



Diagnose und Therapie des Ösophagus- und Magenkarzinoms

CCC-SOP

Gemäß AKH PB „Dokumente u. Aufzeichnungen erstellen und lenken“ Pkt.6

gültig ab: 10.11.2018

Version 02

Seite 1 von 49

Inhaltsverzeichnis

1 GELTUNGSBEREICH UND ZWECK..... 4

2 MITGELTENDE DOKUMENTE..... 4

3 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN 4

4 VERANTWORTL. MITARBEITERIN DES QM-DOKUMENTS 5

5 TÄTIGKEITSBESCHREIBUNG 6

5.1 VORBEMERKUNG6

5.2 MAGENKARZINOM.....6

5.2.1 PRÄOPERATIVE DIAGNOSTIK6

5.2.2 OPERATIVE THERAPIE.....7

5.2.2.1 RESEKTION.....7

5.2.2.1.1 KLINISCHE (C-) STADIENEINTEILUNG (CTNM)7

5.2.2.1.2 ENDOSKOPISCHE THERAPIE VON MAGENFRÜHKARZINOMEN7

5.2.2.1.3 KURATIVE RESEKTION8

5.2.2.1.4 SICHERHEITSABSTAND UND RESEKTIONSMAß.....8

5.2.2.1.5 RADIKALE LYMPHADENEKTOMIE BEIM MAGEN.....9

5.2.2.1.6 SPLENEKTOMIE10

5.2.2.2 REKONSTRUKTION NACH GASTREKTOMIE11

5.2.2.3 ERWEITERTE RESEKTION11

5.2.2.4 NICHT KURATIVE CHIRURGIE.....11

5.2.2.4.1 PALLIATIVE RESEKTION.....11

5.2.2.4.2 CHIRURGIE VON FERNMETASTASEN11

5.2.2.4.3 NICHT RESEZIERTE PALLIATIVE EINGRIFFE12

5.2.2.5 BESONDERS GELAGERTE FÄLLE12

5.2.2.5.1 DAS KARZINOM IM OPERIERTEN MAGEN (MAGENSTUMPF-KARZINOM“)12

5.2.2.5.2 REZIDIVOPERATIONEN.....12

5.2.3 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE BEIM METASTASIIERTEN UND LOKAL INOPERABLEN MAGENKARZINOM12

5.2.3.1 INDIKATION12

5.2.3.2 THERAPIEDAUER13

5.2.3.3 MEDIKAMENTÖSE THERAPIE DES LOKAL FORTGESCHRITTENEN INOPERABLEN ODER METASTASIIERTEN MAGENKARZINOMS
13

5.2.3.4 PALLIATIVE LOKALTHERAPIE.....14

5.2.3.5 THERAPIE BEIM ÄLTEREN PATIENTEN.....14

5.2.3.6 SUPPORTIVTHERAPIE14

5.2.3.7 DATENLAGE15

5.2.3.7.1 UNTERSUCHTE KOMBINATIONEN-SCHEMATA – ANSPRECHEN / WIRKSAMKEIT / ÜBERLEBEN / TOXIZITÄT15

5.2.3.7.1.1 ECF15

5.2.3.7.1.2 DOCETAXEL-HALTIGE REGIME15

5.2.3.7.1.3 IRINOTECAN-HALTIGE REGIME16

5.2.3.7.1.4 OXALIPLATIN-HALTIGE REGIME16

5.2.3.7.2 ÄLTERE PATIENTEN16

5.2.3.7.3 LEBENSQUALITÄT.....17

5.2.3.7.4 HER2-ÜBEREXPRESSION17

	Funktion	Name	Datum	Unterschrift
Erstellt	MA	Lt. Pkt. 4 vertr.d. Schoppmann	24.10.2018	e.h.
Geprüft Inhalt	SOP Koord.	Auerbach	14.12.2018	e.h.
Geprüft QM-Konformität	QB	Ujfalusi	17.12.2018	e.h.
Freigabe CCC	OEL	Zielinski	17.12.2018	e.h.
Zur Kenntnis	Direktorin AKH	Kornek	27.12.2018	e.h.
Zur Kenntnis	Rektor MedUni Wien	Müller	11.01.2019	e.h.

5.2.3.7.5	ANGIOGENESE-INHIBITOREN	17
5.2.3.7.6	EGFR-INHIBITOREN	18
5.2.3.7.7	MTOR-INHIBITOREN	18
5.2.3.7.8	C-MET-INHIBITOREN	18
5.2.4	ADJUVANTE/NEOAJUVANTE/PERIOPERATIVE THERAPIE DES MAGENKARZINOMS	19
5.2.4.1	EXPERTENEMPFEHLUNG	19
5.2.4.1.1	INDIKATION	19
5.2.4.1.2	STAGING-MABNAHMEN	19
5.2.4.1.3	KURATIVE THERAPIE	19
5.2.4.1.4	SPEZIFISCHE THERAPIESCHEMATA	19
5.2.4.2	DATENLAGE	20
5.2.4.2.1	PERIOPERATIVE THERAPIE	20
5.2.4.2.2	NEOAJUVANTE THERAPIE	20
5.2.4.2.3	ADJUVANTE THERAPIE	20
5.2.5	NACHSORGE	21
5.2.6	NACHSORGEINTERVALL	21
5.2.6.1	LABORSTATUS	21
5.2.6.2	SONOGRAPHIE	21
5.2.6.3	ENDOSKOPIE	22
5.2.6.4	BEHANDLUNGS VON FUNKTIONSSTÖRUNGEN UND MANGELZUSTÄNDEN	22
5.3	ÖSOPHAGUSKARZINOM	23
5.3.1	PRÄOPERATIVE DIAGNOSTIK	23
5.3.1.1	SICHERUNG DER KLINISCHEN DIAGNOSE	23
5.3.1.2	GENETISCHE FAKTOREN	23
5.3.2	OPERATIONSVORBEREITUNG	24
5.3.3	KURATIVE EINGRIFFE	24
5.3.3.1	ENDOSKOPISCHE THERAPIE VON FRÜHKARZINOMEN DES ÖSOPHAGUS	25
5.3.3.1.1	ENDOSKOPISCHE, ABLATIVE VERFAHREN BEI DYSPLASIEN UND PRÄKANZEROSEN IM ÖSOPHAGUS	25
5.3.3.1.2	PEC	26
5.3.3.1.3	ADENOKARZINOM	26
5.3.3.2	REKONSTRUKTION	27
5.3.3.2.2	REKONSTRUKTION MIT DEM KOLON	27
5.3.3.3	MINIMAL INVASIVE CHIRURGIE	28
5.3.3.4	ENDOSKOPISCHE MUCOSEKTOMIE	28
5.3.3.4.1	BESONDERHEITEN DES KARZINOMS DES PHARYNGO-ÖSOPHAGEALEN ÜBERGANGS	28
5.3.3.4.2	BESONDERHEITEN DES KARZINOMS DES GASTRO-ÖSOPHAGEALEN ÜBERGANGS	29
5.3.3.4.3	THERAPEUTISCHE AUSNAHMESITUATION	29
5.3.3.4.4	FERNMETASTASEN	29
5.3.4	PALLIATIVE EINGRIFFE	30
5.3.4.1	BYPASSOPERATION	30
5.3.4.2	ENDOPROTHESE (STENT)	30
5.3.4.3	LASER	30
5.3.4.4	BRACHYTHERAPIE	30
5.3.4.5	ANDERE PALLIATIVE MODALITÄTEN	30
5.3.5	(NEO)ADJUVANTE THERAPIE	31
5.3.5.1	STRAHLENTHERAPIE	31
5.3.5.1.1	ALLEINIGE STRAHLTHERAPIE	31
5.3.5.1.2	PRÄOPERATIVE (NEOAJUVANTE) STRAHLTHERAPIE	32
5.3.5.1.3	POSTOPERATIVE (ADJUVANTE) STRAHLTHERAPIE	32
5.3.5.2	CHEMOTHERAPIE	32
5.3.5.2.1	NEOAJUVANTE CHEMOTHERAPIE	32
5.3.5.2.1.1	POTENTIELL RESEKTABLE ÖSOPHAGUSKARZINOME	32
5.3.5.2.1.2	LOKAL FORTGESCHRITTENE, POTENTIELL INOPERABLE ÖSOPHAGUSKARZINOME	33
5.3.5.2.2	POSTOPERATIVE (ADJUVANTE) CHEMOTHERAPIE	33
5.3.5.3	RCT	33
5.3.5.3.1	KURATIVE EINGRIFFE	34
5.3.5.3.1.1	POTENTIELL RESEKTABLE ÖSOPHAGUSKARZINOME	34
5.3.5.3.1.2	LOKAL FORTGESCHRITTENE INOPERABLE ÖSOPHAGUSKARZINOME	34
5.3.6	NACHSORGE	34
5.3.7	STRAHLENTHERAPIE DES MAGENKARZINOMS	36
5.3.7.1	POSTOPERATIVE RADIOCHEMOTHERAPIE DES MAGENKARZINOMS	36
5.3.7.2	PRÄOPERATIVE RADIOCHEMOTHERAPIE DES MAGENKARZINOMS	36
5.3.7.3	DEFINITIVE RADIOCHEMOTHERAPIE DES MAGENKARZINOMS	36
5.3.7.4	PALLIATIVE RADIO-/CHEMOTHERAPIE DES MAGENKARZINOMS	37
5.3.8	STRAHLENTHERAPIE DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS	38
5.3.8.1	PRÄOPERATIVE RADIOCHEMOTHERAPIE DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS	38
5.3.8.2	DEFINITIVE RADIOCHEMOTHERAPIE DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS	38

5.3.8.3	POSTOPERATIVE RADIOTHERAPIE DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS	38
5.3.8.4	PALLIATIVE RADIO(CHEMO)THERAPIE DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS	38
6	ERLÄUTERUNGEN	39
7	ÄNDERUNGEN	39
8	LITERATUR, LINKS.....	39

1 GELTUNGSBEREICH UND ZWECK

Diese SOP dient der Unterstützung der Diagnostik und Therapie des Ösophagus- und Magenkarzinoms und ist im Bereich des AKH/CCC-GET gültig.

2 MITGELTENDE DOKUMENTE

S-3 Leitlinien “Diagnostik und Therapie der Adenokarzinome des Magens und gastroösophagealen Übergangs”

3 VERWENDETE ABKÜRZUNGEN

Abt	Klinische Abteilung
AC	Adenocarcinom
ACO (ASSO)	Austrian Society of Surgical Oncology
AEG	Adenocarcinom des gastroösophagealen Übergangs
AKH	Allgemeines Krankenhaus Wien – Medizinischer Universitätscampus
ASCO	American Society of Clinical Oncology
BSC	Best Supportive Care
CCC	Comprehensive Cancer Center
CA	Cancer Antigen
CEA	Carcinoembryonales Antigen
CHT	Chemotherapie
CMW	Chloroform-methanol-water
COPD	Chronisch obstruktive Pulmonarkrankheit
CRP	C-reaktives Protein
CSF	Colony stimulating factor
CT	Computertomographie
DCF	Docetaxel/Cisplatin/5-Fluorouracil
EAP	Etoposid/Adriamycin/Cisplatin
ECF	Epirubicin/Cisplatin/5-Fluorouracil
ECX	Epirubicin/Cisplatin/Capecitabin
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
EKG	Elektrokardiographie
ELF	Etoposid/Leucovorin/5-Fluorouracil
EMR	Endoskopische Mucosaresektion
EOF	Epirubicin/Oxaliplatin/5-Fluorouracil
EOX	Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin
EUS	Endoluminaler Ultraschall
FAM	5-Fluorouracil/Adriamycin/Mitomycin
FAMTX	5-Fluorouracil/Adriamycin/Methotrexat
FDG	Fluorodesoxyglucose
FLO	5-Fluorouracil/Leucovorin/Oxaliplatin
FLP	5-Fluorouracil/Leucovorin/Cisplatin
FN	Febrile Neutropenie
FNLCC	Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer
FOLFIRI	5-Fluorouracil/Oxaliplatin/Leucovorin/Irinotecan
FP	5-Fluorouracil/Cisplatin

FU	5-Fluorouracil
FUP	5-Fluorouracil/Cisplatin
GET	Gastroesophageal Tumor Unit
GHS	Global Health Status
GKKS	Ganzkörperknochenszintigraphie
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
ICG	Indocyaningrün
KM	Kontrastmittel
LL	Leitlinie
LMWH	Low-Molecular-Weight Heparin
MAGIC	Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (Studie)
MCF	Mitomycin/Cisplatin/5-Fluorouracil
MedUni Wien	Medizinische Universität Wien
MMS	Medical Media Service
MRC	Medical Research Council
MRT	Magnetresonanztomographie
MUW	Medizinische Universität Wien
NLL	Lymphknoten (pl)
OEL	Organisationseinheitsleitung
OS	Gesamtüberleben
PEC	Plattenepithelcarcinom
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PET	Positronenemissionstomographie
PFS	Progressionsfreies Überleben
QB	Qualitätsbeauftragte/r
RCT	Radiochemotherapie
RT	Strahlentherapie
SEMS	Self-expanding metallic stent
SEPS	Self-expanding plastic stent
SOP	Standard Operating Procedure
US	Ultraschall
VEGF	Vascular endothelial growth factor
XELOX	Capecitabin/Oxaliplatin
5-FU	5-Fluorouracil

4 VERANTWORTL. MITARBEITERIN DES QM-DOKUMENTS

Für den Inhalt verantwortliche Autoren (ohne Titel): Schoppmann S. für die Gastroösophageale Tumorunit des CCC-Vienna; Ansaripour G., Asari R., Ba-Ssalamah A., Dolak W., Fleischmann E., Hacker M., Hejna M., Paireder M., Preusser M., Aysegul Ilhan-Mutlu, Schmid R., Schöniger-Hekele M., Staufer K., Tribl B.

Für die Umsetzung des Inhalts ist der jeweilige Abteilungsleiter der klinischen Abteilung verantwortlich.

5 TÄTIGKEITSBESCHREIBUNG

5.1 VORBEMERKUNG

Prinzipiell ist jeder Patient mit einem Magen- und/oder Speiseröhrentumor dem interdisziplinären Tumorboard „Magen-Ösophagus-GIST“ des CCC vorzustellen. Dieses Gremium tagt jeden Freitag ab 10 Uhr s.t. im Demo-Raum auf 7.F. Die Organisation läuft über das CCC-Wien, Frau Lemut. Die Einladungen werden spätestens am Vortag per E-Mail an die Teilnehmer/Zuweiser gemailt. Anmeldung eines/r Patienten/Patientin erfolgt an katarina.lemut@akhwien.at. Die Einladungen erfolgen nur an meduniwien.ac.at Adressen oder AKH spezifische Adressen und nur an in dieser Institution Beschäftigte. Beim Tumorboard wird die Vollständigkeit der Diagnostik geprüft und ggf. weitere, zur Therapieentscheidung notwendige Diagnostik empfohlen. Bei vollständiger Diagnostik erfolgt eine Therapieempfehlung. Eine anderslautende Therapie soll nur dokumentiert begründet erfolgen. Im Bedarfsfall kann eine Wiedervorstellung nach Therapie, jedenfalls aber nach neoadjuvanter Therapie und vor der geplanten Operation erfolgen.

Die Vorstellung und Nachbetreuung der Patienten mit Ösophagus- und Magenkarzinom erfolgt in der Ösophagus-Magen-GIST-Reflux Spezialambulanz der Klinischen Abt. für Allgemeinchirurgie (Anmeldung dienstags 12.00-14.00, Leitstelle 7.C, Leiter: S. Schoppmann, Vertreter: R. Asari)

Die ambulante Betreuung der Patienten mit Chemotherapie bei genannten Tumorentitäten erfolgt in der Ambulanz der Univ. Klinik für Onkologie auf 6.i (Mi 09.00-11.00 Uhr und Do 11.00-13.00 Uhr).

Die ambulante Betreuung der Patienten mit Strahlentherapie erfolgt in der Ambulanz der Univ. Klinik f. Strahlentherapie, Leitstelle 3.B, Verantwortlicher: R. Schmid

Siehe auch www.ccc.ac.at/get/

5.2 MAGENKARZINOM

5.2.1 Präoperative Diagnostik

Die exakte Bestimmung der Tumorausbreitung stellt eine wesentliche Voraussetzung für eine adäquate Therapieplanung dar.

Beim **klinischen Staging** eines Patienten mit Magenmalignom haben folgende Untersuchungen obligaten bzw. fakultativen Stellenwert:

- Obligat Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsie (n>6), Histologie
 Computertomographie (CT) Multislice Ba-Ssalamah Protokoll (Hals, Thorax und Abdomen)
- Fakultativ Endoluminaler Ultraschall (EUS) ev. mit Feinnadelbiopsie (Szirrhus, suspekter Lymphknoten)
 Magen-Doppelkontrast-Röntgen (bei V.a. Magenszirrhus)
 Positronenemissionstomographie (PET) oder PET-CT
 Laparoskopie (V.a. Carcinosis peritonei...)
 Magnetresonanztomographie (MRT, bei unklaren hepatalen Raumforderungen)
 Ganzkörperknochenszintigraphie (GKKS)
 Sonographie der Leber

Während die Gastroskopie eine Beurteilung der Lokalisation und Längsausdehnung der Läsion erlaubt, bieten **CT** und **EUS** Information über die Eindringtiefe, die Größe der regionalen Lymphknoten sowie das Vorhandensein und das Ausmaß eventueller Fernmetastasierung. Bei der CT sollte eine i.v. Kontrastmittel (KM) Gabe mit nativer, arterieller und venöser Phase unter Magendistension (**Hydro-CT**) mit negativem oralem KM erfolgen, am besten mit einem Multidetektorgerät, zumindest in Spiral-CT Technik.

Die **diagnostische Laparoskopie** ist die Untersuchung mit der höchsten Sensitivität, eine Carcinosis peritonei und oberflächliche Lebermetastasierung zu detektieren (>90%). Sie kann als einfache Exploration aller zugänglichen Bauchhöhlenregionen (v.a. auch kleines Becken!) mit Entnahme einer Lavagezytologie und ggf. Gewebe-Probenentnahme erfolgen oder im Sinne einer **erweiterten diagnostischen Laparoskopie** auch den retrogastrischen Bereich (Bursa omentalis) explorieren, nachdem operativer Zugang durch das Lig. gastrocolicum geschaffen wurde. Dies dient dem Ausschluss bzw. Nachweis einer Carcinose in der Bursa bzw. der Evaluation bzgl. dorsaler Organinfiltration und sollte jedenfalls bei Studien mit neoadjuvanter Therapie erfolgen. Zur Sensitivitätserhöhung in Hinblick auf Lebermetastasierung gibt es auch die Möglichkeit eine **intraoperative laparoskopische Sonographie der Leber** durchzuführen, moderne laparoskopische Schallsonden bieten auch die Möglichkeit der Ultraschall (US)-gezielten Nadelbiopsie. Laut der letzten NCCN (v. 02.2018 vom Mai 2018) Richtlinien, ist eine Laparoskopie bei $\geq T1b$ empfohlen, jedenfalls bei T2, bei Verdacht auf T3 und T4 Stadium, sofern keine konventionelle chirurgische Palliation notwendig ist, oder wenn eine neoadjuvante Therapie vorgesehen ist. In diesem Fall bzw. bei geplanter palliativer medikamentöser (intravenöser) Therapie bei Generalisationsnachweis sollte gegebenenfalls die Aufklärung des Patienten bzgl. Durchführung einer Port-A-Cath Implantation in gleicher Sitzung erwogen werden. Bei durch Malignom im Mageneingang verursachter Dysphagie kann in gleicher Narkose auch ein Stent (selbsterweiternde Rohrprothese) endoskopisch implantiert werden (Überbrückung für die Dauer der neoadjuvanten Chemotherapie oder def. Palliation bei Generalisationsnachweis/Irresektabilität). In Zentren mit einschlägiger Erfahrung kann bei distalem Tumorsitz mit Magenausgangsstenosesymptomatik im Falle der Generalisation/Irresektabilität eine laparoskopische palliative Gastroenterostomie im Rahmen der explorativen Laparoskopie angelegt werden. Sollte ohnehin für den Fall der Generalisation/Irresektabilität eine konventionelle chirurgische Palliation indiziert sein, macht eine diagnostische Laparoskopie freilich keinen Sinn.

Operationsvorbereitung, Optimierung

Eine gute Operationsvorbereitung vermag die Morbidität und Letalität wesentlich zu senken. Bestandteile der OP-Vorbereitung sind die Korrektur der oft bestehenden katabolen Stoffwechsellage, Ausgleich von Elektrolyt- und Flüssigkeitsdefiziten sowie von Anämien. Weiters liegt das Augenmerk auf der Besserung oder Behebung bestehender Organinsuffizienzen bzw. Stoffwechselstörungen (Diabetes, Niereninsuffizienz, Chronisch Obstruktive Pulmonarkrankheit [COPD],...). Bei einer Magenausgangsstenose empfiehlt sich präoperativ das Legen einer nasalen Magensonde zur Entlastung bis zur Palliation und eine parenterale Ernährung über einen zentralen Venenzugang durchzuführen.

5.2.2 Operative Therapie

5.2.2.1 Resektion

5.2.2.1.1 Klinische (C-) Stadieneinteilung (cTNM)

Die Verfeinerung diagnostischer Methoden wie (PET)/CT, Sonographie, Endosonographie und präoperativer Laparoskopie haben die Möglichkeiten des präoperativen, klinischen Stagings verbessert. Dies erscheint besonders in Zusammenhang mit möglichen "neoadjuvanten Therapiemodalitäten" von besonderer Bedeutung. Intraoperativ ist eine möglichst genaue Evaluierung der Tumorausdehnung erforderlich und festzuhalten (Tumorklassifikation und -ausdehnung, Bestehen einer Serosainfiltration), sowie eine makroskopische Beurteilung der regionalen und juxtaregionalen Lymphknoten vorzunehmen. Peritonealkarzinose und Lebermetastasen sollten in jedem Fall histologisch verifiziert werden. Ebenso hat sich die Durchführung zytologischer Untersuchungen aus vorhandenem Aszites, Peritoneallavage (oder auch Abklatschpräparate aus der Serosa des Magens) bewährt. Die Zytologie aus Lavage oder Peritonealflüssigkeit hat unabhängige prognostische Aussagekraft.

