

# Das Ösophaguskarzinom

## Häufigkeit, Stadieneinteilung, Diagnostik und aktuelle Behandlungsstrategien

Das Ösophaguskarzinom ist einer der in experimentellen und klinischen Studien am wenigsten gut untersuchten Tumoren und zugleich auch einer der tödlichsten. Für die Behandlung gibt es kaum einheitliche Standards, stattdessen viele Kontroversen. Die Literatur ist für den Einzelfall oft wenig hilfreich, da grössere Studien zu wichtigen Fragen fehlen oder diese oft nur undifferenzierte Antworten liefern. Der folgende Beitrag fasst die wichtigsten Entwicklungen auf diesem Gebiet zusammen.

THOMAS RUHSTALLER, VIVIANE HESS

---

In den westlichen Ländern liegt die Fünfjahresüberlebensrate immer noch unter 10% und die meisten Patienten sterben innerhalb der ersten zwei Jahre nach der Diagnosestellung (1). Der Grund dafür ist, dass bei Diagnose die meisten dieser Tumoren schon mindestens lokal fortgeschritten oder systemisch metastasiert sind. In der Schweiz gibt es zirka 400 neue Fälle pro Jahr, im Verhältnis Männer zu Frauen von 3:1. Die regionale Gewichtung verhält sich analog zum Alkoholkonsum: Gehäuft tritt das Ösophaguskarzinom in der lateinischen Schweiz auf. Gemäss der Vereinigung der kantonalen Krebsregister machen die Ösophaguskarzinome nur 2,5% aller Malignome in der Schweiz aus; diese sind jedoch verantwortlich für zirka 5% aller Krebstodesfälle.

Histologisch handelt es sich um Plattenepithelkarzinome, im unteren Ösophagus inklusive Übergang zum Magen jedoch um Adenokarzinome. Die Inzidenz der Plattenepithelkarzinome mit den Risikofaktoren Alkohol- und Nikotinkonsum bleibt in unseren Breitengraden seit langem in etwa stabil. Hingegen nimmt die Inzidenz der Adenokarzinome in westlichen Ländern rapide zu. In Europa wächst die Inzidenz dieses Tumors schneller als bei allen anderen Tumoren (2). Häufig entsteht dieser Tumor auf dem Boden einer Metaplasie (Barett-Ösophagus) bedingt durch chronischen Reflux. Der eigentliche Grund für den steilen Anstieg der Inzidenz wird aber kontrovers diskutiert.

---

### Diagnostik

Die Dysphagie ist das Leitsymptom, das die meisten Patienten zum Hausarzt führt. Meistens wird dann primär mit einer oberen Endoskopie mittels Biopsie die Diagnose gestellt. Die weiteren Staging-Untersu-

chungen folgen nach dem in *Abbildung 1* dargestellten Schema. Die Computertomografie ist vor allem hilfreich beim Nachweis einer systemischen Metastasierung, hingegen weniger aussagekräftig für die lokale Beurteilung. Mittels Endosonografie (EUS) kann das T-Stadium mit hoher Genauigkeit und mit einer Spezifität von zirka 90% bestimmt werden. Zudem können tumornahe Lymphknoten dargestellt und mit sonografischen Kriterien eher als maligne oder benigne eingestuft werden. Mit neueren Geräten können diese Lymphknoten teilweise auch direkt punktiert werden. Dazu kommt heute immer häufiger die Untersuchung mittels Positronen-Emissionstomografie (PET) zum Einsatz. Sie erfasst auch weiter vom Tumor entfernte Lymphknoten sowie andere im CT noch nicht sichtbare Fernmetastasen. Das PET-Scan führt gegenüber einem Staging mit CT und EUS in zirka 15 bis 20% der Fälle zu einem Upgrading, was häufig die Therapieplanung beeinflusst (beispielsweise eine nicht indizierte Operation verhindert) (3). Die PET kann in solchen Situationen also eine sehr kostensparende Untersuchung sein, ganz zu schweigen von der verhinderten Morbidität durch die Operation.

