleme im Studiendesign aufweisen, z.B. unklare Terminologien, inadäquates prätherapeutisches «Staging», unterschiedliche Qualität und unterschiedliches Ausmaß der chirurgischen Resektion und Lymphadenektomie sowie fehlende Trennung von Plattenepithel- und Adenokarzinomen. Jeder dieser Faktoren kann bereits allein die Prognose eines Patienten mit Ösophaguskarzinom weit stärker beeinflussen als der potentielle Einfluss einer kombinierten Therapie [27]. Multimodale Therapieprotokolle sollten daher nach wie vor grundsätzlich nur innerhalb gut stratifizierter Studien eingesetzt werden.

Additive und adjuvante postoperative Therapie

Beim Plattenepithelkarzinom des Ösophagus konnte in prospektiv randomisierten Studien kein Prognosegewinn durch eine postoperative Radiatio gezeigt werden [27]. Dies gilt sowohl für die adjuvante Situation nach kompletter Tumorsektion als auch für die additive Situation. Der einzige Vorteil der postoperativen Bestrahlung liegt in einer Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle im Mediastinum nach incompletter Tumorsektion. In zwei randomisierten Studien der Japanese Oncology Group erbrachte auch die postoperative Chemotherapie beim resezierten Plattenepithelkarzinom weder in der adjuvanten noch in der additiven Situation einen signifikanten Überlebensvorteil [27]. Eine neuere randomisierte Studie, ebenfalls aus Japan, zeigt dagegen eine Verbesserung der Gesamtprognose und des krankheitsfreien Überlebens mit adjuvanter Chemotherapie [29]. Dieser Effekt war in der Subgruppe der Patienten mit positivem Lymphknotenstatus besonders stark ausgeprägt. Randomisierte Studien zur adjuvanten Chemotherapie aus der westlichen Welt liegen derzeit nicht vor.

Beim Adenokarzinom des distalen Ösophagus konnte in Phase-II-Studien bislang lediglich die klinische Durchführbarkeit und Sicherheit einer postoperativen Chemotherapie gezeigt werden. Randomisierte Studien liegen derzeit weder zur adjuvanten noch zur additiven Chemotherapie, Radiatio oder kombinierten Radiochemotherapie vor [27].

Somit besteht derzeit weder beim Plattenepithel- noch beim Adenokarzinom des Ösophagus außerhalb kontrollierter prospektiver Studien eine gesicherte Indikation zum Einsatz adjuvanter oder additiver Therapien. Allerdings könnten Subgruppen durchaus von einer postoperativen Chemotherapie profitieren (z.B. nodal positive Stadien). Die genaue Beschreibung dieser Populationen bleibt weiteren Studien vorbehalten.

Tab. 2. Phase-III-Studien neoadjuvante Radiochemotherapie plus Chirurgie versus alleinige Chirurgie beim Ösophaguskarzinom

Referenz	Protokoll	Tumortyp	n	R0, %	Mortalität, %	Medianes Überleben, Monate	Überlebensrate (%)		p-Wert
							3 Jahre	5 Jahre	
Nygaard et al., 1992 [30]	Chirurgie CDDP/BLM + 35 Gy	SCC	41	37	13	7,5	9	NA	NS
			47	55	24	7,5	17	NA	
Le Prise et al., 1994 [31]	Chirurgie CDDP/5FU + 20 Gy	SCC	45	84	7	10	13,8	NA	NS
			41	85	8,5	10	19,2	NA	
Apinop et al., 1994 [32]	Chirurgie CDDP/5FU + 40 Gy	SCC	34	NA	15	7,4	NA	10	NS
			35	NA	14	9,7	NA	24	
Walsh et al. 1996 [33]	Chirurgie CDDP/5FU + 40 Gy	AC	55	NA	8	11	6	NA	0,01
			58	NA	4	16	32	NA	
Bosset et al., 1997 [34]	Chirurgie CDDP + 37 Gy	SCC	139	NA	4	18,6	NA	25	NS
			143	NA	12,3	18,9	NA	25	
Urba et al., 2001 [35]	Chirurgie CDDP/VBL/5FU + 45 Gy	SCC + AC	50	NA	2	17,6	16	NA	NS
			50	NA	7	16,9	30	NA	
Burmeister et al., 2002 [36]	Chirurgie CDDP/5FU + 35 Gy	SCC + AC	128	NA	4,6	18,5	NA	NA	NS
			128		(total)	21,7	NA	NA	