5.2.2.1.2 Endoskopische Therapie von Magenfrühkarzinomen

Frühkarzinome des Magens (T1a und T1b) sind unter bestimmten Bedingungen einer endoskopisch kurativen Therapie zugänglich. Die endoskopische Mukosaresektion (EMR) ist dabei eine seit mehreren Jahrzehnten etablierte Methode. Die typischerweise flachen Läsionen werden mittels Unterspritzung einer

meist salinen Lösung in die Submukosa angehoben und der somit entstehende artifizielle Polyp mittels Schlingenresektion abgetragen. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass sie hinsichtlich ihrer Radikalität eine Größeneinschränkung besitzt, da in der Regel nur mukosale Läsionen und diese nur bis etwa 2cm Durchmesser in toto reseziert werden können. Ein neueres Verfahren stellt die endoskopische Submukosadisektion (ESD) dar. Diese ist im Gegensatz zur EMR hinsichtlich Ihrer lateralen Ausdehnung (theoretisch) unbegrenzt. Damit lassen sich auch größere Läsionen en bloc entfernen. Die erweiterten japanischen Kriterien zur endoskopischen Resektion mittels ESD umfassen somit neben nicht-ulzerierten mukosalen Karzinomen beliebiger Größe auch oberflächliche submukosale (sm1) Karzinome bis 30mm Durchmesser, mukosale Karzinome mit Ulzeration bis 30mm Durchmesser und niedrig differenzierte Läsionen (G3) bis 20mm Durchmesser. Gleich welches technische Verfahren zur Anwendung kommt, gehen die folgenden Konstellationen mit einem erhöhten Lymphknotenmetastasierungsrisiko einher, weshalb eine zusätzliche chirurgische Therapie trotz endoskopisch kompletter lokaler Resektion (R0) zur Evaluierung der regionalen Lymphknoten erfolgen sollte – bei der Entscheidung zu einer solchen „salvage surgery“ sollte in jedem Fall der Allgemeinzustand des Patienten und die Konsequenzen eines positiven Lymphknotenbefundes vorab im Tumorboard diskutiert werden. Zu den erhöhten Risiken zählt eine tiefere submukosale Beteiligung (>sm1), eine vaskuläre (V1), perineurale (Pn1) oder Lymphangioinvasion (L1) sowie ein niedrig differenzierter Tumorgrad (G3). Da die beschriebenen Parameter ohne histologische Untersuchung eines repräsentativen Resektats nur schwer beurteilbar sind, hat die endoskopische Resektion auch als diagnostische Methode zur weiteren Therapieplanung eine wichtige Bedeutung. Bei endoskopisch kurativ erfolgter Resektion eines Magen-Früherkarzinoms wird eine engmaschige endoskopische Nachsorge empfohlen (dreimonatig im ersten Jahr nach Resektion, dann jährlich). Dies dient vor allem auch dem Auffinden metachroner Läsionen (das sind solche, die im Intervall auch an einer anderen Stelle mit gleichem Risikoprofil auftreten können) bei zu Grunde liegenden Veränderungen wie z.B. chronisch atropher Gastritis oder intestinaler Metaplasie.

5.2.2.1.3 Kurative Resektion

Die vollständige Entfernung des Tumors ist das Primärziel bei der chirurgischen Therapie des Magenkarzinoms und bietet die einzige Chance auf Heilung. Die kurative Resektion umfaßt die Entfernung des tumortragenden Magenabschnittes oder des Magens ausreichend weit im Gesunden einschließlich des großen und kleinen Netzes sowie die Dissektion der regionalen Lymphknoten. Ein zentrales Problem der kurativen Resektion betrifft die Festlegung der wahren Tumorgrenzen, besonders in Bezug auf den Lymphknotenbefall, welche auch bei noch so exaktem prä- und intraoperativen Staging ohne Lymphadenektomie und histologischer Untersuchung kaum abschätzbar ist, zumal auch Mikrometastasen prognostische Bedeutung haben. Daher gilt die D2-Lymphadenektomie beim potentiell kurativ resektablen Magenkarzinom >T1a als europäischer Standard. Näheres darüber im diesbezüglichen Kapitel.

5.2.2.1.4 Sicherheitsabstand und Resektionsausmaß

Bei der Bemessung des Sicherheitsabstandes muss die unterschiedliche intramurale, makroskopisch nicht sichtbare Ausbreitung der beiden histomorphologischen Typen des Magenkarzinoms (Lauren) berücksichtigt werden. Da der intestinale Typ intramurale Metastasen nur in einigen mm Entfernung vom makroskopischen Tumorrand setzt, genügt ein proximaler Sicherheitsabstand von 6 cm in situ. Beim diffusen Typ lassen sich dagegen Metastasen in mehreren cm (!) Entfernung vom makroskopisch sichtbaren Tumorrand nachweisen, so dass ein oraler Sicherheitsabstand von mindestens 8 cm in situ unbedingt einzuhalten ist (dem entsprechen am frischen, unfixierten, unausgespannten Präparat 3 bzw. 5 cm, beim fixierten Präparat ca. 20-30% weniger). Der Mischtyp ist unabhängig vom Mischungsverhältnis wie der diffuse Typ zu behandeln, da das Ausmaß der Durchmischung präoperativ aus den Biopsien nicht sicher bestimmbar ist. Unter Berücksichtigung der Tumorlokalisation, des histologischen Typs und des Sicherheitsabstandes ergeben sich demnach folgende chirurgische Richtlinien:

A. Die subtotale distale Resektion wird durchgeführt beim

Magenkarzinom vom intestinalen Typ (Lauren) mit Lokalisation im aboralen oder mittleren Magendrittel, wenn die Einhaltung des oralen Sicherheitsabstandes von 6 cm in situ möglich ist.

Magenkarzinom vom diffusen Typ (Lauren) mit Lokalisation im aboralen Magendrittel bei Einhaltung des oralen Sicherheitsabstandes von 8 cm in situ.

B. Die Gastrektomie wird durchgeführt beim

Magenkarzinom vom diffusen Typ (Lauren) – Regeloperation.

Magenkarzinom vom intestinalen Typ (Lauren) mit Lokalisation im oberen Magendrittel

Die therapeutische Sicherheit der R-0 Resektion wird durch eine intraoperative Schnellschnittuntersuchung der Schnittränder erhöht, weswegen diese Untersuchung durchgeführt werden sollte, sofern eine Nachresektion

1. technisch sinnvoll möglich ist
2. sonst kein Tumorrest vorhanden ist
3. die Erweiterung der Operation dem Patienten risikobezogen zumutbar ist.

5.2.2.1.5 Radikale Lymphadenektomie beim Magen

Am Magen bestehen im Wesentlichen 3 Lymphabflußzonen, welche den Versorgungsgebieten der drei großen Gefäße des Truncus coeliacus, nämlich A. gastrica sinistra, A. hepatica communis und A. lienalis entsprechen, sich aber weit überschneiden. Tumore an der kleinen Kurvatur drainieren entlang der A. gastrica sinistra, Tumore im Fundus-, Kardiabereich zusätzlich über die A. lienalis, Tumore im Corpus und Antrum großkurvaturseitig, über die A. gastroepiploica dextra und A. hepatica communis.

Die Lymphknotengruppen werden in **Kompartimenten** zusammengefasst:

Kompartiment I umfasst die perigastrischen Lymphknoten (paracardial, gr. und kl. Curvatur).

Kompartiment II die Lymphknoten am Truncus coeliacus und seinen Ästen (A. hep. communis, A. lienalis und Milzhilus, A. gastrica sinistra).

Im **Kompartiment III** werden die Lymphknoten am Lig. hepatoduodenale, die retroduodenalen/retropankreatischen Lymphknoten (NLL), die NLL an der A. mes. Sup. und der A. colica media sowie die paraaortalen und paraösophagealen NLL zusammengefasst.

Das Ausmaß der Lymphadenektomie wird in 4 Kategorien eingeteilt (wenn man von einer D0 Resektion – keine Lymphknoten entfernt – absieht): D1, D2, D3, D4. Welche Lymphknotengruppe zur Erreichung einer bestimmten D-Kategorie reseziert werden müssen, hängt von der Tumorlokalisation ab (siehe Abb.). Prinzipiell sollte die Lymphadenektomie en bloc erfolgen.

Auflistung der Lymphknotengruppen im Oberbauch und Definition Lymphadenektomie D1, D2, D3, D4 nach Maruyama.

In Europa gilt mehrheitlich die D2 Lymphadenektomie als Standard beim fortgeschrittenen Magenkarzinom (>T1, jedes N+). Bei Gastrektomie mit D2 Lymphadenektomie sollten zumindest 25 Lymphknoten entfernt und histopathologisch untersucht werden, bei subtotaler Gastrektomie und D2 Lymphadenektomie 20 NLL. Bei der subtotalen Gastrektomie sollte bei geplanter D2-Lymphadenektomie der Magen kleinkurvaturseits von distal bis knapp aboral des ösophagogastralen Übergangs reseziert werden, um das Lymphfettgewebe des kleinen Netzes bis in den paracardialen Bereich rechts komplett resezieren zu können, also auch Station 1 (paracardial rechts).

Indikation zur Lymphadenektomie:

Das Ausmaß der Lymphadenektomie ist nach wie vor heftiger kontroversieller Diskussion unterworfen. Während Serien spezialisierter Zentren und große Beobachtungsstudien wie die Deutsche Magenkarzinomstudie zeigen, dass die über die perigastrischen Lymphknoten hinausgehende Lymphadenektomie in bestimmten Stadien einen Überlebensvorteil bietet, so konnten randomisierte Multicenterstudien (Medical Research Council [MRC] Trial und Dutch Trial) in den 90er Jahren keinen

generellen Überlebensvorteil für die D2 Lymphadenektomie nachweisen. Allerdings gibt es dafür durchaus plausible Erklärungsansätze: In der Gruppe der erweiterten Lymphadenektomie (D2) war der Anteil an Patienten mit Pankreasschwanzresektion und/oder Splenektomie sehr hoch, was von einer deutlich erhöhten Komplikationsrate und auch Letalität begleitet war. Ausserdem wurde in der Holländischen Studie eindrucksvoll gezeigt, dass über 40% der Patienten der D2 Gruppe nicht ausreichend lymphadenektomiert waren. Das mag auch daran liegen, dass bei beiden Serien viele Spitäler Patienten eingebracht haben, die offenbar einen niedrigen case-load haben.

Serien spezialisierter Zentren konnten wie jüngst auch eine polnische und italienische Multicenterstudie zeigen, dass die Komplikationsrate bei D2 Lymphadenektomie vor allem bei Erhaltung der Milz und des Pankreas niedrig gehalten werden kann. In einer Serie gelang dies trotz hoher Rate an (links) erweiterten Resektionen.

Die Argumentation für die D2 Lymphadenektomie wurzelt in folgenden Beobachtungen: Mehrere Autoren berichten, dass die sogenannte Lymphknoten-Ratio (Quotient zwischen befallenen und entfernten/untersuchten Lymphknoten) bei multivariater Analyse ein unabhängiger prognostischer Faktor ist. Anders ausgedrückt heißt das, dass die Prognose direkt mit der Anzahl der entfernten Lymphknoten steigt. Dies konnte die Deutsche Magenkarzinomstudie für das Stadium II zeigen. In einer rezent publizierten türkischen Serie (Celen, J Surg Oncol 2007) wird dies insofern eindrucksvoll bestätigt, als die NLL Ratio (<10% vs. >10%) der stärkste unabhängige prognostische Faktor ist. Die Subgruppen-Analyse (pN1, pN2) der Italian Research Group for Gastric Cancer (Marchet, Ann Surg 2007) bedeutet eine weitere Bestätigung der Beobachtung, dass die Anzahl der entfernten Lymphknoten die Prognose bei Lymphknotenbefall beeinflusst. Letztlich ergibt sich aus den insgesamt bezüglich des Ergebnisses negativen randomisierten Studien aus England und Holland, dass die D2 Lymphadenektomie in Untergruppen unter bestimmten Voraussetzungen positiven Einfluss auf die Prognose hat: Cushieri etwa beschreibt, dass es einen tendenziellen Überlebensvorteil der D2 Lymphadenektomie bei Patienten mit pN2 gibt, wenn die Milz erhalten wird. Die 10 Jahres-Analyse (Hartgrink, JCO 2004), der holländischen Studie legt nahe, dass Patienten mit pN2 Befall nach D2 einen Überlebensvorteil haben, wenngleich er auch in dieser Subgruppenanalyse nicht signifikant war (niedrige Patientenanzahl in dieser Subgruppe nach 10 Jahren).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die D2 Lymphadenektomie möglichst organerhaltend (bzgl. Milz und Pankreas) mit entsprechender Expertise durchgeführt werden soll, um die Morbidität und Letalität des Eingriffes im Vergleich zur Operation mit limitierter Lymphadenektomie nicht zu erhöhen. Diese D2 „light“ Lymphadenektomie wird aus oben genannten Gründen als Standard angesehen, solange nicht erwiesen ist, dass sie keinen Vorteil im Vergleich zur D1 Lymphadenektomie bietet.

5.2.2.1.6 Splenektomie

War die Splenektomie vor einigen Jahren noch fixer Bestandteil der radikalen Gastrektomie, so ist diesbezüglich ein Paradigmenwechsel eingetreten. **Prinzipiell** gilt es, die **Milz** nach Möglichkeit zu **erhalten**. In bisher vorliegenden Studien war nämlich kein prognostischer Vorteil nach Splenektomie zu beobachten, sehr wohl aber eine signifikante Zunahme der postoperativen Morbidität und in einigen Studien auch eine Zunahme der Letalität.

Die Indikation zur Splenektomie ist an den Befall der Lymphknoten des Milzhilus und der A. lienalis gebunden. Die Häufigkeit von Lymphknotenmetastasen dieser Region ist abgesehen vom histologischen Typ und der Infiltrationstiefe des Primums wesentlich von der Lokalisation des Primärtumors abhängig. Bei Tumorsitz im distalen Magendrittel finden sich lediglich in 0-10% Lymphknotenmetastasen an der Milzarterie und im Milzhilus. In dieser Situation ist die Langzeitüberlebensrate sehr gering und fast der Prognose einer generalisierten Erkrankung gleichzustellen, selbst wenn die Milz entfernt würde. Ein Befall der Hiluslymphknoten der Milz ist umso eher zu erwarten, je weiter proximal der Tumor sitzt und je größer die Infiltrationstiefe ist.

Die heute seltene Indikation zur Splenektomie beim Magenkarzinom ist gegeben, wenn morphologisch evidente NLL Metastasen im Milzhilus vorliegen, oder das Primum sehr groß ist und in unmittelbarer Milznähe liegt bzw. der Tumor die Milz infiltriert, eine R-0 Resektion aber möglich erscheint. Die Lymphknotenstation 11 kann bei notwendiger Splenektomie nach Mobilisierung von Milz und Pankreas einfach entfernt werden, en bloc mit der A. lienalis, nach Ligatur etwa 2cm nach ihrem Abgang (Maruyama Manöver: mit Erhaltung der Pankreas-Cauda).

5.2.2.2 Rekonstruktion nach Gastrektomie

Die Roux-Y-Rekonstruktion stellt einen technisch einfachen, zeitsparenden und vom Ergebnis her guten und sicheren Kompromiss dar. Dieser Methode stehen aufwändigere Verfahren wie das der Interposition einer ausgeschalteten Jejunumschlinge zwischen Ösophagus und Duodenum (Longmire-Seo-Gütgemann) oder Ösophagojejunostomien mit Ersatzmagenbildung (Hunt-Lawrence-Rodino, Siewert-Peiper) gegenüber. Solche Rekonstruktionsverfahren setzen Erfahrung voraus und sollten nur bei jungen Patienten mit onkologisch günstiger Prognose Anwendung finden, da die Vorteile (Lebensqualität, Gewichtsentwicklung) der Ersatzmagenbildung erst nach 1-2 Jahren zum Tragen kommen. Einfache Ösophagojejunostomien mit langer Braunscher Anastomose (Schloffer, Graham) führen zu ösophagischen Beschwerden und sollten nur mehr in Ausnahmefällen zur Anwendung kommen.

5.2.2.3 Erweiterte Resektion

Eine Ausdehnung der Resektion auf Nachbarorgane ist dann indiziert, wenn der Eingriff durch die Ausweitung kurativ wird, makroskopisch der Verdacht auf eine Tumorerkrankung vorliegt und der Allgemeinzustand des Patienten keine Kontraindikation darstellt. Die distale Pankreasresektion hat sich wegen der häufig auftretenden Komplikationen und der damit verbundenen Morbidität bei bekannter schlechter Prognose nicht bewährt (German Gastric Cancer Study).

Klassische Erweiterungsverfahren sind die transhiatal erweiterte Gastrektomie oder die Ösophagogastrrektomie bei Karzinomen des ösophagogastralen Übergangs.

5.2.2.4 Nicht kurative Chirurgie

5.2.2.4.1 Palliative Resektion

Sollten tumorbedingte Beschwerden bei Patienten mit gutem Allgemeinzustand nicht anders behandelt werden können, besteht eine Indikation zur chirurgischen Palliation. Während ein nicht radikaler (R-1, R-2) resezierender Eingriff prinzipiell als nicht-kurative Resektion zu bezeichnen ist, spricht man von einer palliativen Resektion nur, wenn sich die Indikation dafür aus nicht anders zu beherrschenden Beschwerden ergibt. Die Erfahrung hat gezeigt, dass die palliative Resektion zu einer Verbesserung der Lebensqualität und eventueller geringgradiger Überlebensverlängerung führen kann. Die Letalität palliativer Resektionen liegt bei weiter Indikationsstellung zwar höher als bei kurativen Resektionen, ist jedoch nicht höher als bei nicht resezierenden palliativen Eingriffen. Palliative Resektionen sind besonders dann indiziert, wenn die belastenden Symptome durch den Primärtumor selbst (z.B. Stenosierung) verursacht sind. Eine erweiterte Resektion ist bei palliativen Operationen nur dann durchzuführen, wenn dadurch eine schwerwiegende Tumorkomplikation abgewendet werden kann (z.B. Kolonobstruktion), hier ist aber auch die Möglichkeit einer Umgehung zu erwägen. Palliative resezierende Operationsverfahren können auch bei Tumorkomplikationen wie Blutung oder Perforation notwendig werden. Kontraindikationen für palliative resezierende Verfahren sind eine diffuse Peritonealkarzinose, diffuse Lebermetastasierung, Aszites, massiver Pankreas- und Duodenalbefall. Bisher gibt es bei derart massivem Tumorbefall keine etablierte effektive Therapie mit Langzeitprognose.

5.2.2.4.2 Chirurgie von Fernmetastasen

Eine chirurgische Entfernung von Fernmetastasen ist nur dann sinnvoll, wenn die Tumorabsiedelung isoliert, gut begrenzt und auf ein Organ beschränkt ist und der Primärtumor radikal entfernt werden kann/konnte. Weiterhin müssen die Lokalisation der Metastasen und der Zustand des Patienten eine Resektion ohne allzu großes Risiko erwarten lassen. Leider ist die Prognose dadurch kaum oder nur geringfügig beeinflussbar. Solche Indikationen müssen individuell gestellt werden bei entsprechender Aufklärung des Patienten.

5.2.2.4.3 Nicht resezierte palliative Eingriffe

Nach nicht resezierenden palliativen Eingriffen gleicht die Überlebenszeit dem Spontanverlauf. Bei technischer Inoperabilität (Infiltration lebenswichtiger Strukturen) oder prognostischer Inoperabilität (disseminiertes Tumorstadium) bleibt zur chirurgischen Linderung der Tumorbeschwerden nur mehr die Möglichkeit eines nicht resezierenden palliativen Eingriffs. Durch den Primärtumor verursachte Stenosebeschwerden können durch eine **Umgehungsanastomose** (v.a. bei distalem Tumorsitz, Magenausgangsstenose) oder durch die Implantation einer Rohrprothese – selbstexpandierende **Metalstents** (SEMS) oder **Kunststoffstents** (SEPS) – (v.a. bei Stenosierung im ösophagogastralen Übergangsbereich) verbessert werden. Eine **Coeliacusblockade** kann zur Schmerzbekämpfung heute auch interventionell erfolgen.

5.2.2.5 Besonders gelagerte Fälle

5.2.2.5.1 Das Karzinom im operierten Magen (Magenstumpf-Karzinom“)

Es handelt sich um ein Karzinom im Restmagen nach vorangegangener Resektion aus benigner Ursache, dessen Prognose schlecht ist. Es gelten unverändert die Regeln der Magenkarzinomchirurgie. Zur Einhaltung des Sicherheitsabstandes kann auch ein Zwei-Höhlen-Eingriff notwendig sein. Die Diskussion über die Sinnhaftigkeit eines standardisierten, endoskopischen Follow-ups von Patienten mit Magenresektion zur Früherkennung des Magenstumpfkarcinoms wird kontroversiell geführt. Fest steht, dass einmal festgestellte Dysplasien im Restmagen als potentielle Risikofaktoren anzusehen sind, die eine individuelle, engmaschige Nachkontrolle rechtfertigen.

5.2.2.5.2 Rezidivoperationen

Rezidive nach Gastrektomie sind so gut wie immer inoperabel, da es sich meistens um eine Kombination von Tumormanifestationen an Lymphknoten, perigastrischem Gewebe, sowie Leber und Peritoneum handelt. Aussicht auf Heilung besteht bei einem umschriebenen Lokalrezidiv nach subtotaler Magenresektion. Da bei Rezidivtumoren die präoperative Abschätzung der Operabilität schwierig ist, muss bei histologischem Nachweis eines lokalen Tumorrezidivs, ausreichendem Allgemeinzustand und Fehlen von Hinweisen einer Generalisation des Tumorleidens zur Klärung der Operabilität eine explorative Laparotomie durchgeführt werden. Die Langzeitprognose ist in der Regel ungünstig.#

5.2.3 Medikamentöse Therapie beim metastasierten und lokal inoperablen Magenkarzinom

5.2.3.1 Indikation

Aufgrund des klinischen Verlaufs des Magenkarzinoms ist eine sofortige Therapieindikation gegeben; „watch and wait“ ist keine Option für Patienten, die fit genug für eine Chemotherapie (CHT) sind. Ziel der Therapie muss ein rasches klinisches Ansprechen bei bestmöglicher Lebensqualität sein. Aufgrund von Phase-III-Evidenz kann von einer klaren Korrelation zwischen dem Ansprechen des Tumors und verbesserter Lebensqualität ausgegangen werden. Bei Fehlen eines klinischen Ansprechens ist ein rasches Staging (Woche 6–8) angezeigt. Bei fehlendem klinischem und radiologischem Response (spätestens nach drei Zyklen) ist ein Wechsel des Therapieregimes anzuraten.

Bei Verbesserung des Allgemeinzustands und der Lebensqualität ist bei stabiler Erkrankung eine

Fortsetzung der Erstlinientherapie angezeigt. Dies entspricht der Vorgangsweise in den meisten Phase-III-Studien und reflektiert gute ärztliche Praxis.

Bei asymptomatischen Patienten ist ein Staging nach der Hälfte der geplanten Therapiedauer standard; bei vertretbarer Toxizität und stabiler Erkrankung sollte die Therapie fortgesetzt werden.

5.2.3.2 Therapiedauer

Vor Beginn der Therapie muss das Therapieziel interdisziplinär ausformuliert und anschließend gemeinsam mit dem Patienten festgelegt werden. Basierend auf klinischer Erfahrung kann bei respondierenden Patienten und vertretbarer Toxizität die Therapie individualisiert bis zum maximalen Response fortgesetzt werden. Diese Vorgangsweise ist beim Magenkarzinom allerdings noch nicht auf prospektive randomisierte Studien gestützt.

5.2.3.3 Medikamentöse Therapie des lokal fortgeschrittenen inoperablen oder metastasierten Magenkarzinoms

Metaanalysen zeigen klar den Vorteil einer CHT gegenüber „Best Supportive Care“ (BSC) sowie den Vorteil einer Zweierkombination gegenüber einer Monotherapie und einer Dreierkombination gegenüber einer Zweierkombination [1,2]. Die hier eingehenden Daten stammen jedoch aus z.T. sehr kleinen Studien mit teilweise veralteten Staging-Methoden, hochselektioniertem Patientengut und unterschiedlichen Histologien und müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden.