---

### Stadieneinteilung, Prognose

Die Stadieneinteilung nach TNM ist in der *Tabelle* dargestellt.

Klinisch wichtig ist die Unterscheidung zwischen lokalisierten Stadien (T1/2, N0), lokal fortgeschrittenen Tumoren (T3 und/oder N+) und metastasierenden Tumoren. Technisch noch operable T4- sowie M1a-Stadien werden je nach Studie und Zentrum analog zu den metastasierenden oder lokal fortgeschritte-

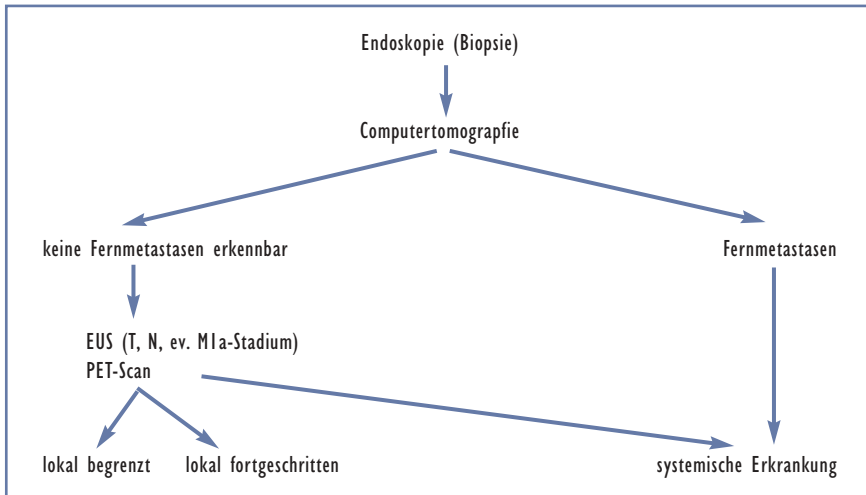


Abbildung 1: Diagnostisches Prozedere bei Ösophaguskarzinom

nen Tumoren behandelt. Auf die sehr seltene Entität eines zervikalen, also extrathorakalen Ösophaguskarzinoms, wird hier nicht weiter eingegangen. Meist werden diese wie HNO-Tumoren behandelt.

Die Prognose ist stark vom Stadium der Tumoren abhängig. Frühe Stadien mit negativen Lymphknoten und vollständiger Resektion zeigen Fünfjahresüberlebensraten von 50 bis 80%. Sobald die Lymphknoten befallen sind, sinken die Langzeitüberlebensraten auf unter 20 bis 30%. Das mittlere Überleben bei hämatogen metastasierten Tumoren liegt je nach Patientenselektion nur noch bei 6 bis 12 Monaten.

### Therapieoptionen

Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome sind biologisch verschiedene Tumorentitäten mit unterschiedlicher Pathogenese. Trotzdem wurden bisher meist beide Histologien zusammen in Therapiestudien eingeschlossen, da die Prognose sich kaum unterschied, und damit die für eine Studie notwendige Patientenzahl erhöht werden konnte. Mit zunehmendem Einschluss von Systemtherapien in die Therapiekonzepte ändert sich dieses Vorgehen, zumal die Ansprechraten auf die verschiedenen Medikamente jeweils unterschiedlich sind. Die am häufigsten verwendete Chemotherapie-Kombination ist Cisplatin/5-FU in verschiedenen Variationen. Heutzutage werden aber auch oft Kombinationen mit Taxanen, Irinotecan oder Oxaliplatin verwendet.

### Lokale Stadien

Bei den seltenen, nodalnegativen Frühstadien (T1/2) wird in aller Regel operiert. Prospektive Studien in diesen Situationen gibt es kaum, nur retrospektive, chirurgische Serien. Es kommt in der Praxis immer wieder vor, dass ein vermeintliches Frühstadium primär operiert wird und der Pathologe dann trotzdem einen Lymphknotenbefall nachweisen wird. Bei Inoperabilität aus medizinischen Gründen kommt eine Radiotherapie oder eine kombinierte Radiochemotherapie infrage.