AC = Adenokarzinom; BLM = Bleomycin; CDDP = Cisplatin; 5FU = 5-Fluorouracil; NA = nicht verfügbar; NS = nicht signifikant, R0 = komplette (R0) Resektion, SCC = Plattenepithelkarzinom, VBL = Vinblastin.

Neoadjuvante präoperative Therapie

Das wesentliche Problem der postoperativen Therapie beim resezierten Ösophaguskarzinom ist die schlechte Toleranz aufgrund des zu diesem Zeitpunkt deutlich reduzierten Allgemeinzustands der Patienten. In der Regel verlieren Patienten nach radikaler Ösophagektomie während der ersten 6 postoperativen Monate 10% und mehr ihres Körpergewichts. Eine additive oder adjuvante Therapie ist in dieser Situation mit einer signifikant erhöhten Rate an und Intensität von Nebenwirkungen verbunden. Konsequenterweise liegt der Fokus der Studien derzeit bei neoadjuvanten, präoperativen Konzepten. Zusätzlich zur besseren Verträglichkeit bietet die neoadjuvante Therapie die Möglichkeit einer Tumorverkleinerung und damit der Erhöhung der R0-Resektionsrate. Darüber hinaus kann durch neoadjuvante Chemotherapie, zumindest theoretisch, bereits präoperativ eine potentiell vorhandene subklinische systemische Metastasierung behandelt werden [28].

Die *alleinige präoperative Strahlentherapie* wurde in mehreren randomisierten Studien evaluiert und aufgrund einer fehlenden Effektivität heute weitgehend verlassen [27].

Die *kombinierte neoadjuvante Radiochemotherapie* war der Fokus zahlreicher Studien der letzten Jahre. Allen Studien gemeinsam ist, dass nach neoadjuvanter Radiochemotherapie bei bis zu 50% der Patienten eine deutliche Verkleinerung des Primärtumors («down-sizing») zu beobachten war und damit eine bessere lokale Tumorkontrolle möglich erschien. In der überwiegenden Anzahl der randomisierten Studien war dies

jedoch nicht mit einem Überlebensvorteil im Vergleich zur alleinigen Resektion verbunden (Tab. 2). Der Grund hierfür ist vermutlich die Tatsache, dass das Protokoll der meisten durchgeführten randomisierten Studien den Einschluss von lokal begrenzten und lokal fortgeschrittenen Tumoren, Plattenepithel- und Adenokarzinomen und Tumoren an verschiedenen Lokalisationen im Ösophagus erlaubte. Bemerkenswert ist die in einigen Studien überraschend hohe, und aus heutiger Sicht unakzeptable postoperative Mortalität vor allem bei Patienten mit neoadjuvanter Radiochemotherapie. Durch adäquate Patientenselektion und chirurgische Sicherheitskonzepte (zweizeitiges Operieren [17]) lässt sich dies heute weitgehend vermeiden. In der einzigen Studie mit signifikantem Prognosegewinn durch neoadjuvante Radiochemotherapie [33] lag die Überlebensrate im Behandlungsarm deutlich unter der Prognose der primär resezierten Patienten aller anderen Studien (Tab. 2). Auch aus dieser Studie können somit keine definitiven Rückschlüsse gezogen werden.