Anders als noch vor zehn Jahren stehen heute viele aktive Substanzen zur Verfügung. Während früher auf 5-Fluorouracil (5-FU), Cisplatin, Mitomycin C, Etoposid, Methotrexat und Anthrazyklinen basierende CHT-Schemata verwendet wurden, stehen heute mit Docetaxel, Paclitaxel, Capecitabin, Oxaliplatin und Irinotecan zusätzlich hoch potente Substanzen mit nachgewiesener Wirksamkeit als Kombinationspartner in der Erst- und Zweitlinien-Therapie zur Verfügung. Durch die Möglichkeit effizienter Zweitlinienbehandlung hat sich das Gesamtverfahren dahingehend geändert, dass ein höherer Anteil von Patienten in der klinischen Praxis mit konsekutiver Therapie behandelt wird. Für eine Tripeltherapie, bestehend aus infusionalem 5-FU/Capecitabin, Cisplatin/Oxaliplatin und Docetaxel oder einem Anthrazyklin, gibt es klare Evidenz aus Phase-III-Studien im Hinblick auf einen Gewinn von Gesamtüberleben (OS) und progressionsfreiem Überleben (PFS) gegenüber einer Zweifachkombination bzw. älteren Schemata [3,4]. Die Datenlage bezüglich direkter Kombination bestimmter Triple-Therapien ist dünn. Eine neue Dreifach-Chemotherapie-Kombination namens FLOT, bestehend aus 5FU/Leucavarin/Oxaliplatin/Docetaxel, wurde erfolgreich bei Patienten mit resektablen gastro-ösophagealen Karzinomen getestet, wobei eine bemerkenswerte Verlängerung des Gesamtüberlebens um zusätzliche 15 Monate beobachtet werden konnte; der Kontroll-Arm bestand aus ECX/ECF (PMID: 27776843). Obwohl dieses Behandlungsregime für ein metastatisches Setting nicht in großen Studien getestet wurde, bestehen dennoch vertretbare Gründe für den Einsatz von FLOT in der Behandlung von Patienten mit Metastasen. Studien wie REAL2 zeigten zusätzlich die Nicht-Unterlegenheit (non-inferiority) von Oxaliplatin gegenüber Cisplatin and Capecitabin gegenüber 5FU-Infusion. Beide Substanzen (Oxaliplatin und Capecitabine) zeigten sich als nicht unterlegen gegenüber ihren Vergleichsarmen und wurden sogar mit weniger Nebenwirkungen in Verbindung gebracht [5,6]. Der klinische Handlungsspielraum vergrößert sich dadurch merklich. Für zukünftige klinische Studien sollte eine dieser Dreifachkombinationen als Referenzarm dienen.

Für die Behandlung in der breiten klinischen Praxis müssen jedoch einige Aspekte bedacht werden. Für die Interpretation der Ergebnisse beider Schemata muss der hohe substanzspezifische und studienbedingte Selektionsbias berücksichtigt werden. Dies betrifft die Einschränkung von Organfunktionen, bestehende Komorbiditäten und den Performancestatus. Die Second-Line-Behandlung dieser Patientenpopulation mittels konventioneller Chemotherapie wiederum ist problematisch, da nur sehr wenig signifikante Daten verfügbar sind. Irinotecan und Docetaxel erwiesen sich als Second Line

mit einer moderaten Verlängerung des Gesamtüberlebens als effektiv. Wichtig ist außerdem zu erwähnen, dass im Falle eines FLOT-Schemas als First-Line, die Gabe von Docetaxel als second-Line keine Option mehr darstellt, da dieses bereits in der First-Line-Behandlung enthalten ist. Der Anti-VEGFR2-Antikörper Ramucirumab erwies sich als effektiv im Second-Line-Setting, was untenstehend weiter erläutert werden soll. Aufgrund dieser Überlegung sollte daher eher das PFS als das OS in First-Line-Studien zur Beurteilung verschiedener Schemata herangezogen werden. Um dem Anforderungsprofil des Gesamtpatientenkollektivs gerecht zu werden und auch die Möglichkeit erfolgreicher Zweitlinientherapie in Anspruch nehmen zu können, können daher auch Zweierkombinationen, gefolgt von wirksamen Therapieschemata in der Progression, als Therapiekonzept an erfahrenen Zentren, möglichst im Rahmen von klinischen Studien, dienen. Wiewohl der Stellenwert z.B. von Docetaxel in der Zweitlinientherapie durch Phase-II-Studien dokumentiert ist, ist ein derartiges sequentielles Gesamtkonzept (Beginn mit einer Zweierkombination) nicht geprüft. Randomisierte Studien dazu sind auch nicht zu erwarten.

5.2.3.4 Palliative Lokalthherapie

Chirurgische Maßnahmen/Radiofrequenzablation/Strahlentherapie:

Die Operation des Primärtumors ist in nicht kurativer Situation beim lokal fortgeschrittenen bzw. metastasierten Magenkarzinom kein Standard. Abhängig vom klinischen Zustandsbild und der Beschwerdesymptomatik (Gewichtsverlust durch Stenose, starke Blutung, Perforation, unstillbarer Schmerz) müssen jedoch lokale palliative Maßnahmen inklusive Strahlentherapie oder Chirurgie erwogen werden. Ausgedehnte Peritonektomien in Kombination mit intraperitonealer CHT plus/minus Hyperthermie sind extrem komplikationsreich, belastend und kein Bestandteil des Standardvorgehens. Bei lokalisierter Progression und ansonsten stabiler Erkrankung kann eine geeignet erscheinende Lokalthherapie in Erwägung gezogen werden.

Intraperitoneale Therapie:

Die Peritonealkarzinose stellt eine extrem belastende Komplikation des fortgeschrittenen Magenkarzinoms dar und ist eine Herausforderung für die palliativmedizinische Betreuung. Bisherige Untersuchungen zur intraperitonealen Therapie waren enttäuschend. Eine französische Studie zeigte einen Überlebensvorteil für Patienten unter HIPEC-Behandlung (PMID: 20737573). Diese Strategie mag für einige ausgewählte Patienten in Betracht gezogen werden, obwohl keine klare Empfehlung in den Richtlinien vorliegt.

5.2.3.5 Therapie beim älteren Patienten

Das Alter allein sollte kein Ausschlussgrund für eine tumorkausale Therapie sein. Die wenigen dazu vorliegenden Studien zeigen auch beim älteren Patienten ein äquivalentes Ansprechen mit konsekutiver Verbesserung von Allgemeinzustand und Lebensqualität. Eine neue gepoolte Studie wiederum fand zwischen älteren und jüngeren Patienten keine Unterschiede bezüglich Überlebens- und Ansprechraten bei ähnlichen Behandlungsarten (PMID: 16466913). Die Therapie dieser Patientengruppe erfordert eine besondere ärztliche Qualifikation in Aufklärung, Führung, Kommunikation und Management der häufigen Komorbiditäten und zu erwartenden Nebenwirkungen. Individuell maßgeschneiderte Therapiekonzepte auf Basis dieser Qualifikation sind notwendig.

5.2.3.6 Supportivtherapie

Die Supportivtherapie beim Magenkarzinom ist eine besondere Herausforderung, weil die tumorassoziierten Symptome auch auf längere Zeit den Allgemeinzustand der Patienten beträchtlich reduzieren können (Stenose, Ernährungsproblematik, Depression) und die Dynamik der Krankheitsentwicklung dem Wirksamwerden der Supportivtherapie wenig zeitlichen Spielraum lässt. Zudem besteht häufig eine Überlappung zwischen tumorbedingten Symptomen und therapieassoziierten Nebenwirkungen. Palliativmedizinische Kenntnisse sind daher in dieser Indikation von besonderer Bedeutung.

5.2.3.7 Datenlage

5.2.3.7.1 Untersuchte Kombinations-Schemata – Ansprechen / Wirksamkeit /Überleben / Toxizität

In Phase-II-Studien konnten mit Kombinations-CHT-Schemata beim Magenkarzinom bei weitem höhere Ansprechraten als in der Monotherapie erzielt werden, nämlich bis zu 65%. Allerdings wurden diese Ansprechraten in randomisierten Studien mit den gleichen Schemata zumeist nicht erreicht. In einem Cochrane-Review [1] lag die Hazard-Ratio für das Überleben bei 0,85 zugunsten der Kombinations-CHT, was sich jedoch nur in einem Überlebensvorteil von ca. einem Monat (im Mittel 7,0 vs. 5,9 Monate unter Monotherapie) ausdrückte. Allerdings zeigen moderne Dreifachkombinationen (DCF, ECF) ein OS bis zu ca. zwölf Monate [3,4].

5.2.3.7.1.1 ECF

Zweifelloos ein Fortschritt war die Einführung des ECF-Schemas. Es besteht aus Epirubicin (50mg/m² alle 3 Wochen), Cisplatin (60mg/m² alle 3 Wochen) und intravenösem 5-FU (200mg/m² täglich). In einer randomisierten Phase-III-Studie [4] wurde ECF mit FAMTX verglichen. Dabei zeigte ECF eine signifikant überlegene Ansprechraten (45% vs. 21%) und ein signifikant verlängertes mittleres Überleben (8,9 vs. 5,7 Monate). Während ECF mehr Alopezien und mehr Nausea verursachte, war die hämatologische Toxizität und die Infektionsrate unter FAMTX höher. Ein wesentlicher Nachteil von ECF ist die Notwendigkeit eines zentralvenösen Zugangs. Immerhin 15% der mittels ECF behandelten Patienten hatten Komplikationen, die auf den zentralen Venenkatheter zurückzuführen waren.

Ein Vergleich [11] von ECF mit einem ähnlichen Schema, in dem statt Epirubicin Mitomycin gegeben wurde (MCF; Mitomycin 7mg/m² alle sechs Wochen; Cisplatin 60mg/m² alle 3 Wochen; 5-FU 300mg/m² täglich) zeigte bei Patienten mit zuvor unbehandelten gastroösophagealen Karzinomen ähnliche Ergebnisse hinsichtlich Ansprechraten, Überleben und Toxizität. Die Lebensqualitätsanalyse favorisierte allerdings ECF.

In der REAL-2-Studie [5,6] wurde in einem 2x2-Design einerseits ECF mit Epirubicin/Oxaliplatin/5-FU (EOF) verglichen, andererseits Epirubicin/Cisplatin/Capecitabin (ECX) mit Epirubicin/Oxaliplatin/Capecitabin (EOX). Dabei zeigte sich Oxaliplatin dem Cisplatin als nicht unterlegen; ebenso war Capecitabin 5-FU nicht unterlegen. Allerdings zeigte EOX mit 11,2 Monaten ein signifikant besseres OS als ECF (9,9 Monate; p = 0,02). Ansprechraten und Toxizitäten waren im Wesentlichen gleich.

Es erscheint also möglich, orales Capecitabin statt dem intravenös applizierten 5-FU einzusetzen. Patienten unter ECX hatten dabei eine höhere Rate an Neutropenie Grad 3 und 4 als unter ECF (51,5 vs. 41,7%); die Rate an febriler Neutropenie war hingegen nicht signifikant verschieden.

5.2.3.7.1.2 Docetaxel-haltige Regime

Das DCF-Schema (21-Tage-Zyklen von Docetaxel 75mg/m² am Tag 1; Cisplatin 75mg/m² am Tag 1; kontinuierliches 5-FU 750mg/m² an den Tagen 1 bis 5), wurde in einer internationalen Phase-III-Studie [3], kurz als „TAX 325“ bezeichnet, mit 28-Tages-Zyklen von Cisplatin (100mg/m² Tag 1) und kontinuierlichem 5-FU (1.000mg/m² an den Tagen 1 bis 5) alleine verglichen. Dabei zeigte sich unter DCF eine signifikant höhere Ansprechraten (37% vs. 25%) eine längere Zeit bis zur Tumorprogression (TTP; 5,6 vs. 3,7 Monate) und ein höheres Zwei-Jahres-Überleben (18 vs. 9%). Diese Studie führte zur Zulassung von Docetaxel in der Indikation Magenkarzinom in den USA und Europa.

Die Inzidenz von Diarrhoe Grad 3 und 4 war unter DCF höher (20 vs. 8%); insgesamt lagen die Raten an Toxizitäten Grad 3 und 4 unter DCF bei 81%, unter CF bei 75%. Wenn die primäre Rate der febrilen Neutropenie (FN) über 20% liegt, wird nach neuesten Richtlinien der Gebrauch von Granulozyten-Wachstumsfaktoren (G-CSF) empfohlen. Zwar war dies primär im Protokoll der vorliegenden Studie nicht erlaubt; jene Patienten, die kein G-CSF erhielten, hatten jedoch im DCF-Arm eine FN-Rate von 28%, während Patienten, die sekundär G-CSF erhielten, eine FN-Rate von nur 12% aufwiesen – eine relative Risikoreduktion von 57%. Auch andere Nebenwirkungen des DCF-Schemas, wie z.B. Diarrhoe, sind vorhersehbar und beherrschbar.

In unkontrollierten Studien [12–15] hat die Kombination von Docetaxel mit Capecitabin relativ konsistente Resultate erbracht. Dabei wurde Docetaxel in Dosierungen von entweder 75mg/m² alle drei Wochen oder 36mg/m² wöchentlich verwendet; Capecitabin wurde entweder in der Dosierung 2 x 825mg täglich durch den ganzen dreiwöchigen Zyklus oder 2 x 1.000mg täglich durch die ersten zwei Wochen gegeben. Die Ansprechraten lagen hier zwischen 39 und 44%, die mittlere TTP zwischen 4,2 und 5 Monaten, das mittlere OS zwischen 8,4 und 12 Monaten. Die Toxizitätsraten in diesen Studien waren im Allgemeinen niedrig (10% Neutropenie Grad 3 und 4). Randomisierte Studien und ein Vergleich dieser Kombination z.B. mit dem ECF-Schema liegen nicht vor.

Wie oben bereits erwähnt, ist FLOT mittlerweile eine vertretbare First-Line-Behandlung für Patienten mit gastro-ösophagealem Karzinom. Obwohl die Mehrzahl der Daten von Patienten mit resektablen gastro-ösophagealen Tumoren stammt, ist FLOT für diese Patientengruppe vertretbar, da das Regime beinahe identisch zu DCF ist.

5.2.3.7.1.3 Irinotecan-haltige Regime

Die Kombination von Irinotecan (65mg/m²) mit Cisplatin (30mg/m²) wöchentlich, durch vier von sechs Wochen, zeigte in einer kleinen Phase-II-Studie [16] eine objektive Ansprechrate von 58% und ein medianes Überleben von 9 Monaten. Toxizität: Neutropenie Grad 3 und 4 27%, „second cycle diarrhea“ 3%, Müdigkeit 41%. Es gibt aber keine Studien, die dieses Schema mit einem anderen bei Magenkarzinom vergleichen, und auch keine randomisierten Phase-III-Studien.

Eine französische Phase-II-Studie [17] zeigte die Überlegenheit des für das kolorektale Karzinom entwickelten FOLFIRI-Schemas (kontinuierliches 5-FU, Oxaliplatin, Leucovorin, Irinotecan) gegenüber Leucovorin/5-FU mit oder ohne Cisplatin. In einer österreichischen Phase-II-Studie [18] konnte auch für die Kombination Irinotecan/Oxaliplatin ein medianes Überleben von über 9 Monaten bei geringer Toxizität gezeigt werden. Auch hier fehlen jedoch randomisierte Studien.

5.2.3.7.1.4 Oxaliplatin-haltige Regime

Die REAL-2-Studie wurde im Zusammenhang mit dem ECF-Schema schon beschrieben. Eine weitere Phase-III-Studie [19] verglich das FLO-Schema (kontinuierliches 5-FU 2.600mg/m² über 24h; Leucovorin 200mg/m²; Oxaliplatin 85mg/m²; alle 2 Wochen) mit dem FLP-Schema (kontinuierliches 5-FU 2.000mg/m² über 24h; Leucovorin 200mg/m² wöchentlich; Cisplatin 50mg/m² alle 2 Wochen). Bezüglich Ansprechraten (34 vs. 25%) und TTP (5,7 vs. 3,8 Monate) bestand kein signifikanter Unterschied. FLO war jedoch mit signifikant weniger Nausea, Erbrechen, Müdigkeit, renaler Toxizität und Alopezie, jedoch mit mehr sensorischer Neuropathie Grad 3 und 4 assoziiert.

5.2.3.7.2 Ältere Patienten

Ältere Patienten sind in den Studien zum fortgeschrittenen Magenkarzinom nur sehr schlecht repräsentiert. Für ältere Patienten oder solche mit schlechtem Performancestatus ist eine Monotherapie, z.B. mit 5-FU (plus Leucovorin) eine Therapieoption. Es kommen jedoch auch andere Monotherapien, z.B. mit Capecitabin, Irinotecan, u.a. in Frage.

Dass auch Docetaxel-haltige Kombinationsschemata wie DCF für ältere Patienten in Frage kommen, zeigt

die „TAX 325“-Studie [3], deren Teilnehmer immerhin zu 24% über 65 Jahre alt waren. In dieser Studie wurden diverse Subgruppenanalysen durchgeführt, sowohl im Hinblick auf die TTP als auch auf das OS. Verglich man die Unter-65-Jährigen mit den Patienten, die älter als 65 waren, so zeigte sich sowohl hinsichtlich der TTP als auch des OS kein nennenswerter Unterschied: In allen Fällen war das DCF-Schema dem CF-Schema überlegen.

5.2.3.7.3 Lebensqualität

Der Stellenwert der Lebensqualitätsforschung ist in der Onkologie in den letzten Jahren sprunghaft angestiegen. Gerade in älteren Untersuchungen wurde darauf noch nicht sehr viel Wert gelegt. So liegen auch relativ wenig Daten zu den Auswirkungen von Kombinations-CHT-Schemata auf die Lebensqualität bei Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom vor. Eine Studie aus 1997, in der BSC mit CHT verglichen wurde [2], zeigte jedoch, dass auch nach Korrektur bezüglich Lebensqualität das mittlere Überleben unter CHT länger ist als unter BSC. In zwei Studien [4,11], die ECF mit FAMTX und MCF verglichen, zeigte sich unter ECF die höhere Lebensqualität. Einschränkend ist hier zu sagen, dass die Patienten in diesen Studien wegen ihres geringeren Alters nicht unbedingt repräsentativ für das Kollektiv der Patienten mit fortgeschrittenem Magenkarzinom waren. Patienten mit gewissen Komorbiditäten wie Nieren- oder Herzerkrankungen waren ausgeschlossen worden.

In der TAX 325 [3] zeigte der Vergleich des DCF-Schemas mit CF eine höhere Lebensqualität unter DCF. Gemessen wurde unter anderem die Zeit bis zu einer fünfprozentigen Verschlechterung im „Global Health Status“ (GHS). Sie betrug unter DCF 6,5 Monate, unter CF alleine nur 4,2 Monate, ein signifikanter Unterschied, der einer relativen Risikoreduktion von 30,8% entspricht. Mit Ausnahme des Krebschmerzes waren alle Einzelparameter der Lebensqualität unter DCF besser als unter CF.

In einer kleineren Studie [20] wurde die gesundheitsbezogene Lebensqualität von DCF mit jener von ECF verglichen. Bei gleichen Ausgangsparametern der Lebensqualität zeigte sich nur in der DCF-Gruppe eine statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Verbesserung der Gesamt-Lebensqualität.

5.2.3.7.4 HER2-Überexpression

Magenkarzinome aber auch Adenokarzinome des Ösophagus überexprimieren in ca. 20% HER-2 neu. In der sog. ToGA-Studie [Bang 2010] wurde gleichzeitig zur Chemotherapie mit Capecitabin oder 5-FU plus Cisplatin der humanisierter monoklonaler Antikörper Trastuzumab (bis zur Progression) eingesetzt. Dadurch kam es zu einer deutlichen Verbesserung der Ansprechrate (34,5 % auf 47,3 %) als auch zu einer signifikanten Verlängerung des Gesamtüberlebens (11,8 Monate auf 16,0 Monate). Daher ist dieses Vorgehen bei HER-2 neu Positivität als Standard anzusehen.

Andere anti-Her2-Therapien, darunter Lapatinib und Pertuzumab als First-Line-Behandlung, zeigten negative Ergebnisse (LOGIC und JACOB Trials; PMID: 30217672, 26628478). Auch im Second-line-Setting ergaben Lapatinib und TDM1 keinerlei signifikanten Überlebensvorteil für diese Patienten (TyTAN und GATSBY Trials; PMID: 28343975, 24868024).

5.2.3.7.5 Angiogenese-Inhibitoren

Ein Schlüssel-Mediator für die Angiogenese stellt der Vascular Endothelial Growths Factor A (VEGF-A) dar. Zwei Tyrosin Kinase Rezeptoren, VEGFR-1 und VEGFR-2, regulieren die Aktivität von VEGF-A. Der monoklonale Antikörper Bevacizumab richtet sich gegen den VEGF-A und kann zu einer Tumorstadium-Inhibition führen. In der sog. AVASTIN-Studie [Otsu 2011] wurde die Chemotherapie bestehend aus Cisplatin und einem Fluoropyrimidin um Bevacizumab oder einen Placebo erweitert. Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens von 10,1 auf 12,1 Monate war in dieser Phase III - Studie nicht signifikant. Die sekundären Endpunkte, progressionsfreies Überleben und Responderate, zeigten jedoch eine signifikante Verbesserung.

In der Zweitlinientherapie wurde der gegen VEGFR-2 gerichtete monoklonale Antikörper Ramucirumab versus Placebo an über 300 Patienten untersucht (REGARD-Studie) [Fuchs 2014]. In dieser Phase III-Studie konnte sowohl im Gesamtüberleben (5,2 versus 3,8 Monate) als auch im progressionsfreien Überleben (2,1 versus 1,3 Monate) ein kleiner, jedoch signifikanter Vorteil erreicht werden.

Erste Ergebnisse der Phase III Studie mit Paclitaxel in Kombination mit Ramucirumab im Vergleich zu Paclitaxel Monotherapie zeigt eine signifikante Verbesserung im Gesamtüberleben, wobei Lebensqualitätsdaten noch ausständig sind [Wilke 2014].

Ramucirumab wurde als First-Line-Behandlung in Kombination mit Chemotherapie getestet; die ersten Resultate, die auf dem ASCO-GI 2018 präsentiert wurden, zeigten allerdings keinen Überlebensvorteil (RAINFALL Trial).

5.2.3.7.6 EGFR-Inhibitoren

In der REAL-3-Studie wurde Panitumumab gemeinsam mit Chemotherapie untersucht, wodurch sich das Gesamtüberleben verschlechterte [Okines 2010]. In der EXPAND-Studie zeigte die Kombination aus Cetuximab und Chemotherapie keinen Effekt einer Anti-EGFR-Therapie [Lordick 2013].

5.2.3.7.7 mTOR-Inhibitoren

Auch mTOR-Inhibition wurde in der GRANITE-1- und RADPAC Studien untersucht, ohne einen signifikanten Vorteil bezüglich des Gesamtüberlebens und des progressionsfreien Überleben erkennen zu lassen [Ohtsu 2013].

5.2.3.7.8 C-MET-Inhibitoren

C-MET-Überexpression ist beim Magenkarzinom in bis zu 50 % der Fälle nachweisbar und scheint unter anderem für die Metastasierung verantwortlich sein. Rilotumumab, einem gegen hepatocyte growth factor (HGF) gerichteten monoklonalen Antikörper wurde in Phase-II-Studien für Patienten mit C-MET-überexprimierenden Tumoren (31 % der eingebrachten Patienten) eine Überlebenszeitverbesserung von 5,7 Monaten (mit Chemotherapie alleine) auf 11,1 Monate in der Kombination Chemotherapie und Rilotumumab gezeigt [Iveson 2014]. Die Phase-III-Studie mit Onartuzumab, dem anderen MET-Inhibitor, zeigte keinen Überlebensvorteil für diese Patienten (PMID: 27918764).