### Lokal fortgeschrittene Stadien

Die meisten Patienten befinden sich bei Diagnosestellung schon in einem lokal fortgeschrittenen Stadium. Es ist darauf hinzuweisen, dass in den klinischen Studien verschiedene Definitionen von «locally advanced» verwendet werden, wobei sich die Einteilung sehr nach Art des Stagings, ob mit oder ohne PET und EUS diagnostiziert, richtet. Bezüglich der empfohlenen Therapie in diesem Stadium gibt es die meisten Kontroversen.

Die Operation war hier über viele Jahre der Eckpfeiler der Therapie. Die Resultate mit einer Zweijahresüberlebensrate von zirka 35% und einer Fünfjahresüberlebensrate von nur noch 15 bis 20% müssen als schlecht bezeichnet werden (4). Zudem liegt die Mortalität dieser Operation zwischen 5 und 10%. Seit Jahren wird versucht, diese Resultate mit verschiedenen Kombinationen und Sequenzen von Strahlen-, Chemo- und chirurgischer Therapie zu verbessern.

Eine Auswertung der aktuellen Datenlage zu verschiedenen Therapiestrategien, vor allem anhand von Reviews aus der Cochrane Library vorgenommen, kommt zu folgenden Ergebnissen:

- ▲ **Präoperative Radiotherapie versus Chirurgie alleine:**  
Fünf randomisierte Studien mit insgesamt 1147 Patienten zeigen keinen Vorteil für die präoperative Radiotherapie (5).
- ▲ **Präoperative Chemotherapie versus Chirurgie alleine:**  
Elf randomisierte Studien mit 2051 Patienten zeigen einen kleinen, aber signifikanten Überlebensvorteil zu Gunsten der zusätzlichen Chemotherapie (6).
- ▲ **Präoperative Radiochemotherapie versus Chirurgie alleine:**  
Hier wurden in einer Analyse sechs randomisierte Studien zusammengefasst, welche zeigten, dass ebenfalls die präoperative Therapie das Langzeitüberleben trotz mehr postoperativer Komplikationen verbessert. «Number needed to treat» sind hier zehn Patienten. Die gut auf die Vortherapie ansprechenden Patienten (pathologisch komplette Remission) zeigen jedoch einen hochsignifikanten Überlebensvorteil (7).
- ▲ **Alleinige Radiochemotherapie:**  
Diese weist in grossen Serien ein Langzeitüberleben von nur 0 bis 10% auf, meist waren dies primär inoperable Patienten. Eine Schlüsselarbeit von Herskovic zeigte schon 1992,

Tabelle:

### Stadieneinteilung bei Ösophaguskarzinom nach TNM

Stage	T	N	M
0	Tis	0	0
I	T1	0	0
IIa	T2/3	0	0
IIb	T1/2	I	0
III	T3	I	0
	T4	0, I	0
IVa	Tx	Nx	M1a
IVb	Tx	Nx	M1b

M1a: Zervikaler LK-Befall bei Tumor im oberen Drittel des thorakalen Ösophagus. Zöliakaler LK-Befall bei Tumor im unteren Drittel des thorakalen Ösophagus.  
M1b Fernmetastasen

dass kombinierte Radiochemotherapie ein Langzeitüberleben in 20 bis 25% der Fälle ermöglicht, ähnlich wie mit Chirurgie alleine (9). In einer Cochrane Review mit elf Studien konnte ein absoluter Überlebensvorteil von 9% zu Gunsten der konkomitierenden Radiochemotherapie versus der alleinigen Radiotherapie gezeigt werden, allerdings zum Preis einer signifikant höheren Toxizität (8). Daraus lassen sich weltweit drei akzeptierte Standards erkennen:

- ▲ Radiochemotherapie alleine
- ▲ Präoperative Chemotherapie mit Chirurgie
- ▲ Präoperative Radiochemotherapie mit Chirurgie.

Je nach Land oder Region werden diese Therapiekonzepte bei verschiedenen Stadien und Histologien angewandt. Kontroversen bestehen aber bezüglich chirurgischen Techniken, Medikamentenwahl und Art der Kombination mit der Radiotherapie sowie deren Dosen.