Eine *alleinige neoadjuvante Chemotherapie* wurde bislang in zwei größeren randomisierten Studien evaluiert (Tab. 3). Im Gegensatz zum negativen Ergebnis der amerikanischen Studie mit drei Zyklen neoadjuvanter Cisplatin- und Fluorouracil-Therapie [37] konnte der britische «MRC Trial» [38] mit einem ähnlichen Protokoll einen signifikanten Prognosegewinn durch neoadjuvante Chemotherapie gegenüber der alleinigen Chirurgie vor allem bei Adenokarzinomen aufzeigen. Obwohl der überzeugende Beweis der Effektivität einer neoadjuvanten Therapie damit noch aussteht, ist klar dass eine

Tab. 3. Phase-III-Studien neoadjuvante Chemotherapie plus Chirurgie versus alleinige Chirurgie

Referenz	Protokoll	Tumortyp	n	R0, %	Mortalität, %	Medianes Überleben, Monate	2-Jahres-Überlebensrate, %	p-Wert
Kelsen et al., 1998 [37]	Chirurgie	SCC + AC	227	59	6	16,1	37	NS
	CDDP/5FU 3 Zyklen		213	62	6	14,9	35	
MRC, 2002 [38]	Chirurgie	SCC + AC	400	54	10	13,3	34	0,004
	CDDP/5FU 2 Zyklen		402	60	10	16,8	43	

AC = Adenokarzinom; CDDP = Cisplatin; 5FU = 5-Fluorouracil; MRC = Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party; NS = nicht signifikant, R0 = komplette (R0) Resektion, SCC = Plattenepithelkarzinom.

Vorbehandlung zu einer eindrucksvollen Tumorremission führen kann. Lokale Remissionsraten sind höher nach kombinierter präoperativer Radiochemotherapie als nach alleiniger präoperativer Chemotherapie, während die neoadjuvante Chemotherapie einen besseren Einfluss auf eine subklinische systemische Metastasierung zu haben scheint. Innerhalb unseres eigenen Vorgehens erfolgt deshalb, im Rahmen von Studien, ein differenzierter Einsatz der neoadjuvanten Therapie. Die präoperative Radiochemotherapie kommt bei Tumoren mit fraglicher R0-Resektabilität, d.h. bei lokal fortgeschrittenen Plattenepithelkarzinomen mit Bezug zum Tracheobronchialsystem, zum Einsatz. Die neoadjuvante Chemotherapie erfolgt, ebenfalls in Studien, bei lokal fortgeschrittenen Adenokarzinomen des distalen Ösophagus [28].

Alle publizierten multimodalen Therapiestudien zeigen, dass ein Überlebensvorteil nach neoadjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie nur bei objektivem, d.h. histopathologischem Ansprechen erreichbar ist. Da ein objektiver Response auf eine neoadjuvante Therapie, je nach verwendetem Therapieschema und Patientenkollektiv, nur bei 20–70% der Patienten zu erwarten ist, kommt der prätherapeutischen Identifizierung von Patienten mit hoher Response-Wahrscheinlichkeit (Response-Prädiktion) und der frühzeitigen Response-Evaluation eine wesentliche Bedeutung zu. Klinische Parameter und konventionell bildgebende Verfahren lassen derzeit weder eine Response-Prädiktion noch eine verlässliche Response-Evaluation zu. Neuere Untersuchungen zeigen, dass eine Vorhersage des Ansprechens auf eine neoadjuvante Chemotherapie mittels molekularer Marker in der Tumorbiopsie in Zukunft möglich sein könnte (z.B. Thymidilatsynthase, Thymidilatphosphorylase, ERCC1, Glutathiontransferase, p53, chromosomale Instabilität), während ein deutlicher Abfall der Glukoseaufnahme des Tumors in der PET bereits frühzeitig nach Initiierung der neoadjuvanten Therapie eine Response-Evaluation zu erlauben scheint [28, 39]. Diese präliminären Daten bedürfen zwar noch der Bestätigung durch größere kontrollierte Studien, zeigen aber den Weg für zukünftige maßgeschneiderte multimodale Therapiestrategien auf.