5.2.3.7.9:

Durch die Immuntherapie hat sich sowohl die Ansprechrate als auch die Überlebensrate für Patienten mit Melanom and Lungenkarzinom dramatisch geändert. Einige Fortschritte für Patienten mit gastro-ösophagealen Tumoren sollen daher hier erwähnt werden. Muro et al. demonstrierten als Erste eine bemerkenswerte ORR für stark vorbehandelte Patienten mit fortgeschrittenem oder metastasiertem gastro-ösophagealem Karzinom, nachdem sie mit dem Immun-Checkpoint-Inhibitor Pembrolizumab behandelt worden waren (PMID: 27157491). Im Folgenden wurden viele Phase-III-Studien durchgeführt, in denen in diesem Setting mehrere immuntherapeutische Medikamente, darunter PD-L1, PD-1 und andere Checkpoint-Inhibitoren, getestet wurden. ATTRACTION II war der erste Phase-III-Versuch mit vielversprechenden Daten für Nivolumab, welches dementsprechend von den japanischen Behörden für die Behandlung von metastasierten oder fortgeschrittenen gastro-ösophagealen Karzinomen im Salvage-Setting zugelassen wurde (PMID: 28993052). Im Falle von Pembrolizumab führten erste Ergebnisse des KEYNOTE-059-Trials zur Zulassung von Pembrolizumab in den USA durch die FDA im Salvage-Setting für Biomarker-positive (PD-L1) Patienten mit gastro-ösophagealen Karzinomen (PMID: 29543932). In Europa dagegen gibt es keinerlei Zulassung für Immuntherapien zur Behandlung von gastro-ösophagealen Tumoren.

In diesem Zusammenhang sollte erwähnt werden, dass die aktuellen NCCN-Richtlinien die Untersuchung von Tumorgewebe auf PD-L1, Mikrosatelliteninstabilität (MSI) und Mismatch-Reparatur-Genen Deficiency (MMR) empfehlen, sollte eine metastatische oder lokal fortgeschrittene Erkrankung vorliegen oder der Verdacht darauf bestehen. Obwohl es für die Untersuchung dieser Biomarker bisher keine therapeutische

Konsequenz gibt, werden weitere Studien und Informationen höchstwahrscheinlich das auf diesen Biomarkern basierende Behandlungskonzept verändern.

5.2.4 Adjuvante/Neoadjuvante/Perioperative Therapie des Magenkarzinoms

5.2.4.1 Expertenempfehlung

5.2.4.1.1 Indikation

Aufgrund der derzeit vorhandenen therapeutischen Optionen ist eine interdisziplinäre Besprechung vor Beginn jeglicher therapeutischen Maßnahme zwingend zu fordern.

Präkanzerösen Konditionen (klinische Zustandsbilder mit geringgradig erhöhtem Karzinomrisiko) und präkanzeröse Läsionen (histologisch faßbare Gewebsveränderungen mit erhöhtem Karzinomrisiko) verlangen auch bei Symptomfreiheit eine vorsorgliche lebenslängliche Kontrolle. Die Intervalle der gastrokopischen Vorsorgeuntersuchungen richten sich vor allem nach dem Grad der Dysplasie, der mit dem Entartungsrisiko korreliert (siehe 2.1.).

5.2.4.1.2 Staging-Maßnahmen

Als primäre diagnostische Maßnahme ist eine Endoskopie plus Biopsie durchzuführen. Wenn der Tumor endoskopisch einem Frühkarzinom entspricht, sollte bei Erwägung einer limitierten Resektion eine Endosonographie erfolgen.

Als präoperative Stagingmaßnahme ist eine CT Thorax/Abdomen/Becken zwingend (Spiral-CT, i.v. KM plus Magenfüllung mit oralem, negativem KM). Eventuell kann ergänzend eine Abdomen-Sonographie durchgeführt werden. Entspricht der Tumor nicht eindeutig einer Kategorie <cT2, ist eine Endosonographie möglicherweise von ergänzendem Wert (Infiltration benachbarter Strukturen...). Weitere Stagingmaßnahmen richten sich nach der individuellen Situation (z.B. bei klinischem Verdacht auf ossäre oder intrakranielle Metastasen, Abklärung von hepatalen Raumforderungen etc.).

Ab cT1 sollte bei kurativem Therapieansatz eine laparoskopische Exploration (Ausschluss einer Peritonealkarzinose) erfolgen, zumindest sofern bei Nachweis einer Fernmetastasierung keine offene Palliation erforderlich ist.

5.2.4.1.3 Kurative Therapie

Tab. 2 listet die vorhandenen therapeutischen Optionen nach dem T-Stadium des Tumors auf.

T-Stadium	Therapieoptionen
1-4	Adäquate Resektion an einem mit multimodalen Therapiekonzepten erfahrenen Zentrum
≥ 2	Perioperative CHT prüfen In den bisher vorliegenden Phase-III-Studien wurde die CHT bis zu 12 Wochen prä- und postoperativ durchgeführt. Bei nicht erfolgter perioperativer CHT und weniger als 15 histopathologisch untersuchten Lymphknoten sollte die postoperative Radiochemotherapie in Erwägung gezogen werden. Dies gilt auch für Patienten in kritischem Ernährungszustand und potentiell operablem Tumor, bei denen durch Verzögerung der Operation mit einem ungünstigen Verlauf gerechnet werden muss.

Tab. 2: Therapiemaßnahmen nach T-Stadium

5.2.4.1.4 Spezifische Therapieschemata

Für die perioperative CHT sollte bis zum Vorliegen weiterer Daten in Vollpublikation das in der Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy (MAGIC-)Studie [23] verwendete ECF-Schema angewandt werden. Eine kombinierte Radiochemotherapie sollte nach dem in der Intergroup 0116-Studie [24] verwendeten Schema durchgeführt werden. Weitere Möglichkeiten der Kombinationstherapie, die der Wirkungssteigerung und/oder Toxizitätsreduktion dienen, sollten nur im Rahmen prospektiver Studien eingesetzt werden.

Eine adäquate, langdauernde Supportivtherapie und erhöhte Vigilanz gegenüber therapieassoziierten Komplikationen sind zu fordern.

5.2.4.2 Datenlage

5.2.4.2.1 Perioperative Therapie

In der MAGIC-Studie [23] wurde das ECF-Schema verwendet, um Patienten mit drei prä- und drei postoperativen CHT-Zyklen zu behandeln; die Kontrollgruppe wurde ohne CHT operiert. Unter der perioperativen Therapie hatte ein höherer Prozentsatz der Patienten (79 vs. 70%) einen potentiell kurativen Eingriff, und signifikant mehr Patienten (52 vs. 37%) hatten T1/2-Tumoren bzw. eine N0/1-Erkrankung (84 vs. 71%). Nach vier Jahren war das relative progressionsfreie Überleben in der nur operierten Gruppe um 34% niedriger, das relative OS um 25%. Das Fünf-Jahres-Überleben stieg durch die perioperative Therapie von 23 auf 36%.

Der kürzliche Höhepunkt der perioperativen Behandlung des gastro-ösophagealen Karzinoms waren die bahnbrechenden Daten der FLOT4-AIO-Studie auf dem ASCO 2017 (Al-Batran, ASCO 2017, PMID: 27776843). Diese Studie verglich MAGIC (ECX/ECF) mit 4 Zyklen zweiwöchentlich FLOT vor und nach chirurgischer Resektion. Das Gesamtüberleben für FLOT war 50 Monate im Vergleich zu 35 Monaten für ECX/ECF. Das Toxizitätsprofil war vergleichbar. Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie wird nun eine neue Kombination aus den relativ älteren Chemotherapie-Substanzen, nämlich FLOT, häufig als Therapiewahl bei gesünderen Patienten mit gastro-ösophagealem Tumor verwendet.

5.2.4.2.2 Neoadjuvante Therapie

Eine weitere, am American Society of Clinical Oncology (ASCO) Meeting 2006 präsentierte Phase-III-Studie ist die Fédération nationale des centres de lutte contre le cancer (FNLCC) Studie 94012 (PMID: 21444866) [24]. Darin erhielten Patienten mit resektablen Karzinomen des Magens und des distalen Ösophagus entweder eine präoperative CHT mit infusionalem 5-FU und Cisplatin (FP) und anschließender Operation oder nur einen operativen Eingriff. Durch die CHT konnte die R0-Resektionsrate (Entfernung im Gesunden) von 73% auf 84% signifikant gesteigert werden. Weiters zeigte sich in der vorläufigen Auswertung ein Vorteil bezüglich des krankheitsfreien Überlebens. Eine Verbesserung im primären Endpunkt der Studie, dem OS, ist zu erhoffen.

5.2.4.2.3 Adjuvante Therapie

Tab. 3 fasst die relevanten Metaanalysen und Studien zur adjuvanten CHT bei Magenkarzinom zusammen.

Tab. 3: Datenlage zur adjuvanten CHT des Magenkarzinoms: Referenzen Beurteilung

Studie	Anzahl	Beurteilung
Hermans J et al. [25]	> 2.000 Pat., 11(13) Studien	Nur marginaler Überlebensvorteil
Earle CC et al. [26]	13 Studien	Grenzwertig signifikanter Überlebensvorteil für adjuvante CHT

Mari E et al. [27]	3.658 Pat., 20 Studien, 1965–1999	Vorteil im Stadium I und II 3%, Vorteil im Stadium III 5%
Panzini I et al. [28]	3.118 Pat., 17 Studien	Kleiner Überlebensvorteil für adjuvante CHT
Cascinu S et al. [29]	397 Pat., Phase II	Kein Überlebensvorteil für adj. CHT (Cisplatin, Epirubicin, Leucovorin, 5-FU)
Macdonald JS et al. [30]	556 Pat., Phase III (Radiochemotherapie [RCT!])	Signifikanter Überlebensvorteil durch adjuvante RCT
Sakamoto J et al. [31]	1.503 Pat, 4 Studien	Signifikanter Überlebensvorteil durch adjuvante CHT (Tegafur/Uracil)
Sasako M et al. [32]	1.059 Patienten, Phase-III-Studie	Signifikanter Unterschied zugunsten einer adjuvanten CHT mit S-1* bezüglich OS und PFS

Paoletti X et al. / 6390 Patienten, Metaanalyse / Signifikanter Überlebensvorteil durch adjuvante Chemotherapie basierend auf 5FU

* Tegafur/Gimeracil/Oteracil

Aus heutiger Sicht soll die adjuvante CHT beim Magenkarzinom bei Patienten ab einer Staidum von IB gegeben werden, selbst keine präoperative Chemotherapie stattfindet. Die Zusammensetzung und Kombinationschemen ist dabei dieselbe wie im peri-operativen Setting.

5.2.5 Nachsorge

Ziel der Nachsorge ist die Früherkennung eines Rezidivs nach potentiell kurativer (sprich kompletter) Resektion (onkologische Nachsorge), die Behandlung von Fehlregulationen und Ernährungsstörungen (funktionelle Nachsorge) und die Beurteilung von Therapieverfahren („wissenschaftliche“ Nachsorge). Da die Behandlung eines Erkrankungsrezidivs beim Magenkarzinom kaum Heilungschancen erwarten lässt, tritt die onkologische Nachsorge hier eher in den Hintergrund, hat aber bei wissenschaftlicher Fragestellung zentrale Bedeutung. Für den betroffenen Patienten ist vor allem die Überwachung der Ernährungsfunktion und der Lebensqualität wichtig (siehe auch ACO Manual).

5.2.6 Nachsorgeintervall

Die Abstände der Kontrolluntersuchungen orientieren sich am wahrscheinlichen Zeitpunkt des Auftretens eines Rezidivs sowie an der Möglichkeit einer neuerlichen kurativen Operation. In den ersten beiden postoperativen Jahren treten 50-90% aller Rezidive auf. Grundsätzlich lassen sich nur die seltenen Anastomosenrezidive chirurgisch radikal therapieren. Generell gilt ein 3monatiges Intervall in den ersten 2 Jahren nach potentiell kurativer Resektion, danach 6monatige Intervalle bis 5 Jahre nach Resektion (Tabelle siehe ACO Manual).

5.2.6.1 Laborstatus

Dieser soll Blutbild, Hämoglobin, Blutsenkungsgeschwindigkeit oder C-reaktives Protein (CRP), Transaminasen, Bilirubin, Gesamteiweiß, Natrium, Kalium und Kalzium umfassen. Vitamin B12 und Folsäurespiegel sollten erhoben werden, wenn nach subtotaler Gastrektomie keine regelmäßige Substitution erfolgt. Tumormarker - carcinoembryonales Antigen (CEA), Cancer Antigen (CA) 19-9 - sind in der Nachsorge in erster Linie dann diagnostisch nutzbar, wenn diese bei einer präoperativen Bestimmung erhöht waren und postoperativ abgesunken sind.

5.2.6.2 Sonographie

Die Sonographie ist für die Metastasensuche (Leber) von Bedeutung. Moderne bildgebende Verfahren wie CT und MR sollten in der Regel dann zur Anwendung kommen, wenn sich bei positivem Befund therapeutische Konsequenzen ergeben oder es im Studienprotokoll so festgehalten ist.

5.2.6.3 Endoskopie

Da der Großteil der Rezidive des Magenkarzinoms „extraluminal“ auftritt und das sogenannte „Anastomosenrezidiv“ eher eine Rarität darstellt, wird die Endoskopie im Rahmen der Nachsorge nicht obligat eingesetzt. Eine engmaschige (jährliche) Endoskopienachsorge sollte lediglich nach subtotaler Resektion in Erwägung gezogen werden.

5.2.6.4 Behandlungen von Funktionsstörungen und Mangelzuständen

Eine wesentliche Aufgabe der Nachsorge ist in der Betreuung der Patienten in Hinblick auf Operationsfolgen wie Funktionsstörungen und Mangelzuständen zu sehen, die besonders häufig nach Gastrektomien auftreten. Um einem Gewichtsverlust durch die mangelhafte Ausnützung der Nahrung vorzubeugen, soll die Gesamtkalorienzufuhr etwa das 1½-fache der Normalkost (verteilt auf 6-8 Mahlzeiten) mit ausreichendem Eiweiß- und Fettanteil betragen. Nach Gastrektomie ist lebenslang die parenterale Zufuhr von Vitamin B 12 (alle 4 Wochen 1000 µg Vit. B 12 i.m., oder alle 3 Monate 2500µg i.m.) erforderlich, da der Intrinsic Faktor fehlt. Die Applikation von Eisen sollte nach Gastrektomie wegen eines Malignoms eher vermieden werden. Durch Unverträglichkeit von Milchprodukten können sich Hypokalzämien und Osteopathien entwickeln, die durch orale Verabreichung von Kalzium sowie durch parenterale Zufuhr von Vitamin D (zunächst wöchentlich bis zur Beschwerdefreiheit, dann monatlich Vit. D 300000 I.E. i.m.) behandelt werden.

5.3 ÖSOPHAGUSKARZINOM

5.3.1 Präoperative Diagnostik

5.3.1.1 Sicherung der klinischen Diagnose

Um die Diagnose eines Ösophaguskarzinoms gegenüber anderen, differentialdiagnostisch in Frage kommenden Erkrankungen wie Refluxösophagitis, benigne Stenose, Achalasie, von außen übergreifende Tumore anderer Organe oder anderer Malignome zu sichern, ist die Endoskopie mit Gewebe-Probenentnahme unentbehrlich.

5.3.1.2 Genetische Faktoren

Die exakte Bestimmung der Tumorausbreitung stellt heute eine wesentliche Voraussetzung für eine adäquate Therapieplanung dar.

Beim **klinischen Staging** eines Patienten mit Ösophagusmalignom haben folgende Untersuchungen obligaten bzw. fakultativen Stellenwert:

Obligat	Ösophagogastroduodenoskopie mit Biopsie/zytol. Abstrich KM Passage (Bariumbreischluck) CT (Hals, Thorax und Abdomen) EUS Panendoskopie oberer Respirationstrakt (beim Plattenepithelcarcinom [PEC]) HNO-Ausschluss eines synchronen Primums (beim PEC)
Fakultativ:	Bronchoskopie (bei Carcinom mit Lagebeziehung zu Tracheobronchialsystem) PET Laparoskopie (V.a. Carcinosis peritonei...) MRT (unklare hep. RF) Ganzkörperknochenszintigraphie (GKKS)

Während die KM-Passage eine Beurteilung der Lokalisation und Längsausdehnung der Stenosierung erlaubt, bieten CT und EUS Information über die Eindringtiefe, die Größe der regionalen Lymphknoten sowie das Vorhandensein und das Ausmaß eventueller Fernmetastasierung (CT).

Die Bronchoskopie ist bei suprabifurkalem (und ad bifurcationem) Tumorsitz indiziert und, wenn es sich nicht um ein Frühkarzinom handelt, um den Bezug zum Tracheobronchialsystem besser einschätzen zu können.

In den letzten 5 Jahren hat sich das PET als sensitives Screening-Verfahren zur Detektion von Fernmetastasen etabliert. Vor allem im Rahmen kontrollierter neoadjuvanter Studienprotokolle wird die Fluorodesoxyglucose (FDG)-PET vermehrt zum sogenannten Response Monitoring herangezogen.

Die Laparoskopie schließlich kann beim distalen Adenocarcinom (AC) des Ösophagus zum Ausschluss peritonealer und hepataler Absiedelungen herangezogen werden. Eine Erweiterung des laparoskopischen Explorationsspektrums besteht in spezialisierten Zentren mit der laparoskopischen Sonographie der Leber, um kleine intraparenchymatöse Metastasen zu detektieren, bzw. in der Eröffnung und Exploration der Bursa omentalis (bei Tumoren, die den proximalen Magen infiltrieren).

Die hohe Inzidenz von synchronen Zweitkarzinomen im oberen Verdauungs- und Respirationstrakt (bis zu 10%) beim PEC des Ösophagus macht eine Durchuntersuchung im HNO- und mund-, kiefer-, gesichtschirurgischen Fachgebiet notwendig (inkl. Bronchoskopie).

Auf Basis der resultierenden Untersuchungsergebnisse muss nun das klinische Tumorstadium eingeschätzt werden, das die Grundlage für eine stadiengerechte therapeutische Strategieentscheidung oder für eine Inklusion in eine klinische Studie bildet.

Gerade in Hinblick auf eine radikale Resektion ist eine sorgfältige **Risikoevaluation** essentiell: Apparativ wird diese Evaluation neben den üblichen präoperativen Untersuchungen (Labor, EKG, Lungenröntgen) durch Erhebung der Lungenfunktion, Herzechokardiographie und individueller Weise mittels Carotis-

Duplex, Kreatinin-Clearance, Leberfunktionsproben (z.B. Indocyaningrün [ICG-]Clearance), Leberbiopsie, Myokardscan, Coronarangiographie, Schilddrüsenhormonanalyse ermöglicht.

Die individualisierte Therapieentscheidung erfolgt nun in Zusammenschau des onkologischen Stagings und der Risikoevaluation des betroffenen Patienten soweit zumutbar und möglich gemeinsam mit dem Patienten.

5.3.2 Operationsvorbereitung

Erscheint eine potentiell kurative Resektion bei vertretbarem Risiko möglich, gilt es, den Patienten für den Eingriff vorzubereiten. Bei den meisten Patienten bestehen aufgrund des Kardinalsymptoms der Schluckstörung Ernährungsmangelzustände und/oder Hypovolämie. Die präoperative Alimentation, vorzugsweise enteral (Nasogastrale Sonde, perikutane endoskopische Gastrostomie [PEG]) hat in einigen Studien günstigen Einfluss auf die perioperative Morbidität gezeigt und ist Gegenstand laufender klinischer Evaluation. Die präoperative Alimentation ist bei Patienten mit präoperativer multimodaler besonders wichtig.

Wie im Vorkapitel erwähnt, ist die Risikoevaluation eine zentrale Voraussetzung für die Auswahl der Therapiemodalität(en). Dabei werden kardiovaskuläre, pulmonale, hepatale, renale, metabolische und neurologische Begleiterkrankungen erfasst und gegebenenfalls therapiert bzw. optimiert. Die wesentliche prognostische Bedeutung dieser Begleiterkrankungen gilt als belegt.

Um die Option zu verschiedenen Rekonstruktionsalternativen offen zu lassen, sollte das Colon abgeklärt werden (vorzugsweise Coloskopie, Irrigoskopie). Präoperativ ist aus gleichem Grund eine Darmvorbereitung die Regel.

Grundsätzlich sollte schon am Tag vor der Operation mit der medikamentösen antithrombotischen Therapie (z.B. Low-Molecular-Weight Heparin [LMWH]) begonnen werden und diese innerhalb von 8-12 Stunden postoperativ fortgesetzt und mit physikalischen Antithrombosemaßnahmen kombiniert werden.

Eine rezente randomisierte Studie legt nahe, dass präoperative i.v. Steroid-Applikation die postoperative Morbidität limitiert (Sato, Ann Surg 2002). Präoperative prophylaktische Antibiotikagabe (i.v.) mit intraoperativer Wiederholung nach 4 Stunden Operationszeit gilt heute als Standard.

In vielen Zentren wird eine perioperative Regionalanästhesie (vorzugsweise Epiduralkatheter) zur kontinuierlichen intra- und postoperativen (3-5 Tage postoperativ) Schmerztherapie und Sympathikolyse angeboten, um eine raschere Mobilisation und geringere Atmungsbeeinträchtigung zu erreichen (Von Dossow, 2001; Logas, 1987).

5.3.3 Kurative Eingriffe

Grundsätzlich muss bei onkologischer Indikation eine radikale Resektion durchgeführt werden, die zumeist in einer subtotalen Ösophagektomie besteht. Dies ist zunächst mit der charakteristischen oft langstreckigen Tumorausbreitung und der frühen Lymphknotenbeteiligung zu begründen. Die intramurale und lymphogene Ausbreitung des Karzinoms ist durch die anatomische Struktur des Ösophagus wie auch durch den Tumortyp determiniert.

In den letzten Jahren werden bei zervikalem Tumorsitz und bei Befall des ösophagogastralen Übergangs in bestimmten Stadien auch weniger radikale Verfahren zugunsten der operativen Sicherheit und des besseren funktionellen Ergebnisses favorisiert. Somit stellen diese Lokalisationen eine therapeutische Ausnahmesituation dar. Ähnlich wie in der Magen Chirurgie werden vor allem bei der hochgradigen Barrett-Dysplasie bzw. beim Barrett-Frühkarzinom limitierte Resektionsverfahren mit weitgehendem Ösophaguserhalt und Vermeidung des thorakalen und zervikalen Zuganges diskutiert. Bei langstreckigem Barrett-Segment mit hochgradigen Dysplasien oder einem Mucosa-Frühkarzinom kann eine abdominözervikale, vaguserhaltende, subtotale Ösophagusresektion (Ösophagus wird gestrippt) mit Magenerhalt und Coloninterposition mit Erreichen einer hohen Lebensqualität angeboten werden.

Fernmetastasen, hochgradige respiratorische Insuffizienz, ösophagobronchiale oder -tracheale Fisteln, Mediastinitis, präoperativ bestehende tumorbedingte Rekurrensparese sowie prognostisch limitierende Zweiterkrankungen werden im Allgemeinen als Kontraindikationen für ein radikales Verfahren angesehen. Nichtkurative und palliative Resektionen sind generell zu vermeiden. Zur Palliation eignen sich die heute zur Verfügung stehenden interventionellen Verfahren aufgrund der deutlich geringeren Invasivität und Morbidität besser.

Bei der Operationsplanung spielt neben der Lokalisation auch der histologische Tumortyp eine entscheidende Rolle. Wir unterscheiden im Folgenden daher das PEC vom Adenokarzinom.