### **Radiochemotherapie mit/ohne Chirurgie:**

Eine der aktuell am meisten diskutierten Fragen ist die, ob die Chirurgie nach gutem Ansprechen auf eine Radiochemotherapie nur noch eine «grosse Biopsie mit viel Morbidität» darstellt oder ob die chirurgische Behandlung gerade bei den auf die Radiochemotherapie gut ansprechenden Patienten essenziell für das Gesamtergebnis der Patienten ist. Dieser Frage sind bisher zwei grosse europäische Studien (10, 11) nachgegangen. Beide verglichen Radiochemotherapie mit und ohne Chirurgie. Es ist anzufügen, dass bei Verzicht auf die Operation höhere Radiotherapiedosen verwendet werden und diese Therapie ebenfalls sehr toxisch sein kann.

In der französischen Arbeit (10) wurden Plattenepithel- und Adenokarzinome eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit Radiochemotherapie vorbehandelt, dann aber wurden nur die Responder randomisiert. Sie wurden anschliessend entweder operiert oder weiter radiotherapiert mit zusätzlich drei Zyklen Chemotherapie. Die bisher nur in Abstraktform publizierten Resultate: Beide Arme



Abbildung 2: Tumorboard am Kantonsspital St. Gallen

zeigten keinen signifikanten Unterschied bei der Überlebensrate. Die Frühmortalität nach der Chirurgie war höher als im Arm ohne Operation, dafür traten bei den Überlebenden später weniger lokale Probleme auf. Unklar bleibt, wie zuverlässig die Response während der Radiotherapie beurteilt werden kann. Zudem erhielten die nichtoperierten Patienten in dieser Studie deutlich mehr Chemotherapie, also systemische Therapie, was natürlich den randomisierten Vergleich der Lokaltherapien beeinflusst haben könnte. Diese wichtige Studie wurde schon im Jahr 2002 am ASCO als Abstrakt vorgestellt, aber bis jetzt nicht in der Gesamtversion publiziert.

In der zweiten Studie aus Deutschland (11) wurden nur Plattenepithelkarzinome eingeschlossen. Alle Patienten wurden mit drei Zyklen Induktionschemotherapie vorbehandelt und, sofern ihre Krankheit darunter nicht progredient war, für eine Radiochemotherapie und eine Radiochemotherapie mit Chirurgie randomisiert. Diese Studie wurde konzipiert mit der Hypothese, dass beide Therapien gleichwertig seien, und nicht um die Überlegenheit einer der beiden Arme zu zeigen. Das Ergebnis: Obwohl die Überlebenskurven der beiden Gruppen klar zu Gunsten der Chirurgiegruppe divergieren, bleibt die Signifikanz für Gleichwertigkeit der beiden Therapiearme nach zweijährigem und noch ganz knapp auch nach dreijährigem Follow-up beste-

hen. Die Patienten im Arm ohne Chirurgie zeigten häufiger lokal progrediente Entwicklungen. Patienten im Chirurgiearm, die als Nonresponder auf die Radiochemotherapie eingestuft, dann operiert wurden und noch eine komplette Resektion erreichten, profitierten auch bezüglich Überleben von der Chirurgie, verglichen mit den Nonrespondern im Radiochemotherapie-Arm (RCT).

### **Konklusion für lokal fortgeschrittene Stadien**

- ▲ Es gibt auf die RCT gut ansprechende Patienten: Bei diesen wird der Stellenwert einer zusätzlichen Operation kontrovers diskutiert. Dabei gilt, die Risiken einer zusätzlichen Operation abzuwägen, insbesondere bei Patienten mit relevanten Komorbiditäten. Es scheint, dass die Plattenepithelkarzinome eher besser auf die kombinierte Radiochemotherapie ansprechen als die Adenokarzinome. Zudem liegen jene proximaler, was die Operationsrisiken eher erhöht. Dies sind die Gründe, warum in verschiedenen Ländern vorwiegend die Plattenepithelkarzinome mit definitiver Radiochemotherapie, also ohne Operation, behandelt, hingegen die Adenokarzinome nach einer Vortherapie in der Regel operiert werden.
- ▲ Die auf die RCT nicht gut ansprechenden Patienten können sowohl

von einer Salvage-Operation bezüglich Überleben, als auch bezüglich lokaler Probleme profitieren, sofern eine R0-Resektion noch möglich ist.