Individualisierte Therapie

Die dargestellten Fortschritte in der chirurgischen Therapie des Ösophaguskarzinoms beruhen überwiegend auf einer zunehmenden Individualisierung der Therapiekonzepte. Die Stratifizierungskriterien sind allerdings derzeit noch sehr grob und beruhen auf dem histologischen Tumortyp, der Tumorlokalisation, dem prätherapeutischen Tumorstadium, der Berücksichtigung etablierter konventioneller Prognosefaktoren und dem Allgemeinzustand des Patienten. Eine weitere Verfeinerung dieser Kriterien erscheint möglich. Weitere Ziele derzeit laufender Studien sind die Vermeidung unnötiger (da ineffektiver) invasiver Maßnahmen und ihrer Morbidität, der Organerhalt und die Verbesserung der Lebensqualität. Ziel ist die Entwicklung von Protokollen, welche für die individuelle Situation des einzelnen Patienten und seines Tumors maßgeschneidert sind. Dies beinhaltet die Adaptierung der Resektion auf das zur Heilung des Tumors erforderliche Ausmaß und den zielgerichteten Einsatz prä- und postoperativer Maßnahmen. Dies kann nur durch eine Erweiterung des derzeitigen Horizonts traditioneller onkologischer Konzepte und die Einbeziehung neuer Technologien erzielt werden.

Die vermeintliche Notwendigkeit einer ausgedehnten Resektion und Lymphadenektomie mit großen Sicherheitsabständen bei allen resezierbaren Ösophaguskarzinomen stellt hierfür ein gutes Beispiel dar. Radikale Resektion und Lymphadenektomie sind derzeit die wesentlichen Ursachen der postoperativen Morbidität. Ein selektiverer Zugang zur Lymphadenektomie und ein reduzierteres luminales Resektionsausmaß ohne Verlust der Langzeitprognose wäre wünschenswert. Das Konzept der Sentinel-Lymphadenektomie gemeinsam mit limitierter chirurgischer Resektion stellt hier eine vielversprechende Alternative zur radikalen Ösophagektomie dar [40, 41].

Ein anderer Ansatzpunkt für eine weitere Individualisierung der Therapie wäre der gezielte Einsatz neoadjuvanter und adjuvanter Therapien basierend auf dem Genexpressionsprofil des Tumors. Mit den derzeitigen globalen Strategien liegen die Ansprechraten bei allenfalls 50%, d.h. mindestens die Hälfte der Patienten wird potentiellen therapiebedingten Risiken

ausgesetzt ohne den Benefit des Ansprechens auf die Therapie. Neue molekularbiologische Technologien, die auf der DNA-Microarray-Analyse basieren, bieten sich hier an, um biologische Marker einer Chemo- und/oder Radiosensitivität jedes einzelnen Tumors vor Beginn der neoadjuvanten oder

adjuvanten Therapie zu etablieren. Auch hier gibt es bereits vielversprechende präliminäre Daten für eine Reihe von Tumorentitäten. Sollten sich diese in größeren Studien bestätigen lassen, wäre die Tür zu wirklich individualisierten Therapiestrategien beim Ösophaguskarzinom geöffnet [41].