5.3.3.1 Endoskopische Therapie von Frühkarzinomen des Ösophagus

Frühkarzinome des Ösophagus (T1a und T1b) sind unter bestimmten Bedingungen, einer endoskopisch kurativen Therapie zugänglich. Die dabei zum Einsatz kommenden Verfahren sind die bereits beim Magenkarzinom erläuterten Methoden der EMR und ESD. Als technische Besonderheit bei geringem Raumangebot aber guter Abhebbarkeit der Mukosa stehen im Ösophagus zwei spezielle EMR-Techniken zur Verfügung. Bei der Kappen-Schlingen-Methode wird die Läsion (mit oder ohne vorherige submukosale Unterspritzung) in eine Aufsatzkappe am distalen Endoskopende eingesaugt und mittels einer zuvor in die Kappe eingelegten Schlinge abgetragen. Bei der Multiband-Liagtur-Methode wird nach dem Einsaugen in die Aufsatzkappe ein Gummiband abgeworfen (analog zur Varizenligatur), und die Läsion im Anschluss unterhalb (sic!) des Gummibandes mittels Schlinge reseziert. Die letztere Methode eignet sich sehr gut für die schnelle Abtragung größerer Areale in Piece-meal Technik, d.h. in mehreren Teilen und ist somit gut geeignet für dysplastische Areale ohne Invasionszeichen. Im Falle eines zu Grund liegenden Barrett-Ösophagus können damit auch nicht-dysplastische Barrettareale in der Umgebung von Dysplasien mitreseziert werden. Bei invasiven Läsionen sollte eine en-bloc Abtragung angestrebt werden, da eine Aussage über die Radikalität der Resektion im Falle einer Piece-meal Entfernung nur eingeschränkt möglich ist. Beim mukosalen Adenokarzinom wurden mit dieser Technik in einem Kollektiv von 1.000 Patienten trotzdem sehr gute Langzeitergebnisse von über 90% kompletter Remission nach beinahe 5 Jahren beschrieben. Die bereits beim Magenkarzinom erläuterten Risikokonstellationen (>sm1, V1, Pn1, L1, G3) gelten auch beim Adenokarzinom des Ösophagus als Risikofaktoren einer Lymphknotenmetastasierung und bedingen somit die Evaluierung hinsichtlich einer zusätzlichen operativen Therapie. Beim Plattenepithelkarzinom ist das Lymphknotenmetastasierungsrisiko schon bei einer geringeren Eindringtiefe ungleich höher (rund 20% bei Submukosa-Beteiligung), weshalb hier nur mukosale Karzinome als endoskopisch kurativ behandelbar einzustufen sind. Bei erfolgreicher kurativer endoskopischer Therapie gelten die gleichen endoskopischen Kontrollintervalle wie beim Magenfrühkarzinom (dreimonatig im ersten Jahr, dann jährlich), zusätzlich sollten Prädispositionen für eine neuerliche Karzinomentstehung (wie z.B. ein verbleibender Barrett-Ösophagus) behandelt werden (siehe nächstes Kapitel). Auf Grund der luminalen Enge bergen resektive Verfahren (EMR und ESD) im Ösophagus vor allem bei ausgedehnter Anwendung das Risiko von postinterventionellen Strikturen. Diese können in der Regel ebenso endoskopisch gemanagt werden (durch endoskopische Bougierung bzw. pneumatische Ballondilatation). Ein neuerer Therapieansatz ist die (prophylaktische) Applikation von Cortison (lokal oder systemisch), die in mehreren Studien vielversprechende Ergebnisse gezeigt hat (Reduktion der Anzahl erforderlicher Dilatationen), Langzeiterfahrungen sind dazu noch ausständig.

5.3.3.1.1 Endoskopische, ablativ Verfahren bei Dysplasien und Präkanzerosen im Ösophagus

Neben den endoskopischen Resektionsverfahren (EMR und ESD) stehen im Ösophagus auch eine Reihe ablativer Therapieoptionen zur Verfügung. Die photodynamische Therapie ist auf Grund ihrer hohen postinterventionellen Strikturraten in diesem Bereich eher als obsolet einzustufen. Die Argon-Plasma Koagulation (APC), für die bei ausgedehnter Anwendung ebenfalls hohe Stenoseraten beschrieben wurden, ist eine effektive Methode um verbliebene nicht-dysplastische Barrett-Areale nach vorheriger Resektion von Dysplasien zu entfernen. Als Hybri-APC erlebt diese Technik derzeit eine Renaissance – dabei verhindert ein mittels APC-Katheter appliziertes submukosales Flüssigkeitsdepot ein zu tiefes

Eindringen der thermischen Wirkung, was der Entstehung von Strikturen entgegen wirken soll. Ausgedehnte Daten zur Sicherheit und Effektivität dieser neuen Methode sind derzeit noch ausständig. Eine umfassendere Datenlage liegt für die Radiofrequenzablation (RFA) vor, bei der hochfrequenter Wechselstrom mittels verschiedener Kathetersysteme (360° Ballon, 90° Löffel, 60° Löffel, u.a.) appliziert werden kann und ebenfalls zu einer thermischen Schädigung der Mukosa führt. Während die RFA in den USA auch zur Therapie von Frühkarzinomen verwendet wird, ist ihre Verwendung in Europa in erster Linie auf die Behandlung von verbliebenen nicht-dysplastischen Barrett-Arealen nach vorheriger Resektion von Barrett-assoziierten Dysplasien beschränkt. Für primär nicht-dysplastische Barrett-Areale und lediglich niedriggradige Dysplasien auf Basis eines Barrett-Ösophagus gibt es derzeit keine klare Behandlungsempfehlung mittels RFA, weshalb deren Durchführung bei diesen Kollektiven nur innerhalb von klinischen Studien erfolgen sollte. Hinsichtlich der RFA-Behandlung ausgedehnter nicht-invasiver Plattenepithel-Dysplasien wurden einige Fallserien publiziert, eine generelle Empfehlung zur Verwendung dieser Methode kann derzeit allerdings ebenso nicht gegeben werden. Kryotherapeutische Verfahren im Ösophagus (mittels direkter Schleimhautanwendung oder über einen Applikationsballon) wurden ebenfalls rezent in Studien untersucht, stehen derzeit aber noch nicht zur breiten Anwendung zur Verfügung.

5.3.3.1.2 PEC

Wenngleich auch der Beweis aus kontrollierten randomisierten Studien fehlt, so stellt die **transthorakale en-bloc Ösophagusresektion** mit radikaler Lymphadenektomie das Standardverfahren beim PEC dar. Bei der Lymphadenektomie wird die sogenannte **2-Feld-Lymphadenektomie** (paraösophageale, infracarinale, paracardiale, zöliakale Lymphknoten und NLL entlang der A. lienalis und der A. gastrica sinistra/kleines Netz) im Mediastinum und im Oberbauch empfohlen, nachdem die **3-Feld-Lymphadenektomie** (2-Feld-Lymphadenektomie plus Lymphknoten des zentralen und des lateralen Halses beidseits) bei erhöhter Morbidität keinen Überlebensvorteil erbrachte.

Als Alternative bietet sich bei bestimmter Befundkonstellation die **transmediastinale Ösophagusresektion** an. Der transmediastinale Zugang, der keine radikale mediastinale Lymphadenektomie sondern nur eine Lymphadenektomie im hinteren, unteren Mediastinum und im Oberbauch ermöglicht, sollte beim infrabifurkalem PEC ausnahmsweise (bes. pulmonalen) Risikopatienten vorbehalten sein. Nichtrandomisierte, prospektiv dokumentierte Vergleichsserien legen nahe, dass aber generell auch bei infrabifurkalem Tumorsitz nach transthorakaler Ösophagektomie tendenziell bessere Überlebensraten zu erzielen sind. Schließlich können beim PEC selbst bei tiefer Lokalisation des Primärtumors auch Lymphknoten des oberen hinteren Mediastinums befallen sein.

Bei radikaler Resektion hat sich die thorako-abdomino-zervikale Operationsfolge bewährt. Abdomineller und zervikaler Akt können zeitsparend synchron durchgeführt werden. In der Regel ist ein einzeitiges Vorgehen, d.h. Resektion und Rekonstruktion in einem Akt, anzustreben. Das zweizeitige Vorgehen wird von manchen Gruppen mit einem Intervall von 10 bis 21 Tagen bei multimodal vorbehandelten Patienten bevorzugt, um die durch die kombinierte neoadjuvante RCT deutlich erhöhte Operationsletalität möglichst niedrig zu halten.

5.3.3.1.3 Adenokarzinom

Das Adenokarzinom des Ösophagus ist fast immer ein Barrett-Karzinom, das durch den vorherrschend distalen Tumorsitz und die im Vergleich zum PEC unterschiedlichen Eigenschaften in Hinblick auf biologisches Verhalten, lymphatisches Verteilungsmuster und letztlich Prognose eine Sonderstellung einnimmt, die eine andere Therapiestrategie erfordert. Die seltene Situation eines suprabifurkalem Adenokarzinoms ist davon natürlich auszunehmen.

Als Grundprinzip muss beim Barrett-Karzinom nicht nur der Tumor sondern auch die gesamte Barrett-Schleimhaut reseziert werden. Bezüglich der Lymphadenektomie ist anzumerken, dass skip-Metastasen ins obere Mediastinum im Gegensatz zum infrabifurkalem PEC selten sind und nur bei weit fortgeschrittenem Tumorwachstum und ausgedehnter regionaler Lymphknoten-Metastasierung suprabifurkale Lymphknoten involviert sind. Bisher publizierte Serien können beim Barrett-Karzinom keinen Überlebensvorteil nach radikaler transthorakaler en bloc Ösophagektomie nachweisen, daher empfehlen wir die transmediastinale Ösophagektomie. Bei fortgeschrittenen, hochreichenden

Barrettkarzinomen und/oder Verdacht auf infracarinale Lymphknotenbeteiligung (z.B. Positivität in der FDG-PET) ist ein transthorakales Verfahren (transthorakale en bloc Ösophagektomie oder adominothorakale Ivor-Lewis-Operation) zu erwägen.

Abdominothorakale Ösophagusresektion (Ivor-Lewis):

Vor dem rechtsthorakalen Akt (Ösophagusresektion mit Lymphadenektomie, Ösophagogastrostomie) erfolgt durch abdominalen Zugang die Magenmobilisation, -schlauchbildung und Oberbauch-Lymphadenektomie, so dass im Anschluss an die Ösophagusresektion der Magen in den Thorax hinaufverlagert und mit dem Ösophagusstumpf anastomosiert werden kann. Die Anastomose sollte in der Höhe zwischen oberer Thoraxapertur und der Einmündung der V. azygos in die V. cava superior liegen.

5.3.3.2 Rekonstruktion

5.3.3.2.1 Magenhochzug

Magentransposition mit zervikaler Ösophagogastrostomie: Bei vollständiger Mobilisierung und Erhalt der A. gastroepiploica dextra und der A. gastrica dextra ist die Länge des Magens für eine Anastomose mit zervikalem Ösophagusstumpf ausreichend. Durch Resektion der kleinen Curvatur, der Cardia und des His-schen Winkels am Fundus entsteht ein schlauchförmiger Restmagen, der als Ösophagusersatz dient. Da die Durchblutung im oralen Drittel des Magenschlauches durch das intramurale und submucöse Gefäßnetz erfolgt, sollte der Magenschlauch nicht zu schmal sein. Aufgrund der Tatsache, dass der Magen durch Resektion der kleinen Curvatur (und bei radikaler Ösophagusresektion auch durch die thorakale Durchtrennung) komplett vagotomiert ist, ist eine Erweiterung des Pylorus zur Erleichterung der Schlauchmagenentleerung sinnvoll. Die Anlage einer Pyloroplastik ist umstritten, erfahrungsgemäß ist eine Pylorussprengung (digital oder mit Kornzange) ausreichend. Eine etwas aufwendigere Technik ist die partielle Pylorusresektion (Vorderwand) durch einen (vor der Magenschlauchbildung kleincurvaturseitig eingebrachten und am Pylorus plazierten Zirkulärstapler (25mm Magazin).

Im Regelfall ist der Kostaufbau 5-7 Tage nach der Operation möglich.

Nach wenigen Tagen ist der Halsbereich gegenüber dem vorderen und hinteren Mediastinum abgedichtet. Die Insuffizienz der zervikalen Ösophagogastrostomie hat daher meist nur lokale Auswirkungen ohne vital bedrohliche Folgen. Eine Insuffizienz einer intrathorakalen Anastomose ereignet sich zwar seltener, ist aber aufgrund der Mediastinitis eine lebensbedrohliche Komplikation.

Unter den letalen Komplikationen der Ösophagusresektion überwiegen cardiopulmonale Ursachen (ca. 2/3). Das funktionelle Spätergebnis ist überwiegend gut, anfängliche Schluckprobleme wie die Aspirationsneigung und Stimmprobleme (v.a. bei passagerer Rekurrensparese) sind durch logopädische Betreuung und Training behandelbar. Bei persistierender einseitiger Rekurrensparese bietet sich zur Stimm- und Schluckverbesserung die externe Stimmbandmedialisation mittels Einbringung einer Titanspange an.

Tritt eine Anastomoseninsuffizienz auf, sind in weiterer Folge häufig hartnäckige Anastomosenstenosen zu beobachten, die rezidivierende Bougierungen, eine Stentimplantation oder eine operative Korrektur nötig machen können.

Rekonstruktion durch intrathorakale Ösophagogastrostomie

Während eine Anastomoseninsuffizienz bei zervikaler Lage kaum ein vitales Problem darstellt, ist eine intrathorakale Insuffizienz bedrohlich. Sie ist von einer bis zu 50%igen Letalität begleitet, tritt aber wesentlich seltener auf als bei zervikaler Anastomose. Größere Serien der vergangenen Jahre weisen für die Resektionsbehandlung des Ösophaguskarzinoms mit intrathorakaler Ösophagogastrostomie eine Letalität von deutlich unter 10% auf. Als Vorteil der intrathorakalen Anastomose wird eine geringe Strikturrate und damit bessere Schluckfunktion gesehen, die sogenannte Anschluckstrecke ist nur minimal verlängert und scheint geringe Bedeutung zu haben.

5.3.3.2.2 Rekonstruktion mit dem Colon

Das Ösophagusersatzorgan der ersten Wahl ist bei maligner Operationsindikation der Magen. Als Alternative ist aber auch das Colon in der Hand des Erfahrenen sehr gut als Rekonstruktionsorgan geeignet (vorzugsweise Colon transversum und linke Flexur). Da die Durchblutung des Colons im

Anastomososenbereich bei gut ausgeprägter Mesocolonarkade besser ist als beim Magenschlauch, sind sowohl Insuffizienzen als auch Strikturen seltener zu beobachten. Allerdings erhöht die Interposition des Kolons den Aufwand und die Komplexität des Eingriffes. Tendenziell ist daher auch die Morbidität erhöht. Die Interponatsnekrose, in etwa 5% zu beobachten, gilt als gefürchtete Komplikation mit hoher Letalität.

5.3.3.3 Minimal invasive Chirurgie

Die endoskopische Dissektion mittels eines speziellen operativen Mediastinoskops (nach Buess) im Rahmen der konventionellen transmediastinalen Ösophagusresektion stellt eine modifizierte "blunt dissection" unter visueller Kontrolle dar, hat sich aber nicht durchgesetzt.

Einige Zentren führen thorakoskopische Ösophagusresektionen und/oder laparoskopische Rekonstruktionen durch. Es sind auch transmediastinale Ösophagusresektionen beschrieben. Der zervikale Zugang inklusive Anastomosierung erfolgt aber wie bei der konventionellen Operationstechnik offen. In erfahrenen Händen ist die minimal-invasive Ösophagusresektion und -rekonstruktion also machbar, ihre Wertigkeit kann heute noch nicht eindeutig abgeschätzt und diese OP-Technik derzeit nicht als Standard bezeichnet werden.

5.3.3.4 Endoskopische Mucosektomie

Diese Methode wird an Zentren bei Frühbefunden angewendet. Während Plattenepithelfrühkarzinome selten diagnostiziert werden, ist der Anteil der detektierten Barrett-Frühbefunde (hochgradige Dysplasie, T1) deutlich angestiegen. Gastroenterologische Zentren wenden bei dieser Indikation neben der Mucosektomie auch photodynamische Verfahren zur Eradikation an. Während die geringe Invasivität dieser endoskopischen Methoden von großem Vorteil ist, so sind es vor allem onkologische Überlegungen, die eine interdisziplinäre Therapieentscheidung im Individualfall wichtig erscheinen lassen: Trotz moderner Methoden beinhaltet das T-Staging - vor allem die Unterscheidung zwischen T1a, T1b und T2 - Unsicherheiten. Andererseits ist die Lymphadenektomie nicht möglich. Die Inzidenz des Lymphknotenbefalls ist bei T1a etwa 3%, bei T1b etwa 20% und steigt bei T2 sprunghaft auf bis 65% an. Weiters ist die komplette Resektion des Barrettepithels nicht garantiert, die hochgradige Dysplasie bzw. der frühinvasive Befund jedoch häufig multizentrisch. Es wurde beschrieben, dass Barrettepithel von regenerierenden Plattenepithelzellen überwachsen wird, was die postinterventionelle endoskopische Überwachung beeinträchtigt. Außerdem wird mit diesen Verfahren die ursächliche Noxe - der pathologische duodenogastro-ösophageale Reflux und/oder verminderte Ösophagusclearance - nicht behandelt. Derartige Verfahren stellen in speziellen Fällen eine mögliche Alternative zur Resektion dar und sollten nur bei gegebener Compliance des Patienten zu endoskopischer Überwachung erfolgen.

Für eine endoskopische Mucosektomie (EMR) kommen die Wachstumstypen I, IIa, IIb (<2cm), IIc (<1cm) bei einem Grading von G1 oder G2, wenn weniger als 50% der Ösophagus-Zirkumferenz befallen sind, in Frage. Die Tumorektomie kann als ausreichend angesehen werden, wenn die Tumordinfiltration in der histologischen Evaluation die Lamina muscularis mucosae noch nicht erreicht hat.

Der Vollständigkeit wegen sei an dieser Stelle auch die photodynamische Therapie von Ösophagustumoren zu erwähnen, die bei funktionell inoperablen Patienten als Therapiealternative bei Frühbefunden oder auch in palliativer Hinsicht angewendet wird. Nachteile sind die schlechte Nachvollziehbarkeit des Stagings und der Vollständigkeit der Therapie (kein untersuchbares Resektionspräparat), die Eindringtiefe ist stark limitiert. Außerdem müssen photosensibilisierende Medikamente mit relativ langer Halbwertszeit verabreicht werden, die an der Haut bei UV- Einwirkung phototoxisch sind.

5.3.3.4.1 Besonderheiten des Karzinoms des pharyngo-ösophagealen Übergangs

Nach einer Resektion in diesem Bereich kommt neben der Wiederherstellung der Schluckfunktion im Falle einer Laryngektomie die Wiederherstellung der Stimmfunktion noch hinzu. Als Speiseröhrenersatz kommen der hochgezogene Magen, Kolon (nach totaler Ösophagektomie) oder frei transplantiertes Jejunum (bei Segmentresektionen) in Frage. Die Rekonstruktion einer Neoglottis kann im letzteren Fall mittels Dünndarm-Siphon erfolgen.

5.3.3.4.2 Besonderheiten des Karzinoms des gastro-ösophagealen Übergangs

Karzinome in diesem Bereich umfassen ganz unterschiedliche Tumorentitäten, die therapeutische Richtlinien und Vergleichbarkeit problematisch erscheinen lassen. Die folgende Einteilung nach Stein und Siewert, die sich nach der anatomischen Zuordnung des Tumorzentrums orientiert, ist gut praktikabel und weitgehend anerkannt:

TYP I:

Das Adenokarzinom des distalen Ösophagus. Diese Adenokarzinome entwickeln sich zu 90 bis 95% auf dem Boden eines Barrett-Ösophagus. Das Tumorzentrum liegt definitionsgemäß zwischen 5 und 1 cm oral der anatomischen Cardia; typischer Weise ein Adenokarzinom mit intestinaler Differenzierung.

TYP II:

Das sogenannte "echte Cardia-Karzinom" („junctional cancer“) im Bereich des anatomischen gastro-ösophagealen Übergangs (Beginn der Magenfalten). Das Tumorzentrum liegt zwischen 1 cm oral und 2 cm aboral der anatomischen Cardia.

TYP III:

Das unmittelbar subcardial lokalisierte Magenkarzinom, das von aboral die Cardia infiltriert. Tumorzentrum liegt zwischen 2 und 5 cm aboral der anatomischen Cardia. In den meisten Fällen ein diffus infiltrierendes Karzinom (nach Lauren).

Daraus resultieren differenzierte operative Konsequenzen sowohl hinsichtlich des Resektions-Ausmaßes in Richtung Ösophagus oder Magen als auch bezüglich der Lymphadenektomie: Beim Typ-I gilt die transmediastinale Ösophagektomie mit Bildung eines retrosternalen Magenhochzugs und zervikaler Ösophagogastrostomie sowie eine Lymphadenektomie im hinteren unteren Mediastinum und Oberbauch als Eingriff der Wahl, die abdominothorakale Ösophagusresektion mit intrathorakaler Anastomose als Alternative.

Einige Gruppen konnten zeigen, dass bei der hochgradigen Dysplasie und beim Frühkarzinom (Adenocarcinom des gastroösophagealen Übergangs [AEG] I) durch limitierte distale Ösophagus- und Cardiaresektion ein exzellentes onkologisches Ergebnis bei deutlich verbesserter Lebensqualität durch Speiseröhrenerhalt zu erzielen ist. Die Rekonstruktion erfolgt in diesem Fall durch isoperistaltische Interposition eines gestielten Jejunumsegmentes (sogenannte Merendino-Operation).

Die transhiatal erweiterte Gastrektomie mit (pankreas- und milzerhaltender) D2-Lymphadenektomie ist der Regeleingriff beim Typ III.

Da der Typ II seitens seines biologischen Verhaltens und des Lymphknoten-Befallsmusters in der Regel eher einem Magenkarzinom entspricht, ist auch bei diesem Tumortyp die transhiatal erweiterte Gastrektomie vorrangig zu empfehlen. Bei langstreckigem Befall ist beim Typ II oder auch III fallweise eine totale Ösophagogastrektomie und Rekonstruktion mittels Coloninterposition notwendig, um eine R0-Resektion zu erreichen.

Die Splenektomie ist heute im Rahmen der Lymphadenektomie beim Cardiakarzinom nicht wie noch vor wenigen Jahren als obligat einzustufen. Um die postoperative Morbidität möglichst gering zu halten, sollte die onkologische Splenektomie bis auf wenige Ausnahmen (direkte Infiltration, großer Tumor an der großen Krümmung in Milznähe) unterbleiben.

5.3.3.4.3 Therapeutische Ausnahmesituation

Eine längerdauernde Palliation kann nur in Einzelfällen erzielt werden. Die therapeutischen Möglichkeiten bestehen in der Abdichtung der Fistel durch einen beschichteten Stent mit oder ohne Trachealstent. Bei Unmöglichkeit der Abdichtung ist orale Nahrungskarenz mit nichtperoraler enteraler oder parenteraler Ernährung notwendig. Aufgrund der stark limitierten Lebenserwartung und der Invasivität werden palliative Resektionen vermieden.

5.3.3.4.4 Fernmetastasen

Bei mindestens 10% der Fälle liegen zum Zeitpunkt der Diagnose bereits hämatogene Fernmetastasen vor. Ein weiterer Anteil an Patienten weist bereits lymphogene Fernmetastasen oder kombinierte

Metastasierung auf. Bei erfolgter Metastasierung ist die Prognose außerordentlich schlecht, resezierende chirurgische Maßnahmen sind in dieser Situation generell nicht sinnvoll.

5.3.4 Palliative Eingriffe

5.3.4.1 Bypassoperation

Die Bypassoperation zur Umgehung der tumorbedingten Stenose hat heute wegen des Einsatzes wesentlich weniger invasiver interventioneller Verfahren keine Bedeutung mehr.