In der Folgerung bedeutet dies, dass wir in Zukunft fähig sein sollten, frühzeitig zwischen Respondern und Nonrespondern auf die Vortherapie zu stratifizieren. Das Ziel muss auf der einen Seite sein, besser differenzierte Studien für die Responder durchzuführen, und auf der anderen Seite, den Nonrespondern eine nutzlose weitere Vortherapie zu ersparen.

Wie aber kann frühzeitig zwischen Respondern und Nonrespondern unterschieden werden? Zur Auswahl stehen in erster Linie prädiktive biologische Marker oder ein frühes klinisches Response-Assessment mit einem PET-Scan. Zur Evaluation dieser Methoden benötigen wir aber primär prospektiv durchgeführte Studien. Eine Studie bei diesem diagnostisch und therapeutisch derart interdisziplinären Tumor durchzuführen, verlangt eine sehr gute Kooperation der Disziplinen – und ist daher schwierig. Zudem müssten in zukünftigen Studien die Therapieoptionen anhand der Stadien und Histologien besser stratifiziert werden, analog zu anderen Tumortypen, was wiederum hohe Patientenzahlen voraussetzt. Somit ist abzusehen, dass uns die Diskussionen, bei welchen Patienten die Chirurgie ein zentraler Baustein der Therapie bleiben soll, noch lange begleiten werden.

In der Schweiz werden aktuell zwei multizentrische Studien für Patienten mit lokal fortgeschrittenen Tumoren durchgeführt. Dabei werden moderne Chemotherapeutika integriert, die PET-Untersuchung als frühes Response-Assessment geprüft und die Lebensqualität während diesen intensiven Therapien verfolgt. Nahezu alle Zentren der Schweiz nehmen daran teil. Eine Nachfolgestudie mit Einbau eines EGFR-Inhibitors ist in Planung.

### Metastasierende Stadien

In diesem Abschnitt sind auch die Optionen für lokal fortgeschrittene Stadien beim älteren oder polymorbiden Patienten eingeschlossen. Meist stellen sich hier zu Beginn zwei Fragen gleichzeitig:

die Wahl der Tumorthherapie und die Aufrechterhaltung der Ernährung des Patienten.

Beide Fragen sind in ihrer Abhängigkeit voneinander zu betrachten und zu beantworten: Zum Beispiel führt bei einer subtotalen Stenose eine palliative Radiotherapie möglicherweise zu einem Totalverschluss des Ösophagus. Die Therapien richten sich hierbei vor allem nach Allgemeinzustand, Alter und Beschwerdebild der Patienten. Bei grossen, inoperablen Tumoren ohne Nachweis von Fernmetastasen kann eine definitive Radiochemotherapie durchgeführt werden, womit aber selten auch Langzeitremissionen erreichbar sind. Diese Therapien setzen allerdings einen guten Allgemein- und Ernährungszustand voraus. Es lohnt sich, frühzeitig die Ernährung mittels Einlage einer PEG-Sonde für die gesamte Dauer der Therapie zu sichern. Bei Fernmetastasen und gutem Allgemeinzustand kann eine palliative Chemotherapie verabreicht werden. Häufig wird damit ein schneller palliativer Effekt, auch bezüglich Dysphagie, erreicht, welcher leider oft nur wenige Monate andauert.

Bei im Vordergrund stehenden lokalen Problemen kann zusätzlich oder eine alleinige perkutane Radiotherapie, Brachytherapie oder auch lediglich eine Stenteinlage diskutiert werden. Der Effekt eines Stents hält meist nur sehr kurz an und sollte, wenn möglich, mit einer

zusätzlichen Radiotherapie kombiniert werden. Auf jeden Fall ist es hilfreich, diese Fälle interdisziplinär zu besprechen, da auch im palliativen Setting verschiedene Disziplinen eingesetzt werden können.