Literatur

- Earlam R, Cunha-Melo JR: Oesophageal squamous cell carcinoma: A critical review of surgery. *Br J Surg* 1980;67:381-390.
- Müller JM, Erasmij H, Stelzner M, Zieren U, Pichlmaier H: Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990;77:845-857.
- Wu PC, Posner MC: The role of surgery in the management of oesophageal cancer. *Lancet Oncol* 2003;4:481-488.
- Siewert JR, Stein HJ, Sendlar A, Molls M, Fink U: Esophageal cancer: Clinical management; in Kelsen, DA, Daly J, Kern S, B. Levin, Tepper J (eds): *Gastrointestinal Oncology: Principles and Practice*. Philadelphia, Lippincott Williams and Wilkins, 2002, pp 261-288.
- Law S, Kwong DL, Kwok KF, Wong KH, Chu KM, Sham JS, Wong J: Improvement in treatment results and long-term survival of patients with esophageal cancer: Impact of chemoradiation and change in treatment strategy. *Ann Surg* 2003;238:339-347.
- Hofstetter W, Swisher SG, Correa AM, Hess K, Putnam JB Jr, Ajani JA, Dolormente M, Francisco R, Komaki RR, Lara A, Martin F, Rice DC, Sarabia AJ, Smythe WR, Vaporciyan AA, Walsh GL, Roth JA: Treatment outcomes of resected esophageal cancer. *Ann Surg* 2002;236:376-384.
- Ando N, Ozawa S, Kitagawa Y, Shinozawa Y, Kitajima M: Improvement in the result of surgical treatment of advanced squamous esophageal carcinoma during 15 consecutive years. *Ann Surg* 2000;232:225-232.
- Stein HJ, Siewert JR: Improved prognosis of resected esophageal cancer. *World J Surg* 2004;(in press).
- Enzinger PC, Mayer RJ: Esophageal cancer. *N Engl J Med* 2003;349:2241-222.
- Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Brücher B, Bartels H, Fink U: Tumor cell type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: Lessons learned from more than 1,000 consecutive resections at a single institution in the Western world. *Ann Surg* 2001; 234:360-367;discussion 368-369.
- Brucher BL, Stein HJ, Werner M, Siewert JR: Lymphatic vessel invasion is an independent prognostic factor in patients with a primary resected tumor with esophageal squamous cell carcinoma. *Cancer* 2001;92:2228-2233.
- Stein HJ, Feith M, Siewert JR: Malignant degeneration of Barrett's esophagus. Clinical point of view. *Recent Results Cancer Res* 2000;155:119-122.
- von Rahden BHA, Stein HJ, Siewert JR: Barrett's esophagus and Barrett's carcinoma. *Curr Oncol Rep* 2003;5:203-209.
- Stein HJ, Feith M, Siewert JR: Approach to early Barrett's cancer. *World J Surg* 2003;27:1040-1046.
- Stein HJ, Brucher BL, Sendlar A, Siewert JR: Esophageal cancer: Patient evaluation and pre-treatment staging. *Surg Oncol* 2001;10:103-111.
- Bartels H, Stein HJ, Siewert JR: Preoperative risk analysis and postoperative mortality of esophagectomy for resectable esophageal cancer. *Br J Surg* 1998;85:840-844.
- Stein HJ, Bartels H, Siewert JR: Oesophaguscarcinom: Zweizeitiges Operieren als Mediastinitisprophylaxe beim Risikopatienten. *Chirurg* 2001;72:881-886.
- Langley SM, Alexiou C, Bailey DH, Weeden DF: The influence of perioperative blood transfusion on survival after esophageal resection for carcinoma. *Ann Thorac Surg* 2002;73:1704-1709.
- Rizk NP, Bach PB, Schrag D, Bains MS, Turnbull AD, Karpeh M, Brennan MF, Rusch VW: The impact of complications on outcomes after resection for esophageal and gastroesophageal junction carcinoma. *J Am Coll Surg* 2004;198:42-50.
- Stein HJ, Feith M: Cancer of the esophagus; in Gospodarowicz M, Henson DE, Hutter RVP, O'Sullivan B (eds): *Prognostic Factors in Cancer*. New York, Wiley-Liss, 2001, pp 237-249.
- Stein HJ, Theisen J, Siewert JR: Surgical resection for esophageal cancer: Role of extended lymphadenectomy; in Fielding JW, Hallissey MT (eds): *Hepatobiliary and Upper GI Surgery*. New York, Springer, 2004, (in press).
- Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR: Limited resection for early Barrett's cancer. *Ann Surg* 2000;232:733-742.
- Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Litle VR, Schauer PR, Close JM, Fernando HC: Minimally invasive esophagectomy: Outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 2003;238:486-495.