5.3.4.2 Endoprothese (Stent)

Die Endoprothese hat durch die Möglichkeit der endoskopischen Platzierung und Selbstexpansion an Sicherheit und Bedeutung gewonnen. Bei etwa gleicher Lebenserwartung ist sie im Regelfall dem Bypass vorzuziehen. Auch bei Fistelbildungen in das Mediastinum und in das Tracheobronchialsystem kann eine Abdichtung durch die Endoprothese versucht werden.

In den letzten Jahren wurde eine Reihe von selbstexpandierenden Stents entwickelt und erprobt, die aus Metall und/oder Kunststoff in verschiedenen Gitter- oder Spiralförmigkeiten bestehen. Um eine Tumordurchwachsung zu vermeiden, sind moderne Stents mit Kunststoffen beschichtet (z.B. Nitinol). Sie können endoskopisch oder unter alleiniger Röntgenkontrolle appliziert werden. Ihre funktionellen Ergebnisse sind sehr gut und die Komplikationsrate niedrig. Service-Reinterventionen zur Erhaltung der Durchgängigkeit sind gelegentlich erforderlich.

5.3.4.3 Laser

Eine Möglichkeit der Palliation stellt die Anwendung des Lasers dar. Ihre Indikation findet sie bei nicht sondierbarer Stenose zur Lumeneröffnung, bei starker diffuser Blutung aus dem Tumor und bei Unmöglichkeit der Prothesenimplantation. Bei niedriger Komplikationsrate wird zumeist das therapeutische Ziel erreicht.

5.3.4.4 Brachytherapie

Eine weitere palliative Methode bietet die Brachytherapie, wobei der Tumor endoskopisch-fluoroskopisch (oft nach Bougierung oder Laseranwendung) höhenmarkiert und anschließend die Strahlenquelle in Durchleuchtung über eine Sonde im markierten Bereich platziert wird. Die endoluminale hochdosierte Radiotherapie erfolgt in 2-3 Dosisfraktionen (High-dose-rate afterloading). Das Ziel einer für die Überlebenszeit andauernden symptomatischen Besserung wird in 70-90% erreicht. Ausschlusskriterien für eine Brachytherapie sind Tumorlokalisation im Bereich des zervikalen Ösophagus, Tumorextension weniger als 1 cm vom gastroösophagealen Übergang entfernt, tracheoösophageale Fistel und Extension in Richtung großer Gefäße des Mediastinums in der diagnostischen CT. Beim Vorliegen eines palliativen Ösophaguskarzinoms, das die oben genannten Exklusionskriterien einer palliativen Brachytherapie aufweist, kann eine individuell angepasste, niedriger dosierte, palliative Teletherapie, mit oder ohne Chemotherapie, erfolgen.

5.3.4.5 Andere palliative Modalitäten

Andere palliative Techniken wie die endoskopische Elektroresektion des Tumors, Argon-Plasma-Koagulation und die alleinige Bougierung der Tumorstenose sind wenig gebräuchlich. Der Witzelfistel kommt wegen des Fehlens der Wiederherstellung einer Nahrungspassage nur insofern Palliativfunktion zu, als sie die enterale Ernährung ermöglicht. Ihre Indikation besteht bei anderweitig nicht palliierbarer Ösophagotrachealfistel oder bei Unmöglichkeit der Wiederherstellung der Schluckfunktion.

Durch den Einsatz einer Kombinationschemotherapie bei Patienten mit metastasiertem Ösophaguskarzinom lassen sich höhere Remissionsraten als mit einer Monochemotherapie erzielen, wobei sich aber kein Einfluss auf das OS ableiten lässt und diese Therapieform nur für jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand empfohlen werden kann. Derzeit wird international die Kombination von Cisplatin und 5-FU am häufigsten als Standardtherapie im palliativen Setting empfohlen. Paclitaxel-haltige Kombinationsregime sowie die Kombinationen mit Irinotecan und Cisplatin sollten aufgrund der vorliegenden ermutigenden preliminären Resultate weiterhin in klinischen Studien evaluiert werden, wobei ambulante Therapiekonzepte im Gegensatz zu stationären Therapiekonzepten favorisiert werden müssen. In der Palliativsituation hat sich die kombinierte RCT im Vergleich zur alleinigen Radiotherapie als effektiver erwiesen.

5.3.5 (NEO)ADJUVANTE THERAPIE

In den letzten 30 Jahren wurden folgende perioperative Therapiemodalitäten bei Patienten mit lokoregional fortgeschrittenem Ösophaguskarzinom evaluiert: Die prä- und postoperative Strahlentherapie, die prä- und postoperative zytostatische Chemotherapie sowie die prä- und postoperative kombinierte RCT. Dabei ergaben sich für die präoperative gegenüber der postoperativen Behandlung mehrere theoretische und klinische Vorteile:

1. Durch die noch erhaltenen Blut- und Lymphgefäße wird nicht nur eine effiziente Medikamentenkonzentration im Bereich des Tumors erreicht, sondern auch die Tumorexogenität und damit Radiosensitivität gewährleistet.
2. Der präoperative Performance Status der Patienten ist meist besser als der postoperative, wodurch aggressivere Therapien eingesetzt werden können.
3. Der präoperative Performance Status kann bei Patienten, welche von einer neoadjuvanten Therapie profitieren, verbessert werden.
4. Durch „Down-Staging“ kann die Möglichkeit einer kompletten Resektion (R-0) verbessert werden.
5. Systemische Mikrometastasen können frühzeitig eliminiert werden.
6. Durch die präoperative Therapie werden Tumorzellen devitalisiert, wodurch das Risiko einer intraoperativen Tumorausbreitung verringert werden soll.
7. Durch die histopathologische Aufarbeitung des Resektionspräparats kann die Effektivität der präoperativen Therapie evaluiert werden.

Wie aus diversen Studien hervorgeht, profitieren komplette Responder (pathologisch komplette Remission) durchaus von der Vorbehandlung, während Non-Responder eine im Vergleich mit ausschließlich chirurgisch behandelten Patienten schlechtere Prognose aufweisen. Daher gilt es in Zukunft, prospektive Marker für das Ansprechen auf Chemo- und/oder Strahlentherapie zu identifizieren und dem Patienten eine „maßgeschneiderte“ tumoradaptierte Therapie anbieten zu können.

5.3.5.1 Strahlentherapie

5.3.5.1.1 Alleinige Strahlentherapie

Verschiedene Phase III-Studien haben gezeigt, dass sowohl prä- als auch postoperativ die kombinierte RCT effektiver ist als die alleinige Strahlentherapie. Nur unter der besonderen Voraussetzung, wenn der Patient keinem multimodalen Therapiemanagement, aus welchem Grund auch immer, zuzuführen ist, kann eine alleinige Strahlentherapie unter nachfolgenden Prämissen erfolgen: Tumor weniger als 10 cm lang, nur lokoregionale Lymphknoten befallen, Ausschluss einer ösophagotrachealen Fistel, kann eine definitive Radiotherapie angesetzt werden. Dabei wird die Teletherapie mit 50-70Gy/4-7 Wochen häufig

mit einer intraluminalen Boost-Dosis kombiniert. In der größten Beobachtungsstudie wird eine 5-Jahresüberlebensrate von 9% berichtet. Eine großangelegte randomisierte Studie in England (Strahlentherapie versus Chirurgie) musste in den 90er Jahren wegen Einbringungsproblemen abgebrochen werden.

5.3.5.1.2 Präoperative (neoadjuvante) Strahlentherapie

Uneinigkeit herrscht noch immer bezüglich der Fraktionierung (konventionelle Fraktionierung versus Hyperfraktionierung) der Strahlendosis, des Strahlenfeldes sowie dem optimalen Zeitpunkt der Operation nach der Bestrahlung. Positive Auswirkungen der Vorbestrahlung auf die Resektabilität sowie die Überlebensrate werden in der Literatur kontrovers behandelt. In keiner kontrollierten, randomisierten Studie erbrachte die neoadjuvante Strahlentherapie einen signifikanten Überlebensvorteil.

5.3.5.1.3 Postoperative (adjuvante) Strahlentherapie

Die vollständige operative Tumorentfernung bleibt im Augenblick die Standardbehandlung für Patienten mit Ösophaguskarzinom. Für eine adjuvante Radiotherapie (Therapie nach R-0 Resektion) gibt es derzeit keine allgemein akzeptierte Vorgangsweise oder Indikation. In einzelnen nicht randomisierten Studien und Kongressberichten werden durch die postoperative Strahlentherapie bei N1 Ösophaguskarzinomen geringe Vorteile für das lokalrezidivfreie Überleben berichtet. Die postoperative Strahlentherapie kann theoretisch entweder adjuvant (also nach R-0 Resektion) oder additiv (wenn Zweifel an der lokalen Radikalität der Operation bestehen, R-1, R-2) angewendet werden, ist aber ohne wissenschaftlich nachgewiesener Effektivität bezüglich Überlebensverbesserung. Für diese Fälle sind die anatomischen Voraussetzungen des retrosternal gelagerten Ersatzorgans günstig, da das Interponat weit vom Strahlenzielgebiet gelegen ist. Die verfügbaren Daten suggerieren, dass möglicherweise die adjuvante Strahlentherapie in Lymphknoten-negativen Patienten zu einer besseren lokalen Tumorkontrolle führt. Ein statistisch belegter lebensverlängernder Effekt nach radikaler Operation konnte wie erwähnt bisher nicht nachgewiesen werden.

5.3.5.2 Chemotherapie

Wie in autoptischen und klinischen Studien gezeigt wurde, existieren in der Mehrzahl der Patienten mit Ösophaguskarzinom bereits okkulte Fernmetastasen, bei knapp 90% resezierter Patienten konnten im Knochenmark von (bei der Thorakotomie) resezierten Rippen Mikrometastasen festgestellt werden. Solche Fernmanifestationen sind nur einer systemischen Therapie zugänglich, sodass man erhoffte, die Überlebenszeit mit zusätzlicher Chemotherapie verlängern zu können.

5.3.5.2.1 Neoadjuvante Chemotherapie

5.3.5.2.1.1 Potentiell resektable Ösophaguskarzinome

Ziel der neoadjuvanten Chemotherapie (bei potentiell kurativ resektablem Ösophaguskarzinom) ist es, allfällig bestehende Mikrometastasen frühzeitig - also präoperativ - zu behandeln. Zwei von 9 vorliegenden randomisierten Studien konnten eine signifikante Verlängerung der medianen Überlebenszeit gegenüber der alleinigen Operation mittels neoadjuvanter Polychemotherapie mit Cisplatin und Etoposid oder Cisplatin und 5-FU nachweisen. Die übrigen diesbezüglichen Studien – mit geringeren Probandenzahlen - stimmen im Wesentlichen darin überein, dass eine komplette Remission oder eine minimale Resterkrankung mittels Chemotherapie in weniger als 10% erreichbar und eine Verlängerung des Überlebens bis dato nicht möglich ist. Die lokoregionale Tumorkontrolle war durch die neoadjuvante CHT bei den meisten Serien nicht erheblich verbesserbar. Wenngleich bei Kok und Law die kurative Resektionsrate nach Polychemotherapie höher war als in der Kontrollgruppe, so stellt die Lokalrezidivrate im weiteren Verlauf eine durch neoadjuvante Chemotherapie kaum beeinflussbare Größe dar.

Die Patienten, deren Tumor auf die Chemotherapie klinisch ansprach (12-58%), überlebten nachvollziehbar länger als Nonresponder bzw. auch signifikant länger als die Kontrollgruppe. Kelsen

veröffentlichte eine randomisierte Studie mit über 440 Patienten mit PEC oder Adenokarzinom ebenfalls ohne signifikanten Erfolg bezüglich des Überlebens. In 19% kam es zu einem klinischen Ansprechen nach Chemotherapie, Komplikationsrate und Letalität waren nach neoadjuvanter Chemotherapie im Vergleich zur Kontrollgruppe (Chirurgie alleine) kaum erhöht.

Die Ergebnisse der bisher größten randomisierten Studie (802 Patienten) wurden Mitte 2002 veröffentlicht und belegen einen signifikanten Überlebensvorteil der Patienten, die vor der Ösophagektomie mit Cisplatin und 5-FU vorbehandelt wurden, ohne, dass das perioperative Risiko durch die Vorbehandlung substantiell erhöht war. An dieser Vorbehandlung werden sich künftige Studien mit kurativem Konzept zu messen haben, da in nächster Zeit keine neuen Ergebnisse randomisierter Studien mit ähnlicher Fallanzahl zu erwarten sind. Leider sind die Ergebnisse dieser Studie stark verzerrt, da 10 % der Studienteilnehmer außerhalb des Protokolls eine Bestrahlungstherapie erhielten.

5.3.5.2.1.2 Lokal fortgeschrittene, potentiell inoperable Ösophaguskarzinome

In der bislang größten neoadjuvanten Studie konnte durch den Einsatz von Cisplatin und 5-FU eine Resektion in 52% von 163 Patienten mit primär inoperablen Ösophaguskarzinom ermöglicht werden, wobei 32% der Patienten komplett reseziert werden konnten (Ancona 1997). Weiters wurde von einem eindrucksvollen medianen OS von 23 Monaten, bei einem 5-Jahresüberleben von 29%, berichtet. Allerdings war die Lokalrezidivrate nach R0-Resektion extrem hoch (85%). Diese Ergebnisse zeigen die Ineffektivität dieser Therapieform in Bezug auf die lokale Kontrolle bei Patienten mit lokal fortgeschrittenen inoperablen Ösophaguskarzinomen.

5.3.5.2.2 Postoperative (adjuvante) Chemotherapie

Die postoperative (adjuvante) Chemotherapie nach kompletter Resektion (R-0) des Ösophaguskarzinoms zeigt aufgrund der bisher vorliegenden Daten keine Verlängerung des krankheitsfreien Überlebens sowie des OS und hat daher außerhalb klinischer Studien keinen Stellenwert.

5.3.5.3 RCT

Während bei alleiniger präoperativer Strahlentherapie kein Einfluss auf Fernmetastasen genommen werden kann und das Problem der neoadjuvanten Chemotherapie die regionale Kontrolle darstellt, liegt nicht zuletzt auch wegen der strahlensensibilisierenden Wirkung verschiedener Zytostatika die Schlussfolgerung nahe, beide Modalitäten präoperativ zu kombinieren.

In einer Studie, in der resektable Ösophaguskarzinome mit einer hyperfraktionierten Radiotherapie in Kombination mit simultaner Chemotherapie (RCT) behandelt und entweder ausbestrahlt oder reseziert wurden, konnte gezeigt werden, dass in der RCT-plus-Ösophagektomie-Gruppe ein signifikanter Vorteil sowohl hinsichtlich des verbesserten Überlebens, als auch des krankheitsfreien Überlebens zu beobachten war. Während in der alleinigen RCT-Gruppe die Ansprechrage für den weiteren Verlauf der Prognose ausschlaggebend war, gab es bei den multimodal vorbehandelten und operierten Patienten keinen Unterschied hinsichtlich eines Lokalrezidives zwischen pathologisch kompletter und partieller Remission. Sehr wohl profitierten auch in der Ösophagektomiegruppe jene Patienten mit pathologisch kompletter Remission bezüglich niedrigerer hämatogener Metastasierungsrate. Diese Ergebnisse sind unabhängig von der histologischen Differenzierung. Die Verbesserung der lokalen Tumorkontrolle ist unabhängig von der präoperativ applizierten Gesamtstrahlendosis. Durch eine höhere Gesamtstrahlendosis oder eine applizierte Brachytherapiedosis kommt es lediglich zu einer Erhöhung der Nebenwirkungen im Normalgewebe, während bei präoperativer RCT mit 30 – 45 Gy keine höheren Nebenwirkungen zu erwarten sind. Prinzipiell unterscheidet man dabei die sequentielle (CHT und RT nacheinander) und die synchrone oder konkurrente Applikationsform (CHT und RT gleichzeitig bzw. überschneidend).

5.3.5.3.1 Kurative Eingriffe

Die Rate an kompletten Remissionen lässt sich mit der kombinierten neoadjuvanten Therapie mit bis zu 20-35% im Vergleich zur alleinigen präoperativen RT oder CHT deutlich verbessern. Eine komplette Remission ist bei den randomisierten Studien mit dem multimodalen Therapieansatz in bis zu 34% erreichbar gewesen, jedoch um den Preis gewisser Toxizität und Erhöhung der postoperativen Morbidität und Letalität.

5.3.5.3.1.1 Potentiell resektable Ösophaguskarzinome

Nur 2 von 8 Phase III Studien zeigten einen Überlebensvorteil. Eine Studie mit 100 inkludierten Patienten mit PEC oder Adenokarzinom ergab einen grenzwertig signifikanten Überlebensvorteil nach neoadjuvanter multimodaler Therapie. Dabei war das Überleben der Responder signifikant länger als in der Kontrollgruppe.

Beim Adenokarzinom war in einer irischen Studie (Walsh) eine komplette Remission bei einem Viertel der Patienten erreichbar sowie eine signifikant längere Überlebensdauer. Allerdings bleibt die Überlebensrate der Kontrollgruppe (nur OP) mit unter 10% nach 3 Jahren weit hinter den publizierten Ergebnissen anderer Arbeitsgruppen zurück. Letztendlich bleibt anhand der vorliegenden Zahlen unklar, ob und - wenn ja - in welcher Form (sequentiell, synchron, welche CHT, Dosis bei RT, RT präoperativ und CHT postoperativ oder umgekehrt, u.s.w) der präoperative multimodale Ansatz verlängertes Überleben ermöglicht.

Da die präoperative RCT das Operationsrisiko in fast allen Serien deutlich erhöht und in diversen Metaanalysen insgesamt keinen Überlebensvorteil bringt, sollte diese Therapieform bei Patienten mit potentiell resektablem Ösophaguskarzinom ausschließlich im Rahmen von Studien durchgeführt werden.

5.3.5.3.1.2 Lokal fortgeschrittene inoperable Ösophaguskarzinome

Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse, sollte die kombinierte RCT ausschließlich Patienten mit lokal fortgeschrittenem inoperablem Ösophaguskarzinom in sehr gutem Allgemeinzustand vorbehalten sein, bei denen eine aggressive Therapie mit nachfolgender Resektion möglich ist. Nach multimodaler Therapie haben 30-40% dieser Patienten die Chance auf eine komplette Resektion. Wegen der nur marginalen Wirksamkeit der Chemotherapie auf die lokoregionale Kontrolle, ist die Radiotherapie essentiell für diese Patienten. Die nachfolgende Hochrisiko-Chirurgie in Kombination mit innovativen Therapieprotokollen sollte ausschließlich in spezialisierten Zentren durchgeführt werden.

PALLIATION:

Durch den Einsatz einer Kombinationschemotherapie lassen sich bei Patienten mit metastasiertem Ösophaguskarzinom höhere Remissionsraten als mit einer Monochemotherapie erzielen, wobei sich aber kein Einfluss auf das OS ableiten lässt und diese Therapieform nur für jüngere Patienten in gutem Allgemeinzustand empfohlen werden kann. Eine Doppelkombination aus einem Platin (vorzugsweise Oxaliplatin) in Kombination mit einem Fluoropyrimidin (vorzugsweise Capecitabin) ist derzeit internationaler Standard und das Backbone der Behandlungsstrategie. Paclitaxel-haltige Kombinationsregime sowie die Kombinationen mit Irinotecan und Cisplatin sollten aufgrund der vorliegenden ermutigenden preliminären Resultate weiterhin in klinischen Studien evaluiert werden, wobei ambulante Therapiekonzepte im Gegensatz zu stationären Therapiekonzepten favorisiert werden.

In der Palliativsituation hat sich die kombinierte RCT im Vergleich zur alleinigen RT als effektiver erwiesen.

5.3.6 NACHSORGE

Für die Nachsorge gelten die für eine onkologische Ambulanz allgemeingültigen Regeln mit entsprechenden Routineuntersuchungen. Da die therapeutischen Möglichkeiten beim Tumorrezidiv beschränkt sind, dient die onkologische Nachsorge in erster Linie der Qualitätskontrolle. Selbstverständlich ist sie auch im Rahmen kontrollierter Studien erforderlich.

Die sogenannte funktionelle Nachsorge ermöglicht eine frühzeitige Erkennung und Behandlung korrigierbarer Operationsfolgen und diätetischer Fehlentwicklungen.

Onkologischer Nachsorge-Plan (Medizinische Universität Wien)

Untersuchung n. x Monaten	3	6	9	12	15	18	21	24	30	36	42	48	54	60
Anamnese, Klin. Unters.	x	x	X	x	x	x	x	x	x	X	X	x	x	x
Labor, ev. TU-Marker*	x	x	X	x	x	x	x	x	x	X	X	x	x	x
CT Hals bis Becken	x	x	X	x		x		x	x	X	X	x	x	x
Endoskopie (nach Barrett Ca)				x				x		X		x		x
HNO (nach PEC)				x				x		X		x		x
Bronchoskopie (nach PEC)				x				x		X		x		x

Tumormarker: AdenoCa: CEA, CA 19-9; PEC: CYFRA, SCC

5.3.7 STRAHLENTHERAPIE DES MAGENKARZINOMS

In der kurativen Behandlung des Magenkarzinoms wird die Strahlentherapie derzeit gemäß den internationalen Leitlinien postoperativ als Radiochemotherapie bei bestimmten Risikosituationen eingesetzt (S3-Leitlinie 2011, ESMO 2014, NCCN 2016). Weiters ist die Strahlentherapie etabliert in der palliativen Behandlung zur Symptomkontrolle.

Eine präoperative Radiochemotherapie wird derzeit in Studien evaluiert und kommt routinemäßig nicht zum Einsatz. Hier testet die sehr gut aufgebaute TOPGEAR-Studie die perioperative Chemotherapie mit ECF (MAGIC-Protokoll) in Kombination mit prä-operativer Bestrahlungstherapie bei Patienten mit resektablem Magenkarzinom. Die Ergebnisse dieser Studie werden innerhalb der nächsten Jahre erwartet und Aufschluss über den Einfluss der Bestrahlungstherapie bei der Behandlung von lokalem Magenkrebs geben. Auch eine definitive Radiochemotherapie wird routinemäßig nicht angewendet.

5.3.7.1 Postoperative Radiochemotherapie des Magenkarzinoms

In der kurativen Behandlung des Magenkarzinoms kommt in erster Linie eine perioperative Chemotherapie zur Anwendung. Ist jedoch präoperativ keine Chemotherapie durchgeführt worden und besteht ein erhöhtes Rezidivrisiko wird eine postoperative Radiochemotherapie entsprechend dem Intergroup 0116 Protokoll empfohlen (Macdonald 2001, Smalley 2012). Als Risikofaktoren gelten: weniger als 15 histopathologisch untersuchte Lymphknoten, T3/4 N0, jedes T N+. Die Behandlung beginnt mit einem Zyklus Chemotherapie mit 5-FU 425 mg/m² KOF kontinuierliche Infusion Tag 1-5 sowie Leucovorin Bolus 20 mg/m² KOF Tag 1-5, am Tag 28 beginnt die konkomitanten Radiochemotherapie, die Bestrahlung erfolgt mit 45-50 Gy und einer Fraktionsdosis von 1,8 Gy. Bei R1-Resektion kann eine höhere Dosis als Boost in dem betroffenen Areal appliziert werden. Das Zielgebiet ist die Tumorregion, die regionalen Lymphknotenregionen, sowie ein Areal von 2cm über den longitudinalen Resektionsrand hinaus. Eingeschlossen werden die Lymphknoten perigastrisch, am Truncus coeliacus, lokal paraaortal, splenisch, hepatoduodenal, hepatoportal, und pancreaticoduodenal. Während der ersten 4 und der letzten 3 Tage der Strahlentherapie wird konkomitant eine Chemotherapie mit 5-FU 400 mg/m² KOF kontinuierliche Infusion sowie Leucovorin Bolus 20 mg/m² KOF appliziert. 28 Tage nach Beendigung der Radiotherapie wird die postoperative Behandlung mit 2 weiteren Zyklen Chemotherapie in einem Abstand von 28 Tagen, bestehend aus 5-FU 425 mg/m² KOF kontinuierliche Infusion über 5 Tage sowie Leucovorin Bolus 20 mg/m² KOF über 5 Tage abgeschlossen. Ist eine D2 Lymphadenektomie durchgeführt worden wird eine postoperative Radiotherapie derzeit nicht empfohlen. Eine randomisiert kontrollierte Studie konnte jedoch für die Subgruppe der Lymphknoten positiver Magenkarzinome ein verbessertes krankheitsfreies Überleben durch postoperative Radiochemotherapie zeigen (ARTIST 2012).