### Fazit

Die Ösophaguskarzinome gehören, trotz der Fortschritte in Diagnostik und Therapie, immer noch zu den tödlichsten Malignomen. Sowohl die Diagnose wie auch die Planung und Durchführung der Therapie benötigen viele verschiedene Disziplinen, daher sollten Patienten mit Neudiagnosen, ebenso wie mit Rezidiven an einem Tumorboard vorgestellt werden. Die Therapie des lokal fortgeschrittenen Stadiums ist multidisziplinär, wobei die beste Kombination und Sequenz der verschiedenen Therapiemodalitäten derzeit unklar ist. Die Therapie beim metastasierenden Leiden richtet sich nach Ernährungssituation, Allgemeinzustand, Alter und Beschwerdebild des Patienten. Fortschritte bei diesem Tumor werden auch in Zukunft nur langsam gemacht. ▲

Dr. med. Thomas Ruhstaller  
Fachbereich Onkologie/Hämatologie  
Kantonsspital St. Gallen  
9007 St. Gallen  
E-Mail: thomas.ruhstaller@kssg.ch

und

Dr. med. Viviane Hess  
Klinik für Medizinische Onkologie  
Universitätsspital  
4031 Basel  
E-Mail: vhess@uhbs.ch

### Zwei aktuell laufende Schweizer Therapiestudien bei Ösophaguskarzinomen

#### I. Klinische Studie SAKK 75/02:

**Patienten mit resektablen, lokal fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen**

▲ 2 Zyklen neoadjuvante Chemotherapie mit Docetaxel und Cisplatin

▲ Kombinierte Radiochemotherapie mit wöchentlich Docetaxel und Cisplatin und 45 Gy Radiotherapie

▲ Operation

#### II. Klinische Studie SAKK 76/02:

**Patienten mit inoperablen, lokal sehr fortgeschrittenen Ösophaguskarzinomen**

▲ 2 Zyklen neoadjuvante Chemotherapie mit Docetaxel und Cisplatin

▲ Kombinierte Radiochemotherapie mit wöchentlich Docetaxel und Cisplatin und 59,4 Gy Radiotherapie

### Quellen:

1. EUROCARE-3 summary: cancer survival in Europe at the end of the 20th century. *Ann Oncol*. 2003; 14 Suppl 5: v128–149.
2. Pohl H, Welch HG.: The role of overdiagnosis and reclassification in the marked increase of esophageal adenocarcinoma incidence. *J Natl Cancer Inst*. 2005; 97(2): 142–146.
3. Luketich JD, et al.: Role of positron emission tomography in staging esophageal cancer. *Ann Thorac Surg*. 1997; 64(3): 765–769.
4. Muller JM, et al.: Surgical therapy of oesophageal carcinoma. *Br J Surg* 1990; 77(8): 845–57. Review.
5. Arnott SJ, et al. (Oesophageal Cancer Collaborative Group): Preoperative radiotherapy for esophageal carcinoma (Cochrane Review): The Cochrane Library 2005; Issue 1.
6. Malthaner R, Fenlon D.: Preoperative chemotherapy for resectable thoracic esophageal cancer (Cochrane Review – abstract) *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; Issue 4.
7. Fiorica F, et al: Preoperative chemoradiotherapy for oesophageal cancer: systematic review and meta-analysis. *GUT* 2004; 53(7): 925–930.
8. Wong R, et al.: Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; Issue 2.
9. Herskovic A, Martz K, al-Sarraf M, Leichman L, Brindle J, Vaitkevicius V, Cooper J, Byhardt R, Davis L, Emami B.: Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med*. 1992 Jun 11; 326(24): 1593–1598.
10. Bedenne L, et al.: Randomized phase III trial in locally advanced esophageal cancer: radiochemotherapy followed by surgery versus radiochemotherapy alone (FFCD 9102). *Proc Am Soc Clin Oncol*: 2002; 103a (abstr 519).
11. Stahl M, et al.: Chemoradiation with and without surgery in patients with locally advanced squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2310–2317.