- Law S, Wong J: Use of minimally invasive oesophagectomy for cancer of the oesophagus. *Lancet Oncol* 2002;3:215-222.
- Birkmeyer JD, Siewers AE, Finlayson EV, Stukel TA, Lucas FL, Batista I, Welch HG, Wennberg DE: Hospital volume and surgical mortality in the United States. *N Engl J Med* 2002;346:1128-1137.
- Dimick JB, Cattaneo SM, Lipsett PA, Pronovost PJ, Heitmiller RF: Hospital volume is related to clinical and economic outcomes of esophageal resection. *Ann Thorac Surg* 2001;72:334-339.
- Stein HJ, Sendlar A, Fink U, Siewert JR: Multidisciplinary approach to esophageal and gastric cancer. *Surg Clin North Am* 2000;80:659-682.
- Lordick F, Stein HJ, Peschel C, Siewert JR: Neoadjuvant therapy in oesophago-gastric cancer. *Br J Surg* 2004;(in press).
- Ando N, Iizuka T, Ide H, Ishida K, Shinoda M, Nishimaki T, Takiyama W, Watanabe H, Isono K, Aoyama N, Makuuchi H, Tanaka O, Yamana H, Ikeuchi S, Kabuto T, Nagai K, Shimada Y, Kinjo Y, Fukuda H, Japan Clinical Oncology Group: Surgery plus chemotherapy compared with surgery alone for localized squamous cell carcinoma of the thoracic esophagus: A Japan Clinical Oncology Group Study - JCOG9204. *J Clin Oncol* 2003;21:4592-4596.
- Nygaard K, Hagen S, Hansen HS, Hatlevoll R, Hultborn R, Jakobsen A, Mantyla M, Modig H, Munck-Wikland E, Rosengren B, et al: Pre-operative radiotherapy prolongs survival in operable esophageal carcinoma: A randomized, multicenter study of pre-operative radiotherapy and chemotherapy, the second Scandinavian trial in esophageal cancer. *World J Surg* 1992;16:1104-1109.
- Le Prise E, Etienne PL, Meunier B, Maddern G, Ben Hassel M, Gedouin D, Boutin D, Campion JP, Launois B: A randomized study of chemotherapy, radiotherapy, and surgery versus surgery for localized squamous cell carcinoma of the esophagus. *Cancer* 1994;73:1779-1784.
- Apinop C, Puttisak P, Preecha N: A prospective study of combined therapy in esophageal cancer. *Hepatogastroenterology* 1994;41:391-393.
- Walsh TN, Noonan N, Hollywood D, Kelly A, Keeling N, Hennessy TPJ: A comparison of multimodal therapy and surgery for esophageal adenocarcinoma. *N Engl J Med* 1996;335:1779-1784.
- Bosset JF, Gignoux M, Triboulet JP, Tiret E, Mantion G, Elias D, Lozach P, Ollier JC, Pavy JJ, Mercier M, Sahmoud T: Chemoradiotherapy followed by surgery compared to surgery alone in squamous-cell cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1997;337:161-167.
- Urba SG, Orringer MB, Turrisi A, Iannettoni M, Forastiere A, Strawderman M: Randomized trial of preoperative chemoradiation versus surgery alone in patients with locoregional esophageal carcinoma. *J Clin Oncol* 2001;19:305-313.
- Burmeister BH, Smithers BM, Fitzgerald L, V Gebbski, Devitt P, Ackland S, Joseph D, Millar J, North J and Walpole ET: A randomized phase III trial of preoperative chemoradiation followed by surgery (CR-S) versus surgery alone (S) for localized resectable cancer of the esophagus. *Proc ASCO* 2002;21:(abstract 518).
- Kelsen DP, Ginsberg R, Pajak TF, Sheahan DG, Gunderson L, Mortimer J, Estes N, Haller DG, Ajani J, Kocha W, Minsky BD, Roth JA: Chemotherapy followed by surgery compared to surgery alone for localized esophageal cancer. *N Engl J Med* 1998;339:1979-1984.
- Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party: Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: A randomised controlled trial. *Lancet* 2002;359:1727-1733.
- Wieder HA, Brücher B, Zimmermann F, Becker K, Lordick F, Schwaiger M, Fink U, Siewert JR, Stein HJ, Weber WA: Time course of tumor metabolic activity during chemoradiotherapy of esophageal squamous cell carcinoma and response to treatment. *J Clin Oncol* 2004;(in press).
- Burian M, Stein HJ, Sendlar A, Pierr M, Nühlig J, Feith M, Siewert JR: Sentinel lymph node detection in Barrett's and cardia cancer. *Ann Surg Oncol* 2004;(in press).
- Kitajima M, Kitagawa Y: Surgical treatment of esophageal cancer - the advent of the era of individualization. *N Engl J Med* 2002;347:1705-1709.