5.3.7.2 Präoperative Radiochemotherapie des Magenkarzinoms

In der kurativen Therapie des Magenkarzinoms außerhalb des gastroösophagealen Übergangs wird die präoperative Radiochemotherapie bisher nicht routinemäßig eingesetzt. Wenn ein Magenkarzinom im lokalsierten Stadium nicht resektabel ist, jedoch nach Tumorverkleinerung eine Resektion möglich erscheint, kann eine präoperative Radiochemotherapie überlegt werden. Verwendet wird eine Dosis von 45 Gy bei 1,8 Gy Fraktionsdosis. Die Zielgebietsdefinition erfasst Tumorausdehnung und zugehörige Lymphknotenregionen entsprechend dem involvierten Magenabschnitt. Empfohlen wird die Konturierung entsprechend der europäischen Leitlinie zur neoadjuvanten Radiotherapie des Magenkarzinoms (EORTC 2009).

5.3.7.3 Definitive Radiochemotherapie des Magenkarzinoms

Eine definitive Radiochemotherapie wird routinemäßig nicht angewendet. Wenn ein Magenkarzinom im lokalsierten Stadium nicht resektabel oder operabel ist kann eine definitive Radiochemotherapie überlegt werden. Die Behandlung erfolgt mit einer Dosis von 45 Gy bei 1,8 Gy je Fraktion. Das Zielgebiet umfasst den gesamten Magen, eine allfällige perigastrische Tumorausdehnung, bei proximalen Karzinomen

zusätzlich 5 cm distaler Ösophagus, bei distalen Karzinomen zusätzlich 5 cm proximales Duodenum, sowie regionale Lymphknoten Regionen (gastrisch, am Truncus coeliacus, Leberpforte, gastroduodenal, suprapankreatisch, retropancreaticoduodenal). Konkomitant erfolgt eine Chemotherapie mit 5-FU 300 mg/m² KOF kontinuierliche Infusion täglich Mo-Fr an Strahlentherapietagen und Paclitaxel 45 mg/m² KOF 5 x in wöchentlichen Intervallen.

5.3.7.4 Palliative Radio-/chemotherapie des Magenkarzinoms

Bei rezidivierenden Tumorblutungen aus Magenkarzinomen, bei tumorbedingtem Schmerz sowie tumorbedingter Obstruktion kann eine Palliation durch Radiochemotherapie oder Radiotherapie erreicht werden. Verwendet wird eine Dosis von 30-45 Gy mit einer Dosis je Fraktion von 2-3 Gy. Als konkomitante Chemotherapie kann 5-FU, Capecitabin, Cisplatin und Paclitaxel verwendet werden.

5.3.8 STRAHLENTHERAPIE DES ÖSOPHAGUSKARZINOMS

Die Strahlentherapie wird in der kurativen Behandlung des Ösophaguskarzinoms als präoperative sowie als definitive Therapie verwendet (ESMO 2013, NCCN 2016). In der palliativen Behandlung steht mit der Strahlentherapie eine etablierte und effiziente Therapieform zur Verfügung. Eine postoperative Strahlentherapie ist routinemäßig nicht vorgesehen.

5.3.8.1 Präoperative Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms

Mit der CROSS Studie (Van Hagen 2012) und bestätigt durch die Langzeitdaten (Shapiro 2015) wurde gezeigt, dass bei Adeno- und Plattenepithelkarzinomen des Ösophagus und des ösophagogastralen Überganges mittels einer präoperativen Radiochemotherapie und nachfolgender Resektion im Vergleich zu einer alleinigen Resektion nach einem medianen Follow-up von 45 Monaten eine signifikante Verbesserung des 5-Jahres Gesamtüberleben erreicht wird. Im Langzeit-Follow-up (median 84,1 Monate) zeigt sich in der Gruppe der präoperativ behandelten Patienten ein medianes Überleben von 81,6 Monaten (Plattenepithelkarzinom) und 43,2 Monaten (Adenokarzinome) während nach alleiniger Resektion 21,1 Monate (Plattenepithelkarzinom) und 27,1 Monate (Adenokarzinome) erreicht werden. In einer rezenten Metaanalyse mit insgesamt 4.188 Patienten zeigt sich ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Gesamtmortalität durch eine Hinzunahme einer präoperativen Radiochemotherapie (Sjoquist 2011). Die Hazard-Ratio war sowohl für Plattenepithelkarzinome (0,8) als für Adenokarzinome (0,75) erniedrigt.

In den europäischen Leitlinien besteht eine Empfehlung zur präoperativen Radiochemotherapie bei Adenokarzinomen ab dem Stadium T1-2N1 sowie T3-4 jedes N als gleichwertige Option zur perioperativen Chemotherapie. Für Plattenepithelkarzinome gilt eine präoperative Radiochemotherapie ab einem Stadium T3-4 jedes N als Standard (ESMO 2013). Behandelt wird mit einer Dosis von 41,4-45 Gy und einer Fraktionsdosis von 1,8 – 2 Gy. Als konkomitante Chemotherapie kann Cisplatin/5-FU, Paclitaxel/Carboplatin, FOLFOX oder Irinotecan/Cisplatin verwendet werden. Das Bestrahlungsvolumen umfasst die Tumor- und Lymphknotenausdehnung mit einem Abstand von 4 cm nach proximal und distal (3 cm nach distal bei Ausdehnung des Tumors in den Magen) sowie 2 cm radial.

5.3.8.2 Definitive Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms

Besteht ein lokalisiertes, potenziell kurables Tumorstadium, ist aber eine kurative Resektion nicht möglich oder gewünscht (technisch, relevante Begleitmorbidität, cervikaler Tumorsitz) wird eine definitive Radiochemotherapie empfohlen. Behandelt wird mit einer Dosis von mindestens 50 Gy bei einer Fraktionsdosis von 1,8 – 2 Gy. In der USA gilt eine Dosis von 50 Gy als Standard für die definitive Radiochemotherapie des Ösophaguskarzinoms, in Teilen Europas sowie in Japan wird eine Dosis bis 60 Gy empfohlen. Konkomitant wird eine Chemotherapie mit Cisplatin/5-FU, Paclitaxel/Carboplatin oder FOLFOX appliziert. (Conroy 2014, Herskovic 1992, Van Hagen 2012)

5.3.8.3 Postoperative Radiotherapie des Ösophaguskarzinoms

Standardmäßig besteht keine Indikation für eine postoperative Radiotherapie nach R0-Resektion eines Ösophaguskarzinoms. Nach inkompletten Resektionen (R1, R2) kann eine postoperative Radiochemotherapie überlegt werden, falls präoperativ eine Radiochemotherapie nicht erfolgt ist. Verwendet wird eine Dosis von 45-50,4 Gy bei 1,8-2 Gy Fraktionsdosis sowie eine konkomitante Chemotherapie mit Cisplatin und 5-FU/Capecitabin.

5.3.8.4 Palliative Radio(chemo)therapie des Ösophaguskarzinoms

Bei tumorbedingtem Schmerz, Blutungen der Tumoroberfläche sowie tumorbedingter Ösophagusstenose kann eine Radio(chemo)therapie zur Symptomkontrolle genutzt werden. Appliziert wird eine Dosis von 30-40 Gy bei Fraktionsdosen von 2-3 Gy. Konkomitant kann eine Chemotherapie mit

5-FU, Capecitabin und Cisplatin erfolgen. Bei maligner Ösophagusstenose kann mittels single-shot Brachytherapie eine längerfristige Schluckpalliation erreicht werden, wenn ein Restlumen sondierbar ist (Homs 2004).

6 ERLÄUTERUNGEN

keine

7 ÄNDERUNGEN

Datum	Version	Änderung
03.08.2016	01	Erstellung, erste Freigabe
10.11.2018	02	Änderungen Pkt 5.1; 5.2.1 – 5.2.4; 5.2.4.2.1

8 LITERATUR, LINKS

Bang YJ1, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, et al.

Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastro-oesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial.

Lancet. 376(9742):687-97, 2010.

Bonenkamp JJ, Hermans J, Sasako M, van de Velde CJ, Welvaart K, Songun I, Meyer S, Plukker JT, Van Elk P, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H; Dutch Gastric Cancer Group.

Extended lymph-node dissection for gastric cancer. N Engl J Med. 1999; 340 (12):908-14.

Borrmann R.: Geschwülste des Magens . In: Henke F.U., Lubarsch O. (ed.): Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie. Bd IV/1, Springer, Berlin-Heidelberg, 1926

Boku T., Nakane Y., Minoura T., Takada H., Yamamura M., Hioki K., Yamamoto M.: Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. Br.J.Surg. 77:436-439,1990

Celen O, Yildirim E, Berberoglu U.

Prognostic impact of positive lymph node ratio in gastric carcinoma. J Surg Oncol. 2007; 96(2):95-101.

Cuschieri A, Weeden S, Fielding J, Bancewicz J, Craven J, Joypaul V, Sydes M, Fayers P.

Patient survival after D1 and D2 resections for gastric cancer: long-term results of the MRC randomized surgical trial. Surgical Co-operative Group. Br J Cancer. 1999; 79(9-10):1522-30.

Dold U., Hermanek P., Höffken K., Sack H.; Praktische Tumortherapie. Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 1993

Degliuli M, Sasako M, Calgaro M, Garino M, Rebecchi F, Mineccia M, Scaglione D, Andreone D, Ponti A, Calvo F; Italian Gastric Cancer Study Group.

Morbidity and mortality after D1 and D2 gastrectomy for cancer: interim analysis of the Italian Gastric Cancer Study Group (IGCSG) randomised surgical trial. Eur J Surg Oncol. 2004; 30(3):303-8.

Dent D.M., Madden M.V., Price S.K.: Randomised comparison of R1 and R2 gastrectomy for gastric carcinoma. Surg. Gynecol. Obstet 170:488-494, 1990

Fuchs CS1, Tomasek J2, Yong CJ3, Dumitru F4, Passalacqua R5, Goswami C6, et al
Ramucirumab monotherapy for previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (REGARD): an international, randomised, multicentre, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 383(9911):31-9, 2014.

Gall F.P.: Histologie- und stadiengerechte Chirurgie beim Magenkarzinom. In: Gall F.P., Hermanek P.,

Hartgrink HH, van de Velde CJ, Putter H, Bonenkamp JJ, Klein Kranenbarg E, Songun I, Welvaart K, van Krieken JH, Meijer S, Plukker JT, van Elk PJ, Obertop H, Gouma DJ, van Lanschot JJ, Taat CW, de Graaf PW, von Meyenfeldt MF, Tilanus H, Sasako M.

Extended lymph node dissection for gastric cancer: who may benefit? Final results of the randomized Dutch gastric cancer group trial. *J Clin Oncol*. 2004 Jun 1;22(11):2069-77.

Hermanek P.: Magenkarzinom - Typing, Grading, Staging. In: Gall F.P., Hermanek P., Hornig D.: (eds.): Magenkarzinom. Epidemiologie, Pathologie, Therapie, Nachsorge. Bd2: Fortschritte in der Chirurgie. Zuckerschwendt, München-Bern-San Francisco, p36,1986

Hermanek P.; Schnellschnittuntersuchung, Leistungsfähigkeit, Indikation. *Chir. Praxis*. 34:375,1985

Hermanek P., Sobin L.H.: TNM-classification of malignant tumors. Springer, Berlin - Heidelberg - New York - Tokyo, 1987

Hornig D. (eds): Magenkarzinom. Epidemiologie, Pathologie, Therapie und Nachsorge. Bd2: Fortschritte in der Chirurgie. Zuckerschwendt, München-Bern-Wien-San Francisco. pp 80-89, 1986

Hundahl SA, Phillips JL, Menck HR.

The National Cancer Data Base Report on poor survival of U.S. gastric carcinoma patients treated with gastrectomy: Fifth Edition American Joint Committee on Cancer staging, proximal disease, and the "different disease" hypothesis. *Cancer*. 2000; 88:921-32.

Iveson T1, Donehower RC2, Davidenko I3, Tjulandin S4, Deptala A5, Harrison M6, et al.
Rilotumumab in combination with epirubicin, cisplatin, and capecitabine as first-line treatment for gastric or oesophagogastric junction adenocarcinoma: an open-label, dose de-escalation phase 1b study and a double-blind, randomised phase 2 study.
Lancet Oncol. 2014;15(9):1007-18.

Jatzko G., Lisborg P., Klimpfinger M.: Extended lymphadenectomy for early gastric cancer. *Jap.J.Clin.Oncol* 22:26-29,1992

Klimpfinger M.: Pathologische Klassifikation im Magenkarzinom. *Acta chir. Austr.* 25 (Fb):13-17,1993

Lauren P.: The two histological main types of gastric carcinoma. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 64:31-49,1965

Lighdale C., Botet J., Brennan M.: Endoscopic ultrasonography compared to computerized tomography for preoperative staging of gastric cancer. *Gastrointest. Endoscop.* 67:1181-1188,1989

Lordick F1, Kang YK, Chung HC, Salman P, Oh SC, Bodoky G, et al.

Capecitabine and cisplatin with or without cetuximab for patients with previously untreated advanced gastric cancer (EXPAND): a randomised, open-label phase 3 trial.
Lancet Oncol. 2013; 14(6):490-9.

Nishi M., Nakajima T., Kajitani T.: The Japanese research society for gastric cancer - the general rules for gastric cancer study and an analysis of treatment results based on the rules. In: Preece P.E., Cuschieri A., Wellwood J.M. (eds.): *Cancer of the stomach*. Grune u. Stratton, New York. pp 107-121,1986

Noguchi Y., Imada T., Masumoto A.: Radical surgery for gastric cancer: A review of the Japanese experience. *Cancer* 64:2053-2062,1989

Marchet A, Mocellin S, Ambrosi A, Morgagni P, Garcea D, Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, Minicozzi A, Natalini G, De Santis F, Baiocchi L, Coniglio A, Nitti D; Italian Research Group for Gastric Cancer (IRGGC).

The ratio between metastatic and examined lymph nodes (N ratio) is an independent prognostic factor in gastric cancer regardless of the type of lymphadenectomy: results from an Italian multicentric study in 1853 patients. *Ann Surg.* 2007; 245(4):543-52.

Maruyama K., Gunven P., Okabayashi K., Sasako M., Kinoshita T.: Lymph node metastases of gastric cancer. *Ann. Surg.* 210:596-602, 1989

Murahami Z. (ed.): *Early cancer. Gann Monograph on Cancer Research 11.* University of Tokyo Press, 1971

Ohtsu A1, Ajani JA, Bai YX, Bang YJ, Chung HC, Pan HM, et al.
Everolimus for previously treated advanced gastric cancer: results of the randomized, double-blind, phase III GRANITE-1 study.
J Clin Oncol. 2013; 31(31):3935-43.

Ohtsu A1, Shah MA, Van Cutsem E, Rha SY, Sawaki A, Park SR, et al.
Bevacizumab in combination with chemotherapy as first-line therapy in advanced gastric cancer: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III study.
J Clin Oncol. 29(30):3968-76, 2011.

Okines AF1, Ashley SE, Cunningham D, Oates J, Turner A, Webb J, et al.
Epirubicin, oxaliplatin, and capecitabine with or without panitumumab for advanced esophagogastric cancer: dose-finding study for the prospective multicenter, randomized, phase II/III REAL-3 trial.
J Clin Oncol. 2010; 28(25):3945-50.

Pacelli F., Doglietto G.B., Bellantone R., Alfieri S., Sagadari A., Crucitti F.: Extensive versus limited lymph node dissection for gastric cancer: a comparative study of 320 patients. *Br.J.Surg.* 80:1153-1156, 1993

Smola M.G, Rosen H, ACO-Consensus Bericht Magenkarzinom 1995

Shiu M.H., Perotti M., Brennan M.F.: Adenocarcinoma of the stomach. A multivariate analysis of clinical, pathological and treatment factors. *Hepatogastroenterology* 36:7-12, 1989

Siewert J.R., Böttcher K., Roder J.D., Busch R., Hermanek P., Meyer H.J. and the German Carcinoma Study group. Prognostic relevance of systemic lymph node dissection in gastric carcinoma. *Br.J.Surg.* 80:1015-1018, 1993

Siewert JR, Stein HJ.
Classification of adenocarcinoma of the oesophagogastric junction. *Br J Surg.* 1998;85 (11):1457-9.

Wilke H1, Muro K2, Van Cutsem E3, Oh SC4, Bodoky G5, Shimada Y6, et al.
Ramucirumab plus paclitaxel versus placebo plus paclitaxel in patients with previously treated advanced gastric or gastro-oesophageal junction adenocarcinoma (RAINBOW): a double-blind, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 15(11):1224-35, 2014.

Watanabe H., Jass I.R., Sobin L.H.: *Histologic Typing of oesophageal and gastric tumors. International Histological Classification of Tumours No. 18.* WHO, Springer, Geneva, Berlin-Heidelberg-New York, 1989

Literatur zu Kapitel Medikamentöse Therapie beim metastasierten und local inoperablen Magenkarzinom:

1. Wagner AD et al.: Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;1 (ursprünglich publiziert in 2005;2:CD004064. doi:10.1002/14651858: CD004064.pub2.)
2. Glimelius B et al.: Randomized comparison between chemotherapy plus best supportive care with best supportive care in advanced gastric cancer. *Ann Oncol* 1997;8(2):1–6
3. Van Cutsem E et al.: Phase III study of docetaxel and cisplatin plus fluorouracil compared with cisplatin as first-line therapy for advanced gastric cancer: a report of the V325 study group. *J Clin Oncol* 2006;24(31):4991–4997

4. Webb A et al.: Randomized trial comparing epirubicin, cisplatin, and fluorouracil versus fluorouracil, doxorubicin, and methotrexate in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 1997;15(1):261–267
5. Sumpter K et al.: Report of two protocol planned interim analyses in a randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric cancer receiving ECF. *Br J Cancer* 2005;92(11):1976–1983
6. Cunningham D et al.: Randomised multicentre phase III study comparing capecitabine with fluorouracil and oxaliplatin with cisplatin in patients with advanced oesophagogastric (OG) cancer: The REAL 2 trial (abstract). *J Clin Oncol* 2006; 24(18S;Suppl.v.20. Juni):LBA4017 (Abstract online erhältlich unter www.asco.org, Stand 4. April 2007)
7. Cullinan SA et al.: A comparison of three chemotherapeutic regimens in the treatment of advanced pancreatic and gastric carcinoma. Fluorouracil vs fluorouracil and doxorubicin vs fluorouracil, doxorubicin, and mitomycin. *JAMA* 1985;253(14):2061–2067
8. Wils JA et al.: Sequential high-dose methotrexate and fluorouracil combined with doxorubicin – a step ahead in the treatment of advanced gastric cancer: a trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cooperative Group. *J Clin Oncol* 1991;9(5):827–831
9. Kelsen D et al.: FAMTX versus etoposide, doxorubicin, and cisplatin: a random assignment trial in gastric cancer. *J Clin Oncol* 1992;10(4):541–548
10. Vanhoefler U et al.: Final results of a randomized phase III trial of sequential high-dose methotrexate, fluorouracil, and doxorubicin versus etoposide, leucovorin, and fluorouracil versus infusional fluorouracil and cisplatin in advanced gastric cancer: A trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Gastrointestinal Tract Cancer Cooperative Group. *J Clin Oncol* 2000;18(14):2648–2657
11. Ross P et al.: Prospective randomized trial comparing mitomycin, cisplatin, and protracted venous-infusion fluorouracil (PVI 5-FU) With epirubicin, cisplatin, and PVI 5-FU in advanced esophagogastric cancer. *J Clin Oncol* 2002;20(8):1996–2004
12. Giordano KF et al.: Docetaxel and capecitabine in patients with metastatic adenocarcinoma of the stomach and gastroesophageal junction: a phase II study from the North Central Cancer Treatment Group. *Ann Oncol* 2006;17(4):652–656
13. Kim JG et al.: Phase II Study of Docetaxel and Capecitabine in Patients with Metastatic or Recurrent Gastric Cancer. *Oncology* 2005;68(2–3):190–195
14. Chun JH et al.: Weekly docetaxel in combination with capecitabine in patients with metastatic gastric cancer. *Am J Clin Oncol* 2005;28(2):188–194
15. Park YH et al.: A phase II study of capecitabine and docetaxel combination chemotherapy in patients with advanced gastric cancer. *Br J Cancer* 2004;90(7):1329–1333
16. Ajani JA et al.: CPT-11 plus cisplatin in patients with advanced, untreated gastric or gastroesophageal junction carcinoma: results of a phase II study. *Cancer* 2002;94(3):641–646
17. Bouche O et al.: Randomized multicenter phase II trial of a biweekly regimen of fluorouracil and leucovorin (LV5FU2), LV5FU2 plus cisplatin, or LV5FU2 plus irinotecan in patients with previously untreated metastatic gastric cancer: a Federation Francophone de Cancerologie Digestive Group Study--FFCD 9803. *J Clin Oncol* 2004;22(21):4319–4328
18. Wöll E et al.: Oxaliplatin and irinotecan chemotherapy in advanced gastric cancer. Final results of a multicenter phase II trial (abstract). *J Clin Oncol* 2006;24(18S;Suppl.v.20. Juni):LBA4070 (Abstract online erhältlich unter www.asco.org, Stand: 4. April 2007)
19. Al-Batran S et al.: A randomized phase III trial in patients with advanced adenocarcinoma of the stomach receiving first-line chemotherapy with fluorouracil, leucovorin and oxaliplatin (FLO) versus

- fluorouracil, leucovorin and cisplatin (FLP) (abstract). J Clin Oncol 2006;24(18S;Suppl.v.20. Juni):LBA4016
(Abstract online erhältlich unter www.asco.org, Stand: 4. April 2007)
20. Sadighi S et al.: Quality of life in patients with advanced gastric cancer: a randomized trial comparing docetaxel, cisplatin, 5-FU (TCF) with epirubicin, cisplatin, 5-FU (ECF). BMC Cancer 2006;6:274
 21. Shah MA et al.: Multicenter phase II study of irinotecan, cisplatin, and bevacizumab in patients with metastatic gastric or gastroesophageal junction adenocarcinoma. J Clin Oncol 2006;24(33):5201–5206
 22. Pinto C et al.: Phase II study of cetuximab plus FOLFIRI as first-line treatment in patients with unresectable/metastatic gastric or gastroesophageal junction (GEJ) adenocarcinoma (FOLCETUX study): Preliminary results (abstract). J Clin Oncol 2006;24(18S;Suppl.v.20. Juni):LBA4031 (Abstract online erhältlich unter www.asco.org, Stand: 4. April 2007)
 23. Cunningham D et al.: Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. N Engl J Med 2006;355(1):11–20
 24. Ychou M et al.: Phase III preliminary results of preoperative fluorouracil (F) and cisplatin (P) versus surgery alone in adenocarcinoma of the stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC 94012-FFCD 9703 trial (abstract). J Clin Oncol 2006;24(18S;Suppl.v.20. Juni):LBA4026
(Abstract online erhältlich unter www.asco.org, Stand: 4. April 2007)
 25. Hermans J et al.: Adjuvant therapy after curative resection for gastric cancer: meta-analysis of randomized trials. J Clin Oncol 1993;11(8):1441–1447
 26. Earle CC, Maroun JA: Adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer in non-Asian patients: revisiting a meta-analysis of randomised trials. Eur J Cancer 1999;35(7):1059–1064
 27. Mari E et al.: Efficacy of adjuvant chemotherapy after curative resection for gastric cancer: a meta-analysis of published randomised trials. A study of the GISCAD (Gruppo Italiano per lo Studio dei Carcinomi dell'Apparato Digerente). Ann Oncol 2000;11(7):837–843
 28. Panzini I et al.: Adjuvant chemotherapy in gastric cancer: a meta-analysis of randomized trials and a comparison with previous meta-analyses. Tumori 2002;88(1):21–27
 29. Cascinu S et al.: High risk radically resected gastric cancer patients do not benefit of an adjuvant cisplatin containing regimen (abstract). J Clin Oncol 2005;23(16S;Suppl.v.1.Juni):4023
(Abstract online erhältlich unter www.asco.org, Stand: 4. April 2007)
 30. Macdonald JS et al.: Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. N Engl J Med 2001;345(10):725–730
 31. Sakamoto J et al.: Adjuvant chemotherapy with tegafur/uracil (UFT) for gastric cancer. A meta-analysis of centrally randomized clinical trials (abstract). J Clin Oncol 2006;24(18S;Suppl.v.20. Juni):LBA4033
(Abstract online erhältlich unter www.asco.org, Stand: 4. April 2007)
 32. Sasako M, et al.: Randomized phase III trial comparing S-1 monotherapy versus surgery alone for stage II/III gastric cancer patients (pts) after curative D2 gastrectomy (ACT-GC-study) (abstract). 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium Orlando, Florida. Proceedings #8. Online zugänglich unter www.asco.org, Stand: 8. Mai 2007)

Literatur zu Ösophaguskarzinom:

- [1] Akiyama, H.: Surgery for carcinoma of the esophagus. Curr.Probl.Surg. Vol. XVII, 1980
- [2] Anderson LL, Lad TE (1982) Autopsy findings in squamous-cell carcinoma of the esophagus. Cancer 50:1587
- [3] Becker, H.D.: Esophageal cancer, early disease: diagnosis and current treatment. World.J.Surg. 18 (1994) 331
- [4] Ell C., May A., Gossner L., Pech O., Gunter E., Mayer G. et al.: Endoscopic mucosal resection of early cancer and high-grade dysplasia in Barrett's esophagus. Gastroenterology 118 (2000):670
- [5] Franceschi, S.: Role of nutrition in the aethiology of esophageal cancer in developed countries. Endoscopy 25 (1993) Suppl. 613
- [6] Hermann, M., Pridun N., Eckersberger F., Roka R.: Thorakoskopische Ösophagektomie: Technik, erste Erfahrung und kritische Bewertung. ACA 2 (1994) 113
- [7] Kelsen, D.B.: Chemotherapy of esophageal cancer. In: Roth J.A., Ruckdeschel J.C., Weisenburger T.H. (eds.): Thoracic oncology. W.B.Saunders, Philadelphia - London - Toronto - Montreal - Sydney - Tokyo, 1989
- [8] Newaishy G.A., Read G.A., Duncan W., Kerr G.R.: Results of radical radiotherapy of squamous cell carcinoma of the esophagus. Clin Radiol 33 (1982):347
- [9] Nygaard K., Hagen S., Hansen H.S., Hatlevoll R. 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 16 (1992):1104
- [10] Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party: Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a Randomised controlled trial. Lancet 359 (2002):1727
- [11] Orringer, M.B., Sloan, H.: Substernal gastric bypass of the excluded thoracic esophagus for palliation of esophageal carcinoma. J.thorac.cardiovasc.Surg. 70 (1975) 836
- [12] O'Sullivan G.C., Sheehan D., Clarke A., Stuart R. et al.: Micrometastases in esophagogastric cancer: high detection rate in resected rib segments. Gastroenterology 116 (1999):543
- [13] Siewert, J.R., Hölscher A.H. (eds.): Disease of the esophagus. Springer, Berlin - Heidelberg - New York - London - Paris - Tokyo, 1988
- [14] Siewert, J.R., Bartels E., Bollschweiler E., Dittler H.J., Hölscher A.H., Roder J.D.: Plattenepithelcarcinom des Ösophagus. Chirurg 63 (1992):693
- [15] Siewert J.R., Stein H.J.: Classification of carcinoma of the esophagogastric junction. Br J Surg 85 (1998):1457
- [16] Siewert J.R., Stein H.J.: Adenocarcinoma of the esophagogastric junction: Classification, pathology and extent of resection. Dis Esoph 9 (1996):173
- [17] Skinner, D.B.: En-bloc-resection for neoplasms of the esophagus and cardia. J.thorac.cardiovasc. Surg. 85 (1983) 59
- [18] Munoz, N.: Epidemiological aspects of esophageal cancer. Endoscopy 25 (1993) Suppl. 609

- [19] Hermanek, P., Henson E., Hutter R.V.P., Sobin L.H., editors: TNM Supplement 1993. New York Springer 1993
- [20] Watanabe, H.: Plattenepithelcarcinom des Ösophagus. Chirurg 63 (1992) 689
- [21] Wenzl, E., Niederle B., Bischof G., Längle F., Riegler M., Cosentini E.: Chirurgische Therapie beim Plattenepithel des Ösophagus. ACA 2 (1994) 72
- [22] Wenzl E., Friedl. J. Adjuvante Therapie des Ösophaguskarzinoms. In: Aktuelle medikamentöse Therapie maligner Erkrankungen in Österreich. (Hrsg.: Ch. Zielinski)
- [23] Wenzl.E. (Hrsg.): Karzinome des Ösophagus und Hypopharynx, Diagnose - Therapie - Rehabilitation. ACO-Schwerpunktsymposium: 7.-9. September 2000, St. Veit/Glan, Kärnten. Acta Chir Austriaca (Suppl); 2000
- [24] WHO Histological typing of esophageal and gastric tumours, in Watanabe H., Jass J.R., Sobin LH: International histological classification of tumours. Springer, Berlin - Heidelberg - New York - London - Paris - Tokyo -Hong Kong 1990
- [25] Wittekind CH, Wagner G. TNM Klassifikation maligner Tumoren. 5th Auflage 1997, Springer Verlag
- [26] Zacherl J., Jakesz R.: Stand der chirurgischen Studien in der Onkologie, Teil 1. Chirurg 71 (2000):646
- [27] Sur RK; Levin CV; Donde B; Sharma V; Miszczyk L; Nag S: Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced oesophageal carcinoma – an International Atomic Energy Agency study: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 May 1; 53 (1): 127-33
- [28] Yasumasa Nishimura, M.D.; Minoru Suzuki, M.D.; Kiyoshi Nakamtsu, M.D.; Shuichi Kanamori, M.D.; Yukonobu Yagyu, M.D. and Hironori Shigeoka, M.D.: Prospective Trial of Concurrent Chemoradiotherapy with Protracted Infusion of 5-Fluorouracil and Cisplatin for T4 Esophageal Cancer with or without Fistula; : Int.J.Rad.Oncology Biol.Phys. Vol.53, No. 1, pp 134-139, 2002
- [29] Jong H.Kim, M.D., Ph.D.; Eun K.Choi, M.D., Ph.D.; Sung B.Kim, M.D., Ph.D.; Seung I.Park, M.D., Ph.D.; Donkg K.Kim, M.D.; Ho Y.Song, M.D., Ph.D.; Hwoon Y. Jung, M.D.; and Young I.Min, M.D., Ph.D., Preoperative Hyperfractionated Radiotherapy with Concurrent Chemotherapy in Resectable Esophageal Cancer:: Int.J.Radiation Oncology Biol.Phys., Vol.50, No.1, pp.1-12, 2001
- [30] H.D. Kogelnik, M.Kopp, F.Sedlmayer; Strahlentherapie beim Oesophaguskarziom: in Stadards in der Chirurgie 2000 – H.W.Waclawiczek, O.Boeckl (Hrsg.); Zuckschwerdt Verlag Münschen-Bern-Wien-New York
- [31] Seitz J.F., Francois E., Ollivier J.M, Rougier P., Roussel A., Toma C. et la FNCLCC. Standards, options et recommandations pour la prise en charge des patients atteints de cancer de l'oesophage. In Standards, Options & Recommandations. Cancers Digestifs, Vol 2, FNCLCC Arnette Blackwell. Paris. 1995: pp 1-37 et FNCLCC ed. CD Rom, John Libbey Sur RK; Levin CV; Donde B; Sharma V; Miszczyk L; Nag S: Prospective randomized trial of HDR brachytherapy as a sole modality in palliation of advanced oesophageal carcinoma – an International Atomic Energy Agency study: Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002 May 1; 53 (1): 127-33
- [32] Banki F, Mason RJ, DeMeester SR, Hagen JA, Balaji NS, Crookes PF, Bremner CG, Peters JH, DeMeester TR. (2002) Vagal-sparing Esophagectomy: a more physiologic alternative. Ann Surg 236: 324-335
- [33] Brown LM, Devesa SS (2002) Epidemiologic trends in esophageal and gastric cancer in the United States. Surg Oncol Clin N Am 11: 235-256
- [34] Burmeister BH, Smithers BM, GebSKI V, Fitzgerald L, Simes RJ, Devitt P, Ackland S, Gotley DC, Joseph D, Millar J, North J, Walpole ET, Denham JW (2005) Surgery alone versus chemoradiotherapy followed by surgery for resectable cancer of the esophagus: a randomised controlled phase III trial. Lancet Oncol 6: 659-668

[35] Fujita H, Kakegawa T, Yamana H, Sueyoshi S, Hikita S, Mine T, Tanaka Y, Ishikawa H, Shirouzu K, Mori K, Inoue Y, Tanabe HY, Kiyokawa K, Tai Y, Inutsuka H (1999) Total esophagectomy versus proximal esophagectomy for esophageal cancer at the cervicothoracic junction. *World J Surg* 23: 486-491

[36] Langer FB, Wenzl E, Prager G, Salat A, Miholic J, Mang T, Zacherl J (2005) Management of postoperative esophageal leaks with the Polyflex self-expanding covered plastic stent. *Ann Thorac Surg* 79: 398-403

[37] Logas WG, el-Baz N, el-Ganzouri A, Cullen M, Staren E, Faber LP, Ivankovich AD (1987) Continuous thoracic epidural analgesia for postoperative pain relief following thoracotomy: a randomized prospective study. *Anesthesiology* 67: 787-791

[38] Luketich JD, Alvelo-Rivera M, Buenaventura PO, Christie NA, McCaughan JS, Litle VR, Schauer PR, Close JM, Fernando HC (2003) Minimally invasive esophagectomy: outcomes in 222 patients. *Ann Surg* 238: 486-494

[39] Kelley DJ, Wolf R, Shaha AR (1995) Impact of clinicopathologic parameters on patient survival in carcinoma of the cervical esophagus. *Am J Surg* 170: 427-431

[40] Medical Research Council Oesophageal Cancer Working Party (2002) Surgical resection with or without preoperative chemotherapy in oesophageal cancer: a randomised controlled trial. *Lancet* 359: 1727-1733

[41] Mooney MM (2005) Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy for esophageal adenocarcinoma. *J Surg Oncol* 92: 230-238 [42] Nguyen NT, Gelfand D, Stevens CM, Chalifoux S, Chang K, Nguyen P, Luketich JD (2004) Current status of minimally invasive esophagectomy. *Minerva Chir* 59: 437-446

[43] Paul S, Bueno R (2003) Section IV: Complications following esophagectomy: Early detection, treatment, and prevention. *Sem Thorac Cardiovasc Surg* 15: 210-215

[44] Sato N, Koeda K, Ikeda K, Kimura Y, Aoki K, Iwaya T, Akiyama Y, Ishida K, Saito K, Endo S (2002) Randomized Study of the benefits of preoperative corticosteroid administration on the postoperative morbidity and cytokine response in patients undergoing surgery for esophageal cancer. *Ann Surg* 236: 184-190

[45] Schneider B, Bigenzahn W, End A, Denk DM, Klepetko W (2003) External vocal fold medialization in patients with recurrent nerve paralysis following cardiothoracic surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 23: 477-483

[46] Siewert JR, Feith M, Stein HJ (2005) Biologic and clinical variations of adenocarcinoma at the esophago-gastric junction: relevance of a topographic-anatomic subclassification. *J Surg Oncol* 90: 139-146

[47] Stahl M, Stuschke M, Lehman N, Meyer HJ, Walz MK, Seeber S, Klump B, Budach W, Teichmann R, Schmitt M, Schmitt G, Franke C, Wilke H (2005) *J Clin Oncol* 23: 2310-2317

[48] Stein HJ, Feith M, Mueller J, Werner M, Siewert JR (2000) Limited resection for early adenocarcinoma in Barrett's esophagus. *Ann Surg* 232: 733-742

[49] Stein HJ, Brücher B, Sendler A, Siewert JR (2001) Esophageal cancer: patient evaluation and pre-treatment staging. *Surg Oncol* 10: 103-111

[50] Von Dossow V, Welte M, Zaune U, Martin E, Walter M, Ruckert J, Kox WJ, Spies CD (2001) Thoracic epidural anesthesia combined with general anesthesia: the preferred anesthetic technique for thoracic surgery. *Anesth Analg* 92: 848-854

[51] von Rahden BH, Stein HJ (2005) Staging and treatment of advanced esophageal cancer. *Curr Opin Gastroenterol* 21: 472-477

Literatur zu Kapitel Endoskopische Therapie von Frühmagenkarzinomen und Frühkarzinomen des Ösophagus

1. Ancona E, Rampado S, Cassaro M et al. Prediction of lymph node status in superficial esophageal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2008 Nov;15(11):3278-88.
2. Barbour AP, Jones M, Brown I, et al. Risk stratification for early esophageal adenocarcinoma: analysis of lymphatic spread and prognostic factors. *Ann Surg Oncol* 2010; 17:2494.
3. Behrens A, May A, Gossner L et al. Curative treatment for high-grade intraepithelial neoplasia in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2005; 37: 999-1005.
4. Bergman JJ, Zhang YM, He S, et al. Outcomes from a prospective trial of endoscopic radiofrequency ablation of early squamous cell neoplasia of the esophagus. *Gastrointest Endosc* 2011; 74:1181.
5. Fujita H, Sueyoshi S, Yamana H, et al. Optimum treatment strategy for superficial esophageal cancer: endoscopic mucosal resection versus radical esophagectomy. *World J Surg*. 2001 Apr;25(4):424-31.
6. Ganz RA, Overholt BF, Sharma VK, et al. Circumferential ablation of Barrett's esophagus that contains highgrade dysplasia: a U.S. Multicenter Registry. *Gastrointest Endosc* 2008; 68:35.
7. Gotoda T. Endoscopic resection of early gastric cancer: the Japanese perspective. *Curr Opin Gastroenterol*. 2006 Sep;22(5):561-9.
8. Greenwald BD, Dumot JA, Abrams JA, et al. Endoscopic spray cryotherapy for esophageal cancer: safety and efficacy. *Gastrointest Endosc* 2010; 71:686.
9. Hölscher AH, Bollschweiler E, Schröder W, et al. Prognostic impact of upper, middle, and lower third mucosal or submucosal infiltration in early esophageal cancer. *Ann Surg* 2011; 254:802.
10. Kato M, Nishida T, Yamamoto K, et al. Scheduled endoscopic surveillance controls secondary cancer after curative endoscopic resection for early gastric cancer: a multicentre retrospective cohort study by Osaka University ESD study group. *Gut* 2013; 62:1425.
11. Kunisaki C, Akiyama H, Nomura M, et al. Significance of long-term follow-up of early gastric cancer. *Ann Surg* 83. *Oncol* 2006; 13:363.
12. Lian J, Chen S, Zhang Y. A meta-analysis of endoscopic submucosal dissection and EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc*. 2012 Oct;76(4):763-70.
13. Liu L, Hofstetter WL, Rashid A, et al. Significance of the depth of tumor invasion and lymph node metastasis in superficially invasive (T1) esophageal adenocarcinoma. *Am J Surg Pathol* 2005; 29:1079.
14. Maehara Y, Orita H, Okuyama T, et al. Predictors of lymph node metastasis in early gastric cancer. *Br J Surg* 1992; 79:245.
15. Nagano H, Ohyama S, Fukunaga T, et al. Indications for gastrectomy after incomplete EMR for early gastric cancer. *Gastric Cancer* 2005; 8:149.
16. Nagami Y, Machida H, Shiba M et al. Clinical efficacy of endoscopic submucosal dissection for adenocarcinomas of the esophagogastric junction. *Endosc Int Open* 2014; 02: E15-E20.
17. Neuhaus H, Terheggen G, Rutz EM et al. Endoscopic submucosal dissection plus radiofrequency ablation of neoplastic Barrett's esophagus. *Endoscopy* 2012; 44: 1105-1113.
18. Oka S, Tanaka S, Kaneko I, et al. Advantage of endoscopic submucosal dissection compared with EMR for early gastric cancer. *Gastrointest Endosc* 2006; 64:877.
19. Okada K, Fujisaki J, Yoshida T, et al. Long-term outcomes of endoscopic submucosal dissection for undifferentiated-type early gastric cancer. *Endoscopy* 2012; 44:122.
20. Overholt BF, Panjehpour M, Halberg DL. Photodynamic therapy for Barrett's esophagus with dysplasia and/or early stage carcinoma: long-term results. *Gastrointest Endosc* 2003; 58:183.

21. Park YM, Cho E, Kang HY, et al. The effectiveness and safety of endoscopic submucosal dissection compared with endoscopic mucosal resection for early gastric cancer: a systematic review and metaanalysis. *Surg Endosc.* 2011 Aug;25(8):2666-77.
22. Pech O, May A, Manner H et al. Long-term efficacy and safety of endoscopic resection for patients with mucosal adenocarcinoma of the esophagus. *Gastroenterology.* 2014 Mar;146(3):652-660.e1.
23. Phoa KN, van Vilsteren FG, Weusten BL, et al. Radiofrequency ablation vs endoscopic surveillance for patients with Barrett esophagus and low-grade dysplasia: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014 Mar 26;311(12):1209-17.
24. Shaheen NJ, Sharma P, Overholt BF, et al. Radiofrequency ablation in Barrett's esophagus with dysplasia. *N Engl J Med.* 2009 May 28;360(22):2277-88.
25. Soetikno R, Kaltenbach T, Yeh R, et al. Endoscopic mucosal resection for early cancers of the upper gastrointestinal tract. *J Clin Oncol* 2005; 23:4490.
26. Van Laethem JL, Jagodzinski R, Peny MO, et al. Argon plasma coagulation in the treatment of Barrett's high grade dysplasia and in situ adenocarcinoma. *Endoscopy* 2001; 33:257.
27. Vieth M, Ell C, Gossner L et al. Histological analysis of endoscopic resection specimens from 326 patients with Barrett's esophagus and early neoplasia. *Endoscopy* 2004; 36: 776-781.
28. Yamashina T, Ishihara R, Nagai K, et al. Long-term outcome and metastatic risk after endoscopic resection of superficial esophageal squamous cell carcinoma. *Am J Gastroenterol* 2013; 108:544.

Literatur zu Stahlerapie des Magenkarzinoms

1. Ajani JA, Winter K, Okawara GS et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol* 2006;24:3953-8.
2. Kim MM, Rana V, Janjan NA et al. Clinical benefit of palliative radiation therapy in advanced gastric cancer. *Acta Oncol* 2008; 47: 421-7
3. Lee J, Lim do H, Kim S, et al. Phase III trial comparing capecitabine plus cisplatin versus capecitabine plus cisplatin with concurrent capecitabine radiotherapy in completely resected gastric cancer with D2 lymph node dissection: the ARTIST trial. *J Clin Oncol* 2012; 30:268.
4. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med* 2001; 345: 725-30
5. Matzinger O, Gerber E, Bernstein Z et al. EORTC-ROG expert opinion: radiotherapy volume and treatment guidelines for neoadjuvant radiation of adenocarcinomas of the gastroesophageal junction and the stomach. *Radiother Oncol* 2009; 92:164-75
6. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T et al. German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer". *Z Gastroenterol* 2011; 49: 461-531
7. Moehler M, Baltin CT, Ebert M et al. International comparison of the German evidence-based S3-guidelines on the diagnosis and multimodal treatment of early and locally advanced gastric cancer, including adenocarcinoma of the lower esophagus. *Gastric Cancer* 2015; 18: 550-63
8. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Gastric Cancers, Version 1.2016, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/gastric.pdf
9. Park SH, Sohn TS, Lee J, et al. Phase III Trial to Compare Adjuvant Chemotherapy With Capecitabine and Cisplatin Versus Concurrent Chemoradiotherapy in Gastric Cancer: Final Report of the Adjuvant

Chemoradiotherapy in Stomach Tumors Trial, Including Survival and Subset Analyses. *J Clin Oncol* 2015; 33: 3130. [ARTIST]

10. Smalley SR, Benedetti JK, Haller DG et al. Updated analysis of SWOG-directed intergroup study 0116: a phase III trial of adjuvant radiochemotherapy versus observation after curative gastric cancer resection. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2327-33
11. Waddell T, Verheij M, Allum et al. Gastric cancer: ESMO-ESSO-ESTRO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 2014; 110: 189-94

Literatur zu Stahlerotherapie des Ösophaguskarzinoms

1. Conroy T, Galais MP, Raoul JL et al. Definitive chemoradiotherapy with FOLFOX versus fluorouracil and cisplatin in patients with oesophageal cancer (PRODIGE5/ACCORD17): final results of a randomised, phase 2/3 trial. *Lancet Oncol* 2014 ; 15: 305-14
2. Herskovic A, Martz K, Al-Sarraf M, et al. Combined chemotherapy and radiotherapy compared with radiotherapy alone in patients with cancer of the esophagus. *N Engl J Med* 1992; 326: 1593-1598.
3. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomised trial. *Lancet*. 2004; 364: 1497-504.
4. Moehler M, Al-Batran SE, Andus T et al. German S3-guideline "Diagnosis and treatment of esophagogastric cancer". *Z Gastroenterol* 2011; 49: 461-531
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines®): Esophageal and Esophagogastric Junction Cancers, Version 1.2016, http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/esophageal.pdf
6. Ronellenfitsch U et al: Preoperative chemo(radio) therapy versus primary surgery for gastroesophageal adenocarcinoma: systematic review with meta-analysis combining individual patient and aggregate data. *Eur J Cancer* 2013; 49: 3149-3158
7. Shapiro J, van Lanschot JJ, Hulshof MC et al. Neoadjuvant chemoradiotherapy plus surgery versus surgery alone for oesophageal or junctional cancer (CROSS): long-term results of a randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1090-8
8. Sjoquist KM et al: Survival after neoadjuvant chemotherapy or chemoradiotherapy for resectable oesophageal carcinoma: an updated metaanalysis. *Lancet Oncol* 2011; 12: 681-692
9. Stahl M et al, ESMO Guidelines Working Group: Oesophageal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 2013; 24: 51-56
10. Van Hagen P et al: Preoperative chemoradiotherapy for esophageal or junctional cancer. *N Engl J Med* 2012; 366: 2074-2084